

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-504932

(P2024-504932A)

(43)公表日 令和6年2月2日(2024.2.2)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	4 C 0 5 0
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	C S P 4 C 0 6 3
C 0 7 D 491/08 (2006.01)	C 0 7 D 491/08	4 C 0 7 2
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	4 C 0 8 4
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全506頁) 最終頁に続く

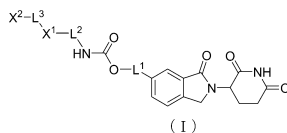
(21)出願番号 特願2023-542555(P2023-542555)	(71)出願人 324000542
(86)(22)出願日 令和4年1月13日(2022.1.13)	モンテ ローザ セラピューティクス,
(85)翻訳文提出日 令和5年9月11日(2023.9.11)	インコーポレイテッド
(86)国際出願番号 PCT/EP2022/050699	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(87)国際公開番号 WO2022/152821	1 1 8, ポストン, ハリソン アペニ
(87)国際公開日 令和4年7月21日(2022.7.21)	ユ ー 3 2 1
(31)優先権主張番号 00025/21	(74)代理人 100078282
(32)優先日 令和3年1月13日(2021.1.13)	弁理士 山本 秀策
(33)優先権主張国・地域又は機関	(74)代理人 100113413
スイス(CH)	弁理士 森下 夏樹
(31)優先権主張番号 00386/21	(74)代理人 100181674
(32)優先日 令和3年4月14日(2021.4.14)	弁理士 飯田 貴敏
(33)優先権主張国・地域又は機関	(74)代理人 100181641
スイス(CH)	弁理士 石川 大輔
(31)優先権主張番号 00655/21	(74)代理人 230113332

最終頁に続く 最終頁に続く

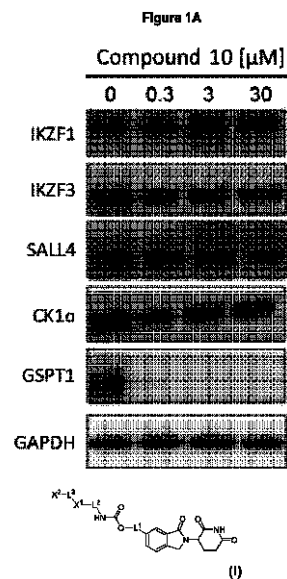
(54)【発明の名称】 イソインドリノン化合物

(57)【要約】

本明細書には、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体が開示される。これらの化合物は、セレプロンのモジュレーターとして、特に哺乳動物、特にヒトにおける異常な細胞増殖の治療において、使用される。



【選択図】 図 1 A



10

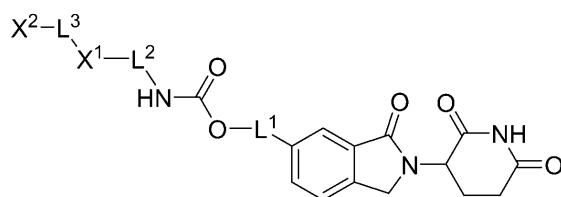
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であって、

【化 5 7】



I

10

式中、

X^1 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $5-10$ 員のヘテロアリール、 $4-8$ 員のヘテロシクロアルキルであり、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-4}$ アルキルアミノ、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、 $-CH_2F$ 、 $-N(H)C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $C(OH)(CF_3)$ のうちの 1 つまたは複数で置換されているか、

20

または、 X^1 は、カルバメートの N 原子と一緒に 4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、

30

X^2 は、 H 、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $5-10$ 員ヘテロアリール、 $4-8$ 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び C_{1-4} アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、

L^1 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、

L^2 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、

40

L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-O-$ 、または $-C_{1-4}$ アルコキシであり、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルは非置換であるか、または 1 つまたは複数のハロゲンで置換されている、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 2】

式中、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、 $5-10$ 員のヘテロアリール、 $5-6$ 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及

50

び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 3】

式中、 X^2 が、 H 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 が、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

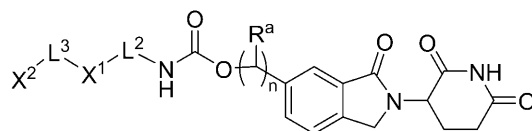
式中、 L^1 が、 $-CH_2-$ または $-CH(CH_3)-$ であり、及び / または L^2 が、共有結合、 $-CH_2-$ または $-CH(CH_3)-$ であり、及び / または L^3 が、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 II の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であって、

20

【化 5 8】



II

30

式中、

X^1 は、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルであり、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖状もしくは分岐状の $C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖もしくは分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC(O)-C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、

40

または、 X^1 は、カルバメートの N 原子と一緒にあって 4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、

X^2 は、 H 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは

50

分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び C_{1-4} アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、

L^2 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、

L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-O-$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシであり、

R^a は、 H 、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル（メチルまたはエチルなど）であり、

n は、1または2である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

10

【請求項6】

式中、 n が1であり、 R^a が H またはメチルである、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項7】

式中、 p が0である、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項8】

式中、 p が1であり、 R^b 、 R^c が H であるか、または、 p が1であり、 R^b がメチルであり、 R^c が H である、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

20

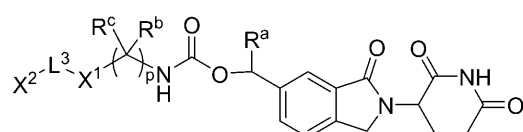
【請求項9】

式中、 L^2 が、共有結合、 $-CH_2-$ または $-CH(CH_3)-$ であり、及び/または L^3 が、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ である、請求項5に記載の化合物。

【請求項10】

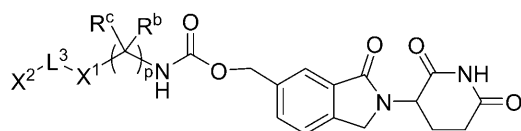
式 III (IV a または IV b など) の請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であって、

【化59】

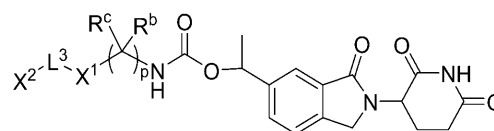


III

30



IV a



IV b

40

式中、

X^1 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員のヘテロアリール、4~8員のヘテロシクロアルキルであり、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖状もしくは分枝状の C_{1-6} アルキル、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-4}$ アルキルアミノ、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アル

50

コキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、
 または、 X^1 は、カルバメートのN原子と一緒に4～8員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されており、

X^2 は、 H 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、4～8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、

L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシであり、

R^a 、 R^b 、 R^c は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル（メチルなど）であり、

p は、0または1である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

10

20

【請求項11】

式中、 p が0である、請求項10に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項12】

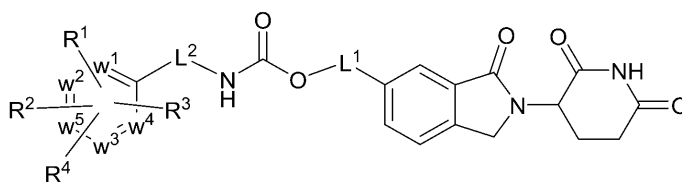
式中、 p が1であり、 R^b 、 R^c が H であるか、または p が1であり、 R^b がメチルであり、 R^c が H である、請求項10に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項13】

式V、VIまたはVIIの請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であって、

30

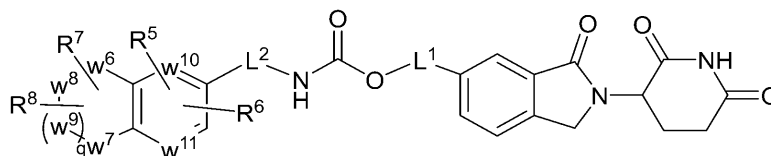
【化60】



V

40

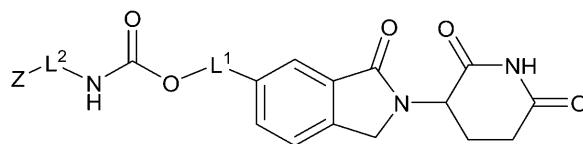
【化61】



VI

50

【化 6 2】



VII

10

式中、

w^1 、 w^2 、 w^3 、 w^4 、 w^5 のうちの1つまたは2つは、互いに独立してC、N、S、及びOから選択され、残りの w^1 、 w^2 、 w^3 、 w^4 、 w^5 はCであり、

w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 のうちの1つまたは2つはC及びOから選択され、残りの w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 はCであり、

w^{10} 、 w^{11} は、互いに独立して、C及びNから選択され、

L^1 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、

L^2 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及び、F、ClもしくはBr、例えば、FもしくはClなどのハロゲン、または式 $-L^3-X^2$ の基から選択され、式中、 L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-O-$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシであり、 X^2 は、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシの1つまたは複数で置換されており、

20

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖状または分岐鎖状の C_{1-4} アルキル、例えばメチル、及びハロゲン、例えばFまたはCl、例えばFから選択され、

Zは、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、Zは非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、 C_6 アリール、 C_6 アリールオキシ、6員ヘテロアリールまたは CF_3 で置換されるか、または、Zは、カルバメートのN原子と一緒に、非置換である、または C_{1-4} アルキル、 C_6 アリール、 C_6 アリールオキシ、6員ヘテロアリールもしくは CF_3 で置換されている4~8員ヘテロシクロアルキルを形成し、

30

40

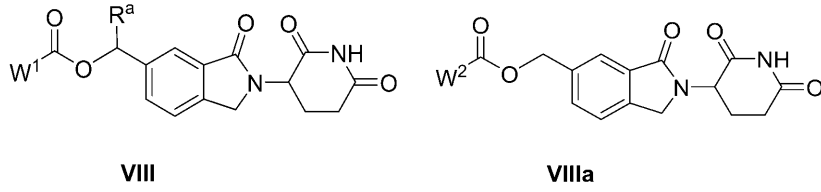
qは0、1である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体

【請求項14】

式VIIまたはVIIaの請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であって、

50

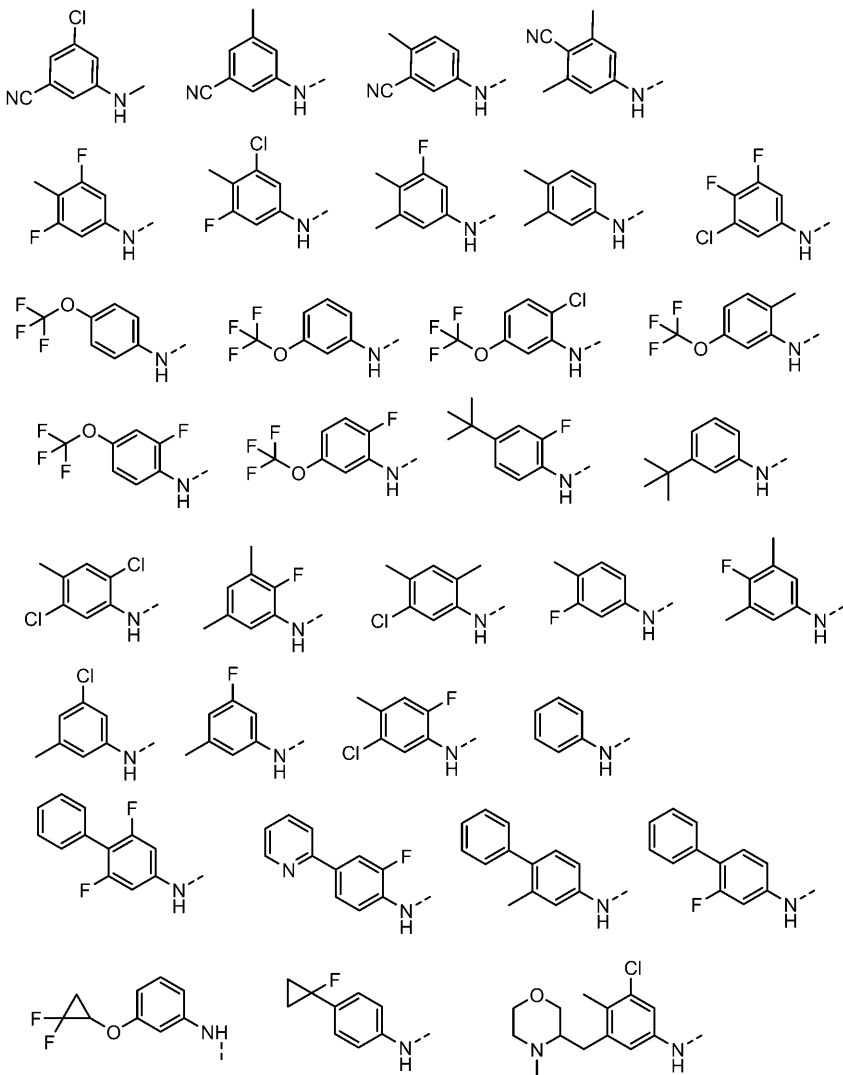
【化 6 3】



10

式中、 R^a はHまたはメチルであり、 W^1 及び W^2 は、以下から選択される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、

【化 6 4】



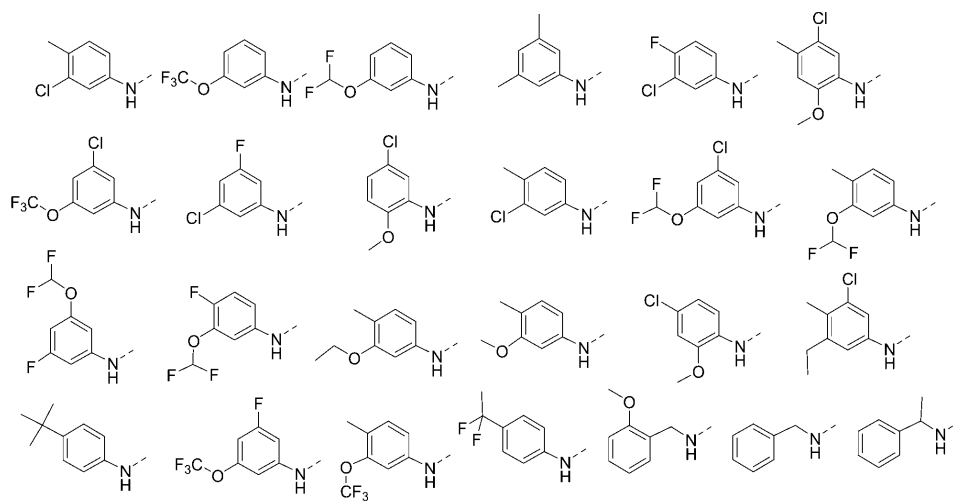
20

30

40

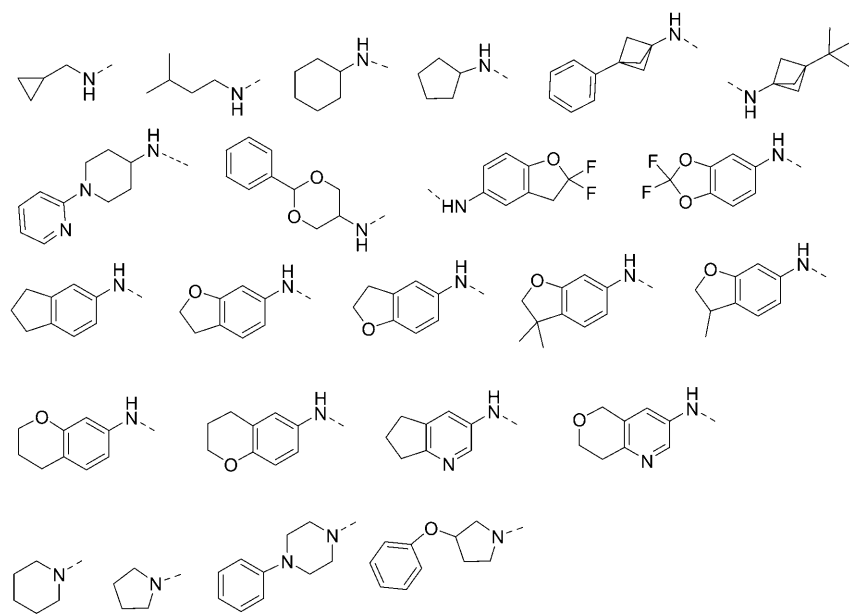
50

【化 6 5】



10

【化 6 6】



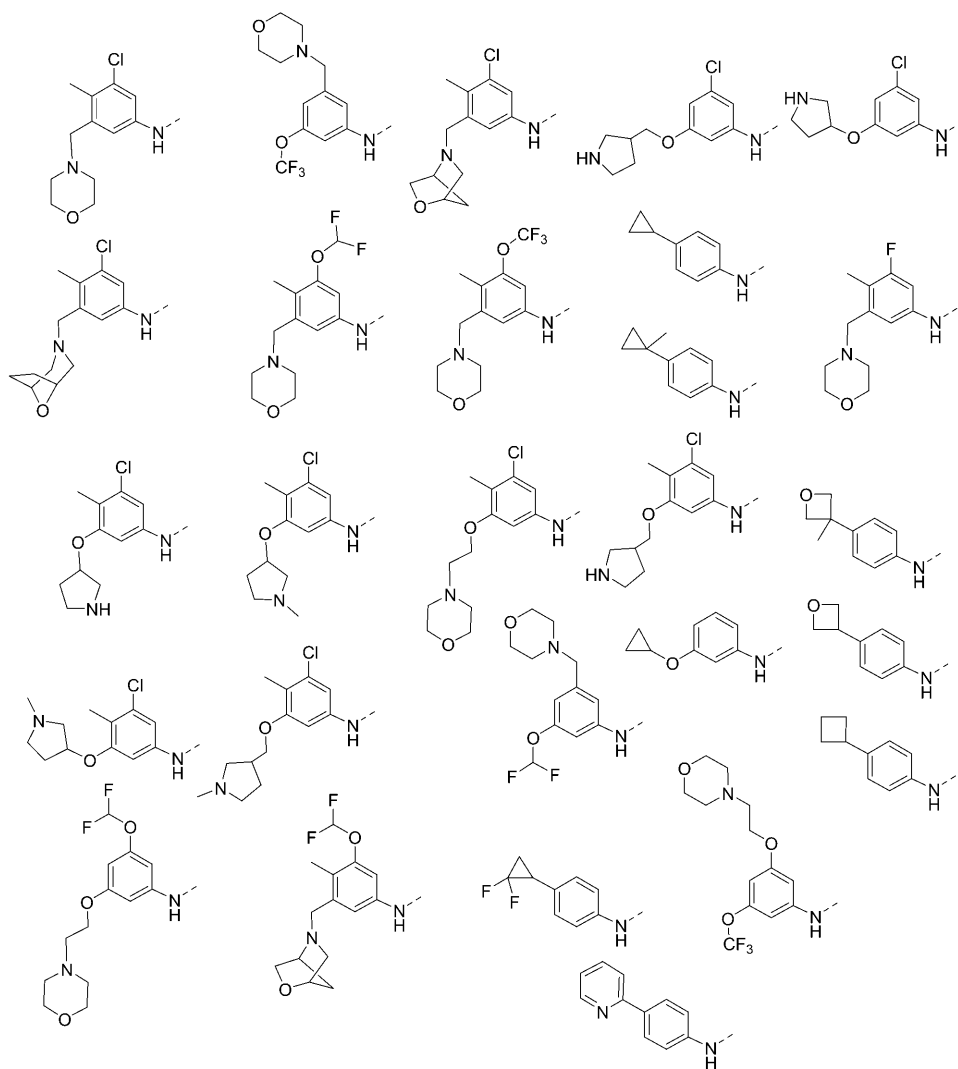
20

30

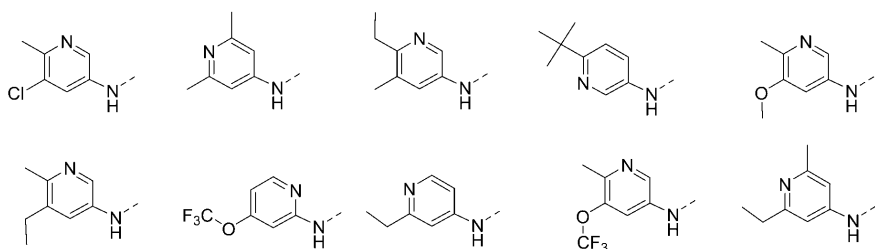
40

50

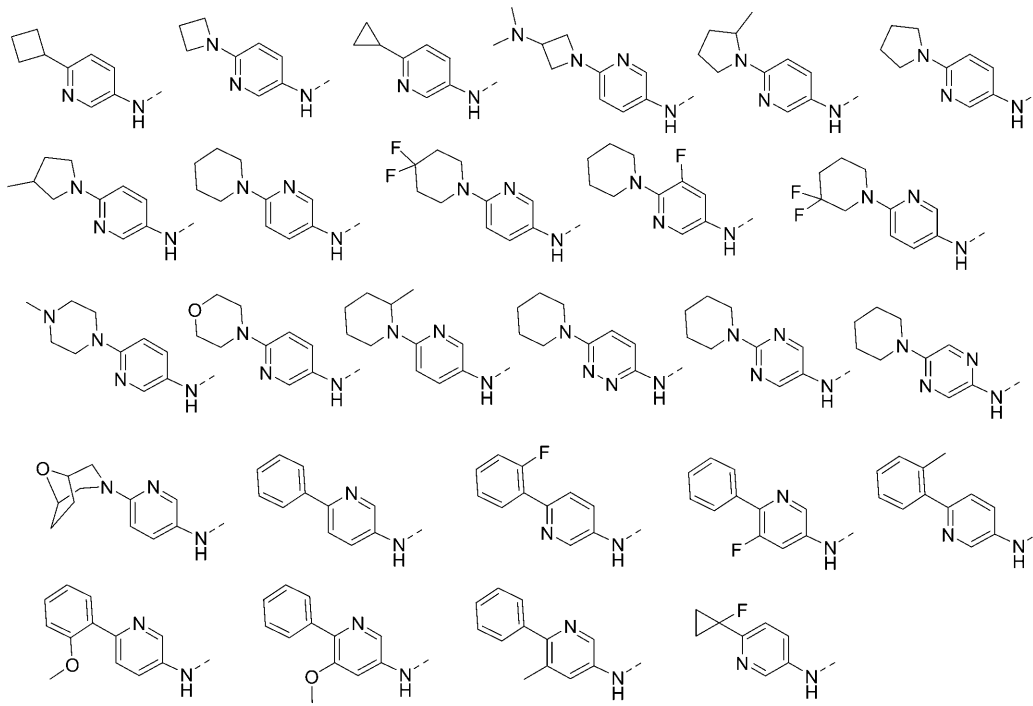
【化 6 7】



【化 6 8】



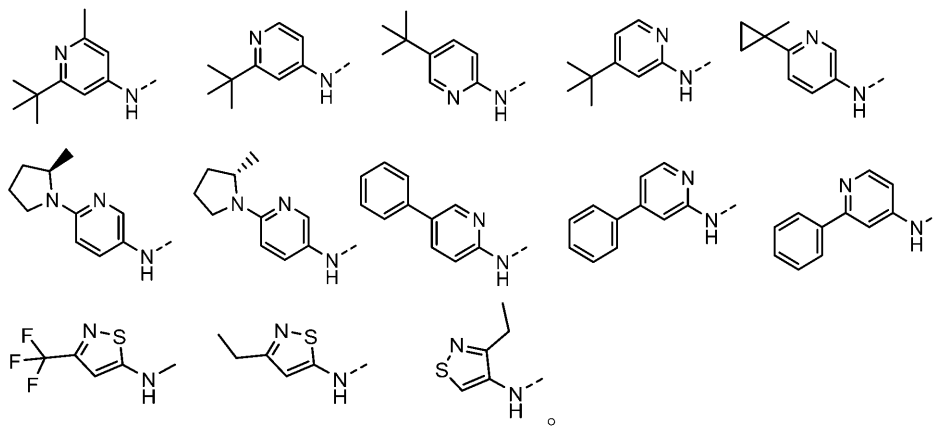
【化 6 9】



10

20

【化 7 0】



30

【請求項 1 5】

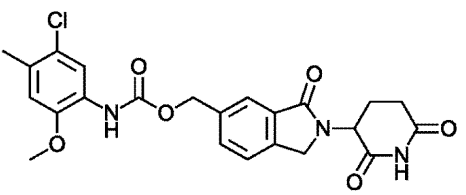
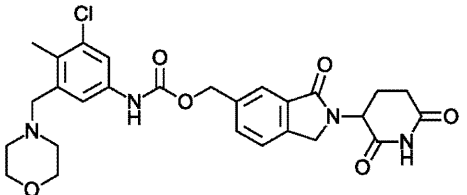
以下からなる群

40

50

【表 6 - 1】

表 1：特定の実施例

化合物	番号	化合物	番号
	1		2

10

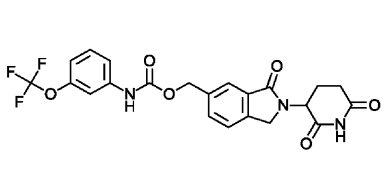
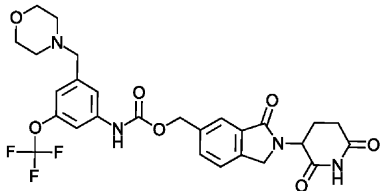
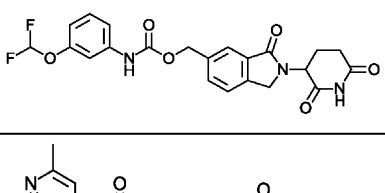
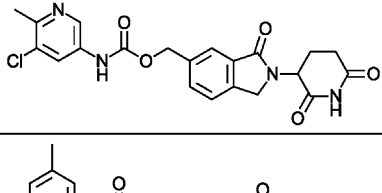
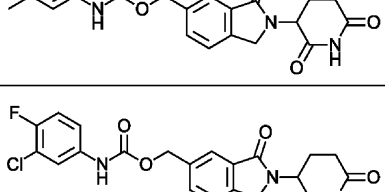
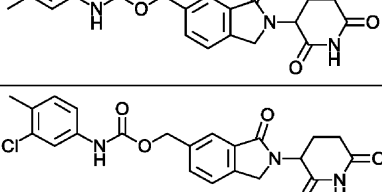
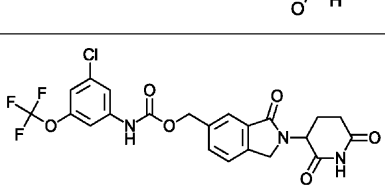
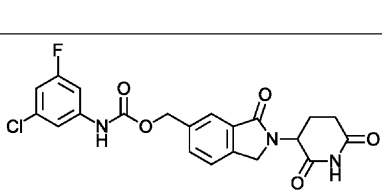
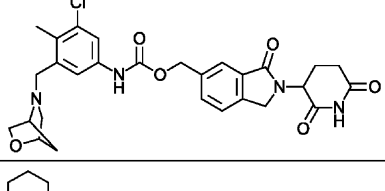
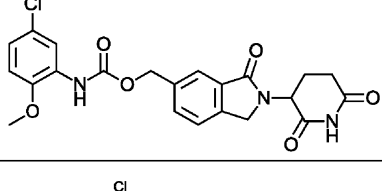
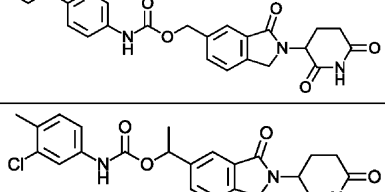
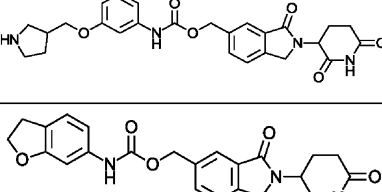
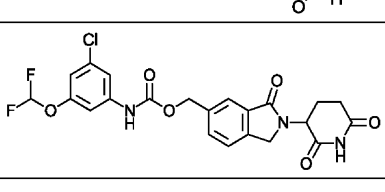
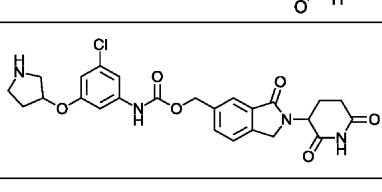




20

30

40

50

【表 6 - 2】

	3		4
	5		6
	7		8
	9		10
	11		12
	13		14
	15		16
	17		18
	19		20

10

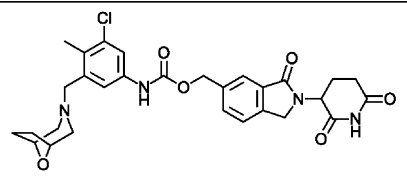
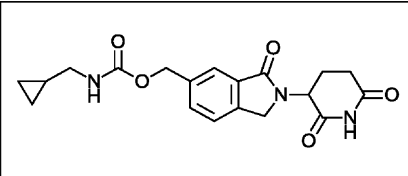
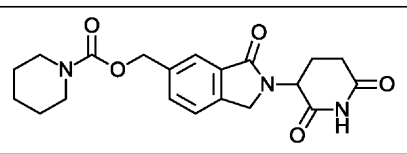
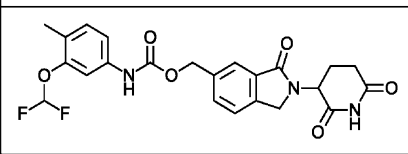
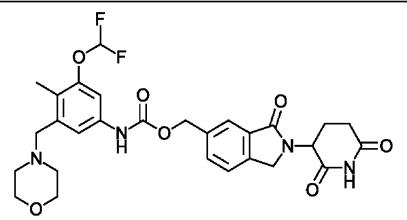
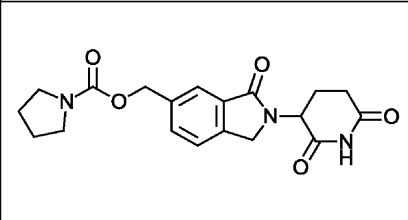
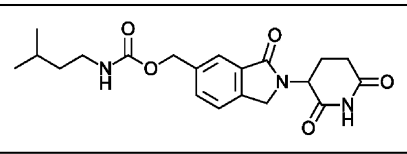
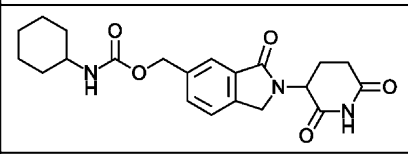
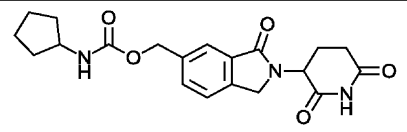
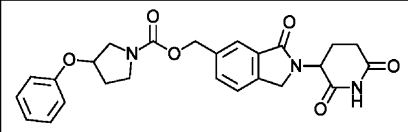
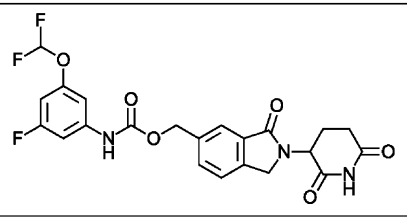
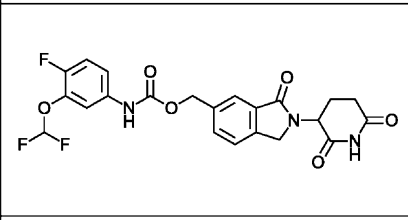
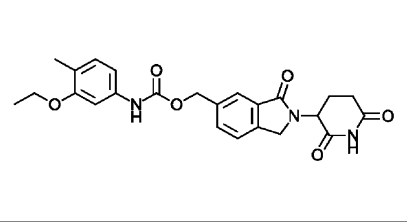
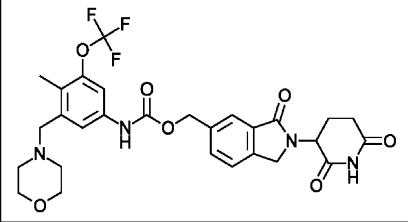
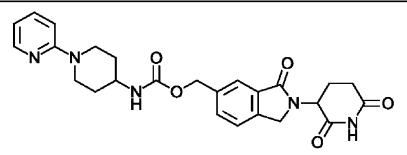
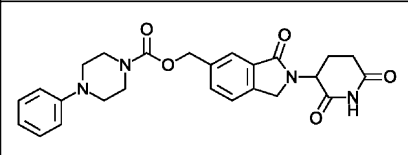
20

30

40

50

【表 6 - 3】

	21		22
	23		24
	25		26
	27		28
	29		30
	31		32
	33		34
	35		36

10

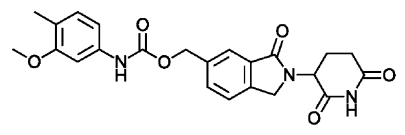
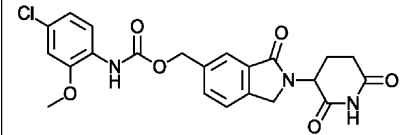
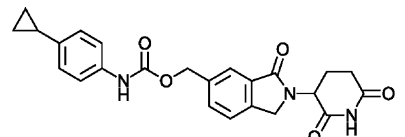
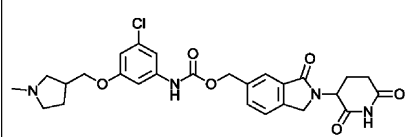
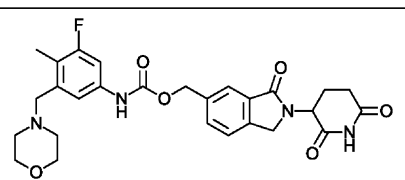
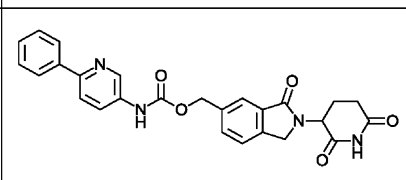
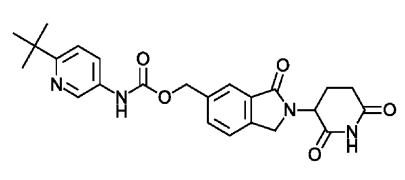
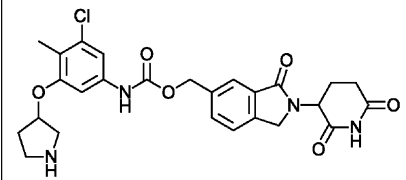
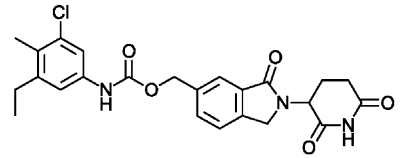
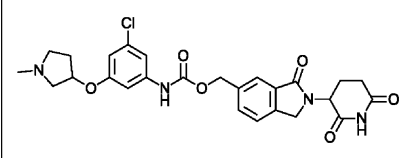
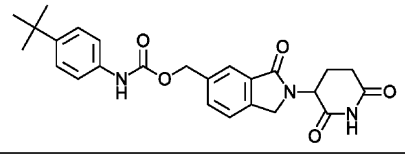
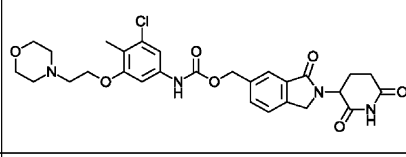
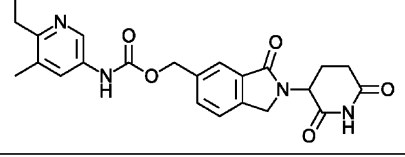
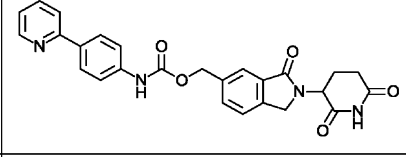
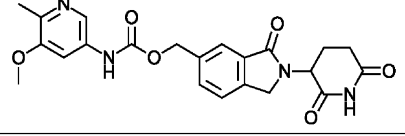
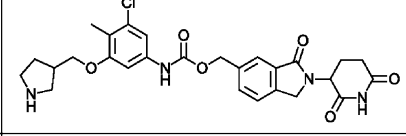
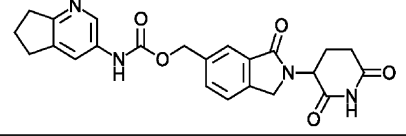
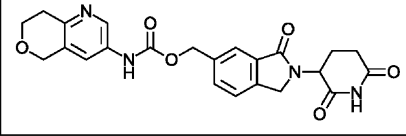
20

30

40

50

【表 6 - 4】

	37		38
	39		40
	41		42
	43		44
	45		46
	47		48
	49		50
	51		52
	53		54

10

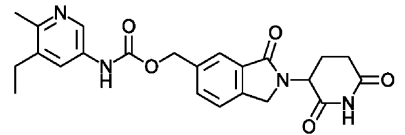
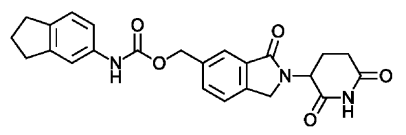
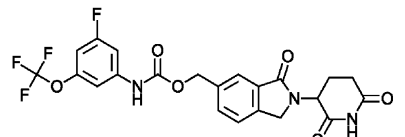
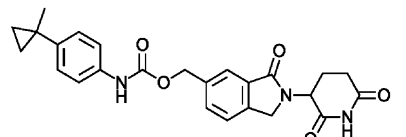
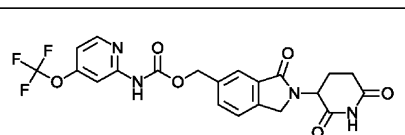
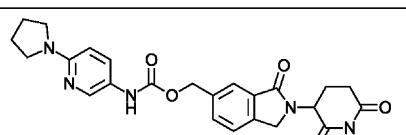
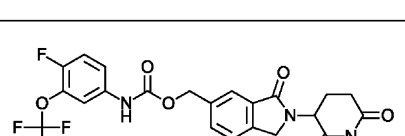
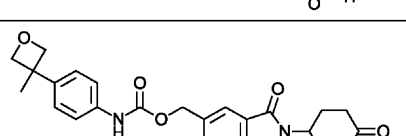
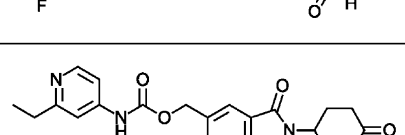
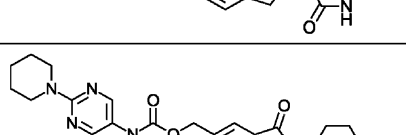
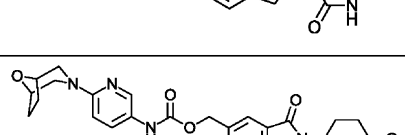
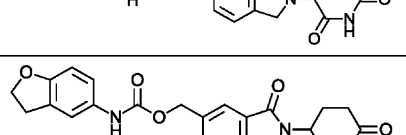
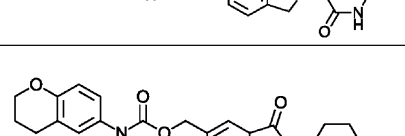
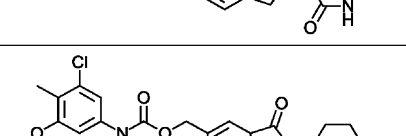
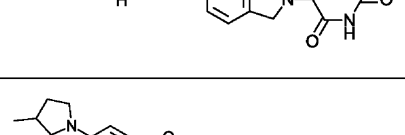
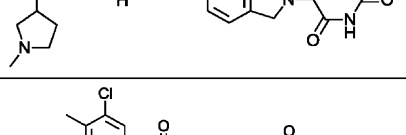
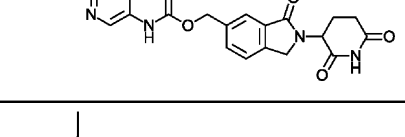
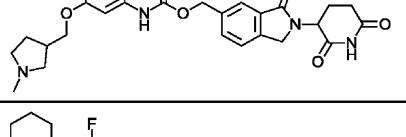
20

30

40

50

【表 6 - 5】

	55		56
	57		58
	59		60
	61		62
	63		64
	65		66
	67		68
	69		70
	71		72

10

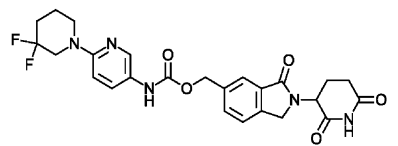
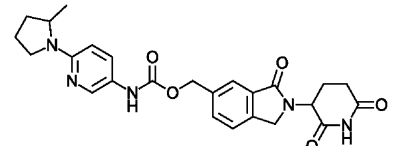
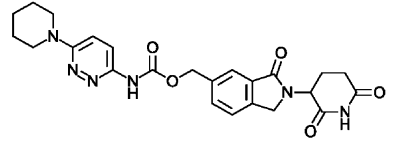
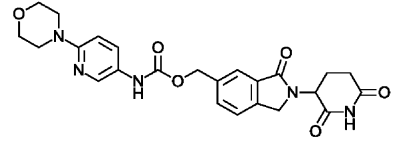
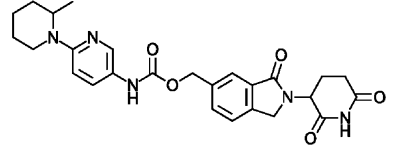
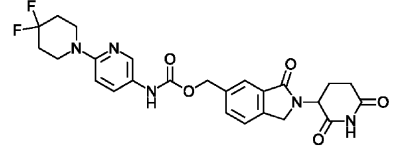
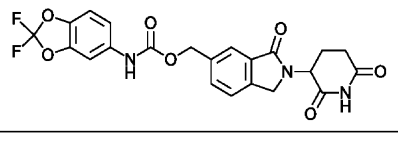
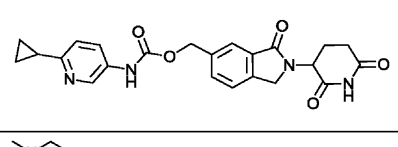
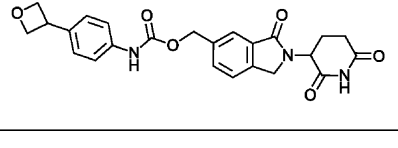
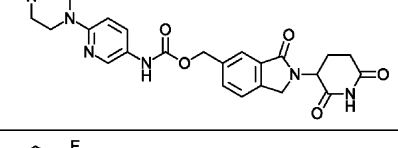
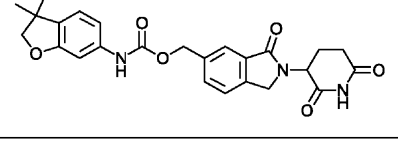
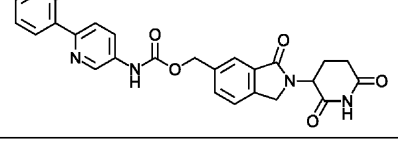
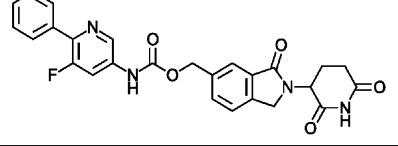
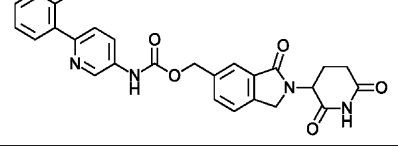
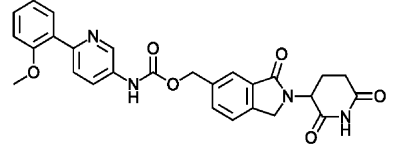
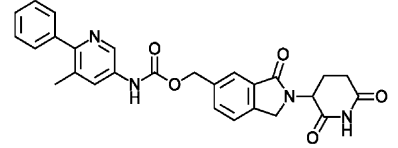
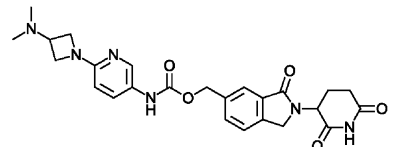
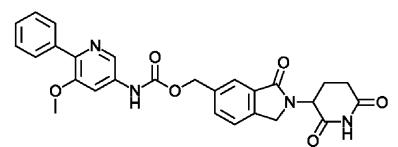
20

30

40

50

【表 6 - 6】

	73		74
	75		76
	77		78
	79		80
	81		82
	83		84
	85		86
	87		88
	89		90

10

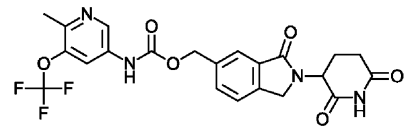
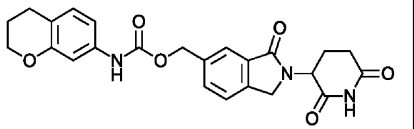
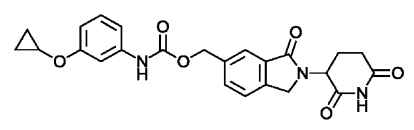
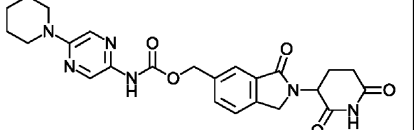
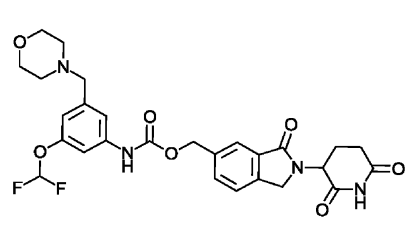
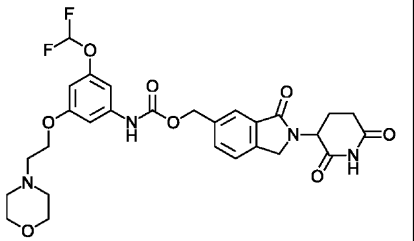
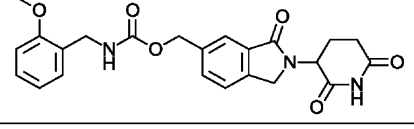
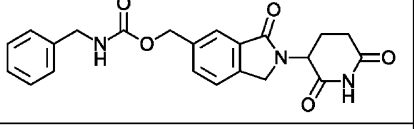
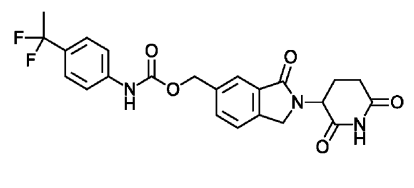
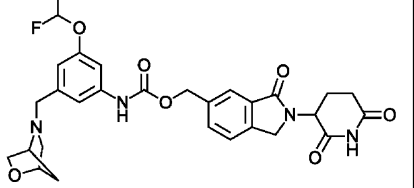
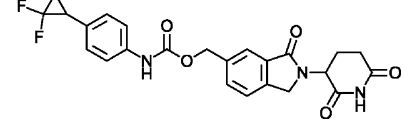
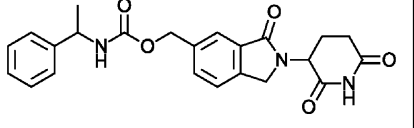
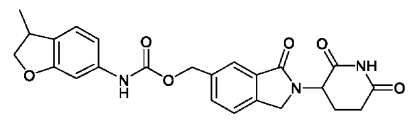
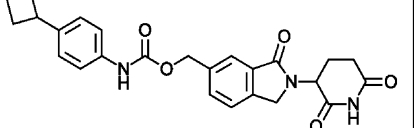
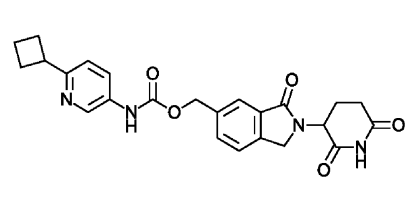
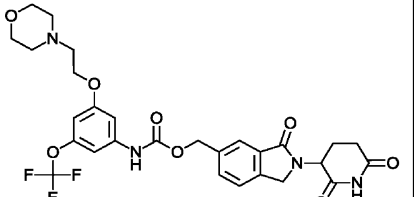
20

30

40

50

【表 6 - 7】

	91		92
	93		94
	95		96
	97		98
	99		100
	101		102
	103		104
	105		106

10

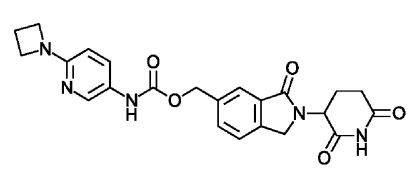
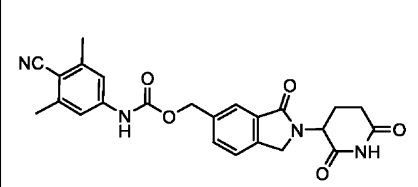
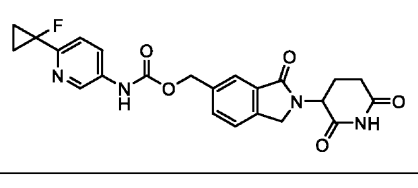
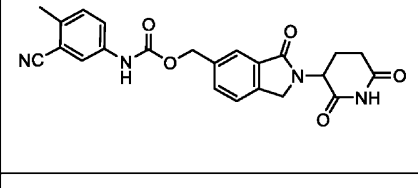
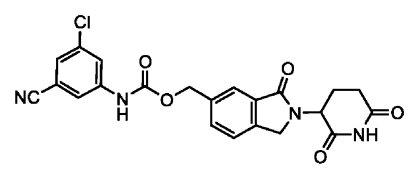
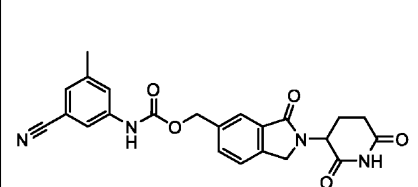
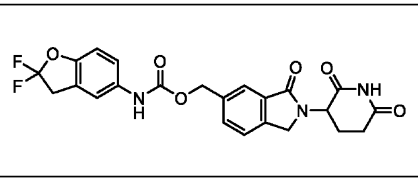
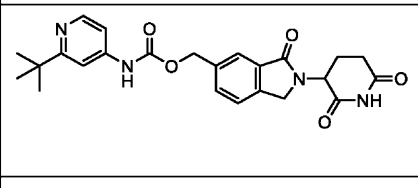
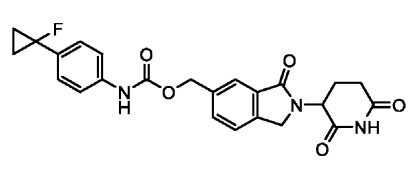
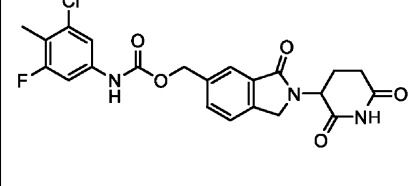
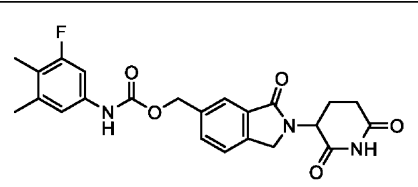
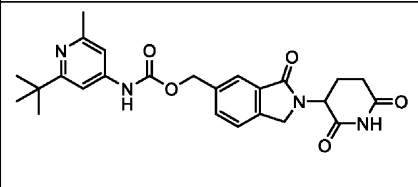
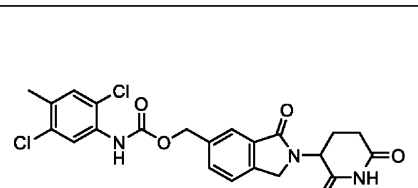
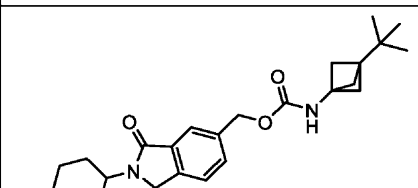
20

30

40

50

【表 6 - 8】

	107		108
	109		110
	111		112
	113		114
	115		116
	117		118
	119		120

10

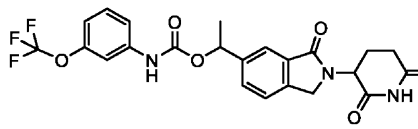
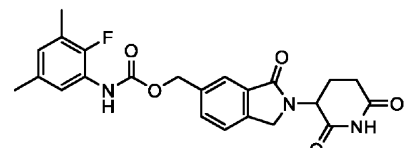
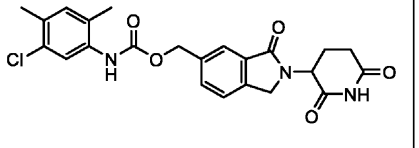
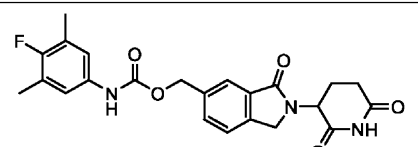
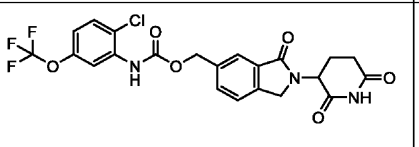
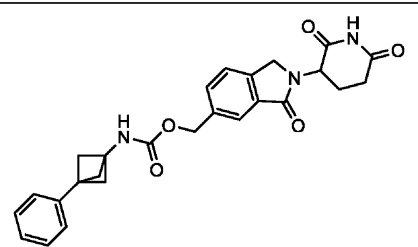
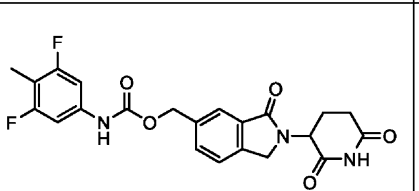
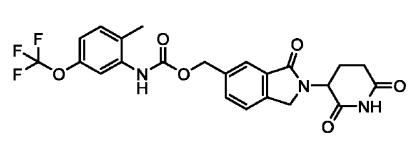
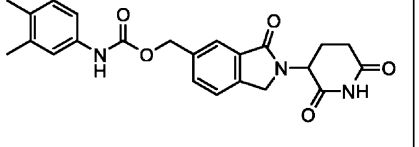
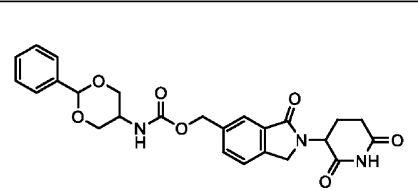
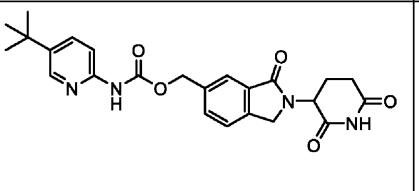
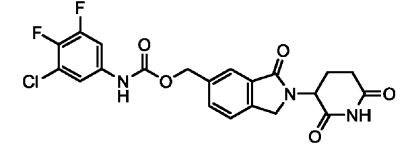
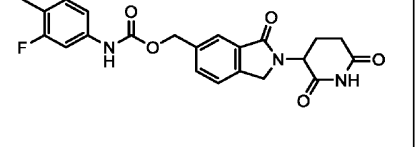
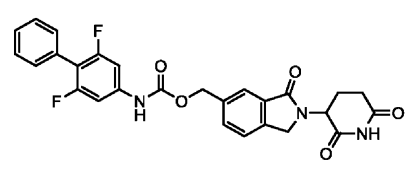
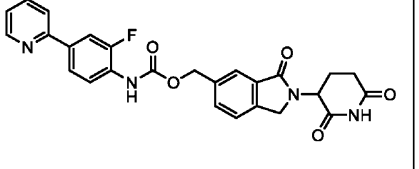
20

30

40

50

【表 6 - 9】

	121		
	122		123
	124		125
	126		127
	128		129
	130		131
	132		133
	134		135

10

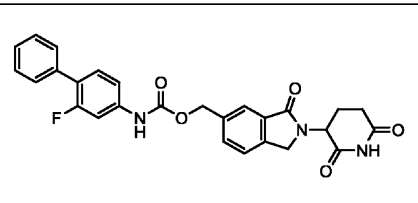
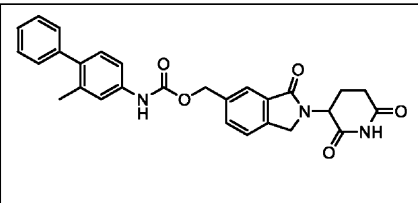
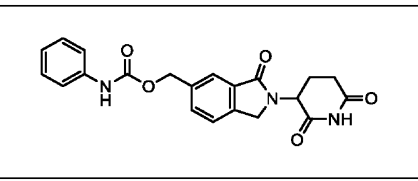
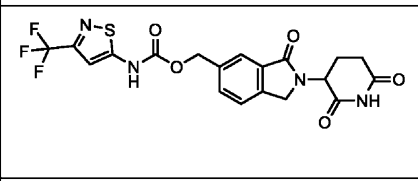
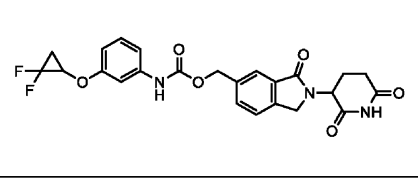
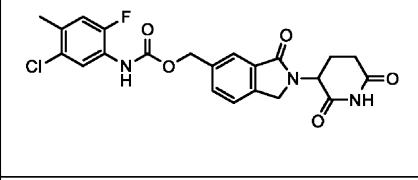
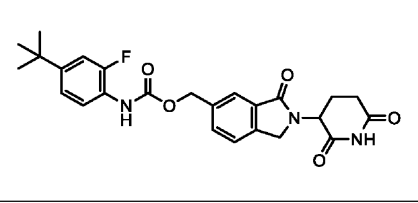
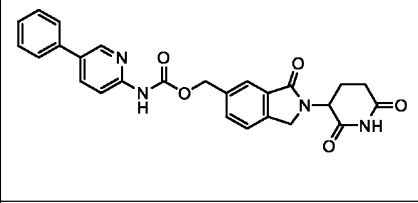
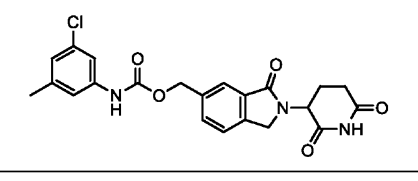
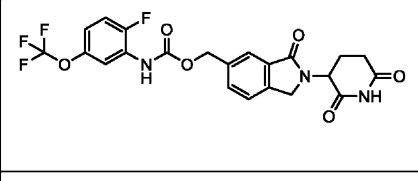
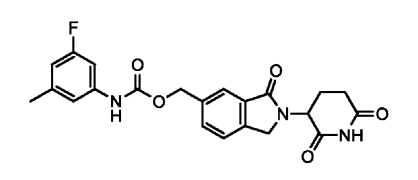
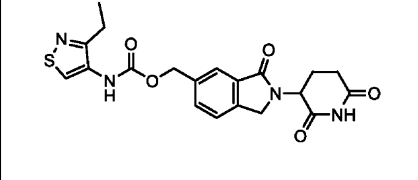
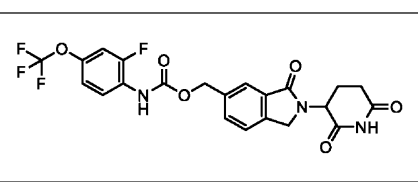
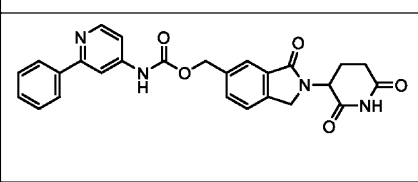
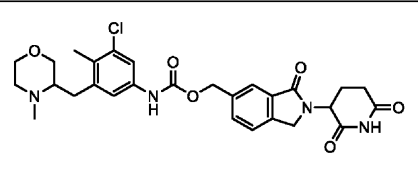
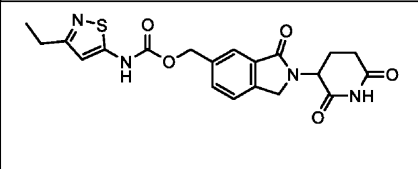
20

30

40

50

【表 6 - 10】

	136		137
	138		139
	140		141
	142		143
	144		145
	146		147
	148		149
	150		151

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 1】

	152		153
	154		155
	156		157
	158		159
	160		161
	162		163

10

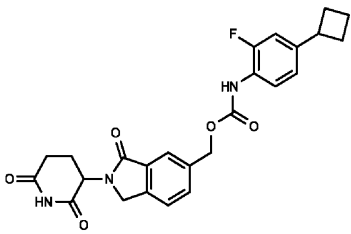
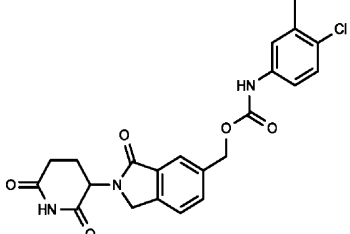
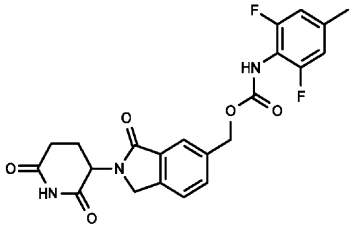
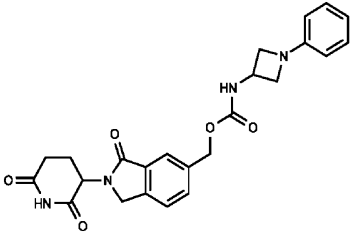
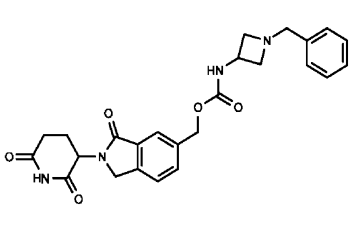
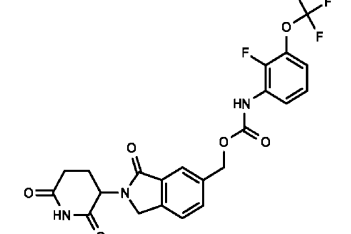
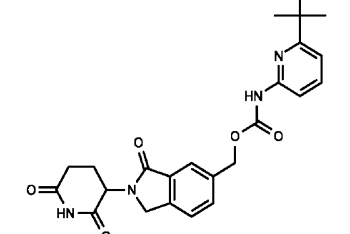
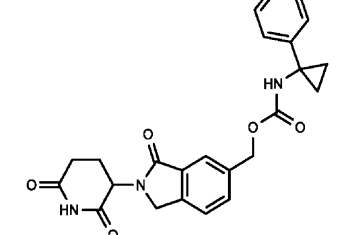
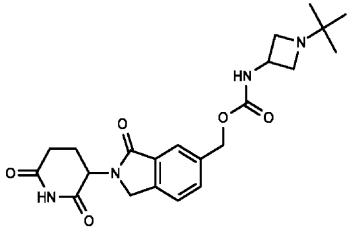
20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

	164		165
	166		167
			168
	169		170
	171		172

10

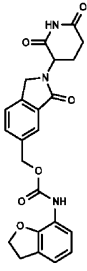
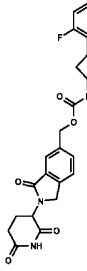
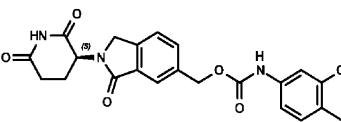
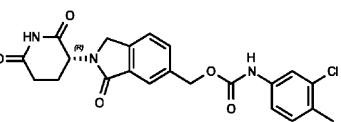
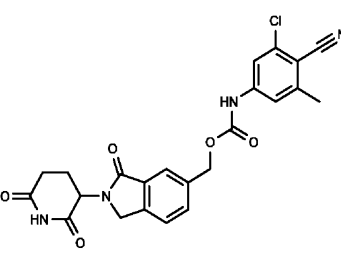
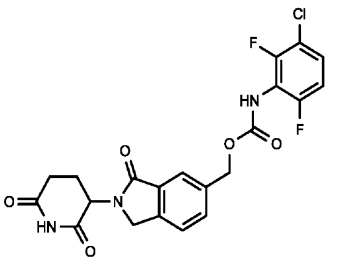
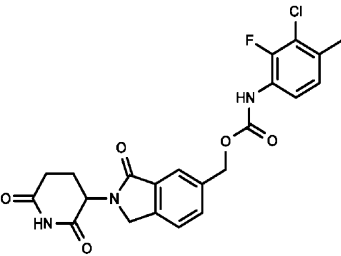
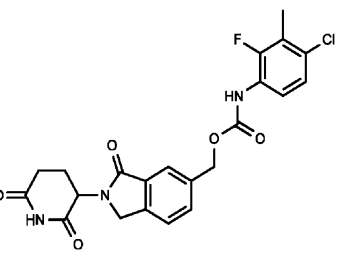
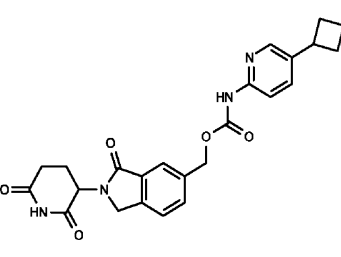
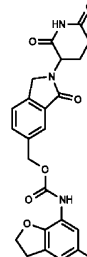
20

30

40

50

【表 6 - 1 3】

	173		174
	175		176
	177		178
	179		180
	181		182

10

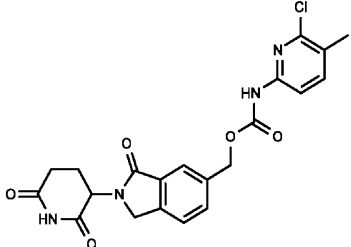
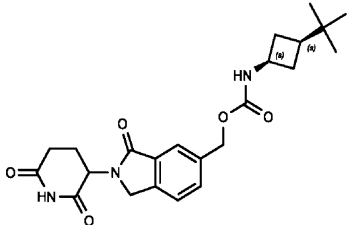
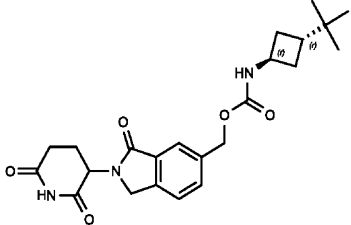
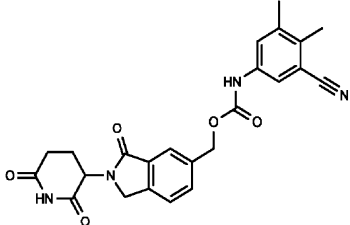
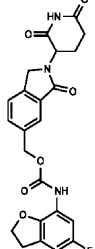
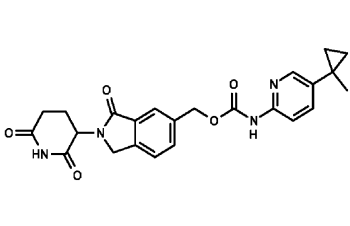
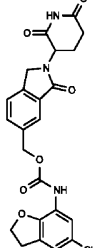
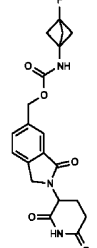
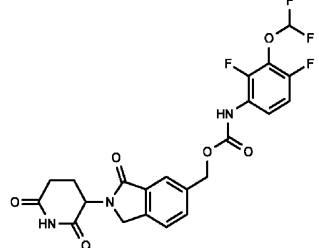
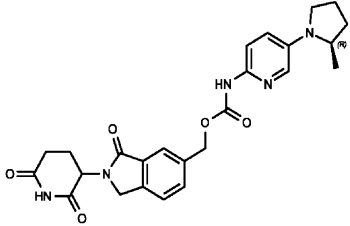
20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

	183		184
	185		186
	187		188
	189		190
	191		192

10

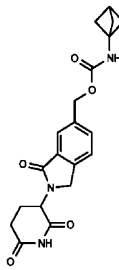
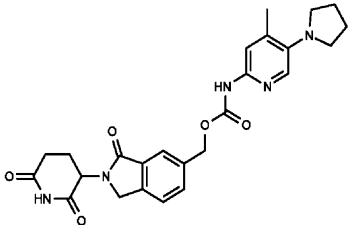
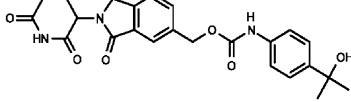
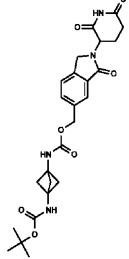
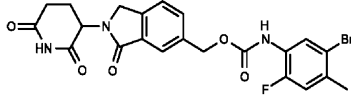
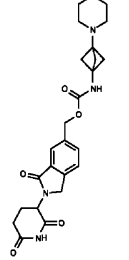
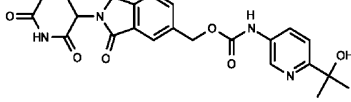
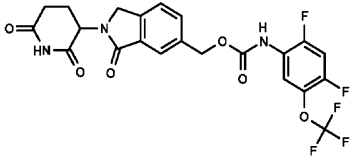
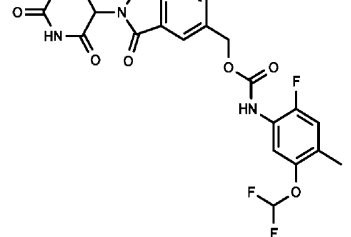
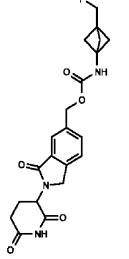
20

30

40

50

【表 6 - 15】

	193		194
	195		196
	197		198
	199		200
	201		202

10

20

30

40

50

【表 6 - 16】

	203		204
	205		206
	207		208
	209		210
	211		212

10

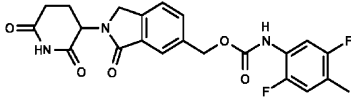
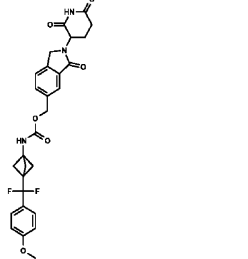
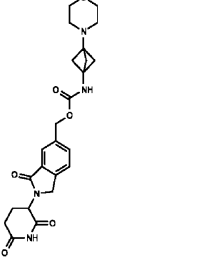
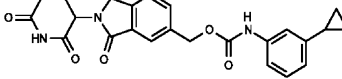
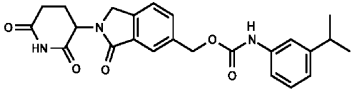
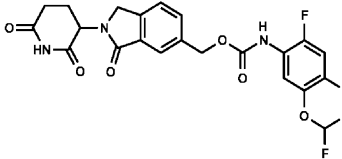
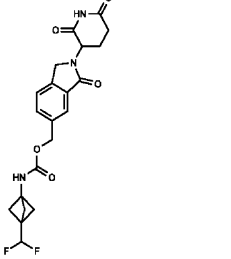
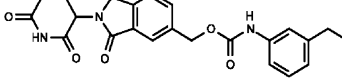
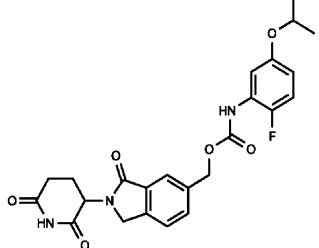
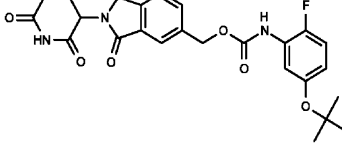
20

30

40

50

【表 6 - 17】

	213		214
	215		216
	217		218
	219		220
	221		222

10

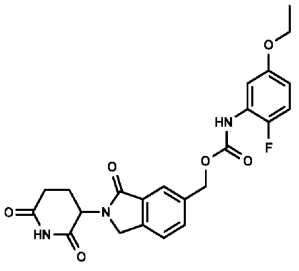
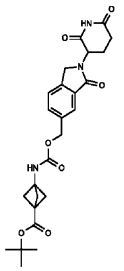
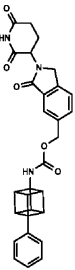
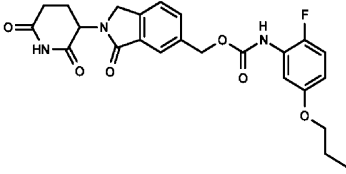
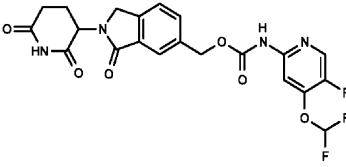
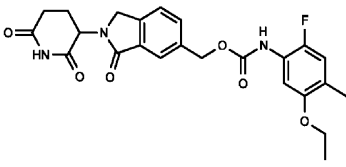
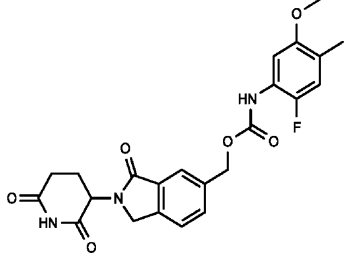
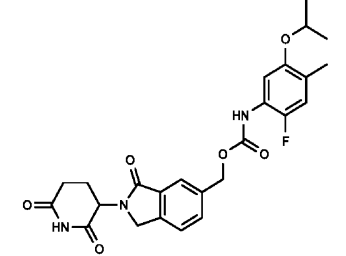
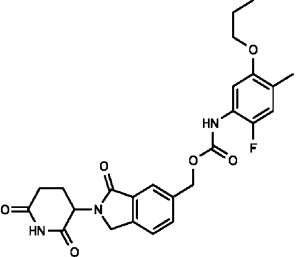
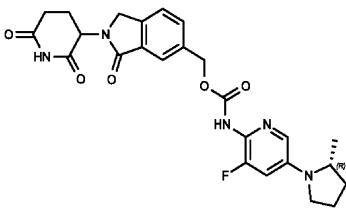
20

30

40

50

【表 6 - 1 8】

	223		224
	225		226
	227		228
	229		230
	231		232

10

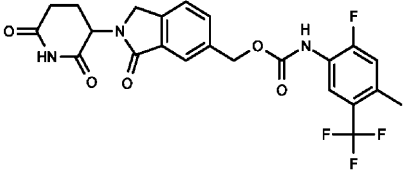
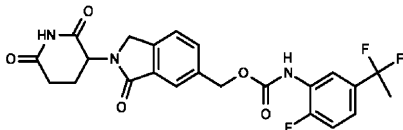
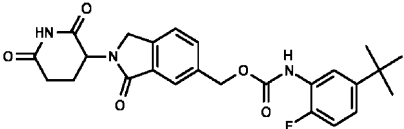
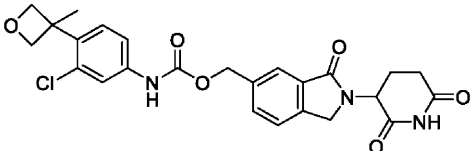
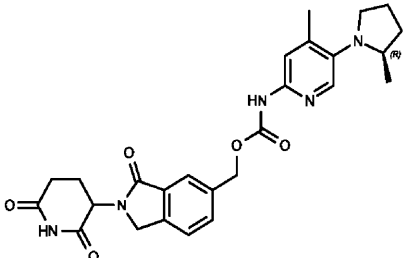
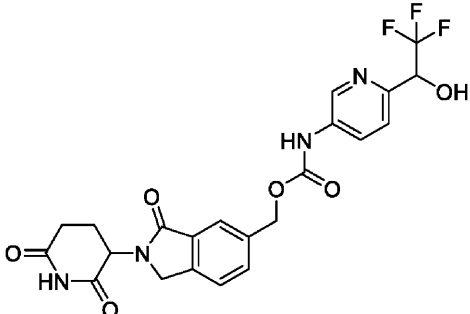
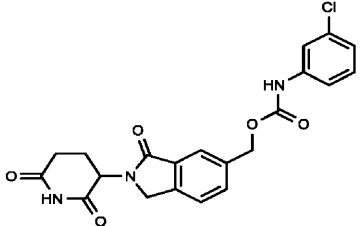
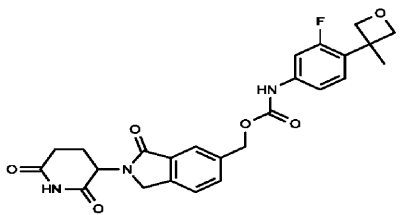
20

30

40

50

【表 6 - 19】

	233		234
	235		236
	237		238
	239		240

10

20

30

から選択される化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び立体異性体。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む組成物。

40

【請求項 17】

薬学的に許容される担体及び / または第 2 の治療活性剤をさらに含む、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

対象におけるがん、特に肺癌、乳癌及び神経内分泌癌を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 18】

対象におけるがん、特に肺癌、乳癌及び神経内分泌癌を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 19】

50

治療を必要とする対象における M y c 駆動がんを治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2 0】

前記 M y c 駆動がんが、M y c 駆動肺癌である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記 M y c 駆動がんが、M y c 駆動小細胞肺癌である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記 M y c 駆動小細胞肺癌が、高 L - M y c 小細胞肺癌である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記 M y c 駆動がんが、M y c 駆動非小細胞肺癌である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記 M y c 駆動非小細胞肺癌が、高 N - M y c 非小細胞肺癌である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記化合物が経口投与によって前記対象に投与される、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 6】

がん罹患している対象において G S P T 1 を分解する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2 7】

前記がんが、M y c 駆動がんである、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記 M y c 駆動がんが、M y c 駆動肺癌である、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記 M y c 駆動がんが、M y c 駆動小細胞肺癌である、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記 M y c 駆動小細胞肺癌が、高 L - M y c 小細胞肺癌である、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記 M y c 駆動がんが、M y c 駆動非小細胞肺癌である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記 M y c 駆動非小細胞肺癌が、高 N - M y c 非小細胞肺癌である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記化合物が経口投与によって前記対象に投与される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 4】

がん罹患している対象における G S P T 1 のレベルを低下させる方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 3 5】

前記がんが、M y c 駆動がんである、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記 M y c 駆動がんが、M y c 駆動肺癌である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記 M y c 駆動がんが、M y c 駆動小細胞肺癌である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記 M y c 駆動小細胞肺癌が、高 L - M y c 小細胞肺癌である、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記 M y c 駆動がんが、M y c 駆動非小細胞肺癌である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 4 0】

10

20

30

40

50

前記 Myc 駆動非小細胞肺癌が、高 N - Myc 非小細胞肺癌である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記化合物が経口投与によって前記対象に投与される、請求項 34 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2021年1月13日に出願されたスイス特許出願第00025/21号、2021年4月14日に出願されたスイス特許出願第00386/21号、2021年6月4日に出願されたスイス特許出願第00655/21号、及び2021年11月18日に出願された米国仮出願第63/281,049号に対する優先権を主張し、それぞれの内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0002】

本開示は、セレブロンモジュレーターとしての新規化合物に関する。本開示はまた、これらの化合物の調製方法、これらの化合物を含む組成物、及び哺乳動物、特にヒトにおける異常な細胞増殖の治療におけるそれらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

ユビキチンプロテアソーム系は、異なる小分子を使って操作して、目的の特定のタンパク質の標的分解を引き起こすことができる。小分子分解剤を使用して病原性タンパク質の標的分解を促進することが、疾患の治療における新しいモダリティとして台頭しつつある。そのようなモダリティの1つは、低分子量化合物を使用してセレブロンなどのE3リガーゼの活性を方向転換すること（E3再プログラミングとして知られる現象）に依存しており、低分子量化合物は分子接着剤と呼ばれ、ポリユビキチン化を促進し、最終的には疾患の発症に関連する新しいタンパク質基質のプロテアソーム分解を促進する。分子接着剤はE3リガーゼと標的タンパク質の両方に結合し、それによってリガーゼ表面の変化を媒介し、標的タンパク質との相互作用を可能にする。E3リガーゼセレブロンに特に関連する化合物は、サリドマイド、レナリドマイド、及びポマリドマイドなどのIMiD（免疫調節イミド薬）クラスである。これらのIMiDは、血液がんへの使用がFDAによって承認されている。しかし、他の疾患、特に他の種類のがんを効率的に標的とするための化合物が依然として必要とされている。

20

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

したがって、本開示の目的は、セレブロンモジュレーターの最先端技術を進歩させ、異なる疾患、特に異なるがんにおける新規用途のためのモジュレーターを提供することである。

【0005】

いくつかの実施形態では、化合物は、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（例えば、扁平上皮肺癌）及び小細胞肺癌、乳癌、並びに、神経内分泌癌、例えば、去勢抵抗性神経内分泌前立腺癌などの神経内分泌前立腺癌（NEPC）及び肺神経内分泌腫瘍（Lu-NET）の治療に使用するためなど、固形腫瘍の治療に使用するために提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、白血病（例えば、急性骨髄性白血病（AML））及び骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM））の治療に使用するためなど、血液由来（または血液）がんの治療に使用するために提供される。

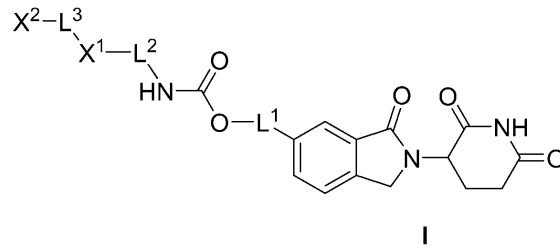
40

【0006】

本開示は、第1の態様において、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし：

50

【化 1】



I

10

式中、

X^1 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルであり、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-4}$ アルキルアミノ、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、 $-CH_2F$ 、 $-N(H)C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $C(OH)(CF_3)$ のうちの 1 つまたは複数で置換されている、

20

または、 X^1 は、カルバメートの N 原子と一緒に 4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、

30

X^2 は、 H 、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び C_{1-4} アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、

L^1 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、

L^2 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、

L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-O-$ 、または $-C_{1-4}$ アルコキシであり、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルは非置換であるか、または 1 つまたは複数のハロゲンで置換されている。

40

【0007】

いくつかの実施形態では、

X^1 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルであり、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖状もしくは分枝状の C_{1-6} アルキル、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-4}$ アルキルアミノ、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アル

50

コキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている、

または X^1 はカルバメートのN原子と一緒に4～8員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されており、

X^2 は、 H 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、4～8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、

L^1 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

L^2 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシである。

【0008】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_6 \sim 10$ アリール、5～10員のヘテロアリール、5～6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に4～8員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシの1つまたは複数で置換されている。

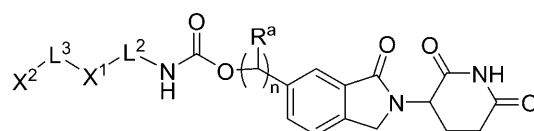
【0009】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 は、 H 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、5～6員ヘテロアリール、4～8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0010】

いくつかの実施形態では、本開示は、式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし：

【化2】



II

式中、

X^1 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $5-10$ 員のヘテロアリール、 $4-8$ 員のヘテロシクロアルキルであり、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖状もしくは分岐状の C_{1-6} アルキル、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-4}$ アルキルアミノ、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アルコキシ、及び C_{1-4} アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている、

または X^1 は、カルバメートの N 原子と一緒に $4-8$ 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されており、

X^2 は、 H 、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $5-10$ 員ヘテロアリール、 $4-8$ 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び C_{1-4} アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、

L^2 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、 L^3 は、共有結合、直鎖状または分岐鎖状の C_{1-6} アルキル、 $-O-$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシであり、

R^a は、 H 、またはメチルもしくはエチルなどの直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 n は、1または2である。

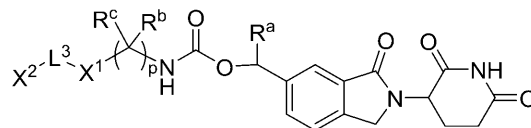
【0011】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。

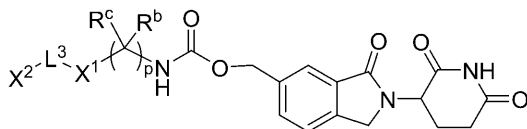
【0012】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I V a または I V b などの式 I I I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし：

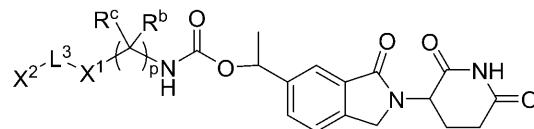
【化3】



I I I



I V a



I V b

式中、

X^1 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $5-10$ 員のヘテロアリール、 $4-8$ 員のヘテロシクロアルキルであり、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖状もしくは分岐状の C_{1-6} アルキル、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-CHF_2$

10

20

30

40

50

、 - O - (C H ₂) ₂ - O M e 、 O C F ₃ 、 C ₁ ~ 6 アルキルアミノ、 - C N 、 - N (H) C (O) - C ₁ ~ 6 アルキル、 - O C (O) - C ₁ ~ 6 アルキル、 - O C (O) - C ₁ ~ 4 アルキルアミノ、 - C (O) O - C ₁ ~ 6 アルキル、 - C O O H 、 - C ₁ ~ 6 アルキル C (O) O H 、 - C ₁ ~ 6 アルキル C (O) O - C ₁ ~ 6 アルキル、 N H ₂ 、 C ₁ ~ 4 アルコキシ、及び C ₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている、

または X ¹ はカルバメートの N 原子と一緒に 4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C ₁ ~ 6 アルキル、 C F ₃ 、 C H F ₂ 、 C M e F ₂ 、 - O - (C H ₂) ₂ - O M e 、 O C F ₃ 、 O C H F ₂ 、 C ₁ ~ 6 アルキルアミノ、 - C N 、 - N (H) C (O) - C ₁ ~ 6 アルキル、 - O C (O) - C ₁ ~ 6 アルキル、 - C (O) O - C ₁ ~ 6 アルキル、 - C O O H 、 - C ₁ ~ 6 アルキル C (O) O H 、 - C ₁ ~ 6 アルキル C (O) O - C ₁ ~ 6 アルキル、 N H ₂ 、 C ₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C ₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されており、

10

X ² は、 H 、 C ₃ ~ 6 シクロアルキル、 C ₆ ~ 10 アリール、 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X ² は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C ₁ ~ 6 アルキル、 - C ₁ ~ 4 アルコキシ、 N H ₂ 、 N M e ₂ 、 ハロゲン、 C F ₃ 、 C H F ₂ 、 C M e F ₂ 、 - O - (C H ₂) ₂ - O M e 、 O C F ₃ 、 O C H F ₂ 、 及び C ₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、

L ³ は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C ₁ ~ 6 アルキル、 - O - 、 - C ₁ ~ 4 アルコキシであり、

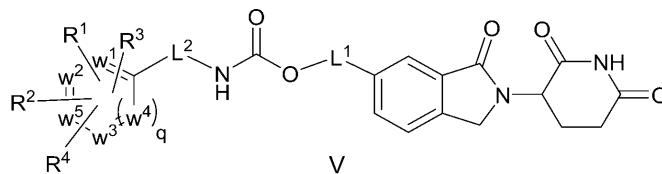
20

R ^a 、 R ^b 、 R ^c は、互いに独立して、 H 、 直鎖または分岐鎖の C ₁ ~ 4 アルキル、例えばメチルであり、 p は、 0 または 1 である。

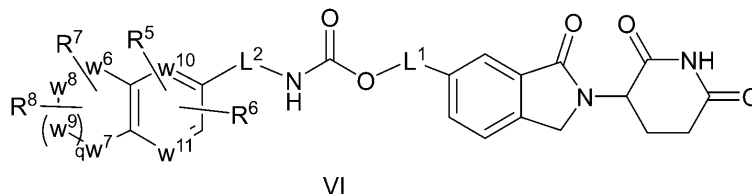
【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 V 、 V I もしくは V I I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、

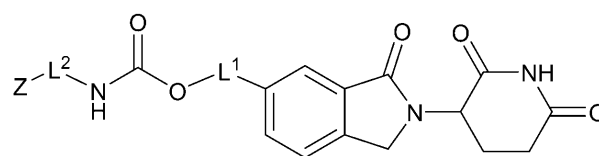
【 化 4 】



30



40



VII

50

式中、

w^1 、 w^2 、 w^3 、 w^4 、 w^5 のうちの1つまたは2つは、互いに独立してC、N、S、及びOから選択され、残りの w^1 、 w^2 、 w^3 、 w^4 、 w^5 はCであり、

w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 のうちの1つまたは2つはC及びOから選択され、残りの w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 はCであり、 w^{10} 、 w^{11} は、互いに独立してC及びNから選択され、 q は、0または1であり、

L^1 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、 L^2 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖状または分枝状の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖状または分枝状の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及び、F、ClもしくはBr、例えば、FもしくはClなどのハロゲン、または式 $-L^3-X^2$ の基から選択され、式中、 L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-O-$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシであり、 X^2 は、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び C_{1-4} アルキルヒドロキシの1つまたは複数で置換されており、

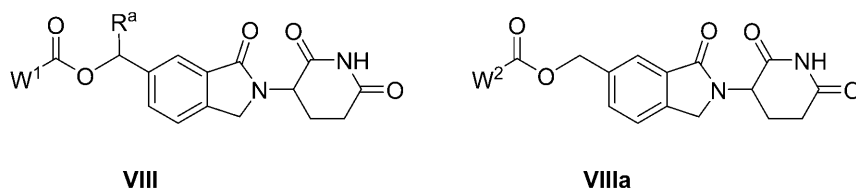
R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖状または分岐鎖状の C_{1-4} アルキル、例えばメチル、及びハロゲン、例えばFまたはCl、例えばFから選択され、

Zは、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、Zは非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、 C_6 アリール、 C_6 アリールオキシ、6員ヘテロアリールまたは CF_3 で置換されるか、または、Zは、カルバメートのN原子と一緒に、非置換である、または C_{1-4} アルキル、 C_6 アリール、 C_6 アリールオキシ、6員ヘテロアリールもしくは CF_3 で置換されている4~8員ヘテロシクロアルキルを形成し、 q は、0または1である。

【0014】

いくつかの実施形態では、本開示は、式VIII、例えば、VIIIaの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし：

【化5】



式中、 R^a はHまたはメチルであり、 W^1 及び W^2 は、以下から選択される。

10

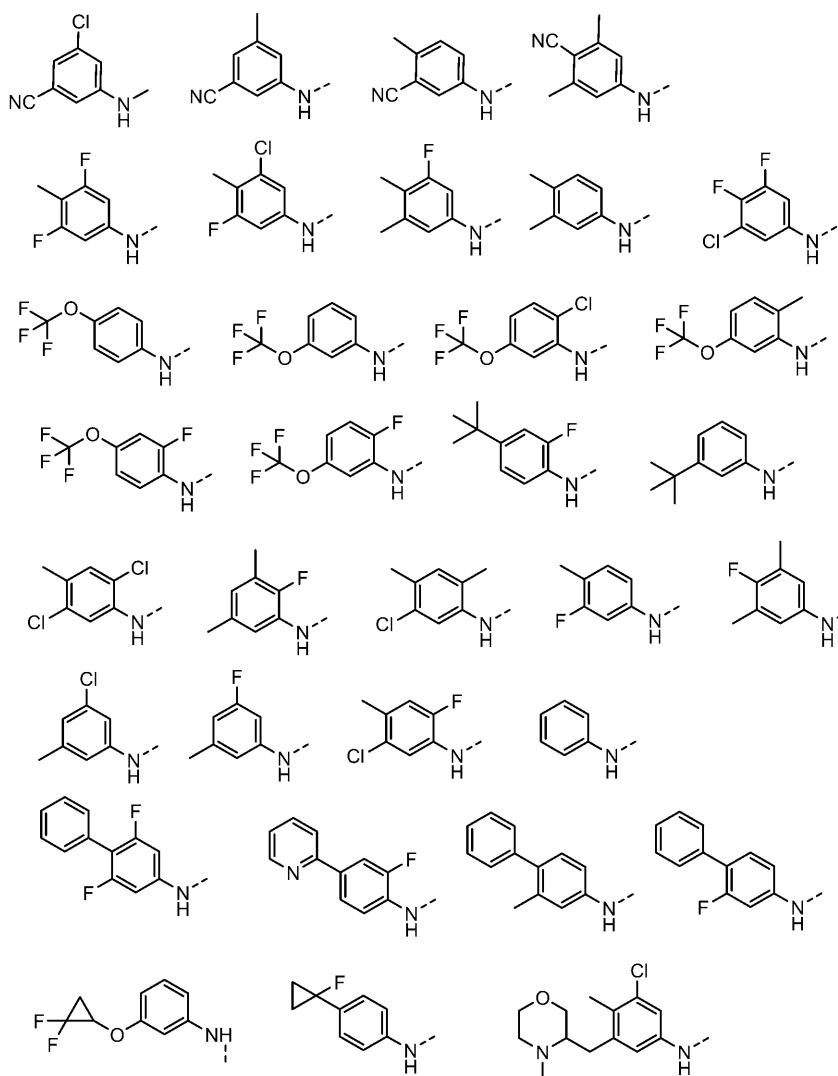
20

30

40

50

【化 6】

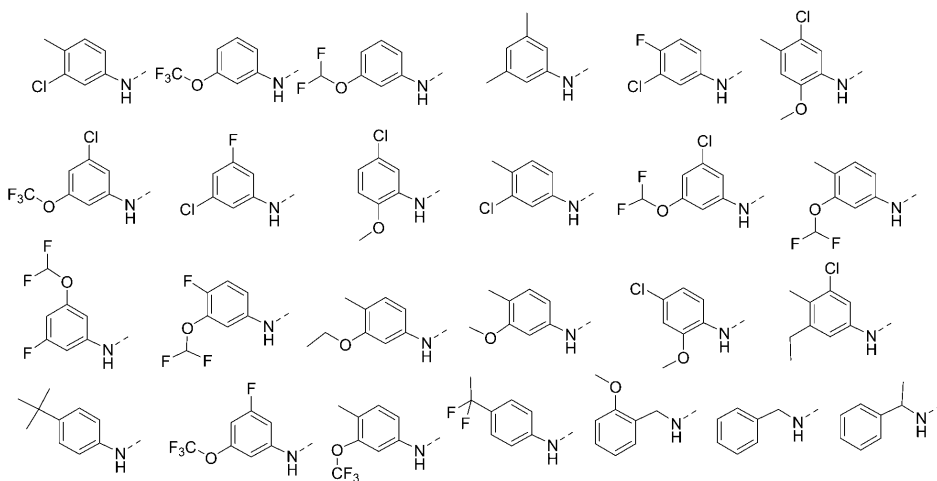


10

20

30

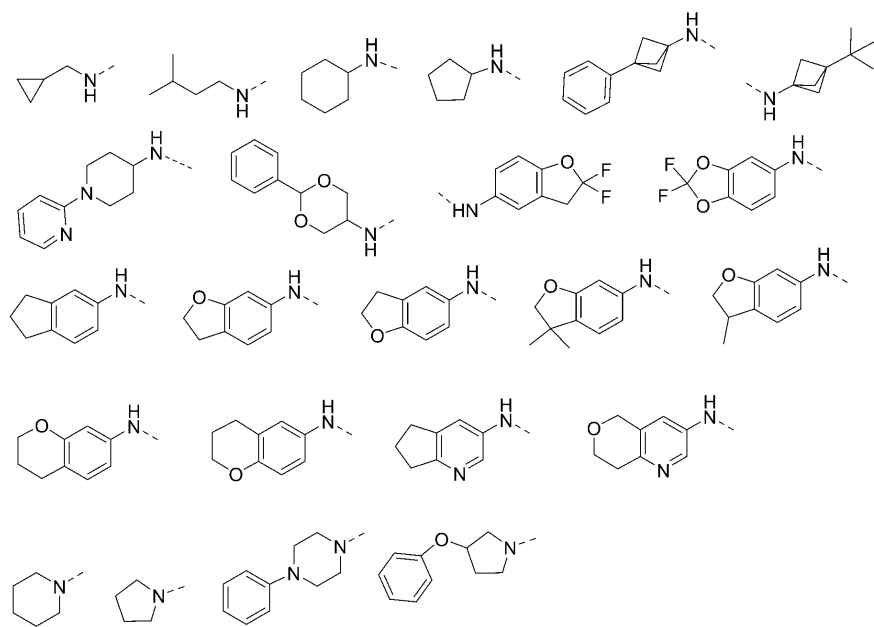
【化 7】



40

50

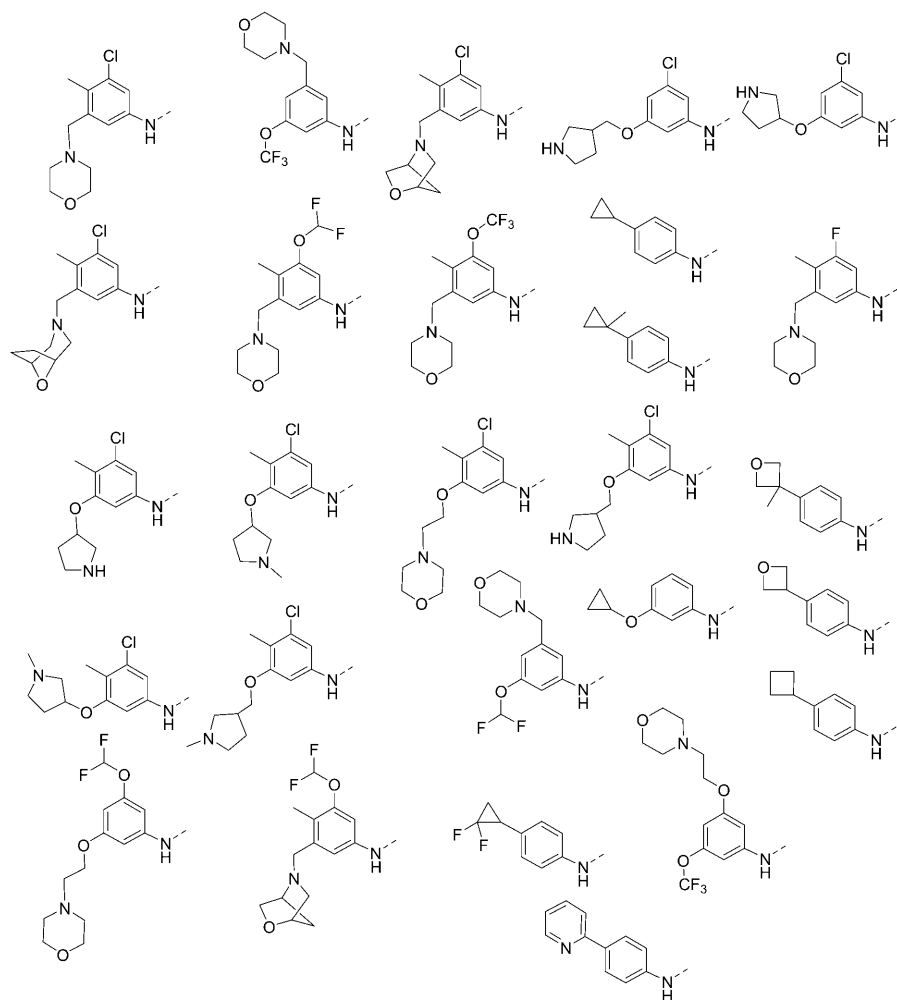
【化 8】



10

20

【化 9】

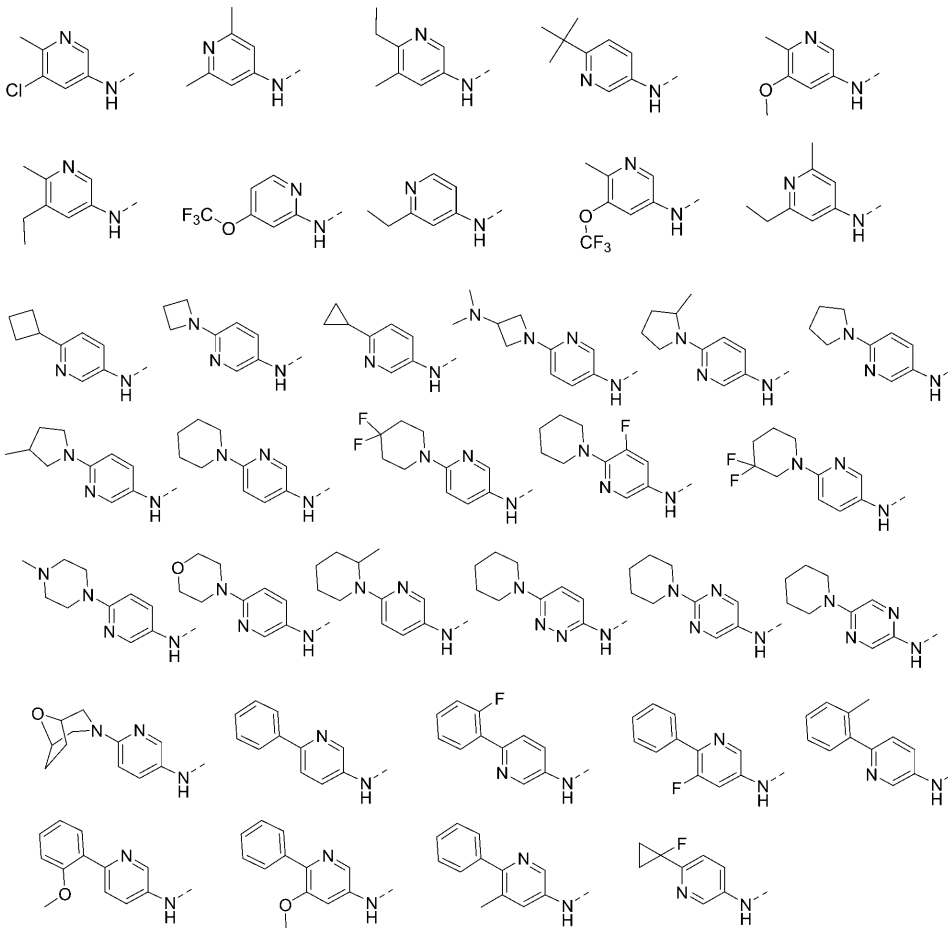


30

40

50

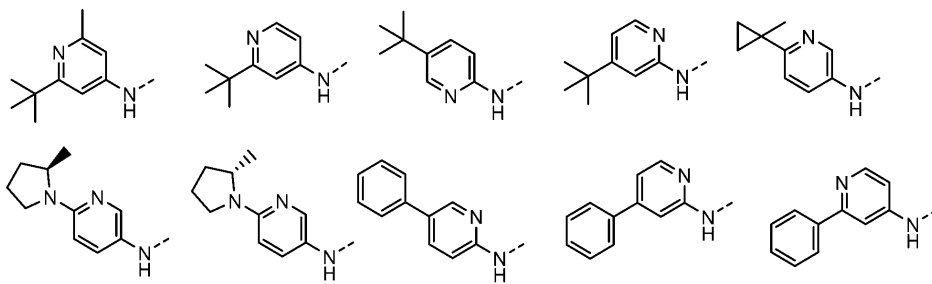
【化 1 0】



10

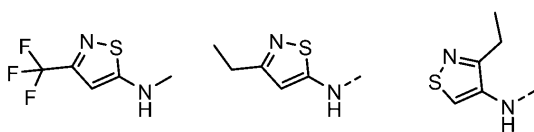
20

【化 1 1】



30

【化 1 2】



40

【0 0 1 5】

第 2 の態様では、本開示は、本明細書に記載の実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む組成物に関する。

【0 0 1 6】

50

いくつかの実施形態では、組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む。

【0017】

いくつかの実施形態では、組成物は、第2の治療活性剤をさらに含む。

【0018】

第3の態様では、本開示は、治療に使用するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる組成物を対象とする。

【0019】

第4の態様では、いくつかの実施形態は、GSP T1に関連するまたはそれによって引き起こされる疾患の治療、特に、膀胱、骨、脳、乳房、子宮頸部、胸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、頭部、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、上部気道消化管（鼻腔及び副鼻腔、鼻咽頭または空洞、口腔、中咽頭、喉頭、下咽頭及び唾液腺を含む）、首、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、皮膚、胃、精巣、喉、子宮のがん、アミロイドーシス、神経芽腫、髄膜腫、血管周皮腫、多発性脳転移、多形神経膠芽腫、膠芽腫、脳幹神経膠腫、予後不良の悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発性悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、未分化希突起膠腫、神経内分泌腫瘍、例えば去勢抵抗性神経内分泌前立腺癌などの神経内分泌前立腺癌（NEPC）及び肺神経内分泌腫瘍（Lu-NET）、直腸腺癌、結腸直腸癌（ステージ3及びステージ4の結腸直腸癌を含む）、切除不能な結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸膜滲出性中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭漿液性癌、婦人科肉腫、軟部肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維異形成症、ホルモン不応性前立腺癌、切除された高リスク軟部肉腫、切除不能性肝細胞癌、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ステージIVの非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、甲状腺髄様癌、及び平滑筋腫を含むがこれらに限定されない、固形がん及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、B細胞免疫芽球性リンパ腫、小型非開裂細胞リンパ腫、ヒトリンパ向性ウイルス-1型（HTLV-1）白血病/リンパ腫、成人T細胞リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ホジキンリンパ腫（HL）、非-ホジキンリンパ腫（NHL）、AIDS関連リンパ腫、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、T細胞/組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換リンパ腫、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、リヒター形質転換、結節性辺縁帯リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、無痛性リンパ腫（例えば、DLBCL、濾胞性リンパ腫、または辺縁帯リンパ腫など）、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、成人T-細胞性白血病、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、ヘアリーセル白血病、骨髄異形成、骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病（CML）、急性単球性白血病（AMoL）、骨髄異形成症候群（MDS）、ヒトリンパ向性ウイルス-1型（HTLV-1）白血病、肥満細胞症、B細胞急性リンパ芽球性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、及び多発性骨髄腫（MM）などの白血病、リンパ腫、骨髄腫を含むがこれらに限定されない、血液由来（液体）がんまたは血液がんなど、GSP T1に関連するがんの治療に使用するための、本明細書に記載の式I~VIIの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、その薬学的に許容される塩、または組成物を含む。

【0020】

いくつかの実施形態は、乳癌の治療に使用するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物または組成物を含む。

【0021】

いくつかの実施形態は、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（例えば、扁平上皮肺癌）及び小細胞肺癌の治療に使用するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物または組成物を含む。

【0022】

いくつかの実施形態は、神経内分泌前立腺癌（NEPC）、例えば、去勢抵抗性神経内

分泌前立腺癌を治療するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物または組成物の使用を含む。

【0023】

いくつかの実施形態は、肺神経内分泌腫瘍（L u - N E T）を治療するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物または組成物の使用を含む。

【0024】

いくつかの実施形態は、急性骨髄性白血病（A M L）及び多発性骨髄腫（M M）の治療に使用するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物または組成物を含む。

【0025】

第5の態様では、本開示はセレブロンに結合するための本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物または組成物の使用に関し、本使用は、対象に治療有効量の組成物を投与することを含む。

【0026】

いくつかの実施形態では、膀胱、骨、脳、乳房、子宮頸部、胸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、頭部、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、上部気道消化管（鼻腔及び副鼻腔、鼻咽頭または空洞、口腔、中咽頭、喉頭、下咽頭及び唾液腺を含む）、首、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、皮膚、胃、精巣、喉、子宮のがん、アミロイドーシス、神経芽腫、髄膜腫、血管周皮腫、多発性脳転移、多形神経膠芽腫、膠芽腫、脳幹神経膠腫、予後不良の悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発性悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、未分化希突起膠腫、神経内分泌腫瘍、例えば去勢抵抗性神経内分泌前立腺癌などの神経内分泌前立腺癌（N E P C）及び肺神経内分泌腫瘍（L u - N E T）、直腸腺癌、結腸直腸癌（ステージ3及びステージ4の結腸直腸癌を含む）、切除不能な結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸膜滲出性中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭漿液性癌、婦人科肉腫、軟部肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維異形成症、ホルモン不応性前立腺癌、切除された高リスク軟部肉腫、切除不能性肝細胞癌、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ステージIVの非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、甲状腺髄様癌、及び平滑筋腫を含むがこれらに限定されない、固形がん及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）、B細胞免疫芽球性リンパ腫、小型非開裂細胞リンパ腫、ヒトリンパ向性ウイルス-1型（H T L V - 1）白血病/リンパ腫、成人T細胞リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫（P T C L）、皮膚T細胞リンパ腫（C T C L）、マントル細胞リンパ腫（M C L）、ホジキンリンパ腫（H L）、非-ホジキンリンパ腫（N H L）、A I D S関連リンパ腫、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、T細胞/組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換リンパ腫、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、リヒター形質転換、結節性辺縁帯リンパ腫、A L K陽性大細胞型B細胞リンパ腫、無痛性リンパ腫（例えば、D L B C L、濾胞性リンパ腫、または辺縁帯リンパ腫など）、急性骨髄性白血病（A M L）、急性リンパ性白血病（A L L）、成人T-細胞性白血病、慢性リンパ性白血病（C L L）、小リンパ球性リンパ腫（S L L）、ヘアリーセル白血病、骨髄異形成、骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病（C M L）、急性単球性白血病（A M o L）、骨髄異形成症候群（M D S）、ヒトリンパ向性ウイルス-1型（H T L V - 1）白血病、肥満細胞症、B細胞急性リンパ芽球性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、及び多発性骨髄腫（M M）などの白血病、リンパ腫、骨髄腫を含むがこれらに限定されない血液由来（液体）がんまたは血液がんなど、G S P T 1に関連するがんを治療するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる組成物の使用を含む。

【0027】

いくつかの実施形態は、乳癌を治療するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物または組成物の使用を含む。

【0028】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態は、肺癌、例えば、非小細胞肺癌（例えば、扁平上皮肺癌）及び小細胞肺癌を治療するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物または組成物の使用を含む。

【0029】

いくつかの実施形態は、神経内分泌前立腺癌、例えば、去勢抵抗性神経内分泌前立腺癌（NEPC）を治療するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物または組成物の使用を含む。

【0030】

いくつかの実施形態は、肺神経内分泌腫瘍（Lu-NET）を治療するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物または組成物の使用を含む。

10

【0031】

いくつかの実施形態は、急性骨髄性白血病（AML）及び多発性骨髄腫（MM）を治療するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物または組成物の使用を含む。

【0032】

第6の態様では、本開示は、対象におけるがんを治療する方法に関し、本方法は、治療有効量の本明細書に記載のいずれかの実施形態の化合物または組成物を対象に投与することを含む。

【0033】

いくつかの実施形態では、方法は、セレブロンに結合する本明細書に記載の実施形態のいずれかによる化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む。

20

【0034】

第7の態様では、本開示は、治療を必要とする対象におけるMy c起因性癌を治療する方法に関し、本方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物または組成物を対象に投与することを含む。第8の態様では、本開示は、がんに罹患している対象においてGSP T 1を分解する方法に関し、本方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物または組成物を対象に投与することを含む。

第9の態様では、本開示は、がんに罹患している対象におけるGSP T 1のレベルを低下させる方法に関し、本方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物または組成物を対象に投与することを含む。

30

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1A】0.3 μMの化合物10で処理した細胞がGSP T 1の完全な分解を誘導する一方、IKZF 1、IKZF 3、SALL 4、CK 1 の分解の誘導は30 μMまでの濃度では観察されなかったことを示している。

【図1B】化合物10で処理したがん細胞株の質量分析ベースのプロテオミクス分析に基づいて、GSP T 1が統計的に最も有意に下方制御されたタンパク質であることを示している（x軸はタンパク質の倍率変化（log₂）を表し、y軸はp値を表し、これは観察が変化の結果であるか、ランダムな出来事の結果であるかを評価するもので、p値が小さいほど、実際の変化のより強力な証拠を示す）。

40

【図2A】高レベルのN-My cを発現するNSCLC細胞株（NCI-H 1155は黒三角で表し、ABC-1は黒菱形で表す）は、低レベルのN-My c（EBC-1は白三角で表し、NCI-H 2023は白丸で表す）を発現する細胞株と比較した場合、化合物10による治療に対して非常に感受性が高いことを示している。GSP T 1は、高N-My c NCI-H 1155細胞及びABC-1細胞での6時間の処理後、それぞれ3 nM及び22 nMのDC 50で化合物10によって分解された（x軸は化合物10のμM濃度を表し、y軸は生存率を%で表す）。両方の細胞株で、GSP T 1の完全な分解が観察された。

【図2B】化合物10が濃度依存的にGSP T 1を分解することを示している（x軸は化合物10のμM濃度を表し、y軸はGSP T 1の相対レベルを表す）。

50

【図3A】ヒト細胞株NCI-H1155を用いたN-Myc駆動型マウス異種移植モデルにおける化合物10の経口投与が腫瘍増殖阻害をもたらしたことを示す（体重減少は観察されない）。1日1回、1mg/kgの用量で、腫瘍増殖は2週間抑制された。3mg/kgを1日1回投与するか、6mg/kgを5日間投与し、9日間休薬すると、腫瘍サイズは減少し、8日目には検出できなくなり、21日目の研究終了まで検出されないままであった（x軸は治療開始後の日数[日]を表し、y軸は腫瘍体積[mm³]、平均±SEMを表し、白丸○：ビヒクル、PO、QD；黒四角、1mg/kg、PO、QD；黒三角、3mg/kg、PO、QD；黒逆三角、6mg/kg、PO、5オン-9オフ；黒菱形、ゲムシタピン40mg/kg、IP、Q4Dx5）。

【図3B】ビヒクル対照で処置したマウスと比較した、3つの用量レベルすべてで化合物10で処置したマウスの腫瘍におけるGST1の完全な分解を示す（左から右へ：ビヒクル、1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg）。

【図3C】ヒト細胞株NCI-H1770を用いたN-Myc駆動マウス異種移植モデルにおける化合物10の経口投与が、（体重減少は観察されずに）腫瘍増殖阻害をもたらしたことを示す。3mg/kgを1日1回投与するか、6mg/kgを5日間投与し、9日間休薬すると、腫瘍サイズは減少し、研究終了まで検出されないままであった（x軸は治療開始後の日数[日]を表し、y軸は腫瘍体積[mm³]、平均±SEMを表し、白丸○：ビヒクル、PO、QD；黒三角、3mg/kg、PO、QD；黒逆三角、6mg/kg、PO、5オン-9オフ；黒菱形、シスプラチン6mg/kg、IP、QWx3）。

【図3D】ヒト細胞株NCI-H526を用いたN-Myc駆動マウス異種移植モデルにおける化合物10の経口投与が、（体重減少は観察されずに）腫瘍増殖阻害をもたらしたことを示す。3mg/kgを1日1回投与するか、6mg/kgを5日間投与し、9日間休薬すると、腫瘍サイズは減少し、研究終了まで検出されないままであった（x軸は治療開始後の日数[日]を表し、y軸は腫瘍体積[mm³]、平均±SEMを表し、白丸○：ビヒクル、PO、QD；黒三角、3mg/kg、PO、QD；黒逆三角、6mg/kg、PO、5オン-9オフ；黒菱形、シスプラチン6mg/kg、IP、QWx3）。

【発明を実施するための形態】

【0036】

他に指定しない限り、以下の一般的な定義は、説明に従って本開示のすべての化合物に適用される。

【0037】

本明細書で使用される「本開示の化合物」という用語は、式I~VII（その薬学的に許容される塩及び立体異性体を含む）によって表される化合物、及び本明細書に開示される特定の例のいずれかを指す。本明細書における任意の式の任意の化合物への言及には、その薬学的に許容される塩または立体異性体も含まれる。

【0038】

投与が企図される「対象」は、ヒト（例えば、小児対象（例えば、幼児、子ども、青年）または成人対象（例えば、若年成人、中年成人、または高齢成人））及び/または非ヒト動物、例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、げっ歯類、ネコ、及び/またはイヌなどの哺乳動物を含むが、これらに限定されない。特定の実施形態において、対象はヒトである。ある特定の実施形態では、対象は、非ヒト動物である。用語「患者」、及び「対象」は、本明細書では同義に使用される。

【0039】

「互いに独立して」とは、ある基が任意の化合物内で複数回出現する場合、各出現におけるその定義が他の出現から独立していることを意味すると理解される。

【0040】

さらに、破線（または結合を横切る波）または-C₁₋₄アルキルなどの結合のない実線は、残基の結合部位（すなわち、部分式）を示すことが理解される。

【0041】

10

20

30

40

50

さらに、略語「C」及び「N」は、考えられるすべての飽和度を表しており、通常はラジカル、ニトレンまたはカルベンを生じないこと、つまり、Nには - NH - 及び - N = が含まれ、Cには - CH₂ - 及び = CH - が含まれることが理解される。さらに、任意の適切な位置に置換基 R^x を有する芳香環または複素芳香環内の原子としての「C」には、 = CH - 及び = CR^x - が含まれる。

【0042】

環系に関して「飽和」という用語は、二重結合も三重結合も持たない環を指す。環系に関して「部分的に不飽和」という用語は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含むが、芳香族系は含まない環を指す。

【0043】

「芳香族」という用語は、電子の一部または完全な共役または非局在化を示す単環式または多環式（例えば二環式）環系を指す。本明細書で定義されるアリールまたはヘテロアリール環などの芳香族単環式環には、フェニル、ピリジニル、フリルなどが含まれる。本明細書で定義されるアリール環またはヘテロアリール環などの芳香族多環式環は、少なくとも1つの環が芳香環である環系を指し、したがって、(i) 芳香環が1つまたは複数の芳香族環に縮合している芳香環系、例えば、ナフチル、インドリル、ベンズイミダゾリルなど（全芳香環系とも呼ばれる）、及び(ii) 芳香環が1つまたは複数の非芳香環に縮合している芳香環系、例えば、インダニル、インデニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、1,4-ジヒドロナフチルなど（部分芳香環系とも呼ばれる）、を含む。

【0044】

「非芳香族」という用語は、(i) 単環式環、例えば、シクロヘキシル、及び二環式環、例えば、テトラヒドロナフチルなどの完全に飽和した環、並びに(ii) 単環式環、例えば、シクロヘキセニル、及び二環式環、例えば、1,4-ジヒドロナチルなどの部分的に不飽和の環を指す。

【0045】

「C₆₋₁₀アリール」という用語は、6、7、8、9、または10個の環原子を有する全芳香族C₆₋₁₀アリール及び部分芳香族C₆₋₁₀アリールの両方を含み、単環及び縮合二環を含む。全芳香族C₆₋₁₀アリールの例としては、例えば、フェニル（全芳香族C₆アリール）、ナフチル（全芳香族C₁₀アリール）が挙げられる。部分芳香族C₆₋₁₀アリールの例としては、例えば、インデニル（部分芳香族C₉アリール）、2,3-ジヒドロインデニル（部分芳香族C₉アリール）、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル（部分芳香族C₁₀アリール）が挙げられる。基X¹についてのいくつかの実施形態では、C₆₋₁₀アリールはフェニル、2,3-ジヒドロインデニルである。基X²についてのいくつかの実施形態では、C₆₋₁₀アリールはフェニルである。「-C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール」という用語は、-L²-X¹-またはL³-X²-を指し、式中、L²、L³はC₁₋₆アルキル基であり、X¹、X²はC₆₋₁₀アリールであることから、本明細書で定義されるC₁₋₆アルキル基を介してその隣接する基に結合するC₆₋₁₀アリールを指す。「-C₁₋₆アルコキシ-C₆₋₁₀アリール」という用語は、-L²-X¹-またはL³-X²-を指し、式中、L²、L³はC₁₋₆アルコキシ基であり、X¹、X²はC₆₋₁₀アリールであることから、本明細書で定義されるC₁₋₆アルコキシ基を介してその隣接する基に結合するC₆₋₁₀アリールを指す。「-O-C₆₋₁₀アリール」または「C₆₋₁₀アリールオキシ」という用語は、-L²-X¹-またはL³-X²-を指し、式中、L²、L³は-O-であり、X¹、X²はC₆₋₁₀アリールであることから、-O-基を介して隣接する基に結合しているC₆₋₁₀アリールを指す。C₆₋₁₀アリール基は、非置換であるか、または、C₁₋₄アルキル（メチル、エチル、t-ブチルなど）、フッ素化C₁₋₄アルキル（-CF₃、-C(CH₃)F₂など）、C₁₋₄アルコキシ（メトキシ、エトキシなど）、フッ素化C₁₋₄アルコキシ（-OCF₃、-OCHF₂など）、CN、-N(Me)₂、ハロゲン（F、ClもしくはBrなど、例えば、FまたはClなど）で置換され得る。

10

20

30

40

50

【0046】

X¹についてのいくつかの実施形態では、C₆~10アリール基は、全芳香族環系、例えば、非置換であるか、または、C₁~4アルキル(メチル、エチル、t-ブチルなど)、フッ素化C₁~4アルキル(-C(CH₃)F₂など)、C₁~4アルコキシ(メトキシ、エトキシなど)、フッ素化C₁~4アルコキシ(-OCF₃、-OCHF₂など)、C、N、ハロゲン(FまたはClなど)で置換されるフェニルを指す。X¹についてのいくつかの実施形態では、C₆~10アリール基は、部分芳香族環系、例えば、非置換であるか、またはC₁~4アルキル(メチル、エチル、t-ブチルなど)、もしくはハロゲン(FまたはClなど)で置換される2,3-ジヒドロインデニルを指す。

【0047】

X²についてのいくつかの実施形態では、C₆~10アリール基は、全芳香族環系、例えば、非置換であるか、または、C₁~4アルキル(メチル、エチルなど)、C₁~4アルコキシ(メトキシ、エトキシなど)、ハロゲン(F、ClもしくはBrなど、例えば、FまたはClなど、例えばF)で置換されるフェニルを指す。

【0048】

「5~10員のヘテロアリール」という用語は、C、N、及びO、またはC、N、及びSなどの、C、N、O、及びSから選択される5、6、7、8、9、10個の環原子を有する単環または縮合二環の形態の完全または部分芳香族環系を指し、N原子の数は例えば0、1、2または3であり、O及びS原子の数はそれぞれ0、1または2である。いくつかの実施形態では、5~10員ヘテロアリールは、C及びNから選択される5個または6個などの5、6、7、8、9、10個、例えば6個の環原子を有し、N原子の数は1個または2個などの1、2、または3である、全芳香族環系を指す。いくつかの実施形態では、5~10員ヘテロアリールは、C、N、O、Sから選択される、5個または6個など、5、6、7、8、9、10個、例えば、5個の環原子を有し、N、S及びO原子の数はそれぞれ独立して0、1または2である全芳香族環系を指す。いくつかの実施形態では、N、S及びO原子の総数は2である。いくつかの実施形態では、5~10員のヘテロアリールは、C、N、Sから選択される5個の環原子を有する全芳香族環系を指し、N原子及びS原子の数はそれぞれ独立して0または1である。いくつかの実施形態では、N原子及びS原子の総数は2である。いくつかの実施形態では、5~10員のヘテロアリールは、C及びNから選択される6個の環原子を有し、N原子の数が1または2である全芳香族環系を指す。その他の実施形態では、5~10員のヘテロアリールは、C、N及びOから選択される9または10個の環原子を有する部分芳香族環系を指し、O原子の数は1または2などの1、2または3であり、N原子の数は1などの1または2である。いくつかの実施形態では、「5~10員ヘテロアリール」の例としては、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル(ピラジル)、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、チオフェニル、チアゾリル、チエニル、インドリル、キナゾリニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、インダゾリニル、イソチアゾリル、1,3-ベンゾジオキサソリル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、ベンゾジヒドロピラン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、2,3-ジヒドロインデニル等が挙げられる。いくつかの実施形態では、「5~10員ヘテロアリール」の例には、5員ヘテロアリール(イソチアゾールなど)、6員ヘテロアリール(ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルなど)、9員ヘテロアリール(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジンなど)、及び10員ヘテロアリール(ベンゾジヒドロピラン(クロマン)、ジヒドロピラノ-ピリジンなど)が挙げられる。「-C₁~6アルキル5~10員ヘテロアリール」という用語

10

20

30

40

50

は、 $-L^2-X^1$ - または L^3-X^2 - を指し、式中、 L^2 、 L^3 は $C_1 \sim 6$ アルキル基であり、 X^1 、 X^2 は 5 ~ 10 員ヘテロアリアルであることから、本明細書で定義される $C_1 \sim 6$ アルキル基を介してその隣接する基に結合する 5 ~ 10 員ヘテロアリアルを指す。

「 $-C_1 \sim 6$ アルコキシ 5 ~ 10 員ヘテロアリアル」という用語は、 $-L^2-X^1$ - または L^3-X^2 - を指し、式中、 L^2 、 L^3 は $C_1 \sim 6$ アルコキシ基であり、 X^1 、 X^2 は 5 ~ 10 員ヘテロアリアルであることから、本明細書で定義される $C_1 \sim 6$ アルコキシ基を介してその隣接する基に結合する 5 ~ 10 員ヘテロアリアルを指す。「 $-O-5 \sim 10$ 員ヘテロアリアル」という用語は、 $-L^2-X^1$ - または L^3-X^2 - を指し、式中、 L^2 、 L^3 は $-O-$ であり、 X^1 、 X^2 は 5 ~ 10 員ヘテロアリアルであることから、 $-O-$ 基を介してその隣接する基に結合する 5 ~ 10 員ヘテロアリアルを指す。5 ~ 10 員ヘテロアリアル基は、非置換であるか、または、 $C_1 \sim 4$ アルキル（メチル、エチル、*t*-ブチルなど）、フッ素化 $C_1 \sim 4$ アルキル（ $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)F_2$ など）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ（メトキシ、エトキシなど）、フッ素化 $C_1 \sim 4$ アルコキシ（ $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ など）、 CN 、 $-N(Me)_2$ 、ハロゲン（ F 、 Cl もしくは Br など、例えば、 F または Cl など）で置換され得る。いくつかの実施形態では、5 ~ 10 員ヘテロアリアル基は、非置換であるか、または $C_1 \sim 4$ アルキル（メチル、エチル、*t*-ブチルなど）、フッ素化 $C_1 \sim 4$ アルキル（ $-CF_3$ など）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ（メトキシ、エトキシなど）、ハロゲン（ F または Cl など）で置換され得る。

10

【0049】

X^1 についてのいくつかの実施形態では、5 ~ 10 員のヘテロアリアルは、 C 、 N 、及び S から選択される 5 個の環原子を有し、 N 原子及び S 原子の数は互いに独立して 0 または 1、例えば 1 である全芳香族環系か、または C 及び N から選択される 6 個の環原子を有し、 N 原子の数は 1 または 2 である全芳香族環系か、または C 、 N 及び O から選択される 9 または 10 個の環原子を有し、 O 原子は 1 または 2 であり、 N 原子の数は 1 である部分芳香族環系を指す。 X^1 についてのいくつかの実施形態では、5 ~ 10 員ヘテロアリアルは、イソチアゾール、フェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノピリジンを指す。

20

30

【0050】

X^2 についてのいくつかの実施形態では、5 ~ 10 員のヘテロアリアルは、 C 及び N から選択される 6 個の環原子を有する全芳香族環系を指し、 N 原子の数は 1 など 1 または 2 である。 X^2 についてのいくつかの実施形態では、5 ~ 10 員のヘテロアリアルとは、ピリジニルを指す。

【0051】

「 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル」という用語は、3、4、5、6、7、または 8 個の炭素を含む、非芳香族、すなわち飽和または部分的に不飽和のアルキル環系、例えば単環、縮合二環、架橋二環またはスピロ二環を指す。「 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル」という用語は、3、4、5、または 6 個の炭素を含む、非芳香族、すなわち飽和または部分的に不飽和のアルキル環系、例えば単環、縮合二環、架橋二環またはスピロ二環を指す。「 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル」の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの単環、ビスクロ[1.1.1]ペンチル、ビスクロ[2.1.1]ヘキシルなどの架橋二環、ビスクロ[3.1.0]ヘキシルなどの縮合二環が挙げられる。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基は、非置換であるか、または、 $C_1 \sim 4$ アルキル（メチル、エチル、*t*-ブチルなど）、フッ素化 $C_1 \sim 4$ アルキル（ $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)F_2$ など）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ（メトキシ、エトキシなど）、フッ素化 $C_1 \sim 4$ アルコキシ（ $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ など）、 CN 、 $-N(Me)_2$ 、ハロゲン（ F 、 Cl もしくは Br など、例えば、 F または Cl など）で置換され得る。いくつかの実施形態では、 $C_3 \sim 6$ シ

40

50

クロアルキル基は非置換であってもよく、または例えば1つまたは複数の C_{1-4} アルキル、例えばメチル及びハロゲン、例えばFによって置換されていてもよい。用語「 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル」は、 $-L^2-X^1-$ または L^3-X^2- を指し、式中、 L^2 、 L^3 は C_{1-4} アルキル基であり、 X^1 、 X^2 は本明細書で定義される C_{3-6} シクロアルキルであり、本明細書で定義される C_{1-6} アルキル基を介してその隣接する基に結合している C_{3-6} シクロアルキルを指す。「 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル」という用語は、 $-L^2-X^1-$ または L^3-X^2- を指し、式中、 L^2 、 L^3 は $-O-$ であり、 X^1 、 X^2 は本明細書で定義される C_{3-6} シクロアルキルであり、 $-O-$ を介して隣接する基に結合している C_{3-6} シクロアルキルを指す。「 $-C_{1-4}$ アルコキシ- C_{3-6} シクロアルキル」という用語は、 $-L^2-X^1-$ または L^3-X^2- を指し、式中、 L^2 、 L^3 は C_{1-4} アルコキシ基であり、 X^1 、 X^2 は本明細書で定義される C_{3-6} シクロアルキルであり、本明細書で定義される C_{1-6} アルコキシ基を介して隣接する基に結合している C_{3-6} シクロアルキルを指す。 X^1 についてのいくつかの実施形態では、 C_{3-6} シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルを指す。 X^2 についてのいくつかの実施形態では、 C_{3-6} シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチルを指す。

10

【0052】

「4～8員ヘテロシクロアルキル」という用語は、非芳香族、すなわち4、5、6、7または8個の環原子（そのうちの少なくとも1個はヘテロ原子である）を有する飽和または部分不飽和の環系を指し、その環原子はC、N、及びOなど、C、N、O、及びSから選択され、N原子の数は0、1または2であり、O原子及びS原子の数はそれぞれ0、1または2である。いくつかの実施形態では、「4～8員ヘテロシクロアルキル」という用語は、飽和または部分不飽和の単環、縮合二環、架橋二環またはスピロ二環を含む。いくつかの実施形態では、「4～8員ヘテロシクロアルキル」という用語は、完全に飽和または部分的に不飽和の単環及び架橋二環を含む。4～8員ヘテロシクロアルキル基の例としては、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,4-オキサチアニル、1,4-ジチアニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、モルホリニル、アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルなどが挙げられる。4～8員ヘテロシクロアルキル基は、非置換であるか、または、 C_{1-4} アルキル（メチル、エチルなど）、 C_{1-4} アルコキシ（メトキシ、エトキシなど）、ハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）で置換され得る。

20

30

【0053】

いくつかの実施形態では、基 X^1 を表す4～8員ヘテロシクロアルキルは、5または6個の環原子を有する非芳香族環系であり、その少なくとも1つはN及びOから選択されるヘテロ原子であり、N原子の数は1または2であり、Oの数は0、1、または2であり、例えば、ピペリジンなどの1または2個のN原子を有する非芳香族6員環系である。いくつかの実施形態では、カルバメート形態のN原子と一緒に基 X^1 により形成される4～8員ヘテロシクロアルキルは、5または6個の環原子を有する非芳香族環系であり、そのうちの少なくとも1つはN及びOから選択されるヘテロ原子であり、N原子の数は1または2であり、Oの数は0、1または2であり、例えば、1または2のN原子を含む5または6個の環原子を有する非芳香族環系である。例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、 X^2 を表す4～8員ヘテロシクロアルキルは、4、5、6、7または8個の環原子を有する非芳香族環系であり、その少なくとも1つはN及びOから選択されるヘテロ原子であり、Nの数は1または2であり、Oの数は0、1または2である。いくつかの実施形態では、4～8員ヘテロシクロアルキルには、4員ヘテロシクロアルキル（N及びOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を有し、N原子の数が1または2であり、Oの

