

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7696997号
(P7696997)

(45)発行日 令和7年6月23日(2025.6.23)

(24)登録日 令和7年6月13日(2025.6.13)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D 223/16 (2006.01)		C 0 7 D 223/16	B C S P
A 6 1 K 31/55 (2006.01)		A 6 1 K 31/55	
C 0 7 D 217/06 (2006.01)		C 0 7 D 217/06	
A 6 1 K 31/496(2006.01)		A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 217/04 (2006.01)		C 0 7 D 217/04	
請求項の数 40 (全205頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2023-511590(P2023-511590)	(73)特許権者	523050276
(86)(22)出願日	令和3年8月12日(2021.8.12)		ミネルヴァ ニューロサイエンシズ, イ
(65)公表番号	特表2023-537630(P2023-537630		ンコーポレーテッド
	A)		アメリカ合衆国 0 1 8 0 3 マサチュー
(43)公表日	令和5年9月4日(2023.9.4)		セッツ州, バーリントン, ディストリク
(86)国際出願番号	PCT/US2021/045720		ト アヴェニュー 1 5 0 0
(87)国際公開番号	WO2022/036080	(74)代理人	100092783
(87)国際公開日	令和4年2月17日(2022.2.17)		弁理士 小林 浩
審査請求日	令和6年8月13日(2024.8.13)	(74)代理人	100120134
(31)優先権主張番号	63/066,064		弁理士 大森 規雄
(32)優先日	令和2年8月14日(2020.8.14)	(74)代理人	100153693
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 岩田 耕一
早期審査対象出願		(72)発明者	ラスリンガー, レミー
			スイス連邦 1 2 0 4 ジュネーヴ, リュ
			ー ド ティール 3
		最終頁に続く	

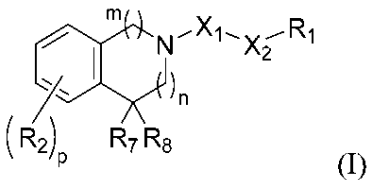
(54)【発明の名称】 シグマリガンド化合物としての縮合アザ環およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物：

【化1】



またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩

(式中、

X₁は、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-$ であり；

X₂は、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-$ であり；

R₁は、 $-OH$ 、 $-C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3\sim C$

6 シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1～6 個のヘテロ原子を含む 5～12 員ヘテロアリール、N、O、および S から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 5～14 員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されており；

R_2 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1～6 個のヘテロ原子を含む 5～12 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 5～14 員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の R_6 で場合により置換されており；

各 R_3 は、独立して、H、またはメチルであり；

各 R_4 は、独立して、H、またはメチルであり；

各 R_5 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または N、O、および S から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 5～14 員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ で場合により置換されており；

各 R_6 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または N、O、および S から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 5～14 員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ で場合により置換されており；

R_7 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R_8 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

m は 1 であり；

n は 2 であり；

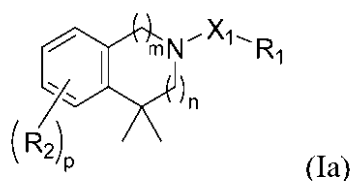
p は 1 であり；

各 q は、独立して、1、2、3、または 4 である）。

【請求項 2】

式 (I a) の化合物：

【化 2】



またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩

(式中、

X_1 は、非存在、 $(CR_3R_4)_q$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-C(O)O-$ であり；

R_1 は、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、またはシクロアルキルは、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されており；

R_2 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 N 、 O 、および S から選択される 1～6 個のヘテロ原子を含む 5～12 員ヘテロアリール、または N 、 O 、および S から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 5～14 員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の R_6 で場合により置換されており；

各 R_3 は、独立して、 H であり；

各 R_4 は、独立して、 H であり；

各 R_5 は、独立して、 OH 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されており；

各 R_6 は、独立して、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または N 、 O 、および S から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 5～14 員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されている）

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X_1 が、 $(CR_3R_4)_q$ 、 $-C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

X_1 が非存在である、請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

X_2 が、 $(CR_3R_4)_q$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ である、請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

X_2 が非存在である、請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R_1 が OH である、請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、またはシクロアルキルが、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されている、請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物もし

10

20

30

40

50

くは薬学的に許容される塩。

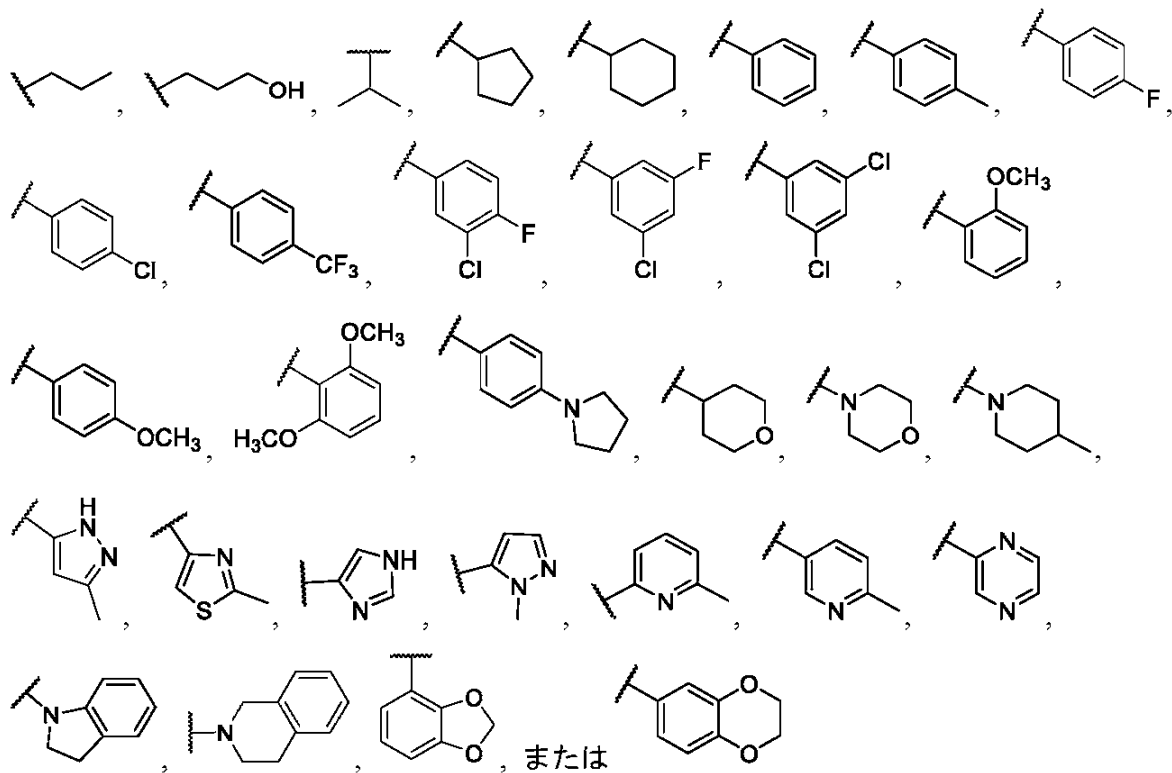
【請求項 9】

R₁が、C₆～C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数のR₅で場合により置換されている、請求項1に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R₁が、OH、メチル、

【化 3】

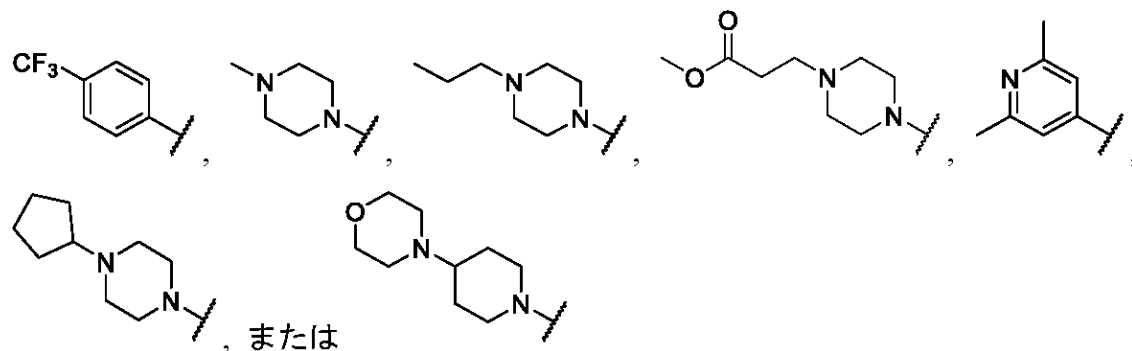


である、請求項1に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R₂が、

【化 4】



である、請求項1に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R₅がOHまたはハロゲンである、請求項1に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項13】

R₅が、C₁～C₆アルキルである、請求項1に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項14】

R₅が、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシル、またはC₃～C₆シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項15】

R₆が、C₁～C₆アルキルである、請求項1に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項16】

R₆が、C₁～C₆ハロアルキル、またはC₃～C₆シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

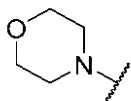
【請求項17】

R₆が、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記ヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の—C(O)OC₁～C₆アルキルで場合により置換されている、請求項1に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項18】

R₆が

【化5】



である、請求項1に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

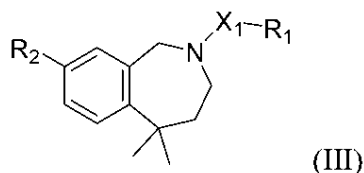
【請求項19】

R₇およびR₈がそれぞれメチルである、請求項1に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項20】

前記化合物が、式(III)の化合物：

【化6】



である、請求項1に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項21】

前記化合物が、

10

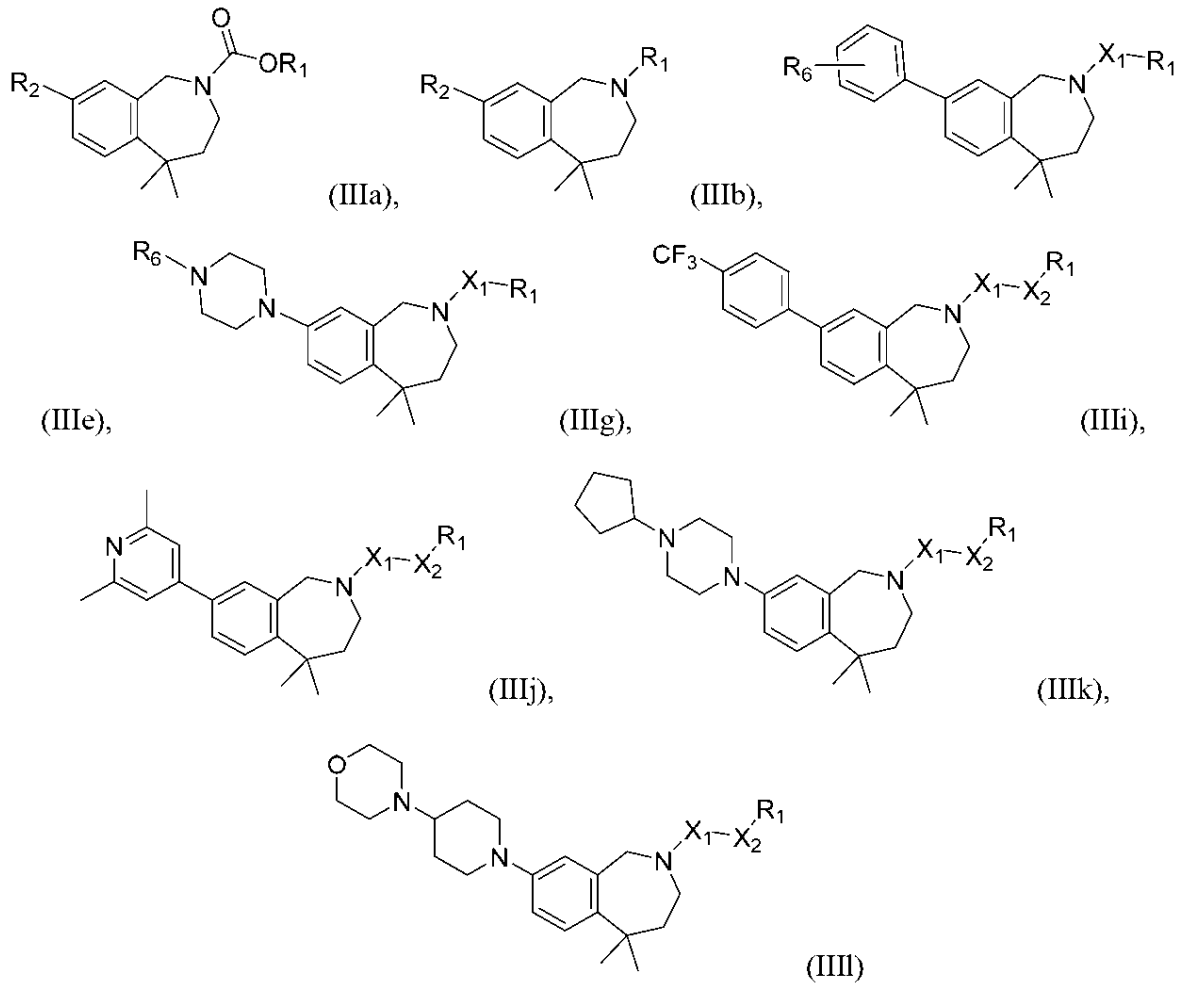
20

30

40

50

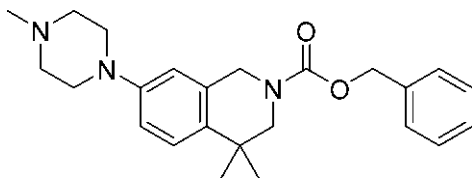
【化 7】



のいずれかである、請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

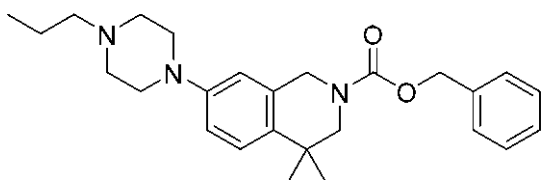
【請求項 2 2】

【化 8】



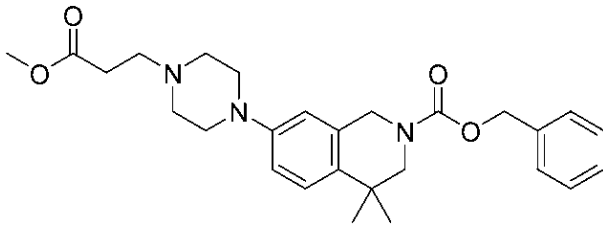
ベンジル 4, 4-ジメチル-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート；

【化 9】



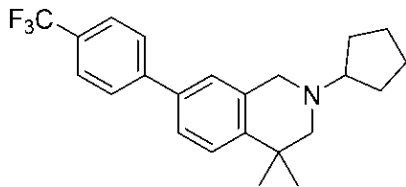
ベンジル 4, 4-ジメチル-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート；

ロイソキノリン-2 (1H) カルボキシレート；
【化10】



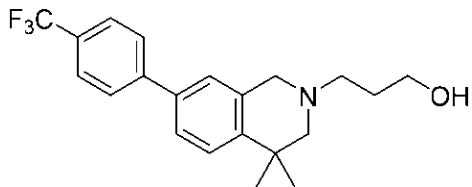
10

ベンジル 7-(4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート；
【化11】



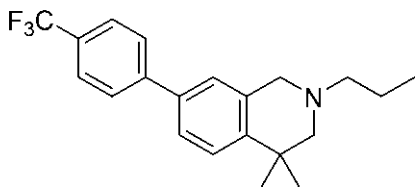
20

2-シクロペンチル-4,4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；
【化12】



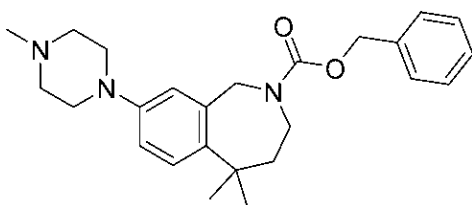
30

3-(4,4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) プロパン-1-オール；
【化13】



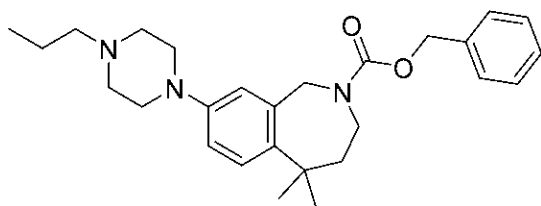
40

4,4-ジメチル-2-プロピル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；
【化14】



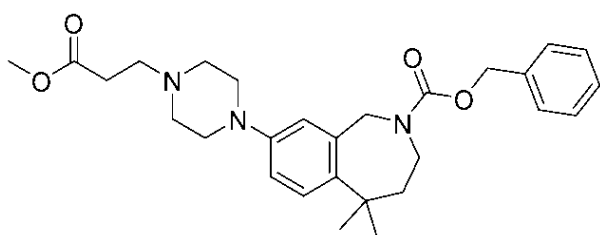
50

ベンジル 5, 5-ジメチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート;
【化15】



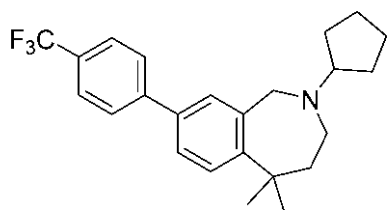
10

ベンジル 5, 5-ジメチル-8-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート;
【化16】



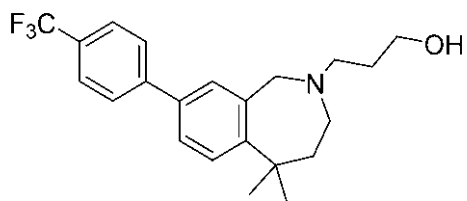
20

ベンジル 8-(4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル)-5, 5-ジメチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート;
【化17】



30

2-シクロペンチル 5, 5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン;
【化18】

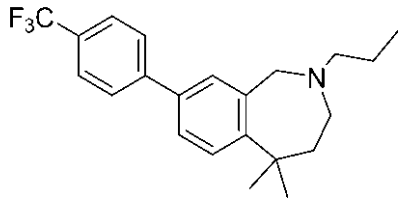


40

3-(5, 5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)プロパン-1-オール;
【化19】

50

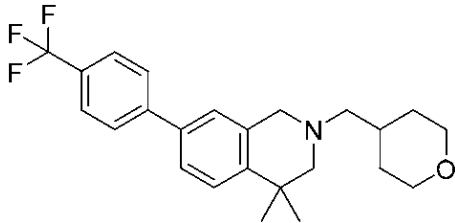
【化 19】



5,5-ジメチル-2-プロピル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン;

10

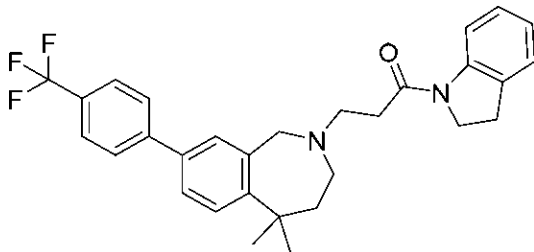
【化 20】



4,4-ジメチル-2-((テトラヒドロ-2-ピラン-4-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン;

20

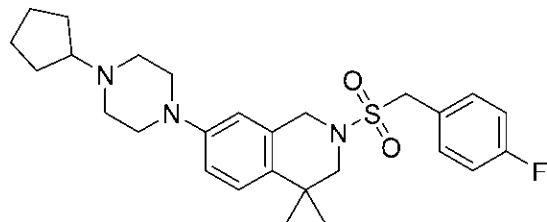
【化 21】



30

3-(5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)-1-(インドリン-1-イル)プロパン-1-オン;

【化 22】

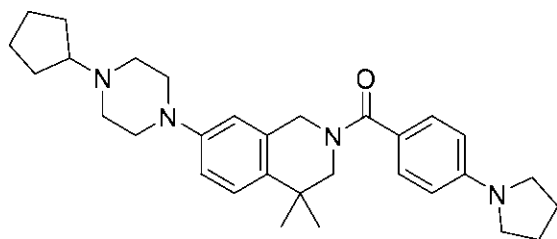


40

7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-2-((4-フルオロベンジル)スルホニル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン;

50

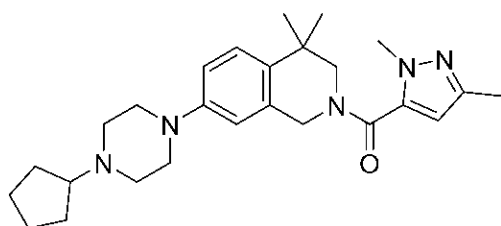
【化 2 3】



(7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)メタノン;

10

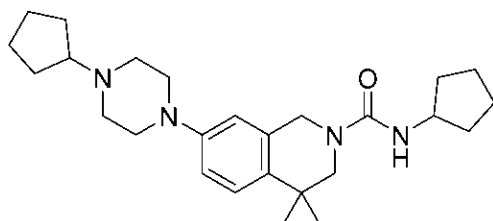
【化 2 4】



20

(7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノン;

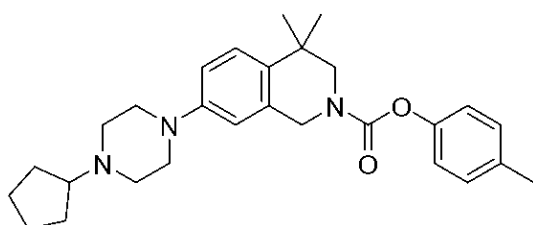
【化 2 5】



30

N-シクロペンチル-7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド;

【化 2 6】

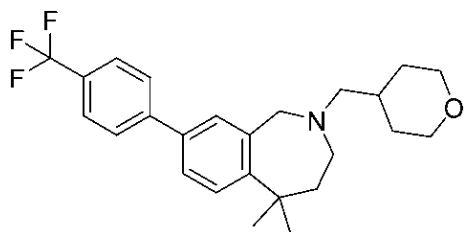


40

p-トリル 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート;

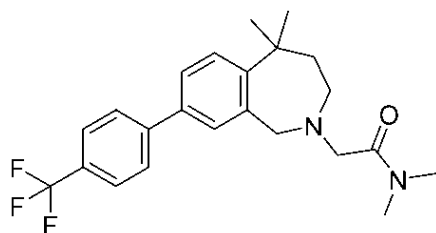
50

【化 27】



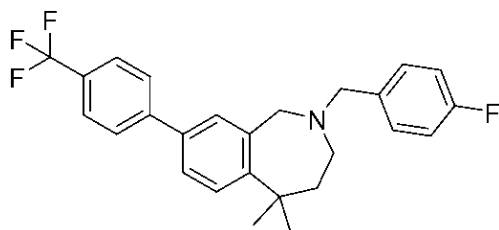
5,5-ジメチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピン;

【化 28】



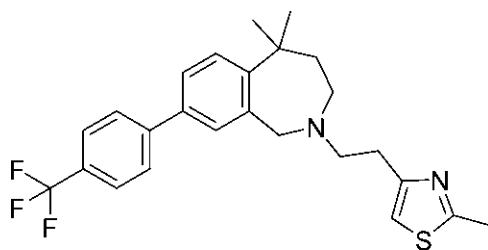
2-((5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド;

【化 29】



2-((4-フルオロベンジル)-5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピン;

【化 30】



4-((2-((5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-イル)エチル)-2-メチルチアゾール;

10

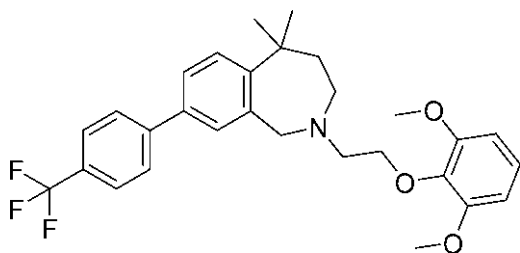
20

30

40

50

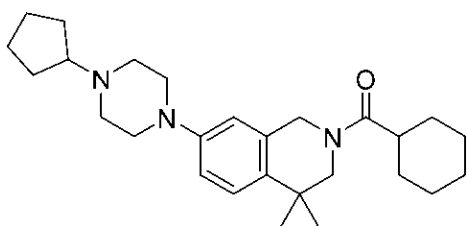
【化 3 1】



10

2-(2-(2,6-ジメトキシフェノキシ)エチル)-5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン；

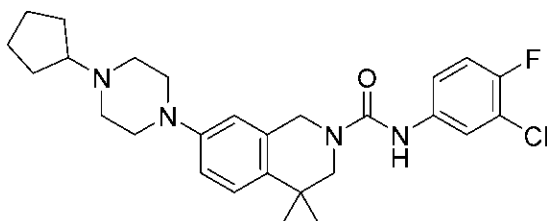
【化 3 2】



20

シクロヘキシル(7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン；

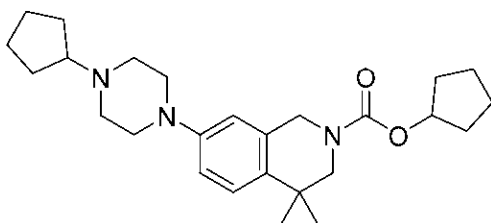
【化 3 3】



30

N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド；

【化 3 4】

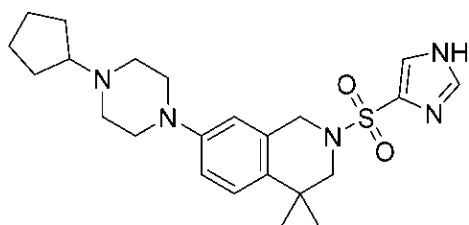


40

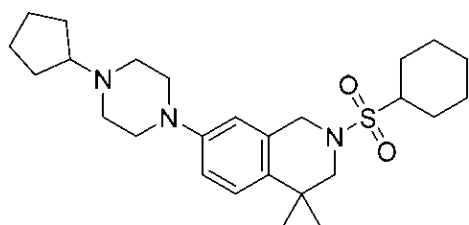
シクロペンチル7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート；

50

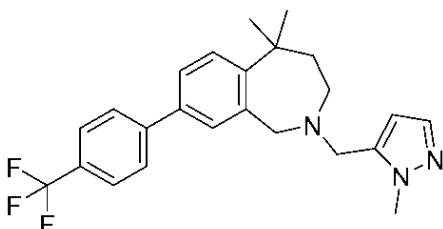
【化 3 5】



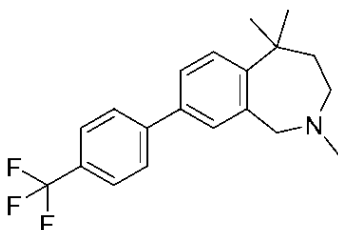
2 - ((1 H - イミダゾール - 4 - イル) スルホニル) - 7 - (4 - シクロペンチルピペラジン - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン ;
【化 3 6】



2 - (シクロヘキシルスルホニル) - 7 - (4 - シクロペンチルピペラジン - 1 - イル)
- 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン ;
【化 3 7】



5 , 5 - ジメチル - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) - 8 -
(4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベン
ゾ [c] アゼピン ;
【化 3 8】



2 , 5 , 5 - トリメチル - 8 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 3 , 4 ,
5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン ;

10

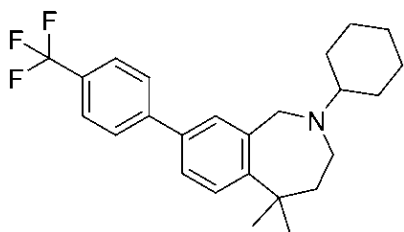
20

30

40

50

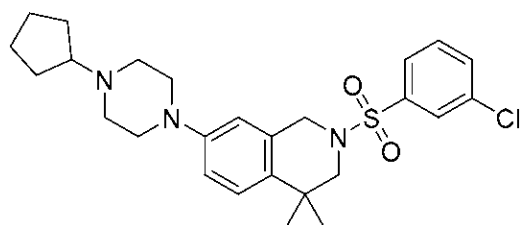
【化 3 9】



2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-8-(シクロヘキシル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン；

10

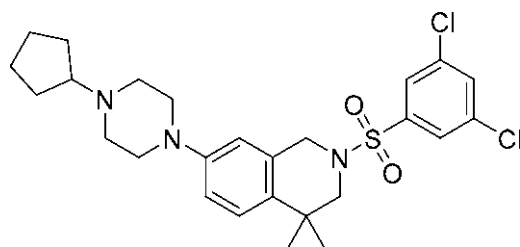
【化 4 0】



20

2-(3-クロロフェニル)スルホニル)-7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；

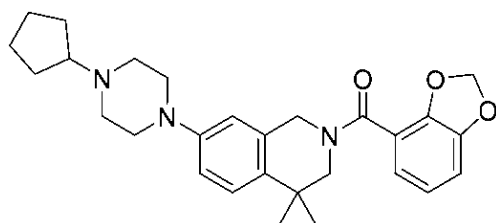
【化 4 1】



30

7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-2-(3,5-ジクロロフェニル)スルホニル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；

【化 4 2】

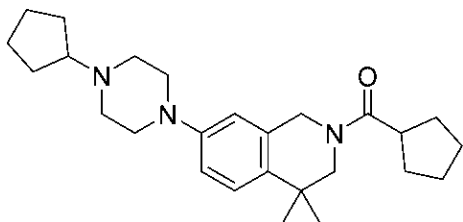


40

ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル(7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン；

50

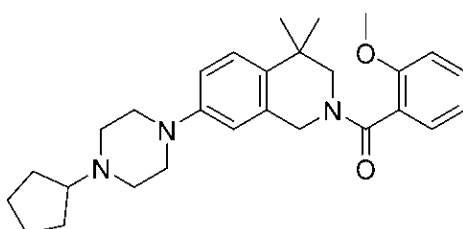
【化 4 3】



シクロペンチル（7－（4－シクロペンチルピペラジン－1－イル）－4，4－ジメチル－3，4－ジヒドロイソキノリン－2（1H）－イル）メタノン；

10

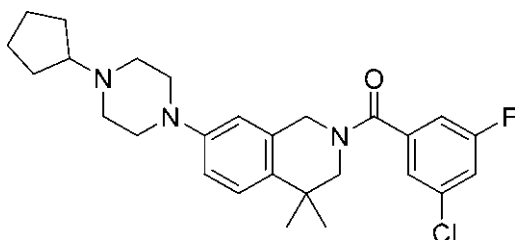
【化 4 4】



（7－（4－シクロペンチルピペラジン－1－イル）－4，4－ジメチル－3，4－ジヒドロイソキノリン－2（1H）－イル）（2－メトキシフェニル）メタノン；

20

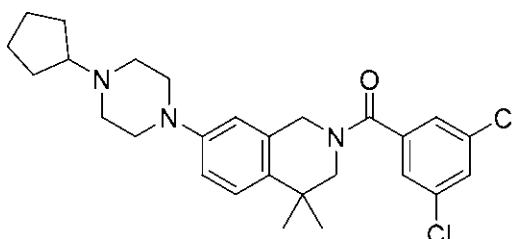
【化 4 5】



（3－クロロ－5－フルオロフェニル）（7－（4－シクロペンチルピペラジン－1－イル）－4，4－ジメチル－3，4－ジヒドロイソキノリン－2（1H）－イル）メタノン；

30

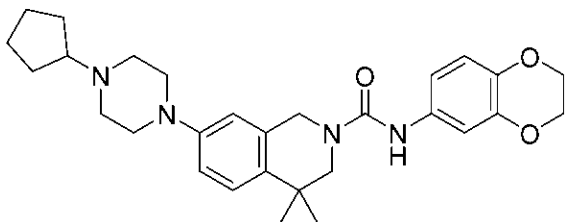
【化 4 6】



（7－（4－シクロペンチルピペラジン－1－イル）－4，4－ジメチル－3，4－ジヒドロイソキノリン－2（1H）－イル）（3，5－ジクロロフェニル）メタノン；

40

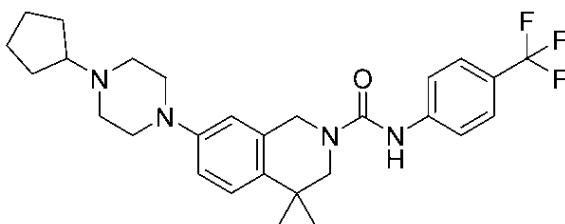
【化 4 7】



7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-N-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド；

10

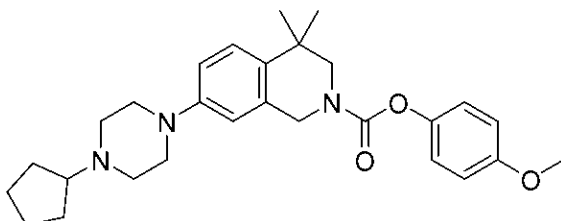
【化 4 8】



20

7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド；

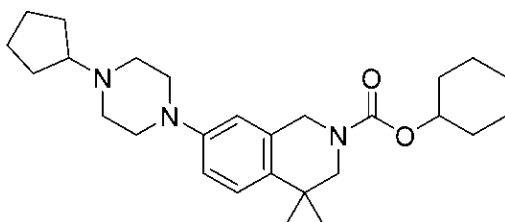
【化 4 9】



30

4-メトキシフェニル 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート；

【化 5 0】

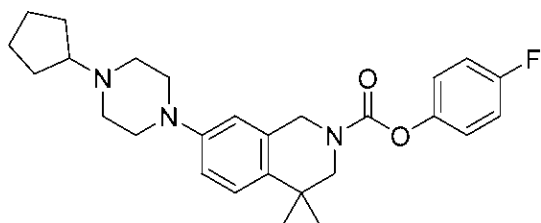


40

シクロヘキシル 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート；

50

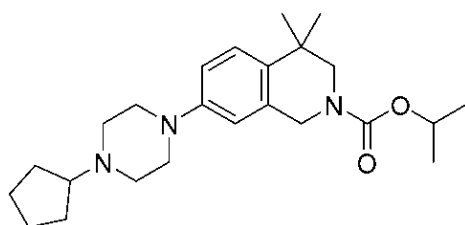
【化 5 1】



4-フルオロフェニル 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート；

10

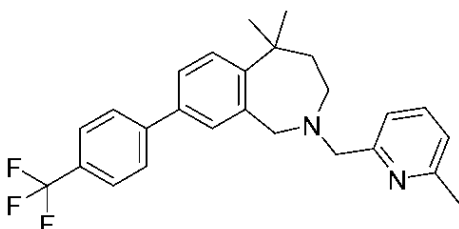
【化 5 2】



イソプロピル 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート；

20

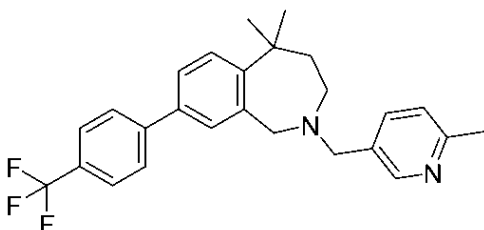
【化 5 3】



30

5,5-ジメチル-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン；

【化 5 4】

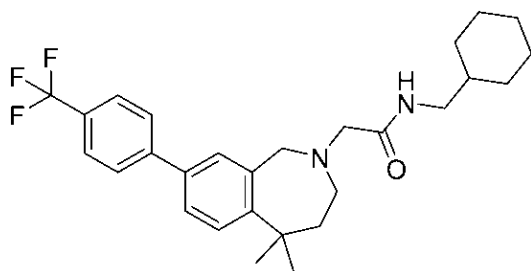


40

5,5-ジメチル-2-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン；

50

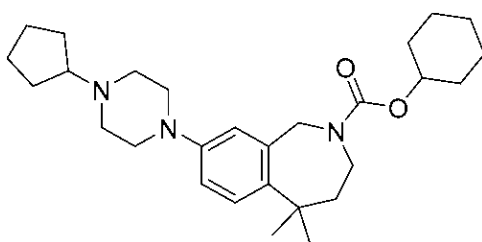
【化 5 5】



10

N-(シクロヘキシルメチル)-2-(5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)アセトアミド;

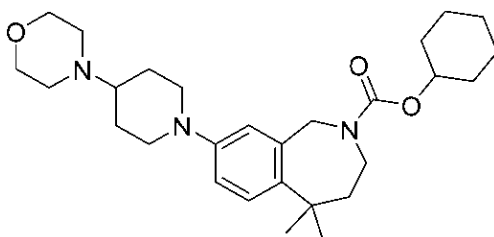
【化 5 6】



20

シクロヘキシル 8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート;

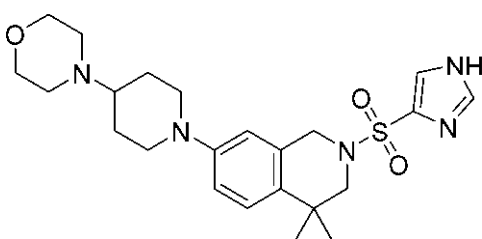
【化 5 7】



30

シクロヘキシル 5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート;

【化 5 8】

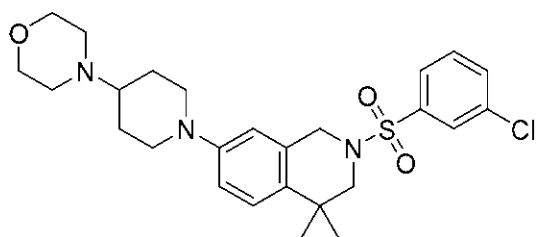


40

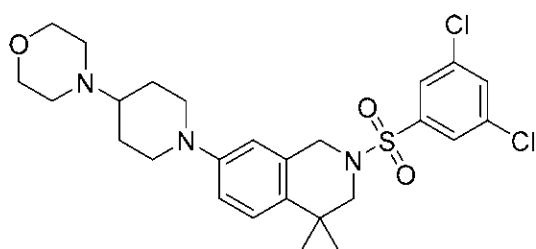
4-(1-(2-((1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ピペリジン-4-イル)モルホリン;

50

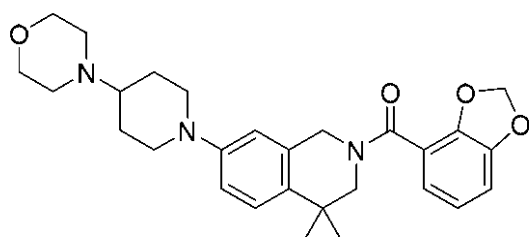
【化 5 9】



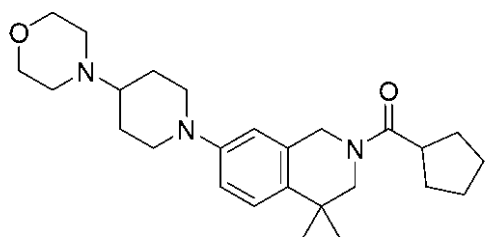
4 - (1 - (2 - ((3 - クロロフェニル) スルホニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イル) モルホリン ;
【化 6 0】



4 - (1 - (2 - ((3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イル) モルホリン ;
【化 6 1】



ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル (4 , 4 - ジメチル - 7 - (4 - モルホリノピペリジン - 1 - イル) - 3 - 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) メタノン ;
【化 6 2】



シクロペンチル (4 , 4 - ジメチル - 7 - (4 - モルホリノピペリジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) メタノン ;

10

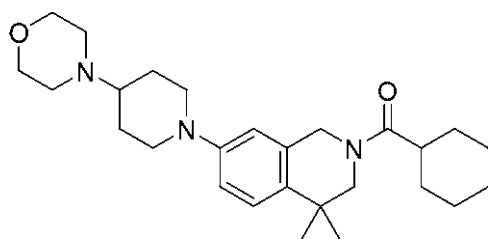
20

30

40

50

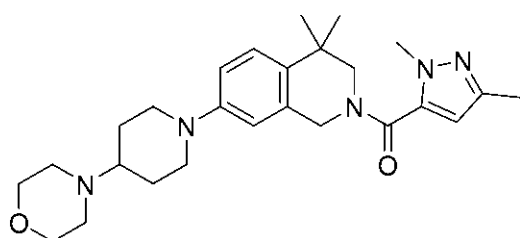
【化 6 3】



シクロヘキシル（４，４－ジメチル－７－（４－モルホリノピペリジン－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）メタノン；

10

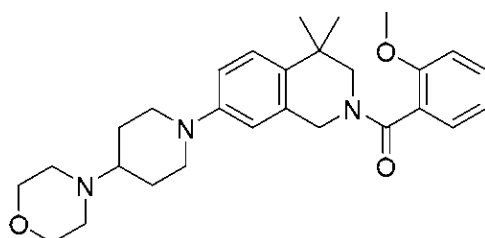
【化 6 4】



20

（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）（４，４－ジメチル－７－（４－モルホリノピペリジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）メタノン；

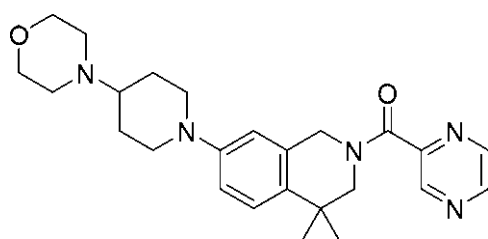
【化 6 5】



30

（４，４－ジメチル－７－（４－モルホリノピペリジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）（２－メトキシフェニル）メタノン；

【化 6 6】

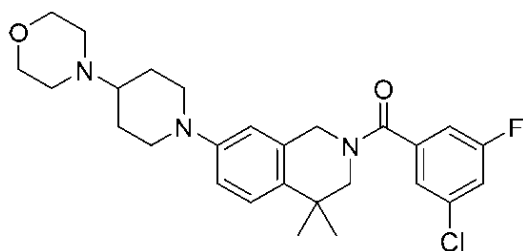


40

（４，４－ジメチル－７－（４－モルホリノピペリジン－１－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）（ピラジン－２－イル）メタノン；

50

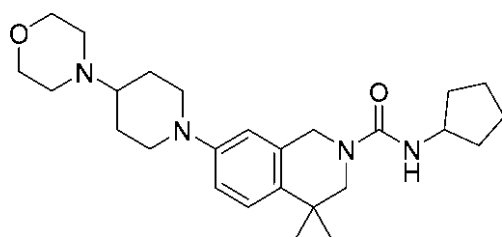
【化 6 7】



10

(3-クロロ-5-フルオロフェニル) (4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル) - 3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) メタノン ;

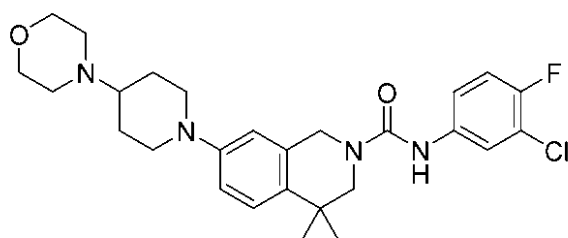
【化 6 8】



20

N-シクロペンシル-4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル) - 3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド ;

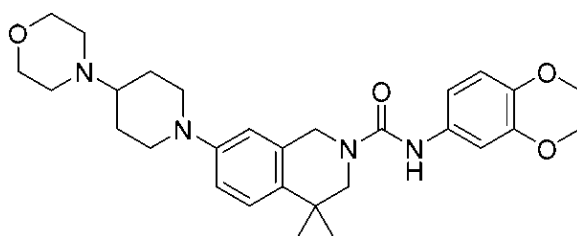
【化 6 9】



30

N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル) - 3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド ;

【化 7 0】

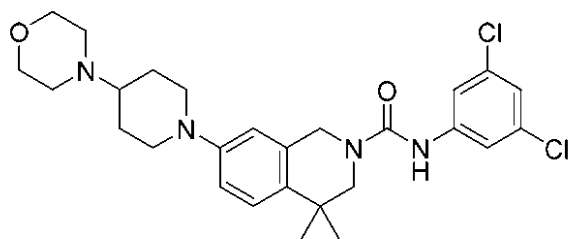


40

N-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシン-6-イル) - 4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル) - 3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド ;

50

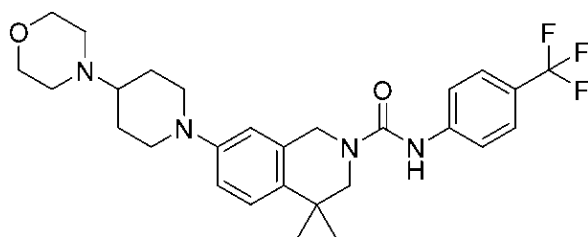
【化 7 1】



N-(3,5-ジクロロフェニル)-4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド；

10

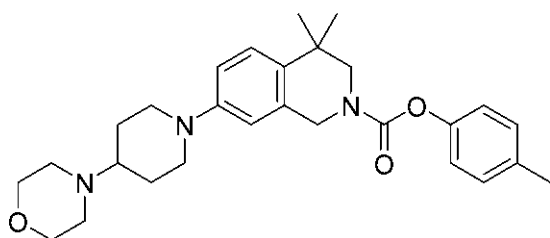
【化 7 2】



4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド；

20

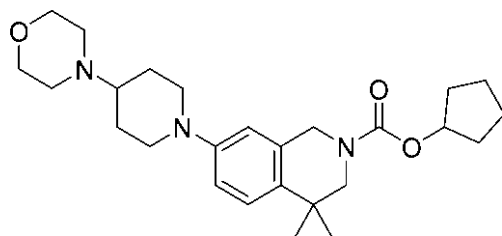
【化 7 3】



30

p-トリル 4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート；

【化 7 4】

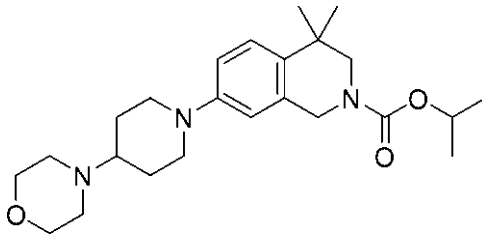


40

シクロペンチル 4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート；

50

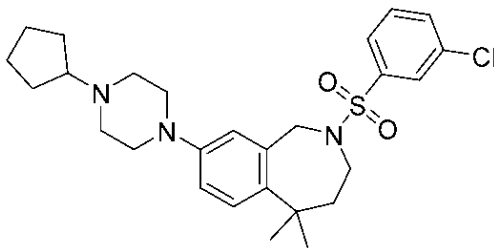
【化 7 5】



イソプロピル 4, 4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート；

10

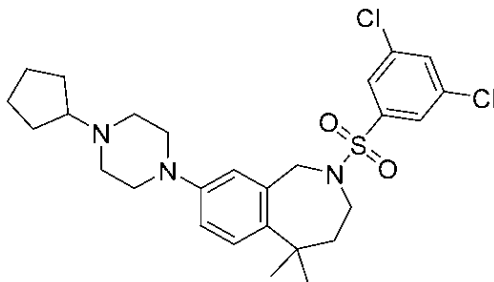
【化 7 6】



20

2-((3-クロロフェニル) スルホニル) - 8 - (4-シクロペンチルピペラジン-1-イル) - 5, 5-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピン；

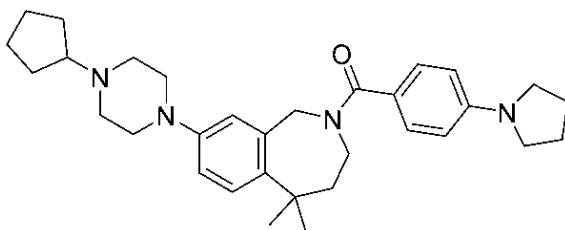
【化 7 7】



30

8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル) - 2-((3, 5-ジクロロフェニル) スルホニル) - 5, 5-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピン；

【化 7 8】

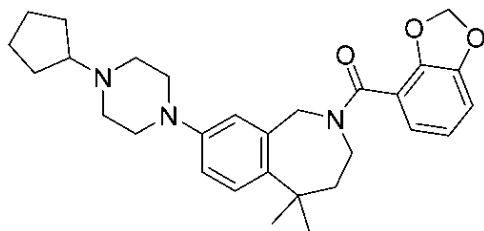


40

(8 - (4-シクロペンチルピペラジン-1-イル) - 5, 5-ジメチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-イル) - (ピロリジン-1-イル) フェニル) メタノン；

50

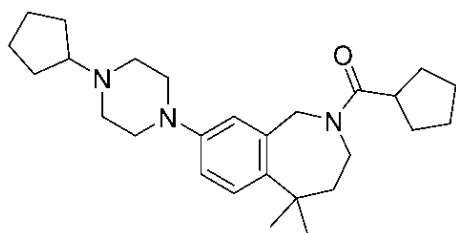
【化 79】



ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル (8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5, 5-ジメチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-イル) メタノン;

10

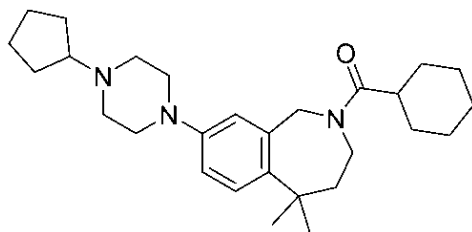
【化 80】



20

シクロペンチル (8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5, 5-ジメチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-イル) メタノン;

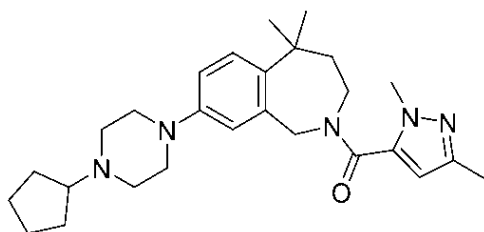
【化 81】



30

シクロヘキシル (8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5, 5-ジメチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-イル) メタノン;

【化 82】

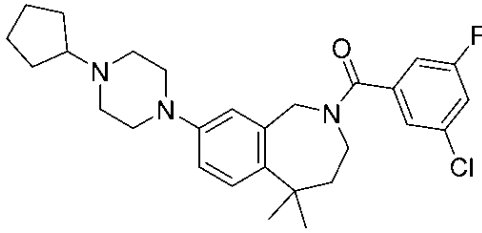


40

(8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5, 5-ジメチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-イル) (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノン;

50

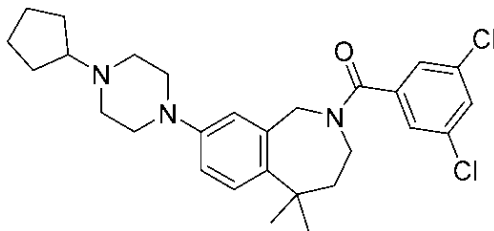
【化 8 3】



(3-クロロ-5-フルオロフェニル(8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)メタノン)；

10

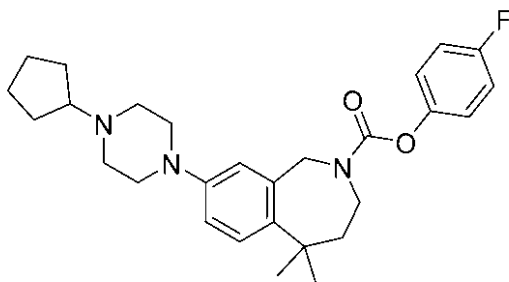
【化 8 4】



20

(8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)(3,5-ジクロロフェニル)メタノン)；

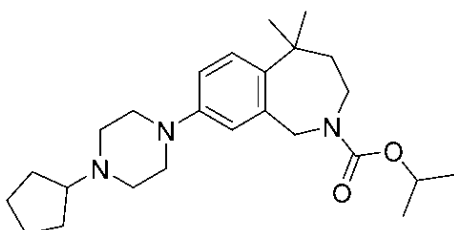
【化 8 5】



30

4-フルオロフェニル(8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート)；

【化 8 6】

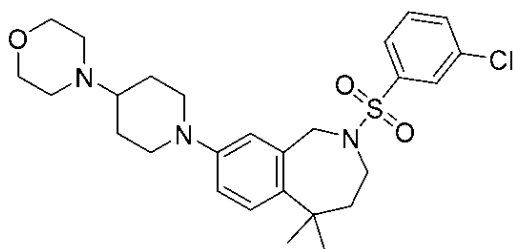


40

イソプロピル 8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート)；

50

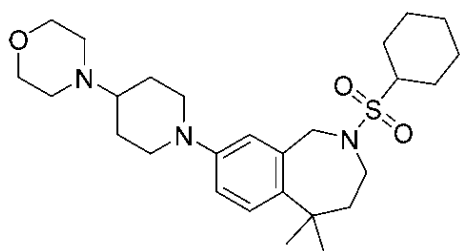
【化 8 7】



10

4 - (1 - (2 - ((3 - クロロフェニル) スルホニル) - 5 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イル) モルホリン ;

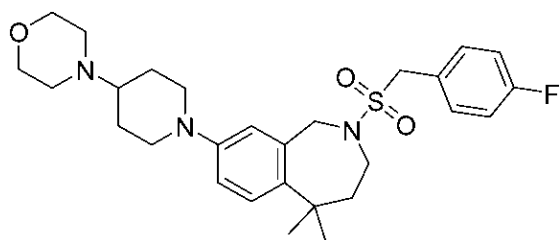
【化 8 8】



20

4 - (1 - (2 - (シクロヘキシルスルホニル) - 5 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イル) モルホリン ;

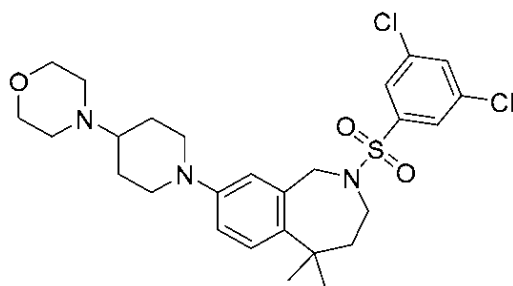
【化 8 9】



30

4 - (1 - (2 - ((4 - フルオロベンジル) スルホニル) - 5 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イル) モルホリン ;

【化 9 0】



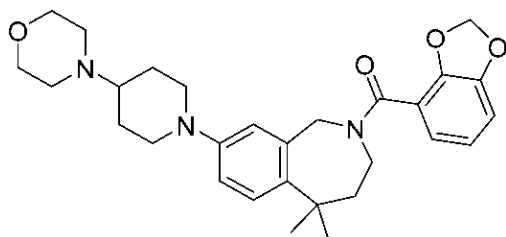
40

4 - (1 - (2 - ((3 , 5 - ジクロロフェニル) スルホニル) - 5 , 5 - ジメチル - 2

50

， 3， 4， 5－テトラヒドロ－1 H－ベンゾ [c] アゼピン－8－イル) ピペリジン－4－イル) モルホリン；

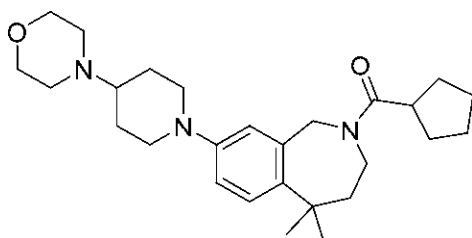
【化 9 1】



10

ベンゾ [d] [1， 3] ジオキソール－4－イル (5， 5－ジメチル－8－ (4－モルホリノピペリジン－1－イル) －1， 3， 4， 5－テトラヒドロ－2 H－ベンゾ [c] アゼピン－2－イル) メタノン；

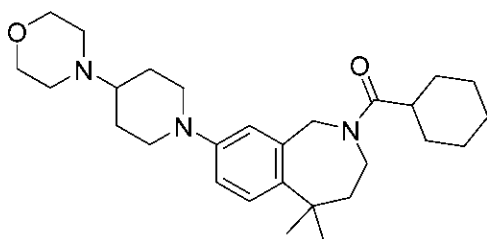
【化 9 2】



20

シクロペンチル (5， 5－ジメチル－8－ (4－モルホリノピペリジン－1－イル) －1， 3， 4， 5－テトラヒドロ－2 H－ベンゾ [c] アゼピン－2－イル) メタノン；

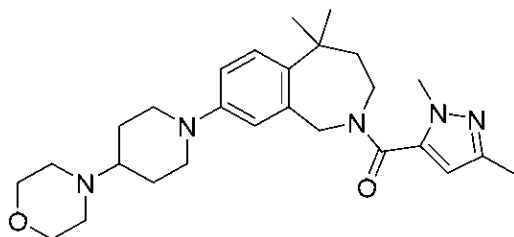
【化 9 3】



30

シクロヘキシル (5， 5－ジメチル－8－ (4－モルホリノピペリジン－1－イル) －1， 3， 4， 5－テトラヒドロ－2 H－ベンゾ [c] アゼピン－2－イル) メタノン；

【化 9 4】

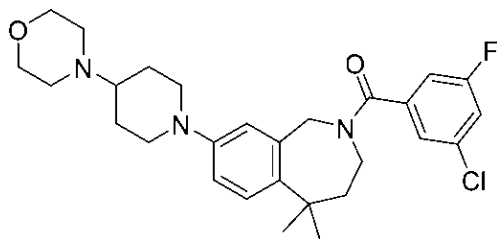


40

(1， 3－ジメチル－1 H－ピラゾール－5－イル) (5， 5－ジメチル－8－ (4－モルホリノピペリジン－1－イル) －1， 3， 4， 5－テトラヒドロ－2 H－ベンゾ [c] アゼピン－2－イル) メタノン；

50

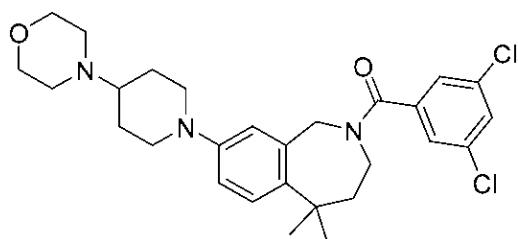
【化 9 5】



(3-クロロ-5-フルオロフェニル) (5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-イル) メタノン;

10

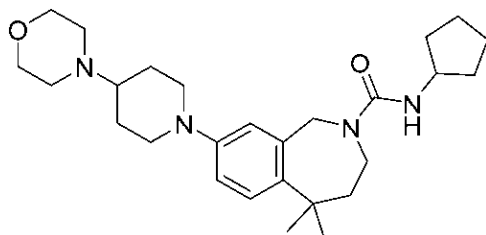
【化 9 6】



20

(3,5-ジクロロフェニル) (5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-イル) メタノン;

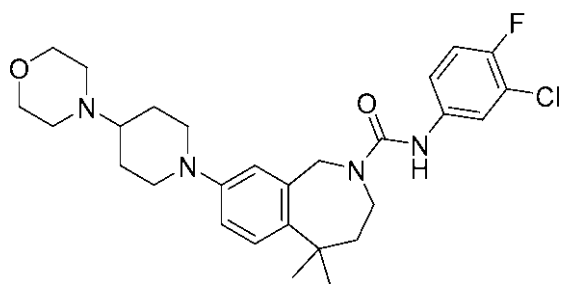
【化 9 7】



30

N-シクロペンチル-5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-カルボキサミド;

【化 9 8】

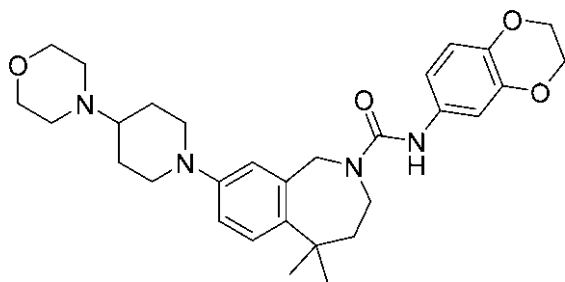


40

N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-カルボキサミド;

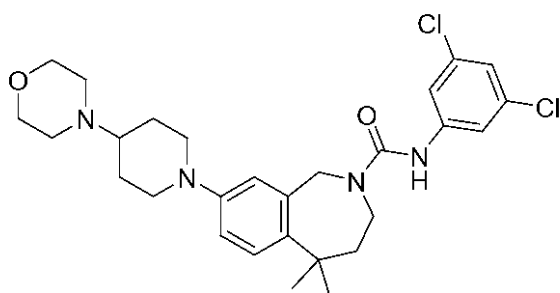
50

【化 9 9】



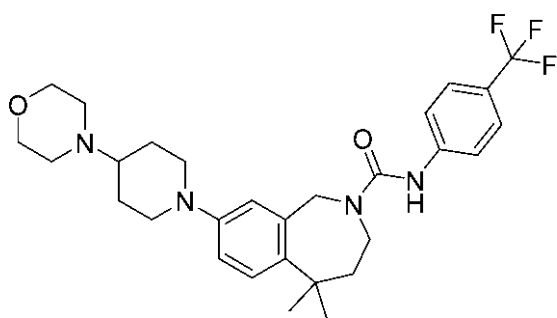
10

N-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イル)-5, 5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-カルボキサミド;
【化 1 0 0】



20

N-(3,5-ジクロロフェニル)-5, 5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-カルボキサミド;
【化 1 0 1】



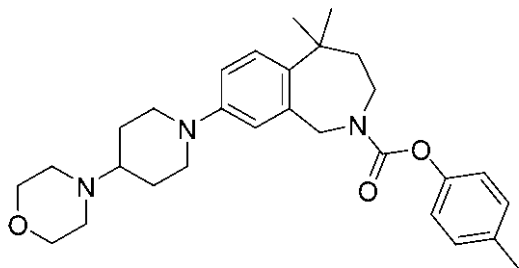
30

5, 5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-カルボキサミド;
【化 1 0 2】

40

50

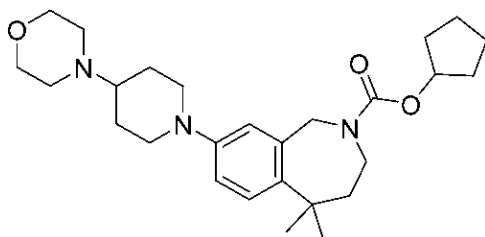
【化 1 0 2】



10

p-トリル 5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート；

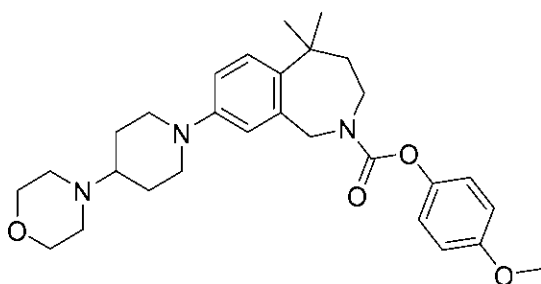
【化 1 0 3】



20

シクロペンチル 5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート；

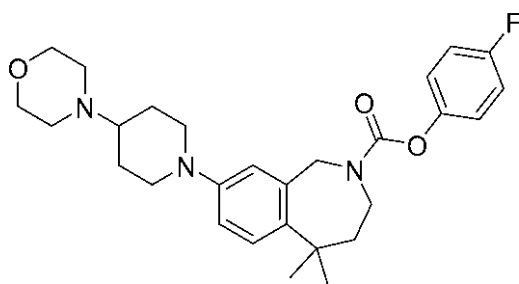
【化 1 0 4】



30

4-メトキシフェニル 5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート；

【化 1 0 5】

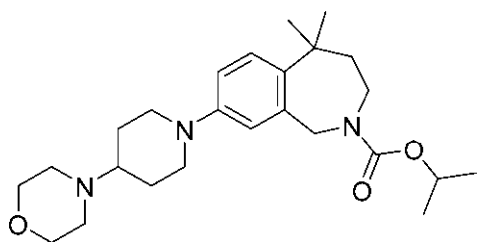


40

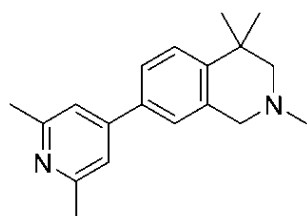
4-フルオロフェニル 5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート；

50

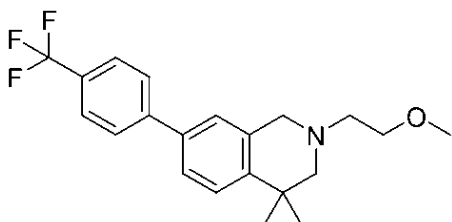
【化 1 0 6】



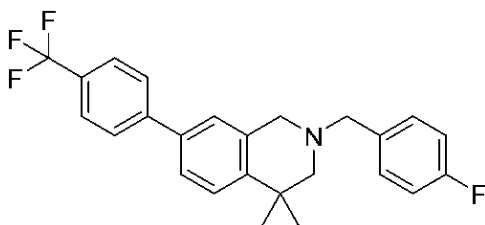
イソプロピル 5, 5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-カルボキシレート;
【化 1 0 7】



7-(2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)-2, 4, 4-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン;
【化 1 0 8】



2-(2-メトキシエチル)-4, 4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン;
【化 1 0 9】



2-(4-フルオロベンジル)-4, 4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン;

10

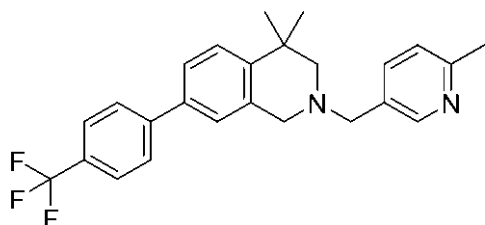
20

30

40

50

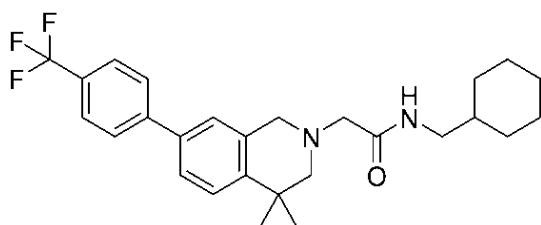
【化 1 1 0】



4, 4-ジメチル-2-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン;

10

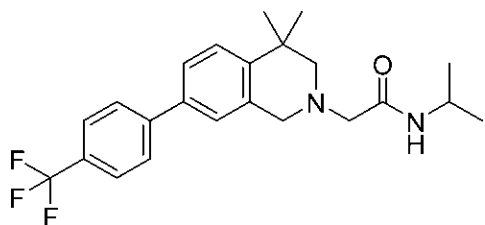
【化 1 1 1】



N-(シクロヘキシルメチル)-2-((4, 4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセトアミド;

20

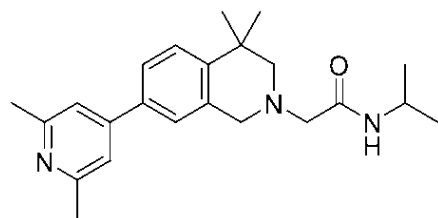
【化 1 1 2】



30

2-((4, 4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-N-イソプロピルアセトアミド;

【化 1 1 3】

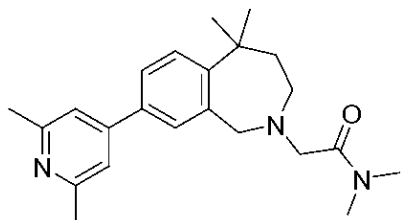


40

2-((7-(2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-N-イソプロピルアセトアミド;

50

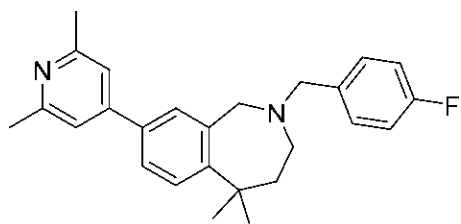
【化 1 1 4】



2 - (8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド ;

10

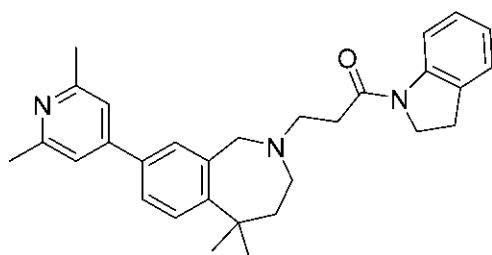
【化 1 1 5】



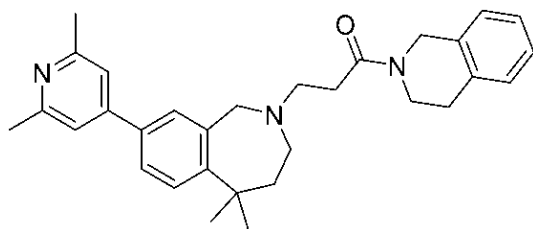
20

8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 5 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン ;

【化 1 1 6】



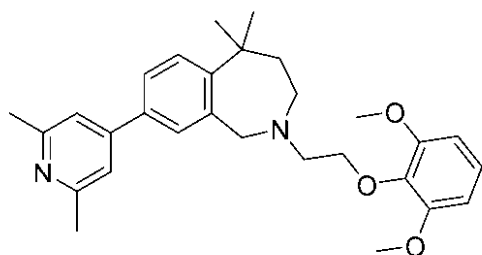
【化 1 1 8】



1 - (3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル-3 - (8 - (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -5, 5-ジメチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-イル) -1-プロパン-1-オン;

10

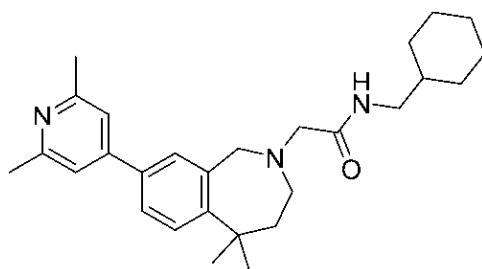
【化 1 1 9】



20

2 - (2 - (2, 6-ジメトキシフェノキシ) エチル) -8 - (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -5, 5-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピン;

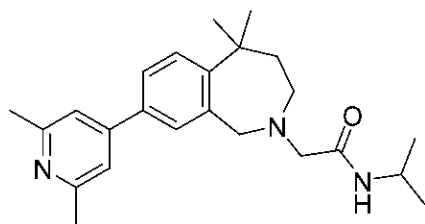
【化 1 2 0】



30

N - (シクロヘキシルメチル) -2 - (8 - (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -5, 5-ジメチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-イル) アセトアミド;

【化 1 2 1】

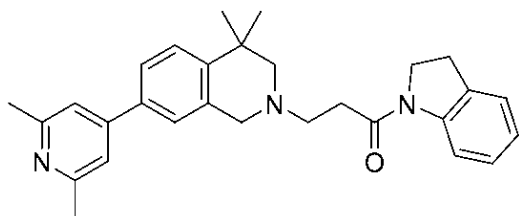


40

2 - (8 - (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) -5, 5-ジメチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ [c] アゼピン-2-イル) -N-イソプロピルアセトアミド;

50

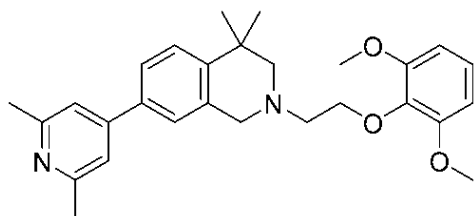
【化 1 2 2】



3 - (7 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 1 - (インドリン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン;

10

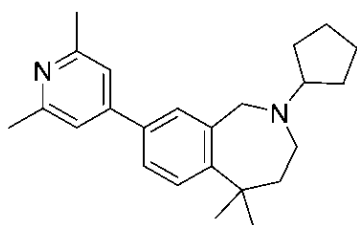
【化 1 2 3】



20

2 - (2 - (2, 6 - ジメトキシフェノキシ) エチル) - 7 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン;

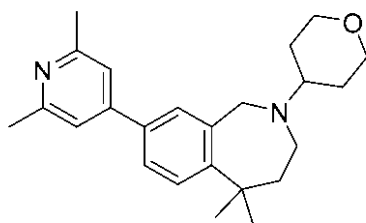
【化 1 2 4】



30

2 - シクロペンチル - 8 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン;

【化 1 2 5】

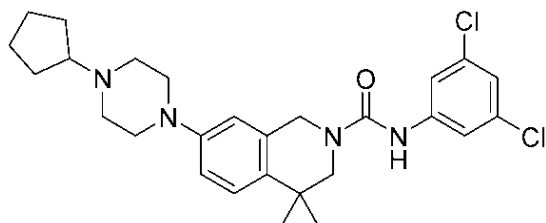


40

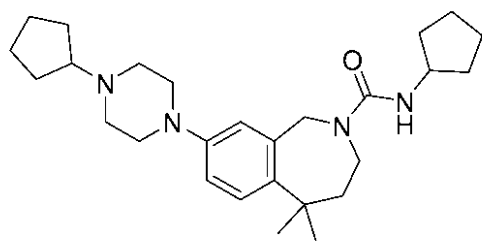
8 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5, 5 - ジメチル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン;

50

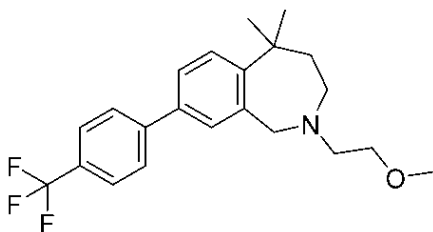
【化 1 2 6】



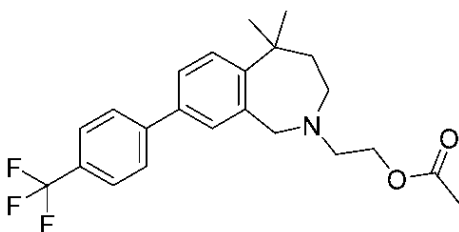
7 - (4 - シクロペンチルピペラジン - 1 - イル) - N - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4, 4 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド;
【化 1 2 7】



N - シクロペンチル - 8 - (4 - シクロペンチルピペラジン - 1 - イル) - 5, 5 - ジメチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - カルボキサミド;
【化 1 2 8】



2 - (2 - メトキシエチル) - 5, 5 - ジメチル - 8 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン;
【化 1 2 9】



2 - (5, 5 - ジメチル - 8 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - イル) エチルアセテート;

10

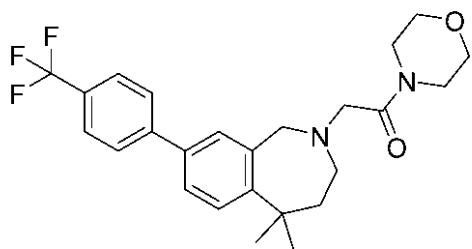
20

30

40

50

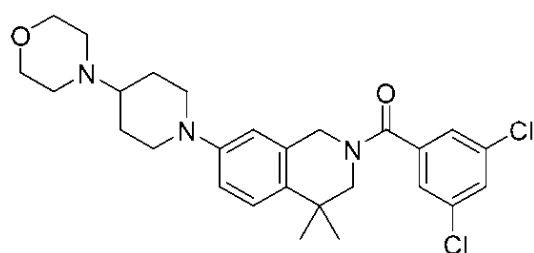
【化 1 3 0】



10

2-(5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)-1-モルホリノエタン-1-オン;

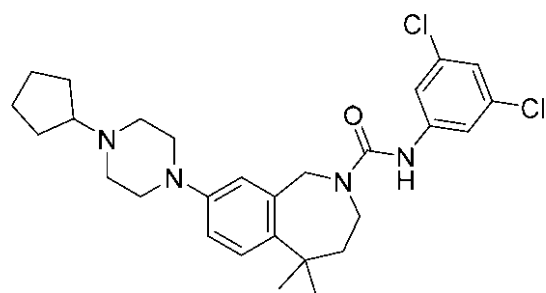
【化 1 3 1】



20

(3,5-ジクロロフェニル)(4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン;

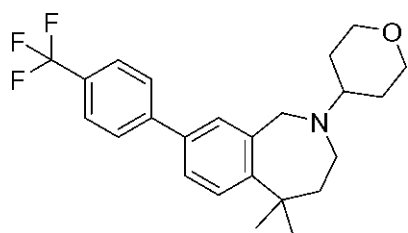
【化 1 3 2】



30

8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-N-(3,5-ジクロロフェニル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキサミド;

【化 1 3 3】



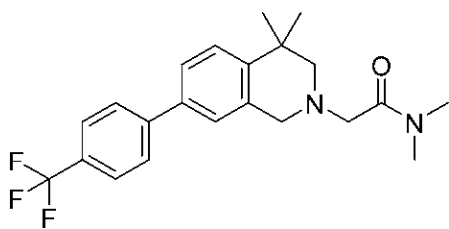
40

5,5-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼ

50

ピン；

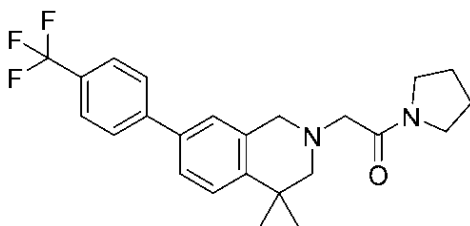
【化 1 3 4】



10

2-(4,4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド；

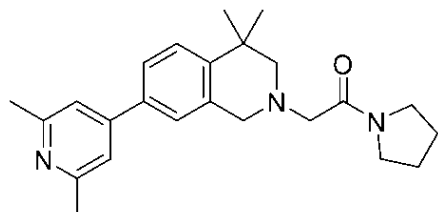
【化 1 3 5】



20

2-(4,4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン；

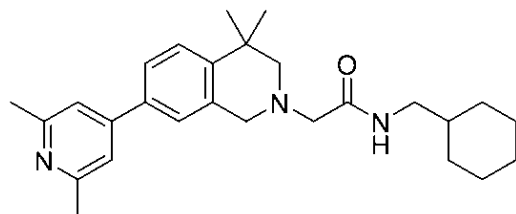
【化 1 3 6】



30

2-(7-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン；

【化 1 3 7】

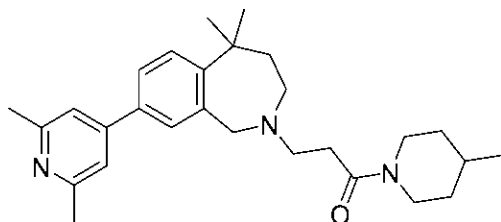


40

N-(シクロヘキシルメチル)-2-(7-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセトアミド；

50

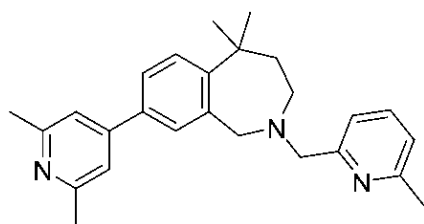
【化 1 3 8】



3 - (8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - イル) - 1 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;

10

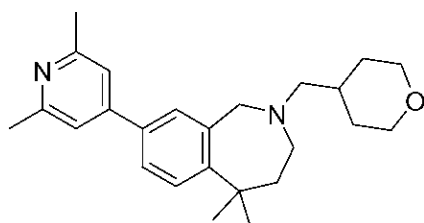
【化 1 3 9】



20

8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン ;

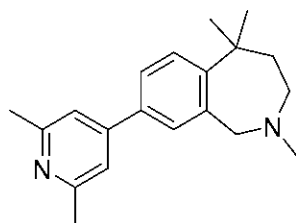
【化 1 4 0】



30

8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 - ピラン - 4 - イル) メチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン ;

【化 1 4 1】

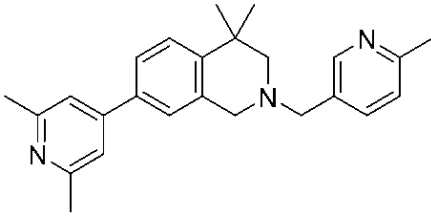


40

8 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 2 , 5 , 5 - トリメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン ;

50

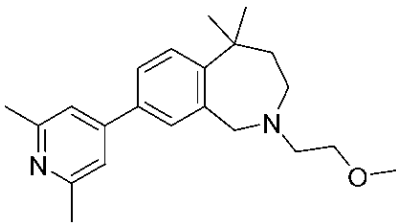
【化 1 4 2】



7 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル), 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン;

10

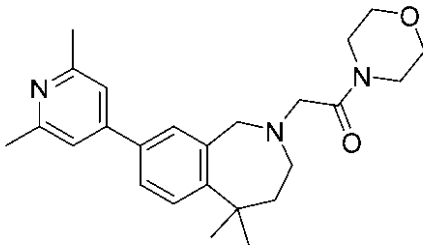
【化 1 4 3】



20

8 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - メトキシエチル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン; もしくは

【化 1 4 4】



30

2 - (8 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) 5, 5 - ジメチル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - イル) - 1 - モルホリノエタン - 1 - オン

である化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

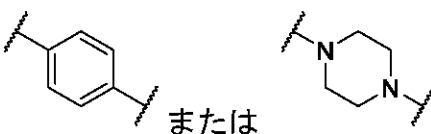
請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤および／または担体とを含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

40

R₂ が

【化 1 4 5】



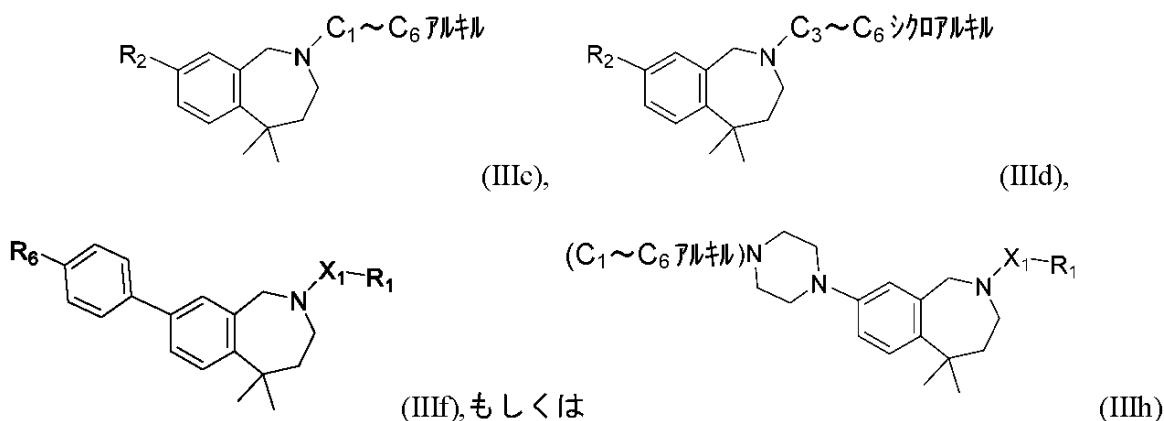
である、請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

50

前記化合物が、

【化 1 4 6】



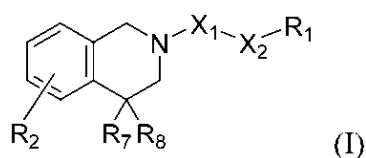
10

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

式 (I) の化合物：

【化 1 4 7】



20

またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩

(式中、

X_1 は、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-$ であり；

X_2 は、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-$ であり；

30

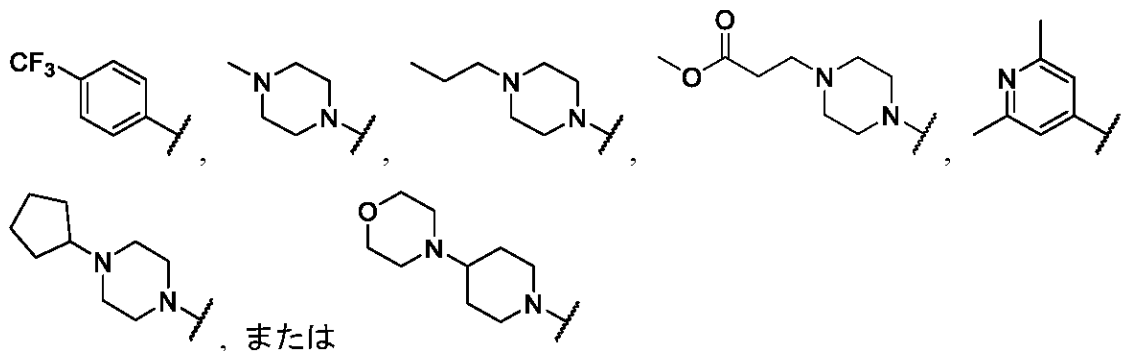
R_1 は、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ～ 6 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 12 員ヘテロアリール、N、O、および S から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 14 員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1 つまたは複数の R_5 で場合により置換されており；

40

R_2 は

50

【化 1 4 8】



10

であり；

各 R_3 は、独立して、H、またはメチルであり；

各 R_4 は、独立して、H、またはメチルであり；

各 R_5 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されており；

20

R_7 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R_8 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

各 q は、独立して、1、2、3、または4である）。

【請求項 2 7】

R_5 がOHまたはハロゲンである、請求項 2 6に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

X_1 が、 $(CR_3R_4)_q$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ である、請求項 2 6に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

30

【請求項 2 9】

X_1 が非存在である、請求項 2 6に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3 0】

X_2 が、 $(CR_3R_4)_q$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ である、請求項 2 6に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

X_2 が非存在である、請求項 2 6に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

40

【請求項 3 2】

R_1 がOHである、請求項 2 6に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3 3】

R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、またはシクロアルキルが、1つまたは複数

50

の R₅ で場合により置換されている、請求項 2 6 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

R₁ が、C₆～C₁₀アリール、N、O、および S から選択される 1～6 個のヘテロ原子を含む 5～12 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 5～14 員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、1 つまたは複数の R₅ で場合により置換されている、請求項 2 6 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

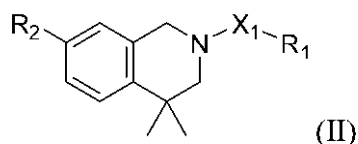
【請求項 3 5】

R₇ および R₈ がそれぞれメチルである、請求項 2 6 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

前記化合物が、式 (I I) の化合物：

【化 1 4 9】

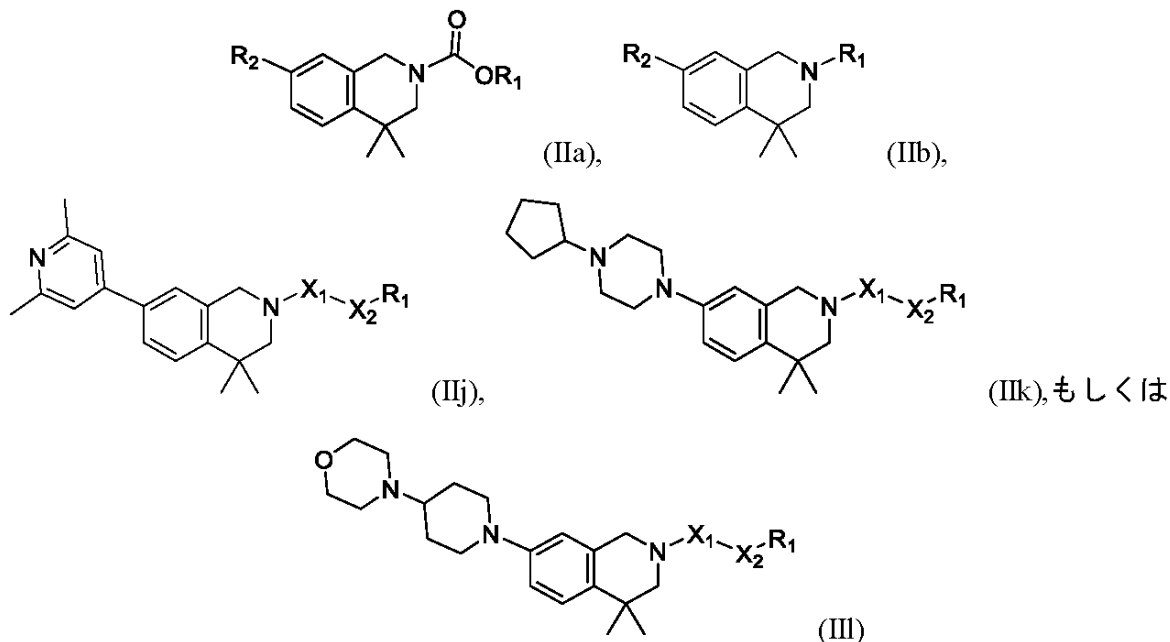


である、請求項 2 6 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

前記化合物が、

【化 1 5 0】



である、請求項 2 6 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

前記化合物が、

10

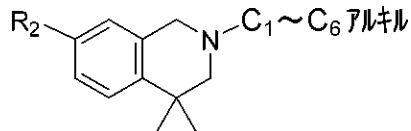
20

30

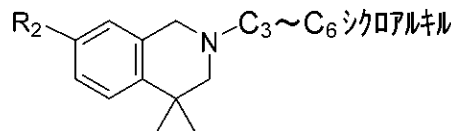
40

50

【化 1 5 1】



(IIc)もしくは



(IIId)

である、請求項 2 6 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3 9】

請求項 2 6 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤および／または担体とを含む医薬組成物。

10

【請求項 4 0】

請求項 2 2 に記載の化合物、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤および／または担体とを含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2020年8月14日に出願された、米国仮特許出願第63／066064号明細書の優先権および利益を主張するものである。その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

シグマ受容体は、例えば、疼痛障害、神経障害（例えば、パーキンソン病およびアルツハイマー病）、およびがんを含む、様々な疾患および障害に関係している。より最近では、シグマ受容体調節化合物は、抗ウイルス活性を有することが示されている。

【0 0 0 3】

コロナウイルスは、ヒトおよび動物において疾患を引き起こす関連ウイルス群である。ヒトでは、コロナウイルスが、一部の形態は致死性であり得るが、典型的には軽度の気道感染症、例えばSARS、MERS、およびCOVID-19を引き起こす。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）によって引き起こされる感染性疾患である。2020年8月の時点で、世界中で2000万超のCOVID-19の確認された症例があり、700,000超の死亡の原因となっている（ジョンズホプキンスコロナウイルスリソースセンター）。COVID-19の経済的影響も信じがたいものであった。例えば、2020年7月25日までの週の時点で、米国の高度未調整（advanced unadjusted）被保険者失業率は10.7%であったが、その前年は、失業率はわずか1.2%であった（アメリカ合衆国労働省プレスリリース、2020年8月6日）。ワクチンが、COVID-19の発生およびブレイクスルー感染におけるCOVID-19症状の重症度を減少させるのに有効であることが証明されているが、ワクチンを受けた対象でさえさらに問題となり得る、より感染性の変異株が出現している。数ある中でも（例えば、ワクチンへの不信感、ワクチン投与に不適格な対象、および世界需要を満たすのに限られた供給）、この理由のために、ワクチンへのアクセスに加えたさらなる処置が非常に切迫して必要とされている。

30

40

【0 0 0 4】

よって、改善されたシグマ受容体調節化合物は、ウイルス、ならびに疼痛障害、神経障害（例えば、パーキンソン病およびアルツハイマー病）、およびがんの処置における満たされていない要求に対処することができ得る。

【発明の概要】

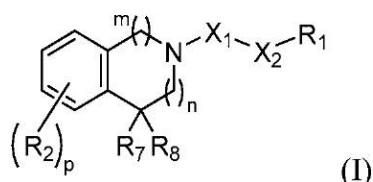
【0 0 0 5】

一部の態様では、本開示は、とりわけ、式（I）の化合物：

50

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩

(式中、

X_1 は、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-$ であり；

X_2 は、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-$ であり；

R_1 は、H、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されており；

各 R_2 は、独立して、H、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の R_6 で場合により置換されており；

各 R_3 は、独立して、H、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R_4 は、独立して、H、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R_5 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されており；

各 R_6 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル、またはアリーールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されており；

R_7 は、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1\sim C_6$ アルコキシルで場合により置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり；

R_8 は、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1\sim C_6$ アルコキシルで場合により置換された $C_1\sim C_6$ アルキルである；あるいは

R_7 および R_8 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1\sim C_6$ アルコキシルで場合により置換された $C_3\sim C_6$ シクロアルキルを形成し；

m は、0、1、2、または3であり；

n は、0、1、2、または3であり；

p は、0、1、2、3、または4であり；

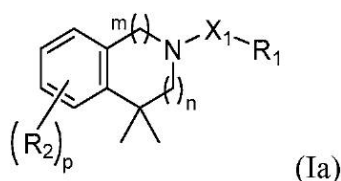
各 q は、独立して、1、2、3、または4である）を提供する。

【0007】

一態様では、本開示は、とりわけ、式(Ia)の化合物：

【0008】

【化2】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、

X_1 は、非存在、 $(CR_3R_4)_q$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ であり；

R_1 は、H、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、またはシクロアルキルは、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されており；

各 R_2 は、独立して、H、OH、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_6\sim C_{10}$ アリーール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリーール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の R_6 で場合により置換されており；

各 R_3 は、独立して、Hまたはハロゲンであり；

各 R_4 は、独立して、Hまたはハロゲンであり；

各 R_5 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、または $C_6\sim C_{10}$ アリーールであり、前記のい

ずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されており；

各 R_6 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されており；

mは、0、1、2、または3であり；

nは、0、1、2、または3であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；

qは、1、2、3、または4である）

を提供する。

【0009】

一態様では、本開示は、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤または担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0010】

一部の実施形態では、本開示は、式(I)の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物によりシグマ受容体（例えば、シグマ-1またはシグマ-2）を調節する方法を提供する。

【0011】

一部の実施形態では、本開示は、疾患、障害または疾患もしくは障害の症状を処置する方法であって、治療有効量の式(I)の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含み、シグマ受容体活性が疾患または障害に関与または関係している、方法を提供する。

【0012】

一態様では、本開示は、感染性疾患または障害を処置または予防する方法であって、感染性疾患または障害は細菌、真菌、またはウイルスによって引き起こされる、方法を提供する。

【0013】

一態様では、本開示は、対象のウイルス感染症、またはウイルス感染症から生じる病気を処置または予防する方法であって、治療有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含む方法を提供する。

【0014】

一実施形態では、ウイルス感染症が、コロナウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、インフルエンザ、またはヒトパピローマウイルスによって引き起こされる。

【0015】

一実施形態では、コロナウイルスがSARS-CoV-2（重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2）である。

【0016】

一実施形態では、ウイルス感染症から生じる病気がCOVID-19である。

【0017】

10

20

30

40

50

一実施形態では、ウイルス感染症から生じる病気が重症急性呼吸器症候群である。

【0018】

一部の実施形態では、本開示は、疾患、または疾患の症状を処置する方法であって、治療有効量の式 (I) の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含み、疾患、または疾患の症状は、不安、抑うつ、情動異常、統合失調症、麻薬中毒、麻薬嗜癖、鋭痛、ジスキネジア、脳血管疾患、てんかん、認知症、パーキンソン症候群、注意欠陥障害、過敏性腸症候群、過敏性結腸、痙攣性結腸、粘液性大腸炎、腸炎、憩室炎、赤痢、高血圧、不整脈、狭心症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ハンチントン病、脳卒中、網膜変性、または精神神経疾患における認知障害である、方法を提供する。

10

【0019】

一部の実施形態では、本開示は、疾患、または疾患の症状を予防する方法であって、治療有効量の式 (I) の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含み、疾患、または疾患の症状は、不安、抑うつ、情動異常、統合失調症、麻薬中毒、麻薬嗜癖、鋭痛、ジスキネジア、脳血管疾患、てんかん、認知症、パーキンソン症候群、注意欠陥障害、過敏性腸症候群、過敏性結腸、痙攣性結腸、粘液性大腸炎、腸炎、憩室炎、赤痢、高血圧、不整脈、狭心症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ハンチントン病、脳卒中、網膜変性、または精神神経疾患における認知障害である、方法を提供する。

20

【0020】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を処置する方法であって、治療有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含む方法を提供する。

【0021】

一態様では、本開示は、疾患、または疾患の症状を処置する方法であって、治療有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含み、疾患、または疾患の症状は、不安、抑うつ、情動異常、統合失調症、麻薬中毒、麻薬嗜癖、アルコール嗜癖、鋭痛、ジスキネジア、脳血管疾患、てんかん、認知症、パーキンソン症候群、注意欠陥障害、過敏性腸症候群、過敏性結腸、痙攣性結腸、粘液性大腸炎、腸炎、憩室炎、赤痢、高血圧、不整脈、狭心症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ハンチントン病、脳卒中、網膜変性、または精神神経疾患における認知障害である、方法を提供する。

30

【0022】

一態様では、本開示は、処置を必要とする対象の疼痛を処置または予防する方法であって、治療有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。

【0023】

一実施形態では、疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、毒性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、術後疼痛、内臓痛、化学療法誘発性疼痛、末梢性ニューロパチー、線維筋痛症、またはこれらの組合せである。

40

【0024】

一態様では、本開示は、痛覚過敏を患っている対象において抗痛覚過敏効果を促進する方法であって、治療有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。

【0025】

一態様では、本開示は、対象の疼痛に対する感受性を低下させる方法であって、治療有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。

50

【0026】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象のがんを処置する方法であって、治療有効量の式（I）のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。

【0027】

一実施形態では、がんが、乳がん、前立腺がん、結腸がん、直腸がん、膵がん、肝臓がん、膀胱がん、甲状腺がん、腎がん、皮膚がん、非ホジキンリンパ腫、または子宮がんである。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】化合物2および化合物10が細胞に対して細胞傷害性ではないことを示す、細胞を実施例28の毒性プロトコルに曝露した後の細胞数を示す図である。

【図2】 10^{-1} および 10^{-3} のMOI（感染多重度）における未処理条件下での経時的なSARS-CoV-2の複製速度論を示す図である。

【図3】実施例29に詳述されるウイルス感染価アッセイの概略図である。

【図4】図4A：化合物で処理した後に 10^{-1} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示す図である（実施例29参照）。図4Aは、PB28で処理した後に 10^{-1} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示している。図4B：化合物で処理した後に 10^{-1} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示す図である（実施例29参照）。図4Bは、MIN-S006で処理した後に 10^{-1} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示している。図4C：化合物で処理した後に 10^{-1} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示す図である（実施例29参照）。図4Cは、化合物2で処理した後に 10^{-1} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示している。図4D：化合物で処理した後に 10^{-1} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示す図である（実施例29参照）。図4Dは、化合物10で処理した後に 10^{-1} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示している。図4E：化合物で処理した後に 10^{-1} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示す図である（実施例29参照）。図4Eは、MIN-101で処理した後に 10^{-1} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示している。図4F：化合物で処理した後に 10^{-1} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示す図である（実施例29参照）。図4Fは、DMSO対照で処理した後に 10^{-1} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示している。

【図5】図5A：化合物で処理した後に 10^{-3} のMOI（感染多重度）を有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示す図である（実施例29参照）。図5Aは、PB28で処理した後に 10^{-3} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示している。図5B：化合物で処理した後に 10^{-3} のMOI（感染多重度）を有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示す図である（実施例29参照）。図5Bは、MIN-S006で処理した後に 10^{-3} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示している。図5C：化合物で処理した後に 10^{-3} のMOI（感染多重度）を有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示す図である（実施例29参照）。図5Cは、化合物2で処理した後に 10^{-3} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示している。図5D：化合物で処理した後に 10^{-3} のMOI（感染多重度）を有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示す図である（実施例29参照）。図5Dは、化合物10で処理した後に 10^{-3} のMOIを有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示している。図5E：化合物で処理した後に 10^{-3} のMOI（感染多重度）を有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を

10

20

30

40

50

示す図である（実施例 29 参照）。図 5 E は、MIN-101 で処理した後に 10^{-3} の MOI を有する SARS-CoV-2 感染細胞におけるウイルス産生を示している。図 5 F：化合物で処理した後に 10^{-3} の MOI（感染多重度）を有する SARS-CoV-2 感染細胞におけるウイルス産生を示す図である（実施例 29 参照）。図 5 F は、DM SO 対照で処理した後に 10^{-3} の MOI を有する SARS-CoV-2 感染細胞におけるウイルス産生を示している。

【発明を実施するための形態】

【0029】

定義

特に明記しない限り、明細書および特許請求の範囲で使用される以下の用語は、以下に示される以下の意味を有する。

【0030】

本明細書で使用される場合、「アルキル」、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ または C₆ アルキル」または「C₁～C₆ アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ または C₆ 直鎖（直鎖状）飽和脂肪族炭化水素基および C₂、C₃、C₄、C₅ または C₆ 分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、C₁～C₆ アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ および C₆ アルキル基を含むことを意図している。アルキルの例としては、1～6 個の炭素原子を有する部分、例えば、それだけに限らないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、または n-ヘキシルが挙げられる。一部の実施形態では、直鎖または分岐アルキルが、6 個以下の炭素原子を有し（例えば、直鎖については C₁～C₆、分岐鎖については C₃～C₆）、別の実施形態では、直鎖または分岐アルキルが、4 個以下の炭素原子を有する。