40

50

数は0または1であり、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、非置換であるか、または、例えば、メチルなどのC₁~4アルキルで置換される)；5員ヘテロシクロアルキル(1個または2個のN原子を有し、例えば、ピロリジニル、非置換であるか、または例えばメチルなどの1個以上のC₁~4アルキルによって置換される)；6員ヘテロシクロアルキル(モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ジオキサニルなどのN及びO原子を有し、非置換であるか、または1つまたは複数のC₁~4アルキル(メチルなど)、ハロゲン、例えばFによって置換される)；2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、1,4-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル、3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イルなどの1個のN-及び1個のO-原子などのN及びO-原子を有する7員ヘテロシクロアルキル；8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルなどの、1個のN-及び1個のO-原子などのN及びO-原子を有する8員ヘテロシクロアルキルが挙げられる。

10

【0054】

「C₁~4アルキル4~8員ヘテロシクロアルキル」という用語は、-L²-X¹-またはL³-X²-を指し、式中、L²、L³はC₁~4アルキルであり、X¹、X²は本明細書で定義される4~8員ヘテロシクロアルキルである。したがって、4~8員ヘテロシクロアルキルは、定義されたC₁~4アルキル基を介して隣接する基に結合している。いくつかの実施形態では、アルキルは、-(CH₂)-(4~8員ヘテロシクロアルキル)をもたらすC₁、または-(CH₂)₂-(4~8員ヘテロシクロアルキル)をもたらすC₂、または-(CH₂)₃-(4~8員ヘテロシクロアルキル)をもたらすC₃、または、-(CH₂)₄-(4~8員ヘテロシクロアルキル)をもたらすC₄であり得る。例としては、-(CH₂)-モルホリニル、-(CH₂)₂-モルホリニル、-(CH₂)₃-モルホリニル、-(CH₂)₄-モルホリニル、-(CH₂)-ピペラジニル、-(CH₂)₂-N-メチル-ピペラジニル、-(CH₂)₃-ピペラジニル、または-(CH₂)₄-ピペラジニルが挙げられる。

20

【0055】

「-C₁~4アルコキシ4~8員ヘテロシクロアルキル」という用語は、-L²-X¹-またはL³-X²-を指し、式中、L²、L³はC₁~4アルコキシであり、X¹、X²は本明細書で定義される4~8員ヘテロシクロアルキルである。したがって、4~8員ヘテロシクロアルキルは、本明細書で定義されるC₁~4アルコキシ基を介してその隣接する基に結合している。いくつかの実施形態では、C₁~4アルコキシは、-(O-CH₂)-(4~8員ヘテロシクロアルキル)をもたらすC₁、または-(O-CH₂)₂-(4~8員ヘテロシクロアルキル)をもたらすC₂、または、-(O-CH₂)₃-(4~8員ヘテロシクロアルキル)をもたらすC₃であり得る。例としては、-(O-CH₂)-(N-モルホリニル)、-(O-CH₂)₂-(N-モルホリニル)が挙げられる。

30

【0056】

「-O-(4~8員ヘテロシクロアルキル)」という用語は、-L²-X¹-またはL³-X²-を指し、式中、L²、L³は-O-であり、X¹、X²は本明細書で定義される4~8員ヘテロシクロアルキルである。したがって、4~8員ヘテロシクロアルキルは、-O-原子を介して隣接する基に結合する。例としては、-O-モルホリニル、-O-ピペラジニル、-O-ピロリジニルなどが挙げられる。

40

【0057】

本明細書で使用される用語「ハロゲン」または「hal」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、例えばフルオロ、クロロまたはブロモ、例えばフルオロまたはクロロであり得る。

【0058】

「C₁~4アルキル」及び「C₁~6アルキル」という用語は、完全に飽和した分岐または非分岐の炭化水素部分を指し、それぞれが1、2、3または4個及び1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する。アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert

50

- ブチル、n - ペンチル、イソ - ペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、イソ - ヘキシルまたはネオヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0059】

「C₁~6ヘテロアルキル」という用語は、少なくとも1つの炭素原子がN、O、またはSなど、例えば、N、Oなどのヘテロ原子で置換されている、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する定義のアルキルを指す。ヘテロ原子は、1つまたは2つのC₁~6アルキルでさらに置換されてもよいことが理解される。例としては、-(CH₂)₂-O-Me、-(CH₂)₃-O-Me、-(CH₂)₂-O-CH₂Me、-(CH₂)₂-NMe₂、-(CH₂)-NMe₂、-(CH₂)₂-NEt₂、-(CH₂)-NEt₂などが挙げられる。

10

【0060】

「C₁~4アルキルアミノ」という用語は、完全に飽和した分枝または非分枝のC₁~4アルキルを指し、これは、少なくとも1つ、例えば1つだけのアミノ基、アルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基、例えばNH₂、HN(C₁~4アルキル)またはN(C₁~4アルキル)₂で置換されている。したがって、C₁~4アルキルアミノは、C₁~4アルキルアミノ、C₁~4アルキル-(C₁~4アルキル)アミノ、C₁~4アルキル-(C₁~4ジアルキル)アミノを指す。例としては、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、アミノメチル、ジメチルアミノエチル、アミノエチル、メチルアミノエチル、n - プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n - ブチルアミノ、sec - ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert - ブチルアミノが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0061】

「C₁~4アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して分子の残りの部分、特にメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソ - ブトキシ、及びt - ブトキシに結合した非置換または置換のアルキル鎖を指す。

【0062】

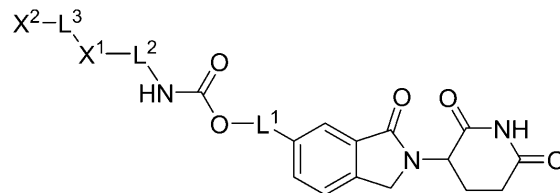
本出願全体に与えられた定義に基づいて、当業者はどの組み合わせが合成的に実現可能で現実的であるかを知っており、例えば、典型的には、互いに直接結合したいくつかのヘテロ原子につながる基の組み合わせ、例えば、-O-O-は企図されていないが、合成的に実現可能な組み合わせである、イソチアゾールの-S-N=などが企図される。

【0063】

30

第1の態様では、本開示は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を提供し：

【化13】



I

40

式中、

X¹は、直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、C₃~8シクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員のヘテロアリール、4~8員のヘテロシクロアルキルであり、X²は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖のC₁~6アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-CHF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、C₁~6アルキルアミノ、-CN、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-OC(O)-C₁~6アルキル、-OC(O)-C₁~4

50

アルキルアミノ、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、 $-CH_2F$ 、 $-N(H)C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $C(OH)(CF_3)$ のうちの1つまたは複数で置換されている；

または X^1 は、カルバメートのN原子と一緒に4～8員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されており、

X^2 は、H、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリーール、5～10員ヘテロアリーール、4～8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び C_{1-4} アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、

L^1 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、

L^2 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、

L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-O-$ 、または $-C_{1-4}$ アルコキシであり、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルは非置換であるか、または1つまたは複数のハロゲンで置換されている。

【0064】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリーール、5～10員のヘテロアリーール、4～8員のヘテロシクロアルキルであり、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖状もしくは分岐状の C_{1-6} アルキル、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-4}$ アルキルアミノ、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アルコキシ、及び C_{1-4} アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている、

または X^1 は、カルバメートのN原子と一緒に4～8員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されており、

X^2 は、H、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリーール、5～10員ヘテロアリーール、4～8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び C_{1-4} アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、

L^1 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、

L^2 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、

L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-O-$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシである。

10

20

30

40

50

【0065】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルである。式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2-$ または $-CH(CH_3)-$ などの直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルである。

【0066】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合である。式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は直鎖または分岐鎖 C_{1-4} アルキルなどの直鎖または分岐鎖 C_{1-6} アルキル、例えば $-CH_2-$ または $-CH(CH_3)-$ である。

【0067】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、共有結合である。いくつかの実施形態では、 L^3 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルである。式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-O-$ である。式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ などの直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルコキシである。

10

【0068】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合である。式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は $-CH_2-$ である。式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は $-CH(CH_2)-$ である。

【0069】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 L^3 は共有結合である。式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 L^3 は $-CH_2-$ である。式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 L^3 は $-O-$ である。式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 L^3 は $-O-CH_2-$ である。式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ である。

20

【0070】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5~10員のヘテロアリール、5~6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に5~6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0071】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5~10員のヘテロアリール、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

40

【0072】

50

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ビスクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか；または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒に becoming ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、または C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 0 7 3 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ビスクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒に becoming ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 0 7 4 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 は、H、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 0 7 5 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 は、H、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン (例えば、F) のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 0 7 6 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ

ニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NMe_2 及びハロゲン、例えば F のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 0 7 7 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル - C_6 アリール、フルオロ - C_6 アリール、メトキシ - C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ペリジニル、N - メチルペリジニル、メチル - ペリジニル、ジフルオロ - ペリジニル、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、
10
ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

【 0 0 7 8 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキルであり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、
20
 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 0 7 9 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
30
 $-C_{6-10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、6 員ヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 0 8 0 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、
40
シクロペンチル、シクロヘキシル、ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、
50
 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシ

シのうちの1つまたは複数で置換されているか；または X^1 はカルバメートのN原子と一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(C1、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、またはC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0081】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキルであり、X¹は直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹は非置換であるか、またはハロゲン(C1、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

20

【0082】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH₂-であり、X¹は直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリール、5~10員のヘテロアリール、5~6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、X¹はカルバメートのN原子と一緒になって5~6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0083】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH₂-であり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリール、5~10員のヘテロアリール、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、X¹はカルバメートのN原子と一緒になって6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

40

【0084】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH₂-であり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、

50

フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒になってピロリジニル、10
 ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4
 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0085】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は - CH₂ - であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1.1.1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、10
 フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、
 - OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。 30

【0086】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は - CH(CH₃) - であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒になって5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。 40

【0087】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は - CH(CH₃) - であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 50

1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあって6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0088】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ビシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、または C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

20

【0089】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ビシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

40

【0090】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^1 はフェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖もしくは分岐鎖 $-C_{1-4}$ アルキル(メチルなど)、フッ素化 C_{1-4} アルコキシ($-OCF_3$ など)のうちの1つまたは複数で置換されている。

【0091】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5~10員のヘテロアリール、5~6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルア

50

ミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあって5～6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0092】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_6 \sim 10$ アリール、5～10員のヘテロアリール、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあって6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0093】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、または $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

30

【0094】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐

40

50

鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 0 9 5 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルであり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか；または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に
10 一緒になって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 0 9 6 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキルであり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、6 員ヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アル
20 キル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか；または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に
一緒になって 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されて
いる。

【 0 0 9 7 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルであり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F
3、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか；または X¹ はカルバメートの N 原子と一
40 緒になってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 0 9 8 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルであり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、
50

ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0099】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は - CH₂ - であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0100】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は - CH₂ - であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0101】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は - CH₂ - であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ビシクロ [1.1.1] ペンチル、ペリリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ペリリジニル、モルホリニル、ペラジニル、N - メチルペラジニルを形成し、こ

40

50

れは非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0102】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は - C H₂ - であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

20

【0103】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は - C H₂ - であり、X¹ は、フェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、好ましくは非置換であるか、または - O M e で置換されている。

【0104】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は - C H (C H₃) - であり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒になって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

30

【0105】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は - C H (C H₃) - であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒になって 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

40

【0106】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は - C H (C H₃) - であり、X¹ は、

50

直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピペリジニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に becoming ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0107】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は - CH(CH₃) - であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に becoming ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

30

【0108】

式 II の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は H であり、L² は - CH(CH₃) - であり、X¹ はフェニルである。

【0109】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L¹ は - CH₂ - であり、L² は共有結合であり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に becoming 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

40

【0110】

50

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、 $5-10$ 員のヘテロアリール、 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

【0111】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、 N -メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、または C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

20

30

【0112】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

40

【0113】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、 $5-10$ 員ヘテロアリール、 $5-6$ 員ヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは

50

は分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか；または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 1 1 4 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L¹ は - C H₂ - であり、L² は直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルであり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、6 員ヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか；または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 1 1 5 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L¹ は - C H₂ - であり、L² は直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルであり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか；または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 1 1 6 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、L¹ は - C H₂ - であり、L² は直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルであり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の -

10

20

30

40

50

C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0117】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH₂-であり、L²は-CH₂-であり、X¹は直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリアル、5~10員のヘテロアリアル、5~6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、X¹はカルバメートのN原子と一緒にあって5~6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0118】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH₂-であり、L²は-CH₂-であり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリアル、5~10員のヘテロアリアル、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、X¹はカルバメートのN原子と一緒にあって6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

30

【0119】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH₂-であり、L²は-CH₂-であり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、またはC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

40

【0120】

50

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ビスクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl, F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

【 0 1 2 1 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^1 は、フェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、好ましくは非置換であるか、または $-OMe$ で置換されている。

20

【 0 1 2 2 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

30

【 0 1 2 3 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

40

【 0 1 2 4 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ビスクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピ

50

リジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピベリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0125】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は - CH₂ - であり、 L^2 は - CH (CH₃) - であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1.1.1] ペンチル、ピベリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピベリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

30

【0126】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は - CH₂ - であり、 L^2 は - CH (CH₃) - であり、 X^1 はフェニルである。

【0127】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は - CH (CH₃) - であり、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

40

【0128】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は - CH (CH₃) - であり、 L^2 は共

50

有結合であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-C_{6\sim 10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_{1\sim 4}$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_{1\sim 4}$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0129】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH(CH_3)-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及び $C_{1\sim 4}$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、または $C_{1\sim 4}$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0130】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH(CH_3)-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_{1\sim 4}$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_{1\sim 4}$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0131】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH(CH_3)-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 X^1 はフェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖もしくは分岐鎖 $-C_{1\sim 4}$ アルキル(メチルなど)、フッ素化 $C_{1\sim 4}$ ア

10

20

30

40

50

ルコキシ(-OCF₃など)のうちの1つまたは複数で置換されている。

【0132】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH(CH₃)-であり、L²は直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキルであり、X¹は直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、5~6員ヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、X¹はカルバメートのN原子と一緒に5~6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0133】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH(CH₃)-であり、L²は直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキルであり、X¹は直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、6員ヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、X¹はカルバメートのN原子と一緒に6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0134】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH(CH₃)-であり、L²は直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキルであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、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、ビスシクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；またはX¹はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、ペラジニル、N-メチルペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、またはC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

40

【0135】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH(CH₃)-であり、L²は直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキルであり、X¹は直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、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、ビスシクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル

50

ル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、CN、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、CN、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0136】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は - $CH(CH_3)$ - であり、 L^2 は - CH_2 - であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の - C_{1-6} アルキル、- C_{3-6} シクロアルキル、- C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、- CN、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあって5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、- CN、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0137】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は - $CH(CH_3)$ - であり、 L^2 は - CH_2 - であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C_{1-6} アルキル、- C_{3-6} シクロアルキル、- C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、CN、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあって6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、CN、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0138】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は - $CH(CH_3)$ - であり、 L^2 は - CH_2 - であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C_{1-6} アルキル、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、ピシクロ [1.1.1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、- CN、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN

40

50

原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(C1、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、またはC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0139】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH(CH₃)-であり、L²は-CH₂-であり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹は非置換であるか、またはハロゲン(C1、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

20

【0140】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH(CH₃)-であり、L²は-CH(CH₃)-であり、X¹は直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリアル、5~10員のヘテロアリアル、5~6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒に5~6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0141】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH(CH₃)-であり、L²は-CH(CH₃)-であり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリアル、5~10員のヘテロアリアル、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒に6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

40

【0142】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH(CH₃)-であり、L²は-CH(CH₃)-であり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、シクロプロ

50

ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(C1、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁-4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁-6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁-4アルキルヒドロキシ、及びC₁-4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(C1、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁-4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁-6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁-4アルキルヒドロキシ、またはC₁-4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0143】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は-CH(CH₃)-であり、 L^2 は-CH(CH₃)-であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の-C₁-6アルキル、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、ビスクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(C1、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁-4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁-4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁-4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁-4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0144】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合であり、 X^2 はH、C₃-6シクロアルキル、C₆アリール、5-6員ヘテロアリール、4-8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖C₁-6アルキル、-C₁-4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁-4アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0145】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合であり、 X^2 は、H、C₃-6シクロアルキル、C₆アリール、6員ヘテロアリール、4-8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖C₁-4アルキル、-C₁-4アルコキシ、NH₂、NMe₂、及びハロゲン(例えば、F)のうちの1つまたは複数で置換されている。

【0146】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モ

ルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0147】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル - C_6 アリール、フルオロ - C_6 アリール、メトキシ - C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ペペリジニル、N - メチルペペリジニル、メチル - ペペリジニル、ジフルオロ - ペペリジニル、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

10

【0148】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^2 は H、 C_3-6 シクロアルキル、 C_6 アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0149】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^2 は、H、 C_3-6 シクロアルキル、 C_6 アリール、6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン (例えば、F) のうちの1つまたは複数で置換されている。

【0150】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^2 は C_6 アリールであり、これは非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されており、例えば、非置換であるか、または $-OMe$ で置換されている。

30

【0151】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^2 は H、 C_3-6 シクロアルキル、 C_6 アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

40

【0152】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^2 は、H、 C_3-6 シクロアルキル、 C_6 アリール、6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン (例えば、F) のうちの1つまたは複数で置換されている。

【0153】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^2 は C_6 アリールであり、これは非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキ

50

ル、 $-C_{1-4}$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されており、例えば、非置換である。

【0154】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は共有結合であり、 X^2 はH、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、5~6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0155】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は共有結合であり、 X^2 は、H、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン(例えば、F)のうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0156】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は共有結合であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0157】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は共有結合であり、 X^2 は、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキサニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、 C_6 アリール、ピリジニルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、例えば、 $-OMe$ 、 NMe_2 及びハロゲン、例えばFのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0158】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は共有結合であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキサニル、メチル-オキサニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

40

【0159】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は共有結合であり、 X^2 はシクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、 NMe_2 -アゼチジニル、オキサニル、メチル-オキサニル、ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、Me-ピペリジニル、ジ-F-ピペリジニル、N-Me-ピペラジニル、モルホリニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、 C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニルである。

【0160】

50

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル（ $-CH_2-$ など）であり、 X^2 は H 、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0161】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル（ $-CH_2-$ など）であり、 X^2 は、 H 、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン（例えば、 F ）のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

【0162】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル（ $-CH_2-$ など）であり、 X^2 は、 H 、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

20

【0163】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル（ $-CH_2-$ など）であり、 X^2 は、 H 、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル - C_6 アリール、フルオロ - C_6 アリール、メトキシ - C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、 N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、 N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、 N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、 N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、 N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

30

【0164】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル（ $-CH_2-$ など）であり、 X^2 は、モルホリニル、 N - メチル - モルホリニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

【0165】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-$ であり、 X^2 は H 、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

40

【0166】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-$ であり、 X^2 は、 H 、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン（例えば、 F ）のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

50

【0167】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O-であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0168】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O-であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

10

【0169】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O-であり、 X^2 はシクロプロピル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニルである。

20

【0170】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O- CH_2 -であり、 X^2 はH、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、5~6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0171】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O- CH_2 -であり、 X^2 は、H、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン(例えば、F)のうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0172】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O- CH_2 -であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

40

【0173】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O- CH_2 -であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキセタ

50

ニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

【 0 1 7 4 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-$ であり、 X^2 はピロリジニル、N - メチル - ピロリジニルである。

【 0 1 7 5 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は H、 C_3-6 シクロアルキル、 C_6 アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_1-6 アルキル、 $-C_1-4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1-4$ アルキルヒドロキシのうちの一つまたは複数で置換されている。

10

【 0 1 7 6 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、H、 C_3-6 シクロアルキル、 C_6 アリール、6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_1-4 アルキル、 $-C_1-4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン（例えば、F）のうちの一つまたは複数で置換されている。

20

【 0 1 7 7 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_1-4 アルキル、 $-C_1-4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの一つまたは複数で置換されている。

【 0 1 7 8 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル - C_6 アリール、フルオロ - C_6 アリール、メトキシ - C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ペリジニル、N - メチルペリジニル、メチル - ペリジニル、ジフルオロ - ペリジニル、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

30

【 0 1 7 9 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 はモルホリニルである。

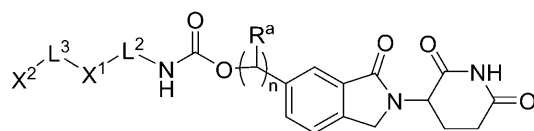
40

【 0 1 8 0 】

特定の実施形態では、式 I の化合物は、式 II の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、

50

【化 1 4】



I I

10

式中、

X^1 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $5-10$ 員のヘテロアリール、 $4-8$ 員のヘテロシクロアルキルであり、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖状もしくは分枝状の C_{1-6} アルキル、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-4}$ アルキルアミノ、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アルコキシ、及び C_{1-4} アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている、

20

または X^1 は、カルバメートの N 原子と一緒に $4-8$ 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、

X^2 は、 H 、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $5-10$ 員ヘテロアリール、 $4-8$ 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び C_{1-4} アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、

30

L^2 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルであり、 L^3 は、共有結合、直鎖状または分岐鎖状の C_{1-6} アルキル、 $-O-$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシであり、

R^a は、 H 、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル（メチルまたはエチルなど）であり、 n は、 1 または 2 である。

【0181】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H である。式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルなどの直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルである。

40

【0182】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 である。

【0183】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合である。式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキルである。式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ または $-CH(CH_3)-$ などの直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルである。

【0184】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、共有結合である。式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルである。式 I

50

Iの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-O-$ である。いくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $O-CH_2-CH_2-CH_2-$ などの直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルコキシである。

【0185】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合である。式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ である。

【0186】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 L^3 は共有結合である。式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 L^3 は $-CH_2-$ である。式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 L^3 は $-O-$ である。式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 L^2 は共有結合であり、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ である。

10

【0187】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5~10員のヘテロアリール、5~6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に5~6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0188】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5~10員のヘテロアリール、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0189】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキ

40

50

ルヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、または $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0190】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、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、ビシクロ [1.1.1] ペンチル、ピペリジニル、1,3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2 - ジフルオロ - 1,3 - ベンゾジオキサニル、2,3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフリル、3,3 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフリル、2,3 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

20

【0191】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 は、H、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

30

【0192】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 は、H、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン (例えば、F) のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0193】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

40

【0194】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル - C_6 アリール、フルオロ - C_6 アリール、メトキシ - C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル

50

、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

【 0 1 9 5 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は H であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうち 1 つまたは複数で置換されているか；または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうち 1 つまたは複数で置換されている。

10

【 0 1 9 6 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は H であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうち 1 つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうち 1 つまたは複数で置換されている。

20

【 0 1 9 7 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は H であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうち 1 つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうち 1 つまたは複数で置換されている。

30

40

【 0 1 9 8 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は H であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピ

50

リダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0199】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a は $-CH_3$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C_{1-6} アルキル、- C_{3-6} シクロアルキル、- C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあって5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0200】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a は $-CH_3$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C_{1-6} アルキル、- C_{3-6} シクロアルキル、- C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあって6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0201】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a は $-CH_3$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C_{1-6} アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ペペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、ペペラジニル、N - メチルペペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖

40

50

の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0202】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は - CH₃ であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

20

【0203】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は - CH₃ - であり、X¹ はフェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖もしくは分岐鎖 - C₁ ~ 4 アルキル (メチルなど)、フッ素化 C₁ ~ 4 アルコキシ (- OCF₃ など) のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0204】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は共有結合であり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

30

【0205】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は共有結合であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

40

【0206】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は共有結合であり、X¹ は直鎖または

50

分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C₁、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、
 - O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N
 、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (C₁、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、
 - O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されている。

10

【 0 2 0 7 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は共有結合であり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C₁、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、
 - O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒になってピロリジニル、ピペリ
 ジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N
 、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されている。

20

30

【 0 2 0 8 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキルであり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、
 - C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、
 - O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されているか；または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒になって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、
 - O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されている。

40

【 0 2 0 9 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキルであり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、
 - C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、6 員ヘテロシクロアルキルであり

50

、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0210】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C_{1-6} アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、または C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0211】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の - C_{1-6} アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0212】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の - C_{1-6} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5~10員のヘテロアリール、5~6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのう

ちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に
なって5～6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、
直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、
 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換さ
れている。

【0213】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^1 は、直鎖ま
たは分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5
～10員のヘテロアリール、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換
であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、
 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つま
たは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒になって6員
のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または
分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、
及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0214】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^1 は、直鎖ま
たは分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル
、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジ
ニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒ
ドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-
ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジ
メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラ
ン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(
 Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、
 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは
複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒になってピロリジニ
ル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、こ
れは非置換であるか、またはハロゲン(Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$
アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、また
は C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

30

【0215】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^1 は、直鎖ま
たは分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル
、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジ
ニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒ
ドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-
ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジ
メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラ
ン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(
 Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、
 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で
置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒になってピロリジニル、ピ
ペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖また
は分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、

40

50

CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0216】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、L²は-CH₂-であり、X¹は、フェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されており、好ましくは-O Meである。

【0217】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、L²は-CH(CH₃)-であり、X¹は直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリール、5~10員のヘテロアリール、5~6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、X¹はカルバメートのN原子と一緒に5~6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0218】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、L²は-CH(CH₃)-であり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリール、5~10員のヘテロアリール、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、X¹はカルバメートのN原子と一緒に6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0219】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、L²は-CH(CH₃)-であり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、またはC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

40

【0220】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、L²は-CH(CH₃)-であり、X¹は

50

、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

【 0 2 2 1 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、L² は - C H (C H₃) - であり、X¹ はフェニルである。

【 0 2 2 2 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は H であり、L² は共有結合であり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒になって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

20

30

【 0 2 2 3 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は H であり、L² は共有結合であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒になって 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

40

【 0 2 2 4 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は H であり、L² は共有結合であり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピ

50

リジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

【0225】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は H であり、L² は共有結合であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ペペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

20

【0226】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は H であり、L² は直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルであり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

30

40

【0227】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は H であり、L² は直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルであり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、6 員ヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN 及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF

50

3、 CHF_2 、 CMeF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0228】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a はHであり、 L^2 は直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-\text{CN}$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-\text{CN}$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、または C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

20

【0229】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a はHであり、 L^2 は直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{OCF}_3$ 、 OCHF_2 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0230】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a はHであり、 L^2 は $-\text{CH}_2-$ であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{6-10}$ アリール、5~10員のヘテロアリール、5~6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-\text{CN}$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に5~6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 C_{1-6} アル

40

50

キルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0231】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a はHであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_6 \sim 10$ アリアル、5~10員のヘテロアリアル、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0232】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a はHであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、または $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

30

【0233】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a はHであり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

40

50

【0234】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は H であり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^1 は、フェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、好ましくは非置換であるか、または $-OMe$ で置換されている。

【0235】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は H であり、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒に 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

【0236】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は H であり、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒に 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

20

【0237】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は H であり、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、または C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

30

40

【0238】

50

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は H であり、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ビスクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

【0239】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は H であり、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^1 はフェニルである。

【0240】

20

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は $-CH_3$ であり、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5~10 員のヘテロアリール、5~6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって 5~6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

30

【0241】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は $-CH_3$ であり、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5~10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

40

【0242】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は $-CH_3$ であり、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ビスクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベ

50

ンゾフリル、3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C 1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C 1 ~ 4 アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、C 1 ~ 6 アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、C 1 ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C 1 ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (C 1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C 1 ~ 4 アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、C 1 ~ 6 アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、C 1 ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C 1 ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

【 0 2 4 3 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、 R^a は - CH_3 であり、 L^2 は共有結合であり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の - C 1 ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1 , 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキサソリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C 1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C 1 ~ 4 アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C 1 ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C 1 ~ 4 アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C 1 ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

20

30

【 0 2 4 4 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、 R^a は - CH_3 であり、 L^2 は共有結合であり、 X^1 はフェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖 - C 1 ~ 4 アルキル、及び C 1 ~ 4 アルコキシ、フッ素化 C 1 ~ 4 アルキル (- CF_3 など) のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 2 4 5 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、 R^a は - CH_3 であり、 L^2 は直鎖または分岐鎖の C 1 ~ 4 アルキルであり、 X^1 は直鎖または分岐鎖の - C 1 ~ 6 アルキル、- C 3 ~ 6 シクロアルキル、- C 6 ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C 1 ~ 4 アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、C 1 ~ 6 アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、C 1 ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C 1 ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C 1 ~ 4 アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、C 1 ~ 6 アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、C 1 ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C 1 ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

40

【 0 2 4 6 】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、 R^a は - CH_3 であり、 L^2

50

² は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキルであり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリーール、6 員ヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN 及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にあって 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0247】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は - CH₃ であり、L² は直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルであり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ビシクロ [1.1.1] ペンチル、ペペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインドニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、ペペラジニル、N-メチルペペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0248】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は - CH₃ であり、L² は直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルであり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ビシクロ [1.1.1] ペンチル、ペペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインドニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0249】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は - CH₃ であり、L² は - CH₂ - であり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリーール、5 ~ 6 員のヘテロシク

10

20

30

40

50

ロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に5～6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0250】

10

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a は $-CH_3$ であり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0251】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a は $-CH_3$ であり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、 N -メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、または C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

40

【0252】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a は $-CH_3$ であり、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X

50

¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁~4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁~4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁~4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁~4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されている。

【0253】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は -CH₃ であり、L² は -CH(CH₃)- であり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁~6 アルキル、- C₃~6 シクロアルキル、- C₆~10 アリール、5~10 員のヘテロアリール、5~6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁~4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6 アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4 アルキルヒドロキシ、及び C₁~4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に 5~6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁~4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6 アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4 アルキルヒドロキシ、及び C₁~4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されている。

10

20

【0254】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は -CH₃ であり、L² は -CH(CH₃)- であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁~6 アルキル、- C₃~6 シクロアルキル、- C₆~10 アリール、5~10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁~4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁~4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁~4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁~4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されている。

30

【0255】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、n は 1 であり、R^a は -CH₃ であり、L² は -CH(CH₃)- であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁~6 アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁~4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6 アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4 アルキルヒドロキシ、及び C₁~4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁~4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6 アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4 アルキルヒドロキシ、または C₁~4 アルコキシのうちの一つまた

40

50

は複数で置換されている。

【0256】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は $-CH_3$ であり、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

【0257】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は共有結合であり、 X^2 は H、 C_3-6 シクロアルキル、 C_6 アリール、5~6 員ヘテロアリール、4~8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

20

【0258】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は共有結合であり、 X^2 は、H、 C_3-6 シクロアルキル、 C_6 アリール、6 員ヘテロアリール、4~8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン (例えば、F) のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

30

【0259】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は共有結合であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、 C_6 アリール、ピリジニルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、例えば、 $-OMe$ 、 NMe_2 及びハロゲン、例えば F のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

40

【0260】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は共有結合であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

50

【0261】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は共有結合であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、 NMe_2 - アゼチジニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、 Me - ピペリジニル、ジ - F - ピペリジニル、 $N - Me$ - ピペラジニル、モルホリニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル、 C_6 アリール、メトキシ - C_6 アリール、ピリジニルである。

【0262】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル (- CH_2 - など) であり、 X^2 は H、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、- C_{1-4} アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、- $O - (CH_2)_2 - OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び - C_{1-4} アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

【0263】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル (- CH_2 - など) であり、 X^2 は、H、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン (例えば、F) のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

20

【0264】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル (- CH_2 - など) であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

30

【0265】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル (- CH_2 - など) であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル - C_6 アリール、フルオロ - C_6 アリール、メトキシ - C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、 N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、 N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、 N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、 N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、 N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

40

【0266】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル (- CH_2 - など) であり、 X^2 は、モルホリニル、 N - メチル - モルホリニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

【0267】

式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は - O - であり、 X^2 は H、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、- C

50

$1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-$ (CH_2) $_2$ - OMe 、 OCF_3 、 OCHF_2 、及び $-\text{C}_{1 \sim 4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0268】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-\text{O}-$ であり、 X^2 は、 H 、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、6員ヘテロアリール、4～8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-\text{C}_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン（例えば、 F ）のうちの1つまたは複数で置換されている。

【0269】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-\text{O}-$ であり、 X^2 は、 H 、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-\text{C}_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0270】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-\text{O}-$ であり、 X^2 は、 H 、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、 N -メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、 N -メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、 N -メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、 N -メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、 N -ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

【0271】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-\text{O}-$ であり、 X^2 はシクロプロピル、ピロリジニル、 N -メチル-ピロリジニルである。

【0272】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-\text{O}-\text{CH}_2-$ であり、 X^2 は H 、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、5～6員ヘテロアリール、4～8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-$ (CH_2) $_2$ - OMe 、 OCF_3 、 OCHF_2 、及び $-\text{C}_{1 \sim 4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0273】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-\text{O}-\text{CH}_2-$ であり、 X^2 は、 H 、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、6員ヘテロアリール、4～8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-\text{C}_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン（例えば、 F ）のうちの1つまたは複数で置換されている。

【0274】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-\text{O}-\text{CH}_2-$ であり、 X^2 は、 H 、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0275】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-$ であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

10

【0276】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-$ であり、 X^2 はピロリジニル、N-メチル-ピロリジニルである。

【0277】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 はH、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、5~6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0278】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、H、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン(例えば、F)のうちの1つまたは複数で置換されている。

【0279】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0280】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

40

【0281】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2

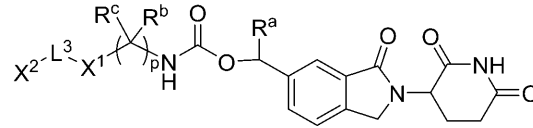
50

² はホルホリニルである。

【 0 2 8 2 】

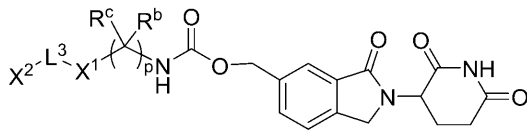
特定の実施形態では、式 I または II の化合物は、式 III (IV a または IV b など) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、

【 化 1 5 】

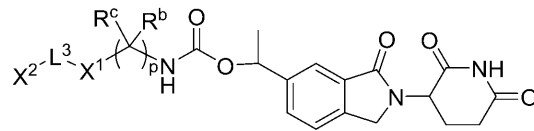


III

10



IV a



IV b

式中、

X^1 は、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員のヘテロアリール、 $4 \sim 8$ 員のヘテロシクロアルキルであり、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖状もしくは分枝状の $C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖もしくは分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC(O)-C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている；

20

または X^1 は、カルバメートの N 原子と一緒に $4 \sim 8$ 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-N(H)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、

30

X^2 は、 H 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 8$ 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、

40

L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシであり、

R^a 、 R^b 、 R^c は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル (メチルなど) であり、

p は、0 または 1 である。

【 0 2 8 3 】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H である。式 III の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルなどの直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキルである。

50

【0284】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 である。式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 である。式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b 及び R^c は H である。式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b はメチルなどの直鎖状または分岐鎖状の C₁ ~ 4 アルキルであり、R^c は H である。

【0285】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は、共有結合である。式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は、- C H₂ - などの直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキルである。式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は、- O - である。いくつかの実施形態では、L³ は、- O - C H₂ -、- O - C H (C H₂)₂ - などの直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルコキシである。

10

【0286】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか；または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にあって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

20

【0287】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にあって 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

30

【0288】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは

40

50

複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁₋₄ アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁₋₆ アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁₋₄ アルキルヒドロキシ、または C₁₋₄ アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0289】

式 III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C₁₋₆ アルキル、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、ビシクロ [1.1.1] ペンチル、ピペリジニル、1,3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2 - ジフルオロ - 1,3 - ベンゾジオキサニル、2,3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフリル、3,3 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフリル、2,3 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁₋₄ アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁₋₄ アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁₋₄ アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁₋₄ アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0290】

式 III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 は、H、C₃₋₆ シクロアルキル、C₆ アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C₁₋₆ アルキル、- C₁₋₄ アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁₋₄ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0291】

式 III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 は、H、C₃₋₆ シクロアルキル、C₆ アリール、6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C₁₋₄ アルキル、- C₁₋₄ アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン (例えば、F) のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0292】

式 II の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は - O - CH₂ - CH₂ - であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、C₆ アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C₁₋₄ アルキル、- C₁₋₄ アルコキシ、NH₂、NMe₂ 及びハロゲンのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0293】

式 III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、C₆ アリール、メチル - C₆ アリール、フルオロ - C₆ アリール、メトキシ - C₆ アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、オキセタニル

、メチル - オキサニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

【 0 2 9 4 】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びC₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、X¹はカルバメートのN原子と一緒にあって5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びC₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【 0 2 9 5 】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、X¹はカルバメートのN原子と一緒にあって6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【 0 2 9 6 】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹は非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びC₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、またはC₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

40

【 0 2 9 7 】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェ

50

ニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒に becoming ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0298】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は - CH₃ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒に becoming 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0299】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は - CH₃ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒に becoming 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0300】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は - CH₃ であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ビシクロ [1.1.1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒に becoming ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、こ

れは非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0301】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は - C H₃ であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

20

【0302】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は - C H₃ であり、X¹ はフェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖もしくは分岐鎖 - C₁ ~ 4 アルキル (メチルなど)、フッ素化 C₁ ~ 4 アルコキシ (- O C F₃ など) のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0303】

式 I I I、V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか；または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒になって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

30

【0304】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒になって 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N 及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

40

【0305】

式 I I I、I V a、または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、

50

X¹は、直鎖または分岐鎖の - C₁~₆アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の - C₁~₄アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~₆アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びC₁~₄アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の - C₁~₄アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~₆アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~₄アルキルヒドロキシ、またはC₁~₄アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0306】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、X¹は、直鎖または分岐鎖の - C₁~₆アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の - C₁~₄アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~₄アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁~₄アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~₄アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0307】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^b、R^cはHであり、X¹は直鎖または分岐鎖の - C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-C₆~₁₀アリール、5~10員のヘテロアリール、5~6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁~₄アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~₆アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びC₁~₄アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、X¹はカルバメートのN原子と一緒にあって5~6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁~₄アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~₆アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びC₁~₄アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0308】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^b、R^cはHであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の - C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロ

アルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0309】

式III、IVa、またはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b 、 R^c はHであり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、または C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0310】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b 、 R^c はHであり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0311】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b 、 R^c はHであり、 X^1 は、フェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されており、好ましくは非置換であるか、または $-OMe$ で置換されている

10

20

30

40

50

。

【0312】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は、- C H₃ であり、R^c は H であり、X¹ は直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

【0313】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は - C H₃ であり、R^c は H であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒に 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

20

【0314】

式 I I I、I V a、または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は - C H₃ であり、R^c は H であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

30

40

【0315】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は - C H₃ であり、R^c は H であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル

50

、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0316】

式 III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は -CH₃ であり、R^c は H であり、 X^1 は、フェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されており、好ましくは非置換であるか、または -OMe で置換されている。

【0317】

式 III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、 X^2 は、H、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0318】

式 III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、 X^2 は、H、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ アリール、6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C₁ ~ 4 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、及びハロゲン (例えば、F) のうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0319】

式 III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、C₆ アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル (例えば、Me)、- C₁ ~ 4 アルコキシ (例えば、-OMe)、NH₂、NMe₂ 及びハロゲン (例えば、F) のうちの1つまたは複数で置換されている。

40

【0320】

式 III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、C₆ アリール、メチル - C₆ アリール、フルオロ - C₆ アリール、メトキシ - C₆ アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3.2.1] オ

50

クタン - 3 - イルである。

【0321】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、 NMe_2 - アゼチジニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、 Me - ピペリジニル、ジ - F - ピペリジニル、 $N - Me$ - ピペラジニル、モルホリニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル、 C_6 アリール、メトキシ - C_6 アリール、ピリジニルである。

【0322】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b 及び R^c は H であり、 X^2 は、H、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0323】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b 及び R^c は H であり、 X^2 は、H、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン（例えば、F）のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0324】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b 及び R^c は H であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【0325】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b 及び R^c は H であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル - C_6 アリール、フルオロ - C_6 アリール、メトキシ - C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、 N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、 N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、 N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、 N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、 N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

【0326】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b 及び R^c は H であり、 X^2 はフェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、好ましくは非置換であるか、または $-OMe$ で置換されている。

【0327】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b は CH_3 であり、 R^c は H であり、 X^2 は、H、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール

10

20

30

40

50

、5～6員ヘテロアリール、4～8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0328】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b は CH_3 であり、 R^c はHであり、 X^2 は、H、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、6員ヘテロアリール、4～8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン（例えば、F）のうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0329】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、オキサニル、ペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0330】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b は CH_3 であり、 R^c はHであり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ペリジニル、N-メチルペリジニル、メチル-ペリジニル、ジフルオロ-ペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキサニル、メチル-オキサニル、ペラジニル、N-メチル-ペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

20

30

【0331】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b は CH_3 であり、 R^c はHであり、 X^2 はフェニルである。

【0332】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、pは0であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、5～6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒に5～6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

40

【0333】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、pは0であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は

50

、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にあって6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0334】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、p は 0 であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ベンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0335】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、p は 0 であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ベンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0336】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、p は 1 であり、R^b 及び R^c は H であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にあって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、こ

れは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されている。

【 0 3 3 7 】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、p は 1 であり、R^b 及び R^c は H であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されているか、または、X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にあって 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されている。

【 0 3 3 8 】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、p は 1 であり、R^b 及び R^c は H であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O - (C H₂)₂ - O M e、O C F₃、O C H F₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- C N、N H₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されている。

【 0 3 3 9 】

式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、p は 1 であり、R^b 及び R^c は H であり、X¹ は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、X¹ は非置換であるか、またはハロゲン (C l、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C M e F₂、- O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの一つまたは複数で置換されているか、または X¹ はカルバメートの N 原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、C F₃、C H F₂、C

MeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0340】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、pは1であり、R^b及びR^cはHであり、X¹はフェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されており、好ましくは非置換であるか、または-OMeで置換されている。

【0341】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、pは1であり、R^bはCH₃であり、R^cはHであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリール、5~10員のヘテロアリール、5~6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、X¹はカルバメートのN原子と一緒に5~6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0342】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、pは1であり、R^bはCH₃であり、R^cはHであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリール、5~10員のヘテロアリール、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、X¹はカルバメートのN原子と一緒に6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0343】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、pは1であり、R^bはCH₃であり、R^cはHであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、またはC₁~4アルコキシのうちの1つまた

は複数で置換されている。

【0344】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、pは1であり、R^bはCH₃であり、R^cはHであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹は非置換であるか、またはハロゲン(C1、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0345】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、pは1であり、R^bはCH₃であり、R^cはHであり、X¹はフェニルである。

【0346】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはCH₃であり、pは0であり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリアル、5~10員のヘテロアリアル、5~6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、X¹はカルバメートのN原子と一緒にあって5~6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁~4アルキルヒドロキシ、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0347】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはCH₃であり、pは0であり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、-C₆~10アリアル、5~10員のヘテロアリアル、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、X¹はカルバメートのN原子と一緒にあって6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0348】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはCH₃であり、pは0であり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、

2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、または C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0349】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は CH₃ であり、p は 0 であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、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、ピシクロ [1.1.1] ベンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ - ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートの N 原子と一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

30

【0350】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は - CH₃ であり、p は 0 であり、 X^1 はフェニルであり、これは非置換であるか、またはハロゲン (C1、F など)、直鎖もしくは分岐鎖 - C₁ ~ 4 アルキル (メチルなど)、フッ素化 C₁ ~ 4 アルコキシ (- OCF₃ など) のうちの1つまたは複数で置換されている。

【0351】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は CH₃ であり、p は 1 であり、R^b 及び R^c は H であり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートの N 原子と一緒になって 5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

40

【0352】

式 III の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は CH₃ であり、p は 1 であり、R

50

^b及びR^cはHであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、-C₃-₆シクロアルキル、-C₆-₁₀アリール、5~10員のヘテロアリール、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、X¹は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の-C₁-₄アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁-₄アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、X¹はカルバメートのN原子と一緒に6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁-₄アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁-₄アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0353】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはCH₃であり、pは1であり、R^b及びR^cはHであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁-₄アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁-₆アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁-₄アルキルヒドロキシ、及びC₁-₄アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁-₄アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁-₆アルキルアミノ、-CN、NH₂、C₁-₄アルキルヒドロキシ、またはC₁-₄アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0354】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはCH₃であり、pは1であり、R^b及びR^cはHであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、X¹は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の-C₁-₄アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁-₄アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、またはX¹はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の-C₁-₄アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁-₄アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0355】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはCH₃であり、pは1であり、R^bはCH₃であり、R^cはHであり、X¹は、直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、-C₃-₆シクロアルキル、-C₆-₁₀アリール、5~10員のヘテロアリール、5~

10

20

30

40

50

6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか；または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあって5～6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0356】

10

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 p は1であり、 R^b は CH_3 であり、 R^c はHであり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{6-10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、6員のヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または、 X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあって6員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0357】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 p は1であり、 R^b は CH_3 であり、 R^c はHであり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであり、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及び C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にあってピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、ペラジニル、N-メチルペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-4} アルキルヒドロキシ、または C_{1-4} アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

40

【0358】

式IIIの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 p は1であり、 R^b は CH_3 であり、 R^c はHであり、 X^1 は、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、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、ピシクロ[1.1.1]ペンチル、ペリジニル、1,3-ジオキサニル、フェニル、ジヒドロインデニル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフリル、シクロペンテノピリジン、ベンゾジヒドロピラン、ジヒドロピラノ-ピリジンであ

50

り、式中、 X^1 は非置換であるか、またはハロゲン（C1、F など）、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されているか、または X^1 はカルバメートのN原子と一緒にピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成し、これは非置換であるか、またはハロゲン、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0359】

式III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は共有結合であり、 X^2 はH、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0360】

式III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は共有結合であり、 X^2 は、H、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ アリール、6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C₁ ~ 4 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、及びハロゲン（例えば、F）のうちの1つまたは複数で置換されている。

【0361】

式III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は共有結合であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、C₆ アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂ 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0362】

式III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は共有結合であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル、C₆ アリール、ピリジニルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、例えば、メチル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、例えば、- OMe、NMe₂ 及びハロゲン、例えばFのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0363】

式III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、p は1であり、L³ は共有結合であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、C₆ アリール、メチル - C₆ アリール、フルオロ - C₆ アリール、メトキシ - C₆ アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

【0364】

式III、IV a または IV b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は共有結合であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、NMe₂ - アゼチジニ

ル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、Me - ピペリジニル、ジ - F - ピペリジニル、N - Me - ピペラジニル、モルホリニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル、C₆アリーール、メトキシ - C₆アリーール、ピリジニルである。

【 0 3 6 5 】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は、直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル (- C H₂ - など) であり、X² は H、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆アリーール、5 ~ 6 員ヘテロアリーール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、X² は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (C H₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

10

【 0 3 6 6 】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は、直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル (- C H₂ - など) であり、X² は、H、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆アリーール、6 員ヘテロアリーール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、X² は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C₁ ~ 4 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、及びハロゲン (例えば、F) のうちの 1 つまたは複数で置換されている。

【 0 3 6 7 】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は、直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル (- C H₂ - など) であり、X² は、H、シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリーール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、X² は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂ 及びハロゲンのうちの 1 つまたは複数で置換されている。

20

【 0 3 6 8 】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル (- C H₂ - など) であり、X² は、H、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリーール、メチル - C₆アリーール、フルオロ - C₆アリーール、メトキシ - C₆アリーール、ピリジニル、ピロリジニル、N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

30

【 0 3 6 9 】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル (- C H₂ - など) であり、X² は、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

40

【 0 3 7 0 】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は - O - であり、X² は H、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆アリーール、5 ~ 6 員ヘテロアリーール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、X² は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (C H₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 ア

50

ルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0371】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O-であり、 X^2 は、H、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン（例えば、F）のうちの1つまたは複数で置換されている。

【0372】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O-であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、10
ニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0373】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O-であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。 20

【0374】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O-であり、 X^2 はシクロプロピル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニルである。

【0375】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O- CH_2 -であり、 X^2 はH、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、5~6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1 \sim 4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。 30

【0376】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O- CH_2 -であり、 X^2 は、H、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン（例えば、F）のうちの1つまたは複数で置換されている。 40

【0377】

式III、IVaまたはIVbの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は-O- CH_2 -であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。 50

【0378】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-$ であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

【0379】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-$ であり、 X^2 はピロリジニル、N-メチル-ピロリジニルである。

【0380】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は H、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、5~6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0381】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、H、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 C_6 アリール、6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン(例えば、F)のうちの1つまたは複数で置換されている。

【0382】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0383】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、H、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

【0384】

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 はモルホリニルである。

【0385】

10

20

30

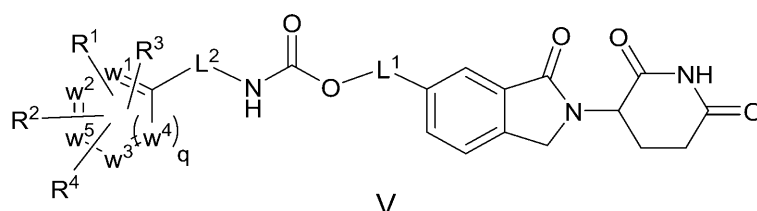
40

50

式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、 C_6 アリールまたは 6 員ヘテロアリール、例えばピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジンである。式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、部分芳香族の 6 ~ 10 員アリールまたはヘテロアリール、例えば、6 員環がフェニルまたはピリジル基である 5 ~ 6 または 6 ~ 6 縮合環系である。式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルである。式 I I I、I V a または I V b の化合物のいくつかの実施形態では、 X^1 は、カルバメートの N 原子と一緒に、4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルを形成する。したがって、いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 V、VI もしくは VII の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、

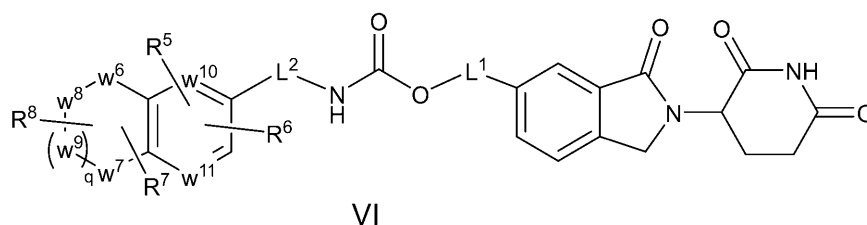
10

【化 16】

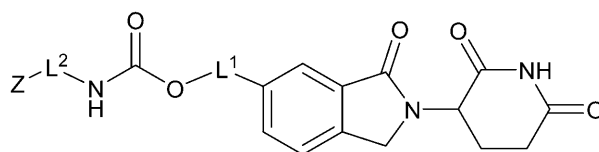


V

20



VI



VII

30

式中、 w^1 、 w^2 、 w^3 、 w^4 、 w^5 のうちの 1 つまたは 2 つは、互いに独立して C、N、S、及び O から選択され、残りの w^1 、 w^2 、 w^3 、 w^4 、 w^5 は C であり、

w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 のうちの 1 つまたは 2 つは C 及び O から選択され、残りの w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 は C であり、 w^{10} 、 w^{11} は、互いに独立して C 及び N から選択され、

40

L^1 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 L^2 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖状または分枝状の $-C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖状または分枝状の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 NH_2 、 $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び、F、Cl もしくは Br、例えば、F もしくは Cl などのハロゲン、または式 $-L^3-X^2$ の基から選択され、式中、 L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の

50

C₁~6アルキル、-O-、-C₁~4アルコキシであり、X²は、C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、X²は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシの1つまたは複数で置換されており、

R⁵、R⁶、R⁷R⁸は、互いに独立して、H、直鎖状または分岐鎖状のC₁~4アルキル、例えばメチル、及びハロゲン、例えばFまたはCl、例えばFから選択され、

Zは、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、Zは非置換であるか、またはC₁~4アルキル、C₆アリール、C₆アリールオキシ、6員ヘテロアリールまたはCF₃で置換されるか、または、Zは、カルバメートのN原子と一緒にあって、非置換である、またはC₁~4アルキル、C₆アリール、C₆アリールオキシ、6員ヘテロアリールもしくはCF₃で置換されている4~8員ヘテロシクロアルキルを形成し、

qは0、1である。

【0386】

式V、VIまたはVIIの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は、直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキルである。式V、VIまたはVIIの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH₂-である。式V、VIまたはVIIの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH(CH₃)-である。

【0387】

式V、VIまたはVIIの化合物のいくつかの実施形態では、L²は共有結合である。式V、VIまたはVIIの化合物のいくつかの実施形態では、L²は直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキルである。式V、VIまたはVIIの化合物のいくつかの実施形態では、L²は-CH₂-である。式V、VIまたはVIIの化合物のいくつかの実施形態では、L²は-CH(CH₃)-である。

【0388】

式V、VIまたはVIIの化合物のいくつかの実施形態では、L³は、共有結合である。式V、VIまたはVIIの化合物のいくつかの実施形態では、L³は、-CH₂-などの直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキルである。式V、VIまたはVIIの化合物のいくつかの実施形態では、L³は-O-である。式V、VIまたはVIIの化合物のいくつかの実施形態では、L³は、-O-CH₂-、-O-(CH₂)₂などの直鎖または分岐鎖のC₁~4アルコキシである。

【0389】

式VIの化合物のいくつかの実施形態では、w¹⁰及びw¹¹の一方はCであり、他方はNである。式VIの化合物のいくつかの実施形態では、qは1であり、w¹⁰及びw¹¹の一方はCであり、他方はNである。式VIの化合物のいくつかの実施形態では、qは0であり、w¹⁰及びw¹¹の一方はCであり、他方はNである。

【0390】

式VIの化合物のいくつかの実施形態では、qは0であり、w⁸はCである。式VIの化合物のいくつかの実施形態では、qは0であり、w⁸はCであり、w⁶、w⁷はC及びOから選択される。式VIの化合物のいくつかの実施形態では、qは0であり、w⁸はCであり、w⁶、w⁷はOである。式VIの化合物のいくつかの実施形態では、qは0であり、w⁸はCであり、w⁶、w⁷の一方はCであり、w⁶、w⁷の他方はOである。

【0391】

式VIの化合物のいくつかの実施形態では、qは1であり、w⁶、w⁷、w⁸、w⁹はCである。式VIの化合物のいくつかの実施形態では、qは1であり、w⁶はOであり、w⁷、w⁸、w⁹はCである。式VIの化合物のいくつかの実施形態では、qは1であり、w⁷はOであり、w⁶、w⁸、w⁹はCである。式VIの化合物のいくつかの実施形態では、qは1であり、w⁸はOであり、w⁶、w⁷、w⁹はCである。式VIの化合物の

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 q は 1 であり、 w^9 は 0 であり、 w^6 、 w^7 、 w^8 は C である。

【0392】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 1 であり、 w^1 、 w^2 、 w^3 、 w^4 、 w^5 は C である。式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 1 であり、 w^1 または w^2 または w^3 または w^4 または w^5 のいずれかは N であり、 w^1 、 w^2 、 w^3 、 w^4 、 w^5 の残りの 4 つは C である。式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 1 であり、 w^1 、 w^2 または w^3 または w^4 または w^5 は N であり、 w^1 、 w^2 、 w^3 、 w^4 、 w^5 の残りの 3 つは C である。

【0393】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 0 であり、 w^1 、 w^2 、 w^3 、 w^5 は C である。式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 0 であり、 w^1 または w^2 または w^3 または w^5 のいずれかは N、S 及び O から選択され、 w^1 、 w^2 、 w^3 、 w^5 の残りの 4 つは C である。式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 0 であり、 w^1 、 w^2 または w^3 または w^5 は N、S、及び O から選択され、 w^1 、 w^2 、 w^3 、 w^5 の残りの 2 つは C である。

【0394】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0395】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0396】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は H であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0397】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は H であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0398】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は $-CH_2-$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C$

10

20

30

40

50

(O)O - C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O - C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0399】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH₂-であり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0400】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH(CH₃)-であり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O - C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0401】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH(CH₃)-であり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0402】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH₂-であり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O - C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0403】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH₂-であり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0404】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH(CH₃)-であり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O - C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0405】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、L¹は-CH(CH₃)-であり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-

CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0406】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

10

【0407】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0408】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合であり、 R^1 はHであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

20

【0409】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合であり、 R^1 はHであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0410】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

30

【0411】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH_2-$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

40

【0412】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は $-CH(CH_3)-$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、

50

- C₁~6アルキルC(O)O-C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0413】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、L²は-CH(CH₃)-であり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0414】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、L²は-CH₂-であり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O-C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0415】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、L²は-CH₂-であり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0416】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、L²は-CH(CH₃)-であり、R^cはHであり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O-C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0417】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、L²は-CH(CH₃)-であり、R^cはHであり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0418】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴のいずれか1つは式-L³-X²の基であり、式中、L³は共有結合であり、X²は、C₃~6シクロアルキル、C₆アリール、5~6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、X²は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖C₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0419】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴のいずれか1つは式-L³-X²の基であり、式中、L³は共有結合であり、X²は、C₃~6シクロアルキル、C₆アリール、6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、X²は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖C₁~4アルキル、-C₁~4アルコ

キシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン（例えば、 F ）のうちの1つまたは複数で置換されている。

【0420】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 $-\text{L}^3-\text{X}^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合であり、 X^2 は、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、 C_6 アリール、ピリジニルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、 $-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、例えば、 $-\text{OMe}$ 、 NMe_2 及びハロゲン、例えば F のうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0421】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 $-\text{L}^3-\text{X}^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合であり、 X^2 は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、 N -メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、 N -メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、 N -メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、 N -メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、 N -ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

20

【0422】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 $-\text{L}^3-\text{X}^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合であり、 X^2 は、 H 、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、 NMe_2 -アゼチジニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、 Me -ピペリジニル、ジ- F -ピペリジニル、 N-Me -ピペラジニル、モルホリニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、 C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニルである。

30

【0423】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 $-\text{L}^3-\text{X}^2$ の基であり、式中、 L^3 は直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル（ $-\text{CH}_2-$ など）であり、 X^2 は、 C_3-6 シクロアルキル、 C_6 アリール、5~6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、及び $-\text{C}_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0424】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは $-\text{L}^3-\text{X}^2$ の基であり、 L^3 は直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル（ $-\text{CH}_2-$ など）であり、 X^2 は、 C_3-6 シクロアルキル、 C_6 アリール、6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、 $-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン（例えば、 F ）のうちの1つまたは複数で置換されている。

40

【0425】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 $-\text{L}^3-\text{X}^2$ の基であり、 L^3 は、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル（ $-\text{CH}_2-$ など）であり、 X^2 は、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニ

50

ル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

【 0 4 2 6 】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 - $L^3 - X^2$ の基であり、式中、 L^3 は直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル ($-CH_2 -$ など) であり、 X^2 は、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル - C_6 アリール、フルオロ - C_6 アリール、メトキシ - C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

【 0 4 2 7 】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 - $L^3 - X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル ($-CH_2 -$ など) であり、 X^2 は、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

【 0 4 2 8 】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 - $L^3 - X^2$ の基であり、式中、 L^3 は $-O-$ であり、 X^2 は、 C_3-6 シクロアルキル、 C_6 アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【 0 4 2 9 】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 - $L^3 - X^2$ の基であり、式中、 L^3 は $-O-$ であり、 X^2 は、 C_3-6 シクロアルキル、 C_6 アリール、6 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン (例えば、F) のうちの1つまたは複数で置換されている。

【 0 4 3 0 】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 - $L^3 - X^2$ の基であり、 L^3 は $-O-$ であり、 X^2 は、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

【 0 4 3 1 】

式 V の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 - $L^3 - X^2$ の基であり、式中、 L^3 は $-O-$ であり、 X^2 は、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル - C_6 アリール、フルオロ - C_6 アリール、メトキシ -

10

20

30

40

50

C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

【0432】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴のいずれか1つは、式-L³-X²の基であり、式中、L³は-O-であり、X²はシクロプロピル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニルである。

10

【0433】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴のいずれか1つは式-L³-X²の基であり、式中、L³は-O-CH₂-であり、X²は、C₃-₆シクロアルキル、C₆アリール、5~6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、X²は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖C₁-₆アルキル、-C₁-₄アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁-₄アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0434】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴のいずれか1つは式-L³-X²の基であり、式中、L³は-O-CH₂-であり、X²は、C₃-₆シクロアルキル、C₆アリール、6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、X²は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖C₁-₄アルキル、-C₁-₄アルコキシ、NH₂、NMe₂、及びハロゲン(例えば、F)のうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0435】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴のいずれか1つは式-L³-X²の基であり、L³は-O-CH₂-であり、X²は、シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、X²は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖のC₁-₄アルキル、-C₁-₄アルコキシ、NH₂、NMe₂及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0436】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴のいずれか1つは式-L³-X²の基であり、式中、L³は-O-CH₂-であり、X²は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、メチル-C₆アリール、フルオロ-C₆アリール、メトキシ-C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

40

【0437】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³、及びR⁴のいずれか1つは、式-L³-X²の基であり、式中、L³は-O-CH₂-であり、X²はピロリジニル、N-メチル-ピロリジニルである。

50

【0438】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、5~6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0439】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6 アリール、6員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、及びハロゲン(例えば、F)のうちの1つまたは複数で置換されている。

10

【0440】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 $-L^3-X^2$ の基であり、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 及びハロゲンのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0441】

式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

30

【0442】

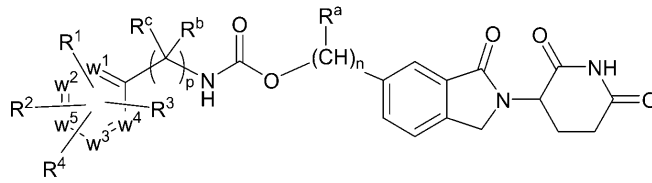
式Vの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のいずれか1つは、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は $-O-CH_2-CH_2-$ であり、 X^2 はモルホリニルである。

40

【0443】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式Vaの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、

【化17】



V a

10

式中、

w¹、w²、w³、w⁴、w⁵のうち1つまたは2つは、互いに独立してC、N、S、及びOから選択され、残りのw¹、w²、w³、w⁴、w⁵はCであり、

R¹、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O-C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及び、F、ClもしくはBr、例えば、FもしくはClなどのハロゲン、または式-L³-X²の基から選択され、式中、L³は、共有結合、直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、-O-、-C₁~4アルコキシであり、X²は、C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリアル、5~10員ヘテロアリアル、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、X²は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシの1つまたは複数で置換されており、

20

R^aは、H、直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキルであり、R^b、R^cは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキルであり、nは1または2であり、pは0または1である。

30

【0444】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、nは1である。いくつかの実施形態では、nは1であり、R^aはHである。式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、R^aはメチルである。式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、pは0であり、R^aはHである。式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、pは0であり、R^aはメチルである。

【0445】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは0である。式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは1である。式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^b及びR^cはHである。式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはメチルであり、R^cはHである。

40

【0446】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、w¹、w²、w³、w⁴、w⁵はCである。式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、w¹またはw²またはw³またはw⁴またはw⁵のいずれかはNであり、w¹、w²、w³、w⁴、w⁵の残りの4つはCである。式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、w¹、w²またはw¹、w³またはw¹、w⁴またはw²、w³はNであり、w¹、w²、w³、w⁴、w⁵の残りの3つはCである。

【0447】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、L³は、共有結合である。式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、L³は、-CH₂-などの直鎖または分岐鎖のC₁~4アル

50

キルである。式 V a の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-O-$ である。式 V a の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-(CH_2)_2$ などの直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルコキシである。

【0448】

式 V a の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2$ 、 $-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0449】

式 V a の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0450】

式 V a の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は H であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2$ 、 $-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0451】

式 V a の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は H であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0452】

式 V a の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2$ 、 $-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0453】

式 V a の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0454】

式 V a の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2$ 、 $-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル

ルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0455】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。 10

【0456】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、 R^a はHであり、 R^1 はHであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。 20

【0457】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、 R^a はHであり、 R^1 はHであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0458】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、 R^a は CH_3 であり、 R^1 はHであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。 30

【0459】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、 R^a は CH_3 であり、 R^1 はHであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。 40

【0460】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。 50

【0461】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0462】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁₋₆ヘテロアルキル、-C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁₋₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁₋₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、-COOH、-C₁₋₆アルキルC(O)OH、-C₁₋₆アルキルC(O)O-C₁₋₆アルキル、NH₂、-C₁₋₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

10

【0463】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0464】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^b、R^cはHであり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁₋₆ヘテロアルキル、-C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁₋₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁₋₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、-COOH、-C₁₋₆アルキルC(O)OH、-C₁₋₆アルキルC(O)O-C₁₋₆アルキル、NH₂、-C₁₋₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

20

【0465】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^b、R^cはHであり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

30

【0466】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはCH₃であり、R^cはHであり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁₋₆ヘテロアルキル、-C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁₋₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁₋₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、-COOH、-C₁₋₆アルキルC(O)OH、-C₁₋₆アルキルC(O)O-C₁₋₆アルキル、NH₂、-C₁₋₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

40

【0467】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはCH₃であり、R^cはHであり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

50

【0468】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^b、R^cはHであり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O-C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

10

【0469】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^b、R^cはHであり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0470】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはCH₃であり、R^cはHであり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O-C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

20

【0471】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはCH₃であり、R^cはHであり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

30

【0472】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、R¹は、C₃~6シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~6シクロアルキル、-O-C₃~6シクロアルキル、-C₁~4アルコキシ-C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-O-C₆~10アリール、-C₁~4アルコキシ-C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5~10員ヘテロアリール)、-O-(5~10員ヘテロアリール)、-C₁~4アルコキシ-(5~10員ヘテロアリール)、4~8員ヘテロシクロアルキル、-C₁~4アルキル-(4~8員ヘテロシクロアルキル)、-O-(4~8員ヘテロシクロアルキル)、-C₁~4アルコキシ-(4~8員ヘテロシクロアルキル)であり、式中、R¹は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシのうちの一つまたは複数で置換されており；R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

40

50

【0473】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、4～8員ヘテロシクロアルキルであり、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

10

【0474】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル- $C_6 \sim 10$ アリール、 $-C_1 \sim 4$ アルキル-(5～10員ヘテロアリール)、 $-C_1 \sim 4$ アルキル-(4～8員ヘテロシクロアルキル)であり、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

20

【0475】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_6 \sim 10$ アリール、 $-O-(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-O-(4 \sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル)であり、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

30

【0476】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ- $C_6 \sim 10$ アリール、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ-(5～10員ヘテロアリール)、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ-(4～8員ヘテロシクロアルキル)であり、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

40

【0477】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、4～8員ヘ

50

テロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-$ ($4 \sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-O-$ ($4 \sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルコキシ $-$ ($4 \sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル)であり、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの一つまたは複数で置換されており、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択される。 10

【0478】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-O-$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシであり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの一つまたは複数で置換されており； R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択される。 20

【0479】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ (例えば、 $-OMe$ 、 NMe_2 、ハロゲン (例えば、 F))のうちの一つまたは複数で置換され、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、ハロゲン (例えば、 Cl 、 F)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル (例えば、 Me 、 Et 、 $t-But$)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシ (例えば、 $-OMe$)から選択される。 30

【0480】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、 N -メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、 N -メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、 N -メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、 N -メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、 N -ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、ハロゲン (例えば、 Cl 40

、F)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル(例えば、Me、Et、t-But)、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシ(例えば、-OMe)から選択される。

【0481】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、R¹は、C₃~6シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~6シクロアルキル、-O-C₃~6シクロアルキル、-C₁~4アルコキシ-C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-O-C₆~10アリール、-C₁~4アルコキシ-C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5~10員ヘテロアリール)、-O-(5~10員ヘテロアリール)、-C₁~4アルコキシ-(5~10員ヘテロアリール)、4~8員ヘテロシクロアルキル、-C₁~4アルキル-(4~8員ヘテロシクロアルキル)、-O-(4~8員ヘテロシクロアルキル)、-C₁~4アルコキシ-(4~8員ヘテロシクロアルキル)であり、式中、R¹は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシのうちの一つまたは複数で置換されており；R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択され、nは1であり、R^aはHであり、pは0である。

【0482】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、R¹は、C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、R¹は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシのうちの一つまたは複数で置換されており、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択され、nは1であり、R^aはHであり、pは0である。

【0483】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、R¹は、-C₁~4アルキル-C₃~6シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-(5~10員ヘテロアリール)、-C₁~4アルキル-(4~8員ヘテロシクロアルキル)であり、R¹は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシのうちの一つまたは複数で置換されており、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択され、nは1であり、R^aはHであり、pは0である。

【0484】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、R¹は、-O-C₃~6シクロアルキル、-O-C₆~10アリール、-O-(5~10員ヘテロアリール)、-O-(4~8員ヘテロシクロアルキル)であり、R¹は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁~

C_6 アルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、 n は1であり、 R^a は H であり、 p は0である。

【0485】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ- $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ- $C_{6\sim 10}$ アリール、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ-($5\sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ-($4\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル)であり、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、 n は1であり、 R^a は H であり、 p は0である。

【0486】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル-($4\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-O-(4\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ-($4\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル)であり、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、 n は1であり、 R^a は H であり、 p は0である。

【0487】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-O-$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシであり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており； R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、 n は1であり、 R^a は H であり、 p は0である。

【0488】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ(例えば、 $-OMe$ 、 NMe_2 、ハロゲン(例えば、 F)のうちの1つまたは複数で置換され、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、ハロゲン(例えば、 Cl 、 F)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル(例えば、 Me 、 Et 、 $t-But$)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシ(例えば、 $-OMe$)から選択され、 n は1であり、 R^a は H であり、 p は0である。

【0489】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、 N -メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、 N -メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、 N -メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、 N -メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、 N -ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、ハロゲン(例えば、 Cl 、 F)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル(例えば、 Me 、 Et 、 $t-But$)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシ(例えば、 $-OMe$)から選択され、 n は1であり、 R^a は H であり、 p は0である。

【0490】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $-O-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルコキシ- C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル-(5~10員ヘテロアリール)、 $-O-(5~10員ヘテロアリール)$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシ-(5~10員ヘテロアリール)、4~8員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-(4~8員ヘテロシクロアルキル)、 $-O-(4~8員ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシ-(4~8員ヘテロシクロアルキル)であり、式中、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており； R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、 n は1であり、 R^a は CH_3 であり、 p は0である。

【0491】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリールであり、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-$

OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁~4アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、- C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁~6アルキルアミノ、- CN、NH₂、- C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択され、nは1であり、R^aはCH₃であり、pは0である。

【0492】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、R¹はC₆~10アリールであり、式中、R¹は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の - C₁~4アルキル(例えばメチル)、- C₁~4アルコキシ(例えば - OMe)、及びハロゲン(F、Clなど、例えばCl)で置換されており、nは1であり、R^aはCH₃であり、pは0である。

10

【0493】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、R¹は、C₃~6シクロアルキル、- C₁~4アルキル - C₃~6シクロアルキル、- O - C₃~6シクロアルキル、- C₁~4アルコキシ - C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、- C₁~4アルキル - C₆~10アリール、- O - C₆~10アリール、- C₁~4アルコキシ - C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、- C₁~4アルキル - (5~10員ヘテロアリール)、- O - (5~10員ヘテロアリール)、- C₁~4アルコキシ - (5~10員ヘテロアリール)、4~8員ヘテロシクロアルキル、- C₁~4アルキル - (4~8員ヘテロシクロアルキル)、- O - (4~8員ヘテロシクロアルキル)、- C₁~4アルコキシ - (4~8員ヘテロシクロアルキル)であり、式中、R¹は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、- C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁~4アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、- C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁~6アルキルアミノ、- CN、NH₂、- C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択され、n、pは1であり、R^a、R^b、R^cはHである。

20

30

【0494】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、R¹は、C₆~10アリールであり、R¹は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、- C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁~4アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、- C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁~6アルキルアミノ、- CN、NH₂、- C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択され、n、pは1であり、R^a、R^b、R^cはHである。

40

【0495】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、R¹はC₆~10アリールであり、R¹は非置換であるか、または - C₁~4アルコキシ(例えば - OMe)で置換されており、n、pは1であり、R^a、R^b、R^cはHである。

【0496】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、R¹は、C₃~6シクロアルキル、- C₁~4アルキル - C₃~6シクロアルキル、- O - C₃~6シクロアルキル、- C₁~4アルコキシ - C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、- C₁~4アルキル - C₆~10アリール、- O - C₆~10アリール、- C₁~4アルコキシ - C₆~10アリール、5~

50

10員ヘテロアリアル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5-10$ 員ヘテロアリアル)、 $-O-$ ($5-10$ 員ヘテロアリアル)、 $-C_{1-4}$ アルコキシ $-(5-10$ 員ヘテロアリアル)、 $4-8$ 員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(4-8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-O-$ ($4-8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルコキシ $-(4-8$ 員ヘテロシクロアルキル)であり、式中、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、 n 、 p は1であり、 R^a 、 R^c は H であり、 R^b は CH_3 である。

10

【0497】

式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{6-10} アリアルであり、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、 n 、 p は1であり、 R^a 、 R^c は H であり、 R^b は CH_3 である。

20

【0498】

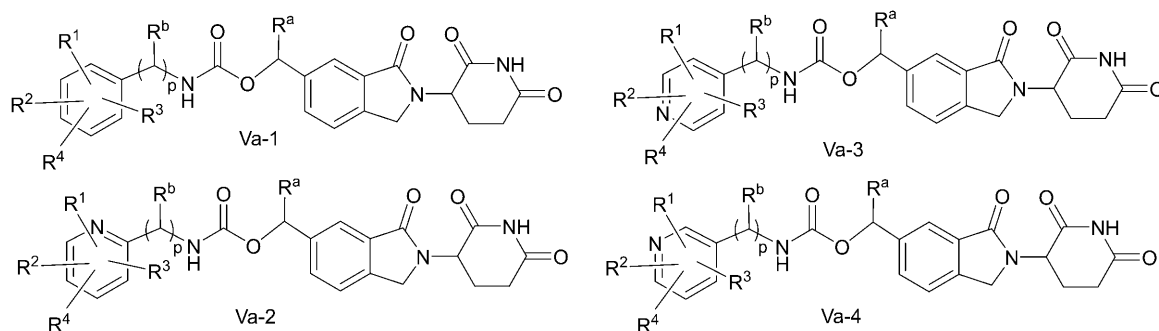
式Vaの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は C_{6-10} アリアルであり、 n 、 p は1であり、 R^a 、 R^c は H であり、 R^b は CH_3 である。

【0499】

式Vaの化合物のより具体的な実施形態は、式Va-1(式中、 w^1-w^5 はCである)によって、及び式Va-2、Va-3、Va-4(式中、 w^1-w^5 のうちの1つはNであり、より具体的には、 w^1 はN、 w^2-w^5 はCであるか、または、 w^2 はN、 w^1 及び w^3-w^5 はCであるか、または、 w^3 はN、 w^1 、 w^2 及び w^4 、 w^5 はCである)によって提供され、

30

【化18】



40

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$

50

6 アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及び、 F 、 Cl もしくは Br 、例えば、 F もしくは Cl などのハロゲン、または式 $-L^3-X^2$ の基から選択され、式中、 L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-O-$ 、または $-C_{1-4}$ アルコキシであり、 X^2 は、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $5-10$ 員ヘテロアリール、 $4-8$ 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシの1つまたは複数で置換されており、

10

R^a 、 R^b は、互いに独立して、 H またはメチルであり、 p は0または1である。

【0500】

式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0である。式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1である。式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b は H である。式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルである。

【0501】

式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a は H である。式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はメチルである。式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b は H であり、 R^a は H である。式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルであり、 R^a は H である。

20

【0502】

式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、共有結合である。式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-CH_2-$ などの直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルである。式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-O-$ である。いくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_2)_2-$ などの直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルコキシである。

30

【0503】

式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

40

【0504】

式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

【0505】

式 $Va-1$ 、 $Va-2$ 、 $Va-3$ 、 $Va-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は H であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3

50

、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC(O)}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{N(H)C(O)}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C(O)O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル C(O)OH 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル $\text{C(O)O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

【0506】

式 $\text{Va}-1$ 、 $\text{Va}-2$ 、 $\text{Va}-3$ 、 $\text{Va}-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は H であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{CN}$ 、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

10

【0507】

式 $\text{Va}-1$ 、 $\text{Va}-2$ 、 $\text{Va}-3$ 、 $\text{Va}-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $\text{C}_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC(O)}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{N(H)C(O)}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C(O)O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル C(O)OH 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル $\text{C(O)O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

20

【0508】

式 $\text{Va}-1$ 、 $\text{Va}-2$ 、 $\text{Va}-3$ 、 $\text{Va}-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{CN}$ 、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

【0509】

式 $\text{Va}-1$ 、 $\text{Va}-2$ 、 $\text{Va}-3$ 、 $\text{Va}-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $\text{C}_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC(O)}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{N(H)C(O)}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C(O)O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル C(O)OH 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル $\text{C(O)O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

30

【0510】

式 $\text{Va}-1$ 、 $\text{Va}-2$ 、 $\text{Va}-3$ 、 $\text{Va}-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{CN}$ 、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

40

【0511】

式 $\text{Va}-1$ 、 $\text{Va}-2$ 、 $\text{Va}-3$ 、 $\text{Va}-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は互いに独立して H 、ハロゲン(Cl 、 F など)、直鎖または分岐状の $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル(メチルなど)、フッ素化 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ($-\text{OCF}_3$ など)から選択される。

【0512】

50

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹ は H であり、R²、R³、R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0513】

10

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹ は H であり、R²、R³、R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、- CN、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0514】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は CH₃ であり、R¹ は H であり、R²、R³、R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

20

【0515】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は CH₃ であり、R¹ は H であり、R²、R³、R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、- CN、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

30

【0516】

式 Va - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は CH₃ であり、R¹ は H であり、R²、R³、R⁴ は互いに独立して H、ハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル (メチルなど)、フッ素化 C₁ ~ 4 アルコキシ (- OCF₃ など) から選択される。

【0517】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R¹、R²、R³、及び R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

40

【0518】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R¹、R²、R³、及び R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、O

50

CHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0519】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~₆ヘテロアルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁~₆アルキル、-C(O)O-C₁~₆アルキル、-COOH、-C₁~₆アルキルC(O)OH、-C₁~₆アルキルC(O)O-C₁~₆アルキル、NH₂、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

10

【0520】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹はHであり、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0521】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHであり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~₆ヘテロアルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁~₆アルキル、-C(O)O-C₁~₆アルキル、-COOH、-C₁~₆アルキルC(O)OH、-C₁~₆アルキルC(O)O-C₁~₆アルキル、NH₂、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

20

【0522】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHであり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

30

【0523】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはCH₃であり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~₆ヘテロアルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁~₆アルキル、-C(O)O-C₁~₆アルキル、-COOH、-C₁~₆アルキルC(O)OH、-C₁~₆アルキルC(O)O-C₁~₆アルキル、NH₂、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

40

【0524】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはCH₃であり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

50

【0525】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は CH₃ であり、R¹、R²、R³、R⁴ は互いに独立して H、ハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分枝状の -C₁~4 アルキル (メチルなど)、フッ素化 C₁~4 アルコキシ (-OCF₃ など) から選択される。

【0526】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は H であり、R¹ は H であり、R²、R³、R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁~6 ヘテロアルキル、-C₁~4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6 アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6 アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6 アルキル、-C(O)O-C₁~6 アルキル、-COOH、-C₁~6 アルキルC(O)OH、-C₁~6 アルキルC(O)O-C₁~6 アルキル、NH₂、-C₁~4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

10

【0527】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は H であり、R¹ は H であり、R²、R³、R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 アルキル、-C₁~4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

20

【0528】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は CH₃ であり、R¹ は H であり、R²、R³、R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁~6 ヘテロアルキル、-C₁~4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6 アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6 アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6 アルキル、-C(O)O-C₁~6 アルキル、-COOH、-C₁~6 アルキルC(O)OH、-C₁~6 アルキルC(O)O-C₁~6 アルキル、NH₂、-C₁~4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

30

【0529】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は CH₃ であり、R¹ は H であり、R²、R³、R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 アルキル、-C₁~4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0530】

式 Va - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は CH₃ であり、p は 0 であり、R¹ は H であり、R²、R³、R⁴ は互いに独立して H、ハロゲン (Cl、F など)、直鎖または分岐鎖の -C₁~4 アルキル (メチルなど)、フッ素化 C₁~4 アルコキシ (-OCF₃ など) から選択される。

40

【0531】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b 及び R^c は H であり、R¹、R²、R³、及び R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁~6 ヘテロアルキル、-C₁~4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6 アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6 アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6 アルキル、-C(O)O-C₁~6 アルキル、-COOH、-C₁~6 アルキルC(O)OH、-C₁~6 アルキルC(O)O-C₁~6 ア

50

ルキル、 NH_2 、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0532】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b 及び R^c はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{CN}$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0533】

式Va-1の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b 及び R^c はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H及び $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ（例えば $-\text{OMe}$ ）から選択される。 10

【0534】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b は CH_3 であり、 R^c はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $\text{C}_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。 20

【0535】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b は CH_3 であり、 R^c はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{CN}$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0536】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b 及び R^c はHであり、 R^1 はHであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $\text{C}_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。 30

【0537】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b 及び R^c はHであり、 R^1 はHであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{CN}$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。 40

【0538】

式Va-1の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b 及び R^c はHであり、 R^1 はHであり、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、互いに独立して、H及び $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ（例えば $-\text{OMe}$ ）から選択される。

【0539】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、pは 50

1 であり、 R^b は CH_3 であり、 R^c は H であり、 R^1 は H であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C_{1-6} アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、- C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、- $O - (CH_2)_2 - OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、- C_{1-6} アルキルアミノ、- CN 、- $OC(O) - C_{1-6}$ アルキル、- $N(H)C(O) - C_{1-6}$ アルキル、- $C(O)O - C_{1-6}$ アルキル、- $COOH$ 、- C_{1-6} アルキル $C(O)OH$ 、- C_{1-6} アルキル $C(O)O - C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、- C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0540】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、 R^b は CH_3 であり、 R^c は H であり、 R^1 は H であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C_{1-6} アルキル、- C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、- CN 、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0541】

式 Va - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、 R^b は CH_3 であり、 R^c は H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は H である。

【0542】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{3-6} シクロアルキル、- C_{1-4} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、- $O - C_{3-6}$ シクロアルキル、- C_{1-4} アルコキシ - C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、- C_{1-4} アルキル - C_{6-10} アリール、- $O - C_{6-10}$ アリール、- C_{1-4} アルコキシ - C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、- C_{1-4} アルキル - (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、- $O - (5 ~ 10 員ヘテロアリール)$ 、- C_{1-4} アルコキシ - (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、- C_{1-4} アルキル - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル)、- $O - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル)$ 、- C_{1-4} アルコキシ - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル) であり、式中、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、- C_{1-4} アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、- $O - (CH_2)_2 - OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び - C_{1-4} アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており； R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C_{1-6} アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、- C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、- $O - (CH_2)_2 - OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、- C_{1-6} アルキルアミノ、- CN 、- $OC(O) - C_{1-6}$ アルキル、- $N(H)C(O) - C_{1-6}$ アルキル、- $C(O)O - C_{1-6}$ アルキル、- $COOH$ 、- C_{1-6} アルキル $C(O)OH$ 、- C_{1-6} アルキル $C(O)O - C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、- C_{1-4} アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択される。

【0543】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、- C_{3-6} シクロアルキル、- $O - C_{3-6}$ シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、- C_{1-4} アルキル - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル)、- $O - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル)$ 、- C_{1-4} アルコキシ - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル) であり、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、- C_{1-4} アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、- $O - (CH_2)_2 - OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び - C_{1-4} アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C_{1-6} アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、- C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、- $O - (CH_2)_2 - OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、- C_{1-6} アルキルアミノ、-

CN、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

【0544】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-O-$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシであり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの一つまたは複数で置換されており； R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

【0545】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ(例えば、 $-OMe$ 、 NMe_2 、ハロゲン(例えば、F)のうちの一つまたは複数で置換され、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、ハロゲン(例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル(例えば、Me、Et、t-But)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、CN、及び C_{1-4} アルコキシ(例えば、 $-OMe$)から選択される。

【0546】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、ハロゲン(例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル(例えば、Me、Et、t-But)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、CN、及び C_{1-4} アルコキシ(例えば、 $-OMe$)から選択される。

【0547】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、R¹ は、C₃~6 シクロアルキル、-C₁~4 アルキル-C₃~6 シクロアルキル、-O-C₃~6 シクロアルキル、-C₁~4 アルコキシ-C₃~6 シクロアルキル、C₆~10 アリール、-C₁~4 アルキル-C₆~10 アリール、-O-C₆~10 アリール、-C₁~4 アルコキシ-C₆~10 アリール、5~10 員ヘテロアリール、-C₁~4 アルキル-(5~10 員ヘテロアリール)、-O-(5~10 員ヘテロアリール)、-C₁~4 アルコキシ-(5~10 員ヘテロアリール)、4~8 員ヘテロシクロアルキル、-C₁~4 アルキル-(4~8 員ヘテロシクロアルキル)、-O-(4~8 員ヘテロシクロアルキル)、-C₁~4 アルコキシ-(4~8 員ヘテロシクロアルキル) であり、式中、R¹ は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁~6 アルキル、-C₁~4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び -C₁~4 アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており；R²、R³、R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁~6 ヘテロアルキル、-C₁~4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6 アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6 アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6 アルキル、-C(O)O-C₁~6 アルキル、-COOH、-C₁~6 アルキルC(O)OH、-C₁~6 アルキルC(O)O-C₁~6 アルキル、NH₂、-C₁~4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、n は 1 であり、R^a は H であり、p は 0 である。

【0548】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、R¹ は、-C₃~6 シクロアルキル、-O-C₃~6 シクロアルキル、C₆~10 アリール、5~10 員ヘテロアリール、4~8 員ヘテロシクロアルキル、-C₁~4 アルキル-(4~8 員ヘテロシクロアルキル)、-O-(4~8 員ヘテロシクロアルキル)、-C₁~4 アルコキシ-(4~8 員ヘテロシクロアルキル) であり、R¹ は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁~6 アルキル、-C₁~4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び -C₁~4 アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、R²、R³、R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁~6 ヘテロアルキル、-C₁~4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6 アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6 アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6 アルキル、-C(O)O-C₁~6 アルキル、-COOH、-C₁~6 アルキルC(O)OH、-C₁~6 アルキルC(O)O-C₁~6 アルキル、NH₂、-C₁~4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、n は 1 であり、R^a は H であり、p は 0 である。

【0549】

式 Va - 1、Va - 2、Va - 3、Va - 4 の化合物のいくつかの実施形態では、R¹ は、式 -L³-X² の基であり、式中、L³ は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C₁~4 アルキル、-O-、-C₁~4 アルコキシであり、X² はシクロプロピル、シクロブチル、C₆ アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、X² は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C₁~6 アルキル、-C₁~4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び -C₁~4 アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており；R²、R³、R⁴ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁~6 ヘテロアルキル、-C₁~4 アル

コキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、 n は1であり、 R^a は H であり、 p は0である。

【0550】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ(例えば、 $-OMe$)、 NMe_2 、ハロゲン(例えば、 F)のうちの1つまたは複数で置換され、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、ハロゲン(例えば、 Cl 、 F)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル(例えば、 Me 、 Et 、 $t-But$)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシ(例えば、 $-OMe$)から選択され、 n は1であり、 R^a は H であり、 p は0である。

10

【0551】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、 N -メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ペペリジニル、 N -メチルペペリジニル、メチル-ペペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、 N -メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、 N -メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、 N -ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、ハロゲン(例えば、 Cl 、 F)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル(例えば、 Me 、 Et 、 $t-But$)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシ(例えば、 $-OMe$)から選択され、 n は1であり、 R^a は H であり、 p は0である。

20

30

【0552】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $-O-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルコキシ- C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル-(5~10員ヘテロアリール)、 $-O-(5~10員ヘテロアリール)$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシ-(5~10員ヘテロアリール)、4~8員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-(4~8員ヘテロシクロアルキル)、 $-O-(4~8員ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシ-(4~8員ヘテロシクロアルキル)であり、式中、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており； R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3

40

50

、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択され、 n は1であり、 R^a は CH_3 であり、 p は0である。

【0553】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、式 $-\text{L}^3-\text{X}^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ であり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリーール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ(例えば、 $-\text{OMe}$)、 NMe_2 、ハロゲン(例えば、F)のうちの1つまたは複数で置換され、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、ハロゲン(例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1-4}$ アルキル(例えば、Me、Et、t-But)、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{OCF}_3$ 、 OCHF_2 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシ(例えば、 $-\text{OMe}$)から選択され、 n は1であり、 R^a は CH_3 であり、 p は0である。

10

【0554】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は式 $-\text{L}^3-\text{X}^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ であり、 X^2 は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリーール、メチル- C_6 アリーール、フルオロ- C_6 アリーール、メトキシ- C_6 アリーール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、ハロゲン(例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1-4}$ アルキル(例えば、Me、Et、t-But)、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{OCF}_3$ 、 OCHF_2 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシ(例えば、 $-\text{OMe}$)から選択され、 n は1であり、 R^a は CH_3 であり、 p は0である。

20

30

【0555】

式Va-1、Va-2、Va-3、Va-4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリーール、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリーール、 $-\text{O}-\text{C}_{6-10}$ アリーール、 $-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ- C_{6-10} アリーール、5~10員ヘテロアリーール、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル-(5~10員ヘテロアリーール)、 $-\text{O}-(5~10員ヘテロアリーール)$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ-(5~10員ヘテロアリーール)、4~8員ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル-(4~8員ヘテロシクロアルキル)、 $-\text{O}-(4~8員ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ-(4~8員ヘテロシクロアルキル)であり、式中、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、及び $-\text{C}_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており； R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3

40

50

、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC(O)}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{N(H)C(O)}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C(O)O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル C(O)OH 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル $\text{C(O)O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、 n 、 p は1であり、 R^a 、 R^b 、 R^c は H である。

【0556】

式 $\text{Va}-1$ 、 $\text{Va}-2$ 、 $\text{Va}-3$ 、 $\text{Va}-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、式 $-\text{L}^3-\text{X}^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{O(CH}_2\text{)}_2-$ であり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリーール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ(例えば、 $-\text{OMe}$)、 NMe_2 、ハロゲン(例えば、 F)のうちの1つまたは複数で置換され、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、ハロゲン(例えば、 Cl 、 F)、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル(例えば、 Me 、 Et 、 $t\text{-But}$)、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{OCF}_3$ 、 OCHF_2 、 CN 、及び $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ(例えば、 $-\text{OMe}$)から選択され、 n 、 p は1であり、 R^a 、 R^b 、 R^c は H である。

10

【0557】

式 $\text{Va}-1$ 、 $\text{Va}-2$ 、 $\text{Va}-3$ 、 $\text{Va}-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は式 $-\text{L}^3-\text{X}^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{O(CH}_2\text{)}_2-$ であり、 X^2 は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリーール、メチル- C_6 アリーール、フルオロ- C_6 アリーール、メトキシ- C_6 アリーール、ピリジニル、ピロリジニル、 N -メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、 N -メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、 N -メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、 N -メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、 N -ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、ハロゲン(例えば、 Cl 、 F)、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル(例えば、 Me 、 Et 、 $t\text{-But}$)、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{OCF}_3$ 、 OCHF_2 、 CN 、及び $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ(例えば、 $-\text{OMe}$)から選択され、 n 、 p は1であり、 R^a 、 R^b 、 R^c は H である。

20

30

【0558】

式 $\text{Va}-1$ 、 $\text{Va}-2$ 、 $\text{Va}-3$ 、 $\text{Va}-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ- $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{6\sim 10}$ アリーール、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- $\text{C}_{6\sim 10}$ アリーール、 $-\text{O}-\text{C}_{6\sim 10}$ アリーール、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ- $\text{C}_{6\sim 10}$ アリーール、5~10員ヘテロアリーール、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル-(5~10員ヘテロアリーール)、 $-\text{O}-(5\sim 10\text{員ヘテロアリーール})$ 、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ-(5~10員ヘテロアリーール)、4~8員ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル-(4~8員ヘテロシクロアルキル)、 $-\text{O}-(4\sim 8\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ-(4~8員ヘテロシクロアルキル)であり、式中、 R^1 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、及び $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており； R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $\text{C}_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3

40

50

、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_2-\text{OMe}$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC(O)}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{N(H)C(O)}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C(O)O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル C(O)OH 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル $\text{C(O)O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、 n 、 p は1であり、 R^a 、 R^c は H であり、 R^b は CH_3 である。

【0559】

式 $\text{Va}-1$ 、 $\text{Va}-2$ 、 $\text{Va}-3$ 、 $\text{Va}-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、式 $-\text{L}^3-\text{X}^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{O(CH}_2\text{)}_2-$ であり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリーール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ(例えば、 $-\text{OMe}$)、 NMe_2 、ハロゲン(例えば、 F)のうちの1つまたは複数で置換され、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、ハロゲン(例えば、 Cl 、 F)、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル(例えば、 Me 、 Et 、 $t\text{-But}$)、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{OCF}_3$ 、 OCHF_2 、 CN 、及び $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ(例えば、 $-\text{OMe}$)から選択され、 n 、 p は1であり、 R^a 、 R^c は H であり、 R^b は CH_3 である。

【0560】

式 $\text{Va}-1$ 、 $\text{Va}-2$ 、 $\text{Va}-3$ 、 $\text{Va}-4$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は式 $-\text{L}^3-\text{X}^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{O(CH}_2\text{)}_2-$ であり、 X^2 は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリーール、メチル- C_6 アリーール、フルオロ- C_6 アリーール、メトキシ- C_6 アリーール、ピリジニル、ピロリジニル、 N -メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、 N -メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、 N -メチル-モルホリニル、オキセタニル、メチル-オキセタニル、ピペラジニル、 N -メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、 N -ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、互いに独立して、 H 、ハロゲン(例えば、 Cl 、 F)、直鎖または分岐鎖の $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル(例えば、 Me 、 Et 、 $t\text{-But}$)、 CF_3 、 CHF_2 、 CMeF_2 、 $-\text{OCF}_3$ 、 OCHF_2 、 CN 、及び $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ(例えば、 $-\text{OMe}$)から選択され、 n 、 p は1であり、 R^a 、 R^c は H であり、 R^b は CH_3 である。

【0561】

式 V の化合物のより具体的な実施形態は、式 $\text{Va}-5$ 、 $\text{Va}-6$ 、 $\text{Va}-7$ 、 $\text{Va}-8$ 、 $\text{Va}-9$ 、 $\text{Va}-10$ によっても提供され、式中、 $w^1\sim w^5$ のうちの2つは N であり、例えば、式中、 w^1 、 w^2 は N 、 $w^3\sim w^5$ は C であるか、または、 w^1 、 w^5 は N 、 $w^2\sim w^4$ は C であるか、または、 w^2 、 w^4 は N 、 w^1 、 w^3 、 w^5 は C であるか、または、 w^1 、 w^3 は N 、 w^2 、 w^4 、 w^5 は C であるか、または、 w^2 、 w^3 は N 、 w^1 、 w^4 、 w^5 は C であるか、または、 w^1 、 w^4 は N 、 w^2 、 w^3 、 w^5 は C であり、

10

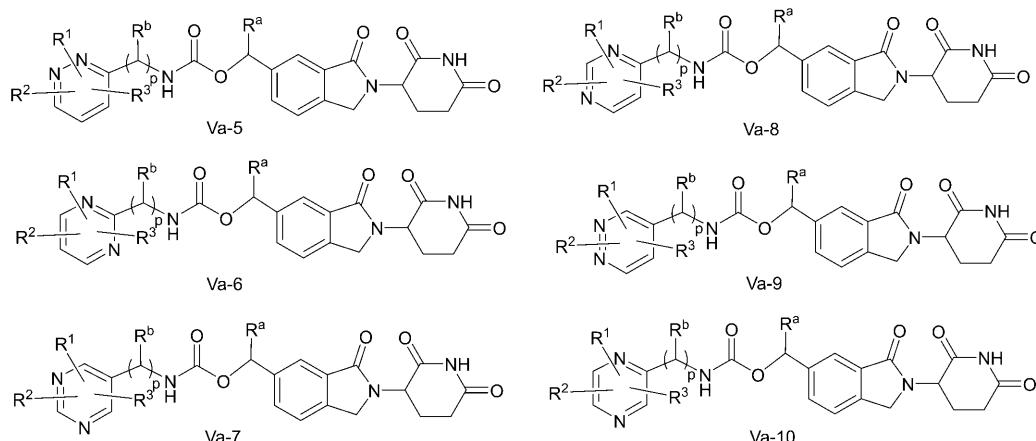
20

30

40

50

【化19】



10

式中、

R¹、R²、R³、R⁴は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及び、ハロゲン(F、ClもしくはBrなど、例えば、FもしくはCl)または式-L³-X²の基から選択され、式中、L³は、共有結合、直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、-O-、または-C₁~4アルコキシであり、X²は、C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリーール、5~10員ヘテロアリーール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、X²は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシの1つまたは複数で置換されており、R^a、R^bは互いに独立してHまたはメチルであり、pは0または1である。

20

30

【0562】

式Va-5、Va-6、Va-7、Va-8、Va-9、Va-10の化合物のいくつかの実施形態では、pは0である。式Va-5、Va-6、Va-7、Va-8、Va-9、Va-10の化合物のいくつかの実施形態では、pは1である。

【0563】

式Va-5、Va-6、Va-7、Va-8、Va-9、Va-10の化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHである。式Va-5、Va-6、Va-7、Va-8、Va-9、Va-10の化合物のいくつかの実施形態では、R^aはメチルである。式Va-5、Va-6、Va-7、Va-8、Va-9、Va-10の化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHである。式Va-5、Va-6、Va-7、Va-8、Va-9、Va-10の化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはメチルである。

40

【0564】

式Va-5、Va-6、Va-7、Va-8、Va-9、Va-10の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはHである。式Va-5、Va-6、Va-7、Va-8、Va-9、Va-10の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはメチルである。式Va-5、Va-6、Va-7、Va-8、Va-9、Va-10の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはHであり、R^aはHである。式Va-5、Va-6、Va-7、Va-8、Va-9、Va-10の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはメチルであり、R^aはHである。

【0565】

50

式 Va - 5、Va - 6、Va - 7、Va - 8、Va - 9、Va - 10 の化合物のいくつかの実施形態では、R¹ は、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂ のうちの 1 つまたは複数で置換されている 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルである。

【0566】

式 Va - 5、Va - 6、Va - 7、Va - 8、Va - 9、Va - 10 の化合物のいくつかの実施形態では、R¹ はピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルから選択され、R²、R³ はそれぞれ独立して、H、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

10

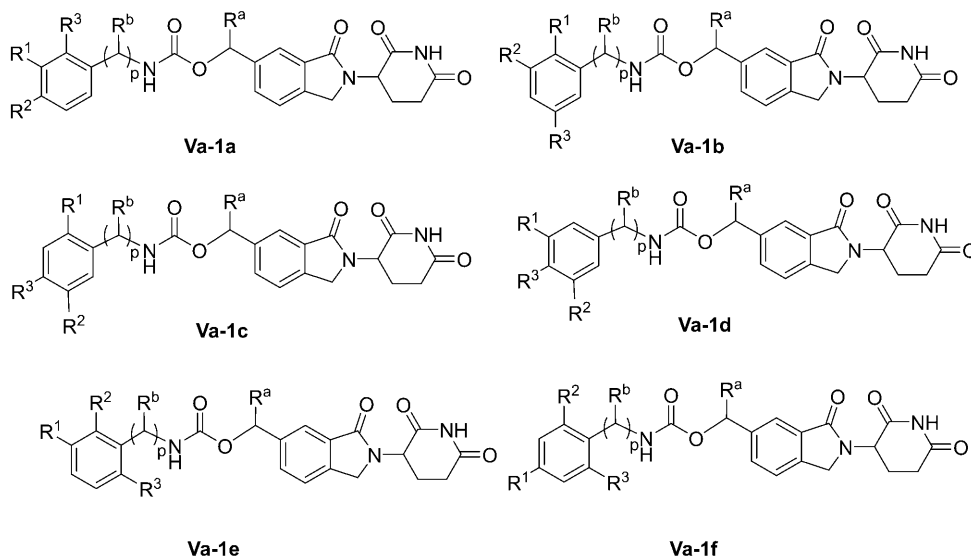
【0567】

式 Va - 5、Va - 6、Va - 7、Va - 8、Va - 9、Va - 10 の化合物のいくつかの実施形態では、R¹ はピペリジニルである。

【0568】

いくつかの実施形態では、式 V 及び Va - 1 の化合物は、式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e、Va - 1 f によって定義され、

【化20】



20

30

式中、

R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び、ハロゲン (F、Cl もしくは Br など、例えば、F もしくは Cl) または式 - L³ - X² の基から選択され、式中、L³ は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- O -、または - C₁ ~ 4 アルコキシであり、X² は、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、X² は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシの 1 つまたは複数で置換されており、p は 0 または 1 であり、R^a、R^b は互いに独立して H またはメチルである。

40

【0569】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e または Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 である。式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1

50

c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、pは1である。

【0570】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHである。式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはメチルである。式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHである。式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはメチルである。

10

【0571】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはHである。式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはメチルである。式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1e、Va-1fの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはHであり、R^aはHである。式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1e、Va-1fの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはメチルであり、R^aはHである。

【0572】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、L³は共有結合である。式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、L³は、-CH₂-などの直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキルである。式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、L³は、-O-である。いくつかの実施形態では、L³は、-O-CH₂-、-O-(CH₂)₂-などの直鎖または分岐鎖のC₁~4アルコキシである。

20

【0573】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O-C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

30

【0574】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

40

【0575】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³のいずれか1つはHであり、R¹、R²、R³の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキ

50

ル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0576】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0577】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0578】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0579】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0580】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0581】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立してH、ハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル(メチルなど)、フッ素化 C_{1-4} アルコキシ($-OCF_3$ など)から選択される。

【0582】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C$

10

20

30

40

50

$1 \sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

【0583】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ または $Va-1f$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか 1 つは H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の 2 つは互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

【0584】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ または $Va-1f$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか 1 つは H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の 2 つは互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

【0585】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ または $Va-1f$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか 1 つは H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の 2 つは互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

【0586】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ または $Va-1f$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか 1 つは H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の 2 つは互いに独立して H 、ハロゲン (Cl 、 F など)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1 \sim 4}$ アルキル (メチルなど)、フッ素化 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ ($-OCF_3$ など) から選択される。

【0587】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ または $Va-1f$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

【0588】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ または $Va-1f$ の

化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

【0589】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ または $Va-1f$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

10

【0590】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ または $Va-1f$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

20

【0591】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ または $Va-1f$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a は H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

30

【0592】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ または $Va-1f$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a は H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

【0593】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ または $Va-1f$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F 、 Cl または Br 、例えば F または Cl から選択される。

40

【0594】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ または $Va-1f$ の

50

化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0595】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立してH、ハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル(メチルなど)、フッ素化 C_{1-4} アルコキシ($-OCF_3$ など)から選択される。

10

【0596】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

20

【0597】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0598】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

30

【0599】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

40

【0600】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1eまたはVa-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 p は0であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立してH、ハロゲ

50

ン (Cl、F など)、直鎖または分枝状の -C₁~4 アルキル (メチル など)、フッ素化 C₁~4 アルコキシ (-OCF₃ など) から選択される。

【0601】

式 Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1e または Va-1f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b 及び R^c は H であり、R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁~6 ヘテロアルキル、-C₁~4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6 アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6 アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6 アルキル、-C(O)O-C₁~6 アルキル、-COOH、-C₁~6 アルキルC(O)OH、-C₁~6 アルキルC(O)O-C₁~6 アルキル、NH₂、-C₁~4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0602】

式 Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1e または Va-1f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b 及び R^c は H であり、R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 アルキル、-C₁~4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0603】

式 Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1e または Va-1f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b 及び R^c は H であり、R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H 及び C₁~4 アルコキシ (例えば -OMe) から選択される。

【0604】

式 Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1e または Va-1f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は CH₃ であり、R^c は H であり、R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁~6 ヘテロアルキル、-C₁~4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6 アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6 アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6 アルキル、-C(O)O-C₁~6 アルキル、-COOH、-C₁~6 アルキルC(O)OH、-C₁~6 アルキルC(O)O-C₁~6 アルキル、NH₂、-C₁~4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0605】

式 Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1e または Va-1f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は CH₃ であり、R^c は H であり、R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 アルキル、-C₁~4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0606】

式 Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1e または Va-1f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b 及び R^c は H であり、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは H であり、R¹、R²、R³ の他の 2 つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁~6 ヘテロアルキル、-C₁~4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6 アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6 アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6 アルキル、-C(O)O-C₁~6 アルキル、-COOH、-C₁~6 アルキルC(O)OH、-C₁~6 アルキルC(O)O-C₁~6 アルキル、NH₂、-C₁~4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0607】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e または Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b 及び R^c は H であり、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは H であり、R¹、R²、R³ の他の 2 つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、- CN、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0608】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e または Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b 及び R^c は H であり、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは H であり、R¹、R²、R³ の他の 2 つは互いに独立して、H 及び C₁ ~ 4 アルコキシ (例えば - OMe) から選択される。

10

【0609】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e または Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は CH₃ であり、R^c は H であり、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは H であり、R¹、R²、R³ の他の 2 つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

20

【0610】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e または Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は CH₃ であり、R^c は H であり、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは H であり、R¹、R²、R³ の他の 2 つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、- CN、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

30

【0611】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e または Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は CH₃ であり、R^c は H であり、R¹、R²、R³ は H である。

【0612】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e または Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、R¹ は、R²、R³ のいずれか 1 つは、式 - L³ - X² の基であり、式中、L³ は共有結合、- CH₂ -、- O -、- OCH₂ -、- O(CH₂)₂ - であり、X² は C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、X² は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³ の他の 2 つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択される。

40

【0613】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e または Va - 1 f の

50

化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $-C_1 \sim 4$ アルキル- $C_6 \sim 10$ アリール、 $-O-C_6 \sim 10$ アリール、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ- $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $-C_1 \sim 4$ アルキル-(5～10員ヘテロアリール)、 $-O-(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ-(5～10員ヘテロアリール)、4～8員ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル-(4～8員ヘテロシクロアルキル)、 $-O-(4 \sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ-(4～8員ヘテロシクロアルキル)であり、式中、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール及び4～8員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

【0614】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1e、Va-1fの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、4～8員ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル-(4～8員ヘテロシクロアルキル)、 $-O-(4 \sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ-(4～8員ヘテロシクロアルキル)であり、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、及び4～8員ヘテロシクロアルキルは非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

【0615】

式Va-1a、Va-1b、Va-1c、Va-1d、Va-1e、Va-1fのいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは、式-L³-X²の基であり、式中、L³は、共有結合、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシであり、X²はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、X²は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

【0616】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e、Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは、式 - $L^3 - X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ (例えば、 $-OMe$)、 NMe_2 、ハロゲン (例えば、 F) のうちの1つまたは複数で置換され、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、 H 、ハロゲン (例えば、 Cl 、 F)、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル (例えば、 Me 、 Et 、 $t-But$)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシ (例えば、 $-OMe$) から選択される。

10

【0617】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e、Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは式 - $L^3 - X^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 は、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル - C_6 アリール、フルオロ - C_6 アリール、メトキシ - C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、 N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、 N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、 N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、 N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、 N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、 H 、ハロゲン (例えば、 Cl 、 F)、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 4$ アルキル (例えば、 Me 、 Et 、 $t-But$)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシ (例えば、 $-OMe$) から選択される。

20

30

【0618】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e または Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは、式 - $L^3 - X^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 は $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 NH_2 、 $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択される。

40

【0619】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e、Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは、 C

50

3 ~ 6 シクロアルキル、 - C₁ ~ 4 アルキル - C₃ ~ 6 シクロアルキル、 - O - C₃ ~ 6 シクロアルキル、 - C₁ ~ 4 アルコキシ - C₃ ~ 6 シクロアルキル、 C₆ ~ 10 アリール、 - C₁ ~ 4 アルキル - C₆ ~ 10 アリール、 - O - C₆ ~ 10 アリール、 - C₁ ~ 4 アルコキシ - C₆ ~ 10 アリール、 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 - C₁ ~ 4 アルキル - (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 - O - (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 - C₁ ~ 4 アルコキシ - (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、 - C₁ ~ 4 アルキル - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル)、 - O - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル)、 - C₁ ~ 4 アルコキシ - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル) であり、式中、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール及び4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁ ~ 6 アルキル、 - C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、 - O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁ ~ 6 ヘテロアルキル、 - C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、 - O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、 - C₁ ~ 6 アルキルアミノ、 - CN、 - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択される。

10

【0620】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e、Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹、R²、R³ のいずれか1つは、C₃ ~ 6 シクロアルキル、 - O - C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、 - C₁ ~ 4 アルキル - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル)、 - O - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル)、 - C₁ ~ 4 アルコキシ - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル) であり、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルは非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁ ~ 6 アルキル、 - C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、 - O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁ ~ 6 ヘテロアルキル、 - C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、 - O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、 - C₁ ~ 6 アルキルアミノ、 - CN、 - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択される。

20

30

【0621】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e、Va - 1 f のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹、R²、R³ のいずれか1つは、式 - L³ - X² の基であり、式中、L³ は、共有結合、直鎖または分岐鎖のC₁ ~ 4 アルキル、 - O - 、 - C₁ ~ 4 アルコキシであり、X² はシクロプロピル、シクロブチル、C₆ アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、X² は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖のC₁ ~ 6 アルキル、 - C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、 - O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁ ~ 6 ヘテロアルキル、 - C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、 - O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、 - C₁ ~ 6 アルキルアミノ、 - CN、 - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択される。

40

【0622】

50

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e、Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか 1 つは、式 - $L^3 - X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ (例えば、 $-OMe$)、 NMe_2 、ハロゲン (例えば、F) のうちの 1 つまたは複数で置換され、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の 2 つは、互いに独立して、H、ハロゲン (例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル (例えば、Me、Et、t-But)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシ (例えば、 $-OMe$) から選択される。

10

【0623】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e、Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか 1 つは、式 - $L^3 - X^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 は、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル - C_6 アリール、フルオロ - C_6 アリール、メトキシ - C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の 2 つは、互いに独立して、H、ハロゲン (例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル (例えば、Me、Et、t-But)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシ (例えば、 $-OMe$) から選択される。

20

【0624】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e または Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか 1 つは、式 - $L^3 - X^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 は C_3-6 シクロアルキル、 C_6-10 アリール、5 - 10 員ヘテロアリール、4 - 8 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の 2 つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択される。

30

40

【0625】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e、Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか 1 つは、 C_3-6 シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル - C_3-6 シクロアルキル、 $-O-C_3-6$ シク

50

ロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、 $-O-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルコキシ $-C_{6-10}$ アリール、 $5-10$ 員ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(5-10$ 員ヘテロアリール)、 $-O-(5-10$ 員ヘテロアリール)、 $-C_{1-4}$ アルコキシ $-(5-10$ 員ヘテロアリール)、 $4-8$ 員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(4-8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-O-(4-8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルコキシ $-(4-8$ 員ヘテロシクロアルキル)から選択される基であり、この基は、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択される。

10

【0626】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ 、 $Va-1f$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $5-10$ 員ヘテロアリール、 $4-8$ 員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $-(4-8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-O-(4-8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルコキシ $-(4-8$ 員ヘテロシクロアルキル)から選択される基であり、この基は、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択される。

20

30

【0627】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ 、 $Va-1f$ のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-O-$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシであり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、 $2-オキサ-5-アザ$ ピシクロ $[2.2.1]$ ヘプタニル、 $8-オキサ-3-アザ$ ピシクロ $[3.2.1]$ オクタン $-3-イル$ であり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F 、 Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択される。

40

【0628】

式 $Va-1a$ 、 $Va-1b$ 、 $Va-1c$ 、 $Va-1d$ 、 $Va-1e$ 、 $Va-1f$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、

50

- O (C H ₂)₂ - であり、X² はシクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、X² は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ (例えば、- O Me)、N Me₂、ハロゲン (例えば、F) のうちの1つまたは複数で置換され、R¹、R²、R³ の他の2つは、互いに独立して、H、ハロゲン (例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル (例えば、Me、Et、t - But)、CF₃、CHF₂、C Me F₂、- O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシ (例えば、- O Me) から選択される。

10

【0629】

式 Va - 1 a、Va - 1 b、Va - 1 c、Va - 1 d、Va - 1 e、Va - 1 f の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R¹、R²、R³ のいずれか1つは、式 - L³ - X² の基であり、式中、L³ は共有結合、- C H₂ -、- O -、- O C H₂ -、- O (C H₂)₂ - であり、X² は、シクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、メチル - C₆アリール、フルオロ - C₆アリール、メトキシ - C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、R¹、R²、R³ の他の2つは、互いに独立して、H、ハロゲン (例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル (例えば、Me、Et、t - But)、CF₃、CHF₂、C Me F₂、- O C F₃、O C H F₂、C N、及び C₁ ~ 4 アルコキシ (例えば、- O Me) から選択される。

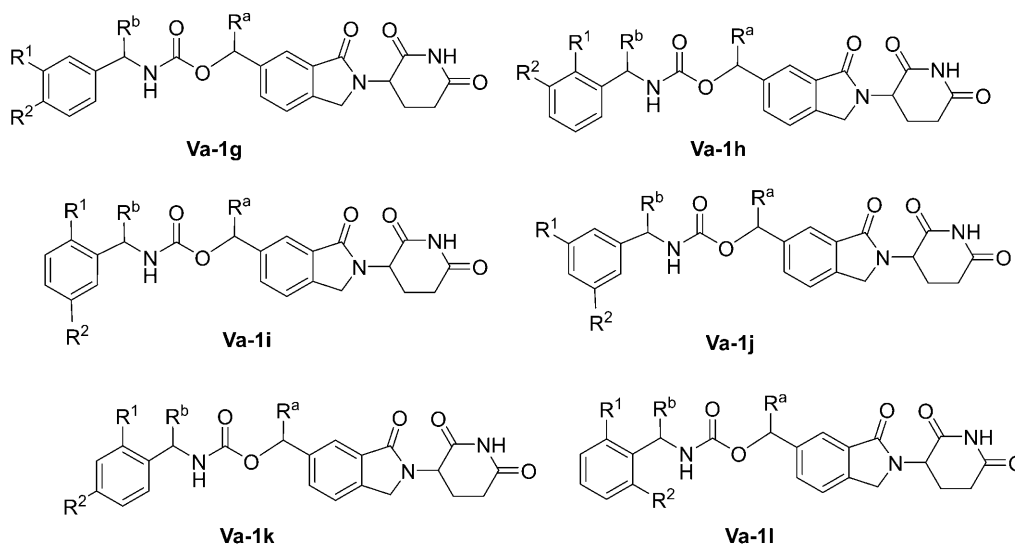
20

【0630】

いくつかの実施形態では、式 Va 及び Va - 1 a の化合物は、式 Va - 1 g、Va - 1 h、Va - 1 i、Va - 1 j、Va - 1 k または Va - 1 l の化合物であり、

【化21】

30



40

式中、

R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、C Me

50

F₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、NH₂、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及び、ハロゲン(F、ClもしくはBrなど、例えば、FもしくはCl)または式-L³-X²の基から選択され、式中、L³は、共有結合、直鎖または分岐鎖のC₁~₆アルキル、-O-、または-C₁~₄アルコキシであり、X²は、C₃~₆シクロアルキル、C₆~₁₀アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、X²は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖のC₁~₆アルキル、-C₁~₄アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~₄アルキルヒドロキシの1つまたは複数で置換されており、R^a、R^bは互いに独立してHまたはメチルである。

10

【0631】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1の化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHである。式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1の化合物のいくつかの実施形態では、R^aはメチルである。

【0632】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1の化合物のいくつかの実施形態では、R^bはHである。式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1の化合物のいくつかの実施形態では、R^bはメチルである。

20

【0633】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、L³は共有結合である。式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、L³は、-CH₂-などの直鎖または分岐鎖のC₁~₄アルキルである。式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、L³は-O-である。いくつかの実施形態では、L³は、-O-CH₂-、-O-(CH₂)₂-などの直鎖または分岐鎖のC₁~₄アルコキシである。

【0634】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~₆ヘテロアルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁~₆アルキル、-C(O)O-C₁~₆アルキル、-COOH、-C₁~₆アルキルC(O)OH、-C₁~₆アルキルC(O)O-C₁~₆アルキル、NH₂、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

30

【0635】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

40

【0636】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~₆ヘテロアルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~₆アル

50

キル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0637】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

10

【0638】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

20

【0639】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0640】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立してH、ハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル(メチルなど)、フッ素化 C_{1-4} アルコキシ($-OCF_3$ など)から選択される。

30

【0641】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^b はHであり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

40

【0642】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^b はHであり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0643】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^b は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して

50

、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0644】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^b は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

10

【0645】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^b はHであり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

20

【0646】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^b はHであり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0647】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^b はHであり、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

30

【0648】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^b はHであり、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

40

【0649】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^b はHであり、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立してH、ハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル(メチルなど)、フッ素化 C_{1-4} アルコキシ($-OCF_3$ など)から選択される。

50

【0650】

式 Va - 1 g、Va - 1 h、Va - 1 i、Va - 1 j、Va - 1 k または Va - 1 l の化合物のいくつかの実施形態では、R^bはCH₃であり、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

10

【0651】

式 Va - 1 g、Va - 1 h、Va - 1 i、Va - 1 j、Va - 1 k または Va - 1 l の化合物のいくつかの実施形態では、R^bはCH₃であり、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、- CN、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0652】

式 Va - 1 g、Va - 1 h、Va - 1 i、Va - 1 j、Va - 1 k または Va - 1 l の化合物のいくつかの実施形態では、R^bはCH₃であり、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H及びC₁ ~ 4 アルコキシ、例えば - OMe から選択される。

20

【0653】

式 Va - 1 g、Va - 1 h、Va - 1 i、Va - 1 j、Va - 1 k または Va - 1 l の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²のいずれか1つは、H、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、R¹、R²の他方は、式 - L³ - X² の基であり、式中、L³ は共有結合、- CH₂ -、- O -、- OCH₂ -、- O(CH₂)₂ - であり、X² は C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、X² は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

30

【0654】

式 Va - 1 g、Va - 1 h、Va - 1 i、Va - 1 j、Va - 1 k または Va - 1 l の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²のいずれか1つは、C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₁ ~ 4 アルキル - C₃ ~ 6 シクロアルキル、- O - C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ - C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、- C₁ ~ 4 アルキル - C₆ ~ 10 アリール、- O - C₆ ~ 10 アリール、- C₁ ~ 4 アルコキシ - C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、- C₁ ~ 4 アルキル - (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、- O - (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、- C₁ ~ 4 アルコキシ - (5 ~ 10 員ヘテロアリール)、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、- C₁ ~ 4 アルキル - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル)、- O - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル)、- C₁ ~ 4 アルコキシ - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル) からなる群から選択され、この群は、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²の他方は、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O -

40

50

(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

【0655】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²のいずれか1つは、C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、C₆~₁₀アリール、5~₁₀員ヘテロアリール、4~₈員ヘテロシクロアルキル、-C₁~₄アルキル-(4~₈員ヘテロシクロアルキル)、-O-(4~₈員ヘテロシクロアルキル)、-C₁~₄アルコキシ-(4~₈員ヘテロシクロアルキル)からなる群から選択され、この群は、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁~₆アルキル、-C₁~₄アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~₄アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²の他方は、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~₆ヘテロアルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

10

【0656】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lのいくつかの実施形態では、R¹、R²のいずれか1つは、H、直鎖または分岐鎖のC₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~₆ヘテロアルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択され、R¹、R²の他方は、式-L³-X²の基であり、式中、L³は、共有結合、直鎖または分岐鎖のC₁~₄アルキル、-O-、-C₁~₄アルコキシであり、X²はシクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、X²は、非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖のC₁~₆アルキル、-C₁~₄アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~₄アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換され、

20

30

【0657】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²のいずれか1つは、H、ハロゲン(例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の-C₁~₄アルキル(例えば、Me、Et、t-Bu)、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~₄アルコキシ(例えば、-OMe)から選択され、R¹、R²の他方は、式-L³-X²の基であり、式中、L³は、共有結合、-CH₂-、-O-、-OCH₂-、-O(CH₂)₂-であり、X²はシクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、X²は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖のC₁~₄アルキル、-C₁~₄アルコキシ(例えば、-OMe)、NMe₂、ハロゲン(例えば、F)のうちの1つまたは複数で置換される。

40

【0658】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²のいずれか1つは、H、ハロゲン(例えば

50

、C1、F)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル(例えば、Me、Et、t-Bu)、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシ(例えば、-OMe)から選択され、R¹、R²の他方は、式-L³-X²の基であり、式中、L³は、共有結合、-CH₂-、-O-、-OCH₂-、-O(CH₂)₂-であり、X²はシクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、メチル-C₆アリール、フルオロ-C₆アリール、メトキシ-C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N-メチル-ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、N-メチル-モルホリニル、オキサニル、メチル-オキサニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルである。

10

【0659】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、R¹、R²のいずれか1つは、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択され、R¹、R²の他方は、式-L³-X²の基であり、式中、L³は共有結合、-CH₂-、-O-、-OCH₂-、-O(CH₂)₂-であり、X²はC₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、X²は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

20

【0660】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、R¹、R²のいずれか1つは、C₃~6シクロアルキル、-C₁~4アルキル-C₃~6シクロアルキル、-O-C₃~6シクロアルキル、-C₁~4アルコキシ-C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、-C₁~4アルキル-C₆~10アリール、-O-C₆~10アリール、-C₁~4アルコキシ-C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、-C₁~4アルキル-(5~10員ヘテロアリール)、-O-(5~10員ヘテロアリール)、-C₁~4アルコキシ-(5~10員ヘテロアリール)、4~8員ヘテロシクロアルキル、-C₁~4アルキル-(4~8員ヘテロシクロアルキル)、-O-(4~8員ヘテロシクロアルキル)、-C₁~4アルコキシ-(4~8員ヘテロシクロアルキル)からなる群から選択され、この群は、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²の他方は、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

30

40

【0661】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、R¹、R²のいずれか1つは、C₃~6シクロアルキル、-O-C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘ

50

テロアリアル、4～8員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル（4～8員ヘテロシクロアルキル）、 $-O-$ （4～8員ヘテロシクロアルキル）、 $-C_{1-4}$ アルコキシ（4～8員ヘテロシクロアルキル）からなる群から選択され、この群は、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 の他方は、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど）、例えばFまたはClから選択される。

10

【0662】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lのいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 のいずれか1つは、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど）、例えばFまたはClから選択され、 R^1 、 R^2 の他方は、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-O-$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシであり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリアル、ピリジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、モルホリニル、オキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は、非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換され、

20

【0663】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 のいずれか1つは、H、ハロゲン（例えば、Cl、F）、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル（例えば、Me、Et、t-But）、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシ（例えば、 $-OMe$ ）から選択され、 R^1 、 R^2 の他方は、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 はシクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリアル、ピリジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、モルホリニル、オキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ（例えば、 $-OMe$ ）、 NMe_2 、ハロゲン（例えば、F）のうちの1つまたは複数で置換される。

30

40

【0664】

式Va-1g、Va-1h、Va-1i、Va-1j、Va-1kまたはVa-1lの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 のいずれか1つは、H、ハロゲン（例えば、Cl、F）、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル（例えば、Me、Et、t-But）、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び C_{1-4} アルコキシ（例えば、 $-OMe$ ）から選択され、 R^1 、 R^2 の他方は、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は、共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 はシクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、ジフルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリアル、メチル- C_6 アリアル、フルオロ- C_6 アリアル、メトキシ- C_6 アリアル、ピリジニル、ピ

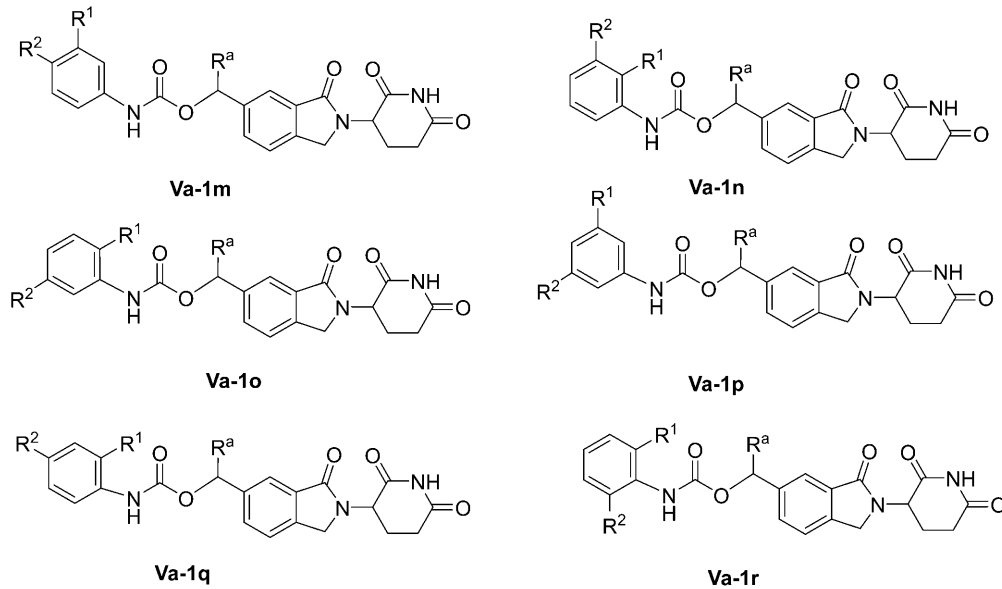
50

ロリジニル、N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルである。

【 0 6 6 5 】

いくつかの実施形態では、式 Va 及び Va - 1 a の化合物は、式 Va - 1 m、Va - 1 n、Va - 1 o、Va - 1 p、Va - 1 q または Va - 1 r の化合物であり、

【 化 2 2 】



式中、

R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び、ハロゲン (F、Cl もしくは Br など、例えば、F もしくは Cl) または式 - L³ - X² の基から選択され、式中、L³ は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- O -、または - C₁ ~ 4 アルコキシであり、X² は、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、X² は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシの 1 つまたは複数で置換されており、R^a は H またはメチルである。

【 0 6 6 6 】

式 Va - 1 m、Va - 1 n、Va - 1 o、Va - 1 p、Va - 1 q または Va - 1 r の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H である。式 Va - 1 m、Va - 1 n、Va - 1 o、Va - 1 p、Va - 1 q または Va - 1 r の化合物のいくつかの実施形態では、R^a はメチルである。

【 0 6 6 7 】

式 Va - 1 m、Va - 1 n、Va - 1 o、Va - 1 p、Va - 1 q または Va - 1 r の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は共有結合である。式 Va - 1 m、Va - 1 n、

V a - 1 o、V a - 1 p、V a - 1 qまたはV a - 1 rの化合物のいくつかの実施形態では、L³は、-CH₂-などの直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキルである。式V a - 1 m、V a - 1 n、V a - 1 o、V a - 1 p、V a - 1 qまたはV a - 1 rの化合物のいくつかの実施形態では、L³は-O-である。いくつかの実施形態では、L³は、-O-C H₂-、-O-(C H₂)₂-などの直鎖または分岐鎖のC₁~4アルコキシである。

【0668】

式V a - 1 m、V a - 1 n、V a - 1 o、V a - 1 p、V a - 1 qまたはV a - 1 rの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(C H₂)₂-OMe、OCF₃、OCH F₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O-C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

10

【0669】

式V a - 1 m、V a - 1 n、V a - 1 o、V a - 1 p、V a - 1 qまたはV a - 1 rの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

20

【0670】

式V a - 1 m、V a - 1 n、V a - 1 o、V a - 1 p、V a - 1 qまたはV a - 1 rの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(C H₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O-C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

30

【0671】

式V a - 1 m、V a - 1 n、V a - 1 o、V a - 1 p、V a - 1 qまたはV a - 1 rの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、-CN、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0672】

式V a - 1 m、V a - 1 n、V a - 1 o、V a - 1 p、V a - 1 qまたはV a - 1 rの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはCH₃であり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(C H₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O-C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

40

【0673】

式V a - 1 m、V a - 1 n、V a - 1 o、V a - 1 p、V a - 1 qまたはV a - 1 rの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはCH₃であり、R¹、R²は、互いに独立して

50

、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-CN$ 、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0674】

式Va-1m、Va-1n、Va-1o、Va-1p、Va-1qまたはVa-1rの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は CH_3 であり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立してH、ハロゲン(Cl、Fなど)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル(メチルなど)、フッ素化 C_{1-4} アルコキシ($-OCF_3$ など)から選択される。

【0675】

式Va-1m、Va-1n、Va-1o、Va-1p、Va-1qまたはVa-1rの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか1つは、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択され、 R^1 、 R^2 の他方は、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 は C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0676】

式Va-1m、Va-1n、Va-1o、Va-1p、Va-1qまたはVa-1rの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか1つは、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、 $-O-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-4}$ アルコキシ- C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル-(5~10員ヘテロアリール)、 $-O-(5~10員ヘテロアリール)$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシ-(5~10員ヘテロアリール)、4~8員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-(4~8員ヘテロシクロアルキル)、 $-O-(4~8員ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシ-(4~8員ヘテロシクロアルキル)からなる群から選択され、この群は、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 の他方は、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど)、例えばFまたはClから選択される。

【0677】

式Va-1m、Va-1n、Va-1o、Va-1p、Va-1qまたはVa-1rの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか1つは、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-(4~8員ヘテロシクロアルキル)、 $-O-(4~8員ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシ-(4~8員ヘテロシクロアルキル)からなる群から選択され、この群は、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及

び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²の他方は、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択される。

【0678】

式 Va - 1 m、Va - 1 n、Va - 1 o、Va - 1 p、Va - 1 q または Va - 1 r のいくつかの実施形態では、R¹、R² のいずれか1つは、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など)、例えば F または Cl から選択され、R¹、R² の他方は、式 - L³ - X² の基であり、式中、L³ は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、- O -、- C₁ ~ 4 アルコキシであり、X² はシクロプロピル、シクロブチル、C₆ アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、X² は、非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換される。

10

20

【0679】

式 Va - 1 m、Va - 1 n、Va - 1 o、Va - 1 p、Va - 1 q または Va - 1 r の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² のいずれか1つは、H、ハロゲン (例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル (例えば、Me、Et、t - Bu t)、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシ (例えば、- OMe) から選択され、R¹、R² の他方は、式 - L³ - X² の基であり、式中、L³ は、共有結合、- CH₂ -、- O -、- OCH₂ -、- O (CH₂)₂ - であり、X² はシクロプロピル、シクロブチル、C₆ アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルであり、式中、X² は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ (例えば、- OMe)、NMe₂、ハロゲン (例えば、F) のうちの1つまたは複数で置換される。

30

【0680】

式 Va - 1 m、Va - 1 n、Va - 1 o、Va - 1 p、Va - 1 q または Va - 1 r の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² のいずれか1つは、H、ハロゲン (例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル (例えば、Me、Et、t - Bu t)、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- OCF₃、OCHF₂、CN、及び C₁ ~ 4 アルコキシ (例えば、- OMe) から選択され、R¹、R² の他方は、式 - L³ - X² の基であり、式中、L³ は、共有結合、- CH₂ -、- O -、- OCH₂ -、- O (CH₂)₂ - であり、X² はシクロプロピル、メチル - シクロプロピル、フルオロ - シクロプロピル、ジフルオロ - シクロプロピル、シクロブチル、C₆ アリール、メチル - C₆ アリール、フルオロ - C₆ アリール、メトキシ - C₆ アリール、ピリジニル、ピロリジニル、N - メチル - ピロリジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、N - メチル - モルホリニル、オキセタニル、メチル - オキセタニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 .