【0031】

本明細書で使用される場合、「アルコキシル」、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ または C₆ アルコキシル」または「C₁～C₆ アルコキシル」は、-O-C₁、-O-C₂、-O-C₃、-O-C₄、-O-C₅ または -O-C₆ 直鎖（直鎖状）飽和脂肪族炭化水素基および -O-C₂、-O-C₃、-O-C₄、-O-C₅ または -O-C₆ 分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、C₁～C₆ アルコキシルは、-O-C₁、-O-C₂、-O-C₃、-O-C₄、-O-C₅ および -O-C₆ アルキル基を含むことを意図している。アルコキシルの例としては、1～6 個の炭素原子を有する部分、例えば、それだけに限らないが、メトキシル、エトキシル、n-プロポキシル、i-プロポキシル、n-ブトキシル、s-ブトキシル、t-ブトキシル、n-ペントキシル、i-ペントキシル、または n-ヘキソキシルが挙げられる。一部の実施形態では、直鎖または分岐アルコキシルが、6 個以下の炭素原子を有し（例えば、直鎖については C₁～C₆、分岐鎖については C₃～C₆）、別の実施形態では、直鎖または分岐アルコキシルが、4 個以下の炭素原子を有する。

【0032】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、上記アルキルと長さおよび可能な置換が類似であるが、少なくとも 1 つの二重結合を含有する不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルケニル」という用語は、直鎖アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル）、および分岐アルケニル基を含む。ある特定の実施形態では、直鎖または分岐アルケニル基が、その骨格に 6 個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖については C₂～C₆、分岐鎖については C₃～C₆）。「C₂～C₆」という用語は、2～6 個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。「C₃～C₆」という用語は、3～6 個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。

【0033】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、上記アルキルと長さおよび可能な置換が類似であるが、少なくとも 1 つの三重結合を含有する不飽和脂肪族基を含む

。例えば、「アルキニル」は、直鎖アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル）、および分岐アルキニル基を含む。ある特定の実施形態では、直鎖または分岐アルキニル基が、その骨格に6個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖については $C_2 \sim C_6$ 、分岐鎖については $C_3 \sim C_6$ ）。「 $C_2 \sim C_6$ 」という用語は、2～6個の炭素原子を含有するアルキニル基を含む。「 $C_3 \sim C_6$ 」という用語は、3～6個の炭素原子を含有するアルキニル基を含む。本明細書で使用される場合、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニレンリンカー」または「 $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカー」は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 鎖（直鎖状または分岐）二価不飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレンリンカーは、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルケニレンリンカー基を含むことを意図している。

10

【0034】

「アルキレン」または「アルキレニル」という用語は、二価アルキル基を指す。上記一価アルキル基のいずれも、アルキルからの2番目の水素原子の引き抜きによりアルキレンになり得る。本明細書で定義される場合、アルキレンはまた、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり得る。アルキレンはさらに、 $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり得る。典型的なアルキレン基には、それだけに限らないが、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ などが含まれる。

【0035】

場合により置換された部分（例えば、場合により置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール等）には、非置換部分と指定された置換基の1つまたは複数を有する部分の両方が含まれる。例えば、置換アリール部分には、ハロゲンおよび／または $C_1 \sim C_6$ アルキル置換されているものが含まれ；置換ヘテロアリール部分には、2，6-ジメチルピリジニルが含まれ；置換ヘテロシクロアルキルには、1つまたは複数のアルキル基で置換されたもの、例えば2，2，6，6-テトラメチル-ピペリジニル、および2，2，6，6-テトラメチル-1，2，3，6-テトラヒドロピリジニルが含まれる。

20

【0036】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、3～30個の炭素原子（例えば、 $C_3 \sim C_{12}$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ 、または $C_3 \sim C_8$ ）を有する飽和または部分不飽和の炭化水素単環式または多環式（例えば、縮合、架橋、またはスピロ環）系を指す。シクロアルキルの例としては、それだけに限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、1，2，3，4-テトラヒドロナフタレニル、およびアダマンチルが挙げられる。多環式シクロアルキルの場合、シクロアルキル中の環の1つのみが非芳香族である必要がある。

30

【0037】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、特に指定しない限り、1個または複数のヘテロ原子（例えば、O、N、S、P、またはSe）、例えば窒素、酸素および硫黄からなる群から独立して選択される1個または1～2個または1～3個または1～4個または1～5個または1～6個のヘテロ原子、または例えば1，2，3，4，5，または6個のヘテロ原子を有する、飽和または部分不飽和の3～8員単環式、7～12員二環式（縮合、架橋、またはスピロ環）、または11～14員三環式環系（縮合、架橋、またはスピロ環）を指す。ヘテロシクロアルキル基の例としては、それだけに限らないが、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1，2，3，6-テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、1

40

50

、4-ジアゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-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. 1] ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカニル、1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカニル、1-オキサスピロ [4. 5] デカニル、1-アザスピロ [4. 5] デカニル、3'-H-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-イソベンゾフラン] -イル、7'-H-スピロ [シクロヘキサン-1, 5'-フロ [3, 4-b] ピリジン] -イル、3'-H-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-フロ [3, 4-c] ピリジン] -イル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾリル、3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジニル、2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、2-メチル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、2-アザスピロ [3. 5] ノナニル、2-メチル-2-アザスピロ [3. 5] ノナニル、2-アザスピロ [4. 5] デカニル、2-メチル-2-アザスピロ [4. 5] デカニル、2-オキサ-アザスピロ [3. 4] オクタニル、2-オキサ-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イルなどが挙げられる。多環式ヘテロシクロアルキルの場合、ヘテロシクロアルキル中の環の1つのみが非芳香族である必要がある（例えば、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [c] イソオキサゾリル）。

【0038】

本明細書で使用される場合、「アリアル」という用語は、1つまたは複数の芳香環を有し、環構造中にヘテロ原子を含有しない「共役」または多環式系を含む、芳香族性を有する基を含む。アリアルという用語は、一価種と二価種の両方を含む。アリール基の例としては、それだけに限らないが、フェニル、ピフェニル、ナフチルなどが挙げられる。好都合には、アリアルがフェニルである。

【0039】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリアル」という用語は、炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄からなる群から独立して選択される1個または複数のヘテロ原子、例えば1個または1～2個または1～3個または1～4個または1～5個または1～6個のヘテロ原子、または例えば1, 2, 3, 4, 5, または6個のヘテロ原子からなる安定な5員、6員、もしくは7員単環式、または7員、8員、9員、10員、11員もしくは12員二環式芳香族複素環式環を含むことを意図している。窒素原子は置換されていても、非置換であってもよい（すなわち、NまたはNR（式中、RはHまたは定義される別の置換基である））。窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてもよい（すなわち、N→OおよびS（O）_p（式中、p = 1または2））。芳香族複素環中のS原子およびO原子の総数は1以下であることに留意すべきである。ヘテロアリアル基の例としては、ピロール、フラン、チオフエン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどが挙げられる。ヘテロアリアル基はまた、多環式系を形成するように芳香族ではない脂環式または複素環式環と縮合または架橋していてもよい（例えば、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [c] イソオキサゾリル）。

【0040】

さらに、「アリアル」および「ヘテロアリアル」という用語は、多環式アリアルおよびヘテロアリアル基、例えば三環式、二環式、例えばナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフエン、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジンを含む。

【0041】

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、またはヘテロアリアル環は、1つまたは複数の環位置（例えば、環形成炭素またはヘテロ原子、例えばN）で、上記のよう

な置換基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくは複素芳香族部分で置換されていてもよい。アリールおよびヘテロアリール基はまた、多環式系を形成するように芳香族ではない脂環式または複素環式環と縮合または架橋していてもよい（例えば、テトラリン、メチレンジオキシフェニル、例えばベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）。

【0042】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、指定される原子の通常の原子価を超えず、置換により安定な化合物が得られるという条件で、指定される原子上のいずれか1個または複数の水素原子が示される基からの選択で置き換えられていることを意味する。置換基がオキシまたはケト（すなわち、=O）である場合、原子上の2個の水素原子が置き換えられている。ケト置換基は、芳香族部分上には存在しない。本明細書で使用される環二重結合は、2個の隣接環原子間で形成される二重結合（例えば、C=C、C=NまたはN=N）である。「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物からの有用な純度までの単離、および有効な治療剤への製剤化を生き残るのに十分に堅牢である化合物を示すことを意図している。

【0043】

置換基への結合が、環内の2個の原子を接続する結合に交差するように示されている場合、前記置換基は、環内の任意の原子に結合し得る。置換基が、それを介して所与の式の化合物の残りに結合している原子を示すことなく列挙されている場合、前記置換基は、前記式内の任意の原子を介して結合し得る。置換基および／または可変要素（variable）の組合せは、このような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ、許容される。

【0044】

いずれかの可変要素（例えば、R）が化合物についての任意の構成要素または式中に2回以上出現する場合、各出現でのその定義は、他の全ての出現でのその定義と独立している。よって、例えば、基が0～2つのR部分で置換されていることが示されている場合、この基は、最大2つのR部分で場合により置換されていてもよく、各出現のRは、Rの定義から独立して選択される。また、置換基および／または可変要素の組合せは、このような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ、許容される。

【0045】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、-OHまたは対応するアニオン-O⁻を有する基を含む。

【0046】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。

【0047】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲンで置換されている「アルキル」部分を含むことを意図している。非限定的な例としては、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂Cl、-CClF₂、-CCl₃、-CClHCF₃、-CCl₂CHF₂、-CClF₂CF₃、および-

CF_2CCl_3 が挙げられる。

【0048】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシル」は、1個または複数のハロゲンで置換されている「アルコキシル」部分を含むことを意図している。非限定的な例としては、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2\text{CF}_3$ 、および $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ が挙げられる。

【0049】

本明細書で使用される場合、「A、B、またはCの1つまたは複数」、「1つまたは複数のA、B、またはC」、「A、B、およびCの1つまたは複数」、「1つまたは複数のA、B、およびC」、「A、B、およびCからなる群から選択される」、「A、B、およびCから選択される」などの表現は互換的に使用され、特に指示しない限り、全てA、B、および／またはCからなる群からの選択、すなわち、1つまたは複数のA、1つまたは複数のB、1つまたは複数のC、またはこれらの任意の組合せを指す。

【0050】

本開示の化合物は、当業者に公知であるか、または本明細書の教示に照らして当業者に明らかになる標準的な合成方法および手順を使用することによって、商業的に入手可能な出発物質、文献で公知の化合物を使用して、または容易に調製される中間体から様々な方法で調製することができることを理解すべきである。有機分子を調製するための標準的な合成方法および手順ならびに官能基変換および操作は、関連する科学文献から、または当技術分野の標準的なテキストから得ることができる。いかなる1つのまたはいくつかの出所にも限定されないが、参照により本明細書に組み込まれる、古典的なテキスト、例えばSmith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); およびL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)が有効であり、当業者に公知の認識される有機合成の参照テキストである。

【0051】

当業者であれば、本明細書に記載される反応順序および合成スキーム中、ある特定のステップの順序、例えば保護基の導入および除去を変更してもよいことに気づくだろう。当業者であれば、ある特定の基が、保護基の使用を介した反応条件からの保護を要する場合があることを認識するだろう。保護基はまた、分子内の類似の官能基を区別するためにも使用され得る。保護基のリストならびにこれらの基を導入および除去する方法は、Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999に見出され得る。

【0052】

特に明示的に指示しない限り、「およそ」および「約」という用語は同義である。一部の実施形態では、「およそ」および「約」が、列挙される量、値、用量または持続時間 $\pm 20\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 、または $\pm 0.5\%$ を指す。別の実施形態では、「およそ」および「約」が、列挙される量または持続時間 $\pm 10\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、または $\pm 2\%$ を指す。一部の実施形態では、「およそ」および「約」が、列挙される量、値、用量、または持続時間 $\pm 5\%$ を指す。一部の実施形態では、「およそ」および「約」が、列挙される量、値、用量、または持続時間 $\pm 2\%$ を指す。一部の実施形態では、「およそ」および「約」が、列挙される量、値、用量、または持続時間 $\pm 1\%$ を指す。

【0053】

冠詞「a」および「an」は、本開示において、1つまたは2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）のその冠詞の文法上の目的語を指すために使用される。例として、「要素（

a n e l e m e n t)」は、1つの要素または2つ以上の要素を意味する。

【0054】

「および／または」という用語は、本開示において、特に指示しない限り、「および」または「または」のいずれかを意味するために使用される。

【0055】

本明細書で使用される場合、「非置換」という用語は、指定される基が置換基を有さないことを意味する。

【0056】

「溶媒和物」という用語は、溶質または溶媒によって形成される可変化学量論の複合体を指す。本発明の目的のためのこのような溶媒は、溶質の生物活性に干渉することができない。適切な溶媒の例としては、それだけに限らないが、水、MeOH、EtOH、およびAcOHが挙げられる。水が溶媒分子である溶媒和物は、典型的には水和物と呼ばれる。水和物には、化学量論量の水を含有する組成物、ならびに可変量の水を含有する組成物が含まれる。

【0057】

「異性体」という用語は、同じ組成および分子量を有するが、物理特性および／または化学特性が異なる化合物を指す。構造差は、構成（幾何異性体）または偏光面を回転させる能力（立体異性体）にあり得る。立体異性体に関して、式（I）の化合物は、1個または複数の不斉炭素原子を有することができ、ラセミ体、ラセミ混合物および個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在することができる。

【0058】

本発明はまた、式Iの同位体標識化合物（例えば、 ^2H および ^{14}C で標識された化合物）も企図する。重水素化（すなわち、 ^2H またはD）および炭素-14（すなわち、 ^{14}C ）同位体が、調製の容易さおよび検出性のために特に好ましい。さらに、より重い同位体、例えば重水素による置換は、より大きな代謝安定性（例えば、インビボ半減期の増加または必要投与量の減少）から生じるある特定の治療上の利点を与え、よって、一部の状況では好ましくなり得る。式Iの同位体標識化合物は、一般的に、非同位体標識試薬を適切な同位体標識試薬で置き換えることによって、本明細書の以下のスキームおよび／または実施例に開示される手順と類似の手順に従うことによって調製することができる。

【0059】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、合理的なベネフィット／リスク比に釣り合った、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性も、刺激も、アレルギー反応も、他の問題も合併症もなしに、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適した、化合物、アニオン、カチオン、材料、組成物、担体、および／または剤形を指す。

【0060】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、一般的に安全で、非毒性で、生物学的にもその他の点でも望ましくないことがない医薬組成物の調製で有用な賦形剤を意味し、獣医学的用途ならびにヒト医薬用途にとって許容される賦形剤を含む。本明細書および特許請求の範囲で使用される「薬学的に許容される賦形剤」には、1種のこのような賦形剤と2種以上のこのような賦形剤の両方が含まれる。

【0061】

本開示はまた、有効量の開示される化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を含む。代表的な「薬学的に許容される塩」には、例えば水溶性塩および水不溶性塩、例えば酢酸塩、アムソネート（amsonate）（4，4-ジアミノスチルベン-2，2-ジスルホネート）、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、カルシウム、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、クラブラン酸塩（clavulariate）、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート（estolate）、エシレート（esylate）、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート（glycollylarsan

10

20

30

40

50

ilate)、ヘキサフルオロホスフェート(hexafluorophosphate)、ヘキシルレゾルシネート(hexylresorcinolate)、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオネート(isothionate)、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、マグネシウム、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、3-ヒドロキシー-2-ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクトuron酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、および吉草酸塩が含まれる。

10

【0062】

本開示で使用される「担体」という用語は、担体、賦形剤、および希釈剤を包含し、医薬品を対象のある器官、または体の部分から別の器官、または体の部分に運ぶまたは輸送するのに関与する、材料、組成物またはビヒクル、例えば液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料を意味する。

【0063】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」および「薬学的に許容される賦形剤」は互換的に使用され得る。

【0064】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、「それを必要とする対象」という用語と互換的であり、これらの両方が疾患を有する対象または疾患を発症するリスクが高い対象を指す。「対象」は哺乳動物を含む。哺乳動物は、例えばヒトまたは適切な非ヒト哺乳動物、例えば霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジまたはブタであり得る。対象はまた、鳥類または家禽であり得る。一実施形態では、哺乳動物がヒトである。それを必要とする対象は、本明細書に開示される疾患または障害を有すると以前診断または特定された対象であり得る。それを必要とする対象はまた、本明細書に開示される疾患または障害を患っている対象であり得る。あるいは、それを必要とする対象は、人口全体と比べてこのような疾患または障害を発症するリスクが高い対象（すなわち、人口全体と比べてこのような障害を発症しやすい対象）であり得る。それを必要とする対象は、難治性または耐性の本明細書に開示される疾患または障害（すなわち、処置に反応しないか、またはまだ反応していない本明細書に開示される疾患または障害）を有し得る。対象は、処置の開始時に耐性であり得るか、または処置の間に耐性になり得る。一部の実施形態では、それを必要とする対象が、本明細書に開示される疾患または障害のための全ての既知の有効な治療を受け、失敗した。一部の実施形態では、それを必要とする対象が少なくとも1つの以前の治療を受けた。

20

30

【0065】

「障害」という用語は、特に指示しない限り、疾患、状態、または病気という用語を意味するために本開示で使用され、これらの用語と互換的に使用される。

【0066】

本明細書で使用される場合、「予防すること」、「予防する」または「～から防御する」という用語は、このような疾患、状態もしくは障害の症状もしくは合併症の発症を低減もしくは排除すること、またはこのような疾患、状態、もしくは障害を引き起こすウイルスの伝播もしくは複製を予防することを記載する。

40

【0067】

「処置すること」または「処置」への言及が、状態の確立された症状の軽減を含むことを認識すべきである。したがって、状況、感染症曝露、障害または状態の「処置すること」または「処置」は、(1) 状況、感染症曝露、障害もしくは状態に苦しむか、またはこれにかかりやすい可能性があるが、状況、感染症曝露、障害または状態の臨床症状も亜臨床症状も経験しておらず、示してもいないヒトで発症する状況、感染症曝露、障害または状態の臨床症状の出現を遅延させること、(2) 状況、感染症曝露、障害または状態を阻

50

害すること、すなわち、疾患またはその再発（維持処置の場合）またはその少なくとも1つの臨床症状もしくは亜臨床症状の発症を停止、低減または遅延すること、または（3）疾患を緩和または減弱すること、すなわち、状況、感染症曝露、障害もしくは状態またはその臨床症状もしくは亜臨床症状の少なくとも1つの退縮を引き起こすことを含む。

【0068】

本開示で使用される「投与する」、「投与すること」、または「投与」という用語は、開示される化合物または開示される化合物の薬学的に許容される塩または組成物を対象に直接投与すること、または対象の体内で当量の活性化合物を形成することができる化合物のプロドラッグ誘導体もしくは類似体または化合物もしくは組成物の薬学的に許容される塩を対象に投与することのいずれかを指す。

10

【0069】

一実施形態では、本明細書で使用される「治療有効量」という用語が、処置される疾患、障害、または状態の症状の1つまたは複数を経済的に治療するか、または少なくとも部分的に停止するか、またはある程度緩和するのに十分な、疾患、状態、または障害を既に患っている患者に投与される、本明細書に開示される化合物、または前記化合物を含む組成物の量を指す。このような組成物の有効性は、それだけに限らないが、疾患、障害、または状態の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態および薬物に対する反応、ならびに担当医の判断を含む条件に依存する。特定の患者に対する具体的な治療有効用量レベルは、処置される障害および障害の重症度；使用される具体的な組成物；患者の年齢、体重、健康全般、性別および食事；投与時間；投与経路；使用される具体的な化合物の排出率；処置の持続時間；使用される具体的な化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物ならびに医学分野で周知の同様の因子を含む様々な因子に依存する。このような量は、研究者または医師によって求められる組織系、または患者の生物学的反応または医学的反応を誘発するのに十分であるだろう。このような治療有効量は、自身の知識、先行技術、および本開示を考慮して、当業者によって決定され得る。単なる例として、治療有効量は、それだけに限らないが、用量漸増臨床試験を含む日常的な実験によって決定され得る。

20

【0070】

一実施形態では、本明細書で使用される「治療有効量」という用語が、本明細書に開示される化合物、または前記化合物を含む組成物の量を指し、これが疾患、状態、または障害の予防に有効である。

30

【0071】

本開示で使用される「プロドラッグ」という用語は、代謝手段によって（例えば、加水分解によって）インビボで開示される化合物に変換可能な化合物を意味する。

【0072】

本明細書で使用される場合、「MOI」は、「感染多重度」と等価であり、感染中に細胞1個あたりに加えられるウイルス粒子数を指す。

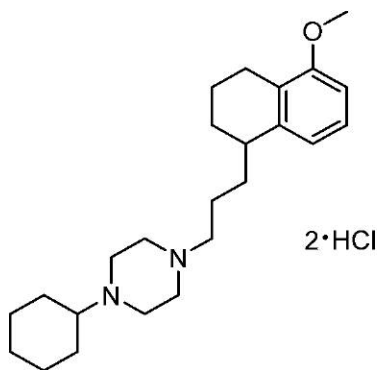
【0073】

本明細書で使用される場合、PB28は、1-シクロヘキシル-4-（3-（5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）-n-プロピル）ピペラジン二塩酸塩（すなわち、

40

【0074】

【化 3】



10

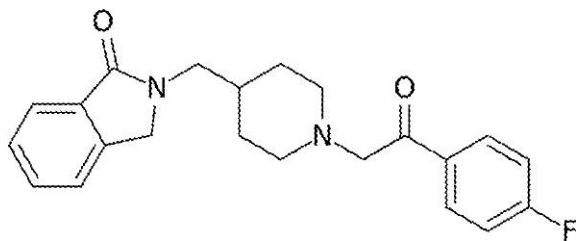
) を指す。

【0075】

本明細書で使用される場合、ロルペリドンとも呼ばれ得る、MIN-101は、以下の構造：

【0076】

【化 4】



20

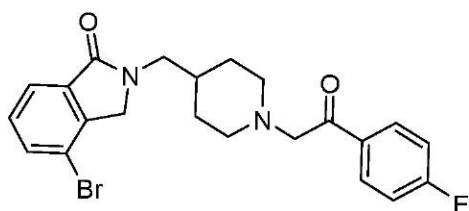
を有する。この化合物の調製は、全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 7166617 号明細書の実施例 1 に開示されている。

【0077】

本明細書で使用される場合、MIN-S006は、以下の構造：

【0078】

【化 5】



40

を有する。この化合物の調製は、米国特許第 7166617 号明細書の実施例 2 に開示されている。

【0079】

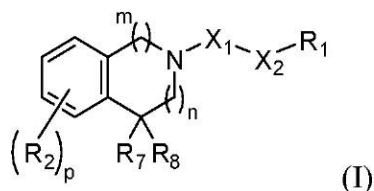
本開示の化合物

一部の態様では、本開示は、とりわけ、式 (I) の化合物：

【0080】

50

【化 6】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩

(式中、

X_1 は、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-$ であり；

X_2 は、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-$ であり；

R_1 は、H、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されており；

各 R_2 は、H、OH、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の R_6 で場合により置換されており；

各 R_3 は、独立して、H、ハロゲン、または $C_1\sim C_6$ アルキルであり；

各 R_4 は、独立して、H、ハロゲン、または $C_1\sim C_6$ アルキルであり；

各 R_5 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されており；

各 R_6 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の $-C(O)C_1\sim C_6$

アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されており；

R_7 は、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1\sim C_6$ アルコキシルで場合により置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり；

R_8 は、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1\sim C_6$ アルコキシルで場合により置換された $C_1\sim C_6$ アルキルである；あるいは

R_7 および R_8 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1\sim C_6$ アルコキシルで場合により置換された $C_3\sim C_6$ シクロアルキルを形成し；

m は、0、1、2、または3であり；

n は、0、1、2、または3であり；

p は、0、1、2、3、または4であり；

各 q は、独立して、1、2、3、または4である）

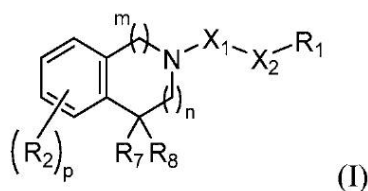
を提供する。

【0081】

一部の態様では、本開示は、とりわけ、式(I)の化合物：

【0082】

【化7】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩

(式中、

X_1 は、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-$ であり；

X_2 は、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-$ であり；

R_1 は、H、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されており；

各 R_2 は、H、OH、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキルは、1つまたは複数の R_6 で場合により置換されており；

各 R_3 は、独立して、H、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R_4 は、独立して、H、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R_5 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されており；

10

各 R_6 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されており；

R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

20

R_8 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

m は、0、1、2、または3であり；

n は、0、1、2、または3であり；

p は、0、1、2、3、または4であり；

各 q は、独立して、1、2、3、または4である）

を提供する。

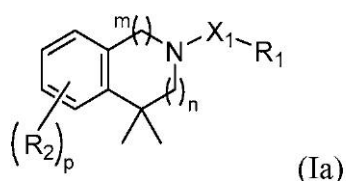
【0083】

一部の態様では、本開示は、とりわけ、式(Ia)の化合物：

【0084】

【化8】

30



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩

(式中、

X_1 は、非存在、 $(CR_3R_4)_q$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ であり；

40

R_1 は、H、OH、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、またはシクロアルキルは、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されており；

R_2 は、H、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1$

50

～C₆アルキル) 2、C₆～C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数のR₆で場合により置換されており；

各R₃はHまたはハロゲンであり；

各R₄はHまたはハロゲンであり；

各R₅は、OH、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₃～C₆シクロアルキル、またはC₆～C₁₀アリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の-C(O)C₁～C₆アルキル、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁～C₆アルキル、または-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂で場合により置換されており；

各R₆は、独立して、OH、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の-C(O)C₁～C₆アルキル、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁～C₆アルキル、または-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂で場合により置換されており；

mは、0、1、2、または3であり；

nは、0、1、2、または3であり；

pは、0、1、2、3、または4であり；

各qは、独立して、1、2、3、または4である)

を提供する。

【0085】

一部の実施形態では、X₁が、非存在、(CR₃R₄)_q、-O-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(S)-、-S(O)-、-NR₃C(O)-、-C(O)NR₃-、-C(O)O-、または-OC(O)-である。

【0086】

一部の実施形態では、X₁が、-O-、-S(O)₂-、-NR₃C(O)-、または-C(O)NR₃-である。

【0087】

一部の実施形態では、X₁が、非存在、-(CR₃R₄)_q、-C(O)-、-C(S)-、-S(O)-、-NR₃C(O)-、または-C(O)O-である。

【0088】

一部の実施形態では、X₁が、非存在、-(CR₃R₄)_q、-C(O)-、または-C(O)O-である。

【0089】

一部の実施形態では、X₁が非存在である。

【0090】

一部の実施形態では、X₁が-(CR₃R₄)_qである。

【0091】

一部の実施形態では、X₁が-C(O)-または-C(O)O-である。

【0092】

一部の実施形態では、X₁が-C(O)-である。

【0093】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、 X_1 が $-C(O)O-$ である。

【0094】

一部の実施形態では、 X_1 が $-NR_3C(O)-$ または $-C(O)NR_3-$ である。

【0095】

一部の実施形態では、 X_1 が $-O-$ または $-S(O)_2-$ である。一部の実施形態では、 X_1 が $-O-$ である。一部の実施形態では、 X_1 が $-S(O)_2-$ である。一部の実施形態では、 X_2 が、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-$ である。

【0096】

一部の実施形態では、 X_2 が、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、または $-C(O)NR_3-$ である。

【0097】

一部の実施形態では、 X_2 が、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ である。

【0098】

一部の実施形態では、 X_2 が、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ である。

【0099】

一部の実施形態では、 X_2 が非存在である。

【0100】

一部の実施形態では、 X_2 が $-(CR_3R_4)_q-$ である。

【0101】

一部の実施形態では、 X_2 が $-C(O)-$ または $-C(O)O-$ である。

【0102】

一部の実施形態では、 X_2 が $-C(O)-$ である。

【0103】

一部の実施形態では、 X_2 が $-C(O)O-$ である。

【0104】

一部の実施形態では、 X_2 が $-NR_3C(O)-$ または $-C(O)NR_3-$ である。

【0105】

一部の実施形態では、 X_2 が $-O-$ または $-S(O)_2-$ である。一部の実施形態では、 X_2 が $-O-$ である。一部の実施形態では、 X_2 が $-S(O)_2-$ である。

【0106】

一部の実施形態では、 R_1 が、H、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されている。

【0107】

一部の実施形態では、 R_1 が、H、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、またはシクロアルキルが、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されている。

【0108】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、 R_1 がHまたはOHである。一部の実施形態では、 R_1 がHである。一部の実施形態では、 R_1 がOHである。

【0109】

一部の実施形態では、 R_1 がハロゲンである。

【0110】

一部の実施形態では、 R_1 が NH_2 である。

【0111】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、またはシクロアルキルが、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されている。

10

【0112】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、またはシクロアルキルが、1つまたは複数の R_5 で置換されている。

【0113】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、またはシクロアルキルが、1つの R_5 で置換されている。

20

【0114】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、またはシクロアルキルが、2つの R_5 で置換されている。

30

【0115】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、またはシクロアルキルが、3つの R_5 で置換されている。

【0116】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

40

【0117】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。

【0118】

一部の実施形態では、 R_1 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R_1 がメチルである。一部の実施形態では、 R_1 がエチルである。一部の実施形態では、 R_1 がプロピルである。一部の実施形態では、 R_1 がブチルである。一部の実施形態では、 R_1 がイソプロピルである。一部の実施形態では、 R_1 がイソブチルである。一部の実施形態では、 R_1 がsec-ブチルである。一部の実施形態では、 R_1 がtert-ブチルである。一部の実施形態では、 R_1 がペンチルである。一部の実施形態では、 R_1 がイソペ

50

ンチルである。一部の実施形態では、 R_1 がヘキシルである。一部の実施形態では、 R_1 がイソヘキシルである。

【0119】

一部の実施形態では、 R_1 が $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。一部の実施形態では、 R_1 が C_2 アルケニルである。一部の実施形態では、 R_1 が C_3 アルケニルである。一部の実施形態では、 R_1 が C_4 アルケニルである。一部の実施形態では、 R_1 が C_5 アルケニルである。一部の実施形態では、 R_1 が C_6 アルケニルである。

【0120】

一部の実施形態では、 R_1 が $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。一部の実施形態では、 R_1 が C_2 アルキニルである。一部の実施形態では、 R_1 が C_3 アルキニルである。一部の実施形態では、 R_1 が C_4 アルキニルである。一部の実施形態では、 R_1 が C_5 アルキニルである。一部の実施形態では、 R_1 が C_6 アルキニルである。

10

【0121】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0122】

一部の実施形態では、 R_1 が $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。一部の実施形態では、 R_1 がハロメチルである。一部の実施形態では、 R_1 がハロエチルである。一部の実施形態では、 R_1 がハロプロピルである。一部の実施形態では、 R_1 がハロブチルである。一部の実施形態では、 R_1 がハロペンチルである。一部の実施形態では、 R_1 がハロヘキシルである。

20

【0123】

一部の実施形態では、 R_1 が $C_1 \sim C_6$ アルコキシルである。一部の実施形態では、 R_1 がメトキシルである。一部の実施形態では、 R_1 がエトキシルである。一部の実施形態では、 R_1 がプロポキシルである。一部の実施形態では、 R_1 がブトキシルである。一部の実施形態では、 R_1 がペントキシルである。一部の実施形態では、 R_1 がヘキソキシルである。

【0124】

一部の実施形態では、 R_1 が $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシルである。一部の実施形態では、 R_1 がハロメトキシルである。一部の実施形態では、 R_1 がハロエトキシルである。一部の実施形態では、 R_1 がハロプロポキシルである。一部の実施形態では、 R_1 がハロブトキシルである。一部の実施形態では、 R_1 がハロペントキシルである。一部の実施形態では、 R_1 がハロヘキソキシルである。

30

【0125】

一部の実施形態では、 R_1 が $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R_1 がシクロプロピルである。一部の実施形態では、 R_1 がシクロブチルである。一部の実施形態では、 R_1 がシクロペンチルである。一部の実施形態では、 R_1 がシクロヘキシルである。

【0126】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、またはアルキニルが、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されている。

40

【0127】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、またはアルキニルが、1つまたは複数の R_5 で置換されている。

【0128】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、またはアルキニルが、1つの R_5 で置換されている。

50

【0129】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、またはアルキニルが、2つの R_5 で置換されている。

【0130】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、アルキル、アルケニル、またはアルキニルが、3つの R_5 で置換されている。

【0131】

一部の実施形態では、 R_1 が、1つまたは複数の R_5 で置換されたメチルである。一部の
実施形態では、 R_1 が、1つまたは複数の R_5 で置換されたエチルである。一部の実施
形態では、 R_1 が、1つまたは複数の R_5 で置換されたプロピルである。一部の実施形態
では、 R_1 が、1つまたは複数の R_5 で置換されたブチルである。一部の実施形態では、 R_1 が、
1つまたは複数の R_5 で置換されたペンチルである。一部の実施形態では、 R_1 が、
1つまたは複数の R_5 で置換されたヘキシルである。

10

【0132】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される
1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選
択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキ
ルであり、前記のいずれかのアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが
、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されている。

20

【0133】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される
1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選
択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキ
ルである。

【0134】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される
1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選
択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキ
ルであり、前記のいずれかのアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが
、1つまたは複数の R_5 で置換されている。

30

【0135】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される
1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選
択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキ
ルであり、前記のいずれかのアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが
、1つの R_5 で置換されている。

【0136】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される
1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選
択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキ
ルであり、前記のいずれかのアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが
、2つの R_5 で置換されている。

40

【0137】

一部の実施形態では、 R_1 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される
1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選
択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキ
ルであり、前記のいずれかのアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが
、3つの R_5 で置換されている。

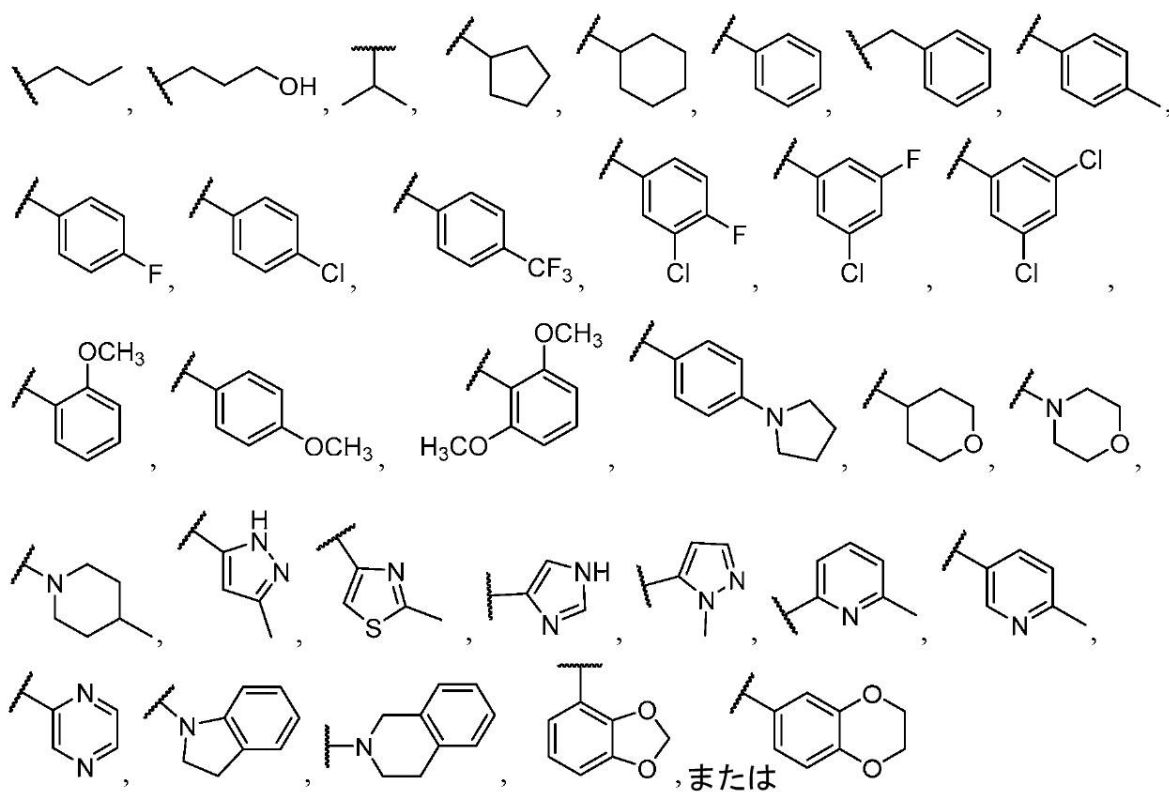
50

【0138】

一部の実施形態では、 R_1 が、H、OH、メチル、

【0139】

【化9】



10

20

である。

【0140】

一部の実施形態では、 R_1 が、H、OH、メチル、

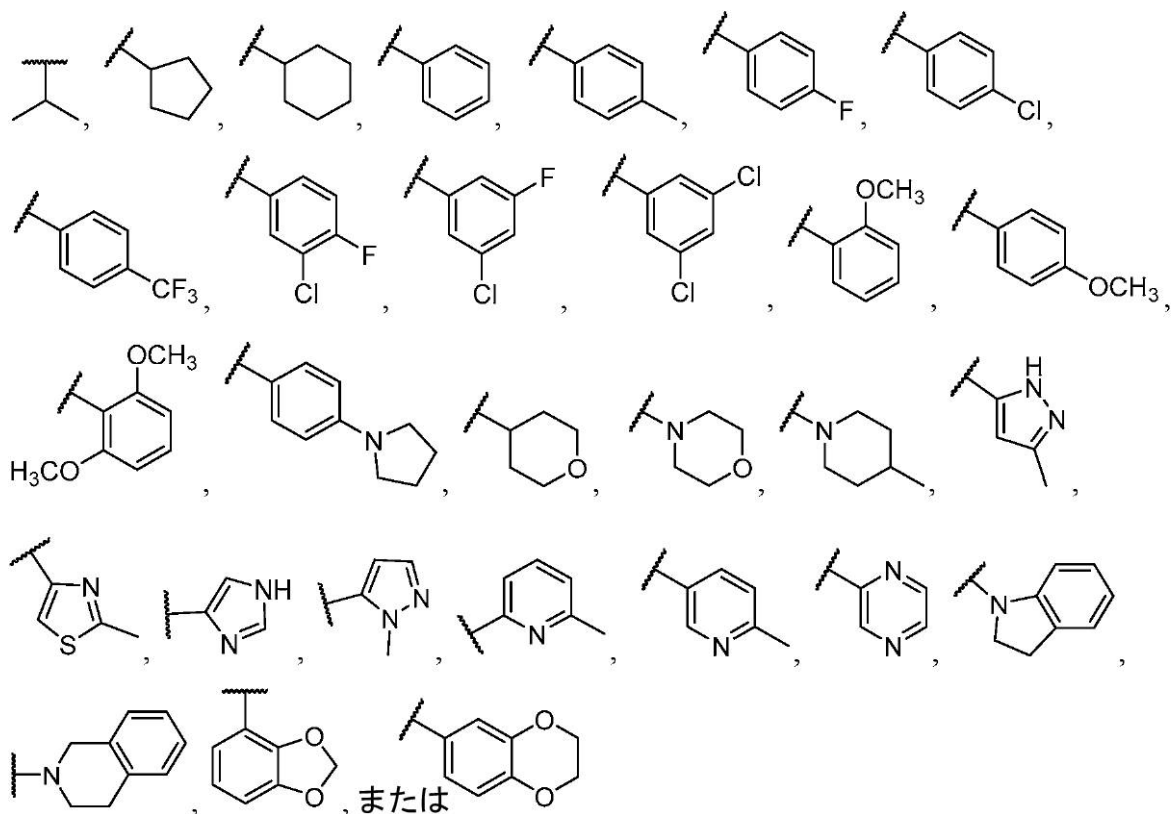
【0141】

30

40

50

【化 1 0】



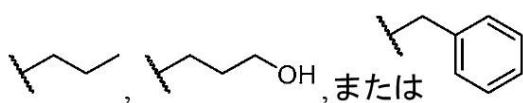
である。

【 0 1 4 2 】

一部の実施形態では、 R_1 が、

【 0 1 4 3 】

【化 1 1】



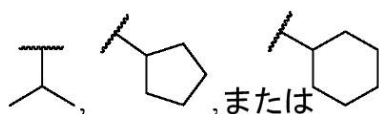
である。

【 0 1 4 4 】

一部の実施形態では、 R_1 が、H、OH、メチル、

【 0 1 4 5 】

【化 1 2】



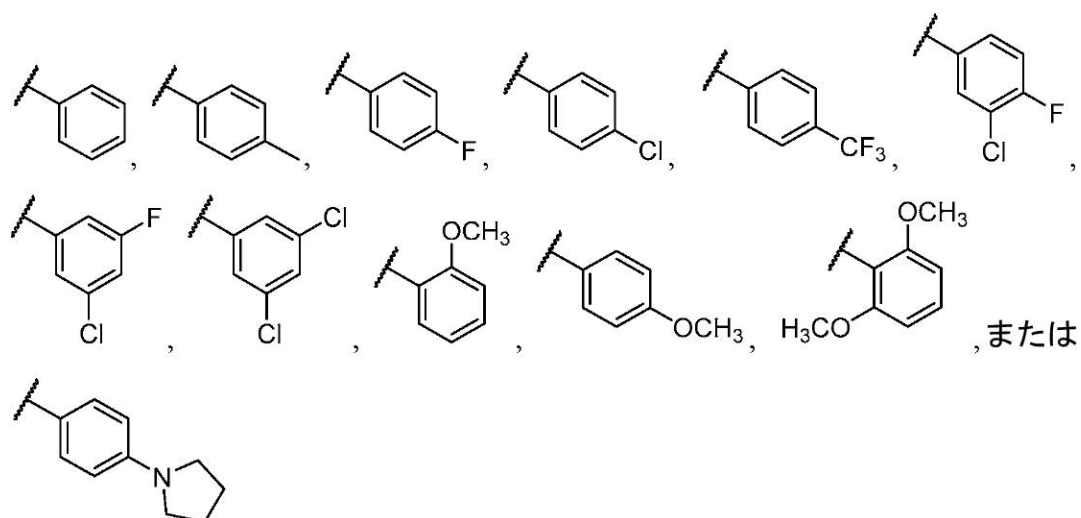
である。

【 0 1 4 6 】

一部の実施形態では、 R_1 が、

【 0 1 4 7 】

【化 1 3】



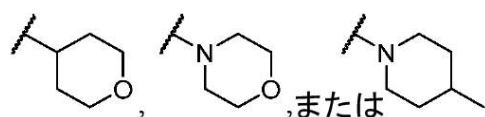
である。

【 0 1 4 8 】

一部の実施形態では、 R_1 が、

【 0 1 4 9 】

【化 1 4】



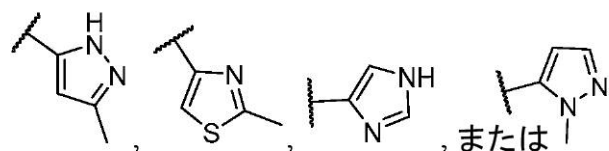
である。

【 0 1 5 0 】

一部の実施形態では、 R_1 が、

【 0 1 5 1 】

【化 1 5】



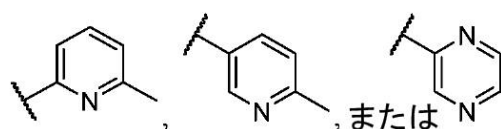
である。

【 0 1 5 2 】

一部の実施形態では、 R_1 が、

【 0 1 5 3 】

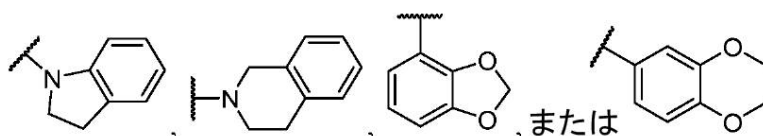
【化 1 6】



である。

【 0 1 5 4 】

一部の実施形態では、 R_1 が、
 【0155】
 【化17】



である。

【0156】

一部の実施形態では、 R_2 が、H、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の R_6 で場合により置換されている。

【0157】

一部の実施形態では、 R_2 が、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の R_6 で場合により置換されている。

【0158】

一部の実施形態では、 R_2 が、H、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の R_6 で置換されている。

【0159】

一部の実施形態では、 R_2 が、H、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およ

びSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクロアルキルが、1つのR₆で置換されている。

【0160】

一部の実施形態では、R₂が、H、OH、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₃～C₆シクロアルキル、-C(O)C₁～C₆アルキル、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁～C₆アルキル、-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、C₆～C₁₀アリアル、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリアル、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクロアルキルが、2つのR₆で置換されている。

10

【0161】

一部の実施形態では、R₂が、H、OH、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₃～C₆シクロアルキル、-C(O)C₁～C₆アルキル、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁～C₆アルキル、-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、C₆～C₁₀アリアル、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリアル、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクロアルキルが、3つのR₆で置換されている。

20

【0162】

一部の実施形態では、R₂が、H、OH、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₃～C₆シクロアルキル、-C(O)C₁～C₆アルキル、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁～C₆アルキル、-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、C₆～C₁₀アリアル、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリアル、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルである。

30

【0163】

一部の実施形態では、R₂が、H、OH、またはハロゲンである。一部の実施形態では、R₂がHである。一部の実施形態では、R₂がOHである。一部の実施形態では、R₂がハロゲンである。一部の実施形態では、R₂がフッ素である。一部の実施形態では、R₂が塩素である。一部の実施形態では、R₂が臭素である。一部の実施形態では、R₂がヨウ素である。

40

【0164】

一部の実施形態では、R₂が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、またはC₂～C₆アルキニルである。

【0165】

一部の実施形態では、R₂がC₁～C₆アルキルである。一部の実施形態では、R₂がメチルである。一部の実施形態では、R₂がエチルである。一部の実施形態では、R₂がプロピルである。一部の実施形態では、R₂がブチルである。一部の実施形態では、R₂がイソプロピルである。一部の実施形態では、R₂がイソブチルである。一部の実施形態では、R₂がsec-ブチルである。一部の実施形態では、R₂がtert-ブチルであ

50

る。一部の実施形態では、 R_2 がペンチルである。一部の実施形態では、 R_2 がイソペンチルである。一部の実施形態では、 R_2 がヘキシルである。一部の実施形態では、 R_2 がイソヘキシルである。

【0166】

一部の実施形態では、 R_2 が $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。一部の実施形態では、 R_2 が C_2 アルケニルである。一部の実施形態では、 R_2 が C_3 アルケニルである。一部の実施形態では、 R_2 が C_4 アルケニルである。一部の実施形態では、 R_2 が C_5 アルケニルである。一部の実施形態では、 R_2 が C_6 アルケニルである。

【0167】

一部の実施形態では、 R_2 が $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。一部の実施形態では、 R_2 が C_2 アルキニルである。一部の実施形態では、 R_2 が C_3 アルキニルである。一部の実施形態では、 R_2 が C_4 アルキニルである。一部の実施形態では、 R_2 が C_5 アルキニルである。一部の実施形態では、 R_2 が C_6 アルキニルである。

【0168】

一部の実施形態では、 R_2 が、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0169】

一部の実施形態では、 R_2 が $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。一部の実施形態では、 R_2 がハロメチルである。一部の実施形態では、 R_2 がハロエチルである。一部の実施形態では、 R_2 がハロプロピルである。一部の実施形態では、 R_2 がハロブチルである。一部の実施形態では、 R_2 がハロペンチルである。一部の実施形態では、 R_2 がハロヘキシルである。

【0170】

一部の実施形態では、 R_2 が $C_1 \sim C_6$ アルコキシルである。一部の実施形態では、 R_2 がメトキシルである。一部の実施形態では、 R_2 がエトキシルである。一部の実施形態では、 R_2 がプロポキシルである。一部の実施形態では、 R_2 がブトキシルである。一部の実施形態では、 R_2 がペントキシルである。一部の実施形態では、 R_2 がヘキソキシルである。

【0171】

一部の実施形態では、 R_2 が $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシルである。一部の実施形態では、 R_2 がハロメトキシルである。一部の実施形態では、 R_2 がハロエトキシルである。一部の実施形態では、 R_2 がハロプロポキシルである。一部の実施形態では、 R_2 がハロブトキシルである。一部の実施形態では、 R_2 がハロペントキシルである。一部の実施形態では、 R_2 がハロヘキソキシルである。

【0172】

一部の実施形態では、 R_2 が $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R_2 がシクロプロピルである。一部の実施形態では、 R_2 がシクロブチルである。一部の実施形態では、 R_2 がシクロペンチルである。一部の実施形態では、 R_2 がシクロヘキシルである。

【0173】

一部の実施形態では、 R_2 が、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ である。一部の実施形態では、 R_2 が $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R_2 が $-C(O)NH_2$ である。一部の実施形態では、 R_2 が $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R_2 が $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ である。

【0174】

一部の実施形態では、 R_2 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1～6 個のヘテロ原子を含む 5～12 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 5～14 員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキ

10

20

30

40

50

ルであり；アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の R_6 で場合により置換されている。

【0175】

一部の実施形態では、 R_2 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の R_6 で置換されている。

【0176】

一部の実施形態では、 R_2 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、1つの R_6 で置換されている。

10

【0177】

一部の実施形態では、 R_2 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、2つの R_6 で置換されている。

20

【0178】

一部の実施形態では、 R_2 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、3つの R_6 で置換されている。

【0179】

一部の実施形態では、 R_2 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルである。

30

【0180】

一部の実施形態では、 R_2 が $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。一部の実施形態では、 R_2 が C_6 アリールである。一部の実施形態では、 R_2 が C_7 アリールである。一部の実施形態では、 R_2 が C_8 アリールである。一部の実施形態では、 R_2 が C_9 アリールである。一部の実施形態では、 R_2 が C_{10} アリールである。

【0181】

一部の実施形態では、 R_2 が $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、アリールが1つまたは複数の R_6 で置換されている。

【0182】

一部の実施形態では、 R_2 が $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、アリールが1つの R_6 で置換されている。

40

【0183】

一部の実施形態では、 R_2 が $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、アリールが2つの R_6 で置換されている。

【0184】

一部の実施形態では、 R_2 が $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、アリールが3つの R_6 で置換されている。

【0185】

一部の実施形態では、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子

50

を含む5～12員ヘテロアリールである。

【0186】

一部の実施形態では、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリールであり、ヘテロアリールが、1つまたは複数の R_6 で置換されている。

【0187】

一部の実施形態では、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリールであり、ヘテロアリールが、1つの R_6 で置換されている。

【0188】

一部の実施形態では、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリールであり、ヘテロアリールが、2つの R_6 で置換されている。

【0189】

一部の実施形態では、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリールであり、ヘテロアリールが、3つの R_6 で置換されている。

【0190】

一部の実施形態では、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0191】

一部の実施形態では、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の R_6 で置換されている。

【0192】

一部の実施形態では、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルが、1つの R_6 で置換されている。

【0193】

一部の実施形態では、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルが、2つの R_6 で置換されている。

【0194】

一部の実施形態では、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルが、3つの R_6 で置換されている。

【0195】

一部の実施形態では、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0196】

一部の実施形態では、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む6員飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0197】

一部の実施形態では、 R_2 が、N、O、およびSから選択される2個のヘテロ原子を含む6員飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0198】

一部の実施形態では、 R_2 が、2個のN原子を含む6員飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0199】

一部の実施形態では、 R_2 が、

10

20

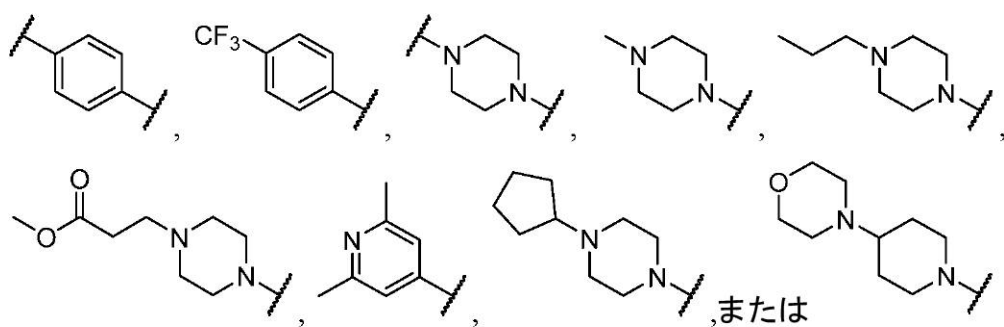
30

40

50

【0200】

【化18】



10

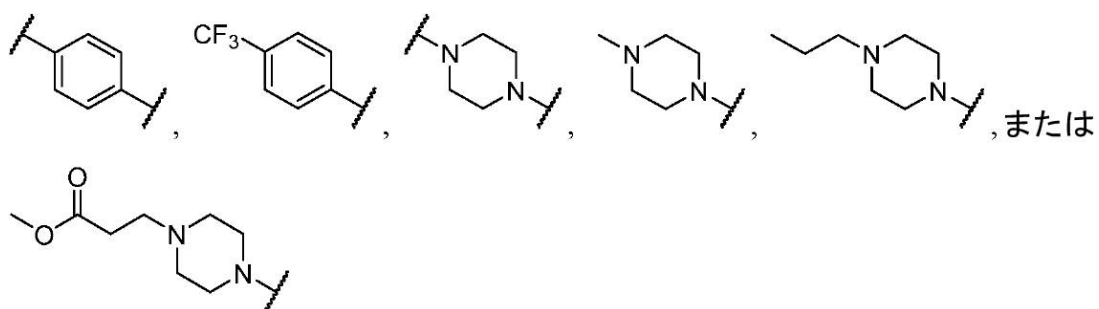
である。

【0201】

一部の実施形態では、R₂が、

【0202】

【化19】



20

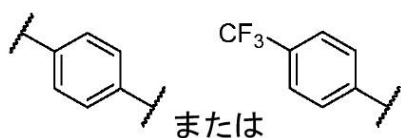
である。

【0203】

一部の実施形態では、R₂が、

【0204】

【化20】



30

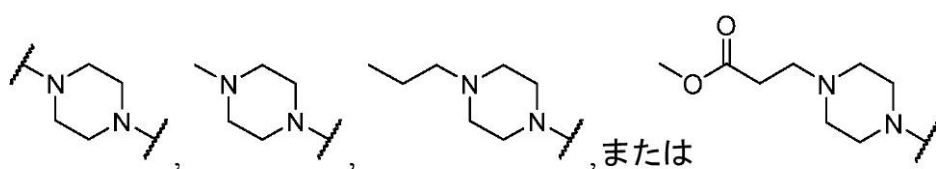
である。

【0205】

一部の実施形態では、R₂が、

【0206】

【化21】



40

である。

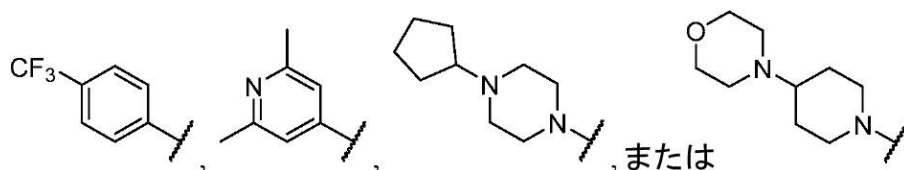
50

【0207】

一部の実施形態では、 R_2 が、

【0208】

【化22】



10

である。

【0209】

一部の実施形態では、 R_3 がHまたはハロゲンである。一部の実施形態では、 R_3 がHである。一部の実施形態では、 R_3 がハロゲンである。

【0210】

一部の実施形態では、 R_4 がHまたはハロゲンである。一部の実施形態では、 R_4 がHである。一部の実施形態では、 R_4 がハロゲンである。

【0211】

一部の実施形態では、 m が、0、1、2、または3である。一部の実施形態では、 m が0である。一部の実施形態では、 m が1である。一部の実施形態では、 m が2である。一部の実施形態では、 m が3である。

20

【0212】

一部の実施形態では、 n が、0、1、2、または3である。一部の実施形態では、 n が0である。一部の実施形態では、 n が1である。一部の実施形態では、 n が2である。一部の実施形態では、 n が3である。

【0213】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が1である。

【0214】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が2である。

30

【0215】

一部の実施形態では、 p は、0、1、2、3、または4である。一部の実施形態では、 p が0である。一部の実施形態では、 p が1である。一部の実施形態では、 p が2である。一部の実施形態では、 p が3である。一部の実施形態では、 p が4である。

【0216】

一部の実施形態では、 q が、1、2、3、または4である。一部の実施形態では、 q が1である。一部の実施形態では、 q が2である。一部の実施形態では、 q が3である。一部の実施形態では、 q が4である。

【0217】

一部の実施形態では、 R_5 が、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールが、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されている。

40

【0218】

一部の実施形態では、 R_5 が、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim$

50

C₆ハロアルコキシル、C₃～C₆シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールが、-C(O)C₁～C₆アルキル、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁～C₆アルキル、または-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂で置換されている。

【0219】

一部の実施形態では、R₅が、OH、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₃～C₆シクロアルキル、またはC₆～C₁₀アリールであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールが、1つまたは複数の-C(O)C₁～C₆アルキル、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁～C₆アルキル、または-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂で場合により置換されている。

【0220】

一部の実施形態では、R₅が、OH、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₃～C₆シクロアルキル、またはC₆～C₁₀アリールであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールが、1つまたは複数の-C(O)C₁～C₆アルキル、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁～C₆アルキル、または-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂で置換されている。

【0221】

一部の実施形態では、R₅がOHまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R₅がOHである。一部の実施形態では、R₅がハロゲンである。一部の実施形態では、R₅がフッ素である。一部の実施形態では、R₅が塩素である。一部の実施形態では、R₅が臭素である。一部の実施形態では、R₅がヨウ素である。

【0222】

一部の実施形態では、R₅が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、またはC₂～C₆アルキニルである。

【0223】

一部の実施形態では、R₅がC₁～C₆アルキルである。一部の実施形態では、R₅がメチルである。一部の実施形態では、R₅がエチルである。一部の実施形態では、R₅がプロピルである。一部の実施形態では、R₅がブチルである。一部の実施形態では、R₅がイソプロピルである。一部の実施形態では、R₅がイソブチルである。一部の実施形態では、R₅がsec-ブチルである。一部の実施形態では、R₅がtert-ブチルである。一部の実施形態では、R₅がペンチルである。一部の実施形態では、R₅がイソペンチルである。一部の実施形態では、R₅がヘキシルである。一部の実施形態では、R₅がイソヘキシルである。

【0224】

一部の実施形態では、R₅がC₂～C₆アルケニルである。一部の実施形態では、R₅がC₂アルケニルである。一部の実施形態では、R₅がC₃アルケニルである。一部の実施形態では、R₅がC₄アルケニルである。一部の実施形態では、R₅がC₅アルケニルである。一部の実施形態では、R₅がC₆アルケニルである。

【0225】

一部の実施形態では、R₅がC₂～C₆アルキニルである。一部の実施形態では、R₅がC₂アルキニルである。一部の実施形態では、R₅がC₃アルキニルである。一部の実施形態では、R₅がC₄アルキニルである。一部の実施形態では、R₅がC₅アルキニルである。一部の実施形態では、R₅がC₆アルキニルである。

【0226】

一部の実施形態では、 R_5 が、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0227】

一部の実施形態では、 R_5 が $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。一部の実施形態では、 R_5 がハロメチルである。一部の実施形態では、 R_5 がハロエチルである。一部の実施形態では、 R_5 がハロプロピルである。一部の実施形態では、 R_5 がハロブチルである。一部の実施形態では、 R_5 がハロペンチルである。一部の実施形態では、 R_5 がハロヘキシルである。

【0228】

一部の実施形態では、 R_5 が $C_1 \sim C_6$ アルコキシルである。一部の実施形態では、 R_5 がメトキシルである。一部の実施形態では、 R_5 がエトキシルである。一部の実施形態では、 R_5 がプロポキシルである。一部の実施形態では、 R_5 がブトキシルである。一部の実施形態では、 R_5 がペントキシルである。一部の実施形態では、 R_5 がヘキソキシルである。

【0229】

一部の実施形態では、 R_5 が $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシルである。一部の実施形態では、 R_5 がハロメトキシルである。一部の実施形態では、 R_5 がハロエトキシルである。一部の実施形態では、 R_5 がハロプロポキシルである。一部の実施形態では、 R_5 がハロブトキシルである。一部の実施形態では、 R_5 がハロペントキシルである。一部の実施形態では、 R_5 がハロヘキソキシルである。

【0230】

一部の実施形態では、 R_5 が $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R_5 がシクロプロピルである。一部の実施形態では、 R_5 がシクロブチルである。一部の実施形態では、 R_5 がシクロペンチルである。一部の実施形態では、 R_5 がシクロヘキシルである。

【0231】

一部の実施形態では、 R_5 が、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ である。一部の実施形態では、 R_5 が $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R_5 が $-C(O)NH_2$ である。一部の実施形態では、 R_5 が $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R_5 が $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ である。

【0232】

一部の実施形態では、 R_5 が、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で置換されたアルキルである。

【0233】

一部の実施形態では、 R_5 が、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキルで置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R_5 が、 $-C(O)O$ メチルで置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R_5 が、 $-C(O)O$ エチルで置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R_5 が、 $-C(O)O$ プロピルで置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R_5 が、 $-C(O)O$ イソプロピルで置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R_5 が、 $-C(O)O$ ブチルで置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R_5 が、 $-C(O)O$ ペンチルで置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R_5 が、 $-C(O)O$ ヘキシルで置換されたアルキルである。

【0234】

一部の実施形態では、 R_6 が、 OH 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または N 、 O 、および S から選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘ

10

20

30

40

50

テロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されている。

【0235】

一部の実施形態では、 R_6 が、OH、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ で置換されている。

10

【0236】

一部の実施形態では、 R_6 が、OH、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、または $C_6\sim C_{10}$ アリールであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールが、1つまたは複数の $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されている。

20

【0237】

一部の実施形態では、 R_6 が、OH、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、または $C_6\sim C_{10}$ アリールであり、前記のいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールが、1つまたは複数の $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ で置換されている。

30

【0238】

一部の実施形態では、 R_6 がOHまたはハロゲンである。一部の実施形態では、 R_6 がOHである。一部の実施形態では、 R_6 がハロゲンである。一部の実施形態では、 R_6 がフッ素である。一部の実施形態では、 R_6 が塩素である。一部の実施形態では、 R_6 が臭素である。一部の実施形態では、 R_6 がヨウ素である。

【0239】

一部の実施形態では、 R_6 が、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、または $C_2\sim C_6$ アルキニルである。

【0240】

一部の実施形態では、 R_6 が $C_1\sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R_6 がメチルである。一部の実施形態では、 R_6 がエチルである。一部の実施形態では、 R_6 がプロピルである。一部の実施形態では、 R_6 がブチルである。一部の実施形態では、 R_6 がイソプロピルである。一部の実施形態では、 R_6 がイソブチルである。一部の実施形態では、 R_6 がsec-ブチルである。一部の実施形態では、 R_6 がtert-ブチルである。一部の実施形態では、 R_6 がペンチルである。一部の実施形態では、 R_6 がイソペンチルである。一部の実施形態では、 R_6 がヘキシルである。一部の実施形態では、 R_6 がイソヘキシルである。

40

【0241】

一部の実施形態では、 R_6 が $C_2\sim C_6$ アルケニルである。一部の実施形態では、 R_6 が C_2 アルケニルである。一部の実施形態では、 R_6 が C_3 アルケニルである。一部の実施形

50

態では、 R_6 が C_4 アルケニルである。一部の実施形態では、 R_6 が C_5 アルケニルである。一部の実施形態では、 R_6 が C_6 アルケニルである。

【0242】

一部の実施形態では、 R_6 が $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。一部の実施形態では、 R_6 が C_2 アルキニルである。一部の実施形態では、 R_6 が C_3 アルキニルである。一部の実施形態では、 R_6 が C_4 アルキニルである。一部の実施形態では、 R_6 が C_5 アルキニルである。一部の実施形態では、 R_6 が C_6 アルキニルである。

【0243】

一部の実施形態では、 R_6 が、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0244】

一部の実施形態では、 R_6 が $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。一部の実施形態では、 R_6 がハロメチルである。一部の実施形態では、 R_6 がハロエチルである。一部の実施形態では、 R_6 がハロプロピルである。一部の実施形態では、 R_6 がハロブチルである。一部の実施形態では、 R_6 がハロペンチルである。一部の実施形態では、 R_6 がハロヘキシルである。

【0245】

一部の実施形態では、 R_6 が $C_1 \sim C_6$ アルコキシルである。一部の実施形態では、 R_6 がメトキシルである。一部の実施形態では、 R_6 がエトキシルである。一部の実施形態では、 R_6 がプロポキシルである。一部の実施形態では、 R_6 がブトキシルである。一部の実施形態では、 R_6 がペントキシルである。一部の実施形態では、 R_6 がヘキソキシルである。

【0246】

一部の実施形態では、 R_6 が $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシルである。一部の実施形態では、 R_6 がハロメトキシルである。一部の実施形態では、 R_6 がハロエトキシルである。一部の実施形態では、 R_6 がハロプロポキシルである。一部の実施形態では、 R_6 がハロブトキシルである。一部の実施形態では、 R_6 がハロペントキシルである。一部の実施形態では、 R_6 がハロヘキソキシルである。

【0247】

一部の実施形態では、 R_6 が $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R_6 がシクロプロピルである。一部の実施形態では、 R_6 がシクロブチルである。一部の実施形態では、 R_6 がシクロペンチルである。一部の実施形態では、 R_6 がシクロヘキシルである。

【0248】

一部の実施形態では、 R_6 が、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ である。一部の実施形態では、 R_6 が $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R_6 が $-C(O)NH_2$ である。一部の実施形態では、 R_6 が $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R_6 が $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ である。

【0249】

一部の実施形態では、 R_6 が、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で置換されたアルキルである。

【0250】

一部の実施形態では、 R_6 が、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキルで置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R_6 が、 $-C(O)O$ メチルで置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R_6 が、 $-C(O)O$ エチルで置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R_6 が、 $-C(O)O$ プロピルで置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R_6 が、 $-C(O)O$ イソプロピルで置換されたアルキルである。一部の実施

10

20

30

40

50

形態では、 R_6 が、 $-C(O)O$ ブチルで置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R_6 が、 $-C(O)O$ ペンチルで置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R_6 が、 $-C(O)O$ ヘキシルで置換されたアルキルである。

【0251】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル)₂で場合により置換されている。

【0252】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の $-C(O)C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1\sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル)₂で置換されている。

【0253】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される1個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0254】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される2個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0255】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される3個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0256】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される4個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0257】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0258】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される2個のヘテロ原子を含む5員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0259】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される2個のヘテロ原子を含む6員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0260】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される2個のヘテロ原子を含む7員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0261】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される2個のヘテロ原子を含む8員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0262】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される2個のヘテロ原子を含む9員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0263】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される2個のヘテロ原子を含む10員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0264】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される2個のヘテロ原子を含

10

20

30

40

50

む 1 1 員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0265】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される2個のヘテロ原子を含む 1 2 員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0266】

一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される2個のヘテロ原子を含む 1 3 員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0267】

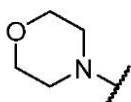
一部の実施形態では、 R_6 が、N、O、およびSから選択される2個のヘテロ原子を含む 1 4 員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0268】

一部の実施形態では、 R_6 が

【0269】

【化23】



である。

【0270】

一部の実施形態では、 R_7 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R_7 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたメチルである。一部の実施形態では、 R_7 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたエチルである。一部の実施形態では、 R_7 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたプロピルである。一部の実施形態では、 R_7 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたブチルである。一部の実施形態では、 R_7 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたペンチルである。一部の実施形態では、 R_7 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたヘキシルである。

【0271】

一部の実施形態では、 R_8 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R_8 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたメチルである。一部の実施形態では、 R_8 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたエチルである。一部の実施形態では、 R_8 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたプロピルである。一部の実施形態では、 R_8 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたブチルである。一部の実施形態では、 R_8 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたペンチルである。一部の実施形態では、 R_8 が、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたヘキシルである。

【0272】

一部の実施形態では、 R_7 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R_7 がメチルである。一部の実施形態では、 R_7 がエチルである。一部の実施形態では、 R_7 がプロピルである。一部の実施形態では、 R_7 がブチルである。一部の実施形態では、 R_7 がペンチルである。一部の実施形態では、 R_7 がヘキシルである。

【0273】

一部の実施形態では、 R_8 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R_8 がメチルである。一部の実施形態では、 R_8 がエチルである。一部の実施形態では、 R_8 がプロピルである。一部の実施形態では、 R_8 がブチルである。一部の実施形態では、 R_8 がペンチルである。一部の実施形態では、 R_8 がヘキシルである。

【0274】

一部の実施形態では、 R_7 および R_8 が異なる。

【0275】

一部の実施形態では、 R_7 および R_8 が同じである。

【0276】

一部の実施形態では、 R_7 および R_8 がそれぞれメチルである。

10

【0277】

一部の実施形態では、 R_7 および R_8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成する。一部の実施形態では、 R_7 および R_8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたシクロプロピルを形成する。一部の実施形態では、 R_7 および R_8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたシクロブチルを形成する。一部の実施形態では、 R_7 および R_8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたシクロペンチルを形成する。一部の実施形態では、 R_7 および R_8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換されたシクロヘキシルを形成する。

20

【0278】

一部の実施形態では、 R_7 および R_8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成する。一部の実施形態では、 R_7 および R_8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成する。一部の実施形態では、 R_7 および R_8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロブチルを形成する。一部の実施形態では、 R_7 および R_8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロペンチルを形成する。一部の実施形態では、 R_7 および R_8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロヘキシルを形成する。

30

【0279】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が1であり、 p が1である。

【0280】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が1であり、 p が1であり、 R_2 が $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

【0281】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が1であり、 p が1であり、 R_2 がフェニルである。

【0282】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が1であり、 p が1であり、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

40

【0283】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が2であり、 p が1である。

【0284】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が2であり、 p が1であり、 R_2 が $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

【0285】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が2であり、 p が1であり、 R_2 がフェニルで

50

ある。

【0286】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が2であり、 p が1であり、 R_2 が、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルである。

【0287】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が1であり、 p が1であり、 X_1 が $-C(O)-$ であり、 X_2 が非存在である。

【0288】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が1であり、 p が1であり、 X_1 が非存在であり、 X_2 が非存在である。

【0289】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が1であり、 p が1であり、 X_1 が $-O-$ であり、 X_2 が非存在である。

【0290】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が1であり、 p が1であり、 X_1 が $-S(O)_2-$ であり、 X_2 が非存在である。

【0291】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が1であり、 p が1であり、 X_1 が $-C(O)NR_3-$ であり、 X_2 が非存在である。

【0292】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が2であり、 p が1であり、 X_1 が非存在であり、 X_2 が $-O-$ である。

【0293】

一部の実施形態では、 m が1であり、 n が2であり、 p が1であり、 X_1 が非存在であり、 X_2 が $S(O)_2$ である。

【0294】

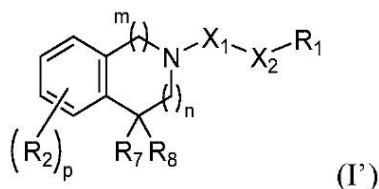
一部の実施形態では、 m が1であり、 n が2であり、 p が1であり、 X_1 が非存在であり、 X_2 が $-C(O)NR_3-$ である。

【0295】

一部の態様では、本開示は、とりわけ、式(I')の化合物：

【0296】

【化24】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩

(式中、

X_1 は、非存在または $-(CR_3R_4)_q-$ であり；

X_2 は、非存在、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ であり；

R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは2つの R_5 で場合により置換されており；

各 R_2 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個の

ヘテロ原子を含む 5 ～ 14 員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1 つまたは 2 つの R₆ で場合により置換されており；

各 R₃ は H であり；

各 R₄ は H であり；

各 R₅ は、独立して、ハロゲンまたは C₁ ～ C₆ アルキルであり；

各 R₆ は、独立して、C₁ ～ C₆ アルキル、C₁ ～ C₆ ハロアルキル、C₃ ～ C₆ シクロアルキル、C₆ ～ C₁₀ アリール、または N、O、および S から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 14 員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；

R₇ は C₁ ～ C₆ アルキルであり；

R₈ は C₁ ～ C₆ アルキルであり；

m は 1 であり；

n は 1 または 2 であり；

p は 1 であり；

q は 2 である）

である式 (I) の化合物を提供する。

【0297】

一部の態様では、式 (I') の化合物が、

X₁ が非存在であり；

X₂ が -S(O)₂- または -C(O)O- であり；

R₁ が、C₁ ～ C₆ アルキル、C₃ ～ C₆ シクロアルキル、または C₆ ～ C₁₀ アリールであり；前記のいずれかのアルキル、シクロアルキル、またはアリールが、1 つまたは 2 つの R₅ で場合により置換されており；

各 R₂ が、1 つまたは 2 つの R₆ で場合により置換されている、N、O、および S から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 14 員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり；

各 R₅ が、独立して、ハロゲンであり；

各 R₆ が、独立して、C₃ ～ C₆ シクロアルキルであり；

R₇ が C₁ ～ C₆ アルキルであり；

R₈ が C₁ ～ C₆ アルキルであり；

m が 1 であり；

n が 1 であり；

p が 1 である、

式 (I'') の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である。

【0298】

一部の態様では、式 (I') の化合物が、

X₁ が、非存在または -(CR₃R₄)_q- であり；

X₂ が、非存在、-S(O)₂-、-C(O)-、または -C(O)O- であり；

R₁ が、C₁ ～ C₆ アルキル、C₃ ～ C₆ シクロアルキル、C₆ ～ C₁₀ アリール、N、O、および S から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 14 員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクロアルキルが、1 つまたは 2 つの R₅ で場合により置換されており；

各 R₂ が、C₆ ～ C₁₀ アリール、N、O、および S から選択される 1 ～ 6 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 12 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 14 員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかのアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、1 つまたは 2 つの R₆ で場合により置換されており；

各 R₃ が H であり；

各 R₄ が H であり；

各 R_5 が、独立して、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R_6 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または N、O、および S から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 14 員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；

R_7 が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_8 が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

m が 1 であり；

n が 2 であり；

p が 1 であり；

q が 2 である、

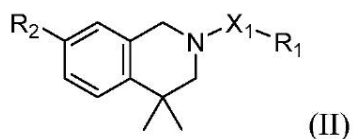
式 (I'') の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である。

【0299】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (II) の化合物：

【0300】

【化25】



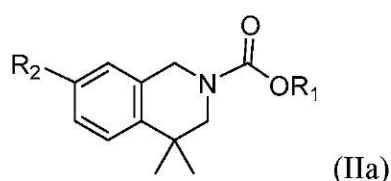
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式 (I) について本明細書に記載される通りである）である。

【0301】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (IIa) の化合物：

【0302】

【化26】



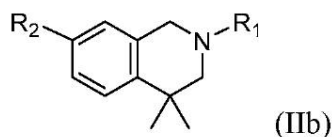
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 R_1 、 R_2 、および R_5 は、式 (I) について本明細書に記載される通りである）である。

【0303】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物が、式 (IIb) の化合物：

【0304】

【化27】



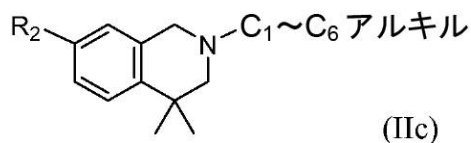
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 R_1 、 R_2 、および R_5 は、式 (I) について本明細書に記載される通りである）である。

【0305】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（IIc）の化合物：

【0306】

【化28】



10

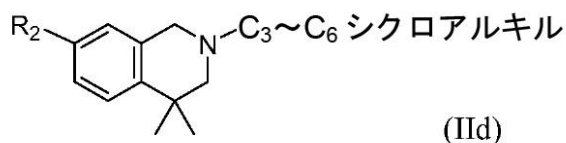
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 R_2 および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0307】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（II d）の化合物：

【0308】

【化29】



20

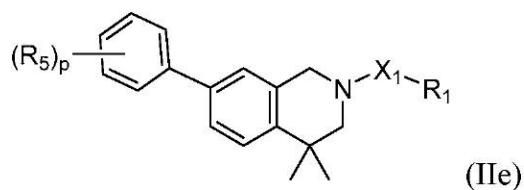
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 R_2 および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0309】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（II e）の化合物：

【0310】

【化30】



30

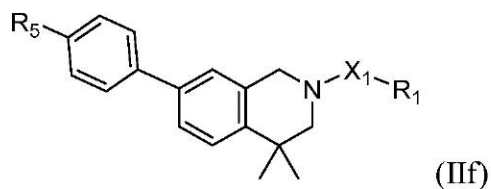
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および p は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0311】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（II f）の化合物：

【0312】

【化31】



40

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 R_1

50

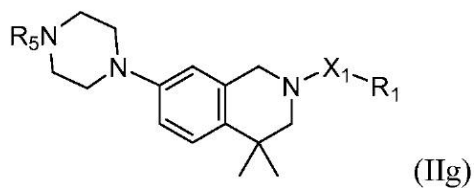
、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0313】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（IIg）の化合物：

【0314】

【化32】



10

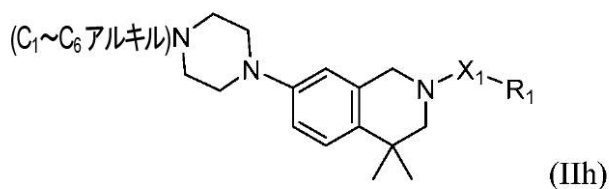
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0315】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（IIh）の化合物：

【0316】

【化33】



20

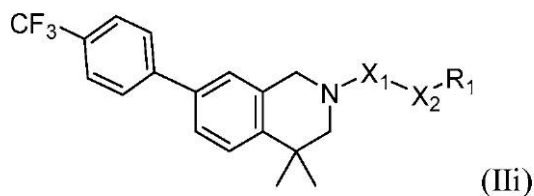
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 R_1 、 R_3 、および R_4 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0317】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（IIi）の化合物：

【0318】

【化34】



30

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0319】

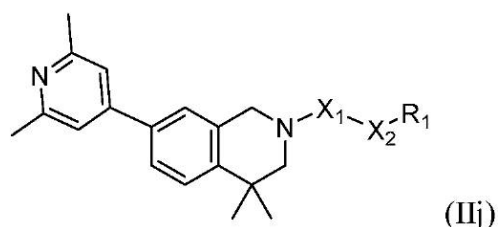
一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（IIj）の化合物：

【0320】

40

50

【化 3 5】



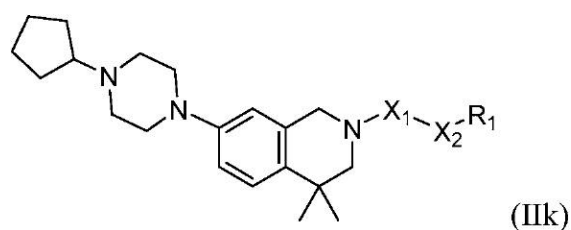
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0 3 2 1】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（II k）の化合物：

【0 3 2 2】

【化 3 6】



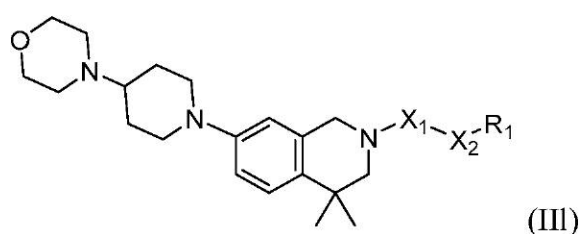
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0 3 2 3】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（II l）の化合物：

【0 3 2 4】

【化 3 7】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0 3 2 5】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（II i）の化合物：

【0 3 2 6】

10

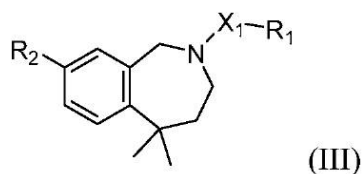
20

30

40

50

【化 3 8】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

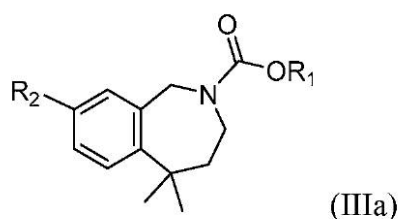
10

【0327】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（IIIa）の化合物：

【0328】

【化 3 9】



20

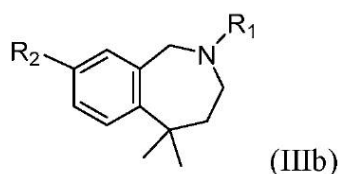
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 R_1 、 R_2 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0329】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（IIIb）の化合物：

【0330】

【化 4 0】



30

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 R_1 、 R_2 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

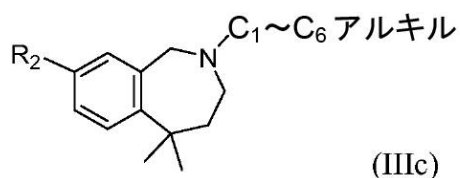
【0331】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（IIIc）の化合物：

40

【0332】

【化 4 1】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 R_2 および

50

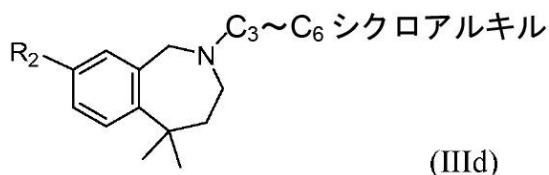
R₅は、式（Ⅰ）について本明細書に記載される通りである）である。

【0333】

一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物が、式（ⅢⅢⅢd）の化合物：

【0334】

【化42】



10

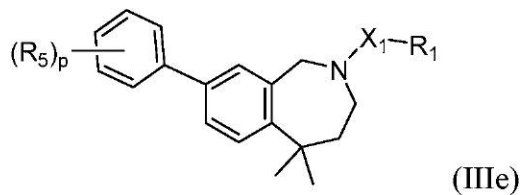
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、R₂およびR₅は、式（Ⅰ）について本明細書に記載される通りである）である。

【0335】

一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物が、式（ⅢⅢⅢe）の化合物：

【0336】

【化43】



20

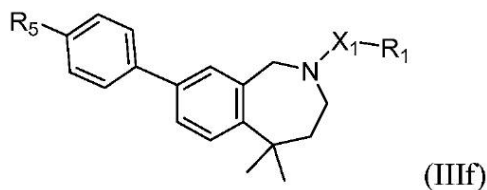
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、X₁、R₁、R₃、R₄、R₅、およびpは、式（Ⅰ）について本明細書に記載される通りである）である。

【0337】

一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物が、式（ⅢⅢⅢf）の化合物：

【0338】

【化44】



30

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、X₁、R₁、R₃、R₄、およびR₅は、式（Ⅰ）について本明細書に記載される通りである）である。

40

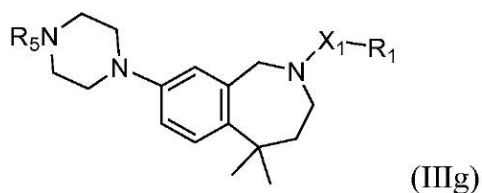
【0339】

一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物が、式（ⅢⅢⅢg）の化合物：

【0340】

50

【化 4 5】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

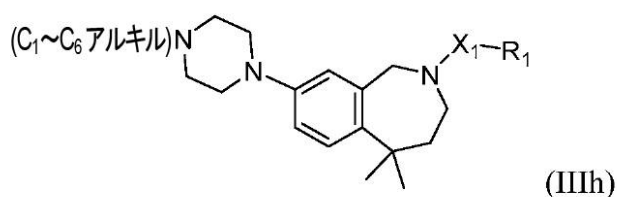
10

【0341】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（IIIh）の化合物：

【0342】

【化 4 6】



20

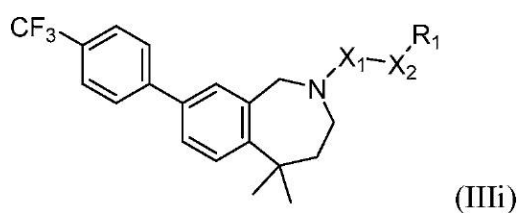
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 R_1 、 R_3 、および R_4 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0343】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（IIIi）の化合物：

【0344】

【化 4 7】



30

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0345】

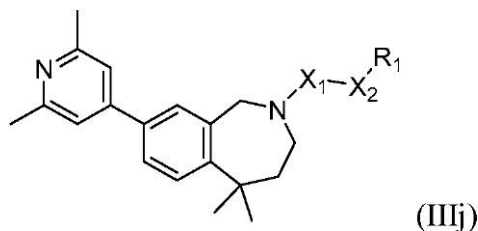
一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（IIIj）の化合物：

【0346】

40

50

【化 4 8】



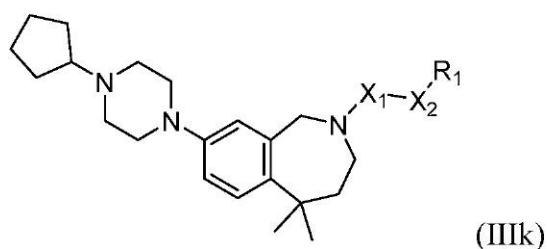
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0347】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（IIIk）の化合物：

【0348】

【化 4 9】



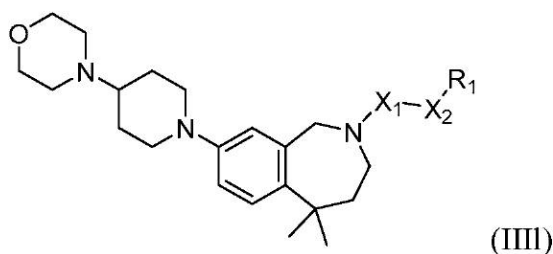
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0349】

一部の実施形態では、式（I）の化合物が、式（IIIl）の化合物：

【0350】

【化 5 0】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は、式（I）について本明細書に記載される通りである）である。

【0351】

一部の態様では、本開示は、化合物、2-（2-（1-（2-（4-フルオロフェニル）-2-オキソエチル）ピロリジン-3-イル）エチル）イソインドリン-1-オン、すなわち、MIN-101-B：

【0352】

10

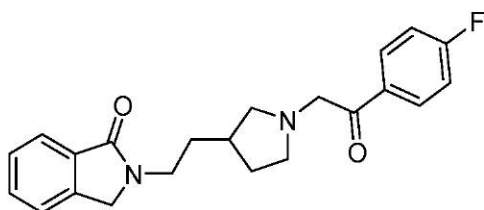
20

30

40

50

【化 5 1】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩を提供する。

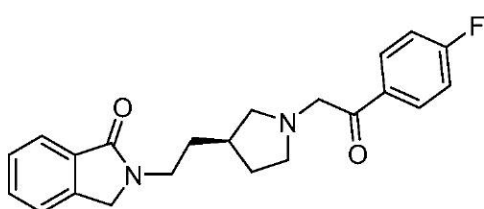
10

【0353】

一実施形態では、MIN-101-Bが、(S)-2-(2-(1-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル)ピロリジン-3-イル)エチル)イソインドリン-1-オン、

【0354】

【化 5 2】



20

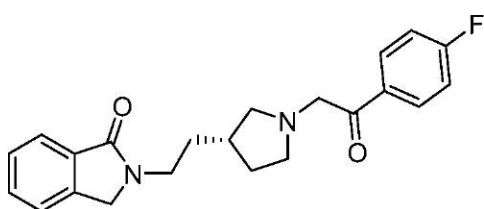
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である。

【0355】

一実施形態では、MIN-101-Bが、(R)-2-(2-(1-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル)ピロリジン-3-イル)エチル)イソインドリン-1-オン、

【0356】

【化 5 3】



30

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である。

40

【0357】

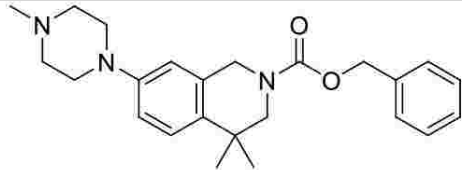
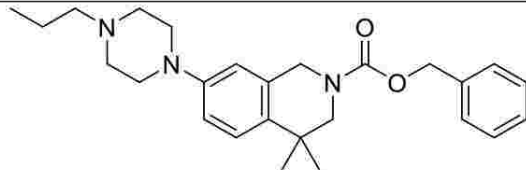
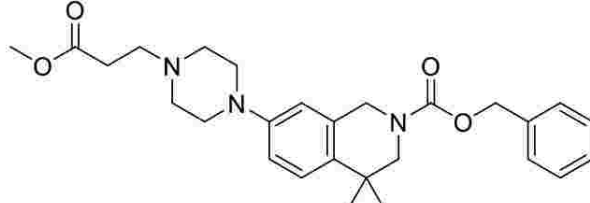
一実施形態では、化合物が、表1に記載される化合物から選択される。

【0358】

50

【表 1 - 1】

表 1

化合物 番号	構造および名称	NMR データ
1	 ベンジル 4,4-ジメチル-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 – 7.37 (m, 5H), 7.24 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.48 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.26 (d, J = 11.2 Hz, 6H).
2	 ベンジル 4,4-ジメチル-7-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.33 (m, 5H), 7.23 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.48 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.62 (s, 2H), 2.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.60 (s, 4H), 1.26 (d, J = 8.3 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
3	 ベンジル 7-(4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.45 – 7.33 (m, 5H), 7.23 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.78 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 11.7 Hz, 6H).

【 0 3 5 9 】

10

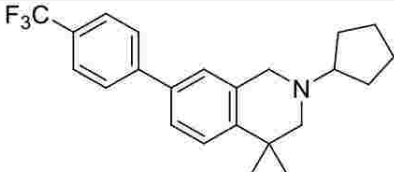
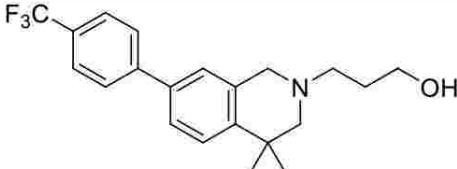
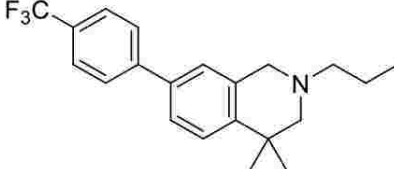
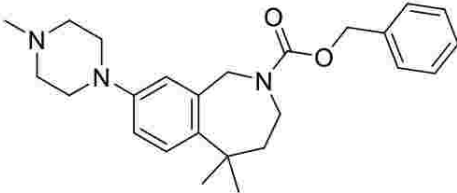
20

30

40

50

【表 1 - 2】

4	 2-シクロペンチル-4,4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.92 – 7.74 (m, 4H), 7.58 – 7.35 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.65 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.23 (d, J = 2.3 Hz, 2H).
5	 3-(4,4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オール	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.81 – 7.70 (m, 4H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.30 (s, 2H)ppm.
6	 4,4-ジメチル-2-プロピル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.69 (s, 4H), 7.44 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.68 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
7	 ベンジル 5,5-ジメチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 回転異性体の比 3:2): δ 7.38 – 7.18 (m, 6H), 6.83 – 6.72 (m, 1.4H), 6.59 (d, J = 2.7 Hz, 0.6H), 5.08 (s, 0.8H), 5.03 (s, 1.2H), 4.59 (s, 0.8H), 4.53 (s, 1.2H), 3.78 – 3.69 (m, 2H), 3.21 (t, J = 5.0 Hz, 1.6H), 3.08 (t, J = 5.0 Hz, 2.4H), 2.58 – 2.49 (m, 4H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.33 (s, 6H).

【 0 3 6 0 】

10

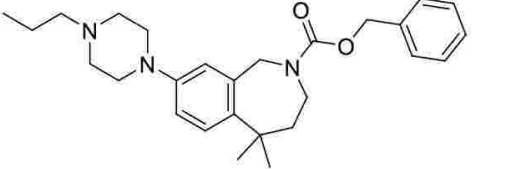
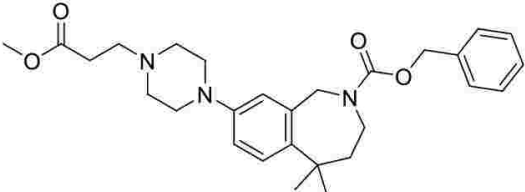
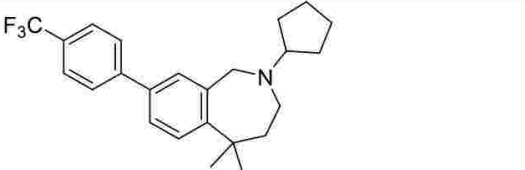
20

30

40

50

【表 1 - 3】

8	 ベンジル 5,5-ジメチル-8-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 回転異性体の比 3:2): δ 7.37 – 7.19 (m, 6H), 6.82 – 6.72 (m, 1.4H), 6.59 (d, J = 2.8 Hz, 0.6H), 5.08 (s, 0.8H), 5.03 (s, 1.2H), 4.59 (s, 0.8H), 4.53 (s, 1.2H), 3.79 – 3.68 (m, 2H), 3.20 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.60 – 2.50 (m, 4H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.60 – 1.49 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 0.93 (q, J = 6.9 Hz, 3H).
9	 ベンジル 8-(4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 回転異性体の比 3:2): δ 7.38 – 7.14 (m, 6H), 6.75 (ddd, J = 8.8, 6.0, 2.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.7 Hz, 0.4H), 6.61 (d, J = 2.9 Hz, 0.6H), 5.01 (s, 0.8H), 4.97 (s, 1.2H), 4.51 (s, 1.2H), 4.50 (s, 0.8H), 3.68 – 3.57 (m, 5H), 3.06 (t, J = 5.1 Hz, 1.6H), 2.96 (t, J = 4.9 Hz, 2.4H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 2.56 – 2.38 (m, 6H, DMSO シグナルと重複), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.24 (s, 6H).
10	 2-シクロペンチル-5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 5.2, 3.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.99 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 1.84 – 1.69 (m, 4H), 1.65 – 1.51 (m, 2H), 1.48 – 1.28 (m, 10H).

【 0 3 6 1 】

10

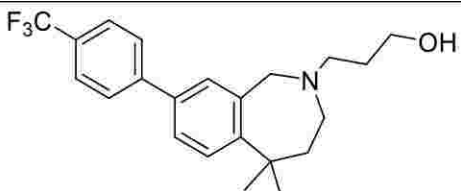
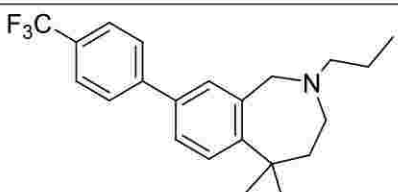
20

30

40

50

【表 1 - 4】

11	 3-(5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)プロパン-1-オール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.68 (s, 4H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.93 (brs, 1H), 3.80 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.17 – 3.07 (m, 2H), 2.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.71 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H).
12	 5,5-ジメチル-2-プロピル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.67 (s, 4H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.10 – 3.00 (m, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.53 (sx, J = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
13	 4,4-ジメチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 – 7.75 (m, 4H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 11.6, 4.4, 1.9 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.30 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.88 (ddd, J = 11.2, 7.4, 3.9 Hz, 1H), 1.71 – 1.62 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.17 (qd, J = 11.9, 4.4 Hz, 2H). 1H 溶媒ピークに隠れている.

【 0 3 6 2 】

10

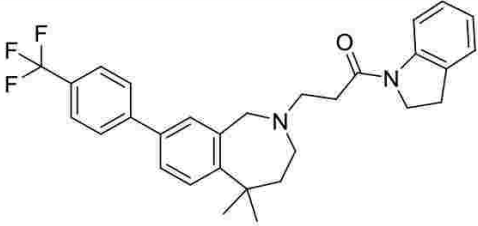
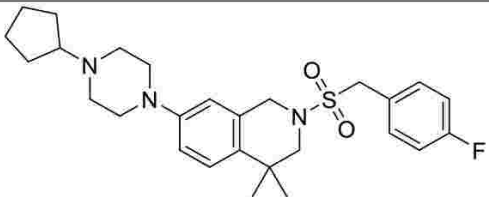
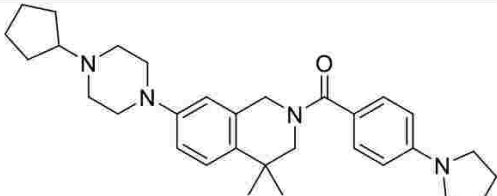
20

30

40

50

【表 1 - 5】

14	 3-(5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)-1-(インドリン-1-イル)プロパン-1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 4H), 3.02 (dt, J = 17.1, 7.0 Hz, 4H), 2.67 (dt, J = 36.8, 7.3 Hz, 4H), 1.75 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H).
15	 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-2-((4-フルオロベンジル)スルホニル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 – 7.42 (m, 2H), 7.29 – 7.16 (m, 3H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.06 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 2.46 – 2.42 (m, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.51 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 2H), 1.16 (s, 6H).
16	 (7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.57 – 6.49 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 6H), 3.05 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 1.99 – 1.94 (m, 4H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 2H), 1.14 (s, 6H). 2H 溶媒ピークに隠れている。

【 0 3 6 3 】

10

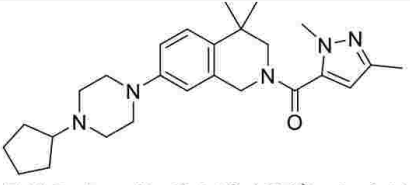
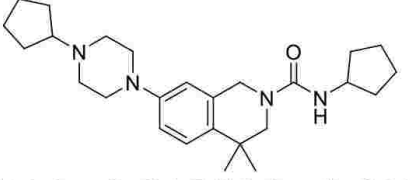
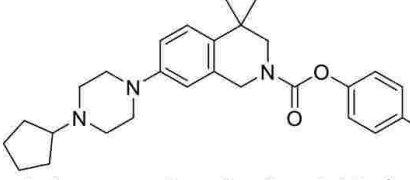
20

30

40

50

【表 1 - 6】

17	 (7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.21 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 6.66 (d, J = 66.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 20.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 31.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (br s, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.06 (br s, 4H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.80 (br s, 2H), 1.61 (br s, 2H), 1.50 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.34 (br s, 2H), 1.16 (d, J = 47.7 Hz, 6H). 4H 溶媒ピークに隠れている.
18	 N-シクロペンチル-7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.96 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.31 – 3.28 (m, 3H), 3.06 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.55 – 2.52 (m, 3H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 1.78 (dt, J = 11.6, 7.3 Hz, 4H), 1.69 – 1.57 (m, 4H), 1.54 – 1.30 (m, 8H), 1.14 (s, 6H).
19	 p-トリル 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 13.2, 8.2 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.08 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.53 (s, 2H), 2.46 – 2.42 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.51 (dq, J = 12.9, 4.9 Hz, 2H), 1.41 – 1.29 (m, 2H), 1.23 (d, J = 16.1 Hz, 6H). 2H 溶媒ピークに隠れている.