40

50

1] オクタン - 3 - イルである。

【0681】

式 Va - 1 m、Va - 1 n、Va - 1 o、Va - 1 p、Va - 1 q または Va - 1 r の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、

式 Va - 1 m、Va - 1 n、Va - 1 o、Va - 1 p、Va - 1 q または Va - 1 r の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、

式 Va - 1 m、Va - 1 n、Va - 1 o、Va - 1 p、Va - 1 q または Va - 1 r の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、

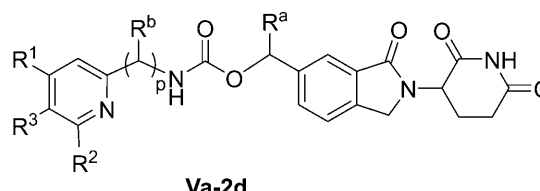
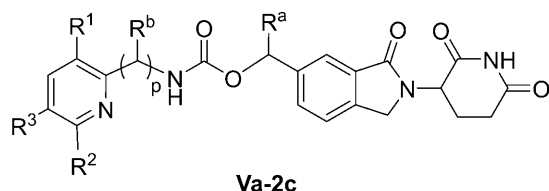
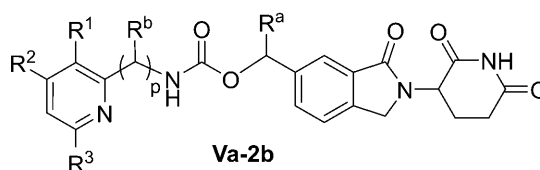
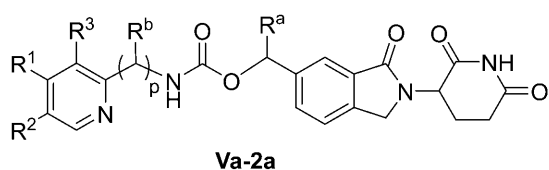
式 Va - 1 m、Va - 1 n、Va - 1 o、Va - 1 p、Va - 1 q または Va - 1 r の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、

式 Va - 1 m、Va - 1 n、Va - 1 o、Va - 1 p、Va - 1 q または Va - 1 r の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、

式 Va - 1 m、Va - 1 n、Va - 1 o、Va - 1 p、Va - 1 q または Va - 1 r の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、

いくつかの実施形態では、式 V 及び Va - 2 の化合物は、式 Va - 2 a、Va - 2 b、Va - 2 c、Va - 2 d によって定義され、

【化23】



式中、

R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及び、F、Cl もしくは Br、例えば、F もしくは Cl などのハロゲン、または式 - L³ - X² の基から選択され、式中、L³ は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- O -、- C₁ ~ 4 アルコキシであり、X² は、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、X² は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシの1つまたは複数で置換されており、p は 0 または 1 であり、R^a、R^b、は互いに独立して H またはメチルである。

【0682】

式 Va - 2 a、Va - 2 b、Va - 2 c、Va - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 である。式 Va - 2 a、Va - 2 b、Va - 2 c、Va - 2 d の化合物のいく

10

20

30

40

50

つかの実施形態では、 p は 1 である。

【0683】

式 $V a - 2 a$ 、 $V a - 2 b$ 、 $V a - 2 c$ 、 $V a - 2 d$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H である。式 $V a - 2 a$ 、 $V a - 2 b$ 、 $V a - 2 c$ 、 $V a - 2 d$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式 $V a - 2 a$ 、 $V a - 2 b$ 、 $V a - 2 c$ 、 $V a - 2 d$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 R^a は H である。式 $V a - 2 a$ 、 $V a - 2 b$ 、 $V a - 2 c$ 、 $V a - 2 d$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 R^a はメチルである。

【0684】

式 $V a - 2 a$ 、 $V a - 2 b$ 、 $V a - 2 c$ 、 $V a - 2 d$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b は H である。式 $V a - 2 a$ 、 $V a - 2 b$ 、 $V a - 2 c$ 、 $V a - 2 d$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b はメチルである。式 $V a - 2 a$ 、 $V a - 2 b$ 、 $V a - 2 c$ 、 $V a - 2 d$ の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b は H であり、 R^a は H である。式の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b はメチルであり、 R^a は H である。

【0685】

式 $V a - 2 a$ 、 $V a - 2 b$ 、 $V a - 2 c$ 、 $V a - 2 d$ の化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は、共有結合である。

【0686】

式 $V a - 2 a$ 、 $V a - 2 b$ 、 $V a - 2 c$ 、 $V a - 2 d$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

【0687】

式 $V a - 2 a$ 、 $V a - 2 b$ 、 $V a - 2 c$ 、 $V a - 2 d$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ ($-OMe$ 、 OCF_3 など)、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

【0688】

式 $V a - 2 a$ 、 $V a - 2 b$ 、 $V a - 2 c$ 、 $V a - 2 d$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか 1 つは H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の 2 つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

【0689】

式 $V a - 2 a$ 、 $V a - 2 b$ 、 $V a - 2 c$ 、 $V a - 2 d$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか 1 つは H であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の 2 つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ ($-OMe$ 、 OCF_3 など)、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

【0690】

式 $V a - 2 a$ 、 $V a - 2 b$ 、 $V a - 2 c$ 、 $V a - 2 d$ の化合物のいくつかの実施形態で

は、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - $C_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、- $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、- $O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、- $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、- CN 、- $OC(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $N(H)C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $COOH$ 、- $C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)OH$ 、- $C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、- $C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl) から選択される。

【0691】

式 Va-2a、Va-2b、Va-2c、Va-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - $C_{1\sim 6}$ アルキル、- $C_{1\sim 4}$ アルコキシ (- OMe 、 OCF_3 など)、及びハロゲン (F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl) から選択される。 10

【0692】

式 Va-2a、Va-2b、Va-2c、Va-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - $C_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、- $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、- $O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、- $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、- CN 、- $OC(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $N(H)C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $COOH$ 、- $C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)OH$ 、- $C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、- $C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl) から選択される。 20

【0693】

式 Va-2a、Va-2b、Va-2c、Va-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - $C_{1\sim 6}$ アルキル、- $C_{1\sim 4}$ アルコキシ (- OMe 、 OCF_3 など)、及びハロゲン (F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl) から選択される。

【0694】

式 Va-2a、Va-2b、Va-2c、Va-2dの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - $C_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、- $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、- $O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、- $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、- CN 、- $OC(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $N(H)C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、- $COOH$ 、- $C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)OH$ 、- $C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、- $C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl) から選択される。 30

【0695】

式 Va-2a、Va-2b、Va-2c、Va-2dの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - $C_{1\sim 6}$ アルキル、- $C_{1\sim 4}$ アルコキシ (- OMe 、 OCF_3 など)、及びハロゲン (F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl) から選択される。 40

【0696】

式 Va-2a、Va-2b、Va-2c、Va-2dの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - $C_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、- $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、- $O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、- $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、- CN 50

、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0697】

式Va-2a、Va-2b、Va-2c、Va-2dの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ($-OMe$ 、 OCF_3 など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

10

【0698】

式Va-2a、Va-2b、Va-2c、Va-2dの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

20

【0699】

式Va-2a、Va-2b、Va-2c、Va-2dの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ($-OMe$ 、 OCF_3 など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0700】

式Va-2a、Va-2b、Va-2c、Va-2dの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

30

【0701】

式Va-2a、Va-2b、Va-2c、Va-2dの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ($-OMe$ 、 OCF_3 など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

40

【0702】

式Va-2a、Va-2b、Va-2c、Va-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 は C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、この基は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの一つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独

50

立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択され、p は 0 であり、R^a は H である。

【0703】

式 Va - 2 a、Va - 2 b、Va - 2 c、Va - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、この群は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの一つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³ の他の 2 つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択され、p は 0 であり、R^a は H である。

10

20

【0704】

式 Va - 2 a、Va - 2 b、Va - 2 c、Va - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは、シクロプロピル、シクロブチル、C₆ アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルからなる群から選択され、この群は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの一つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³ の他の 2 つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、ハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択され、p は 0 であり、R^a は H である。

30

【0705】

式 Va - 2 a、Va - 2 b、Va - 2 c、Va - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは、シクロプロピル、シクロブチル、C₆ アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルからなる群から選択され、この群は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、(例えば、メチル) - C₁ ~ 4 アルコキシ (例えば、- OMe)、NMe₂、ハロゲン (例えば、F) のうちの一つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³ の他の 2 つは、互いに独立して、H、ハロゲン (例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 4 アルキル (例えば、Me、Et、t - But)、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- OCF₃、OCHF₂、CN、C₁ ~ 4 アルコキシ (例えば、- OMe) から選択され、p は 0 であり、R^a は H である。

40

【0706】

式 Va - 2 a、Va - 2 b、Va - 2 c、Va - 2 d の化合物のいくつかの実施形態で

50

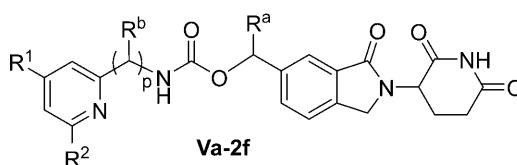
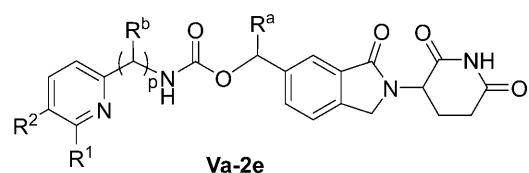
は、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ペペリジニル、 N -メチルペペリジニル、メチル-ペペリジニル、ジフルオロ-ペペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、 N -メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、 N -ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルからなる群から選択され、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、 H 、ハロゲン（例えば、 Cl 、 F ）、直鎖または分岐鎖の- $C_1 \sim 4$ アルキル（例えば、 Me 、 Et 、 $t-But$ ）、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシ（例えば、 $-OMe$ ）から選択され、 p は0であり、 R^a は H である。

10

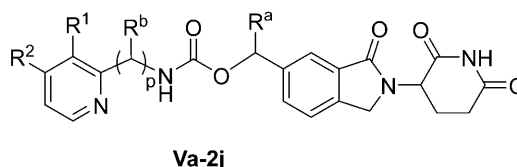
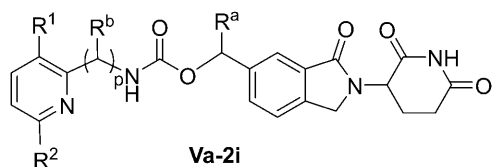
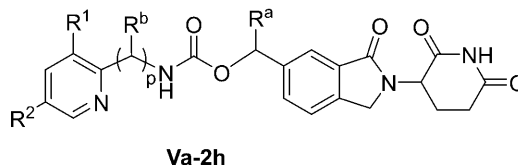
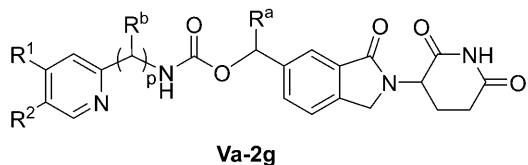
【0707】

いくつかの実施形態では、式Va及びVa-2の化合物は、式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jによって定義され、

【化24】



20



30

式中、

R^1 、 R^2 は、互いに独立して、 H 、直鎖または分岐鎖の- $C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、- $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、- $C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)OH$ 、- $C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 NH_2 、- $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及び、 F 、 Cl もしくは Br 、例えば、 F もしくは Cl などのハロゲン、または式- L^3-X^2 の基から選択され、式中、 L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-$ 、- $C_1 \sim 4$ アルコキシであり、 X^2 は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、- $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び- $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシの1つまたは複数で置換されており、 p は0または1であり、 R^a 、 R^b は互いに独立して H またはメチルであ

40

50

る。

【0708】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 である。式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 である。

【0709】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H である。式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R^a はメチルである。式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は H である。式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a はメチルである。

10

【0710】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は H である。式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b はメチルである。式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は H であり、R^a は H である。式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b はメチルであり、R^a は H である。

20

【0711】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は共有結合である。

【0712】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（例えば F、Cl または Br など、例えば F または Cl）から選択される。

30

【0713】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ（- OMe、OCF₃ など）、及びハロゲン（F、Cl または Br など、例えば F または Cl）から選択される。

40

【0714】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（F、Cl または Br など、例えば F または Cl

50

) から選択される。

【0715】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ (- OMe、OCF₃ など)、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

【0716】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、
- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、
- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、
- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、
- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、
- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

10

【0717】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ (- OMe、OCF₃ など)
)、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

20

【0718】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、
- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、
- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、
- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、
- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、
- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

30

【0719】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ (- OMe、OCF₃ など)
)、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

【0720】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、
- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、
- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、
- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、
- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、
- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

40

【0721】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ (- OMe、OCF₃ など)

50

、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択される。

【0722】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁₋₆ヘテロアルキル、-C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁₋₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁₋₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、-COOH、-C₁₋₆アルキルC(O)OH、-C₁₋₆アルキルC(O)O-C₁₋₆アルキル、NH₂、-C₁₋₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択される。

10

【0723】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルコキシ（-OMe、OCF₃など）、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択される。

【0724】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁₋₆ヘテロアルキル、-C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁₋₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁₋₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、-COOH、-C₁₋₆アルキルC(O)OH、-C₁₋₆アルキルC(O)O-C₁₋₆アルキル、NH₂、-C₁₋₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択される。

20

【0725】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルコキシ（-OMe、OCF₃など）、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択される。

30

【0726】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁₋₆ヘテロアルキル、-C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁₋₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁₋₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、-COOH、-C₁₋₆アルキルC(O)OH、-C₁₋₆アルキルC(O)O-C₁₋₆アルキル、NH₂、-C₁₋₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択される。

40

【0727】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルコキシ（-OMe、OCF₃など）、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択される。

【0728】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物

50

物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか1つは、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 は $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキルであり、式中 X^2 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_1\sim 6$ アルキル、 $-C_1\sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1\sim 4$ アルキルヒドロキシのうち1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 の他方は、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_1\sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1\sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_1\sim 6$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_1\sim 6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1\sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_1\sim 6$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_1\sim 6$ アルキル $C(O)O-C_1\sim 6$ アルキル、 NH_2 、 $-C_1\sim 4$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F 、 Cl または Br など、例えば F または Cl)から選択され、 p は0であり、 R^a は H である。

【0729】

式 $Va-2e$ 、 $Va-2f$ 、 $Va-2g$ 、 $Va-2h$ 、 $Va-2i$ 、 $Va-2j$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか1つは、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキルから選択される基であり、この基は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_1\sim 6$ アルキル、 $-C_1\sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1\sim 4$ アルキルヒドロキシのうち1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 の他方は、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_1\sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1\sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F 、 Cl または Br など、例えば F または Cl)から選択され、 p は0であり、 R^a は H である。

【0730】

式 $Va-2e$ 、 $Va-2f$ 、 $Va-2g$ 、 $Va-2h$ 、 $Va-2i$ 、 $Va-2j$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか1つは、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、オキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択される基であり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $C_1\sim 6$ アルキル、 $-C_1\sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1\sim 4$ アルキルヒドロキシのうち1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 の他方は、 H 、直鎖または分岐鎖の $-C_1\sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1\sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキルヒドロキシ、ハロゲン(F 、 Cl または Br など、例えば F または Cl)から選択され、 p は0であり、 R^a は H である。

【0731】

式 $Va-2e$ 、 $Va-2f$ 、 $Va-2g$ 、 $Va-2h$ 、 $Va-2i$ 、 $Va-2j$ の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか1つは、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、オキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択される基であり、この基は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $C_1\sim 4$ アルキル、(例えば、メチル)- $C_1\sim 4$ アルコキシ(例えば、 $-OMe$)、 NMe_2 、ハロゲ

ン（例えば、F）のうちの1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 の他方は、H、ハロゲン（例えば、Cl、F）、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル（例えば、Me、Et、t-But）、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、 C_{1-4} アルコキシ（例えば、 $-OMe$ ）から選択され、 p は0であり、 R^a はHである。

【0732】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか1つはから選択される基であり、 R^1 、 R^2 の他方は、互いに独立して、H、ハロゲン（例えば、Cl、F）、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル（例えば、Me、Et、t-But）、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 及び C_{1-4} アルコキシ（例えば、 $-OMe$ ）、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、メチル-ピペリジニル、ジフルオロ-ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択され、 p は0であり、 R^a はHである。

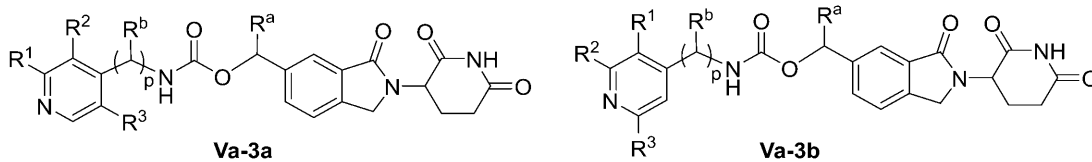
10

【0733】

いくつかの実施形態では、式Va及びVa-3の化合物は、式Va-3aまたはVa-3bによって定義され、

20

【化25】



30

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及び、F、ClもしくはBr、例えば、FもしくはClなどのハロゲン、または式 $-L^3-X^2$ の基から選択され、式中、 L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-O-$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシであり、 X^2 は、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_6-10 アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシの1つまたは複数で置換されており、 p は0または1であり、 R^a 、 R^b 、は互いに独立してHまたはメチルである。

40

【0734】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0である。式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1である。

50

【0735】

式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H である。式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、R^a はメチルである。式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は H である。式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a はメチルである。

【0736】

式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は H である。式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b はメチルである。式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は H であり、R^a は H である。式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b はメチルであり、R^a は H である。

10

【0737】

式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は、共有結合である。

【0738】

式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

20

【0739】

式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ(- OMe、OCF₃ など)、及びハロゲン(F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

【0740】

式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは H であり、R¹、R²、R³ の他の 2 つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

30

【0741】

式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは H であり、R¹、R²、R³ の他の 2 つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ(- OMe、OCF₃ など)、及びハロゲン(F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

40

【0742】

式 Va - 3 a、Va - 3 b の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、-

50

C(O)O-C₁~₆アルキル、-COOH、-C₁~₆アルキルC(O)OH、-C₁~₆アルキルC(O)O-C₁~₆アルキル、NH₂、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0743】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、R¹、R²、R³は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、-C₁~₄アルコキシ(-OMe、OCF₃など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0744】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、R¹、R²、R³のいずれか1つはHであり、R¹、R²、R³の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~₆ヘテロアルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁~₆アルキル、-C(O)O-C₁~₆アルキル、-COOH、-C₁~₆アルキルC(O)OH、-C₁~₆アルキルC(O)O-C₁~₆アルキル、NH₂、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0745】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、R¹、R²、R³のいずれか1つはHであり、R¹、R²、R³の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、-C₁~₄アルコキシ(-OMe、OCF₃など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0746】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹、R²、R³は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~₆ヘテロアルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁~₆アルキル、-C(O)O-C₁~₆アルキル、-COOH、-C₁~₆アルキルC(O)OH、-C₁~₆アルキルC(O)O-C₁~₆アルキル、NH₂、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

【0747】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹、R²、R³は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、-C₁~₄アルコキシ(-OMe、OCF₃など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0748】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹、R²、R³のいずれか1つはHであり、R¹、R²、R³の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~₆ヘテロアルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁~₆アルキル、-C(O)O-C₁~₆アルキル、-COOH、-C₁~₆アルキルC(O)OH、-C₁~₆アルキルC(O)O-C₁~₆アルキル、NH₂、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0749】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹、

R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ($-OMe$ 、 OCF_3 など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0750】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

10

【0751】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ($-OMe$ 、 OCF_3 など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0752】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

20

【0753】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ($-OMe$ 、 OCF_3 など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

30

【0754】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つは、式 $-L^3-X^2$ の基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ であり、 X^2 は $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例え

40

50

ばFまたはCl)から選択され、pは0であり、R^aはHである。

【0755】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³のいずれか1つは、C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルから選択される基であり、この基は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択され、pは0であり、R^aはHである。

【0756】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³のいずれか1つは、シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ペペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択される基であり、この基は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-C₁~4アルキルヒドロキシ、ハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択され、pは0であり、R^aはHである。

【0757】

式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³のいずれか1つは、シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ペペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択される基であり、この基は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖のC₁~4アルキル(例えば、メチル)-C₁~4アルコキシ(例えば、-OMe)、NMe₂、ハロゲン(例えば、F)のうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³の他の2つは、互いに独立して、H、ハロゲン(例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル(例えば、Me、Et、t-But)、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、C₁~4アルコキシ(例えば、-OMe)から選択され、pは0であり、R^aはHである。

【0758】

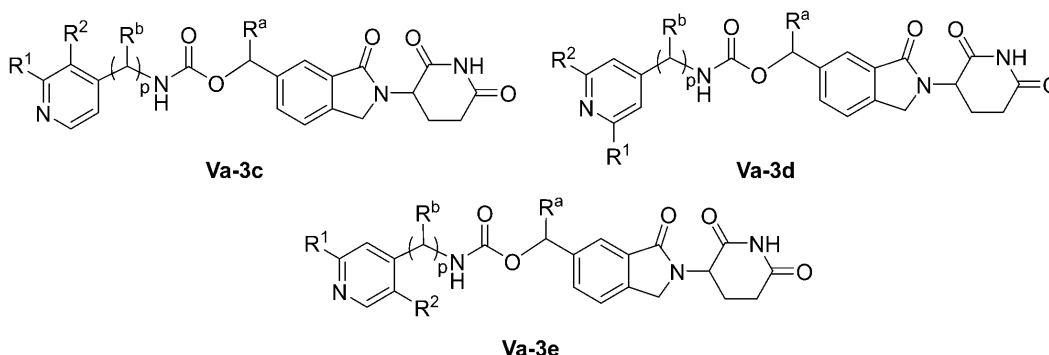
式Va-3a、Va-3bの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²、R³のいずれか1つは、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、メチル-C₆アリール、フルオロ-C₆アリール、メトキシ-C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ペペリジニル、N-メチルペペリジニル、メチル-ペペリジニル、ジフルオロ-ペペリジニル、モルホリニル、ペペラジニル、N-メチル-ペペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択される基であり、R¹、R²、R³の他の2つは、互いに独立して、H、ハロゲン(例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル(例えば、Me、Et、t-But)、

CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシ（例えば、-OMe）から選択され、pは0であり、R^aはHである。

【0759】

いくつかの実施形態では、式Va及びVa-3の化合物は、式Va-3c、Va-3d、Va-3eによって定義され、

【化26】



10

式中、

R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O-C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びF、ClもしくはBr、例えば、FもしくはClなどのハロゲン、または式-L³-X²の基から選択され、式中、L³は、共有結合、直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、-O-、-C₁~4アルコキシであり、X²は、C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、X²は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシの1つまたは複数で置換されており、pは0または1であり、R^a、R^bは互いに独立してHまたはメチルである。式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、pは0である。式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、pは1である。

20

30

40

【0760】

式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHである。式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはメチルである。式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHである。式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはメチルである。

40

【0761】

式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはHである。式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはメチルである。式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはHであり、R^aはHである。式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはメチルであり、R^aはHである。

【0762】

50

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、L³ は共有結合である。

【0763】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（例えば F、Cl または Br など、例えば F または Cl）から選択される。

10

【0764】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ（- OMe、OCF₃ など）、及びハロゲン（F、Cl または Br など、例えば F または Cl）から選択される。

【0765】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（F、Cl または Br など、例えば F または Cl）から選択される。

20

【0766】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ（- OMe、OCF₃ など）、及びハロゲン（F、Cl または Br など、例えば F または Cl）から選択される。

30

【0767】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（F、Cl または Br など、例えば F または Cl）から選択される。

40

【0768】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ（- OMe、OCF₃ など）、及びハロゲン（F、Cl または Br など、例えば F または Cl）から選択される。

【0769】

式 Va - 2 e、Va - 2 f、Va - 2 g、Va - 2 h、Va - 2 i、Va - 2 j の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹、R² は、互いに独立して、H、直

50

鎖または分岐鎖の - C₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁~₆ヘテロアルキル、 - C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁~₆アルキル、-C(O)O-C₁~₆アルキル、-COOH、-C₁~₆アルキルC(O)OH、-C₁~₆アルキルC(O)O-C₁~₆アルキル、NH₂、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0770】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁~₆アルキル、-C₁~₄アルコキシ(-OMe、OCF₃など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。 10

【0771】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁~₆ヘテロアルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁~₆アルキル、-C(O)O-C₁~₆アルキル、-COOH、-C₁~₆アルキルC(O)OH、-C₁~₆アルキルC(O)O-C₁~₆アルキル、NH₂、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。 20

【0772】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁~₆アルキル、-C₁~₄アルコキシ(-OMe、OCF₃など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0773】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁~₆ヘテロアルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁~₆アルキル、-C(O)O-C₁~₆アルキル、-COOH、-C₁~₆アルキルC(O)OH、-C₁~₆アルキルC(O)O-C₁~₆アルキル、NH₂、-C₁~₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。 30

【0774】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁~₆アルキル、-C₁~₄アルコキシ(-OMe、OCF₃など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。 40

【0775】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁~₆アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁~₆ヘテロアルキル、-C₁~₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁~₆アルキル、-C(O)O-C₁~₆アルキル、-COOH、-C₁~₆アルキルC(O)OH、-C₁~₆アルキルC(O)O- 50

$C_1 \sim 6$ アルキル、 NH_2 、 $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択される。

【0776】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ（ $-OMe$ 、 OCF_3 など）、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択される。

【0777】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 NH_2 、 $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択される。

【0778】

式Va-2e、Va-2f、Va-2g、Va-2h、Va-2i、Va-2jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ（ $-OMe$ 、 OCF_3 など）、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択される。

【0779】

式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか1つは、式 $-L^3-X^2$ の基から選択される基であり、式中、 L^3 は共有結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ であり、 X^2 は $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、4～8員ヘテロシクロアルキルであり、式中、 X^2 は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうち1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 の他方は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、 NH_2 、 $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択され、pは0であり、 R^a はHである。

【0780】

式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか1つは、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、4～8員ヘテロシクロアルキルから選択される基であり、この基は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシのうち1つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 の他方は、H、直鎖または分岐鎖の $-C_1 \sim 6$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $-C$

N、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択され、pは0であり、R^aはHである。

【0781】

式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²のいずれか1つは、シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択される基であり、この基は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖のC₁₋₆アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、OCF₃、OCHF₂、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²の他方は、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁₋₆ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、OCF₃、OCHF₂、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン（F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl）から選択され、pは0であり、R^aはHである。

10

【0782】

式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²のいずれか1つは、シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択される基であり、この基は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖のC₁₋₄アルキル、（例えば、メチル） $-C_{1-4}$ アルコキシ（例えば、 $-OMe$ ）、NMe₂、ハロゲン（例えば、F）のうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²の他方は、H、ハロゲン（例えば、Cl、F）、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル（例えば、Me、Et、t-But）、CF₃、CHF₂、CMeF₂、 $-OCF_3$ 、OCHF₂、CN、 $-C_{1-4}$ アルコキシ（例えば、 $-OMe$ ）から選択され、pは0であり、R^aはHである。

20

【0783】

式Va-3c、Va-3d、Va-3eの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²のいずれか1つは、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、メチル-C₆アリール、フルオロ-C₆アリール、メトキシ-C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ペリリジニル、N-メチルペリリジニル、メチル-ペリリジニル、ジフルオロ-ペリリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択される基であり、R¹、R²の他方は、H、ハロゲン（例えば、Cl、F）、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル（例えば、Me、Et、t-But）、CF₃、CHF₂、CMeF₂、 $-OCF_3$ 、OCHF₂、CN、及び $-C_{1-4}$ アルコキシ（例えば、 $-OMe$ ）から選択され、pは0であり、R^aはHである。

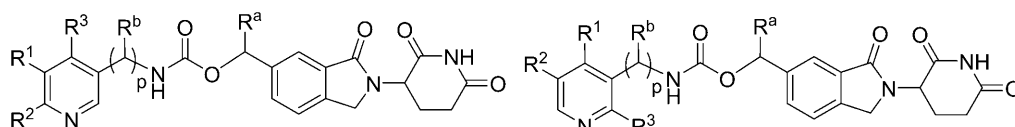
30

40

【0784】

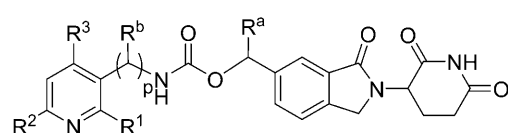
いくつかの実施形態では、式Va及びVa-4の化合物は、式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dによって定義され、

【化 27】

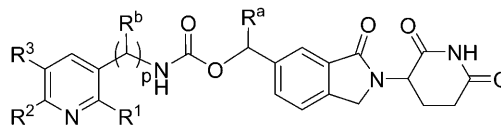


Va-4a

Va-4b



Va-4c



Va-4d

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1\sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及び、F、ClもしくはBr、例えば、FもしくはClなどのハロゲン、または式 $-L^3-X^2$ の基から選択され、式中、 L^3 は、共有結合、直鎖または分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシであり、 X^2 は、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキルであり、 X^2 は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖の $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1\sim 4}$ アルキルヒドロキシの1つまたは複数で置換されており、 p は0または1であり、 R^a 、 R^b 、は互いに独立してHまたはメチルである。

【0785】

式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0である。式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1である。

【0786】

式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHである。式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はHである。式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はメチルである。

【0787】

式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHである。式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルである。式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHであり、 R^a はHである。式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチル

10

20

30

40

50

ルであり、 R^a はHである。

【0788】

式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は共有結合である。

【0789】

式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

10

【0790】

式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ($-OMe$ 、 OCF_3 など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0791】

式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

20

【0792】

式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 のいずれか1つはHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ($-OMe$ 、 OCF_3 など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

30

【0793】

式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えばF、ClまたはBr、例えばFまたはClから選択される。

40

【0794】

式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ($-OMe$ 、 OCF_3 など)、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

50

【0795】

式 Va - 4 a、Va - 4 b、Va - 4 c または Va - 4 d の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは H であり、R¹、R²、R³ の他の 2 つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

10

【0796】

式 Va - 4 a、Va - 4 b、Va - 4 c または Va - 4 d の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H であり、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは H であり、R¹、R²、R³ の他の 2 つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ (- OMe、OCF₃ など)、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

【0797】

式 Va - 4 a、Va - 4 b、Va - 4 c または Va - 4 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

20

【0798】

式 Va - 4 a、Va - 4 b、Va - 4 c または Va - 4 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ (- OMe、OCF₃ など)、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

30

【0799】

式 Va - 4 a、Va - 4 b、Va - 4 c または Va - 4 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは H であり、R¹、R²、R³ の他の 2 つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

40

【0800】

式 Va - 4 a、Va - 4 b、Va - 4 c または Va - 4 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは H であり、R¹、R²、R³ の他の 2 つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ (- OMe、OCF₃ など)、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

【0801】

式 Va - 4 a、Va - 4 b、Va - 4 c または Va - 4 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は H であり、R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H、直

50

鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、 - C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン、例えば F、Cl または Br、例えば F または Cl から選択される。

【0802】

式 Va - 4 a、Va - 4 b、Va - 4 c または Va - 4 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は H であり、R¹、R²、R³ は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ (- OMe、OCF₃ など)、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

10

【0803】

式 Va - 4 a、Va - 4 b、Va - 4 c または Va - 4 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は H であり、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは H であり、R¹、R²、R³ の他の 2 つは互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

20

【0804】

式 Va - 4 a、Va - 4 b、Va - 4 c または Va - 4 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は H であり、R¹、R²、R³ のいずれか 1 つは H であり、R¹、R²、R³ の他の 2 つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ (- OMe、OCF₃ など)、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択される。

【0805】

式 Va - 4 a、Va - 4 b、Va - 4 c または Va - 4 d の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² のいずれか 1 つは、式 - L³ - X² の基であり、式中、L³ は共有結合、- CH₂ -、- O -、- OCH₂ -、- O(CH₂)₂ - であり、X² は C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、式中、X² は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうち 1 つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³ の他の 2 つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6 アルキルC(O)O - C₁ ~ 6 アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択され、p は 0 であり、R^a は H である。

30

40

【0806】

式 Va - 4 a、Va - 4 b、Va - 4 c または Va - 4 d の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² のいずれか 1 つは、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルから選択される基であり、この基は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキ

50

シ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択され、pは0であり、R^aはHである。

【0807】

式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²のいずれか1つは、シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択される基であり、この基は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³の他の2つは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択され、pは0であり、R^aはHである。

10

20

【0808】

式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²のいずれか1つは、シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択される基であり、この基は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖のC₁~4アルキル、(例えば、メチル)-C₁~4アルコキシ(例えば、-OMe)、NMe₂、ハロゲン(例えば、F)のうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²、R³の他の2つは、互いに独立して、H、ハロゲン(例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル(例えば、Me、Et、t-But)、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、C₁~4アルコキシ(例えば、-OMe)から選択され、pは0であり、R^aはHである。

30

【0809】

式Va-4a、Va-4b、Va-4cまたはVa-4dの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²のいずれか1つは、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、C₆アリール、メチル-C₆アリール、フルオロ-C₆アリール、メトキシ-C₆アリール、ピリジニル、ピロリジニル、メチル-ピロリジニル、ペペリジニル、N-メチルペペリジニル、メチル-ペペリジニル、ジフルオロ-ピペラジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチル-ピペラジニル、アゼチジニル、メチル-アゼチジニル、N-ジメチル-アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択される基であり、R¹、R²、R³の他の2つは、互いに独立して、H、ハロゲン(例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の-C₁~4アルキル(例えば、Me、Et、t-But)、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-OCF₃、OCHF₂、CN、及びC₁~4アルコキシ(例えば、-OMe)から選択され、pは0であり、R^aはHである。

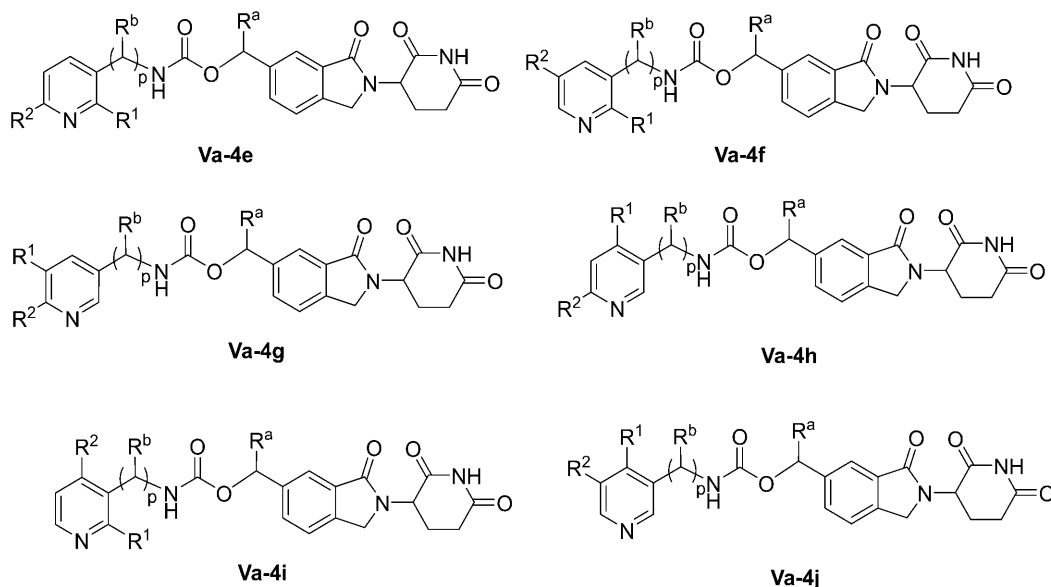
40

50

【0810】

いくつかの実施形態では、式Va及びVa-4の化合物は、式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jによって定義され、

【化28】



10

20

式中、

R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁~6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁~6ヘテロアルキル、-C₁~4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)O-C₁~6アルキル、-COOH、-C₁~6アルキルC(O)OH、-C₁~6アルキルC(O)O-C₁~6アルキル、NH₂、-C₁~4アルキルヒドロキシ、及びF、ClもしくはBr、例えば、FもしくはClなどのハロゲン、または式-L³-X²の基から選択され、式中、L³は、共有結合、直鎖または分岐鎖のC₁~6アルキル、-O-、-C₁~4アルコキシであり、X²は、C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、4~8員ヘテロシクロアルキルであり、X²は非置換であるか、または、直鎖もしくは分岐鎖のC₁~6アルキル、-C₁~4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁~4アルキルヒドロキシの1つまたは複数で置換されており、pは0または1であり、R^a、R^b、は互いに独立してHまたはメチルである。

30

40

【0811】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0である。式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、pは1である。

【0812】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHである。式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはメチルである。式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHである。式

50

V a - 4 e、V a - 4 f、V a - 4 g、V a - 4 h、V a - 4 iまたはV a - 4 jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはメチルである。

【0813】

式V a - 4 e、V a - 4 f、V a - 4 g、V a - 4 h、V a - 4 iまたはV a - 4 jの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはHである。式V a - 4 e、V a - 4 f、V a - 4 g、V a - 4 h、V a - 4 iまたはV a - 4 jの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはメチルである。式V a - 4 e、V a - 4 f、V a - 4 g、V a - 4 h、V a - 4 iまたはV a - 4 jの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはHであり、R^aはHである。式V a - 4 e、V a - 4 f、V a - 4 g、V a - 4 h、V a - 4 iまたはV a - 4 jの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはメチルであり、R^aはHである。

【0814】

式V a - 4 e、V a - 4 f、V a - 4 g、V a - 4 h、V a - 4 iまたはV a - 4 jの化合物のいくつかの実施形態では、L³は共有結合である。

【0815】

式V a - 4 e、V a - 4 f、V a - 4 g、V a - 4 h、V a - 4 iまたはV a - 4 jの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁-₆ヘテロアルキル、-C₁-₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁-₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁-₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁-₆アルキル、-C(O)O-C₁-₆アルキル、-COOH、-C₁-₆アルキルC(O)OH、-C₁-₆アルキルC(O)O-C₁-₆アルキル、NH₂、-C₁-₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0816】

式V a - 4 e、V a - 4 f、V a - 4 g、V a - 4 h、V a - 4 iまたはV a - 4 jの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、-C₁-₄アルコキシ(-OMeなど)、OCF₃、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0817】

式V a - 4 e、V a - 4 f、V a - 4 g、V a - 4 h、V a - 4 iまたはV a - 4 jの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁-₆ヘテロアルキル、-C₁-₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁-₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁-₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁-₆アルキル、-C(O)O-C₁-₆アルキル、-COOH、-C₁-₆アルキルC(O)OH、-C₁-₆アルキルC(O)O-C₁-₆アルキル、NH₂、-C₁-₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0818】

式V a - 4 e、V a - 4 f、V a - 4 g、V a - 4 h、V a - 4 iまたはV a - 4 jの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、-C₁-₄アルコキシ(-OMeなど)、OCF₃、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0819】

式V a - 4 e、V a - 4 f、V a - 4 g、V a - 4 h、V a - 4 iまたはV a - 4 jの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁-₆ヘテロアルキル、-C₁-₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁-₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁-₆アル

キル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0820】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ($-OMe$ など)、 OCF_3 、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

10

【0821】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

20

【0822】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHであり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ($-OMe$ など)、 OCF_3 、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0823】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

30

【0824】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ($-OMe$ など)、 OCF_3 、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

40

【0825】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、

50

例えばFまたはCl)から選択される。

【0826】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルコキシ(-OMeなど)、OCF₃、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0827】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁₋₆ヘテロアルキル、-C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁₋₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁₋₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、-COOH、-C₁₋₆アルキルC(O)OH、-C₁₋₆アルキルC(O)O-C₁₋₆アルキル、NH₂、-C₁₋₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

10

【0828】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルコキシ(-OMeなど)、OCF₃、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

20

【0829】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁₋₆ヘテロアルキル、-C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁₋₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁₋₆アルキル、-N(H)C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)O-C₁₋₆アルキル、-COOH、-C₁₋₆アルキルC(O)OH、-C₁₋₆アルキルC(O)O-C₁₋₆アルキル、NH₂、-C₁₋₄アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

30

【0830】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHであり、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルコキシ(-OMeなど)、OCF₃、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択される。

【0831】

式Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4iまたはVa-4jの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²のいずれか1つは、式-L³-X²の基であり、式中、L³は共有結合、-CH₂-、-O-、-OCH₂-、-O(CH₂)₂-であり、X²はC₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5-10員ヘテロアリール、4-8員ヘテロシクロアルキルであり、式中X²は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁₋₆アルキル、-C₁₋₄アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁₋₄アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、R¹、R²の他方は、H、直鎖または分岐鎖の-C₁₋₆アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁₋₆ヘテロアルキル、-C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁₋₆アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C

40

50

$1 \sim 6$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択され、 p は 0 であり、 R^a は H である。

【0832】

式 Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4i または Va-4j の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか 1 つは、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 8$ 員ヘテロシクロアルキルから選択される基であり、この基は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1 \sim 4}$ アルキルヒドロキシのうち 1 つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 の他方は、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択され、 p は 0 であり、 R^a は H である。

10

【0833】

式 Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4i または Va-4j の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか 1 つは、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択される基であり、この基は非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1 \sim 4}$ アルキルヒドロキシのうち 1 つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 の他方は、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、直鎖または分岐鎖の $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択され、 p は 0 であり、 R^a は H である。

20

30

【0834】

式 Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4i または Va-4j の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか 1 つは、シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、ピリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、オキセタニル、ピペラジニル、アゼチジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルから選択される基であり、この基は、非置換であるか、または直鎖もしくは分岐鎖の $C_{1 \sim 4}$ アルキル、(例えば、メチル) $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ (例えば、 $-OMe$)、 NMe_2 、ハロゲン (例えば、F) のうち 1 つまたは複数で置換されており、 R^1 、 R^2 の他方は、H、ハロゲン (例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の $-C_{1 \sim 4}$ アルキル (例えば、Me、Et、 $t-But$)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 CN 、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ (例えば、 $-OMe$) から選択され、 p は 0 であり、 R^a は H である。

40

【0835】

式 Va-4e、Va-4f、Va-4g、Va-4h、Va-4i または Va-4j の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 のいずれか 1 つは、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、フルオロ-シクロプロピル、シクロブチル、 C_6 アリール、メチル- C_6 アリール、フルオロ- C_6 アリール、メトキシ- C_6 アリール、ピリジニル、ピロ

50

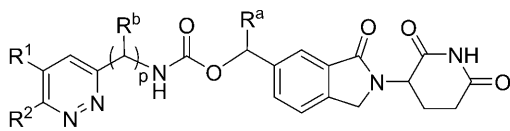
リジニル、メチル - ピロリジニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジニル、メチル - ピペリジニル、ジフルオロ - ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N - メチル - ピペラジニル、アゼチジニル、メチル - アゼチジニル、N - ジメチル - アゼチジニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルから選択される基であり、 R^1 、 R^2 の他方は、H、ハロゲン (例えば、Cl、F)、直鎖または分岐鎖の - $C_{1 \sim 4}$ アルキル (例えば、Me、Et、t - But)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、CN、及び $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ (例えば、 $-OMe$) から選択され、 p は 0 であり、 R^a は H である。

【0836】

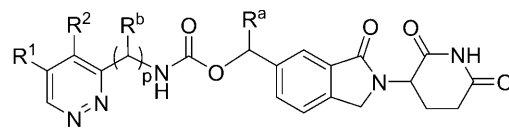
10

いくつかの実施形態では、式 Va 及び Va - 5 の化合物は、式 Va - 5 a、Va - 5 b、Va - 5 c によって定義され、

【化29】

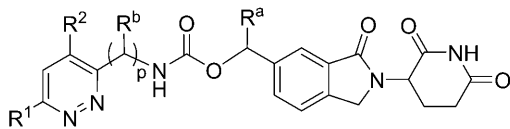


Va-5a



Va-5b

20



Va-5c

式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、H、直鎖または分岐鎖の $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキル 4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、 $-O-(4 \sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキルヒドロキシ、 C_6 アリールオキシ及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl)、及び C_6 アリール (フェニルなど) から選択され、式中、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルは非置換であるか、または $C_{1 \sim 4}$ アルキル (メチル、エチルなど)、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ (メトキシ、エトキシなど)、ハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) で置換され得、 R^a 、 R^b は互いに独立して H またはメチルであり、 p は 0 または 1 である。

30

40

【0837】

式 Va - 5 a、Va - 5 b、Va - 5 c の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 である。式 Va - 5 a、Va - 5 b、Va - 5 c の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 である。

【0838】

式 Va - 5 a、Va - 5 b、Va - 5 c の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H である。式 Va - 5 a、Va - 5 b、Va - 5 c の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式 Va - 5 a、Va - 5 b、Va - 5 c の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 R^a は H である。式 Va - 5 a、Va - 5 b、Va - 5 c の化合

50

物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 R^a はメチルである。

【0839】

式 Va - 5 a、Va - 5 b、Va - 5 c の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b は H である。式 Va - 5 a、Va - 5 b、Va - 5 c の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b はメチルである。式 Va - 5 a、Va - 5 b、Va - 5 c の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b は H であり、 R^a は H である。式 Va - 5 a、Va - 5 b、Va - 5 c の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b はメチルであり、 R^a は H である。

【0840】

式 Va - 5 a、Va - 5 b、Va - 5 c の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択されるか、または 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、これは、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、 p は 0 であり、 R^a は H である。

10

【0841】

式 Va - 5 a、Va - 5 b、Va - 5 c の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、ハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl)、またはピペリジニルであって、これは、非置換であるか、また直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル (例えば、メチル)、 $-C_{1-4}$ アルコキシ (例えば $-OMe$)、 NMe_2 、ハロゲン (例えば F) のうちの 1 つまたは複数で置換されており、 p は 0 であり、 R^a は H である。

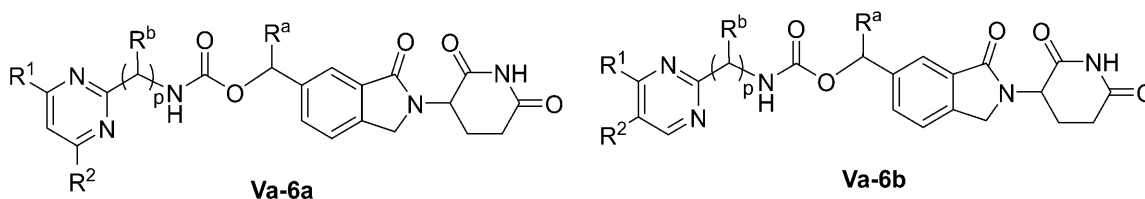
20

【0842】

いくつかの実施形態では、式 Va 及び Va - 6 の化合物は、式 Va - 6 a または Va - 6 b によって定義され、

30

【化30】



40

式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル 4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、 $-O-(4-8$ 員ヘテロシクロアルキル)、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、 C_6 アリールオキシ及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl)、及び C_6 アリール (

50

フェニルなど)から選択され、式中、4～8員ヘテロシクロアルキルは非置換であるか、またはC₁～4アルキル(メチル、エチルなど)、C₁～4アルコキシ(メトキシ、エトキシなど)、ハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばF、Cl)で置換され得、R^a、R^bは互いに独立してHまたはメチルであり、pは0または1である。

【0843】

式Va-6a、Va-6bの化合物のいくつかの実施形態では、pは0である。式Va-6a、Va-6bの化合物のいくつかの実施形態では、pは1である。

【0844】

式Va-6a、Va-6bの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHである。式Va-6a、Va-6bの化合物のいくつかの実施形態では、R^aはメチルである。式Va-6a、Va-6bの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはHである。式Va-6a、Va-6bの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、R^aはメチルである。

10

【0845】

式Va-6a、Va-6bの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはHである。式Va-6a、Va-6bの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはメチルである。式Va-6a、Va-6bの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはHであり、R^aはHである。式Va-6a、Va-6bの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはメチルであり、R^aはHである。

【0846】

式Va-6a、Va-6bの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖のC₁～6アルキル、直鎖または分岐鎖のC₁～6ヘテロアルキル、-C₁～4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁～6アルキルアミノ、-CN、-C₁～4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択されるか、または4～8員ヘテロシクロアルキルであり、これは、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁～6アルキル、-C₁～4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、及び-C₁～4アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、pは0であり、R^aはHである。

20

30

【0847】

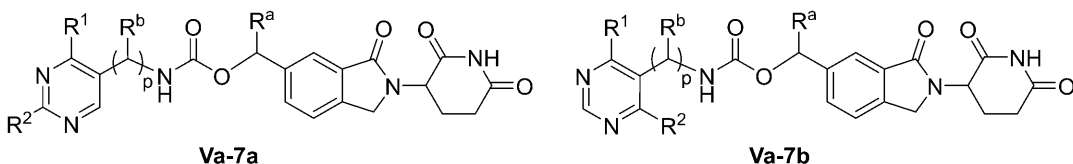
式Va-6a、Va-6bの化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R²は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の-C₁～6アルキル、-C₁～4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、ハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)、またはピペリジニルであって、これは、非置換であるか、また直鎖もしくは分岐鎖のC₁～4アルキル(例えば、メチル)、-C₁～4アルコキシ(例えば-Ome)、NMe₂、ハロゲン(例えばF)のうちの1つまたは複数で置換されており、pは0であり、R^aはHである。

【0848】

いくつかの実施形態では、式Va及びVa-7の化合物は、式Va-7a、Va-7b

40

【化31】



50

式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル 4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、 $-O-(4 \sim 8 \text{ 員ヘテロシクロアルキル})$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、 C_6 アリールオキシ及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl)、及び C_6 アリール (フェニルなど) から選択され、式中、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルは非置換であるか、または C_{1-4} アルキル (メチル、エチルなど)、 C_{1-4} アルコキシ (メトキシ、エトキシなど)、ハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F、Cl) で置換され得、 R^a 、 R^b は互いに独立して H またはメチルであり、 p は 0 または 1 である。

10

【0849】

式 Va - 7 a、Va - 7 b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 である。式 Va - 7 a、Va - 7 b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 である。

【0850】

式 Va - 7 a、Va - 7 b の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H である。式 Va - 7 a、Va - 7 b の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式 Va - 7 a、Va - 7 b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 R^a は H である。式 Va - 7 a、Va - 7 b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 R^a はメチルである。

20

【0851】

式 Va - 7 a、Va - 7 b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b は H である。式 Va - 7 a、Va - 7 b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b はメチルである。式 Va - 7 a、Va - 7 b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b は H であり、 R^a は H である。式 Va - 7 a、Va - 7 b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b はメチルであり、 R^a は H である。

【0852】

式 Va - 7 a、Va - 7 b の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択されるか、または 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、これは、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、 p は 0 であり、 R^a は H である。

30

【0853】

式 Va - 7 a、Va - 7 b の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、ハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl)、またはピペリジニルであって、これは、非置換であるか、また直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル (例えば、メチル)、 $-C_{1-4}$ アルコキシ (例えば $-OMe$)、 NMe_2 、ハロゲン (例えば F) のうちの 1 つまたは複数で置換されており、 p は 0 であり、 R^a は H である。

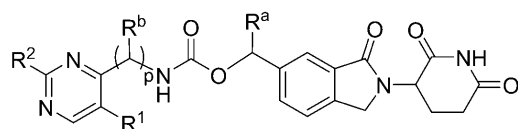
40

【0854】

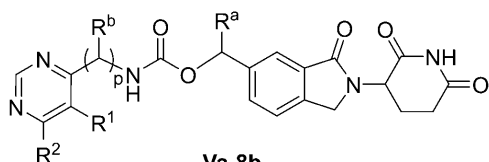
$-C$ いくつかの実施形態では、式 Va 及び Va - 8 の化合物は、式 Va - 8 a、Va -

50

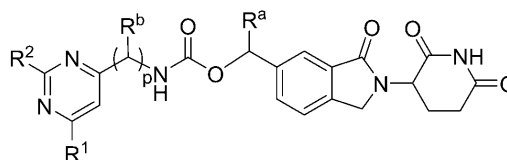
8 b、V a - 8 c によって定義され、
【化 3 2】



Va-8a



Va-8b



Va-8c

10

式中、

R¹ 及び R² はそれぞれ独立して、H、直鎖または分岐鎖の C₁~4 アルキル、C₁~4 アルコキシ、4~8 員のヘテロシクロアルキル、-C₁~4 アルキル 4~8 員のヘテロシクロアルキル、-C₁~4 アルコキシ 4~8 員ヘテロシクロアルキル、-O-(4~8 員ヘテロシクロアルキル)、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁~6 アルキルアミノ、-CN、-OC(O)-C₁~6 アルキル、-N(H)C(O)-C₁~6 アルキル、-C(O)O-C₁~6 アルキル、-COOH、-C₁~6 アルキルC(O)OH、-C₁~6 アルキルC(O)O-C₁~6 アルキル、NH₂、-C₁~4 アルコキシ、-C₁~4 アルキルヒドロキシ、C₆ アリールオキシ及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl)、及び C₆ アリール (フェニルなど) から選択され、式中、4~8 員ヘテロシクロアルキルは非置換であるか、または C₁~4 アルキル (メチル、エチルなど)、C₁~4 アルコキシ (メトキシ、エトキシなど)、ハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F、Cl) で置換され得、R^a、R^b は互いに独立して H またはメチルであり、p は 0 または 1 である。

20

【0855】

式 Va-8a、Va-8b、Va-8c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 である。式 Va-8a、Va-8b、Va-8c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 である。

30

【0856】

式 Va-8a、Va-8b、Va-8c の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H である。式 Va-8a、Va-8b、Va-8c の化合物のいくつかの実施形態では、R^a はメチルである。式 Va-8a、Va-8b、Va-8c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は H である。式 Va-8a、Va-8b、Va-8c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a はメチルである。

【0857】

式 Va-8a、Va-8b、Va-8c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は H である。式 Va-8a、Va-8b、Va-8c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b はメチルである。式 Va-8a、Va-8b、Va-8c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は H であり、R^a は H である。式 Va-8a、Va-8b、Va-8c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b はメチルであり、R^a は H である。

40

【0858】

式 Va-8a、Va-8b、Va-8c の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C₁~6 アルキル、直鎖または分岐鎖の -C₁~6 ヘテロアルキル、-C₁~4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、-O-(CH₂)₂-OMe、OCF₃、OCHF₂、-C₁~6 アルキルアミノ、-CN、

50

- C₁ ~ 4アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択されるか、または 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、これは、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6アルキル、- C₁ ~ 4アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、p は 0 であり、R^a は H である。

【0859】

式 Va - 8 a、Va - 8 b、Va - 8 c の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6アルキル、- C₁ ~ 4アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、ハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl)、またはピペリジニルであって、これは、非置換であるか、また直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 4アルキル (例えば、メチル)、- C₁ ~ 4アルコキシ (例えば - OMe)、NMe₂、ハロゲン (例えば F) のうちの 1 つまたは複数で置換されており、p は 0 であり、R^a は H である。

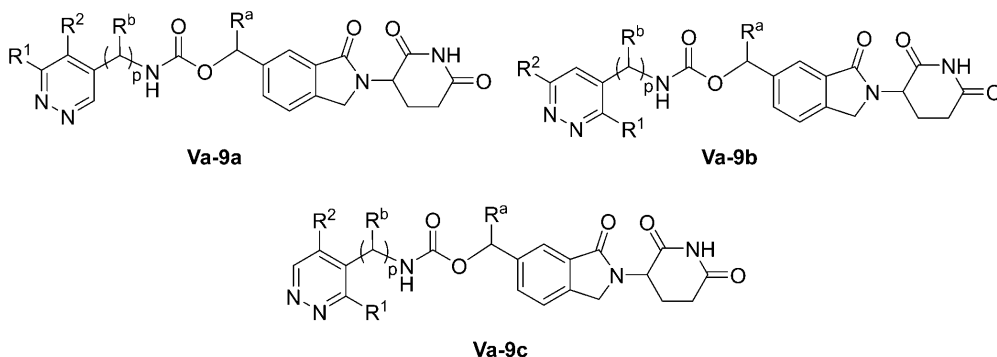
10

【0860】

- C₁ いくつかの実施形態では、式 Va 及び Va - 9 の化合物は、式 Va - 9 a、Va - 9 b、Va - 9 c によって定義され、

【化33】

20



30

式中、

R¹ 及び R² はそれぞれ独立して、H、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4アルキル、C₁ ~ 4アルコキシ、4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、- C₁ ~ 4アルキル 4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル、- C₁ ~ 4アルコキシ 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、- O - (4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル)、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、C₁ ~ 6アルキルアミノ、- CN、- OC(O) - C₁ ~ 6アルキル、- N(H)C(O) - C₁ ~ 6アルキル、- C(O)O - C₁ ~ 6アルキル、- COOH、- C₁ ~ 6アルキルC(O)OH、- C₁ ~ 6アルキルC(O)O - C₁ ~ 6アルキル、NH₂、- C₁ ~ 4アルコキシ、- C₁ ~ 4アルキルヒドロキシ、C₆アリアルオキシ及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl)、及び C₆アリアル (フェニルなど) から選択され、式中、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルは非置換であるか、または C₁ ~ 4アルキル (メチル、エチルなど)、C₁ ~ 4アルコキシ (メトキシ、エトキシなど)、ハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F、Cl) で置換され得、R^a、R^b は互いに独立して H またはメチルであり、p は 0 または 1 である。

40

【0861】

式 Va - 9 a、Va - 9 b、Va - 9 c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 である。式 Va - 9 a、Va - 9 b、Va - 9 c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 である。

【0862】

式 Va - 9 a、Va - 9 b、Va - 9 c の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H

50

である。式 Va - 9 a、Va - 9 b、Va - 9 c の化合物のいくつかの実施形態では、R^a はメチルである。式 Va - 9 a、Va - 9 b、Va - 9 c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は H である。式 Va - 9 a、Va - 9 b、Va - 9 c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a はメチルである。

【0863】

式 Va - 9 a、Va - 9 b、Va - 9 c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は H である。式 Va - 9 a、Va - 9 b、Va - 9 c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b はメチルである。式 Va - 9 a、Va - 9 b、Va - 9 c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は H であり、R^a は H である。式 Va - 9 a、Va - 9 b、Va - 9 c の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b はメチルであり、R^a は H である。

10

【0864】

式 Va - 9 a、Va - 9 b、Va - 9 c の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 ヘテロアルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、- C₁ ~ 6 アルキルアミノ、- CN、- C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシ、及びハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl) から選択されるか、または 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、これは、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、NH₂、NMe₂、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CMeF₂、- O - (CH₂)₂ - OMe、OCF₃、OCHF₂、及び - C₁ ~ 4 アルキルヒドロキシのうちの 1 つまたは複数で置換されており、p は 0 であり、R^a は H である。

20

【0865】

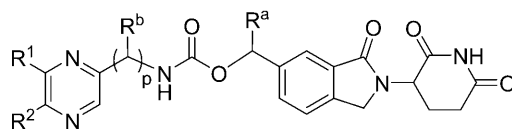
式 Va - 9 a、Va - 9 b、Va - 9 c の化合物のいくつかの実施形態では、R¹、R² は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 アルコキシ、CF₃、CHF₂、CMeF₂、OCF₃、OCHF₂、ハロゲン (F、Cl または Br など、例えば F または Cl)、またはピペリジニルであって、これは、非置換であるか、また直鎖もしくは分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル (例えば、メチル)、- C₁ ~ 4 アルコキシ (例えば - OMe)、NMe₂、ハロゲン (例えば F) のうちの 1 つまたは複数で置換されており、p は 0 であり、R^a は H である。

30

【0866】

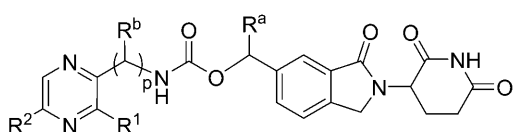
いくつかの実施形態では、式 Va 及び Va - 10 の化合物は、式 Va - 10 a、Va - 10 b、Va - 10 c によって定義され、

【化34】

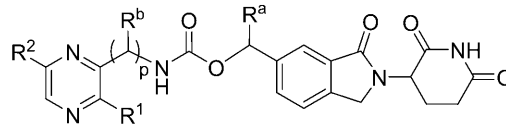


Va-10a

40



Va-10b



Va-10c

式中、

R¹ 及び R² はそれぞれ独立して、H、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4

50

アルコキシ、4～8員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル4～8員のヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ4～8員ヘテロシクロアルキル、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_{1-6} アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(H)C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 NH_2 、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、 C_6 アリーロキシ及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)、及び C_6 アリール(フェニルなど)から選択され、式中、4～8員ヘテロシクロアルキルは非置換であるか、または C_{1-4} アルキル(メチル、エチルなど)、 C_{1-4} アルコキシ(メトキシ、エトキシなど)、ハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばF、Cl)で置換され得、 R^a 、 R^b は互いに独立してHまたはメチルであり、pは0または1である。

10

【0867】

式Va-10a、Va-10b、Va-10cの化合物のいくつかの実施形態では、pは0である。式Va-10a、Va-10b、Va-10cの化合物のいくつかの実施形態では、pは1である。

【0868】

式Va-10a、Va-10b、Va-10cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHである。式Va-10a、Va-10b、Va-10cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式Va-10a、Va-10b、Va-10cの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^a はHである。式Va-10a、Va-10b、Va-10cの化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、 R^a はメチルである。

20

【0869】

式Va-10a、Va-10b、Va-10cの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b はHである。式Va-10a、Va-10b、Va-10cの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b はメチルである。式Va-10a、Va-10b、Va-10cの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b はHであり、 R^a はHである。式Va-10a、Va-10b、Va-10cの化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、 R^b はメチルであり、 R^a はHである。

30

【0870】

式Va-10a、Va-10b、Va-10cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、直鎖または分岐鎖の C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシ、及びハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)から選択されるか、または4～8員ヘテロシクロアルキルであり、これは、非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 NH_2 、 NMe_2 、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 $-O-(CH_2)_2-OMe$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルヒドロキシのうちの1つまたは複数で置換されており、pは0であり、 R^a はHである。

40

【0871】

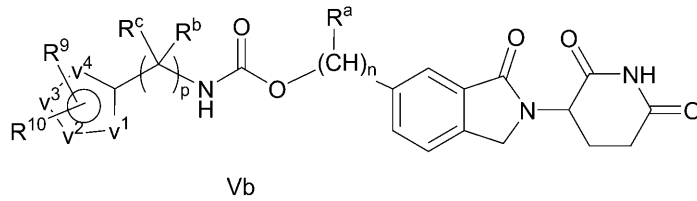
式Va-10a、Va-10b、Va-10cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 $CMeF_2$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、ハロゲン(F、ClまたはBrなど、例えばFまたはCl)、またはピペリジニルであって、これは、非置換であるか、また直鎖もしくは分岐鎖の C_{1-4} アルキル(例えば、メチル)、 $-C_{1-4}$ アルコキシ(例えば $-OMe$)、 NMe_2 、ハロゲン(例えばF)のうちの1つまたは複数で置換されており、pは0であり、 R^a はHである。

【0872】

50

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 V b の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、

【化 3 5】



10

式中、 v^1 、 v^2 、 v^3 、及び v^4 のうちの1つまたは2つは、O、N、NMe、NH、またはSから選択され、一方、 v^1 、 v^2 、 v^3 、及び v^4 の2つまたは3つはCであり、

R^9 、 R^{10} はそれぞれ独立して、H、直鎖状または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、ハロゲン、好ましくはF、Cl、Br、より好ましくはFまたはClから選択され、

R^a は、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 R^b 、 R^c は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 n は1または2であり、 p は0または1である。

20

【0873】

式Vbの化合物のいくつかの実施形態では、 v^1 、 v^2 、 v^3 、及び v^4 のうちの1つまたは2つは、N、NMe、NH、またはSから選択され、残りの v^1 、 v^2 、 v^3 、及び v^4 はCである。式Vbの化合物のいくつかの実施形態では、 v^1 、 v^2 、 v^3 、 v^4 のうちの1つはNであり、 v^1 、 v^2 、 v^3 、 v^4 のうちの1つはSであり、 v^1 、 v^2 、 v^3 、及び v^4 の残りはCである。

【0874】

式Vbの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1である。式Vbの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a はHである。式Vbの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 R^a はメチルである。いくつかの実施形態では、 n は1であり、 p は0であり、 R^a はHである。式Vbの化合物のいくつかの実施形態では、 n は1であり、 p は0であり、 R^a はメチルである。

30

【0875】

式Vbの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0である。式Vbの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1である。式Vbの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b 及び R^c はHである。式Vbの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルであり、 R^c はHである。

【0876】

式Vbの化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ独立して、H、メチル、エチル及び CF_3 から選択される。

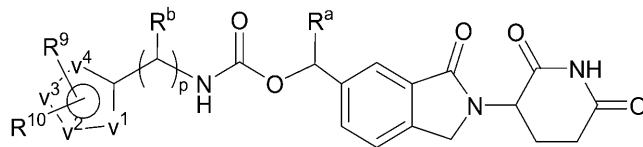
40

【0877】

いくつかの実施形態では、式Vbの化合物は式Vb-1によって定義され、

50

【化 3 6】



Vb-1

10

式中、 v^1 、 v^2 、 v^3 、及び v^4 のうちの1つまたは2つは、C、O、N、NMe、NH、またはSから選択され、一方、 v^1 、 v^2 、 v^3 、及び v^4 の2つまたは3つはCであり、

R^9 、 R^{10} はそれぞれ独立して、H、直鎖状または分枝状の $-C_{1-4}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、ハロゲン、好ましくはF、Cl、Br、より好ましくはFまたはClから選択され、

R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 p は、0または1である。

【0878】

式Vb-1の化合物のいくつかの実施形態では、 v^1 、 v^2 、 v^3 、及び v^4 のうちの1つまたは2つは、N、NMe、NH、またはSから選択され、残りの v^1 、 v^2 、 v^3 、及び v^4 はCである。式Vb-1の化合物のいくつかの実施形態では、 v^1 、 v^2 、 v^3 、 v^4 のうちの1つはNであり、 v^1 、 v^2 、 v^3 、 v^4 のうちの1つはSであり、 v^1 、 v^2 、 v^3 及び v^4 の残りはCである。

20

【0879】

式Vb-1の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHである。式Vb-1の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式Vb-1の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はHである。式Vb-1の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はメチルである。式Vb-1の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1である。式Vb-1の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHであり、 R^a はHである。式Vb-1a及びVb-1bの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1、 R^b はメチル、 R^a はHである。

30

【0880】

式Vb-1の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ独立して、H、メチル、エチル及び CF_3 から選択される。

【0881】

式Vb-1の化合物のいくつかの実施形態では、 v^1 、 v^2 、 v^3 、 v^4 のうちの1つまたは2つは、互いに独立して、N及びSから選択され(ただし、 $-S-S-$ 結合は形成されない)、一方で、 v^1 、 v^2 、 v^3 、及び v^4 のうち2つまたは3つはCである。

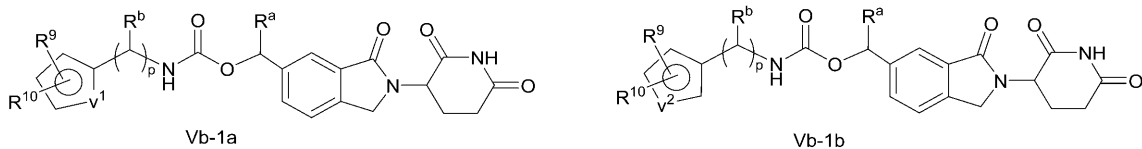
40

【0882】

いくつかの実施形態では、式Vb-1の化合物は式Vb-1aまたはVb-1bによって定義され、

50

【化 3 7】



式中、 v^1 (式 V b - 1 a の化合物中) 及び v^2 (式 V b - 1 b の化合物中) は、O、N、NMe、NH、及び S から選択され、

R^9 、 R^{10} はそれぞれ独立して、H、直鎖状または分岐鎖の $-C_{1-4}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、ハロゲン、好ましくは F、Cl、Br、より好ましくは F または Cl から選択され、

R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 p は、0 または 1 である。

【0883】

式 V b - 1 a 及び V b - 1 b の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H である。式 V b - 1 a 及び V b - 1 b の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式 V b - 1 a 及び V b - 1 b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 R^a は H である。式 V b - 1 a 及び V b - 1 b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 R^a はメチルである。式 V b - 1 a 及び V b - 1 b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 である。式 V b - 1 a 及び V b - 1 b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b は H であり、 R^a は H である。式 V b - 1 a 及び V b - 1 b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b はメチルであり、 R^a は H である。

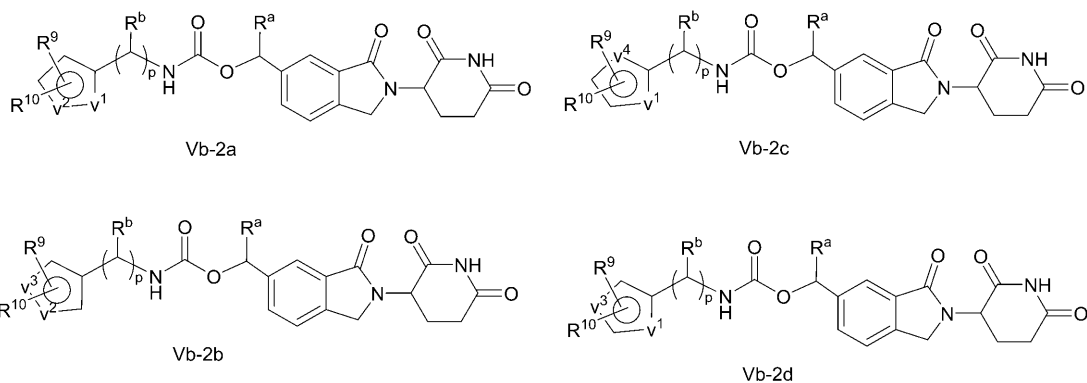
【0884】

式 V b - 1 a、V b - 1 b の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ独立して、H、メチル、エチル及び CF_3 から選択される。

【0885】

いくつかの実施形態では、式 V b の化合物は、式 V b - 2 a、V b - 2 b、V b - 2 c、または V b - 2 d によって定義され、

【化 3 8】



式中、 v^1 、 v^2 、 v^3 、 v^4 は、互いに独立して、O、N、NMe、NH、及び S から選択され、より具体的には、 v^1 、 v^2 (式 V b - 2 a の化合物中)、 v^2 、 v^3 (式 V b - 2 b の化合物中)、 v^1 、 v^4 (式 V b - 2 c の化合物中)、及び v^1 、 v^3 (式

V b - 2 d の化合物中) はそれぞれ独立して O、N、NMe、NH、及び S から選択され、

R⁹、R¹⁰ はそれぞれ独立して、H、直鎖状または分岐鎖の -C₁₋₄ アルキル、-CF₃、-CHF₂、ハロゲン (F、Cl など) から選択され、

R^a、R^b は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C₁₋₄ アルキルであり、p は、0 または 1 である。

【0886】

式 V b - 2 a、V b - 2 b、V b - 2 c、または V b - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H である。式 V b - 2 a、V b - 2 b、V b - 2 c、または V b - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、R^a はメチルである。式 V b - 2 a、V b - 2 b、V b - 2 c、または V b - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は H である。式 V b - 2 a、V b - 2 b、V b - 2 c、または V b - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a はメチルである。式 V b - 2 a、V b - 2 b、V b - 2 c、または V b - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 である。式 V b - 2 a、V b - 2 b、V b - 2 c、または V b - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は H であり、R^a は H である。式 V b - 2 a、V b - 2 b、V b - 2 c、または V b - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b はメチルであり、R^a は H である。

10

【0887】

式 V b - 2 a、V b - 2 b、V b - 2 c、または V b - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、R⁹、R¹⁰ はそれぞれ独立して、H、メチル、エチル及び CF₃ から選択される。

20

【0888】

式 V b - 2 a、V b - 2 b、V b - 2 c、または V b - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、v¹、v²、v³、v⁴ は、互いに独立して、N 及び S から選択され、より具体的には、v¹、v² (式 V b - 2 a の化合物中)、v²、v³ (式 V b - 2 b の化合物中)、v¹、v⁴ (式 V b - 2 c の化合物中)、及び v¹、v³ (式 V b - 2 d の化合物中) は、互いに独立して、N 及び S から選択される。

【0889】

式 V b - 2 a の化合物のいくつかの実施形態では、v¹ は S であり、v² は N である。式 V b - 2 a の化合物のいくつかの実施形態では、v¹ は N であり、v² は S である。式 V b - 2 b の化合物のいくつかの実施形態では、v² は S であり、v³ は N である。式 V b - 2 c の化合物のいくつかの実施形態では、v¹ は S であり、v⁴ は N である。式 V b - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、v¹ は N であり、v³ は S である。式 V b - 2 d の化合物のいくつかの実施形態では、v¹ は S であり、v³ は N である。

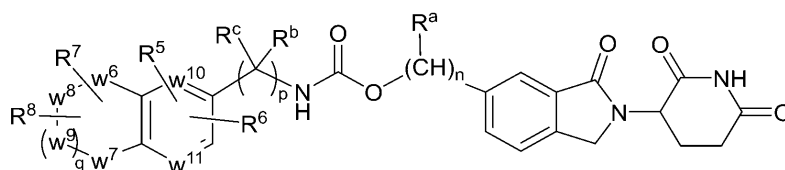
30

【0890】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、縮合 6 (飽和) - 6 (芳香族) 環系または縮合 5 (飽和) - 6 (芳香族) 環系であり、より具体的には、式 V I a の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、

【化 39】

40



V I a

式中、w⁶、w⁷、w⁸、w⁹ のうちの 1 つまたは 2 つは C 及び O から選択され、残り

50

の w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 は C であり、 w^{10} 、 w^{11} は、互いに独立して C 及び N から選択され、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖状または分岐鎖状の C_{1-4} アルキル（メチルなど）、ハロゲン（F または Cl など、例えば F）から選択され、

R^a は、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 R^b 、 R^c は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 q は 0、1 であり、 n は 1 または 2 であり、 p は 0 または 1 である。

【0891】

式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a は H である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 n は 1 であり、 R^a はメチルである。

10

【0892】

式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 R^a は H である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 R^a はメチルである。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b 及び R^c は H である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b はメチルであり、 R^c は H である。

20

【0893】

式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 w^{10} 及び w^{11} の一方は C である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 w^{10} 及び w^{11} の一方は C であり、他方は N である。

【0894】

式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 0 であり、 w^8 は C である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 0 であり、 w^8 は C であり、 w^6 、 w^7 は C 及び O から選択される。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 0 であり、 w^8 は C であり、 w^6 、 w^7 は O である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 0 であり、 w^8 は C であり、 w^6 、 w^7 の一方は C であり、 w^6 、 w^7 の他方は O である。

30

【0895】

式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 1 であり、 w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 は C である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 1 であり、 w^6 は O であり、 w^7 、 w^8 、 w^9 は C である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 1 であり、 w^7 は O であり、 w^6 、 w^8 、 w^9 は C である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 1 であり、 w^8 は O であり、 w^6 、 w^7 、 w^9 は C である。式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 q は 1 であり、 w^9 は O であり、 w^6 、 w^7 、 w^8 は C である。

40

【0896】

式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 、 R^6 は H である。

【0897】

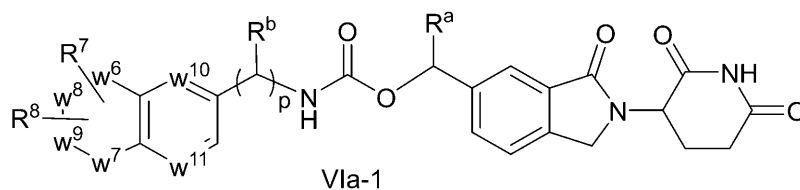
式 V I a の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル（メチルなど）、ハロゲン（F または Cl など、例えば F）から選択される。 R^7 R^8 は、同じ環原子に結合していても、異なる環原子に結合していてもよい。

【0898】

式 V I a の化合物のいくつかの実施形態は、式 V I a - 1 によって提供され、

50

【化 4 0】



10

式中、 w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 のうちの一つまたは二つはC及びOから選択され、残りの w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 はCであり、 w^{10} 、 w^{11} は、互いに独立してC及びNから選択され、

R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル（メチルなど）、ハロゲン（FまたはClなど、例えばF）から選択され、 R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 p は0または1である。

【0899】

式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0である。式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1である。

【0900】

20

式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHである。式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はHである。式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はメチルである。式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHである。式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルである。

【0901】

式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 w^{10} 及び w^{11} の一方はCである。式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 w^{10} 及び w^{11} の一方はCであり、他方はNである。

30

【0902】

式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 はCである。式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 w^6 はOであり、 w^7 、 w^8 、 w^9 はCである。式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 w^7 はOであり、 w^6 、 w^8 、 w^9 はCである。式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 w^8 はOであり、 w^6 、 w^7 、 w^9 はCである。式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 w^9 はOであり、 w^6 、 w^7 、 w^8 はCである。

【0903】

式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル（メチルなど）、ハロゲン（FまたはClなど、例えばF）から選択される。 R^7 、 R^8 は、同じ環原子に結合していても、異なる環原子に結合していてもよい。

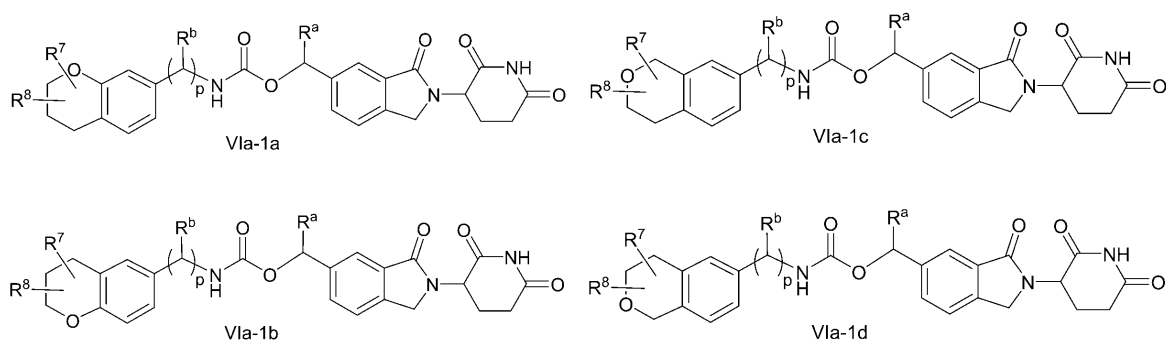
40

【0904】

式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態は、式VIa-1a、VIa-1b、VIa-1c、VIa-1dによって提供され、

50

【化 4 1】



10

式中、

R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル（メチルなど）、ハロゲン（FまたはClなど、例えばF）から選択され、 R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 p は0または1である。

【0905】

式VIa-1a、VIa-1b、VIa-1c、VIa-1dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0である。式VIa-1a、VIa-1b、VIa-1c、VIa-1dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1である。

20

【0906】

式VIa-1a、VIa-1b、VIa-1c、VIa-1dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHである。式VIa-1a、VIa-1b、VIa-1c、VIa-1dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式VIa-1a、VIa-1b、VIa-1c、VIa-1dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はHである。式VIa-1a、VIa-1b、VIa-1c、VIa-1dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はメチルである。

【0907】

式VIa-1a、VIa-1b、VIa-1c、VIa-1dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHである。式VIa-1a、VIa-1b、VIa-1c、VIa-1dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルである。式VIa-1a、VIa-1b、VIa-1c、VIa-1dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHであり、 R^a はHである。式VIa-1a、VIa-1b、VIa-1c、VIa-1dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルであり、 R^a はHである。

30

【0908】

式VIa-1a、VIa-1b、VIa-1c、VIa-1dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル（メチルなど）、ハロゲン（FまたはClなど、例えばF）から選択される。 R^7 、 R^8 は、同じ環原子に結合していても、異なる環原子に結合していてもよい。

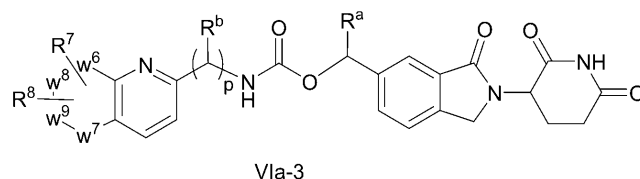
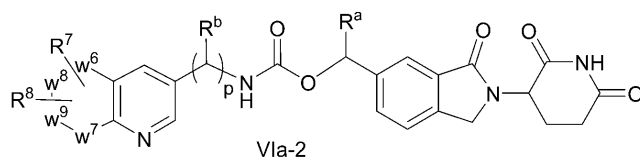
40

【0909】

式VIa及びVIa-1の化合物のいくつかの実施形態は、式VIa-2、VIa-3によって提供され、

50

【化 4 2】



10

式中、 w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 のうちの1つまたは2つはC及びOから選択され、残りの w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 はCであり、

R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキル（メチルなど）、ハロゲン（FまたはClなど、例えばF）から選択され、 R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキルであり、 p は0または1である。

【0910】

式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0である。式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1である。

20

【0911】

式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHである。式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はHである。式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はメチルである。

【0912】

式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHである。式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルである。式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHであり、 R^a はHである。式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルであり、 R^a はHである。

30

【0913】

式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 w^6 、 w^7 、 w^8 、 w^9 はCである。式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 w^6 はOであり、 w^7 、 w^8 、 w^9 はCである。式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 w^7 はOであり、 w^6 、 w^8 、 w^9 はCである。式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 w^8 はOであり、 w^6 、 w^7 、 w^9 はCである。式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 w^9 はOであり、 w^6 、 w^7 、 w^8 はCである。

40

【0914】

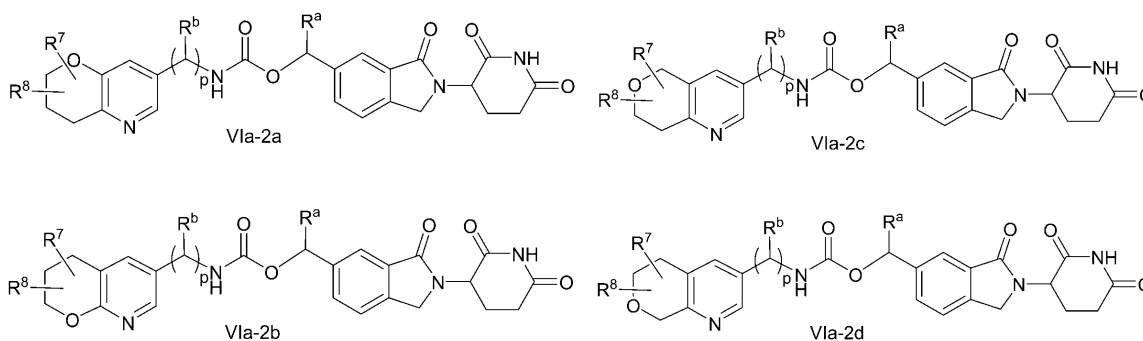
式VIa-2またはVIa-3の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖のC₁~4アルキル（メチルなど）、ハロゲン（FまたはClなど、例えばF）から選択される。 R^7 、 R^8 は、同じ環原子に結合していても、異なる環原子に結合していてもよい。

【0915】

式VIa-2の化合物のいくつかの実施形態は、式VIa-2a、VIa-2b、VIa-2c、VIa-2dによって提供され、

50

【化 4 3】



10

式中、

R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル（メチルなど）、ハロゲン（FまたはClなど、例えばF）から選択され、 R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキルであり、 p は0または1である。

【0916】

式VIa-2a、VIa-2b、VIa-2c、VIa-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0である。式VIa-2a、VIa-2b、VIa-2c、VIa-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1である。

20

【0917】

式VIa-2a、VIa-2b、VIa-2c、VIa-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHである。式VIa-2a、VIa-2b、VIa-2c、VIa-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式VIa-2a、VIa-2b、VIa-2c、VIa-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はHである。式VIa-2a、VIa-2b、VIa-2c、VIa-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はメチルである。

【0918】

式VIa-2a、VIa-2b、VIa-2c、VIa-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHである。式VIa-2a、VIa-2b、VIa-2c、VIa-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルである。式VIa-2a、VIa-2b、VIa-2c、VIa-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHであり、 R^a はHである。式VIa-2a、VIa-2b、VIa-2c、VIa-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルであり、 R^a はHである。

30

【0919】

式VIa-2a、VIa-2b、VIa-2c、VIa-2dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル（メチルなど）、ハロゲン（FまたはClなど、例えばF）から選択される。 R^7 、 R^8 は、同じ環原子に結合していても、異なる環原子に結合していてもよい。

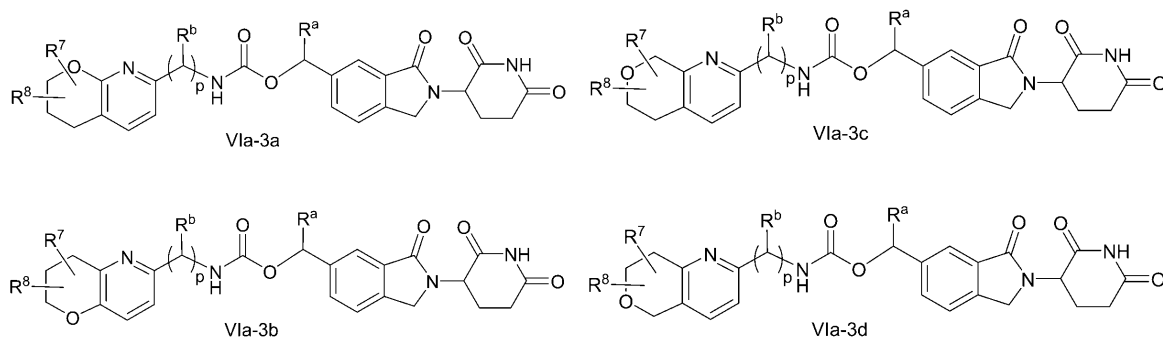
40

【0920】

式VIa-1の化合物のいくつかの実施形態は、式VIa-1a、VIa-1b、VIa-1c、VIa-1dによって提供され、

50

【化 4 4】



10

式中、

R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル（メチルなど）、ハロゲン（FまたはClなど、例えばF）から選択され、 R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキルであり、 p は0または1である。

【0921】

式VIa-3a、VIa-3b、VIa-3c、VIa-3dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0である。式VIa-3a、VIa-3b、VIa-3c、VIa-3dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1である。

20

【0922】

式VIa-3a、VIa-3b、VIa-3c、VIa-3dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHである。式VIa-3a、VIa-3b、VIa-3c、VIa-3dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式VIa-3a、VIa-3b、VIa-3c、VIa-3dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はHである。式VIa-3a、VIa-3b、VIa-3c、VIa-3dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はメチルである。

【0923】

式VIa-3a、VIa-3b、VIa-3c、VIa-3dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHである。式VIa-3a、VIa-3b、VIa-3c、VIa-3dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルである。式VIa-3a、VIa-3b、VIa-3c、VIa-3dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHであり、 R^a はHである。式VIa-3a、VIa-3b、VIa-3c、VIa-3dの化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルであり、 R^a はHである。

30

【0924】

式VIa-3a、VIa-3b、VIa-3c、VIa-3dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル（メチルなど）、ハロゲン（FまたはClなど、例えばF）から選択される。 R^7 、 R^8 は、同じ環原子に結合していても、異なる環原子に結合していてもよい。

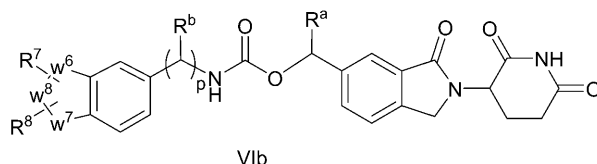
40

【0925】

いくつかの実施形態では、式VIaの化合物、 q は0であり、したがって式VIaは式VIbによって提供され、

50

【化 4 5】



式中、

10

w^6 、 w^7 、 w^8 は、互いに独立して、C 及び O から選択され、

R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル（メチルなど）、ハロゲン（F または Cl など、例えば F）から選択され、 R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキルであり、 p は 0 または 1 である。

【0926】

式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 w^6 、 w^7 、 w^8 は互いに独立して C 及び O から選択されるが、ただし、隣接するグループが両方とも O であることはできない。

【0927】

式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 である。式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 である。

20

【0928】

式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は H である。式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 R^a は H である。式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 0 であり、 R^a はメチルである。

【0929】

式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b は H である。式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b はメチルである。式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b は H であり、 R^a は H である。式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 p は 1 であり、 R^b はメチルであり、 R^a は H である。

30

【0930】

式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 w^8 は C である。式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 w^8 は C であり、 w^6 、 w^7 は C 及び O から選択される。式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 w^8 は C であり、 w^6 、 w^7 は O である。式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 w^8 は C であり、 w^6 、 w^7 の一方は C であり、 w^6 、 w^7 の他方は O である。

【0931】

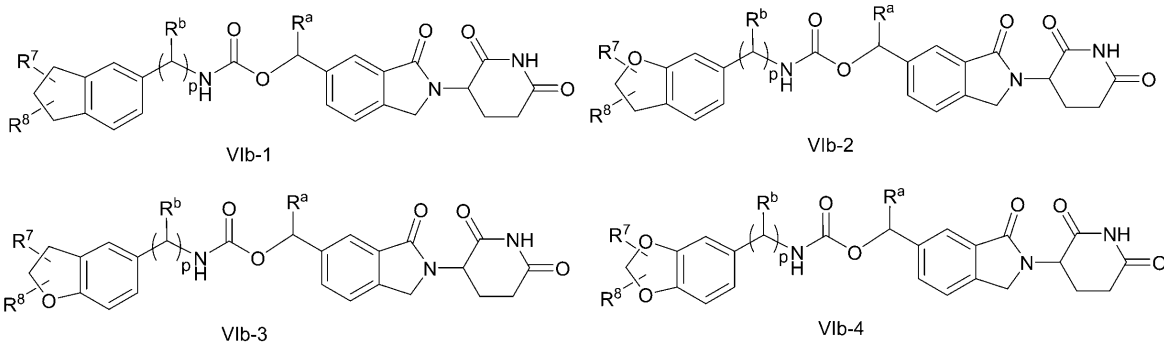
式 VI b の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の $C_1 \sim 4$ アルキル（メチルなど）、ハロゲン（F または Cl など、例えば F）から選択される。 R^7 、 R^8 は、同じ環原子に結合していても、異なる環原子に結合していてもよい。

40

【0932】

いくつかの実施形態では、式 VI b の化合物は、式 VI b - 1、VI b - 2、VI b - 3、VI b - 4 によって提供され、

【化 4 6】



10

式中、

R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル（メチルなど）、ハロゲン（FまたはClなど、例えばF）から選択され、 R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキルであり、 p は0または1である。

【0933】

式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0である。式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1である。

20

【0934】

式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はHである。式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はHである。式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 p は0であり、 R^a はメチルである。

【0935】

式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHである。式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルである。式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はHであり、 R^a はHである。式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 p は1であり、 R^b はメチルであり、 R^a はHである。

30

【0936】

式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖 C_{1-4} アルキル（メチルなど）、ハロゲン（FまたはClなど、例えば、F）から選択される。式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 はHである。式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 はメチルである。式V I b - 1、V I b - 2、V I b - 3、またはV I b - 4の化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 の一方はHであり、他方はメチルである。

40

【0937】

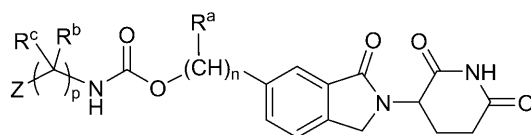
R^7 、 R^8 は、同じ環原子に結合していても、異なる環原子に結合していてもよい。

【0938】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式V I I aの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、

50

【化 4 7】



V I I a

式中、

10

Zは、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、 - C₃ ~ 6 シクロアルキル、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、Zは非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、C₆ アリール、C₆ アリールオキシ、6 員ヘテロアリールまたは C F₃ で置換されるか、または、Zは、カルバメートの N 原子と一緒に、非置換である、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、C₆ アリール、C₆ アリールオキシ、6 員ヘテロアリールもしくは C F₃ で置換されている 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R^aは、H、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル（メチルなど）であり、R^b、R^cは、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル（メチルなど）であり、nは1または2であり、pは0または1である。

【0939】

20

式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、R^aはHである。式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、R^aはメチルである。式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、nは1である。式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、R^aはHである。式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、R^aはメチルである。

【0940】

式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、pは0である。式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、pは1である。式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^b及びR^cはHである。式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、R^bはメチルであり、R^cはHである。

30

【0941】

式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、pは1である。式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、pは1であり、R^aはHであり、R^b、R^cはHである。式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、pは1であり、R^aはメチルであり、R^b、R^cはHである。

【0942】

式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、pは0である。式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、pは0であり、R^aはHである。式 V I I a の化合物のいくつかの実施形態では、nは1であり、pは0であり、R^aはメチルである。

40

【0943】

式 V I I a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、 - C₃ ~ 6 シクロアルキル、4 - 6 員ヘテロシクロアルキルであり、Zは非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、C₆ アリール、C₆ アリールオキシ、6 員ヘテロアリールで置換されるか、または、Zは、カルバメートの N 原子と一緒に、非置換である、または C₁ ~ 4 アルキル、C₆ アリール、C₆ アリールオキシ、6 員ヘテロアリールで置換されている 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0944】

式 V I I a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、直鎖または分岐鎖の - C₁

50

~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、Z は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、C₆ アリール、C₆ アリールオキシ、6 員ヘテロアリールで置換されるか、または、Z は、カルバメートの N 原子と一緒にあって、非置換である、または C₁ ~ 4 アルキル、C₆ アリール、C₆ アリールオキシ、6 員ヘテロアリールで置換されているピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルを形成する。

【0945】

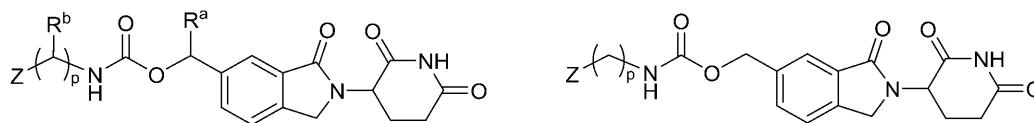
式 VII a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、Z は直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ピペリジニル、1, 3 - ジオキサニルであり、Z は非置換である、または C₁ ~ 4 アルキル、フェニル、ピリジニルで置換されているか、または、Z はカルバメートの N 原子と一緒にあって、非置換であるか、または C₆ アリール、C₆ アリールオキシで置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成する。

10

【0946】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 VII a - 1、例えば、VII a - 1 a の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、

【化48】



VIIa-1

VIIa-1a

20

式中、Z は、H、直鎖または分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、- C₃ ~ 6 シクロアルキル、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、Z は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、C₆ アリール、C₆ アリールオキシ、6 員ヘテロアリールまたは C F₃ で置換されるか、または、Z は、カルバメートの N 原子と一緒にあって、非置換である、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、C₆ アリール、C₆ アリールオキシ、6 員ヘテロアリールもしくは C F₃ で置換されている 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルを形成し、

30

R^a、R^b は、互いに独立して、H、直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、例えばメチルであり、p は、0 または 1 である。

【0947】

式 VII a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、R^a は H である。式 VII a の化合物のいくつかの実施形態では、R^a はメチルである。

【0948】

式 VII a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 である。VII a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a は H である。VII a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 0 であり、R^a はメチルである。

40

【0949】

式 VII a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 である。VII a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b は H である。VII a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^b はメチルである。式 VII a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^a 及び R^b は H である。式 VII a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^a はメチルであり、R^b は H である。式 VII a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、R^a 及び R^b はメチルである。

【0950】

50

式VIIa-1aの化合物のいくつかの実施形態では、pは0である。式VIIa-1aの化合物のいくつかの実施形態では、pは1である。

【0951】

式VIIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、-C₃-₆シクロアルキル、4-6員ヘテロシクロアルキルであり、Zは非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁-₄アルキル、C₆アリール、C₆アリーロキシ、6員ヘテロアリールで置換されるか、または、Zは、カルバメートのN原子と一緒にあって、非置換である、またはC₁-₄アルキル、C₆アリール、C₆アリーロキシ、6員ヘテロアリールで置換されている4-6員ヘテロシクロアルキルを形成する。

10

【0952】

式VIIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、Zは、直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、-C₃-₆シクロアルキル、5-6員ヘテロシクロアルキルであり、Zは非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁-₄アルキル、C₆アリール、C₆アリーロキシ、6員ヘテロアリールで置換されるか、または、Zは、カルバメートのN原子と一緒にあって、非置換である、またはC₁-₄アルキル、C₆アリール、C₆アリーロキシ、6員ヘテロアリールで置換されているピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルを形成する。

【0953】

式VIIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、Zは直鎖または分岐鎖のC₁-₄アルキル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニルであり、Zは非置換である、またはC₁-₄アルキル、フェニル、ピリジニルで置換されているか、または、ZはカルバメートのN原子と一緒にあって、非置換であるか、またはC₆アリール、C₆アリーロキシで置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成する。

20

【0954】

式VIIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、Zは直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、-C₃-₆シクロアルキル、4-6員ヘテロシクロアルキルであり、Zは非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁-₄アルキル、C₆アリール、C₆アリーロキシ、6員ヘテロアリールで置換されている。

30

【0955】

式VIIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、Zは直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、-C₃-₆シクロアルキル、5-6員ヘテロシクロアルキルであり、Zは非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁-₄アルキル、C₆アリール、C₆アリーロキシ、6員ヘテロアリールで置換されている。

【0956】

式VIIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、pは0であり、Zは直鎖または分岐鎖のC₁-₄アルキル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスクロ[1.1.1]ペンチル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニルであり、式中、Zは、非置換であるか、またはC₁-₄アルキル、フェニル、ピリジニルで置換されている。

40

【0957】

式VIIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、Zは直鎖または分岐鎖の-C₁-₆アルキル、-C₃-₆シクロアルキル、4-6員ヘテロシクロアルキルであり、Zは非置換であるか、または直鎖または分岐鎖のC₁-₄アルキル、C₆アリール、C₆アリーロキシ、6員ヘテロアリールで置換されるか、または、Zは、カルバメートのN原子と一緒にあって、非置換である、またはC₁-₄アルキル、C₆アリール、C₆アリーロキシ、6員ヘテロアリールで置換されている4-6員ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0958】

式VIIa-1の化合物のいくつかの実施形態では、pは1であり、Zは、直鎖または

50

分岐鎖の - C₁ ~ 6 アルキル、 - C₃ ~ 6 シクロアルキルであり、Z は非置換であるか、または直鎖または分岐鎖の C₁ ~ 4 アルキル、C₆ アリールで置換されるか、または、Z は、カルバメートの N 原子と一緒にあって、非置換である、または C₁ ~ 4 アルキル、C₆ アリール、C₆ アリールオキシ、6 員ヘテロアリールで置換されているピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルを形成する。

【0959】

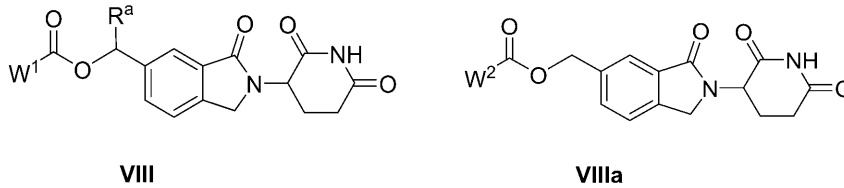
式 VII a - 1 の化合物のいくつかの実施形態では、p は 1 であり、Z は直鎖状または分岐鎖状の C₁ ~ 6 アルキル、シクロプロピルであるか、または、Z はカルバメートの N 原子と一緒にあって、非置換であるか、または C₆ アリール、C₆ アリールオキシで置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを形成する。

10

【0960】

より特定の実施形態では、本開示は、式 VII I、例えば、VII I a の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし、

【化 4 9】



20

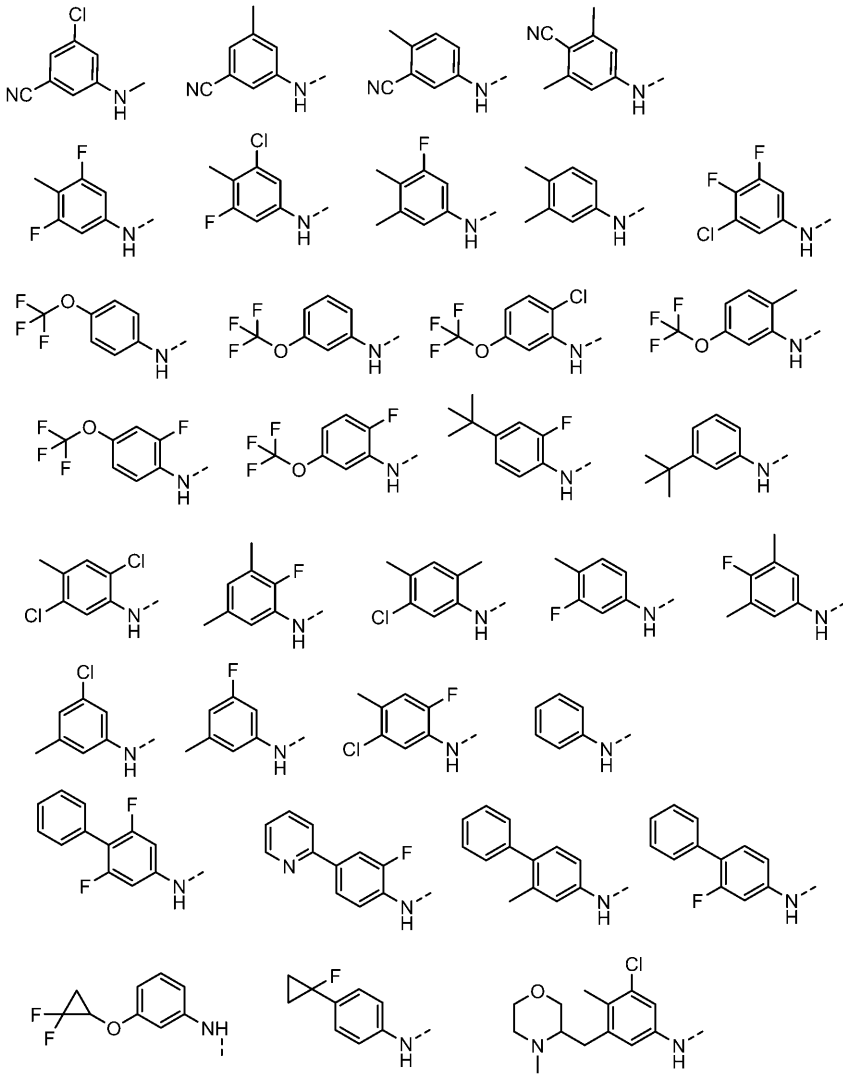
式中、R^a は H またはメチルであり、W¹ 及び W² は、以下から選択される。

30

40

50

【化 5 0】

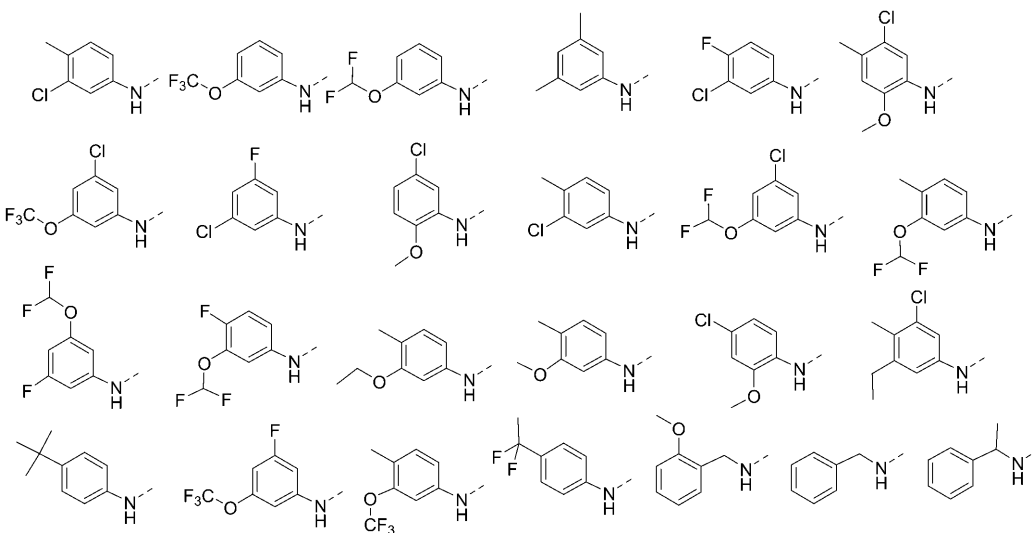


10

20

30

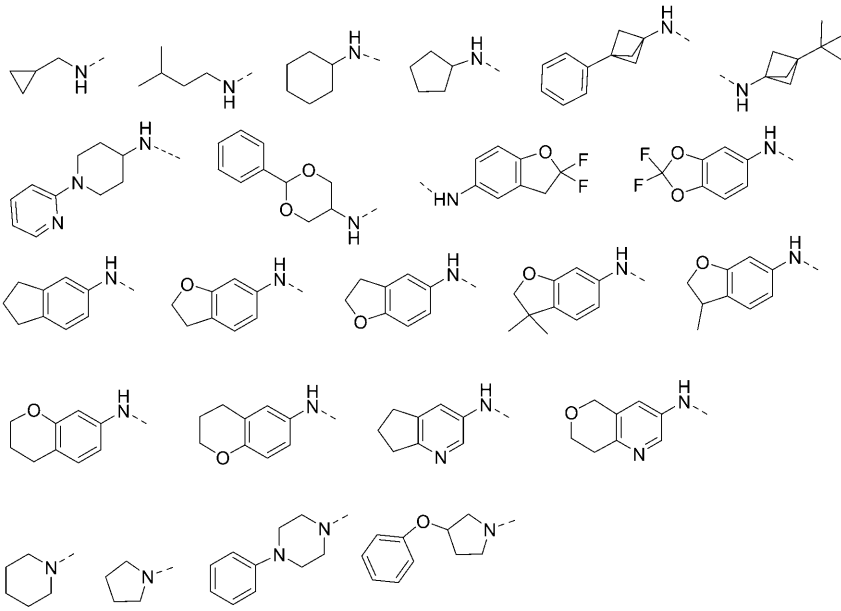
【化 5 1】



40

50

【化 5 2】



10

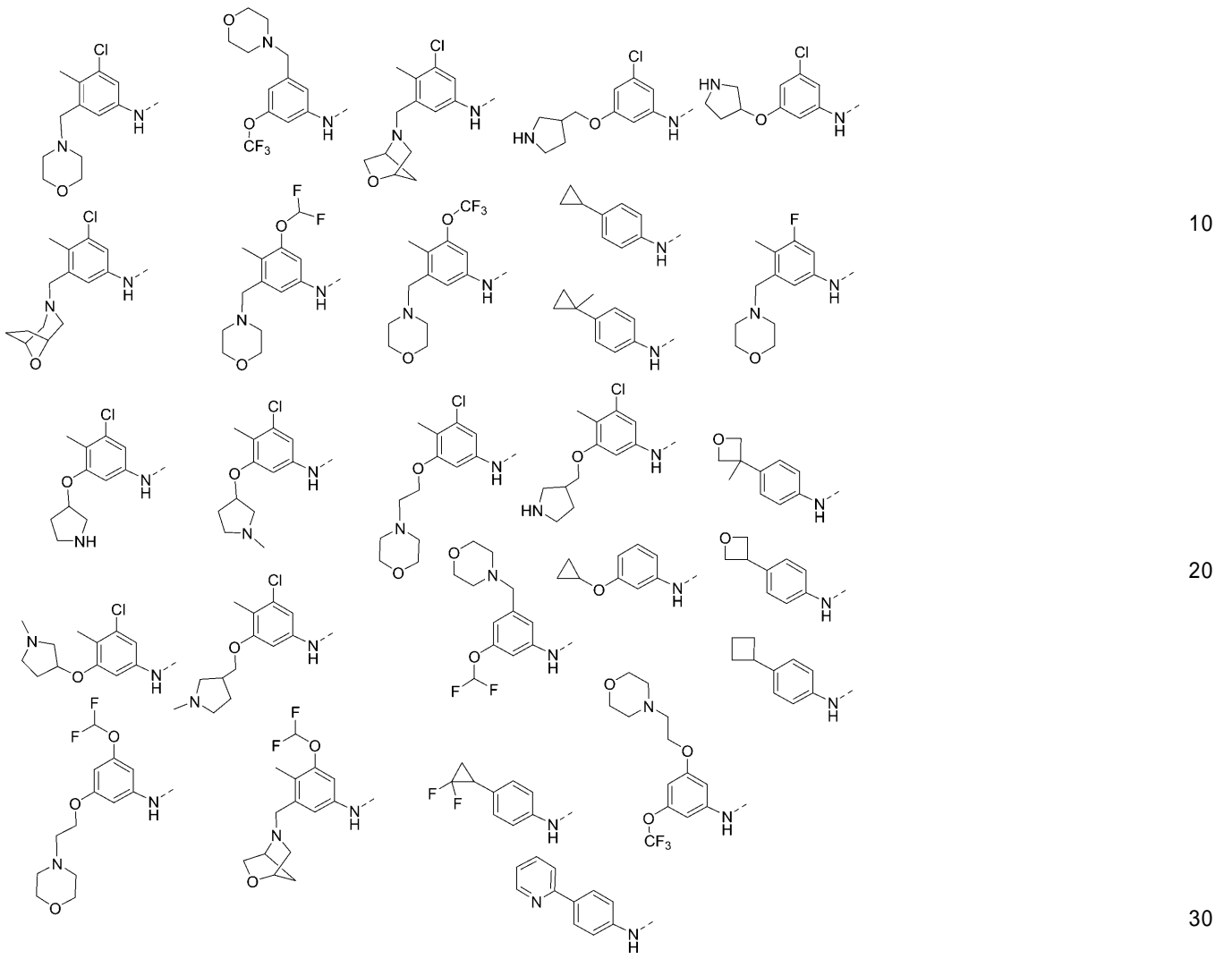
20

30

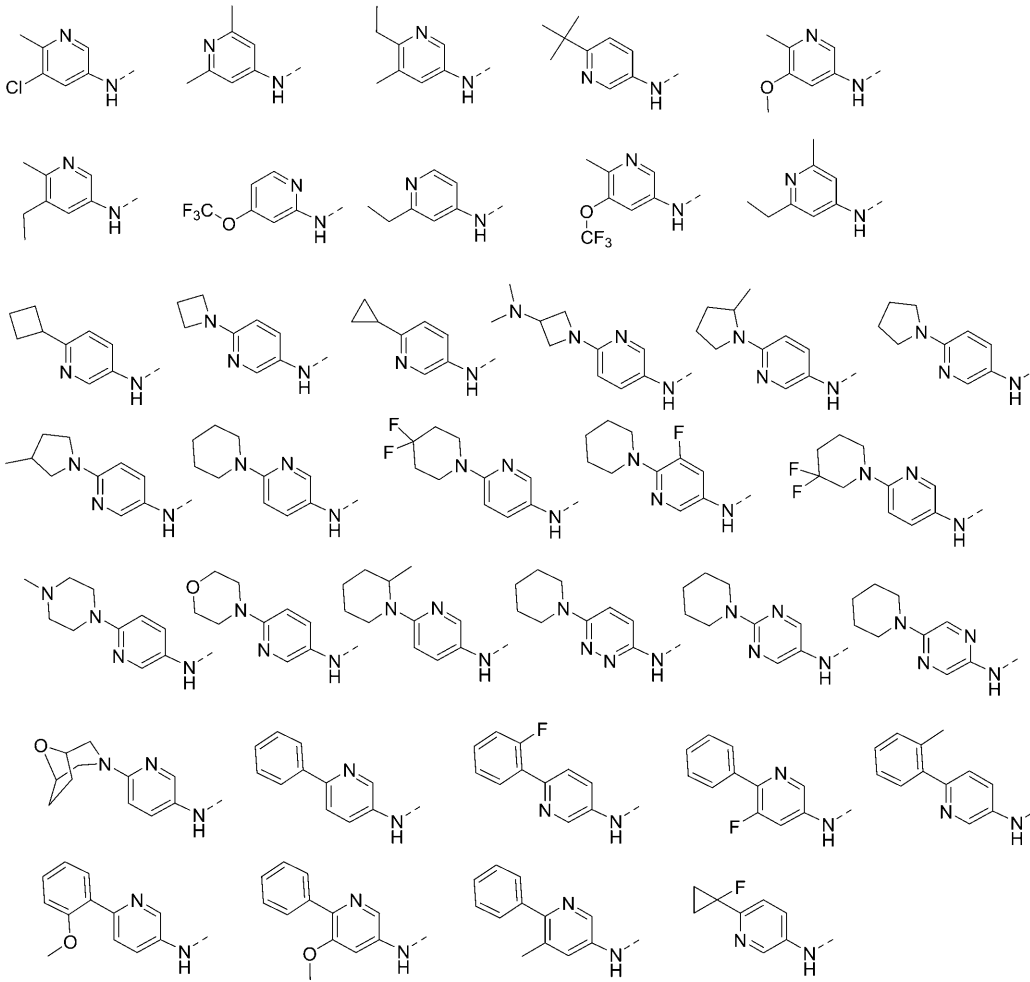
40

50

【化 5 3】



【化 5 4】

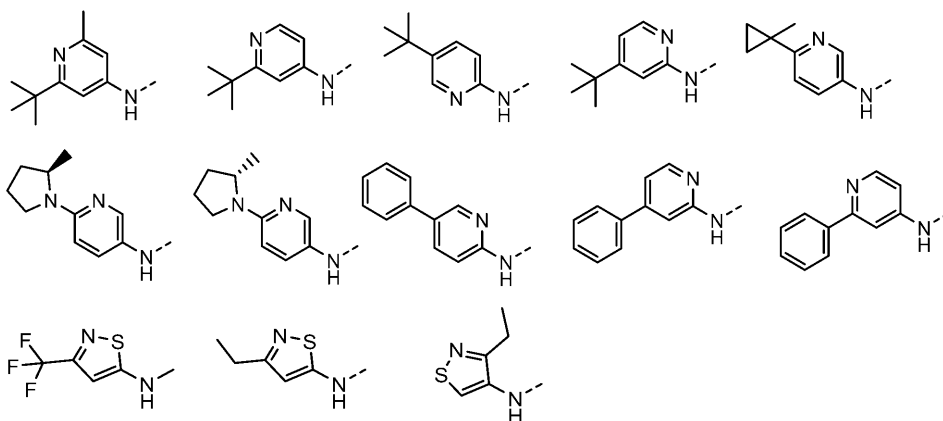


10

20

30

【化 5 5】



40

【0961】

式VIIの化合物のより特定の実施形態では、 R^a はHである。

【0962】

さらなる特定の実施形態では、本開示は、表1に開示される特定の例を対象とする。

【0963】

50

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I ~ V I I I のいずれかの化合物の (S) 鏡像異性体を対象とする。いくつかの実施形態では、本開示は、式 I ~ V I I I のいずれかの化合物の (R) 鏡像異性体を対象とする。いくつかの実施形態では、本開示は、式 I ~ V I I I のいずれかの化合物のラセミ体を対象とする。

【 0 9 6 4 】

本開示の化合物は、分子内に 1 つまたは複数の不斉中心を含み得る。立体化学の指定のない化合物は、純粋なまたは実質的に純粋な形態のすべての光学異性体 (例えば、ジアステレオマー、鏡像異性体など)、ならびにそれらの混合物 (例えば、ラセミ混合物、または鏡像異性体が豊富な混合物) を含むと理解されるべきである。そのような光学活性形態の調製する方法は当該技術分野において周知である (例えば、再結晶化技法によるラセミ体の分割による、光学活性出発物質からの合成による、キラル合成による、キラル固定相を使用するクロマトグラフ分離による、及び他の方法による)。

10

【 0 9 6 5 】

化合物は、同位体標識化合物、例えば、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、ヨウ素、または塩素の様々な同位体を含む化合物であり得る。開示された化合物は、互変異性形態で存在し、混合物及び別個の個々の互変異性体が企図される。さらに、一部の化合物は多形性を示し得る。

【 0 9 6 6 】

本開示の化合物には、遊離形態、ならびにその薬学的に許容される塩及び立体異性体が含まれる。薬学的に許容される塩には、典型的な薬学的に許容される塩がすべて含まれる。本化合物の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含む本開示の化合物から従来の化学的方法により合成することができ、例えば、Berge et al, 「Pharmaceutical Salts,」 J. Pharm. Sci., 1977: 66: 1-19 を参照のこと。さらに、本開示の化合物には、凍結乾燥した、遊離形態の多形体も含まれる。

20

【 0 9 6 7 】

例えば、塩基性化合物の従来の薬学的に許容される塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導される塩、ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、トリフルオロ酢酸等などの有機酸から調製される塩が含まれる。酸性化合物の従来の薬学的に許容される塩には無機塩基由来のものを含み、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩、マンガ、カリウム、ナトリウム、亜鉛等が挙げられる。薬学的に許容される有機塩基に由来する塩としては、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等などの、一級、二級及び三級アミン、自然発生置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂の塩が挙げられる。

30

40

【 0 9 6 8 】

本開示の化合物は、固体、すなわち結晶 (例えば、多形、すなわち、同じ化学組成を有するが充填、幾何学的配置が異なる、異なる結晶構造)、または非結晶形態 (場合により溶媒和物として) または液体形態で存在し得る。固体状態では、それらの混合物中に、またはそれらの混合物として存在してもよい。結晶溶媒和物では、結晶化中に溶媒分子が結

50

晶格子に組み込まれる。溶媒和物の形成には、これらに限定されないが、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、もしくは酢酸エチルなどの非水溶媒、または水などの水性溶媒（「水和物」とも呼ばれる）が含まれ得る。異なる多形は、例えば、反応条件または試薬を変更または調整することによって生成され得る。

【0969】

さらなる態様では、本開示は、本開示の式 I ~ V I I I の化合物の調製方法も提供する。いくつかの実施形態では、それらは一般手順 A に従って調製される。

【0970】

さらに別の態様では、本開示は、治療有効量の 1 つまたは複数の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体及び / または賦形剤（希釈剤とも呼ばれる）を含む医薬組成物をさらに提供する。賦形剤は、製剤の他の成分と適合し、かつその受容者（すなわち患者）に有害でないという意味において許容可能でなければならない。本明細書で使用される「治療有効量」という用語は、何らかの所望の治療効果を生み出すのに有効な、本開示の化合物（それ自体で、または医薬組成物の形態で）の量を指す。

10

【0971】

医薬組成物は、単位用量あたり所定量の本開示の化合物を含む単位用量形態であり得る。このような単位は、所望の治療有効量を達成するために複数の単位剤形が所与の時間に投与され得るように、本開示の化合物もしくはその塩の治療有効量、または治療有効量の一部を含み得る。好ましい単位投与量製剤は、本開示の化合物またはその塩の一日用量または副用量、またはその適切な画分を含有するものである。

20

【0972】

本開示の化合物は、固体または液体の形態で任意の許容可能な手段で投与され得、（1）経口投与、例えば、ドレンチ（*drench*）（水性または非水性溶液または懸濁液）、錠剤（例えば、口腔内、舌下、及び全身性吸収を標的とするもの）、ポーラス、粉末、顆粒、舌に適用するためのペーストなど、（2）非経口投与、例えば、無菌水溶液もしくは懸濁液、または持続放出性製剤としての、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、または硬膜外注射によるもの、（3）局所適用、例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏、または制御放出性パッチもしくは噴霧としてのもの、（4）腔内または直腸内、例えば、ベッサリー、クリーム、または泡としてのもの、（5）舌下投与、（6）眼への投与、（7）経皮的投与、（8）経鼻的投与、（9）経肺投与、または（10）くも膜下投与を含む。

30

【0973】

本明細書で使用される語句「薬学的に許容される担体」は、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクル、例えば、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、製造用助剤（例えば、滑沢剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、カルシウム、もしくは亜鉛、またはステアリン酸（*stearic acid*））、または、ある臓器もしくは身体の部分から別の臓器もしくは身体の部分への対象化合物の担持もしくは輸送に関わる溶媒カプセル化材料を意味する。各担体は、製剤の他の成分に適合するという意味で「許容され」なければならない、また患者に有害であってはならない。薬学的に許容される担体として機能することができる材料のいくつかの例としては、（1）糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース、（2）澱粉、例えば、トウモロコシ澱粉及び馬鈴薯澱粉、（3）セルロース、及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース、（4）粉末トラガカント、（5）麦芽、（6）ゼラチン、（7）タルク、（8）賦形剤、例えば、カカオバター及び坐剤用ワックス、（9）油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油、（10）グリコール、例えば、プロピレングリコール、（11）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール、（12）エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、（13）寒天、（14）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、（15）アルギン酸、（16）無発熱物質水、（17）等張食塩水、（18）リンガー液、（19）エチルア

40

50

ルコール、(20) pH緩衝液、(21) ポリエステル、ポリカーボネート、及び/またはポリ無水物、ならびに(22) 薬学的製剤に用いられる他の非毒性で適合性の物体が挙げられる。

【0974】

係る組成物は従来の医薬製剤で慣習的なさらなる化合物、例えば、湿潤剤、乳化剤、ならびに滑沢剤(ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなど)、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、及び芳香剤、防腐剤、ならびに酸化防止剤、pH調節剤、嵩高剤、及びさらなる活性成分を含み得る。薬剂的に許容される酸化防止剤の例としては、(1) アスコルビン酸、システイン塩酸塩、硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等の水溶性酸化防止剤、(2) アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロール等の油溶性酸化防止剤、及び(3) クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等の金属キレート剤が挙げられる。

10

【0975】

係る組成物は、当技術分野で知られている任意の方法、例えば、活性成分を1つまたは複数の担体及び/または賦形剤と結合させることによって調製することができる。異なる組成物及び担体及び/または賦形剤の例は当業者によく知られており、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Pharmaceutical Press, 2013; Rowe, Sheskey, Quinn: Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press, 2009に詳細に記載されている。薬学的組成物の調製に使用され得る賦形剤には、選択される投与に適した組成物を提供する、1つまたは複数の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、希釈剤、及び他の公知の添加剤を含み得る。

20

【0976】

上述されるように、本開示の化合物は、固形または液体の剤形であり得、任意の都合の良い投与形態、例えば、錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散液、懸濁液、シロップ、噴霧剤、坐剤、ゲル、乳濁剤、パッチなどによって、様々な経路で投与され得る。

30

【0977】

経口投与用の本開示の固形剤形(カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒、トローチ等)において、化合物は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体(クエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウムなど)、及び/または(1) 充填剤または増量剤、例えば、澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び/またはケイ酸、(2) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び/またはアカシア、(3) 保湿剤、例えば、グリセロール、(4) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯またはタピオカ澱粉、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、(5) 溶液遅延剤、例えば、パラフィン、(6) 吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、ならびに界面活性剤、例えば、ポロキサマ及びラウリル硫酸ナトリウム、(7) 湿潤剤、例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、及び非イオン性界面活性剤、(8) 吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土、(9) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、及びそれらの混合物、(10) 着色剤、ならびに(11) 制御放出剤、例えば、クロスポビドンまたはエチルセルロース、と混合される。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、本薬学的組成物はまた、緩衝剤も含み得る。同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質及び硬質シェルゼラチンカプセル中の充填剤として用いることもできる。錠剤は、圧縮または成形によって、任意選択的に1つま

40

50

たは複数の副成分とともに作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤、または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末の化合物の混合物を好適な機械で成形することによって作製され得る。錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル、丸剤及び顆粒などの本開示の医薬組成物の他の固形剤形は、必要に応じて、腸溶性コーティング及び医薬製剤分野でよく知られている他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて刻み目を入れたり、調製したりすることができる。それらはまた、例えば、所望の放出プロフィールを提供するために様々な割合でヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム及び/またはミクロスフェアを使用して、その中の活性成分の徐放または制御放出を提供するように製剤化することもできる。それらは急速放出用に製剤化されてもよく、例えば凍結乾燥されてもよい。それらは、例えば、細菌保持フィルターに通して濾過することにより、または使用直前に滅菌水もしくは他の注入可能な滅菌媒体中に溶解することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより滅菌され得る。これらの組成物はまた、任意選択的に不透明化剤を含有し得、それらが有効成分（複数可）のみを、または優先的に、胃腸管の特定の部分において、任意選択的に、遅延した様式で放出する組成物であり得る。使用され得る埋封組成物の例は、ポリマー物質及びワックスを含む。有効成分はまた、適切な場合、上述の賦形剤のうちの一つ以上とともにマイクロカプセル化された形態であってもよい。

10

20

【0978】

本開示の化合物の経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容される乳剤、マイクロ乳剤、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（具体的には、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びこれらの混合物などの当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤を含むことができる。経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤、及び防腐剤などのアジュバントを含むこともできる。

30

【0979】

懸濁液の形態において、化合物は、懸濁剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微晶質セルロース、メタ水酸化アルミニウム（aluminum metahydroxide）、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、ならびにそれらの混合物を含有してもよい。

【0980】

本開示の化合物の直腸または腔用の剤形は、坐剤を含み、これは、一つまたは複数の本開示の化合物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、またはサリチル酸塩を含む一つまたは複数の適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができる、それは室温で固体であるが、体温では液体であるため、直腸腔または腔で融解して活性化合物を放出する。他の好適な剤形には、適切であることが当技術分野で知られているような担体を含むベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤が含まれる。

40

【0981】

本開示の化合物の局所または経皮投与用の剤形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤が含まれる。活性化合物は、薬学的に許容される担体と、必要とされ得る場合には、任意の保存剤、緩衝剤、または噴霧剤と、滅菌条件下で混合され得る。係る軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、本開示の化合物に加えて、動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガ

50

カント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦形剤を含有してよい。

【0982】

本開示の化合物を投与するための粉末及びスプレーなどの剤形は、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。スプレーは、クロロフルオロ炭化水素などの通常の噴射剤、ならびにブタン及びプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を追加で含有することができる。

【0983】

本開示の化合物を投与するための経皮パッチなどの剤形は、皮膚を通る化合物のフラックスを増加または減少させるための吸収促進剤または遅延剤を含み得る。このようなフラックスの速度は、速度制御膜を提供することによって、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させることによってのいずれかで、制御され得る。企図される他の剤形としては、眼科用製剤、眼軟膏、粉末、溶液等が挙げられる。全ての企図される化合物は、製造及び貯蔵の条件下で安定であるべきであり、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されることが理解される。

10

【0984】

本開示の薬学的組成物中の本開示の化合物の投薬レベルは、患者に対して有害にならずに特定患者、組成物、及び投与形態に対する所望の治療反応を達成するために有効な本開示の化合物の量を得るために変更することができる。選択される投薬レベルは、用いられる特定の化合物の性質、投与の経路、投与の時間、用いられる特定の化合物の排出または代謝の速度、吸収の速度及び範囲、治療の持続時間、特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物、及び/または材料、治療されている患者の年齢、性別、体重、病態、一般的健康、及び病歴、ならびに医療分野において周知である同様の要因を含む、多様な要因に依存するであろう。当該技術分野の通常の知識を有する医師は、有効量の必要とされる薬学的組成物を容易に決定し、処方し得る。

20

【0985】

典型的には、本開示の化合物の適切な1日用量は、治療効果を生み出すのに有効な最低用量である化合物の量である。係る有効用量は、概して上述の因子に依存するであろう。一般に、患者に対する本開示の化合物の経口、静脈内、脳室内及び皮下の用量は、示された鎮痛効果のために使用される場合、1日あたりの受容者（患者、哺乳類）の体重1kg当たり約0.0001~約100mg、より通常は0.1~100mg/kgの範囲となるであろう。許容可能な1日用量は、約1~約1000mg/日、例えば、約1~約1000mg/日であり得る。