【 0 3 6 4 】

10

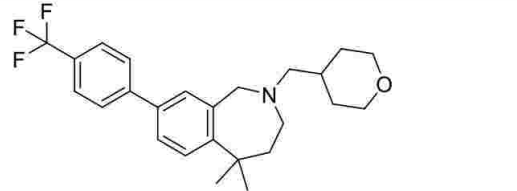
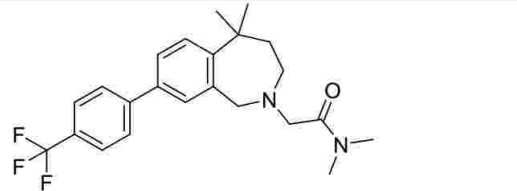
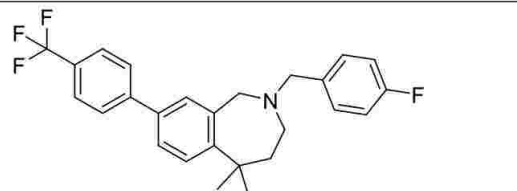
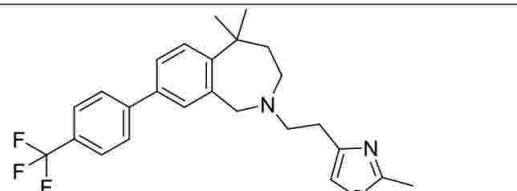
20

30

40

50

【表 1 - 7】

20	 5,5-ジメチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.78 (ddd, J = 11.4, 4.5, 2.0 Hz, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 2H), 2.91 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.74 (tt, J = 6.8, 4.0 Hz, 3H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.06 (qd, J = 11.9, 4.5 Hz, 2H).
21	 2-(5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.95 (s, 5H), 2.79 (s, 3H), 1.75 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H).
22	 2-(4-(フルオロベンジル)-5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.57 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 3H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.76 (dd, J = 7.5, 3.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H).
23	 4-(2-(5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)エチル)-2-メチルチアゾール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.74 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H).

【 0 3 6 5 】

10

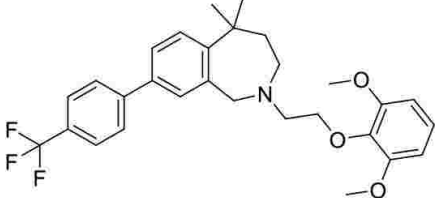
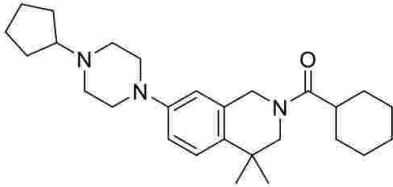
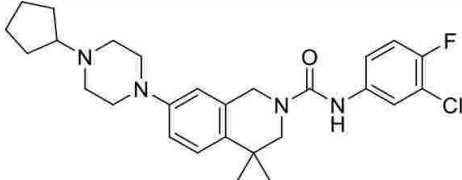
20

30

40

50

【表 1 - 8】

24	 2-(2-(2,6-ジメトキシフェノキシ)エチル)-5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 6.96 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.93 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.04 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.75 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H).
25	 シクロヘキシル(7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (dt, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 21.4, 2.7 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.45 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.07 (q, J = 5.7 Hz, 4H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 4H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.42 (m, 10H), 1.35 (q, J = 12.5 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 32.8 Hz, 6H). 4+1H 溶媒ピークに隠れている。
26	 N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 9.1, 4.3, 2.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.08 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.56 – 2.52 (m, 4H), 2.47 – 2.44 (m, 1H), 1.80 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 1.62 (qd, J = 10.5, 9.2, 5.4 Hz, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.41 – 1.29 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).

【 0 3 6 6 】

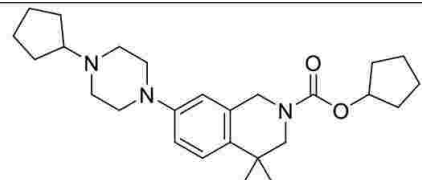
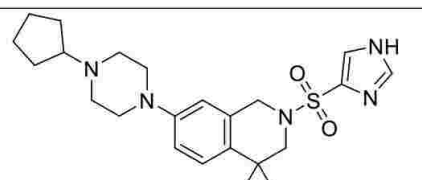
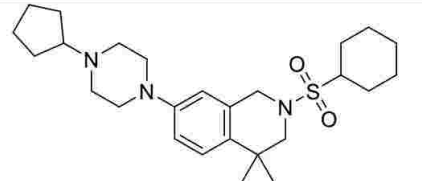
10

20

30

40

【表 1 - 9】

27	 シクロペンチル 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.03 (tt, J = 5.4, 2.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.06 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 1.86 – 1.72 (m, 4H), 1.68 – 1.47 (m, 10H), 1.34 (dq, J = 16.2, 8.0 Hz, 2H), 1.14 (s, 6H). 2+4H 溶媒ピークに隠れている。
28	 2-((1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)-7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.90 (br s, 1H), 8.17 (s, 1.24H ギ酸), 7.87 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.06 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.42 – 1.28 (m, 2H), 1.20 (s, 6H). 2H 溶媒ピークに隠れている。
29	 2-(シクロヘキシルスルホニル)-7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 2H), 3.06 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 4H), 1.66 – 1.58 (m, 3H), 1.55 – 1.20 (m, 9H), 1.19 (s, 6H), 1.18 – 1.11 (m, 1H).

【 0 3 6 7 】

10

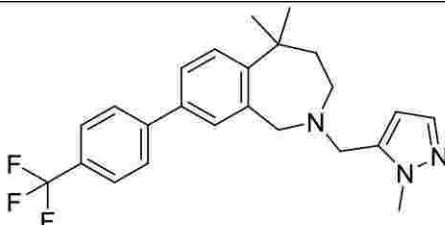
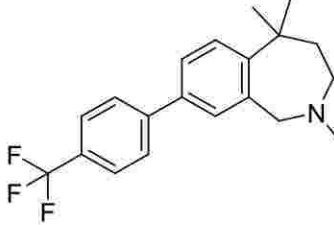
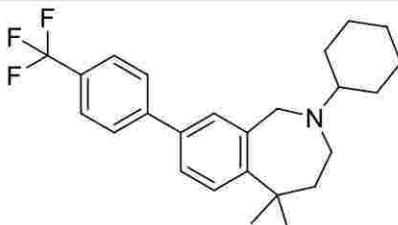
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

30	 5,5-ジメチル-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 15.7, 2.0 Hz, 2H), 6.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H).
31	 2,5,5-トリメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (s, 1H, ギ酸), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.77 (t, 2H), 1.37 (s, 6H).
32	 2-シクロヘキシル-5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (s, 1H, ギ酸), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.97 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 6H), 1.54 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 1.39 – 1.06 (m, 1H).

【 0 3 6 8 】

10

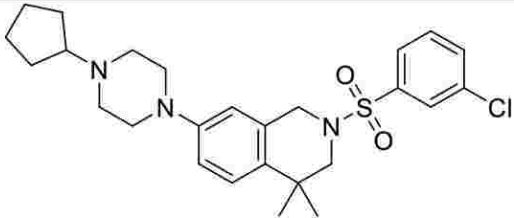
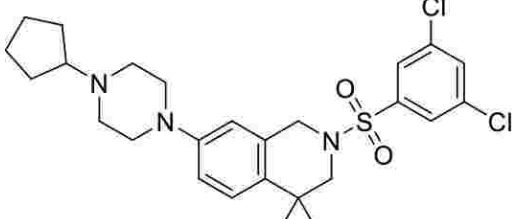
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

33	 2-((3-クロロフェニル)スルホニル)-7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 – 7.77 (m, 3H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.05 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.61 (tq, J = 9.4, 5.5, 3.9 Hz, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.40 – 1.27 (m, 2H), 1.21 (s, 6H). 4H 溶媒ピークに隠れている.
34	 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-2-((3,5-ジクロロフェニル)スルホニル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.05 (t, J = 5.8 Hz, 6H), 2.43 (s, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 2H), 1.21 (s, 6H). 4H 溶媒ピークに隠れている.

【 0 3 6 9 】

10

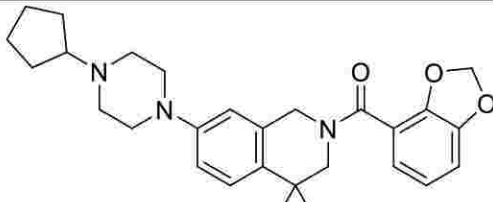
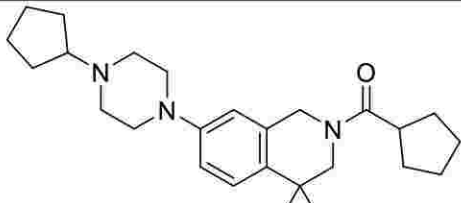
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

35	 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル(7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (dd, J = 12.2, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.81 – 6.75 (m, 1H), 6.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.09 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.49 – 2.46 (m, 2H), 2.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.41 – 1.26 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.05 (s, 3H). 1H 溶媒ピークに隠れている.
36	 シクロペンチル(7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.47 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.07 (q, J = 3.6, 3.0 Hz, 5H), 1.78 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 1.72 – 1.43 (m, 11H), 1.34 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 27.7 Hz, 6H). 4H 溶媒ピークに隠れている.

【 0 3 7 0】

10

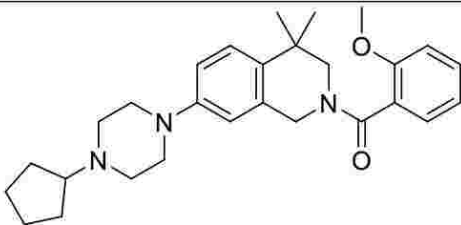
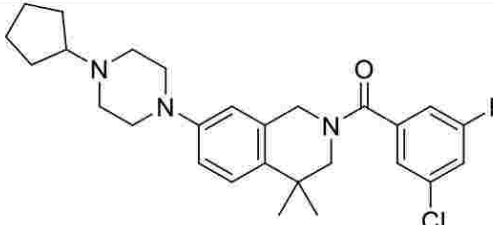
20

30

40

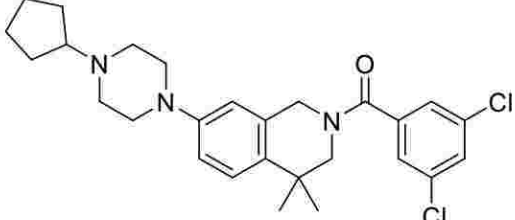
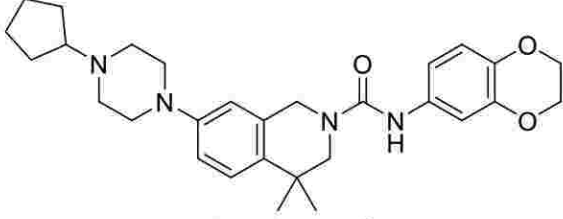
50

【表 1 - 1 3】

37	 (7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(2-メトキシフェニル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 (tt, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 20.1, 11.7, 2.7 Hz, 1.5H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 0.5H), 4.98 – 4.49 (m, 1H), 4.38 – 4.20 (m, 1H), 3.77 (s, 1.33H), 3.66 (s, 1.66H), 3.62 (s, 1H), 3.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.04 (dt, J = 33.9, 5.1 Hz, 4H), 2.43 – 2.38 (m, 1H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 2H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 1.43 – 1.27 (m, 2H), 1.23 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 30.3 Hz, 3H). 4H 溶媒ピークに隠れている.
38	 (3-クロロ-5-フルオロフェニル)(7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 15.1, 8.6 Hz, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 6.64 (d, J = 85.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.05 (d, J = 26.8 Hz, 4H), 2.45 – 2.39 (m, 1H), 1.79 (br s, 2H), 1.61 (br s, 2H), 1.50 (br s, 2H), 1.42 – 1.28 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.07 (s, 3H). 4H 溶媒ピークに隠れている.

【 0 3 7 1】

【表 1 - 1 4】

39	 (7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(3,5-ジクロロフェニル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 14.8, 8.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.65 (d, J = 83.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.05 (d, J = 26.2 Hz, 4H), 2.42 (s, 1H), 1.80 (br s, 2H), 1.61 (br s, 2H), 1.50 (br s, 2H), 1.34 (br s, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.08 (s, 3H). 4H 溶媒ピークに隠れている.
40	 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.07 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.55 – 2.52 (m, 3H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 2H), 1.36 (q, J = 10.1, 9.1 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H). 1H 溶媒ピークに隠れている.

【 0 3 7 2 】

10

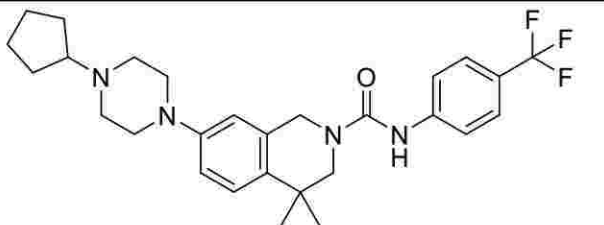
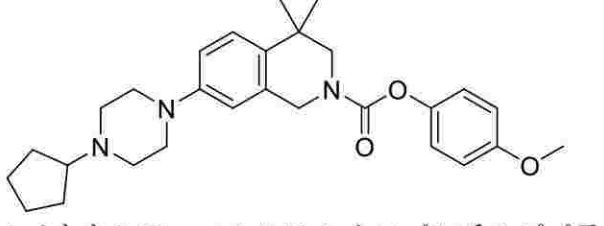
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

41	 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.89 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.08 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.56 – 2.52 (m, 4H), 2.47 – 2.44 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 1.20 (s, 6H).
42	 4-メトキシフェニル 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.08 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.56 – 2.51 (m, 4H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 1.80 (td, J = 10.8, 6.1 Hz, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.42 – 1.29 (m, 2H), 1.23 (d, J = 16.9 Hz, 6H).

【 0 3 7 3 】

10

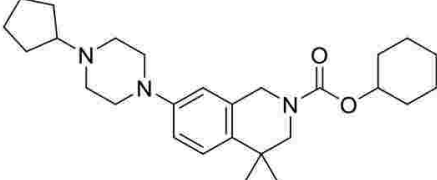
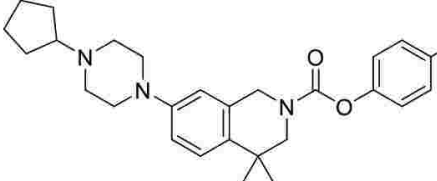
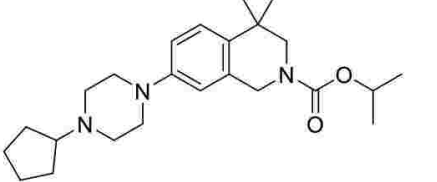
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

43	 シクロヘキシル 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.65 – 4.57 (m, 1H), 4.52 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.37 (br s, 1H), 3.06 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 1.80 (q, J = 9.9, 9.3 Hz, 4H), 1.72 – 1.57 (m, 4H), 1.57 – 1.26 (m, 10H), 1.15 (s, 6H). 1+3H 溶媒ピークに隠れている。
44	 4-フルオロフェニル 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.27 – 7.12 (m, 5H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.08 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 2H), 1.23 (d, J = 16.1 Hz, 6H). 4H 溶媒ピークに隠れている。
45	 イソプロピル 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.82 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.06 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 2H), 1.42 – 1.27 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.15 (s, 6H). 2+4H 溶媒ピークに隠れている。

【 0 3 7 4】

10

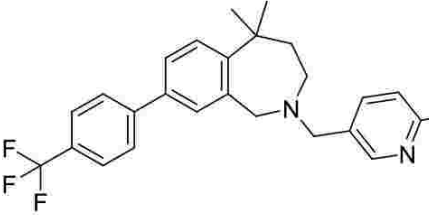
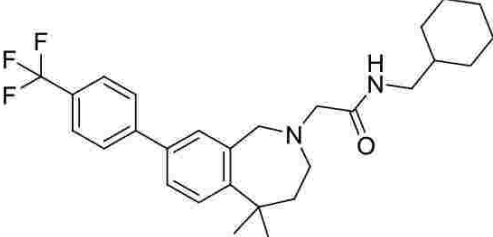
20

30

40

50

【表 1 - 17】

46	 5,5-ジメチル-2-(((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.39 (s, 6H).
47	 5,5-ジメチル-2-(((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (td, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.76 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H).
48	 N-(シクロヘキシルメチル)-2-(5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)アセトアミド	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 12.5 Hz, 5H), 1.38 (s, 6H), 1.34 – 1.21 (m, 1H), 1.09 – 0.94 (m, 3H), 0.83 – 0.70 (m, 2H).

【 0 3 7 5 】

10

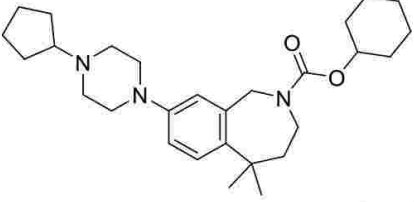
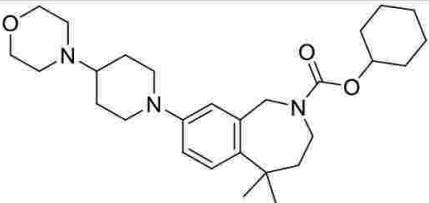
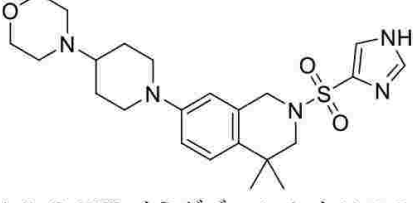
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

49	 シクロヘキシル 8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.20 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 6.74 (dt, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 3H), 3.64 – 3.54 (m, 2H), 3.07 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 4H), 1.73 – 1.55 (m, 4H), 1.55 – 1.43 (m, 4H), 1.41 – 1.25 (m, 8H), 1.24 (s, 6H). 2H 溶媒ピークに隠れている。
50	 シクロヘキシル 5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 3H), 3.67 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 6H), 2.66 – 2.56 (m, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 4H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 22.6, 7.4 Hz, 4H), 1.71 – 1.26 (m, 12H), 1.24 (s, 6H).
51	 4-(1-(2-((1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ピペリジン-4-イル)モルホリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.88 (br s, 1H), 7.84 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 3.56 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.59 (td, J = 12.3, 2.4 Hz, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 4H), 2.23 (tt, J = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.43 (qd, J = 12.0, 3.9 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H).

【 0 3 7 6 】

10

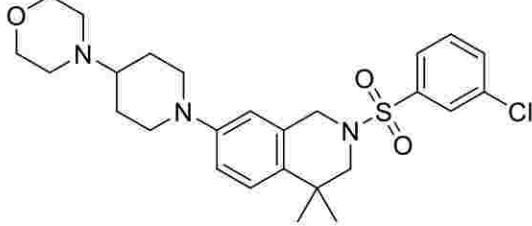
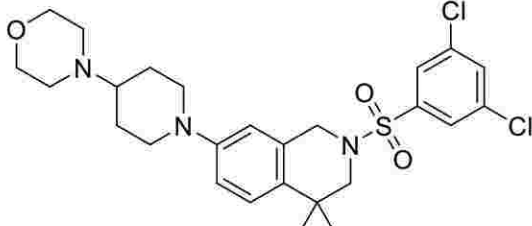
20

30

40

50

【表 1 - 19】

52	 4-(1-(2-((3-クロロフェニル)スルホニル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ピペリジン-4-イル)モルホリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 – 7.77 (m, 3H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.65 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.59 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.47 – 2.42 (m, 4H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 1.82 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.42 (qd, J = 12.0, 11.6, 3.8 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H).
53	 4-(1-(2-((3,5-ジクロロフェニル)スルホニル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ピペリジン-4-イル)モルホリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.66 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.05 (s, 2H), 2.60 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.24 (qt, J = 7.2, 3.4 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.43 (qd, J = 12.3, 2.8 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H).

【0377】

10

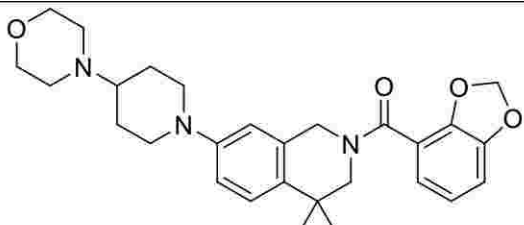
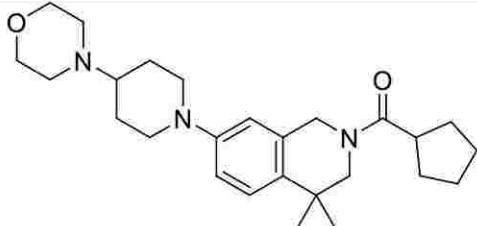
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

54	 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル(4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.18 (dd, J = 12.1, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 63.9, 2.4 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.74 – 3.50 (m, 7H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 3H), 2.29 – 2.14 (m, 1H), 1.82 (t, J = 15.9 Hz, 2H), 1.43 (tt, J = 21.2, 11.7 Hz, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.05 (s, 3H). 2H 溶媒ピークに隠れている.
55	 シクロペンチル(4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.17 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 12.5, 2.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.66 (dd, J = 12.7, 3.8 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.47 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.08 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 4H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 4H), 1.72 – 1.37 (m, 8H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

【 0 3 7 8】

10

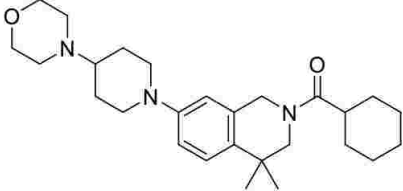
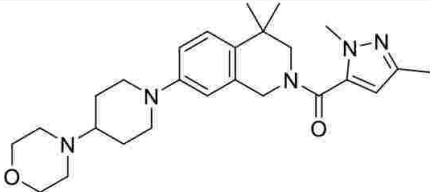
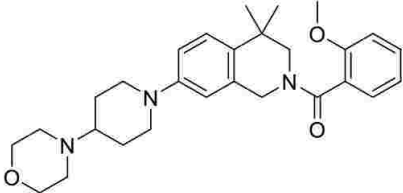
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

56	 シクロヘキシル(4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84 – 6.76 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 22.8, 2.6 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.66 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 4H), 3.45 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.48 – 2.44 (m, 4H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 1.84 (br s, 2H), 1.67 (dd, J = 25.4, 9.5 Hz, 5H), 1.49 – 1.27 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.18 – 1.12 (m, 1H), 1.11 (s, 3H).
57	 (1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)(4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (br s, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 65.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 31.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69 – 3.46 (m, 8H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 4H), 2.23 (br s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.83 (br s, 2H), 1.51 – 1.34 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).
58	 (4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(2-メトキシフェニル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.56 (d, J = 23.5 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.44 – 3.39 (m, 3H), 2.59 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 4H), 2.22 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.44 (q, J = 11.8 Hz, 2H), 1.15 (br s, 6H).

【 0 3 7 9 】

10

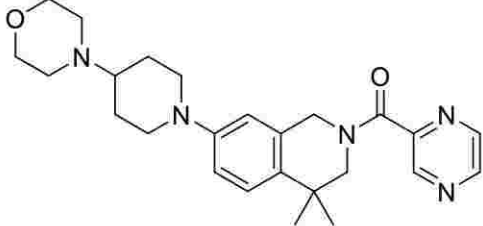
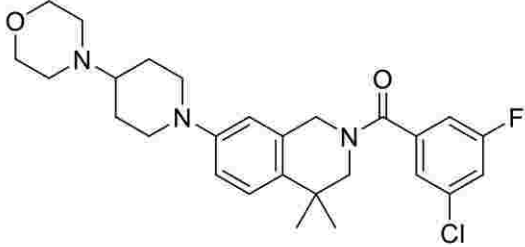
20

30

40

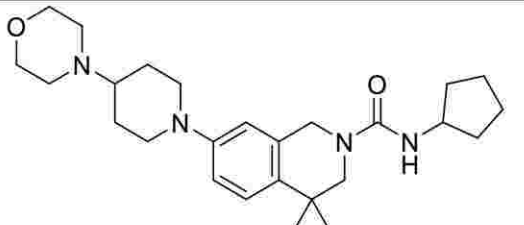
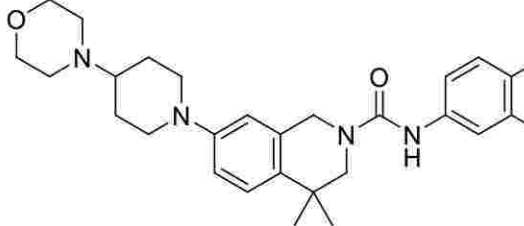
50

【表 1 - 2 2】

59	 (4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピラジン-2-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 8.71 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 17.8, 8.7 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 7.0, 2.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 111.6, 2.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.64 – 3.53 (m, 5H), 3.44 (s, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 4H), 2.22 (dddd, J = 20.6, 10.9, 8.3, 4.6 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 22.1, 12.3 Hz, 2H), 1.52 – 1.33 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).
60	 (3-クロロ-5-フルオロフェニル)(4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 14.9, 8.6 Hz, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 1H), 6.66 (d, J = 84.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.77 – 3.49 (m, 8H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 4H), 2.30 – 2.16 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 21.8, 12.6 Hz, 2H), 1.53 – 1.32 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

【 0 3 8 0 】

【表 1 - 2 3】

61	 N-(シクロペンチル-4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノ ピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン- 2(1H)-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.95 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.30 – 3.29 (m, 2H), 2.60 (td, J = 12.3, 2.4 Hz, 2H), 2.48 – 2.45 (m, 4H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 1.88 – 1.73 (m, 4H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.53 – 1.35 (m, 6H), 1.14 (s, 6H).
62	 N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,4-ジメチル- 7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ イソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 9.1, 4.4, 2.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.67 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.62 (td, J = 12.5, 2.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.45 (m, 4H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.46 (qd, J = 12.1, 3.8 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).

【 0 3 8 1 】

10

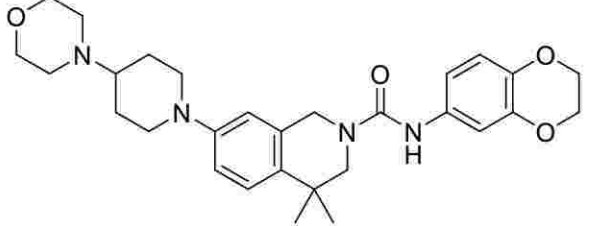
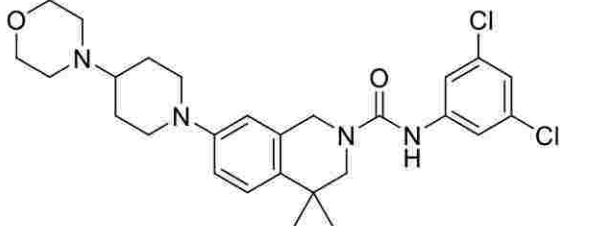
20

30

40

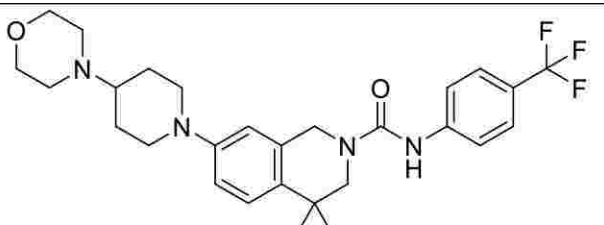
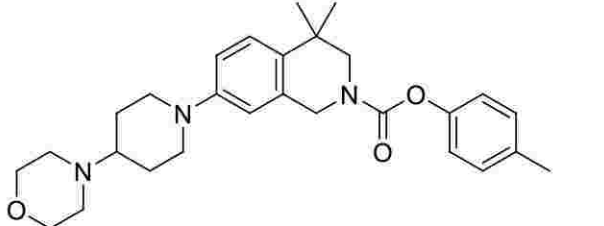
50

【表 1 - 2 4】

63	 N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.19 (dt, J = 10.4, 3.1 Hz, 4H), 3.66 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.70 – 2.58 (m, 8H), 2.25 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 2H), 1.18 (s, 6H).
64	 N-(3,5-ジクロロフェニル)-4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.67 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.62 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.47 – 2.45 (m, 4H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.46 (qd, J = 12.4, 3.5 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).

【 0 3 8 2 】

【表 1 - 2 5】

65	 4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.67 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.63 (td, J = 12.4, 2.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.25 (tt, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.46 (qd, J = 12.1, 3.8 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H).
66	 p-トリル 4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 13.7, 8.1 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.68 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 5H), 3.43 – 3.40 (m, 1H), 2.61 (td, J = 11.9, 2.2 Hz, 2H), 2.48 – 2.45 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 1.84 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.45 (qd, J = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 15.9 Hz, 6H).

【 0 3 8 3 】

10

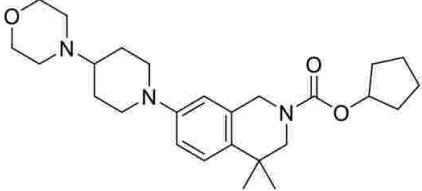
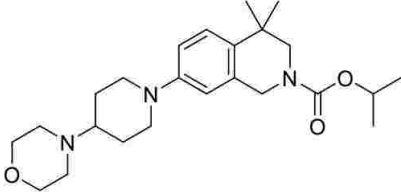
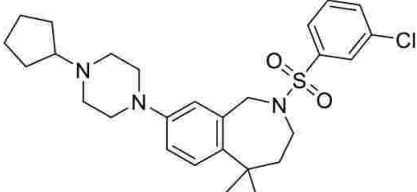
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

67	 シクロペンチル 4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.03 (tt, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.66 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.32 – 3.31 (m, 2H), 2.60 (td, J = 12.2, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 1.87 – 1.73 (m, 4H), 1.69 – 1.50 (m, 6H), 1.44 (qd, J = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.14 (s, 6H).
68	 イソプロピル 4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.82 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.51 (br s, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 2H), 3.56 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.32 – 3.30 (m, 2H), 2.60 (td, J = 12.2, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.24 (tt, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.44 (qd, J = 12.1, 3.9 Hz, 2H), 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.15 (s, 6H).
69	 2-((3-クロロフェニル)スルホニル)-8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 – 7.66 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.78 – 6.71 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.10 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 1.87 – 1.72 (m, 4H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.43 – 1.29 (m, 2H), 1.20 (s, 6H).

【 0 3 8 4 】

10

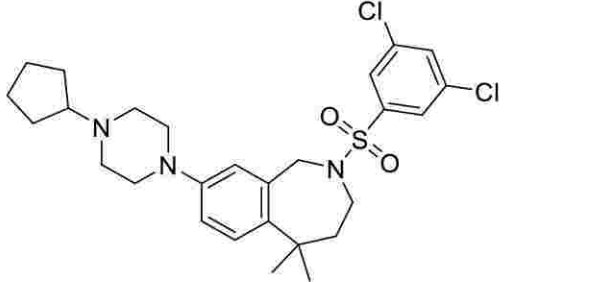
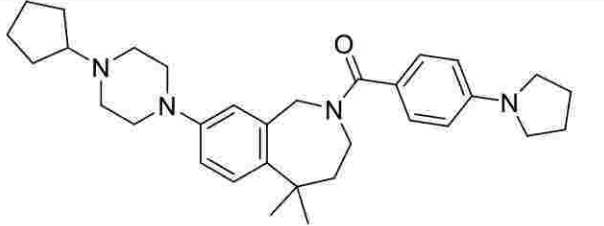
20

30

40

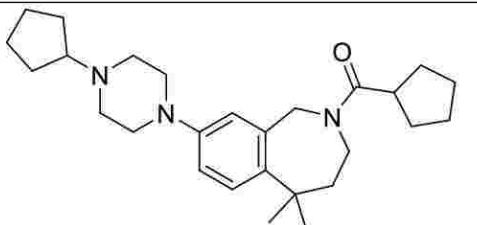
50

【表 1 - 2 7】

70	 8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-2-((3,5-ジクロロフェニル)スルホニル)-5,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.45 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 1.87 – 1.74 (m, 4H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.42 – 1.29 (m, 2H), 1.20 (s, 6H).
71	 (8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.37 – 6.88 (m, 3H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1.5H), 6.46 (br s, 2H), 6.10 (br s, 0.5H), 4.56 (br s, 2H), 3.67 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.27 – 3.19 (m, 4H), 3.05 (br s, 4H), 2.59 – 2.53 (m, 4H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 6H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 2H), 1.40 – 1.31 (m, 2H), 1.19 (br s, 6H).

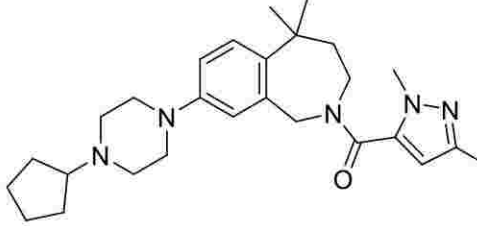
【 0 3 8 5】

【表 1 - 2 8】

72	 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル(8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.22 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 7.8 Hz, 0.5H), 6.82 – 6.73 (m, 2H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 6.04 (s, 1H), 5.86 – 5.77 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.57 – 2.53 (m, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 3H), 1.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 3H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 2H), 1.36 (dt, J = 18.9, 9.8 Hz, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).
73	 シクロペンチル(8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.21 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.9 Hz, 0.5H), 6.79 – 6.65 (m, 1.5H), 4.59 (d, J = 30.1 Hz, 2H), 3.67 (dt, J = 31.6, 5.9 Hz, 2H), 3.12 – 3.02 (m, 4H), 2.93 (dq, J = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 4H), 2.49 – 2.42 (m, 1H), 1.92 – 1.68 (m, 5H), 1.64 – 1.31 (m, 13H), 1.23 (d, J = 28.2 Hz, 6H).

【 0 3 8 6 】

【表 1 - 2 9】

74	 シクロヘキシル(8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.21 (dd, J = 12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.85 – 6.66 (m, 2H), 4.57 (d, J = 33.9 Hz, 2H), 3.65 (dt, J = 33.2, 6.2 Hz, 2H), 3.08 (q, J = 8.2, 6.3 Hz, 4H), 2.63 – 2.53 (m, 4H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 4H), 1.70 – 1.46 (m, 8H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.22 – 1.05 (m, 10H).
75	 (8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.25 (dd, J = 16.5, 8.7 Hz, 1H), 6.83 – 6.72 (m, 1.5H), 6.26 (s, 0.5H), 6.05 (d, J = 2.7 Hz, 0.5H), 5.87 (s, 0.5H), 4.62 (d, J = 64.3 Hz, 2H), 3.73 (dt, J = 28.9, 6.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.10 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 3H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.13 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 1.97 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 1.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

【 0 3 8 7 】

10

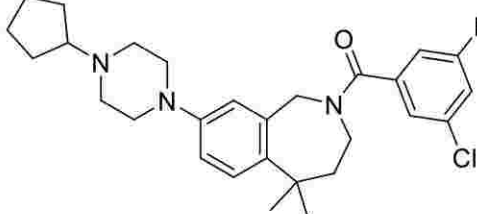
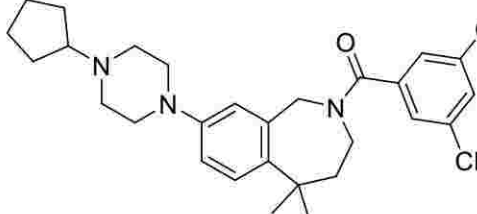
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

76	 (3-クロロ-5-フルオロフェニル)(8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (ddt, J = 9.0, 6.9, 2.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 2H), 6.87 – 6.75 (m, 2.4H), 6.06 (d, J = 2.6 Hz, 0.6H), 4.70 (s, 0.7H), 4.39 (s, 1.3H), 3.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 3H), 2.01 (t, J = 6.1 Hz, 1.3H), 1.87 (t, J = 5.9 Hz, 0.7H), 1.80 (s, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.35 (q, J = 12.4, 9.8 Hz, 2H), 1.28 (s, 4H), 1.18 (s, 2H).
77	 (8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)(3,5-ジクロロフェニル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 0.6H), 7.27 (dd, J = 35.0, 8.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.9 Hz, 1.4H), 6.88 – 6.73 (m, 1.4H), 6.08 (d, J = 2.7 Hz, 0.6H), 4.54 (d, J = 123.4 Hz, 2H), 3.63 (dt, J = 85.5, 6.1 Hz, 2H), 3.05 (dt, J = 39.2, 4.9 Hz, 4H), 2.59 – 2.52 (m, 4H), 2.45 (s, 1H), 1.94 (dt, J = 55.2, 6.0 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.62 (q, J = 8.2, 5.3 Hz, 2H), 1.52 (td, J = 8.4, 4.9 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 36.6 Hz, 6H).

【 0 3 8 8 】

10

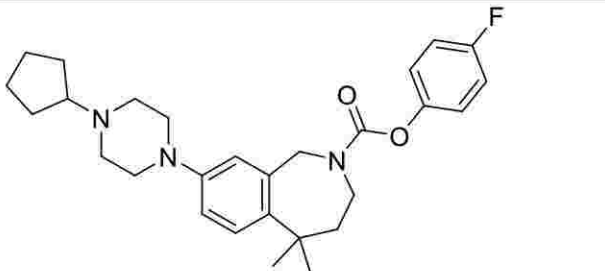
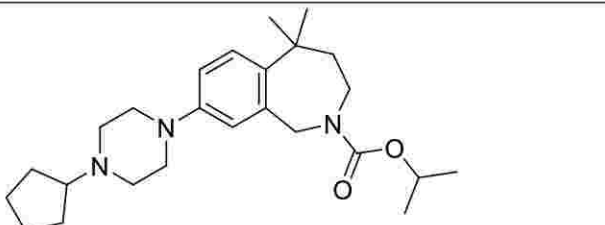
20

30

40

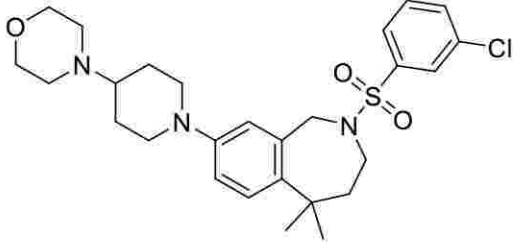
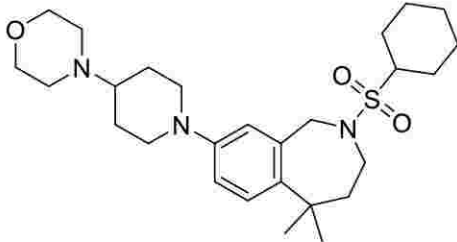
50

【表 1 - 3 1】

78	 4-フルオロフェニル 8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.27 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 1H), 6.77 (ddt, J = 7.7, 4.9, 2.8 Hz, 1.5H), 6.66 (d, J = 2.8 Hz, 0.5H), 4.66 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.80 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 1.91 (dt, J = 25.4, 5.9 Hz, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.67 – 1.42 (m, 4H), 1.41 – 1.24 (m, 8H). 4H 溶媒ピークに隠れている.
79	 イソプロピル 8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.20 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 4.65 (dp, J = 40.6, 6.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.07 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.55 – 2.51 (m, 4H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 1.86 – 1.72 (m, 4H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

【0 3 8 9】

【表 1 - 3 2】

80	 4-(1-(2-((3-クロロフェニル)スルホニル)-5,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-8-イル)ピペリジン-4-イル)モルホリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (ddd, J = 31.3, 12.2, 2.3 Hz, 3H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 6.77 (dq, J = 5.1, 2.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.70 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.41 – 3.38 (m, 2H), 2.69 – 2.58 (m, 2H), 2.47 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 1.87 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.47 (qd, J = 12.5, 3.1 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H).
81	 4-(1-(2-(シクロヘキシルスルホニル)-5,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-8-イル)ピペリジン-4-イル)モルホリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.67 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.54 (dt, J = 19.2, 5.2 Hz, 6H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.61 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 4H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 1.95 – 1.71 (m, 8H), 1.60 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.52 – 1.38 (m, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.13 (dd, J = 23.7, 11.1 Hz, 1H).

【 0 3 9 0 】

10

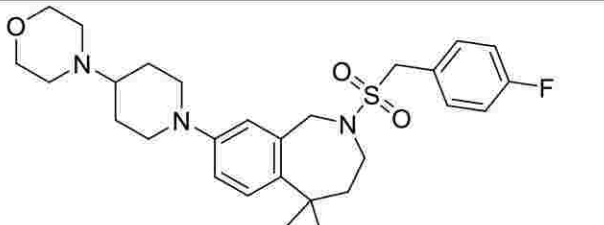
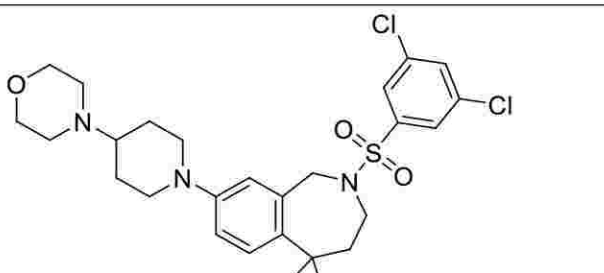
20

30

40

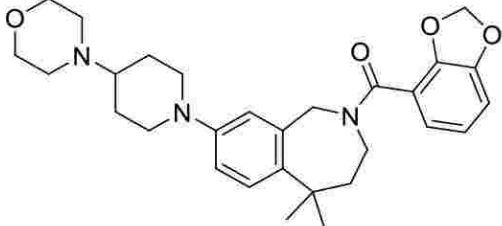
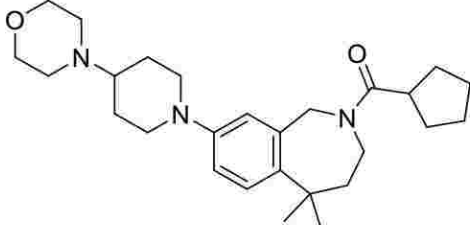
50

【表 1 - 3 3】

82	 4-(1-(2-((4-フルオロベンジル)スルホニル)-5,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-8-イル)ピペリジン-4-イル)モルホリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.66 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.40 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.61 (dd, J = 13.0, 10.6 Hz, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 5H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 1.84 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.45 (qd, J = 12.1, 3.7 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H).
83	 4-(1-(2-((3,5-ジクロロフェニル)スルホニル)-5,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-8-イル)ピペリジン-4-イル)モルホリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 – 6.74 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.70 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 4H), 2.26 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.48 (qd, J = 11.9, 11.5, 3.8 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H).

【 0 3 9 1 】

【表 1 - 3 4】

84	 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル(5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.21 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 7.8 Hz, 0.5H), 6.82 – 6.70 (m, 2.5H), 6.38 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 0.5H), 6.04 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.82 (d, J = 2.8 Hz, 0.5H), 4.69 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.69 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 5H), 3.43 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.63 (td, J = 12.7, 2.5 Hz, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 5H), 2.29 – 2.15 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 3H), 1.78 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.54 – 1.29 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).
85	 シクロペンチル(5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.20 (dd, J = 12.3, 8.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 0.5H), 6.79 – 6.65 (m, 1.5H), 4.58 (d, J = 31.5 Hz, 2H), 3.76 – 3.50 (m, 8H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 4H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 1.91 – 1.78 (m, 4H), 1.71 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.64 – 1.35 (m, 9H), 1.22 (d, J = 29.4 Hz, 6H).

【 0 3 9 2 】

10

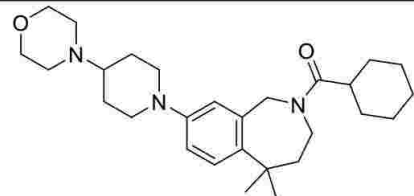
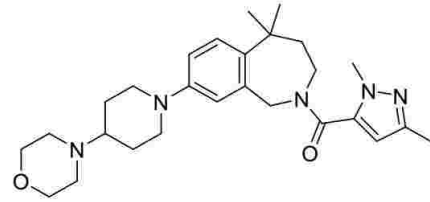
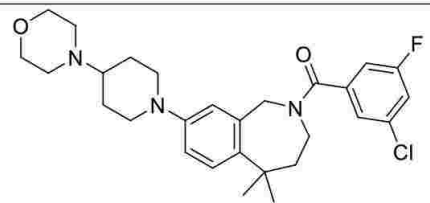
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

86	 シクロヘキシル(5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (dd, J = 11.2, 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 0.5H), 6.79 – 6.67 (m, 1.5H), 4.57 (d, J = 34.2 Hz, 2H), 3.75 – 3.52 (m, 8H), 2.66 – 2.58 (m, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 4H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 4H), 1.70 – 1.37 (m, 6H), 1.31 – 1.04 (m, 13H).
87	 (1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)(5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.23 (dd, J = 16.5, 8.6 Hz, 1H), 6.84 – 6.74 (m, 1.5H), 6.25 (s, 0.5H), 6.08 (d, J = 2.7 Hz, 0.5H), 5.86 (s, 0.5H), 4.61 (d, J = 63.0 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.72 – 3.68 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 5H), 3.31 (s, 3H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 4H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.13 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.97 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 3H), 1.54 – 1.37 (m, 2H), 1.24 (d, J = 22.5 Hz, 6H).
88	 (3-クロロ-5-フルオロフェニル)(5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (ddd, J = 8.9, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 31.7, 8.7 Hz, 2H), 6.90 – 6.77 (m, 2.4H), 6.07 (d, J = 2.7 Hz, 0.6H), 4.69 (s, 0.8H), 4.40 (s, 1.2H), 3.79 – 3.64 (m, 2H), 3.61 – 3.48 (m, 6H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 4H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.00 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 1.91 – 1.78 (m, 3H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 1.28 (s, 4H), 1.18 (s, 2H).

【 0 3 9 3 】

10

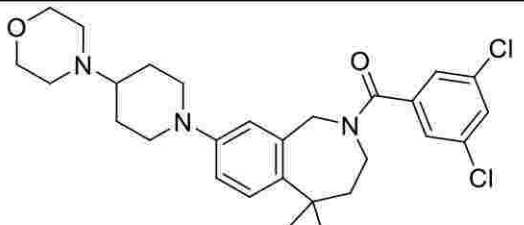
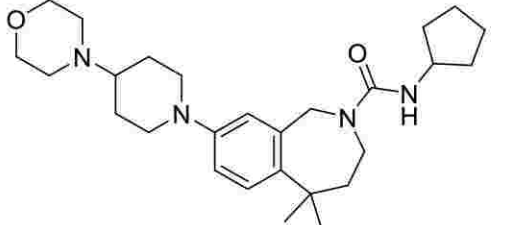
20

30

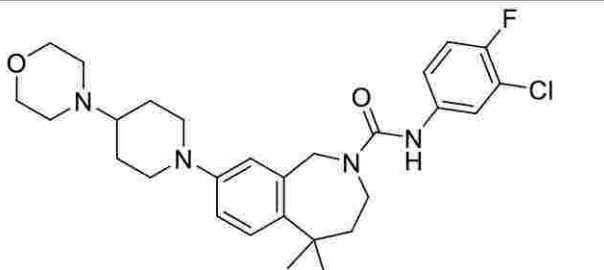
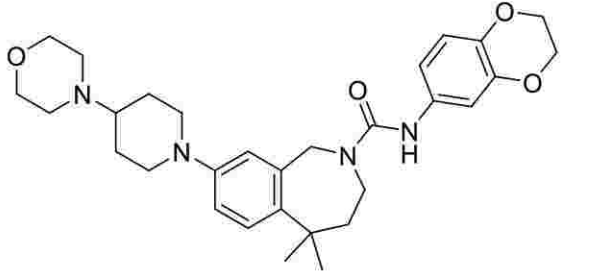
40

50

【表 1 - 3 6】

89	 (3,5-ジクロロフェニル)(5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 0.7H), 7.26 (dd, J = 34.1, 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 1.3H), 6.88 – 6.81 (m, 0.66H), 6.78 (d, J = 10.3 Hz, 0.66H), 6.09 (d, J = 2.6 Hz, 0.66H), 4.69 (s, 0.7H), 4.39 (s, 1.3H), 3.71 (d, J = 25.8 Hz, 3H), 3.57 (d, J = 5.0 Hz, 7H), 2.62 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.01 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.85 (t, J = 12.8 Hz, 3H), 1.54 – 1.39 (m, 3H), 1.28 (s, 4H), 1.24 (s, 1H), 1.18 (s, 2H).
90	 N-シクロペンチル-5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.79 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.60 – 3.48 (m, 6H), 2.61 (td, J = 12.3, 2.3 Hz, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 4H), 2.25 (tt, J = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.75 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 2H), 1.58 – 1.39 (m, 6H), 1.33 – 1.26 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).

【表 1 - 3 7】

91	 N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.1, 4.3, 2.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 4H), 3.54 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.63 (td, J = 12.1, 1.9 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.26 (ddt, J = 11.1, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 4H), 1.41 (qd, J = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H).
92	 N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.99 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.15 (tq, J = 6.9, 3.1 Hz, 4H), 3.75 – 3.62 (m, 4H), 3.55 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.63 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 4H), 1.43 (qd, J = 12.1, 3.6 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H).

【 0 3 9 5 】

10

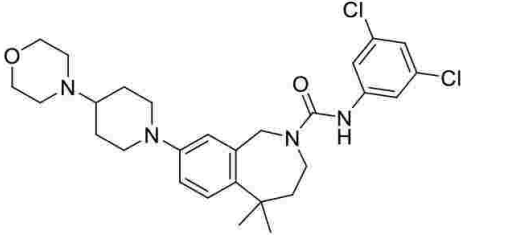
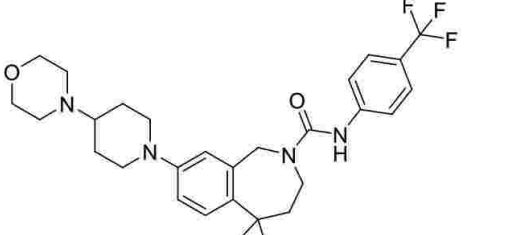
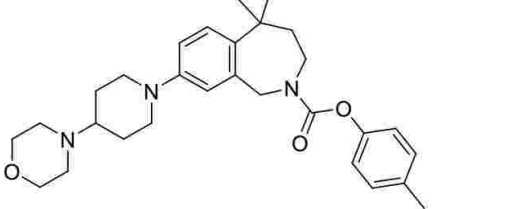
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

93	 N-(3,5-ジクロロフェニル)-5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 4H), 3.54 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.64 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 1.83 (t, J = 12.1 Hz, 4H), 1.41 (q, J = 11.1, 10.6 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H).
94	 5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.73 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 4H), 3.54 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.63 (td, J = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 4H), 1.41 (q, J = 12.8, 12.1 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H).
95	 p-トリル 5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 10.9, 8.2 Hz, 2H), 6.92 – 6.87 (m, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 2.5H), 6.67 (d, J = 2.8 Hz, 0.5H), 4.59 (d, J = 41.2 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.71 – 3.61 (m, 3H), 3.55 (q, J = 4.8 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 4H), 2.27 – 2.19 (m, 4H), 1.97 – 1.74 (m, 4H), 1.50 – 1.37 (m, 2H), 1.30 (d, J = 9.8 Hz, 6H).