30

【0986】

本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、1日1回（QD）、または1日2回（BID）、1日3回（TID）、及び1日4回（QID）などの複数回の1日用量に分割して投与され得るか、または2日ごと（Q2D）など、1日を超える定期的な間隔で投与され得る。投与は、連続して（すなわち、連続した日にわたって毎日、または毎日）または、間欠的に、例えば、サイクル（すなわち、数日間、数週間、または数ヶ月の休薬期間を含む）であり得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは立体異性体は、少なくとも21日間毎日投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは立体異性体は、少なくとも21日間2日ごとに投与される。

40

【0987】

本明細書に使用される「間欠的」または「間欠的に」という用語は、規則的な間隔または不規則な間隔のいずれかで、停止及び開始することを意味することが意図されている。例えば、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体の間欠投与は、週に1から6日間の投与、サイクルでの投与（例えば、連続して2から8週間の毎日の投与、その後、最大1週間まで投与なしの休薬（休止）期間）、または隔日での投与で

50

ある。「サイクル」という用語は、本明細書で使用する場合、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を毎日または持続的に投与するが、休薬期間を設けることを意味するように意図されている。いくつかの実施形態では、休薬期間は治療期間と同じ長さである。他の実施形態では、休薬期間は治療期間とは異なる長さを有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、1日1回5日間断続的に投与され、その後3日間休薬される（すなわち、5日間投与 / 3日間休薬）。この間欠投与を3～4サイクル繰り返す。いくつかの実施形態では、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、1日1回5日間断続的に投与され、その後9日間休薬される（すなわち、5日間投与 / 9日間休薬）。この間欠投与を2サイクル繰り返す。投与計画は、上に示したような要因、例えば投与にも依存し、医学または薬学分野の当業者であれば容易に決定できることが理解される。

10

【0988】

本開示の化合物は、セレプロンの活性を調節する。したがって、本開示の化合物及び組成物は、以下に詳述するように、医薬として、すなわち、治療における医薬として、より具体的にはがんの治療のための医薬として有用であり得る。したがって、さらなる態様では、本開示は、以下に詳述するように、がん罹患している哺乳動物、例えばヒトの治療方法を提供する。「治療」という用語は、予防、治療及び治癒を包含することを意図している。係る治療とは、治療有効量の式Iの化合物またはその塩（または式Iの化合物またはその塩を含む医薬組成物）を前記哺乳動物、例えば、ヒトに投与する工程を含む。

20

【0989】

したがって、本開示は、以下に詳述するように、哺乳類、例えば、ヒトにおいて、G S P T 1に関連するまたはG S P T 1によって引き起こされる疾患の治療、特にがんの治療のための、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、またはその医薬組成物の使用に関する。

【0990】

M y c 駆動がん

いくつかの実施形態では、c - M y c、L - M y c、N - M y c、E I F 4 E B P 1、及びE I F 4 E B P 2のうちの一つまたは複数の発現の増加を示すがん、ならびにE I F 4 E B P 1及びE I F 4 E B P 2の一方または両方のリン酸化の増加を示すがんが本明細書に記載される。

30

【0991】

M y c 駆動がんとは、転写過剰発現（例えば、遺伝子増幅、転座、上流シグナル伝達経路の変化によって引き起こされる）及び/またはタンパク質の安定化のいずれかによる、M y c がん遺伝子の異常な活性化が存在するがんを指す。m y c 駆動性がん細胞には、同じまたは対応する細胞型の正常（例えば、非がん性）細胞などの対照細胞と比較して、N - m y c 及び/またはL - m y c 及び/またはC - m y c またはその代替マーカーなどの少なくとも一つのm y c 転写因子の発現の増加または過剰発現（及び/または活性の増加）を有するがん細胞が含まれる。細胞または組織などのサンプルを指す場合の「がん性」という用語は、一般に、例えば、前がん細胞 / 組織またはがん細胞（例えば、癌腫細胞または肉腫細胞）など新生物細胞 / 組織を含む、無秩序な増殖を示す、または示す傾向がある細胞または組織などの任意のサンプルを指す。

40

【0992】

いくつかの実施形態では、本明細書で定義されるM y c 駆動性のがんまたは腫瘍は、血液がんなどの血液由来の腫瘍癌、好ましくは、血液がん、骨髄癌、リンパ節癌、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、慢性リンパ球性リンパ腫（C L L）、小リンパ球性リンパ腫（S L L）、急性骨髄性白血病（A M L）、慢性骨髄性白血病（C M L）、急性単球性白血病（A M o L）、ホジキンリンパ腫、非 - ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫（M M）などの造血組織及びリンパ系組織並びにリンパ系のがんを指す。

【0993】

50

いくつかの実施形態では、Myc駆動性のがんまたは腫瘍は、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、例えば、SCLC、NSCLC、神経内分泌癌、例えば、神経内分泌前立腺癌（例えば、NEPC（去勢抵抗性神経内分泌前立腺癌））、及び肺神経内分泌腫瘍（Lu-NET）、肝臓癌、胃癌、膵臓癌、胃癌、食道癌、膀胱癌、皮膚癌、脳癌、子宮頸癌、卵巣癌、黒色腫及び頭頸部癌などの固形腫瘍癌である。

【0994】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用されるMyc駆動がんは、特に乳癌及びSCLCを指す。いくつかの実施形態では、本明細書で使用されるMyc駆動がんは、特にNSCLCを指す。いくつかの実施形態では、がんは、N-Myc遺伝子及び/またはL-Myc遺伝子の増幅を示す固形腫瘍癌である。いくつかの実施形態では、本明細書で使用されるMyc駆動がんは、神経内分泌癌、例えば、神経内分泌前立腺癌（例えば、NEPC（去勢抵抗性神経内分泌前立腺癌））及び肺神経内分泌腫瘍（Lu-NET）、急性骨髄性白血病（AML）、リンパ腫、多発性骨髄腫（MM）を指す。

10

【0995】

固形がんと液体がん

「固形がん」または「固形腫瘍」という用語は、悪性、新生物、または癌性固形腫瘍、すなわち肉腫、癌腫などの組織または器官の疾患を指す。固形腫瘍の組織構造には相互依存する組織区画が含まれており、通常は嚢胞や液体領域を含まない。固形がんまたは固形腫瘍には、膀胱、骨、脳、乳房、子宮頸部、胸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、頭部、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、上部気道消化管（鼻腔及び副鼻腔、鼻咽頭または空洞、口腔、中咽頭、喉頭、下咽頭及び唾液腺を含む）、首、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、皮膚、胃、精巣、喉、及び子宮のがんが挙げられる。特定のがんとしては、進行悪性腫瘍、アミロイドーシス、神経芽細胞腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、多形膠芽腫、膠芽細胞腫、脳幹神経膠腫、予後不良悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発性悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、未分化乏突起膠腫、神経内分泌腫瘍、例えば、神経内分泌系前立腺癌（例えば、NEPC（去勢耐性神経内分泌系前立腺癌））及び肺神経内分泌腫瘍（Lu-NET）、直腸腺癌、結腸直腸癌（3期及び4期結腸直腸癌を含む）、切除不能結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、子宮頸部癌、卵巣癌、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭状漿液性癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、平滑筋肉腫、進行性骨化性繊維形成異常症、ホルモン抵抗性前立腺癌、切除高リスクの軟部組織の肉腫、切除不能性肝細胞癌、ファロピウス管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性第IV期非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、乳頭状甲状腺癌、濾胞状甲状腺癌、髄様甲状腺癌、及び平滑筋腫が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、固形がんまたは固形腫瘍は、乳房、肺、胃、結腸、膀胱、脳、膵臓、肝臓、頭頸部、前立腺、卵巣、上部気道消化管等のがんである。

20

30

【0996】

「血液由来がん」または「血液由来腫瘍」（通常、「血液がん」とも呼ばれる）という用語は、体の造血系及び免疫系、すなわち骨髄及びリンパ組織のがんを指す。血液由来がんまたは腫瘍の組織構造には、本質的に液体である異常な細胞塊が含まれる。係るがんには、白血病（造血組織の悪性腫瘍）、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、ホジキン病（ホジキンリンパ腫）、及び骨髄腫が挙げられる。一実施形態では、骨髄腫は、多発性骨髄腫（MM）である。いくつかの実施形態では、白血病は、例えば、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ球性白血病（ALL）、成人T細胞白血病、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ種（SLL）、有毛細胞性白血病、骨髄異形成、骨髄増殖性障害、慢性骨髄性白血病（CML）、急性単球性白血病（AMoL）、骨髄異形成症候群（MDS）、ヒトリンパ向性ウイルス1型（HTLV-1）白血病、肥満細胞症、またはB細胞急性リンパ芽球性白血病である。白血病は従来の治療に再発性、難治性、または耐性であり得る。いくつかの実施形態では、リンパ腫は、例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、B細胞免疫芽球性リンパ腫、小非切断細胞リンパ腫、ヒトリン

40

50

パ向性ウイルス1型（HTLV-1）白血病/リンパ腫、成人T細胞リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫（PTCL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ホジキンリンパ腫（HL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、AIDS関連リンパ腫、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、T細胞/組織球リッチ大細胞型B細胞リンパ腫、変形性リンパ腫、縦隔原発（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、リヒターの変換、節性辺縁帯リンパ腫、またはALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫である。一実施形態では、血液がんは、例えば、DLBCL、濾胞性リンパ腫、または辺縁帯リンパ腫を含む緩慢性リンパ腫である。いくつかの実施形態では、血液由来がんまたは血液がんには、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ球性リンパ腫（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性単球性白血病（AMoL）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、及び多発性骨髄腫（MM）が含まれる。

10

【0997】

特定の実施形態では、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体、またはその医薬組成物は、膀胱、骨、脳、乳房、子宮頸部、胸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、頭部、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、上部気道消化管（鼻腔及び副鼻腔、鼻咽頭または空洞、口腔、中咽頭、喉頭、下咽頭及び唾液腺を含む）、首、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、皮膚、胃、精巣、喉、子宮のがん、アミロイドーシス、神経芽腫、髄膜腫、血管周皮腫、多発性脳転移、多形神経膠芽腫、膠芽腫、脳幹神経膠腫、予後不良の悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発性悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、未分化希突起膠腫、神経内分泌腫瘍、例えば去勢抵抗性神経内分泌前立腺癌などの神経内分泌前立腺癌（NEPC）及び肺神経内分泌腫瘍（Lu-NET）、直腸腺癌、結腸直腸癌（ステージ3及びステージ4の結腸直腸癌を含む）、切除不能な結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸膜滲出性中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭漿液性癌、婦人科肉腫、軟部肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維異形成症、ホルモン不応性前立腺癌、切除された高リスク軟部肉腫、切除不能性肝細胞癌、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ステージIVの非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、甲状腺髄様癌、及び平滑筋腫を含むがこれらに限定されない、固形がん及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、B細胞免疫芽球性リンパ腫、小型非開裂細胞リンパ腫、ヒトリンパ向性ウイルス-1型（HTLV-1）白血病/リンパ腫、成人T細胞リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ホジキンリンパ腫（HL）、非-ホジキンリンパ腫（NHL）、AIDS関連リンパ腫、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、T細胞/組織球に富む大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換リンパ腫、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、リヒター形質転換、結節性辺縁帯リンパ腫、ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫、無痛性リンパ腫（例えば、DLBCL、濾胞性リンパ腫、または辺縁帯リンパ腫など）、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、成人T-細胞性白血病、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、ヘアリーセル白血病、骨髄異形成、骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病（CML）、急性単球性白血病（AMoL）、骨髄異形成症候群（MDS）、ヒトリンパ向性ウイルス-1型（HTLV-1）白血病、肥満細胞症、B細胞急性リンパ芽球性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、及び多発性骨髄腫（MM）などの白血病、リンパ腫、骨髄腫を含むがこれらに限定されない、血液由来（液体）がんまたは血液がんなど、GSPT1に関連するがんを治療するために使用される。

20

30

40

【0998】

対象のそのような使用（または治療方法）は、セレブロンを標的とすることによって、治療有効量の本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、そのような治療を必要とする対象に投与することを含む。

【0999】

50

本明細書では、部分的に、治療を必要とする対象における M y c 駆動がんを治療する方法が開示され、本方法は、治療有効量の明細書に記載の化合物または本明細書に記載の組成物を対象に投与することを含む。

【 1 0 0 0 】

いくつかの実施形態では、M y c 駆動がんは M y c 駆動肺癌である。

【 1 0 0 1 】

いくつかの実施形態では、M y c 駆動がんは、高駆動型 M y c 腫瘍を特徴とする。

【 1 0 0 2 】

いくつかの実施形態では、M y c 駆動がんは M y c 駆動小細胞肺癌である。

【 1 0 0 3 】

いくつかの実施形態では、M y c 駆動小細胞肺癌は、高 L - M y c 小細胞肺癌である。

【 1 0 0 4 】

いくつかの実施形態では、M y c 駆動がんは、M y c 駆動非小細胞肺癌である。

【 1 0 0 5 】

いくつかの実施形態では、M y c 駆動非小細胞肺癌は、高 N - M y c 非小細胞肺癌である。

【 1 0 0 6 】

いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、経口投与によって対象に投与される。

【 1 0 0 7 】

別の態様では、がん罹患している対象において G S P T 1 を分解する方法が本明細書に提供され、本方法は、治療有効量の明細書に記載の化合物または本明細書に記載の組成物を対象に投与することを含む。

【 1 0 0 8 】

いくつかの実施形態では、がんは、M y c 駆動がんである。

【 1 0 0 9 】

いくつかの実施形態では、M y c 駆動がんは、M y c 駆動肺癌である。

【 1 0 1 0 】

いくつかの実施形態では、M y c 駆動がんは M y c 駆動小細胞肺癌である。

【 1 0 1 1 】

いくつかの実施形態では、M y c 駆動小細胞肺癌は、高 L - M y c 小細胞肺癌である。

【 1 0 1 2 】

いくつかの実施形態では、M y c 駆動がんは、M y c 駆動非小細胞肺癌である。

【 1 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、M y c 駆動非小細胞肺癌は、高 N - M y c 非小細胞肺癌である。

【 1 0 1 4 】

いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、経口投与によって対象に投与される。

【 1 0 1 5 】

別の態様では、本開示は、がん罹患している対象における G S P T 1 のレベルを低下させる方法に関し、本方法は、治療有効量の明細書に記載の化合物または組成物を対象に投与することを含む。

【 1 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、がんは、M y c 駆動がんである。

【 1 0 1 7 】

いくつかの実施形態では、M y c 駆動がんは、M y c 駆動肺癌である。

【 1 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、M y c 駆動がんは M y c 駆動小細胞肺癌である。

【 1 0 1 9 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、Myc 駆動小細胞肺癌は、高L - Myc 小細胞肺癌である。

【1020】

いくつかの実施形態では、Myc 駆動がんは、Myc 駆動非小細胞肺癌である。

【1021】

いくつかの実施形態では、Myc 駆動非小細胞肺癌は、高N - Myc 非小細胞肺癌である。

【1022】

いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、経口投与によって対象に投与される。

【1023】

本開示は、本開示の化合物を単独で、または他のチロシンキナーゼ阻害剤：エルロチニブ塩酸塩（例えば、Genentech/Roche社製Tarceva（登録商標））、リニファニブ（またはGenentech社製ABT 869）、リンゴ酸スニチニブ（例えば、Pfizer社製Sutent（登録商標））、ボスチニブ（または米国特許第6,780,996号に記載のSKI-606）、ダサチニブ（例えば、Bristol-Myers Squibb社製Sprycel（登録商標））、アルマラ（例えば、パゾパニブ、例えば、GlaxoSmithKline社製Votrient（登録商標））、イマチニブ及びメシル酸イマチニブ（例えば、Novartis社製Gilevec（登録商標）及びGleevec（登録商標））；血管内皮増殖因子（VEG）受容体阻害剤（Genentech/Roche社製ベバシズマブ、またはAvastin（登録商標））、アキシチニブ（またはWO 01/002369に記載のAG013736）、アラニン酸プリバニブ（またはBMS-582664）、モテサニブ（またはPCT WO 02/066470に記載のAMG-706）、パシレオチド（例えば、SOM230、WO 02/010192に記載）、ソラフェニブ（例えば、Nexavar（登録商標））；HER2受容体阻害剤：トラスツズマブ（例えば、Genentech/Roche社製Herceptin（登録商標））、ネラチニブ（またはHKI-272、WO 05/028443に記載）、ラパチニブまたはラパチニブジトシル酸塩（例えば、GlaxoSmithKline社製Tykerb（登録商標））；CD20抗体：リツキシマブ（例えば、Genentech/Roche社製Rituxan（登録商標））及びMabThera（登録商標）、トシツモマブ（例えば、GlaxoSmithKline社製Bexxar（登録商標））、オフアツムマブ（例えば、GlaxoSmithKline社製Arzerra（登録商標））；Bcr/Ablキナーゼ阻害剤：塩酸ニロチニブ（例えば、Novartis社製Tasigna（登録商標））、DNA合成阻害剤：カペシタピン（例えば、Roche社製Xeloda（登録商標））、塩酸ゲムシタピン（例えば、Eli Lilly and Company社製Gemzar（登録商標））、ネララビン（またはGlaxoSmithKline社製Arranon（登録商標））及びAtriance（登録商標））；抗腫瘍剤：オキサリプラチン（例えば、米国特許第4,169,846号に記載されているSanofi-Aventis社製Eloxatin（登録商標））、上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤：ゲフィチニブ（またはIressa（登録商標））、アフアチニブ（またはBoehringer Ingelheim社製Tovok（登録商標））、セツキシマブ（例えば、Bristol-Myers Squibb社製Erbix（登録商標））、パニツムマブ（例えば、Amgen社製Vectibix（登録商標））；HER二量体化阻害剤：ペルツズマブ（例えば、Genentech社製Omnitarg（登録商標））；ヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）モジュレーター：フィルグラスチム（例えば、Amgen社製Neupogen（登録商標））、免疫調節剤：アフツズマブ（Roche（登録商標）社製）、ペグフィルグラスチム（例えば、Amgen社製Neulasta（登録商標））、レナリドマイド（例えば、CC-5013、例えば、Revlimid（登録商標））、サリドマイド（例えば、Thalomid（登録商標））、CD40阻害剤：ダセツズマブ（例えば、Seattle Genetics, Inc社製SGN-40ま

10

20

30

40

50

たは h u S 2 C 6)。プロアポトーシス受容体アゴニスト (P A R A) : デュラネルミン (例え
 ば、 A M G - 9 5 1、 A m g e n / G e n e n t e c h 社製) ; ヘッジホッグアン
 タゴニスト : ビスモデギブ (または G D C - 0 4 4 9、 W O 0 6 / 0 2 8 9 5 8 に記載) ;
 ホスホリパーゼ A 2 阻害剤 : アナグレリド (例え、 アグリリン (登録商標)) ; B
 C L - 2 阻害剤 : N a v i t o c l a x (または A B T - 2 6 3、 W O 0 9 / 1 5 5 3
 8 6 に記載) ; マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ (M E K) 阻害剤 : X L
 - 5 1 8 (C a s N o . 1 0 2 9 8 7 2 - 2 9 - 4、 A C C C o r p . 社製) ; アロ
 マターゼ阻害剤 : エキセメスタン (例え、 P f i z e r 社製アロマシン (登録商標))
 、 レトロゾール (例え、 N o v a r t i s 社製フェマーラ (登録商標)) 、 アナストロ
 ゴール (例え、 アリミデックス (登録商標)) ; トポイソメラーゼ I 阻害剤 : イリノテ 10
 カン (例え、 P f i z e r 社製 C a m p t o s a r (登録商標)) 、 トポテカン塩酸塩
 (例え、 G l a x o S m i t h K l i n e 社製 H y c a m t i n (登録商標)) ; トポ
 イソメラーゼ II 阻害剤 : エトポシド (例え、 V P - 1 6 及びリン酸エトポシド、 例え
 ば、 T o p o s a r (登録商標) 、 V e P e s i d (登録商標) 及び E t o p o p h o s
 (登録商標)) 、 テニポシド (例え、 V M - 2 6、 例え、 V u m o n (登録商標))
 ; m T O R 阻害剤 : テムシロリムス (例え、 P f i z e r 社製トリセル (登録商標))
 、 リダフォロリムス (正式にはデフェロリムスとして知られる、 (または W O 0 3 / 0
 6 4 3 8 3 に記載の A P 2 3 5 7 3 及び M K 8 6 6 9) 、 エベロリムス (例え、 N o v
 a r t i s 社製アフィニール (登録商標)) ; 破骨性骨吸収阻害剤 : ゴレドロン酸 (ま
 たは N o v a r t i s 社製ゾメタ (登録商標)) ; C D 3 3 抗体薬物複合体 : ゲムツズマ 20
 ブオゾガマイシン (例え、 P f i z e r / W y e t h 社製 M y l o t a r g (登録商標)) 、 C D 2 2 抗体薬物複合体 : イノツズマブオゾガマイシン (H a n g z h o u S a
 g e C h e m i c a l C o . , L t d . 社製、 C M C - 5 4 4 及び W A Y - 2 0 7 2
 9 4 と呼ばれる) 、 C D 2 0 抗体薬物複合体 : イブリツモマブチウキセタン (例え、
 Z e v a l i n (登録商標)) ; ソマトステイン類似体 : オクトレオチド (例え、 酢酸
 オクトレオチド、 例え、 S a n d o s t a t i n (登録商標) 及び S a n d o s t a t i n
 L A R (登録商標)) ; 合成インターロイキン - 1 1 (I L - 1 1) : オブレルベ
 キン (例え P f i z e r / W y e t h 社製 N e u m e g a (登録商標)) ; 合成エリス
 ロポエチン : ダルベポエチンアルファ (例え A m g e n 社製 A r a n e s p (登録商標)) ; 受容体核因子 B 活性化剤 (R A N K) 阻害剤 : デノスマブ (例え、 A m g e n 30
 社製 P r o l i a (登録商標)) 、 トロンボポエチン模倣ペプチボディ : ロミプロスチム
 (例え、 A m g e n 社製 N p l a t e (登録商標)) 、 細胞増殖刺激剤 : パリフェルミ
 ン (例え、 A m g e n 社製 K e p i v a n c e (登録商標)) 、 抗インスリン様成長因
 子 - 1 受容体 (I G F - 1 R) 抗体 : フィギツムマブ (例え、 A C C C o r p 社製 C
 P - 7 5 1 , 8 7 1) 、 ロバツムマブ (C A S N o . 9 3 4 2 3 5 - 4 4 - 6) ; 抗 C
 S 1 抗体 : エロツズマブ (H u L u C 6 3、 C A S N o . 9 1 5 2 9 6 - 0 0 - 3) ;
 C D 5 2 抗体 : アレムツズマブ (例え、 C a m p a t h (登録商標)) ; C T L A - 4
 阻害剤 : トレメリムマブ (P f i z e r 社製 I g G 2 モノクローナル抗体、 以前はチシリ
 ムマブとして知られていた、 C P - 6 7 5 , 2 0 6) 、 イピリムマブ (C T L A - 4 抗体
 、 例え、 M D X - 0 1 0、 C A S N o . 4 7 7 2 0 2 - 0 0 - 9) ; ヒストンデアセ 40
 チラーゼ阻害剤 (H D I) : ボニノスタット (例え、 M e r c k 社製 Z o l i n z a (登録商標)) ; アルキル化剤 : テモゾロミド (例え、 S c h e r i n g - P l o u g h
 / M e r c k 社製 T e m o d a r (登録商標) 及び T e m o d a l (登録商標)) 、 ダク
 チノマイシン (例え、 アクチノマイシン - D 及び例え C o s m e g e n (登録商標))
) 、 メルファラン (例え、 L - P A M、 L - サルコリシン、 及びフェニルアラニンマス
 タード、 例え A l k e r a n (登録商標)) 、 アルトレタミン (例え、 ヘキサメチル
 メラミン (H M M) 、 例え H e x a l e n (登録商標)) 、 カルムスチン (例え B i
 C N U (登録商標)) 、 ベンダムスチン (例え T r e a n d a (登録商標)) 、 プスル
 ファン (例え B u s u l f e x (登録商標) 及び M y l e r a n (登録商標)) 、 カル
 ボプラチン (例え P a r a p l a t i n (登録商標)) 、 ロムスチン (例え C C N U 50

、例えばC e e N U (登録商標)、シスプラチン(例えばC D D P、例えばP l a t i n o l (登録商標)及びP l a t i n o l (登録商標) - A Q)、クロラムブシル(例えば、L e u k e r a n (登録商標)、シクロホスファミド(例えば、C y t o x a n (登録商標)及びN e o s a r (登録商標)、ダカルバジン(例えば、D T I C、D I C 及びイミダゾールカルボキサミド、例えば、D T I C - D o m e (登録商標)、アルトレタミン(例えば、ヘキサメチルメラミン(H M M)、例えば、H e x a l e n (登録商標)、イホスファミド(例えば、I f e x (登録商標)、プロカルバジン(例えば、M a t u l a n e (登録商標)、メクロレタミン(例えば、ナイトロジェンマスタード、ムスチン及び塩酸メクロロエタミン、例えば、M u s t a r g e n (登録商標)、ストレプトゾシン(例えば、Z a n o s a r (登録商標)、チオテパ(例えば、チオホスホアミド、T E S P A 及びT S P A、例えば、T h i o p l e x (登録商標)); 生物学的反応修飾剤: カルメットゲリン桿菌(例えば、t h e r a C y s (登録商標)及びT I C E (登録商標) B C G)、デンイレウキンディフテイトックス(例えば、O n t a k (登録商標)); 抗腫瘍抗生物質: ドキソルピシン(例えば、アドリアマイシン(登録商標)及びR u b e x (登録商標)、ブレオマイシン(例えば、レノキサン(登録商標)、ダウノルピシン(例えば、塩酸ダウオルピシン、ダウノマイシン、及び塩酸ルビドマイシン、例えば、セルビジン(登録商標)、ダウノルピシンリポソーム(ダウノルピシンクエン酸リポソーム、例えば、D a u n o X o m e (登録商標)、ミトキサントロン(例えば、D H A D、例えば、ノパントロン(登録商標)、エピルピシン(例えば、エレンス(商標)、イダルピシン(例えば、イダマイシン(登録商標)、イダマイシンP F S (登録商標)、マイトマイシンC (例えば、ミュータマイシン(登録商標)); 抗微小管剤: エストラムスチン(例えば、E m c y l (登録商標)); カテプシンK阻害剤: オダナカチブ(またはM K - 0 8 2 2、L a n z h o h C h o n C h e m i c a l s、A C C C o r p .、及びC h e m i e T e k 社製、W O 0 3 / 0 7 5 8 3 6 に記載); エポチロンB類似体: イクサベピロン(例えば、B r i s t o l - M y e r s S q u i b b 社製L x e m p r a (登録商標)); 熱ショックタンパク質(H S P)阻害剤: タネスピマイシン(17-アシルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン、例えば、S I G M A 社製K O S - 9 5 3 及び17-A A G、米国特許第4,261,989号に記載); T p o R アゴニスト: E l t r o m b o p a g (例えば、G l a x o S m i t h K l i n e 社製P r o m a c t a (登録商標)及びR e v o l a d e (登録商標)); 抗有糸分裂剤: ドセタキセル(例えば、S a n o f i - A v e n t i s 社製T a x o t e r e (登録商標))。副腎ステロイド阻害剤: アミノグルテチミド(例えば、C y t a d r e n (登録商標))。抗アンドロゲン剤: ニルタミド(例えば、N i l a n d r o n (登録商標)及びA n a n d r o n (登録商標)、ピカルタミド(商品名C a s o d e x (登録商標)で販売されている)、フルタミド(例えば、F u l e x i n (商標))。アンドロゲン: フルオキシメステロン(例えば、ハロテスチン(登録商標)); プロテアソーム阻害剤: ボルテゾミブ(例えば、V e l c a d e (登録商標))。CDK1阻害剤: アルボシディブ(例えばフロポビルドールまたはH M R - 1 2 7 5、米国特許第5,621,002号に記載); 性腺刺激ホルモン放出ホルモン(G n R H)受容体アゴニスト: ロイプロリドまたは酢酸ロイプロリド(例えば、B a y e r A G 社製V i a d u r e (登録商標)、S a n o f i - A v e n t i s 社製E l i g a r d (登録商標)、A b b o t t L a b 社製L u p r o n (登録商標)); タキサン系抗悪性腫瘍剤: カバジタキセル、ラロタキセル; 5 H T 1 a 受容体アゴニスト: ザリプロデン(またはS R 5 7 7 4 6、米国特許第5,266,573号に記載); H P C ワクチン: G l a x o S m i t h K l i n e が販売するC e r v a r i x (登録商標)、M e r c k が販売するG a r d a s i l (登録商標); 鉄キレート剤: D e f e r a s i n o x (例えば、N o v a r t i s 社製E x j a d e (登録商標)); 代謝拮抗剤: クラリピン(2-クロロデオキシアデノシン、例えば、ロイスタチン(登録商標)、5-フルオロウラシル(例えば、アドルシル(登録商標)、6-チオグアニン(例えば、プリネトール(登録商標))、ペメトレキセド

(例えば、アリムタ(登録商標))、シタラピン(例えば、アラビノシルシトシン(Ara-C)、例えば、Cytosar-U(登録商標))、シタラピンリボソーム(例えば、リボソームAra-C、例えばDepoCyt(商標))、デシタピン(例えばDacogen(登録商標))、ヒドロキシ尿素(例えばHydrea(登録商標)、Droxia(商標)及びMylocel(商標))、フルダラピン(例えばFludara(登録商標))、フロクスウリジン(例えばFUDR(登録商標))、クラドリピン(例えば2-クロロデオキシアデノシン(2-CD A)、例えばロイスタチン(商標))、メトトレキサート(例えば、アメトプテリン、メトトレキサートソジウム(methotrexate sodium)(MTX)、例えば、リウマトレックス(登録商標)及びトレキソール(商標))、ペントスタチン(例えば、ニベント(登録商標))；ビスホスホネート：パミドロネート(例えば、アレディア(登録商標))、ゾレドロン酸(例えば、ゾメタ(登録商標))；脱メチル化剤：5-アザシチジン(例えば、Vidaza(登録商標))、デシタピン(例えば、Dacogen(登録商標))；植物アルカロイド：パクリタキセルタンパク質結合型(例えば、Abraxane(登録商標))、ピンブラスチン(例えば、硫酸ピンブラスチン、ピンカレコブラスチン及びVLB、例えば、Alkaban-AQ(登録商標)及びVelban(登録商標))、ピンクリスチン(例えば、硫酸ピンクリスチン、LCR、及びVCR、例えば、Oncovin(登録商標)及びVincasar Pfs(登録商標))、ビノレルピン(例えば、Navelbine(登録商標))、パクリタキセル(例えば、Taxol及びOnxal(商標))；レチノイド：アイトレチノイン(例えば、パンレチン(登録商標))、トレチノイン(オールトランスレチノイン酸、例えば、ATRA、例えば、ベサノイド(登録商標))、イソトレチノイン(13-シス-レチノイン酸、例えば、アキュタン(登録商標))、アムネスティーム(登録商標)、クララピス(登録商標)、クララス(登録商標)、デキュタン(登録商標)、イソタン(登録商標)、アイゾテック(登録商標)、Oratane(登録商標)、Isotret(登録商標)、及びSotret(登録商標))、ベキサロテン(例えば、Targretin(登録商標))；グルココルチコステロイド：ヒドロコルチゾン(例えば、コルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、及び例えば、Ala-Cort(登録商標))、リン酸ヒドロコルチゾン、Solu-Cortef(登録商標)、酢酸ヒドロコート(登録商標)及びLanacort(登録商標))、デキサメタゾン、プレドニゾン(例えば、Delta-Cortel(登録商標)、Orapred(登録商標)、Pediapred(登録商標)及びPrellone(登録商標))、プレドニゾン(例えば、Deltasone(登録商標)、Liquid Red(登録商標)、Meticorten(登録商標)及びOrasone(登録商標))、メチルプレドニゾン(例えば、6-メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、例えば、Duralone(登録商標)、Medralone(登録商標)、Medrol(登録商標)、M-プレドニゾール(登録商標)及びソルメドロール(登録商標))；サイトカイン：インターロイキン-2(例えば、アルデスロイキン及びIL-2、例えば、プロロイキン(登録商標))、インターロイキン-11(例えばオブプレベルキン、例えば、ニューメガ(登録商標))、アルファインターフェロンアルファ(例えばIFN-アルファ、例えば、イントロン(登録商標)A、及びロフェロン-A(登録商標))；黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)アゴニスト：ゴセレリン(例えば、Zoladex(登録商標))；プロゲステロン：メゲストロール(例えば、酢酸メゲストロール、例えば、Megace(登録商標))；その他の細胞毒性物質：三酸化ヒ素(例えば、Trisenox(登録商標))、アスパラギナーゼ(例えば、L-アスパラギナーゼ、エルウィニアL-アスパラギナーゼ、例えば、Elspar(登録商標)及びKidrolase(登録商標))；吐き気止め薬：NK-1受容体拮抗薬：Casopitant(例えば、GlaxoSmithKline社製Rezonic(登録商標)及びZunrisa(登録商標))；細胞保護剤：アミホスチン(例えば、エチルオール(登録商標))、ロイコボリン(例えば、カルシウムロイコボリン、シトロボラム因子及びフォリン酸)などの1つまたは

10

20

30

40

50

複数の追加の治療薬と組み合わせて投与することを企図する。

【実施例】

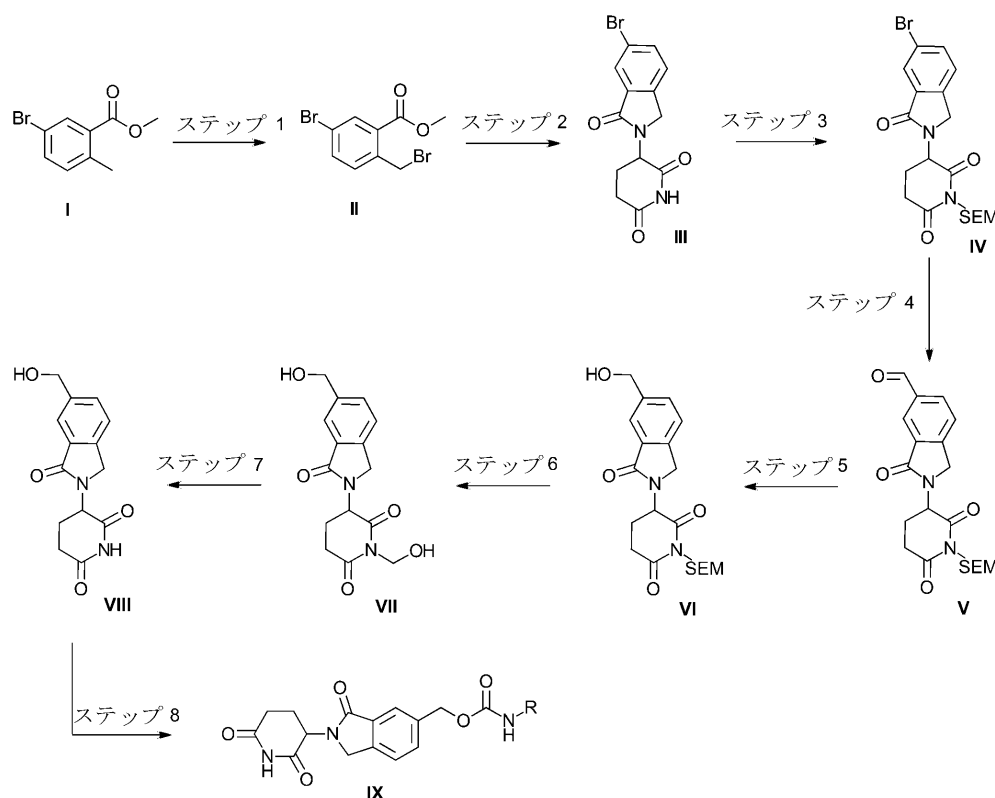
【1024】

本明細書に提供される化合物は、以下の一般の方法及び手順を使用して、容易に入手可能な出発材料から調製され得る。典型的なまたは好適なプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、他のプロセス条件も、別段示されない限り使用されることが理解されるであろう。最適な反応条件は使用される特定の反応体または溶媒によって異なり得るが、かかる条件は、日常的な最適化によって、当業者によって決定され得る。

【1025】

実施例1：一般手順A

【化56】



II：トリクロロメタン（800 mL）中の5-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル I（100 g、436 mmol、1.00当量）の溶液に、N-プロモスクシンイミド（77.6 g、436 mmol、1.00当量）及び（E）-2,2'-（ジアゼン-1,2-ジイル）ビス（2-メチルプロパンニトリル）（10.5 g、43.3 mmol、0.10当量）を添加した。溶液を窒素でパージすることによって脱気し、反応物を窒素雰囲気下、80 で12時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 20/1）によって精製し、5-ブロモ-2-（プロモメチル）安息香酸メチル IIを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 7.98（d、J = 2.0 Hz、1H）、7.81 - 7.79（m、1H）、7.57 - 7.55（m、1H）、4.97（s、2H）、3.87（m、3H）。

【1026】

III：アセトニトリル（600 mL）中の5-ブロモ-2-（プロモメチル）安息香酸メチル II（72.5 g、235 mmol、1.00当量）及び3-アミノピペリジン

- 2, 6 - ジオン塩酸塩 (46.6 g、283 mmol、1.20 当量、塩酸塩) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (123 mL、706 mmol、3.00 当量) を室温で一度に加えた。反応物を 80 で 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を塩酸 (1 M) / 酢酸エチル (300 mL / 200 mL) を用いて 25 で 30 分間粉碎した。混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (100 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、3 - (6 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン III を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.04 (s、1H)、7.86 (d、J = 1.6 Hz、1H)、7.82 (dd、J = 1.8、8.1 Hz、1H)、7.60 (d、J = 8.1 Hz、1H)、5.12 (dd、J = 5.1、13.3 Hz、1H)、4.49 - 4.28 (m、2H)、2.99 - 2.84 (m、1H)、2.60 (br d、J = 17.5 Hz、1H)、2.39 (dq、J = 4.4、13.2 Hz、1H)、2.13 - 1.91 (m、1H)。

【1027】

IV: ジメチルホルムアミド (200 mL) 中の 3 - (6 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン III (40.0 g、123 mmol、1.00 当量) の溶液に 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン (48.0 mL、318 mmol、2.57 当量) 及び 2 - (クロロメトキシ) エチルトリメチルシラン (ジイソプロピルエチルアミンで安定化) (40.0 mL、226 mmol、1.83 当量) を 0 で滴加した。この反応物を 25 で 6 時間攪拌した。混合物を、水 (500 mL) 及び酢酸エチル (800 mL) で希釈した。有機相を塩水 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 4 / 1 ~ 1 / 1) で精製し、3 - (6 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン IV を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 7.90 (d、J = 1.6 Hz、1H)、7.86 (dd、J = 2.0、8.1 Hz、1H)、7.63 (d、J = 8.1 Hz、1H)、5.26 (dd、J = 5.1、13.4 Hz、1H)、5.07 (q、J = 9.8 Hz、2H)、4.50 (d、J = 17.6 Hz、1H)、4.36 - 4.28 (m、1H)、3.60 - 3.49 (m、2H)、3.13 - 3.01 (m、1H)、2.86 - 2.78 (m、1H)、2.48 - 2.36 (m、1H)、2.12 - 2.05 (m、1H)、0.90 - 0.83 (m、2H)、0.02 - 0.01 (m、9H)。

【1028】

V: ジメチルホルムアミド (300 mL) 中の 3 - (6 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン IV (53.0 g、117 mmol、1 当量) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (100 mL、574 mmol、4.91 当量)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (8.48 g、11.6 mmol、0.10 当量)、及びトリエチルシラン (150 mL、939 mmol、8.00 当量) を加えた。反応物を一酸化炭素雰囲気下 (50 Psi)、80 で 12 時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル (1.00 L) 及び水 (1.00 L) で希釈した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製し、2 - (2, 6 - ジオキソ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - カルバルデヒド V を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.16 (s、1H)、8.29 (s、1H)、8.19 (d、J = 7.8 Hz、1H)、7.87 (d、J = 7.8 Hz、1H)、5.30 (br dd、J = 4.9、13.4 Hz、1H)、5.13 - 5.03 (m、2H)、4.65 (br d、J = 18.4 Hz、1H)、4.50 - 4.40 (m、1H)、3.62 - 3.51 (m、2H)、3.17 - 3.06 (m、1H)、2.83 (br d、J = 15.8 Hz、1H)

)、2.44 (br dd、 $J = 4.1, 13.1$ Hz、1H)、2.15 - 2.07 (m、1H)、0.86 (br t、 $J = 7.6$ Hz、2H)、0.00 (s、9H)

【1029】

VI：ジメチルホルムアミド(100 mL)及びジクロロメタン(500 mL)中の2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-カルバルデヒドV(38.0 g、94.4 mmol、1.00当量)に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(64.0 g、302 mmol、3.20当量)及び酢酸(27.9 g、465 mmol、4.93当量)を加えた。反応物を50 で2時間撹拌した。混合物を、水(500 mL)及びジクロロメタン(500 mL)で希釈した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1~0/1)で精製し、3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-2,6-ジオンVIを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 7.70 (s、1H)、7.62 - 7.52 (m、2H)、5.35 (t、 $J = 5.8$ Hz、1H)、5.29 - 5.20 (m、1H)、5.06 (q、 $J = 9.8$ Hz、2H)、4.61 (d、 $J = 5.8$ Hz、2H)、4.47 (br d、 $J = 17.1$ Hz、1H)、4.28 (d、 $J = 16.9$ Hz、1H)、3.61 - 3.49 (m、2H)、3.11 - 3.02 (m、1H)、2.84 - 2.77 (m、1H)、2.40 (br d、 $J = 8.7$ Hz、1H)、2.11 - 2.03 (m、1H)、0.89 - 0.81 (m、2H)、0.01 - 0.03 (m、9H)。

10

20

【1030】

VII：塩酸/ジオキサ(150 mL)(6M)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-2,6-ジオンVI(17.0 g、42.0 mmol、1.00当量)の溶液を50 で2時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、1-(ヒドロキシメチル)-3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIを得た。

【1031】

VIII：アセトニトリル(50.0 mL)中の1-(ヒドロキシメチル)-3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVII(13.0 g、42.7 mmol、1当量)の溶液に水酸化アンモニウム30%(0.500 mL、0.09当量)を加えた。反応物を25 で1時間撹拌した。pHを0.5M塩酸を加えてpH=5に調整し、混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取HPLCによって精製し、3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIIを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.24 - 10.78 (m、1H)、7.69 (s、1H)、7.60 - 7.53 (m、2H)、5.35 (t、 $J = 5.8$ Hz、1H)、5.12 (dd、 $J = 5.1, 13.4$ Hz、1H)、4.61 (d、 $J = 5.5$ Hz、2H)、4.49 - 4.40 (m、1H)、4.35 - 4.26 (m、1H)、2.98 - 2.86 (m、1H)、2.66 - 2.57 (m、1H)、2.40 (dd、 $J = 4.4, 13.1$ Hz、1H)、2.01 (dtd、 $J = 2.2, 5.2, 12.6$ Hz、1H)。

30

40

【1032】

IX：変法i)：ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル(0.04~0.73M反応)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIII(1.00当量)の溶液にフェニルカルバメート(0.66~1.70当量)及び水素化ナトリウム(鉱油中60%分散)(1.70~3.00当量)を0 で加えた。反応物を0~25 の温度範囲で0.5~4時間撹拌した。必要に応じて、完了時に反応物をHClで酸性化した。生成物が沈殿した場合は、それを濾

50

過によって収集し、最終的なカルバメート化合物を得た。それ以外の場合、混合物を濃縮して残渣を得るか、またはそれを抽出し、有機層を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣を標準的な方法により精製し、最終的なカルバメート化合物を得た。

【1033】

IX：変法 i i)：ジメチルホルムアミド (15.0 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン V I I I (1.50 g、5.47 mmol、1.00 当量) の溶液にピリジン (2.21 mL、27.3 mmol、5.00 当量) 及びクロロギ酸フェニル (1.37 mL、10.9 mmol、2.00 当量) を 0 で加えた。反応物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取 HPLC によって精製し、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチルフェニルカーボネートを得た。ジメチルホルムアミド溶液 (0.1~0.14 M 反応) 中の (2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチルフェニルカーボネート (1.00 当量) に、アミン (1.50~5.00 当量) を加えた。反応物を 25 で 1~36 時間攪拌した。混合物を、ジメチルホルムアミドで 0.07 M に希釈し、標準的な方法で精製するか、または：ギ酸で 0.10 M に希釈して沈殿物を得、これを濾過して乾燥するか、または：ギ酸で 0.10 M に希釈し、標準的な方法で精製し、最終的なカルバメート化合物を得た。

10

【1034】

実施例 2：特定の実施例の合成

20

【表 1 - 1】

表 1：特定の実施例

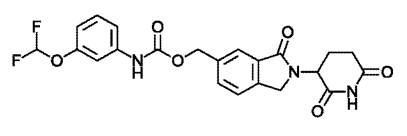
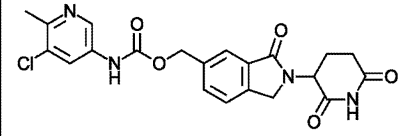
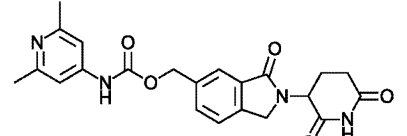
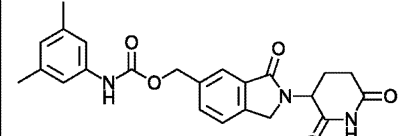
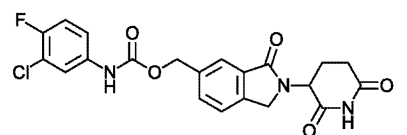
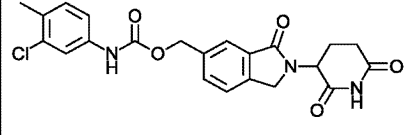
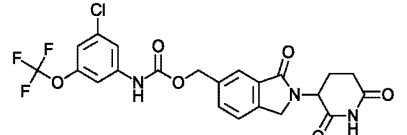
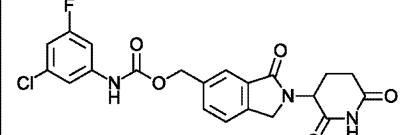
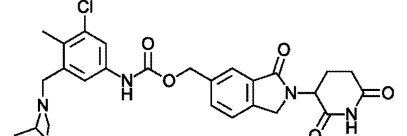
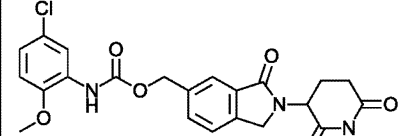
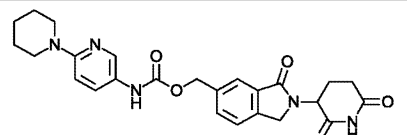
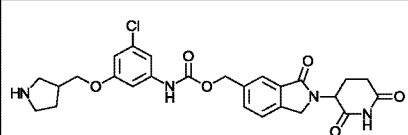
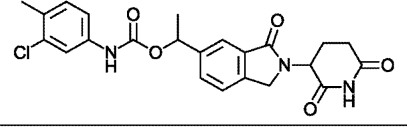
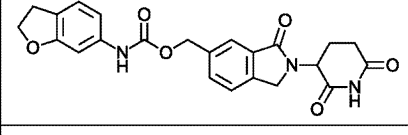
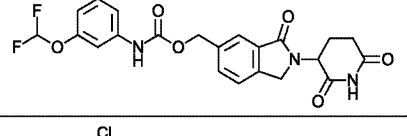
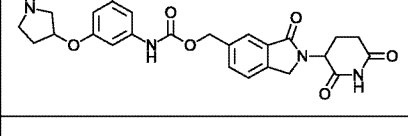
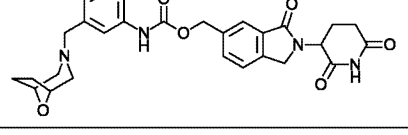
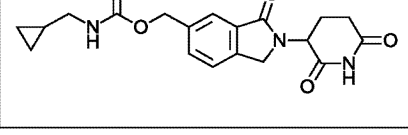
化合物	番号	化合物	番号
	1		2
	3		4

30

40

50

【表 1 - 2】

	5		6
	7		8
	9		10
	11		12
	13		14
	15		16
	17		18
	19		20
	21		22

10

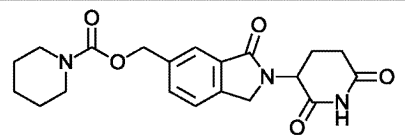
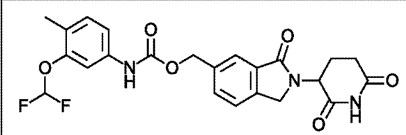
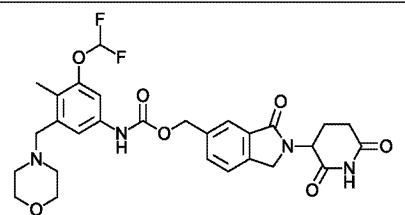
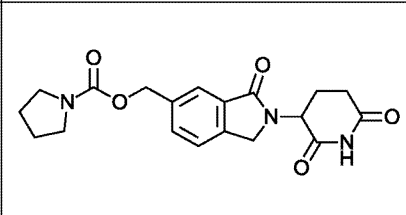
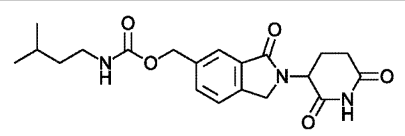
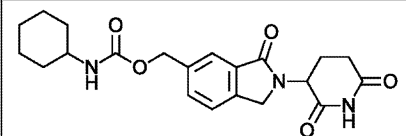
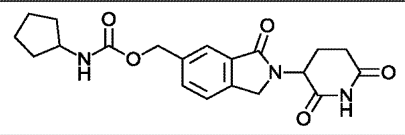
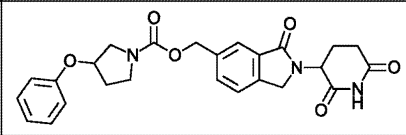
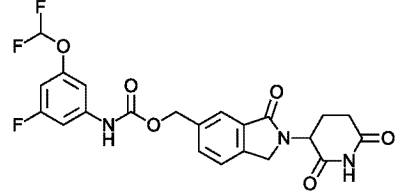
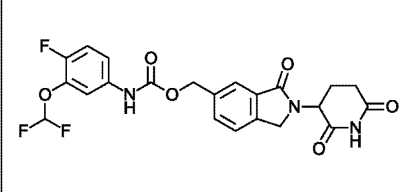
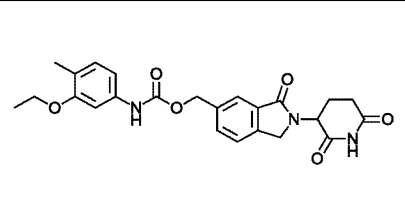
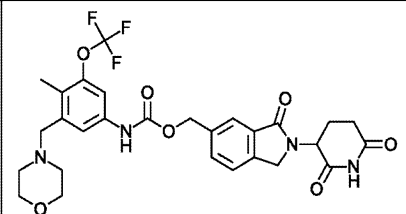
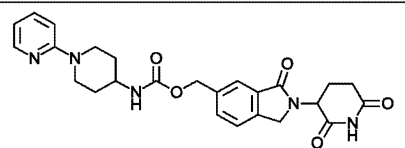
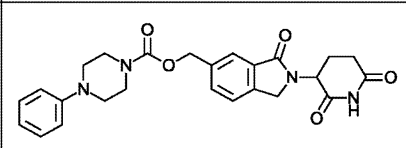
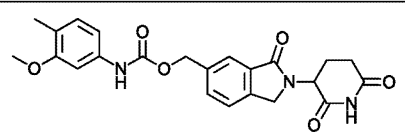
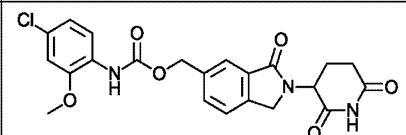
20

30

40

50

【表 1 - 3】

	23		24
	25		26
	27		28
	29		30
	31		32
	33		34
	35		36
	37		38

10

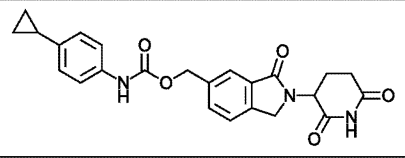
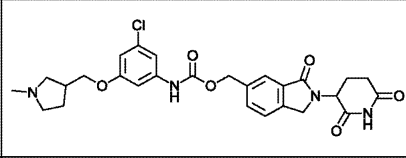
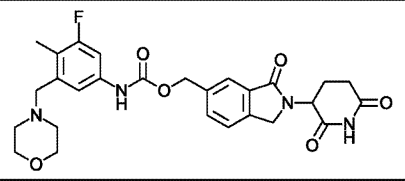
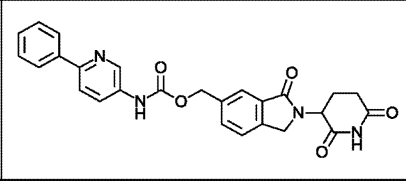
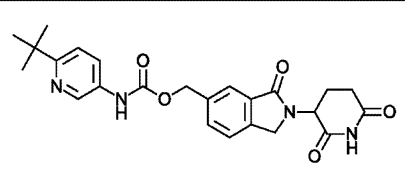
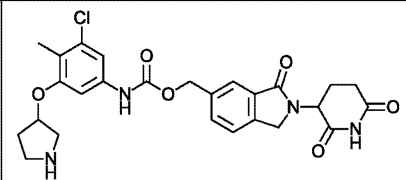
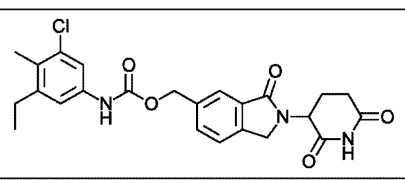
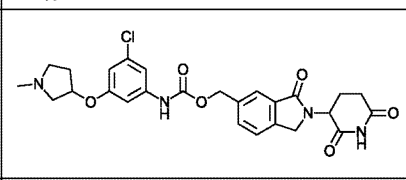
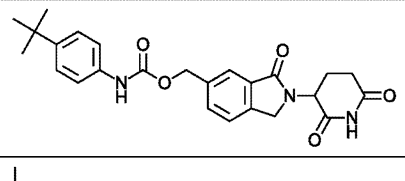
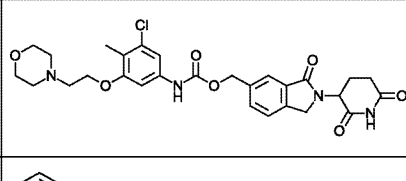
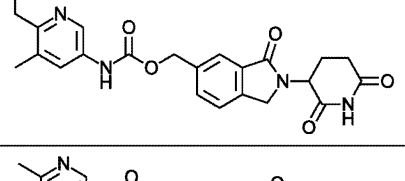
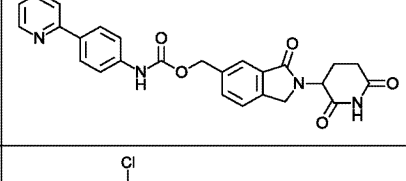
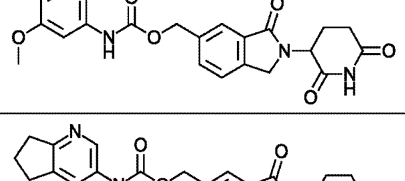
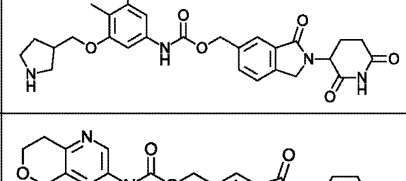
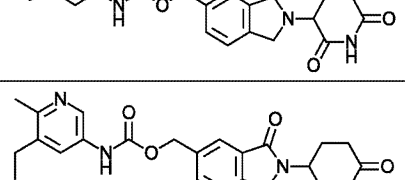
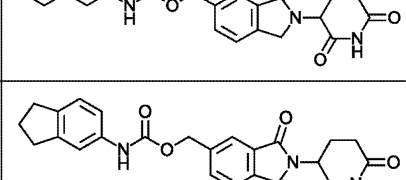
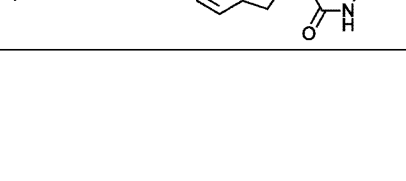
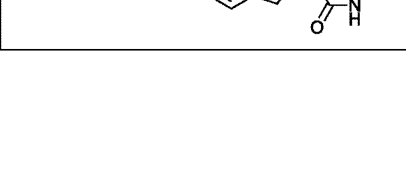
20

30

40

50

【表 1 - 4】

	39		40
	41		42
	43		44
	45		46
	47		48
	49		50
	51		52
	53		54
	55		56

10

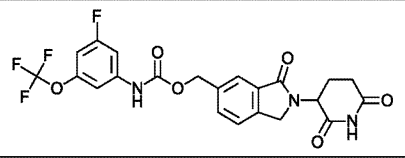
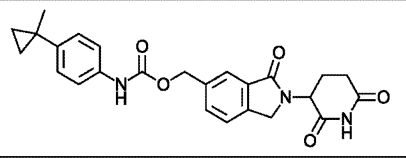
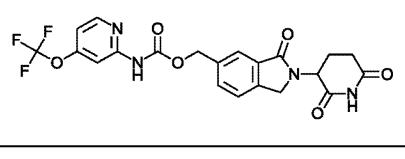
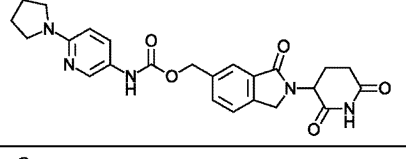
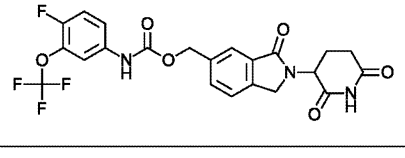
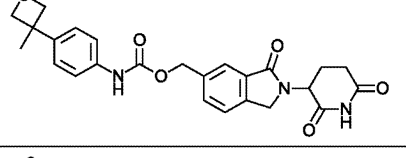
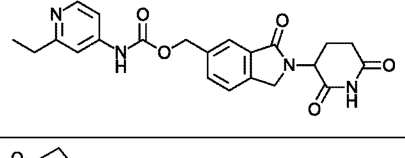
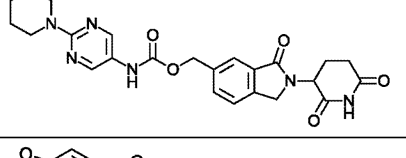
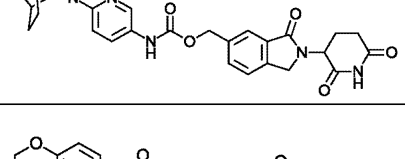
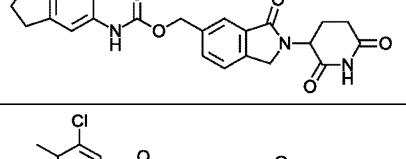
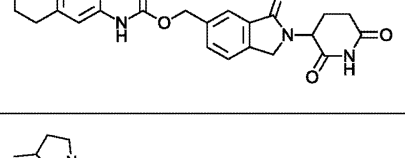
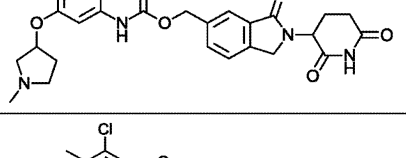
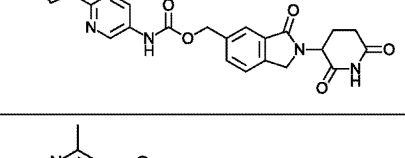
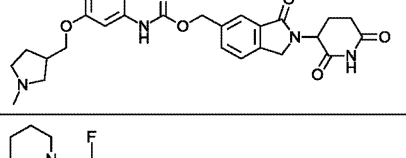
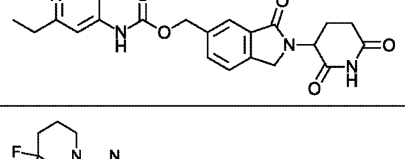
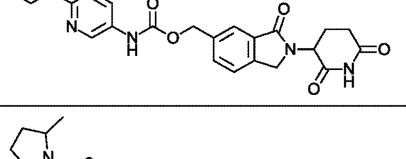
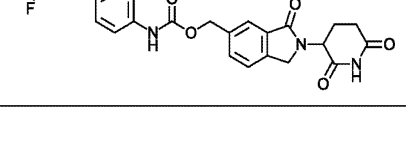
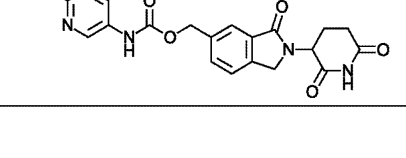
20

30

40

50

【表 1 - 5】

	57		58
	59		60
	61		62
	63		64
	65		66
	67		68
	69		70
	71		72
	73		74

10

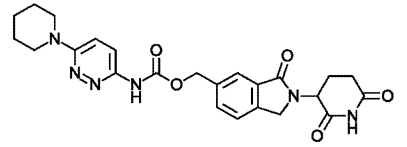
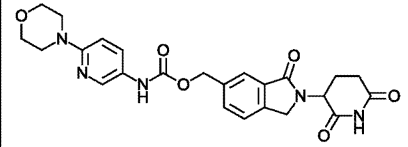
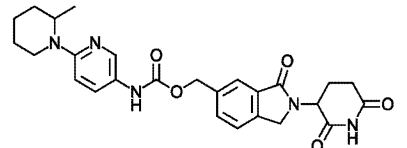
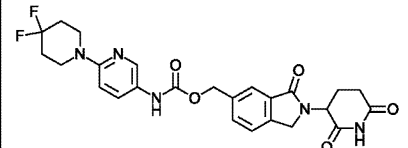
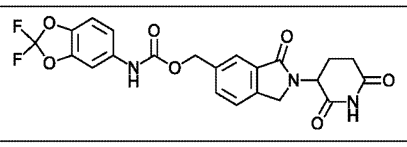
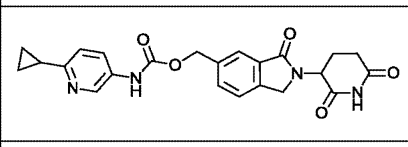
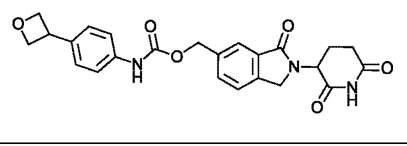
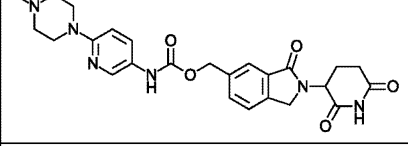
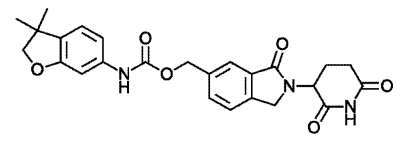
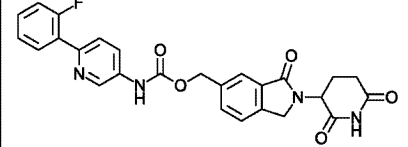
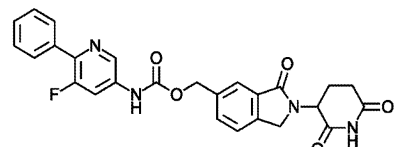
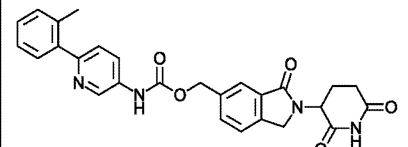
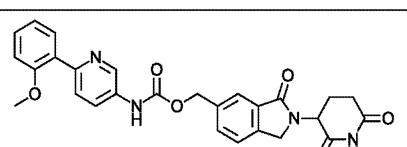
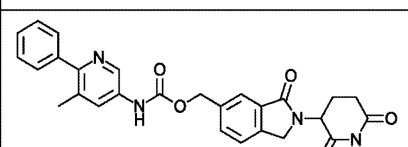
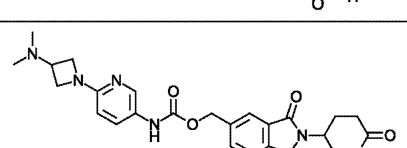
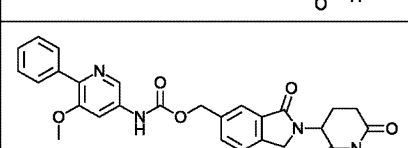
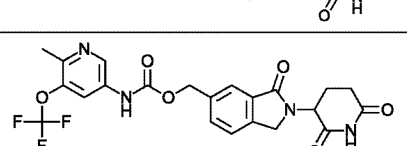
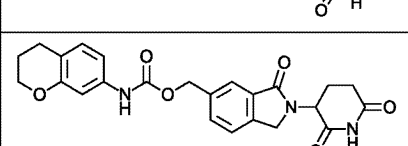
20

30

40

50

【表 1 - 6】

	75		76
	77		78
	79		80
	81		82
	83		84
	85		86
	87		88
	89		90
	91		92

10

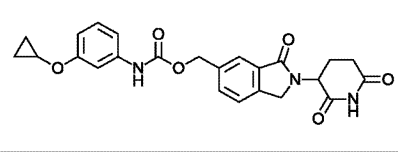
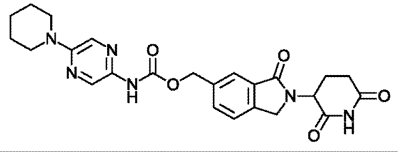
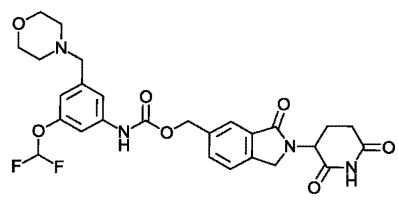
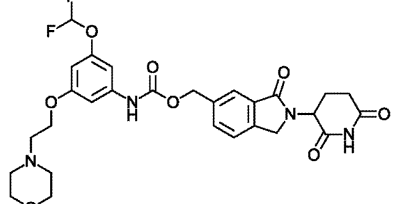
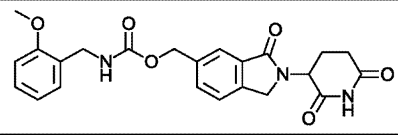
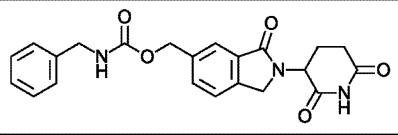
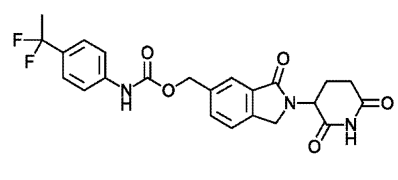
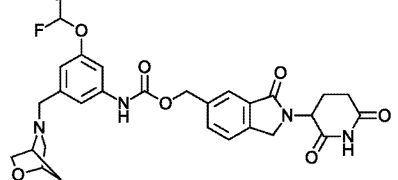
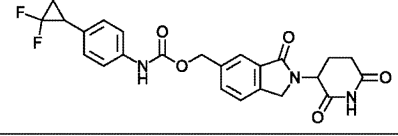
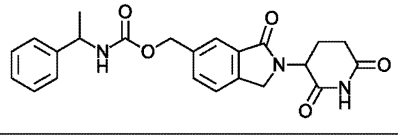
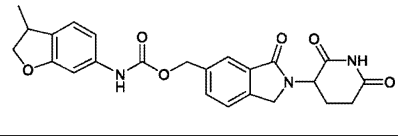
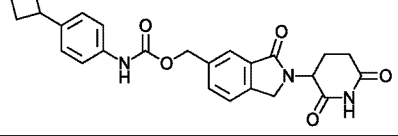
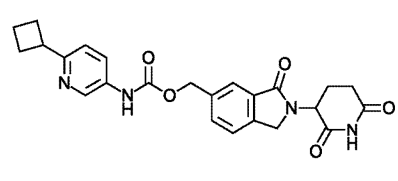
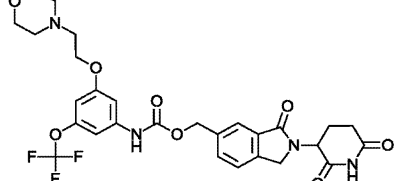
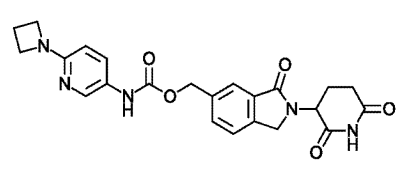
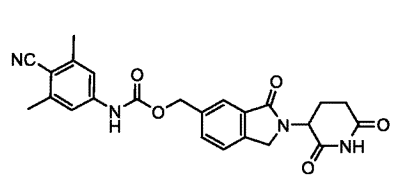
20

30

40

50

【表 1 - 7】

	93		94
	95		96
	97		98
	99		100
	101		102
	103		104
	105		106
	107		108

10

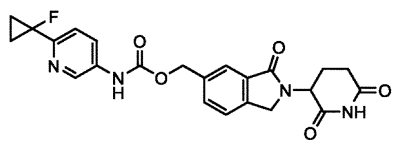
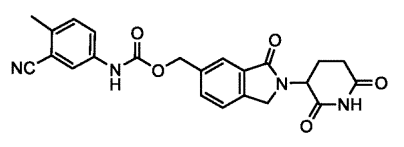
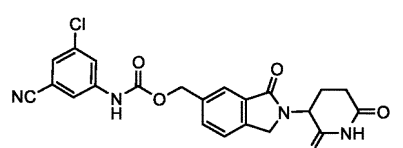
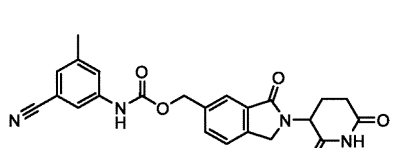
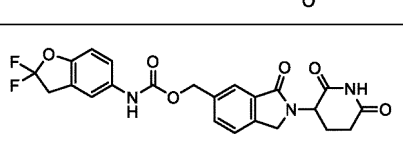
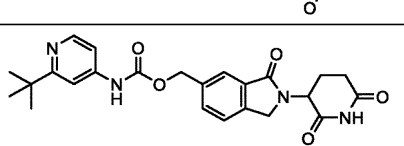
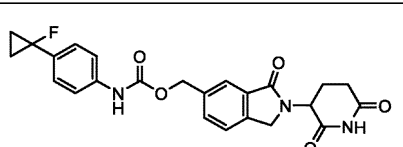
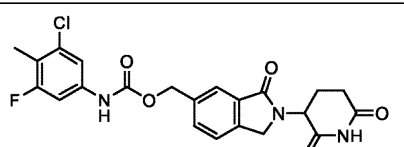
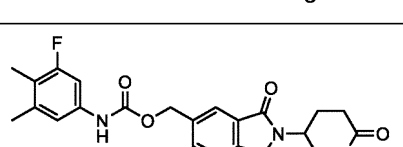
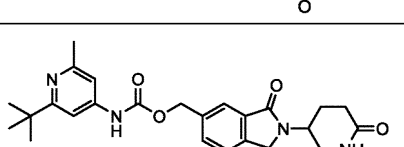
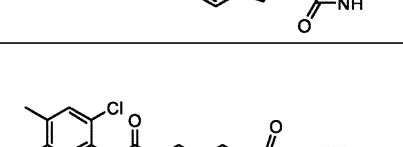
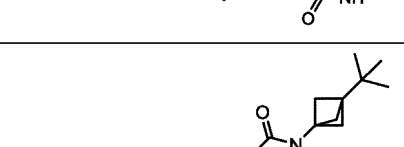
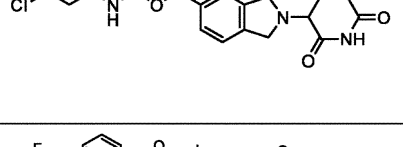
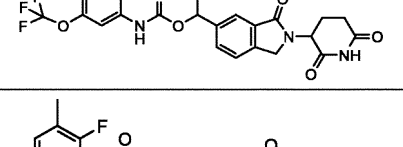
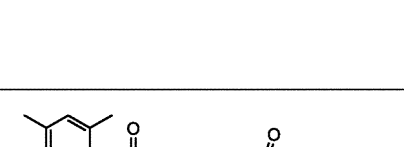
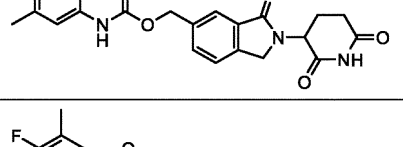
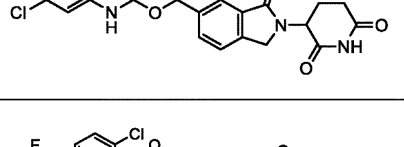
20

30

40

50

【表 1 - 8】

	109		110
	111		112
	113		114
	115		116
	117		118
	119		120
	121		
	122		123
	124		125

10

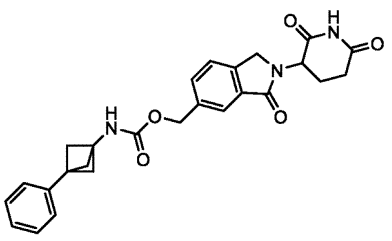
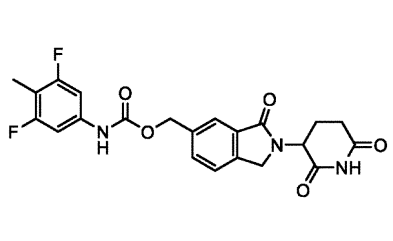
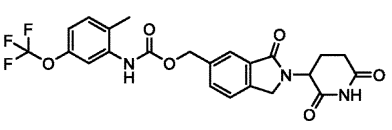
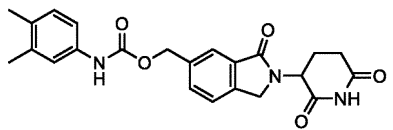
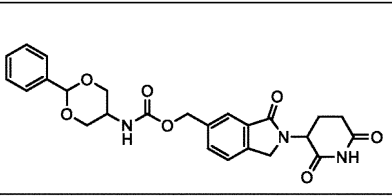
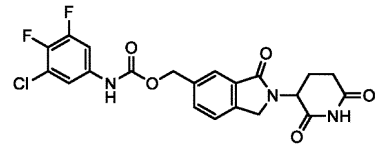
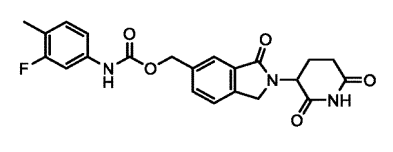
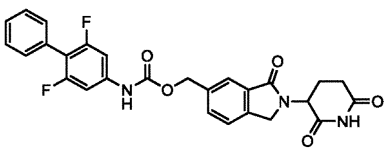
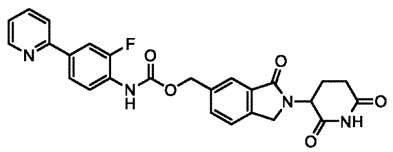
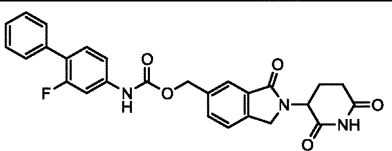
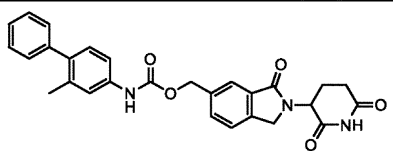
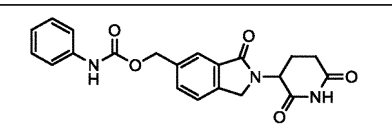
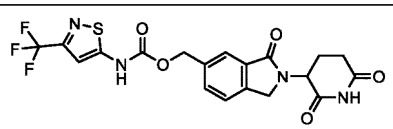
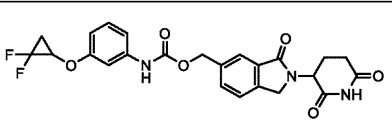
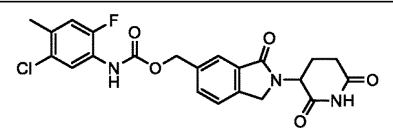
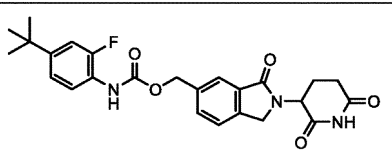
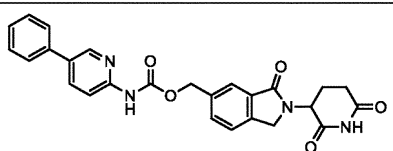
20

30

40

50

【表 1 - 9】

	126		127
	128		129
	130		131
	132		133
	134		135
	136		137
	138		139
	140		141
	142		143

10

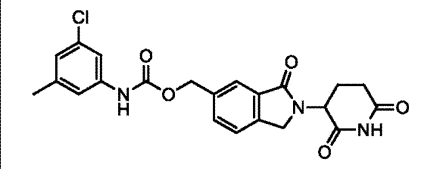
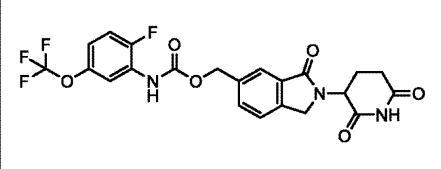
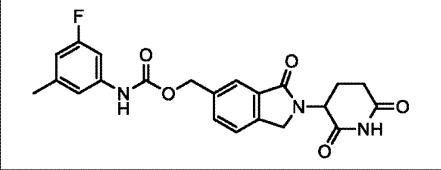
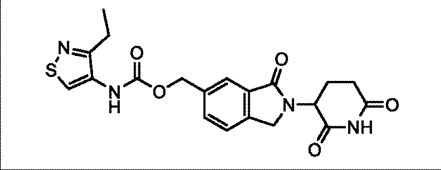
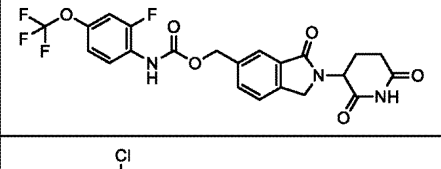
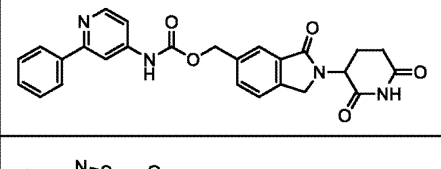
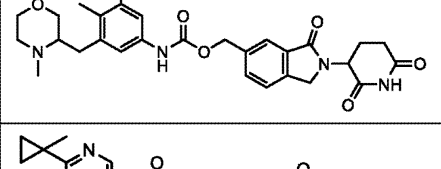
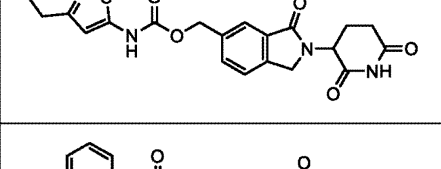
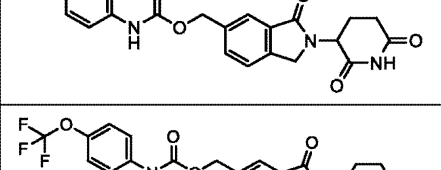
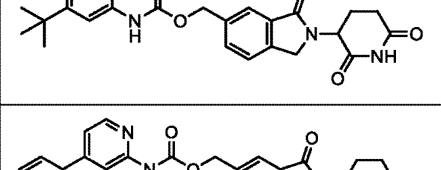
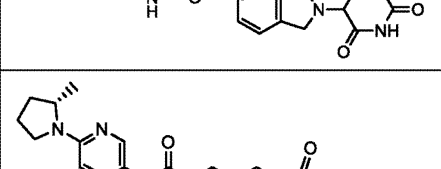
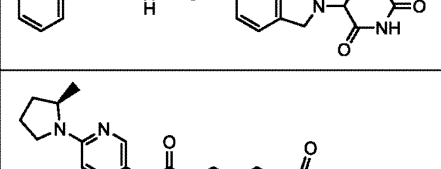
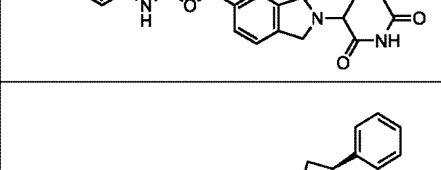
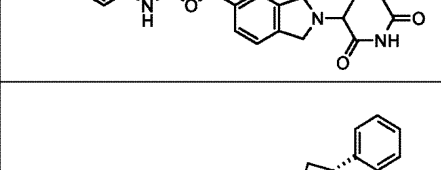
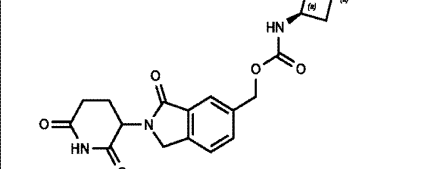
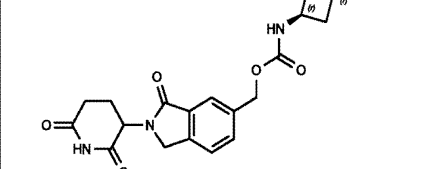
20

30

40

50

【表 1 - 10】

	144		145
	146		147
	148		149
	150		151
	152		153
	154		155
	156		157
	158		159

10

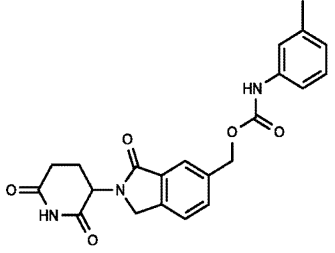
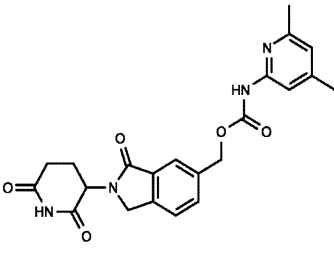
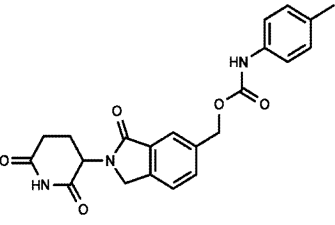
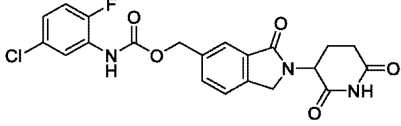
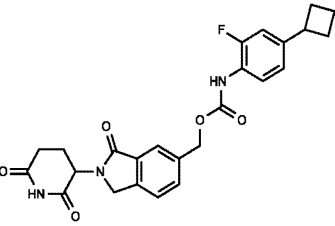
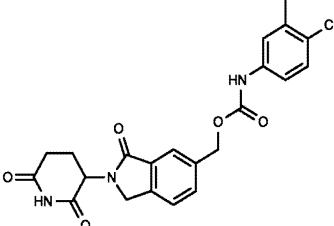
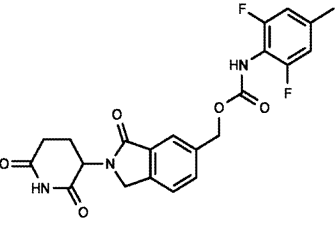
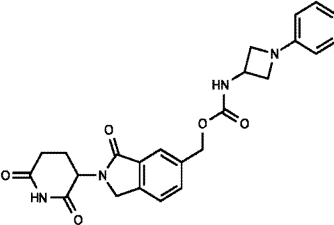
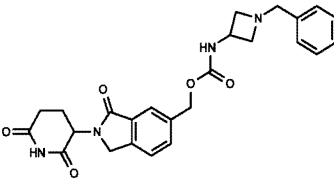
20

30

40

50

【表 1 - 11】

	160		161
	162		163
	164		165
	166		167
			168

10

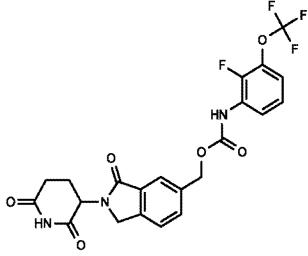
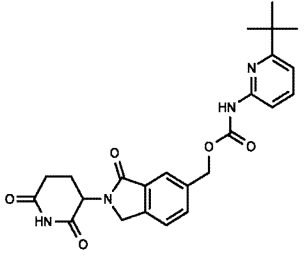
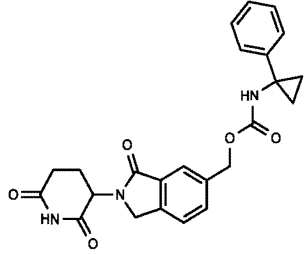
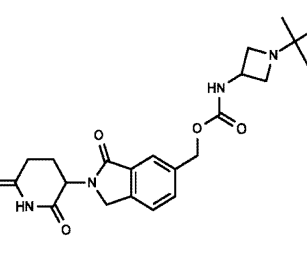
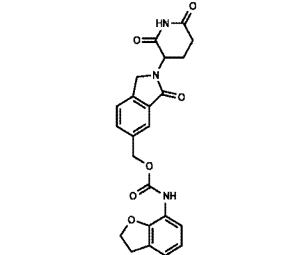
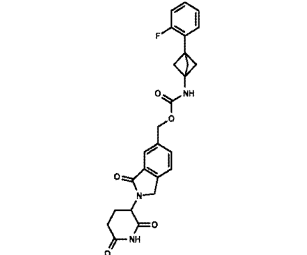
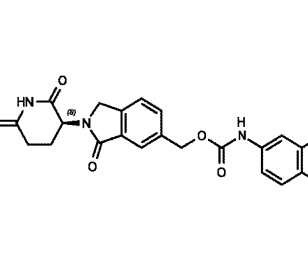
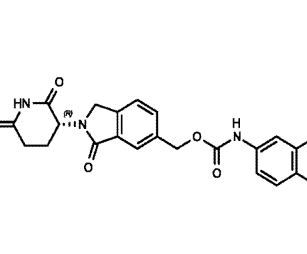
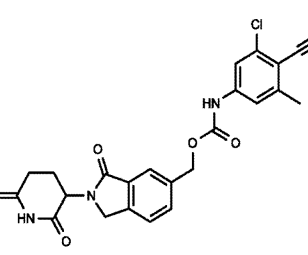
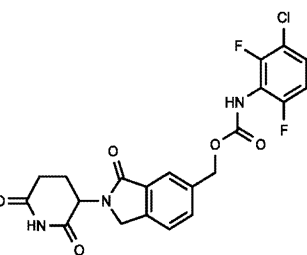
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

	169		170
	171		172
	173		174
	175		176
	177		178

10

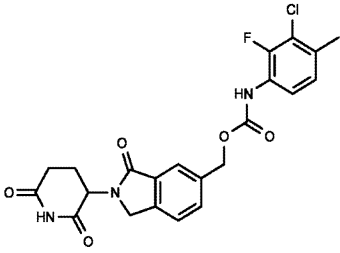
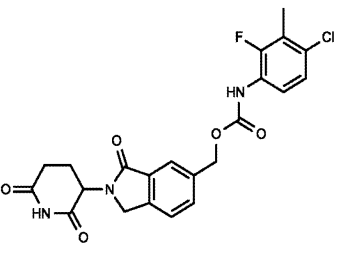
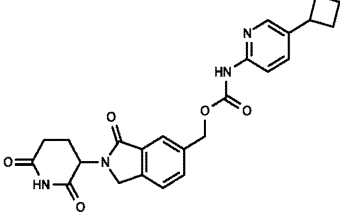
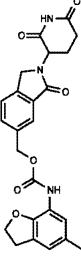
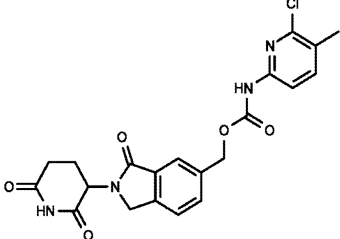
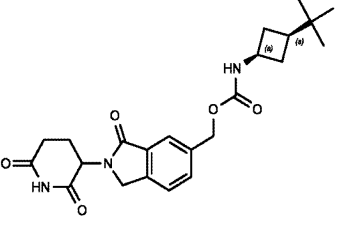
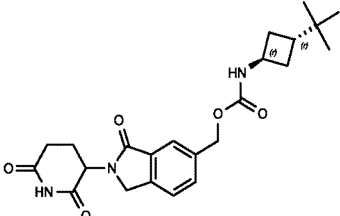
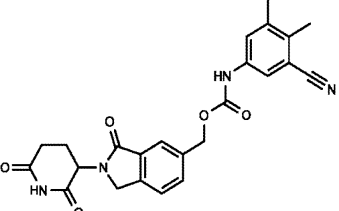
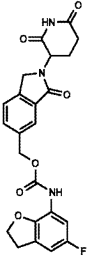
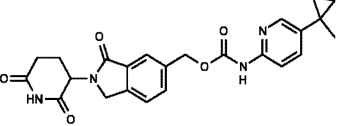
20

30

40

50

【表 1 - 13】

	179		180
	181		182
	183		184
	185		186
	187		188

10

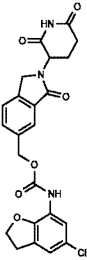
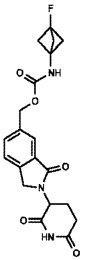
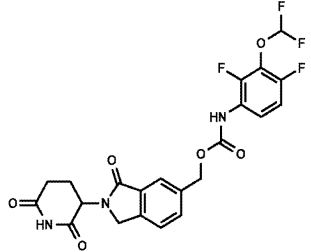
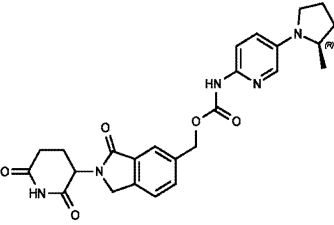
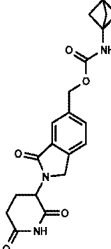
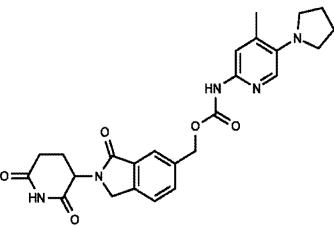
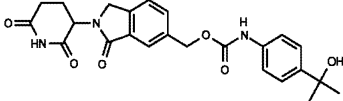
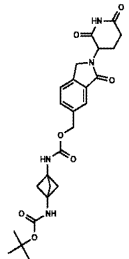
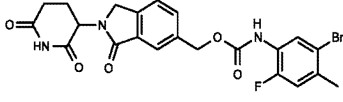
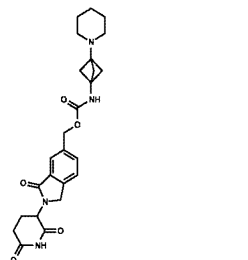
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

	189		190
	191		192
	193		194
	195		196
	197		198

10

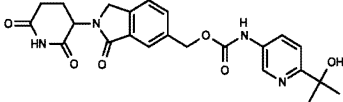
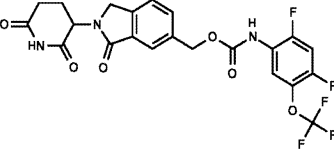
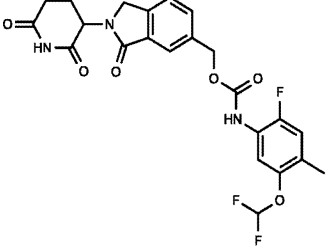
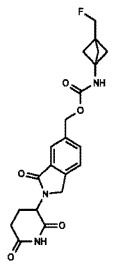
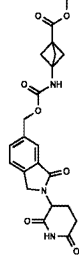
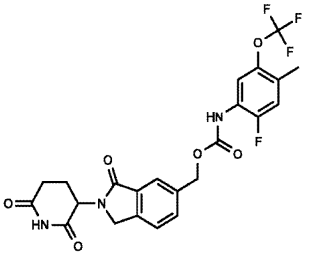
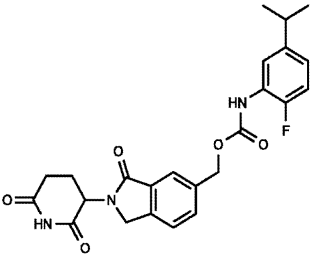
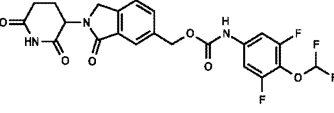
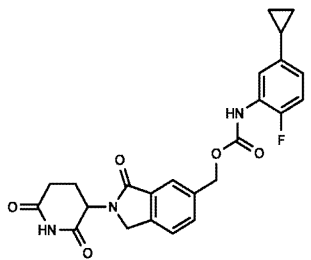
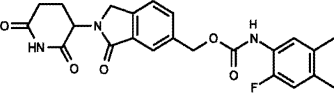
20

30

40

50

【表 1 - 15】

	199		200
	201		202
	203		204
	205		206
	207		208

10

20

30

40

50

【表 1 - 16】

	209		210
	211		212
	213		214
	215		216
	217		218

10

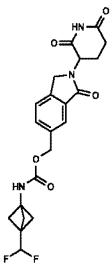
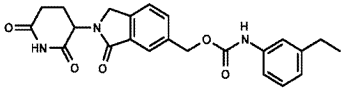
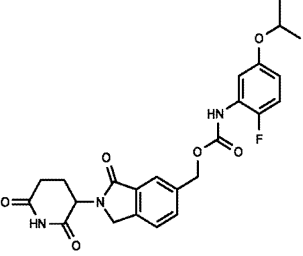
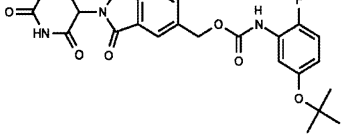
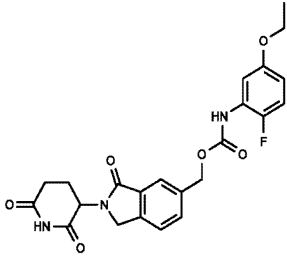
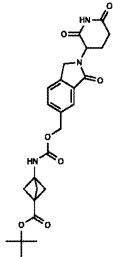
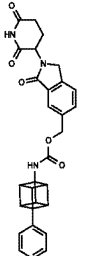
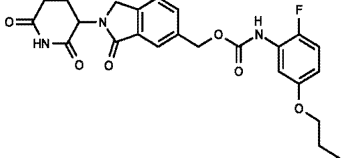
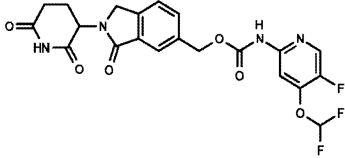
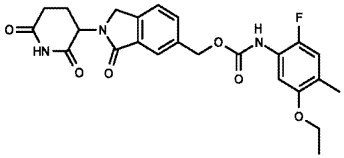
20

30

40

50

【表 1 - 17】

	219		220
	221		222
	223		224
	225		226
	227		228

10

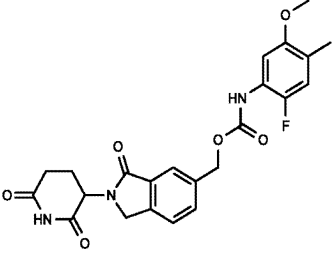
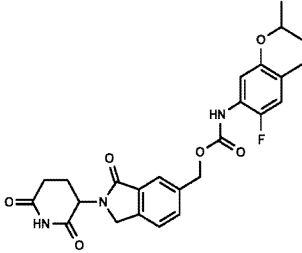
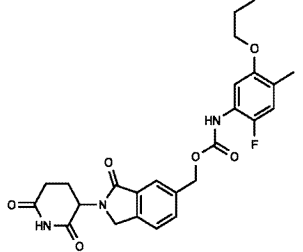
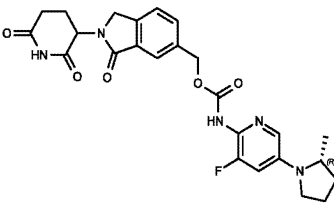
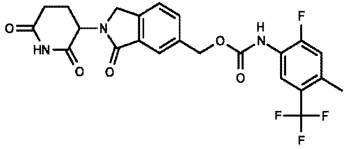
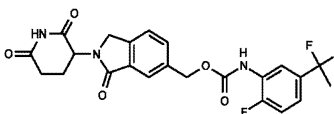
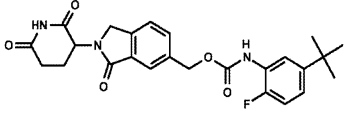
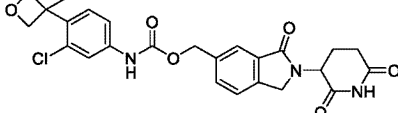
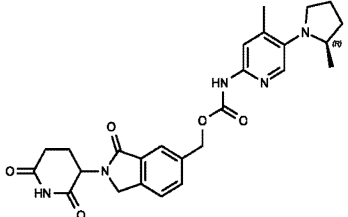
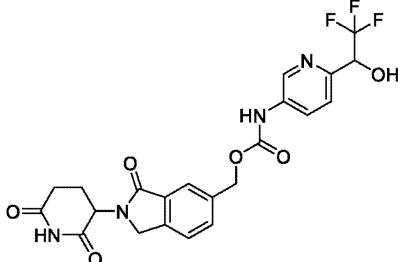
20

30

40

50

【表 1 - 18】

	229		230
	231		232
	233		234
	235		236
	237		238

10

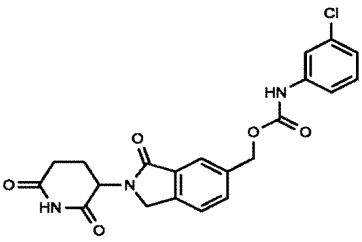
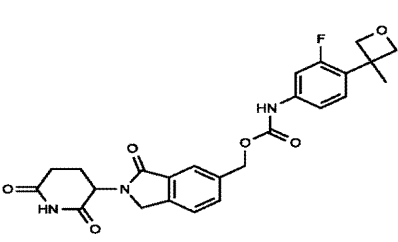
20

30

40

50

【表 1 - 19】

	239		240
---	------------	--	------------

10

【1035】

化合物 1 : 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) カルバメートを使用する化合物 V I I I からの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.17 - 10.81 (m、1 H)、8.87 (s、1 H)、7.82 (s、1 H)、7.75 - 7.57 (m、3 H)、7.03 (s、1 H)、5.26 (s、2 H)、5.14 (b r d d、J = 5.1、13.2 Hz、1 H)、4.53 - 4.40 (m、1 H)、4.39 - 4.29 (m、1 H)、3.80 (s、3 H)、2.92 (b r s、1 H)、2.65 - 2.57 (m、1 H)、2.44 - 2.38 (m、1 H)、2.29 (s、3 H)、2.07 - 1.97 (m、1 H)。MS (ESI) m / z 472.1 [M + H]⁺

20

【1036】

ステップ 1 : ジメチルホルムアミド (3.00 mL) 中の 4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - ニトロフェノール (500 mg、2.67 mmol、1.00 当量) の溶液に、炭酸カリウム (740 mg、5.35 mmol、2.01 当量) 及びヨウ化メチル (0.17 mL、2.73 mmol、1.02 当量) を加えた。反応物を 25 °C で 2 時間攪拌した。混合物を水 / 酢酸エチル (2.00 mL / 2.00 mL) で抽出した。有機層を収集し、濃縮して、1 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゼン (490 mg、粗製) を黄色固体として得た。

【1037】

ステップ 2 : メタノール (9.00 mL) 及び水 (3.00 mL) 中の 1 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゼン (490 mg、2.43 mmol、1.00 当量) の溶液に鉄粉 (680 mg、12.1 mmol、5.01 当量) 及び塩化アンモニウム (1.04 g、19.4 mmol、8.00 当量) を加えた。反応物を 80 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して濃縮水溶液を得た。溶液を、水 / 酢酸エチルで抽出した。有機層を収集し、減圧下で濃縮して、5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - メチルアニリンを得た。

30

【1038】

ステップ 3 : アセトニトリル (3.00 mL) 中の 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - メチルアニリン (200 mg、1.17 mmol、1.00 当量) の溶液にピリジン (0.47 mL、5.82 mmol、4.99 当量)、クロロギ酸フェニル (0.22 mL、1.75 mmol、1.50 当量) を 0 °C で加えた。反応物を 0 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準方法により精製して、フェニル (5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) カルバメート (690 mg、粗製) をオフホワイトの固体として得た。

40

【1039】

化合物 2 : 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (3 - クロロ - 4 - メチル - 5 - (モルホリノメチル) フェニル) カルバメートを使用する化合物 V I I I からの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.00 (s、1 H)、9.90 (b r s、1 H)、8.14 (s、1 H)、7.80 (s、1 H)、7.70 -

50

7.62 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.57 (br s, 4H), 3.41 (br s, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 541.2 [M+H]⁺

【1040】

ステップ1：濃硫酸（30.0 mL、純度98%）中の2-メチル-5-ニトロ-安息香酸（10.0 g、55.2 mmol、1.00当量）の溶液に、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン（13.0 g、66.0 mmol、1.20当量）を加えた。混合物を80 で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を、氷水に注いだ。得られた白色沈殿物を濾過により収集し、減圧下で乾燥させて、3-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-安息香酸を得た。

10

【1041】

ステップ2：テトラヒドロフラン（100 mL）中の3-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-安息香酸（15.0 g、69.6 mmol、1.00当量）の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体（10 M、14.0 mL、140.0 mmol、2.01当量）を加えた。混合物を20 で12時間攪拌した。混合物を0 でメタノール（10.0 mL）でクエンチし、次いで減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を酢酸エチル（200 mL）で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液（10%、200 mL）でpH = 8に調整した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して、（3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェニル）メタノールを得た。

20

【1042】

ステップ3：ジクロロメタン（200 mL）中の（3-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-フェニル）メタノール（11.0 g、54.5 mmol、1当量）（粗製）の溶液に、四臭化炭素（21 g、63.32 mmol、1.16当量）及びトリフェニルホスフィン（18.6 g、70.9 mmol、1.30当量）を0 で加えた。混合物を20 で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を石油エーテル/酢酸エチル = 1/1（200 mL）で粉碎し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 8/1）によって精製し、1-（プロモメチル）-3-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゼンを得た。

30

【1043】

ステップ4：アセトニトリル（150 mL）中の1-（プロモメチル）-3-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンゼン（16.0 g、60.5 mmol、1.00当量）の溶液に、モルホリン（7.98 mL、90.7 mmol、1.50当量）、炭酸カリウム（25.0 g、181 mmol、2.99当量）及びヨウ化カリウム（1.00 g、6.05 mmol、0.100当量）を加えた。反応物を80 で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 8/1）で精製し、4-（3-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンジル）モルホリンを得た。

40

【1044】

ステップ5：メタノール（100 mL）及び水（30.0 mL）中の4-（3-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンジル）モルホリン（9.70 g、35.8 mmol、1.00当量）の溶液に、アンモニウム塩化物（15.0 g、280 mmol、7.83当量）及び第一鉄粉（10.0 g、179 mmol、5.00当量）を加えた。反応物を80 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、メタノールを減圧下で除去した。残りの水溶液を、酢酸エチル（2 × 100 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（20.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-クロロ-4-メチル-5-（モルホリノメチル）アニリンを得た。

50

【1045】

ステップ6：アセトニトリル（20.0 mL）中の3-クロロ-4-メチル-5-（モルホリノメチル）アニリン（1.00 g、4.15 mmol、1.00当量）及びピリジン（1.01 mL、12.4 mmol、3.00当量）の溶液に、クロロギ酸フェニル（0.52 mL、4.15 mmol、1.00当量）を0 で加えた。反応物を20 で2時間攪拌した。混合物を水（20.0 mL）で希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集し、乾燥させて、フェニル（3-クロロ-4-メチル-5-（モルホリノメチル）フェニル）カルバメートを得た。

【1046】

化合物3：、変法i）による一般手順Aを、フェニル（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバメートを使用する化合物VII Iからの調製に使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.00（s、1H）、10.15（s、1H）、7.81（s、1H）、7.72-7.68（m、1H）、7.67-7.62（m、1H）、7.59（s、1H）、7.45-7.39（m、2H）、7.03-6.96（m、1H）、5.30（s、2H）、5.13（dd、J = 5.2、13.3 Hz、1H）、4.52-4.44（m、1H）、4.39-4.31（m、1H）、2.97-2.87（m、1H）、2.63（br d、J = 2.4 Hz、1H）、2.47-2.35（m、1H）、2.02（dt d、J = 2.0、5.1、12.5 Hz、1H）。MS（ESI）m/z 478.1 [M+H]⁺

【1047】

ステップ1：メタノール（15.0 mL）及び水（5.00 mL）中の1-ニトロ-3-（トリフルオロメトキシ）ベンゼン（1.00 g、4.83 mmol、1.00当量）の溶液に、塩化アンモニウム（2.07 g、38.6 mmol、8.00当量）及び鉄粉（1.35 g、24.1 mmol、5.00当量）を加えた。反応物を80 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒の大部分を減圧下で除去して濃縮溶液を得た。溶液を酢酸エチル/水（20.0 mL / 10.0 mL）で粉碎し、飽和重炭酸ナトリウム溶液を1滴加えた。有機層を収集し、減圧下で濃縮して、3-（トリフルオロメトキシ）アニリンを得た。

【1048】

ステップ2：アセトニトリル（5.00 mL）中の3-（トリフルオロメトキシ）アニリン（0.15 mL、1.10 mmol、1.00当量）の溶液に、ピリジン（0.44 mL、5.50 mmol、5.00当量）を加えた。反応物を0.5時間攪拌し、次いでクロロギ酸フェニル（0.16 mL、1.32 mmol、1.20当量）を0 で加えた。反応物を0 で1.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水（10.0 mL）及び酢酸エチル（30.0 mL）で希釈した。有機層を収集し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバメートを得た。

【1049】

化合物4：変法i）による一般手順Aを、フェニル（3-（モルホリノメチル）-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバメートを使用する化合物VII Iからの調製に使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 10.99（s、1H）、10.11（s、1H）、7.80（s、1H）、7.71-7.60（m、2H）、7.52-7.37（m、2H）、6.91（s、1H）、5.29（s、2H）、5.18-5.07（m、1H）、4.53-4.29（m、2H）、3.62-3.52（m、4H）、3.45（s、2H）、2.98-2.85（m、1H）、2.60（br d、J = 18.1 Hz、1H）、2.43-2.38（m、1H）、2.34（br s、4H）、2.05-1.96（m、1H）。MS（ESI）m/z 577.1 [M+H]⁺

【1050】

ステップ1：ジクロロメタン（100 mL）中の3-ヒドロキシ-5-ニトロ-安息香

10

20

30

40

50

酸 (4 . 5 0 g 、 2 4 . 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 及びモルホリン (2 . 5 7 g 、 2 9 . 5 m m o l 、 2 . 6 0 m L 、 1 . 2 当量) の溶液に O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸 (1 1 . 2 g 、 2 9 . 5 m m o l 、 1 . 2 0 当量) 及びトリエチルアミン (5 . 0 6 m L 、 4 9 . 2 m m o l 、 2 . 0 0 当量) を加えた。反応物を 2 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を、水 (1 5 0 m L) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 1 0 0 m L) 。混合有機層をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 0 / 1) によって精製し、 (3 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) (モルホリノ) メタノンを得た。

10

【 1 0 5 1 】

ステップ 2 : トルエン (2 0 0 m L) 中の (3 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - モルホリノ - メタノン (2 . 4 0 g 、 9 . 5 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (6 . 7 7 g 、 4 7 . 6 m m o l 、 5 . 0 0 当量) 、 トリフルオロメタンスルホン酸銀 (1 2 . 2 g 、 4 7 . 6 m m o l 、 5 . 0 0 当量) 、 2 - フルオロピリジン (4 . 0 9 m L 、 4 7 . 6 m m o l 、 5 . 0 0 当量) 、 フッ化セシウム (2 . 1 0 m L 、 5 7 . 1 m m o l 、 6 . 0 0 当量) 、 N - フルオロベンゼンスルホンイミド (6 . 0 0 g 、 1 9 . 0 m m o l 、 2 . 0 0 当量) 及び 1 - (クロロメチル) - 4 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゾニアピシクロ (2 . 2 . 2) オクタンピス (テトラフルオロボレート) (6 . 7 4 g 、 1 9 . 0 m m o l 、 2 . 0 0 当量) を加えた。反応物を、
窒素雰囲気下、 2 5 で 1 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水 (1 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 1 0 0 m L) 。混合有機相を塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮させて残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1) によって精製して、モルホリノ (3 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) メタノンを得た。

20

【 1 0 5 2 】

ステップ 3 : テトラヒドロフラン (3 0 . 0 m L) 中のモルホリノ (3 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) メタノン (2 . 6 0 g 、 8 . 1 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体 (1 0 . 0 M 、 1 . 6 2 m L 、 2 . 0 0 当量) を 0 、 窒素雰囲気下で滴加した。反応物を 6 0 で 4 時間攪拌した。混合物をメタノール (9 . 0 0 m L) でクエンチし、濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取 H P L C により精製して、 4 - (3 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) モルホリンを得た。

30

【 1 0 5 3 】

ステップ 4 : メタノール (5 0 . 0 m L) 及び水 (5 0 . 0 m L) 中の 4 - (3 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) モルホリン (1 . 1 0 g 、 3 . 5 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に鉄粉 (1 . 4 0 g 、 2 5 . 1 4 m m o l 、 7 . 0 0 当量) 及び塩化アンモニウム (1 . 3 4 g 、 2 5 . 1 4 m m o l 、 7 . 0 0 当量) を加えた。反応物を 8 0 で 3 時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、 3 - (モルホリノメチル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) アニリンを得た。

40

【 1 0 5 4 】

ステップ 5 : アセトニトリル (3 . 0 0 m L) 中の 3 - (モルホリノメチル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) アニリン (5 8 0 m g 、 2 . 1 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、クロロギ酸フェニル (0 . 3 9 m L 、 3 . 1 5 m m o l 、 1 . 5 0 当量) 及びピリジン (0 . 5 m L 、 6 . 3 0 m m o l 、 3 . 0 0 当量) を 0 で加えた。反応物を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。混合物を、水 (1 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 3 0 . 0 m L) で抽出した。混合有機層をブライン (3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル (3 - (モルホリノメチル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) カルバメートを

50

得た。

【1055】

化合物5：変法i)による一般手順Aを、フェニル(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)カルバメートを使用する化合物VII Iから調製するために使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (br s、1H)、10.05 (s、1H)、7.80 (s、1H)、7.71 - 7.67 (m、1H)、7.67 - 7.62 (m、1H)、7.40 (br s、1H)、7.37 (s、1H)、7.36 - 7.28 (m、2H)、7.19 (t、J = 7.6 Hz、1H)、6.81 (br d、J = 7.5 Hz、1H)、5.29 (s、2H)、5.13 (dd、J = 5.1、13.3 Hz、1H)、4.52 - 4.44 (m、1H)、4.39 - 4.30 (m、1H)、2.97 - 2.87 (m、1H)、2.64 - 2.58 (m、1H)、2.48 - 2.37 (m、1H)、2.07 - 1.98 (m、1H)。MS (ESI) m/z 460.1 [M + H]⁺

【1056】

ステップ1：メタノール(15.0 mL)及び水(5.00 mL)中の1-(ジフルオロメトキシ)-3-ニトロベンゼン(2.00 g、10.6 mmol、1.00当量)の溶液に、鉄粉(2.95 g、52.9 mmol、5.00当量)及び塩化アンモニウム(4.53 g、84.6 mmol、8.00当量)を加えた。反応物を80 で2時間撈拌した。反応液を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-(ジフルオロメトキシ)アニリンを得た。

【1057】

ステップ2：アセトニトリル(5.00 mL)中の3-(ジフルオロメトキシ)アニリン(1.00 g、6.28 mmol、1.00当量)及びピリジン(2.54 mL、31.4 mmol、5.00当量)の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.94 mL、7.54 mmol、1.20当量)を加えた。混合物を25 で3時間撈拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)カルバメートを得た。

【1058】

化合物6：変法i)による一般手順Aを、フェニル(5-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)カルバメートを使用する化合物VII Iからの調製に使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s、1H)、10.18 (br s、1H)、8.50 - 8.42 (m、1H)、7.99 (s、1H)、7.80 (s、1H)、7.72 - 7.66 (m、1H)、7.66 - 7.62 (m、1H)、5.30 (s、2H)、5.17 - 5.08 (m、1H)、4.52 - 4.43 (m、1H)、4.38 - 4.30 (m、1H)、2.98 - 2.85 (m、1H)、2.65 - 2.56 (m、1H)、2.46 (s、3H)、2.44 - 2.34 (m、1H)、2.05 - 1.95 (m、1H)。MS (ESI) m/z 443.2 [M + H]⁺

【1059】

ステップ1：メタノール(5.00 mL)及び水(5.00 mL)中の3-クロロ-2-メチル-5-ニトロピリジン(500 mg、2.90 mmol、1.00当量)の溶液に、鉄粉(1.13 g、20.3 mmol、7.00当量)及び塩化アンモニウム(1.08 g、20.3 mmol、7.00当量)を加えた。反応物を80 で2時間撈拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、5-クロロ-6-メチルピリジン-3-アミンを得た。

【1060】

ステップ2：アセトニトリル(2.00 mL)中の5-クロロ-6-メチルピリジン-3-アミン(200 mg、1.40 mmol、1.00当量)の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.26 mL、2.10 mmol、1.50当量)及びピリジン(0.34 mL、4.21 mmol、3.00当量)を加えた。反応物を25 で12時間撈拌した。混合

物を、酢酸エチル (30.0 mL) 及び水 (50.0 mL) で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル (5 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル) カルバメートを得た。

【1061】

化合物7：変法i)による一般手順Aを、フェニル (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) カルバメートを使用する化合物VII Iからの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.99 (s, 1H)、10.10 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.71 - 7.60 (m, 2H)、7.12 (s, 2H)、5.29 (s, 2H)、5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H)、4.51 - 4.43 (m, 1H)、4.39 - 4.30 (m, 1H)、2.91 (ddd, J = 5.4, 13.7, 17.4 Hz, 1H)、2.64 - 2.57 (m, 1H)、2.40 (br dd, J = 4.6, 13.1 Hz, 1H)、2.33 (s, 6H)、2.07 - 1.97 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 423.1 [M + H]⁺

10

【1062】

アセトニトリル (20.0 mL) 中の2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - アミン (1.00 g, 8.19 mmol, 1.00 当量) の溶液に、ピリジン (3.30 mL, 40.9 mmol, 5.00 当量) 及びクロロギ酸フェニル (1.54 mL, 12.2 mmol, 1.50 当量) を0 で加えた。反応物を25 で0.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) カルバメートを得た。

20

【1063】

化合物8：変法i)による一般手順Aを、フェニル (3, 5 - ジメチルフェニル) カルバメートを使用する化合物VII Iからの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.9 (br s, 1H)、9.65 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.70 - 7.59 (m, 2H)、7.09 (s, 2H)、6.64 (s, 1H)、5.25 (s, 2H)、5.13 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H)、4.52 - 4.42 (m, 1H)、4.39 - 4.28 (m, 1H)、2.99 - 2.84 (m, 1H)、2.60 (td, J = 2.1, 15.3 Hz, 1H)、2.40 (br dd, J = 4.4, 13.1 Hz, 1H)、2.21 (s, 6H)、2.06 - 1.98 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 422.1 [M + H]⁺

30

【1064】

アセトニトリル (10.00 mL) 中の3, 5 - ジメチルアニリン (0.51 mL, 4.13 mmol, 1.00 当量) の溶液に、ピリジン (1.67 mL, 20.6 mmol, 5.00 当量) 及びクロロギ酸フェニル (1.03 mL, 8.25 mmol, 2.00 当量) を0 で分けて加えた。反応物を25 で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 3 / 1) によって精製し、フェニル (3, 5 - ジメチルフェニル) カルバメートを得た。

【1065】

化合物9：変法i)による一般手順Aを、フェニル (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバメートを使用する化合物VII Iからの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.99 (br s, 1H)、10.05 (br s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.74 - 7.61 (m, 3H)、7.44 - 7.31 (m, 2H)、5.28 (s, 2H)、5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H)、4.52 - 4.41 (m, 1H)、4.39 - 4.29 (m, 1H)、2.98 - 2.85 (m, 1H)、2.60 (br dd, J = 2.1, 15.4 Hz, 1H)、2.42 (dt, J = 4.4, 13.3 Hz, 1H)、2.05 - 1.96 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 446.1 [M + H]⁺

40

【1066】

50

アセトニトリル (10.0 mL) 中の 3-クロロ-4-フルオロアニリン (1.00 g、6.87 mmol、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (2.77 mL、34.4 mmol、5.00 当量) 及びクロロギ酸フェニル (1.72 mL、13.7 mmol、2.00 当量) を分けて 0 で加えた。反応物を 25 で 0.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル (3-クロロ-4-フルオロフェニル) カルバメートを得た。

【1067】

化合物 10：変法 i) による一般手順 A をフェニル (3-クロロ-4-メチルフェニル) カルバメートを使用する化合物 V I I I からの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s、1H)、9.93 (s、1H)、7.80 (s、1H)、7.74 - 7.54 (m、3H)、7.37 - 7.19 (m、2H)、5.28 (s、2H)、5.13 (dd、J = 5.1、13.2 Hz、1H)、4.53 - 4.44 (m、1H)、4.38 - 4.31 (m、1H)、2.98 - 2.87 (m、1H)、2.61 (br d、J = 17.6 Hz、1H)、2.41 (br dd、J = 4.4、13.2 Hz、1H)、2.26 (s、3H)、2.06 - 1.97 (m、1H)。MS (ESI) m/z 442.1 [M+H]⁺

10

【1068】

フェニル (3-クロロ-4-メチルフェニル) カルバメートの調製：アセトニトリル (50.0 mL) 中の 3-クロロ-4-メチルアニリン (5.00 g、35.3 mmol、1.00 当量) の溶液にピリジン (5.70 mL、70.6 mmol、2.00 当量) 及びクロロギ酸フェニル (4.87 mL、38.8 mmol、1.10 当量) を 0 で加えた。混合物を 30 で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル (3-クロロ-4-メチルフェニル) カルバメートを得た。

20

【1069】

化合物 11：変法 i) による一般手順 A を、フェニル (3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル) カルバメートを使用する化合物 V I I I からの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s、1H)、10.35 (s、1H)、7.81 (s、1H)、7.73 - 7.68 (m、1H)、7.67 - 7.62 (m、1H)、7.60 - 7.49 (m、2H)、7.17 (s、1H)、5.31 (s、2H)、5.13 (dd、J = 5.1、13.3 Hz、1H)、4.53 - 4.44 (m、1H)、4.39 - 4.31 (m、1H)、2.99 - 2.85 (m、1H)、2.64 - 2.58 (m、1H)、2.41 (dd、J = 4.4、13.0 Hz、1H)、2.07 - 1.95 (m、1H)。MS (ESI) m/z 332.0 [M+H]⁺

30

【1070】

アセトニトリル (1.00 mL) 中の 3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)アニリン (150 mg、708 μmol、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (0.29 mL、3.54 mmol、5.00 当量) 及びクロロギ酸フェニル (0.11 mL、850 μmol、1.20 当量) を 0 で加えた。反応物を 0 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過して溶液を得、これを標準的な方法により精製して、フェニル (3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル) カルバメートを得た。

40

【1071】

化合物 12：変法 i) による一般手順 A を、フェニル (3-クロロ-5-フルオロフェニル) カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (s、1H)、10.25 (s、1H)、7.80 (s、1H)、7.74 - 7.56 (m、2H)、7.44 - 7.28 (m、2H)、7.10 - 6.96 (m、1H)、5.30 (s、2H)、5.18 - 5.06 (m、1H)、4.54 - 4.42 (m、1H)、4.40 - 4.31 (m、1H)、2.98 - 2.86 (m、1H)、2.62 (br d、J = 2.6 Hz、1H)、2.46 - 2.37 (m、1H)、2.05 - 1.96 (m、1H)。MS (ESI) m/z 446.0 [M+H]⁺

50

【1072】

アセトニトリル (20.0 mL) 中の 3-クロロ-5-フルオロアニリン (1.00 g、6.87 mmol、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (2.77 mL、34.3 mmol、5.00 当量) 及びクロロギ酸フェニル (1.29 mL、10.3 mmol、1.50 当量) を 0 で加えた。反応物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル (3-クロロ-5-フルオロフェニル) カルバメートを得た。

【1073】

化合物 13：変法 i) による一般手順 A を、フェニル (3-(2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イルメチル)-5-クロロ-4-メチルフェニル) カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。

10

【1074】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) = 11.00 (s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.54 (br s, 1H), 7.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (dd, $J = 5.0, 13.3$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.54 (dd, $J = 1.6, 7.4$ Hz, 1H), 3.46 (br s, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.75 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.61 (br d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.47 (br d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.41 (br dd, $J = 4.6, 13.0$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.80 (br s, 1H), 1.61 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 553.2 [M+H] $^+$

20

【1075】

アセトニトリル (2.00 mL) 中の 3-(2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イルメチル)-5-クロロ-4-メチルアニリン (350 mg、1.38 mmol、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (0.56 mL、6.92 mmol、5.00 当量) 及びクロロギ酸フェニル (0.21 mL、1.66 mmol、1.20 当量) を 0 で加えた。反応物を 0 で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル (3-(2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イルメチル)-5-クロロ-4-メチルフェニル) カルバメートを得た。

30

【1076】

化合物 14：変法 i) による一般手順 A を、フェニル (5-クロロ-2-メトキシフェニル) カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。

【1077】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) = 10.99 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (br d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (dd, $J = 5.1, 13.3$ Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (td, $J = 2.1, 15.3$ Hz, 1H), 2.40 (br dd, $J = 4.5, 13.1$ Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 458.1 [M+H] $^+$

40

【1078】

アセトニトリル (10.0 mL) 中の 5-クロロ-2-メトキシアニリン (1.00 g、6.35 mmol、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (2.56 mL、31.7 mmol、5.00 当量) 及びクロロギ酸フェニル (1.59 mL、12.7 mmol、2.00 当量) を 0 で分けて加えた。反応物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧

50

下で濃縮して残渣を得、これを水(50.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 × 30.0 mL)で抽出した。混合有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取HPLCにより精製した。所望の画分を収集し、アセトニトリルを減圧下で除去した。残った水溶液を酢酸エチル(3 × 50.0 mL)で抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、フェニル(5-クロロ-2-メトキシフェニル)カルバメートを得た。

【1079】

化合物15：変法i)による一般手順Aを、フェニル(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)カルバメートを使用する化合物VIIIから調製するために使用した。

10

【1080】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) = 10.99 (s, 1H), 10.12 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.41 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.64 (br s, 4H), 2.91 (ddd, J = 5.4, 13.6, 17.5 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.63 (br s, 6H). MS (ESI) m/z 478.1 [M + H]⁺

20

【1081】

ステップ1：アセトニトリル(50.0 mL)中の2-フルオロ-5-ニトロ-ピリジン(5.00 g、35.2 mmol、1.00当量)の溶液に、炭酸カリウム(9.73 g、70.4 mmol、2.00当量)及びピペリジン(4.17 mL、42.2 mmol、1.20当量)を加えた。反応物を25℃で1時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、5-ニトロ-2-(1-ピペリジル)ピリジンを得た。

【1082】

ステップ2：メタノール(40.0 mL)及び水(10.0 mL)中の5-ニトロ-2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン(5.20 g、25.1 mmol、1.00当量)及び塩化アンモニウム(6.71 g、125 mmol、5.00当量)に鉄粉(7.01 g、126 mmol、5.00当量)を分けて加えた。反応物を80℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。反応混合物を、水(150 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 × 60.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(60.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取HPLCにより精製した。所望の画分を収集し、飽和重炭酸ナトリウム(150 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 × 60.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(60.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-アミンを得た。

30

【1083】

ステップ3：アセトニトリル(3.00 mL)中の6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン(300 mg、1.69 mmol、1.00当量)及びピリジン(0.41 mL、5.08 mmol、3.00当量)の溶液にクロロギ酸フェニル(0.32 mL、2.54 mmol、1.50当量)を0℃で滴加した。反応物を25℃で12時間攪拌した。混合物を、水(50.0 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3 × 40.0 mL)。混合有機層をブライン(20.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取HPLCにより精製した。所望の画分を収集し、飽和重炭酸ナトリウム(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 × 40.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(20.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、フェニル(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)カルバメートを得た。

40

50

【1084】

化合物16：ステップ1：ジクロロメタン（30.0 mL）中のtert-ブチル3-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（3.00 g、14.9 mmol、1.00当量）及びトリエチルアミン（5.19 mL、37.3 mmol、2.50当量）の溶液に、0 で、窒素雰囲気下で2分間かけて塩化メチルスルファモイル（1.50 mL、19.4 mmol、1.30当量）を滴加した。次いで、反応物を25 で2時間撹拌した。混合物を、酢酸エチル（100 mL）及び水（150 mL）で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル3-（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。

10

【1085】

ステップ2：ジメチルホルムアミド（30.0 mL）中のtert-ブチル3-（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（3.00 g、10.8 mmol、1.00当量）、3-クロロ-5-ニトロフェノール（2.05 g、11.8 mmol、1.10当量）及び炭酸セシウム（10.5 g、32.2 mmol、3.00当量）の溶液を80 で12時間撹拌した。混合物を、酢酸エチル（100 mL）及び水（100 mL）で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル（3×80.0 mL）で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=3/1）によって精製し、tert-ブチル3-（（3-クロロ-5-ニトロフェノキシ）メチル）ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。

20

【1086】

ステップ3：メタノール（30.0 mL）及び水（30.0 mL）中のtert-ブチル3-（（3-クロロ-5-ニトロフェノキシ）メチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（2.00 g、5.61 mmol、1.00当量）、鉄粉（2.19 g、39.2 mmol、7.00当量）及び塩化アンモニウム（2.10 g、39.2 mmol、7.00当量）の溶液を80 で2時間撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル3-（（3-アミノ-5-クロロフェノキシ）メチル）ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。

【1087】

ステップ4：アセトニトリル（2.00 mL）中のクロロギ酸フェニル（0.11 mL、918 µmol、1.50当量）、tert-ブチル3-（（3-アミノ-5-クロロフェノキシ）メチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（200 mg、612 µmol、1.00当量）及びピリジン（0.15 mL、1.84 mmol、3.00当量）の溶液を25 で12時間撹拌した。混合物を、酢酸エチル（80.0 mL）及び水（80.0 mL）で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル（3×50.0 mL）で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=3/1）によって精製し、tert-ブチル3-（（3-クロロ-5-（フェノキシカルボニル）アミノ）フェノキシ）メチル）ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。

30

40

【1088】

ステップ5：ジメチルホルムアミド（2.00 mL）中の3-（6-（ヒドロキシメチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ペリリジン-2,6-ジオンVIIII（80.0 mg、292 µmol、1.00当量）、tert-ブチル3-（（3-クロロ-5-（フェノキシカルボニル）アミノ）フェノキシ）メチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（156 mg、350 µmol、1.20当量）及び水素化ナトリウム（鉱油中60%分散）（23.3 mg、583 µmol）、2.00当量）の溶液を0 で4時間撹拌した。塩酸（1 M、5.00 mL）を加えて混合物をクエンチし、濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル3-（（3-クロロ-5-（（（2-（2,6-ジオキソペリリジン-3-イル）-3-オキソイソインドリン-5-イル）メトキシ）カルボニル

50

) アミノ) フェノキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た。

【1089】

ステップ6: 水 (2.00 mL) 中の tert - ブチル 3 - ((3 - クロロ - 5 - ((((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (200 mg、319 μ mol、1.00 当量) 及び塩酸 (12 M、26.6 μ L、1.00 当量) の溶液を 25 で 12 時間攪拌した。混合物をアセトニトリル (2.00 mL) で希釈し、濾過した。濾液を標準的な方法によって精製し、化合物 16 を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.99 (s , 1 H) , 10.04 (s , 1 H) , 9.12 (br d , J = 2.7 Hz , 2 H) , 7.79 (s , 1 H) , 7.71 - 7.61 (m , 2 H) , 7.15 - 7.09 (m , 2 H) , 6.70 (t , J = 2.0 Hz , 1 H) , 5.28 (s , 2 H) , 5.16 - 5.08 (m , 1 H) , 4.52 - 4.43 (m , 1 H) , 4.38 - 4.31 (m , 1 H) , 4.03 - 3.93 (m , 2 H) , 3.30 - 3.10 (m , 3 H) , 3.05 - 2.84 (m , 2 H) , 2.78 - 2.65 (m , 1 H) , 2.60 (br d , J = 16.8 Hz , 1 H) , 2.47 - 2.35 (m , 1 H) , 2.13 - 1.96 (m , 2 H) , 1.80 - 1.68 (m , 1 H) . MS (ESI) m/z 527.3 [M + H]⁺

10

【1090】

化合物 17 :

ステップ1: ジクロロメタン (10.0 mL) 中の 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - カルバルデヒド V (750 mg、1.86 mmol、1.00 当量) の溶液に、ジエチルエーテル (3.00 M、0.75 mL、1.20 当量) 中の臭化メチルマグネシウム 3.00 M を - 78 で滴加した。反応物を - 78 で 2 時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム (50.0 mL) でクエンチして pH = 7 とし、混合物を酢酸エチル (3 x 30.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 2 / 3) で精製し、3 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンを得た。

20

30

【1091】

ステップ2: 塩酸 / ジオキサン (6 M、6.67 mL、27.9 当量) 中の 3 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンの溶液 (600 mg、1.43 mmol、1.00 当量) の溶液を 50 で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、3 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンを得た。

【1092】

ステップ3: アセトニトリル (10.0 mL) 中の 3 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (450 mg、1.41 mmol、1.00 当量) の溶液に、30% 水酸化アンモニウム (0.20 mL、1.56 mmol、1.10 当量) を滴加した。反応物を 25 で 0.5 時間攪拌した。反応を 1 M HCl でクエンチして pH = 3 にし、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取 HPLC によって精製し、3 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンを得た。

40

【1093】

ステップ4: ジメチルホルムアミド (3.00 mL) 中の 3 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (85.0 mg、295 μ mol、1.00 当量) とフェニル (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル

50

カルバメート（実施例 1 に記載）（84.9 mg、324 μmol 、1.10 当量）の溶液に水素化ナトリウム（鉱油中 60% 分散液）（23.6 mg、590 μmol 、2.00 当量）を 0 で分けて加えた。反応物を 0 で 0.5 時間攪拌した。反応を 1 M 塩酸（2.00 mL）でクエンチし、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣を標準的な方法により精製して、化合物 17 を得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz、DMSO- d_6 ） = 11.00 (br s, 1H)、9.93 (br s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.71 - 7.60 (m, 2H)、7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.35 - 7.18 (m, 2H)、5.91 (q, J = 6.4 Hz, 1H)、5.13 (dd, J = 5.0, 13.3) Hz, 1H)、4.56 - 4.26 (m, 2H)、2.98 - 2.86 (m, 1H)、2.65 - 2.56 (m, 1H)、2.45 - 2.35 (m, 1H)、2.24 (s, 3H)、2.06 - 1.96 (m, 1H)、1.58 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z 456.1 [M+H]⁺

10

【1094】

化合物 18：変法 i) による一般手順 A を、フェニル（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。

【1095】

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz、DMSO- d_6 ） = 10.99 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 3H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 3.08 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 436.2 [M+H]⁺

20

【1096】

アセトニトリル（8.00 mL）中の 2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-アミン（200 mg、1.48 mmol、1.00 当量）の溶液に、ピリジン（0.60 mL、7.40 mmol、5.00 当量）及びクロロギ酸フェニル（0.37 mL、2.96 mmol、2.00 当量）を 0 で分けて加えた。反応物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル）カルバメートを得た。

30

【1097】

化合物 19：変法 i) による一般手順 A を、フェニル（3-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)フェニル)カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。

【1098】

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz、DMSO- d_6 ） = 10.99 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.42 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 4.4, 13.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 494.1 [M+H]⁺

40

【1099】

ステップ 1：ジメチルホルムアミド（17.0 mL）及び水（2.00 mL）中の 3-クロロ-5-ニトロ-フェノール（1.50 g、8.64 mmol、1.00 当量）と 2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム（5.27 g、34.6 mmol、4.00 当量）の溶液に炭酸カリウム（2.39 g、17.3 mmol、2.00 当量）を加えた。反応物を 100 で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得

50

た。残渣を、水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。混合有機層を飽和炭酸ナトリウム溶液 (50.0 mL) 及びブライン (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、1-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)-5-ニトロベンゼンを得た。

【1100】

ステップ2: メタノール (10.0 mL) 及び水 (10.0 mL) 中の1-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)-5-ニトロベンゼン (1.70 g、7.60 mmol、1.00 当量) の溶液に、鉄粉 (2.12 g、38.0 mmol、5.00 当量) 及び塩化アンモニウム (2.03 g、38.0 mmol、5.00 当量) を加えた。反応混合物を 80 で2時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、飽和重炭酸ナトリウム (20.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)アニリンを得た。

10

【1101】

ステップ3: アセトニトリル (10.0 mL) 中の3-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)アニリン (400 mg、2.07 mmol、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (0.83 mL、10.3 mmol、5.00 当量) 及びクロロギ酸フェニル (0.39 mL、3.10 mmol、1.50 当量) を加えた。反応物を 25 で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(3-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)フェニル)カルバメートを得た。

20

【1102】

化合物 20:

ステップ1: ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (120 mg、437 μmol、1.00 当量) と tert-ブチル3-(3-クロロ-5-(フェノキシカルボニル)アミノ)フェノキシピロリジン-1-カルボキシレート (284 mg、656 μmol、1.50 当量) の溶液に水素化ナトリウム (鉱油中60%分散液) (35.0 mg、875 μmol、2.00 当量) を加えた。反応物を 25 で1時間撹拌した。

【1103】

ステップ2: 塩酸 (4 M、5.00 mL、49.0 当量) 中の tert-ブチル3-(3-クロロ-5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)フェノキシピロリジン-1-カルボキシレート (250 mg、407 μmol、1.00 当量) の溶液を 25 で12時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を標準的な方法により精製して、化合物 20 を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s、1H)、10.07 (s、1H)、9.32 - 9.13 (m、2H)、7.80 (s、1H)、7.75 - 7.60 (m、2H)、7.23 - 7.09 (m、2H)、6.75 (t、J = 2.0 Hz、1H)、5.29 (s、2H)、5.18 - 5.08 (m、2H)、4.56 - 4.41 (m、1H)、4.41 - 4.31 (m、1H)、3.32 - 3.21 (m、2H)、3.00 - 2.87 (m、1H)、2.63 (br d、J = 2.8 Hz、2H)、2.43 (dt、J = 4.5、13.1 Hz、2H)、2.25 - 2.10 (m、2H)、2.06 - 1.97 (m、1H)。MS (ESI) m/z 513.0 [M+H]⁺

30

40

【1104】

tert-ブチル3-(3-クロロ-5-(フェノキシカルボニル)アミノ)フェノキシピロリジン-1-カルボキシレートの調製:

ステップ1: テトラヒドロフラン (2.00 mL) 中の3-クロロ-5-ニトロフェノール (5.00 g、28.8 mmol、1.00 当量)、tert-ブチル3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (5.93 g、31.7 mmol、1.10 当量)

50

及びトリフェニルホスフィン (8.31 g、31.7 mmol、1.10 当量) の溶液に、アゾジギ酸ジイソプロピル (6.16 mL、31.7 mmol、1.10 当量) を 0 で加えた。反応物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取 HPLC により精製して、tert-ブチル 3-(3-クロロ-5-ニトロフェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。

【1105】

ステップ 2: メタノール (20.0 mL) 及び水 (10.0 mL) 中の tert-ブチル 3-(3-クロロ-5-ニトロ-フェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (3.00 g、8.75 mmol、100 当量)、鉄粉 (1.47 g、26.2 mmol、3.00 当量) 及び塩化アンモニウム (2.34 g、43.8 mmol、5.00 当量) の混合物を 80 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。これを水 (80.0 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム (40.0 mL) に加え、10 分間攪拌した。水層を酢酸エチル (3 × 60.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 3-(3-アミノ-5-クロロフェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。

10

【1106】

化合物 21: 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (3-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イルメチル)-5-クロロ-4-メチルフェニル) カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.05 - 10.93 (m、1H)、9.95 - 9.84 (m、1H)、7.79 (s、1H)、7.71 - 7.61 (m、2H)、7.51 (s、1H)、7.33 (d、J = 1.7 Hz、1H)、5.27 (s、2H)、5.12 (dd、J = 5.2、13.4 Hz、1H)、4.51 - 4.42 (m、1H)、4.39 - 4.29 (m、1H)、4.21 - 4.15 (m、2H)、2.95 - 2.86 (m、1H)、2.60 (br dd、J = 1.7、16.8 Hz、1H)、2.45 (br d、J = 10.3 Hz、4H)、2.41 - 2.36 (m、1H)、2.29 - 2.25 (m、3H)、2.19 (br d、J = 9.8 Hz、2H)、2.04 - 1.98 (m、1H)、1.88 - 1.79 (m、2H)、1.68 (br dd、J = 4.1、7.0 Hz、2H)。MS (ESI) m/z 567.2 [M+H]⁺

20

30

【1107】

ステップ 1: ジクロロメタン (30.0 mL) 中の (3-クロロ-2-メチル-5-ニトロ-フェニル)メタノール (2.00 g、9.92 mmol、1.00 当量) の溶液に、塩化チオニル (3.60 mL、49.6 mmol、5.00 当量) を 25 で加えた。反応物を 25 で 12 時間攪拌した。反応を 0 で氷水 (20.0 mL) を加えてクエンチし、水層を酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (30.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、1-クロロ-3-(クロロメチル)-2-メチル-5-ニトロベンゼンを得た。

【1108】

ステップ 2: アセトニトリル (20.0 mL) 中の 1-クロロ-3-(クロロメチル)-2-メチル-5-ニトロ-ベンゼン (1.40 g、6.36 mmol、1.00 当量)、8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン (1.14 g、7.63 mmol、1.20 当量、HCl) 及び炭酸カリウム (2.64 g、19.1 mmol、3.00 当量) の溶液に、ヨウ化カリウム (106 mg、0.64 mmol、0.10 当量) を 25 で加えた。反応物を 80 で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 2/1) で精製し、3-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンジル)-8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタンを得た。

40

【1109】

ステップ 3: メタノール (20.0 mL) 中の 3-(3-クロロ-2-メチル-5-ニ

50

トロベンジル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 . 0 0 g、
3 . 3 7 m m o l、1 . 0 0 当量) の溶液に、鉄粉 (9 4 1 m g、1 6 . 9 m m o l、5
. 0 0 当量)、塩化アンモニウム (9 0 1 m g、1 6 . 9 m m o l、5 . 0 0 当量) 及び
水 (5 . 0 0 m L) を 2 5 で加えた。反応混合物を 8 0 で 2 時間攪拌した。混合物を
減圧下で濃縮して残渣を得た。重炭酸ナトリウム (2 0 . 0 m L) を加え、水層を酢酸エ
チル (3 × 2 0 . 0 m L) で抽出した。混合有機層をブライン (2 0 . 0 m L) で洗浄し
、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - (8 - オキサ - 3 - ア
ザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルメチル) - 5 - クロロ - 4 - メチルアニリ
ンを得た。

【 1 1 1 0 】

10

ステップ 4 : アセトニトリル (5 . 0 0 m L) 中の 3 - (8 - オキサ - 3 - アザビシク
ロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルメチル) - 5 - クロロ - 4 - メチルアニリン (2 0
0 m g、7 4 9 μ m o l、1 . 0 0 当量) の溶液にピリジン (0 . 3 0 m L、3 . 7 5 m
m o l、5 . 0 0 当量) 及びクロロギ酸フェニル (0 . 1 4 m L、1 . 1 2 m m o l、1
. 5 0 当量) を加えた。反応物を 2 5 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残
渣を標準的な方法により精製して、フェニル (3 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3
. 2 . 1] オクタン - 3 - イルメチル) - 5 - クロロ - 4 - メチルフェニル) カルバメー
トを得た。

【 1 1 1 1 】

20

化合物 2 2 : 変法 i i) による一般手順 A を、シクロプロピルメタンアミンを使用する
化合物 V I I I からの調製に使用した。¹H NMR (4 0 0 M H z、DMSO - d₆)
= 1 0 . 9 9 (s、1 H)、7 . 7 1 (s、1 H)、7 . 6 0 (s、2 H)、7 . 4 0
(b r t、J = 5 . 6 H z、1 H)、5 . 1 6 - 5 . 0 6 (m、3 H)、4 . 4 9 - 4
. 4 2 (m、1 H)、4 . 3 6 - 4 . 2 9 (m、1 H)、2 . 9 6 - 2 . 8 5 (m、3 H)、
2 . 6 5 - 2 . 5 6 (m、1 H)、2 . 4 3 - 2 . 3 7 (m、1 H)、2 . 0 6 - 1
. 9 6 (m、1 H)、0 . 9 6 - 0 . 8 5 (m、1 H)、0 . 4 3 - 0 . 3 5 (m、2 H)、
0 . 1 9 - 0 . 0 9 (m、2 H) . MS (ESI) m / z 3 7 2 . 1 [M + H]⁺

【 1 1 1 2 】

30

化合物 2 3 : 変法 i i) による一般手順 A を、ピペリジンを使用する化合物 V I I I から
の調製に使用した。¹H NMR (4 0 0 M H z、DMSO - d₆) = 1 1 . 0 6 -
1 0 . 9 2 (m、1 H)、7 . 6 9 (s、1 H)、7 . 6 4 - 7 . 5 4 (m、2 H)、5
. 1 7 (s、2 H)、5 . 1 1 (d d、J = 5 . 1、1 3 . 3 H z、1 H)、4 . 5 1 -
4 . 4 1 (m、1 H)、4 . 3 8 - 4 . 2 8 (m、1 H)、3 . 3 7 (b r s、4 H)
、2 . 9 7 - 2 . 8 5 (m、1 H)、2 . 6 0 (b r d、J = 1 7 . 6 H z、1 H)、
2 . 4 0 (b r d d、J = 4 . 3、1 3 . 0 H z、1 H)、2 . 0 6 - 1 . 9 5 (m、
1 H)、1 . 5 9 - 1 . 5 0 (m、2 H)、1 . 4 8 - 1 . 3 9 (m、4 H) . MS (E
S I) m / z 3 8 6 . 1 [M + H]⁺

【 1 1 1 3 】

40

化合物 2 4 : 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (3 - (ジフルオロメトキシ) -
4 - メチルフェニル) カルバメートを使用する化合物 V I I I からの調製に使用した。¹
H NMR (4 0 0 M H z、DMSO - d₆) = 1 0 . 9 9 (b r s、1 H)、9 .
9 2 (b r s、1 H)、7 . 7 9 (s、1 H)、7 . 7 0 - 7 . 6 1 (m、2 H)、7
. 4 1 (s、1 H)、7 . 1 9 (s、2 H)、7 . 0 9 (t、J = 7 4 H z、1 H)、5
. 2 7 (s、2 H)、5 . 1 2 (d d、J = 5 . 1、1 3 . 2 H z、1 H)、4 . 5 2 -
4 . 4 3 (m、1 H)、4 . 3 8 - 4 . 3 0 (m、1 H)、2 . 9 6 - 2 . 8 5 (m、1
H)、2 . 6 3 - 2 . 5 7 (m、1 H)、2 . 4 0 (b r d d、J = 4 . 3、1 3 . 1
H z、1 H)、2 . 1 5 (s、3 H)、2 . 0 4 - 1 . 9 6 (m、1 H) . MS (ESI)
m / z 4 7 4 . 1 [M + H]⁺

【 1 1 1 4 】

50

ステップ 1 : ジメチルホルムアミド (5 0 . 0 m L) 中の 2 - メチル - 5 - ニトロフェ

ノール (5.00 g、32.7 mmol、1.00 当量) 及び 2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (12.4 g、81.6 mmol、2.50 当量) の溶液に炭酸セシウム (21.3 g、65.3 mmol、2.00 当量) を分けて加えた。反応物を 100 で 2 時間攪拌した。混合物を、水 (800 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 100 mL)。混合有機層をブライン (80.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 10/1) によって精製し、2-(ジフルオロメトキシ)-1-メチル-4-ニトロベンゼンを得た。

【1115】

ステップ 2: メタノール (40.0 mL) 及び水 (40.0 mL) 中の 2-(ジフルオロメトキシ)-1-メチル-4-ニトロベンゼン (4.85 g、23.8 mmol、1.00 当量) 及び塩化アンモニウム (6.39 g、119 mmol、5.00 当量) の溶液に、鉄粉 (4.00 g、71.6 mmol、3.00 当量) を分けて加えた。反応混合物を 80 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。水 (100 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 50.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、3-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルアニリンを得た。

10

【1116】

ステップ 3: アセトニトリル (10.0 mL) 中の 3-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルアニリン (1.00 g、5.78 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (1.40 mL、17.3 mmol、3.00 当量) の溶液に、クロロギ酸フェニル (1.09 mL、8.66 mmol、1.50 当量) を滴加した。反応物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を、水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 50.0 mL)。混合有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル(3-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル)カルバメートを得た。

20

【1117】

化合物 25: 変法 i) による一般手順 A を、フェニル(3-(ジフルオロメトキシ)-4-メチル-5-(モルホリノメチル)フェニル)カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (s、1H)、9.89 (s、1H)、8.21 (s、1H)、7.78 (s、1H)、7.70 - 7.60 (m、2H)、7.35 (br s、1H)、7.26 (d、J = 1.8 Hz、1H)、7.25 - 6.85 (m、1H)、5.27 (s、2H)、5.16 - 5.08 (m、1H)、4.51 - 4.28 (m、2H)、3.55 (br t、J = 4.3 Hz、4H)、3.39 (s、2H)、2.98 - 2.84 (m、1H)、2.65 - 2.56 (m、1H)、2.45 - 2.38 (m、1H)、2.35 (br s、4H)、2.14 (s、3H)、2.06 - 1.96 (m、1H)。MS (ESI) m/z 573.4 [M + H]⁺

30

【1118】

ステップ 1: 硫酸 (20.0 mL) 中の 2-メチル-5-ニトロ-安息香酸 (10.0 g、55.2 mmol、1.00 当量) の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (14.9 g、66.3 mmol、1.20 当量) を加えた。反応物を 60 で 2 時間攪拌した。混合物を氷水 (200 mL) で希釈し、得られた沈殿物を濾過により収集した。濾過ケーキを水 (100 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、3-ヨード-2-メチル-5-ニトロ-安息香酸を得た。

40

【1119】

ステップ 2: 水 (3.00 mL) 及びジメチルスルホキシド (3.00 mL) 中の 3-ヨード-2-メチル-5-ニトロ-安息香酸 (5.00 g、16.3 mmol、1.00 当量)、ヨウ化銅 (310 mg、1.63 mmol、0.100 当量)、及びキノリン-8-オール (0.56 mL、3.26 mmol、0.200 当量) の溶液に水酸化カリウ

50

ム (3 . 6 5 g、6 5 . 1 m m o l、4 . 0 0 当量) を加えた。反応物を 1 0 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を、水 (5 0 . 0 m L) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (2 × 5 0 . 0 m L)。混合有機層を水 (5 0 . 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 5 - ニトロ - 安息香酸を得た。

【 1 1 2 0 】

ステップ 3 : ジクロロメタン (1 0 0 m L) 中の 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 5 - ニトロ - 安息香酸 (3 . 2 0 g、1 6 . 2 m m o l、1 . 0 0 当量) 及びモルホリン (1 . 7 1 m L、1 9 . 5 m m o l、1 . 2 0 当量) の溶液に、トリエチルアミン (2 . 2 6 m L、1 6 . 2 m m o l、1 . 0 0 当量) 及び O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸 (7 . 4 1 g、1 9 . 5 m m o l、1 . 2 0 当量) を 2 0 で加えた。反応物を 2 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水 (1 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (1 0 0 m L)。有機層を水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 0 / 1) によって精製し、(3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 5 - ニトロ - フェニル) - モルホリノ - メタノンを得た。

10

【 1 1 2 1 】

ステップ 4 : ジメチルホルムアミド (2 4 . 0 m L) 及び水 (3 . 0 0 m L) 中の (3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 5 - ニトロ - フェニル) - モルホリノ - メタノン (2 . 0 0 g、7 . 5 1 m m o l、1 . 0 0 当量)、炭酸カリウム (2 . 0 8 g、1 5 . 0 m m o l、2 . 0 0 当量) 及び 2 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸ナトリウム (4 . 5 8 g、3 0 . 0 m m o l、4 . 0 0 当量) の溶液を 1 0 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を、水 (1 5 0 m L) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 1 0 0 m L)。混合有機層をブライン (5 0 . 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1) によって精製し、(3 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) (モルホリノ) メタノンを得た。

20

【 1 1 2 2 】

ステップ 5 : テトラヒドロフラン (3 . 0 0 m L) 中の (3 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) (モルホリノ) メタノン (1 . 7 0 g、5 . 3 8 m m o l、1 . 0 0 当量) の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体 (1 0 M、1 . 0 8 m L、2 . 0 0 当量) を窒素雰囲気下、0 で滴加した。反応物を 6 0 で 4 時間攪拌した。反応物をメタノール (5 . 0 0 m L) を加えてクエンチし、溶媒を減圧下で除去して、4 - (3 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - メチル - 5 - ニトロベンジル) モルホリンを得た。

30

【 1 1 2 3 】

ステップ 6 : メタノール (5 . 0 0 m L) 及び水 (5 . 0 0 m L) 中の 4 - (3 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - メチル - 5 - ニトロベンジル) モルホリン (1 . 5 0 g、4 . 9 6 m m o l、1 . 0 0 当量)、鉄粉 (1 . 9 4 g、3 4 . 7 m m o l、7 . 0 0 当量)、及び塩化アンモニウム (1 . 8 6 g、3 4 . 7 m m o l、7 . 0 0 当量) の溶液を 8 0 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - メチル - 5 - (モルホリノメチル) アニリンを得た。

40

【 1 1 2 4 】

ステップ 7 : アセトニトリル (5 . 0 0 m L) 中の 3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - メチル - 5 - (モルホリノメチル) アニリン (5 0 0 m g、1 . 8 4 m m o l、1 . 0 0 当量) の溶液に、ピリジン (0 . 4 5 m L、5 . 5 1 m m o l、3 . 0 0 当量) 及びクロロギ酸フェニル (0 . 2 8 m L、2 . 2 0 m m o l、1 . 2 0 当量) を加えた。反応物を 2 5 で 2 時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル (8 0 . 0 m L) 及び水 (8 0 . 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル (3 × 5 0 . 0 m L) で抽出した。混

50

合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル(3-(ジフルオロメトキシ)-4-メチル-5-(モルホリノメチル)フェニル)カルバメートを得た。

【1125】

化合物26：変法ii)による一般手順Aを、ピロリジンを使用する化合物VIIIIからの調製に使用した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.99(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.65-7.58(m, 2H), 5.17(s, 2H), 5.12(dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51-4.41(m, 1H), 4.37-4.27(m, 1H), 3.31-3.25(m, 4H), 2.98-2.86(m, 1H), 2.60(br d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.43-2.32(m, 1H), 2.05-1.97(m, 1H), 1.86-1.76(m, 4H). MS(ESI) m/z 372.2 [M+H]⁺

【1126】

化合物27：変法ii)による一般手順Aを、3-メチルブタン-1-アミンを使用する化合物VIIIIからの調製に使用した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.99(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.66-7.55(m, 2H), 7.28(br t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.22-5.06(m, 3H), 4.52-4.42(m, 1H), 4.38-4.28(m, 1H), 3.06-2.98(m, 2H), 2.97-2.86(m, 1H), 2.64-2.57(m, 1H), 2.44-2.36(m, 1H), 2.06-1.97(m, 1H), 1.63-1.50(m, 1H), 1.30(q, J = 6.9 Hz, 2H), 0.86(d, J = 6.6 Hz, 6H). MS(ESI) m/z 388.2 [M+H]⁺

【1127】

化合物28：変法ii)による一般手順Aを、シクロヘキサンアミンを使用する化合物VIIIIからの調製に使用した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 11.00(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.61(s, 2H), 7.25(br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.18-5.08(m, 3H), 4.50-4.42(m, 1H), 4.37-4.29(m, 1H), 3.30-3.22(m, 1H), 2.98-2.86(m, 1H), 2.61(br dd, J = 2.1, 15.6 Hz, 1H), 2.44-2.34(m, 1H), 2.06-1.95(m, 1H), 1.76(br d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.71-1.61(m, 2H), 1.54(br d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.31-1.07(m, 5H). MS(ESI) m/z 400.2 [M+H]⁺

【1128】

化合物29：変法ii)による一般手順Aを、シクロペンタンアミンを使用する化合物VIIIIからの調製に使用した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.98(br s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.60(s, 2H), 7.31(br d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.19-5.07(m, 3H), 4.50-4.41(m, 1H), 4.37-4.28(m, 1H), 3.85-3.74(m, 1H), 2.98-2.85(m, 1H), 2.65-2.57(m, 1H), 2.43-2.34(m, 1H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.83-1.71(m, 2H), 1.65-1.54(m, 2H), 1.52-1.35(m, 4H). MS(ESI) m/z 386.1 [M+H]⁺

【1129】

化合物30：変法ii)による一般手順Aを、3-フェノキシピロリジンを使用する化合物VIIIIからの調製に使用した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 11.00(s, 1H), 7.77-7.68(m, 1H), 7.68-7.56(m, 2H), 7.37-7.20(m, 2H), 7.05-6.84(m, 3H), 5.30-5.08(m, 3H), 5.07-4.98(m, 1H), 4.54-4.40(m, 1H), 4.38-4.27(m, 1H), 3.72-3.57(m, 1H), 3.5

5 - 3 . 4 1 (m , 3 H) , 2 . 9 7 - 2 . 8 7 (m , 1 H) , 2 . 6 5 - 2 . 5 8 (m , 1 H) , 2 . 4 1 (b r d d , J = 4 . 5 , 1 2 . 8 H z , 1 H) , 2 . 1 9 - 1 . 9 9 (m , 3 H) . M S (E S I) m / z 4 6 4 . 1 [M + H] ⁺

【 1 1 3 0 】

ステップ 1 : ジクロロメタン (3 0 . 0 m L) 中の tert - ブチル 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (3 . 0 0 g 、 1 6 . 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 及びトリエチルアミン (5 . 5 8 m L 、 4 0 . 0 m m o l 、 2 . 5 0 当量) の溶液に、メタンスルホニルクロリド (1 . 7 4 m L 、 2 2 . 4 m m o l 、 1 . 4 0 当量) を 0 で滴加した。反応物を 2 5 で 2 時間攪拌した。混合物を、水 (1 5 0 m L) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 8 0 . 0 m L) 。混合有機層をブライン (6 0 . 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert - ブチル 3 - (((メチルスルホニル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た。

10

【 1 1 3 1 】

ステップ 2 : ジメチルホルムアミド (1 0 . 0 m L) 中の tert - ブチル 3 - ((メチルスルホニル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 0 0 g 、 3 . 7 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 及びフェノール (0 . 4 0 m L 、 4 . 5 2 m m o l 、 1 . 2 0 当量) の溶液に、炭酸セシウム (3 . 6 8 g 、 1 1 . 3 m m o l 、 3 . 0 0 当量) を一度に加えた。反応物を 8 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を、水 (5 0 . 0 m L) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 6 0 . 0 m L) 。混合有機層をブライン (2 0 . 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 5 / 1) 、次いで逆相分取 H P L C によって精製して、tert - ブチル 3 - フェノキシピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た。

20

【 1 1 3 2 】

ステップ 3 : 4 M 塩酸 / ジオキサン (4 . 0 0 m L) 中の tert - ブチル 3 - フェノキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (4 6 0 m g 、 1 . 7 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液を 2 5 で 1 時間攪拌し、濃縮して、3 - フェノキシピロリジンを得た。

【 1 1 3 3 】

化合物 3 1 : 変法 i) による一般手順 A を使用して、フェニル (3 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェニル) カルバメートを使用する化合物 V I I I からの調製に使用した。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 1 1 . 0 0 (b r s , 1 H) , 1 0 . 2 5 (s , 1 H) , 7 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 6 2 (m , 2 H) , 7 . 2 4 (t , J = 7 3 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 1 9 (m , 1 H) , 7 . 1 6 (s , 1 H) , 6 . 7 6 (t d , J = 2 . 2 , 9 . 7 H z , 1 H) , 5 . 3 0 (s , 2 H) , 5 . 1 3 (d d , J = 5 . 1 , 1 3 . 3 H z , 1 H) , 4 . 5 1 - 4 . 4 5 (m , 1 H) , 4 . 3 8 - 4 . 3 2 (m , 1 H) , 2 . 9 5 - 2 . 8 6 (m , 1 H) , 2 . 6 4 - 2 . 6 0 (m , 1 H) , 2 . 4 6 - 2 . 3 6 (m , 1 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 8 (m , 1 H) . M S (E S I) m / z 4 7 8 . 1 [M + H] ⁺

30

【 1 1 3 4 】

ステップ 1 : N - メチル - ピロリドン (1 0 . 0 m L) 中のメタノール (3 . 0 0 m L 、 7 4 . 1 m m o l 、 3 . 9 3 当量) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散液) (8 3 0 m g 、 2 0 . 7 m m o l 、 1 . 1 0 当量) を添加した。反応物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで 1 , 3 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - ベンゼン (3 . 0 0 g 、 1 8 . 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) を加えた。反応物を 2 5 でさらに 1 1 時間攪拌した。反応を 1 M 塩酸 (4 0 . 0 m L) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 3 0 . 0 m L) で抽出した。混合有機層をブライン (1 5 . 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 1 / 1) によって精製し、1 - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 - ニトロ - ベンゼンを得た。

40

【 1 1 3 5 】

50

ステップ2：ジクロロメタン（15.0 mL）中の1-フルオロ-3-メトキシ-5-ニトロ-ベンゼン（2.50 g、14.6 mmol、1.00当量）の溶液に、三臭化ホウ素（11.0 g、43.8 mmol、4.22 mL、3.00当量）を、-78 で加えた。反応物を-78 で1時間、次いで25 で11時間攪拌した。反応をメタノール（30.0 mL）でクエンチし、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5/1）によって精製し、3-フルオロ-5-ニトロ-フェノールを得た。

【1136】

ステップ3：ジメチルホルムアミド（10.0 mL）及び水（2.00 mL）中の3-フルオロ-5-ニトロ-フェノール（0.500 g、3.18 mmol、1.00当量）、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム（1.46 g、9.55 mmol、3.00当量）、及び炭酸カリウム（879 mg、6.37 mmol、2.00当量）の溶液を100 で12時間攪拌した。混合物を水（20.0 mL）に注いだ。水相を酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（30.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5/1）によって精製し、1-（ジフルオロメトキシ）3-フルオロ-5-ニトロベンゼンを得た。

10

【1137】

ステップ4：メタノール（6.00 mL）及び水（3.00 mL）中の1-（ジフルオロメトキシ）-3-フルオロ-5-ニトロベンゼン（700 mg、3.38 mmol、1.00当量）、第一鉄粉（566 mg、10.1 mmol、3.00当量）及び塩化アンモニウム（904 mg、16.9 mmol、5.00当量）の混合物を80 で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、3-（ジフルオロメトキシ）-5-フルオロアニリンを得た。

20

【1138】

ステップ5：アセトニトリル（20.0 mL）中の3-（ジフルオロメトキシ）-5-フルオロアニリン（300 mg、1.69 mmol、1.00当量）の溶液に、ピリジン（0.68 mL、8.42 mmol、4.97当量）及びクロロギ酸フェニル（0.25 mL、2.00 mmol、1.18当量）を0 で加えた。反応物を25 で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（3-（ジフルオロメトキシ）-5-フルオロフェニル）カルバメートを得た。

30

【1139】

化合物32：変法i)による一般手順Aを、フェニル（3-（ジフルオロメトキシ）-4-フルオロフェニル）カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.00 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.58 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.21 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.13 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 2.92 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 478.1 [M+H]⁺

40

【1140】

ステップ1：ジメチルホルムアミド（20.0 mL）及び水（3.00 mL）中の2-フルオロ-5-ニトロフェノール（500 mg、3.18 mmol、1.00当量）及び2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸メチル（2.43 g、15.9 mmol、5.00当量）の溶液に炭酸カリウム（880 mg、6.37 mmol、2.00当量）を加えた。反応物を100 で12時間攪拌した。水（50.0 mL）を加え、水層を酢酸エチル（3×20.0 mL）で抽出した。有機層を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エ

50

ーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 10/1) によって精製し、2-(ジフルオロメトキシ)-1-フルオロ-4-ニトロベンゼンを得た。

【1141】

ステップ2:メタノール(9.00 mL)及び水(3.00 mL)中の2-(ジフルオロメトキシ)-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(400 mg、1.93 mmol、1.00当量)の溶液に、塩化アンモニウム(516 mg、9.66 mmol、5.00当量)及び第一鉄粉(539 mg、9.66 mmol、5.00当量)を加えた。反応物を80 で2時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロアニリンを得た。

【1142】

ステップ3:アセトニトリル(2.00 mL)中の3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロアニリン(110 mg、621 μ mol、1.00当量)の溶液に、ピリジン(0.25 mL、3.11 mmol、5.00当量)及びクロロギ酸フェニル(0.08 mL、0.68 mmol、1.10当量)を0 で加えた。反応物を0 で0.5時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)カルバメートを得た。

【1143】

化合物33:変法i)による一般手順Aを、フェニル(3-エトキシ-4-メチルフェニル)カルバメートを使用する化合物VIIIからの調製に使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (br s, 1H), 9.68 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 3.95 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.40 (br dd, J = 4.5, 13.1 Hz, 1H), 2.07-2.05 (m, 3H), 2.01 (dt, J = 2.1, 6.2 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 452.2 [M+H]⁺

【1144】

ステップ1:ジメチルホルムアミド(10.0 mL)中の2-メチル-5-ニトロフェノール(1.00 g、6.53 mmol、1.00当量)及びヨードエタン(0.57 mL、7.18 mmol、1.10当量)の溶液に、炭酸カリウム(2.71 g、19.6 mmol、3.00当量)を窒素下で加えた。反応物を窒素雰囲気下、40 で2時間撹拌した。混合物を、水(20.0 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3 x 20 mL)で抽出した。混合有機層を集め、ブライン(10.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 10/1)によって精製し、2-エトキシ-1-メチル-4-ニトロベンゼンを得た。

【1145】

ステップ2:メタノール(10.0 mL)及び水(10.0 mL)中の2-エトキシ-1-メチル-4-ニトロベンゼン(0.900 g、4.97 mmol、1.00当量)の溶液に、鉄粉(1.39 g、24.8 mmol、5.00当量)及び塩化アンモニウム(1.33 g、24.8 mmol、5.00当量)を加えた。反応物を80 で2時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してスラリーを得た。スラリーを飽和重炭酸ナトリウム溶液(20.0 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3 x 20.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-エトキシ-4-メチルアニリンを得た。

【1146】

ステップ3:アセトニトリル(5.00 mL)中の3-エトキシ-4-メチルアニリン

10

20

30

40

50

(500 mg、3.31 mmol、1.00 当量)の溶液に、ピリジン(1.33 mL、16.5 mmol、5.00 当量)及びクロロギ酸フェニル(0.50 mL、3.97 mmol、1.20 当量)を0 で加えた。反応物を25 で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(3-エトキシ-4-メチルフェニル)カルバメートを得た。

【1147】

化合物34：変法i)による一般手順Aを、フェニル(4-メチル-3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメートを使用する化合物VIIからの調製に使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 10.26 (br s, 1H), 10.20 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.58 (br s, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 4H), 3.94 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.75 (br t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 3H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.43 (br dd, J = 8.7, 13.3 Hz, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 591.1 [M+H]⁺

【1148】

ステップ1：硫酸(20.0 mL)中の2-メチル-5-ニトロ-安息香酸(10.0 g、55.2 mmol、1.00 当量)の溶液に、N-ヨードスクシンイミド(14.9 g、66.3 mmol、1.20 当量)を加えた。反応物を60 で2時間攪拌した。混合物を氷水(200 mL)で希釈し、濾過した。濾過ケーキを水(100 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させて、3-ヨード-2-メチル-5-ニトロ-安息香酸を得た。

【1149】

ステップ2：水(3.00 mL)及びジメチルスルホキシド(3.00 mL)中の3-ヨード-2-メチル-5-ニトロ-安息香酸(5.00 g、16.3 mmol、1.00 当量)、ヨウ化銅(310 mg、1.63 mmol、0.10 当量)、及びキノリン-8-オール(563 μL、3.26 mmol、0.20 当量)の溶液に水酸化カリウムの溶液(3.65 g、65.1 mmol、4.00 当量)を加えた。反応物を100 で12時間攪拌した。混合物を、水(50.0 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(2 × 50.0 mL)。混合有機層を水(50.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-ヒドロキシ-2-メチル-5-ニトロ-安息香酸を得た。

【1150】

ステップ3：ジクロロメタン(100 mL)中の3-ヒドロキシ-2-メチル-5-ニトロ-安息香酸(3.20 g、16.2 mmol、1.00 当量)及びモルホリン(1.71 mL、19.5 mmol、1.20 当量)の溶液に、トリエチルアミン(2.26 mL、16.2 mmol、1.00 当量)及びO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸(7.41 g、19.5 mmol、1.20 当量)を20 で加えた。反応物を20 で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水(100 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(100 mL)。有機層を水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 1/1 ~ 0/1)によって精製し、(3-ヒドロキシ-2-メチル-5-ニトロ-フェニル)-モルホリノ-メタノンを得た。

【1151】

ステップ4：トルエン(130 mL)中の(3-ヒドロキシ-2-メチル-5-ニトロ-フェニル)-モルホリノ-メタノン(1.30 g、4.88 mmol、1.00 当量)、トリフルオロメタンスルホン酸銀(6.27 g、24.4 mmol、5.00 当量)、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オク

タンビス(テトラフルオロボレート)(3.46 g、9.77 mmol、2.00当量)、N-フルオロベンゼンスルホンイミド(3.08 g、9.77 mmol、2.00当量)及びフッ化セシウム(4.45 g、29.3 mmol、1.08 mL、6.00当量)の溶液に、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(3.47 g、24.4 mmol、5.00当量)及び2-フルオロピリジン(2.10 mL、24.4 mmol、5.00当量)を窒素下で加えた。反応混合物を、窒素下、20℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水(100 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(100 mL)。有機層を水(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0~2/1)によって精製し、(2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(モルホリノ)メタノンを得た。

10

【1152】

ステップ5:テトラヒドロフラン(15.0 mL)中の(2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-モルホリノ-メタノン(900 mg、2.69 mmol、1.00当量)の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体(10.0 M、539 µL、2.00当量)を0℃で加えた。反応物を60℃で30分間攪拌した。混合物をメタノール(2.00 mL)でクエンチし、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取HPLCにより精製して、4-(2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)モルホリンを得た。

20

【1153】

ステップ6:メタノール(5.00 mL)及び水(5.00 mL)中の4-(2-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)モルホリン(400 mg、1.25 mmol、1.00当量)の溶液に鉄粉(488 mg、8.74 mmol、7.00当量)及び塩化アンモニウム(468 mg、8.74 mmol、7.00当量)を加えた。反応物を80℃で2時間攪拌した。混合物を飽和炭酸ナトリウム(1.00 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×10.0 mL)で抽出した。混合有機層を水(5.00 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮させて残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=3/1~1/1)で精製し、4-メチル-3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメトキシ)アニリンを得た。

30

【1154】

ステップ7:アセトン(1.00 mL)中の4-メチル-3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメトキシ)アニリン(100 mg、344 µmol、1.00当量)及び炭酸カリウム(57.1 mg、413 µmol、1.20当量)の溶液にクロロギ酸フェニル(47 µL、379 µmol、1.10当量)を25℃で加えた。反応物を25℃で1時間攪拌した。混合物を、水(6.00 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(10.0 mL)。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、フェニル(4-メチル-3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメートを得た。

40

【1155】

化合物35:変法ii)による一般手順Aを、1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-アミンを使用する化合物VII Iからの調製に使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00(s, 1H), 8.35-8.27(m, 1H), 8.09(dd, J=1.4, 4.9 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.61(s, 2H), 7.53-7.47(m, 1H), 7.36(br d, J=7.5 Hz, 1H), 6.83(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59(dd, J=5.0, 6.8 Hz, 1H), 5.17-5.08(m, 3H), 4.50-4.43(m, 1H), 4.37-4.30(m, 1H), 4.20(br d, J=13.1 Hz, 2H), 3.58(br s, 1H), 2.92(br s, 3H), 2.63-2.58(m, 1

50

H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.80 (br d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H). MS (ESI) m/z 478.2 [M + H]⁺

【1156】

ステップ1: ジメチルアセトアミド (20.0 mL) 中の 2-フルオロピリジン (1.79 mL、20.8 mmol、1.00 当量)、tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート (5.00 g、25.0 mmol、1.20 当量) 及び炭酸カリウム (5.75 g、41.6 mmol、2.00 当量) の溶液を 120 で 12 時間攪拌した。混合物を、水 (20.0 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (10.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 3 / 1) によって精製し、tert-ブチル (1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメートを得た。

10

【1157】

ステップ2: 酢酸エチル (24.0 mL) 中の tert-ブチル (1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート (1.27 g、4.58 mmol、1.00 当量) 及び塩酸 / 酢酸エチル (8.00 mL) の溶液を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法で精製し、濾過して、1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-アミンを得た。

【1158】

化合物 36: 変法 ii) による一般手順 A を、1-フェニルピペラジンを使用する化合物 V I I I から調製するために、使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.55 (br s, 4H), 3.17 - 3.09 (m, 4H), 2.92 (ddd, J = 5.4, 13.7, 17.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 463.2 [M + H]⁺

20

30

【1159】

化合物 37: 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (3-メトキシ-4-メチルフェニル)カルバメートを使用する化合物 V I I I からの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (br s, 1H), 9.71 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.16 - 5.10 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (br s, 1H). MS (ESI) m/z 438.1 [M + H]⁺

40

【1160】

アセトニトリル (5.00 mL) 中の 3-メトキシ-4-メチルアニリン (500 mg、3.64 mmol、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (1.47 mL、18.2 mmol、5.00 当量) 及びクロロギ酸フェニル (0.91 mL、7.29 mmol、2.00 当量) を 0 で加えた。反応物を 0 で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取 HPLC により精製した。所望の画分を収集し、減圧下で濃縮して濃縮溶液を得た。溶液を水 / 酢酸エチル (40.0 mL / 80.0 mL) で希釈した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、標準的な方法により濃縮して、フェニル (3-メトキシ-4-メチルフェニル)カルバメートを得た。

50

【1161】

化合物38：変法i)による一般手順Aを、フェニル(4-クロロ-2-メトキシフェニル)カルバメートを使用する化合物VII Iからの調製に使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.08 - 10.95 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 3H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.41 (br dd, J = 4.4, 12.9 Hz, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 458.1 [M+H]⁺ 10

【1162】

アセトニトリル(5.00 mL)中の4-クロロ-2-メトキシアニリン(1.00 g、6.35 mmol、1.00当量)の溶液に、ピリジン(2.57 mL、31.8 mmol、5.01当量)及びクロロギ酸フェニル(0.88 mL、7.03 mmol、1.11当量)を0 で加えた。反応物を0 で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(4-クロロ-2-メトキシフェニル)カルバメートを得た。

【1163】

化合物39：変法i)による一般手順Aを、フェニル(4-シクロプロピルフェニル)カルバメートを使用する化合物VII Iからの調製に使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (s, 1H), 9.68 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.34 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 0.92 - 0.84 (m, 2H), 0.62 - 0.55 (m, 2H). MS (ESI) m/z 434.3 [M+H]⁺ 20

【1164】

アセトニトリル(5.00 mL)中の4-シクロプロピルアニリン(500 mg、3.75 mmol、1.00当量)の溶液に、ピリジン(0.91 mL、11.3 mmol、3.00当量)及びクロロギ酸フェニル(0.56 mL、4.50 mmol、1.20当量)を加えた。反応物を25 で2時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(50.0 mL)及び水(50.0 mL)で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(3 × 100 mL)で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル(4-シクロプロピルフェニル)カルバメートを得た。

【1165】

化合物40：変法i)による一般手順Aを、フェニル(3-クロロ-5-(1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)カルバメートを使用する化合物VII Iからの調製に使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.67 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 3.85 (br dd, J = 4.7, 7.0 Hz, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.74 - 2.68 (m, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.58 (br s, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.53 (br d 40 50

d, J = 6.3, 12.5 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 541.2 [M + H]⁺
【1166】

ステップ1: ジクロロメタン (30.0 mL) 中の tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (3.00 g、14.9 mmol、1.00 当量) 及びトリエチルアミン (3.77 mL、37.3 mmol、5.19 mL、2.50 当量) の溶液に、0 で、窒素雰囲気下で塩化メチルスルファモイル (1.50 mL、19.4 mmol、1.30 当量) を滴加した。反応物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル (100 mL) 及び水 (150 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 3-((メチルスルホニル) オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。

10

【1167】

ステップ2: ジメチルホルムアミド (30.0 mL) 中の tert-ブチル 3-((メチルスルホニル) オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (3.00 g、10.8 mmol、1.00 当量) の溶液に、3-クロロ-5-ニトロフェノール (2.05 g、11.8 mmol、1.10 当量) 及び炭酸セシウム (10.5 g、32.2 mmol、3.00 当量) を加えた。反応物を 80 で 12 時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル (100 mL) 及び水 (100 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (3 × 80.0 mL) で抽出した。有機層を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 3/1) によって精製し、tert-ブチル 3-((3-クロロ-5-ニトロフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。

20

【1168】

ステップ3: 酢酸エチル (5.00 mL) 中の tert-ブチル 3-((3-クロロ-5-ニトロフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.10 g、3.08 mmol、1.00 当量) の溶液に酢酸エチル (4 M、10 mL) 中の塩酸を加えた。反応物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、3-((3-クロロ-5-ニトロフェノキシ)メチル)ピロリジンを得た。

【1169】

ステップ4: 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (10.0 mL) 中の 3-((3-クロロ-5-ニトロフェノキシ)メチル)ピロリジン (1.50 g、5.84 mmol、1.00 当量) の溶液に、パラホルムアルデヒド (0.80 mL、29.2 mmol、5.00 当量) を加えた。反応物を 60 で 0.5 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (442 mg、11.7 mmol、2.00 当量) を分けて加え、反応物を 60 で 1 時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム溶液 (10.0 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取 HPLC により精製して、3-((3-クロロ-5-ニトロフェノキシ)メチル) - 1-メチルピロリジンを得た。

30

【1170】

ステップ5: メタノール (6.00 mL) 及び水 (6.00 mL) 中の 3-((3-クロロ-5-ニトロフェノキシ)メチル) - 1-メチルピロリジン (1.20 g、4.43 mmol、1.00 当量) の溶液に、塩化アンモニウム (1.66 g、31.0 mmol、7.00 当量) 及び鉄粉 (1.73 g、31.0 mmol、7.00 当量) を加えた。反応物を 80 で 2 時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、3-クロロ-5-((1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)アニリンを得た。

40

【1171】

ステップ6: アセトニトリル (5.00 mL) 中のクロロギ酸フェニル (0.28 mL、2.24 mmol、1.20 当量) の溶液に、ピロリジン (0.45 mL、5.61 mmol、3.00 当量) 及び 3-クロロ-5-((1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)アニリン (450 mg、1.87 mmol、1.00 当量) を加えた。反応物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、

50

フェニル(3-クロロ-5-(1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)カルバメートを得た。

【1172】

化合物41：変法i)による一般手順Aを、フェニル(3-フルオロ-4-メチル-5-(モルホリノメチル)フェニル)カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99(s, 1H), 10.90(br s, 1H), 10.12(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.71-7.61(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.36(br d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 5.11(dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51-4.43(m, 1H), 4.38-4.29(m, 3H), 3.90-3.81(m, 4H), 3.34-3.14(m, 4H), 2.97-2.86(m, 1H), 2.60(br d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.46-2.36(m, 1H), 2.29(d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.09-1.94(m, 1H)。MS(ESI)m/z 525.3[M+H]⁺

10

【1173】

ステップ1：硫酸(100 mL)中の3-フルオロ-2-メチル安息香酸(10.0 g、64.9 mmol、1.00当量)の溶液に、硝酸カリウム(7.22 g、71.4 mmol、1.10当量)を0 で分けて加えた。反応物を0 で1時間攪拌した。混合物を水(100 mL)に注ぎ、得られた沈殿物を濾過して収集した。濾過ケーキを真空下で乾燥し、次いで水(100 mL)に加え、酢酸エチル(3×80.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(60.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-フルオロ-2-メチル-5-ニトロ安息香酸を得た。

20

【1174】

ステップ2：テトラヒドロフラン(100 mL)中の3-フルオロ-2-メチル-5-ニトロ安息香酸(11.0 g、55.2 mmol、1.00当量)の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体(10 M、11.0 mL、2.00当量)を0 で加えた。反応物を25 で12時間攪拌した。混合物をメタノール(200 mL)に注ぎ、減圧下で濃縮し、残渣を得た。水(150 mL)を加え、15%水酸化ナトリウム溶液を加えてpHをpH = 10に調整した。水層を酢酸エチルで(3×80.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(50.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 4/1)によって精製し、(3-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)メタノールを得た。

30

【1175】

ステップ3：ジクロロメタン(10.0 mL)中の(3-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)メタノール(870 mg、4.70 mmol、1.00当量)の溶液に塩化チオニル(1.70 mL、23.5 mmol、5.00当量)を0 で滴加した。反応物を25 で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、1-(クロロメチル)-3-フルオロ-2-メチル-5-ニトロベンゼンを得た。

【1176】

ステップ4：アセトニトリル(10.0 mL)中の1-(クロロメチル)-3-フルオロ-2-メチル-5-ニトロベンゼン(950 mg、4.67 mmol、1.00当量)及びトリエチルアミン(1.62 mL、11.7 mmol、2.50当量)の溶液にモルホリン(0.51 mL、5.83 mmol、1.25当量)を加えた。反応物を25 で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。反応混合物を、水(80.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×60.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(40.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 4/1)で精製し、4-(3-フルオロ-2-メチル-5-ニトロベンジル)モルホリンを得た。

40

【1177】

50

ステップ5：メタノール（8.00 mL）及び水（2.00 mL）中の4-（3-フルオロ-2-メチル-5-ニトロベンジル）モルホリン（1.00 g、3.93 mmol、1.00当量）及び塩化アンモニウム（1.05 g、19.7 mmol、5.00当量）の溶液に、鉄粉（1.10 g、19.7 mmol、5.00当量）を分けて加えた。反応物を80℃で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を水（80.0 mL）で希釈し、酢酸エチルで抽出した（3×60.0 mL）。混合有機層をブライン（40.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-フルオロ-4-メチル-5-（モルホリノメチル）アニリンを得た。

【1178】

ステップ6：アセトニトリル（5.00 mL）中の3-フルオロ-4-メチル-5-（モルホリノメチル）アニリン（300 mg、1.34 mmol、1.00当量）及びピリジン（0.54 mL、6.69 mmol、5.00当量）の溶液にクロロギ酸フェニル（0.20 mL、1.61 mmol、1.20当量）を0℃で滴加した。反応物を25℃で12時間撹拌した。混合物を、水（50.0 mL）で希釈し、酢酸エチルで抽出した（3×40.0 mL）。混合有機層をブライン（30.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル（3-フルオロ-4-メチル-5-（モルホリノメチル）フェニル）カルバメートを得た。

10

【1179】

化合物42：変法i)による一般手順Aを、フェニル（6-フェニルピリジン-3-イル）カルバメートを使用する化合物VII Iから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 10.99 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.41 (br dd, J = 4.4, 12.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 471.2 [M + H]⁺

20

【1180】

アセトニトリル（5.00 mL）中の6-フェニルピリジン-3-アミン（300 mg、1.76 mmol、1.00当量）及びピリジン（0.71 mL、8.81 mmol、5.00当量）の溶液に、クロロギ酸フェニル（0.26 mL、2.12 mmol、1.20当量）を0℃で分けて加えた。反応物を25℃で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（6-フェニルピリジン-3-イル）カルバメートを得た。

30

【1181】

化合物43：変法i)による一般手順Aを、フェニル（6-（tert-ブチル）ピリジン-3-イル）カルバメートを使用する化合物VII Iから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.01 (s, 1H), 10.80 - 10.56 (m, 1H), 8.91 - 8.80 (m, 1H), 8.29 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 9H). MS (ESI) m/z 451.2 [M + H]⁺

40

【1182】

アセトニトリル（5.00 mL）中の6-（tert-ブチル）ピリジン-3-アミン（150 mg、1.00 mmol、1.00当量）及びピリジン（0.40 mL、5.0

50

0 mmol、5.00当量)の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.15 mL、1.20 mmol、1.20当量)を加えた。反応物を25で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(6-(tert-ブチル)ピロリジン-3-イル)カルバメートを得た。

【1183】

化合物44:

ステップ1:ジメチルホルムアミド(10.0 mL)中の3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノール(260 mg、1.39 mmol、1.00当量)、tert-ブチル3-(メチルスルホニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(441 mg、1.66 mmol、1.20当量)及び炭酸カリウム(575 mg、4.16 mmol、3.00当量)の溶液を80で4時間攪拌した。混合物を、水(20.0 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(10.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0~5/1)によって精製し、tert-ブチル3-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。

10

【1184】

ステップ2:メタノール(10.0 mL)中のtert-ブチル3-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(430 mg、1.21 mmol、1.00当量)、鉄粉(337 mg、6.03 mmol、5.00当量)及び塩化アンモニウム(322 g、6.03 mmol、5.00当量)の混合物に、25で水(10.0 mL)を加えた。反応物を80で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、飽和重炭酸ナトリウム(20.0 mL)に加え、酢酸エチル(3×20.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル3-(5-アミノ-3-クロロ-2-メチルフェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。

20

【1185】

ステップ3:アセトニトリル(5.00 mL)中のtert-ブチル3-(5-アミノ-3-クロロ-2-メチルフェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(170 mg、520 μmol、1.00当量)及びピロリジン(0.21 mL、2.60 mmol、5.00当量)の溶液にクロロギ酸フェニル(78.0 μL、623 μmol、1.20当量)を0で分けて加えた。反応物を25で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを逆相分取HPLCによって精製し、tert-ブチル3-(3-クロロ-2-メチル-5-(フェノキシカルボニル)アミノ)フェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。

30

【1186】

ステップ4:ジメチルホルムアミド(3.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII(100 mg、365 μmol、1.00当量)及びtert-ブチル3-(3-クロロ-2-メチル-5-(フェノキシカルボニル)アミノ)フェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(179 mg、401 μmol、1.10当量)の溶液に水素化ナトリウム(鉱油中60%分散)(30.0 mg、750 μmol、2.06当量)を0で分けて加えた。反応物を25で1時間攪拌した。反応を塩酸(1M、0.50 mL)でクエンチし、溶媒を減圧下で除去して残渣を得た。残渣を逆相分取HPLCによって精製し、tert-ブチル3-(3-クロロ-5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-メチルフェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。

40

【1187】

ステップ5:酢酸エチル(10.0 mL)中のtert-ブチル3-(3-クロロ-5

50

- ((((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 2 - メチルフェノキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (120 mg、191 μ mol、1.00 当量) の溶液に塩酸 / 酢酸エチル (4 M、4.62 mL、96.5 当量) を加えた。反応物を 25 で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮して残渣を得、標準的な方法により精製して化合物 44 (塩酸塩) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.99 (s、1H)、9.95 (br s、1H)、9.54 (br s、1H)、9.49 - 9.38 (m、1H)、7.79 (s、1H)、7.70 - 7.62 (m、2H)、7.25 - 7.11 (m、2H)、5.28 (s、2H)、5.12 (dd、J = 5.1、13.2 Hz、1H)、5.02 (br s、1H)、4.52 - 4.44 (m、1H)、4.38 - 4.31 (m、1H)、3.51 - 3.43 (m、2H)、3.37 - 3.31 (m、2H)、3.27 (br dd、J = 6.9、9.9 Hz、1H)、2.97 - 2.85 (m、1H)、2.60 (br d、J = 16.9 Hz、1H)、2.40 (br dd、J = 4.5、13.1 Hz、1H)、2.23 - 2.16 (m、1H)、2.14 (s、3H)、2.06 - 1.95 (m、1H)。MS (ESI) m / z 527.2 [M + H]⁺

10

【 1188 】

化合物 45：変法 i) による一般手順 A を、フェニル (3 - クロロ - 5 - エチル - 4 - メチルフェニル) カルバメートを使用する化合物 VII I から調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.99 (s、1H)、9.85 (s、1H)、7.79 (s、1H)、7.70 - 7.61 (m、2H)、7.46 (s、1H)、7.22 (d、J = 1.9 Hz、1H)、5.27 (s、2H)、5.12 (dd、J = 5.1、13.3 Hz、1H)、4.50 - 4.44 (m、1H)、4.37 - 4.31 (m、1H)、2.99 - 2.86 (m、1H)、2.65 - 2.61 (m、1H)、2.60 - 2.56 (m、2H)、2.46 - 2.36 (m、1H)、2.22 (s、3H)、2.06 - 1.98 (m、1H)、1.11 (t、J = 7.5 Hz、3H)。MS (ESI) m / z 470.2 [M + H]⁺

20

【 1189 】

ステップ 1：硫酸 (5.00 mL、純度 98%) 中の 2 - クロロ - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン (0.60 mL、2.91 mmol、1.00 当量) の溶液に、N - ヨードスクシンイミド (787 mg、3.50 mmol、1.20 当量) を分けて加えた。反応物を 60 で 1 時間撹拌した。混合物を炭酸ナトリウム (10%、100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (50.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 10 / 1) によって精製し、1 - クロロ - 3 - ヨード - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゼンを得た。

30

【 1190 】

ステップ 2：トルエン (15.0 mL) 中の 1 - クロロ - 3 - ヨード - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゼン (760 mg、2.55 mmol、1.00 当量) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.34 mL、7.66 mmol、3.00 当量)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (187 mg、256 μ mol、0.10 当量)、及びビニルトリフルオロボレートカリウム (685 mg、5.11 mmol、2.00 当量) を窒素下で分けて加えた。反応物を 110 で 12 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 10 / 1) によって精製し、1 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - ビニルベンゼンを得た。

40

【 1191 】

ステップ 3：テトラヒドロフラン (6.00 mL) 及び酢酸エチル (6.00 mL) 中の 1 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - ビニルベンゼン (370 mg、1.87 mmol、1.00 当量) の溶液に、塩化亜鉛 (12.7 μ L、271 μ mol、0.14

50

0当量)及び活性炭上のパラジウム(10%) (約55%の水で湿らせた) (50.0 mg)をH₂(15Psi)下で分けて加えた。反応物を25で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20/1~5/1)によって精製し、3-クロロ-5-エチル-4-メチルアニリンを得た。

【1192】

ステップ4:アセトニトリル(8.00mL)中の3-クロロ-5-エチル-4-メチルアニリン(125mg、737μmol、1.00当量)の溶液に、ピリジン(0.30mL、3.72mmol、5.04当量)及びクロロギ酸フェニル(0.11mL、886μmol、1.20当量)を0で分けて加えた。反応物を25で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(3-クロロ-5-エチル-4-メチルフェニル)カルバメートを得た。

【1193】

化合物46:変法i)による一般手順Aを、フェニル(3-クロロ-5-(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)フェニル)カルバメートを使用する化合物VIIIIからの調製に使用した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.99(s, 1H), 9.99(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.70-7.62(m, 2H), 7.15(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.60(s, 1H), 5.28(s, 2H), 5.12(dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.82(br d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.50-4.44(m, 1H), 4.37-4.31(m, 1H), 2.97-2.88(m, 2H), 2.77(br d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.72(br d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.62(br d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.58(br s, 2H), 2.29(s, 3H), 2.04-1.98(m, 1H), 1.80-1.71(m, 1H). MS(ESI) m/z 527.2 [M+H]⁺

【1194】

ステップ1:酢酸エチル(10.0mL)中のtert-ブチル3-(3-クロロ-5-ニトロ-フェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(2.00g、5.83mmol、1.00当量)の溶液に、酢酸エチル(4M、20.0mL、13.7当量)中の塩酸を加えた。反応物を25で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、3-(3-クロロ-5-ニトロフェノキシ)ピロリジンを得た。

【1195】

ステップ2:メタノール(6.00mL)中の3-(3-クロロ-5-ニトロフェノキシ)ピロリジン(1.00g、4.12mmol、1.00当量)の溶液に、純度37%のパラホルムアルデヒド(6.00mL、80.6mmol、19.60当量)、酢酸(0.23mL、4.11mmol、1.00当量)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.29g、20.6mmol、5.00当量)を分けて加えた。反応物を25で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を最初にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=3/1~0/1)によって精製し、次に逆相分取HPLCによって精製して、3-(3-クロロ-5-ニトロフェノキシ)-1-メチルピロリジンを得た。

【1196】

ステップ3:メタノール(15.0mL)及び水(8.00mL)中の3-(3-クロロ-5-ニトロフェノキシ)-1-メチルピロリジン(460mg、1.79mmol、1.00当量)の溶液に鉄粉(300mg、5.37mmol、3.00当量)及び塩化アンモニウム(479mg、8.95mmol、5.00当量)を分けて加えた。反応物を80で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを水(50.0mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20.0mL)で抽出した。混合有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-クロロ-5-(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)アニリンを得た。

10

20

30

40

50

【1197】

ステップ4：アセトニトリル（5.00 mL）中の3-クロロ-5-（（1-メチルピロリジン-3-イル）オキシ）アニリン（290 mg、1.28 mmol、1.00当量）の溶液にピリジン（0.52 mL、6.39 mmol、5.00当量）及びクロロギ酸フェニル（0.19 mL、1.54 mmol、1.20当量）を分けて加えた。反応物を25℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（3-クロロ-5-（（1-メチルピロリジン-3-イル）オキシ）フェニル）カルバメートを得た。

【1198】

化合物47：変法i)による一般手順Aを、（4-（tert-ブチル）フェニル）カルバメートを使用する化合物VIIIIからの調製に使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 10.99 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.38 (br d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.16 - 5.08 (m, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.63 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.24 (s, 9H). MS (ESI) m/z 450.2 [M+H]⁺

10

【1199】

アセトニトリル（5.00 mL）中のフェニルカルバメート（0.63 mL、5.03 mmol、1.50当量）及びピリジン（0.81 mL、10.1 mmol、3.00当量）の溶液に、4-（tert-ブチル）アニリン（0.53 mL、3.35 mmol、1.00当量）を加えた。反応物を25℃で12時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル（50.0 mL）及び水（50.0 mL）で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル（3×50.0 mL）で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル（4-（tert-ブチル）フェニル）カルバメートを得た。

20

【1200】

化合物48：変法i)による一般手順Aを、フェニル（3-クロロ-4-メチル-5-（2-モルホリノエトキシ）フェニル）カルバメートを使用する化合物VIIIIからの調製に使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.00 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.14 (br d, J = 19.5 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.03 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.58 - 3.55 (m, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (br d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.47 (br d, J = 4.6 Hz, 4H), 2.35 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 571.2 [M+H]⁺

30

40

【1201】

ステップ1：硫酸（100 mL）中の2-クロロ-1-メチル-4-ニトロベンゼン（12.1 mL、58.3 mmol、1.00当量）及びN-ヨードスクシンイミド（14.4 g、64.1 mmol、1.10当量）の溶液を60℃で2時間攪拌した。反応を氷水（200 mL）を加えてクエンチした。水層を酢酸エチル（3×50.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 1/0）によって精製し、1-クロロ-3-ヨード-2-メチル-5-ニトロベンゼンを得た。

【1202】

50

ステップ2：ジオキササン（80.0 mL）及び水（16.0 mL）中の1-クロロ-3-ヨード-2-メチル-5-ニトロベンゼン（7.80 g、26.2 mmol、1.00当量）、水酸化カリウム（4.41 g、78.7 mmol、3.00当量）、トリス（ジベンジリデンエチルアセテートセトン）ジパラジウム（0）（1.20 g、1.31 mmol、0.05当量）及び2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル（557 mg、1.31 mmol、0.05当量）の溶液を窒素雰囲気下、80 で12時間撹拌した。混合物をpH約4まで酸性化し、減圧下で濃縮して残渣を得た。ブライン（200 mL）を加え、水層を、酢酸エチル（3×50.0 mL）で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1/0~17/3）によって精製し、3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノールを得た。

10

【1203】

ステップ3：ジメチルホルムアミド（5.00 mL）中の3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノール（500 mg、2.67 mmol、1.00当量）、4-(2-クロロエチル)モルホリン（479 mg、3.20 mmol、1.20当量）、炭酸カリウム（553 mg、4.00 mmol、1.50当量）及びヨウ化カリウム（133 mg、0.80 mmol、0.30当量）の懸濁液を80 で1時間撹拌した。混合物を、ブライン（50.0 mL）に注ぎ、酢酸エチル（3×15.0 mL）で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(2-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ)エチル)モルホリンを得た。

20

【1204】

ステップ4：メタノール（5.00 mL）及び水（1.00 mL）中の4-(2-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ)エチル)モルホリン（570 mg、1.90 mmol、1.00当量）の溶液に鉄粉（529 mg、9.48 mmol、5.00当量）及び塩化アンモニウム（507 mg、9.48 mmol、5.00当量）を加えた。反応混合物を、窒素下、80 で12時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をブライン（5.00 mL）及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（5.00 mL）で処理した。水層を酢酸エチル（3×10.0 mL）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-クロロ-4-メチル-5-(2-モルホリノエトキシ)アニリンを得た。

30

【1205】

ステップ5：アセトニトリル（10.0 mL）中の3-クロロ-4-メチル-5-(2-モルホリノエトキシ)アニリン（300 mg、1.11 mmol、1.00当量）の溶液にピリジン（0.45 mL、5.54 mmol、5.00当量）及びクロロギ酸フェニル（0.17 mL、1.33 mmol、1.20当量）を0 で加えた。反応物を25 で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（3-クロロ-4-メチル-5-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)カルバメートを得た。

40

【1206】

化合物49：変法i)による一般手順Aを、フェニル（6-エチル-5-メチルピリジン-3-イル)カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）= 11.11-10.94 (m, 1H), 10.81-10.66 (m, 1H), 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74-7.59 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.19-5.02 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 3H), 2.61 (br d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 437.1 [M+H]⁺

50

【1207】

ステップ1：ジオキサン（20.0 mL）中の2-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン（2.00 g、11.6 mmol、1.00当量）、エチルボロン酸（2.14 g、29.0 mmol、2.50当量）及び炭酸カリウム（4.81 g、34.8 mmol、3.00当量）の溶液にテトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム（0）（1.34 g、1.16 mmol、0.100当量）を20 で加えた。反応物を、窒素下、110 で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 20/1）によって精製し、2-エチル-3-メチル-5-ニトロピリジンを得た。

【1208】

ステップ2：メタノール（8.00 mL）及び水（4.00 mL）中の2-エチル-3-メチル-5-ニトロピリジン（800 mg、4.81 mmol、1.00当量）、鉄粉（806 mg、14.4 mmol、3.00当量）、及び塩化アンモニウム（1.29 g、24.0 mmol、5.00当量）を80 で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水（100 mL）に加え、溶液を10分間攪拌し、次いで酢酸エチル（3 × 50.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して6-エチル-5-メチルピリジン-3-アミンを得た。

【1209】

ステップ3：アセトニトリル（5.00 mL）中の6-エチル-5-メチル-ピリジン-3-アミン（300 mg、2.20 mmol、1当量）及びピリジン（0.89 mL、11.0 mmol、5.00当量）の溶液に、クロロギ酸フェニル（0.41 mL、3.30 mmol、1.50当量）を加えた。反応物を25 で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水（80.0 mL）に加え、溶液を10分間攪拌し、次いで酢酸エチル（3 × 40.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（80.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル（6-エチル-5-メチルピリジン-3-イル）カルバメートを得た。

【1210】

化合物50：変法i）による一般手順Aを、フェニル（4-（ピリジン-2-イル）フェニル）カルバメートを使用する化合物VII Iから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.00（s, 1H）, 10.01（s, 1H）, 8.62（d, J = 4.1 Hz, 1H）, 8.29（s, 1H）, 8.03（d, J = 8.8 Hz, 2H）, 7.93 - 7.88（m, 1H）, 7.87 - 7.79（m, 2H）, 7.73 - 7.69（m, 1H）, 7.67 - 7.63（m, 1H）, 7.60（d, J = 8.6 Hz, 2H）, 7.29（dd, J = 5.3, 6.7 Hz, 1H）, 5.30（s, 2H）, 5.13（dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H）, 4.53 - 4.44（m, 1H）, 4.41 - 4.30（m, 1H）, 2.96 - 2.86（m, 1H）, 2.65 - 2.58（m, 1H）, 2.41（dq, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H）, 2.06 - 1.99（m, 1H）。MS（ESI）m/z 471.2 [M + H]⁺

【1211】

ステップ1：エタノール（35.0 mL）中の（4-ニトロフェニル）ボロン酸（1.41 g、8.44 mmol、1.00当量）及び2-プロモピリジン（1.20 mL、12.7 mmol、1.50当量）の溶液に、炭酸カリウム（2.33 g、16.9 mmol、2.00当量）及びテトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム（0）（1.95 g、1.69 mmol、0.20当量）を一度に加えた。反応物を、窒素下、90 で12時間攪拌した。混合物を、水（30.0 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 × 30 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（2 × 10.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

10

20

30

40

50

フィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～2／1）によって精製し、2-（4-ニトロフェニル）ピリジンを得た。

【1212】

ステップ2：メタノール（6.00 mL）及び水（3.00 mL）中の2-（4-ニトロフェニル）ピリジン（600 mg、3.00 mmol、1.00 当量）の溶液に、第一鉄粉（502 mg、8.99 mmol、3.00 当量）及び塩化アンモニウム（802 mg、15.0 mmol、5.00 当量）を加えた。反応物を80 で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水（30.0 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（2×10.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-（2-ピリ

10

【1213】

ステップ3：アセトニトリル（3.00 mL）中の4-（ピリジン-2-イル）アニリン（200 mg、1.18 mmol、1.00 当量）及びピリジン（0.28 mL、3.53 mmol、3.00 当量）の溶液に、クロロギ酸フェニル（0.22 mL、1.76 mmol、1.50 当量）を0 で滴加した。反応物を25 で12時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（4-（ピリジン-2-イル）フェニル）カルバメートを得た。

【1214】

化合物51：変法i）による一般手順Aを、フェニル（5-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル）カルバメートを使用する化合物VII Iから調製するために使用した。

20

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz、DMSO- d_6 ） = 10.99 (s, 1H), 10.70 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.50 - 2.49 (m, 3H), 2.40 (dq, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H). MS (ESI) m/z 439.1 [M+H]⁺

【1215】

30

ステップ1：ジオキサソ（30.0 mL）中の2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン（3.00 g、15.9 mmol、1.00 当量）、メチルボロン酸（1.90 g、31.8 mmol、2.00 当量）及び炭酸カリウム（6.60 g、47.7 mmol、3.00 当量）の溶液にテトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム（0）（1.84 g、1.59 mmol、0.10 当量）を25 で加えた。反応混合物を、窒素下、110 で12時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～30／1）によって精製し、3-メトキシ-2-メチル-5-ニトロピリジンを得た。

【1216】

ステップ2：メタノール（4.00 mL）及び水（2.00 mL）中の3-メトキシ-2-メチル-5-ニトロピリジン（500 mg、2.97 mmol、1.00 当量）、鉄粉（498 mg、8.92 mmol、3.00 当量）、及び塩化アンモニウム（795 mg、14.9 mmol、5.00 当量）の混合物を80 で1時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水（80.0 mL）に加え、10分間撹拌した。溶液を酢酸エチル（3×50.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（80.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して5-メトキシ-6-メチルピリジン-3-アミンを得た。

40

【1217】

ステップ3：アセトニトリル（4.00 mL）中の5-メトキシ-6-メチルピリジン-3-アミン（200 mg、1.45 mmol、1.00 当量）及びピリジン（0.58

50

mL、7.24 mmol、5.00 当量)の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.22 mL、1.74 mmol、1.20 当量)を0 で滴加した。反応物を25 で12時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水(50.0 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3×40.0 mL)。混合有機層をブライン(20.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル(5-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)カルバメートを得た。

【1218】

化合物52:

ステップ1: 硫酸(100 mL)中の2-クロロ-1-メチル-4-ニトロベンゼン(10.0 g、58.3 mmol、12.1 mL、1.00 当量)の溶液に、N-ヨードスクシンイミド(14.4 g、64.1 mmol、1.10 当量)を分けて加えた。反応物を60 で2時間撹拌した。混合物を、水(300 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×80.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、1-クロロ-3-ヨード-2-メチル-5-ニトロベンゼンを得た。 10

【1219】

ステップ2: ジオキサソ(70.0 mL)及び水(10.0 mL)中の1-クロロ-3-ヨード-2-メチル-5-ニトロベンゼン(7.00 g、23.5 mmol、1.00 当量)及び水酸化カリウム(3.96 g、70.6 mmol、3.00 当量)の溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(2.15 g、2.35 mmol、0.10 当量)及び2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2,4,6-トリイソプロピルピフェニル(999 mg、2.35 mmol、0.10 当量)を窒素下で加えた。反応物を80 で12時間撹拌した。混合物を、水(300 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3×80.0 mL)。混合有機層をブライン(50.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0~10/1)によって精製し、3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノールを得た。 20

【1220】

ステップ3: ジメチルホルムアミド(10.0 mL)中の3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノール(1.00 g、5.33 mmol、1.00 当量)及びtert-ブチル3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1.64 g、5.86 mmol、1.10 当量)の溶液に、炭酸カリウム(2.21 g、15.9 mmol、3.00 当量)を分けて加えた。反応物を80 で12時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取HPLCにより精製して、tert-ブチル3-((3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。 30

【1221】

ステップ4: メタノール(4.00 mL)及び水(4.00 mL)中のtert-ブチル3-((3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(400 mg、1.08 mmol、1.00 当量)及び塩化アンモニウム(289 mg、5.39 mmol、5.00 当量)の溶液に、鉄粉(181 mg、3.24 mmol、3.00 当量)を分けて加えた。反応物を80 で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル3-((5-アミノ-3-クロロ-2-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得た。 40

【1222】

ステップ5: アセトニトリル(5.00 mL)中のtert-ブチル3-((5-アミ 50

ノ - 3 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (200 mg、587 μmol 、1.00 当量) 及びピリジン (0.14 mL、1.76 mmol、3.00 当量) の溶液に、クロロギ酸フェニル (0.11 mL、880 μmol 、1.50 当量) を 0 で滴加した。反応物を 25 で 12 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取 HPLC により精製して、tert - ブチル 3 - ((3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ((フェノキシカルボニル)アミノ)フェノキシ)メチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た。

【1223】

ステップ 6 : ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン V I I I (100 mg、365 μmol 、1.00 当量) 及び tert - ブチル 3 - ((3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ((フェノキシカルボニル)アミノ)フェノキシ)メチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (168 mg、365 μmol 、1.00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散) (29.2 mg、729 μmol 、2.00 当量) を 0 で分けて加えた。反応物を 25 で 1 時間撹拌した。混合物を 1 M 塩酸 (2.00 mL) で緩徐にクエンチし、減圧下で濃縮して、tert - ブチル 3 - ((3 - クロロ - 5 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン) - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 2 - メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た。

【1224】

ステップ 7 : 塩酸 / 酢酸エチル (3 M、5.00 mL) 中の tert - ブチル 3 - ((3 - クロロ - 5 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メトキシ)カルボニル)アミノ) - 2 - メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (200 mg、312 μmol 、1.00 当量) の溶液を 25 で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を標準的な方法により精製して、化合物 52 を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) = 11.00 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.24 (br d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.17 (br d, J = 13.4 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.30 (m, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.75 (td, J = 7.2, 14.4 Hz, 1H), 2.61 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.41 (dq, J = 4.5, 13.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H). MS (ESI) m/z 541.2 [M + H]⁺

【1225】

化合物 53 : 変法 i) による一般手順 A を、フェニル N - (6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b]ピリジン - 3 - イル)カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) = 11.01 (s, 1H), 10.59 - 10.34 (m, 1H), 8.67 - 8.54 (m, 1H), 8.18 - 8.01 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 3.02 (br dd, J = 7.5, 18.5 Hz, 4H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.41 (dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 435.1 [M + H]⁺

【1226】

ステップ 1 : メタノール (6.00 mL) 及び水 (3.00 mL) 中の 3 - ニトロ - 6

10

20

30

40

50

、7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン(600mg、3.65mmol、1.00当量)の溶液に、第一鉄粉(612mg、11.0mmol、3.00当量)及び塩化アンモニウム(977mg、18.3mmol、5.00当量)を加えた。反応物を80で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。水(30.0mL)を残渣に加え、混合物を酢酸エチル(3×30.0mL)で抽出した。混合有機相をブライン(2×10.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-アミンを得た。

【1227】

ステップ2:メタノール(3.00mL)中の6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-アミン(350mg、2.61mmol、1.00当量)及びクロロギ酸フェニル(0.49mL、3.91mmol、1.50当量)の溶液にピリジン(0.63mL、7.83mmol、3.00当量)を一度に加えた。反応物を25で2時間撹拌した。混合物を、水(30.0mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0mL)で抽出した。混合有機相をブライン(2×10.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル)カルバメートを得た。

【1228】

化合物54:変法i)による一般手順Aを、フェニル(7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-イル)カルバメートを使用する化合物VII I から調製するために使用した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.99(s, 1H), 10.72(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.74-7.63(m, 2H), 5.34(s, 2H), 5.12(dd, J = 5.2, 13.2Hz, 1H), 4.81(s, 2H), 4.51-4.44(m, 1H), 4.37-4.31(m, 1H), 3.98(t, J = 5.6Hz, 2H), 3.05(s, 2H), 2.97-2.85(m, 1H), 2.60(d, J = 17.6Hz, 1H), 2.40(dq, J = 4.4, 13.2Hz, 1H), 2.07-1.97(m, 1H). MS(ESI) m/z 451.1 [M+H]⁺

【1229】

アセトニトリル(3.00mL)中の7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-アミン(140mg、0.93mmol、1.00当量)の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.13mL、1.03mmol、1.10当量)及びピリジン(0.23mL、2.80mmol、3.00当量)を加えた。反応物を25で2時間撹拌した。混合物を、水10.0mL、及び酢酸エチル(10.0mL)で希釈した。水層を酢酸エチルで(3×10.0mL)で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル(7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピラノ-3-イル)カルバメートを得た。

【1230】

化合物55:変法i)による一般手順Aを、フェニル(5-エチル-6-メチルピリジン-3-イル)カルバメートを使用する化合物VII I から調製するために使用した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 11.00(s, 1H), 9.85(br s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.74-7.61(m, 3H), 5.28(s, 2H), 5.13(dd, J = 5.2, 13.2Hz, 1H), 4.53-4.43(m, 1H), 4.40-4.30(m, 1H), 2.96-2.88(m, 1H), 2.63-2.59(m, 1H), 2.57(d, J = 7.8Hz, 2H), 2.46-2.41(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.06-1.98(m, 1H), 1.14(t, J = 7.4Hz, 3H). MS(ESI) m/z 437.3 [M+H]⁺

【1231】

ステップ1:ジオキサン(10.0mL)中の3-プロモ-2-メチル-5-ニトロピ

10

20

30

40

50

リジン (900 mg、4.15 mmol、1.00 当量)、エチルボロン酸 (919 mg、12.4 mmol、3.00 当量) 及び炭酸カリウム (1.72 g、12.4 mmol、3.00 当量) の溶液にテトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (479 mg、415 μ mol、0.100 当量) を窒素下で加えた。反応物を窒素雰囲気下、110 で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 5/1) によって精製し、3-エチル-2-メチル-5-ニトロピリジンを得た。

【1232】

ステップ2: メタノール (10.0 mL) 及び水 (10.0 mL) 中の3-エチル-2-メチル-5-ニトロピリジン (600 mg、3.61 mmol、1.00 当量)、鉄粉 (605 mg、10.8 mmol、3.00 当量)、及び塩化アンモニウム (579 mg、10.8 mmol、3.00 当量) の混合物を80 で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、飽和重炭酸ナトリウム (20.0 mL) に加え、酢酸エチル (3 x 20.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して5-エチル-6-メチルピリジン-3-アミンを得た。

10

【1233】

ステップ3: アセトニトリル (5.00 mL) 中の5-エチル-6-メチルピリジン-3-アミン (350 mg、2.57 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (0.62 mL、7.71 mmol、3.00 当量) の溶液にクロロギ酸フェニル (0.48 mL、3.85 mmol、1.50 当量) を25 で加えた。反応物を25 で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル (5-エチル-6-メチルピリジン-3-イル) カルバメートを得た。

20

【1234】

化合物56: 変法i) による一般手順Aを、フェニル (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) カルバメートを使用する化合物VII Iから調製するために使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 10.99 (s, 1H), 9.66 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 1H), 7.20 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (dd, $J = 5.1, 13.3$ Hz, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 2.92 (ddd, $J = 5.4, 13.6, 17.5$ Hz, 1H), 2.80 (td, $J = 7.2, 12.7$ Hz, 4H), 2.61 (br d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 4.3, 13.1$ Hz, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 3H). MS (ESI) m/z 434.1 [M+H] $^+$

30

【1235】

アセトニトリル (6.00 mL) 中の2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (300 mg、2.25 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (0.91 mL、11.3 mmol、5.00 当量) の溶液に、クロロギ酸フェニル (0.42 mL、3.38 mmol、1.50 当量) を加えた。反応物を25 で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水 (100 mL) に加え、10分間攪拌した。水溶液を酢酸エチル (3 x 40.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) カルバメートを得た。

40

【1236】

化合物57: 変法i) による一般手順Aを、フェニル (3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル) カルバメートを使用する化合物VII Iからの調製に使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 10.99 (br s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7

50

. 67 - 7.61 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.99 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 496.3 [M + H]⁺

【1237】

アセトニトリル (10.0 mL) 中の 3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)アニリン (200 mg、1.03 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (0.25 mL、3.10 mmol、3.02 当量) の溶液に、クロロギ酸フェニル (0.15 mL、1.23 mmol、1.20 当量) を 0 で分けて加えた。反応物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル (3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメートを得た。

10

【1238】

化合物 58: 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)カルバメートを使用する化合物 V I I I からの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 9.71 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.37 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.62 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.80 - 0.73 (m, 2H), 0.73 - 0.66 (m, 2H). MS (ESI) m/z 448.2 [M + H]⁺

20

【1239】

ステップ 1: 新たに蒸留したジクロロメタン (50.0 mL) にジエチル亜鉛 (トルエン中 1 M、40.6 mL、4.00 当量) を加えた。溶液を -40 に冷却し、ジクロロメタン (10.0 mL) 中のジヨードメタン (40.6 mL、4.00 当量) を緩徐に加えた。混合物を -40 で 30 分間攪拌し、次いでジクロロメタン (10.0 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (0.15 mL、2.03 mmol、0.20 当量) 及び N,N-ジメチルアセトアミド (1.05 mL、10.1 mmol、1.00 当量) を加えた。反応物を -15 で 0.5 時間攪拌し、次いでジクロロメタン (10.0 mL) 中の 1-プロモ-4-(プロブ-1-エン-2-イル)ベンゼン (2.00 g、10.1 mmol、1.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。反応を 0 で氷水 (50.0 mL) でクエンチした。有機層を分離し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル 100%) によって精製し、1-プロモ-4-(1-メチルシクロプロピル)ベンゼンを得た。

30

【1240】

ステップ 2: tert-アミルアルコール (100 mL) 中の 1-プロモ-4-(1-メチルシクロプロピル)ベンゼン (2.00 g、9.47 mmol、1.00 当量) (粗製) の溶液に、tert-ブチルカルバメート (2.00 g、17.1 mmol、1.80 当量)、メタンスルホナト (2-ジ-tブチルホスフィノ-2,4,6-トリ-イプロピル-1,1-ピフェニル) (2-アミノ-1,1-ピフェニル-2-イル)パラジウム (I I) (600 mg、755 μmol、0.0800 当量) 及びナトリウム tert-ブトキシド (テトラヒドロフラン中 2 M、14.0 mL、2.96 当量) を加えた。反応混合物を、窒素下、90 で 3 時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル (200 mL) 及び水 (200 mL) で希釈した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取 HPLC により精製して、tert-ブチル (4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)カルバメートを得た。

40

50

【1241】

ステップ3：酢酸エチル（10.0 mL）中のtert-ブチル（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）カルバメート（520 mg、2.10 mmol、1.00当量）の溶液に、塩化水素/酢酸エチル（4 M、10 mL、19.0当量）を加えた。反応物を25で1時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、4-（1-メチルシクロプロピル）アニリンを得た。

【1242】

ステップ4：アセトニトリル（50.0 mL）中の4-（1-メチルシクロプロピル）アニリン（200 mg、1.09 mmol、1.00当量、塩酸）の溶液に、ピリジン（0.50 mL、6.19 mmol、5.69当量）及びクロロギ酸フェニル（187 mg、1.20 mmol、1.10当量）を0で加えた。反応物を25で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（4-（1-メチルシクロプロピル）フェニル）カルバメートを得た。

10

【1243】

化合物59：変法i）による一般手順Aを、フェニル（4-（トリフルオロメトキシ）ピリジン-2-イル）カルバメートを使用する化合物VIIIIからの調製に使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 10.99（br s, 1H）, 10.80（s, 1H）, 8.38（d, J = 5.6 Hz, 1H）, 7.82（s, 2H）, 7.74 - 7.59（m, 2H）, 7.08（br d, J = 5.5 Hz, 1H）, 5.32（s, 2H）, 5.13（br dd, J = 5.0, 13.4 Hz, 1H）, 4.50 - 4.43（m, 1H）, 4.38 - 4.31（m, 1H）, 2.95 - 2.88（m, 1H）, 2.62（br d, J = 2.1 Hz, 1H）, 2.44 - 2.35（m, 1H）, 2.06 - 1.97（m, 1H）。MS（ESI）m/z 479.1 [M+H]⁺

20

【1244】

アセトニトリル（3.00 mL）中の4-（トリフルオロメトキシ）ピリジン-2-アミン（300 mg、1.68 mmol、1.00当量）及びピリジン（0.68 mL、8.42 mmol、5.00当量）の溶液に、クロロギ酸フェニル（0.25 mL、2.02 mmol、1.20当量）を0で滴加した。反応物を25で3時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（4-（トリフルオロメトキシ）ピリジン-2-イル）カルバメートを得た。

30

【1245】

化合物60：変法i）による一般手順Aを、フェニル（6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.00（s, 1H）, 9.43（br s, 1H）, 8.16（s, 1H）, 8.09（br s, 1H）, 7.77（s, 1H）, 7.64（q, J = 7.7 Hz, 2H）, 7.57（br d, J = 9.4 Hz, 1H）, 6.40（d, J = 8.9 Hz, 1H）, 5.23（s, 2H）, 5.12（dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H）, 4.50 - 4.42（m, 1H）, 4.37 - 4.30（m, 1H）, 3.33（br d, J = 6.7 Hz, 4H）, 2.93 - 2.86（m, 1H）, 2.63 - 2.58（m, 1H）, 2.43 - 2.36（m, 1H）, 2.04 - 1.98（m, 1H）, 1.94 - 1.89（m, 4H）。MS（ESI）m/z 464.2 [M+H]⁺

40

【1246】

ステップ1：ジメチルホルムアミド（10.0 mL）中の2-クロロ-5-ニトロピリジン（2.00 g、12.6 mmol、1.00当量）の溶液に、ピロリジン（1.58 mL、18.9 mmol、1.50当量）及び炭酸カリウム（5.23 g、37.8 mmol、3.00当量）を加えた。反応物を60で1時間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を、氷水（200 mL）に注いだ。得られた黄色の沈殿物を濾過により収集し、減圧下で乾燥させて、5-ニトロ-2-（ピロリジン-1-イル）ピリジンを得た。

【1247】

50

ステップ2：メタノール（240 mL）中の5-ニトロ-2-（ピロリジン-1-イル）ピリジン（2.40 g、12.4 mmol、1.00当量）の溶液にパラジウム炭素（100 mg、C上10重量%）を加えた。反応物を水素下（15 Psi）、25 で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-3-アミンを得た。

【1248】

ステップ3：アセトニトリル（15.0 mL）中の6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-3-アミン（1.50 g、9.19 mmol、1.00当量）の溶液に、ピリジン（3.71 mL、45.9 mmol、5.00当量）及びクロロギ酸フェニル（1.50 mL、11.9 mmol、1.30当量）を加えた。反応物を25 で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（6-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）カルバメートを得た。

10

【1249】

化合物61：変法i)による一般手順Aを、フェニル（4-フルオロ-3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.00 (br s, 1 H), 10.16 (br s, 1 H), 7.84 - 7.62 (m, 4 H), 7.50 - 7.38 (m, 2 H), 5.30 (br s, 2 H), 5.14 (br dd, J = 4.6, 13.2 Hz, 1 H), 4.54 - 4.30 (m, 2 H), 3.06 - 2.84 (m, 1 H), 2.612 (br d, J = 16.8 Hz, 1 H), 2.46 - 2.38 (m, 1 H), 2.08 - 1.96 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 496.1 [M+H]⁺

20

【1250】

アセトニトリル（3.00 mL）中の4-フルオロ-3-（トリフルオロメトキシ）アニリン（400 mg、2.05 mmol、1.00当量）及びクロロギ酸フェニル（0.28 mL、2.26 mmol、1.10当量）の溶液にピリジン（0.50 mL、6.15 mmol、3.00当量）を一度に加えた。反応物を25 で2時間攪拌した。混合物を、水（30.0 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30.0 mL）で抽出した。混合有機相をブライン（2×10.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル（4-フルオロ-3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバメートを得た。

30

【1251】

化合物62：変法i)による一般手順Aを、フェニル（4-（3-メチルオキセタン-3-イル）フェニル）カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.03 (s, 1 H), 9.82 (br s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.74 - 7.65 (m, 2 H), 7.48 (br d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.16 (dd, J = 5.2, 13.3 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.55 - 4.48 (m, 3 H), 4.40 (s, 1 H), 2.95 (s, 1 H), 2.66 (br s, 1 H), 2.44 (br dd, J = 4.5, 12.9 Hz, 1 H), 2.08 - 2.01 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 464.2 [M+H]⁺

40

【1252】

ステップ1：ジメチルホルムアミド（80.0 mL）中のジエチル2-メチルマロネート（13.6 g、78.0 mmol、13.3 mL、1.10当量）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液）（3.40 g、85.0 mmol、1.20当量）を0 で緩徐に加えた。反応物を0 で0.5時間攪拌し、次いで1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（10.0 g、70.8 mmol、7.52 mL、1.00当量）を加えた。混合物を25 で3時間攪拌した。水（200 mL）を加え、混合物を酢酸エチル（3×50.0 mL）で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮

50

して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 ~ 8 / 1）によって精製し、ジエチル - 2 - メチル - 2 - （4 - ニトロフェニル）マロネートを得た。

【1253】

ステップ2：テトラヒドロフラン（15.0 mL）中のジエチル2 - メチル - 2 - （4 - ニトロフェニル）マロネート（7.00 g、23.7 mmol、1.00 当量）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム（953 mg、25.1 mmol、1.06 当量）を窒素下、0 で緩徐に加えた。反応物を0 で3時間攪拌した。次いで、混合物をジクロロメタンと1 M 塩酸との間で分配した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン（3 x 50.0 mL）で抽出した。混合有機層を、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 ~ 0 / 1）によって精製し、2 - メチル - 2 - （4 - ニトロフェニル）プロパン - 1, 3 - ジオールを得た。

10

【1254】

ステップ3：テトラヒドロフラン（10.0 mL）中の2 - メチル - 2 - （4 - ニトロフェニル）プロパン - 1, 3 - ジオール（200 mg、947 μmol、1.00 当量）の溶液に、n - ブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M、0.46 mL、1.21 当量）及び塩化トシル（271 mg、1.42 mmol、1.50 当量）を0 で加えた。反応物を25 で1時間攪拌した。0 に冷却した後、n - ブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M、0.46 mL、1.21 当量）を加えた。反応物を65 でさらに2時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム（10 mL）でクエンチし、酢酸エチル（50.0 mL）で抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 3 / 1）によって精製し、3 - メチル - 3 - （4 - ニトロフェニル）オキセタンを得た。

20

【1255】

ステップ4：酢酸エチル（5.00 mL）中の3 - メチル - 3 - （4 - ニトロフェニル）オキセタン（56.0 mg、290 μmol、1.00 当量）の溶液に、湿潤パラジウム炭素（C上10重量%）（20.0 mg）を加えた。反応物を水素下（15.0 Psi）、25 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、4 - （3 - メチルオキセタン - 3 - イル）アニリンを得た。

【1256】

ステップ5：アセトニトリル（3.00 mL）中の4 - （3 - メチルオキセタン - 3 - イル）アニリン（60.0 mg、368 μmol、1.00 当量）の溶液にピリジン（0.15 mL、1.84 mmol、5.00 当量）、クロロギ酸フェニル（0.07 mL、551 μmol、1.50 当量）を0 で加えた。反応物を0 で0.5時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（4 - （3 - メチルオキセタン - 3 - イル）フェニル）カルバメートを得た。

30

【1257】

化合物63：変法i）による一般手順Aを、フェニル（2 - エチルピリジン - 4 - イル）カルバメートを使用する化合物VIIIから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） = 11.37（br d、J = 10.6 Hz、1H）、11.00（s、1H）、8.54（d、J = 6.7 Hz、1H）、7.85 - 7.80（m、2H）、7.77 - 7.70（m、2H）、7.69 - 7.64（m、1H）、5.40（s、2H）、5.13（dd、J = 5.1、13.3 Hz、1H）、4.54 - 4.45（m、1H）、4.40 - 4.32（m、1H）、2.97 - 2.87（m、3H）、2.61（br d、J = 17.1 Hz、1H）、2.41（br dd、J = 4.5、13.0 Hz、1H）、2.06 - 1.98（m、1H）、1.27（t、J = 7.5 Hz、3H）。MS（ESI）m/z 423.2 [M + H]⁺

40

【1258】

ジメチルホルムアミド（50.0 mL）中の2 - エチルピリジン - 4 - アミン（0.500 g、4.09 mmol、1.00 当量）及びピリジン（1.65 mL、20.4 mmol、5.00 当量）を0 で攪拌した。反応物を25 で2時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム（10 mL）でクエンチし、酢酸エチル（50.0 mL）で抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 3 / 1）によって精製し、2 - エチルピリジン - 4 - アミンを得た。

50

0.1、5.00当量)の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.77 mL、6.19 mmol、1.51当量)を0 で加えた。反応物を0 で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(2-エチルピリジン-4-イル)カルバメートを得た。

【1259】

化合物64：変法i)による一般手順Aを、フェニル(2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメートを使用する化合物VII Iから調製するために使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00(s, 1H), 9.55(br s, 1H), 8.39(br s, 2H), 7.78(s, 1H), 7.70-7.61(m, 2H), 5.26(s, 2H), 5.17-5.07(m, 1H), 4.53-4.28(m, 2H), 3.71-3.64(m, 4H), 3.00-2.85(m, 1H), 2.66-2.57(m, 1H), 2.44-2.34(m, 1H), 2.08-1.97(m, 1H), 1.67-1.57(m, 2H), 1.55-1.42(m, 4H). MS(ESI) m/z 479.1 [M+H]⁺

10

【1260】

ステップ1：ジメチルホルムアミド(5.00 mL)中の2-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン(1.00 g、6.27 mmol、1.00当量)、ピペリジン(1.24 mL、12.5 mmol、2.00当量)及び炭酸カリウム(2.60 g、18.8 mmol、3.00当量)の溶液を25 で12時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(100 mL)及び水(100 mL)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3×200 mL)で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、5-ニトロ-2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジンを得た。

20

【1261】

ステップ2：メタノール(10.0 mL)中の5-ニトロ-2-(1-ピペリジル)ピリミジン(1.31 g、6.27 mmol、1.00当量)及びパラジウム炭素(C上10重量%) (2.00 g、6.27 mmol、1.00当量)の混合物を水素(15 Psi)下、25 で12時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-アミンを得た。

【1262】

ステップ3：アセトニトリル(3.00 mL)中の2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン5-アミン(300 mg、1.68 mmol、1.00当量)及びピリジン(0.41 mL、5.05 mmol、3.00当量)の溶液にクロロギ酸フェニル(0.32 mL、2.52 mmol、1.50当量)を加えた。反応物を25 で12時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(50.0 mL)及び水(50.0 mL)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル(2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメートを得た。

30

【1263】

化合物65：変法i)による一般手順Aを、フェニル(6-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)カルバメートを使用する化合物VII Iから調製するために使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00(s, 1H), 9.57(br s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.17(br s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.72-7.58(m, 3H), 6.69(d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 5.13(d, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.50-4.32(m, 4H), 3.71(d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.97-2.89(m, 1H), 2.88(d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.85(d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.65-2.58(m, 1H), 2.46-2.35(m, 1H), 2.06-1.98(m, 1H), 1.88-1.78(m, 2H), 1.77-1.70(m, 2H). MS(ESI) m/z 506.3 [M+H]⁺

40

50

【1264】

ステップ1：ジメチルホルムアミド（10.0 mL）中の2-クロロ-5-ニトロピリジン（1.00 g、6.31 mmol、1.00当量）及び8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩（1.00 g、6.68 mmol、1.06当量、塩酸塩）の溶液に、炭酸カリウム（2.62 g、18.9 mmol、3.00当量）を分けて加えた。反応物を25 で3時間撹拌した。混合物を、水（100 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（20.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-(5-ニトロ-2-ピリジル)-8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタンを得た。

【1265】

ステップ2：メタノール（10.0 mL）中の3-(5-ニトロピリジン-2-イル)-8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン（800 mg、3.40 mmol、1.00当量）の溶液に、パラジウム炭素（C上10重量%）（80.0 mg）を窒素下で一度に加えた。反応物を水素下（15 Psi）、25 で1時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、6-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-アミンを得た。

【1266】

ステップ3：アセトニトリル（5.00 mL）中の6-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-アミン（400 mg、1.95 mmol、1.00当量）及びピリジン（0.79 mL、9.74 mmol、5.00当量）の溶液に、クロロギ酸フェニル（0.32 mL、2.53 mmol、1.30当量）を0 で加えた。反応物を25 で12時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(6-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)カルバメートを得た。

【1267】

化合物66：変法i)による一般手順Aを、フェニル(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)カルバメートを使用する化合物VII Iからの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74-7.58 (m, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.14 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.0, 13.4 Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 3H), 4.42-4.30 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.62 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.48-2.32 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 436.2 [M+H]⁺

【1268】

アセトニトリル（3.00 mL）中の2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン（400 mg、2.96 mmol、1.00当量）及びクロロギ酸フェニル（0.41 mL、3.26 mmol、1.10当量）の混合物にピリジン（0.72 mL、8.88 mmol、3.00当量）を一度に加えた。反応物を25 で2時間撹拌した。混合物を、水（30.0 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30.0 mL）で抽出した。混合有機相を分離し、ブライン（2×10.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)カルバメートを得た。

【1269】

化合物67：変法i)による一般手順Aを、フェニルクロマン-6-イルカルバメートを使用する化合物VII Iから調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.17 (br s, 1H), 7.10 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.

10

20

30

40

50

2.4 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.61 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.41 (dt, J = 8.8, 13.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 2H). MS (ESI) m/z 450.3 [M + H]⁺

【1270】

ステップ1：硝酸（10.0 mL）中のクロマン（1.00 g、7.45 mmol、1.00当量）の溶液を -10 で1時間撹拌した。反応混合物を氷水（50.0 mL）で希釈し、次いで0 で水酸化ナトリウム水溶液（1N、50.0 mL）を加えてクエンチした。混合物を、ジクロロメタン（3 × 20.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（20.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 5/1）によって精製し、6-ニトロクロマンを得た。

10

【1271】

ステップ2：酢酸エチル（6.00 mL）中の6-ニトロクロマン（650 mg、3.63 mmol、1.00当量）の溶液に、窒素雰囲気下でパラジウム炭素（C上10重量%）（100 mg）を加えた。反応混合物を、水素下、25 で2時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮してクロマン-6-アミンを得た。

【1272】

ステップ3：アセトニトリル（2.00 mL）中のクロマン-6-アミン（120 mg、804 μmol、1.00当量）及びピリジン（0.20 mL、2.41 mmol、3.00当量）の溶液に、クロロギ酸フェニル（0.12 mL、965 μmol、1.20当量）を25 で加えた。反応物を25 で12時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニルクロマン6-イルカルバメートを得た。

20

【1273】

化合物68：変法i）による一般手順Aを、フェニル（3-クロロ-4-メチル-5-（（1-メチルピロリジン-3-イル）オキシ）フェニル）カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.70 - 11.08 (m, 1H), 10.70 (br s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.08 (br dd, J = 5.4, 13.0 Hz, 2H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.06 - 3.56 (m, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 4.6, 13.2 Hz, 1H), 2.20 (s, 4H), 2.12 - 2.04 (m, 1H). MS (ESI) m/z 541.3 [M + H]⁺

30

【1274】

ステップ1：酢酸エチル（20.0 mL）中のtert-ブチル3-（3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ）ピロリジン-1-カルボキシレート（実施例44に記載）（730 mg、2.05 μmol、1.00当量）及び塩酸/酢酸エチル（10.0 mL）の溶液を25 で4時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、飽和重炭酸ナトリウム（50.0 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 × 20.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（20.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-（3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ）ピロリジンを得た。

40

【1275】

ステップ2：メタノール（3.00 mL）中の3-（3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ）ピロリジン（400 mg、1.56 mmol、1.00当量）及びホル

50

ムアルデヒド 37% (12.0 mL、161 mmol、103 当量) の溶液に酢酸 (0.09 mL、1.56 mmol、1.00 当量) を 25 で加えた。反応物を 25 で 0.5 時間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (979 mg、15.6 mmol、10.0 当量) を加え、反応物を 25 でさらに 1.5 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水 (50.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取 HPLC により精製して、3 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルピロリジンを得た。

【1276】

ステップ 3 : メタノール (5.00 mL) 中の 3 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロフェノキシ) - 1 - メチルピロリジン (250 mg、923 μmol、1.00 当量)、鉄粉 (258 mg、4.62 mmol、5.00 当量) 及び塩化アンモニウム (247 g、4.62 mmol、5.00 当量) の混合物に、25 で水 (5.00 mL) を加えた。反応物を 80 で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を飽和重炭酸ナトリウム (20.0 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - クロロ - 4 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) アニリンを得た。

【1277】

ステップ 4 : アセトニトリル (5.00 mL) 中の 3 - クロロ - 4 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - アニリン (116 mg、482 μmol、1.00 当量) とクロロギ酸フェニル (0.66 mL、530 μmol、1.10 当量) の溶液に、ピリジン (0.12 mL、1.45 mmol、3.00 当量) を 25 で一度に加えた。反応物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を、水 (30.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (2 × 10.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、(3 - クロロ - 4 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) カルバメートを得た。

【1278】

化合物 69 : 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (6 - (3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバメートを使用する化合物 VII I から調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.00 (s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 7.3, 9.9 Hz, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 3.29 - 3.27 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.55 (qd, J = 8.3, 12.1 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 478.2 [M + H]⁺

【1279】

ステップ 1 : ジメチルホルムアミド (20.0 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (2.00 g、12.6 mmol、1.00 当量) の溶液に、3 - メチルピロリジン塩酸塩 (2.30 g、18.9 mmol、1.50 当量) 及び炭酸カリウム (5.23 g、37.8 mmol、3.00 当量) を加えた。反応物を 60 で 1 時間攪拌した。混合物を 0 で水 (500 mL) に注いだ。得られた沈殿物を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、2 - (3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 5 - ニトロピリジンを得た。

【1280】

ステップ2：メタノール（30.0 mL）中の2-（3-メチルピロリジン-1-イル）-5-ニトロピリジン（2.60 g、12.5 mmol、1.00当量）の溶液に、パラジウム炭素（C上10重量%）（50.0 mg）を加えた。反応物を水素下（15 Psi）、25 で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、6-（3-メチルピロリジン-1-イル）ピリジン-3-アミンを得た。

【1281】

ステップ3：アセトニトリル（16.0 mL）中の6-（3-メチルピロリジン-1-イル）ピリジン-3-アミン（1.60 g、9.03 mmol、1.00当量）及びピリジン（3.64 mL、45.1 mmol、5.00当量）の溶液に、クロロギ酸フェニル（1.47 mL、11.7 mmol、1.30当量）を加えた。反応物を25 で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（6-（3-メチルピロリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）カルバメートを得た。

10

【1282】

化合物70：変法i）による一般手順Aを、フェニル（3-クロロ-4-メチル-5-（（1-メチルピロリジン-3-イル）メトキシ）フェニル）カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.00（s, 1H）, 10.85（br d, J = 3.7 Hz, 1H）, 9.95（s, 1H）, 7.79（s, 1H）, 7.73 - 7.60（m, 2H）, 7.26 - 7.10（m, 2H）, 5.28（s, 2H）, 5.13（dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H）, 4.54 - 4.44（m, 1H）, 4.41 - 4.29（m, 1H）, 4.08 - 3.93（m, 2H）, 3.75 - 3.69（m, 1H）, 3.49 - 3.41（m, 1H）, 3.26 - 3.16（m, 1H）, 3.13 - 3.01（m, 1H）, 2.97 - 2.86（m, 2H）, 2.81（t, J = 4.8 Hz, 3H）, 2.61（br d, J = 17.9 Hz, 1H）, 2.56 - 2.52（m, 1H）, 2.41（dq, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H）, 2.32 - 2.15（m, 1H）, 2.14（s, 3H）, 2.06 - 1.97（m, 1H）, 1.96 - 1.71（m, 1H）。MS（ESI）m/z 555.2 [M+H]⁺

20

【1283】

ステップ1：塩酸/酢酸エチル（4.0 M、1.13 mL）中のtert-ブチル3-（（3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ）メチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（実施例52に記載）（1.26 g、3.40 mmol、1.00当量）の混合物を25 で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、3-（（3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ）メチル）ピロリジンを得た。

30

【1284】

ステップ2：2, 2, 2-トリフルオロエタノール（10.0 mL）中の3-（（3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ）メチル）ピロリジン（900 mg、3.32 mmol、1.00当量）の溶液に、パラホルムアルデヒド（0.46 mL、16.6 mmol、5.00当量）を加えた。反応物を60 で0.5時間攪拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム（252 mg、6.65 mmol、2.00当量）を分けて加え、反応物を60 で1時間攪拌した。混合物を、水（100 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（20.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-（（3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ）メチル）-1-メチルピロリジンを得た。

40

【1285】

ステップ3：メタノール（5.00 mL）及び水（5.00 mL）中の3-（（3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェノキシ）メチル）-1-メチルピロリジン（850 mg、2.99 mmol、1.00当量）と塩化アンモニウム（798 mg、14.9 mmol、5.00当量）の溶液に、鉄粉（500 mg、8.96 mmol、3.00当量）を分けて加えた。反応物を80 で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得

50

た。残渣を逆相分取 HPLC により精製して、3 - クロロ - 4 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) アニリンを得た。

【 1 2 8 6 】

ステップ 4 : アセトニトリル (5 . 0 0 m L) 中の 3 - クロロ - 4 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) アニリン (3 0 0 m g 、 1 . 1 8 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 及びピリジン (0 . 2 9 m L 、 3 . 5 3 m m o l 、 3 . 0 0 当量) の溶液にクロロギ酸フェニル (0 . 2 2 m L 、 1 . 7 7 m m o l 、 1 . 5 0 当量) を 0 で滴加した。反応物を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル (3 - クロロ - 4 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) カルバメートを得た。

10

【 1 2 8 7 】

化合物 7 1 : 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (2 - エチル - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 1 1 . 0 0 (b r s , 1 H) , 1 0 . 1 1 (s , 1 H) , 8 . 2 7 (b r s , 1 H) , 7 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 5 9 (m , 2 H) , 7 . 1 4 (d , J = 3 . 5 H z , 2 H) , 5 . 3 0 (s , 2 H) , 5 . 1 3 (d d , J = 5 . 1 , 1 3 . 3 H z , 1 H) , 4 . 5 1 - 4 . 3 1 (m , 2 H) , 2 . 9 8 - 2 . 8 7 (m , 1 H) , 2 . 6 1 (q , J = 7 . 5 H z , 3 H) , 2 . 4 1 (b r d d , J = 4 . 4 , 1 3 . 1 H z , 1 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) , 2 . 0 7 - 1 . 9 6 (m , 1 H) , 1 . 1 7 (t , J = 7 . 6 H z , 3 H) . M S (E S I) m / z 4 3 7 . 1 [M + H] ⁺

20

【 1 2 8 8 】

ステップ 1 : ジオキサソ (2 0 . 0 m L) 中の 2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ニトロピリジン (2 . 0 0 g 、 1 1 . 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 エチルポロン酸 (2 . 5 7 g 、 3 4 . 8 m m o l 、 3 . 0 0 当量) 及び炭酸カリウム (4 . 8 1 g 、 3 4 . 8 m m o l 、 3 . 0 0 当量) に窒素雰囲気下でテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 . 3 4 g 、 1 . 1 6 m m o l 、 0 . 1 0 0 当量) を加えた。反応物を 1 1 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1) によって精製し、2 - エチル - 6 - メチル - 4 - ニトロピリジンを得た。

30

【 1 2 8 9 】

ステップ 2 : メタノール (5 0 . 0 m L) 中の 2 - エチル - 6 - メチル - 4 - ニトロピリジン (6 5 0 m g 、 3 . 9 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、パラジウム炭素 (C 上 1 0 重量 %) (1 0 . 0 m g) を一度に加えた。反応物を水素下 (1 5 P s i) 、 2 5 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、2 - エチル - 6 - メチルピリジン - 4 - アミンを得た。

【 1 2 9 0 】

ステップ 3 : ジメチルホルムアミド (5 . 0 0 m L) 中の 2 - エチル - 6 - メチルピリジン - 4 - アミン (4 5 0 m g 、 3 . 3 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散) (3 9 6 m g 、 9 . 9 1 m m o l 、 3 . 0 0 当量) を 0 で分けて加えた。反応物を 0 で 0 . 5 時間攪拌した。次いで、クロロギ酸フェニル (0 . 5 0 m L 、 3 . 9 6 m m o l 、 1 . 2 0 当量) を 0 で滴加した。反応物を 2 5 で 1 2 時間攪拌し、次いで 1 M 塩酸でクエンチし、濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル (2 - エチル - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) カルバメートを得た。

40

【 1 2 9 1 】

化合物 7 2 : 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (5 - フルオロ - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 1 1 . 0 0 (s , 1 H) , 9 . 9 2 (b r s , 1 H) , 8 . 0 7 (s , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H)

50

, 7.72 - 7.59 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.23 (br d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 6H). MS (ESI) m/z 496.2 [M + H]⁺

【1292】

ステップ1：ジメチルホルムアミド（5.00 mL）中の2-クロロ-3-フルオロ-5-ニトロピリジン（0.500 g、2.83 mmol、1.00当量）の溶液に、ピペリジン（250 mg、2.94 mmol、1.04当量）及び炭酸カリウム（800 mg、5.79 mmol、2.04当量）を加えた。反応物を25 で2時間攪拌した。混合物を水（100 mL）に注いだ。得られた沈殿物を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、3-フルオロ-5-ニトロ-2-(ピペリジン-1-イル)ピリジンを得た。

10

【1293】

ステップ2：メタノール（10.0 mL）中の3-フルオロ-5-ニトロ-2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン（515 mg、2.29 mmol、1.00当量）の溶液に、水素下、湿潤パラジウム炭素（C上10重量%）（50.0 mg）を加えた。混合物を水素下（15.0 Psi）、25 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、5-フルオロ-6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-アミンを得た。

【1294】

20

ステップ3：アセトニトリル（10.0 mL）中の5-フルオロ-6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン（440 mg、2.25 mmol、1.00当量）の溶液に、ピリジン（0.11 mL、11.3 mmol、5.00当量）及びクロロギ酸フェニル（0.34 mL、2.70 mmol、1.20当量）を0 で混合した。反応物を0 で1時間攪拌した。ギ酸（1.00 mL）でpHをpH = 5に調整し、溶液を濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（5-フルオロ-6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)カルバメートを得た。

【1295】

化合物73：変法i)による一般手順Aを、フェニル（6-(3,3-ジフルオロピペリジン-3-イル)カルバメートを使用する化合物VII Iから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.00 (br s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 3H), 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.80 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 2H). MS (ESI) m/z 514.2 [M + H]⁺

30

【1296】

40

ステップ1：ジメチルホルムアミド（6.00 mL）中の2-クロロ-5-ニトロピリジン（300 mg、1.89 mmol、1.00当量）の溶液に、炭酸カリウム（784 mg、5.68 mmol、3.00当量）及び3,3-ジフルオロピペリジン塩酸塩（447 mg、2.84 mmol、1.50当量）を加えた。反応物を50 で2時間攪拌した。混合物を氷水（40.0 mL）に緩徐に注いだ。得られた沈殿物を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、2-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-ニトロピリジンを得た。

【1297】

ステップ2：メタノール（10.0 mL）中の2-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-ニトロピリジン（452 mg、1.86 mmol、1.00当量）の溶

50

液に、水素下、湿潤パラジウム炭素（C上10重量%）（50.0mg）を加えた。反応物を水素下（15Psi）、25℃で3時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、6-（3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-3-アミンを得た。

【1298】

ステップ3：アセトニトリル（10.0mL）中の6-（3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-3-アミン（380mg、1.78mmol、1.00当量）及びピリジン（0.72mL、8.91mmol、5.00当量）の溶液にクロロギ酸フェニル（0.34mL、2.67mmol、1.50当量）を0℃で加えた。反応物を0℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（6-（3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）カルバメートを得た。

10

【1299】

化合物74：変法i)による一般手順Aを、フェニル（6-（2-メチルピロリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） = 11.00（s, 1H）, 9.42（br s, 1H）, 8.14（s, 1H）, 8.10（br s, 1H）, 7.78（s, 1H）, 7.65（q, J = 7.9 Hz, 2H）, 7.57（br d, J = 7.8 Hz, 1H）, 6.41（d, J = 9.1 Hz, 1H）, 5.24（s, 2H）, 5.13（dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H）, 4.53 - 4.43（m, 1H）, 4.39 - 4.29（m, 1H）, 4.11 - 4.00（m, 1H）, 3.43（ddd, J = 2.4, 7.4, 9.8 Hz, 1H）, 3.26 - 3.15（m, 1H）, 2.99 - 2.86（m, 1H）, 2.61（br d, J = 18.5 Hz, 1H）, 2.41（br dd, J = 4.5, 13.1 Hz, 1H）, 2.07 - 1.96（m, 3H）, 1.95 - 1.87（m, 1H）, 1.65（br dd, J = 2.9, 4.6 Hz, 1H）, 1.13（d, J = 6.1 Hz, 3H）。MS（ESI）m/z 478.3 [M+H]⁺

20

【1300】

ステップ1：ジメチルホルムアミド（6.00mL）中の2-クロロ-5-ニトロピリジン（400mg、2.52mmol、1.00当量）の溶液に、炭酸カリウム（1.05g、7.57mmol、3.00当量）及び2-メチルピロリジン塩酸塩（460mg、3.78mmol、1.50当量）を加えた。反応物を50℃で1時間攪拌した。混合物を氷水（40.0mL）に緩徐に注いだ。得られた沈殿物を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、2-（2-メチルピロリジン-1-イル）-5-ニトロピリジンを得た。

30

【1301】

ステップ2：メタノール（10.0mL）中の2-（2-メチルピロリジン-1-イル）-5-ニトロピリジン（512mg、2.47mmol、1.00当量）の溶液に、水素下、湿潤パラジウム炭素（C上10重量%）（50.0mg）を加えた。反応物を水素下（15.0Psi）、25℃で3時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、6-（2-メチルピロリジン-1-イル）ピリジン-3-アミンを得た。

40

【1302】

ステップ3：アセトニトリル溶液（10.0mL）中の6-（2-メチルピロリジン-1-イル）ピリジン-3-アミン（371mg、2.09mmol、1.00当量）及びピリジン（0.85mL、10.5mmol、5.00当量）の溶液にクロロギ酸フェニル（0.39mL、3.14mmol、1.50当量）を0℃で加えた。反応物を0℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（6-（2-メチルピロリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）カルバメートを得た。

【1303】

化合物75：変法i)による一般手順Aを、フェニル（6-（ピペリジン-1-イル）

50

ピリダジン - 3 - イル)カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.08 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 3.70 (br s, 4H), 3.01 - 2.84 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.65 (br s, 6H). MS (ESI) m/z 479.2 [M + H]⁺

【1304】

ステップ1: ジメチルホルムアミド (3.00 mL) 中の6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (500 mg、3.86 mmol、1.00 当量) 及びピペリジン (0.76 mL、7.72 mmol、2.00 当量) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.34 mL、7.72 mmol、2.00 当量) を滴加した。反応物を、マイクロ波照射下、180 で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取HPLCにより精製して、6 - (ピペリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - アミンを得た。

【1305】

ステップ2: ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 及びアセトニトリル (3.00 mL) 中の6 - (ピペリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - アミン (180 mg、1.01 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (0.25 mL、3.03 mmol、3.00 当量) の溶液にクロロギ酸フェニル (0.16 mL、1.31 mmol、1.30 当量) を0 で滴加した。反応物を25 で12時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル (6 - (ピペリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - イル)カルバメートを得た。

【1306】

化合物76: 変法i)による一般手順Aを、フェニル (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル)カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.99 (br s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 3H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 4H), 3.35 (br s, 4H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.40 (br dd, J = 4.6, 13.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 480.2 [M + H]⁺

【1307】

アセトニトリル (8.00 mL) 中の6 - モルホリノピリジン - 3 - アミン (300 mg、1.67 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (0.41 mL、5.02 mmol、3.00 当量) の溶液に、クロロギ酸フェニル (0.25 mL、2.01 mmol、1.20 当量) を0 で分けて加えた。反応物を25 で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを酢酸エチル (6.00 mL) 及び水 (4.00 mL) で希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集し、標準的な方法により乾燥させて、フェニル (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル)カルバメートを得た。

【1308】

化合物77: 変法i)による一般手順Aを、フェニル (6 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.07 - 10.89 (m, 1H), 9.50 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 - 7.51 (m, 3H), 6.72 (d, J = 9.3 Hz, 1

10

20

30

40

50

H), 5.25 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.97 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.79 (dt, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.73 - 1.54 (m, 5H), 1.47 - 1.31 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 492.2 [M + H]⁺

【1309】

ステップ1：ジメチルホルムアミド（10.0 mL）中の2-クロロ-5-ニトロピリジン（2.00 g、12.6 mmol、1.00当量）の溶液に、2-メチルピペリジン（2.24 mL、18.9 mmol、1.50当量）及び炭酸カリウム（5.23 g、37.8 mmol、3.00当量）を加えた。反応物を60 で1時間撹拌した。得られた混合物を、水（200 mL）に注ぎ、酢酸エチル（2 × 100 mL）で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-（2-メチルピペリジン-1-イル）-5-ニトロピリジンを得た。

10

【1310】

ステップ2：メタノール（30.0 mL）中の2-（2-メチルピペリジン-1-イル）-5-ニトロピリジン（2.70 g、12.2 mmol、1.00当量）の溶液に、パラジウム炭素（50.0 mg、C上10重量%）を加えた。反応物を水素下（15 Psi）、25 で1時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、6-（2-メチルピペリジン-1-イル）ピリジン-3-アミンを得た。

20

【1311】

ステップ3：アセトニトリル溶液（30.0 mL）中の6-（2-メチルピペリジン-1-イル）ピリジン-3-アミン（2.20 g、11.5 mmol、1.00当量）及びピリジン（4.64 mL、57.5 mmol、5.00当量）の溶液にクロロギ酸フェニル（1.73 mL、13.8 mmol、1.20当量）を加えた。反応物を25 で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（6-（2-メチルピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）カルバメートを得た。

【1312】

化合物78：変法i)による一般手順Aを、フェニル（6-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.00 (s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 8.30 - 8.11 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 3H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 4H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 5H). MS (ESI) m/z 514.2 [M + H]⁺

30

【1313】

ステップ1：ジメチルホルムアミド（10.0 mL）中の2-クロロ-5-ニトロピリジン（2.00 g、12.6 mmol、1.00当量）の溶液に、4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩（2.00 g、12.6 mmol、1.01当量、HCl）及び炭酸カリウム（4.00 g、28.9 mmol、2.29当量）を加えた。反応物を60 で2時間撹拌した。混合物を水（100 mL）に注いだ。得られた黄色の沈殿物を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、2-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）-5-ニトロピリジンを得た。

40

【1314】

ステップ2：メタノール（30.0 mL）中の2-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）-5-ニトロピリジン（2.70 g、11.1 mmol、1.00当量）の溶

50

液に、パラジウム炭素（50.0 mg、C上10重量%）を加えた。反応物を水素下（15 Psi）、25 で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、6 -（4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル）ピリジン - 3 - アミンを得た。

【1315】

ステップ3：アセトニトリル（30.0 mL）中の6 -（4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル）ピリジン - 3 - アミン（2.30 g、10.7 mmol、1.00当量）及びピリジン（4.35 mL、53.9 mmol、5.00当量）の溶液にクロロギ酸フェニル（1.62 mL、12.9 mmol、1.20当量）を加えた。反応物を25 で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。水（30.0 mL）を加え、混合物を酢酸エチル（3 x 30.0 mL）で抽出した。混合有機層を乾燥し、濾過し、標準的な方法により濃縮して、フェニル（6 -（4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル）ピリジン - 3 - イル）カルバメートを得た。

10

【1316】

化合物79：変法i）による一般手順Aを、（2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール - 5 - イル）カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） = 10.99 (br s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 474.2 [M + H]⁺

20

【1317】

アセトニトリル（5.00 mL）中の2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール - 5 - アミン（500 mg、2.57 mmol、1.00当量）及びピリジン（0.70 mL、8.66 mmol、3.00当量）の溶液に、クロロギ酸フェニル（0.43 mL、3.47 mmol、1.20当量）を25 で加えた。反応物を25 で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール - 5 - イル）カルバメートを得た。

30

【1318】

化合物80：変法i）による一般手順Aを、フェニル（6 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル）カルバメートを使用する化合物VIIIIからの調製に使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） = 10.99 (br s, 1H), 9.87 (br s, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.18 - 5.05 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), 0.85 - 0.80 (m, 2H). MS (ESI) m/z 435.1 [M + H]⁺

40

【1319】

アセトニトリル（5.00 mL）中の6 - シクロプロピルピリジン - 3 - アミン（0.500 mg、3.73 mmol、1.00当量）及びピリジン（0.90 mL、11.2 mmol、3.00当量）の溶液にクロロギ酸フェニル（0.56 mL、4.47 mmol、1.20当量）を加えた。反応物を25 で12時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル（50.0 mL）及び水（50.0 mL）で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル（3 x 100 mL）で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃

50

縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)カルバメートを得た。

【1320】

化合物81：変法i)による一般手順Aを、フェニル(4-(オキセタン-3-イル)フェニル)カルバメートを使用する化合物VIIIIからの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.47 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.20 - 5.07 (m, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 2H), 4.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H). MS (ESI) m/z 450.2 [M + H]⁺

【1321】

アセトニトリル(10.0 mL)中の4-(オキセタン-3-イル)アニリン(200 mg、1.34 mmol、1.00当量)及びピリジン(0.32 mL、4.02 mmol、3.00当量)の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.20 mL、1.61 mmol、1.20当量)を加えた。反応物を25℃で12時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(50.0 mL)及び水(50.0 mL)で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル(4-(オキセタン-3-イル)フェニル)カルバメートを得た。

【1322】

化合物82：変法i)による一般手順Aを、フェニル(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (q, J = 7.8 Hz, 3H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 4H), 2.91 (ddd, J = 5.3, 13.5, 17.5 Hz, 1H), 2.60 (br dd, J = 2.0, 15.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 4H), 2.38 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.05 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 493.3 [M + H]⁺

【1323】

アセトニトリル(5.00 mL)中の6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン(500 mg、2.60 mmol、1.00当量)及びピリジン(1.05 mL、13.0 mmol、5.00当量)の溶液にクロロギ酸フェニル(0.39 mL、3.12 mmol、1.20当量)を0℃で加えた。反応物を25℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)カルバメートを得た。

【1324】

化合物83：変法i)による一般手順Aを、フェニル(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)カルバメートを使用する化合物VIIIIからの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.0, 13.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.4 Hz, 1

H), 4.20 (s, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.25 (s, 6H). MS (ESI) m/z 464.2 [M+H]⁺

【1325】

ステップ1: アセトン (5.00 mL) 中の 2-ブロモ-5-ニトロフェノール (1.00 g、4.59 mmol、1.00 当量) 及び 3-ブロモ-2-メチルプロパ-1-エン (0.60 mL、5.96 mmol、1.30 当量) の溶液に炭酸カリウム (1.27 g、9.17 mmol、2.00 当量) を 25 で一度に加えた。反応物を 25 で 12 時間撹拌した。混合物を、水 (30.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (2 × 10.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 2/1) によって精製し、1-ブロモ-2-((2-メチルアリル)オキシ)-4-ニトロベンゼンを得た。

10

【1326】

ステップ2: ジメチルホルムアミド (5.00 mL) 中の 1-ブロモ-2-((2-メチルアリル)オキシ)-4-ニトロベンゼン (900 mg、3.31 mmol、1.00 当量) の溶液に酢酸ナトリウム (678 mg、8.27 mmol、2.50 当量)、酢酸パラジウム (149 mg、662 μmol、0.20 当量)、ヨウ化テトラエチルアンモニウム (936 mg、3.64 mmol、1.10 当量) 及びギ酸ナトリウム (0.18 mL、3.31 mmol、1.00 当量) を窒素下で一度に加えた。反応物を 100 で 12 時間撹拌した。混合物を、水 (30.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (2 × 10.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 2/1) によって精製し、3,3-ジメチル-6-ニトロ-2H-ベンゾフランを得た。

20

【1327】

ステップ3: 水 (3.00 mL) 及びメタノール (6.00 mL) 中の 3,3-ジメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (300 mg、1.55 mmol、1.00 当量) の溶液に、塩化アンモニウム (415 mg、7.76 mmol、5.00 当量) 及び鉄粉 (434 mg、7.76 mmol、5.00 当量) を加えた。反応物を 80 で 2 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水 (30.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (2 × 10.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-アミンを得た。

30

【1328】

ステップ4: アセトニトリル (5.00 mL) 中の 3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-アミン (162 mg、993 μmol、1.00 当量) 及びピリジン (0.24 mL、2.98 mmol、3.00 当量) の溶液にクロロギ酸フェニル (0.14 mL、1.09 mmol、1.10 当量) を 25 で一度に加えた。反応物を 25 で 12 時間撹拌した。混合物を、水 (30.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (2 × 10.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル (3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル) カルバメートを得た。

40

【1329】

化合物 84: 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (6-((2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)カルバメート) を使用する化合物 VIIII から調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.02 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.92 (dt, J = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1

50

H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.45 (ddt, J = 1.8, 5.3, 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 489.2 [M + H]⁺

【1330】

ステップ1：ジメチルホルムアミド（20.0 mL）中の2-クロロ-5-ニトロピリジン（2.00 g、12.6 mmol、1.00当量）の溶液に、炭酸カリウム（5.23 g、37.8 mmol、3.00当量）、（2-フルオロフェニル）ボロン酸（1.77 g、12.6 mmol、1.00当量）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（728 mg、630 μmol、0.05当量）を窒素下で加えた。反応物を110 で12時間撹拌した。混合物を、水（200 mL）で希釈し、酢酸エチルで抽出した（2 × 100 mL）。混合有機層をブライン（2 × 30.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ（石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 5/1）によって精製し、2-（2-フルオロフェニル）-5-ニトロピリジンを得た。

10

【1331】

ステップ2：メタノール（15.0 mL）及び水（5.00 mL）中の2-（2-フルオロフェニル）-5-ニトロピリジン（2.00 g、9.17 mmol、1.00当量）の溶液に、鉄粉（2.56 g、45.8 mmol、5.00当量）及び塩化アンモニウム（3.92 g、73.3 mmol、8.00当量）を加えた。反応物を80 で1時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水（30.0 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 × 30.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（2 × 10.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6-（2-フルオロフェニル）ピリジン-3-アミンを得た。

20

【1332】

ステップ3：アセトニトリル（20.0 mL）中の6-（2-フルオロフェニル）ピリジン-3-アミン（1.70 g、9.03 mmol、1.00当量）及びピリジン（3.65 mL、45.1 mmol、5.00当量）の溶液に、クロロギ酸フェニル（1.60 mL、12.8 mmol、1.41当量）を加えた。反応物を25 で1時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水（100 mL）で粉碎し、得られた固体を濾過により収集した。濾過ケーキを水（5 mL）で洗浄し、標準的な方法により乾燥させて、フェニル（6-（2-フルオロフェニル）ピリジン-3-イル）カルバメートを得た。

30

【1333】

化合物85：変法i）による一般手順Aを、フェニル（5-フルオロ-6-フェニルピリジン-3-イル）カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.08 - 10.94 (m, 1H), 10.57 - 10.27 (m, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 489.3 [M + H]⁺

40

【1334】

ステップ1：ジオキサン（20.0 mL）中の2-クロロ-3-フルオロ-5-ニトロ

50

ピリジン (2.00 g、11.3 mmol、1.00 当量)、フェニルボロン酸 (2.76 g、22.6 mmol、2.00 当量) 及び炭酸カリウム (4.70 g、34.0 mmol、3.00 当量) の溶液にテトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (1.31 g、1.13 mmol、0.10 当量) を 25 で加えた。反応混合物を、窒素下、110 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (120 mL) に注ぎ、10 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (3 × 60.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (50.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 50 / 1) によって精製し、3-フルオロ-5-ニトロ-2-フェニルピリジンを得た。

【1335】

ステップ 2: メタノール (4.00 mL) 及び水 (2.00 mL) 中の 3-フルオロ-5-ニトロ-2-フェニルピリジン (300 mg、1.37 mmol、1.00 当量) の溶液に、塩化アンモニウム (367 mg、6.87 mmol、5.00 当量) 及び鉄粉 (230 mg、4.12 mmol、3.00 当量) を加えた。反応物を 80 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。水 (80.0 mL) を加え、溶液を 10 分間攪拌した。水層を酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (50.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して 5-フルオロ-6-フェニルピリジン-3-アミンを得た。

【1336】

ステップ 3: アセトニトリル (5.00 mL) 中の 5-フルオロ-6-フェニルピリジン-3-アミン (250 mg、1.33 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (0.54 mL、6.64 mmol、5.00 当量) の溶液にクロロギ酸フェニル (0.25 mL、1.99 mmol、1.50 当量) を加えた。反応物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル (5-フルオロ-6-フェニルピリジン-3-イル) カルバメートを得た。

【1337】

化合物 86: 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (6-(o-トリル)ピリジン-3-イル) カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.02 (s, 1H), 10.69 - 10.33 (m, 1H), 8.95 - 8.73 (m, 1H), 8.35 - 8.00 (m, 1H), 7.86 - 7.63 (m, 4H), 7.47 - 7.29 (m, 4H), 5.36 (br s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.0, 13.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 485.2 [M+H]⁺

【1338】

ステップ 1: ジメチルホルムアミド (30.0 mL) 中の 2-クロロ-5-ニトロピリジン (3.00 g、18.9 mmol、1.00 当量) の溶液に、o-トリルボロン酸 (2.57 g、18.9 mmol、1.00 当量)、炭酸カリウム (7.85 g、56.7 mmol、3.00 当量) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1.09 g、946 μmol、0.05 当量) を窒素下で加えた。反応物を 110 で 12 時間攪拌した。混合物を、水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 300 mL)。混合有機相を、ブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1) によって精製し、5-ニトロ-2-(o-トリル)ピリジンを得た。

【1339】

ステップ 2: メタノール (30.0 mL) 及び水 (10.0 mL) 中の 5-ニトロ-2-(o-トリル)ピリジン (3.00 g、14.0 mmol、1.00 当量) の溶液に、

10

20

30

40

50

鉄粉 (3 . 9 1 g、7 0 . 0 m m o l、5 . 0 0 当量) 及び塩化アンモニウム (5 . 9 9 g、1 1 2 m m o l、8 . 0 0 当量) を加えた。反応物を 8 0 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水 (5 0 . 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 3 0 . 0 m L) で抽出した。混合有機層をブライン (2 × 1 0 . 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 - (o - トリル) ピリジン - 3 - アミンを得た。