【 0 3 9 6 】

10

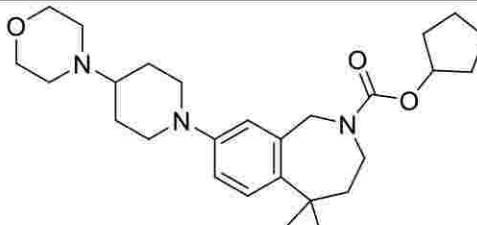
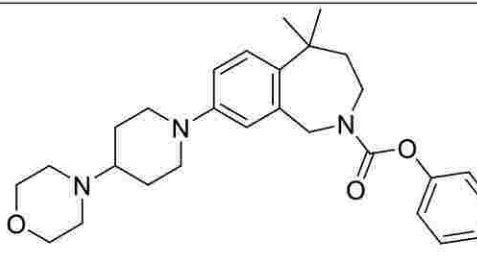
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

96	 シクロペンチル 5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 6.78 – 6.72 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 16.2, 2.4 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 19.4 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 6H), 2.61 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 4H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 1.89 – 1.76 (m, 4H), 1.66 – 1.39 (m, 10H), 1.24 (s, 6H).
97	 4-メトキシフェニル 5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 6.82 – 6.75 (m, 2.5H), 6.67 (d, J = 2.8 Hz, 0.5H), 4.59 (d, J = 41.3 Hz, 2H), 3.83 – 3.62 (m, 7H), 3.55 (q, J = 5.1 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 4H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 1.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 3H), 1.43 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 10.3 Hz, 6H).

【 0 3 9 7 】

10

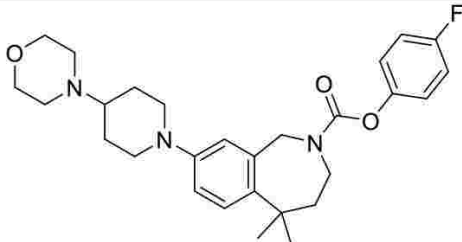
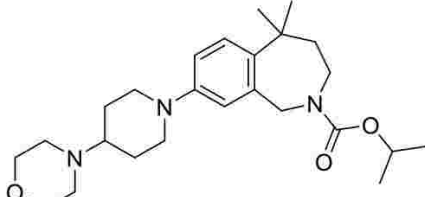
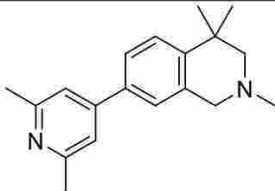
20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

98	 4-フルオロフェニル 5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 1H), 6.83 – 6.74 (m, 1.5H), 6.68 (d, J = 2.5 Hz, 0.5H), 4.60 (d, J = 42.1 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.71 – 3.61 (m, 3H), 3.60 – 3.50 (m, 4H), 2.60 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.44 (dt, J = 14.3, 4.7 Hz, 4H), 2.23 (ddd, J = 14.4, 6.4, 3.1 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J = 35.5, 16.9, 9.3 Hz, 4H), 1.42 (dtd, J = 23.4, 12.0, 4.1 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 10.5 Hz, 6H).
99	 イソプロピル 5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.68 – 6.63 (m, 1H), 4.65 (dp, J = 37.5, 6.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 6H), 2.61 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 4H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 1.90 – 1.72 (m, 4H), 1.45 (qd, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 1.09 (dd, J = 28.3, 6.2 Hz, 6H).
100	 7-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.36 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.27 (s, 6H).

【 0 3 9 8 】

10

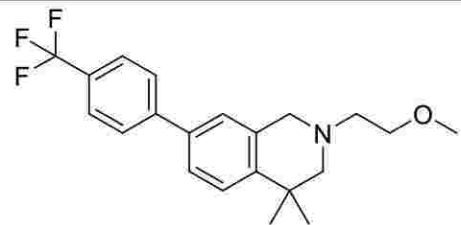
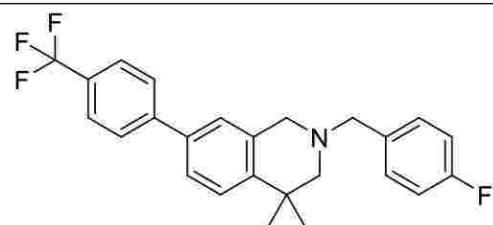
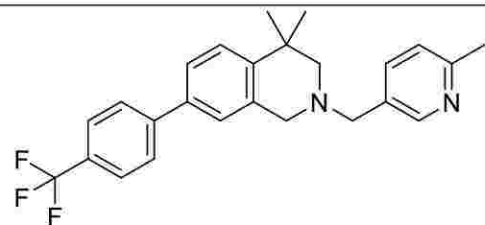
20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

101	 2-(2-メトキシエチル)-4,4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.27 (s, 6H).
102	 2-(4-フルオロベンジル)-4,4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.26 (s, 6H).
103	 4,4-ジメチル-2-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.25 (s, 6H).

【 0 3 9 9 】

10

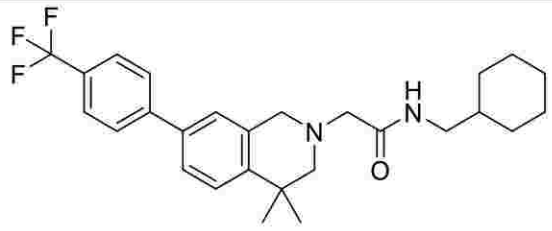
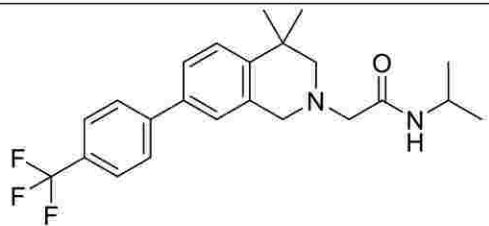
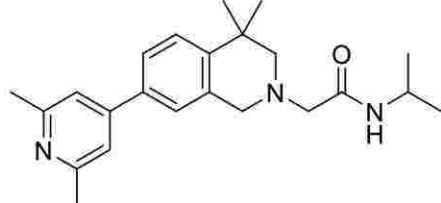
20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

104	 N-(シクロヘキシルメチル)-2-(4,4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.72 – 1.53 (m, 5H), 1.40 (ddd, J = 11.2, 7.1, 3.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.19 – 1.04 (m, 3H), 0.95 – 0.78 (m, 2H). 2H 溶媒ピークに隠れている.
105	 2-(4,4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-N-イソプロピルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 3.92 (dp, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
106	 2-(7-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-N-イソプロピルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (s, 2H), 3.92 (dp, J = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.45 (s, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

【 0 4 0 0 】

10

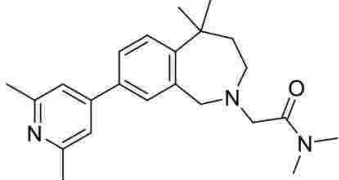
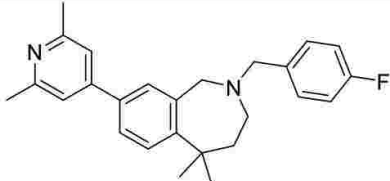
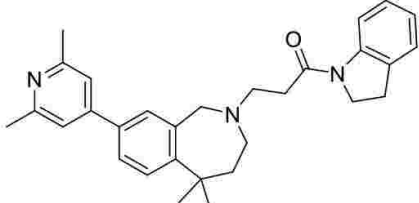
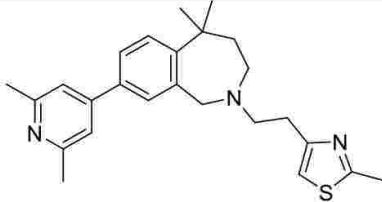
20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

107	 2-(8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.97 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 1.74 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H).
108	 8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-2-(4-フルオロベンジル)-5,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 5H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 1.74 (br s, 2H), 1.37 (s, 6H).
109	 3-(8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)-1-(インドリン-1-イル)プロパン-1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 = 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.05 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.74 – 2.68 (m, 2H), 2.66 – 2.58 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 1.74 (br s, 2H), 1.36 (s, 6H).
110	 4-(2-(8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)エチル)-2-メチルチアゾール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.66 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 1.73 (br s, 2H), 1.36 (s, 6H).

【 0 4 0 1 】

10

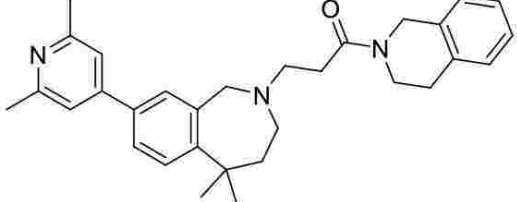
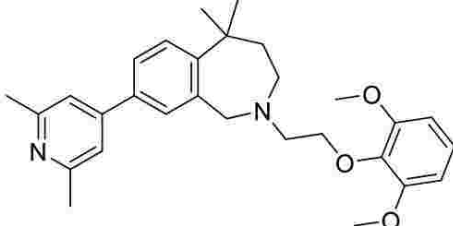
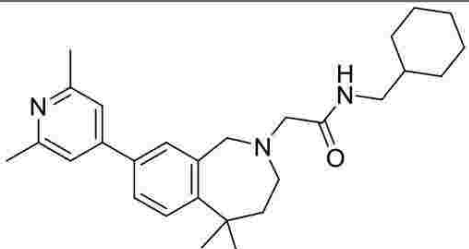
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

111	 1-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)プロパン-1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.19 – 6.97 (m, 4H), 4.56 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.61 (dt, J = 11.0, 6.0 Hz, 2H), 3.03 – 2.91 (m, 2H), 2.70 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 4H), 2.47 (d, J = 2.1 Hz, 6H), 1.70 (br s, 2H), 1.35 (s, 6H).
112	 2-(2-(2,6-ジメトキシフェノキシ)エチル)-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.97 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 6H), 1.73 (br s, 2H), 1.37 (s, 6H).
113	 N-(シクロヘキシルメチル)-2-(8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.59 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 4H), 2.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 1.75 (br s, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 5H), 1.37 (s, 6H), 1.30 (dq, J = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.10 – 0.98 (m, 3H), 0.85 – 0.72 (m, 2H).

【 0 4 0 2 】

10

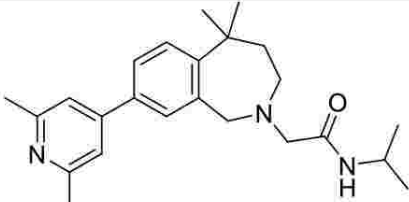
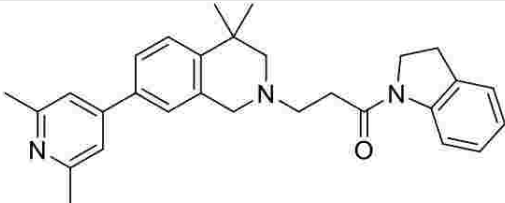
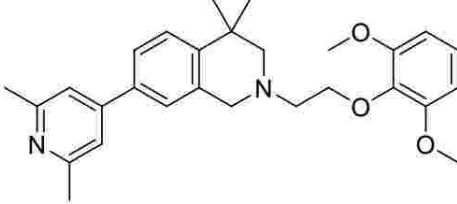
20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

114	 2-(8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)-N-イソプロピルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (dp, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 3.02 – 2.93 (m, 4H), 2.46 (s, 6H), 1.74 (br s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
115	 3-(7-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-1-(インドリン-1-イル)プロパン-1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 1.27 (s, 6H). 2H 溶媒ピークに隠れている。
116	 2-(2-(2,6-ジメトキシフェノキシ)エチル)-7-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.73 (s, 2H), 2.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.46 (s, 6H), 1.27 (s, 6H).

【 0 4 0 3 】

10

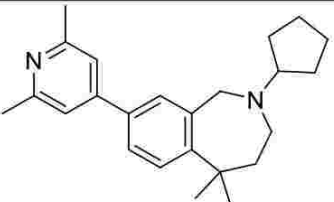
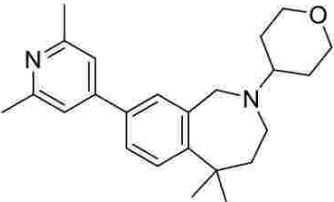
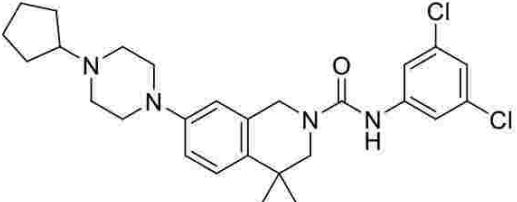
20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

117	 2-シクロペンチル-8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.67 (tq, J = 11.4, 5.7, 4.6 Hz, 1H), 2.47 (s, 6H), 1.84 – 1.67 (m, 4H), 1.65 – 1.51 (m, 2H), 1.47 – 1.28 (m, 4H), 1.35 (s, 6H).
118	 8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 11.8, 2.5 Hz, 2H), 3.20 (td, J = 11.7, 1.9 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 1.79 – 1.64 (m, 4H), 1.46 (qd, J = 11.8, 4.3 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H).
119	 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-N-(3,5-ジクロロフェニル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.08 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.56 – 2.52 (m, 4H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.35 (dq, J = 16.2, 8.4 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).

【 0 4 0 4 】

10

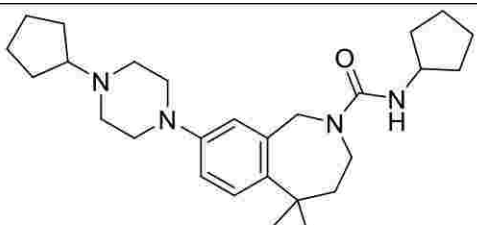
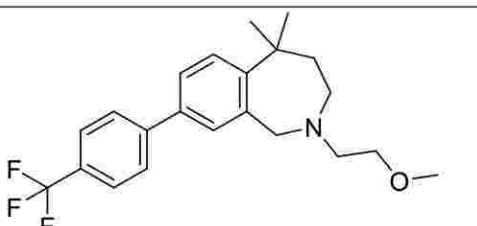
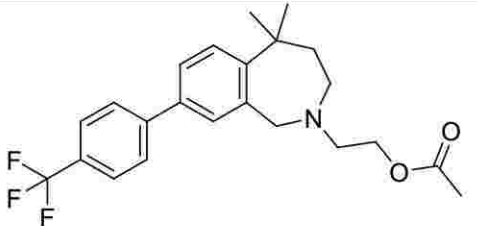
20

30

40

50

【表 1 - 4 7】

120	 N-シクロペンチル-8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.55 – 2.51 (m, 4H), 2.47 – 2.44 (m, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 4H), 1.71 – 1.59 (m, 4H), 1.57 – 1.47 (m, 4H), 1.43 – 1.26 (m, 6H), 1.23 (s, 6H).
121	 2-(2-メトキシエチル)-5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.72 (br s, 2H), 1.36 (s, 6H).
122	 2-(5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)エチルアセテート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.99 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.72 (br s, 2H), 1.37 (s, 6H).

【 0 4 0 5 】

10

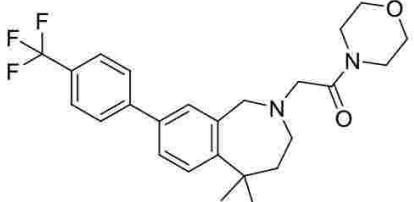
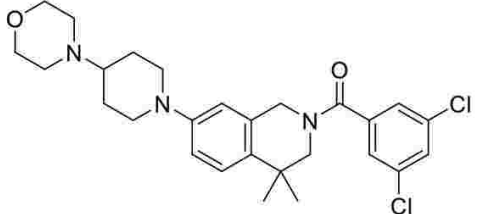
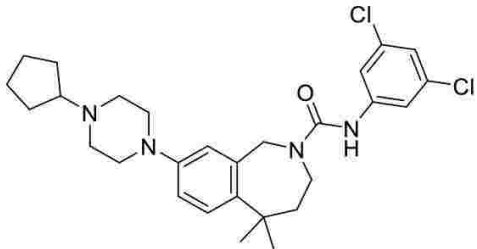
20

30

40

50

【表 1 - 4 8】

123	 2-(5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)-1-モルホリノエタン-1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 4H), 3.40 (dd, J = 13.1, 4.9 Hz, 4H), 3.25 (s, 2H), 2.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.76 (br s, 2H), 1.37 (s, 6H).
124	 (3,5-ジクロロフェニル)(4,4-ジメチル-7-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 14.8, 8.7 Hz, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.72 – 3.59 (m, 3H), 3.59 – 3.53 (m, 4H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 4H), 2.30 – 2.16 (m, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 2H), 1.49 – 1.33 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).
125	 8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-N-(3,5-ジクロロフェニル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 3.12 – 3.03 (m, 4H), 2.55 – 2.51 (m, 4H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 1.86 (br s, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.40 – 1.31 (m, 2H), 1.27 (s, 6H).

【 0 4 0 6】

10

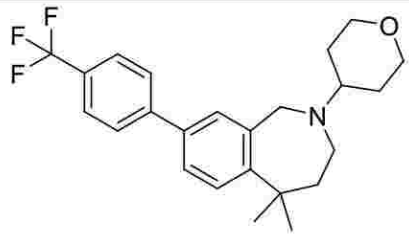
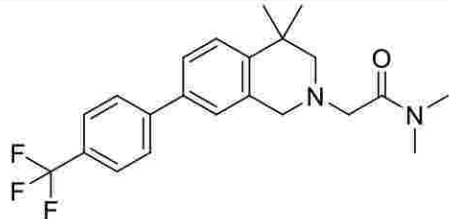
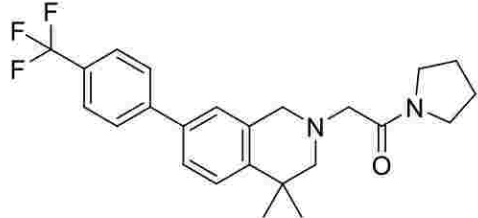
20

30

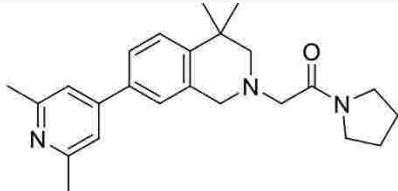
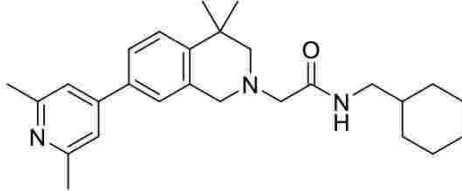
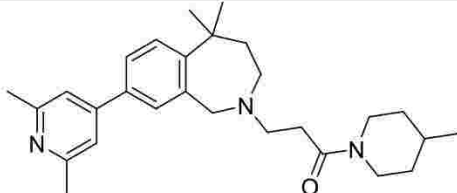
40

50

【表 1 - 4 9】

126	 5,5-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.85 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 4H), 1.46 (qd, J = 11.9, 4.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H).
127	 2-(4,4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.28 (s, 6H). 2+2H 溶媒ピークに隠れている。
128	 2-(4,4-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.55 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.32 – 3.29 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.84 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.76 (p, J = 6.8, 6.3 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H). 2H 溶媒ピークに隠れている。

【表 1 - 5 0】

129	 2-(7-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H, ギ酸), 7.55 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.46 (s, 6H), 1.80 (dp, J = 26.1, 6.8 Hz, 4H), 1.27 (s, 6H). 2H 溶媒ピークに隠れている.
130	 N-(シクロヘキシルメチル)-2-(7-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.64 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 1.71 – 1.54 (m, 5H), 1.47 – 1.36 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.21 – 1.06 (m, 3H), 0.94 – 0.79 (m, 2H). 2H 溶媒ピークに隠れている.
131	 3-(8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)-1-(4-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1.28H, ギ酸), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 4.29 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 (td, J = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.46 – 2.36 (m, 3H), 1.71 (br s, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 3H), 1.35 (s, 6H), 0.93 – 0.76 (m, 5H).

【 0 4 0 8】

10

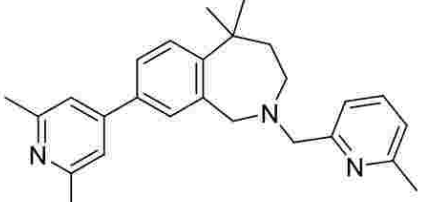
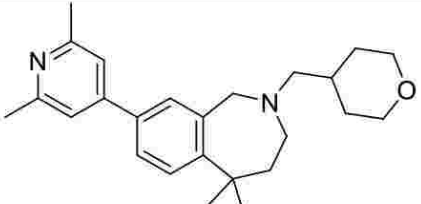
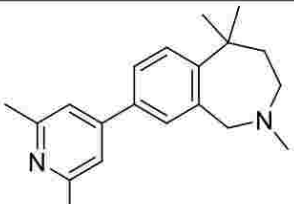
20

30

40

50

【表 1 - 5 1】

132	 8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1.68H, ギ酸), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 1.76 (br s, 2H), 1.38 (s, 6H).
133	 8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1.57H, ギ酸), 7.56 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.78 (ddd, J = 11.3, 4.5, 1.9 Hz, 2H), 3.26 (td, J = 11.6, 2.1 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.80 – 1.66 (m, 3H), 1.53 (dd, J = 13.6, 3.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.06 (qd, J = 11.9, 4.4 Hz, 2H).
134	 8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-2,5,5-トリメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H, ギ酸), 7.58 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.36 (s, 6H).

【 0 4 0 9 】

10

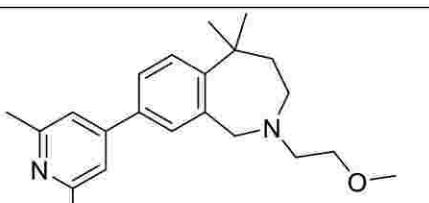
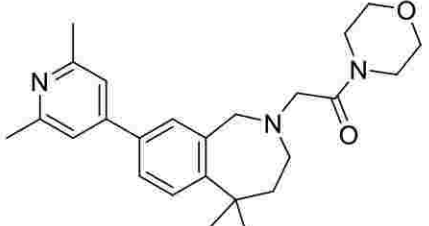
20

30

40

50

【表 1 - 5 2】

135	 7-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-2-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1.42H, ギ酸), 7.67 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 2.42 (s, 2H), 1.25 (s, 6H).
136	 8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-2-(2-メトキシエチル)-5,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 0.72H, ギ酸), 7.57 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.42 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 6H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.35 (s, 6H).
137	 2-(8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)-1-モルホリノエタン-1-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1.81H, ギ酸), 7.58 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 6H), 1.78 – 1.73 (m, 2H), 1.36 (s, 6H). 8H 溶媒ピークに隠れている。

【0410】

本出願の化合物を調製するための一般的経路をスキーム I およびスキーム II に記載する：

【0411】

10

20

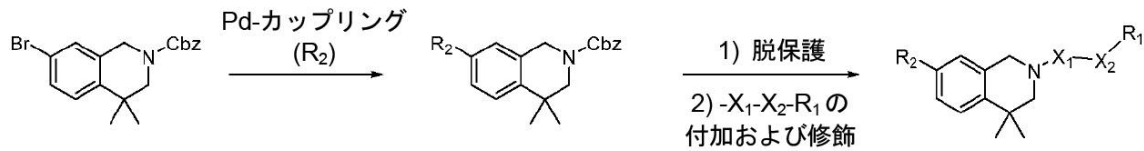
30

40

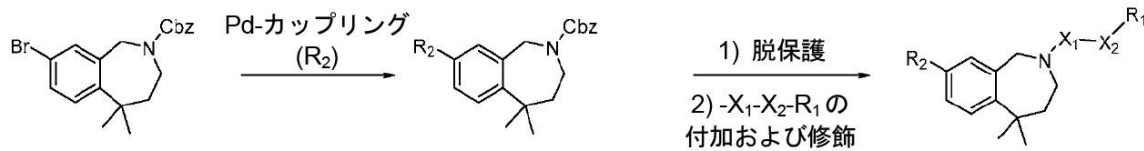
50

【化 5 4】

スキーム I



スキーム II



【0 4 1 2】

ウイルス感染症、疼痛、がん、および他の疾患または障害を処置する方法

一部の実施形態では、本開示は、シグマ受容体（例えば、シグマー 1 またはシグマー 2、例えば、インビトロまたはインビボ）を調節する方法であって、細胞を有効量の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物と接触させるステップを含む方法を提供する。

【0 4 1 3】

一部の実施形態では、シグマ受容体（例えば、シグマー 1 またはシグマー 2、例えば、インビトロまたはインビボ）の調節が、シグマ受容体に関連する疾患または障害を処置または予防する。

【0 4 1 4】

一部の実施形態では、シグマ受容体（例えば、シグマー 1 またはシグマー 2、例えば、インビトロまたはインビボ）の調節が、ウイルス感染症に関連する疾患または障害を処置または予防する。

【0 4 1 5】

一部の実施形態では、シグマ受容体（例えば、シグマー 1 またはシグマー 2、例えば、インビトロまたはインビボ）の調節が、ウイルス感染症の複製または伝播を予防する。

【0 4 1 6】

一態様では、本開示は、感染性疾患または障害を処置または予防する方法であって、感染性疾患または障害は、細菌、真菌、またはウイルスによって引き起こされる、方法を提供する。

【0 4 1 7】

一態様では、本開示は、対象のウイルス感染症、またはウイルス感染症から生じる病気を処置する方法であって、治療有効量の式 (I) の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含む方法を提供する。

【0 4 1 8】

一態様では、本開示は、対象のウイルス感染症、またはウイルス感染症から生じる病気の処置に使用するための、式 (I) の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を提供する。

【0 4 1 9】

一態様では、本開示は、対象のウイルス感染症、またはウイルス感染症から生じる病気を処置するための医薬品の製造における、式 (I) の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もし

くは溶媒和物の使用を提供する。

【0420】

一態様では、本開示は、対象のウイルス感染症を予防する方法であって、治療有効量の式（I）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含む方法を提供する。

【0421】

一態様では、本開示は、ウイルスの伝播を予防する方法であって、治療有効量の式（I）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含む方法を提供する。

10

【0422】

一部の実施形態では、本開示は、シグマ受容体（例えば、シグマ-1またはシグマ-2）を式（I）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物と結合させる方法を提供する。

【0423】

一実施形態では、ウイルス感染症が、コロナウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、インフルエンザウイルス、またはヒトパピローマウイルスによって引き起こされる。

20

【0424】

一実施形態では、コロナウイルスが、中東呼吸器症候群関連コロナウイルス、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス、または重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（すなわち、SARS-CoV-2またはCOVID-19）である。

【0425】

一実施形態では、ウイルス感染症から生じる病気が、重症急性呼吸器症候群、中東呼吸器症候群、後天性免疫不全症候群、インフルエンザ、またはウイルス性肝炎である。

【0426】

一部の実施形態では、本開示は、対象のウイルス感染症、またはウイルス感染症から生じる病気を処置する方法であって、治療有効量の式（I）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、対象はウイルス感染のリスクがある、方法を提供する。ウイルス感染のリスクがある対象の例としては、高リスク環境で働いているか、または高リスク環境を訪れたことがある対象（例えば、大学生および大学職員、クルーズライン参加者、医療従事者、ファーストレスポnder、医師、看護師、介護付き住宅の対象、または老人ホームの対象）が挙げられる。ウイルス感染のリスクがある対象の例としては、感染のリスクが高いことが分かっている対象（例えば、医療従事者、ファーストレスポnder、医師、看護師、高齢者、SARS-CoV-2について以前の検査で陽性であった対象、または感染のリスクが高いことが分かっている対象と同居している対象）が挙げられる。

30

40

【0427】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を処置する方法であって、治療有効量の式（I）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含む方法を提供する。

【0428】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病の処置に使用するための、式（I）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を提供する。

【0429】

50

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を処置するための医薬品の製造における、式（I）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0430】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を予防する方法であって、治療有効量の式（I）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含む方法を提供する。

【0431】

一態様では、本開示は、疾患、または疾患の症状を処置する方法であって、治療有効量の式（I）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含み、疾患、または疾患の症状は、不安、抑うつ、情動異常、統合失調症、麻薬中毒、麻薬嗜癖、鋭痛、ジスキネジア、脳血管疾患、てんかん、認知症、パーキンソン症候群、注意欠陥障害、過敏性腸症候群、過敏性結腸、痙攣性結腸、粘液性大腸炎、腸炎、憩室炎、赤痢、高血圧、不整脈、狭心症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、脳卒中、網膜変性、または精神神経疾患における認知障害である、方法を提供する。

【0432】

一態様では、本開示は、疾患、または疾患の症状の処置に使用するための、式（I）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物であって、疾患、または疾患の症状は、不安、抑うつ、情動異常、統合失調症、麻薬中毒、麻薬嗜癖、鋭痛、ジスキネジア、脳血管疾患、てんかん、認知症、パーキンソン症候群、注意欠陥障害、過敏性腸症候群、過敏性結腸、痙攣性結腸、粘液性大腸炎、腸炎、憩室炎、赤痢、高血圧、不整脈、狭心症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、脳卒中、網膜変性、または精神神経疾患における認知障害である、式（I）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を提供する。

【0433】

一態様では、本開示は、疾患、または疾患の症状を処置するための医薬品の製造における、式（I）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物の使用であって、疾患、または疾患の症状は、不安、抑うつ、情動異常、統合失調症、麻薬中毒、麻薬嗜癖、鋭痛、ジスキネジア、脳血管疾患、てんかん、認知症、パーキンソン症候群、注意欠陥障害、過敏性腸症候群、過敏性結腸、痙攣性結腸、粘液性大腸炎、腸炎、憩室炎、赤痢、高血圧、不整脈、狭心症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、脳卒中、網膜変性、または精神神経疾患における認知障害である、使用を提供する。

【0434】

一態様では、本開示は、疾患、または疾患の症状を予防する方法であって、治療有効量の式（I）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含み、疾患、または疾患の症状は、不安、抑うつ、情動異常、統合失調症、麻薬中毒、麻薬嗜癖、鋭痛、ジスキネジア、脳血管疾患、てんかん、認知症、パーキンソン症候群、注意欠陥障害、過敏性腸症候群、過敏性結腸、痙攣性結腸、粘液性大腸炎、腸炎、憩室炎、赤痢、高血圧、不整脈、狭心症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、脳卒中、網膜変性、または精神神経疾患における認知障害である、方法を提供する。

【0435】

一態様では、本開示は、処置を必要とする対象の疼痛を処置および／または予防する方

10

20

30

40

50

法であって、治療有効量の式（Ⅰ）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。

【0436】

一実施形態では、疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、毒性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、術後疼痛、内臓痛、化学療法誘発性疼痛、末梢性ニューロパチー、線維筋痛症、またはこれらの組合せである。

【0437】

一態様では、本開示は、痛覚過敏を患っている対象において抗痛覚過敏効果を促進する方法であって、治療有効量の式（Ⅰ）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。

10

【0438】

一態様では、本開示は、対象の疼痛に対する感受性を低下させる方法であって、治療有効量の式（Ⅰ）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。

【0439】

一態様では、本出願は、疼痛を処置および予防する方法であって、治療有効量の式（Ⅰ）の化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、処置を必要とする対象に投与するステップを含む方法に関する。

20

【0440】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が急性疼痛である。

【0441】

急性疼痛には、それだけに限らないが、慢性疲労症候群（CFS）を伴うもしくは伴わない過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病、食中毒、食物アレルギー、ガスに関連する疼痛、ヘルニア、胆石および／または腎臓結石に関連する疼痛、子宮内膜症、胃食道逆流症（GERD）、虫垂炎、間質性膀胱炎、深部体性痛（例えば、捻挫、骨折）、体性感覚神経系に発症する損傷または疾患によって引き起こされる神経障害性疼痛、ならびに表在体性痛（例えば、熱傷）を含む、傷害および／または内臓痛によって引き起こされる有害な強度に接近するか、またはこれを超える刺激に応答する感覚神経線維の熱的、機械的、または化学的刺激から生じる侵害受容性または炎症性疼痛が含まれる。

30

【0442】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が侵害受容性疼痛である。

【0443】

侵害受容性疼痛には、それだけに限らないが、熱、寒さ、圧力、ピンチング、ねじれ、摩擦、化学物質などからの体への物理的損傷から生じる疼痛が含まれる。侵害受容性疼痛の具体例としては、捻挫、骨折、熱傷、挫傷、打撲傷、炎症、閉塞、および筋筋膜痛が挙げられる。

40

【0444】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が炎症性疼痛である。

【0445】

炎症性疼痛には、それだけに限らないが、関節炎を含む、炎症から生じる疼痛が含まれる。

【0446】

50

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が内臓痛である。

【0447】

内臓痛には、それだけに限らないが、胸部、骨盤、または腹部器官の侵害受容器の膨満、虚血、および炎症から生じる疼痛が含まれる。

【0448】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が慢性、すなわち、持続性疼痛である。

【0449】

慢性疼痛には、それだけに限らないが、術後疼痛、がん疼痛（例えば、化学療法誘発性疼痛）、変性主要関節疾患疼痛（例えば、骨関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、ライター症候群、乾癬性関節炎、痛風、偽痛風、感染性関節炎、腱炎、滑液包炎、骨病変、および関節軟部組織炎症）、頭痛（例えば、群発頭痛、偏頭痛、緊張性頭痛）、血管痛（例えば、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、急性動脈閉塞症、塞栓症、先天性動静脈瘤、血管攣縮性疾患、レイノー病、先端チアノーゼ、急性静脈閉塞症、血栓性静脈炎、拡張蛇行静脈、およびリンパ浮腫）、筋筋膜または筋肉痛（例えば、顎関節（TMJ）症／症候群、慢性筋骨格痛、慢性疲労症候群を伴うまたは伴わない線維筋痛症、筋筋膜性疼痛症候群または関連痛）、神経痛（三叉神経、帯状疱疹後、舌咽）、帯状疱疹、ニューロパチー、中枢痛症候群、複合性局所疼痛症候群、痛覚過敏、異痛症、中枢性感作、末梢感作、脱抑制、および促進増強が含まれる。

【0450】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が化学療法誘発性疼痛である。

【0451】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が術後疼痛である。

【0452】

術後疼痛には、それだけに限らないが、場合により手術後の筋痙攣と組み合わされた組織傷害が含まれる。

【0453】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が、線維筋痛症および／または線維筋痛症の症状である。線維筋痛症は、疲労および／または睡眠障害をしばしば伴う広範囲に及ぶ筋骨格痛を特徴とする障害である。

【0454】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が、慢性疲労症候群を伴う線維筋痛症および／または慢性疲労症候群を伴う線維筋痛症の症状である。

【0455】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が、神経障害性疼痛、すなわち、ニューロパチーである。一実施形態では、神経障害性疼痛が、神経系または体性感覚系の任意の部分に対する損傷または疾患によって引き起こされ得る。神経障害性疼痛の種類には、それだけに限らないが、糖尿病性ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、および糖尿病性末梢性ニューロパチー、すなわち、糖尿病性末梢神経障害性疼痛が含まれる。

【0456】

体性感覚系の任意の部分に対する損傷または疾患によって引き起こされる神経障害性疼痛には、それだけに限らないが、幻肢痛、多種化学物質過敏症、シックビル症候群、反復ストレス傷害、慢性むち打ち症、慢性ライム病、シリコーン乳房インプラントの副作用、カンジダ過敏症、湾岸戦争症候群、食物アレルギー、僧帽弁逸脱症、および低血糖症が含まれる。

【0457】

10

20

30

40

50

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が、糖尿病性ニューロパチー、すなわち、糖尿病によって引き起こされる神経損傷である。

【0458】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が、末梢性ニューロパチー、すなわち、末梢神経系の感覚、運動、および／または自律神経に発症する損傷または疾患である、末梢神経障害性疼痛である。

【0459】

末梢神経障害性疼痛は、末梢神経が脳および脊髄にならびに脳および脊髄から情報を運ぶことができず、疼痛、感覚喪失、または筋肉制御不能がもたらされると起こる。場合によっては、血管、腸、および他の器官を制御する神経の機能不全が、異常な血圧、消化不良、および他の基本的な体のプロセスの喪失をもたらす。症状はまた、状態が全身に発症しているか、またはただ1つの神経に発症しているかに依存する。ニューロパチーの危険因子には、糖尿病、大量のアルコール摂取、ある特定の化学物質および薬物への曝露、神経への長時間の圧迫が含まれる。一部の人は、末梢性ニューロパチーの遺伝的素因を有する。

【0460】

一実施形態では、対象の末梢性ニューロパチーが、毒素への曝露、アルコール乱用、栄養失調、糖尿病、ギランバレー症候群、または腎不全からの合併症、がんからの合併症、感染症（例えば、AIDS、带状疱疹、ライム病）、腎疾患、甲状腺疾患、副甲状腺疾患、および／または手根管症候群から生じる。

【0461】

末梢神経障害性疼痛の原因としては、限定されないが、糖尿病性ニューロパチーなどの全身疾患に関連するニューロパチー、アルコール性ニューロパチーおよび灼熱脚症候群などの代謝状態に関連するニューロパチー、带状疱疹およびHIVなどのウイルス感染症に関連するニューロパチー、栄養障害に関連するニューロパチー、毒素に関連するニューロパチー、腫瘍による圧迫に関連するニューロパチー、悪性腫瘍の遠隔症状に関連するニューロパチー、化学療法などの薬物に関連するニューロパチー、放射線に関連するニューロパチー、免疫媒介障害に関連するニューロパチー、ならびに神経幹に対する物理的外傷に関連するニューロパチーが挙げられる。

【0462】

末梢神経障害性疼痛の4つの基本的なパターンは、単ニューロパチー、多発単ニューロパチー、多発ニューロパチー、および自律神経ニューロパチーである。

【0463】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が、末梢性単ニューロパチーである末梢性ニューロパチーである。単ニューロパチーは、単一の神経または神経群に発症する機能喪失または病理変化を伴う末梢性ニューロパチーである。単ニューロパチーは、ほとんどの場合、傷害または外傷から生じる局所領域への損傷によって引き起こされるが、時々、全身障害が孤立した神経損傷を引き起こす場合がある。通常の原因は、直接的な外傷、神経への長時間の圧迫、および近くの身体構造に対する腫脹または傷害による神経の圧迫である。

【0464】

一実施形態では、単ニューロパチーからの損傷が、神経の髄鞘（被覆）または神経細胞の一部（軸索）の破壊を含む。この損傷は、神経を通じたインパルスの伝導を遅延させるか、または妨げる。単ニューロパチーは、体の任意の部分に影響を及ぼし得る。単ニューロパチー疼痛は、例えば、座骨神経機能障害、総腓骨神経機能障害、橈骨神経機能障害、尺骨神経機能障害、脳単ニューロパチーV I、脳単ニューロパチーV I I、脳単ニューロパチーI I I（圧迫型）、脳単ニューロパチーI I I（糖尿病型）、腋窩神経機能障害、手根管症候群、大腿神経機能障害、脛骨神経機能障害、ベル麻痺、胸郭出口症候群、手根管症候群または他の限局性絞扼性ニューロパチー、および第V I脳（外転）神経麻痺に関連する。例えば、単ニューロパチーは、尺骨神経麻痺、橈骨神経麻痺、または腓骨神経麻

10

20

30

40

50

痺である。

【0465】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が、多発単ニューロパチーである末梢性ニューロパチーである。多発単ニューロパチーは、非対称的にいくつかの不連続神経に順次にまたは同時に発症する機能喪失または病理変化を伴う末梢性ニューロパチーである。多発単ニューロパチーに基づく神経障害性疼痛は、数日～数年間にわたって発症し得、典型的には、個々の神経の感覚および運動機能の急性または亜急性喪失を呈する。併発のパターンは非対称であるが、疾患が進行するにつれて、欠損がより集密的および対称的になり、多発ニューロパチーと区別することが困難になる。多発単ニューロパチーはまた、夜間に悪化し、腰背部、臀部、または脚に頻繁に存在する深部のうずく痛みとして特徴付けられる疼痛を引き起こし得る。多発単ニューロパチーはまた、急性の、片側性の、重度の下肢痛とこれに続く前筋力低下および膝反射の喪失として特徴付けられる疼痛を引き起こし得る。多発単ニューロパチー疼痛は、例えば、糖尿病、感染症、例えばハンセン病、ライム病、HIV、および毒性に関連する。

10

【0466】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が、対称的に全身の複数の神経に発症する機能喪失または病理変化を伴う末梢性ニューロパチーである、末梢性多発ニューロパチーである末梢性ニューロパチーである。多発ニューロパチーは、急性であり、何の前触れもなく現れ得るか、または慢性であり、長期間にわたって徐々に発症し得る。多くの多発ニューロパチーは、運動障害と感覚障害の両方を有し、一部は自律神経系の機能障害も伴う。これらの障害はしばしば対称性であり、通常は様々な全身疾患および全体で末梢神経系に影響を及ぼす疾患プロセスによるものである。多発ニューロパチーはしばしば、手足に発症し、衰弱、感覚喪失、しびれてピリピリする感覚 (pins-and-needle sensations) または灼熱痛を引き起こす。多発ニューロパチーは、様々な方法で、例えば、原因、進行の速度、または関与する体の部分によって分類することができる。多発ニューロパチーのクラスはまた、神経細胞のどの部分が主に影響を受けるか：軸索、髄鞘、または細胞体によって区別される。

20

【0467】

多発ニューロパチー疼痛の原因としては、限定されないが、ポストポリオ症候群、乳房切除後症候群、糖尿病性ニューロパチー、アルコールニューロパチー、アミロイド、毒素、AIDS、甲状腺機能低下症、尿毒症、ビタミン欠乏症、化学療法誘発性疼痛、2'，3'-ジデオキシシチジン (ddC) 処置、ギランバレー症候群、およびファブリー病が挙げられる。

30

【0468】

一実施形態では、本出願の方法によって処置および／または予防される疼痛が、自律神経ニューロパチーである末梢性ニューロパチーである。自律神経ニューロパチーは、不随意非感覚神経系（すなわち、自律神経系）に発症する機能喪失または病理変化を伴う末梢性ニューロパチーである。自律神経ニューロパチーは、大部分は内臓、例えば膀胱、筋肉、心血管系、消化管、および生殖器官に発症する多発ニューロパチーの形態である。

【0469】

一実施形態では、末梢性および／または糖尿病性ニューロパチーを有する対象の疼痛の処置および／または予防が、刺痛、痺れ、感覚喪失（例えば、腕および／または脚における）、および灼熱感（例えば、足および／または手における）からなる群から選択される対象の1つまたは複数の症状の低減を含む。

40

【0470】

一実施形態では、本出願の方法によって処置される疼痛が、化学療法によって誘発されるニューロパチーである。

【0471】

一実施形態では、本出願の方法によって予防される疼痛が、化学療法によって誘発されるニューロパチーである。

50

【0472】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象のがんを処置および／または予防する方法であって、治療有効量の式（Ⅰ）のいずれか1つの化合物、MIN-101、MIN-101-B、MIN-S006、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。

【0473】

一実施形態では、がんが、乳がん、前立腺がん、結腸がん、直腸がん、膵がん、肝臓がん、膀胱がん、甲状腺がん、腎がん、皮膚がん、非ホジキンリンパ腫、または子宮がんである。

【0474】

一態様では、がんの処置により腫瘍サイズが減少する。腫瘍サイズの減少は、「腫瘍退縮」とも呼ばれ得る。好ましくは、処置後、腫瘍サイズが、処置前のサイズと比較して5%以上減少し；より好ましくは、腫瘍サイズが、10%以上減少し；より好ましくは、20%以上減少し；より好ましくは、30%以上減少し；より好ましくは、40%以上減少し；さらにより好ましくは、50%以上減少し；最も好ましくは、75%以上減少する。腫瘍サイズは、任意の再現性のある測定手段によって測定され得る。好ましい態様では、腫瘍サイズが、腫瘍の直径として測定され得る。

【0475】

別の態様では、がんの処置により、腫瘍体積が減少する。好ましくは、処置後、腫瘍体積が、処置前のサイズと比較して5%以上減少し；より好ましくは、腫瘍体積が、10%以上減少し；より好ましくは、20%以上減少し；より好ましくは、30%以上減少し；より好ましくは、40%以上減少し；さらにより好ましくは、50%以上減少し；最も好ましくは、75%以上減少する。腫瘍体積は、任意の再現性のある測定手段によって測定され得る。

【0476】

別の態様では、がんの処置により、腫瘍数が減少する。好ましくは、処置後、腫瘍数が、処置前の数と比較して5%以上減少し；より好ましくは、腫瘍数が、10%以上減少し；より好ましくは、20%以上減少し；より好ましくは、30%以上減少し；より好ましくは、40%以上減少し；さらにより好ましくは、50%以上減少し；最も好ましくは、75%超減少する。腫瘍数は、任意の再現性のある測定手段によって測定され得る。好ましい態様では、腫瘍数が、肉眼でまたは指定される倍率で見える腫瘍を数えることによって測定され得る。好ましい態様では、指定される倍率が、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、または50倍である。

【0477】

別の態様では、がんの処置により、原発腫瘍部位から離れた他の組織または器官の転移性病変数が減少する。好ましくは、処置後、転移性病変数が、処置前の数と比較して5%以上減少し；より好ましくは、転移性病変数が、10%以上減少し；より好ましくは、20%以上減少し；より好ましくは、30%以上減少し；より好ましくは、40%以上減少し；さらにより好ましくは、50%以上減少し；最も好ましくは、75%超減少する。転移性病変数は、任意の再現性のある測定手段によって測定され得る。好ましい態様では、転移性病変数が、肉眼でまたは指定される倍率で見える転移性病変を数えることによって測定され得る。好ましい態様では、指定される倍率が、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、または50倍である。

【0478】

別の態様では、がんの処置により、担体のみを受けた集団と比較して、処置対象の集団の平均生存時間が増加する。好ましくは、平均生存時間が、30日超；より好ましくは、60日超；より好ましくは、90日超；最も好ましくは、120日超増加する。集団の平均生存時間の増加は、任意の再現性のある手段によって測定され得る。好ましい態様では、集団の平均生存時間の増加が、例えば、式（Ⅰ）の化合物による処置の開始後の生存の平均長を集団について計算することによって測定され得る。別の好ましい態様では、集団

10

20

30

40

50

の平均生存時間の増加が、例えば、1 回目の式 (I) の化合物による処置の完了後の生存の平均長を集団について計算することによっても測定され得る。

【0479】

別の態様では、がんの処置により、未処置対象の集団と比較して、処置対象の集団の平均生存時間が増加する。好ましくは、平均生存時間が、30 日超；より好ましくは、60 日超；より好ましくは、90 日超；最も好ましくは、120 日超増加する。集団の平均生存時間の増加は、任意の再現性のある手段によって測定され得る。好ましい態様では、集団の平均生存時間の増加が、例えば、式 (I) の化合物による処置の開始後の生存の平均長を集団について計算することによって測定され得る。別の好ましい態様では、集団の平均生存時間の増加が、例えば、1 回目の式 (I) の化合物による処置の完了後の生存の平均長を集団について計算することによっても測定され得る。

10

【0480】

別の態様では、がんの処置により、腫瘍成長速度が減少する。好ましくは、処置後、腫瘍成長速度が、処置前の数と比較して少なくとも 5 % 減少し；より好ましくは、腫瘍成長速度が、少なくとも 10 % 減少し；より好ましくは、少なくとも 20 % 減少し；より好ましくは、少なくとも 30 % 減少し；より好ましくは、少なくとも 40 % 減少し；より好ましくは、少なくとも 50 % 減少し；さらにより好ましくは、少なくとも 50 % 減少し；最も好ましくは、少なくとも 75 % 減少する。腫瘍成長速度は、任意の再現性のある測定手段によって測定され得る。好ましい態様では、腫瘍成長速度が、単位時間当たりの腫瘍直径の変化によって測定される。

20

【0481】

別の態様では、がんの処置により、腫瘍再成長が減少する。好ましくは、処置後、腫瘍再成長が 5 % 未満であり；より好ましくは、腫瘍再成長が、10 % 未満；より好ましくは、20 % 未満；より好ましくは、30 % 未満；より好ましくは、40 % 未満；より好ましくは、50 % 未満；さらにより好ましくは、50 % 未満；最も好ましくは、75 % 未満である。腫瘍再成長は、任意の再現性のある測定手段によって測定され得る。好ましい態様では、腫瘍再成長が、例えば、処置に続く前の腫瘍縮小後の腫瘍直径の増加を測定することによって測定される。別の好ましい態様では、腫瘍再成長の減少が、処置を停止した後には腫瘍が再発できないことによって示される。

【0482】

上記の方法によって設計、選択および／または最適化された化合物は、いったん生成されたら、化合物が生物活性を有するかどうかを決定するために、当業者に公知の様々なアッセイを使用して特徴付けることができる。例えば、分子が予測活性、結合活性および／または結合特異性を有するかどうかを決定するために、それだけに限らないが、以下に記載されるアッセイを含む慣用的なアッセイによって分子を特徴付けることができる。

30

【0483】

さらに、ハイスループットスクリーニングを使用して、このようなアッセイを使用した分析を加速することができる。結果として、当技術分野で公知の技術を使用して、本明細書に記載される分子を活性について迅速にスクリーニングすることが可能になり得る。ハイスループットスクリーニングを実施するための一般的な方法論は、例えば、Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker；および米国特許第 5 7 6 3 2 6 3 号明細書に記載されている。ハイスループットアッセイは、それだけに限らないが、以下に記載されるものを含む、1 つまたは複数の異なるアッセイ技術を使用することができる。