【 1 3 4 0 】

ステップ 3 : アセトニトリル (2 5 . 0 m L) 中の 6 - (o - トリル) ピリジン - 3 - アミン (2 . 5 0 g、1 3 . 5 m m o l、1 . 0 0 当量) の溶液に、ピリジン (5 . 4 8 m L、6 7 . 8 m m o l、5 . 0 0 当量) 及びクロロギ酸フェニル (2 . 2 1 m L、1 7 . 6 m m o l、1 . 3 0 当量) を加えた。反応物を 2 5 で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水 (1 0 0 m L) で粉碎し、得られた固体を濾過により収集した。濾過ケーキを水 (5 . 0 0 m l) で洗浄し、標準的な方法により乾燥させて、フェニル (6 - (o - トリル) ピリジン - 3 - イル) カルバメートを得た。

10

【 1 3 4 1 】

化合物 8 7 : 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル) カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。¹H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d₆) = 1 1 . 0 2 (s、1 H)、1 0 . 7 5 (b r s、1 H)、8 . 9 1 (b r d、J = 1 . 6 H z、1 H)、8 . 3 2 (b r d、J = 8 . 7 H z、1 H)、8 . 1 1 (d、J = 8 . 9 H z、1 H)、7 . 8 4 (s、1 H)、7 . 7 6 - 7 . 6 2 (m、3 H)、7 . 5 8 - 7 . 5 0 (m、1 H)、7 . 2 5 (d、J = 8 . 3 H z、1 H)、7 . 1 5 (t、J = 7 . 5 H z、1 H)、5 . 3 7 (s、2 H)、5 . 1 3 (d d、J = 5 . 0、1 3 . 3 H z、1 H)、4 . 5 3 - 4 . 4 6 (m、1 H)、4 . 3 8 - 4 . 3 1 (m、1 H)、3 . 8 7 (s、3 H)、2 . 9 7 - 2 . 8 8 (m、1 H)、2 . 6 1 (b r d、J = 1 7 . 1 H z、1 H)、2 . 4 5 - 2 . 3 5 (m、1 H)、2 . 0 7 - 1 . 9 7 (m、1 H) . M S (E S I) m / z 5 0 1 . 2 [M + H]⁺

20

【 1 3 4 2 】

ステップ 1 : ジメチルホルムアミド (5 m L) 中の 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (2 . 0 0 g、1 2 . 6 m m o l、1 . 0 0 当量) の溶液に、炭酸カリウム (5 . 2 3 g、3 7 . 8 m m o l、3 . 0 0 当量)、(2 - フルオロフェニル) ボロン酸 (1 . 9 2 g、1 2 . 6 m m o l、1 . 0 0 当量) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1 . 4 6 m g、1 . 2 6 m m o l、0 . 1 0 当量) を窒素下で加えた。反応物を 1 0 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を、水 (3 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 3 0 0 m L)。混合有機相を、ブライン (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1) によって精製し、2 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - ニトロピリジンを得た。

30

【 1 3 4 3 】

ステップ 2 : メタノール (3 0 . 0 m L) 及び水 (1 0 . 0 m L) 中の 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - ニトロピリジン (2 . 9 0 g、1 2 . 6 m m o l、1 . 0 0 当量) の溶液に、鉄粉 (3 . 5 2 g、6 2 . 9 m m o l、5 . 0 0 当量) 及び塩化アンモニウム (5 . 3 9 g、1 0 0 m m o l、8 . 0 0 当量) を加えた。反応物を 8 0 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水 (5 0 . 0 m L) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 5 0 . 0 m L)。混合有機層をブライン (2 × 1 0 . 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - アミンを得た。

40

【 1 3 4 4 】

ステップ 3 : アセトニトリル (2 5 . 0 m L) 中の 6 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - アミン (2 . 5 0 g、1 2 . 4 m m o l、1 . 0 0 当量) の溶液に、ピリジン

50

(3.02 mL、37.4 mmol、3.00 当量)及びクロロギ酸フェニル(2.03 mL、16.2 mmol、1.30 当量)を加えた。反応物を25 で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水(100 mL)で粉碎し、得られた固体を濾過により収集した。濾過ケーキを水(5.00 mL)で洗浄し、標準的な方法により乾燥させて、フェニル(6-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)カルバメートを得た。

【1345】

化合物88：変法i)による一般手順Aを、フェニル(5-メチル-6-フェニルピリジン-3-イル)カルバメートを使用する化合物VII I から調製するために使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.02 (s, 1H), 10.76 (br s, 1H), 8.80 - 8.76 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (br s, 3H), 5.38 (s, 2H), 5.22 - 5.04 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 17.6\text{ Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J = 17.6\text{ Hz}$, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 2.10 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 485.4 [M+H] $^+$

10

【1346】

ステップ1：ジオキサン(50.0 mL)中の2-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン(5.00 g、29.0 mmol、1.00 当量)及びフェニル硼酸(4.24 g、34.8 mmol、1.20 当量)の溶液に、テトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0)(6.70 g、5.79 mmol、0.20 当量)及び炭酸カリウム(6.01 g、43.5 mmol、1.50 当量)を窒素下25 で一度に加えた。反応物を100 で12時間攪拌した。混合物を、水(30.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(2×10.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~2/1)によって精製し、3-メチル-5-ニトロ-2-フェニル-ピリジンを得た。

20

【1347】

ステップ2：メタノール(6.00 mL)及び水(3.00 mL)中の3-メチル-5-ニトロ-2-フェニルピリジン(1.00 g、4.67 mmol、1.00 当量)の溶液に、鉄粉(1.30 g、23.3 mmol、5.00 当量)及び塩化アンモニウム(1.25 g、23.3 mmol、5.00 当量)を25 で一度に加えた。反応物を80 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水(30.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(2×10.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、5-メチル-6-フェニルピリジン-3-アミンを得た。

30

【1348】

ステップ3：アセトニトリル(2.00 mL)中の5-メチル-6-フェニルピリジン-3-アミン(843 mg、4.58 mmol、1.00 当量)及びピリジン(1.11 mL、13.7 mmol、3.00 当量)の溶液にクロロギ酸フェニル(0.63 mL、5.03 mmol、1.10 当量)を25 で加えた。反応混合物を25 で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(5-メチル-6-フェニルピリジン-3-イル)カルバメートを得た。

40

【1349】

化合物89：変法i)による一般手順Aを、フェニル(6-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)カルバメートを使用する化合物VII I から調製するために使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 10.99 (s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 3H), 6.37 (

50

d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 3.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 5.6, 8.1 Hz, 2H), 3.15 (五重線, J = 6.1 Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 2.04 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 493.2 [M + H]⁺

【1350】

ステップ1: ジメチルホルムアミド (20.0 mL) 中の 2-フルオロ-5-ニトロピリジン (2.00 g、14.1 mmol、1.00 当量) 及び N, N-ジメチルアゼチジン-3-アミン二塩酸塩 (3.65 g、21.1 mmol、1.50 当量、2 HCl) の溶液に炭酸カリウム (9.73 g、70.4 mmol、5.00 当量) を一度に加えた。反応物を 60 で 12 時間攪拌した。混合物を、水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 80.0 mL)。混合有機層をブライン (60.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、N, N-ジメチル-1-(5-ニトロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-アミンを得た。

10

【1351】

ステップ2: メタノール (40.0 mL) 中の N, N-ジメチル-1-(5-ニトロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン (2.00 g、9.00 mmol、1.00 当量) の溶液にパラジウム炭素 (200 mg、C 上 10 重量%) を水素 (15 Psi) 下で一度に加えた。反応物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、6-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-アミンを得た。

20

【1352】

ステップ3: アセトニトリル (5.00 mL) 中の 6-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-アミン (500 mg、2.60 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (1.05 mL、13.0 mmol、5.00 当量) の溶液にクロロギ酸フェニル (0.39 mL、3.12 mmol、1.20 当量) を 0 で滴加した。反応物を 20 で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(6-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)カルバメートを得た。

30

【1353】

化合物 90: 変法 i) による一般手順 A を、フェニル(5-メトキシ-6-フェニルピリジン-3-イル)カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.02 (s, 1H), 10.80 - 10.36 (m, 1H), 8.60 - 8.38 (m, 1H), 8.12 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 3H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.50 (br d, J = 7.2 Hz, 3H), 5.36 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.62 (br d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H). MS (ESI) m/z 501.2 [M + H]⁺

40

【1354】

ステップ1: ジオキサン (50.0 mL) 中の 2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン (1.00 g、5.30 mmol、1.00 当量) 及びフェニルボロン酸 (776 g、6.36 mmol、1.20 当量) の溶液に、テトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0) (1.23 g、1.06 mmol、0.20 当量) 及び炭酸カリウム (1.10 g、7.95 mmol、1.50 当量) を窒素下 25 で一度に加えた。反応物を 100 で 12 時間攪拌した。混合物を、水 (30.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (2 × 10.0 mL) で洗浄

50

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 ~ 2 / 1）によって精製し、3 - メトキシ - 5 - ニトロ - 2 - フェニルピリジンを得た。

【1355】

ステップ2：メタノール（6.00 mL）及び水（3.00 mL）中の3 - メトキシ - 5 - ニトロ - 2 - フェニルピリジン（1.00 g、4.34 mmol、1.00 当量）の溶液に、鉄粉（1.21 g、21.7 mmol、5.00 当量）及び塩化アンモニウム（1.16 g、21.7 mmol、5.00 当量）を25 で一度に加えた。反応物を80 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水（30.0 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 × 30.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（2 × 10.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、5 - メトキシ - 6 - フェニルピリジン - 3 - アミンを得た。

10

【1356】

ステップ3：アセトニトリル（2.00 mL）中の5 - メトキシ - 6 - フェニルピリジン - 3 - アミン（700 mg、3.50 mmol、1.00 当量）及びピリジン（0.85 mL、10.5 mmol、3.00 当量）の溶液にクロロギ酸フェニル（0.48 mL、3.85 mmol、1.10 当量）を25 で加えた。反応物を25 で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（5 - メトキシ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イル）カルバメートを得た。

【1357】

化合物91：変法i）による一般手順Aを、フェニル（6 - メチル - 5 - （トリフルオロメトキシ）ピリジン - 3 - イル）カルバメートを使用する化合物VIIIIからの調製に使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） = 11.01（br s, 1H）, 10.30（br s, 1H）, 8.50（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.99（br s, 1H）, 7.80（s, 1H）, 7.72 - 7.67（m, 1H）, 7.66 - 7.62（m, 1H）, 5.30（s, 2H）, 5.16 - 5.09（m, 1H）, 4.52 - 4.43（m, 1H）, 4.38 - 4.30（m, 1H）, 2.97 - 2.85（m, 1H）, 2.65 - 2.63（m, 1H）, 2.65 - 2.58（m, 1H）, 2.40（s, 3H）, 2.40 - 2.33（m, 1H）, 2.05 - 1.97（m, 1H）。MS（ESI）m/z 493.2 [M + H]⁺

20

30

【1358】

ステップ1：硫酸（2.50 M、107 mL、4.10 当量）中の2 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - アミン（10.0 g、65.3 mmol、1.00 当量）の溶液に水（20.0 mL）に溶解した亜硝酸ナトリウム（5.41 g、78.4 mmol、1.20 当量）を0 で滴加した。反応物を0 で0.5時間攪拌した。次いで、硫酸（1 M、53.6 mL、0.820 当量）を滴加し、反応物を70 で1時間攪拌した。混合物を、水（200 mL）で希釈し、酢酸エチルで抽出した（3 × 50.0 mL）。混合有機層をブライン（40.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 ~ 2 / 1）によって精製し、2 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - オールを得た。

40

【1359】

ステップ2：ジメチルホルムアミド（8.00 mL）中の2 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - オール（800 mg、5.19 mmol、1.00 当量）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液）（415 mg、10.4 mmol、2.00 当量）を0 で分けて加えた。反応物を0 で0.5時間攪拌した。次いで、ジブロモジフルオロメタン（0.96 mL、10.4 mmol、2.00 当量）を0 で滴加し、反応物を25 で2時間攪拌した。混合物を塩化アンモニウム溶液（100 mL）でクエンチし、酢酸エチル（3 × 50.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（40.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲル

50

カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル = 10 / 1 ~ 5 / 1）によって精製し、3 - （プロモジフルオロメトキシ） - 2 - メチル - 5 - ニトロピリジンを得た。

【1360】

ステップ3：ジクロロメタン（3.00 mL）中の3 - （プロモジフルオロメトキシ） - 2 - メチル - 5 - ニトロピリジン（180 mg、636 μmol 、1.00当量）の溶液にテトラフルオロボレート銀（186 mg、954 μmol 、1.50当量）を分けて加えた。反応物を25 で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、2 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - （トリフルオロメトキシ）ピリジンを得た。

【1361】

ステップ4：メタノール（300 mL）中の2 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - （トリフルオロメトキシ）ピリジン（100 mg、450 μmol 、1.00当量）及びパラジウム炭素（C上10重量%）（10.0 mg）の混合物を水素雰囲気下（15 psi）、25 で2時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、6 - メチル - 5 - （トリフルオロメトキシ）ピリジン - 3 - アミンを得た。

10

【1362】

ステップ5：アセトニトリル（10.0 mL）中のクロロギ酸フェニル（16.0 μL 、124 μmol 、1.20当量）、6 - メチル - 5 - （トリフルオロメトキシ）ピリジン - 3 - アミン（20.0 mg、104 μmol 、1.00当量）及びピリジン（25.0 μL 、312 μmol 、3.00当量）の溶液を25 で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル（6 - メチル - 5 - （トリフルオロメトキシ）ピリジン - 3 - イル）カルバメートを得た。

20

【1363】

化合物92：変法i）による一般手順Aを、フェニルクロマン - 7 - イルカルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz、DMSO - d_6 ） = 11.00（s, 1H）, 9.66（br s, 1H）, 7.79（s, 1H）, 7.72 - 7.61（m, 2H）, 7.00 - 6.84（m, 3H）, 5.25（s, 2H）, 5.13（dd, $J = 5.2, 13.2\text{ Hz}$, 1H）, 4.53 - 4.42（m, 1H）, 4.40 - 4.29（m, 1H）, 4.16 - 4.02（m, 2H）, 2.99 - 2.85（m, 1H）, 2.68 - 2.58（m, 3H）, 2.41（dq, $J = 4.4, 13.2\text{ Hz}$, 1H）, 2.07 - 1.97（m, 1H）, 1.95 - 1.83（m, 2H）。MS（ESI） m/z 450.2 [M + H] $^+$

30

【1364】

ステップ1：ジオキサン（2.00 mL）中のクロマン - 6 - アミン（実施例67に記載）（1.20 g、8.04 mmol、1.00当量）の混合物に、無水酢酸（1.51 mL、16.1 mmol、2.00当量）及びピリジン（0.65 mL、8.04 mmol、1.00当量）を0 で加えた。反応物を25 で16時間攪拌した。混合物を、水（20.0 mL）に注ぎ、酢酸エチル（3 × 20.0 mL）で抽出した。混合有機層を分離し、ブライン（10.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮してN - （クロマン - 6 - イル）アセトアミドを得た。

【1365】

ステップ2：酢酸（2.00 mL）中の硝酸（0.46 mL、10.3 mmol、1.40当量）の溶液を、攪拌した酢酸（10.0 mL）中のN - （クロマン - 6 - イル）アセトアミド（1.40 g、7.32 mmol、1.00当量）の溶液に25 で滴加した。反応物を25 で1時間攪拌した。次いで、氷水（50.0 mL）を加え、反応物を25 で0.5時間攪拌した。混合物を、水（20.0 mL）に注ぎ、酢酸エチル（3 × 20.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（10.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取HPLCにより精製して、N - （7 - ニトロクロマン - 6 - イル）アセトアミドカルバメートを得た。

40

【1366】

ステップ3：エタノール（10.0 mL）中のN - （7 - ニトロクロマン - 6 - イル）

50

アセトアミド (410 mg、1.74 mmol、1.00 当量) 及び濃塩酸 (2.60 mL) の溶液を 80 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水酸化アンモニウム溶液で中和し、水 (20.0 mL) で希釈し、次いで酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (10.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、7 - ニトロクロマン - 6 - アミンを得た。

【1367】

ステップ 4 : テトラヒドロフラン (10.0 mL) 中の 7 - ニトロクロマン - 6 - アミン (330 mg、1.70 mmol、1.00 当量) の混合物に、亜硝酸イソアミル (0.69 mL、5.10 mmol、3.00 当量) を 0 で滴加した。反応物を 0 で 30 分間、次に 70 で 3 時間攪拌した。混合物を、水 (20.0 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。混合有機層を分離し、ブライン (10.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 10 ~ 15 / 1) によって精製し、7 - ニトロクロマンを得た。

10

【1368】

ステップ 5 : 酢酸エチル (6.00 mL) 中の 7 - ニトロクロマン (130 mg、726 μmol、1.00 当量) の溶液に、窒素雰囲気下でパラジウム炭素 (C 上 10 重量%) (13.0 mg) を加えた。反応物を水素下、25 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮してクロマン - 7 - アミンを得た。

【1369】

ステップ 6 : アセトニトリル (5.00 mL) 中のクロマン - 7 - アミン (110 mg、737 μmol、1.00 当量) 及びピリジン (0.18 mL、2.21 mmol、3.00 当量) の溶液に、クロロギ酸フェニル (0.11 mL、885 μmol、1.20 当量) を 25 で加えた。反応混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニルクロマン 7 - イルカルバメートを得た。

20

【1370】

化合物 93 : 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (3 - シクロプロポキシフェニル) カルバメートを使用する化合物 V I I I からの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.00 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.63 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.77 (td, J = 3.0, 5.9 Hz, 1H), 3.01 - 2.83 (m, 1H), 2.61 (br dd, J = 2.1, 15.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 0.80 - 0.70 (m, 2H), 0.70 - 0.61 (m, 2H). MS (ESI) m/z 450.1 [M + H]⁺

30

【1371】

ステップ 1 : 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (5.00 mL) 中の 3 - ニトロフェノール (0.71 mL、3.59 mmol、1.00 当量) 及びプロモシクロプロパン (0.86 mL、10.8 mmol、3.00 当量) の混合物に炭酸セシウム (2.34 g、7.19 mmol、2.00 当量) を分けて加えた。反応物を、マイクロ波照射下、180 で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 5 / 1) によって精製し、1 - シクロプロポキシ - 3 - ニトロベンゼンを得た。

40

【1372】

ステップ 2 : テトラヒドロフラン (5.00 mL) 中の 1 - シクロプロポキシ - 3 - ニトロベンゼン (240 mg、1.34 mmol、1.00 当量) の溶液に Pd / C (C 上 10 重量%) (50.0 mg) を、窒素下で加えた。反応物を水素下 (15 psi)、2

50

0 で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して3-シクロプロポキシアニリンを得た。

【1373】

ステップ3：アセトニトリル(3.00 mL)中の3-シクロプロポキシアニリン(280 mg、1.88 mmol、1.00当量)及びピリジン(0.76 mL、9.38 mmol、5.00当量)の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.35 mL、2.82 mmol、1.50当量)を加えた。反応物を20 で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(3-シクロプロポキシフェニル)カルバメートを得た。

【1374】

化合物94：変法i)による一般手順Aを、フェニル(5-(ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00(s, 1H), 10.03(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.03(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.69-7.61(m, 2H), 5.28(s, 2H), 5.13(dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.54-4.44(m, 1H), 4.39-4.30(m, 1H), 3.49(br s, 4H), 2.97-2.89(m, 1H), 2.63-2.58(m, 1H), 2.43-2.35(m, 1H), 2.05-1.97(m, 1H), 1.61-1.51(m, 6H). MS(ESI)m/z 479.2 [M+H]⁺

【1375】

ステップ1：テトラヒドロフラン(10.0 mL)中の5-クロロピラジン-2-アミン(1.00 g、7.72 mmol、1.00当量)及びジ-tert-ブチルジカーボネート(1.95 mL、8.49 mmol、1.10当量)の溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(94.3 mg、772 μmol、0.10当量)を加えた。反応物を20 で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5/1)によって精製し、tert-ブチル(5-クロロピラジン-2-イル)カルバメートを得た。

【1376】

ステップ2：ジメチルホルムアミド(3.00 mL)中のtert-ブチル(5-クロロピラジン-2-イル)カルバメート(800 mg、3.48 mmol、1.00当量)及びピペリジン(1.72 mL、17.4 mmol、5.00当量)の溶液に炭酸セシウム(2.27 g、6.97 mmol、2.00当量)を加えた。反応物を、マイクロ波照射下、180 で2時間攪拌した。混合物を、水(50.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取HPLCにより精製して、5-(ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-アミンを得た。

【1377】

ステップ3：アセトニトリル(1.00 mL)中の5-(ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-アミン(50.0 mg、281 μmol、1.00当量)及びピリジン(0.07 mL、842 μmol、3.00当量)の溶液にクロロギ酸フェニル(0.05 mL、421 μmol、1.50当量)を加えた。反応物を20 で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(5-(ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)カルバメートを得た。

【1378】

化合物95：変法i)による一般手順Aを、フェニル(3-(ジフルオロメトキシ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00(s, 1H), 10.01(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.71-7.62(m, 2H), 7.29(s, 2H), 7.17(d, J = 7.4 Hz,

10

20

30

40

50

1 H), 6.76 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.35 (br s, 4H), 2.06 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 559.2 [M + H]⁺

【1379】

ステップ1：ジメチルホルムアミド（10.0 mL）中の3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸（1.80 g、9.83 mmol、1.00当量）の溶液に、モルホリン（0.86 mL、9.83 mmol、1.00当量）、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸（7.45 g、19.6 mmol、2.00当量）及びジイソプロピルエチルアミン（5.16 mL、29.6 mmol、3.00当量）を加えた。反応物を25℃で2時間撹拌した。混合物を酢酸エチル/水（200 mL / 100 mL）で抽出した。有機層を収集し、溶媒を減圧下で一部除去して濃縮溶液を得た。溶液を逆相分取HPLCにより精製して、（3-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル）（モルホリノ）メタノンを得た。

【1380】

ステップ2：ジメチルホルムアミド（15.0 mL）中の（3-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル）（モルホリノ）メタノン（1.77 g、7.02 mmol、1.00当量）の溶液に（2-クロロ-2,2-ジフルオロ-アセチル）オキシナトリウム（2.67 g、17.5 mmol、2.50当量）及び炭酸セシウム（4.57 g、14.0 mmol、2.00当量）を加えた。反応物を100℃で2時間撹拌した。混合物を水/酢酸エチル（100 mL / 100 mL）で抽出した。有機層を収集し、溶媒を減圧下で一部除去して濃縮溶液を得た。溶液を逆相分取HPLCにより精製して、（3-（ジフルオロメトキシ）-5-ニトロフェニル）（モルホリノ）メタノンを得た。

【1381】

ステップ3：テトラヒドロフラン（5.00 mL）中の（3-（ジフルオロメトキシ）-5-ニトロフェニル）（モルホリノ）メタノン（1.39 g、4.60 mmol、1.00当量）の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体（THF中2M）（0.92 mL、2.00当量）を25℃で加えた。混合物を25℃で0.5時間、次いで60℃で1.5時間撹拌した。メタノール（5.00 mL）を加え、混合物を水/酢酸エチル（50.0 mL / 50.0 mL）で抽出した。有機層を収集し、溶媒を減圧下で一部除去して濃縮溶液を得た。溶液を逆相分取HPLCにより精製して、4-（3-（ジフルオロメトキシ）-5-ニトロベンジル）モルホリンを得た。

【1382】

ステップ4：メタノール（15.0 mL）及び水（5.00 mL）中の4-（3-（ジフルオロメトキシ）-5-ニトロベンジル）モルホリン（795 mg、2.76 mmol、1.00当量）の溶液に、鉄粉（770 mg、13.8 mmol、5.00当量）及び塩化アンモニウム（1.18 g、22.0 mmol、8.00当量）を加えた。反応物を80℃で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して濃縮溶液を得た。溶液を酢酸エチル/飽和重炭酸ナトリウム（40.0 mL / 10.0 mL）で抽出した。有機層を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-（ジフルオロメトキシ）-5-（モルホリノメチル）アニリンを得た。

【1383】

ステップ5：アセトニトリル（2.00 mL）中の3-（ジフルオロメトキシ）-5-（モルホリノメチル）アニリン（100 mg、387 μmol、1.00当量）の溶液にピリジン（0.10 mL、1.18 mmol、3.04当量）及びクロロギ酸フェニル（0.07 mL、599 μmol、1.55当量）を加えた。反応物を25℃で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を標準方法により精製して、フェニル（3-（ジフルオロメトキシ）-5-（モルホリノメチル）フェニル）カルバメートを得た。

【1384】

化合物96：変法i)による一般手順Aを、フェニル(3-(ジフルオロメトキシ)-5-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99(s, 1H), 9.97(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.70-7.66(m, 1H), 7.65-7.61(m, 1H), 7.39-6.99(m, 1H), 6.97-6.89(m, 2H), 6.43(t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 5.19-5.05(m, 1H), 4.51-4.42(m, 1H), 4.39-4.30(m, 1H), 4.04(t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62-3.52(m, 4H), 2.98-2.85(m, 1H), 2.67(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60(br d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.48-2.40(m, 4H), 2.40-2.31(m, 1H), 2.06-1.96(m, 1H). MS(E SI) m/z 589.4 [M+H]⁺

【1385】

ステップ1：ジメチルホルムアミド(50.0 mL)中の3-ブromo-5-ニトロフェノール(5.00 g、22.9 mmol、1.00当量)、4-(2-クロロエチル)モルホリン(4.12 g、27.5 mmol、1.20当量)及び炭酸セシウム(22.4 g、68.8 mmol、3.00当量)の混合物を60 で12時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(250 mL)及び水(150 mL)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3×150 mL)で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=3/1)によって精製し、4-(2-(3-ブromo-5-ニトロフェノキシ)エチル)モルホリンを得た。

【1386】

ステップ2：ジオキサン(10.0 mL)及び水(10.0 mL)中の4-(2-(3-ブromo-5-ニトロ-フェノキシ)エチル)モルホリン(5.00 g、15.1 mmol、1.00当量)及び水酸化カリウム(2.54 g、45.3 mmol、3.00当量)の溶液にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(1.38 g、1.51 mmol、0.10当量)及びジ-tert-ブチル-(2-(2,4,6-トリ(ブroman-2-イル)フェニル)フェニル)ホスファン(641 mg、1.51 mmol、0.10当量)を窒素下で加えた。反応物を80 で12時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(150 mL)及び水(150 mL)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3×150 mL)で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相分取HPLCによって精製し、3-(2-モルホリノエトキシ)-5-ニトロフェノールを得た。

【1387】

ステップ3：ジメチルホルムアミド(2.00 mL)及び水(0.50 mL)中の3-(2-モルホリノエトキシ)-5-ニトロフェノール(300 mg、1.12 mmol、1.00当量)、炭酸カリウム(309 mg、2.24 mmol、2.00当量)及び2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(682 mg、4.47 mmol、4.00当量)の混合物を100 で12時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(100 mL)及び水(100 mL)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3×80.0 mL)で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(2-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-ニトロフェノキシ)エチル)モルホリンを得た。

【1388】

ステップ4：メタノール(5.00 mL)中の4-(2-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-ニトロフェノキシ)エチル)モルホリン(0.50 g、1.57 mmol、1.00当量)とパラジウム炭素(C上10%重量)(50.0 mg)の混合物を水素下、25 で3時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、3-(ジ

フルオロメトキシ) - 5 - (2 - モルホリノエトキシ) アニリンを得た。

【 1 3 8 9 】

ステップ 5 : アセトニトリル (2 . 0 0 m L) 中の 3 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (2 - モルホリノエトキシ) アニリン (1 3 0 m g 、 4 5 1 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 クロロギ酸フェニル (6 8 . 0 μ L 、 5 4 1 μ m o l 、 1 . 2 0 当量) 及びピリジン (0 . 1 1 m L 、 1 . 3 5 m m o l 、 3 . 0 0 当量) の混合物を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル (5 0 . 0 m L) 及び水 (5 0 . 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (3 \times 1 0 0 m L) で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル (3 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) カルバメートを得た。

10

【 1 3 9 0 】

化合物 9 7 : 変法 i i) による一般手順 A を、(2 - メトキシフェニル) メタンアミンを使用する化合物 V I I I からの調製に使用した。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 1 0 . 9 8 (b r s , 1 H) , 7 . 7 3 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (b r t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (s , 2 H) , 7 . 2 5 - 7 . 1 3 (m , 2 H) , 6 . 9 8 - 6 . 8 6 (m , 2 H) , 5 . 1 6 (s , 2 H) , 5 . 1 4 - 5 . 0 8 (m , 1 H) , 4 . 4 9 - 4 . 4 2 (m , 1 H) , 4 . 3 6 - 4 . 2 9 (m , 1 H) , 4 . 1 8 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 3 . 7 8 (s , 3 H) , 2 . 9 7 - 2 . 8 5 (m , 1 H) , 2 . 6 0 (t d , J = 2 . 0 , 1 5 . 4 H z , 1 H) , 2 . 4 0 (b r d d , J = 4 . 4 , 1 3 . 1 H z , 1 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 6 (m , 1 H) . M S (E S I) m / z 4 3 8 . 1 [M + H] ⁺

20

【 1 3 9 1 】

化合物 9 8 : 変法 i i) による一般手順 A を、フェニルメタンアミンを使用する化合物 V I I I からの調製に使用した。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 1 0 . 9 8 (b r d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 9 0 (b r t , J = 6 . 2 H z , 1 H) , 7 . 7 3 (s , 1 H) , 7 . 6 1 (s , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 1 5 (m , 6 H) , 5 . 1 7 (s , 2 H) , 5 . 1 3 (d d , J = 5 . 1 , 1 3 . 4 H z , 1 H) , 4 . 5 0 - 4 . 4 3 (m , 1 H) , 4 . 3 6 - 4 . 3 0 (m , 1 H) , 4 . 2 2 (d , J = 6 . 1 H z , 2 H) , 2 . 9 2 (d d d , J = 5 . 4 , 1 3 . 5 , 1 7 . 4 H z , 1 H) , 2 . 6 3 - 2 . 5 8 (m , 1 H) , 2 . 4 0 (b r d d , J = 4 . 4 , 1 3 . 2 H z , 1 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 8 (m , 1 H) . M S (E S I) m / z 4 0 8 . 1 [M + H] ⁺

30

【 1 3 9 2 】

化合物 9 9 : 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (4 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) フェニル) カルバメートを使用する化合物 V I I I からの調製に使用した。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 1 1 . 0 0 (b r s , 1 H) , 1 0 . 0 4 (s , 1 H) , 7 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 6 7 (m , 1 H) , 7 . 6 7 - 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 6 1 - 7 . 5 3 (m , 2 H) , 7 . 5 3 - 7 . 4 5 (m , 2 H) , 5 . 2 9 (s , 2 H) , 5 . 1 3 (d d , J = 5 . 1 , 1 3 . 3 H z , 1 H) , 4 . 5 4 - 4 . 4 3 (m , 1 H) , 4 . 3 9 - 4 . 2 9 (m , 1 H) , 2 . 9 8 - 2 . 8 6 (m , 1 H) , 2 . 6 1 (t d , J = 2 . 1 , 1 5 . 3 H z , 1 H) , 2 . 4 4 - 2 . 3 5 (m , 1 H) , 2 . 0 6 - 1 . 9 9 (m , 1 H) , 1 . 9 9 - 1 . 8 8 (m , 3 H) . M S (E S I) m / z 4 3 8 . 1 [M + H] ⁺

40

【 1 3 9 3 】

アセトニトリル (5 . 0 0 m L) 中の 4 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) アニリン \cdot H C l (5 0 . 0 m g 、 2 5 8 μ m o l 、 1 . 0 0 当量、H C l 塩) の溶液にピリジン (0 . 1 0 m L 、 1 . 2 9 m m o l 、 5 . 0 0 当量) 、 クロロギ酸フェニル (4 2 . 0 μ L 、 3 3 5 μ m o l 、 1 . 3 0 当量) を加えた。反応物を 2 5 で 0 . 5 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取シリカゲル T L C によって精製し、フェニ

50

ル(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)カルバメートを得た。

【1394】

化合物100：変法i)による一般手順Aを、フェニル(3-(2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルメチル)-5-(ジフルオロメトキシ)フェニル)カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 11.00(s, 1H), 9.99(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.71-7.62(m, 2H), 7.32(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.13(d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 5.29(s, 2H), 5.13(dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.46(s, 1H), 4.38-4.32(m, 2H), 3.90(d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.68(d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.53(dd, J = 1.6, 7.4 Hz, 1H), 3.45(s, 1H), 2.97-2.88(m, 1H), 2.71(s, 1H), 2.63(br s, 1H), 2.41(br d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.05-1.99(m, 1H), 1.80(br d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.60(br d, J = 9.5 Hz, 1H). MS(ESI) m/z 571.2 [M+H]⁺

【1395】

ステップ1：ジメチルホルムアミド(5.00 mL)中の3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸(2.80 g、15.3 mmol、1.00当量)の溶液に、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン・HCl(3.11 g、22.9 mmol、1.50当量、HCl)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸(11.6 g、30.6 mmol、2.00当量)及びジイソプロピルエチルアミン(8.00 mL、45.8 mmol、3.00当量)を加えた。反応物を25で2時間撹拌した。混合物を水/酢酸エチル(100 mL/200 mL)で抽出した。有機層を分離し、溶媒の大部分を減圧下で除去して濃縮溶液を得た。溶液を逆相分取HPLCにより精製して、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル(3-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)メタノンを得た。

【1396】

ステップ2：ジメチルホルムアミド(150 mL)中の2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル(3-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)メタノン(3.79 g、14.3 mmol、1.00当量)の溶液に(2-クロロ-2,2-ジフルオロ-アセチル)オキシナトリウム(5.47 g、35.8 mmol、2.50当量)及び炭酸セシウム(9.35 g、28.7 mmol、2.00当量)を加えた。反応物を100で2時間撹拌した。混合物を水/酢酸エチル(100 mL/100 mL)で抽出した。有機層を分離し、溶媒の大部分を減圧下で除去して濃縮溶液を得た。溶液を逆相分取HPLCにより精製して、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル(3-(ジフルオロメトキシ)-5-ニトロフェニル)メタノンを得た。

【1397】

ステップ3：テトラヒドロフラン(5.00 mL)中の2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル(3-(ジフルオロメトキシ)-5-ニトロフェニル)メタノン(1.82 g、5.79 mmol、1.00当量)の溶液にボランジメチルスルフィド錯体(10 M)(1.16 mL、2.00当量)を窒素下、25で加えた。反応物を25で0.5時間、次いで60で1.5時間撹拌した。メタノール(5.00 mL)を加え、混合物を水/酢酸エチル(50.0 mL/50.0 mL)で抽出した。有機層を分離し、溶媒の大部分を減圧下で除去して濃縮溶液を得た。溶液を逆相分取HPLCにより精製して、5-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-ニトロベンジル)-2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタンを得た。

【1398】

ステップ4：メタノール(15.0 mL)及び水(5.00 mL)中の5-(3-(ジ

フルオロメトキシ) - 5 - ニトロベンジル) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (9 0 2 m g 、 3 . 0 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に鉄粉 (8 3 9 m g 、 1 5 . 0 m m o l 、 5 . 0 0 当量) 及び塩化アンモニウム (1 . 2 9 g 、 2 4 . 0 m m o l 、 8 . 0 0 当量) を加えた。反応物を 8 0 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して濃縮溶液を得た。溶液を酢酸エチル / 飽和重炭酸ナトリウム (4 0 . 0 m L / 1 0 . 0 m L) で抽出した。有機層を収集し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - (2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 5 - イルメチル) - 5 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを得た。

【 1 3 9 9 】

ステップ 5 : アセトニトリル (2 . 0 0 m L) 中の 3 - (2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 5 - イルメチル) - 5 - (ジフルオロメトキシ) アニリン (2 0 0 m g 、 7 4 0 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液にピリジン (0 . 1 8 m L 、 2 . 2 3 m m o l 、 3 . 0 0 当量) 及びクロロギ酸フェニル (0 . 1 4 m L 、 1 . 1 2 m m o l 、 1 . 5 0 当量) を加えた。反応物を 2 5 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を標準方法により精製して、フェニル (3 - (2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 5 - イルメチル) - 5 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) カルバメートを得た。

10

【 1 4 0 0 】

化合物 1 0 1 : 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (4 - (2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) フェニル) カルバメートを使用する化合物 V I I I からの調製に使用した。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 1 0 . 9 9 (s , 1 H) , 9 . 8 2 (b r s , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) , 7 . 7 1 - 7 . 5 8 (m , 2 H) , 7 . 4 4 (b r d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 1 8 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 5 . 2 7 (s , 2 H) , 5 . 1 3 (d d , J = 5 . 0 , 1 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 5 2 - 4 . 4 2 (m , 1 H) , 4 . 3 9 - 4 . 3 0 (m , 1 H) , 2 . 9 6 - 2 . 8 6 (m , 2 H) , 2 . 6 2 (b r s , 1 H) , 2 . 4 6 - 2 . 3 6 (m , 1 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 7 (m , 1 H) , 1 . 9 6 - 1 . 8 1 (m , 2 H) . M S (E S I) m / z 4 7 0 . 1 [M + H] ⁺

20

【 1 4 0 1 】

ステップ 1 : 1 , 2 - ジメトキシエタン (5 . 0 0 m L) 中の 1 - ニトロ - 4 - ビニルベンゼン (5 0 0 m g 、 3 . 3 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 及びヨウ化ナトリウム (2 5 1 m g 、 1 . 6 8 m m o l 、 0 . 5 0 当量) の溶液に、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン (1 . 1 9 g 、 8 . 3 8 m m o l 、 2 . 5 0 当量) を窒素下で滴加した。反応物を、マイクロ波照射下、1 5 0 で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1) によって精製し、1 - (2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) - 4 - ニトロベンゼンを得た。

30

【 1 4 0 2 】

ステップ 2 : エタノール (8 . 0 0 m L) 及び水 (2 . 0 0 m L) 中の 1 - (2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) - 4 - ニトロベンゼン (3 8 0 m g 、 1 . 9 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、鉄粉 (5 3 3 m g 、 9 . 5 4 m m o l 、 5 . 0 0 当量) 及び塩化アンモニウム (5 1 0 m g 、 9 . 5 4 m m o l 、 5 . 0 0 当量) を一度に加えた。反応物を 8 0 で 1 時間攪拌した。混合物を、水 (8 0 . 0 m L) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 x 6 0 . 0 m L) 。混合有機層をブライン (3 0 . 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - (2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) アニリンを得た。

40

【 1 4 0 3 】

ステップ 3 : アセトニトリル (5 . 0 0 m L) 中の 4 - (2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) アニリン (3 0 0 m g 、 1 . 7 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 及びピリジン (0 . 7 2 m L 、 8 . 8 7 m m o l 、 5 . 0 0 当量) の溶液に、クロロギ酸フェニル (0 . 2 7

50

mL、2.13 mmol、1.20 当量) を 0 で滴加した。反応物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(4-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)フェニル)カルバメートを得た。

【1404】

化合物 102: 変法 ii) による一般手順 A を、フェニルメタンアミンを使用する化合物 VII I からの調製に使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 10.98 (br s, 1H), 7.89 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 3H), 4.67 (五重線, J = 7.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.39 (br dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 422.2 [M+H]⁺

10

【1405】

化合物 103: 変法 i) による一般手順 A を、フェニル(3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)カルバメートを使用する化合物 VII I から調製するために使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.10 - 10.94 (m, 1H), 9.81 - 9.65 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 7.5, 8.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.62 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 450.1 [M+H]⁺

20

【1406】

ステップ 1: アセトン(10.0 mL)中の2-ブロモ-5-ニトロ-フェノール(1.00 g、4.59 mmol、1.00 当量)及び炭酸カリウム(1.27 g、9.17 mmol、2.00 当量)の溶液に3-ブロモプロピ-1-エン(665 mg、5.50 mmol、1.20 当量)を25 で加えた。反応物を25 で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。水(80.0 mL)を加え、混合物を10分間攪拌した。水層を酢酸エチル(3×40.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=50/1)によって精製し、2-(アリルオキシ)-1-ブロモ-4-ニトロベンゼンを得た。

30

【1407】

ステップ 2: ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中の2-(アリルオキシ)-1-ブロモ-4-ニトロベンゼン(800 mg、3.10 mmol、1.00 当量)、酢酸ナトリウム(635 mg、7.75 mmol、2.50 当量)、ヨウ化テトラエチルアンモニウム(877 mg、3.41 mmol、1.10 当量)及びギ酸ナトリウム(210 mg、3.10 mmol、1.00 当量)の溶液に、酢酸パラジウム(139 mg、62.0 μmol、0.20 当量)を25 で加えた。反応物を100 で12時間攪拌した。混合物を水(80.0 mL)に注ぎ、10分間攪拌した。水層を酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(50.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20/1)で精製して3-メチル-6-ニトロベンゾフランを得た。

40

【1408】

ステップ 3: メタノール(2.00 mL)中の3-メチル-6-ニトロ-ベンゾフラン

50

(150 mg、846 μmol 、1.00 当量)の溶液に、パラジウム炭素(C上10重量%) (30.0 mg)を加えた。反応物を水素下、25 で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-アミンを得た。

【1409】

ステップ4:アセトニトリル(3.00 mL)中の3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-アミン(120 mg、804 μmol 、1.00 当量)及びピリジン(0.32 mL、4.02 mmol、5.00 当量)の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.15 mL、1.21 mmol、1.50 当量)を加えた。反応物を25 で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)カルバメートを得た。

10

【1410】

化合物104:変法i)による一般的手順Aを、N-(4-シクロブチルフェニル)カルバミン酸フェニルを使用する化合物VII Iから調製するために使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.00 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 2H), 7.39 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H). MS (ESI) m/z 448.1 [M+H] $^+$

20

【1411】

ステップ1:ジクロロメタン(70.0 mL)中の4-ブロモアニリン(10.0 g、58.1 mmol、1.00 当量)及びトリエチルアミン(24.0 mL、172 mmol、2.97 当量)の溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(12.1 mL、87.2 mmol、1.50 当量)を0 で滴加した。反応物を25 で12時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1)によって精製し、N-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミドを得た。

30

【1412】

ステップ2:テトラヒドロフラン(15.0 mL)中のN-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド(2.00 g、7.46 mmol、1.00 当量)の溶液に、n-ブチルリチウム(2.50 M、6.27 mL、2.10 当量)を-78 で滴加した。反応物を-78 で0.5時間攪拌した。次いで、シクロブタノン(0.67 mL、8.95 mmol、1.20 当量)を加え、反応物を-78 で2.5時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液の添加によりクエンチし、混合物を酢酸エチル(2x20.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~2/1)によって精製し、2,2,2-トリフルオロ-N-(4-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニル)アセトアミドを得た。

40

【1413】

ステップ3:メタノール(10.0 mL)中の2,2,2-トリフルオロ-N-(4-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニル)アセトアミド(1.60 g、6.17 mmol、1.00 当量)の溶液に、水酸化ナトリウム溶液(1.00 M、6.17 mL、1.00 当量)を加えた。反応物を25 で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。水(10.0 mL)を加え、混合物を酢酸エチル(2x20.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石

50

油エーテル/酢酸エチル = 5 / 1 ~ 2 / 1) によって精製し、1 - (4 - アミノフェニル) シクロブタノールを得た。

【 1 4 1 4 】

ステップ 4 : テトラヒドロフラン (1 0 . 0 m L) 中の 1 - (4 - アミノフェニル) シクロブタノール (0 . 7 0 g 、 4 . 2 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (9 2 3 m g 、 2 4 . 4 m m o l 、 5 . 6 9 当量) 及び三塩化アルミニウム (1 . 7 2 g 、 1 2 . 9 m m o l 、 3 . 0 0 当量) を分けて加えた。反応物を 7 0 °C で 3 時間攪拌した。混合物を水 (1 0 0 m L) に分けて注いだ。水層を酢酸エチル (2 × 2 0 . 0 m L) で抽出した。混合有機層をブライン (3 0 . 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 2 / 1) によって精製し、4 - シクロブチルアニリンを得た。

10

【 1 4 1 5 】

ステップ 5 : アセトニトリル (3 . 0 0 m L) 中の 4 - シクロブチルアニリン (2 0 0 m g 、 1 . 3 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 及びピリジン (0 . 5 5 m L 、 6 . 7 9 m m o l 、 5 . 0 0 当量) の溶液に、クロロギ酸フェニル (0 . 2 0 m L 、 1 . 6 3 m m o l 、 1 . 2 0 当量) を加えた。反応物を 2 5 °C で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル N - (4 - シクロブチルフェニル) カルバメートを得た。

【 1 4 1 6 】

化合物 1 0 5 : 変法 i) による一般手順 A を、フェニル (6 - シクロブチルピリジン - 3 - イル) カルバメートを使用する化合物 V I I I から調製するために使用した。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 1 0 . 9 9 (s , 1 H) , 1 0 . 8 1 (s , 1 H) , 8 . 8 0 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) , 8 . 3 7 (d d , J = 2 . 3 , 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 9 5 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 7 3 - 7 . 6 8 (m , 1 H) , 7 . 6 7 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 5 . 3 5 (s , 2 H) , 5 . 1 1 (d d , J = 5 . 1 , 1 3 . 3 H z , 1 H) , 4 . 5 2 - 4 . 4 5 (m , 1 H) , 4 . 3 8 - 4 . 3 1 (m , 1 H) , 3 . 9 2 (b r d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 2 . 9 6 - 2 . 8 7 (m , 1 H) , 2 . 6 0 (b r d , J = 1 7 . 5 H z , 1 H) , 2 . 4 3 - 2 . 3 2 (m , 5 H) , 2 . 1 0 - 1 . 9 8 (m , 2 H) , 1 . 8 8 (d t d , J = 3 . 2 , 7 . 9 , 1 1 . 1 H z , 1 H) . M S (E S I) m / z 4 4 9 . 2 [M + H] ⁺

20

30

【 1 4 1 7 】

ステップ 1 : テトラヒドロフラン (1 5 . 0 m L) 中の臭化亜鉛 (2 . 4 9 g 、 1 1 . 0 m m o l 、 3 . 5 0 当量) の溶液に、臭化シクロブチルマグネシウム (0 . 5 M 、 1 7 . 6 m L 、 2 . 8 0 当量) を窒素下、- 7 8 °C で滴加した。反応物を - 7 8 °C で 0 . 5 時間、次いで 0 °C で 0 . 5 時間攪拌した。2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (5 0 0 m g 、 3 . 1 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3 6 4 m g 、 3 1 5 μ m o l 、 0 . 1 0 当量) を連続して加えた。反応物を 0 °C で 1 0 分間攪拌した。次に、反応物を 6 0 °C に加温し、6 0 °C で 2 時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム (1 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 8 0 . 0 m L) で抽出した。混合有機層をブライン (6 0 . 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5 / 1) によって精製し、2 - シクロブチル - 5 - ニトロ - ピリジンを得た。

40

【 1 4 1 8 】

ステップ 2 : メタノール (1 0 . 0 m L) 中の 2 - シクロブチル - 5 - ニトロピリジン (3 2 0 m g 、 1 . 8 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、パラジウム炭素 (C 上 1 0 重量 %) (5 0 . 0 m g) を一度に加えた。反応物を水素下 (1 5 P s i) 、2 5 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、6 - シクロブチルピリジン -

50

3 - アミンを得た。

【1419】

ステップ3：アセトニトリル（5.00 mL）中の6 - シクロブチルピリジン - 3 - アミン（230 mg、1.55 mmol、1.00 当量）及びピリジン（0.63 mL、7.76 mmol、5.00 当量）の溶液に、クロロギ酸フェニル（0.23 mL、1.86 mmol、1.20 当量）を0 で滴加した。反応物を25 で12時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。ジメチルホルムアミド（2.00 mL）を加え、溶液を濾過した。濾液を標準的な方法により濃縮して、フェニル（6 - シクロブチルピリジン - 3 - イル）カルバメートを得た。

【1420】

化合物106：変法i）による一般手順Aを、フェニル（3 - （2 - モルホリノエトキシ） - 5 - （トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） = 11.09 - 10.90（m, 1H）, 10.08（s, 1H）, 8.23（br s, 1H）, 7.79（s, 1H）, 7.67（br d, J = 1.1 Hz, 1H）, 7.66 - 7.62（m, 1H）, 7.14（s, 1H）, 7.07（s, 1H）, 6.59（s, 1H）, 5.28（s, 2H）, 5.17 - 5.04（m, 1H）, 4.51 - 4.43（m, 1H）, 4.38 - 4.30（m, 1H）, 4.06（t, J = 5.7 Hz, 2H）, 3.60 - 3.53（m, 4H）, 2.97 - 2.86（m, 1H）, 2.67（t, J = 5.6 Hz, 2H）, 2.64 - 2.57（m, 1H）, 2.48 - 2.42（m, 4H）, 2.40 - 2.31（m, 1H）, 2.05 - 1.97（m, 1H）。MS（ESI）m/z 607.4 [M + H]⁺

【1421】

ステップ1：ジメチルホルムアミド（3.00 mL）中の3 - （2 - モルホリノエトキシ） - 5 - ニトロフェノール（110 mg、410 μmol、1.00 当量）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散）（32.8 mg、820 μmol、2.00 当量）を0 で分けて加えた。反応物を0 で0.5時間撹拌し、次いでジブロモジフルオロメタン（75.8 μL、820 μmol、2.00 当量）を滴加した。反応物を25 で1時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（20.0 mL）を加え、混合物を酢酸エチル（2 × 20.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（10.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取シリカゲルTLC（石油エーテル/酢酸エチル = 1/1）によって精製し、4 - （2 - （3 - （ブロモジフルオロメトキシ） - 5 - ニトロフェノキシ）エチル）モルホリンを得た。

【1422】

ステップ2：ジクロロメタン（3.00 mL）中の4 - （2 - （3 - （ブロモジフルオロメトキシ） - 5 - ニトロフェノキシ）エチル）モルホリン（90.0 mg、227 μmol、1.00 当量）の溶液にテトラフルオロホウ酸銀（88.2 mg、453 μmol、2.00 当量）を分けて加えた。反応物を25 で1時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、4 - （2 - （3 - ニトロ - 5 - （トリフルオロメトキシ）フェノキシ）エチル）モルホリンを得た。

【1423】

ステップ3：メタノール（10.0 mL）中の4 - （2 - （3 - ニトロ - 5 - （トリフルオロメトキシ）フェノキシ）エチル）モルホリン（300 mg、892 μmol、1.00 当量）とパラジウム炭素（C上10%重量）（100 mg）の混合物を水素下、25 で3時間撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、3 - （2 - モルホリノエトキシ） - 5 - （トリフルオロメトキシ）アニリンを得た。

【1424】

ステップ4：アセトニトリル（10.0 mL）中の3 - （2 - モルホリノエトキシ） - 5 - （トリフルオロメトキシ）アニリン（110 mg、359 μmol、1.00 当量）、クロロギ酸フェニル（67.5 μL、539 μmol、1.50 当量）及びピリジン（

10

20

30

40

50

87.0 μ L、1.08 mmol、3.00 当量)の溶液を25 で12時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(30.0 mL)及び水(30.0 mL)で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣を標準的な方法によって精製し、フェニル(3-(2-モルホリノエトキシ)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメートを得た。

【1425】

化合物107：変法i)による一般手順Aを、フェニル(6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)カルバメートを使用する化合物VIIIIから調製するために使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (s, 1H), 10.12-9.91 (m, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.84 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 6.80 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.27-4.06 (m, 4H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.47-2.33 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 450.1 [M+H]⁺

10

【1426】

ステップ1：ジメチルホルムアミド(40.0 mL)中のアゼチジン・HCl(5.14 mL、46.5 mmol、1.50 当量、HCl)及び2-フルオロ-5-ニトロピリジン(4.40 g、30.9 mmol、1.00 当量)の溶液に炭酸カリウム(12.8 g、92.9 mmol、3.00 当量)を一度に加えた。反応物を60 で12時間攪拌した。混合物を水(60.0 mL)に注ぎ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、2-(アゼチジン-1-イル)-5-ニトロピリジンを得た。

20

【1427】

ステップ2：メタノール(40.0 mL)中の2-(アゼチジン-1-イル)-5-ニトロピリジン(2.00 g、11.2 mmol、1.00 当量)の溶液に、パラジウム炭素(C上10重量%) (300 mg)を加えた。反応物を水素下(15 Psi)、25 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-アミンを得た。

30

【1428】

ステップ3：アセトニトリル(10.0 mL)中の6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-アミン(700 mg、4.69 mmol、1.00 当量)及びピリジン(1.89 mL、23.5 mmol、5.00 当量)の溶液にクロロギ酸フェニル(0.71 mL、5.63 mmol、1.20 当量)を0 で滴加した。反応物を25 で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を標準的な方法により精製して、フェニル(6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)カルバメートを得た。

【1429】

化合物108：

ステップ1：ジメチルホルムアミド(10.0 mL)中の4-ブロモ-3,5-ジメチルアニリン(1.00 g、5.00 mmol、1.00 当量)の溶液に、シアン化亜鉛(704 mg、6.00 mmol、3.81 μ L、1.20 当量)及び1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(416 mg、750 μ mol、0.150 当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(458 mg、500 μ mol、0.100 当量)を窒素下に加えた。混合物を窒素下、マイクロ波中、150 で2時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を水及び酢酸エチル(50.0 mL/50.0 mL)で希釈した。有機層を収集し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、4-アミノ-2,6-ジメチルベンゾニトリルを得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 6.31 (s, 2H), 5.93 (s, 2H), 2.26 (s, 6H).

40

50

【1430】

ステップ2：アセトニトリル（5.00 mL）中の4-アミノ-2,6-ジメチルベンゾニトリル（357 mg、2.44 mmol、1.00当量）の溶液に、ピリジン（578 mg、7.31 mmol、590 μ L、2.99当量）及びフェニルカルボノクロリド（459 mg、2.93 mmol、367 μ L、1.20当量）を加えた。混合物を10で1時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得た。濾液を逆相HPLCで精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、フェニル（4-シアノ-3,5-ジメチルフェニル）カルバメートを得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） = 10.59 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 2.42 (s, 6H). MS (ESI) m/z 267.1 [M+H]⁺

10

【1431】

ステップ3：ジメチルホルムアミド（2.00 mL）中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII（90.0 mg、328 μ mol、1.00当量）の溶液に、フェニル（4-シアノ-3,5-ジメチルフェニル）カルバメート（105 mg、394 μ mol、1.20当量）及び水素化ナトリウム（26.2 mg、656 μ mol、純度60%、2.00当量）を10で添加した。混合物を10で1時間攪拌した。混合物をギ酸（0.100 mL）でpH = 6に調整した。混合物を濾過して濾液を得た。濾液を分取HPLCで精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル（4-シアノ-3,5-ジメチルフェニル）カルバメート108を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） = 10.98 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.60 (br dd, J = 1.8, 15.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 7H), 2.05 - 1.96 (m, 1H). MS (ESI) m/z 447.2 [M+H]⁺

20

【1432】

化合物109：

ステップ1：ジクロロメタン（100 mL）中の1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エタノン（8.00 g、40.0 mmol、1.00当量）の溶液に、トリエチルアミン（12.4 g、122 mmol、17.0 mL、3.05当量）及びクロロトリメチルシラン（8.56 g、78.8 mmol、10.0 mL、1.97当量）を加えた。混合物を5で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ブロモ-2-(1-(トリメチルシリル)オキシ)ピニル)ピリジンを得た。

30

【1433】

ステップ2：ジクロロメタン（100 mL）中の5-ブロモ-2-(1-(トリメチルシリル)オキシ)ピニル)ピリジン（4.50 g、16.5 mmol、1.00当量）（粗製）の溶液に、ジヨードメタン（6.64 g、24.8 mmol、2.00 mL、1.50当量）及びジエチル亜鉛（トルエン中1M、25.0 mL、1.51当量）を0で加えた。混合物を、窒素下、5で6時間攪拌した。混合物を水（10.0 mL）でクエンチし、濾過した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ブロモ-2-(1-(トリメチルシリル)オキシ)シクロプロピル)ピリジンを得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） = 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.36 - 1.17 (m, 2H), 0.92 - 0.83 (m, 2H), 0.31 - 0.29 (m, 9H).

40

【1434】

50

ステップ3：ジオキサソ(10.0 mL)中の5-ブromo-2-(1-(トリメチルシリル)オキシ)シクロプロピル)ピリジン(360 mg、1.26 mmol、1.00当量)の溶液に、tert-ブチルカルバメート(350 mg、2.99 mmol、2.38当量)、炭酸セシウム(1.23 g、3.77 mmol、2.99当量)、及びメタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジ-イ-プロポキシ-1,1-ビフェニル)(2-アミノ-1,1-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(120 mg、143 μ mol、0.114当量)を加えた。混合物を、窒素下、90 で2時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(50.0 mL)及び水(50.0 mL)で希釈した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(6-(1-(トリメチルシリル)オキシ)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)カルバメートを得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) = 8.25(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49-7.39(m, 1H), 6.52(br s, 1H), 1.46(s, 9H), 1.37-1.32(m, 2H), 1.22-1.18(m, 2H), 0.19-0.09(m, 9H).

【1435】

ステップ4：ジクロロメタン(50.0 mL)中のtert-ブチル(6-(1-(トリメチルシリル)オキシ)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)カルバメート(320 mg、992 μ mol、1.00当量)の溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(244 mg、1.51 mmol、200 μ L、1.53当量)を-30 で加えた。混合物を、-30 で0.5時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム(10%、10.0 mL)でクエンチした。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLCにより精製して、tert-ブチル(6-(1-フルオロシクロプロピル)ピリジン-3-イル)カルバメートを得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) = 8.30(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97(br s, 1H), 7.55(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50(br s, 1H), 1.53(s, 9H), 1.49-1.41(m, 2H), 1.39-1.35(m, 2H). MS(ESI) m/z 253.1 [M+H]⁺

【1436】

ステップ5：酢酸エチル(5.00 mL)中のtert-ブチル(6-(1-フルオロシクロプロピル)ピリジン-3-イル)カルバメート(25.0 mg、99.1 μ mol、1.00当量)の溶液に、塩酸/酢酸エチル(4 M、2.00 mL)を分けて加えた。混合物を10 で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、6-(1-フルオロシクロプロピル)ピリジン-3-アミンを得た。MS(ESI) m/z 153.1 [M+H]⁺

【1437】

ステップ6：アセトニトリル(2.00 mL)中の6-(1-フルオロシクロプロピル)ピリジン-3-アミン(20.0 mg、131 μ mol、1.00当量)の溶液に、ピリジン(31.2 mg、394 μ mol、31.8 μ L、3.00当量)及びフェニルカルボノクロリド(24.6 mg、157 μ mol、19.7 μ L、1.20当量)を加えた。混合物を10 で1時間攪拌し、濃縮して残渣を得、これを分取TLCで精製してピリジン-3-イル(6-(1-フルオロシクロプロピル)ピリジン-3-イル)カルバメートを得た。MS(ESI) m/z 273.0 (M+H)⁺

【1438】

ステップ7：ジメチルホルムアミド(1.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVII(13.0 mg、47.4 μ mol、1.30当量)の溶液に、ピリジン-3-イル(6-(1-フルオロシクロプロピル)ピリジン-3-イル)カルバメート(9.96 mg、36.5 μ mol、1.00当量)及び水素化ナトリウム(2.92 mg、72.9 μ mol、純度60%、2.00当量)を加えた。混合物を0 で1時間攪拌した。混合物をギ酸

(0.100 mL) で pH = 6 に調整した。混合物を、水 / 酢酸エチル (2.00 mL / 2.00 mL) で希釈した。有機層を収集し、濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC で精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(6-(1-フルオロシクロプロピル)ピリジン-3-イル)カルバメート 109 を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.14 - 10.79 (m, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H). MS (ESI) m/z 453.2 [M+H]⁺

10

【1439】

化合物 110 :

ステップ 1 : アセトニトリル (20.0 mL) 中の 5-アミノ-2-メチルベンゾニトリル (1.00 g、7.57 mmol、1.00 当量)、ピリジン (1.80 g、22.7 mmol、1.83 mL、3.00 当量) の混合物に、フェニルカルボノクロリデート (1.30 g、8.32 mmol、1.04 mL、1.10 当量) を 0 で加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、フェニル(3-シアノ-4-メチルフェニル)カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 253.1 [M+H]⁺

20

【1440】

ステップ 2 : ジメチルホルムアミド (1.50 mL) 中のフェニル(3-シアノ-4-メチルフェニル)カルバメート (80.9 mg、321 μmol、1.10 当量) 及び 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン VII I (80.0 mg、292 μmol、1.00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (23.3 mg、583 μmol、純度 60%、2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。塩酸を加えて混合物の pH を約 6 に調整した。混合物を、酢酸エチル (3 × 10.0 mL) で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウム、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC で精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(3-シアノ-4-メチルフェニル)カルバメート 110 を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (br d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 433.0 [M+H]⁺

30

40

【1441】

化合物 111 :

ステップ 1 : アセトニトリル (10.0 mL) 中の 3-アミノ-5-クロロベンゾニトリル (0.500 g、3.28 mmol、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (1.30 g、16.3 mmol、1.32 mL、5.00 当量) 及びカルボノ塩化フェニル (564 mg、3.60 mmol、451 μL、1.10 当量) を加えた。混合物を、10 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相 HPLC により精製して、フェニル(3-クロロ-5-シアノフェニル)カルバメートを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 10.81 (br s, 1H), 7.

50

9.4 - 7.81 (m, 3H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 3H).

【1442】

ステップ2：ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII(80.0 mg、291 μ mol、1.00当量)の溶液にフェニル(3-クロロ-5-シアノフェニル)カルバメート(87.4 mg、320 μ mol、1.10当量)及び水素化ナトリウム(23.3 mg、583 μ mol、純度60%、2.00当量)を0 で加えた。混合物を0 で20分間攪拌した。反応混合物をギ酸(1.00 mL)でクエンチして溶液を得た。溶液を分取HPLCで精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(3-クロロ-5-シアノフェニル)カルバメート111を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (br s, 1H), 10.41 (br s, 1H), 7.86 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.3, 4.0 Hz, 2H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 453.1 [M+H]⁺

10

【1443】

化合物112：

ステップ1：メタノール(10.0 mL)と水(5.00 mL)の混合物中の3-メチル-5-ニトロベンゾニトリル(1.00 g、6.17 mmol、1.00当量)の溶液に、鉄粉(1.72 g、30.8 mmol、5.00当量)及び塩化アンモニウム(2.64 g、49.3 mmol、8.00当量)を加えた。混合物を80 で2時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を水(30.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50.0 mL)で抽出した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-アミノ-5-メチルベンゾニトリルを得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 6.68 (br d, J = 8.8 Hz, 3H), 5.51 (br s, 2H), 2.19 (br s, 3H).

20

30

【1444】

ステップ2：アセトニトリル(10.0 mL)中の3-アミノ-5-メチルベンゾニトリル(750 mg、5.67 mmol、1.00当量)の溶液に、ピリジン(2.24 g、28.3 mmol、2.29 mL、5.00当量)及びフェニルカルボクロリデート(977 mg、6.24 mmol、781 μ L、1.10当量)を加えた。混合物を、10 で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相HPLCによって精製し、フェニル(3-シアノ-5-メチルフェニル)カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 253.0 [M+H]⁺

【1445】

ステップ3：ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII(80.0 mg、291 μ mol、1.00当量)の溶液にフェニル(3-シアノ-5-メチルフェニル)カルバメート(80.9 mg、320 μ mol、1.10当量)及び水素化ナトリウム(23.3 mg、583 μ mol、純度60%、2.00当量)を0 で加えた。混合物を0 で20分間攪拌した。反応混合物をギ酸(1.00 mL)でクエンチして溶液を得た。溶液を分取HPLCで精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(3-シアノ-5-メチルフェニル)カルバメート112を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.81 (s, 1H

40

50

), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.61 (br dd, J = 2.4, 15.3 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 4.5, 13.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H). MS (ESI) m/z 433.2 [M + H]⁺

【1446】

化合物113:

ステップ1: 水酸化ナトリウム (12.0 g、299 mmol、10.0 当量) とジメチルホルムアミド (10.0 mL) の混合物を 95 で 0.5 時間攪拌し、次に 2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド (5.00 g、29.9 mmol、1.00 当量) 及びナトリウム; ジメチルホルムアミド (30.0 mL) 中の 2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸 (23.0 g、151 mmol、5.04 当量) を混合物に緩徐に加え、95 でさらに 1.5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を、水 (250 mL) で希釈し、酢酸エチル (300 mL) で抽出した。有機層を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに逆相 HPLC で精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、2,2-ジフルオロ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-オールを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.40 (dt, J = 4.2, 8.9 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H).

【1447】

ステップ2: テトラヒドロフラン (15.0 mL) 中の 2,2-ジフルオロ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-オール (1.00 g、4.61 mmol、1.00 当量) の溶液に、水素化ナトリウム (60%、パラフィン液体中分散) (221 mg、5.53 mmol、純度 60%、1.20 当量) 及び 4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (1.76 g、9.21 mmol、2.00 当量) を分けて加えた。混合物を 10 で 3 時間攪拌し、水素化ナトリウム (60%、パラフィン液体中分散) (270 mg、6.75 mmol、純度 60%、1.47 当量) を混合物に加えた。混合物を 0 で 0.5 時間攪拌し、次いで 4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (1.05 g、5.53 mmol、1.20 当量) を反応混合物に加え、0 でさらに 1.5 時間攪拌した。この反応混合物をギ酸で pH = 8 に調節し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2,2-ジフルオロ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル 4-メチルベンゼンスルホネートを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.36 (dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 2.1, 9.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).

【1448】

ステップ3: 酢酸エチル (20.0 mL) 及びテトラヒドロフラン (20.0 mL) 中の 2,2-ジフルオロ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル 4-メチルベンゼンスルホネート (740 mg、1.99 mmol、1.00 当量) の溶液にパラジウム活性炭素 (10%) (150 mg、湿潤) を水素 (15.0 Psi) 下で分けて加えた。混合物を 10 で 30 分間攪拌した。反応混合物を濾過して濾液を得、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2,2-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7

. 11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.58 - 6.54 (m, 1H), 3.68 (t, J = 14.7 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 172.2 [M+H]⁺

【1449】

ステップ4：アセトニトリル(5.00 mL)中の2,2-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン(76.0 mg、444 μmol、1.00当量)の溶液に、ピリジン(106 mg、1.34 mmol、108 μL、3.01当量)及びフェニルカルボノクロリデート(82.5 mg、527 μmol、66.0 μL、1.19当量)を0 で分けて加えた。混合物を、10 で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、フェニル(2,2-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)カルバメートを得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) = 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 3.61 (t, J = 13.9 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 291.9 [M+H]⁺

10

【1450】

ステップ5：ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII(20.0 mg、72.9 μmol、1.00当量)及びフェニル(2,2-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)カルバメート(25.5 mg、87.5 μmol、1.20当量)の溶液にトリエチルアミン(29.1 mg、287 μmol、40.0 μL、3.94当量)を分けて加えた。混合物を25 で12時間攪拌した。混合物を、水(10.0 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(20.0 mL)。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を、シリカゲルでカラムクロマトグラフィーにより精製して、残渣を得た。残渣をアセトニトリル/ジメチルホルムアミド(1/1、2.00 mL)に溶解し、分取HPLCにより精製した。所望の画分を収集し、加圧下で濃縮して溶液を得、これを凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル(2,2-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)カルバメート113を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.32 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.80 (t, J = 14.7 Hz, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 472.0 [M+H]⁺

20

30

【1451】

化合物114：

ステップ1：ジオキサン(1.00 mL)中の2-(tert-ブチル)イソニコチン酸(150 mg、837 μmol、1.00当量)の溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(461 mg、1.67 mmol、363 μL、2.00当量)及びトリエチルアミン(254 mg、2.51 mmol、349 μL、3.00当量)を25 で加えた。混合物を窒素下、25 で0.5時間攪拌し、次いで3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII(230 mg、837 μmol、1.00当量)を加えた。混合物を、窒素下、90 で12時間攪拌した。反応混合物に塩酸(1 M、2.00 mL)を加え、濾過して濾過ケーキを得た。濾過ケーキを分取HPLCで2回精製して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル(2-(tert-ブチル)ピリジン-

40

50

4 - イル)カルバメート 144 を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.00 (br s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.0, 5.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.28 (s, 9H). MS (ESI) m/z 451.2 [M + H]⁺

【1452】

10

化合物 115 :

ステップ 1 : トリエチルアミン (9.61 g、94.9 mmol、13.2 mL、2.10 当量) 及びクロロ (トリメチル) シラン (10.3 g、94.9 mmol、12.1 mL、2.10 当量) を、アセトニトリル (100 mL) 中の 1 - (4 - プロモフェニル) エタノン (9.00 g、45.2 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に 0 で加えた。混合物を、窒素雰囲気下、25 で 16 時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム (500 mL) を 0 で添加することによりクエンチし、酢酸エチル (3 × 500 mL) で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、(1 - (4 - プロモフェニル) ビニル) オキシ) トリメチルシランを得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 7.46 (s, 4H), 4.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 0.31 - 0.24 (m, 9H).

20

【1453】

ステップ 2 : ジクロロメタン (50.0 mL) 中の (1 - (4 - プロモフェニル) ビニル) オキシ) トリメチルシラン (6.50 g、23.9 mmol、1.00 当量)、ジヨードメタン (9.63 g、35.9 mmol、2.90 mL、1.50 当量) の混合物を脱気し、窒素で 3 回バージし、次いでジエチル亜鉛 (トルエン中 1 M、36.0 mL、1.50 当量) を混合物に 0 で加えた。混合物を、窒素雰囲気下、20 で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) の添加によりクエンチし、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、(1 - (4 - プロモフェニル) シクロプロポキシ) トリメチルシランを得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.01 - 0.97 (m, 2H), 0.09 (s, 9H).

30

【1454】

ステップ 3 : ジオキサソ (10.0 mL) 中の (1 - (4 - プロモフェニル) シクロプロポキシ) トリメチルシラン (200 mg、701 μmol、1.00 当量)、tert - ブチルカルバメート (164 mg、1.40 mmol、2.00 当量)、及び炭酸セシウム (685 mg、2.10 mmol、3.00 当量) の混合物を脱気し、窒素で 3 回バージした後、パラジウム (1+) 2 - アミノ - 1, 1 - ビフェニル - 2 - イル [2, 6 - ビス (プロパン) - 2 - イル オキシ] - [1, 1 - ビフェニル] - 2 - イル] ジシクロヘキシルホスファンメタンスルホネート (58.6 mg、70.1 μmol、0.100 当量) を混合物に加えた。混合物を、窒素雰囲気下、90 で 6 時間攪拌した。反応混合物を、水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 150 mL) で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert - ブチル (4 - (1 - (トリメチルシリル) オキシ) シクロプロピル) フェニル) カルバメートを得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 6.44 (br s, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.19 -

40

50

1.15 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.06 (s, 9H).

【1455】

ステップ4：ジクロロメタン(10.0 mL)中のtert-ブチル(4-(1-(トリメチルシリル)オキシ)シクロプロピル)フェニル)カルバメート(490 mg、1.52 mmol、1.00当量)、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(491 mg、3.05 mmol、403 μ L、2.00当量)の混合物を窒素下、-30 で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、tert-ブチル(4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル)カルバメートを得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) = 7.36 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.48 - 1.44 (m, 1H), 1.43 - 1.39 (m, 1H), 1.04 - 0.98 (m, 2H). MS (ESI) m/z 196.0 [M+H-56]⁺

【1456】

ステップ5：酢酸エチル(5.00 mL)中のtert-ブチル(4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル)カルバメート(150 mg、597 μ mol、1.00当量)の溶液に、塩酸/酢酸エチル(4 M、5.00 mL)を加えた。混合物を10 で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得て、4-(1-フルオロシクロプロピル)アニリンを得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.50 - 9.62 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 2H).

【1457】

ステップ6：アセトニトリル(10.0 mL)中の4-(1-フルオロシクロプロピル)アニリン(120 mg、639 μ mol、1.00当量、塩酸)、フェニルカルボノクオリデート(110 mg、703 μ mol、88.1 μ L、1.10当量)、ピリジン(152 mg、1.92 mmol、154 μ L、3.00当量)の混合物を0 で撹拌した。混合物を25 で1時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、フェニル(4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル)カルバメートを得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.29 (br s, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 5H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 2H). MS (ESI) m/z .272.1 [M+H]⁺

【1458】

ステップ7：ジメチルホルムアミド(1.50 mL)中のフェニル(4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル)カルバメート(90.0 mg、332 μ mol、1.00当量)、3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVII I(100 mg、365 μ mol、1.10当量)の溶液に水素化ナトリウム(26.5 mg、664 μ mol、純度60%、2.00当量)を加えた。混合物を0 で1時間撹拌した。混合物のpHをギ酸で約6に調整した。混合物を、水(50.0 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3 x 50.0 mL)。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル)カルバメート115を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.98 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.49 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.40 (dd, J = 4.4, 13.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.45 - 1

. 34 (m, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 2H). MS (ESI) m/z . 903
 . 2 [2M + H]⁺

【 1459 】

化合物 116 :

ステップ 1 : テトラヒドロフラン (20.0 mL) 中のジエチルマロネート (1.86 g
 、 11.6 mmol、1.76 mL、1.50 当量) の溶液に、水素化ナトリウム (61
 9 mg、15.5 mmol、純度 60%、2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 0
 で 30 分間攪拌し、次いで 1 - クロロ - 2, 3 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (1.
 50 g、7.75 mmol、1.00 当量) を混合物に加え、25 でさらに 11.5 時
 間攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチル (3 × 30
 . 0 mL) で抽出した。混合有機相を、ブライン (50.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナ
 トリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフ
 ィーで精製して、ジエチル 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) マロ
 ネート 1 を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 8.17 (t, J = 1
 . 6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.23 (s,
 1H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.33 - 1.31 (m, 6H). MS (ESI) m / z 334.0 [M + H]⁺

10

【 1460 】

ステップ 2 : ジメチルアセトアミド (10.0 mL) 及び水 (647 mg、35.9 m
 mol、647 uL、12.0 当量) 中のジエチル 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - 4
 - ニトロフェニル) マロネート (1.00 g、3.00 mmol、1.00 当量) 及び塩
 化マグネシウム (855 mg、8.99 mmol、369 uL、3.00 当量) の混合物
 を 140 で 5 時間攪拌した。得られた混合物を、水 (50.0 mL) に注ぎ、酢酸エチ
 ル (3 × 30.0 mL) で抽出した。混合有機層を、ブライン (50.0 mL) で洗浄し
 、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルク
 ロマトグラフィーで精製して、1 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベン
 ゼンを得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 8.11 (s, 1H), 7
 . 86 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 2.4 Hz, 3H) .

20

【 1461 】

ステップ 3 : メタノール (2.00 mL) 及び水 (500 uL) 中の 1 - クロロ - 3 -
 フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゼン (80.0 mg、422 umol、1.00
 当量)、鉄粉 (118 mg、2.11 mmol、5.00 当量) 及び塩化アンモニウム (112 mg、2.11 mmol、5.00 当量) の混合物を 80 で 2 時間攪拌した。反
 応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して 3 - クロロ
 - 5 - フルオロ - 4 - メチルアニリンを得た。MS (ESI) m / z 160.1 [M + H]⁺

30

【 1462 】

ステップ 4 : アセトニトリル (1.00 mL) 中の 3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - メ
 チルアニリン (60.0 mg、375 umol、1.00 当量) 及びピリジン (89.2
 mg、1.13 mmol、91.0 uL、3.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノク
 ロリデート (70.6 mg、451 umol、56.5 uL、1.20 当量) を 25 で
 添加した。反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得、これ
 を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥してフェニル (3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - メチ
 ルフェニル) カルバメートを得た。MS (ESI) m / z 280.0 [M + H]⁺

40

【 1463 】

ステップ 5 : ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチ
 ル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン V I I I (7
 8.4 mg、286 umol、1.00 当量) とフェニル (3 - クロロ - 5 - フルオロ -
 4 - メチルフェニル) カルバメート (80.0 mg、286 umol、1.00 当量) の

50

混合物に水素化ナトリウム (11.4 mg、286 μmol 、純度60%、1.00当量) を0 で加えた。反応混合物を25 で1時間攪拌した。反応混合物にギ酸 (1.00 mL) を加え、濾過して濾液を得た。濾液を分取HPLCで精製し、凍結乾燥して、(2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(3-クロロ-4-メチルフェニル)カルバメート116を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) = 11.07 - 10.93 (m, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 5.6, 13.6, 17.6 Hz, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.43 (dt, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 460.3 [M+H]⁺

【1464】

化合物117:

ステップ1: ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 中の3-フルオロ-5-メチルアニリン (2.00 g、15.9 mmol、1.00当量) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (2.87 g、16.1 mmol、1.01当量) を0 で分けて加えた。混合物を20 で1時間攪拌した。混合物を、水 (180 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 50.0 mL)。混合有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、4-ブromo-3-フルオロ-5-メチルアニリンを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) = 6.37 (s, 1H), 6.32 (dd, J = 2.5, 11.3 Hz, 1H), 5.47 (br s, 2H), 2.22 (s, 3H).

【1465】

ステップ2: ジオキサン (10.0 mL) 及び水 (2.00 mL) 中の4-ブromo-3-フルオロ-5-メチルアニリン (1.00 g、4.90 mmol、1.00当量)、メチルトリフルオロボレートカリウム (2.00 g、16.4 mmol、3.35当量) 及び炭酸カリウム (2.03 g、14.7 mmol、3.00当量) の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (400 mg、490 μmol 、0.100当量) を窒素雰囲気下で加えた。混合物を110 で6時間攪拌した。混合物を、水 (50.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、3-フルオロ-4,5-ジメチルアニリンを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) = 6.22 (s, 1H), 6.14 (dd, J = 1.9, 12.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (d, J = 1.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 140.2 [M+H]⁺

【1466】

ステップ3: アセトニトリル (5.00 mL) 中の3-フルオロ-4,5-ジメチルアニリン (300 mg、2.16 mmol、1.00当量) 及びピリジン (511 mg、6.47 mmol、521 μL 、3.00当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリデート (371 mg、2.37 mmol、297 μL 、1.10当量) を0 で加えた。混合物を25 で12時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得、逆相HPLによって精製して、フェニル(3-フルオロ-4,5-ジメチルフェニル)カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 260.0 [M+H]⁺

【1467】

ステップ4: ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII (80.0 mg、292 μmol 、1.00当量) 及びフェニル(3-フルオロ-4,5-ジメチルフェニル)カルバメート (83.1 mg, 320 μmol , 1.10当量) の溶液

に水素化ナトリウム (23.3 mg、583 μmol 、純度60%、2.00当量) を0 で分けて加えた。混合物を20 で1時間攪拌した。混合物を1M塩酸 (1.00 mL) でクエンチし、分取HPLCで精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル(3-フルオロ-4,5-ジメチルフェニル)カルバメート117を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.19 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.41 (dt, J = 8.8, 13.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 440.1 [M+H]⁺

10

【1468】

化合物118:

ステップ1: アセトニトリル (10.0 mL) 中の2-メチルピリジン-4-カルボニトリル (1.00 g、8.46 mmol、1.00当量)、2,2-ジメチルプロパン酸 (951 mg、9.31 mmol、1.07 mL、1.10当量) 及び硫酸 (18.4 g、18.8 mmol、10.0 mL、純度10%、2.22当量) の溶液に硝酸銀 (863 mg、5.08 mmol、0.600当量) を加えた。混合物を70 で0.5時間攪拌し、次いで水 (10.0 mL) 中の過硫酸アンモニウム (5.80 g、25.4 mmol、5.52 mL、3.00当量) を70 で混合物に加えた。混合物を、70 で0.5時間攪拌した。反応物を0 に冷却し、30%水酸化アンモニウムをpH = 9~10になるまで緩徐に加えた。混合物を濾過し、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。混合有機相を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、2-(tert-ブチル)-6-メチルイソニコチノニトリルを得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

20

【1469】

ステップ2: ジメチルスルホキシド (4.50 mL) 及び水 (4.50 mL) 中の2-(tert-ブチル)-6-メチルイソニコチノニトリル (950 mg、5.45 mmol、1.00当量) 及び炭酸カリウム (3.01 g、21.8 mmol、4.00当量) の溶液に過酸化水素 (5.31 g、46.8 mmol、4.50 mL、純度30%、8.59当量) を0 で加えた。混合物を25 で2時間攪拌した。反応を過硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。混合有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで濾過した。濾液を真空濃縮して、2-(tert-ブチル)-6-メチルイソニコチンアミドを得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 7.47 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.34-5.99 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

30

40

【1470】

ステップ3: アセトニトリル (20.0 mL) 及び水 (20.0 mL) 中の2-(tert-ブチル)-6-メチルイソニコチンアミド (1.00 g、5.20 mmol、1.00当量) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (739 mg、5.72 mmol、997 μL 、1.10当量) の溶液に、(ジアセトキシオード)ベンゼン (1.84 g、5.72 mmol、1.10当量) を加えた。混合物を30 で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮しアセトニトリルを除去した。水相に飽和炭酸ナトリウム溶液を加えてpH = 8とし、酢酸エチル (3 x 20.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (2 x 10.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥して、2-(tert-ブチル)-6-メチル

50

ピリジン - 4 - アミンを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 6.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.72 (br s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.21 (s, 9H).

【1471】

ステップ4：アセトニトリル(3.00 mL)中の2-(tert-ブチル)-6-メチルピリジン-4-アミン(0.100 g、609 μmol、1.00当量)及びピリジン(241 mg、3.04 mmol、246 μL、5.00当量)の溶液にフェニルカルボノクロリデート(143 mg、913 μmol、114 μL、1.50当量)を0 で加えた。混合物を25 で12時間攪拌した。混合物を真空濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製し、凍結乾燥して、フェニル(2-(tert-ブチル)-6-メチルピリジン-4-イル)カルバメートを得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO - d₆) = 10.49 (br s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

10

【1472】

ステップ5：ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVII I(48.0 mg、175 μmol、1.00当量)及びフェニル(2-(tert-ブチル)-6-メチルピリジン-4-イル)カルバメート(59.7 mg、210 μmol、1.20当量)の溶液に水素化ナトリウム(10.5 mg、263 μmol、純度60%、1.50当量)を0 で加えた。混合物を、0 で1時間攪拌した。反応を酢酸(0.500 mL)でゆっくりとクエンチし、次いで濾過し、真空濃縮した。残渣を分取HPLCで精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(2-(tert-ブチル)-6-メチルピリジン-4-イル)カルバメート118を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO - d₆) = 10.99 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.31 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 5.4, 13.5, 17.5 Hz, 1H), 2.60 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.25 (s, 9H). MS (ESI) m/z 465.2 [M + H]⁺

20

30

【1473】

化合物119：

ステップ1：硫酸(7.00 mL)及び酢酸(3.00 mL)中の1,4-ジクロロ-2-メチルベンゼン(5.00 g、31.0 mmol、1.00当量)の溶液に、硝酸(3.08 g、34.2 mmol、2.20 mL、純度70%、1.10当量)と硫酸(4.05 g、40.4 mmol、2.20 mL、純度98%、1.30当量)の混合物を10分間かけて滴加した。混合物を緩徐に100 まで加温し、2時間攪拌した。反応物を冷水に緩徐に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、1,4-ジクロロ-2-メチル-5-ニトロベンゼンを得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO - d₆) = 8.23 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 2.41 (s, 3H).

40

【1474】

ステップ2：水(10.0 mL)及びメタノール(30.0 mL)中の1,4-ジクロロ-2-メチル-5-ニトロベンゼン(3.00 g、14.6 mmol、1.00当量)、鉄粉(2.44 g、43.7 mmol、3.00当量)及び塩化アンモニウム(3.89 g、72.8 mmol、5.00当量)の混合物を80 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を重炭酸ナトリウムで希釈し、酢酸エチルで抽出

50

した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して、2,5-ジクロロ-4-メチルアニリンを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 7.18 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.39 (br s, 2H), 2.15 (s, 3H). MS (ESI) m/z 176.1 [M+H]⁺

【1475】

ステップ3: アセトニトリル (10.0 mL) 中の2,5-ジクロロ-4-メチルアニリン (1.00 g、5.68 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (1.35 g、17.0 mmol、1.38 mL、3.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリデート (978 mg、6.25 mmol、783 μL 、1.10 当量) を0 で滴加した。混合物を20 で2時間撹拌した。混合物を真空濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、フェニル (2,5-ジクロロ-4-メチルフェニル) カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 296.0 [M+H]⁺

10

【1476】

ステップ4: ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII (80.0 mg、292 μmol 、1.00 当量) 及びフェニル (2,5-ジクロロ-4-メチルフェニル) カルバメート (95.0 mg, 321 μmol , 1.10 当量) の溶液に水素化ナトリウム (23.3 mg、583 μmol 、純度60%、2.00 当量) を0 で分けて加えた。混合物を20 で1時間撹拌した。混合物を1M塩酸 (1.00 mL) でクエンチし、分取HPLCで精製し、所望の画分を凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル (2,5-ジクロロ-4-メチルフェニル) カルバメート119を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.00 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.41 (dt, J = 8.9, 13.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 476.1 [M+H]⁺

20

【1477】

化合物120:

ジオキサン (2.00 mL) 中の3-(tert-ブチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸 (25.0 mg、148 μmol 、1.00 当量) の溶液に、トリエチルアミン (45.4 mg、449 μmol 、62.5 μL 、3.02 当量) 及び (79.3 mg、288 μmol 、62.5 μL 、1.94 当量) を20 で加えた。混合物を20 で1時間撹拌した。次いで、3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII (45.0 mg、164 μmol 、1.10 当量) を加えた。混合物を、窒素雰囲気下、100 で2時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCで精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル (3-(tert-ブチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル) カルバメート120を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 10.98 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 5.23 - 5.02 (m, 3H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.41 (br dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.71 (s, 6H), 0.84 (s, 9H). MS (ESI) m/z 440.2 [M+H]⁺

40

【1478】

化合物121:

50

ステップ1：ジクロロメタン（10.0 mL）中の2-（2,6-ジオキソ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン-3-イル）-3-オキソイソインドリン-5-カルバルデヒド（1.00 g、2.48 mmol、1.00当量）の溶液に臭化メチルマグネシウム（ジエチルエーテル中3.00 M、1.24 mL、1.50当量）を-78℃、窒素雰囲気下で5分間かけて滴加した。次いで、混合物を、0℃で3時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液（10.0 mL）でクエンチした。反応混合物を、水（100 mL）で希釈し、酢酸エチル（100 mL）で抽出した。有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、3-（6-（1-ヒドロキシエチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン-2,6-ジオンを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 7.71 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 5.31 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.26 - 5.20 (m, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 2H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.45 (br d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.87 - 0.81 (m, 2H), -0.01 - -0.07 (m, 9H).

10

【1479】

ステップ2：塩酸/ジオキサン（4.00 M、20.0 mL、47.8当量）中の3-（6-（1-ヒドロキシエチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン-2,6-ジオン（700 mg、1.67 mmol、1.00当量）の混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、3-（6-（1-ヒドロキシエチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）-1-（ヒドロキシメチル）ピペリジン-2,6-ジオンを得た。

20

【1480】

ステップ3：アセトニトリル（5.00 mL）中の3-（6-（1-ヒドロキシエチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン（500 mg、1.57 mmol、1.00当量）と水酸化アンモニウム（91.0 mg、649 μmol、0.100 mL、純度25%）の混合物を25℃で5時間攪拌した。混合物のpHを塩酸（1 M）で3~4に調整した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、凍結乾燥して3-（6-（1-ヒドロキシエチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオンを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 10.98 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 5.30 (br d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.15 - 4.99 (m, 1H), 4.84 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 3.12 - 2.85 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 2.01 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.35 (br d, J = 6.4 Hz, 3H).

30

40

【1481】

ステップ4：アセトニトリル（5.00 mL）中の3-（トリフルオロメトキシ）アニリン（500 mg、2.82 mmol、376 μL、1.00当量）、ピリジン（670 mg、8.47 mmol、684 μL、3.00当量）及びフェニルカルボノクロリド（663 mg、4.23 mmol、530 μL、1.50当量）の混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（C18；条件：水/アセトニトリル = 1/0 ~ 0/1、0.1%ギ酸）で精製し、凍結乾燥してフェニル（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバメート（680 mg、2.29 mmol、収率81%）を無色油状物として得た。MS（ESI）m/z 298.1 [M+H]⁺

50

【1482】

ステップ5：ジメチルホルムアミド（2.00 mL）中の3-（6-（1-ヒドロキシエチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン（85.0 mg、295 μmol 、1.00当量）及びフェニル（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバメート（105 mg、354 μmol 、1.20当量）の混合物に水素化ナトリウム（23.6 mg、590 μmol 、純度60%、2.00当量）を窒素雰囲気下に加え、混合物を0 で3時間撹拌した。混合物を塩酸（1M）でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLCで精製し、凍結乾燥して、1-（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-3-オキソイソインドリン-5-イル）エチル（3-（トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバメート121を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-*d*₆） = 10.99 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 6.96 (br d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.97 - 5.89 (m, 1H), 5.16 - 5.09 (m, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.01 - 1.99 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H) . MS (ESI) m/z 492.1 [M+H]⁺

10

【1483】

化合物122：

ステップ1：テトラヒドロフラン（50.0 mL）中の2,4-ジメチル-6-ニトロアニリン（5.00 g、30.1 mmol、1.00当量）の溶液に、テトラフルオロボレートニトロソニウム（5.27 g、45.1 mmol、1.50当量）を、-5 で分けて加えた。混合物を-5 で0.5時間撹拌した後、混合物を濾過した。濾過ケーキをテトラヒドロフラン（20.0 mL）で洗浄し、次いで1,2-ジクロロベンゼン（50.0 mL）に溶解し、170 で1時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2-フルオロ-1,5-ジメチル-3-ニトロベンゼンを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-*d*₆） = 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (d, J = 2.3 Hz, 3H) .

20

30

【1484】

ステップ2：テトラヒドロフラン（10.0 mL）中の2-フルオロ-1,5-ジメチル-3-ニトロ-ベンゼン（1.00 g、5.91 mmol、1.00当量）の混合物に、Pd/C（200 mg、純度10%）を窒素下に加えた。懸濁液を真空下で脱気し、水素で数回パージした。混合物を水素下（15 Psi）、20 で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た後、逆相HPLCで精製して2-フルオロ-3,5-ジメチルアニリンを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-*d*₆） = 6.38 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.25 - 6.10 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.10 (s, 6H) . MS (ESI) m/z 140.1 [M+H]⁺

40

【1485】

ステップ3：アセトニトリル（2.00 mL）中の2-フルオロ-3,5-ジメチルアニリン（150 mg、1.08 mmol、1.00当量）及びピリジン（426 mg、5.39 mmol、435 μL 、5.00当量）の溶液に、フェニルカルボノクロリデート（202 mg、1.29 mmol、162 μL 、1.20当量）を0 で滴加した。混合物を25 で2時間撹拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得て、次いで逆相HPLCで精製してフェニル（2-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル）を得た。MS (ESI) m/z 260.1 [M+H]⁺

【1486】

ステップ4：ジメチルホルムアミド（1.00 mL）中の3-（6-（ヒドロキシメチ

50

ル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン V I I I (80.0 mg、292 μ mol、1.00 当量) 及びフェニル (2 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルフェニル) カルバメート (83.2 mg、321 μ mol、1.10 当量) の溶液に水素化ナトリウム (23.3 mg、583 μ mol、純度 60%、2.00 当量) を 0 で分けて加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物を 1 M 塩酸 (1 mL) でクエンチし、次いで濾過し、濾液を分取 HPLC で精製し、凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (2 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルフェニル) カルバメート 122. ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.00 (s, 1H), 9.38 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 2H), 7.28 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.82 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 18.1 Hz, 1H), 2.41 (dt, J = 8.8, 13.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 440.1 [M + H]⁺

【1487】

化合物 123:

ステップ 1: 水 (3.00 mL) 及びメタノール (10.0 mL) 中の 1 - クロロ - 2, 4 - ジメチル - 5 - ニトロベンゼン (1.00 g、5.39 mmol、1.00 当量)、鉄粉 (903 mg、16.2 mmol、3.00 当量) 及び塩化アンモニウム (1.44 g、26.9 mmol、5.00 当量) の混合物を 80 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。混合物を重炭酸ナトリウムで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して、5 - クロロ - 2, 4 - ジメチルアニリンを得た。 ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 6.85 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.89 (br s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.99 (s, 3H). MS (ESI) m/z 156.2 [M + H]

【1488】

ステップ 2: アセトニトリル (5.00 mL) 中の 5 - クロロ - 2, 4 - ジメチルアニリン (400 mg、2.57 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (610 mg、7.71 mmol、622 μ L、3.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリデート (604 mg、3.86 mmol、483 μ L、1.50 当量) を 0 で滴加した。次いで、混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を真空濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、フェニル (5 - クロロ - 2, 4 - ジメチルフェニル) カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 276.1 [M + H]

【1489】

ステップ 3: ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン V I I I (80.0 mg、292 μ mol、1.00 当量) 及びフェニル (5 - クロロ - 2, 4 - ジメチルフェニル) カルバメート (88.5 mg、321 μ mol、1.10 当量) の溶液に水素化ナトリウム (23.3 mg、583 μ mol、純度 60%、2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物を 1 M 塩酸 (1.00 mL) でクエンチし、次いで分取 HPLC で精製し、凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (5 - クロロ - 2, 4 - ジメチルフェニル) カルバメート 123 を得た。 ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.00 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H)

), 2.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 456.1 [M+H]⁺

【1490】

化合物124:

ステップ1: アセトニトリル (5.00 mL) 中の4-フルオロ-3,5-ジメチルアニリン (500 mg、3.59 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (853 mg、10.8 mmol、870 μ L、3.00 当量) の混合物に、フェニルカルボノクロリデート (731 mg、4.67 mmol、585 μ L、1.30 当量) を滴加した。混合物を15 で12時間撹拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相カラムで精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)カルバミン酸フェニルを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 10.09 (br s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.20 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 2.0 Hz, 6H). 10

【1491】

ステップ2: ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中のフェニル (4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)カルバメート (113 mg、438 μ mol、1.20 当量) と3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII (100 mg、365 μ mol、1.00 当量) の混合物に水素化ナトリウム (21.9 mg、547 μ mol、純度60%、1.50 当量) を0 で分けて加えた。混合物を15 で1時間撹拌した。混合物を1M塩酸でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)カルバメート124を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (br s, 1H), 9.68 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.17 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.17 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 2.06 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 440.1 [M+H]⁺ 20 30

【1492】

化合物125:

ステップ1: アセトニトリル (5.00 mL) 中の2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)アニリン (500 mg、2.36 mmol、1.00 当量) とピリジン (561 mg、7.09 mmol、572 μ L、3.00 当量) の混合物にフェニルカルボノクロリデート (481 mg、3.07 mmol、385 μ L、1.30 当量) を滴加した。混合物を15 で2時間撹拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相カラムで精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニル(2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメートを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 9.95 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 4H). 40

【1493】

ステップ2: ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中のフェニル(2-クロロ-5-(トリフルオロエトキシ)フェニル)カルバメート (116 mg、350 μ mol、1.20 当量) と3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII (80.0 mg、292 μ mol、1.00 当量) の混合物に水素化ナトリウム (17.5 mg、438 μ mol、純度60%、1.50 当量) を0 で一度に加えた。混合物を15 で1時間撹拌した。混合物を1M塩酸でクエ 50

ンチし、濾過した。濾液を分取 H P L C で精製し、凍結乾燥して、(2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) カルバメート 1 2 5 を得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 0 . 9 9 (s , 1 H) , 9 . 5 3 (s , 1 H) , 7 . 8 3 (s , 1 H) , 7 . 7 5 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 6 6 (m , 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 5 9 (m , 2 H) , 7 . 2 0 (d d , J = 2 . 4 , 8 . 6 H z , 1 H) , 5 . 3 1 (s , 2 H) , 5 . 1 3 (d d , J = 5 . 1 , 1 3 . 3 H z , 1 H) , 4 . 5 3 - 4 . 4 2 (m , 1 H) , 4 . 4 0 - 4 . 3 0 (m , 1 H) , 2 . 9 7 - 2 . 8 6 (m , 1 H) , 2 . 6 0 (b r d , J = 1 7 . 9 H z , 1 H) , 2 . 4 6 - 2 . 3 5 (m , 1 H) , 2 . 0 6 - 1 . 9 8 (m , 1 H) . M S (E S I) m / z 5 1 2 . 1 [M + H] ⁺

10

【 1 4 9 4 】

化合物 1 2 6 :

ジオキサン (2 . 0 0 m L) 中の 3 - フェニルピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - カルボン酸 (1 0 . 0 m g , 5 3 . 1 u m o l , 1 . 0 0 当量) の溶液に、トリエチルアミン (1 8 . 1 m g , 1 7 9 u m o l , 2 5 . 0 u L , 3 . 3 8 当量) 及びジフェニルホスホリルアジド (2 5 . 4 m g , 9 2 . 3 u m o l , 2 0 . 0 u L , 1 . 7 4 当量) を、2 0 で加えた。混合物を 2 0 で 1 時間攪拌した。次いで、3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン V I I I (1 5 . 0 m g , 5 4 . 6 u m o l , 1 . 0 3 当量) を加えた。混合物を 1 0 0 で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 H P L C で精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (3 - フェニルピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート 1 2 6 を得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 0 . 8 9 (b r s , 1 H) , 8 . 1 1 (b r s , 1 H) , 7 . 7 3 (s , 1 H) , 7 . 6 3 (s , 2 H) , 7 . 3 4 - 7 . 2 7 (m , 2 H) , 7 . 2 3 (b r d , J = 6 . 5 H z , 3 H) , 5 . 2 2 - 5 . 0 7 (m , 3 H) , 4 . 5 0 - 4 . 4 2 (m , 1 H) , 4 . 3 9 - 4 . 3 0 (m , 1 H) , 2 . 9 8 - 2 . 8 6 (m , 1 H) , 2 . 6 4 - 2 . 5 9 (m , 1 H) , 2 . 4 1 (b r d d , J = 4 . 3 , 1 3 . 1 H z , 1 H) , 2 . 2 0 (s , 6 H) , 2 . 0 6 - 1 . 9 8 (m , 1 H) . M S (E S I) m / z 4 6 0 . 2 [M + H] ⁺

20

30

【 1 4 9 5 】

化合物 1 2 7 :

ステップ 2 : テトラヒドロフラン (5 . 0 0 m L) 中の 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゼン (5 0 0 m g , 2 . 8 9 m m o l , 1 . 0 0 当量) の溶液にパラジウム炭素 (8 0 . 0 m g , 純度 1 0 %) を加えた。混合物を水素下、2 5 で 3 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、3 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチルアニリンを得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 6 . 1 6 (d , J = 1 0 . 0 H z , 2 H) , 5 . 4 5 (s , 2 H) , 2 . 5 5 - 2 . 4 6 (m , 3 H) .

【 1 4 9 6 】

ステップ 2 : アセトニトリル (3 . 0 0 m L) 中の 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチルアニリン (1 8 0 m g , 1 . 2 6 m m o l , 1 . 0 0 当量) の溶液に、ピリジン (2 9 8 m g , 3 . 7 7 m m o l , 3 0 4 u L , 3 . 0 0 当量) 及びフェニルカルボノクロリデート (2 3 6 m g , 1 . 5 1 m m o l , 1 8 9 u L , 1 . 2 0 当量) を加えた。混合物を 2 5 で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水 (4 0 . 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 x 2 0 . 0 m L) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相フラッシュによって精製し、所望の溶離液を凍結乾燥して、フェニル (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチルフェニル) カルバメートを得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 0 . 5 4 (b r s , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 3 8 (m , 2 H) , 7 . 3 3

40

50

- 7.10 (m, 5H), 2.09 (s, 3H). MS (ESI) m/z 264.1 [M + H]⁺

【1497】

ステップ3: ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中のフェニル (3, 5-ジフルオロ-4-メチルフェニル)カルバメート (107 mg, 408 μmol, 1.40 当量) 及び 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン V I I I (80.0 mg, 291 μmol, 1.00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (23.3 mg, 583 μmol, 純度 60%, 2.00 当量) を加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物の pH を 1 M 塩酸で 7 に調整し、次いで混合物をジメチルホルムアミド (1.00 mL) で希釈した。混合物を分取 HPLC で精製し、真空中で凍結乾燥し、(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル (3, 5-ジフルオロ)-4-メチルフェニル)カルバメート 127 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 2H), 7.26 - 7.06 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.40 (br dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 444.2 [M + H]⁺

10

20

【1498】

化合物 128:

ステップ1: アセトニトリル (5.00 mL) 中の 2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)アニリン (500 mg, 2.62 mmol, 1.00 当量) 及びピリジン (621 mg, 7.85 mmol, 633 μL, 3.00 当量) の混合物にフェニルカルボノクロリデート (614 mg, 3.92 mmol, 491 μL, 1.50 当量) を 0 で滴加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を真空濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、フェニル (2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 312.0 [M + H]⁺

30

【1499】

ステップ2: ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン V I I I (100 mg, 365 μmol, 1.00 当量) 及びフェニル (2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート (136 mg, 438 μmol, 1.20 当量) の溶液に、水素化ナトリウム (29.2 mg, 729 μmol, 純度 60%, 2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物を 1 M 塩酸 (2.00 mL) でクエンチし、濾過した。濾液を分取 HPLC で精製し、凍結乾燥して、(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル (2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート 128 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 1.3, 8.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 492.1 [M + H]⁺

40

【1500】

化合物 129:

50

ステップ1：アセトニトリル（5.00 mL）中の3,4-ジメチルアニリン（500 mg、4.13 mmol、1.00当量）及びピリジン（979 mg、12.4 mmol、999 μ L、3.00当量）の混合物に、フェニルカルボノクロリデート（969 mg、6.19 mmol、775 μ L、1.50当量）を滴加した。混合物を15 で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相HPLCにより精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニル（3,4-ジメチルフェニル）カルバメートを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 10.05（br s, 1H）, 7.44 - 7.40（m, 2H）, 7.31 - 7.19（m, 5H）, 7.07（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 2.18（d, J = 8.7 Hz, 6H）。

【1501】

10

ステップ2：ジメチルホルムアミド（2.00 mL）中のフェニル（3,4-ジメチルフェニル）カルバメート（84.5 mg、350 μ mol、1.20当量）と3-（6-（ヒドロキシメチル）-1-オキソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオンVII（80.0 mg、292 μ mol、1.00当量）の混合物に水素化ナトリウム（17.5 mg、438 μ mol、純度60%、1.50当量）を0 で分けて加えた。混合物を15 で2時間攪拌した。混合物を1M塩酸でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥して、（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-3-オキソインドリン-5-イル）メチル（3,4-ジメチルフェニル）カルバメート129を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 10.99（s, 1H）, 9.61（br s, 1H）, 7.78（s, 1H）, 7.70 - 7.60（m, 2H）, 7.24（s, 1H）, 7.18（br d, J = 8.3 Hz, 1H）, 7.02（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 5.25（s, 2H）, 5.12（dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H）, 4.51 - 4.43（m, 1H）, 4.38 - 4.30（m, 1H）, 2.97 - 2.86（m, 1H）, 2.60（br d, J = 17.6 Hz, 1H）, 2.44 - 2.34（m, 1H）, 2.15（d, J = 9.0 Hz, 6H）, 2.06 - 1.96（m, 1H）。MS（ESI）m/z 422.1 [M+H]⁺

20

【1502】

化合物130：

ステップ1：エチルアルコール（90.0 mL）中の2-アミノプロパン-1,3-ジオール（10.0 g、110 mmol、1.00当量）の溶液に、トリエチルアミン（16.7 g、165 mmol、23.0 mL、1.51当量）及びベンジルカルボノクロリデート（56.2 g、329 mmol、46.8 mL、3.00当量）を0 で加えた。混合物を25 で1時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得、それを濃縮して残渣を得た。残渣をゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、（1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル）カルバミン酸ベンジルを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 7.41 - 7.28（m, 5H）, 6.87（br d, J = 7.8 Hz, 1H）, 5.01（s, 2H）, 4.58（t, J = 5.4 Hz, 2H）, 3.50 - 3.36（m, 5H）。

30

【1503】

40

ステップ2：トルエン（40.0 mL）中のベンジル（1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル）カルバメート（3.00 g、13.3 mmol、1.00当量）の溶液に、ベンズアルデヒド（2.83 g、26.6 mmol、2.69 mL、2.00当量）及びp-トルエンスルホン酸（230 mg、1.34 mmol、0.100当量）を加えた。混合物をディーン・スターク水分離器下で130 で2時間還流した。混合物を濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、ベンジル（2-フェニル-1,3-ジオキサン-5-イル）カルバメートを得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） = 7.51 - 7.34（m, 10H）, 5.86（br d, J = 8.4 Hz, 1H）, 5.56（s, 1H）, 5.14（s, 2H）, 4.20 - 4.14（m, 4H）, 3.77（br d, J = 9.0

50

H z , 1 H) .

【 1 5 0 4 】

ステップ3：エチルアルコール（10.0 mL）中のベンジル（2-フェニル-1,3-ジオキサン-5-イル）カルバメート（1.28 g、4.08 mmol、1.00当量）の溶液に、湿潤パラジウム炭素（30.0 mg、純度10%）を窒素下で加えた。混合物を水素下（15 Psi）、25 で12時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得、それを濃縮して2-フェニル-1,3-ジオキサン-5-アミンを得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） = 7.53 - 7.36 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 4.14 - 3.99 (m, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 1.79 (br s, 2H). MS (ESI) m/z 180.3 [M + H]⁺ 10

【 1 5 0 5 】

ステップ4：アセトニトリル（10.0 mL）中の2-フェニル-1,3-ジオキサン-5-アミン（350 mg、1.95 mmol、1.00当量）の溶液に、ピリジン（463 mg、5.86 mmol、473 μ L、3.00当量）及びフェニルカルボノクロリデート（459 mg、2.93 mmol、367 μ L、1.50当量）を0 で加えた。混合物を、0 で1時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得た。濾液を逆相HPLC（0.1%ギ酸）で精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、フェニル（2-フェニル-1,3-ジオキサン-5-イル）カルバメートを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 8.24 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 5H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.12 (q, J = 11.5 Hz, 4H), 3.37 (s, 1H). MS (ESI) m/z 300.1 [M + H]⁺ 20

【 1 5 0 6 】

ステップ5：ジメチルホルムアミド（2.00 mL）中の3-（6-（ヒドロキシメチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオンVIIII（80.0 mg、292 μ mol、1.00当量）の溶液にフェニル（2-フェニル-1,3-ジオキサン-5-イル）カルバメート（131 mg, 438 μ mol, 1.50当量）及び水素化ナトリウム（23.3 mg、583 μ mol、純度60%、2.00当量）を0 で加えた。混合物を、0 で1時間攪拌した。混合物に塩酸（0.500 mL、1 M）を加えた。混合物を水/酢酸エチル（10.0 mL / 10.0 mL）で抽出した。有機層を収集し、濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLCで精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-3-オキソイソインドリン-5-イル）メチル（2-フェニル-1,3-ジオキサン-5-イル）カルバメート128を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 10.99 (s, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12 (br dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.50 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.04 - 2.76 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.40 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 480.2 [M + H]⁺. 30 40

【 1 5 0 7 】

化合物131：

ステップ1：ジオキサン（25.0 mL）中の5-tert-ブチル-2-クロロ-ピリジン（770 mg、4.54 mmol、1.00当量）、ジフェニルメタンイミン（987 mg、5.45 mmol、914 μ L、1.20当量）、炭酸セシウム（2.22 g、6.81 mmol、1.50当量）及び4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9 50

- ジメチルキサンテン (525 mg、908 μmol 、0.200 当量) にトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (416 mg、454 μmol 、0.100 当量) を加えた。混合物を 90 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC により精製して、5 - (tert - ブチル) - N - (ジフェニルメチレン) ピリジン - 2 - アミンを得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) = 8.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.22 (s, 9H).

【1508】

ステップ 2 : テトラヒドロフラン (7.50 mL) 及びメタノール (7.50 mL) 中の 5 - (tert - ブチル) - N - (ジフェニルメチレン) ピリジン - 2 - アミン (720 mg、2.29 mmol、1.00 当量) の溶液に塩酸 (2.00 M、7.20 mL、6.29 当量) を加えた。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してメタノールを除去し、酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。混合水相層に飽和炭酸ナトリウム溶液を加えて pH = 8 とし、酢酸エチル (3 x 20.0 mL) で抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して、5 - (tert - ブチル) ピリジン - 2 - アミンを得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) = 7.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 2.6, 8.7$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 1.21 (s, 9H).

【1509】

ステップ 3 : アセトニトリル (5.00 mL) 中の 5 - (tert - ブチル) ピリジン - 2 - アミン (0.200 g、1.33 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (316 mg、3.99 mmol、322 μL 、3.00 当量) の溶液へフェニルカルボノクロリデート (313 mg、2.00 mmol、250 μL 、1.50 当量) を 0 で加えた。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を真空濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC により精製して、フェニル (5 - (tert - ブチル) ピリジン - 2 - イル) カルバメートを得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) = 10.6 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.6, 8.7$ Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.29 (s, 9H).

【1510】

ステップ 4 : ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン VII I (53 mg、193 μmol 、1.00 当量) 及びフェニル (5 - (tert - ブチル) ピリジン - 2 - イル) カルバメート (62.7 mg、232 μmol 、1.20 当量) の溶液に水素化ナトリウム (11.6 mg、290 μmol 、純度 60%、1.50 当量) を 0 で加えた。混合物を、0 で 1 時間攪拌した。反応を酢酸 (0.500 mL) でゆっくりとクエンチし、次いで濾過し、真空濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム : Phenomenex Synergi C18 150 x 25 mm x 10 μm ; 移動相 : 水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル; B% : 19% ~ 49%、10 分) によって精製し、凍結乾燥した。粗生成物を分取 HPLC により精製し、凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (5 - (tert - ブチル) ピリジン - 2 - イル) カルバメート 131 を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) = 10.98 (br s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (dd, $J = 5.1, 13.3$ Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 2.97 -

10

20

30

40

50

2.86 (m, 1H), 2.60 (br dd, J = 2.1, 15.1 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 4.5, 13.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.28 (s, 9H). MS (ESI) m/z 451.2 [M+H]⁺

【1511】

化合物132:

ステップ1: メタノール (16.0 mL) 中の 1-クロロ-2,3-ジフルオロ-5-トロベンゼン (1.00 g、5.17 mmol、1.00 当量) 及び鉄粉 (1.44 g、25.8 mmol、5.00 当量) 及び塩化アンモニウム (1.38 g、25.8 mmol、5.00 当量) の混合物に水 (16.0 mL) を加えた。反応混合物を 80 で 2 時間攪拌した。次に、反応混合物をメタノール (80.0 mL) で洗浄し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水 (80.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 25.0 mL) で抽出した。次いで、有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、3-クロロ-4,5-ジフルオロアニリンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 6.56 - 6.40 (m, 2H), 5.53 (s, 2H). MS (ESI) m/z 164.0 [M+H]⁺

10

【1512】

ステップ2: アセトニトリル (12.0 mL) 中の 3-クロロ-4,5-ジフルオロアニリン (1.00 g、6.11 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (1.45 g、18.3 mmol、1.48 mL、3.00 当量) の混合物に、フェニルカルボノクロリドート (1.34 g、8.56 mmol、1.07 mL、1.40 当量) を 25 で加えた。反応混合物を 25 で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水 (80.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。有機相を混合し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC で精製し、所望の溶液を凍結乾燥して、フェニル (3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル) カルバメートを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.32 (br s, 1H), 7.68 - 7.20 (m, 5H), 6.79 - 6.72 (m, 2H). MS (ESI) m/z 284.1 [M+H]⁺

20

【1513】

ステップ3: ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中のフェニル (3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル) カルバメート (50.7 mg、179 μmol、1.40 当量) 及び 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン VII I (35.0 mg、128 μmol、1.00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (10.2 mg、255 μmol、純度 60%、2.00 当量) を加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物の pH を塩酸 (1 M) で 7 に調整して溶液を得た。溶液を分取 HPLC で精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル) メチル (3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル) カルバメート 132 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.99 (br s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.51 (ddd, J = 2.8, 6.4, 12.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 464.1 [M+H]⁺

30

40

【1514】

化合物133:

ステップ1: アセトニトリル (3.00 mL) 中の 3-フルオロ-4-トリルアミン (250 mg、2.00 mmol、229 μL、1.00 当量) 及びピリジン (474 mg、5.99 mmol、484 μL、3.00 当量) の混合物にフェニルカルボノクロリドート (437 mg、2.80 mmol、350 μL、1.40 当量) を 25 で加えた。反

50

応混合物を 25 で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相フラッシュで精製し、凍結乾燥して、フェニル(3-フルオロ-4-メチルフェニル)カルバメートを得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 9.31 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 3H), 2.17 (d, J = 1.6 Hz, 3H). MS(ESI) m/z 246.0 [M+H]⁺
【1515】

ステップ2: ジメチルホルムアミド(1.20 mL)中のフェニル(3-フルオロ-4-メチルフェニル)カルバメート(100 mg、407 μmol、1.40 当量)及び3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVII(80.0 mg、292 μmol、1.00 当量)の溶液に水素化ナトリウム(23.3 mg、583 μmol、純度60%、2.00 当量)を加えた。混合物を25 で1時間攪拌した。混合物のpHを塩酸(1M)で7に調整して溶液を得た。溶液を分取HPLCで精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル(3-フルオロ-4-メチルフェニル)カルバメート133を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.33 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.60 (td, J = 2.0, 15.2 Hz, 1H), 2.40 (dq, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H). MS(ESI) m/z 426.2 [M+H]⁺

10

20

30

40

50

【1516】

化合物134:

ステップ1: ジオキサン(15.0 mL)中の4-ブロモ-3,5-ジフルオロアニリン(1.00 g、4.81 mmol、1.00 当量)及びフェニルボロン酸(703 mg、5.77 mmol、1.20 当量)の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.11 g、962 μmol、0.200 当量)及び炭酸カリウム(997 mg、7.21 mmol、1.50 当量)を窒素下、25 で加えた。混合物を100 で12時間攪拌した。反応混合物を、水(20.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20.0 mL)で抽出した。混合有機相を分離し、ブライン(2×10.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、2,6-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-アミンを得た。MS(ESI) m/z 206.2 [M+H]⁺.

【1517】

ステップ2: アセトニトリル(2.00 mL)中の2,6-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-アミン(400 mg、1.95 mmol、294 μL、1.00 当量)とフェニルカルボノクロリド(336 mg、2.14 mmol、269 μL、1.10 当量)の混合物にピリジン(463 mg、5.85 mmol、472 μL、3.00 当量)を0 で加えた。混合物を25 で2時間攪拌した。反応混合物を、水(20.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20.0 mL)で抽出した。有機相を混合し、ブライン(20.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相HPLCにより精製して、フェニル(2,6-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバメートを得た。MS(ESI) m/z 326.1 [M+H]⁺

【1518】

ステップ3: ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中のフェニル(2,6-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバメート(65.2 mg、201 μmol、1.10 当量)と3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2

-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII(50.0mg、182 μ mol、1.00当量)の混合物に水素化ナトリウム(14.6mg、365 μ mol、純度60%、2.00当量)を窒素下、0 $^{\circ}$ で加えた。混合物を25 $^{\circ}$ で1時間攪拌した。混合物を1M塩酸でクエンチし、濾過した。濾過ケーキを水で粉碎し、濾過した。濾過ケーキをアセトニトリルで洗浄し、乾燥させて、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(2,6-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバメート134を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) = 11.00 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.44 (br s, 3H), 7.30 (br d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 506.2 [M+H] $^+$
【1519】

化合物135:

ステップ1: ジオキサン(30.0mL)中の4-ブロモ-2-フルオロアニリン(3.00g、15.8mmol、1.00当量)及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサポロラン)(6.01g、23.7mmol、1.50当量)の溶液に酢酸カリウム(4.65g、47.4mmol、3.00当量)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(1.29g、1.58mmol、0.100当量)を窒素雰囲気下で加えた。混合物を、窒素雰囲気下、80 $^{\circ}$ で12時間攪拌した。混合物を、水(80.0mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3 \times 60.0mL)。混合有機層を飽和ブライン(20.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル)アニリンを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) = 7.23 - 7.09 (m, 2H), 6.73 (dd, $J = 8.0, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 5.55 (s, 2H), 1.24 (s, 12H).
【1520】

ステップ2: ジオキサン(20.0mL)及び水(5.00mL)中の2-フルオロ-4-(4,4,5-トリメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル)アニリン(2.80g、11.8mmol、1.00当量)及び2-ブロモピリジン(2.80g、17.7mmol、1.69mL、1.50当量)の溶液に[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(964mg、1.18mmol、0.100当量)及びリン酸三カリウム(7.52g、35.4mmol、3.00当量)を分けて加えた。混合物を、窒素雰囲気下、80 $^{\circ}$ で12時間攪拌した。混合物を、水(80.0mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3 \times 60.0mL)。混合有機層を飽和ブライン(20.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-フルオロ-4-(2-ピリジル)アニリンを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) = 8.55 (br d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 3H), 7.67 (br d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 6.84 (t, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 5.49 (s, 2H).
【1521】

ステップ3: アセトニトリル溶液(5.00mL)中の2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イル)アニリン(500mg、2.66mmol、1.00当量)及びフェニルカルボノクロリド(624mg、3.99mmol、499 μ L、1.50当量)の溶液にピリジン(630mg、7.97mmol、643 μ L、3.00当量)を滴加した

。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニル(2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イル)フェニル)カルバメートを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.14 (br s, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 3H), 7.88 (br t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 5H), 7.25 (br s, 1H)。

【1522】

ステップ4: ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中のフェニル(2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イル)フェニル)カルバメート(108 mg、350 μmol、1.20 当量)と3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII(80.0 mg、292 μmol、1.00 当量)の混合物に水素化ナトリウム(17.5 mg、438 μmol、純度60%、1.50 当量)を0 で分けて加えた。混合物を15 で2時間攪拌した。混合物を1M塩酸でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLCで精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イル)フェニル)カルバメート135を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 0.9, 4.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 5H), 7.84 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.36 (ddd, J = 0.9, 4.8, 7.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 489.1 [M + H]⁺

10

20

【1523】

化合物136:

ステップ1: ジオキササン(20.0 mL)及び水(2.00 mL)中の4-ブromo-3-フルオロアニリン(2.00 g、10.5 mmol、1.00 当量)、フェニル硼酸(1.93 g、15.8 mmol、1.50 当量)、炭酸カリウム(4.36 g、31.6 mmol、3.00 当量)の混合物に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(1.16 g、1.58 mmol、0.150 当量)を加えた。混合物を100 で12時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-4-アミンを得た。MS (ESI) m/z 188.1 [M + H]⁺

30

【1524】

ステップ2: アセトニトリル(20.0 mL)中の2-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-4-アミン(2.00 g、10.7 mmol、1.00 当量)の混合物に、ピリジン(2.54 g、32.1 mmol、2.59 mL、3.00 当量)及びフェニルカルボノクロリド(1.84 g、11.7 mmol、1.47 mL、1.10 当量)を0 で加えた。混合物を、0 で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、それをカラムクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(2-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 308 [M + H]⁺

40

【1525】

ステップ3: ジメチルホルムアミド(1.50 mL)中のフェニル(2-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)カルバメート(107 mg、350 μmol、1.20 当量)と3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII(80.0 mg、291 μmol、1.00 当量)の混合物に水素化ナトリウム(23.3 mg、583 μmol、純度60%、2.00 当

50

量)を0 で加えた。混合物を窒素雰囲気下、0 で1時間攪拌した。混合物を塩酸(1 M)でpH = 4に調整して溶液を得た。溶液を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバメート136を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.98 (br s, 1H), 10.17 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 6H), 7.35 (br t, J = 9.3 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.13 (br dd, J = 4.6, 13.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.41 (br dd, J = 3.5, 13.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 488.3 [M + H]⁺

【1526】

化合物137:

ステップ1: ジオキサン(20.0 mL)及び水(5.00 mL)中の4-ブロモ-3-メチルアニリン(2.00 g、10.8 mmol、1.00当量)、フェニルボロン酸(1.97 g、16.1 mmol、1.50当量)及びリン酸カリウム(6.85 g、32.3 mmol、3.00当量)の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(787 mg、1.07 mmol、0.100当量)を窒素雰囲気下で加えた。混合物を80 で12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(40.0 mL)及び水(60.0 mL)を加え、有機層を分離した。水相を酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。混合抽出物をブライン(60.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-アミンを得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 - 6.41 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 184.0 [M + H]⁺

【1527】

ステップ2: アセトニトリル(10.0 mL)中の2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-アミン(500 mg、2.73 mmol、1.00当量)とピリジン(1.08 g、13.6 mmol、1.10 mL、5.00当量)の混合物にフェニルカルボノクロリド(555 mg、3.55 mmol、444 µL、1.30当量)を0 で滴加した。次いで、混合物を20 で2時間攪拌した。混合物を真空濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCで精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニル(2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 304.2 [M + H]⁺

【1528】

ステップ3: ジメチルホルムアミド(1.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVII I(140 mg、510 µmol、1.00当量)及びフェニル(2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバメート(185 mg、613 µmol、1.20当量)の溶液に、水素化ナトリウム(40.8 mg、1.02 mmol、純度60%、2.00当量)を0 で加えた。混合物を20 で1時間攪拌した。混合物を1 M塩酸(1.00 mL)でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLCで精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバメート137を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.63

(m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 7.39 (br s, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.41 (br dd, J = 4.4, 13.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 484.2 [M+H]⁺

【1529】

化合物138:

ステップ1: アセトニトリル (3.00 mL) 中のアニリン (300 mg、3.22 mmol、294 μ L、1.00 当量)、フェニルカルボノクロリデート (555 mg、3.54 mmol、444 μ L、1.10 当量) 及びピリジン (1.27 g、16.1 mmol、1.30 mL、5.00 当量) の混合物を 25 で 2 時間 攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニルフェニルカルバメートを得た。MS (ESI) m/z 214.1 [M+H]⁺

【1530】

ステップ2: ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中のフェニルフェニルカルバメート (42.8 mg、201 μ mol、1.10 当量) 及び 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (50.0 mg、183 μ mol、1.00 当量) の混合物に水素化ナトリウム (14.6 mg、365 μ mol、純度 60%、2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 25 で 1 時間 攪拌した。混合物を 1 M 塩酸でクエンチし、濾過した。濾液を分取 HPLC で精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチルフェニルカルバメート 138 を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 1H). MS (ESI) m/z 394.2 [M+H]⁺

【1531】

化合物139:

ステップ1: 酢酸エチル (2.00 mL)、テトラヒドロフラン (0.500 mL) 及び水 (0.500 mL) 中の 3-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-アミン (100 mg、594 μ mol、1.00 当量) の溶液に、炭酸ナトリウム (37.8 mg、356 μ mol、0.600 当量) 及びフェニルカルボノクロリデート (102 mg、654 μ mol、81.9 μ L、1.10 当量) を 0 で加えた。混合物を 25 で 1 時間 攪拌した。混合物を、水 (10.0 mL) で希釈し、次いで、酢酸エチルで抽出した (2 x 10.0 mL)。混合有機相を、ブライン (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、フェニル(3-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-イル)カルバメートを得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 8.20 (br s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.93 (s, 1H).

【1532】

ステップ2: ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中のフェニル(3-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-イル)カルバメート (150 mg、520 μ mol、1

． 20 当量) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (168 mg、1.30 mmol、226 μ L、3.00 当量) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (70.3 mg、520 μ mol、1.20 当量) 及び 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (119 mg、433 μ mol、1.00 当量) を 25 で加えた。混合物を 40 で 2 時間攪拌した。混合物を、水 (10.0 mL) で希釈し、次いで、酢酸エチルで抽出した (2 x 20.0 mL)。混合有機相を、水 (20.0 mL) 及びブライン (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製して、(2 - (2, 6 - ジオキソ - ピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (3 - (トリフルオロ - メチル) イソチアゾール - 5 - イル) カルバメート 139 を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 12.13 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 5.6, 13.6, 17.4 Hz, 1H), 2.61 (br d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H) . ¹⁹F NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = - 63.62 (s, 1F) . MS (ESI) m / z 469.0 [M + H]⁺

10

【 1533 】

20

化合物 140 :

ステップ 1 : アセトン (20.0 mL) 中の 3 - ニトロフェノール (1.00 g、7.19 mmol、1.43 mL、1.00 当量) の溶液に、1, 2 - ジブromoエタン (2.00 g、10.6 mmol、1.48 当量) 及び炭酸カリウム (3.00 g、21.7 mmol、3.02 当量) を加えた。混合物を 80 で 12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - (2 - ブromoエトキシ) - 3 - ニトロベンゼンを得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 7.88 (ddd, J = 0.8, 2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 4.39 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 6.1 Hz, 2H) .

30

【 1534 】

ステップ 2 : テトラヒドロフラン (20.0 mL) 中の 1 - (2 - ブromoエトキシ) - 3 - ニトロベンゼン (1.20 g、4.88 mmol、1.00 当量) の溶液に、カリウム tert - ブトキシド (650 mg、5.79 mmol、1.19 当量) を加えた。混合物を、20 で 0.5 時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して、1 - ニトロ - 3 - (ビニルオキシ) ベンゼンを得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.88 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 6.0, 13.6 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 1.9, 13.6 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 2.0, 6.0 Hz, 1H) .

40

【 1535 】

ステップ 3 : キシレン (10.0 mL) 中の 1 - ニトロ - 3 - (ビニルオキシ) ベンゼン (500 mg、3.03 mmol、1.00 当量) の溶液に、フッ化ナトリウム (75.0 mg、1.79 mmol、0.59 当量) 及びトリメチルシリル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) アセテート (1.50 g、5.99 mmol、1.18 mL、1.98 当量) を加えた。混合物を、窒素雰囲気下、120 で 12 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を、酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を分離し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 - (2

50

, 2 - ジフルオロシクロプロポキシ) - 3 - ニトロベンゼンを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.87 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 0.8, 2.5, 8.3 Hz, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H)。

【1536】

ステップ4: メタノール (20.0 mL) 及び水 (4.00 mL) 中の 1 - (2, 2 - ジフルオロシクロプロポキシ) - 3 - ニトロベンゼン (520 mg, 2.42 mmol, 1.00 当量) の溶液に、鉄粉 (680 mg, 12.2 mmol, 5.04 当量) 及び塩化アンモニウム (1.04 g, 19.4 mmol, 8.04 当量) を加えた。混合物を、50 で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して、3 - (2, 2 - ジフルオロシクロプロポキシ) アニリンを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7.11 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45 - 6.42 (m, 1H), 6.39 (ddd, J = 0.7, 2.1, 7.9 Hz, 1H), 6.36 - 6.33 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.74 (br s, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 1H)。

10

【1537】

ステップ5: アセトニトリル (20.0 mL) 中の 3 - (2, 2 - ジフルオロシクロプロポキシ) アニリン (200 mg, 1.08 mmol, 1.00 当量) の溶液に、ピリジン (254 mg, 3.22 mmol, 3.00 当量) 及びフェニルカルボノクロリデート (187 mg, 1.20 mmol, 1.11 当量) を0 で加えた。混合物を、0 で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、フェニル (3 - (2, 2 - ジフルオロシクロプロポキシ) フェニル) カルバメートを得た。

20

MS (ESI) m/z 306.1 [M + H]⁺

【1538】

ステップ6: ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン V I I I (90.0 mg, 328 μmol, 1.00 当量) の溶液に、(3 - (2, 2 - ジフルオロシクロプロポキシ) フェニル) カルバメート (110 mg, 360 μmol, 1.10 当量) 及び水素化ナトリウム (26.0 mg, 650 μmol, 純度 60%, 1.98 当量) を加えた。混合物を、0 で1時間攪拌した。混合物を塩酸 (1 M, 1.00 mL) でクエンチして、溶液を得た。溶液を分取 HPLC によって精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(3 - (2, 2 - ジフルオロシクロプロポキシ) フェニル) カルバメート 140 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 11.00 (br s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.12 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 2H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.41 (br dd, J = 4.6, 13.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 486.1 [M + H]⁺

30

40

【1539】

化合物 141:

ステップ1: メタノール (10.0 mL) 及び水 (2.00 mL) 中の 1 - クロロ - 4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゼン (500 mg, 2.64 mmol, 1.00 当量)、塩化アンモニウム (988 mg, 18.5 mmol, 7.00 当量) 及び鉄粉 (1.03 g, 18.5 mmol, 7.00 当量) の混合物を 80 で2時間攪拌した。得

50

られた混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - メチルアニリンを得た。

【1540】

ステップ2：アセトニトリル（10.0 mL）中のカルボノ塩化フェニル（236 mg、1.50 mmol、188 μ L、1.20 当量）、5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - メチルアニリン（200 mg、1.25 mmol、1.00 当量）及びピリジン（298 mg、3.76 mmol、304 μ L、3.00 当量）の混合物を25 で12時間撹拌した。混合物を真空濃縮した。粗生成物を逆相HPLCで精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニル（5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル）カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 280.1 [M+H]⁺

10

【1541】

ステップ3：ジメチルホルムアミド（2.00 mL）中のフェニル（5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル）カルバメート（122 mg、438 μ mol、1.20 当量）と3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオンVIII（100 mg、365 μ mol、1.00 当量）の混合物に、水素化ナトリウム（29.2 mg、729 μ mol、純度60%、2.00 当量）を窒素雰囲気下で加えた。混合物を、0 で2時間撹拌した。残渣を酢酸エチル（30.0 mL）及び水（30.0 mL）で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル（3 × 30.0 mL）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥した。凍結乾燥残渣を分取HPLCで再度精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル（5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル）カルバメート141を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） = 10.99 (br s, 1H), 9.67 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.29 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 1H). MS (ESI) m/z 460.1 [M+H]⁺

20

30

【1542】

化合物142：

ステップ1：ジクロロメタン（20.0 mL）中の4 - (tert - ブチル)アニリン（2.00 g、13.4 mmol、2.12 mL、1.00 当量）の混合物に、無水酢酸（1.64 g、16.1 mmol、1.51 mL、1.20 当量）を0 で滴加した。混合物を0 で15分撹拌した。反応を水（100 mL）でクエンチし、酢酸エチル（3 × 30.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（20.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮して、N - (4 - (tert - ブチル)フェニル)アセトアミドを得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） = 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). MS (ESI) m/z 192.2 [M+H]⁺

40

【1543】

ステップ2：アセトニトリル（10.0 mL）中のN - (4 - (tert - ブチル)フェニル)アセトアミド（1.00 g、5.23 mmol、1.00 当量）の混合物に、Selectfluor（1.85 g、5.23 mmol、1.00 当量）を一度に加えた。混合物を、窒素雰囲気下、80 で16時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 × 30 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（60.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - (4 - (tert - ブチル) - 2 - フルオロフェニル)アセトアミドを得た。¹H NMR（400 MHz、C

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) = 8.15 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.29 (s, 9H). MS (ESI) m/z 210.2 [M + H]⁺

【1544】

ステップ3: エタノール (4.00 mL) 中の N-(4-(tert-ブチル)-2-フルオロフェニル)アセトアミド (300 mg, 1.43 mmol, 1.00 当量) の溶液に、塩酸 (12 M, 2.00 mL, 16.7 当量) を滴加した。混合物を 80 で 2 時間攪拌した。反応を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮し、4-(tert-ブチル)-2-フルオロアニリンを得た。MS (ESI) m/z 168.0 [M + H]⁺

10

【1545】

ステップ4: アセトニトリル (5.00 mL) 中の 4-(tert-ブチル)-2-フルオロアニリン (110 mg, 658 μmol , 1.00 当量) 及びピリジン (260 mg, 3.29 mmol, 265 μL , 5.00 当量) の混合物に、フェニルカルボノクロリド (154 mg, 987 μmol , 124 μL , 1.50 当量) を 0 で滴加した。混合物を 20 で 2 時間攪拌した。反応物を濃縮して粗生成物を得、これを逆相 HPLC で精製して、フェニル(4-(tert-ブチル)-2-フルオロフェニル)カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 288.2 [M + H]⁺

【1546】

ステップ5: ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン VII I (80.0 mg, 292 μmol , 1.00 当量) 及びフェニル(4-(tert-ブチル)-2-フルオロフェニル)カルバメート (109 mg, 379 μmol , 1.30 当量) の溶液に水素化ナトリウム (23.3 mg, 583 μmol , 純度 60%, 2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を、20 で 0.5 時間攪拌した。混合物を 1 M 塩酸 (1.00 mL) で緩徐にクエンチし、分取 HPLC で精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(4-(tert-ブチル)-2-フルオロフェニル)カルバメート 142 を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) = 11.00 (s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 2H), 7.52 (br t, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (dd, $J = 5.0, 13.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.61 (br d, $J = 17.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.26 (s, 9H). MS (ESI) m/z 468.1 [M + H]⁺

20

30

【1547】

化合物 143:

ステップ1: アセトニトリル (5.00 mL) 及びジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の 5-フェニルピリジン-2-アミン (500 mg, 2.94 mmol, 1.00 当量) の溶液に、ピリジン (1.16 g, 14.7 mmol, 1.19 mL, 5.00 当量) 及びカルボノ塩化フェニル (690 mg, 4.41 mmol, 552 μL , 1.50 当量) を加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得た。濾液を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、フェニル(5-フェニルピリジン-2-イル)カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 291.1 [M + H]⁺

40

【1548】

ステップ2: ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン VII I (9

50

0.0 mg、328 μmol 、1.00 当量) の溶液に、フェニル(5-フェニルピリジン-2-イル)カルバメート(190 mg、656 μmol 、2.00 当量)及び水素化ナトリウム(26.2 mg、656 μmol 、純度60%、2.00 当量)を0 で加えた。混合物を、0 で1時間攪拌した。混合物のpHを塩酸(1M)でpH=5に調整した。固体が混合物から沈殿した。固体を濾過により回収し、ジメチルホルムアミド(2.00 mL)で粉砕した。混合物を濾過して濾過ケーキを得て、これを凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(5-フェニルピリジン-2-イル)カルバメート143を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.90 (br d, $J=2.9\text{ Hz}$, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.65 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 8.57 (br d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.45 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.08 (br dd, $J=4.9, 13.1\text{ Hz}$, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H). MS (ESI) m/z 471.2 [M+H] $^+$.

10

【1549】

化合物144:

ステップ1: アセトニトリル(5.00 mL)中の3-クロロ-5-メチルアニリン(1.00 g、7.06 mmol、1.00 当量)の溶液に、ピリジン(2.79 g、35.3 mmol、2.85 mL、5.00 当量)及びフェニルカルボクロリデート(1.66 g、10.6 mmol、1.33 mL、1.50 当量)を0 で加えた。混合物を0 で2時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得、これを濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、フェニル(3-クロロ-5-メチルフェニル)カルバメートを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 10.38 (br s, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.31-7.20 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 2.28 (s, 3H). MS (ESI) m/z 262.0 [M+H] $^+$

20

【1550】

ステップ2: ジメチルホルムアミド(1.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIII(80.0 mg、292 μmol 、1.00 当量)の溶液にフェニル(3-クロロ-5-メチルフェニル)カルバメート(114 mg、438 μmol 、1.50 当量)及び水素化ナトリウム(23.3 mg、583 μmol 、純度60%、2.00 当量)を0 で加えた。混合物を、0 で1時間攪拌した。混合物のpHを塩酸(1M)でpH=5に調整した。混合物を、水/酢酸エチルで抽出した(10.0 mL/10.0 mL)で希釈した。有機層を分離し、濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLCで精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(3-クロロ-5-メチルフェニル)カルバメート144を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.00 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (br dd, $J=5.0, 13.3\text{ Hz}$, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.63 (br d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 2.41 (br dd, $J=4.3, 12.9\text{ Hz}$, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 442.1 [M+H] $^+$.

30

40

【1551】

化合物145:

50

ステップ1：アセトニトリル（3.00 mL）中の2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）アニリン（500 mg、2.56 mmol、305 μ L、1.00当量）、フェニルカルボノクロリデート（441 mg、2.82 mmol、353 μ L、1.10当量）及びピリジン（608 mg、7.69 mmol、621 μ L、3.00当量）の混合物を25 で2時間撹拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニル（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバメートを得た。MS（ESI） m/z 316.1 [M+H]⁺

【1552】

ステップ2：ジメチルホルムアミド（2.00 mL）中のフェニル（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバメート（126 mg、401 μ mol、1.10当量）と3-（6-（ヒドロキシメチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオンVIIII（100 mg、365 μ mol、1.00当量）の混合物に、水素化ナトリウム（29.2 mg、729 μ mol、純度60%、2.00当量）を0 で加えた。混合物を25 で1時間撹拌した。混合物を1M塩酸でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLCによって精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-3-オキソイソインドリン-5-イル）メチル（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバメート145を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-*d*₆） = 11.02（s, 1H）, 9.94（s, 1H）, 7.88 - 7.80（m, 2H）, 7.72 - 7.62（m, 2H）, 7.38（dd, *J* = 9.2, 10.4 Hz, 1H）, 7.18 - 7.10（m, 1H）, 5.32（s, 2H）, 5.14（dd, *J* = 5.2, 13.4 Hz, 1H）, 4.52 - 4.44（m, 1H）, 4.38 - 4.30（m, 1H）, 2.98 - 2.86（m, 1H）, 2.68 - 2.58（m, 1H）, 2.44 - 2.32（m, 1H）, 2.06 - 1.98（m, 1H）。MS（ESI） m/z 496.1 [M+H]⁺

【1553】

化合物146：

ステップ1：アセトニトリル（5.00 mL）中の3-フルオロ-5-メチルアニリン（1.00 g、7.99 mmol、1.00当量）の溶液に、ピリジン（3.16 g、39.9 mmol、3.22 mL、5.00当量）及びフェニルカルボノクロリデート（1.88 g、12.0 mmol、1.50 mL、1.50当量）を加えた。混合物を25 で1時間撹拌した。混合物を濾過して濾液を得、これを逆相カラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、フェニル（3-フルオロ-5-メチルフェニル）カルバメートを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-*d*₆） = 10.39（br s, 1H）, 7.50 - 7.38（m, 3H）, 7.29 - 7.21（m, 3H）, 7.12（s, 1H）, 6.72（br d, *J* = 9.3 Hz, 1H）, 2.29（s, 3H）。MS（ESI） m/z 246.0 [M+H]⁺

【1554】

ステップ2：ジメチルホルムアミド（2.00 mL）中の3-（6-（ヒドロキシメチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオンVIIII（90.0 mg、328 μ mol、1.00当量）の溶液にフェニル（3-フルオロ-5-メチルフェニル）カルバメート（121 mg、492 μ mol、1.50当量）及び水素化ナトリウム（26.2 mg、656 μ mol、純度60%、2.00当量）を0 で加えた。混合物を、0 で1時間撹拌した。混合物のpHを塩酸（1M）でpH = 5に調整した。混合物を、水/酢酸エチル（20.0 mL / 20.0 mL）で希釈した。有機層を収集し、濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLCで精製し、所望の画分を収集し、凍結乾燥して、（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-3-オキソイソインドリン-5-イル）メチル（3-フルオロ-5-メチルフェニル）カルバメート146を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-*d*₆） = 11.00（br s, 1H）, 9.97（s, 1H）, 7.80（s, 1H）, 7.71 - 7.66（m, 1H）, 7.6

6 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 1 9 (b r d , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (s , 1 H) , 6 . 6 5 (b r d , J = 9 . 7 H z , 1 H) , 5 . 2 8 (s , 2 H) , 5 . 1 4 (d d , J = 5 . 1 , 1 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 5 3 - 4 . 4 3 (m , 1 H) , 4 . 3 9 - 4 . 3 0 (m , 1 H) , 2 . 9 6 - 2 . 8 7 (m , 1 H) , 2 . 6 4 - 2 . 5 8 (m , 1 H) , 2 . 4 2 (b r d , J = 4 . 5 H z , 1 H) , 2 . 2 7 (s , 3 H) , 2 . 0 2 (b r d , J = 5 . 3 H z , 1 H) . M S (E S I) m / z 4 2 6 . 2 [M + H] +

【1555】

化合物147:

ステップ1: トルエン(400 mL)中のプロパンアミド(9.00 g、123 mmol、1.00当量)の溶液に、S-クロロクロロメタンチオエート(17.7 g、135 mmol、1.10当量)を加えた。反応混合物を100 で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物5-エチル-1,3,4-オキサチアゾール-2-オンを得て、これをさらに精製せずに次のステップで直接使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【1556】

ステップ2: 1,2-ジクロロベンゼン(100 mL)中の5-エチル-1,3,4-オキサチアゾール-2-オン(8.50 g、64.8 mmol、1.00当量)の溶液に、エチルプロパ-2-イノアート(25.4 g、259 mmol、25.4 mL、4.00当量)を加え、反応混合物を140 で48時間攪拌した。反応混合物をtert-ブチルメチルエーテル(500 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(3×200 mL)で洗浄し、有機相をブライン(200 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、エチル3-エチルイソチアゾール-5-カルボキシレート/エチル3-エチルイソチアゾール-4-カルボキシレート(1/1)の混合物を得、さらにエチル3-エチルイソチアゾール-4-カルボキシレートを得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 9.61 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【1557】

ステップ3: メタノール(1.00 mL)中のエチル3-エチルイソチアゾール-4-カルボキシレート(100 mg、540 μmol、1.00当量)の溶液に、水(0.500 mL)中の水酸化リチウム-水和物(113 mg、2.70 mmol、5.00当量)の溶液を加えた。反応混合物を25 で1時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を水(5.00 mL)で希釈し、1 mol/L塩酸溶液でpH = 2~3に調整した。沈殿物が形成され、濾過して3-エチルイソチアゾール-4-カルボン酸を得て、これをさらに精製せずに次のステップに直接使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 13.21 - 12.77 (m, 1H), 9.56 (s, 1H), 3.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【1558】

ステップ4: ジオキサン(2.00 mL)中の3-エチルイソチアゾール-4-カルボン酸(40.0 mg、254 μmol、1.00当量)の溶液に、トリエチルアミン(77.2 mg、763 μmol、106 μL、3.00当量)及びジフェニルホスホリルアジド(105 mg、382 μmol、82.7 μL、1.50当量)を加え、混合物を25 で1時間攪拌し、次に3-[6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(69.8 mg、254 μmol、1.00当量)を加えた。反応混合物を窒素下、100 で2時間攪拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮し、水(50.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出し、有機相をブライン(30.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し

た。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して粗生成物を得、これを分取HPLCで精製して2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(3-エチルイソチアゾール-4-イル)カルバメート147を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00(s, 1H), 9.73-9.45(m, 1H), 8.76(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.73-7.59(m, 2H), 5.30(s, 2H), 5.13(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.53-4.30(m, 2H), 2.98-2.85(m, 1H), 2.74(q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61(br dd, J = 2.0, 15.6 Hz, 1H), 2.41(br dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 2.07-1.96(m, 1H), 1.19(t, J = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI) m/z 429.0 [M+H]⁺

【1559】

化合物148:

ステップ1: アセトニトリル(5.00 mL)中の2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン(220 mg、1.13 mmol、1.00当量)とフェニルカルボノクロリデート(265 mg、1.69 mmol、212 uL、1.50当量)の混合物に、ピリジン(268 mg、3.38 mmol、273 uL、3.00当量)を滴加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相HPLCにより精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニル(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメートを得た。

【1560】

ステップ2: ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中のフェニル(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート(110 mg、350 umol、1.20当量)と3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII(80.0 mg、292 umol、1.00当量)の混合物に水素化ナトリウム(17.5 mg、438 umol、純度60%、1.50当量)分けて加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を1M塩酸でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLCで精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート148を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00(s, 1H), 9.74(br s, 1H), 7.84-7.74(m, 2H), 7.70-7.61(m, 2H), 7.45(dd, J = 2.3, 10.9 Hz, 1H), 7.23(br d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 5.13(dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.51-4.43(m, 1H), 4.38-4.30(m, 1H), 2.97-2.86(m, 1H), 2.60(br d, J = 18.2 Hz, 1H), 2.40(dt, J = 9.0, 13.2 Hz, 1H), 2.06-1.96(m, 1H). MS(ESI) m/z 496.1 [M+H]⁺

【1561】

化合物149:

ステップ1: アセトニトリル(5.00 mL)中の2-フェニルピリジン-4-アミン(500 mg、2.94 mmol、1.00当量)及びピリジン(1.16 g、14.7 mmol、1.19 mL、5.00当量)の溶液にカルボノ塩化フェニル(689 mg、4.41 mmol、552 uL、1.50当量)を0℃で滴加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得て、これを逆相HPLCによって精製し、フェニル(2-フェニルピリジン-4-イル)カルバメートを得た。MS(ESI) m/z 291.0 [M+H]⁺

【1562】

ステップ2: ジメチルホルムアミド(1.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII(8

0.0 mg、292 μmol 、1.00 当量) 及びフェニル(2-フェニルピリジン-4-イル)カルバメート(110 mg、379 μmol 、1.30 当量)の溶液に水素化ナトリウム(23.3 mg、583 μmol 、純度60%、2.00 当量)を0 で分けて加えた。混合物を20 で1時間撹拌した。混合物を1M塩酸(1.00 mL)でクエンチし、混合物を分取HPLCによって精製し、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(2-フェニルピリジン-4-イル)カルバメート149を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.00 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.63 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 471.2 [M+H]⁺

10

【1563】

化合物150:

ステップ1: 硫酸(20.0 mL)中の2-メチル-5-ニトロ安息香酸(20.0 g、110 mmol、1.00 当量)と1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(21.8 g、110 mmol、1.00 当量)の混合物を80 で10時間撹拌した。反応混合物を氷水(約300 mL)に注ぎ、撹拌後、沈殿した固体を濾取し、水で洗浄して3-クロロ-2-メチル-5-ニトロ安息香酸を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) = 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H).

20

【1564】

ステップ2: テトラヒドロフラン(200 mL)中の3-クロロ-2-メチル-5-ニトロ安息香酸(24.0 g、111 mmol、1.00 当量)の溶液に、ポランジメチルスルフィド錯体(10.0 M、22.3 mL、2.00 当量)を0 で加えた。次いで、混合物を25 で10時間撹拌した。反応混合物を水(50.0 mL)の添加によりクエンチし、次いで、酢酸エチル(3 x 200 mL)で抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)メタノールを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) = 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

30

【1565】

ステップ3: ジクロロメタン(200 mL)中の(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)メタノール(23.0 g、114 mmol、1.00 当量)の溶液に、塩化チオニル(67.9 g、570 mmol、41.4 mL、5.00 当量)を加えた。次いで、混合物を25 で10時間撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、次いでジクロロメタンで抽出した。混合有機層を飽和重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、1-クロロ-3-(クロロメチル)-2-メチル-5-ニトロベンゼンを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) = 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).

40

【1566】

ステップ4: N,N-ジメチルホルムアミド(50.0 mL)中の水素化ナトリウム(1.00 g、25.0 mmol、純度60%、1.10 当量)の溶液に、ジエチル2-アセトアミドマロネート(5.92 g、27.3 mmol、1.20 当量)を0 で加えた。5分後、1-クロロ-3-(クロロメチル)-2-メチル-5-ニトロベンゼン(5.

50

0.0 g、2.2.7 mmol、1.00 当量)を加えた。次いで、混合物を25 で10時間攪拌した。反応混合物を水の添加によりクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、ジエチル2-アセトアミド-2-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンジル)マロネートを得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 8.13(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 4.33-4.26(m, 4H), 3.85(s, 2H), 2.35(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.33-1.30(m, 6H).

【1567】

ステップ5: 塩酸(24.3 g、240 mmol、40.0 mL、純度36%、10.5 当量)中のジエチル2-アセトアミド-2-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンジル)マロネート(9.20 g、23.0 mmol、1.00 当量)の混合物を110 で10時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を凍結乾燥して、2-アミノ-3-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)プロパン酸を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 8.85(br s, 2H), 8.62-8.54(m, 1H), 8.22(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16(d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.13(br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.38-3.35(m, 2H), 2.47(s, 3H).

10

【1568】

ステップ6: テトラヒドロフラン(30.0 mL)中の2-アミノ-3-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)プロパン酸(3.00 g、11.6 mmol、1.00 当量)の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体(10.0 M、3.48 mL、3.00 当量)を加えた。次いで、混合物を、70 で10時間攪拌した。反応混合物を0 でメタノールの添加によりクエンチし、次いで減圧下で濃縮して、2-アミノ-3-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)プロパン-1-オールを得た。MS(EI) m/z 245.1 [M+H]⁺

20

【1569】

ステップ7: テトラヒドロフラン(30.0 mL)中の2-アミノ-3-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)プロパン-1-オール(3.00 g、12.3 mmol、1.00 当量)及びトリエチルアミン(1.49 g、14.7 mmol、2.05 mL、1.20 当量)の溶液に、2-クロロアセチルクロリド(1.66 g、14.7 mmol、1.17 mL、1.20 当量)を0 で加えた。次いで、混合物を25 で1時間攪拌し、水の添加によりクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、2-クロロ-N-(1-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)アセトアミドを得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 8.15(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05(br d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26-4.15(m, 1H), 4.04(d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78-3.70(m, 1H), 3.69-3.62(m, 1H), 3.10(dd, J = 7.6, 9.6 Hz, 2H), 2.56(s, 3H).

30

40

【1570】

ステップ8: t-ブチルアルコール(3.00 mL)中の2-クロロ-N-(1-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)アセトアミド(1.20 g、3.74 mmol、1.00 当量)の溶液にカリウムtert-ブトキシド(839 mg、7.47 mmol、2.00 当量)を加えた。次いで、混合物を、100 で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮しt-ブチルアルコールを除去した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、5-(3-クロロ-2-メチル-5-ニトロベンジル)

50

モルホリン - 3 - オンを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 8.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

【1571】

ステップ9：テトラヒドロフラン (3.00 mL) 中の5 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンジル) モルホリン - 3 - オン (240 mg、843 μmol 、1.00 当量) の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体 (10.0 M、253 μL 、3.00 当量) を加えた。次いで、混合物を、70 で10時間攪拌した。反応混合物をメタノールの添加によりクエンチし、次いで減圧下で濃縮して、3 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンジル) モルホリンを得た。MS (ESI) m/z 271.2 [M + H] $^+$

10

【1572】

ステップ10：メタノール (2.00 mL) 中の3 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンジル) モルホリン (0.150 g、554 μmol 、1.00 当量) 及びホルムアルデヒド (981 mg、12.1 mmol、900 μL 、純度37%、21.8 当量) の溶液に酢酸 (66.6 mg、1.11 mmol、63.4 μL 、2.00 当量) を加えた。0.5時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (174 mg、2.77 mmol、5.00 当量) を加え、混合物を25 で10時間攪拌した。反応混合物を水の添加によりクエンチし、次いでジクロロメタンで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相HPLCによって精製し、3 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンジル) - 4 - メチルモルホリンを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl $_3$) = 8.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.78 (br dd, $J = 3.4$, 5.2 Hz, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.21 (br dd, $J = 4.2$, 13.8 Hz, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 3H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

20

【1573】

ステップ11：エチルアルコール (2.00 mL) 及び水 (1.00 mL) 中の3 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンジル) - 4 - メチルモルホリン (0.140 g、492 μmol 、1.00 当量)、第一鉄粉 (137 mg、2.46 mmol、5.00 当量) 及びアンモニウム塩化物 (26.3 mg、492 μmol 、1.00 当量) の混合物を60 で10時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮しエチルアルコールを除去した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - クロロ - 4 - メチル - 5 - ((4 - メチルモルホリン - 3 - イル)メチル)アニリンを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl $_3$) = 6.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 3H), 3.46 (br dd, $J = 2.0$, 11.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.69 (td, $J = 3.2$, 11.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (br t, $J = 3.8$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).

30

40

【1574】

ステップ12：アセトン (2.00 mL) 中の3 - クロロ - 4 - メチル - 5 - ((4 - メチルモルホリン - 3 - イル)メチル)アニリン (0.100 g、393 μmol 、1.00 当量) 及び炭酸カリウム (109 mg、785 μmol 、2.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリデート (73.8 mg、471 μmol 、59.0 μL 、1.20 当量) を0 で加えた。次いで、混合物を25 で10時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、フェニル (3 - クロロ - 4 - メチル - 5 - ((4 - メチルモルホリン - 3 - イル)メチル)フェニル)カルバメートを得た。MS (ESI) 50

50

) m/z 375.2 [M+H]⁺

【1575】

ステップ13：ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII(40.0 mg、146 μmol 、1.00当量)及びフェニル(3-クロロ-4-メチル-5-(4-メチルモルホリン-3-イル)メチル)フェニル)カルバメート(60.0 mg、160 μmol 、1.10当量)の溶液に、水素化ナトリウム(60.0%、パラフィン液体中の分散液)(11.5 mg、288 μmol 、純度60.0%、1.97当量)を0 で分けて加えた。混合物を25 で1時間攪拌した。混合物を塩酸(1 M)でpH=7に調整し、濾過して溶液を得た。溶液を分取HPLCにより精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して固体を得、これを分取HPLCによってさらに精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル(3-クロロ-4-メチル-5-(4-メチルモルホリン-3-イル)メチル)フェニル)カルバメート150を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.71 (br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 3.93 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.29 - 3.13 (m, 1H), 3.12 - 2.92 (m, 1H), 2.92 - 2.89 (m, 3H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H). MS (ESI) m/z 555.2 [M+H]⁺

【1576】

化合物151:

ステップ1：トルエン(400 mL)中のプロパンアミド(9.00 g、123 mmol、1.00当量)の溶液に、クロロカルボニルスルフェニルクロリド(17.7 g、135 mmol、1.10当量)を加えた。反応混合物を100 で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物5-エチル-1,3,4-オキサチアゾール-2-オンを得て、これをさらに精製せずに次のステップで直接使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【1577】

ステップ2：1,2-ジクロロベンゼン(100 mL)中の5-エチル-1,3,4-オキサチアゾール-2-オン(8.50 g、64.8 mmol、1.00当量)の溶液に、エチルプロパ-2-イノアート(25.4 g、259 mmol、25.4 mL、4.00当量)を加え、反応混合物を140 で48時間攪拌した。反応混合物をtert-ブチルメチルエーテル(500 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(3×200 mL)で洗浄し、有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-エチルイソチアゾール-5-カルボン酸エチル/3-エチルイソチアゾール-4-カルボン酸エチル(1/1)の混合物を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 9.55 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.35 - 4.16 (m, 2H), 2.98 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.28 - 1.13 (m, 6H). MS (ESI) m/z 186.0 [M+H]⁺

【1578】

ステップ3：テトラヒドロフラン(9 mL)中の3-エチルイソチアゾール-5-カル

ボン酸エチルと3-エチルイソチアゾール-4-カルボン酸エチル(1.00 g、5.40 mmol、1.00当量)の混合物に、水(3 mL)中の水酸化リチウム-水和物(453 mg、10.8 mmol、2.00当量)を加え、反応混合物を25℃で1時間撹拌した。テトラヒドロフランを減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、1 mol/L塩酸溶液でpH = 2~3に調整した。沈殿物が形成され、濾過して固体を収集し、これを真空乾燥させて、3-エチルイソチアゾール-5-カルボン酸/3-エチルイソチアゾール-4-カルボン酸(1/1)の混合物を得て、これをさらに精製せずに次のステップで使用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 9.55(s, 1H), 7.69(s, 1H), 3.04(q, J = 7.6 Hz, 3H), 2.81(q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.23(td, J = 7.6, 9.2 Hz, 6H).

10

【1579】

ステップ4: ジオキサン(6 mL)中の3-エチルイソチアゾール-5-カルボン酸/3-エチルイソチアゾール-4-カルボン酸(100 mg、636 μmol、1.00当量)の混合物に、トリエチルアミン(193 mg、1.91 mmol、3.00当量)及びジフェニルホスホリルアジド(262 mg、954 μmol、206 μL、1.50当量)を加え、混合物を25℃で1時間撹拌し、次いで3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIII(174 mg、636 μmol、1.00当量)を加えた。反応混合物を窒素下、110℃で2時間撹拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して粗生成物を得、これを分取HPLCによって精製し、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル(3-メチルイソチアゾール-5-イル)カルバメート151を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.54(br d, J = 1.2 Hz, 1H), 11.00(br s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.73-7.60(m, 2H), 6.60(s, 1H), 5.36(s, 2H), 5.13(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55-4.28(m, 2H), 3.00-2.85(m, 1H), 2.68-2.58(m, 3H), 2.44-2.33(m, 1H), 2.07-1.95(m, 1H), 1.17(t, J = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI) m/z 429.0 [M+H]⁺

20

30

【1580】

化合物152:

ステップ1: ジオキサン(50.0 mL)及び水(10.0 mL)中の2-クロロ-5-ニトロピリジン(5.00 g、31.5 mmol、1.00当量)、トリフルオロ(プロパ-1-エン-2-イル)ホウ酸カリウム(7.00 g、47.3 mmol、1.50当量)及び炭酸カリウム(13.1 g、94.6 mmol、3.00当量)の溶液に[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(2.58 g、3.15 mmol、0.100等量)を加え、次いで、真空で排気し、窒素を充填することを3回繰り返した。混合物を80℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これを逆相HPLCによって精製し、5-ニトロ-2-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジンを得た。MS(ESI) m/z 165.1 [M+H]⁺

40

【1581】

ステップ2: ジクロロメタン(20.0 mL)にジエチル亜鉛(トルエン中1.00 M溶液、73.1 mL、4.00当量)を加えた。溶液を-40℃に冷却し、次いでジクロロメタン(10.0 mL)中のジヨードメタン(19.6 g、73.1 mmol、5.90 mL、4.00当量)を反応混合物に非常にゆっくり加えた。混合物を-40℃で30分間撹拌した。次いで、ジクロロメタン(5.00 mL)中のトリフルオロ酢酸(417 mg、3.65 mmol、271 μL、0.200当量)及びN,N-ジメチルアセトア

50

ミド (1.59 g、18.3 mmol、1.70 mL、1.00 当量) を加え、混合物を -15 でさらに0.5時間攪拌した。次いで、ジクロロメタン (10.0 mL) 中の5-ニトロ-2-(プロブ-1-エン-2-イル)ピリジン (3.00 g、18.3 mmol、1.00 当量) を0 で加えた。混合物を20 でさらに12時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、2-(1-メチルシクロプロピル)-5-ニトロピリジンを得た。MS (ESI) m/z 179.0 [M+H]⁺

【1582】

ステップ3: テトラヒドロフラン (10.0 mL) 中の2-(1-メチルシクロプロピル)-5-ニトロピリジン (500 mg、2.81 mmol、1.00 当量) の溶液に、Pd/C (100 mg、純度10%) を加え、水素下 (15 Psi)、20 で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣を逆相HPLCによって精製し、6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-アミンを得た。MS (ESI) m/z 149.3 [M+H]⁺

10

【1583】

ステップ4: アセトニトリル (1.00 mL) 中の6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-アミン (40.0 mg、269 μmol、1.00 当量) 及びピリジン (106 mg、1.35 mmol、108 μL、5.00 当量) の溶液へフェニルカルボノクロリデート (54.9 mg、351 μmol、43.9 μL、1.30 当量) を0 で加えた。混合物を20 で2時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得て、逆相HPLCによって精製し、フェニル(6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-イル)カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 269.1 [M+H]⁺

20

【1584】

ステップ5: ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンVIIII (46.5 mg、169 μmol、1.00 当量) 及びフェニル(6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-イル)カルバメート (50.0 mg、186 μmol、1.10 当量) の溶液に水素化ナトリウム (13.5 mg、339 μmol、純度60%、2.00 当量) を0 で加えた。混合物を20 で1時間攪拌した。混合物を1M塩酸でクエンチし、分取HPLCで精製し(そして凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(6-(1-メチルシクロプロピル)ピリジン-3-イル)カルバメート152を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 10.51-10.25 (m, 1H), 8.64 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.17-7.96 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.17 (br s, 2H), 0.91 (br d, J = 2.8 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z 449.2 [M+H]⁺

30

40

【1585】

化合物153:

ステップ1: アセトニトリル (5.00 mL) 中の3-(tert-ブチル)アニリン (500 mg、3.35 mmol、1.00 当量)、フェニルカルボノクロリデート (787 mg、5.03 mmol、629 μL、1.50 当量) 及びピリジン (795 mg、10.1 mmol、811 μL、3.00 当量) の混合物を25 で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相HPLCにより精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニル(3-(tert-ブチル)フェニル)カルバメート

50

を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 10.13 (br s, 1 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.47 - 7.40 (m, 2 H), 7.33 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.19 (m, 4 H), 7.09 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 1.27 (s, 9 H).

【1586】

ステップ2：ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中のフェニル (3 - (tert - ブチル)フェニル)カルバメート (94.3 mg、350 μmol 、1.20 当量)と 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオンVIIII (80.0 mg、292 μmol 、1.00 当量)の混合物に水素化ナトリウム (17.5 mg、438 μmol 、純度60%、1.50 当量)を0 で一度に加えた。混合物を20 で1時間攪拌した。混合物を1M塩酸でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLCで精製し、凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル (3 - (tert - ブチル)フェニル)カルバメート153を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 10.99 (s, 1 H), 9.71 (br s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.71 - 7.60 (m, 2 H), 7.51 (br s, 1 H), 7.30 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.03 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.13 (br dd, $J = 5.0$, 13.2 Hz, 1 H), 4.51 - 4.42 (m, 1 H), 4.39 - 4.29 (m, 1 H), 2.98 - 2.84 (m, 1 H), 2.60 (br d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 2.40 (dq, $J = 4.4$, 13.2 Hz, 1 H), 2.06 - 1.96 (m, 1 H), 1.24 (s, 9 H). MS (ESI) m/z 450.2 [M + H] $^+$

10

20

【1587】

化合物154：

ステップ1：アセトニトリル (3.00 mL) 中の4 - (トリフルオロメトキシ)アニリン (400 mg、2.26 mmol、305 μL 、1.00 当量)、フェニルカルボノクロリデート (389 mg、2.48 mmol、311 μL 、1.10 当量)及びピリジン (536 mg、6.77 mmol、547 μL 、3.00 当量)の混合物を25 で2時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得て、これを逆相HPLCで精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニル (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 298.0 [M + H] $^+$

30

【1588】

ステップ2：ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中のフェニル (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート (141 mg、474 μmol 、1.30 当量)と 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオンVIIII (100 mg、365 μmol 、1.00 当量)の混合物に、水素化ナトリウム (29.2 mg、729 μmol 、純度60%、2.00 当量)を0 で一度に加えた。混合物を25 で1時間攪拌した。混合物を1M塩酸でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート154を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.02 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.72 - 7.68 (m, 1 H), 7.66 - 7.64 (m, 1 H), 7.58 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 5.14 (dd, $J = 5.2$, 13.4 Hz, 1 H), 4.48 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 4.36 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H), 2.98 - 2.86 (m, 1 H), 2.66 - 2.56 (m, 1 H), 2.48 - 2.36 (m, 1 H), 2.08 - 1.98 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 478.1 [M + H] $^+$

40

【1589】

化合物155：

50

ステップ1：アセトニトリル（10.0 mL）中の4-フェニルピリジン-2-アミン（500 mg、2.94 mmol、1.00当量）の溶液に、ピリジン（1.16 g、14.6 mmol、1.19 mL、5.00当量）及びフェニルカルボクロリデート（597 mg、3.82 mmol、478 μ L、1.30当量）を加えた。混合物を、25で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を水（10.0 mL）で粉碎し、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、乾燥させて、フェニル（4-フェニルピリジン-2-イル）カルバメートを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 10.86（s, 1H）, 8.40（d, J = 5.3 Hz, 1H）, 8.13（d, J = 0.9 Hz, 1H）, 7.77 - 7.70（m, 2H）, 7.53 - 7.49（m, 3H）, 7.47 - 7.43（m, 3H）, 7.30 - 7.22（m, 3H）

10

【1590】

ステップ2：ジメチルホルムアミド（2.00 mL）中の3-（6-（ヒドロキシメチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオンVIIII（80.0 mg、291 μ mol、1.00当量）の溶液にフェニル（4-フェニルピリジン-2-イル）カルバメート（127 mg、437 μ mol、1.50当量）及び水素化ナトリウム（23.3 mg、583 μ mol、純度60%、2.00当量）を0で加えた。混合物を、0で0.5時間攪拌した。反応混合物を塩酸（1.00 M、1.00 mL）でクエンチして、溶液を得た。溶液を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥して、（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-3-オキソイソインドリン-5-イル）メチル（4-フェニルピリジン-2-イル）カルバメート155dを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.07 - 10.92（m, 2H）, 8.37（d, J = 5.5 Hz, 1H）, 8.07（d, J = 1.1 Hz, 1H）, 7.85（s, 1H）, 7.78 - 7.63（m, 4H）, 7.61 - 7.47（m, 4H）, 5.37（s, 2H）, 5.13（dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H）, 4.52 - 4.43（m, 1H）, 4.40 - 4.30（m, 1H）, 2.98 - 2.85（m, 1H）, 2.65 - 2.57（m, 1H）, 2.41（br dd, J = 4.4, 13.1 Hz, 1H）, 2.06 - 1.97（m, 1H）。MS（ESI）m/z 471.2 [M + H]⁺。

20

【1591】

30

化合物156：

ステップ1：ジメチルホルムアミド（2.00 mL）中の2-クロロ-5-ニトロピリジン（652 mg、4.11 mmol、1.00当量）と（S）-2-メチルピロリジン塩酸塩（500 mg、4.11 mmol、1.00当量、HCl）の混合物に炭酸カリウムを25で一度に加えた。混合物を60で2時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、（S）-2-（2-メチルピロリジン-1-イル）-5-ニトロピリジンを得た。MS（ESI）m/z 208.2 [M + H]⁺。

【1592】

ステップ2：メタノール（6.00 mL）及び水（3.00 mL）中の（S）-2-（2-メチルピロリジン-1-イル）-5-ニトロピリジン（620 mg、2.99 mmol、1.00当量）の溶液に鉄粉（835 mg、15.0 mmol、5.00当量）及び塩化アンモニウム（800 mg、15.0 mmol、5.00当量）を25で一度に加え、80で2時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得て、これを減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、（S）-6-（2-メチルピロリジン-1-イル）ピリジン-3-アミンを得た。

40

【1593】

ステップ3：アセトニトリル（2.00 mL）中の（S）-6-（2-メチルピロリジン-1-イル）ピリジン-3-アミン（500 mg、2.82 mmol、1.00当量）

50

及びピリジン (669 mg、8.46 mmol、683 μ L、3.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリド (486 mg、3.10 mmol、389 μ L、1.10 当量) を 25 で加えた。反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得、これを逆相で精製し、凍結乾燥して (S) - フェニル (6 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバメートを得た。MS (ESI) m/z 298.2 [M + H]⁺.

【1594】

ステップ 4 : ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン V I I I (80.0 mg、292 μ mol、1.00 当量) と (S) - フェニル (6 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバメート (113 mg、379 μ mol、1.30 当量) の混合物に水素化ナトリウム (23.3 mg、583 μ mol、純度 60%、2.00 等量) を 0 で加えた。反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物に塩酸 (1 M、2.00 mL) を加え、濾過して濾過ケーキを得た。濾過ケーキを分取 HPLC により精製し、凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソインドリン - 5 - イル) メチル (6 - ((S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバメート 156 を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 13.74 (br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.16 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.98 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.18 (br d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.0, 13.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.36 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.68 (br t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 1H), 3.04 - 2.80 (m, 1H), 2.62 (br d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 4H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 478.2 [M + H]⁺.

【1595】

化合物 157

ステップ 1 : ジメチルホルムアミド (3.00 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (652 mg、4.11 mmol、1.00 当量) 及び (R) - 2 - メチルピロリジン塩酸塩 (500 mg、4.11 mmol、1.00 当量、HCl) の溶液に炭酸カリウム (1.70 g、12.3 mmol、3.00 当量) を加え、60 で 2 時間攪拌した。混合物を、水 (50.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 30.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、(R) - 2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 5 - ニトロピリジンを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 8.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.8, 9.5 Hz, 1H), 6.57 (br s, 1H), 4.51 - 4.13 (m, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 3H), 1.73 (br s, 1H), 1.19 (br d, J = 6.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 208.0 [M + H]⁺.

【1596】

ステップ 2 : テトラヒドロフラン (10.0 mL) 中の (R) - 2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 5 - ニトロピリジン (900 mg、4.34 mmol、1.00 当量) の溶液に、Pd/C (100 mg、純度 10%) を窒素下で分けて加えた。混合物を水素下 (15 Psi)、20 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、(R) - 6 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミンを得た。MS (ESI) m/z 178.2 [M + H]⁺.

【1597】

10

20

30

40

50

ステップ3：アセトニトリル（10.0 mL）中の（R）-6-（2-メチルピロリジン-1-イル）ピリジン-3-アミン（770 mg、4.34 mmol、1.00 当量）及びピリジン（1.72 g、21.7 mmol、1.75 mL、5.00 当量）の溶液に、フェニルカルボノクロリデート（884 mg、5.65 mmol、707 μ L、1.30 当量）を0 で滴加した。混合物を20 で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、逆相HPLCによって精製して、（R）-フェニル（6-（2-メチルピロリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）カルバメートを得た。MS（ESI） m/z 298.1 [M+H]⁺

【1598】

ステップ4：ジメチルホルムアミド（1.00 mL）中の3-（6-（ヒドロキシメチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオンVII（80.0 mg、292 μ mol、1.00 当量）と（R）-フェニル（6-（2-メチルピロリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）カルバメート（113 mg、379 μ mol、1.30 当量）の溶液に水素化ナトリウム（23.3 mg、583 μ mol、純度60%、2.00 等量）を0 で分けて加えた。混合物を20 で1時間攪拌した。混合物を1 M塩酸でクエンチし、分取HPLCで精製し、凍結乾燥して、（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-3-オキソイソインドリン-5-イル）メチル（6-（（R）-2-メチルピロリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）カルバメート157を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 11.00（s, 1H）, 9.41（br s, 1H）, 8.16（s, 1H）, 8.09（br s, 1H）, 7.78（s, 1H）, 7.65（q, J = 7.8 Hz, 2H）, 7.57（br d, J = 7.2 Hz, 1H）, 6.41（d, J = 9.0 Hz, 1H）, 5.24（s, 2H）, 5.13（dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H）, 4.53 - 4.42（m, 1H）, 4.40 - 4.30（m, 1H）, 4.10 - 4.01（m, 1H）, 3.43（br d, J = 2.3 Hz, 1H）, 3.20（br s, 1H）, 2.96 - 2.87（m, 1H）, 2.63（br d, J = 2.6 Hz, 1H）, 2.41（br dd, J = 4.3, 13.3 Hz, 1H）, 2.07 - 1.96（m, 3H）, 1.95 - 1.87（m, 1H）, 1.69 - 1.59（m, 1H）, 1.13（d, J = 6.2 Hz, 3H）。MS（ESI） m/z 478.2 [M+H]⁺

【1599】

化合物158：アセトニトリル（2.00 mL）中の（1s, 3s）-3-フェニルシクロブタンアミン（100 mg、679 μ mol、294 μ L、1.00 当量）とピリジン（161 mg、2.04 mmol、164 μ L、3.00 当量）の混合物へフェニルカルボノクロリデート（117 mg、747 μ mol、93.6 μ L、1.10 当量）を滴加した。混合物を25 で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相HPLC（カラム：球状C18、20~45 μ m、100、SW120、移動相：[水（0.1%ギ酸）-ACN]）によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニル（（1s, 3s）-3-フェニルシクロブチル）カルバメート（120 mg、449 μ mol、収率66%）を黄色固体として得た。MS（ESI） m/z 268.0 [M+H]⁺

【1600】

ジメチルホルムアミド（1.00 mL）中のフェニル（（1s, 3s）-3-フェニルシクロブチル）カルバメート（120 mg、449 μ mol、1.00 当量）と3-（6-（ヒドロキシメチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオンI（148 mg、539 μ mol、1.20 当量）の混合物に水素化ナトリウム（35.9 mg、898 μ mol、純度60%、2.00 当量）を0 で加えた。混合物を20 で1時間攪拌した。混合物を1 M塩酸でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLC（カラム：Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 μ m；移動相：[水（0.225%FA）-ACN]；B%：31% - 61%、10 min）で精製し、凍結乾燥して（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-3-オ

10

20

30

40

50

キソイソインドリン - 5 - イル)メチル((1s, 3s) - 3 - フェニルシクロブチル)カルバメート# 158 (79.18 mg、177 μ mol、収率39%)を白い固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.98 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 3H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 3H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 3H). MS (ESI) m/z 448.1 [M + H]⁺

10

【1601】

化合物# 159: アセトニトリル(2.00 mL)中の3 - フェニルシクロブタンアミン(100 mg、544 μ mol、1.00当量、塩酸)及びピリジン(215 mg、2.72 mmol、219 μ L、5.00当量)の溶液に、フェニルカルボノクロリデート(102 mg、653 μ mol、81.8 μ L、1.20当量)を加え、混合物を25で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相HPLC(カラム:球状C18、20 - 45 μ m、100、SW120、移動相:[水(0.1%ギ酸) - ACN])により精製して、フェニル((1r, 3r) - 3 - フェニルシクロブチル)カルバメート(100 mg、374 μ mol、収率68%)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 268.1 [M + H]⁺

20

【1602】

ジメチルホルムアミド(1.00 mL)中のフェニル((1r, 3r) - 3 - フェニルシクロブチル)カルバメート(93.6 mg、350 μ mol、1.20当量)及び3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオンI(80.0 mg、291 μ mol、1.00当量)の溶液に水素化ナトリウム(23.3 mg、583 μ mol、純度60%、2.00当量)を加えた。混合物を25で1時間撹拌した。反応混合物を水(0.200 mL)でクエンチし、濾過して濾液を得た。濾液を分取HPLC(カラム:Unisil 3 - 100 C18 Ultra 150 * 50 mm * 3 μ m、移動相:[水(0.225%FA) - ACN]、B%:35% - 65%、10分)によって精製し、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル((1r, 3r) - 3 - フェニルシクロブチル)カルバメート# 159(70.16 mg, 156 μ mol, 収率53%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.99 (br s, 1H), 7.84 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 5.11 (br d, J = 5.0 Hz, 3H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 5H), 2.06 - 1.96 (m, 1H). MS (ESI) m/z 448.0 [M + H]⁺

30

40

【1603】

化合物# 160: アセトニトリル(5.00 mL)中のm - トリルイジン(200 mg、1.87 mmol、202 μ L、1.00当量)の溶液に、ピリジン(443 mg、5.60 mmol、452 μ L、3.00当量)及びカルボノ塩化フェニル(351 mg、2.24 mmol、280 μ L、1.20当量)を加えた。混合物を25で1時間撹拌した。混合物を濾過して濾液を得た。濾液を逆相HPLC(カラム:球状C18、20 ~ 45 μ m、100、SW120、移動相:[水(0.1%ギ酸) - ACN])によって精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、m - トリルカルバミン酸フェニル(395 mg、1.56 mmol、収率84%、純度90%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 228.0 [M + H]⁺

50

【1604】

ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン I (80.0 mg, 292 μmol 、1.00 当量) の溶液に m-トリルカルバミン酸フェニル (79.5 mg, 350 μmol 、1.20 当量) 及び水素化ナトリウム (23.3 mg, 583 μmol 、純度 60%、2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を、0 で 1 時間攪拌した。混合物をギ酸 (0.500 mL) で pH = 6 に調整した。混合物を濾過して濾液を得た。濾液を分取 HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 mm * 3 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 30% - 60%、10 分) によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル m-トリルカルバメート # 160 (62.88 mg, 152 μmol 、収率 52%、純度 99%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) = 11.14 - 10.74 (m, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (td, J = 2.0, 15.3 Hz, 1H), 2.40 (dt, J = 8.8, 13.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H) 20
, 2.06 - 1.95 (m, 1H). MS (ESI) m/z 408.1 [M+H]⁺

【1605】

化合物 # 161: アセトニトリル (10.0 mL) 中の 4,6-ジメチルピリジン-2-アミン (1.00 g, 8.19 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (1.94 g, 24.5 mmol、1.98 mL、3.00 当量) の溶液にフェニルカルボノクロリド (1.41 g, 9.00 mmol、1.13 mL、1.10 当量) を 0 で滴加した。混合物を、20 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得て、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 20/1) によって精製し、フェニル (4,6-ジメチルピリジン-2-イル)カルバメート (600 mg, 2.48 mmol、収率 30%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 243.1 [M+H]⁺ 30

【1606】

ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン I (80.0 mg, 292 μmol 、1.00 当量) 及びフェニル (4,6-ジメチルピリジン-2-イル)カルバメート (77.7 mg, 321 μmol 、1.10 当量) の溶液に水素化ナトリウム (23.3 mg, 583 μmol 、純度 60%、2.00 当量) を 0 で分けて加えた。混合物を、0 で 1 時間攪拌した。混合物を 1 M 塩酸 (1.00 mL) でクエンチし、濾過した。濾液を分取 HPLC (カラム: 3-Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μm ; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 18% - 38%、6.5 分) で精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル (4,6-ジメチルピリジン-2-イル)カルバメート # 161 (34.72 mg, 79.7 μmol 、収率 27%、純度 97%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) = 10.98 (s, 1H), 10.60 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) 40
50

I) m/z 423.1 [M+H]⁺

【1607】

化合物#162: アセトニトリル(5.00 mL)中のp-トルイジン(200 mg、1.87 mmol、205 μ L、1.00 当量)の溶液に、ピリジン(443 mg、5.60 mmol、452 μ L、3.00 当量)及びカルボノ塩化フェニル(351 mg、2.24 mmol、281 μ L、1.20 当量)を加えた。混合物を25 で1時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得た。濾液を逆相HPLC(カラム:球状C18、20~45 μ m、100、SW120、移動相:[水(0.1%ギ酸)-ACN])によって精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、フェニルp-トリルカルバメート(375 mg、1.49 mmol、収率79%、純度90%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z 228.2 [M+H]⁺

【1608】

ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(80.0 mg、292 μ mol、1.00 当量)の溶液にフェニルp-トリルカルバメート(79.5 mg、350 μ mol、1.20 当量)及び水素化ナトリウム(23.3 mg、583 μ mol、純度60%、2.00 当量)を0 で加えた。混合物を、0 で1時間攪拌した。混合物をギ酸(0.500 mL)でpH=6に調整した。混合物を濾過して濾液を得た。濾液を分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μ m;移動相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:29%-59%、10分)で精製し、さらに分取HPLC(カラム:Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 μ m;移動相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:34%~54%、10分)で精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチルp-トリルカルバメート#162(50.45 mg、122 μ mol、収率42%、純度99%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.95 (br s, 1H), 9.69 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.35 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 7.08 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.13 (br dd, J=4.9, 13.3 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.40 (br dd, J=4.1, 13.1 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H)。MS(ESI) m/z 408.2 [M+H]⁺

【1609】

化合物#163: アセトニトリル(3.00 mL)中の5-クロロ-2-フルオロアニリン(0.500 g、3.43 mmol、1.00 当量)、ピリジン(0.80 g、10.1 mmol、816 μ L、2.94 当量)の溶液に、フェニルカルボノクロリデート(600 mg、3.83 mmol、480 μ L、1.12 当量)を加えた。混合物を25 で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を逆相HPLC(カラム:球状C18、20~45 μ m、100、SW120、移動相:[水(0.1%ギ酸)-ACN])によって精製した。化合物フェニル(5-クロロ-2-フルオロフェニル)カルバメート(171 mg、643 μ mol、収率19%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) = 8.30-8.18 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.30 (br s, 1H), 7.21 (br d, J=7.7 Hz, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H)。

【1610】

ジメチルホルムアミド(1.50 mL)中のフェニル(5-クロロ-2-フルオロフェニル)カルバメート(85.3 mg、321 μ mol、1.10 当量)及び3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(80.0 mg、292 μ mol、1.00 当量)の溶液に水素化ナトリウム(23

3 mg、583 μmol 、純度60%、2.00当量)を0 で加えた。混合物を、0 で1時間攪拌した。塩酸を加えて混合物のpHを約6に調整した。混合物を、酢酸エチル(3×10.0 mL)で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: [水(0.225% FA) - ACN]; B%: 29%~62%、11分)によって精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル(5-クロロ-2-フルオロフェニル)カルバメート#163(44.1 mg、98.0 μmol 、収率34%、純度99%)を白い固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 7.89-7.78 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.9, 10.5 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 5.4, 13.5, 17.5 Hz, 1H), 2.60 (td, J = 2.0, 15.4 Hz, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 446.2 [M+H]⁺

10

【1611】

化合物#164: ジクロロメタン(10.0 mL)中の3-フルオロ-4-ニトロフェノール(500 mg、3.18 mmol、1.00当量)の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.35 g、4.77 mmol、788 μL 、1.50当量)及びトリエチルアミンを加えた。(966 mg、9.55 mmol、1.33 mL、3.00当量)を0 で加え、混合物を0 で1時間攪拌した。混合物を、水(20.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。混合有機層を濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=0/1、20/1)によって精製し、3-フルオロ-4-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホン酸(900 mg、3.11 mmol、収率98%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 8.40 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 2.6, 11.1 Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H).

20

【1612】

トルエン(10.0 mL)中の3-フルオロ-4-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホン酸(800 mg、2.77 mmol、1.00当量)、シクロブチルボロン酸(415 mg、4.15 mmol、1.50当量)、炭酸セシウム(2.00 M、2.07 mL、1.50当量)の溶液に[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(162 mg、221 μmol 、0.080当量)を加えた。混合物を、窒素雰囲気下、90 で12時間攪拌した。混合物を、水(20.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20.0 mL)で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0~1/1)によって精製し、4-シクロブチル-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(250 mg、1.28 mmol、収率46%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 8.10 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.5, 12.8 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 3.66 (五重線, J = 8.8 Hz, 1H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H).

30

40

【1613】

メタノール(20.0 mL)中の4-シクロブチル-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(250 mg、1.28 mmol、1.00当量)の混合物に、パラジウム炭素(25.0 mg、純度10%)を水素雰囲気下で一度に加えた。混合物を、20 で1時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得、濾液を減圧下で濃縮して、4-シクロブチル-2-フ

50

ルオロアニリン (170 mg、1.03 mmol、収率 80%) を褐色油状物として得た。MS (ESI) m/z . 166 . 2 [M+H]⁺

【1614】

アセトニトリル (1.00 mL) 中の 4-シクロブチル-2-フルオロアニリン (170 mg、1.03 mmol、294 μ L、1.00 当量) 及びフェニルカルボノクロリデート (177 mg、1.13 mmol、142 μ L、1.10 当量) の混合物にピリジン (244 mg、3.09 mmol、249 μ L、3.00 当量) を加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (カラム: 球状 C18、20~45 μ m、100 A、SW120、移動相: [水 (0.1% ギ酸) - アセトニトリル]) によって精製して、フェニル (4-シクロブチル-2-フルオロフェニル) カルバメート (210 mg、736 μ mol、収率 72%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z . 286 . 1 [M+H]⁺

10

【1615】

ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中のフェニル (4-シクロブチル-2-フルオロフェニル) カルバメート (125 mg、438 μ mol、1.20 当量) と 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン I (100 mg、365 μ mol、1.00 当量) の混合物に水素化ナトリウム (29.2 mg、729 μ mol、純度 60%、2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物に塩酸 (1 M、2.00 mL) を加え、濾過して濾液を得た。濾液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 38% - 68%, 10 分) によって精製し、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル) メチル (4-シクロブチル-2-フルオロフェニル) カルバメート # 164 (61.21 mg、132 μ mol、収率 36%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 10.98 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.52 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 1.8, 12.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 4.5, 13.1 Hz, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.08 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.84 - 1.78 (m, 1H). MS (ESI) m/z . 466 . 1 [M+H]⁺

20

30

【1616】

化合物 # 165: アセトニトリル (10.0 mL) 中の 4-クロロ-3-メチルアニリン (500 mg、3.53 mmol、1.00 当量)、ピリジン (279 mg、3.53 mmol、285 μ L、1.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリデート (608 mg、3.88 mmol、486 μ L、1.10 当量) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (カラム: 球状 C18、20~45 μ m、100、SW80、移動相: [水 (0.1% ギ酸) - ACN]) によって精製した。化合物フェニル (4-クロロ-3-メチルフェニル) カルバメート (1.34 g、5.07 mmol、収率 72%、純度 99%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 262 . 0 [M+H]⁺

40

【1617】

ジメチルホルムアミド (1.50 mL) 中のフェニル (4-クロロ-3-メチルフェニル) カルバメート (84.0 mg、321 μ mol、1.10 当量) 及び 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン I (80.0 mg、292 μ mol、1.00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (23.

50

3 mg、583 μmol 、純度60%、2.00当量)を0 で加えた。混合物を0 で1時間攪拌した。塩酸を加えて混合物のpHを約6に調整した。混合物を、酢酸エチル(3 x 10.0 mL)で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 2.5 mm * 10 μm ; 移動相: [水(0.225% FA) - ACN]; B%: 32% ~ 62%、10分)によって精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル(4-クロロ-3-メチルフェニル)カルバメート#165(83.9 mg、189 μmol 、収率64%、純度99%)を白い固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.98 (br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.60 (td, J = 2.0, 15.3 Hz, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 442.1 [M+H]⁺ 【1618】

化合物#166: テトラヒドロフラン(5.00 mL)中の1,3-ジフルオロ-5-メチル-2-ニトロベンゼン(500 mg、2.89 mmol、1.00当量)の溶液に、パラジウム/炭素(50.0 mg、純度10%)を窒素下で加えた。混合物を水素下(15 Psi)、20 で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、2,6-ジフルオロ-4-メチルアニリン(386 mg、2.70 mmol、収率93%)を黄色油状物として得た。

【1619】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 6.71 - 6.57 (m, 2H), 4.80 (br s, 2H), 2.09 (s, 3H). MS (ESI) m/z 144.2 [M+H]⁺

【1620】

アセトニトリル(5.00 mL)中の2,6-ジフルオロ-4-メチルアニリン(350 mg、2.45 mmol、1.00当量)及びピリジン(580 mg、7.34 mmol、592 μL 、3.00当量)の溶液に、フェニルカルボノクロリデート(421 mg、2.69 mmol、337 μL 、1.10当量)を0 で滴加した。次いで、混合物を25 で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を逆相HPLC(カラム: 球状C18、20 ~ 45 μm 、100 Å、SW40、移動相: [水(0.1% ギ酸) - ACN])で精製し、凍結乾燥してフェニル(2,6-ジフルオロ-4-メチルフェニル)カルバメート(435 mg、1.65 mmol、収率68%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 9.32 (s, 1H), 7.32 - 7.09 (m, 5H), 6.77 - 6.74 (m, 2H), 2.33 (s, 3H). MS (ESI) m/z 264.0 [M+H]⁺

【1621】

ジメチルホルムアミド(1.00 mL)中のフェニル(2,6-ジフルオロ-4-メチルフェニル)カルバメート(92.1 mg、350 μmol 、1.20当量)及び3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(80.0 mg、292 μmol 、1.00当量)の溶液に水素化ナトリウム(23.3 mg、583 μmol 、純度60%、2.00当量)を0 で分けて加えた。混合物を20 で1時間攪拌した。混合物を1M塩酸(1.00 mL)でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLC(カラム: 3-Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μm ; 移動相: [水(0.05% HCl) - ACN]; B%: 35% - 45%、6分)によって精製し、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル(2,6-ジフルオロ-4-メチルフェニル

)カルバメート#166(71.1mg、157 μ mol、収率54%、99%純度)を白色固体として得た。

【1622】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) = 11.01(s, 1H), 9.22(br d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.76(br s, 1H), 7.64(s, 2H), 7.00(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.25(s, 2H), 5.13(dd, $J = 5.0, 13.3$ Hz, 1H), 4.52-4.43(m, 1H), 4.39-4.31(m, 1H), 2.98-2.86(m, 1H), 2.61(br d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.41(br dd, $J = 4.5, 13.1$ Hz, 1H), 2.32(s, 3H), 2.06-1.97(m, 1H). MS(ESI) m/z 444.1 [M+H]⁺. 10

【1623】

化合物#167:ジオキサン(20.0mL)中のプロモベンゼン(1.00g、6.37mmol、671 μ L、1.00当量)、tert-ブチルアゼチジン-3-イルカルバミン酸(2.66g、12.7mmol、2.00当量、塩酸)及び炭酸セシウム(6.23g、19.1mmol、3.00当量)の溶液に、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(553mg、955 μ mol、0.15当量)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(292mg、318 μ mol、0.05当量)を加えた。混合物を、窒素雰囲気下、90 $^\circ$ で12時間撹拌した。反応混合物を水(50.0mL)の添加によりクエンチし、酢酸エチル(2 \times 100mL)で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~10/1)によって精製し、tert-ブチル(1-フェニルアゼチジン-3-イル)カルバメート(1.20g、4.83mmol、収率76%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) = 7.50(br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.15(t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.67(t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.41(d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.47-4.33(m, 1H), 4.04(t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.53(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.39(s, 9H). 20

【1624】

ジクロロメタン(20.0mL)中のtert-ブチル(1-フェニルアゼチジン-3-イル)カルバメート(1.20g、4.83mmol、1.00当量)の溶液にトリフルオロ酢酸(6.16g、54.0mmol、4.00mL、11.2当量)を加えた。混合物を20 $^\circ$ で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、1-フェニルアゼチジン-3-アミン(700mg、粗製)を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) = 8.33(br s, 2H), 7.19(dd, $J = 7.5, 8.4$ Hz, 2H), 6.73(t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.50(d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.14-4.04(m, 3H), 3.81-3.73(m, 2H). 30

【1625】

アセトニトリル(20.0mL)中の1-フェニルアゼチジン-3-アミン(700mg、4.72mmol、1.00当量)の溶液にピリジン(2.94g、37.2mmol、3.00mL、7.87当量)を加えた。次に、フェニルカルボノクロリデート(813mg、5.20mmol、650 μ L、1.10当量)を0 $^\circ$ で混合物に加えた。混合物を20 $^\circ$ で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残留物を逆相HPLC(カラム:球状C18、20-45 μ m、100 μ m、SW120、移動相:[水(0.1%ギ酸)-ACN])によって精製し、フェニル(1-フェニルアゼチジン-3-イル)カルバメート(1.01g、2.94mmol、収率62%、純度78%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z 269.0 [M+H]⁺. 40

【1626】

ジメチルホルムアミド (1.50 mL) 中のフェニル (1 - フェニルアゼチジン - 3 - イル) カルバメート (86.1 mg、321 μ mol、1.10 当量) 及び 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (80.0 mg、292 μ mol、1.00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (23.3 mg、583 μ mol、純度 60%、2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。塩酸を加えて混合物の pH を約 6 に調整した。混合物を、酢酸エチル (3 x 10.0 mL) で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 24% ~ 54%、10 分) によって精製し、凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソインドリン - 5 - イル) メチル (1 - フェニルアゼチジン - 3 - イル) カルバメート # 167 (62.7 mg、138 μ mol、収率 47%、純度 99%、ギ酸塩) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.99 (br s, 1H), 8.01 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.68 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.43 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.18 - 5.09 (m, 3H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.08 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.57 (br t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.40 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 449.3 [M + H]⁺

【1627】

化合物 # 168: ジクロロメタン (5.00 mL) 中の tert - ブチル (1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル) カルバメート (0.500 g、1.91 mmol、1.00 当量) の溶液にトリフルオロ酢酸 (1.54 g、13.5 mmol、1.00 mL、7.09 当量) を加えた。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して、1 - ベンジルアゼチジン - 3 - アミン (250 mg、1.54 mmol、収率 80%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 8.55 (br s, 2H), 7.46 (s, 5H), 4.43 (s, 2H), 4.33 - 4.11 (m, 5H).

【1628】

アセトニトリル (10.0 mL) 中の 1 - ベンジルアゼチジン - 3 - アミン (250 mg、1.54 mmol、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (609 mg、7.71 mmol、622 μ L、5.00 当量) 及びフェニルカルボノクロリド (289 mg、1.85 mmol、232 μ L、1.20 当量) を加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得た。濾液を逆相 HPLC (カラム: 球状 C18、20 ~ 45 μ m、100、SW120、移動相: [水 (0.1% ギ酸) - ACN]) によって精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、フェニル (1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル) カルバメート (390 mg、1.24 mmol、収率 80%、純度 90%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 8.15 (s, 1H), 7.40 - 7.17 (m, 10H), 4.18 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.61 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.10 (br d, J = 6.4 Hz, 2H).

【1629】

ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (100 mg、365 μ mol、1.00 当量) の溶液にフェニル (1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル) カルバメート (144 mg、510 μ mol、1.40 当量) 及び水素化ナトリウム (29.2 mg、729 μ mol、純度 60%、2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。混合物をギ酸 (0.500 mL) で pH = 6 に調整した。混合物を濾過し

て濾液を得た。濾液を分取HPLC(カラム:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10um;移動相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:2%-32%、10分)によって精製し、分取NPLC(カラム:Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10um;移動相:[ヘキサン-EtOH];B%:15%~55%、15分)によってさらに精製した。所望の画分を収集し、濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC(カラム:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3um;移動相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:2%-32%、10分)によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(1-ベンジルアゼチジン-3-イル)カルバメート#168(53.91mg、115umol、収率32%、純度99%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.99(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.84(br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.60(s, 2H), 7.33-7.26(m, 2H), 7.26-7.20(m, 2H), 5.24-4.88(m, 3H), 4.49-4.40(m, 1H), 4.37-4.27(m, 1H), 4.19-4.05(m, 1H), 3.62-3.41(m, 4H), 2.99-2.78(m, 3H), 2.60(br dd, J = 1.8, 15.7 Hz, 1H), 2.40(br dd, J = 4.5, 13.1 Hz, 1H), 2.07-1.94(m, 1H). MS(ESI)m/z 463.1 [M+H]⁺

10

【1630】

化合物#169:アセトニトリル(5.00mL)中の2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)アニリン(500mg、2.56mmol、1.00当量)とピリジン(608mg、7.69mmol、620uL、3.00当量)の混合物に、フェニルカルボクロリデート(521mg、3.33mmol、417uL、1.30当量)を滴加した。混合物を15℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相HPLC(カラム:球状C18、20~45um、100、SW80、移動相:[水(0.1%ギ酸)-ACN])によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニル(2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート(600mg、1.90mmol、収率74%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.29(br s, 1H), 7.81-7.75(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.35-7.31(m, 2H), 7.30(br d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.25(br t, J = 7.6 Hz, 3H).

20

30

【1631】

ジメチルホルムアミド(1.00mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(80.0mg、291umol、1.00当量)とフェニル(2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート(110mg、350umol、1.20当量)の混合物に水素化ナトリウム(17.5mg、437umol、純度60%、1.50当量)を0℃で一度に加えた。混合物を15℃で1時間攪拌した。混合物を1M塩酸(0.500mL)でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLC(カラム:3-Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um;移動相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:44%-54%、6分)によって精製し、凍結乾燥して(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート#169(13.99mg、27.9umol、収率9%、純度99%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.99(br s, 1H), 9.87(br s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.74(br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70-7.66(m, 1H), 7.66-7.61(m, 1H), 7.31-7.24(m, 2H), 5.30(s, 2H), 5.13(dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.50-4.44(m, 1H), 4.37-4.31(m, 1H), 2.94-2.8

40

50

6 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.40 (br dd, J = 4.2, 13.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 496.0 [M + H]⁺

【1632】

化合物 # 170 : アセトニトリル (2.00 mL) 中の 6 - (tert - ブチル) ピリジン - 2 - アミン (100 mg、665 μmol、1.00 当量) とピリジン (157 mg、2.00 mmol、161 μL、3.00 当量) の混合物にフェニルカルボノクロリデート (135 mg、865 μmol、108 μL、1.30 当量) を滴加した。混合物を 15 で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相 HPLC (カラム: 球状 C18、20 ~ 45 μm、100、SW20、移動相: [水 (0.1 % ギ酸) - ACN]) によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニル (6 - (tert - ブチル) ピリジン - 2 - イル) カルバメート (85.0 mg、314 μmol、収率 47%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.43 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).

10

【1633】

ジメチルホルムアミド (0.500 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (70.0 mg、255 μmol、1.00 当量) とフェニル (6 - (tert - ブチル) ピリジン - 2 - イル) カルバメート (82.7 mg、306 μmol、1.20 当量) の混合物に、水素化ナトリウム (15.3 mg、382 μmol、純度 60%、1.50 当量) を 0 で一度に加えた。混合物を 15 で 1 時間攪拌した。混合物を 1M 塩酸 (0.500 mL) でクエンチし、濾過した。濾液を分取 HPLC (カラム: 3 Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μm; 移動相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B% : 24% - 34%、6分)、続いて分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B% : 32% - 52%、10分) によって精製し、凍結乾燥して (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (6 - (tert - ブチル) ピリジン - 2 - イル) カルバメート # 170 (29.83 mg、64.2 μmol、収率 25%、純度 97%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.99 (br s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 5.3, 13.4, 17.5 Hz, 1H), 2.61 (br s, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.28 (s, 9H). MS (ESI) m/z 451.2 [M + H]⁺

20

30

【1634】

化合物 # 171 : アセトニトリル (5.00 mL) 中の 1 - フェニルシクロプロパンアミン (200 mg、1.18 mmol、1.00 当量、塩酸) 及びピリジン (280 mg、3.54 mmol、285 μL、3.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリデート (203 mg、1.30 mmol、162 μL、1.10 当量) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (C18、80 g、条件: 水 / アセトニトリル = 1 / 0 ~ 1 / 4、0.1% ギ酸) で精製し、フェニル (1 - フェニルシクロプロピル) カルバメート (220 mg、799 μmol、収率 68%、純度 92%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 8.62 (s, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 5H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.28 -

40

50

1.23 (m, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 2H). MS (ESI) m/z 254.0 [M+H]⁺

【1635】

ジメチルホルムアミド (1.50 mL) 中のフェニル (1 - フェニルシクロプロピル) カルバメート (81.3 mg, 321 μmol, 1.10 当量)、3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (80.0 mg, 292 μmol, 1.00 当量) の混合物に水素化ナトリウム (23.3 mg, 583 μmol, 純度 60%, 2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。塩酸を加えて混合物の pH を約 6 に調整した。混合物を、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 28% ~ 50%, 11 分) によって精製し、凍結乾燥して、白色固体を得た。白色固体をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 5 / 1) によって再精製して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (1 - フェニルシクロプロピル) カルバメート # 171 (13.2 mg, 28.8 μmol, 収率 10%, 純度 95%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 11.16 - 10.78 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.07 (m, 3H), 5.18 - 5.07 (m, 3H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.62 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.16 (br d, J = 5.0 Hz, 4H). MS (ESI) m/z 434.3 [M+H]⁺

10

20

【1636】

化合物 # 172: アセトニトリル (10.0 mL) 中の 1 - (tert - ブチル) アゼチジン - 3 - アミン (500 mg, 3.90 mmol, 1.00 当量) 及びピリジン (925 mg, 11.7 mmol, 944 μL, 3.00 当量) の溶液にフェニルカルボノクオリデート (672 mg, 4.29 mmol, 537 μL, 1.10 当量) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (C18, 80 g; 条件: 水 / アセトニトリル = 1 / 0 ~ 8 / 1, 0.1% ギ酸) によって精製し、フェニル (1 - (tert - ブチル) アゼチジン - 3 - イル) カルバメート (595 mg, 2.01 mmol, 収率 52%, 純度 84%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 8.11 - 7.89 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (br d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 4H), 1.27 - 1.22 (m, 9H). MS (ESI) m/z 249.2 [M+H]⁺

30

【1637】

ジメチルホルムアミド (3.00 mL) 中のフェニル (1 - (tert - ブチル) アゼチジン - 3 - イル) カルバメート (145 mg, 583 μmol, 1.00 当量) 及び 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (160 mg, 583 μmol, 1.00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (46.7 mg, 1.17 mmol, 純度 60%, 2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 0 で 16 時間攪拌した。塩酸を加えて混合物の pH を約 6 に調整した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 0% ~ 25%, 10 分) によって精製し、凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (1 - (tert - ブチル) アゼチジン - 3 - イル) カルバメート # 172 (

40

50

97.2 mg、193 μmol 、収率33%、純度94%、ギ酸塩)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 10.99 (s, 1H), 7.82 (br d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 5.15 - 5.08 (m, 3H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.38 (br d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 2H), 3.10 (br d, $J = 3.5\text{ Hz}$, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.60 (br d, $J = 17.5\text{ Hz}$, 1H), 2.40 (br d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 0.92 (br s, 9H). MS (ESI) m/z 429.0 [M+H] $^+$

【1638】

10

化合物#173: アセトニトリル(5.00 mL)中の2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン(500 mg、3.70 mmol、1.00当量)及びピリジン(877 mg、11.1 mmol、895 μL 、3.00当量)の溶液にフェニルカルボクロリド(695 mg、4.44 mmol、556 μL 、1.20当量)を加えた。反応混合物を20 で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得て、これを水(100 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3 \times 50.0 mL)で抽出した。混合有機相を分離し、ブライン(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、フェニル(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)カルバメート(950 mg、粗製)を無色油状物として得た。

【1639】

20

ジメチルホルムアミド(1.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(80.0 mg、291 μmol 、1.00当量)の混合物に水素化ナトリウム(23.3 mg、583 μmol 、純度60%、2.00当量)及びフェニル(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)カルバメート(89.3 mg、350 μmol 、1.20当量)を0 で加えた。反応混合物を20 で1時間撹拌した。反応混合物にギ酸(2.00 mL)を加え、濾過して濾液を得て、これを分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 150 \times 25 mm \times 10 μm ; 移動相: [水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル]; B%: 27%-57%、10分)によって精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)カルバメート#173(90.38 mg、203 μmol 、収率69%、純度98%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.01 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (q, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.00 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.14 (dd, $J = 5.2, 13.2\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.21 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H). MS (ESI) m/z 436.1 [M+H] $^+$.

30

40

【1640】

化合物#174: テトラヒドロフラン(200 mL)中の1-ブロモ-2-フルオロベンゼン(32.2 g、184 mmol、20.1 mL、2.10当量)の溶液に、*n*-ブチルリチウム(2.50 M、73.6 mL、2.10当量)を-78、窒素雰囲気下に加え、反応物を-78 で1.5時間撹拌した。テトラヒドロフラン(20.0 mL)中の3-オキソシクロブタンカルボン酸(10.0 g、87.6 mmol、1.00当量)の溶液を反応物に緩徐に加えた。混合物を同じ温度でさらに1時間撹拌した。反応を飽和塩化アンモニウム(200 mL)でクエンチし、混合物を11.8 M濃塩酸でpH=3に酸性化した。混合物を酢酸エチル(3 \times 200 mL)で抽出し、混合有機層を濃縮して、3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸(16.5 g、

50

78.5 mmol、収率89%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 12.16 (br s, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 5.67 (br s, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 2H)。

【1641】

トルエン(120 mL)中の3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸(16.5 g、78.5 mmol、1.00当量)の溶液に濃塩酸(12.0 M、82.5 mL、12.4当量)を加え、反応物を20 で4時間攪拌した。有機相を分離し、水(20.0 mL)、飽和塩化ナトリウム溶液(20.0 mL)で洗浄し、濃縮して残渣を得た。残渣を石油エーテル(300 mL)で洗浄して、3-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)シクロブタンカルボン酸(16.3 g、71.2 mmol、収率90%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 12.43 (br s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 3.56 (五重線, J = 8.8 Hz, 1H), 2.98 (br d, J = 8.0 Hz, 4H)。

10

【1642】

ジメチルホルムアミド(120 mL)中の3-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)シクロブタンカルボン酸(16.3 g、71.2 mmol、1.00当量)及び炭酸カリウム(21.6 g、156 mmol、2.20当量)の溶液にヨードメタン(20.2 g、142 mmol、8.88 mL、2.00当量)を加えた。混合物を25 で12時間攪拌した。混合物を、濾過及び水(100 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(3×50.0 mL)。混合有機層を濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 120 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~100%酢酸エチル/石油エーテル@80 mL/分の溶離液)によって精製して、メチル3-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)シクロブタンカルボキシレート(10.7 g、44.0 mmol、収率61%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.08 - 2.95 (m, 4H)。

20

30

【1643】

テトラヒドロフラン(25.0 mL)中のナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(2.00 M、15.4 mL、1.50当量)の溶液に、テトラヒドロフラン(25.0 mL)中のメチル3-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)シクロブタンカルボキシレート(5.00 g、20.6 mmol、1.00当量)の溶液を滴加した。混合物を70 で5時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム溶液(100 mL)でクエンチし、混合物を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出し、混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 120 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~100%酢酸エチル/石油エーテル@40 mL/分の溶離液)によって精製し、メチル3-(2-フルオロフェニル)ピシクロ[1.1.0]ブタン-1-カルボキシレート(2.70 g、13.0 mmol、収率63%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 1.67 (s, 2H)。

40

【1644】

テトラクロロエチレン(40.0 mL)中のメチル3-(2-フルオロフェニル)ピシクロ[1.1.0]ブタン-1-カルボキシレート(1.00 g、4.85 mmol、1.00当量)と1-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)エタン(3.75 g、27.93 mmol、4.00 mL、5.76当量)の混合物を120 に加熱し、次いでト

50

リク口酢酸ナトリウム (3.37 g、18.1 mmol、3.75 当量) を一度に加えた。混合物を 140 で 6 時間攪拌した。反応物を濾過して濾液を得、濾液を濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: [水 (0.225 % FA) - ACN]; B%: 62 % - 92 %、10 分) によって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: [水 (0.225 % FA) - ACN]; B%: 49 % - 79 %、10 分)、その後分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: [水 (0.225 % FA) - ACN]; B%: 49 % - 79 %、10 分) により精製して、メチル 2, 2 - ジクロロ - 3 - (2 - フルオロフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシレート (400 mg、1.33 mmol、収率 27 %) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.68 (s, 2H).

10

【1645】

トルエン (3.00 mL) 中のメチル 2, 2 - ジクロロ - 3 - (2 - フルオロフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシレート (0.300 g、1.04 mmol、1.00 当量) の溶液に (E) - 1, 1' - (ジアゼン - 1, 2 - ジイル) ジシクロヘキサンカルボニトリル (12.6 mg、51.8 μmol、0.0500 当量) 及びトリス (トリメチルシリル) シラン (1.48 g、5.95 mmol、1.83 mL、5.73 当量) を加え、混合物を 80 で 2 時間攪拌し、(E) - 1, 1' - (ジアゼン - 1, 2 - ジイル) ジシクロヘキサンカルボニトリル (304 mg、1.25 mmol、1.20 当量) を 3 時間かけて分けて加えた。反応物を 110 でさらに 216 時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ (ISCO (登録商標); 40 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0 ~ 100 % 酢酸エチル / 石油エーテル @ 40 mL / 分の溶離液) によって精製し、メチル 3 - (2 - フルオロフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシレート (0.4 g、粗製) を黄色油状物として得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.34 (s, 6H).

20

30

【1646】

メタノール (3.00 mL) 中の 3 - (2 - フルオロフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシレート (0.300 g、1.36 mmol、1.00 当量) の混合物に、水酸化リチウム (114 mg、2.72 mmol、2.00 当量) を加え、反応物を 25 で 3 時間攪拌した。反応物を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (カラム: Shim-pack C18 150 * 25 * 10 μm; 移動相: [水 (0.1 % ギ酸) - アセトニトリル]) によって精製して、3 - (2 - フルオロフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボン酸 (0.150 g、727 μmol、収率 53 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 12.78 - 12.12 (m, 1H), 7.30 (ddt, J = 2.0, 5.4, 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dt, J = 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 2.29 (s, 6H).

40

【1647】

ジオキサン (2.00 mL) 中の 3 - (2 - フルオロフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボン酸 (0.0400 g、193 μmol、1.00 当量) の混合物に、ジフェニルホスホリルアジド (106 mg、387 μmol、84.0 μL、2.00 当量) 及びトリエチルアミン (58.8 mg、581 μmol、81.0 μL、3.00 当量) を窒素雰囲気下に加え、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。次に、3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジ

50

オンI (58.5 mg、213 μmol 、1.10 当量) を加え、反応混合物を100
 でさらに2時間攪拌した。反応を濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC (カラム: P
 henomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.225 % FA) - ACN]; B% : 40% - 70%、10 min) によって精製し、
 (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イ
 ル) メチル (3 - (2 - フルオロフェニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル)
) カルバメート # 174 (41.5 mg, 85.1 μmol 、収率43%、純度98%)
 を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) = 11.00
 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.72 (s, 1
 H), 7.62 (s, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 5.19 - 5.07 (m, 3H), 4.
 49 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.60 (br dd, J = 2.2, 15.2 Hz, 1H), 2.40 (br
 dd, J = 4.2, 13.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.04 - 1.
 97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 478.2 [M + H]⁺

【1648】

化合物 # 175 及び # 176 : (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3
 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) カルバ
 メート (990 mg、2.24 mmol) を、SFC (カラム: DAICEL CHIR
 ALPAK IC (250 mm * 30 mm、10 μm); 移動相: [イソプロパノール -
 アセトニトリル]; B% : 60% - 60%, 5.2; 250 分) で精製し、凍結乾燥して
 (R) - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン
 - 5 - イル) メチル (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) カルバメート # 175 (353
 mg、791 μmol 、収率35%、純度99%) を白色固体として、(S) - (2 - (2,
 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチ
 ル (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) カルバメート # 176 (344 mg, 771 μmol 、
 収率34%、純度99%) を白色固体として得た。(絶対配置は任意に割り当てら
 れる)

【1649】

175 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) = 11.00 (br s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 5.2, 13.6, 17.6 Hz, 1H), 2.61 (td, J = 2.0, 15.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 442.0 [M + H]⁺

【1650】

176 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) = 11.01 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (td, J = 2.0, 17.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 442.0 [M + H]⁺

【1651】

化合物 # 177 : アセトニトリル (15.0 mL) 中の2 - クロロ - 6 - メチル - 4 -
 ニトロアニリン (3.00 g、16.1 mmol、1.00 当量)、臭化第一銅 (2.7 50

7 g、19.3 mmol、587 μ L、1.20 当量)の混合物を0 で5分間攪拌し、次いでアセトニトリル(15.0 mL)に溶解したtert-亜硝酸ブチル(2.49 g、24.1 mmol、2.87 mL、1.50 当量)を、混合物に滴加した。混合物を20 で36時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(石油エーテル/酢酸エチル=1/0)によって精製し、2-ブromo-1-クロロ-3-メチル-5-ニトロベンゼン(2.88 g、11.5 mmol、収率71%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 8.28(d, J=2.6 Hz, 1H), 8.23(d, J=2.6 Hz, 1H), 2.55(s, 3H).

【1652】

メタノール(30.0 mL)及び水(10.0 mL)中の2-ブromo-1-クロロ-3-メチル-5-ニトロベンゼン(2.70 g、10.8 mmol、1.00 当量)、鉄粉(1.81 g、32.3 mmol、3.00 当量)、及び塩化アンモニウム(2.88 g、53.9 mmol、5.00 当量)の混合物を80 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。反応混合物を、重炭酸ナトリウム(150 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50.0 mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して、4-ブromo-3-クロロ-5-メチルアニリン(2.40 g、粗製)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 6.61(s, 1H), 6.48(d, J=2.5 Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 2.24(s, 3H).

【1653】

ジメチルホルムアミド(20.0 mL)中の4-ブromo-3-クロロ-5-メチルアニリン(1.00 g、4.54 mmol、1.00 当量)及びシアン化亜鉛(799 mg、6.80 mmol、432 μ L、1.50 当量)の溶液にテトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0)(524 mg、454 μ mol、0.100 当量)を窒素下で加えた。混合物を、マイクロ波下、150 で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を水(50.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を得、濾過ケーキ及び水相を水酸化ナトリウムでpH>11までクエンチし、次いで次亜塩素酸ナトリウムに一晩浸した。粗生成物を逆相HPLC(カラム:球状C18、20~45 μ m、100 A、SW80、移動相:[水(0.1%ギ酸)-ACN])で精製し、凍結乾燥して4-アミノ-2-クロロ-6-メチルベンゾニトリル(380 mg、2.28 mmol、収率50%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 6.56(d, J=6.56(d, J=1.6 Hz, 1H), 6.45-6.42(m, 1H), 6.38(s, 2H), 2.30(s, 3H). MS(ESI)m/z 167.1 [M+H]⁺

【1654】

アセトニトリル(5.00 mL)中の4-アミノ-2-クロロ-6-メチルベンゾニトリル(380 mg、2.28 mmol、1.00 当量)及びピリジン(541 mg、6.84 mmol、552 μ L、3.00 当量)の溶液に、フェニルカルボノクロリデート(393 mg、2.51 mmol、314 μ L、1.10 当量)を0 で滴加した。混合物を25 で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を逆相HPLC(カラム:球状C18、20~45 μ m、100 A、SW40、移動相:[水(0.1%ギ酸)-ACN])で精製し、凍結乾燥してフェニル(3-クロロ-4-シアノ-5-メチルフェニル)カルバメート(340 mg、1.17 mmol、収率51%、純度99%)を黒色固体として得た。MS(ESI)m/z 287.0 [M+H]⁺

【1655】

ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中のフェニル(3-クロロ-4-シアノ-5-メチルフェニル)カルバメート(100 mg、350 μ mol、1.20 当量)及び3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,

10

20

30

40

50

6 - ジオン I (80 . 0 mg、292 μ mol、1 . 00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (23 . 3 mg、583 μ mol、純度 60 %、2 . 00 当量) を 0 で分けて加えた。混合物を 20 で 0 . 5 時間攪拌した。混合物を 1 M 塩酸 (1 . 00 mL) でクエンチし、濾過した。濾液を分取 HPLC (カラム : 3 _ Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 05 % HCl) - ACN] ; B % : 41 % - 51 %、6 分) によって精製し、(2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (3 - クロロ - 4 - シアノ - 5 - メチルフェニル) カルバメート # 177 (19 . 7 mg、42 . 0 μ mol、収率 14 %、純度 99 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10 . 65 - 10 . 31 (m , 1 H) , 8 . 41 (br s , 1 H) , 7 . 80 (s , 1 H) , 7 . 72 - 7 . 67 (m , 1 H) , 7 . 67 - 7 . 60 (m , 2 H) , 7 . 46 (s , 1 H) , 5 . 31 (s , 2 H) , 5 . 12 (br dd , J = 4 . 7 , 13 . 5 Hz , 1 H) , 4 . 51 - 4 . 43 (m , 1 H) , 4 . 38 - 4 . 30 (m , 1 H) , 2 . 95 - 2 . 87 (m , 1 H) , 2 . 62 (br s , 1 H) , 2 . 45 (s , 3 H) , 2 . 39 (br s , 1 H) , 2 . 04 - 1 . 97 (m , 1 H) . MS (ESI) m / z 467 . 1 [M + H] ⁺

【 1656 】

化合物 # 178 : アセトニトリル (5 . 00 mL) 中の 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロアニリン (500 mg、3 . 06 mmol、1 . 00 当量) 及びピリジン (726 mg、9 . 17 mmol、740 μ L、3 . 00 当量) の溶液にフェニルカルボノクロリデート (526 mg、3 . 36 mmol、421 μ L、1 . 10 当量) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (C18、80 g ; 条件 : 0 . 1 % ギ酸 / アセトニトリル) によって精製し、フェニル (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) カルバメート (297 mg、1 . 04 mmol、収率 34 %、純度 99 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 7 . 45 - 7 . 39 (m , 2 H) , 7 . 38 - 7 . 27 (m , 2 H) , 7 . 26 - 7 . 21 (m , 2 H) , 6 . 99 (dt , J = 2 . 0 , 9 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 55 (br s , 1 H) . MS (ESI) m / z 283 . 9 [M + H] ⁺

【 1657 】

ジメチルホルムアミド (1 . 50 mL) 中のフェニル (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) カルバメート (91 . 0 mg、321 μ mol、1 . 10 当量) 及び 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン I (80 . 0 mg、292 μ mol、1 . 00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (23 . 3 mg、583 μ mol、純度 60 %、2 . 00 当量) を 0 で加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。塩酸を加えて混合物の pH を約 6 に調整した。混合物を、酢酸エチル (3 x 10 . 0 mL) で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム : Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 % FA) - ACN] ; B % : 30 % - 50 %、10 分) によって精製し、凍結乾燥して (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) カルバメート # 178 (72 . 5 mg、155 μ mol、収率 53 %、純度 99 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10 . 99 (br s , 1 H) , 9 . 78 - 9 . 43 (m , 1 H) , 7 . 76 (s , 1 H) , 7 . 64 (s , 2 H) , 7 . 57 (dt , J = 5 . 5 , 8 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 26 (dt , J = 1 . 8 , 9 . 3 Hz , 1 H) , 5 . 27 (s , 2 H) , 5 . 12 (dd , J = 5 . 0 , 13 . 3 Hz , 1 H) , 4 . 52 - 4 . 43 (m , 1 H) , 4 . 42 - 4 . 24 (m , 1 H) , 2 . 95 - 2 . 87 (m , 1 H) , 2 . 61 (td , J = 2 . 0 , 15 . 4 Hz , 1 H) , 2 . 40 (br dd , J = 4 . 3 , 13 . 1 Hz , 1 H) , 2 . 05 - 1 . 97 (m , 1 H) . MS (ESI) m / z 464 . 2 [M + H] ⁺

【1658】

化合物#179：アセトニトリル（30.0 mL）中の3-クロロ-2-フルオロアニリン（2.00 g、13.7 mmol、1.00当量）の溶液に、N-ブロモスクシンイミド（2.20 g、12.3 mmol、0.900当量）を加えた。混合物を25℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して油状物を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=8/1~3/1）によって精製し、4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロアニリン（3.00 g、13.3 mmol、収率97%）を黒色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 7.22（d, J = 1.7, 8.8 Hz, 1H）, 6.72 - 6.66（m, 1H）, 5.65（s, 2H）。

10

【1659】

水（2.00 mL）及びジオキサン（10.0 mL）中の4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロアニリン（1.00 g、4.46 mmol、1.00当量）の溶液に、トリフルオロ（メチル）ホウ酸カリウム（2.17 g、17.8 mmol、4.00当量）、炭酸カリウム（1.85 g、13.3 mmol、3.00当量）、及び[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（325 mg、445 μmol、0.100当量）を窒素下で加えた。混合物を110℃で12時間撹拌した。反応混合物を、水（30.0 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30.0 mL）で抽出した。有機相を分離し、ブライン（2×10.0 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=8/1~5/1）によって精製し、3-クロロ-2-フルオロ-4-メチルアニリン（0.700 g、4.39 mmol、収率98%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 6.83（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 6.63（t, J = 8.5 Hz, 1H）, 5.19（s, 2H）, 2.18（s, 3H）。

20

【1660】

アセトニトリル（10.0 mL）中の3-クロロ-2-フルオロ-4-メチルアニリン（0.700 g、4.39 mmol、1.00当量）の溶液に、フェニルカルボノクロリド（824 mg、5.26 mmol、659 μL、1.20当量）及びピリジン（1.73 g、21.9 mmol、1.77 mL、5.00当量）を加えた。混合物を25℃で0.5時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相HPLC（0.1% FA条件）によって精製し、フェニル（3-クロロ-2-フルオロ-4-メチルフェニル）カルバメート（0.900 g、3.22 mmol、収率73%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 10.05（br s, 1H）, 7.53（br t, J = 7.9 Hz, 1H）, 7.46 - 7.40（m, 2H）, 7.29 - 7.14（m, 4H）, 2.34（s, 3H）。MS（ESI）m/z 280.0 [M+H]⁺

30

【1661】

ジメチルホルムアミド（2.00 mL）中のフェニルフェニル（3-クロロ-2-フルオロ-4-メチルフェニル）カルバメート（97.9 mg、350 μmol、1.20当量）の溶液に3-（6-（ヒドロキシメチル）-1-オキソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン（80.0 mg、291 μmol、1.00当量）及び水素化ナトリウム（23.3 mg、583 μmol、純度60%、2.00当量）を0℃で加えた。混合物を、0℃で0.5時間撹拌した。反応混合物をギ酸（1.00 mL）でクエンチして、溶液を得た。粗生成物をジメチルホルムアミド（2.00 mL）に溶解し、分取HPLC（カラム：Waters Xbridge 150*25 mm*5 μm；移動相：[水（0.05%水酸化アンモニアv/v）-ACN]；B%：15%-45%、9分）によって精製し、凍結乾燥して、（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-3-オキソインドリン-5-イル）メチル（3-クロロ-2-フルオロ-4-メチルフェニル）カルバメート#179（79.1 mg、172 μmol、収率59%）を白

40

50

色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.00 (br s, 1H), 9.64 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.51 (br t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.14 (dd, $J = 5.1, 13.2$ Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.41 (br dd, $J = 4.6, 13.1$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H). MS (ESI) m/z 460.0 [M+H]⁺

【1662】

化合物 # 180: ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 中の 2-フルオロ-3-メチルアニリン (500 mg、4.00 mmol、1.00 当量) の溶液に、1-クロロピロリジン-2, 5-ジオン (533 mg、4.00 mmol、1.00 当量) を加えた。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (50.0 mL) の添加によりクエンチし、酢酸エチル (3 × 50.0 mL) で抽出した。混合有機層を水 (2 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 80 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0 ~ 50% 酢酸エチル / 石油エーテル勾配 @ 80 mL / 分の溶離液) によって精製して、4-クロロ-2-フルオロ-3-メチルアニリン (300 mg、1.75 mmol、収率 22%、純度 93%) を紫色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) = 6.94 (dd, $J = 1.6, 8.5$ Hz, 1H), 6.56 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.96 - 3.42 (m, 2H), 2.05 (s, 3H). MS (ESI) m/z 160.1 [M+H]⁺

【1663】

アセトニトリル (5.00 mL) 中の 4-クロロ-2-フルオロ-3-メチルアニリン (300 mg、1.88 mmol、1.00 当量)、ピリジン (446 mg、5.64 mmol、455 μ L、3.00 当量) の混合物に、フェニルカルボノクロリデート (324 mg、2.07 mmol、259 μ L、1.10 当量) を 0 で加えた。次いで、混合物を 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (C18、80 g; 条件: 水 / アセトニトリル = 1 / 0 ~ 0 / 1、0.1% ギ酸) によって精製し、フェニル (4-クロロ-2-フルオロ-3-メチルフェニル) カルバメート (294 mg、1.04 mmol、収率 55%、純度 99%) をピンク色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 10.04 (br s, 1H), 7.59 (br t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 4H), 2.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 280.1 [M+H]⁺

【1664】

ジメチルホルムアミド (1.50 mL) 中のフェニル (4-クロロ-2-フルオロ-3-メチルフェニル) カルバメート (112 mg、401 μ mol、1.10 当量) 及び 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン I (100 mg、365 μ mol、1.00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (29.2 mg、729 μ mol、純度 60%、2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。塩酸 (1M) を加えて混合物の pH を約 6 に調整した。混合物を、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μ m; 移動相: [水 (0.2% FA) - ACN]; B%: 42% ~ 62%、10 分) によって精製し、凍結乾燥して、(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル) メチル (4-クロロ-2-フルオロ-3-メチルフェニル) カルバメート # 180 (97.2 mg、207 μ mol、収率 57%、純度 98%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 10.98 (br s, 1H), 9.61 (

br s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.69 - 7.61 (m, 2 H), 7.56 (br t, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 1.3, 8.8 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1 H), 4.51 - 4.43 (m, 1 H), 4.38 - 4.30 (m, 1 H), 2.97 - 2.87 (m, 1 H), 2.64 - 2.57 (m, 1 H), 2.40 (br dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 1 H), 2.25 (d, J = 2.4 Hz, 3 H), 2.05 - 1.97 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 459.9 [M + H]⁺

【1665】

化合物 # 181: トルエン (25.0 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン (2.00 g、9.85 mmol、1.00 当量) の溶液に、シクロブチルボロン酸 (1.48 g、14.8 mmol、1.50 当量)、炭酸セシウム (4.82 g、14.8 mmol、1.50 当量) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (577 mg、788 μ mol、0.0800 当量) を窒素雰囲気下で加えた。混合物を 100 で 12 時間攪拌した。残渣を、水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 40.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (30.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1) によって精製し、5 - シクロブチル - 2 - ニトロピリジン (650 mg、3.61 mmol、収率 36%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.11 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1 H), 3.73 (五重線, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.37 (tq, J = 2.6, 8.4 Hz, 2 H), 2.27 - 2.12 (m, 2 H), 2.12 - 2.00 (m, 1 H), 1.93 - 1.82 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 179.1 [M + H]⁺.

【1666】

酢酸エチル (20.0 mL) 中の 5 - シクロブチル - 2 - ニトロピリジン (600 mg、3.37 mmol、1.00 当量) の溶液に、パラジウム炭素 (3.37 mmol、純度 10%、1.00 当量) を水素雰囲気下で加えた。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、5 - シクロブチルピリジン - 2 - アミン (480 mg、3.24 mmol、収率 96%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1 H), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.66 (s, 2 H), 3.34 - 3.28 (m, 1 H), 2.19 (tq, J = 2.3, 8.0 Hz, 2 H), 2.03 - 1.93 (m, 2 H), 1.91 - 1.72 (m, 2 H).

【1667】

アセトニトリル (3.00 mL) 中の 5 - シクロブチルピリジン - 2 - アミン (300 mg、2.02 mmol、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (480 mg、6.07 mmol、490 μ L、3.00 当量) 及びフェニルカルボノクロリデート (349 mg、2.23 mmol、279 μ L、1.10 当量) を加えた。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をジメチルホルムアミド (5.00 mL) で 25 で 5 分間粉砕して、フェニル (5 - シクロブチルピリジン - 2 - イル) カルバメート (100 mg、365 μ mol、収率 18%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 269.2 [M + H]⁺

【1668】

ジメチルホルムアミド (500 μ L) 中のフェニル (5 - シクロブチルピリジン - 2 - イル) カルバメート (40.0 mg、149 μ mol、1.00 当量) の溶液に、水素化ナトリウム (11.9 mg、298 μ mol、純度 60%、2.00 当量) 及び 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (45.0 mg、164 μ mol、1.10 当量) を加えた。混合物を 25 で

10

20

30

40

50

1時間攪拌した。混合物のpHをギ酸で7に調整した。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキを粗生成物として得た。粗生成物をジメチルホルムアミド(5.00 mL)で25で5分間粉碎して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル(5-シクロブチルピリジン-2-イル)カルバメート#181(49.77 mg、99.6 μmol 、収率67%、純度99%、ギ酸)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.13 - 10.84 (m, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.58 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 5.12 (br dd, $J = 5.1, 13.2$ Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.40 (br dd, $J = 4.3, 13.2$ Hz, 1H), 2.27 (q, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z 449.3 [M+H]⁺ 【1669】

化合物#182: トルエン(3.00 mL)中の7-プロモ-5-メチル-ベンゾフラン(200 mg、947 μmol 、1.00当量)、ジフェニルメタンイミン(206 mg、1.14 mmol、190 μL 、1.20当量)、ジフェニルホスフィン(118 mg、189 μmol 、0.200当量)、及びナトリウムtert-ブトキシド(136 mg、1.42 mmol、1.50当量)の溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(86.8 mg、94.8 μmol 、0.100当量)を加え、混合物を110で12時間攪拌した。反応混合物を水(80 mL)に注ぎ、10分間攪拌した。水相を酢酸エチル(3x40.0 mL)で抽出した。混合有機相を、ブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0~5/1)によって精製し、N-(ジフェニルメチレン)-5-メチルベンゾフラン-7-アミン(350 mg、粗製)を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) = 7.92 - 7.79 (m, 3H), 7.55 - 7.42 (m, 5H), 7.27 - 7.15 (m, 5H), 6.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H). 【1670】

テトラヒドロフラン(6.00 mL)中のN-(ジフェニルメチレン)-5-メチルベンゾフラン-7-アミン(350 mg、1.12 mmol、1.00当量)の溶液に塩酸(5M、1.00 mL、4.45当量)を加え、混合物を25で1時間攪拌した。反応混合物を4M水酸化ナトリウム(2.00 mL)でpH=8~9に調整し、次いで水(60.0 mL)に注いだ。水相を酢酸エチル(3x40.0 mL)で抽出した。混合有機相を、ブライン(80.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0~10/1)によって精製し、5-メチルベンゾフラン-7-アミン(100 mg、679 μmol 、収率60%)を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) = 7.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 4.03 - 3.62 (m, 2H), 2.39 (s, 3H). 【1671】

メタノール(5.00 mL)中の5-メチルベンゾフラン-7-アミン(100 mg、679 μmol 、1.00当量)の溶液にパラジウム/炭素(20.0 mg、純度10%)を加え、混合物を水素雰囲気下、25で1時間攪拌した。反応混合物を濾過して濾液を得、濾液を濃縮して5-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン(70.0 mg、469 μmol 、収率69%)を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) = 6.40 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.47 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.14 (s, 3H). 【1672】

【1672】

アセトニトリル (2.00 mL) 中の 5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - アミン (70.0 mg、469 μ mol、1.00 当量) 及びピリジン (111 mg、1.41 mmol、113 μ L、3.00 当量) の溶液にフェニルカルボノクロリデート (88.2 mg、563 μ mol、70.5 μ L、1.20 当量) を加え、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (カラム: 球状 C18、20 ~ 45 μ m、40 A、SW120、移動相: [水 (0.1% ギ酸) - アセトニトリル] によって精製して、フェニル (5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル) カルバメート (100 mg、371 μ mol、収率 79%) を白色固体として得た。

10

【1673】

ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中のフェニル (5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル) カルバメート (100 mg、371 μ mol、1.20 当量) 及び 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン I (84.9 mg、309 μ mol、1.00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (20.0 mg、500 μ mol、純度 60%、1.62 当量) を加え、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸 (0.500 mL) でクエンチし、濾過して濾液を得た。濾液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B% : 29% - 59% , 10 分) によって精製し、(2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル) カルバメート # 182 (70.11 mg、155 μ mol、50% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.99 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.08 (br s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.14 (br dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 3H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.15 (br t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 450.1 [M + H]⁺

20

30

【1674】

化合物 # 183 : アセトニトリル (10.0 mL) 中の 6 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン (1.00 g、7.01 mmol、1.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリデート (1.21 g、7.71 mmol、967 μ L、1.10 当量) 及びピリジン (1.66 g、21.0 mmol、1.70 mL、3.00 当量) を加えた。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物に水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出した。混合有機相を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 5 / 1) によって精製し、フェニル (6 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバメート (0.400 g、1.46 mmol、収率 21%、純度 96%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

40

【1675】

N', N' - ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン I (105 mg、383 μ mol、1.00 当量) の溶液にフェニル (6 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバメート (121 mg、460 μ mol、1.20 当量) 及び水素化ナトリウム (30.6 mg、766 μ mol、純度 60%、2.00 当量) を 0 で加えた

50

。混合物を0 で1時間攪拌した。混合物のpHを塩酸(1M)で7に調整した。混合物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm; 移動相: [水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル]; B%: 31%-61%、10分)によって精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(6-クロロ-5-メチルピリジン-2-イル)カルバメート#183(81.33mg、182μmol、収率47%、純度99%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.99(br s, 1H), 10.57(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.76(br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74(br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66(dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.63(br d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 5.13(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.46(br d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.34(br d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.97-2.86(m, 1H), 2.64-2.56(m, 1H), 2.46-2.34(m, 1H), 2.26(s, 3H), 2.05-1.96(m, 1H). MS(ESI) m/z 442.9 [M+H]⁺

10

【1676】

化合物#184及び#185:エチルアルコール(27.0mL)中の3-(tert-ブチル)シクロブタノン(450mg、3.57mmol、1.00当量)の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン(495mg、7.13mmol、2.00当量、水素化物酸)及び酢酸ナトリウム(1.17g、14.2mmol、4.00当量)を加えた後、得られた混合物を80 に加熱し、16時間攪拌した。反応混合物を水(10.0mL)の添加によりクエンチし、次いで、酢酸エチル(3×20.0mL)で抽出した。混合有機層をブライン(3×20.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-tert-ブチルシクロブタノンオキシム(440mg、3.12mmol、収率87%)を白色の個体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 2.84-2.67(m, 2H), 2.63-2.56(m, 2H), 2.18(t, J = 9.07, 7.44 Hz, 1H), 0.81(s, 1H). MS(ESI) m/z 142.2 [M+H]⁺

20

【1677】

濃塩酸(1.00mL)及びメタノール(10.0mL)中の3-tert-ブチルシクロブタノンオキシム(200mg、1.42mmol、1.00当量)の攪拌溶液に、次いで、パラジウム炭素(100mg、純度10%)を加えた。次いで、得られた溶液を窒素で3回脱気し、水素で3回脱気した。反応混合物を15 で12時間攪拌した。反応混合物を珪藻土で濾過し、濾過ケーキをエチルアルコールで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、3-(tert-ブチル)シクロブタンアミン(220mg、粗製、水素化物酸)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 8.49-8.36(m, 3H), 3.74(br, 0.6H), 3.60(br, 0.4H), 2.52(br, 0.6H), 2.32-2.28(m, 3H), 2.09-2.07(m, 1H), 1.94-1.92(m, 1H), 0.86(d, J = 4.38 Hz).

30

【1678】

ニトリル(10.0mL)中の3-(tert-ブチル)シクロブタンアミン(220mg、1.34mmol、1.00当量、水素化物酸)及びフェニルカルボノクロリド(231mg、1.48mmol、0.185mL、1.10当量)の攪拌溶液に、ピリジン(318mg、4.03mmol、0.325mL、3.00当量)を加え、次いで混合物を20 で16時間攪拌した。反応混合物を水(10.0mL)の添加によりクエンチし、酢酸エチル(3×10.0mL)で抽出した。混合有機層をブライン(3×10.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 10g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~30%酢酸エチル/石油エーテル勾配@12mL/分の溶離液)によって精製し、フェニル(3-(tert-ブチ

40

50

ル)シクロブチル)カルバメート(220mg、0.890mmol、収率66%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 7.41 - 7.13 (m, 5H), 5.25 - 5.06 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 0.5H), 4.06 - 3.96 (m, 0.4H), 2.34 - 2.25 (m, 2.5H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 0.5H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 0.87 (d, J = 11.62 Hz). MS (ESI) m/z 248.2 [M + H]⁺

【1679】

ジメチルホルムアミド(2.00mL)中のフェニル(3-(tert-ブチル)シクロブチル)カルバメート(87.3mg、0.353mmol、1.10当量)及び3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(110mg、0.321mmol、純度80%、1.00当量)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(25.6mg、0.642mmol、純度60%、2.00当量)を0で加え、次いで、混合物を20で1.5時間攪拌した。混合物に0でギ酸水溶液を添加することによりクエンチし、次いで酢酸エチル(3×10.0mL)で抽出した。混合有機層をブライン(3×10.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC(ギ酸条件:カラム:Unisil 3-100C18 Ultra 150*50mm*3um;移動相:[水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル];B%:40%-60%、10分)によって精製し、所望の化合物#184 cis-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル((1s,3s)-3-(tert-ブチル)シクロブチル)カルバメート(42.2mg,98.6umol,収率30.74%)を白色固体として、(ギ酸条件:カラム:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;移動相:[水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル];B%:37%-67%、10分)化合物#185トランス-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル((1s,3s)-3-(tert-ブチル)シクロブチル)カルバメート(26.4mg、61.7umol、収率19.25%)をオフホワイトの固体として得た。

【1680】

#184:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 5.15 - 5.12 (m, 3H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 4H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 0.81 (s, 9H). MS (ESI) m/z 428.2 [M + H]⁺

【1681】

#185:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.99 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.53 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 5.15 - 5.11 (m, 3H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 3H), 1.72 - 1.58 (m, 3H), 0.78 (s, 9H). MS (ESI) m/z 428.2 [M + H]⁺

【1682】

化合物#186:ジメチルホルムアミド(5.00mL)中の1-ブロモ-2,3-ジメチル-5-ニトロベンゼン(400mg、1.74mmol、1.00当量)の混合物にシアン化亜鉛(204mg、1.74mmol、110uL、1.00当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(159mg、174umol、0.10当量)及びジフェニルホスホリルアジド(193mg、348umol、0.20当量

)を加えた。混合物を、窒素雰囲気下、130 で3時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を、水(30.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(2×30.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~10/1)によって精製し、2,3-ジメチル-5-ニトロベンゾニトリル(315 mg、粗製)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) = 8.34(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23(d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.60(s, 3H), 2.47(s, 3H)。

【1683】

メタノール(10.0 mL)及び水(2.00 mL)中の2,3-ジメチル-5-ニトロベンゾニトリル(300 mg、1.70 mmol、1.00当量)の溶液に、第一鉄粉末(475 mg、8.51 mmol、5.00当量)、及び飽和塩化アンモニウム(728 mg、13.6 mmol、8.00当量)を加えた。混合物を80 で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。混合有機層を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、5-アミノ-2,3-ジメチルベンゾニトリル(150 mg、821 μmol、収率48%、純度80%)を黄色固体として得た。MS(ESI)m/z 147.2 [M+H]⁺

【1684】

アセトニトリル(5.00 mL)中の5-アミノ-2,3-ジメチルベンゾニトリル(150 mg、1.03 mmol、1.00当量)及びピリジン(243 mg、3.08 mmol、248 μL、3.00当量)の溶液に、フェニルカルボクロリデート(177 mg、1.13 mmol、141 μL、1.10当量)を0 で加えた。混合物を20 で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 20 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~25%酢酸エチル/石油エーテル勾配@60 mL/分の溶離液)によって精製し、フェニル(3-シアノ-4,5-ジメチルフェニル)カルバメート(150 mg、552 μmol、収率54%、純度98%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.43(br s, 1H), 7.68(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46-7.41(m, 2H), 7.29-7.22(m, 3H), 2.35(s, 3H), 2.27(s, 3H)。MS(ESI)m/z 267.1 [M+H]⁺

【1685】

ジメチルホルムアミド(1.50 mL)中のフェニルフェニル(3-シアノ-4,5-ジメチルフェニル)カルバメート(107 mg、401 μmol、1.10当量)及び3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(100 mg、365 μmol、1.00当量)の溶液に水素化ナトリウム(29.2 mg、729 μmol、純度60%、2.00当量)を0 で加えた。混合物を0 で1時間攪拌した。塩酸を加えて混合物のpHを約6に調整した。混合物を、酢酸エチル(3×10.0 mL)で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: [水(0.2% FA)-ACN]; B%: 32%-62%、10分)で精製し、凍結乾燥して(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル(3-シアノ-4,5-ジメチルフェニル)カルバメート#186(71.81 mg、144 μmol、収率85%、純度99%、ギ酸塩)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99(br s, 1H), 10.03(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.73-7.60(m, 3H), 7.52(s, 1H), 5.28(s, 2H), 5.13(dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.51-4.43(m, 1H), 4.38-4.29(m, 1H), 2.98-2.85(m,

1 H), 2.60 (td, J = 2.0, 15.4 Hz, 1 H), 2.40 (br dd, J = 4.4, 13.1 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.05 - 1.97 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 447.0 [M + H]⁺

【1686】

化合物 # 187: 硝酸 (5.00 mL) 中の 5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (0.500 g、3.62 mmol、1.00 当量) の混合物を -10 で 0.5 時間攪拌した。混合物を -10 で水 (5.00 mL) の添加によりクエンチし、酢酸エチル (3 × 10.0 mL) で抽出した。混合有機層を濃縮して、5-フルオロ-7-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (600 mg、3.28 mmol、収率 90%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7.63 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.23 (tdd, J = 1.2, 2.8, 7.2 Hz, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 3.34 (dt, J = 1.2, 8.8 Hz, 2 H).

10

【1687】

酢酸エチル (15.0 mL) 中の 5-フルオロ-7-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (600 mg、3.28 mmol、1.00 当量) の溶液にパラジウム炭素 (500 mg、純度 10%) を加え、反応混合物を、水素雰囲気下、25 で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン (400 mg、2.61 mmol、収率 79%) を赤色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 6.23 (br d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.91 (s, 2 H), 4.47 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.09 (t, J = 8.8 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z 274.0 [M + H]⁺

20

【1688】

アセトニトリル (15.0 mL) 中の 5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン (0.400 g、2.61 mmol、1.00 当量) の混合物に、フェニルカルボノクロリド (429 mg、2.74 mmol、343 μL、1.05 当量)、及びピリジン (413 mg、5.22 mmol、421 μL、2.00 当量) を加え、反応混合物を 25 で 12 時間攪拌した。反応物を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (カラム: Shim-pack C18 150 × 25 × 10 μm; 移動相: [水 (0.1% ギ酸) - アセトニトリル]) により精製して、フェニル (5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) カルバメート (0.500 g、1.83 mmol、収率 70%) を赤色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.68 (br s, 1 H), 7.45 - 7.39 (m, 2 H), 7.29 - 7.16 (m, 4 H), 6.90 (dd, J = 2.6, 7.8 Hz, 1 H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.23 (t, J = 8.8 Hz, 2 H).

30

【1689】

ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン I (80.0 mg、291 μmol、1.00 当量) とフェニル (5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) カルバメート (79.7 mg、291 μmol、1.00 当量) の混合物に水素化ナトリウム (23.3 mg、583 μmol、純度 60%、2.00 当量) を加え、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物の pH をギ酸で 7 に調整し、混合物をジメチルホルムアミド (1.00 mL) で希釈した。混合物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 移動相: [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 26% - 56%, 10 分) によって精製し、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル (5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) カルバメート # 187 (68.1 mg、148 μmol、50 収率%、純度 99%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.99 (br s, 1 H), 9.32 (br s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.70 - 7.58 (m, 2 H), 7.24 (br d, J = 10.4 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 2.4, 8.0

40

50

H z , 1 H) , 5 . 2 5 (s , 2 H) , 5 . 1 3 (d d , J = 5 . 2 , 1 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 5 6 (t , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 4 . 5 0 - 4 . 4 3 (m , 1 H) , 4 . 3 7 - 4 . 3 0 (m , 1 H) , 3 . 2 0 (t , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 2 . 9 1 (d d d , J = 5 . 4 , 1 3 . 2 , 1 7 . 6 H z , 1 H) , 2 . 6 4 - 2 . 5 7 (m , 1 H) , 2 . 4 5 - 2 . 3 5 (m , 1 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 7 (m , 1 H) . M S (E S I) m / z 4 5 3 . 9 [M + H] ⁺

【1690】

化合物 # 1 8 8 : ジオキサソ (5 0 . 0 m L) 及び水 (5 . 0 0 m L) 中の 5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン (5 . 0 0 g 、 2 4 . 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 トリフルオロ (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ホウ酸カリウム (5 . 4 7 g 、 3 6 . 9 m m o l 、 1 . 5 0 当量) 及び [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (9 0 1 m g 、 1 . 2 3 m m o l 、 0 . 0 5 0 0 当量) の溶液に、炭酸カリウム (1 0 . 2 g 、 7 3 . 8 m m o l 、 3 . 0 0 当量) を加え、次いで、真空で排気し、窒素を充填することを 3 回繰り返した。混合物を 8 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (2 0 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 5 0 . 0 m L) で抽出した。混合有機相を分離し、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 1 0 / 1) で精製し、2 - ニトロ - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン (2 . 8 0 g 、 1 7 . 0 m m o l 、 収率 6 9 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 8 . 8 2 (d d , J = 0 . 8 , 2 . 0 H z , 1 H) , 8 . 3 3 - 8 . 2 6 (m , 2 H) , 5 . 7 9 (s , 1 H) , 5 . 4 4 (s , 1 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) . M S (E S I) m / z 1 6 5 . 1 [M + H] ⁺

10

20

【1691】

ジメチルスルホキシド (9 0 . 0 m L) 中のヨウ化トリメチルスルホキソニウム (5 . 4 3 g 、 2 4 . 6 m m o l 、 1 . 5 0 当量) の混合物に、カリウム tert - ブトキシド (2 . 7 7 g 、 2 4 . 6 m m o l 、 1 . 5 0 当量) を加えた。反応混合物を 2 0 で 1 時間攪拌した。次に、テトラヒドロフラン (3 0 . 0 m L) 中の 2 - ニトロ - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン (2 . 7 0 g 、 1 6 . 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量) を加え、反応混合物を 2 0 でさらに 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (5 0 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。混合有機相を分離し、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 1 0 / 1) で精製し、5 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - ニトロピリジン (4 5 0 m g 、 2 . 5 3 m m o l 、 収率 1 5 %) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 8 . 5 1 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 2 1 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 9 8 (d d , J = 2 . 4 , 8 . 8 H z , 1 H) , 1 . 4 8 (s , 3 H) , 1 . 1 2 - 1 . 0 7 (m , 2 H) , 1 . 0 1 - 0 . 9 5 (m , 2 H) .

30

【1692】

酢酸エチル (1 0 . 0 m L) 中の 5 - (1 - メチルシクロプロピル) - 2 - ニトロピリジン (4 5 0 m g 、 2 . 5 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の混合物にパラジウム炭素 (4 5 . 0 m g 、 純度 1 0 %) を加えた。反応混合物を、水素雰囲気下、2 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、5 - (1 - メチルシクロプロピル) ピリジン - 2 - アミン (3 8 0 m g 、 粗製) を白色固体として得た。MS (E S I) m / z 1 4 9 . 2 [M + H] ⁺

40

【1693】

アセトニトリル (5 . 0 0 m L) 中の 5 - (1 - メチルシクロプロピル) ピリジン - 2 - アミン (3 6 0 m g 、 2 . 4 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 及びピリジン (3 8 4 m g 、 4 . 8 6 m m o l 、 3 9 2 u L 、 2 . 0 0 当量) の溶液にフェニルカルボノクロリデート (4 1 8 m g 、 2 . 6 7 m m o l 、 3 3 4 u L 、 1 . 1 0 当量) を加えた。反応混合物を 2 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマト

50

グラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝20／1～10／1）で精製し、フェニル（5 - （1 - メチルシクロプロピル）ピリジン - 2 - イル）カルバメート（280 mg、1.04 mmol、収率42%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） = 10.63（s, 1H）, 8.22（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.74 - 7.70（m, 1H）, 7.66 - 7.61（m, 1H）, 7.47 - 7.41（m, 2H）, 7.31 - 7.25（m, 1H）, 7.21（d, J = 7.6 Hz, 2H）, 1.39（s, 3H）, 0.89 - 0.84（m, 2H）, 0.79 - 0.74（m, 2H）。MS（ESI）m/z 269.0 [M + H]⁺

【1694】

ジメチルホルムアミド（1.00 mL）中の3 - （6 - （ヒドロキシメチル） - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル）ピペリジン - 2, 6 - ジオンI（80.0 mg、291 μmol、1.00当量）の混合物に水素化ナトリウム（17.5 mg、437 μmol、純度60%、1.50当量）及びフェニル（5 - （1 - メチルシクロプロピル）ピリジン - 2 - イル）カルバメート（86.0 mg、41.0 μmol、1.10当量）を0で加えた。反応混合物を20で1時間撹拌した。反応混合物にギ酸（2.00 mL）を加え、濾過して濾液を得、これを分取HPLC（カラム：3 Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μm；移動相：[水（0.05%塩酸） - アセトニトリル]；B%：17%～37%、6分）により精製し、濾過して濾過ケーキを得た。濾過ケーキを凍結乾燥して、（2 - （2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル） - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル）メチル（5 - （1 - メチルシクロプロピル）ピリジン - 2 - イル）カルバメート#188（42.16 mg、93.0 μmol、収率31%、純度99%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） = 11.00（s, 1H）, 10.26（s, 1H）, 8.16（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.81（s, 1H）, 7.74（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.70 - 7.66（m, 1H）, 7.65 - 7.62（m, 1H）, 7.60（dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H）, 5.29（s, 2H）, 5.13（dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H）, 4.51 - 4.43（m, 1H）, 4.38 - 4.31（m, 1H）, 3.03 - 2.84（m, 1H）, 2.60（br dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H）, 2.44 - 2.35（m, 1H）, 2.06 - 1.98（m, 1H）, 1.37（s, 3H）, 0.88 - 0.80（m, 2H）, 0.77 - 0.70（m, 2H）。MS（ESI）m/z 449.0 [M + H]⁺

【1695】

化合物#189：5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン（500 mg、3.23 mmol、1.00当量）を硝酸（5.00 mL）に加えた。混合物を-10で2時間撹拌した。反応混合物を氷水（30.0 mL）に緩徐に注いだ。反応溶液を、酢酸エチル（3 × 15.0 mL）で抽出した。有機相を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、5 - クロロ - 7 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン（600 mg、3.01 mmol、収率93%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） = 7.92 - 7.82（m, 1H）, 7.74 - 7.67（m, 1H）, 4.81（t, J = 8.8 Hz, 2H）, 3.31（t, J = 8.8 Hz, 2H）。

【1696】

メタノール（8.00 mL）中の5 - クロロ - 7 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン（600 mg、3.01 mmol、1.00当量）の溶液に、飽和塩化アンモニウム（804 mg、15.0 mmol、5.00当量）及び鉄粉末（839 mg、15.0 mmol、5.00当量）及び水（8.00 mL）を加えた。混合物を80で2時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、飽和重炭酸ナトリウム（60.0 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 × 30.0 mL）で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - アミン（350 mg、1.94 mmol、収率65%）を褐色の個体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） = 6.45（

s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.48 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H).

【1697】

アセトニトリル (3.00 mL) 中の 5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン (200 mg, 1.18 mmol, 1.00 当量) の溶液にピリジン (280 mg, 3.54 mmol, 286 μ L, 3.00 当量) を加え、フェニルカルボノクロリド (185 mg, 1.18 mmol, 148 μ L, 1.00 当量) を加えた。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (カラム: 球状 C18, 20-45 μ m, 100 A, SW120, 移動相: [水 (0.1% ギ酸) - アセトニトリル]) で精製し、所望の溶離液を凍結乾燥して、フェニル (5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) カルバメート (280 mg, 966 μ mol, 収率 81%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.34 (br s, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.79-6.72 (m, 3H), 6.45 (s, 2H), 4.48 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H).

10

【1698】

ジメチルホルムアミド (500 μ L) 中のフェニル (5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) カルバメート (93.0 mg, 321 μ mol, 1.10 当量) の溶液に水素化ナトリウム (23.3 mg, 583 μ mol, 純度 60%, 2.00 当量) 及び 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン I (80.0 mg, 292 μ mol, 1.00 当量) を加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物の pH をギ酸で 7 に調整し、次いで、混合物をジメチルホルムアミド (1.00 mL) で希釈した。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μ m; 移動相: [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 30% - 60%, 10 分) によって精製し、所望の溶離液を凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル) メチル (5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) カルバメート # 189 (68.81 mg, 144 μ mol, 収率 49%, 純度 99%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.99 (br s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.43 (br s, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 3.21 (br t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.40 (br dd, J = 4.8, 13.0 Hz, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H). MS (ESI) m/z 470.2 [M+H]⁺

20

30

【1699】

化合物 # 190: ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン I (80.0 mg, 291 μ mol, 1.00 当量) の混合物に水素化ナトリウム (17.5 mg, 437 μ mol, 純度 60%, 1.50 当量) 及びフェニル (3-フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメート (67.7 mg, 306 μ mol, 1.05 当量) を 0 で加えた。反応混合物を 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物にギ酸 (2.00 mL) を加え、濾過して濾液を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μ m; 移動相: [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 21% - 51%, 10 分) によって精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル) メチル (3-フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメート # 190 (48.8 mg, 120 μ mol, 収率 41%, 純度 99%) を白色固体

40

50

として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.00 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 5.14 (br s, 2H), 5.11 (br d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.61 (br dd, $J = 2.0, 15.6$ Hz, 1H), 2.41 (dq, $J = 4.8, 13.2$ Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.07 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 401.9 [M+H] $^+$

【1700】

化合物 # 191: ジメチルホルムアミド (5.00 mL) 中の 2,6-ジフルオロフェノール (0.500 g、3.84 mmol、1.00 当量) の溶液に、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (1.17 g、7.69 mmol、2.00 当量) 及び炭酸カリウム (640 mg、4.63 mmol、1.20 当量) を加えた。混合物を 100 で 3 時間攪拌した。反応混合物を、水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。有機相を分離し、ブライン (2 x 50.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(ジフルオロメトキシ)-1,3-ジフルオロベンゼン (500 mg、2.78 mmol、収率 72%) を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) = 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.59 (t, $J = 73.6$ Hz, 1H).

【1701】

硫酸溶液 (2.00 mL) に、硝酸 (2.80 g、28.8 mmol、2.00 mL、純度 65%、10.4 当量) を -10 で加えた。次に、2-(ジフルオロメトキシ)-1,3-ジフルオロベンゼン (500 mg、2.78 mmol、1.00 当量) を -10 で緩徐に加えた。混合物を、-10 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を、冷水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 50.0 mL) で抽出した。混合有機層を飽和重炭酸ナトリウム (50.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 0/1) によって精製し、2-(ジフルオロメトキシ)-1,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (170 mg, 755 μmol 、収率 27%) を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) = 8.09 (ddd, $J = 5.2, 8.0, 9.6$ Hz, 1H), 7.17 (ddd, $J = 2.0, 8.4, 9.6$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 72.0$ Hz, 1H).

【1702】

メタノール (10.0 mL) 及び水 (2.00 mL) 中の 2-(ジフルオロメトキシ)-1,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (170 mg、755 μmol 、1.00 当量) の溶液に、鉄粉 (210 mg、3.78 mmol、5.00 当量) 及び塩化アンモニウム (323 mg、6.04 mmol、8.00 当量) を加えた。混合物を 80 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を飽和重炭酸ナトリウム (30.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 30.0 mL) で抽出した。有機相を分離し、ブライン (2 x 10.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、3-(ジフルオロメトキシ)-2,4-ジフルオロアニリン (60.0 mg、307 μmol 、収率 40%) を黄色油状物として得た。

【1703】

アセトニトリル (5.00 mL) 中の 3-(ジフルオロメトキシ)-2,4-ジフルオロアニリン (60.0 mg、307 μmol 、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (121 mg、1.54 mmol、124 μL 、5.00 当量) 及びフェニルカルボノクロリド (52.9 mg、338 μmol 、42.3 μL 、1.10 当量) を加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して油状物を得た。油状物を、水 (30.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (30.0 mL) で抽出した。有機相を分離し、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を分取 TLC (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) によって精製して、フェニル (3-(ジフルオロメトキシ)-2,4-ジ

フルオロフェニル)カルバメート(90.0 mg、285 μ mol、収率92%)を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) = 8.01 (br s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 7.02 (dt, $J = 2.4, 9.6$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 73.2$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 316.0 [M+H]⁺

【1704】

ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中のフェニルフェニル(3-(ジフルオロメトキシ)-2,4-ジフルオロフェニル)カルバメート(90.0 mg、285 μ mol、1.00当量)の溶液に、3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(86.1 mg、314 μ mol、1.10当量)及び水素化ナトリウム(22.8 mg、571 μ mol、純度60%、2.00当量)を0 で加えた。混合物を、0 で0.5時間攪拌した。反応混合物をギ酸(0.500 mL)でクエンチして、溶液を得た。溶液を分取HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μ m; 移動相: [水(0.225% FA) - ACN]; B%: 29% - 59%、10分)によって精製し、凍結乾燥して(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(3-(ジフルオロメトキシ)-2,4-ジフルオロフェニル)カルバメート#191(84.14 mg、169 μ mol、収率59%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) = 10.99 (br s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 3H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.24 (t, $J = 72.0$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (dd, $J = 5.2, 13.2$ Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.40 (dq, $J = 4.4, 13.2$ Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 496.1 [M+H]⁺

【1705】

化合物#192:ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中の5-フルオロ-2-ニトロピリジン(300 mg、2.11 mmol、1.00当量)の溶液に、(R)-2-メチルピロリジン(260 mg、2.14 mmol、1.01当量、塩酸)及び炭酸カリウム(875 mg、6.33 mmol、3.00当量)を加えた。混合物を60 で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=5/1~3/1)によって精製し、(R)-5-(2-メチルピロリジン-1-イル)-2-ニトロピリジン(400 mg、1.93 mmol、収率91%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) = 8.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

【1706】

メタノール(20.0 mL)及び水(2.00 mL)中の(R)-5-(2-メチルピロリジン-1-イル)-2-ニトロピリジン(400 mg、1.93 mmol、1.00当量)の溶液に、鉄粉(538 mg、9.65 mmol、5.00当量)及び塩化アンモニウム(826 mg、15.4 mmol、8.00当量)を加えた。混合物を80 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を飽和重炭酸ナトリウム(30.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 x 30.0 mL)で抽出した。有機相を分離し、ブライン(2 x 10.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-5-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(300 mg、1.69 mmol、収率87%)を黄色固体として得た。 1

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 7.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 2.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.08 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 178.2 [M+H]⁺

【1707】

アセトニトリル (10.0 mL) 中の (R)-5-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (300 mg、1.69 mmol、1.00 当量) の溶液にピリジン (669 mg、8.46 mmol、683 μL 、5.00 当量) 及びフェニルカルボノクロリド (318 mg、2.03 mmol、254 μL 、1.20 当量) を加えた。混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を水 (5.00 mL) で粉砕し、乾燥させて、(R)-フェニル(5-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート (300 mg、1.01 mmol、収率 59%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) = 10.18 (br s, 1H), 7.66 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 3.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 298.2 [M+H]⁺

【1708】

ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン I (70.0 mg、255 μmol 、1.00 当量) の溶液に、(R)-フェニル(5-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート (76.0 mg、255 μmol 、1.00 当量) 及び水素化ナトリウム (20.4 mg、510 μmol 、純度 60%、2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を、0 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物をギ酸 (1.00 mL) でクエンチして、溶液を得た。溶液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.25% FA) - ACN]; B%: 13% - 46%, 11 分) で精製し、凍結乾燥して (2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(5-(R)-2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート #192 (23.8 mg、45.5 μmol 、収率 17%、ギ酸塩) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) = 10.99 (br s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 4H), 7.00 (dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (dd, $J = 5.2, 13.2$ Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.39 - 3.37 (m, 1H), 3.08 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.61 (br dd, $J = 2.0, 15.2$ Hz, 1H), 2.41 (br dd, $J = 4.4, 13.2$ Hz, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 478.1 [M+H]⁺

【1709】

化合物 #193: ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中のフェニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルカルバメート I (20.0 mg、98.4 μmol 、1.00 当量) と 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン I (32.4 mg、118 μmol 、1.20 当量) の混合物

に水素化ナトリウム (5.90 mg、148 μmol 、純度60%、1.50当量) を0 で加えた。反応混合物を25 で1時間攪拌した。反応混合物にギ酸 (1.00 mL) を加え、濾過して濾液を得、これを分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.225%ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 19% - 49%、10分) によって精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチルピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルカルバメート#193 (19 mg、49.6 μmol 、収率50%、純度99%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 5.21 - 5.07 (m, 3H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.61 (td, J = 2.2, 15.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 6H). MS (ESI) m/z 384.1 [M+H]⁺ 【1710】

化合物#194: 硫酸 (30.0 mL) 中の5-クロロ-4-メチルピリジン-2-アミン (3.00 g、21.0 mmol、1.00当量) の溶液に過酸化水素 (23.8 g、210 mmol、20.2 mL、純度30%、10.0当量) を0 で滴加した。混合物を15 で12時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、次いで混合物を飽和亜硫酸ナトリウムでクエンチして、ヨウ化カリウム澱粉紙を青色から無色に変化させた。次いで、混合物を飽和炭酸ナトリウム (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。有機相を分離し、ブライン (2 x 10.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 1/1) によって精製し、5-クロロ-4-メチル-2-ニトロピリジン (2.70 g、15.6 mmol、収率74%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 2.56 (s, 3H). 【1711】

ジメチルホルムアミド (15.0 mL) 中の5-クロロ-4-メチル-2-ニトロピリジン (1.50 g、8.69 mmol、1.00当量) 及びピロリジン (3.09 g、43.4 mmol、3.63 mL、5.00当量) の溶液に炭酸カリウム (3.60 g、26.0 mmol、3.00当量) を加えた。混合物を60 で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 1/1) で精製し、4-メチル-2-ニトロ-5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン (700 mg、3.38 mmol、収率38%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 4H). 【1712】

メタノール (10.0 mL) 中の4-メチル-2-ニトロ-5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン (300 mg、1.45 mmol、1.00当量) の混合物にPd/C (100 mg、純度10%) を加えた。混合物を水素下 (15 Psi)、15 で1時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得た。濾液を濃縮して、4-メチル-5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (340 mg、粗製) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 7.56 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.93 (br t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.82 (td, J = 3.1, 6.4 Hz, 4H). 【1713】

アセトニトリル (5.00 mL) 中の4-メチル-5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (340 mg、1.92 mmol、1.00当量) とピリジン (759

mg、9.59 mmol、774 μ L、5.00 当量)の混合物にフェニルカルボクロリデート(360 mg、2.30 mmol、288 μ L、1.20 当量)を0 で滴加した。混合物を15 で12時間攪拌した。混合物を真空濃縮した。残渣を酢酸エチル(4.00 mL)で粉碎し、濾過して、フェニル(4-メチル-5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(400 mg、1.35 mmol、収率70%)を黄色固体として得た。

【1714】

ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中のフェニル(4-メチル-5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(130 mg、438 μ mol、1.20 当量)と3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(100 mg、365 μ mol、1.00 当量)の混合物に水素化ナトリウム(21.9 mg、547 μ mol、純度60%、1.50 当量)を分けて加えた。混合物を15 で2時間攪拌した。混合物を1M塩酸(0.500 mL)でクエンチし、濾過した。残渣を分取HPLC(カラム:3-Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3 μ m; 移動相:[水(0.05% HCl)-ACN]; B%:14%-34%、9分)によって精製し、凍結乾燥して(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(4-メチル-5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート#194(25.28 mg、52.4 μ mol、収率14%、純度99%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.29 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.02 - 7.87 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.12 (br dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.39 (br s, 4H), 2.99 - 2.82 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 5H). MS (ESI) m/z 478.2 [M+H]⁺

【1715】

化合物#195:テトラヒドロフラン(100 mL)中の4-アミノ安息香酸メチル(1.00 g、6.62 mmol、1.00 当量)の溶液に、臭化メチルマグネシウム(3.00 M、11.0 mL、5.00 当量)(ジエチルエーテル中3.00 M)を-40の窒素雰囲気下で加えた。混合物を25 で12時間攪拌した。臭化メチルマグネシウム(3.00 M、11.0 mL、5.00 当量)を-40 で反応混合物に加えた。混合物を25 でさらに12時間攪拌した。反応混合物を、0 で飽和塩化アンモニウム(400 mL)でクエンチし、酢酸エチル(300 mL)で抽出した。混合有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~0/1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(4-アミノフェニル)プロパン-2-オール(250 mg、1.65 mmol、収率25%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 7.12 - 7.07 (m, 2H), 6.49 - 6.46 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 1.34 (s, 6H). MS (ESI) m/z 152.2 [M+H]⁺

【1716】

アセトニトリル(5.00 mL)中の2-(4-アミノフェニル)プロパン-2-オール(130 mg、860 μ mol、1.00 当量)の溶液に、ピリジン(204 mg、2.58 mmol、208 μ L、3.00 当量)及びフェニルカルボクロリデート(163 mg、1.04 mmol、130 μ L、1.21 当量)を分けて加えた。混合物を15 で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~0/1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、フェニル(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カル

バメート (60.0 mg、221 μmol 、収率 26%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) = 10.12 (br s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 6H), 7.28 - 7.19 (m, 3H), 4.93 (s, 1H), 1.40 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 254.0 [M+H-18]⁺
【1717】

N,N-ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン I (50.0 mg、182 μmol 、1.00 当量) 及びフェニル(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバメート (59.0 mg、217 μmol 、1.19 当量) の溶液に水素化ナトリウム (60%、パラフィン液体中の分散液) (15.0 mg、375 μmol 、純度 60%、2.06 当量) を 0 で分けて加えた。混合物を 15 で 1 時間撹拌した。反応混合物を塩酸 (1 M, 15.0 mL) でクエンチし、酢酸エチル (30.0 mL) で抽出した。混合有機層を水 (10.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得、これを N,N-ジメチルホルムアミド (2.00 mL) に溶解し、分取 HPLC (カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 20% - 50%、10 分) により精製した。所望の画分を収集し、圧力下で濃縮して溶液を得た。残渣溶液を凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)カルバメート #195 (45.01 mg、89.6 μmol 、収率 49%、純度 99%、ギ酸) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) = 10.99 (br s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (dd, *J* = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.40 (dd, *J* = 4.5, 13.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.38 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 434.2 [M+H-18]⁺
【1718】

化合物 #196: アセトニトリル (2.00 mL) 中の tert-ブチル(3-アミノピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート (100 mg、504 μmol 、1.00 当量) の溶液に炭酸セシウム (493 mg、1.51 mmol、3.00 当量) 及びフェニルカルボノクロリデート (102 mg、655 μmol 、82.1 μL 、1.30 当量) を加えた。混合物を 25 で 1 時間撹拌した。混合物を濾過して濾液を得、これを減圧下で濃縮して、tert-ブチルフェニルピシクロ[1.1.1]ペンタン-1,3-ジイルジカルバメート (60.0 mg、188 μmol 、収率 37%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) = 9.36 - 9.27 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 6.79 - 6.73 (m, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 4H), 1.81 (s, 2H), 1.37 (s, 9H).