40

【0484】

様々なインビトロまたはインビボ生物学的アッセイが、本開示の化合物の効果を検出するのに適したものとなり得る。これらのインビトロまたはインビボ生物学的アッセイには、それだけに限らないが、酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、受容体遺伝子アッセイ、インビトロ細胞生存アッセイ、および本明細書に記載されるアッセイが含まれ得る。

【0485】

50

本開示の化合物の生物活性は、結合アッセイまたはパッチクランプアッセイを利用して決定され得る。結合アッセイは、シグマー 1、シグマー 2、または 5-HT_{2A} に対するものであり得る。パッチクランプアッセイは、hERG に対するものであり得る。

【0486】

50%超の阻害（または基本条件で実行したアッセイについては刺激）を示す結果は、試験化合物の有意な効果を表すとみなされる。50%は、本発明者らが推奨するさらなる調査（濃度－反応曲線からの IC₅₀ または EC₅₀ 値の決定）のための最も一般的なカトオフ値である。25%～50%の間の阻害（または刺激）を示す結果は、弱い～中程度の効果を示す（ほとんどのアッセイで、これらは、より多くの実験間変動が起こり得る範囲内にあるので、さらなる試験によって確認すべきである）。25%未満の阻害（または刺激）を示す結果は、有意とみなされず、主に対照レベル辺りのシグナルの変動に起因する。低～中程度の負の値は真の意味を有さず、対照レベル辺りのシグナルの変動に起因する。高濃度の試験化合物で時々得られる高い負の値（≥50%）は、一般的に、アッセイにおける試験化合物の非特異的効果に起因する。ごくまれに、これらの値は、試験化合物のアロステリック効果を示唆し得る。

【0487】

本開示の化合物の毒性は、毒性評価アッセイを利用して決定され得る。毒性評価アッセイは、vero-E6 細胞株で実施され得る。

【0488】

毒性評価アッセイは、以下の手順により実施され得る。1日目に、細胞は96ウェルプレートに、Vero E6、P40、10000細胞／ウェルで播種され得る。増殖条件は、DMEM高グルコース培地を含み得る。2日目に、化合物は50% DMSOと50%増殖培地の混合物に希釈され得る。10mM濃度がPB28（Toctris社製の10mgバイアル、1-シクロヘキシル-4-（3-（5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）-n-プロピル）ピペラジンニ塩酸塩、Gordon et al. Nature 2020, 583, 4459-468参照）に使用され得る。他の化合物は、2mM濃度ストック溶液で調製され得る。細胞は、3連で、段階希釈2倍希釈により50μM～0.39μMで処理され得る。対照は、各試験製品と同じ濃度のDMSOを含むよう設計され得る。5日目に、細胞はホルマリンで固定され、処理後72時間で、Hoetsch33342で染色され得る。細胞は、Cell Insight CX7ハイコンテンツスクリーニング顕微鏡を使用して画像化され得る。細胞数および核パラメータは、内部細胞傷害性試験プロトコルを使用して評価され得る。

【0489】

SARS-CoV-2に対する本開示の化合物の生物活性は、抗ウイルス評価アッセイを利用して決定され得る。抗ウイルス評価アッセイは、SARS-CoV-2感染細胞で実施され得る。

【0490】

抗ウイルス評価アッセイは、以下の手順により実施され得る。1日目に、細胞は96ウェルプレートに播種され得る。増殖条件は、DMEM高グルコース培地を含み得る（Dutcher L0104-500、ロットMS008A）。2日目に、化合物は、50% DMSOと50%増殖培地の混合物に希釈され得る。化合物は最初に純粋なDMSOに希釈され、次いで、培地で希釈され得る。ストック化合物は、PB28については10mMで調製された（Toctris社製の10mgバイアル）。他の化合物は、2mMストック溶液で調製され得る。

【実施例】

【0491】

例示的な目的で、式（I）の中性化合物を合成し、実施例で試験する。式（I）の中性化合物が、当技術分野で日常的な技術を使用して（例えば、エステルのカルボン酸塩への鹼化によって、またはアミドを加水分解して対応するカルボン酸を形成し、次いで、カルボン酸をカルボン酸塩に変換することによって）、化合物の対応する薬学的に許容される

塩に変換され得ることが理解される。

【0492】

核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、言及されるように400MHzまたは300MHzで記録した；化学シフト（ δ ）は、百万分率（ppm）で報告する。スペクトルは、8、16、または32スキャンでBrukerまたはVarianの機器を使用して記録した。

【0493】

UPLC-MSクロマトグラムおよびスペクトルは、特に言及しない限り、2分のクロマトグラフィーで、Xtimate C18 100×2.1mm、1.7 μ mなどのC-18カラムを使用して、Waters Acquity機器を使用して記録した。検出方法は、ダイオードアレイ（DAD）、フォトダイオードアレイ（PDA）、または蒸発光散乱（ELSD）ならびにポジティブイオンエレクトロスプレーイオン化とした。MS範囲は100～1000Daであった。溶媒は、共に修飾剤(典型的には0.01～0.1%)、例えばギ酸または炭酸アンモニウムを含有する水とアセトニトリルの勾配とした。

【0494】

略語：

【0495】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

ACN	アセトニトリル	
BMS	ボラン硫化ジメチル錯体	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
CDCl ₃	クロロホルム- <i>d</i>	
DCM	ジクロロメタン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	10
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMSO- <i>d</i> ₆	ヘキサジェウテロジメチルスルホキシド	
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
eq.	当量	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
EtOAc	酢酸エチル	
FA	ギ酸	
FCC	フラッシュカラムクロマトグラフィー	
h	時間	20
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴分光法	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
MeOD	メタノール- <i>d</i> ₄	
MeOH	メタノール	
min	分	
NaOAc	酢酸ナトリウム	
PE	石油エーテル	30
ppm	百万分率	
r.t.	室温	
R _f	保持因子	
R _t	保持時間	
SCX	強カチオン交換	
STAB	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	40

【 0 4 9 6 】

【表 2 - 2】

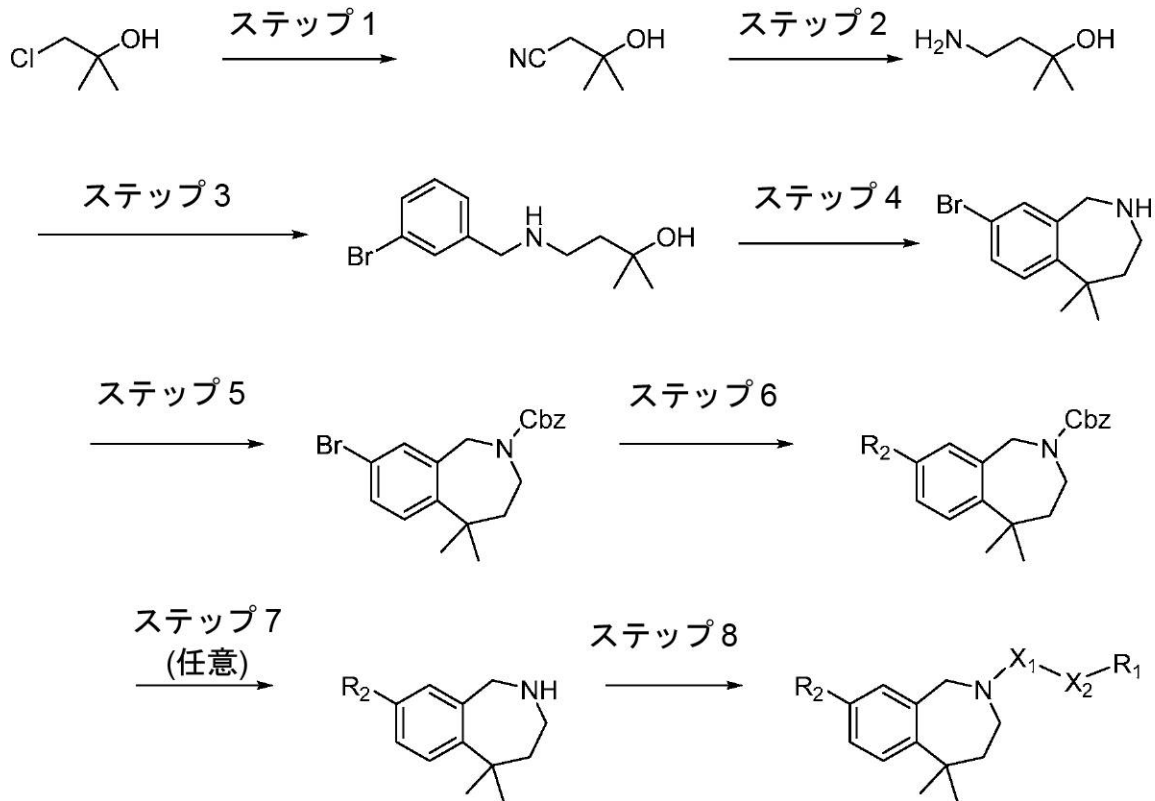
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
Y	収率

【 0 4 9 7 】

一般的合成経路 1 :

【0498】

【化55】



【0499】

ステップ1：3-ヒドロキシ-3-メチルブタンニトリルの合成

1-クロロ-2-メチル-2-ブタノール (16.42 mL、160 mmol) を、EtOH (320 mL) と水 (55 mL) の混合物に添加した。次に、シアン化ナトリウム (9.41 g、192 mmol) を添加し、反応混合物を還流 (110 °C) 下で3時間攪拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、真空中で蒸発させた。粗生成物を水300 mLおよびEtOAc 300 mLに溶解した。水層をEtOAc (2×100 mL) で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。3-ヒドロキシ-3-メチルブタンニトリルが収率84%で得られた。

【0500】

ステップ2：4-アミノ-2-メチルブタン-2-オールの合成

3-ヒドロキシ-3-メチルブタンニトリル (13.3 g、134 mmol) を無水THF (200 mL) に溶解し、0 °Cで攪拌した。次に、ボラン硫化ジメチル錯体 (38.2 mL、402 mmol) をゆっくり (約15分間にわたって) 添加し、反応混合物を室温で約30分間攪拌した。次に、反応混合物を還流条件 (87 °C) 下で攪拌した。出発物質に関連するピークは、約2時間後に¹H NMRによって検出することができなかった。反応混合物を0 °Cに冷却し、MeOHでクエンチした (ゆっくり添加、ガス形成、約60 mL)。次に、反応混合物を真空中で蒸発させた。反応混合物を順相クロマトグラフィーによって精製した。DCM中1% MeOHで開始し、5分でDCM中10% MeOHにし、DCM中10% MeOHに5分間留まり、最後に、約20分間でMeOH中DCM/MeOH/7N NH₃ (5:4:1、v/v/v) に切り替えた。生成物に対応する画分を合わせてプールし、真空中で蒸発させた。4-アミノ-2-メチルブタン-2-オールが収率88%で得られた。

【0501】

ステップ3：4-((3-ブロモベンジル)アミノ)-2-メチルブタン-2-オール の合成

4-アミノ-2-メチルブタン-2-オール (51.3 mg、0.497 mmol) を MeOH (2.5 mL) に溶解した。次に、3-ブロモベンズアルデヒド (58.3 μ L、0.498 mmol) を添加し、反応混合物を室温で攪拌した。1時間後、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (STAB、211 mg、0.995 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で攪拌した。20分後、LCMS。したがって、氷酢酸 (28.7 μ L、0.497 mmol) および追加のSTAB (52.7 mg、0.249 mmol) を添加した。約30分後、追加のSTAB (52.7 mg、0.249 mmol) を添加した。約10分後、反応混合物を逆相クロマトグラフィーに直接供した。生成物に対応する画分を合わせてプールし、真空中で蒸発させた。4-((3-ブロモベンジル)アミノ)-2-メチルブタン-2-オールが収率76%で得られた。

【0502】

ステップ4：ベンジル8-ブロモ-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート の合成

4-((3-ブロモベンジル)アミノ)-2-メチルブタン-2-オールホルメート (49.0 mg、0.154 mmol) を0°Cに冷却した。次に、冷(0°C)硫酸(85%、v/v) (2 mL、37.5 mmol) を添加し、反応混合物を0°Cで攪拌した。反応混合物を、LCMSによって決定されるように、完了するまで室温で攪拌した。次に、碎氷約10 mLを反応混合物に添加し、得られた混合物を、pHが塩基性になるまで(白色沈殿が形成された)、4N NaOHでゆっくり塩基性化した。混合物をDCM (3×25 mL) で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。LCMSは、良好な純度を示した。

【0503】

ステップ5：ベンジル8-ブロモ-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート の合成

8-ブロモ-5,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン (22.9 mg、0.090 mmol) を、室温でジクロロメタン (1 mL) に溶解した。次に、クロロギ酸ベンジル (0.017 mL、0.117 mmol) およびDIPEA (0.022 mL、0.126 mmol) を添加し、反応混合物を、LCMSによって決定されるように、完了するまで室温で攪拌した。反応混合物をDCM (9 mL) で希釈し、得られた溶液を飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) および10% KHSO₄水溶液 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物に対応する画分を合わせてプールし、真空中で蒸発させた。

【0504】

ステップ6：カップリング反応

鈴木カップリングの一般的手順

8 mL バイアルに、臭化アリール (1当量)、ボロン酸 (1.4当量)、炭酸カリウム (2.0当量)、およびPd(dppf)Cl₂ (5 mol%) 0.027 mmol) を添加した。次に、トルエン (0.5 mL)、エタノール (0.250 mL) および水 (0.250 mL) を添加し、バイアルにアルゴンを流し (30秒間)、蓋をし、反応物を120°Cで攪拌した。反応を、LCMSによって決定されるように、完了するまで実行した。反応混合物を室温に冷却させ、反応混合物をEtOAc (10 mL) で希釈し、得られた溶液を水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。粗生成物を順相フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中0~30% EtOAc) によって精製した。生成物に対応する画分を合わせてプールし、真空中で蒸発させると、生成物が得られた。

【0505】

バックワルドカップリングの一般的手順

ナトリウム *tert*-ブトキシド (1.2 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mol%)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル (RuPhos) (5 mol%) および 1-シクロペンチルピペラジン (1.2 当量) を含有する 40 mL バイアルにアルゴンを約 5 分間流した。次に、トルエン (22.11 mL) を臭化アリール (1 当量) に添加し、得られた溶液を最初にアルゴンで約 30 秒間脱気し、その後、バイアルに添加した。バイアルにアルゴンを約 1 分間流し、蓋をし、反応混合物を 120°C で攪拌した。反応を、LCMS によって決定されるように、完了するまで実行した。反応混合物を室温に冷却させ、DCM (200 mL) で希釈し、得られた溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) で洗浄した。水層を DCM (150 mL) で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。粗生成物を順相クロマトグラフィー (ヘプタン中 0~50% EtOAc) によって精製した。生成物に対応する画分を合わせてプールし、真空中で蒸発させると、生成物が得られた。

10

【0506】

ステップ 7: 保護基の脱保護

保護された構築ブロックに、アニソール (3 当量) および HBr (酢酸中 33 重量%) (約 20 当量) を添加した。反応物を旋回させ、粘性混合物を、時々旋回させながら、室温で 1 時間~3 時間静置した。反応を、LCMS によって決定されるように、完了するまで実行した。Et₂O (約 10 体積当量) を添加し、激しく混合した。混合物を濾別し、残渣を Et₂O (2×約 5 体積当量) で洗浄した。残渣を EtOAc (約 10 体積当量) と 1M NaOH 水溶液 (約 10 体積当量) に分配した。相を分離し、水相を EtOAc (約 10 体積当量) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、生成物が得られた。

20

【0507】

ステップ 8: N 原子官能化

ステップ 7 からの化合物 (本明細書では「アミン」と呼ばれる) の N 原子を、以下に記載される手順の 1 つにより官能化した。

【0508】

アミンの酸へのカップリングの一般的手順:

酸 (0.125 mmol、1.25 当量) に、HATU (0.044 g、0.115 mmol、1.15 当量; DMAc (0.5 mL) 中ストック溶液)、DIPEA (0.040 mL、0.230 mmol、約 2.3 当量) を添加し、反応物を 30 分間振盪した。次いで、アミン (0.1 mmol、1 当量; DMAc (0.5 mL) 中ストック溶液/懸濁液) を添加し、反応物を室温で一晩振盪した。

30

【0509】

アミンの塩化スルホニル、酸塩化物、イソシアネートおよびクロロホルメート (本明細書では「求電子試薬」と呼ばれる) へのカップリングの一般的手順:

求電子試薬 (0.125 mmol、1.25 当量) に、DMAc (0.5 mL)*、DIPEA (0.040 mL、0.230 mmol*、約 2.3 当量) およびアミン (0.1 mmol、1 当量; DMAc (0.5 mL) 中ストック溶液) を添加し、反応物を室温で一晩振盪した。(脂肪族塩化スルホニルについては、DMAc および DIPEA の代わりに、ピリジン (0.5 mL、6.18 mmol) を添加した。)

40

【0510】

アミンのアルコールへのカップリングの一般的手順:

ビス(p-ニトロフェニル)カーボネート (0.033 g、0.110 mmol) (1.1 当量)、アルコール (0.125 mmol、1.25 当量) および NaH (60% 分散体、8.00 mg、0.200 mmol、2 当量) を DMAc (0.5 mL) に溶解し、反応物を 30 分間振盪した。次いで、アミン (0.1 mmol、1 当量、DMAc (0.5 mL) 中ストック溶液) を添加し、反応物を室温で一晩振盪した。

【0511】

アミンのアルデヒドまたはケトンへのカップリングの一般的手順:

50

アルデヒド／ケトン（ 0.150 mmol 、 1.5 当量）およびアミン（ 0.1 mmol 、 1 当量、DMAc（ 0.5 mL ）中ストック溶液／懸濁液）に、塩化亜鉛（ 0.027 g 、 0.200 mmol 、 2 当量）およびSTAB（ 0.064 g 、 0.300 mmol 、 3 当量、共にDMAc（ 0.5 mL ）中1つのストック懸濁液）を添加し、反応物を室温で一晩振盪した。

【0512】

アミンのハロゲン化アルキルへのカップリングの一般的手順：

ハロゲン化アルキル（ 0.110 mmol 、 1.1 当量）およびアミン（ 0.1 mmol 、 1 当量、DMAc（ 0.5 mL ）中ストック溶液／懸濁液）に、 K_2CO_3 （ 0.035 g 、 0.250 mmol 、約 2.5 当量）およびDMAc（ 0.5 mL ）を添加し、

10

【0513】

精製の一般的手順：

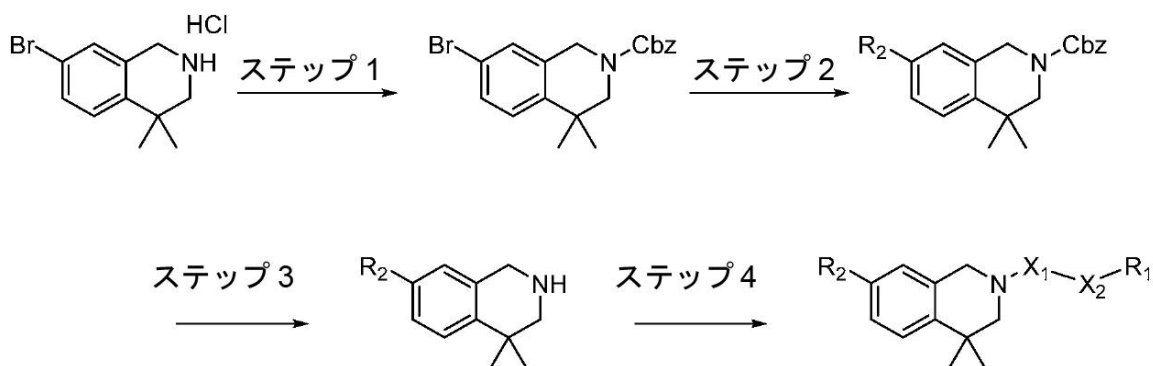
反応物をLCMSによって分析した。還元的アミノ化のために、 $35\%\text{ NH}_3$ 水（ 0.2 mL 、約 1.75 mmol ）を添加した。全ての反応物を濾過し（ $0.45\text{ }\mu\text{m}$ ）、塩基性分取HPLC-MSによって精製した。生成物画分を濃縮し、バイアル中でアセトニトリルと合わせ、水を添加し、生成物を凍結乾燥した。

一般的合成経路2：

【0514】

【化56】

20



30

【0515】

ステップ1：ベンジル7-ブロモ-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート合成

7-ブロモ-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（ 2 g 、 7.23 mmol ；Millipore Sigma製品ID：ADVH0430AD62）をジクロロメタン（ 26 mL ）に溶解し、 0°C に冷却した。DIPEA（ 2.78 mL 、 15.91 mmol ）、引き続いてクロロギ酸ベンジル（ 1.135 mL 、 7.95 mmol ）を添加し、反応混合物を室温で攪拌した。反応を約4時間後に停止した。反応混合物を真空中で蒸発させた。粗残渣をEtOAc（ 50 mL ）に溶解し、得られた溶液を 0.5 N KHSO_4 （ 50 mL ）、飽和 NaHCO_3 水溶液（ 50 mL ）およびブライン（ 30 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。粗生成物を順相フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中 $0\sim 35\%\text{ EtOAc}$ ）によって精製した。生成物に対応する画分を合わせてプールし、真空中で蒸発させると、無色油が得られた。

40

【0516】

ステップ2：カップリング反応

鈴木カップリングの一般的手順

8 mL バイアルに、臭化アリール（ 1 当量）、ボロン酸（ 1.4 当量）、炭酸カリウム（ 2.0 当量）、およびPd(dppf) Cl_2 （ $5\text{ mol}\%$ ） 0.027 mmol ）を

50

添加した。次に、トルエン（0.5 mL）、エタノール（0.250 mL）および水（0.250 mL）を添加し、バイアルにアルゴンを流し（30 秒間）、蓋をし、反応物を 120℃で攪拌した。反応を、LCMS によって決定されるように、完了するまで実行した。反応混合物を室温に冷却させ、反応混合物を EtOAc（10 mL）で希釈し、得られた溶液を水（10 mL）およびブライン（10 mL）で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。粗生成物を順相フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中 0～30 % EtOAc）によって精製した。生成物に対応する画分を合わせてプールし、真空中で蒸発させると、生成物が得られた。

【0517】

バックワルドカップリングの一般的手順

ナトリウム *tert*-ブトキシド（1.2 当量）、Pd₂(dba)₃（20 mol %）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル（RuPhos）（5 mol %）および 1-シクロペンチルピペラジン（1.2 当量）を含有する 40 mL バイアルにアルゴンを約 5 分間流した。次に、トルエン（22.11 mL）を臭化アリール（1 当量）に添加し、得られた溶液を最初にアルゴンで約 30 秒間脱気し、その後、バイアルに添加した。バイアルにアルゴンを約 1 分間流し、蓋をし、反応混合物を 120℃で攪拌した。反応を、LCMS によって決定されるように、完了するまで実行した。反応混合物を室温に冷却させ、DCM（200 mL）で希釈し、得られた溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液（200 mL）で洗浄した。水層を DCM（150 mL）で洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。粗生成物を順相クロマトグラフィー（ヘプタン中 0～50 % EtOAc）によって精製した。生成物に対応する画分を合わせてプールし、真空中で蒸発させると、生成物が得られた。

【0518】

ステップ 3：保護基の脱保護

保護された構築ブロックに、アニソール（3 当量）および HBr（酢酸中 33 重量%）（約 20 当量）を添加した。反応物を旋回させ、粘性混合物を、時々旋回させながら、室温で 1 時間～3 時間静置した。反応を、LCMS によって決定されるように、完了するまで実行した。Et₂O（約 10 体積当量）を添加し、激しく混合した。混合物を濾別し、残渣を Et₂O（2×約 5 体積当量）で洗浄した。残渣を EtOAc（約 10 体積当量）と 1 M NaOH 水溶液（約 10 体積当量）に分配した。相を分離し、水相を EtOAc（約 10 体積当量）で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、生成物が得られた。

【0519】

ステップ 4：N 原子官能化

ステップ 3 からの化合物（本明細書では「アミン」と呼ばれる）の N 原子を、以下に記載される手順の 1 つにより官能化した。

【0520】

アミンの酸へのカップリングの一般的手順：

酸（0.125 mmol、1.25 当量）に、HATU（0.044 g、0.115 mmol、1.15 当量；DMAc（0.5 mL）中ストック溶液）、DIPEA（0.040 mL、0.230 mmol、約 2.3 当量）を添加し、反応物を 30 分間振盪した。次いで、アミン（0.1 mmol、1 当量；DMAc（0.5 mL）中ストック溶液／懸濁液）を添加し、反応物を室温で一晩振盪した。

【0521】

アミンの塩化スルホニル、酸塩化物、イソシアネートおよびクロロホルメート（本明細書では「求電子試薬」と呼ばれる）へのカップリングの一般的手順：

求電子試薬（0.125 mmol、1.25 当量）に、DMAc（0.5 mL）*、DIPEA（0.040 mL、0.230 mmol*、約 2.3 当量）およびアミン（0.1 mmol、1 当量；DMAc（0.5 mL）中ストック溶液）を添加し、反応物を室温で一晩振盪した。（脂肪族塩化スルホニルについては、DMAc および DIPEA の代わ

10

20

30

40

50

りに、ピリジン（0.5 mL、6.18 mmol）を添加した。

【0522】

アミンのアルコールへのカップリングの一般的手順：

ビス（p-ニトロフェニル）カーボネート（0.033 g、0.110 mmol）（1.1当量）、アルコール（0.125 mmol、1.25当量）およびNaH（60%分散体、8.00 mg、0.200 mmol、2当量）をDMAc（0.5 mL）に溶解し、反応物を30分間振盪した。次いで、アミン（0.1 mmol、1当量、DMAc（0.5 mL）中ストック溶液）を添加し、反応物を室温で一晩振盪した。

【0523】

アミンのアルデヒドまたはケトンへのカップリングの一般的手順：

アルデヒド／ケトン（0.150 mmol、1.5当量）およびアミン（0.1 mmol、1当量、DMAc（0.5 mL）中ストック溶液／懸濁液）に、塩化亜鉛（0.027 g、0.200 mmol、2当量）およびSTAB（0.064 g、0.300 mmol、3当量、共にDMAc（0.5 mL）中1つのストック懸濁液）を添加し、反応物を室温で一晩振盪した。

【0524】

アミンのハロゲン化アルキルへのカップリングの一般的手順：

ハロゲン化アルキル（0.110 mmol、1.1当量）およびアミン（0.1 mmol、1当量、DMAc（0.5 mL）中ストック溶液／懸濁液）に、 K_2CO_3 （0.035 g、0.250 mmol、約2.5当量）およびDMAc（0.5 mL）を添加し、反応物を50℃で一晩振盪した。

【0525】

精製の一般的手順：

反応物をLCMSによって分析した。還元的アミノ化のために、35% NH_3 水（0.2 mL、約1.75 mmol）を添加した。全ての反応物を濾過し（0.45 μm ）、塩基性分取HPLC-MSによって精製した。生成物画分を濃縮し、バイアル中でアセトニトリルと合わせ、水を添加し、生成物を凍結乾燥した。

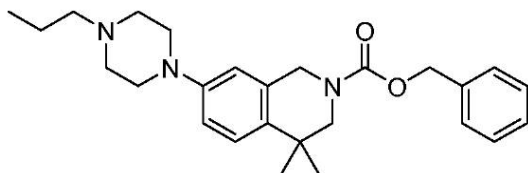
【0526】

[実施例1]

ベンジル 4, 4-ジメチル-7-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート（化合物2）の合成

【0527】

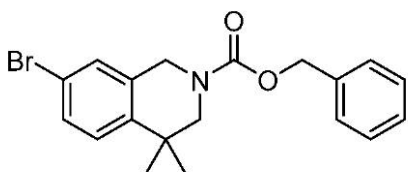
【化57】



ステップ1：ベンジル 7-ブromo-4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートの合成

【0528】

【化58】



10

20

30

40

50

【0529】

ベンジル 7-ブロモ-4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレートを、一般的手順2のステップ1に従って調製した。ベンジル 7-ブロモ-4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレートが収率95%で単離された。

【0530】

ステップ2：ベンジル 4, 4-ジメチル-7-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレートの合成

ベンジル 7-ブロモ-4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレートを、80℃で、Pd(OAc)₂、JohnPhos、およびt-BuONaの存在下、トルエン中1-プロピルピペラジン二臭化水素酸塩と反応させた。ベンジル 4, 4-ジメチル-7-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレートが収率30%で生成された。M/Z + 1 = 422.32

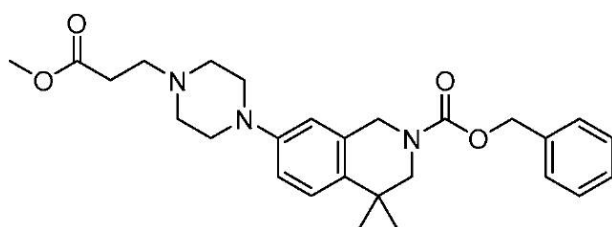
【0531】

[実施例2]

ベンジル 7-(4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル)-4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレート (化合物3) の合成

【0532】

【化59】



【0533】

化合物3を、バックワルドカップリングの一般的手順ならびに塩化スルホニル、酸塩化物、イソシアネート、およびクロロホルメートの一般的手順を使用して一般的合成経路2により合成した。UPLC-MS：M/Z + 1 = 466.09。

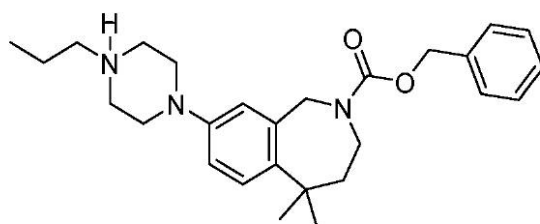
【0534】

[実施例3]

ベンジル 5, 5-ジメチル-8-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート (化合物8) の合成

【0535】

【化60】



【0536】

化合物8を、バックワルドカップリングの一般的手順ならびに塩化スルホニル、酸塩化

物、イソシアネート、およびクロロホルメートの一般的手順を使用して一般的合成経路 1 により合成した。UPLC-MS: $M/Z + 1 = 436.4$ 。

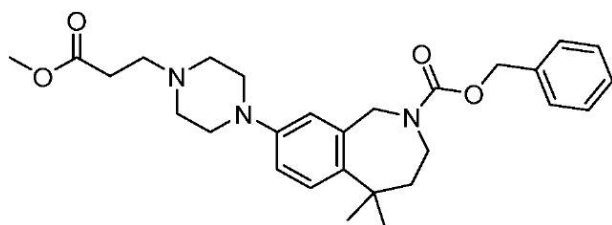
【0537】

[実施例 4]

ベンジル 8-(4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート (化合物 9) の合成

【0538】

【化 61】



10

【0539】

化合物 9 を、バックワルドカップリングの一般的手順ならびに塩化スルホニル、酸塩化物、イソシアネート、およびクロロホルメートの一般的手順を使用して一般的合成経路 1 により合成した。UPLC-MS: $M/Z + 1 = 480.4$ 。

20

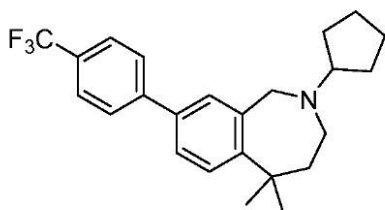
【0540】

[実施例 5]

2-シクロペンチル-5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン (化合物 10) の合成

【0541】

【化 62】



30

【0542】

化合物 10 を、バックワルドカップリングの一般的手順およびアルデヒド/ケトン的一般の手順を使用して一般的合成経路 1 により合成した。UPLC-MS: $M/Z + 1 = 388.4$ 。

【0543】

40

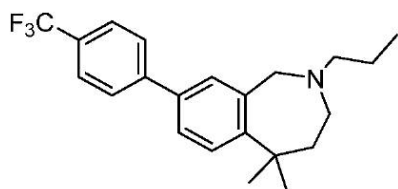
[実施例 6]

5,5-ジメチル-2-プロピル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン (化合物 12) の合成

【0544】

50

【化 6 3】



【0 5 4 5】

化合物 1 2 を、鈴木カップリングの一般的手順およびアルデヒド／ケトンの一般的手順を使用して一般的合成経路 1 により合成した。UPLC-MS: $M/Z + 1 = 362.4$ 。

10

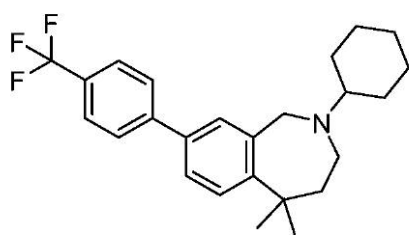
【0 5 4 6】

[実施例 7]

2-シクロヘキシル-5,5-ジメチル-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン (化合物 3 2) の合成

【0 5 4 7】

【化 6 4】



20

【0 5 4 8】

化合物 3 2 を、鈴木カップリングの一般的手順およびアルデヒド／ケトンの一般的手順を使用して一般的合成経路 1 により合成した。

【0 5 4 9】

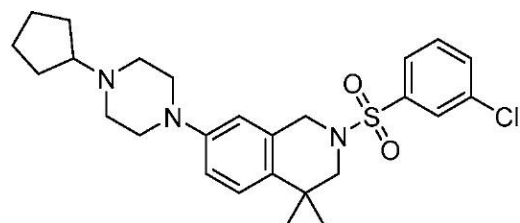
[実施例 8]

2-((3-クロロフェニル)スルホニル)-7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (化合物 3 3) の合成

30

【0 5 5 0】

【化 6 5】



40

【0 5 5 1】

化合物 3 3 を、バックワルドカップリングの一般的手順ならびに塩化スルホニル、酸塩化物、イソシアネート、およびクロロホルメートの一般的手順を使用して一般的合成経路 2 により合成した。

【0 5 5 2】

[実施例 9]

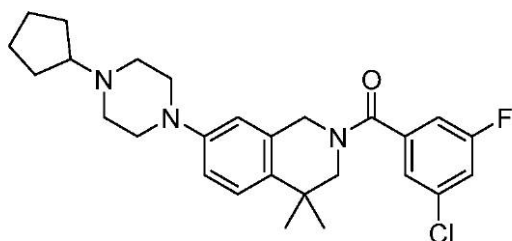
(3-クロロ-5-フルオロフェニル) (7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン) の合成

50

ル) - 4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) メタノン
(化合物 38) の合成

【0553】

【化66】



10

【0554】

化合物 38 を、バックワルドカップリングの一般的手順ならびに塩化スルホニル、酸塩化物、イソシアネート、およびクロロホルメートの一般的手順を使用して一般的合成経路 2 により合成した。

【0555】

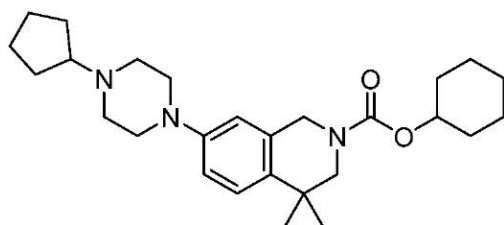
[実施例 10]

シクロヘキシル 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル) - 4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート (化合物 43) の合成

20

【0556】

【化67】



30

【0557】

化合物 43 を、バックワルドカップリングの一般的手順ならびに塩化スルホニル、酸塩化物、イソシアネート、およびクロロホルメートの一般的手順を使用して一般的合成経路 2 により合成した。

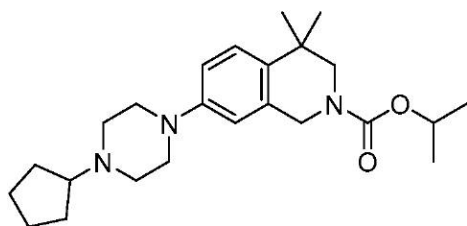
【0558】

[実施例 11]

イソプロピル 7-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル) - 4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート (化合物 45) の合成

【0559】

【化68】



40

【0560】

化合物 45 を、バックワルドカップリングの一般的手順ならびに塩化スルホニル、酸塩

50

化物、イソシアネート、およびクロロホルメートの一般的手順を使用して一般的合成経路 2 により合成した。

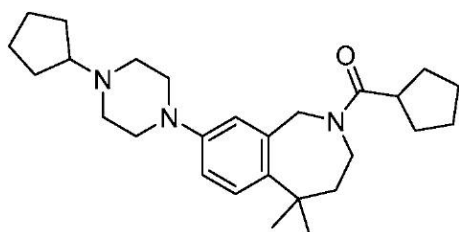
【0561】

[実施例 12]

シクロペンチル(8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)メタノン(化合物 73)の合成

【0562】

【化69】



10

【0563】

化合物 73 を、バックワルドカップリングの一般的手順ならびに塩化スルホニル、酸塩化物、イソシアネート、およびクロロホルメートの一般的手順を使用して一般的合成経路 1 により合成した。

20

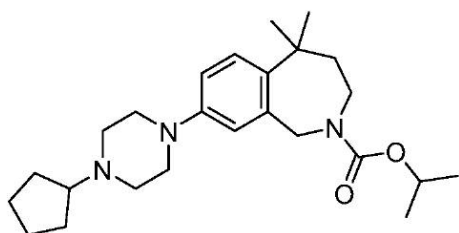
【0564】

[実施例 13]

イソプロピル 8-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-カルボキシレート(化合物 79)の合成

【0565】

【化70】



30

【0566】

化合物 79 を、バックワルドカップリングの一般的手順ならびに塩化スルホニル、酸塩化物、イソシアネート、およびクロロホルメートの一般的手順を使用して一般的合成経路 1 により合成した。

40

【0567】

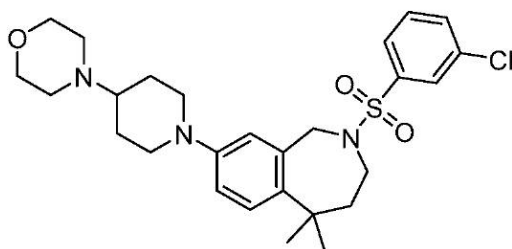
[実施例 14]

4-(1-(2-((3-クロロフェニル)スルホニル)-5,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-8-イル)ピペリジン-4-イル)モルホリン(化合物 80)の合成

【0568】

50

【化 7 1】



10

【0 5 6 9】

化合物 80 を、バックワルドカップリングの一般的手順ならびに塩化スルホニル、酸塩化物、イソシアネート、およびクロロホルメートの一般的手順を使用して一般的合成経路 1 により合成した。

【0 5 7 0】

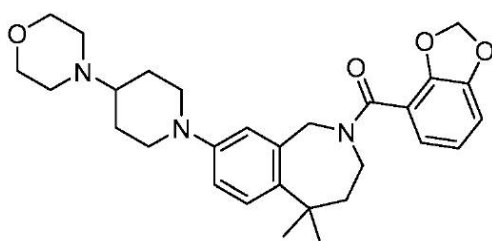
[実施例 1 5]

ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル (5, 5 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリノピペリジン - 1 - イル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - イル) メタノン (化合物 84) の合成

【0 5 7 1】

20

【化 7 2】



【0 5 7 2】

30

化合物 84 を、バックワルドカップリングの一般的手順および酸の一般的手順を使用して一般的合成経路 1 により合成した。

【0 5 7 3】

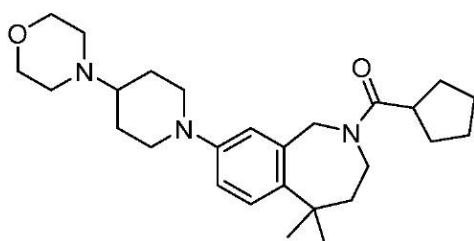
[実施例 1 6]

シクロペンチル (5, 5 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリノピペリジン - 1 - イル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - ベンゾ [c] アゼピン - 2 - イル) メタノン (化合物 85) の合成

【0 5 7 4】

【化 7 3】

40



【0 5 7 5】

化合物 85 を、バックワルドカップリングの一般的手順ならびに塩化スルホニル、酸塩化物、イソシアネート、およびクロロホルメートの一般的手順を使用して一般的合成経路

50

1により合成した。

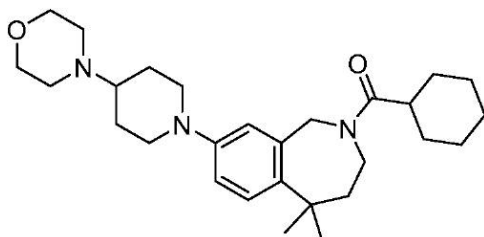
【0576】

[実施例17]

シクロヘキシル(5,5-ジメチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)メタノン(化合物86)の合成

【0577】

【化74】



10

【0578】

化合物86を、バックワルドカップリングの一般的手順ならびに塩化スルホニル、酸塩化物、イソシアネート、およびクロロホルメートの一般的手順を使用して一般的合成経路1により合成した。

20

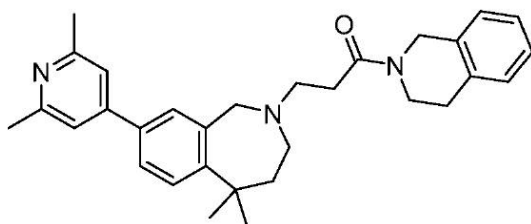
【0579】

[実施例18]

1-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)プロパン-1-オン(化合物111)の合成

【0580】

【化75】



30

【0581】

化合物111を、鈴木カップリングの一般的手順およびハロゲン化アルキルの一般的手順を使用して一般的合成経路1により合成した。

【0582】

[実施例19]

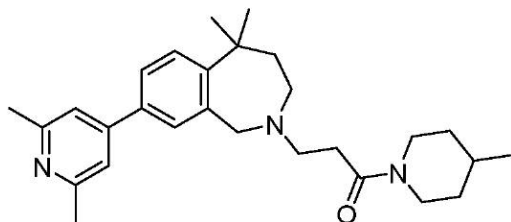
3-(8-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,5-ジメチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)-1-(4-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン(化合物131)の合成

【0583】

40

50

【化 7 6】



【0584】

化合物 131 を、鈴木カップリングの一般的手順およびハロゲン化アルキルの一般的手順を使用して一般的合成経路 1 により合成した。

【0585】

[実施例 20]

シグマ-1 およびシグマ-2 についての結合アッセイ

シグマ-1 およびシグマ-2 結合値を決定するアッセイを、Ganapathy, M.E. et al. (1999), J. Pharmacol. Exp. Ther., 289 : 251-260 により実施した。

【0586】

【表 3】

受容体	出所	リガンド	濃度 (nM)	K _d (nM)	非特異的	インキュ ベーショ ン	検出方法
シグマ 1 (h)(アゴニ スト放射性 リガンド)	ヒト内因 性(Jurkat 細胞)	[³ H](+) ペンタゾシ ン	15	16	ハロペリド ール(10μM)	120 分間 37°C	シンチレー ション計数
シグマ 2 (h)(アゴニ スト放射性 リガンド)	ヒト内因 性(Jurkat 細胞)	[³ H] DTG (+ 1μM (+) ペンタゾシ ン)	25	80.84	ハロペリド ール(10μM)	60 分間 室温	シンチレー ション計数

【0587】

50%超の阻害（または基本条件で実行したアッセイについては刺激）を示す結果は、試験化合物の有意な効果を表すとみなされる。50%は、本発明者らが推奨するさらなる調査（濃度-反応曲線からの IC₅₀ または EC₅₀ 値の決定）のための最も一般的なカットオフ値である。25%~50%の間の阻害（または刺激）を示す結果は、弱い~中程度の効果を示す（ほとんどのアッセイで、これらは、より多くの実験間変動が起こり得る範囲内にあるので、さらなる試験によって確認すべきである）。25%未満の阻害（または刺激）を示す結果は、有意とみなされず、主に対照レベル辺りのシグナルの変動に起因する。低~中程度の負の値は真の意味を有さず、対照レベル辺りのシグナルの変動に起因する。高濃度の試験化合物で時々得られる高い負の値（≥50%）は、一般的に、アッセイにおける試験化合物の非特異的効果に起因する。ごくまれに、これらの値は、試験化合物のアロステリック効果を示唆し得る。

【0588】

本開示の化合物の測定された K_i 値を以下の表 A に示す（A は 0.1 nM 超 5 nM 以下を意味し；B は 5 超 50 以下を意味し；C は 50 超および 100 nM 以下を意味し；D は 100 nM 超および 500 nM 以下を意味し；E は 500 nM 超を意味する）。

【0589】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 A. 本開示の化合物の K_i 値。

化合物	シグマ-1 K_i	シグマ-2 K_i
1	D	D
2	B	B
3	D	B
4	E	D
5	D	D
6	E	E
7	B	D
8	A	B
9	B	B
10	E	B
11	E	D
12	E	C
32		C
33	A	A
38	A	A
43	A	A
45	A	B
73	A	B
79	A	B
80	A	C
84	B	
85	B	
86	A	
111		C
131		C

【0590】

[実施例 21]

5-HT_{2A} 結合を決定するアッセイ

5-HT_{2A} 結合値を決定するアッセイを、Bonhaus, D.W. et al. (1995), Brit. J. Pharmacol., 115: 622-628 ; Schwinn, D.A. et al. (1995), J. Pharmacol. Exp. Ther., 272: 134-142 ; および Vicentic, A. et al. (2002), J. Pharmacol. Exp. Ther., 302: 58-65 ; Bylund DB et al. (1994), Pharmacol.Rev. 46: 121-136により実施した。これらの各々は全体が参照により組み込まれる。

【0591】

【表 5】

受容体	出所	リガンド	濃度 (nM)	K _d (nM)	非特異的	インキュ ベーショ ン	検出方法
5-HT _{2A} (h) (アンタゴ ニスト放射 性リガン ド)	ヒト 組換え体 (HEK-293 細胞)	[³ H] ケタンセ リン	0.5	0.6	ケタンセ リン (1μM)	60 分間 室温	シンチレー ション計数

10

【 0 5 9 2 】

【表 6】

受容体	出所	刺激	インキュ ベーショ ン	測定した成分	検出方法
α _{1a} (h) (アゴニス ト効果)	ヒト 組換え体 (CHO 細胞)	なし (対照 については 100 nM エ ピネフリ ン)	室温	細胞内 [Ca ²⁺]	蛍光定量法
α _{1a} (h) (アンタゴ ニスト効 果)	ヒト 組換え体 (CHO 細 胞)	エピネフリ ン(3 nM)	室温	細胞内 [Ca ²⁺]	蛍光定量法
α _{1b} (h) (アゴニス ト効果)	ヒト 組換え体 (CHO 細胞)	なし (対照 については 100 nM エ ピネフリ ン)	30 分間 37℃	cAMP	HTRF
α _{1b} (h) (アンタゴ ニスト効 果)	ヒト 組換え体 (CHO 細胞)	エピネフリ ン (3000 nM)	30 分間 37℃	cAMP	HTRF
α _{1d} (h) (アゴニス ト効果)	ヒト 組換え体 (CHO 細胞)	なし (対照 については 1μM エピ ネフリ ン)	室温	細胞内 [Ca ²⁺]	蛍光定量法
α _{1d} (h) (アンタゴ ニスト効 果)	ヒト 組換え体 (CHO 細胞)	エピネフリ ン (2.3 nM)	室温	細胞内 [Ca ²⁺]	蛍光定量法

20

30

40

【 0 5 9 3 】

50%超の阻害（または基本条件で実行したアッセイについては刺激）を示す結果は、試験化合物の有意な効果を表すとみなされる。50%は、本発明者らが推奨するさらなる調査（濃度－反応曲線からのIC₅₀またはEC₅₀値の決定）のための最も一般的なカットオフ値である。25%～50%の間の阻害（または刺激）を示す結果は、弱い～中程度の効果を示す（ほとんどのアッセイで、これらは、より多くの実験間変動が起こり得る範

50

囲内にあるので、さらなる試験によって確認すべきである)。25%未満の阻害（または刺激）を示す結果は、有意とみなされず、主に対照レベル辺りのシグナルの変動に起因する。低～中程度の負の値は真の意味を有さず、対照レベル辺りのシグナルの変動に起因する。高濃度の試験化合物で時々得られる高い負の値（ $\geq 50\%$ ）は、一般的に、アッセイにおける試験化合物の非特異的効果に起因する。ごくまれに、これらの値は、試験化合物のアロステリック効果を示唆し得る。

【0594】

本開示の化合物の測定された IC_{50} 値を以下の表 B に示す。

【0595】

【表 7】

10

表 B. 本開示の化合物の IC_{50} 値。

化合物	5-HT _{2A} IC ₅₀	α_{1A} アド レナリン 作動性 (アゴニスト)	α_{1B} アド レナリン 作動性 (アゴニスト)	α_{1D} アド レナリン 作動性 (アゴニスト)	α_{1A} アドレ ナリン作動 性 (アンタゴ ニスト)	α_{1B} アドレ ナリン作動 性 (アンタゴ ニスト)	α_{1D} アドレ ナリン作動 性 (アンタゴ ニスト)
2	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M
10	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M

20

【0596】

[実施例 22]

D2S ヒトドーパミン

ドーパミン D2S 受容体結合値を決定するアッセイを、Eurofins Cerep プロトコル項目 1322 により実施し、結果を以下の表 C に表す。アッセイに使用したパラメータを以下に記載する。表 C の化合物は、ドーパミン D2S 受容体に結合しない。対照的に、一般的な抗精神病薬は、ドーパミン受容体を遮断する (Keefe, et al., J Clin Psychiatry. 2018;79(3):17m11753)。

30

【0597】

【表 8】

リガンド	[³ H]7-OH-DPAT
リガンド K _d (nM)	0.68
リガンド濃度	1 nM
非特異的	10 μ M ブタクラモール
インキュベーション	室温で 60 分間
対照阻害剤	7-OH-DPAT

40

【0598】

50

【表 9】

表 C.D2S ヒトドーパミンの阻害。

化合物	% 対照特異的結合の阻害 (1 μ M)
32	8
33	13
38	1
43	11
45	-5
73	6
79	19
80	4
84	-1
85	-3
86	2
111	37
131	21

【0599】

[実施例 23]

化合物の $\alpha 1 A$ (h) (アゴニスト効果)

$\alpha 1 A$ (h) に対するアゴニスト効果を決定するアッセイを、実施例 21 に記載される手順により実施し、結果を以下の表 D に表す。表 D の化合物は、 $\alpha 1 A$ (h) に対するアゴニスト効果を有さない。

【0600】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 D. $\alpha 1A(h)$ の刺激。

化合物	% 対照に対する刺激 (1 μ M)
32	0
33	-1
38	0
43	0
45	0
73	0
79	0
80	0
84	0
85	1
86	0
111	0
131	-1

10

20

30

【0601】

[実施例 24]

 $\alpha 1A(h)$ (アンタゴニスト効果)

$\alpha 1A(h)$ に対するアンタゴニスト効果を決定するアッセイを、実施例 21 に記載される手順により実施し、結果を以下の表 E に表す。化合物 38 および 111 は、小さなアンタゴニスト効果を示す。他の化合物については、アンタゴニスト効果が観察されない。

【0602】

40

50

【表 1 1】

表 E. $\alpha 1A(h)$ の刺激。

化合物	% 対照値の阻害 (1 μ M)
32	25
33	9
38	51
43	15
45	19
73	31
79	13
80	15
84	19
85	10
86	-3
111	57
131	31

【0 6 0 3】

[実施例 2 5]

5 H T ₂ A (アゴニスト効果)

5 H T ₂ A に対するアゴニスト効果を決定するアッセイを、実施例 2 1 に記載される手順により実施し、結果を以下の表 F に表す。表 F の化合物は、1 μ M および 1 0 0 n M で 5 H T ₂ A に対するアゴニスト効果を有さない。

【0 6 0 4】

【表 12】

表 F. 5HT_{2A} の刺激 (アゴニスト効果)。

化合物	% 対照に対する刺激 (1μM)	% 対照に対する刺激(100 nM)
32	2	1
33	-1	0
38	-1	0
43	0	-4
45	-1	-4
73	0	2
79	0	1
80	1	0
84	-2	-2
85	0	-2
86	1	2
111	-2	-1
131	-1	1

【0605】

[実施例 26]

5HT_{2A} (アンタゴニスト効果)

5HT_{2A} に対するアンタゴニスト効果を決定するアッセイを、実施例 21 に記載される手順により実施し、結果を以下の表 G に表す。表 G の化合物は、1 μM および 100 nM で 5HT_{2A} に対するアゴニスト効果を有さない。

【0606】

10

20

30

40

50

【表 13】

表 G. 5HT_{2A} の刺激 (アンタゴニスト効果)。

化合物	% 対照に対する刺激 (1μM)	% 対照に対する刺激 (100 nM)
32	-12	-21
33	-5	-23
38	-6	-11
43	4	-8
45	-6	-5
73	-10	-19
79	-5	-14
80	-9	-3
84	-6	-11
85	9	-1
86	6	-16
111	-6	-2
131	0	-16

【0607】

[実施例 27]

hERG 阻害を決定するアッセイ

本開示の化合物の測定された K_i 値を以下の表 H に示す。これらの化合物は、hERG を有意には阻害しない。よって、これらの化合物は、ヒトに投与した場合、QT 間隔延長をもたらすと予想されない。

【0608】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 H. 本開示の化合物の K_i 値。

化合物	hERG IC ₅₀
2	>3 μ M
10	>3 μ M
32	>3
33	>3
38	2.04
43	2.77
45	>3
73	2.6
79	>3
80	>3
84	>3
85	>3
86	>3
111	2.22
131	>3

10

20

【0 6 0 9】

[実施例 2 8]

vero-E 6 細胞株に対する化合物の毒性評価

試験プロトコルを以下に記載する。

【0 6 1 0】

1 日目：細胞を 9 6 ウェルプレートに、Vero E 6、P 4 0、1 0 0 0 0 細胞／ウェルで播種した。増殖条件は、DMEM 高グルコース培地を含んでいた。

【0 6 1 1】

2 日目：化合物を 5 0 % DMSO と 5 0 % 増殖培地の混合物に希釈した。1 0 m M 濃度を P B 2 8 (Tocris 社製の 1 0 m g バイアル、1-シクロヘキシル-4-(3-(5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-n-プロピル)ピペラジン二塩酸塩、Gordon et al. Nature 2020, 583, 4459-468 参照) に使用した。他の化合物を、2 m M 濃度ストック溶液で調製した。細胞を、3 連で、段階希釈 2 倍希釈により 5 0 μ M ~ 0 . 3 7 μ M で処理した。対照を、各試験製品と同じ濃度の DMSO を含むよう設計した。

40

【0 6 1 2】

5 日目：処理後 7 2 時間で、細胞をホルマリンで固定し、Hoechst 33342 で染色した。細胞を、Cell Insight CX 7 ハイコンテンツスクリーニング顕微鏡を使用して画像化した。細胞数および核パラメータを、内部細胞傷害性試験プロトコルを使用して評価した。

【0 6 1 3】

図 1 は、化合物 2 および化合物 1 0 が細胞に対して細胞傷害性ではないことを示す、細

50

胞を上記の条件に曝露した後の細胞数を示す。

【0614】

[実施例29]

SARS-CoV-2に感染したVero-E6細胞株に対する化合物の抗ウイルス評価試験プロトコルを以下に記載し、図3に例示する。経時的な未処理SARS-CoV-2の複製速度論を図2に示す。

【0615】

1日目：細胞を96ウェルプレートに、Vero E6、P38で播種した。増殖条件は、DMEM高グルコース培地を含んでいた(Dutscher L0104-500、ロットMS008A)。

【0616】

2日目：化合物を、50%DMSOと50%増殖培地の混合物に希釈した。化合物を最初に純粋なDMSOに希釈し、次いで、培地で希釈した。ストック化合物を、PB28については10mMで調製し(Tocris社製の10mgバイアル)、他の化合物は、2mMストック溶液で調製した。

【0617】

図4は、PB28、MIN-S006、化合物2、化合物10、MIN101、およびDMSO対照で処理した場合の、 10^{-1} のMOI(感染多重度)を有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示す。

【0618】

図5は、PB28、MIN-S006、化合物2、化合物10、MIN101、およびDMSO対照で処理した場合の、 10^{-3} のMOI(感染多重度)を有するSARS-CoV-2感染細胞におけるウイルス産生を示す。

【0619】

等価物

本開示の1つまたは複数の実施形態の詳細が、上記の付随する説明に示される。本明細書に記載される方法および材料と類似または等価ないずれの方法および材料も本開示の実施または試験で使用するができるが、好ましい方法および材料をここで記載する。本開示の他の特徴、目的、および利点は、説明および特許請求の範囲から明らかとなる。明細書および添付の特許請求の範囲では、文脈上そうでないとする明確な指示がない限り、単数形が複数の指示対象を含む。特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で引用される全ての特許および刊行物は参照により組み込まれる。

【0620】

前記説明は、例示の目的のために提示されているにすぎず、本開示を、開示される正確な形態に限定することを意図するものではなく、添付の特許請求の範囲によって限定する。

【0621】

本発明を、以下の条項を参照してさらに説明する：

A. 対象のウイルス感染症、またはウイルス感染症から生じる病気を処置または予防する方法に使用するための、上記の式(I)の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩。

B. ウイルス感染症が、コロナウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、インフルエンザ、またはヒトパピローマウイルスによって引き起こされる、条項Aに記載の使用するための化合物。

C. コロナウイルスがSARS-CoV-2である、条項Bに記載の使用するための化合物。

D. ウイルス感染症から生じる病気が重症急性呼吸器症候群またはCOVID-19である、条項AからCのいずれか一項に記載の使用するための化合物。

E. アルツハイマー病を処置する方法に使用するための、上記の式(I)の化合物、また

10

20

30

40

50

はそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩。

F. 不安、抑うつ、情動異常、統合失調症、麻薬中毒、麻薬嗜癖、鋭痛、ジスキネジア、脳血管疾患、てんかん、認知症、パーキンソン症候群、注意欠陥障害、過敏性腸症候群、過敏性結腸、痙攣性結腸、粘液性大腸炎、腸炎、憩室炎、赤痢、高血圧、不整脈、狭心症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、脳卒中、網膜変性、または精神神経疾患における認知障害である疾患、または疾患の症状を処置する方法に使用するための、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩。

G. 処置を必要とする対象の疼痛を処置または予防する方法に使用するための、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩。

H. 疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、毒性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、術後疼痛、内臓痛、化学療法誘発性疼痛、末梢性ニューロパチー、線維筋痛症、またはこれらの組合せである、条項Gに記載の使用するための化合物。

I. 痛覚過敏を患っている対象において抗痛覚過敏効果を促進する方法に使用するための、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩。

J. 対象の疼痛に対する感受性を低下させる方法に使用するための、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩。

K. それを必要とする対象のがんを処置する方法に使用するための、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩。

L. がんが、乳がん、前立腺がん、結腸がん、直腸がん、膵がん、肝臓がん、膀胱がん、甲状腺がん、腎がん、皮膚がん、非ホジキンリンパ腫、または子宮がんである、条項Kに記載の使用するための化合物。

M. 対象のウイルス感染症、またはウイルス感染症から生じる病気を処置または予防するための医薬品の製造における、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。

N. ウイルス感染症が、コロナウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、インフルエンザ、またはヒトパピローマウイルスによって引き起こされる、条項Mに記載の使用。

O. コロナウイルスがSARS-CoV-2である、条項Nに記載の使用。

P. ウイルス感染症から生じる病気が重症急性呼吸器症候群またはCOVID-19である、条項MからOのいずれか一項に記載の使用。

Q. アルツハイマー病を処置するための医薬品の製造における、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。

R. 不安、抑うつ、情動異常、統合失調症、麻薬中毒、麻薬嗜癖、鋭痛、ジスキネジア、脳血管疾患、てんかん、認知症、パーキンソン症候群、注意欠陥障害、過敏性腸症候群、過敏性結腸、痙攣性結腸、粘液性大腸炎、腸炎、憩室炎、赤痢、高血圧、不整脈、または狭心症である疾患、または疾患の症状を処置するための医薬品の製造における、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。

S. 処置を必要とする対象の疼痛を処置または予防するための医薬品の製造における、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。

T. 疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、毒性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、術後疼痛、内臓痛、化学療法誘発性疼痛、末梢性ニューロパチー、線維筋痛症、またはこれらの組合せである、条項Sに記載の使用。

U. 痛覚過敏を患っている対象において抗痛覚過敏効果を促進するための医薬品の製造における、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。

V. 対象の疼痛に対する感受性を低下させるための医薬品の製造における、上記の式（I）

10

20

30

40

50

）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。
 W. それを必要とする対象のがんを処置するための医薬品の製造における、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。
 X. がんが、乳がん、前立腺がん、結腸がん、直腸がん、膵がん、肝臓がん、膀胱がん、甲状腺がん、腎がん、皮膚がん、非ホジキンリンパ腫、または子宮がんである、条項Wに記載の使用。

Y. 対象のウイルス感染症、またはウイルス感染症から生じる病気を処置または予防する方法における、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。

Z. ウイルス感染症が、コロナウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、インフルエンザ、またはヒトパピローマウイルスによって引き起こされる、条項Yに記載の使用。

AA. コロナウイルスがSARS-CoV-2である、条項Zに記載の使用。

BB. ウイルス感染症から生じる病気が重症急性呼吸器症候群またはCOVID-19である、条項YからAAのいずれか一項に記載の使用。

CC. アルツハイマー病を処置する方法における、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。

DD. 不安、抑うつ、情動異常、統合失調症、麻薬中毒、麻薬嗜癖、鋭痛、ジスキネジア、脳血管疾患、てんかん、認知症、パーキンソン症候群、注意欠陥障害、過敏性腸症候群、過敏性結腸、痙攣性結腸、粘液性大腸炎、腸炎、憩室炎、赤痢、高血圧、不整脈、狭心症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、脳卒中、網膜変性、または精神神経疾患における認知障害である疾患、または疾患の症状を処置する方法における、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。

EE. 処置を必要とする対象の疼痛を処置または予防する方法における、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。

FF. 疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、毒性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、術後疼痛、内臓痛、化学療法誘発性疼痛、末梢性ニューロパチー、線維筋痛症、またはこれらの組合せである、条項EEに記載の使用。

GG. 痛覚過敏を患っている対象において抗痛覚過敏効果を促進する方法における、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。

HH. 対象の疼痛に対する感受性を低下させる方法における、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。

II. それを必要とする対象のがんを処置する方法における、上記の式（I）の化合物、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩の使用。

【0622】

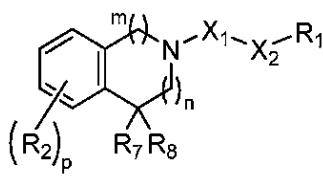
JJ. がんが、乳がん、前立腺がん、結腸がん、直腸がん、膵がん、肝臓がん、膀胱がん、甲状腺がん、腎がん、皮膚がん、非ホジキンリンパ腫、または子宮がんである、条項IIに記載の使用。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載の発明を列挙する。

〔発明1〕

式（I）の化合物：

〔化A1〕



10

20

30

40

50

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩

(式中、

X_1 は、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-$ であり；

X_2 は、非存在、 $-(CR_3R_4)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、 $-C(O)NR_3-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-$ であり；

R_1 は、H、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されており；

各 R_2 は、独立して、H、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の R_6 で場合により置換されており；

各 R_3 は、独立して、H、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R_4 は、独立して、H、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R_5 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されており；

各 R_6 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されており；

R_7 は、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_8 は、1つまたは複数のOH、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである；

あるいは

R_7 および R_8 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、1つまたは複数のO

10

20

30

40

50

H、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで場合により置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成し；

m は、0、1、2、または3であり；

n は、0、1、2、または3であり；

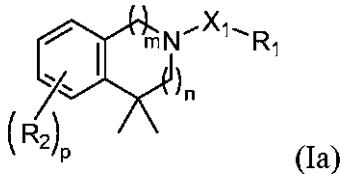
p は、0、1、2、3、または4であり；

各 q は、独立して、1、2、3、または4である）。

[発明2]

式 (I a) の化合物：

【化A2】



10

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩

(式中、

X_1 は、非存在、 $(CR_3R_4)_q$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ であり；

20

R_1 は、H、OH、ハロゲン、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、またはシクロアルキルは、1つまたは複数の R_5 で場合により置換されており；

各 R_2 は、独立して、H、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の R_6 で場合により置換されており；

30

各 R_3 は、独立して、Hまたはハロゲンであり；

各 R_4 は、独立して、Hまたはハロゲンであり；

各 R_5 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ で場合により置換されており；

40

各 R_6 は、独立して、OH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールは、1つまたは複数の $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)$

50

) $OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ で場合により置換されており；

m は、0、1、2、または 3 であり；

n は、0、1、2、または 3 であり；

p は、0、1、2、3、または 4 であり；

q は、1、2、3、または 4 である）

である、発明 1 に記載の化合物。

〔発明 3〕

X_1 が、 $(CR_3R_4)_q$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ である、発明 1 または 2 に記載の化合物。

10

〔発明 4〕

X_1 が非存在である、発明 1 または 2 に記載の化合物。

〔発明 5〕

X_1 が、非存在、 $(CR_3R_4)_q$ 、 $-C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ である、発明 1 または 2 に記載の化合物。

〔発明 6〕

X_1 が $(CR_3R_4)_q$ である、発明 1 または 2 に記載の化合物。

〔発明 7〕

X_1 が $-C(O)-$ または $-C(O)O-$ である、発明 1 または 2 に記載の化合物。

〔発明 8〕

X_1 が $-C(O)-$ である、発明 1 または 2 に記載の化合物。

20

〔発明 9〕

X_1 が $-C(O)O-$ である、発明 1 または 2 に記載の化合物。

〔発明 10〕

X_1 が $-NR_3C(O)-$ または $-C(O)NR_3-$ である、発明 1 または 2 に記載の化合物。

〔発明 11〕

X_1 が $-O-$ または $-S(O)_2-$ である、発明 1 または 2 に記載の化合物。

〔発明 12〕

X_2 が、 $(CR_3R_4)_q$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NR_3C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ である、発明 1 に記載の化合物。

30

〔発明 13〕

X_2 が非存在である、発明 1 に記載の化合物。

〔発明 14〕

X_2 が、非存在、 $(CR_3R_4)_q$ 、 $-C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ である、発明 1 に記載の化合物。

〔発明 15〕

X_2 が $(CR_3R_4)_q$ である、発明 1 に記載の化合物。

〔発明 16〕

X_2 が $-C(O)-$ または $-C(O)O-$ である、発明 1 に記載の化合物。

40

〔発明 17〕

X_2 が $-C(O)-$ である、発明 1 に記載の化合物。

〔発明 18〕

X_2 が $-C(O)O-$ である、発明 1 に記載の化合物。

〔発明 19〕

X_2 が $-NR_3C(O)-$ または $-C(O)NR_3-$ である、発明 1 に記載の化合物。

〔発明 20〕

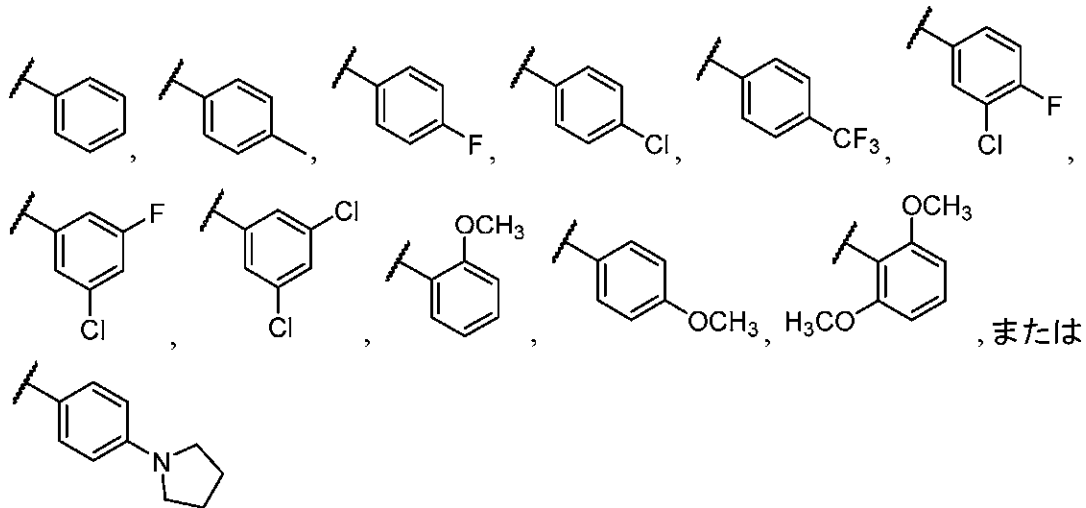
X_2 が $-O-$ または $-S(O)_2-$ である、発明 1 に記載の化合物。

〔発明 21〕

R_1 が H または OH である、発明 1 から 20 のいずれか一つに記載の化合物。

50

【化 A 7】



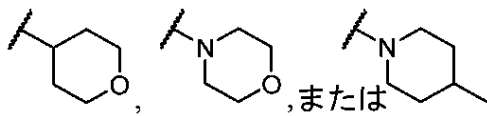
10

である、発明 1 から 2 9 のいずれか一つに記載の化合物。

【発明 3 1】

R₁ が、

【化 A 8】



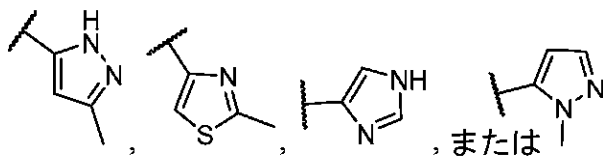
20

である、発明 1 から 3 0 のいずれか一つに記載の化合物。

【発明 3 2】

R₁ が、

【化 A 9】



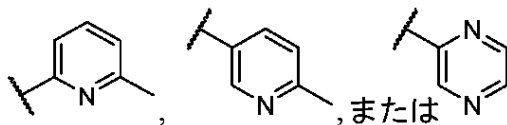
30

である、発明 1 から 3 1 のいずれか一つに記載の化合物。

【発明 3 3】

R₁ が、

【化 A 1 0】



40

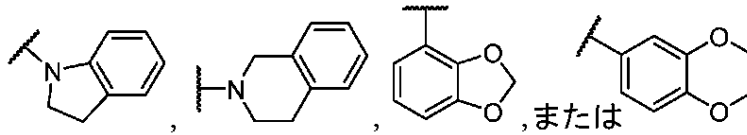
である、発明 1 から 3 2 のいずれか一つに記載の化合物。

【発明 3 4】

R₁ が、

50

【化 A 1 1】



である、発明 1 から 3 3 のいずれか一つに記載の化合物。

【発明 3 5】

R₂ が、OH、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₃～C₆シクロアルキル、-C(O)C₁～C₆アルキル、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁～C₆アルキル、-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂、C₆～C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数のR₆で場合により置換されている、発明 1 から 3 4 のいずれか一つに記載の化合物。

【発明 3 6】

R₂ が、C₆～C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和もしくは不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記のいずれかの前記アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数のR₆で場合により置換されている、発明 1 から 3 5 のいずれか一つに記載の化合物。

【発明 3 7】

R₂ がC₆～C₁₀アリールであり、前記アリールが、1つまたは複数のR₆で置換されている、発明 1 から 3 6 のいずれか一つに記載の化合物。

【発明 3 8】

R₂ が、N、O、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～12員ヘテロアリールであり；前記ヘテロアリールが、1つまたは複数のR₆で置換されている、発明 1 から 3 7 のいずれか一つに記載の化合物。

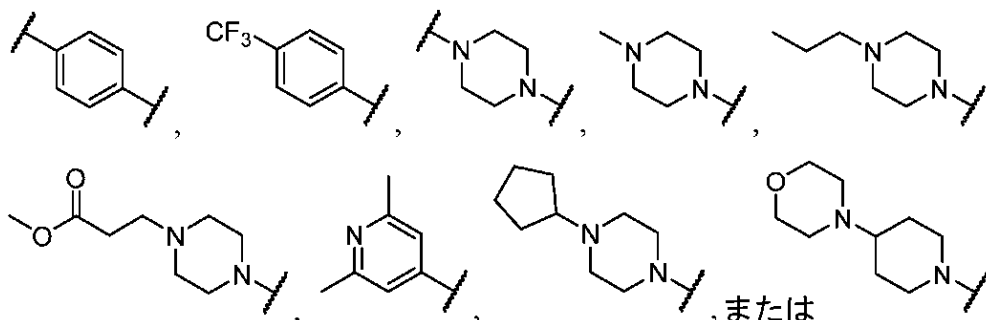
【発明 3 9】

R₂ が、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～14員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記ヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数のR₆で置換されている、発明 1 から 3 8 のいずれか一つに記載の化合物。

【発明 4 0】

R₂ が、

【化 A 1 2】



10

20

30

40

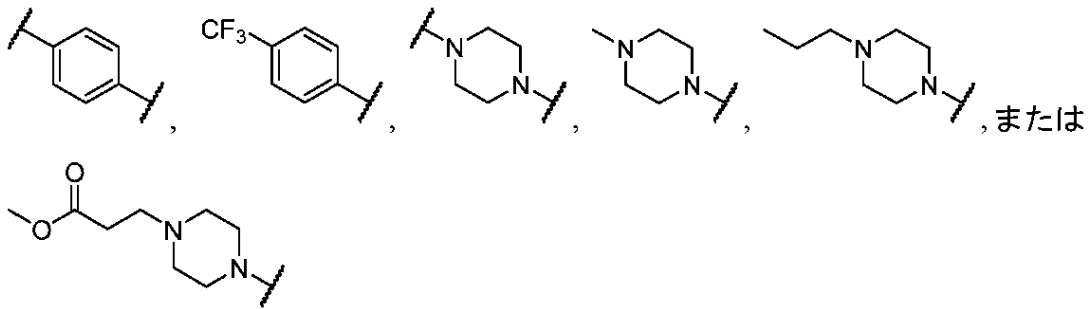
50

である、発明 1 から 3 9 のいずれか一つに記載の化合物。

【発明 4 1】

R₂ が、

【化 A 1 3】



[発明 4 7]

R₄ がハロゲンである、発明 1 から 4 6 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 4 8]

R₄ が H である、発明 1 から 4 7 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 4 9]

m が、1、2、または 3 である、発明 1 から 4 8 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 5 0]

m が 1 である、発明 1 から 4 9 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 5 1]

n が、1、2、または 3 である、発明 1 から 5 0 のいずれか一つに記載の化合物。

10

[発明 5 2]

n が 1 である、発明 1 から 5 1 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 5 3]

n が 2 である、発明 1 から 5 2 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 5 4]

m が 1 であり、n が 1 である、発明 1 から 5 3 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 5 5]

m が 1 であり、n が 2 である、発明 1 から 5 4 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 5 6]

q が、1、2、または 3 である、発明 1 から 5 5 のいずれか一つに記載の化合物。

20

[発明 5 7]

q が 1 である、発明 1 から 5 6 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 5 8]

R₅ が、OH、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₃～C₆シクロアルキル、または C₆～C₁₀アリールであり、前記のいずれかの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはアリールが、1 つまたは複数の -C(O)C₁～C₆アルキル、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁～C₆アルキル、または -C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂ で場合により置換されている、発明 1 から 5 7 のいずれか一つに記載の化合物。

30

[発明 5 9]

R₅ が OH またはハロゲンである、発明 1 から 5 8 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 6 0]

R₅ が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、または C₂～C₆アルキニルである、発明 1 から 5 9 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 6 1]

R₅ が、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₁～C₆ハロアルコキシル、または C₃～C₆シクロアルキルである、発明 1 から 6 0 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 6 2]

R₅ が、-C(O)OC₁～C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁～C₆アルキル、または -C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂ である、発明 1 から 6 1 のいずれか一つに記載の化合物。

40

[発明 6 3]

R₆ が OH またはハロゲンである、発明 1 から 6 2 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 6 4]

R₆ が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、または C₂～C₆アルキニルである、発明 1 から 6 3 のいずれか一つに記載の化合物。

[発明 6 5]

R₆ が、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシル、C₁～C₆ハロアルコキシ

50

ル、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、発明 1 から 6 4 のいずれか一つに記載の化合物。

〔発明 6 6〕

R_6 が、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ である、発明 1 から 6 5 のいずれか一つに記載の化合物。

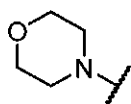
〔発明 6 7〕

R_6 が、N、O、および S から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 5～14 員飽和または不飽和ヘテロシクロアルキルであり；前記ヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ で場合により置換されている、発明 1 から 6 6 のいずれか一つに記載の化合物。

〔発明 6 8〕

R_6 が

〔化 A 1 7〕



である、発明 1 から 6 7 のいずれか一つに記載の化合物。

〔発明 6 9〕

R_7 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、発明 1 から 6 8 のいずれか一つに記載の化合物。

〔発明 7 0〕

R_7 がメチルである、発明 1 から 6 9 のいずれか一つに記載の化合物。

〔発明 7 1〕

R_8 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、発明 1 から 7 0 のいずれか一つに記載の化合物。

〔発明 7 2〕

R_8 がメチルである、発明 1 から 7 1 のいずれか一つに記載の化合物。

〔発明 7 3〕

R_7 および R_8 がそれぞれメチルである、発明 1 から 7 2 のいずれか一つに記載の化合物。

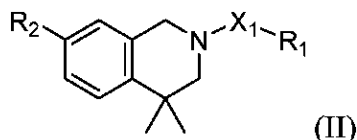
〔発明 7 4〕

R_7 および R_8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを形成する、発明 1 から 7 3 のいずれか一つに記載の化合物。

〔発明 7 5〕

式 (I I) の化合物：

〔化 A 1 8〕



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 R_1 、および R_2 は発明 1 に記載される通りである）である、発明 1 に記載の化合物。

〔発明 7 6〕

式 (I I a) の化合物：

10

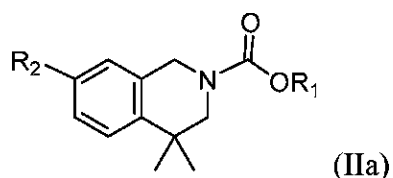
20

30

40

50

【化 A 19】

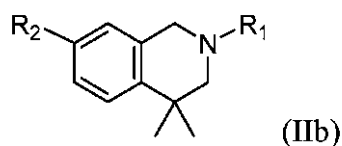


またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、発明 7 5 に記載の化合物。

【発明 7 7】

式 (I I b) の化合物：

【化 A 20】

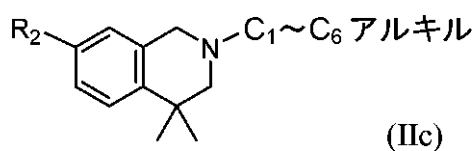


またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、発明 7 5 に記載の化合物。

【発明 7 8】

式 (I I c) の化合物：

【化 A 21】

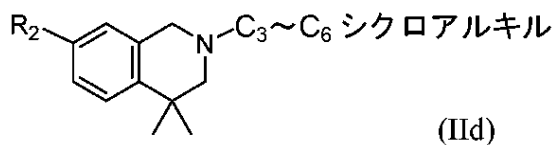


またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、発明 7 5 に記載の化合物。

【発明 7 9】

式 (I I d) の化合物：

【化 A 22】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、発明 7 5 に記載の化合物。

【発明 8 0】

式 (I I e) の化合物：

10

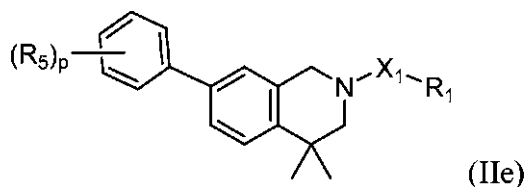
20

30

40

50

【化 A 2 3】



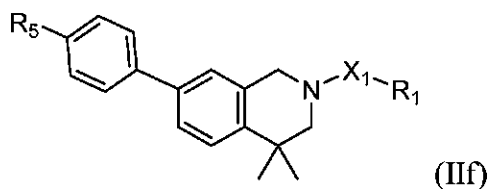
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 R_5 および p は発明 1 に記載される通りである）である、発明 7 5 に記載の化合物。

10

【発明 8 1】

式 (I I f) の化合物：

【化 A 2 4】



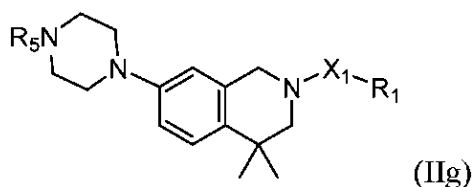
20

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、発明 8 0 に記載の化合物。

【発明 8 2】

式 (I I g) の化合物：

【化 A 2 5】



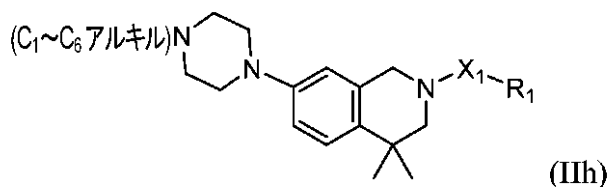
30

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 R_5 は発明 1 に記載される通りである）である、発明 7 5 に記載の化合物。

【発明 8 3】

式 (I I h) の化合物：

【化 A 2 6】



40

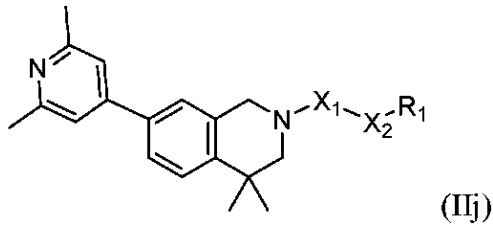
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 R_1 、 R_3 、および R_4 は発明 1 に記載される通りである）である、発明 8 2 に記載の化合物。

【発明 8 4】

式 (I I j) の化合物：

50

【化 A 2 7】

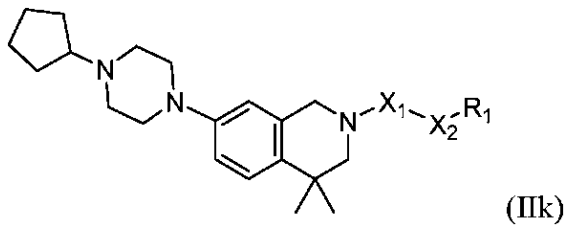


またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、および R_1 は式（I）について本明細書に記載される通りである）である、発明 1 に記載の化合物。

【発明 8 5】

式（I I k）の化合物：

【化 A 2 8】

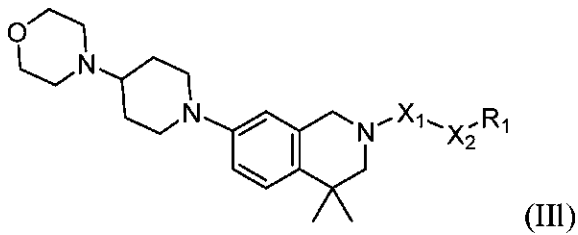


またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、および R_1 は式（I）について本明細書に記載される通りである）である、発明 1 に記載の化合物。

【発明 8 6】

式（I I l）の化合物：

【化 A 2 9】

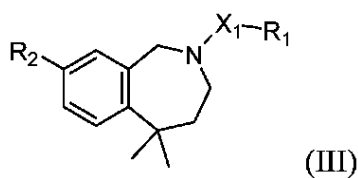


またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、および R_1 は式（I）について本明細書に記載される通りである）である、発明 1 に記載の化合物。

【発明 8 7】

式（I I i）の化合物：

【化 A 3 0】



10

20

30

40

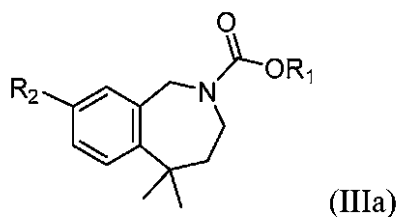
50

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 R_1 、および R_2 は発明1に記載される通りである）である、発明1に記載の化合物。

〔発明88〕

式（IIIa）の化合物：

【化A31】



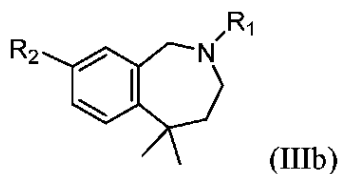
10

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、発明87に記載の化合物。

〔発明89〕

式（IIIb）の化合物：

【化A32】



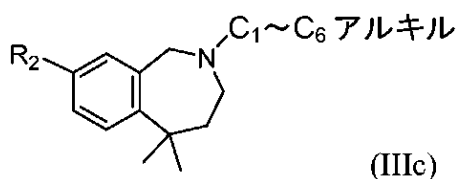
20

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、発明1に記載の化合物。

〔発明90〕

式（IIIc）の化合物：

【化A33】



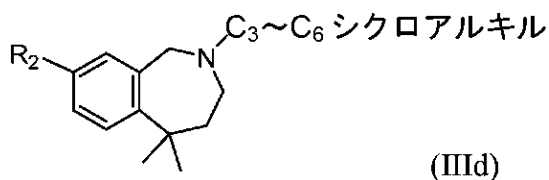
30

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、発明89に記載の化合物。

〔発明91〕

式（IIIId）の化合物：

【化A34】



40

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、発明89に

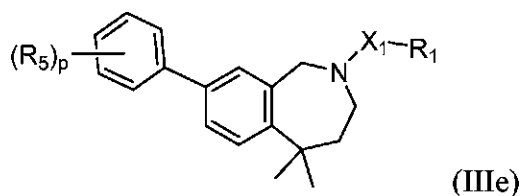
50

記載の化合物。

[発明 9 2]

式 (III e) の化合物：

【化 A 3 5】



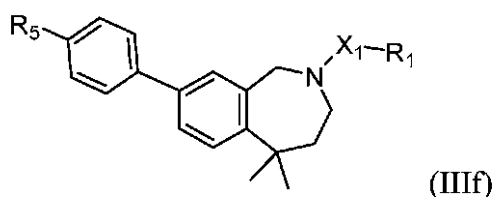
10

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、R₅ および p は発明 1 に記載される通りである）である、発明 8 7 に記載の化合物。

[発明 9 3]

式 (III f) の化合物：

【化 A 3 6】



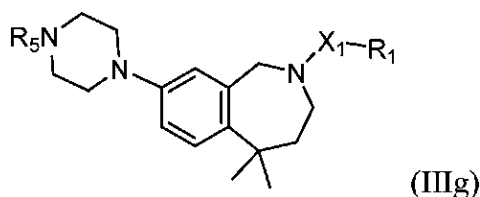
20

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、発明 9 2 に記載の化合物。

[発明 9 4]

式 (III g) の化合物：

【化 A 3 7】



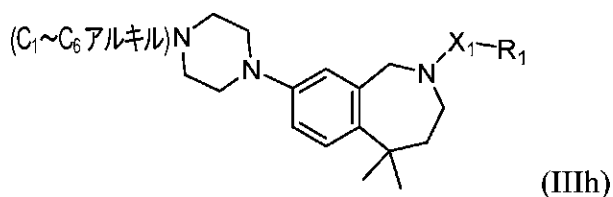
30

またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、R₅ は発明 1 に記載される通りである）である、発明 8 7 に記載の化合物。

[発明 9 5]

式 (III h) の化合物：

【化 A 3 8】



40

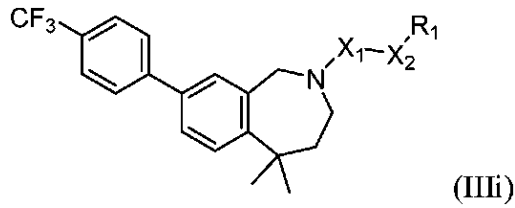
またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、発明 9 4 に記載の化合物。

[発明 9 6]

50

式 (III i) の化合物：

【化 A 3 9】

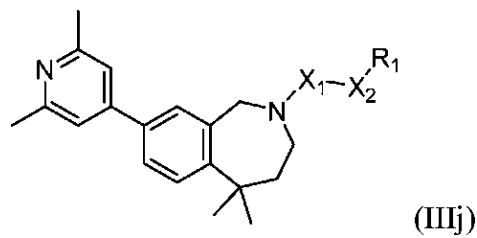


またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、および R_1 は式 (I) について本明細書に記載される通りである）である、発明 1 に記載の化合物。

【発明 9 7】

式 (III j) の化合物：

【化 A 4 0】

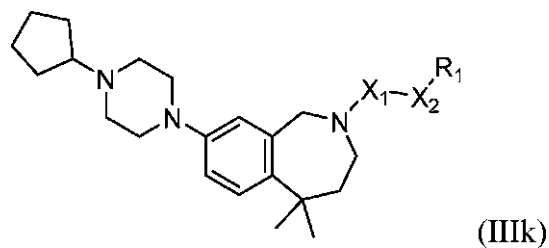


またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、および R_1 は式 (I) について本明細書に記載される通りである）である、発明 1 に記載の化合物。

【発明 9 8】

式 (III k) の化合物：

【化 A 4 1】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、および R_1 は式 (I) について本明細書に記載される通りである）である、発明 1 に記載の化合物。

【発明 9 9】

式 (III l) の化合物：

10

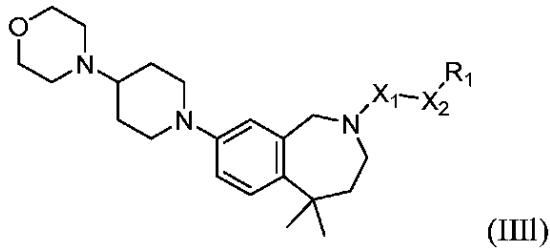
20

30

40

50

【化 A 4 2】



またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩（式中、 X_1 、 X_2 、および R_1 は式（I）について本明細書に記載される通りである）である、発明 1 に記載の化合物。

【発明 1 0 0】

化合物 1 ～ 1 3 7 のいずれか 1 つ、またはそのプロドラッグ、溶媒和物、もしくは薬学的に許容される塩である、発明 1 に記載の化合物。

【発明 1 0 1】

化合物 1 ～ 1 3 7 のいずれか 1 つ、またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩である、発明 1 に記載の化合物。

【発明 1 0 2】

化合物 1 ～ 1 3 7 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩である、発明 1 に記載の化合物。

【発明 1 0 3】

化合物 1 ～ 1 3 7 のいずれか 1 つである、発明 1 に記載の化合物。

【発明 1 0 4】

発明 1 から 1 0 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤および／または担体とを含む医薬組成物。

【発明 1 0 5】

対象のウイルス感染症、または前記ウイルス感染症から生じる病気を処置または予防する方法であって、治療有効量の発明 1 から 1 0 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含む方法。

【発明 1 0 6】

前記ウイルス感染症が、コロナウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、インフルエンザ、またはヒトパピローマウイルスによって引き起こされる、発明 1 0 5 に記載の方法。

【発明 1 0 7】

前記コロナウイルスが S A R S - C o V - 2 である、発明 1 0 6 に記載の方法。

【発明 1 0 8】

前記ウイルス感染症から生じる病気が重症急性呼吸器症候群または C O V I D - 1 9 である、発明 1 0 5 から 1 0 7 のいずれか一つに記載の方法。

【発明 1 0 9】

アルツハイマー病を処置する方法であって、治療有効量の発明 1 から 1 0 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含む方法。

【発明 1 1 0】

疾患、または疾患の症状を処置する方法であって、治療有効量の発明 1 から 1 0 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、それを必要とする個体に投与するステップを含み、前記疾患または疾患の症状は、不安、抑うつ、情動異常、統合失調症、麻薬中毒、麻薬嗜癖、鋭痛、ジスキネジア

10

20

30

40

50

、脳血管疾患、てんかん、認知症、パーキンソン症候群、注意欠陥障害、過敏性腸症候群、過敏性結腸、痙攣性結腸、粘液性大腸炎、腸炎、憩室炎、赤痢、高血圧、不整脈、狭心症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、脳卒中、網膜変性、または精神神経疾患における認知障害である、方法。

〔発明１１１〕

処置を必要とする対象の疼痛を処置または予防する方法であって、治療有効量の発明１から１０３のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を前記対象に投与するステップを含む方法。

〔発明１１２〕

前記疼痛が、急性疼痛、慢性疼痛、毒性疼痛、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、術後疼痛、内臓痛、化学療法誘発性疼痛、末梢性ニューロパチー、線維筋痛症、またはこれらの組合せである、発明１１１に記載の方法。

10

〔発明１１３〕

痛覚過敏を患っている対象において抗痛覚過敏効果を促進する方法であって、治療有効量の発明１から１０３のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を前記対象に投与するステップを含む方法。

〔発明１１４〕

対象の疼痛に対する感受性を低下させる方法であって、治療有効量の発明１から１０３のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を前記対象に投与するステップを含む方法。

20

〔発明１１５〕

それを必要とする対象のがんを処置する方法であって、治療有効量の発明１から１０３のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を前記対象に投与するステップを含む方法。

〔発明１１６〕

前記がんが、乳がん、前立腺がん、結腸がん、直腸がん、膵がん、肝臓がん、膀胱がん、甲状腺がん、腎がん、皮膚がん、非ホジキンリンパ腫、または子宮がんである、発明１１５に記載の方法。

30

40

50

【図面】
【図 1】

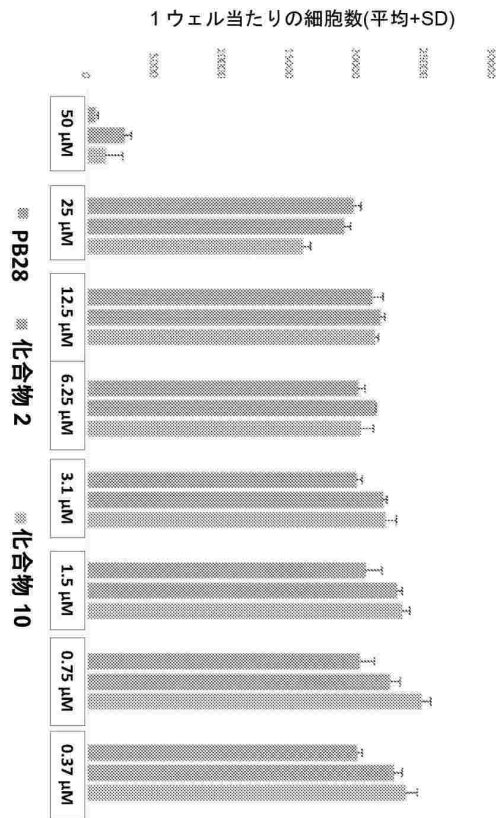


図 1

【図 2】

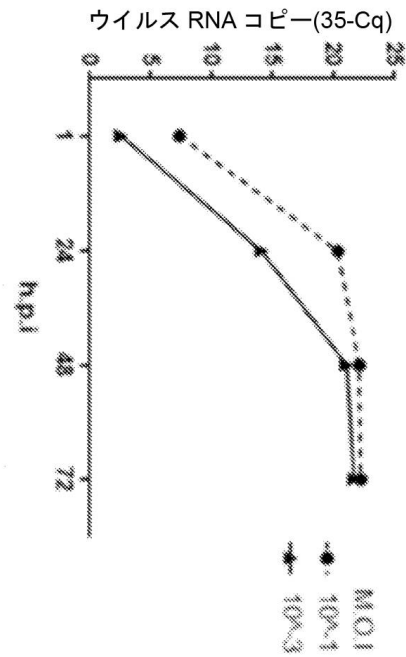


図 2

【図 3】

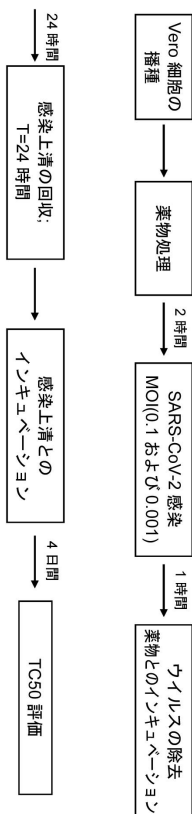
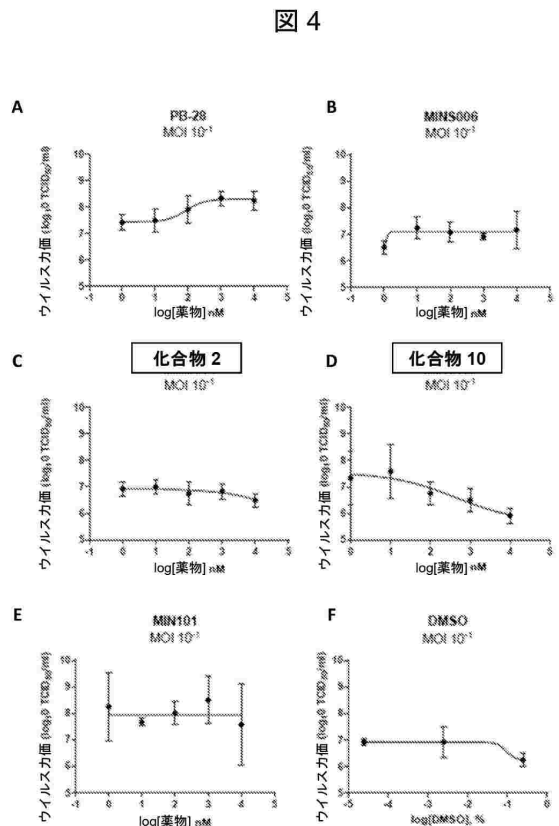


図 3

【図 4】



10

20

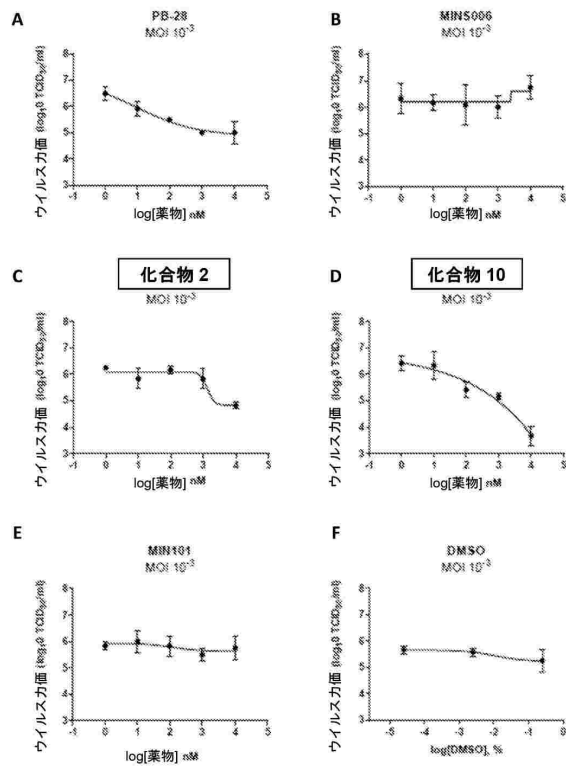
30

40

50

【図 5】

図 5



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/472 (2006.01)	A 6 1 K	31/472
C 0 7 D	405/06 (2006.01)	C 0 7 D	405/06
A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/4725
C 0 7 D	403/06 (2006.01)	C 0 7 D	403/06
C 0 7 D	217/08 (2006.01)	C 0 7 D	217/08
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	C 0 7 D	401/06
C 0 7 D	417/06 (2006.01)	C 0 7 D	417/06
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14
C 0 7 D	405/04 (2006.01)	C 0 7 D	405/04
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
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
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00

(72)発明者 ノエル, ナディン

フランス共和国 6 8 2 1 0 ギルドウィラー, リュー プランシパル 2 4

(72)発明者 シュミット, フローレント

フランス共和国 6 7 1 5 0 ウッテンハイム, リュー ド シャトー 1 エー

(72)発明者 ヴェルナー, サンドラ

フランス共和国 6 7 5 4 0 オストワルド, リュー ド ラ オロー 1 ビー

(72)発明者 マーグ, ハンス

ドイツ連邦共和国 8 2 4 8 7 オーバーアマーガウ, フェアレーガーガッセ 4

(72)発明者 サ우드, ジェイ

アメリカ合衆国 0 1 4 5 0 マサチューセッツ州, グロットン, ペPPERエル ロード 2 7 1

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 国際公開第2001/064670 (WO, A1)

国際公開第2017/190109 (WO, A1)

特表2019-501143 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)