【1719】
ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の tert-ブチルフェニルピシクロ[1.1.1]ペンタン-1,3-ジイルジカルバメート (50.0 mg、157 μmol 、1.00 当量) の溶液に、3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (43.0 mg、157 μmol 、1.00 当量) 及び水素化ナトリウム (12.5 mg、314 μmol 、純度 60%、2.00 当量) を、0 で加えた。混合物を、0 で 0.5 時間撹拌した。反応混合物をギ酸 (0.500 mL) でクエンチして、溶液を得た。溶液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 25% - 52%、9 分) によって精製し、凍結乾燥して、tert-ブチル((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソイ

ンドリン - 5 - イル)メチル)ピシクロ [1 . 1 . 1]ペンタン - 1 , 3 - ジイルジカルバメート # 1 9 6 (1 0 . 3 m g 、 1 8 . 9 u m o l 、 収率 1 2 % 、 ギ酸塩) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 1 0 . 9 9 (b r s , 1 H) , 8 . 0 1 (b r s , 1 H) , 7 . 6 9 (s , 1 H) , 7 . 6 0 (s , 2 H) , 7 . 5 6 - 7 . 4 3 (m , 1 H) , 5 . 2 0 - 5 . 0 5 (m , 3 H) , 4 . 4 9 - 4 . 4 1 (m , 1 H) , 4 . 3 7 - 4 . 2 9 (m , 1 H) , 2 . 9 6 - 2 . 8 6 (m , 1 H) , 2 . 6 3 - 2 . 5 7 (m , 1 H) , 2 . 4 0 (b r d d , J = 4 . 4 , 1 3 . 2 H z , 1 H) , 2 . 1 2 - 1 . 9 7 (m , 7 H) , 1 . 3 6 (b r s , 9 H) . M S (E S I) m / z 4 4 3 . 0 [M + H - 5 6] ⁺

10

【 1 7 2 0 】
化合物 # 1 9 7 : アセトニトリル (3 . 0 0 m L) 中の 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メチルアニリン (3 0 0 m g 、 1 . 4 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) とピリジン (3 4 9 m g 、 4 . 4 1 m m o l 、 3 5 6 u L 、 3 . 0 0 当量) の混合物にフェニルカルボノクロリデート (2 5 3 m g 、 1 . 6 2 m m o l 、 2 0 3 u L 、 1 . 1 0 当量) を 0 で加えた。添加後、混合物を 2 5 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (3 0 . 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (2 x 5 0 . 0 m L) で抽出した。混合有機層をブライン (2 x 2 5 . 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 1 0 / 1) によって精製し、フェニル (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) カルバメート (3 3 0 m g 、 9 6 7 u m o l 、 収率 6 6 % 、 純度 9 5 %) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) = 8 . 3 7 (s , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 4 1 (m , 2 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 9 (m , 1 H) , 7 . 2 4 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 7 . 1 1 (s , 1 H) , 7 . 0 3 (d , J = 1 1 . 6 H z , 1 H) , 2 . 3 7 (s , 3 H) .

30

【 1 7 2 1 】
テトラヒドロフラン (2 . 0 0 m L) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2 , 6 - ジオン I (1 0 0 m g 、 3 6 5 u m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、水素化ナトリウム (2 0 . 0 m g 、 5 0 0 u m o l 、 6 0 % 純度、 1 . 3 7 当量) を窒素雰囲気下、 0 で加えた。混合物を 0 で 1 5 分間攪拌した後、フェニル (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) カルバメート (1 3 0 m g 、 4 0 1 u m o l 、 1 . 1 0 当量) を 0 で加えた。添加後、混合物を 2 5 で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (3 0 . 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (2 x 5 0 . 0 m L) で抽出した。混合有機層をブライン (2 x 2 5 . 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0 * 2 5 m m * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % F A) - A C N] ; B % : 3 5 % - 6 8 % 、 1 1 分) によって精製して、 (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) カルバメート # 1 9 7 (6 6 . 0 7 m g 、 1 3 1 u m o l 、 収率 3 6 % 、 純度 9 9 %) を白色固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 1 1 . 0 0 (s , 1 H) , 9 . 6 7 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 6 9 - 7 . 6 2 (m , 2 H) , 7 . 3 0 (d , J = 1 1 . 6 H z , 2 H) , 5 . 2 7 (s , 2 H) , 5 . 1 0 (d d , J = 5 . 2 , 1 3 . 6 H z , 1 H) , 4 . 4 9 - 4 . 3 1 (m , 2 H) , 2 . 9 9 - 2 . 8 5 (m , 1 H) , 2 . 6 5 - 2 . 5 7 (m , 1 H) , 2 . 4 7 - 2 . 3 5 (m , 1 H) , 2 . 3 0 (s , 3 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 7 (m , 1 H) . M S (E S I) m / z 5 0 5 . 5 [M + H] ⁺

50

【 1 7 2 2 】
化合物 # 1 9 8 : ジメチルホルムアミド (1 . 0 0 m L) 中のフェニル (3 - (ピペリジン - 1 - イル)ピシクロ [1 . 1 . 1]ペンタン - 1 - イル)カルバメート (2 0 . 0 m g 、 6 9 . 8 u m o l 、 1 . 0 0 当量) と 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキ

ソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン I (23 . 0 mg、83 . 8 μ mol、1 . 20 当量) の混合物に水素化ナトリウム (5 . 59 mg、140 μ mol、純度 60 %、2 . 00 当量) を 0 で加えた。反応混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物にギ酸 (1 . 00 mL) を加え、濾過して濾液を得、これを分取 HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 225 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 1 % - 30 %、10 分) によって精製し、凍結乾燥して、(2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (3 - (ピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート # 198 (8 . 54 mg、18 . 1 μ mol、収率 26 %、純度 99 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11 . 00 (s , 1H) , 8 . 08 - 7 . 95 (m , 1H) , 7 . 70 (s , 1H) , 7 . 61 (s , 2H) , 5 . 17 - 5 . 08 (m , 3H) , 4 . 51 - 4 . 42 (m , 1H) , 4 . 38 - 4 . 30 (m , 1H) , 2 . 98 - 2 . 86 (m , 1H) , 2 . 61 (br d , J = 17 . 0 Hz , 1H) , 2 . 48 - 2 . 41 (m , 1H) , 2 . 41 - 2 . 28 (m , 4H) , 2 . 05 - 1 . 98 (m , 1H) , 1 . 88 (br s , 6H) , 1 . 49 (br s , 4H) , 1 . 40 - 1 . 32 (m , 2H) . MS (ESI) m / z 467 . 2 [M + H]⁺

【 1723 】

化合物 # 199 : テトラヒドロフラン (10 . 0 mL) 中のメチル 5 - アミノピコリネート (1 . 00 g、6 . 57 mmol、1 . 00 当量) の混合物に臭化メチルマグネシウム (エチルエーテル中 3 mol / L、9 . 20 mL、4 . 20 当量) を - 30 の窒素下で滴加した。混合物を 10 で 1 時間攪拌した後、反応を飽和塩化アンモニウム (50 . 0 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 x 50 . 0 mL) で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 20 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0 ~ 80 % 酢酸エチル / 石油エーテル勾配 @ 40 mL / 分の溶離液) によって精製して、2 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (500 mg、3 . 29 mmol、収率 50 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 7 . 82 (d , J = 2 . 8 Hz , 1H) , 7 . 26 (d , J = 8 . 8 Hz , 1H) , 6 . 89 (dd , J = 2 . 8 , 8 . 8 Hz , 1H) , 5 . 07 (s , 2H) , 4 . 90 (s , 1H) , 1 . 35 (s , 6H) .

【 1724 】

テトラヒドロフラン (10 . 0 mL) 中の 2 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (300 mg、1 . 97 mmol、1 . 00 当量)、ピリジン (311 mg、3 . 94 mmol、2 . 00 当量) の混合物にフェニルカルボノクロリド (326 mg、2 . 08 mmol、1 . 06 当量) を 0 で加えた。添加後、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル (30 . 0 mL) で希釈し、ブライン (2 x 30 . 0 mL) で洗浄した。分離させた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 20 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0 - 30 % 酢酸エチル / 石油エーテル勾配 @ 30 mL / 分の溶離液) によって精製し、フェニル (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバメート (300 mg、1 . 10 mmol、収率 55 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 8 . 45 (d , J = 2 . 0 Hz , 1H) , 7 . 98 (d , J = 6 . 8 Hz , 1H) , 7 . 38 - 7 . 29 (m , 3H) , 7 . 21 - 7 . 17 (m , 1H) , 7 . 15 - 7 . 09 (m , 2H) , 1 . 48 (s , 6H) .

【 1725 】

テトラヒドロフラン (5 . 00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン I (100 mg、364 . 6 μ mol、1 . 00 当量) の混合物に、水素化ナトリウム (25 mg、625 . 06 μ mol、1 . 00 当量) を 0 で加えた。反応混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物にギ酸 (1 . 00 mL) を加え、濾過して濾液を得、これを分取 HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 225 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 1 % - 30 %、10 分) によって精製し、凍結乾燥して、(2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (3 - (ピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート # 198 (8 . 54 mg、18 . 1 μ mol、収率 26 %、純度 99 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11 . 00 (s , 1H) , 8 . 08 - 7 . 95 (m , 1H) , 7 . 70 (s , 1H) , 7 . 61 (s , 2H) , 5 . 17 - 5 . 08 (m , 3H) , 4 . 51 - 4 . 42 (m , 1H) , 4 . 38 - 4 . 30 (m , 1H) , 2 . 98 - 2 . 86 (m , 1H) , 2 . 61 (br d , J = 17 . 0 Hz , 1H) , 2 . 48 - 2 . 41 (m , 1H) , 2 . 41 - 2 . 28 (m , 4H) , 2 . 05 - 1 . 98 (m , 1H) , 1 . 88 (br s , 6H) , 1 . 49 (br s , 4H) , 1 . 40 - 1 . 32 (m , 2H) . MS (ESI) m / z 467 . 2 [M + H]⁺

mol、純度60%、1.71当量)を加え、次いで混合物を0 で0.5時間攪拌した。フェニル(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバメート(100mg、367.24 μ mol、1.01当量)を上記の混合物に加え、次いで、得られた混合物を0 でさらに1時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム(30.0mL)に注ぎ、酢酸エチル(3 \times 30.0mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、粗組成物を得た。粗生成物を分取HPLC(カラム: Unisil 3-100 C18 μ Ltra 150*50mm*3 μ m; 移動相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 1%-30%、10分)によって精製した。溶出液を濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、水溶液を凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバメート#199(112mg、225 μ mol、収率61%、純度99%)を白色固体として得た。最終生成物の108.46mgが納品され、残りを分析データの実行に使用した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.99(s, 1H), 9.95(s, 1H), 8.52(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.89-7.82(m, 1H), 7.80(s, 1H), 7.71-7.66(m, 1H), 7.65-7.61(m, 1H), 7.56(d, J = 8.8Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 5.12(dd, J = 5.2, 13.6Hz, 1H), 4.50-4.44(m, 1H), 4.38-4.31(m, 1H), 2.96-2.87(m, 1H), 2.64-2.57(m, 1H), 2.45-2.35(m, 1H), 2.05-1.97(m, 1H), 1.40(s, 6H). MS(ESI)m/z 453.1[M+H]⁺ 【1726】

化合物#200: テトラヒドロフラン(10.0mL)中の2,4-ジフルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)アニリン(300mg、1.41mmol、1.00当量)及びピリジン(167mg、2.11mmol、1.50当量)の混合物にフェニルカルボクロリデート(231mg、1.48mmol、1.05当量)を0 で滴加した。混合物を25 で0.5時間攪拌した。反応混合物を塩酸(50.0mL、0.5mol/L)に注ぎ、酢酸エチル(3 \times 20.0mL)で抽出した。有機相を、真空濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=50/1~20/1)で精製し、フェニル(2,4-ジフルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート(400mg、1.02mmol、収率72%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 8.25(s, 1H), 7.44-7.41(m, 2H), 7.30(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.21-7.19(m, 2H), 7.15(s, 1H), 7.09-7.04(m, 1H). 【1727】

テトラヒドロフラン(5.00mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(61.5mg、224 μ mol、1.10当量)の混合物を窒素で3回パージし、次いで水素化ナトリウム(12.2mg、306 μ mol、純度60%、1.50当量)を0 で加えた。混合物を0 で0.2時間攪拌した後、フェニル(2,4-ジフルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート(80.0mg、204 μ mol、1.00当量)を加えた。添加後、混合物を0 で0.3時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム(50.0mL)に注ぎ、酢酸エチル(3 \times 20.0mL)で抽出した。有機相を、真空濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10 μ m; 移動相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 36%-69%、11分)で精製し、凍結乾燥して(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル(2,4-ジフルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート#200(74.3mg、143 μ mol、収率70%、純度99%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 11.00(s, 1H), 9.89(s, 1H), 7.9 50

7.73 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 514.0 [M+H]⁺

【1728】

化合物#201: テトラヒドロフラン(100 mL)中の4-フルオロ-2-メチルフェノール(10.0 g、79.2 mmol、1.00当量)の溶液に、水素化ナトリウム(3.17 g、79.2 mmol、純度60%、1.00当量)を0 で加え、ガス発生が止んだ後、メチルカルボノクロリデート(7.49 g、79.2 mmol、6.14 mL、1.00当量)を加えた。反応物を25 で3時間攪拌した。混合物を冷水(100 mL)で洗浄し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。混合有機層を濃縮して、4-フルオロ-2-メチルフェニルメチルカーボネート(14.5 g、78.7 mmol、収率99%)を褐色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

10

【1729】

硫酸(100 mL)中の4-フルオロ-2-メチルフェニルメチルカーボネート(14.5 g、78.7 mmol、1.00当量)の溶液に、0 の窒素下で硝酸カリウム(7.96 g、78.7 mmol、1.00当量)を加え、混合物を25 で2時間攪拌した。混合物を水(300 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出し、混合有機層を濃縮して、4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニルメチルカーボネート(18.0 g、78.5 mmol、収率99%)を赤色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 8.17 (d, J = 8.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

20

【1730】

メタノール(160 mL)中の4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニルメチルカーボネート(17.9 g、78.1 mmol、1.00当量)の溶液に、水酸化リチウム(3.74 g、156 mmol、2.00当量)を加え、混合物25 で3時間攪拌した。反応物を濾過して濾液を得た。濾液を濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 20 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、0~5%石油エーテル/酢酸エチル@100 mL/分の溶離液)によって精製し、4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェノール(12.0 g、70.1 mmol、収率89%)を赤色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.32 (br s, 1H), 7.45 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H).

30

【1731】

ジメチルホルムアミド(10.5 mL)及び水(1.50 mL)中の4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェノール(1.00 g、5.84 mmol、1.00当量)の溶液に、炭酸カリウム(1.62 g、11.6 mmol、2.00当量)及び2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(4.45 g、29.2 mmol、5.00当量)を加え、混合物を100 で12時間攪拌した。混合物を水(50.0 mL)に溶解し、酢酸エチル(3×20.0 mL)で抽出し、混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~10/1)によって精製し、1-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロベンゼン(120 mg、542 μmol、収率9%)を黄色油状物として得た。

40

【1732】

50

メタノール (1.00 mL) 及び水 (1.00 mL) 中の 1 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゼン (120 mg、542 μmol 、1.00 当量) の溶液に、塩化アンモニウム (145 mg、2.71 mmol、5.00 当量) 及び鉄粉 (151 mg、2.71 mmol、5.00 当量) を加え、反応物を 80 で 2 時間攪拌した。反応物を濾過して濾液を得、濾液を濃縮して残渣を得た。残渣を水 (50.0 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 x 20.0 mL) で抽出し、混合有機層を濃縮して、5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロ - 4 - メチルアニリン (90.0 mg、470 μmol 、収率 86%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 192.0 [M + H]⁺

【1733】

10

アセトニトリル (1.00 mL) 中の 5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロ - 4 - メチルアニリン (90.0 mg、470 μmol 、1.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリデート (77.4 mg、494 μmol 、61.9 μL 、1.05 当量)、及びピリジン (74.5 mg、941 μmol 、76.0 μL 、2.00 当量) を加え、混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応物を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (カラム: Shim-pack C18 150 * 25 * 10 μm ; 移動相: [水 (0.1% ギ酸) - アセトニトリル]) により精製して、フェニル (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) カルバメート (100 mg、321 μmol 、収率 68%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 312.0 [M + H]⁺

【1734】

20

ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (80.0 mg、291 μmol 、1.00 当量) の溶液に、フェニル (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) カルバメート (99.8 mg、320 μmol 、1.10 当量) 及び水素化ナトリウム (23.3 mg、583 μmol 、純度 60%、2.00 当量) を加え、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物の pH をギ酸 (0.500 mL) で 7 に調整し、次いで、混合物をジメチルホルムアミド (1.00 mL) で希釈した。反応物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 31% - 61%, 10 分) によって精製し、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) カルバメート # 201 (77.1 mg、155 μmol 、収率 53%、純度 99%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.99 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.56 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (td, J = 1.9, 15.4 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 491.9 [M + H]⁺

30

40

【1735】

化合物 # 202: アセトニトリル (5.00 mL) 中の 3 - (フルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン (180 mg、1.19 mmol、1.00 当量、塩酸) 及びピリジン (470 mg、5.94 mmol、479 μL 、5.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリデート (558 mg、3.56 mmol、446 μL 、3.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をジメチルホルムアミド (1 mL) 及び水 (2 mL) で粉碎し、濾過し、濾過ケーキを濃縮して、フェニル (3 - (フルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート (160 mg、680 μmol 、収率 57%) を

50

褐色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 8.50 (br s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.09 (br d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 1.96 (s, 6H).

【1736】

ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (80.0 mg、292 μmol 、1.00 当量) 及びフェニル (3 - (フルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート (82.3 mg、350 μmol 、1.20 当量) の溶液に水素化ナトリウム (17.5 mg、438 μmol 、純度 60%、1.50 当量) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物をギ酸 (1 mL) でクエンチし、濾過した。濾液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.225% ギ酸) - アセトニチル]; B%: 21% - 51%、10 分) によって精製し、凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (3 - (フルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート # 202 (69.3 mg、163 μmol 、収率 56%、純度 98%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 10.99 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 5.20 - 5.07 (m, 3H), 4.53 (s, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (s, 6H). MS (ESI) m/z 416.1 [M+H] $^+$

【1737】

化合物 # 203: ジオキサソ (5.00 mL) 中の 3 - (メトキシカルボニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボン酸 (100 mg、588 μmol 、1.00 当量) の溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (243 mg、881 μmol 、191 μL 、1.50 当量) 及びトリエチルアミン (119 mg、1.18 mmol、164 μL 、2.00 当量) を加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。次に、3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (161 mg、588 μmol 、1.00 当量) を混合物に加えた。反応混合物を窒素下、80 で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 16% - 46%、10 分) によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) 及び分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 17% - 47%、10 分) でさらに精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、メチル 3 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシレート # 203 (51.39 mg、115 μmol 、収率 46%、純度 99%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 10.99 (s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.56 - 7.73 (m, 3H), 5.07 - 5.17 (m, 3H), 4.42 - 4.50 (m, 1H), 4.29 - 4.37 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.86 - 2.97 (m, 1H), 2.60 (br dd, $J = 15.53$, 2.08 Hz, 1H), 2.40 (br dd, $J = 13.20$, 4.40 Hz, 1H), 2.14 - 2.22 (m, 6H), 1.97 - 2.05 (m, 1H). MS (ESI) m/z 442.2 [M+H] $^+$

【1738】

化合物 # 204: ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 中の 4 - フルオロ - 2 - メチ

ル - 5 - ニトロフェノール (1 . 0 0 g 、 5 . 8 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、水素化ナトリウム (4 6 7 m g 、 1 1 . 6 m m o l 、 純度 6 0 % 、 2 . 0 0 当量) を 0 で分けて加えた。混合物を、0 で 0 . 5 時間攪拌した。次に、混合物にジブロモジフルオロメタン (3 . 6 8 g 、 1 7 . 5 m m o l 、 1 . 6 2 m L 、 3 . 0 0 当量) を 0 で滴加し、25 で 2 時間攪拌した。混合物を塩化アンモニウム (2 0 . 0 m L) の添加によりクエンチし、酢酸エチル (3 × 3 0 . 0 m L) で抽出し、混合有機層を濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (4 0 g S e p a F l a s h (登録商標) シリカフラッシュカラム、0 ~ 5 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル勾配 @ 1 0 0 m L / 分の溶離液) により精製して、1 - (ブロモジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゼン (7 1 0 m g 、 2 . 3 7 m m o l 、 収率 4 0 %) を黄色油状物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 8 . 0 7 (d , J = 6 . 5 H z , 1 H) , 7 . 7 7 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) .

【 1 7 3 9 】

ジクロロメタン (7 . 0 0 m L) 中の 1 - (ブロモジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンゼン (7 1 0 m g 、 2 . 3 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、テトラフルオロホウ酸銀 (6 9 1 m g 、 3 . 5 5 m m o l 、 1 . 5 0 当量) を加え、混合物を 2 5 で 2 時間攪拌した。反応物を濾過して濾液を得た。濾液を濃縮して、1 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン (5 0 0 m g 、 2 . 0 9 m m o l 、 収率 8 8 %) を褐色油状物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 8 . 1 3 (d , J = 6 . 5 H z , 1 H) , 7 . 7 5 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) .

【 1 7 4 0 】

酢酸エチル (1 0 . 0 m L) 中の 1 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン (2 5 0 m g 、 1 . 0 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、パラジウム / 炭素 (5 0 . 0 m g 、 純度 1 0 %) を加え、混合物を水素雰囲気下、25 で 1 2 時間攪拌した。反応物を濾過して濾液を得、濾液を濃縮して 2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) アニリン (2 1 0 m g 、 1 . 0 0 m m o l 、 収率 9 6 %) を黄色固体として得た。MS (E S I) m / z 2 0 9 . 9 [M + H] ⁺

【 1 7 4 1 】

アセトニトリル (3 . 0 0 m L) 中の 2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) アニリン (2 1 0 m g 、 1 . 0 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリド (1 6 5 m g 、 1 . 0 5 m m o l 、 1 3 2 u L 、 1 . 0 5 当量) 、及びピリジン (1 5 8 m g 、 2 . 0 1 m m o l 、 1 6 2 u L 、 2 . 0 0 当量) を加え、混合物を 2 5 で 2 時間攪拌した。反応物を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 H P L C (カラム : S h i m - p a c k C 1 8 1 5 0 * 2 5 * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (0 . 1 % ギ酸) - アセトニトリル]) により精製して、フェニル (2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) カルバメート (2 0 0 m g 、 6 0 7 u m o l 、 収率 6 0 %) を黄色油状物として得た。MS (E S I) m / z 3 3 0 . 0 [M + H] ⁺

【 1 7 4 2 】

ジメチルホルムアミド (1 . 0 0 m L) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン I (8 0 . 0 m g 、 2 9 1 u m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、フェニル (2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) カルバメート (1 0 5 m g 、 3 2 0 u m o l 、 1 . 1 0 当量) 及び水素化ナトリウム (2 3 . 3 m g 、 5 8 3 u m o l 、 純度 6 0 % 、 2 . 0 0 当量) を加え、混合物を 2 5 で 1 時間攪拌した。混合物の pH をギ酸 (0 . 5 0 0 m L) で 7 に調整し、次いで、混合物をジメチルホルムアミド (1 . 0 0 m L) で希釈した。反応物を分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x 1 u n a C 1 8 1 5 0 * 2 5 m m * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 3 3 % - 6 3 % , 1 0 分) によって精製し、(2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) -

3 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル(2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート# 204 (60.6 mg、117 μ mol、収率40%、純度99%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.01 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.33 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 509.9 [M + H]⁺

10

【1743】

化合物# 205: ジオキサン(10.0 mL)中の5 - ブロモ - 2 - フルオロアニリン(500 mg、2.63 mmol、1.00当量)、トリフルオロ(プロパ - 1 - エン - 2 - イル)ホウ酸カリウム(1.17 g、7.89 mmol、3.00当量)及びテトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0)(304 mg、263 μ mol、0.100当量)の溶液に炭酸セシウム(2.57 g、7.89 mmol、3.00当量)を加え、次いで、真空で排気し、窒素を充填することを3回繰り返した。混合物を100で12時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 10/1)によって精製し、2 - フルオロ - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)アニリン(270 mg、1.79 mmol、収率67%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.64 (ddd, J = 2.4, 4.4, 8.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.01 - 4.98 (m, 1H), 2.03 (s, 3H). MS (ESI) m/z 152.2 [M + H]⁺

20

【1744】

メタノール(10.0 mL)中の2 - フルオロ - 5 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル)アニリン(270 mg、1.79 mmol、1.00当量)の混合物にパラジウム炭素(30.0 mg、純度10%)を加えた。反応混合物を、水素雰囲気下、20で2時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、2 - フルオロ - 5 - イソプロピルアニリン(270 mg、1.76 mmol、収率98%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 6.85 (dd, J = 8.4, 11.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.37 (ddd, J = 2.4, 4.4, 8.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.72 (五重線, J = 6.8 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). MS (ESI) m/z 154.0 [M + H]⁺

30

【1745】

アセトニトリル(10.0 mL)中の2 - フルオロ - 5 - イソプロピルアニリン(270 mg、1.79 mmol、1.00当量)及びピリジン(278 mg、3.52 mmol、284 μ L、2.00当量)の溶液に、フェニルカルボノクロリデート(289 mg、1.85 mmol、231 μ L、1.05当量)を加えた。反応混合物を20で2時間撹拌した。反応混合物を水(50.0 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3 x 20.0 mL)で抽出した。混合有機相を分離し、ブライン(3 x 10.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、フェニル(2 - フルオロ - 5 - イソプロピルフェニル)カルバメート(350 mg、1.28 mmol、収率72%)を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z 274.1 [M + H]⁺

40

【1746】

ジメチルホルムアミド(1.00 mL)中の3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオンI(80.0 mg、291 μ mol、1.00当量)の混合物に水酸化ナトリウム(17.5 mg、437 μ mol、純度60%、1.50当量)及びフェニル(2 - フルオロ - 5 - イソプロピルフェニル

50

カルバメート (83.7 mg、306 μmol 、1.05 当量) を 0 で加えた。反応混合物を 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物にギ酸 (2.00 mL) を加え、濾過して濾液を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル]; B% : 37% - 67%、10 分) によって精製し、凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (2 - フルオロ - 5 - イソプロピルフェニル) カルバメート # 205 (70.29 mg、153 μmol 、収率 52%、純度 99%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 DMSO-d_6) = 10.99 (br s, 1H), 9.44 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.51 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 10.6$ Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (dd, $J = 5.2, 13.2$ Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.41 (dq, $J = 4.4, 13.2$ Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z 454.0 [M + H]⁺

【1747】

化合物 # 206 : 硫酸溶液 (6.00 mL) に硝酸 (8.40 g、86.6 mmol、6.00 mL、純度 65%、3.90 当量) を -10 で加えた。次に、2 - (ジフルオロメトキシ) - 1, 3 - ジフルオロベンゼン (4.00 g、22.2 mmol、1.00 当量) を -10 で緩徐に加えた。混合物を、-10 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を、冷水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。混合有機層を飽和重炭酸ナトリウム (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 50 / 1 ~ 10 / 1) によって精製し、2 - (ジフルオロメトキシ) - 1, 3 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (170 mg, 755 μmol 、収率 3%) を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) = 8.02 - 7.90 (m, 2H), 6.71 (t, $J = 72.4$ Hz, 1H).

【1748】

メタノール (10.0 mL) と水 (2.00 mL) の混合物中の 2 - (ジフルオロメトキシ) - 1, 3 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン (170 mg、755 μmol 、1.00 当量) の溶液に、鉄粉 (210 mg、3.78 mmol、5.00 当量) 及び塩化アンモニウム (323 mg、6.04 mmol、8.00 当量) を加えた。混合物を 80 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得、次いで減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を飽和重炭酸ナトリウム (30.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (30.0 mL) で抽出した。有機相を分離し、ブライン (10.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 5 - ジフルオロアニリン (140 mg、717 μmol 、収率 95%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 196.1 [M + H]⁺

【1749】

アセトニトリル (10.0 mL) 中の 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 5 - ジフルオロアニリン (140 mg、717 μmol 、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (283 mg、3.59 mmol、289 μL 、5.00 当量) 及びフェニルカルボノクロリド (134 mg、861 μmol 、107 μL 、1.20 当量) を加えた。混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を分取 TLC (SiO_2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1) によって精製し、フェニル (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバメート (180 mg、571 μmol 、収率 79%) を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) = 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.

2.2 - 7.16 (m, 4H), 7.11 (br s, 1H), 6.57 (t, J = 7.2, 4H, 1H). MS (ESI) m/z 316.0 [M+H]⁺

【1750】

ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中のフェニル (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバメート (101 mg, 320 μmol, 1.10 当量) の溶液に 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (80.0 mg, 291 μmol, 1.00 当量) 及び水素化ナトリウム (23.3 mg, 583 μmol, 純度 60%, 2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を、0 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物をギ酸 (0.500 mL) でクエンチして、溶液を得た。溶液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 50 * 25 mm * 10 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 33% ~ 63%, 10 分) によって精製し、凍結乾燥して、残渣を得た。粗生成物をジメチルホルムアミド (2.00 mL) に溶解し、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 32% ~ 65%, 11 分) によって精製し、凍結乾燥して残渣を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 0 / 1) によって精製し、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル) カルバメート # 206 (64.7 mg, 130 μmol, 収率 44%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.01 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.32 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.2, 0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.40 (dq, J = 4.3, 13.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 496.1 [M+H]⁺

10

20

【1751】

化合物 # 207: ジオキサンの (10.0 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - フルオロアニリン (500 mg, 2.63 mmol, 1.00 当量)、シクロプロピルボロン酸 (271 mg, 3.16 mmol, 1.20 当量) 及びテトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (304 mg, 263 μmol, 0.100 当量) の溶液に炭酸セシウム (2.57 g, 7.89 mmol, 3.00 当量) を加え、次いで、真空で排気し、窒素を充填することを 3 回繰り返した。混合物を 100 で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して残渣を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 10 / 1) によって精製し、5 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリン (220 mg, 1.46 mmol, 収率 55%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 6.81 (dd, J = 8.4, 11.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.22 (ddd, J = 2.4, 4.4, 8.4 Hz, 1H), 4.98 (br s, 2H), 1.74 (tt, J = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 0.88 - 0.80 (m, 2H), 0.54 - 0.48 (m, 2H).

30

40

【1752】

アセトニトリル (10.0 mL) 中の 5 - シクロプロピル - 2 - フルオロアニリン (220 mg, 1.46 mmol, 1.00 当量) 及びピリジン (230 mg, 2.91 mmol, 2.34 μL, 2.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリデート (239 mg, 1.53 mmol, 191 μL, 1.05 当量) を加えた。反応混合物を 20 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (50.0 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 x 20.0 mL) で抽出した。混合有機相を分離し、ブライン (3 x 10.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、フェニル (5 - シクロプロピル - 2 - フルオロ

50

フェニル)カルバメート(360 mg、1.33 mmol、収率91%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 9.85 (br s, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 0.97 - 0.90 (m, 2H), 0.64 - 0.58 (m, 2H). MS (ESI) m/z 272.0 [M+H]⁺

【1753】

ジメチルホルムアミド(1.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(80.0 mg、291 μmol、1.00当量)の混合物に水酸化ナトリウム(17.5 mg、437 μmol、純度60%、1.50当量)及びフェニル(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)カルバメート(83.0 mg、306 μmol、1.05当量)を0 で加えた。反応混合物を20 で1時間撹拌した。反応混合物にギ酸(2.00 mL)を加え、濾過して濾液を得、これを分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: [水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル]; B%: 36%-66%、10分)によって精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)カルバメート#207(62.3 mg、136 μmol、収率46%、純度99%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.98 (br s, 1H), 9.43 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.35 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 10.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.40 (dq, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.63 - 0.55 (m, 2H). MS (ESI) m/z 452.3 [M+H]⁺

【1754】

化合物#208: ジオキサン(10.0 mL)及び水(0.500 mL)中の5-ブromo-2-フルオロ-4-メチル-アニリン(0.570 g、2.79 mmol、1.00当量)、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボラン(1.40 g、5.59 mmol、1.56 mL、純度50%、2.00当量)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(102 mg、140 μmol、0.05当量)、リン酸カリウム(1.19 g、5.59 mmol、2.00当量)の混合物を真空下で脱気し、次いで窒素で3回ページした。混合物を、窒素雰囲気下、90 で12時間撹拌した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル、次いで石油エーテル/酢酸エチル=50/1)で精製して、2-フルオロ-4,5-ジメチル-アニリン(0.350 g、2.26 mmol、収率81%、純度90%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) = 6.78 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 6H).

【1755】

アセトニトリル(5.0 mL)中の2-フルオロ-4,5-ジメチル-アニリン(0.200 g、1.29 mmol、純度90%、1.00当量)及びピリジン(307 mg、3.88 mmol、313 μL、3.00当量)の溶液にフェニルカルボノクロリデート(223 mg、1.42 mmol、178 μL、1.10当量)を0 で加えた。混合物を25 で12時間撹拌した。混合物を、水(20.0 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×10.0 mL)で抽出した。有機相を塩酸溶液(50.0 mL, 0.5 M)、ブライン(

50.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル、次いで石油エーテル/酢酸エチル=50/1)で精製して、N-(2-フルオロ-4,5-ジメチルフェニル)カルバミン酸フェニル(330 mg、1.15 mmol、収率89%、純度90%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 9.83 - 9.64 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.28 - 7.16 (m, 3H), 7.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

【1756】

テトラヒドロフラン(4.00 mL)中の3-[6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(105 mg、364 μmol、純度95%、1.00当量)の溶液に水素化ナトリウム(29.2 mg、729 μmol、純度60%、2.00当量)を0 で加え、次いでフェニルN-(2-フルオロ-4,5-ジメチルフェニル)カルバメート(105 mg、365 μmol、90%純度、1.00当量)を加えた。混合物を25 で1時間攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液(20.0 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×10.0 mL)で抽出した。有機相を飽和塩化カルシウム溶液(20.0 mL)、ブライン(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: [水(0.225% FA) - ACN]; B%: 31% - 61%、10分)で精製し、次いで凍結乾燥して(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(2-フルオロ-4,5-ジメチルフェニル)カルバメート#208(41.54 mg、93.6 μmol、収率26%、純度99%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.28 (m, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.31 - 2.44 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 1H). MS(ESI) m/z 440.1 [M + H]⁺

【1757】

化合物#209: ジオキサン(100 mL)中の1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン(5.00 g、19.8 mmol、3.01 mL、1.00当量)及びtert-ブチルカルバメート(2.78 g、23.7 mmol、1.20当量)及び炭酸セシウム(19.3 g、59.3 mmol、3.00当量)の溶液に、RuPhos Pd G3(826.40 mg、988.08 μmol、0.05当量)を窒素下で加えた。混合物を90 で12時間攪拌した。混合物を、水(150 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×80.0 mL)で抽出した。混合有機層を、ブライン(60.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1~2/1)で精製し、tert-ブチル(4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)フェニル)カルバメート(2.60 g、8.99 mmol、収率45%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.12 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

【1758】

メタノール(30.0 mL)中のtert-ブチル(4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)フェニル)カルバメート(2.60 g、8.99 mmol、1.00当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(680 mg、17.9 mmol、2.00当量)を0 で加えた。混合物を15 で2時間攪拌した。混合物をメタノール(100 mL)に注

10

20

30

40

50

ぎ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 4 / 1）で精製し、tert-ブチル（4 - （2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル）フェニル）カルバメート（1.70 g, 5.84 mmol、収率65%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 9.41（s, 1H）, 7.46（d, J = 8.7 Hz, 2H）, 7.35（d, J = 8.6 Hz, 2H）, 6.70（d, J = 5.6 Hz, 1H）, 5.14 - 4.96（m, 1H）, 1.47（s, 9H）。

【1759】

ジクロロメタン（12.0 mL）及びトリフルオロ酢酸（4.00 mL）中のtert-ブチル（4 - （2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル）フェニル）カルバメート（1.50 g, 5.15 mmol、1.00当量）の溶液を15 で2時間撹拌した。混合物を真空濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（カラム：球状C18、20 ~ 45 μm、100、SW120、移動相：[水（0.1%ギ酸）- ACN]により精製し、凍結乾燥して1 - （4 - アミノフェニル） - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール（980 mg, 5.13 mmol、収率99%）を黄色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 7.09（d, J = 8.3 Hz, 2H）, 6.54（d, J = 8.6 Hz, 2H）, 6.44（d, J = 5.4 Hz, 1H）, 5.16（s, 2H）, 4.91 - 4.80（m, 1H）。

【1760】

アセトニトリル（2.00 mL）中の1 - （4 - アミノフェニル） - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール（100 mg, 523 μmol、1.00当量）とピリジン（207 mg, 2.62 mmol、211 μL、5.00当量）の混合物にフェニルカルボクロリド（98.3 mg, 628 μmol、78.6 μL、1.20当量）を0 で滴加した。混合物を15 で2時間撹拌した。混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 ~ 3 / 1）で精製し、フェニル（4 - （2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル）フェニル）カルバメート（80.0 mg, 257 μmol、収率49%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 10.31（br s, 1H）, 7.53（br d, J = 8.6 Hz, 2H）, 7.46 - 7.40（m, 4H）, 7.28 - 7.20（m, 3H）, 6.77（d, J = 5.6 Hz, 1H）, 5.09（五重線, J = 6.8 Hz, 1H）。

【1761】

ジメチルホルムアミド（2.00 mL）中の3 - （6 - （ヒドロキシメチル） - 1 - オキソインドリン - 2 - イル）ピペリジン - 2, 6 - ジオンI（123 mg, 449 μmol、1.00当量）の溶液にトリエチルアミン（137 mg, 1.35 mmol、188 μL、3.00当量）を分けて加えた。混合物を0 で20分間撹拌した。次いで、混合物にフェニルフェニル（4 - （2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル）フェニル）カルバメート（140 mg, 449 μmol、1.00当量）を加え、混合物を15 で18時間撹拌した。混合物を1M塩酸（0.500 mL）でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLC（カラム：YMC Triart 30 * 150 mm * 7 μm；移動相：[水（0.05% HCl）- ACN]；B%：35% - 55%、7分）で精製し、凍結乾燥して、（2 - （2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル） - 3 - オキソインドリン - 5 - イル）メチル（4 - （2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル）フェニル）カルバメート#209（19.62 mg, 37.1 μmol、収率8%、純度93%）をオフホワイト固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 10.99（s, 1H）, 9.91（s, 1H）, 7.80（s, 1H）, 7.71 - 7.61（m, 2H）, 7.49（br d, J = 8.6 Hz, 2H）, 7.42 - 7.36（m, 2H）, 6.87 - 6.63（m, 1H）, 5.28（s, 2H）, 5.13（dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H）, 5.06（q, J = 7.4 Hz, 1H）, 4.52 - 4.42（m, 1H）, 4.40 - 4.30（m, 1H）, 2.98

- 2.85 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 492.1 [M + H]⁺

【1762】

化合物 # 210: ジオキサンの (10.0 mL) 中の 5-ブロモ-2-フルオロアニリン (500 mg、2.63 mmol、1.00 当量)、エチルポロン酸 (583 mg、7.89 mmol、3.00 当量) 及びテトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (304 mg、263 μ mol、0.100 当量) の溶液に炭酸セシウム (2.57 g、7.89 mmol、3.00 当量) を加え、次いで、真空で排気し、窒素を充填することを 3 回繰り返した。混合物を 90 で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して残渣を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 10 / 1) によって精製し、5-エチル-2-フルオロアニリン (220 mg、1.55 mmol、収率 58%、純度 98%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 6.84 (dd, J = 8.4, 11.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.32 (ddd, J = 2.2, 4.5, 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.43 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H) MS (ESI) m/z 140.0 [M + H]⁺

10

【1763】

アセトニトリル (10.0 mL) 中の 5-エチル-2-フルオロアニリン (220 mg、1.58 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (250 mg、3.16 mmol、255 μ L、2.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリデート (259 mg、1.66 mmol、207 μ L、1.05 当量) を加えた。反応混合物を 20 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (50.0 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 x 20.0 mL) で抽出した。混合有機相を分離し、ブライン (3 x 10.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、フェニル (5-エチル-2-フルオロフェニル) カルバメート (350 mg、1.35 mmol、収率 85%) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z 260.1 [M + H]⁺

20

【1764】

ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン I (80.0 mg、291 μ mol、1.00 当量) の混合物に水素化ナトリウム (17.5 mg、437 μ mol、純度 60%、1.50 当量) 及びフェニル (5-エチル-2-フルオロフェニル) カルバメート (79.4 mg、306 μ mol、1.05 当量) を 0 で加えた。反応混合物を 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物にギ酸 (2.00 mL) を加え、濾過して濾液を得、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μ m; 移動相: [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 34% - 64%、10 分) によって精製し、凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル (5-エチル-2-フルオロフェニル) カルバメート # 210 (48.48 mg、98.8 μ mol、収率 33%、純度 99%、ギ酸) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1H), 9.45 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.48 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 10.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 5.5, 13.4, 17.6 Hz, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 440.3 [M + H]⁺

30

40

50

【1765】

化合物#211:エタノール(3.00 mL)及び水(3.00 mL)中の1,3-ジフルオロ-5-メチル-2-ニトロベンゼン(500 mg、2.89 mmol、1.00当量)の溶液に鉄(806 mg、14.4 mmol、5.00当量)及び塩化アンモニウム(772 mg、14.4 mmol、5.00当量)を加えた。添加後、混合物を80で1時間攪拌した。反応混合物をceliteを通じて濾過し、次いで、濾液を酢酸エチル(3×10.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(10.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮して、2,6-ジフルオロ-4-メチルアニリン(260 mg、1.82 mmol、収率62%)を褐色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 6.67 - 6.59 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

10

【1766】

硫酸(3.00 mL)中の2,6-ジフルオロ-4-メチル-アニリン(260 mg、1.82 mmol、1.00当量)の溶液に、N-クロロスクシンイミド(333 mg、2.50 mmol、1.37当量)を0で加えた。混合物を60で2時間攪拌した後、反応を氷でクエンチした。得られた混合物を重炭酸ナトリウムでpH7に調整し、酢酸エチル(3×10.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(10.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、生成物3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-メチル-アニリン(270 mg、1.52 mmol、収率83%)を黒色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 6.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

20

【1767】

テトラヒドロフラン(1.00 mL)中の3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-メチル-アニリン(50.0 mg、281 μmol、1.00当量)の溶液に、ピリジン(44.5 mg、563 μmol、2.00当量)及びフェニルカルボノクロリデート(52.9 mg、337 μmol、1.20当量)を加えた。添加後、混合物を0で1時間攪拌した。反応混合物を水(5.00 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×5.00 mL)で抽出した。混合有機層を塩酸水溶液(5.00 mL、0.5 M)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(5.00 mL)及びブライン(5.00 mL)で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して、フェニルN-(3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-メチル-フェニル)カルバメート(84 mg、粗製)を褐色油状物として得た。

30

【1768】

N,N-ジメチルホルムアミド(1.00 mL)中の水素化ナトリウム(16.9 mg、423 μmol、純度60%、1.50当量)の溶液に、3-[6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(77.3 mg、282 μmol、1.00当量)を加えた。混合物を窒素雰囲気下、0で0.5時間攪拌し、次いで、N,N-ジメチルホルムアミド(0.500 mL)中のフェニルN-(3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-メチル-フェニル)カルバメート(84.0 mg、282 μmol、1.00当量)を加えた。添加後、得られた混合物を窒素雰囲気下、0で1時間攪拌した。反応混合物を、0で飽和塩化アンモニウム溶液(5.00 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×5.00 mL)で抽出した。混合有機層を、ブライン(5.00 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC(FA条件、カラム: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 μm; 移動相: [水(0.225% FA) - ACN]; B%: 30% - 60%、10分)によって精製し、次いで凍結乾燥して(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-メチルフェニル)カルバメート#211(38.5 mg、80.0 μmol、収率28%、純度99%)をオフホワイト固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 11.01 (s, 1H), 9.50 (s,

40

50

1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.64 (s, 2 H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1 H), 4.55 - 4.29 (m, 2 H), 2.99 - 2.84 (m, 1 H), 2.65 - 2.56 (m, 1 H), 2.47 - 2.38 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.06 - 1.95 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 478.0 [M + H]⁺

【1769】

化合物 # 212: アセトニトリル (20.0 mL) 中の 2-ブロモ-6-フルオロフェノール (2.00 g、10.5 mmol、1.00 当量) の溶液に、1,2-ジブロモエタン (3.93 g、20.9 mmol、1.58 mL、2.00 当量) 及び炭酸カリウム (2.89 g、20.9 mmol、2.00 当量) を加えた。混合物を 50 で 4 時間攪拌した。混合物を、水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (50.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 石油エーテル/酢酸エチル = 100/1) によって精製し、1-ブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)-3-フルオロベンゼン (1.20 g、4.03 mmol、収率 38%) を白色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 7.47 (td, J = 1.5, 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (ddd, J = 1.3, 8.4, 10.8 Hz, 1 H), 7.17 - 7.07 (m, 1 H), 4.37 (dd, J = 5.0, 6.0 Hz, 2 H), 3.84 - 3.73 (m, 2 H).

10

【1770】

-78 に冷却したテトラヒドロフラン (20.0 mL) 中の 1-ブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)-3-フルオロベンゼン (1.40 g、4.70 mmol、1.00 当量) の溶液に、n-ブチルリチウム (2.5 M、2.80 mL、1.49 当量) を窒素雰囲気下で加えた。混合物を -78 で 2 時間攪拌し、次いで混合物を 25 まで徐々に上昇させ、反応混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応溶液を水 (50.0 mL) でクエンチし、次いで反応溶液を酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。混合有機相をブライン (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) によって精製し、7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (370 mg、2.68 mmol、収率 57%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 7.08 - 6.95 (m, 2 H), 6.80 (dt, J = 4.5, 7.6 Hz, 1 H), 4.61 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.24 (t, J = 8.8 Hz, 2 H).

20

30

【1771】

7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (310 mg、2.24 mmol、1.00 当量) の溶液に硝酸 (3.10 mL) を加えた。混合物を -10 で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (60.0 mL) に緩徐に注いだ。反応溶液を、酢酸エチル (3 × 15.0 mL) で抽出した。有機相を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 5/1) によって精製し、7-フルオロ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (210 mg、1.15 mmol、収率 51%) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 8.10 - 8.00 (m, 2 H), 4.84 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.39 - 3.35 (m, 2 H)

40

【1772】

酢酸エチル (5.00 mL) 中の 7-フルオロ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (200 mg、1.09 mmol、1.00 当量) の溶液に、パラジウム炭素 (200 mg、純度 10%) を水素雰囲気下で加えた。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン (120 mg、784 μmol、収率 72%) を白色固体として得た。

50

【1773】

アセトニトリル (2.00 mL) 中の 7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン (120 mg、784 μmol 、1.00 当量) の溶液にピリジン (186 mg、2.35 mmol、190 μL 、3.00 当量) 及びフェニルカルボノクロリデート (135 mg、862 μmol 、108 μL 、1.10 当量) を加えた。混合物を 25 で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (カラム: 球状 C18、20~45 μm 、100 A、SW120、移動相: [水 (0.1% ギ酸) - アセトニトリル]) によって精製し、所望の溶離液を凍結乾燥して、フェニル (7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) カルバメート (120 mg、422 μmol 、収率 54%、純度 96%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) = 10.21 (br s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 4H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H).

10

【1774】

ジメチルホルムアミド (300 μL) 中のフェニル (7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) カルバメート (80.0 mg、293 μmol 、1.00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (23.4 mg、586 μmol 、純度 60%、2.00 当量) 及び 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン I (88.3 mg、322 μmol 、1.10 当量) を加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物の pH をギ酸で 7 に調整し、次いで、混合物をジメチルホルムアミド (1.00 mL) で希釈した。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm ; 移動相: [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 24%~54%、10 分) によって精製し、所望の溶離液を凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル) メチル (7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) カルバメート # 212 (40.42 mg, 80.1 μmol 、収率 27%、純度 99%、ギ酸) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) = 10.99 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.4, 13.2 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.91 (ddd, J = 5.4, 13.6, 17.6 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H). MS (ESI) m/z 454.1 [M + H]⁺

20

30

【1775】

化合物 # 213: アセトニトリル (5.00 mL) 中の 2,5-ジフルオロ-4-メチルアニリン (300 mg、2.10 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (498 mg、6.29 mmol、508 μL 、3.00 当量) の溶液にフェニルカルボノクロリデート (345 mg、2.20 mmol、276 μL 、1.05 当量) を 0 で滴加した。添加後、得られた混合物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を、水 (30.0 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 x 10.0 mL) で抽出した。有機相をブライン (50.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル、次いで石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) によって精製し、フェニル (2,5-ジフルオロ-4-メチルフェニル) カルバメート (370 mg、1.12 mmol、収率 54%、純度 80%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) = 10.07 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 4H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)

40

【1776】

50

N, N - ジメチルホルムアミド (2 . 0 0 m L) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (3 9 . 5 m g 、 1 3 7 u m o l 、 純度 9 5 % 、 0 . 9 0 当量) の溶液に水素化ナトリウム (1 2 . 2 m g 、 3 0 4 u m o l 、 純度 6 0 % 、 2 . 0 0 当量) を 0 で加え、次いでフェニル (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチルフェニル) カルバメート (5 0 . 0 m g 、 1 5 2 u m o l 、 8 0 % 純度、 1 . 0 0 当量) を加えた。混合物を、 2 5 で 1 時間攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 0 . 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 2 0 . 0 m L) で抽出した。有機相を飽和塩化カルシウム水溶液 (2 0 . 0 m l) 、ブライン (2 0 . 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 H P L C (F A 条件 ; カラム : P h e n o m e n e x G e m i n i - N X C 1 8 7 5 * 3 0 m m * 3 u m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % F A) - A C N] ; B % : 3 2 % - 6 2 % 、 7 分) 、 によって精製し、次いで凍結乾燥して (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチルフェニル) カルバメート # 2 1 3 (5 1 . 1 3 m g , 1 1 4 u m o l 、 収率 7 5 % 、 純度 9 9 %) を白色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 1 0 . 9 9 (s , 1 H) , 9 . 6 7 (s , 1 H) , 7 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 7 0 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 7 . 5 5 - 7 . 4 8 (m , 1 H) , 7 . 1 9 (d d , J = 6 . 8 , 1 0 . 8 H z , 1 H) , 5 . 2 8 (s , 2 H) , 5 . 1 3 (d d , J = 4 . 0 , 1 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 5 2 - 4 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 9 8 - 2 . 8 4 (m , 1 H) , 2 . 7 0 - 2 . 5 6 (m , 1 H) , 2 . 4 4 - 2 . 3 2 (m , 1 H) , 2 . 1 8 (s , 3 H) , 2 . 0 7 - 1 . 9 5 (m , 1 H) . M S (E S I) m / z 4 4 4 . 1 [M + H] ⁺

【 1 7 7 7 】

化合物 # 2 1 4 : アセトニトリル (1 . 0 0 m L) 中の 3 - (ジフルオロ (4 - メトキシフェニル) メチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン (1 0 0 m g 、 3 6 3 u m o l 、 1 . 0 0 当量、塩酸塩) 及びピリジン (1 4 3 m g 、 1 . 8 1 m m o l 、 1 4 6 u L 、 5 . 0 0 当量) の溶液にフェニルカルボノクロリデート (1 7 0 m g 、 1 . 0 9 m m o l 、 1 3 6 u L 、 3 . 0 0 当量) を 0 で加えた。混合物を 2 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (1 5 m L) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 2 0 m L) で抽出した。有機層をブライン (2 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 (C 1 8 、 4 0 g ; 条件 : 水 / アセトニトリル = 1 / 0 ~ 0 / 1 、 0 . 1 % ギ酸) により精製し、凍結乾燥して、フェニル (3 - (ジフルオロ (4 - メトキシフェニル) メチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート (1 0 0 m g 、 2 7 8 u m o l 、 収率 7 7 %) を白色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 8 . 5 9 (s , 1 H) , 7 . 3 8 - 7 . 3 2 (m , 4 H) , 7 . 2 3 - 7 . 1 7 (m , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 7 . 7 H z , 2 H) , 7 . 0 2 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 3 . 7 9 (s , 3 H) , 1 . 9 9 (s , 6 H) .

【 1 7 7 8 】

ジメチルホルムアミド (1 . 0 0 m L) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン I (7 0 . 0 m g 、 2 5 5 u m o l 、 1 . 0 0 当量) 及びフェニル (3 - (ジフルオロ (4 - メトキシフェニル) メチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート (9 1 . 7 m g 、 2 5 5 u m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に水素化ナトリウム (1 2 . 3 m g 、 3 0 6 u m o l 、 純度 6 0 % 、 1 . 2 0 当量) を 0 で加えた。混合物を 2 0 で 1 時間攪拌した。混合物をギ酸 (1 m L) でクエンチし、濾過した。濾液を分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0 * 2 5 m m * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 3 7 % ~ 6 7 % 、 1 0 分) によって精製し、凍結乾燥して、 (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (3 - (ジフルオロ (4 - メトキシフェニル) メチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート # 2 1 4 (4 1 . 7 6 m g 、 7 6

. 6 μmol 、収率 30%、純度 99%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) = 10.98 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.32 (br d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 5.14 - 5.07 (m, 3H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.94 (s, 6H). MS (ESI) m/z 520.2 [M - 19]⁺

【1779】

化合物 # 215 : アセトニトリル溶液 (1.00 mL) 中の 3 - モルホリノピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン (100 mg、489 μmol 、1.00 当量、塩酸塩) 及び炭酸セシウム (478 mg、1.47 mmol、3.00 当量) の溶液にフェニルカルボノクロリデート (229 mg、1.47 mmol、184 μL 、3.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物を氷水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 x 40 mL) で抽出した。有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 (C18、40 g; 条件: 水/アセトニトリル = 1/0 ~ 0/1、0.1% ギ酸) によって精製し、凍結乾燥して、フェニル (3 - モルホリノピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート (100 mg、347 μmol 、収率 71%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) = 8.47 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.09 (br d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H), 3.59 - 3.54 (m, 4H), 2.37 - 2.30 (m, 4H), 1.92 (s, 6H).

【1780】

ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (80.0 mg、292 μmol 、1.00 当量) 及びフェニル (3 - モルホリノピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート (92.5 mg、321 μmol 、1.10 当量) の溶液に水素化ナトリウム (17.5 mg、438 μmol 、純度 60%、1.50 当量) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物をギ酸 (1 mL) でクエンチし、濾過した。濾液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル]; B% : 1% ~ 29%、10 分) で精製し、凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (3 - モルホリノピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート # 215 (82.42 mg, 174 μmol 、収率 60%、純度 99%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) = 10.99 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 5.16 - 5.08 (m, 3H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 4H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.40 (br dd, $J = 4.4, 13.2\text{ Hz}$, 1H), 2.31 (br s, 4H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.87 (s, 6H). MS (ESI) m/z 469.2 [M + H]⁺

【1781】

化合物 # 216 : アセトニトリル (2.00 mL) 中の 3 - シクロプロピルアニリン (200 mg、1.50 mmol、1.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリデート (247 mg、1.58 mmol、197 μL 、1.05 当量) 及びピリジン (356 mg、4.50 mmol、364 μL 、3.00 当量) を加えた。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水 (30.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 10.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (10.0

mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~5/1)によって精製し、フェニル(3-シクロプロピルフェニル)カルバメート(353mg、1.39mmol、収率93%)を白色油状物として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.13(br s, 1H), 7.46-7.41(m, 2H), 7.30-7.15(m, 6H), 6.77(d, J=7.6Hz, 1H), 1.92-1.84(m, 1H), 0.98-0.91(m, 2H), 0.62(q, J=5.2Hz, 2H).

【1782】

ジメチルホルムアミド(500μL)中のフェニル(3-シクロプロピルフェニル)カルバメート(81.3mg, 321μmol, 1.10当量)の溶液に水素化ナトリウム(23.3mg, 583μmol、純度60%、2.00当量)及び3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(80.0mg, 292μmol、1.00当量)を加えた。混合物を25で1時間攪拌した。混合物のpHをギ酸で7に調整し、次いで、混合物をジメチルホルムアミド(1.00mL)で希釈した。残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 150*25mm*10μm; 移動相: [水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル]; B%: 32%-62%、10分)によって精製し、所望の溶離液を凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(3-シクロプロピルフェニル)カルバメート#216(58.73mg、139μmol、収率48%、純度99%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.99(s, 1H), 9.70(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.70-7.61(m, 2H), 7.26-7.18(m, 2H), 7.17-7.10(m, 1H), 6.71(d, J=7.6Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 5.13(dd, J=5.1, 13.2Hz, 1H), 4.50-4.42(m, 1H), 4.40-4.28(m, 1H), 2.97-2.85(m, 1H), 2.60(br dd, J=1.9, 15.6Hz, 1H), 2.40(dq, J=4.3, 13.2Hz, 1H), 2.06-1.96(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H), 0.96-0.88(m, 2H), 0.60(dd, J=2.0, 5.2Hz, 2H). MS(ESI)m/z 434.0[M+H]⁺

【1783】

化合物#217:アセトニトリル(2.00mL)中の3-イソプロピルアニリン(200mg、1.48mmol、208μL、1.00当量)の溶液に、フェニルカルボノクロリド(243mg、1.55mmol、195μL、1.05当量)及びピリジン(351mg、4.44mmol、358μL、3.00当量)を加えた。混合物を25で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水(30.0mL)で希釈し、酢酸エチル(3×10.0mL)で抽出した。混合有機層をブライン(10.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~5/1)によって精製し、フェニル(3-イソプロピルフェニル)カルバメート(357mg、1.38mmol、収率94%、純度99%)をピンク色油状物として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.15(br s, 1H), 7.48-7.39(m, 3H), 7.35-7.17(m, 5H), 6.94(d, J=7.6Hz, 1H), 2.85(spt, J=6.8Hz, 1H), 1.19(d, J=7.2Hz, 6H).

【1784】

ジメチルホルムアミド(500μL)中のフェニル(3-イソプロピルフェニル)カルバメート(81.9mg, 321μmol, 1.10当量)の溶液に水素化ナトリウム(23.3mg, 583μmol、純度60%、2.00当量)及び3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(8

10

20

30

40

50

0.0 mg、292 μmol 、1.00 当量)を加えた。混合物を25 で1時間攪拌した。混合物のpHをギ酸で7に調整し、次いで、混合物をジメチルホルムアミド(1.00 mL)で希釈した。残渣を分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μm ;移動相:[水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル];B%:35%-65%、10分)によって精製し、所望の溶離液を凍結乾燥して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(3-イソプロピルフェニル)カルバメート#217(84.17 mg、191 μmol 、収率66%、純度99%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 10.99 (br s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.82 (td, J = 6.9, 13.6 Hz, 1H), 2.60 (td, J = 2.1, 15.2 Hz, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ESI) m/z 436.0 [M+H]⁺

10

【1785】

化合物#218:アセトニトリル(60.0 mL)中の2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェノール(3.00 g、17.1 mmol、1.00 当量)の溶液に、水酸化カリウム(2.88 g、51.4 mmol、3.00 当量)を0 で加えた。添加後、混合物を0 で30分間攪拌した。次いで、ジエチル(2-ブロモ-2,2-ジフルオロエチル)ホスホネート(14.5 g、51.4 mmol、3.00 当量)を混合物に0 で滴加した。20 で3時間攪拌した後、得られた混合物を塩化アンモニウム水溶液(100 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3x50.0 mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル)によって精製し、1-(ジフルオロメトキシ)-2,4-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン(1.90 g、8.02 mmol、収率47%、純度95%)を無色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 8.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 72.4 Hz, 1H).

20

30

【1786】

メタノール(20.0 mL)中の1-(ジフルオロメトキシ)-2,4-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン(1.90 g、8.02 mmol、純度95%、1.00 当量)の溶液にパラジウム炭素(190 mg、純度10%)を窒素雰囲気下で加えた。懸濁液を真空下で脱気し、水素で3回パージした。水素雰囲気(15 Psi)下、20 で16時間攪拌した後、混合物を濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル(20.0 mL)で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、5-(ジフルオロメトキシ)-2,4-ジフルオロアニリン(1.30 g、6.33 mmol、収率79%、純度95%)を褐色油状物として得た。これを精製せずにそのまま次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 7.26 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H).

40

【1787】

アセトニトリル(8.00 mL)中の5-(ジフルオロメトキシ)-2,4-ジフルオロアニリン(800 mg、3.90 mmol、純度95%、1.00 当量)及びピリジン(462 mg、5.84 mmol、1.50 当量)の溶液に、フェニルカルボノクロリド(640 mg、4.09 mmol、1.05 当量)を0 で加えた。添加後、混合物を20 で5時間攪拌した。混合物を、水(50 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3x50 mL)で抽出した。分離した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(

50

石油エーテル/酢酸エチル = 100 / 1 ~ 20 / 1) で精製し、フェニル (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) カルバメート (1.20 g、3.72 mmol、収率 95%、純度 97%) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z 316.1 [M + H]⁺

【1788】

テトラヒドロフラン (1.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (47.9 mg、174 μmol、1.10 当量) の混合物に、水素化ナトリウム (7.61 mg、190 μmol、純度 60%、1.20 当量) を 0 で加えた。0 で 15 分間攪拌した後、フェニル (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) カルバメート (50.0 mg、159 μmol、1.00 当量) を混合物に加えた。得られた混合物を、20 で 1 時間攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 mm × 3 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 30% - 60%、7 分) によって精製し、凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) カルバメート # 218 (47.89 mg、96.2 μmol、収率 61%、純度 99%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s, 1 H), 9.76 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.75 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.71 - 7.62 (m, 2 H), 7.58 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.20 (t, J = 73.2 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1 H), 4.52 - 4.44 (m, 1 H), 4.40 - 4.31 (m, 1 H), 2.98 - 2.85 (m, 1 H), 2.65 - 2.57 (m, 1 H), 2.47 - 2.35 (m, 1 H), 2.07 - 1.96 (m, 1 H)。MS (ESI) m/z 496.1 [M + H]⁺

【1789】

化合物 # 219: アセトニトリル (1.00 mL) 中の 3 - (ジフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - アミン (100 mg、590 μmol、1.00 当量、塩酸塩) 及びピリジン (233 mg、2.95 mmol、238 μL、5.00 当量) の溶液にフェニルカルボノクロリデート (277 mg、1.77 mmol、222 μL、3.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物を氷水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出した。有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 NPLC (カラム: Welch Ultimate XB-CN 250 × 70 × 10 μm; 移動相: [ヘプタン - エチルアルコール (0.1% 水酸化アンモニウム)]; B%: 1% - 40%、15 分) によって精製し、濃縮して、フェニル (3 - (ジフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート (100 mg、395 μmol、収率 67%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 8.60 (br s, 1 H), 7.40 - 7.35 (m, 2 H), 7.24 - 7.19 (m, 1 H), 7.10 (br d, J = 7.8 Hz, 2 H), 6.17 (br t, J = 56.4 Hz, 1 H), 2.06 (s, 6 H)。

【1790】

ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (80.0 mg、292 μmol、1.00 当量) 及びフェニル (3 - (ジフルオロメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート (81.3 mg、321 μmol、1.10 当量) の溶液に水素化ナトリウム (17.5 mg、438 μmol、純度 60%、1.50 当量) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物をギ酸 (1 mL) でクエ

ンチし、濾過した。濾液を分取HPLC（カラム：Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10um；移動相：水（0.225%ギ酸）-アセトニトリル；B%：23%~53%、10分）によって精製し、凍結乾燥して残渣を得た。残渣を分取HPLC（カラム：Phenomenex Luna C18 150*25mm*10um；移動相：[水（0.225%ギ酸）-アセトニトリル]；B%：22%-52%、10分）によってさらに精製し、凍結乾燥して、（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-3-オキソイソインドリン-5-イル）メチル（3-（ジフルオロメチル）ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）カルバメート#219（57.33mg、131umol、収率45%、純度99%）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） = 11.00（br s, 1H）, 8.18（br s, 1H）, 7.71（s, 1H）, 7.61（s, 2H）, 6.16（br t, J = 56.4 Hz, 1H）, 5.12（m, 3H）, 4.46（m, 1H）, 4.34（m, 1H）, 2.91（m, 1H）, 2.60（m, 1H）, 2.53（m, 1H）, 2.41（m, 1H）, 2.01（s, 6H）。MS（ESI）m/z 434.1 [M+H]⁺

10

【1791】

化合物#220：アセトニトリル（2.00mL）中の3-エチルアニリン（200mg、1.65mmol、206uL、1.00当量）の溶液に、ピリジン（392mg、4.95mmol、400uL、3.00当量）及びフェニルカルボノクロリデート（271mg、1.73mmol、217uL、1.05当量）を加えた。混合物を25で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水（30.0mL）で希釈し、酢酸エチル（3x10.0mL）で抽出した。混合有機層をブライン（10.0mL）で洗浄し、乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~9/1）によって精製し、フェニル（3-エチルフェニル）カルバメート（369mg、1.53mmol、収率93%）を黄色油状物として得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） = 10.15（br s, 1H）, 7.46-7.37（m, 3H）, 7.33（br d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.29-7.19（m, 4H）, 6.91（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 2.58（q, J = 7.6 Hz, 2H）, 1.20-1.15（m, 3H）。

20

30

【1792】

ジメチルホルムアミド（500uL）中のフェニル（3-エチルフェニル）カルバメート（77.4mg, 321umol, 1.10当量）の溶液に水素化ナトリウム（23.3mg、583umol、純度60%、2.00当量）及び3-（6-（ヒドロキシメチル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオンI（80mg、291.68umol、1当量）を加えた。混合物を25で1時間攪拌した。混合物のpHをギ酸で7に調整し、次いで、混合物をジメチルホルムアミド（1.00mL）で希釈した。残渣を分取HPLC（カラム：Phenomenex Luna C18 150*25mm*10um；移動相：[水（0.225%ギ酸）-アセトニトリル]；B%：32%-62%、10分）によって精製し、所望の溶離液を凍結乾燥して、（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-3-オキソイソインドリン-5-イル）メチル（3-エチルフェニル）カルバメート#220（48.65mg、114umol、収率39%、純度99%）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） = 11.00（br s, 1H）, 9.74（s, 1H）, 7.80（s, 1H）, 7.71-7.61（m, 2H）, 7.34（s, 1H）, 7.28（br d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.21-7.14（m, 1H）, 6.85（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 5.27（s, 2H）, 5.13（dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H）, 4.53-4.44（m, 1H）, 4.39-4.29（m, 1H）, 2.97-2.87（m, 1H）, 2.70-2.59（m, 1H）, 2.59-2.53（m, 2H）, 2.41（br dd, J = 4.5, 13.2 Hz, 1H）, 2.08-1.97

40

50

(m, 1H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 422.0 [M + H]⁺
【1793】

化合物#221: アセトン(20.0 mL)中の4-フルオロ-3-ニトロフェノール(1.00 g、6.37 mmol、1.00当量)の溶液に、2-ヨードプロパン(3.25 g、19.1 mmol、1.91 mL、3.00当量)、及び炭酸カリウム(2.64 g、19.1 mmol、3.00当量)を加え、混合物を70 で12時間攪拌した。反応物を濾過して濾液を得、濾液を濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 80 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、5~10%石油エーテル/酢酸エチル@100 mL/分の溶離液)によって精製して、1-フルオロ-4-イソプロポキシ-2-ニトロベンゼン(1.00 g、5.02 mmol、収率78%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 7.59 (dd, J = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.2, 10.8 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 3.6, 9.2 Hz, 1H), 4.70 (spt, J = 6.0 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

10

【1794】

酢酸エチル(6.00 mL)中の1-フルオロ-4-イソプロポキシ-2-ニトロベンゼン(300 mg、1.51 mmol、1.00当量)の溶液に、湿潤パラジウム炭素(50.0 mg、純度10%)を加え、混合物を25 で12時間攪拌した。反応物を濾過して濾液を得、濾液を濃縮して2-フルオロ-5-イソプロポキシアニリン(180 mg、1.06 mmol、収率70%)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 170.1 [M + H]⁺

20

【1795】

アセトニトリル(2.00 mL)中の2-フルオロ-5-イソプロポキシアニリン(180 mg、1.06 mmol、1.00当量)の溶液に、フェニルカルボノクロリデート(174 mg、1.12 mmol、139 uL、1.05当量)及びピリジン(168 mg、2.13 mmol、171 uL、2.00当量)を加え、混合物を25 で2時間攪拌した。反応物を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相HPLC(カラム: Shim-pack C18 150 * 25 * 10 um; 移動相: [水(0.1%ギ酸) - アセトニトリル])により精製して、フェニル(2-フルオロ-5-イソプロポキシフェニル)カルバメート(200 mg、691 umol、収率64%)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 290.1 [M + H]⁺

30

【1796】

ジメチルホルムアミド(1.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(80.0 mg、291 umol、1.00当量)の溶液に、フェニル(2-フルオロ-5-イソプロポキシフェニル)カルバメート(92.8 mg、320 umol、1.10当量)及び水素化ナトリウム(23.3 mg、583 umol、4.86 uL、純度60%、2.00当量)を加え、混合物を25 で1時間攪拌した。混合物のpHをギ酸(0.500 mL)で7に調整し、次いで、混合物をジメチルホルムアミド(1.00 mL)で希釈した。反応物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 um; 移動相: [水(0.225%ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 33% - 63%、10分)によって精製して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(2-フルオロ-5-イソプロポキシフェニル)カルバメート#221(48.3 mg、101 umol、収率34%、純度99%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.26 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2, 10.2 Hz, 1H), 6.64 (td, J = 3.6, 8.8 Hz, 1H)

40

50

, 5.27 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (br dd, J = 2.4, 15.4 Hz, 1H), 2.40 (dq, J = 4.6, 13.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ESI) m/z 470.0 [M+H]⁺

【1797】

化合物# 222: ジクロロメタン (10.0 mL) 中の 4-フルオロ-3-ニトロフェノール (1.00 g、6.37 mmol、1.00 当量) と過塩素酸マグネシウム (852 mg、3.82 mmol、0.600 当量) の混合物に、ジクロロメタン (10.0 mL) 中のジ-tert-ブチルジカーボネート (6.25 g、28.6 mmol、6.58 mL、4.50 当量) の溶液を滴加し、混合物を 40 で 12 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (20 mL) と水 (30 mL) とに分配した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濾液を得、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 80 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、1~3% 石油エーテル/酢酸エチル@100 mL/分の溶離液) によって精製して、4-(tert-ブトキシ)1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (1.00 g、4.69 mmol、収率 73%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 7.66 (dd, J = 3.0, 6.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

【1798】

酢酸エチル (6.00 mL) 中の 4-(tert-ブトキシ)1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (321 mg、1.51 mmol、1.00 当量) の溶液に、湿潤パラジウム炭素 (50.0 mg、純度 10%) を加え、混合物を 25 で 12 時間攪拌した。反応物を濾過して濾液を得、濾液を濃縮して 5-(tert-ブトキシ)-2-フルオロアニリン (220 mg、1.20 mmol、収率 79%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 184.1 [M+H]⁺

【1799】

アセトニトリル (2.00 mL) 中の 5-(tert-ブトキシ)-2-フルオロアニリン (210 mg、1.15 mmol、1.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリド (188 mg、1.20 mmol、150 uL、1.05 当量) 及びピリジン (181 mg、2.29 mmol、185 uL、2.00 当量) を加え、混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応物を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (カラム: Shim-pack C18 150 * 25 * 10 um; 移動相: [水 (0.1% 酢酸) - アセトニトリル]) によって精製して、フェニル (5-(tert-ブトキシ)-2-フルオロフェニル) カルバメート (220 mg、725.29 umol、収率 63.28%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 248.1 [M-55]⁺

【1800】

ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン I (80.0 mg、291 umol、1.00 当量) の溶液に、フェニル (5-(tert-ブトキシ)-2-フルオロフェニル) カルバメート (97.3 mg、320 umol、1.10 当量) 及び水素化ナトリウム (23.3 mg、583 umol、純度 60%、2.00 当量) を加え、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物の pH を酢酸 (0.500 mL) で 7 に調整し、次いで、混合物をジメチルホルムアミド (1.00 mL) で希釈した。反応物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 um; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 34% - 64%, 10 分) によって精製して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル (5-(tert-ブトキシ)-2-フルオロフェニル) カルバメート # 222 (48.2 mg、98.8 umol、収率 33%、純度 99%) を白色

固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.99 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.34 (br d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.0, 10.6 Hz, 1H), 6.70 (td, J = 3.6, 8.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.40 (dq, J = 4.6, 13.2 Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.26 (s, 9H). MS (ESI) m/z 427.9 [M - 55]⁺

【1801】

化合物 # 223 : ジメチルホルムアミド (5.00 mL) 中の 4 - フルオロ - 3 - ニトロフェノール (500 mg、3.18 mmol、1.00 当量) 及び炭酸カリウム (879 mg、6.37 mmol、2.00 当量) の溶液にヨードエタン (595 mg、3.82 mmol、305 μ L、1.20 当量) を加え、混合物を 50 で 5 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、10 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (3 \times 50.0 mL) で抽出した。混合有機相を、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 50 / 1) によって精製して、4 - エトキシ - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (500 mg、2.70 mmol、収率 84%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 2H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.37 (dt, J = 0.9, 7.0 Hz, 3H).

【1802】

メタノール (10.0 mL) 中の 4 - エトキシ - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (500 mg、2.70 mmol、1.00 当量) の溶液にパラジウム / 炭素 (50.0 mg、2.70 mmol、純度 10%) を加え、混合物を水素下、25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過して濾液を得、濾液を濃縮して 5 - エトキシ - 2 - フルオロ - アニリン (400 mg、2.58 mmol、収率 95%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 156.2 [M + H]⁺

【1803】

アセトニトリル (4.00 mL) 中の 5 - エトキシ - 2 - フルオロ - アニリン (200 mg、1.29 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (509 mg、6.44 mmol、520 μ L、5.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリデート (242 mg、1.55 mmol、193 μ L、1.20 当量) を 0 で加え、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (カラム : 球状 C18、20 ~ 45 μ m、40、SW40、移動相 : [水 (0.1% ギ酸) - アセトニトリル]) によって精製して、フェニル (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (300 mg、1.09 mmol、収率 84%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 276.0 [M + H]⁺

【1804】

ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中のフェニル (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (120 mg、437 μ mol、1.20 当量) 及び 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (100 mg、364 μ mol、1.00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (28.0 mg、700 μ mol、純度 60%、1.92 当量) を 0 で加え、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物をギ酸 (0.100 mL) でクエンチし、濾過して濾液を得た。濾液を分取 HPLC (カラム : Phenomenex Synergi C18 150 \times 25 mm \times 10 μ m; 移動相 : [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル]; B% : 30% - 60%、10 分) によって精製し、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (カラム : YMC Triart 30 \times 150 mm \times 7 μ m; 移動相 : [水 (0.0

10

20

30

40

50

5%塩酸) - アセトニトリル] ; B% : 43% - 63%、9分) によって精製して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート # 223 (33.82 mg、74.2 μmol 、収率20%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.00 (s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.38 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (dd, $J = 9.0, 10.4$ Hz, 1H), 6.65 (td, $J = 3.4, 9.0$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.14 (dd, $J = 5.1, 13.2$ Hz, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.96 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 456.0 [M + H]⁺ 【1805】

化合物 # 224 : ジオキサ (2.00 mL) 中の 3 - (tert - ブトキシカルボニル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボン酸 (100 mg、471 μmol 、1.00 当量) の溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (259 mg、942 μmol 、204 μL 、2.00 当量) 及びトリエチルアミン (143 mg、1.41 mmol、197 μL 、3.00 当量) を加えた。混合物を、窒素下、25 で0.5時間攪拌した。次に、3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (129 mg、471 μmol 、1.00 当量) を混合物に加え、90 で11.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水 (30 mL) でクエンチし、次いで酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出した。混合有機相を、ブライン (2 x 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.225% 酢酸) - アセトニトリル] ; B% : 30% ~ 60%、10分) によって精製し、凍結乾燥して、tert - ブチル 3 - (((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシレート # 224 (34.33 mg、63.5 μmol 、収率13%、純度98%、酢酸塩) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) = 11.22 - 10.78 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 - 8.06 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 5.17 - 5.08 (m, 3H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.38 (s, 9H). MS (ESI) m/z 428.2 [M - 55]⁺ 【1806】

化合物 # 225 : テトラヒドロフラン (6.00 mL) 中のジメチルクバン - 1, 4 - ジカルボキシレート (200 mg、908 μmol 、1.00 当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (メタノール中 2 M、499 μL 、1.10 当量) を加えた。混合物を 25 で12時間攪拌した。混合物を濃縮乾固して残渣を得た。残渣を水 (10.0 mL) に溶解し、ジクロロメタン (10.0 mL) で抽出した。水相の pH を 3 ~ 4 に調整し、次いで酢酸エチル (10.0 mL) で抽出した。有機相を濃縮乾固して、4 - メトキシカルボニルクバン - 1 - カルボン酸 (168 mg、815 μmol 、収率90%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) = 4.29 (s, 6H), 3.74 (s, 3H).

【1807】
ベンゼン (20.0 mL) 中の 4 - メトキシカルボニルクバン - 1 - カルボン酸 (100 mg、485 μmol 、1.00 当量) の溶液に、酢酸鉛 (280 mg、630 μmol 、1.30 当量) を 25 で加えた。混合物を水銀灯の照射下、80 で14時間攪拌

した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して残渣を得た。残渣を分取TLC（石油エーテル/酢酸エチル = 10/1）によって精製して、メチル4-フェニルクバン-1-カルボキシレート（40.0 mg、168 μ mol、収率35%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） = 7.32 - 7.26（m, 2H）, 7.16 - 7.11（m, 3H）, 4.20 - 4.13（m, 3H）, 4.12 - 4.04（m, 3H）, 3.67（s, 3H）。

【1808】

テトラヒドロフラン（1.00 mL）及びメタノール（1.00 mL）中のメチル4-フェニルクバン-1-カルボキシレート（36.0 mg、151 μ mol、1.00当量）の溶液に、水和水酸化リチウム（12.7 mg、302 μ mol、2.00当量）を加えた。混合物を25℃で12時間撹拌した。1N塩酸を混合物に加えてpH = 3~4とし、次いで水（5.00 mL）を加え、酢酸エチル（15.0 mL）で抽出した。有機相をブライン（5.00 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して、4-フェニルクバン-1-カルボン酸（27.0 mg、120 μ mol、収率80%）を黄色固体として得、それをさらに精製せずに次のステップに使用した。

【1809】

ジオキサン（2.00 mL）中の4-フェニルクバン-1-カルボン酸（27.0 mg、120 μ mol、1.00当量）とジフェニルホスホリルアジド（53.0 mg、193 μ mol、1.60当量）の混合物に、トリエチルアミン（24.4 mg、241 μ mol、2.00当量）を加えた。混合物を25℃で1時間撹拌し、3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン（36.3 mg、132 μ mol、1.10当量）を加え、次いで、100℃で2時間撹拌した。混合物を分取HPLC（カラム：Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 μ m；移動相：[水（0.225% FA）- ACN]；B%：39%~69%、10分）によって精製して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(4-フェニルクバン-1-イル)カルバメート#225（4.44 mg、8.96 μ mol、収率7.4%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） = 10.84（br s, 1H）, 8.26（br s, 1H）, 7.74（s, 1H）, 7.63（s, 2H）, 7.39 - 7.31（m, 2H）, 7.26 - 7.15（m, 3H）, 5.23 - 5.08（m, 3H）, 4.52 - 4.43（m, 1H）, 4.39 - 4.30（m, 1H）, 3.99（br d, J = 17.8 Hz, 6H）, 2.98 - 2.84（m, 1H）, 2.61（br d, J = 17.4 Hz, 1H）, 2.45 - 2.30（m, 1H）, 2.05 - 1.96（m, 1H）。MS（ESI）m/z 496.1 [M+1]⁺

【1810】

化合物#226：アセトン（10.0 mL）中の4-フルオロ-3-ニトロフェノール（1.00 g、6.37 mmol、1.00当量）の溶液に、炭酸カリウム（1.76 g、12.7 mmol、2.00当量）及び1-ヨードプロパン（1.30 g、7.64 mmol、746 μ L、1.20当量）を加えた。混合物を60℃で4時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水（80.0 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30.0 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（30.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/0~10/1）によって精製して、1-フルオロ-2-ニトロ-4-プロポキシベンゼン（567 mg、2.85 mmol、収率45%）を白色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） = 7.53（dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H）, 7.25 - 7.12（m, 2H）, 3.97（t, J = 6.4 Hz, 2H）, 1.85（sxt, J = 7.2 Hz, 2H）, 1.07（t, J = 7.2 Hz, 3H）。

【1811】

メタノール（7.00 mL）中の1-フルオロ-2-ニトロ-4-プロポキシベンゼン

(560 mg、2.81 mmol、1.00 当量)の溶液に、パラジウム炭素(600 mg、純度10%)を加えた。混合物を水素雰囲気下(15 Psi)、25 で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、2-フルオロ-5-プロポキシアニリン(375 mg、2.22 mmol、収率79%)をオレンジ色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 6.84 (dd, J = 8.8, 11.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 2.9, 7.6 Hz, 1H), 6.03 (td, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.79 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.68 (sxt, J = 7.2 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

【1812】

アセトニトリル(2.00 mL)中の2-フルオロ-5-プロポキシ-アニリン(200 mg、1.18 mmol、1.00 当量)の溶液に、フェニルカルボノクロリデート(194 mg、1.24 mmol、155 uL、1.05 当量)及びピリジン(281 mg、3.55 mmol、286 uL、3.00 当量)を加えた。混合物を25 で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、水(40.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 x 10.0 mL)で抽出した。混合有機層をブライン(15.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 5/1)によって精製して、フェニル(2-フルオロ-5-プロポキシフェニル)カルバメート(258 mg、892 umol、収率75%)を無色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 9.95 (br s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.09 (m, 5H), 6.78 - 6.66 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【1813】

ジメチルホルムアミド(500 uL)中のフェニル(2-フルオロ-5-プロポキシフェニル)カルバメート(92.8 mg, 321 umol, 1.10 当量)の溶液に3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(80.0 mg、292 umol、1.00 当量)及び水素化ナトリウム(23.3 mg、583 umol、純度60%、2.00 当量)を加えた。混合物を25 で1時間撹拌した。ギ酸を徐々に加えることによってpHを約7に調整し、次いで混合物をジメチルホルムアミド(1.00 mL)で希釈した。残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 um; 移動相: [水(ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 33% - 63%、10分)及び分取NPLC(カラム: Welch Ultimate XB-SiOH 250 * 50 * 10 um; 移動相: [ヘキサン - エチルアルコール(0.1%ギ酸)]; B%: 1% - 35%、15分)によって精製して、(2-(2,6)-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(2-フルオロ-5-プロポキシフェニル)カルバメート#226(41.49 mg、87.5 umol、収率30%、純度99%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (br s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.65 (td, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.60 (br dd, J = 2.0, 15.6 Hz, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.69 (sxt, J = 7.2 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS(ESI)m/z 470.3 [M+H]⁺

【1814】

10

20

30

40

50

化合物 # 227: N, N - ジメチルホルムアミド中 (10.0 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 4 - オール (1.00 g、6.78 mmol、1.00 当量) と炭酸カリウム (2.00 g、14.5 mmol、2.13 当量) の混合物に、2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロ酢酸ナトリウム (2.01 g、13.12 mmol、1.94 当量) を加えた。100 で 2 時間攪拌した後、混合物を水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 20 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0 ~ 10 % 酢酸エチル / 石油エーテル = 0 ~ 10 %、30 mL / 分) によって精製して、2 - クロロ - 4 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロ - ピリジン (1.20 g、6.07 mmol、収率 90 %) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 71.2 Hz, 1H).

10

【 1815 】

ジオキサン (20.0 mL) 中の 2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロ酢酸ナトリウム (1.00 g、5.06 mmol、1.00 当量)、tert - ブチルカルバメート (889 mg、7.59 mmol、1.50 当量)、炭酸セシウム (4.95 g、15.2 mmol、3.00 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (463 mg、506 μmol、0.100 当量) 及び 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (585 mg、1.01 mmol、0.200 当量) の混合物を真空下で脱気し、窒素で 3 回パージした。窒素雰囲気下、110 で 16 時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 20 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、酢酸エチル / 石油エーテル = 0 ~ 20 %、50.0 mL / 分) によって精製して、tert - ブチル N - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロ - 2 - ピリジル) カルバメート (500 mg、1.64 mmol、収率 32 %、純度 91 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 72.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H). MS (ESI) m / z 222.9 [M + H]⁺

20

30

【 1816 】

塩酸 / ジオキサン (4 mol / L、10.0 mL) 中の tert - ブチル (4 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) カルバメート (500 mg、1.64 mmol、純度 91 %、1.00 当量) の溶液を 25 で 16 時間攪拌した。混合物を真空濃縮した。残渣を酢酸エチル (10 mL) で粉碎し、濾過した。濾過ケーキを飽和重炭酸ナトリウム溶液で pH = 9 まで塩基性化した。得られた混合物をジクロロメタン / メタノール (10 / 1、3 × 20 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (2 × 15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - アミン (300 mg、1.60 mmol、収率 98 %、純度 95 %) を白色固体として得た。MS (ESI) m / z 179.1 [M + H]⁺

40

【 1817 】

アセトニトリル (3.00 mL) 中の 4 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - アミン (270 mg、1.44 mmol、純度 95 %、1.00 当量) 及びピリジン (342 mg、4.32 mmol、349 μL、3.00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクロリド (237 mg、1.51 mmol、189 μL、1.05 当量) を 0 で加えた。25 で 2 時間攪拌した後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。混合有機相を、ブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、

50

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（20 g、酢酸エチル/石油エーテル = 0 / 1 ~ 1 / 4）によって精製し、フェニル（4 - （ジフルオロメトキシ） - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル）カルバメート（350 mg、1.16 mmol、収率81%、純度99%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） = 11.07（s, 1H）, 8.47（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.83（d, J = 6.0 Hz, 1H）, 7.48 - 7.41（m, 3H）, 7.31 - 7.26（m, 1H）, 7.25 - 7.20（m, 2H）。MS（ESI）m/z 299.0 [M + H]⁺

【1818】

N, N - ジメチルホルムアミド（2.00 mL）中の3 - （6 - （ヒドロキシメチル） - 1 - オキソインドリン - 2 - イル）ピペリジン - 2, 6 - ジオン I（80.0 mg、292 μmol、1.00 当量）の溶液に水素化ナトリウム（17.5 mg、437 μmol、純度60%、1.50 当量）を、窒素雰囲気下、0 で加えた。混合物を0 で15分間攪拌した。次いで、フェニル（4 - （ジフルオロメトキシ） - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル）カルバメート（91.5 mg、292 μmol、純度95.0%、1.00 当量）を混合物に0 で加えた。25 で1時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）に注ぎ、酢酸エチル（2 × 20 mL）で抽出した。混合有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC（カラム：Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm；移動相：[水（FA） - ACN]；B%：32% ~ 52%、10分）で精製し、凍結乾燥して（2 - （2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル） - 3 - オキソインドリン - 5 - イル）メチル（4 - （ジフルオロメトキシ） - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル）カルバメート # 227（25.77 mg、53.3 μmol、収率18%、純度99%、ギ酸塩）をオフホワイト固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） = 10.99（s, 1H）, 10.70（s, 1H）, 8.50（s, 1H）, 8.40（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.85（d, J = 6.4 Hz, 1H）, 7.80（s, 1H）, 7.70 - 7.64（m, 2H）, 7.50（t, J = 72.0 Hz, 1H）, 5.32（s, 2H）, 5.16 - 5.08（m, 1H）, 4.51 - 4.29（m, 2H）, 2.98 - 2.85（m, 1H）, 2.65 - 2.56（m, 1H）, 2.44 - 2.35（m, 1H）, 2.06 - 1.96（m, 1H）。MS（ESI）m/z 478.9 [M + H]⁺

【1819】

化合物 # 228：ジオキサン（100 mL）中の2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェノール（5.00 g、21.1 mmol、1.00 当量）、メチルボロン酸（3.80 g、63.5 mmol、3.00 当量）、1, 1 - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（1.55 g、2.12 mmol、0.100 当量）及びリン酸カリウム（13.4 g、63.5 mmol、3.00 当量）の混合物を窒素で3回パージした。窒素雰囲気下、80 で12時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（400 mL）に注ぎ、酢酸エチル（3 × 100 mL）で抽出した。有機相を、真空濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20 / 1 ~ 10 / 1）によって精製し、4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロフェノール（950 mg、5.00 mmol、収率23%、純度90%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） = 7.48（d, J = 6.4 Hz, 1H）, 7.06（d, J = 11.2 Hz, 1H）, 5.59（s, 1H）, 2.33（s, 3H）。

【1820】

N, N - ジメチルホルムアミド（10.0 mL）中の4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロフェノール（400 mg、2.10 mmol、純度90%、1.00 当量）、ヨードエタン（656 mg、4.21 mmol、2.00 当量）及び炭酸ナトリウム（668 mg、6.31 mmol、3.00 当量）の混合物を25 で12時間攪拌した。反応混

合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。有機相を、真空濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 30 / 1 ~ 10 / 1) によって精製し、1 - エトキシ - 4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロ - ベンゼン (420 mg、1.79 mmol、収率 85%、純度 85%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 7.45 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.47 (t, J = 2.8 Hz, 3H)。

【1821】

テトラヒドロフラン (10.0 mL) 中の 1 - エトキシ - 4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロ - ベンゼン (420 mg、1.79 mmol、純度 85%、1.00 当量) とパラジウム炭素 (42.0 mg、179 μmol、純度 10%、0.100 当量) の混合物を、水素雰囲気下 (15 Psi)、25 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 10 / 1) によって精製し、5 - エトキシ - 2 - フルオロ - 4 - メチル - アニリン (200 mg、1.12 mmol、収率 62%、純度 95%) を赤色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 6.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.41 - 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

20

【1822】

テトラヒドロフラン (2.00 mL) 中の 5 - エトキシ - 2 - フルオロ - 4 - メチル - アニリン (200 mg、1.12 mmol、純度 95%、1.00 当量) とピリジン (133 mg、1.68 mmol、1.50 当量) の混合物に、フェニルカルボノクロリド (184 mg、1.18 mmol、1.05 当量) を 0 °C で加えた。添加後、混合物を 25 °C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 8 mL) で抽出した。有機相を、真空濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 50 / 1 ~ 20 / 1) で精製し、濃縮してフェニル (5 - エトキシ - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) カルバメート (350 mg、967 μmol、収率 86%、純度 80%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 9.83 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 4H), 7.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

40

【1823】

N, N - ジメチルホルムアミド (3.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (79.6 mg、290 μmol、1.05 当量) の混合物に水素化ナトリウム (16.5 mg、414 μmol、純度 60%、1.50 当量) を 0 °C で加えた。混合物を、0 °C で 0.2 時間攪拌した。フェニル (5 - エトキシ - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) カルバメート (100 mg、276 μmol、純度 80%、1.00 当量) を混合物に加えた。0 °C で 0.3 時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 8 mL) で抽出した。有機相を、真空濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 2.5 mm * 100 μm; 移動相: [水 (FA) - ACN]; B%: 40% - 60%、10 分) で精製し、凍結乾燥して (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (5 - エトキシ - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) カルバメート # 228 (91.2 mg、192 μmol、収率 69%、純度 99%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.97 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H),

50

7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.46 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 470.2 [M + H]⁺

【1824】

化合物# 229: N, N - ジメチルホルムアミド (5.00 mL) 中の 4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロフェノール (400 mg、2.10 mmol、純度 90%、1.00 当量) 及び炭酸カリウム (582 mg、4.21 mmol、2.00 当量) の溶液に
10
ヨードメタン (896 mg、6.31 mmol、393 μ L、3.00 当量) を加えた。25 で 12 時間攪拌した後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 \times 10 mL) で抽出した。有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して、1 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ニトロベンゼン (740 mg、粗製) を淡黄色油状物として得た。粗生成物を精製せずに次のステップに直接使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 7.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

【1825】

メタノール (30 mL) 中の 1 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ニトロベンゼン (700 mg、3.59 mmol、1.00 当量) の溶液に、パラジウム炭素 (純度 10%、0.10 g) を窒素雰囲気下で加えた。懸濁液を真空下で脱気し、水素で 3 回
20
パージした。混合物を水素雰囲気下 (15 Psi)、25 で 12 時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル、次いで石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1) によって精製して、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - メチルアニリン (240 mg、1.47 mmol、収率 41%、純度 95%) を赤色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 6.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

【1826】

アセトニトリル (3.00 mL) 中の 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - メチルアニリン (200 mg、1.22 mmol、純度 95%、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (291 mg、3.67 mmol、297 μ L、3.00 当量) を 0 で加えた。混合物を
30
0 で 0.2 時間攪拌した後、フェニルカルボノクロリド (211 mg、1.35 mmol、169 μ L、1.10 当量) を混合物に加えた。添加後、混合物を 25 で 1.8 時間攪拌した。混合物を、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 \times 10 mL) で抽出した。有機相を、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル、次いで石油エーテル / 酢酸エチル = 4 / 1) によって精製して、フェニル (2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) カルバメート (240 mg、828 μ mol、
40
収率 68%、純度 95%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 9.84 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 3H), 6.76 - 6.71 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

【1827】

N, N - ジメチルホルムアミド (3.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (99.6 mg、363 μ mol、1.00 当量) の溶液に、水素化ナトリウム (29.1 mg、727 μ mol、純度 60%、2.00 当量) を 0 で加えた。混合物を、0 で 0.1 時間攪
50
拌した。次いで、N, N - ジメチルホルムアミド (0.500 mL) 中のフェニル (2 -

フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - メチルフェニル)カルバメート (100 mg、363 μ mol、1.00 当量) を 0 で混合物に滴加した。25 で 0.4 時間攪拌した後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 \times 10 mL) で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液 (20.0 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 \times 25 mm \times 10 μ m; 移動相: [水 (FA) - ACN]; B%: 30% - 60%、10 分) によって精製し、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル(2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - メチルフェニル)カルバメート # 229 (61.48 mg、134 μ mol、収率 37%、純度 99%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.98 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 4.52 - 4.28 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 1H). MS (ESI) m/z 456.2 [M + H]⁺
【1828】

化合物 # 230: N, N - ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 中の 4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロ - フェノール (250 mg、1.46 mmol、1.00 当量) と炭酸カリウム (605 mg、4.38 mmol、3.00 当量) の混合物に 2 - ヨードプロパン (745 mg、4.38 mmol、3.00 当量) を加えた。50 で 2 時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 \times 20 mL) で抽出した。有機相を、真空濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 50 / 1 ~ 20 / 1) によって精製し、1 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - 5 - メチル - 2 - ニトロ - ベンゼン (150 mg、633 μ mol、収率 43%、純度 90%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 7.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
【1829】

テトラヒドロフラン (5.00 mL) 中の 1 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - 5 - メチル - 2 - ニトロ - ベンゼン (120 mg、506 μ mol、純度 90%、1.00 当量) と炭素担持パラジウム (12.0 mg、50.6 μ mol、純度 10%、0.100 当量) の混合物を、水素雰囲気 (15 Psi) 下、25 で 5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 30 / 1 ~ 10 / 1) で精製し、濃縮して 2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシ - 4 - メチルアニリン (110 mg、収率 90%、純度 90%) 赤色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 6.77 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 3.51 (br s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
【1830】

テトラヒドロフラン (5.00 mL) 中のフェニル(2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシ - 4 - メチルフェニル)カルバメート (100 mg、491 μ mol、純度 90%、1.00 当量) とピリジン (58.2 mg、736 μ mol、1.50 当量) の混合物にフェニルカルボノクロリド (80.7 mg、515 μ mol、1.05 当量) を 0 で加えた。添加後、混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 \times 15 mL) で抽出した。有機相を、真空濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル /

酢酸エチル = 50 / 1 ~ 20 / 1) によって精製し、フェニル (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシ - 4 - メチルフェニル) カルバメート (140 mg、収率 85%、純度 90%) を赤色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

【1831】

N, N - ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (87.9 mg、321 μmol、0.90 当量) の混合物に、水素化ナトリウム (28.5 mg、712 μmol、純度 60%、2.00 当量) を 0 で添加した。0 で 0.2 時間攪拌した後、N, N - ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 中のフェニル (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシ - 4 - メチルフェニル) カルバメート (120 mg、356 μmol、純度 90%、1.00 当量) を混合物に加えた。25 で 0.3 時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。有機相を、真空濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: [水 (FA) - ACN]; B% : 43% - 63%、10 分) で精製し、次いで凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシ - 4 - メチルフェニル) カルバメート # 230 (92.22 mg、189 μmol、収率 53%、純度 99%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.99 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 4.53 - 4.29 (m, 3H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ESI) m/z 484.1 [M + H]⁺

【1832】

化合物 # 231 : N, N - ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 中の 4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロフェノール (400 mg、1.99 mmol、1.00 当量) の溶液に、1 - ヨードプロパン (1.01 g、5.96 mmol、582 μL、3.00 当量) 及び炭酸カリウム (823 mg、5.96 mmol、3.00 当量) を加えた。添加後、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を、水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して、1 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - ニトロ - 4 - プロポキシベンゼン (700 mg、粗製) を赤色油状物として得た。粗生成物を精製せずに次のステップに直接使用した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 7.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1833】

メタノール (10.0 mL) 中の 1 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - ニトロ - 4 - プロポキシベンゼン (700 mg、3.28 mmol、1.00 当量) の溶液に、パラジウム炭素 (純度 10%、0.10 g) を窒素雰囲気下に加えた。懸濁液を脱気し、水素で 3 回パージした。混合物を水素雰囲気下 (15 Psi)、25 で 2 時間攪拌した。濾過後、濾液を真空濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 4 / 1) によって精製して、2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 -

プロポキシアニリン (240 mg、1.27 mmol、収率 39%、純度 97%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 6.78 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50 - 2.63 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【1834】

アセトニトリル (3.00 mL) 中の 2-フルオロ-4-メチル-5-プロポキシ-アニリン (140 mg、764 μmol、1.00 当量) の溶液に、ピリジン (181 mg、2.29 mmol、1.85 μL、3.00 当量) を 0 で加えた。混合物を 10 分間攪拌した後、フェニルカルボクロリド (132 mg、841 μmol、105 μL、1.10 当量) を混合物に加えた。添加後、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を、水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。有機相を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル、次いで石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) によって精製して、フェニル (2-フルオロ-4-メチル-5-プロポキシフェニル) カルバメート (100 mg、320 μmol、収率 42%、純度 97%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 9.84 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 7.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【1835】

N,N-ジメチルホルムアミド (3.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン I (81.4 mg、297 μmol、1.00 当量) の溶液に、水素化ナトリウム (23.7 mg、593 μmol、純度 60%、2.00 当量) を 0 で加えた。添加後、混合物を 0 で 10 分間攪拌し、次いで、N,N-ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中のフェニル (2-フルオロ-4-メチル-5-プロポキシフェニル) カルバメート (90 mg、297 μmol、1.00 当量) を混合物に 0 で滴加した。25 で 20 分間攪拌した後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。有機相を、ブライン (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (FA 条件; カラム: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 mm × 10 μm; 移動相: [水 (FA) - ACN]; B%: 45% - 67%, 11 分) によって精製して、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル (2-フルオロ-4-メチル-5-プロポキシフェニル) カルバメート # 231 (62.0 mg、127 μmol、収率 43%、純度 99%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 10.99 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.29 - 7.13 (m, 1H), 7.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.19 - 5.09 (m, 1H), 4.52 - 4.28 (m, 2H), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z 484.0 [M+H]⁺

【1836】

化合物 # 232: ジオキサン (50.0 mL) 中の 2,5-ジブromo-3-フルオロピリジン (5.00 g、19.6 mmol、1.00 当量) の溶液に、ジフェニルメタンイミン (3.91 g、21.6 mmol、3.62 mL、1.10 当量)、炭酸セシウム (19.2 g、58.9 mmol、3.00 当量)、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ

10

20

30

40

50

) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (2.27 g、3.92 mmol、0.200 当量)、及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1.80 g、1.96 mmol、0.100 当量) を窒素雰囲気下で加えた。混合物を 80 で 12 時間攪拌した。混合物を、水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 80 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 10 / 1) によって精製して、5 - ブロモ - N - (ジフェニルメチレン) - 3 - フルオロピリジン - 2 - アミン (4.50 g、9.25 mmol、収率 47%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.72 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.13 (br d, J = 6.4 Hz, 2H).

10

【1837】

ジオキサン (3.00 mL) 中の 5 - ブロモ - N - (ジフェニルメチレン) - 3 - フルオロピリジン - 2 - アミン (300 mg、845 μmol、1.00 当量) の溶液に、(R) - 2 - メチルピロリジン (154 mg、1.27 mmol、1.50 当量、塩酸)、炭酸セシウム (1.10 g、3.38 mmol、4.00 当量) 及び (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', b' - ジメトキシビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホン酸 (65.9 mg、84.5 μmol、0.100 当量) を窒素雰囲気下で加えた。混合物を 110 で 12 時間攪拌した。反応混合物を、水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 3 / 1) によって精製して、(R) - N - (ジフェニルメチレン) - 3 - フルオロ - 5 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミン (450 mg、1.25 mmol、収率 49%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 2.7, 6.0 Hz, 2H), 6.71 (dd, J = 2.2, 13.2 Hz, 1H), 3.81 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.29 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.01 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 3H), 1.61 (br s, 1H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

20

30

【1838】

テトラヒドロフラン (24.0 mL) 中の (R) - N - (ジフェニルメチレン) - 3 - フルオロ - 5 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミン (400 mg、1.11 mmol、1.00 当量) の溶液に塩酸 (5 M、4.00 mL、18.0 当量) を加えた。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物の pH を水酸化ナトリウム飽和溶液で 8 に調整した。次いで、混合物を、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (4 × 20 mL) で抽出した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 3 / 1) によって精製して、(R) - 3 - フルオロ - 5 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミン (200 mg、1.02 mmol、収率 92%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 2.98 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 3H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

40

【1839】

アセトニトリル (0.500 mL) 中の (R) - 3 - フルオロ - 5 - (2 - メチルピロ

50

リジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - アミン (100 mg、512 μmol 、1.00 当量)の溶液にピリジン (122 mg、1.54 mmol、124 μL 、3.00 当量)及びフェニルカルボノクロリデート (84.2 mg、538 μmol 、67.4 μL 、1.05 当量)を加えた。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相 HPLC (カラム: 球状 C18、20 ~ 45 μm 、100 A、SW120、移動相: [水 (0.1% ギ酸) - アセトニトリル]) によって精製し、所望の溶離液を凍結乾燥して、(R) - フェニル (3 - フルオロ - 5 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)カルバメート (100 mg、311 μmol 、収率 61%、純度 98%) を黒色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 9.37 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 6.93 (dd, J = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.4, 13.6 Hz, 1H), 3.89 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.98 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 3H), 1.57 - 1.53 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 316.1 [M + H]⁺

【1840】

ジメチルホルムアミド (300 μL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (45.4 mg、166 μmol 、0.950 当量)の溶液に、水素化ナトリウム (14.0 mg、349 μmol 、純度 60%、2.00 当量)を加えた。混合物を、0 で 0.5 時間攪拌した。次に、ジメチルホルムアミド (200 μL) 中の (R) - フェニル (3 - フルオロ - 5 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)カルバメート (55.0 mg、174 μmol 、1.00 当量)の溶液を混合物に滴加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物の pH をギ酸で 7 に調整し、次いで、混合物をジメチルホルムアミド (1.00 mL) で希釈した。混合物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (ギ酸) - アセトニトリル]; B% : 26% - 56%、10 分) によって精製し、所望の溶離液を凍結乾燥して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル (3 - フルオロ - 5 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)カルバメート # 232 (18.23 mg、35.3 μmol 、収率 20%、純度 96%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 11.00 (br s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.2, 12.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.40 (br dd, J = 4.6, 13.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 4H), 1.67 (br s, 1H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 496.3 [M + H]⁺

【1841】

化合物 # 233: N - メチルピロリドン (40.0 mL) 中の 1 - ブロモ - 4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニトロ - ベンゼン (4.00 g、17.1 mmol、1.00 当量)の混合物に銅 (I) ヨウ化物 (4.88 g、25.6 mmol、1.50 当量)及び 2, 2 - ジフルオロ - 2 - フルオロスルホニル酢酸メチル (18.1 g、94.3 mmol、12.0 mL、5.52 当量)を加えた。窒素雰囲気下、150 で 16 時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグ

ラフィー (ISCO (登録商標); 20 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、酢酸エチル/石油エーテル = 0 ~ 10%、50.0 mL/分) によって精製して、1-フルオロ-5-メチル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (3.00 g、13.4 mmol、収率 78%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 8.39 (d、J = 8.39 (d、J = 7.2 Hz、1H)、1H), 7.27 (d、J = 11.2 Hz、1H)、2.60 (s、3H)。

【1842】

メタノール (20.0 mL) 中の 1-フルオロ-5-メチル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.00 g、4.48 mmol、1.00 当量) の溶液にパラジウム炭素 (500 mg、純度 10%) を窒素雰囲気下で加えた。懸濁液を真空下で脱気し、水素 (15 Psi) で 3 回パージした。水素雰囲気下 (15 Psi)、25 で 16 時間攪拌した後。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 20 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、酢酸エチル/石油エーテル = 0 - 20%、40 mL/分) によって精製し、2-フルオロ-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリン (140 mg、725 μmol、収率 16%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 7.10 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.95 - 6.87 (m、1H)、2.36 (s、3H)。

【1843】

アセトニトリル (2.00 mL) 中の 2-フルオロ-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリン (120 mg、621 μmol、1.00 当量) 及びピリジン (147 mg、1.86 mmol、150 μL、3.00 当量) の溶液に、フェニルカルボクロリド (97.3 mg、621 μmol、77.8 μL、1.00 当量) を 0 で添加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌した後、混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。混合有機相を、ブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル = 0 / 1 ~ 1 / 10) によって精製し、フェニル (2-フルオロ-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート (70.0 mg、185 μmol、収率 30%、純度 83%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 8.53 - 8.40 (m、1H)、7.47 - 7.39 (m、2H)、7.28 (s、1H)、7.24 - 7.19 (m、2H)、7.09 - 7.03 (m、1H)、2.50 - 2.43 (m、3H)。MS (ESI) m/z 314.0 [M+H]⁺

【1844】

N,N-ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン I (26.3 mg、95.8 μmol、1.00 当量) の溶液に水素化ナトリウム (6.00 mg、150 μmol、純度 60%、1.57 当量) を、窒素雰囲気下、0 で加えた。混合物を 0 で 15 分間攪拌し、次いでフェニル (2-フルオロ-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート (30.0 mg、95.8 μmol、1.00 当量) を混合物に 0 で加えた。25 で 1 時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: [水 (FA) - ACN]; B%: 41% ~ 61%、10 分) によって精製し、凍結乾燥して (2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソインドリン-5-イル)メチル (2-フルオロ-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート # 233 (23.0 mg、45.3 μmol、収率 47%、純度 97%、ギ酸塩) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 11.00 (s、1H)、9.82 (s、1H)、8.45

(s, 1H), 8.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.40 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 4H), 2.06 - 1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/z 494.2 [M+H]⁺

【1845】

化合物#234:ジクロロメタン(60.0 mL)中の1-(4-フルオロ-3-ニトロ-フェニル)エタノン(5.00 g、27.3 mmol、1.00当量)の溶液にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(22.0 g、137 mmol、18.0 mL、5.00当量)を-70 で滴加した。混合物を25 で12時間撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液(300 mL)に注いだ。混合物を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~8/1)によって精製し、4-(1,1-ジフルオロエチル)-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(4.10 g、20.0 mmol、収率73%)を無色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 8.32 - 8.28 (m, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 2.04 (t, J = 19.2 Hz, 3H).

10

【1846】

メタノール(20.0 mL)及び水(20.0 mL)中の4-(1,1-ジフルオロエチル)-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(1.50 g、7.31 mmol、1.00当量)の溶液に、鉄粉(2.04 g、36.6 mmol、5.00当量)及び塩化アンモニウム(3.91 g、73.1 mmol、10.0当量)を加えた。混合物を80 で12時間撹拌した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル、次いで石油エーテル/酢酸エチル=5/1)によって精製して、5-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロ-アニリン(490 mg、2.52 mmol、収率34%、純度90%)を淡黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 7.05 (dd, J = 8.4, 11.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.70 - 6.62 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 1.88 (t, J = 18.8 Hz, 3H).

20

30

【1847】

アセトニトリル(3.00 mL)中の5-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロ-アニリン(200 mg、1.03 mmol、純度90%、1.00当量)及びピリジン(244 mg、3.08 mmol、249 uL、3.00当量)の溶液にフェニルカルボノクロリド(177 mg、1.13 mmol、142 uL、1.10当量)を0 で30分かけて滴加した。得られた混合物を25 で2.5時間撹拌した。混合物を、水(50.0 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×10.0 mL)で抽出した。有機相をブライン(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~20/1)によって精製して、フェニル(5-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)カルバメート(320 mg、759 u mol、収率74%、純度70%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.16 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 1.95 (t, J = 18.8 Hz, 3H).

40

【1848】

N,N-ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中のフェニル(5-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)カルバメート(120 mg、285 u mol、純度70%、1.00当量)及び3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインド

50

リン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン I (7 8 . 0 m g 、 2 8 5 u m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に 4 - ジメチルアミノピリジン (6 9 . 5 m g 、 5 6 9 u m o l 、 2 . 0 0 当量) を加えた。混合物を、5 0 で 1 時間攪拌した。混合物を、水 (2 0 . 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 1 0 . 0 m L) で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 0 . 0 m L) 及びブライン (2 0 . 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0 * 2 5 m m * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 3 1 % ~ 6 1 % 、 1 0 分) によって精製して、(2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (5 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 2 - フルオロフェニル) カルバメート # 2 3 4 (5 4 . 0 m g 、 1 1 2 u m o l 、 収率 9 7 % 、 9 9 % 純度、ギ酸塩) を白色固体として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) = 1 0 . 9 9 (s , 1 H) , 9 . 7 5 (s , 1 H) , 7 . 9 7 - 7 . 8 9 (m , 1 H) , 7 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 7 1 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 7 . 3 8 - 7 . 3 0 (m , 2 H) , 5 . 2 9 (s , 2 H) , 5 . 1 3 (d d , J = 5 . 2 , 1 3 . 6 H z , 1 H) , 4 . 5 1 - 4 . 4 9 (m , 1 H) , 4 . 3 5 - 4 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 9 7 - 2 . 8 5 (m , 1 H) , 2 . 6 8 - 2 . 5 6 (m , 1 H) , 2 . 4 3 - 2 . 3 6 (m , 1 H) , 2 . 0 4 - 2 . 0 1 (m , 1 H) , 1 . 9 4 (t , J = 1 8 . 8 H z , 3 H) . M S (E S I - N E G) m / z 4 7 4 . 1 [M - H] ⁺
【 1 8 4 9 】

化合物 # 2 3 5 : スルホラン (4 0 . 0 m L) 中の 4 - t e r t - ブチル - 1 - クロロ - 2 - ニトロ - ベンゼン (2 . 0 0 g 、 9 . 3 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の混合物に、フッ化セシウム (7 . 1 1 g 、 4 6 . 8 m m o l 、 5 . 0 0 当量) を加えた。混合物を、マイクロ波下、1 8 0 で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (2 0 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 3 0 m L) で抽出した。有機相を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0) で精製し、濃縮して 4 - t e r t - ブチル - 1 - フルオロ - 2 - ニトロ - ベンゼン (6 0 0 m g 、 1 . 8 3 m m o l 、 収率 1 9 % 、 純度 6 0 %) を赤色油状物として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) = 8 . 0 6 - 8 . 0 4 (m , 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 2 4 - 7 . 1 9 (m , 1 H) , 1 . 3 6 (s , 9 H) .
【 1 8 5 0 】

メタノール (1 0 . 0 m L) 中の 4 - t e r t - ブチル - 1 - フルオロ - 2 - ニトロ - ベンゼン (5 0 0 m g 、 1 . 5 2 m m o l 、 純度 6 0 % 、 1 . 0 0 当量) の混合物にパラジウム炭素 (5 0 . 0 m g 、 純度 1 0 %) を窒素雰囲気下で加えた。添加後、混合物を水素で 3 回パージし、水素雰囲気下 (1 5 p s i) 、 2 5 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをメタノール (3 × 3 0 m L) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 5 0 / 1) によって精製し、5 - t e r t - ブチル - 2 - フルオロ - アニリン (2 0 0 m g 、 9 5 6 u m o l 、 収率 6 2 % 、 純度 8 0 %) を赤色油状物として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) = 6 . 9 7 - 6 . 8 9 (m , 2 H) , 6 . 8 2 - 6 . 7 7 (m , 1 H) , 1 . 2 8 (s , 9 H) .
【 1 8 5 1 】

テトラヒドロフラン (5 . 0 0 m L) 中の 5 - t e r t - ブチル - 2 - フルオロ - アニリン (1 8 0 m g 、 8 6 1 u m o l 、 純度 8 0 % 、 1 . 0 0 当量) とピリジン (1 0 2 m g 、 1 . 2 9 m m o l 、 1 . 5 0 当量) の混合物にフェニルカルボノクロリデート (1 4 1 m g 、 9 0 4 u m o l 、 1 . 0 5 当量) を 0 で加えた。2 5 で 0 . 5 時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 1 0 m L) で抽出した。有機相を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 3 0 / 1) によって精製し、フェニル N - (5 - t e r t - ブチル - 2 - フルオロ - フェニル) カルバメート (2 3 0 m g 、 6 8 0

umol、収率79%、純度85%)を赤色油状物として得た。MS(ESI)m/z 288.0[M+H]⁺

【1852】

N,N-ジメチルホルムアミド(2.00mL)中のフェニル(5-(tert-ブチル)-2-フルオロフェニル)カルバメート(100mg、296umol、純度85%、1.20当量)と3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イルピペリジン-2,6-ジオンI(67.6mg、247umol、1.00当量)の混合物に水素化ナトリウム(14.8mg、370umol、純度60%、1.50当量)を0で加えた。混合物を25で1.5時間攪拌した。混合物を塩酸(1M、1.00mL)でクエンチし、次いで酢酸エチル(1.00mL)で希釈した。水相を酢酸エチル(3x2mL)で抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC(カラム:Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10um;移動相:[水(ギ酸)-アセトニトリル];B%:35%-68%、11分)によって精製し、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(5-(tert-ブチル)-2-フルオロフェニル)カルバメート#235(75.86mg、145umol、収率59%、純度98%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.99(s, 1H), 9.44(s, 1H), 8.50-8.43(m, 1H), 7.81(s, 1H), 7.73-7.60(m, 3H), 7.20-7.07(m, 2H), 5.27(s, 2H), 5.19-5.09(dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.52-4.44(m, 1H), 4.39-4.31(m, 1H), 2.98-2.87(m, 1H), 2.69-2.57(m, 1H), 2.42-2.32(m, 1H), 2.09-1.95(m, 1H), 1.25(s, 9H). MS(ESI)m/z 468.2[M+H]⁺

10

20

【1853】

化合物#236:ジメチルホルムアミド(3.00mL)中のジメチル2-メチルマロネート(915mg、6.27mmol、832uL、1.10当量)の溶液に水素ナトリウム(273mg、6.84mmol、純度60%、1.20当量)を加え、混合物を0で0.5時間攪拌した。次に、混合物に2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(1.00g、5.70mmol、1.00当量)を加えた。混合物を25で2時間攪拌した。反応物を、飽和塩化アンモニウム溶液(50mL)でクエンチし、酢酸エチル(3x30mL)で抽出した。混合有機層を濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1)によって精製し、ジメチル2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルマロネート(5.00g、16.57mmol、収率97%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 8.32(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18(dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.74(s, 6H), 1.86(s, 3H).

30

【1854】

テトラヒドロフラン(30.0mL)中のジメチル2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルマロネート(3.00g、9.94mmol、1.00当量)の混合物に、四水素化リチウムアルミニウム(400mg、10.5mmol、1.06当量)を加えた。反応混合物を、窒素雰囲気下、0で2時間攪拌した。混合物を硫酸ナトリウム十水和物で、0でクエンチした。混合物を濾過した。濾液を濃縮して残渣を得た。反応物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)によって精製して、2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン-1,3-ジオール(500mg、2.04mmol、収率21%)を黄色固体として得た。

40

【1855】

テトラヒドロフラン(5.00mL)中の2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン-1,3-ジオール(500mg、2.04mmol、1.00当量

50

の溶液に、*n*-ブチルリチウム (2.50 M、985 μ L、1.21 当量) 及び *p*-トルエンスルホニルクロリド (582 mg、3.05 mmol、1.50 当量) を 0 で加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。0 に冷却した後、*n*-ブチルリチウム (2.50 M、985 μ L、1.21 当量) を混合物に加えた。混合物を 65 で 2 時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (10.0 mL) を添加することによりクエンチし、水 (10.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 \times 30.0 mL) で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ ジクロロメタン/メタノール = 10/1) によって精製して、3-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-3-メチルオキセタン (140 mg、615 μ mol、収率 30%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) = 8.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H).

【1856】

メタノール (2.00 mL) 及び水 (1.00 mL) 中の 3-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-3-メチルオキセタン (140 mg、615 μ mol、1.00 当量) の溶液に、鉄粉 (103 mg、1.84 mmol、3.00 当量) 及び塩化アンモニウム (164 mg、3.07 mmol、5.00 当量) を加えた。混合物を 80 で 2 時間攪拌した。混合物を、水 (20.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 \times 20.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/1) によって精製し、3-クロロ-4-(3-メチルオキセタン-3-イル)アニリン (120 mg、607 μ mol、収率 98%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) *m/z* 198.1 [M+H]⁺

【1857】

アセトニトリル (1.00 mL) 中の 3-クロロ-4-(3-メチルオキセタン-3-イル)アニリン (120 mg、607 μ mol、1.00 当量) とピリジン (144 mg、1.82 mmol、147 μ L、3.00 当量) の混合物にフェニルカルボノクロリド (104 mg、667 μ mol、83.6 μ L、1.10 当量) を加えた。反応物を 25 で 2 時間攪拌した。残渣を、水 (20.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 \times 20.0 mL) で抽出した。混合有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) で精製し、フェニル(3-クロロ-4-(3-メチルオキセタン-3-イル)フェニル)カルバメート (80.0 mg, 251.7 μ mol、収率 42%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) = 10.40 (br s, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H).

【1858】

ジメチルホルムアミド (500 μ L) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン I (34.5 mg、125 μ mol、1.00 当量) と水素ナトリウム (10.0 mg、251 μ mol、純度 60%、2.00 当量) の混合物に、フェニル(3-クロロ-4-(3-メチルオキセタン-3-イル)フェニル)カルバメート (40.0 mg、126 μ mol、1.00 当量) を加えた。反応物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物の pH をギ酸で 7 に調整し、次いで、混合物をジメチルホルムアミド (1.00 mL) で希釈した。混合物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 \times 25 mm \times 10 μ m; 移動相: [水 (ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 32% - 62%、10 分) によって精製して、

(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(3-クロロ-4-(3-メチルオキセタン-3-イル)フェニル)カルバマート#236(27.58mg、54.8 μ mol、収率44%、純度99%、ギ酸塩)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.98(br s, 1H), 10.01(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.71-7.62(m, 2H), 7.56(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37(dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.04(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 5.12(dd, J = 5.2, 13.3 Hz, 1H), 4.87(d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50-4.42(m, 3H), 4.37-4.30(m, 1H), 2.99-2.84(m, 1H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.40(dq, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.07-1.96(m, 1H), 1.65(s, 3H). MS(E SI) m/z 498.2 [M+H]⁺
【1859】

化合物#237: 硫酸(30.0mL)中の5-クロロ-4-メチルピリジン-2-アミン(2.00g、14.0mmol、1.00当量)の溶液に過酸化水素(15.9g、140mmol、13.5mL、純度30%、10.0当量)を0 で滴加した。25 で12時間攪拌した後、混合物を氷水(60.0mL)に注ぎ、黄色固体が沈殿した。混合物を濾過し、濾過ケーキを減圧下で乾燥させて、5-クロロ-4-メチル-2-ニトロピリジン(2.00g、11.6mmol、収率83%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 8.69(s, 1H), 8.43(s, 1H), 2.53(s, 3H).
【1860】

N,N-ジメチルホルムアミド(10.0mL)中の5-クロロ-4-メチル-2-ニトロピリジン(1.00g、5.79mmol、1.00当量)及び(R)-2-メチルピロリジン(1.97g、23.2mmol、4.00当量)の溶液に炭酸カリウム(2.40g、17.4mmol、3.00当量)を加えた。80 で12時間攪拌した後、混合物を水(30.0mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。有機相を、ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 3/2)によって精製し、(R)-4-メチル-5-(2-メチルピロリジン-1-イル)-2-ニトロピリジン(340mg、1.38mmol、収率24%、純度90%)を黄色油状物として得た。MS(E SI) m/z 222.0 [M+H]⁺
【1861】

メタノール(5.00mL)中の(R)-4-メチル-5-(2-メチルピロリジン-1-イル)-2-ニトロピリジン(340mg、1.54mmol、1.00当量)の溶液にパラジウム炭素(34.0mg、純度10%)を窒素雰囲気下で加えた。懸濁液を脱気し、水素雰囲気下で3回パージした。水素雰囲気下(15Psi)、25 で4時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して(R)-4-メチル-5-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(250mg、1.11mmol、収率72%、純度85%)を黄色油状物として得た。MS(E SI) m/z 192.2 [M+H]⁺
【1862】

アセトニトリル(2.00mL)中の(R)-4-メチル-5-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(150mg、784 μ mol、1.00当量)とピリジン(186mg、2.35mmol、190 μ L、3.00当量)の混合物に、フェニルカルボノクロリド(111mg、706 μ mol、88.4 μ L、0.900当量)を0 で滴加した。25 で1時間攪拌した後、混合物を真空濃縮して残渣を得た。残渣を分取TLC(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 2/1)によって精製して、(R)-フェニル(4-メチル-5-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-

2 - イル)カルバメート (65.0 mg、188 μmol 、収率24%、純度90%)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 311.8 [M+H]⁺

【1863】

ジオキサン (1.00 mL) 中の (R) - フェニル (4 - メチル - 5 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)カルバメート (60.0 mg、193 μmol 、1.00 当量)と3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオンI (52.9 mg、193 μmol 、1.00 当量)の混合物に4 - ジメチルアミノピリジン (23.5 mg、193 μmol 、1.00 当量)及びN, N - ジイソプロピルエチルアミン (29.9 mg、231 μmol 、40.3 μL 、1.20 当量)を、25 で加えた。90 で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC (カラム: Unisil 3 - 100 C18 Ultra 150 * 50 mm * 3 μm ; 移動相: [水 (ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 7% - 37%、10分)によって精製して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル (4 - メチル - 5 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)カルバメート # 237 (18.74 mg、36.98 μmol 、収率19%、純度97%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10.98 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.2 Hz, 13.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.61 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.51 - 1.46 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 492.0 [M+H]⁺

10

20

【1864】

化合物 # 238:

N, N - ジメチルホルムアミド (50.0 mL) 中の5 - ブロモピコリンアルデヒド (5.00 g、26.9 mmol、1.00 当量)の溶液に、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (4.59 g、32.3 mmol、1.20 当量)及び炭酸カリウム (7.43 g、53.8 mmol、2.00 当量)を25 で加えた。25 で4時間攪拌した後、反応混合物を水 (50.0 mL) に注ぎ、次いで、酢酸エチル (3 x 50.0 mL) で抽出した。混合有機相をブライン (3 x 20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 5 / 1) によって精製し、1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (5.10 g、19.7 mmol、収率73%、純度99%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 8.73 - 8.72 (m, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H).

30

40

【1865】

ジオキサン (60.0 mL) 中の1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (5.10 g、19.7 mmol、純度99%、1.00 当量)、tert - ブチルカルバミン酸 (3.47 g、29.6 mmol、1.50 当量)、[2 - (2 - アミノフェニル)フェニル] - メチルスルホニルオキシ - パラジウム; tert - ブチル - [2 - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン (2.82 g、3.55 mmol、0.180 当量)の混合物にナトリウム tert - ブトキシド (5.69 g、59.2 mmol、3.00 当量)を25 で加え、混合物を脱気し、窒素雰囲気中で3回パージした。100 で12時間攪拌した後、反応混合物を水

50

(60.0 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 60.0 mL) で抽出し、混合有機相をブライン (3 × 30.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 2 / 3) によって精製して、tert-ブチル (6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)カルバメート (1.50 g、4.77 mmol、収率 24%、純度 93%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 293.0 [M+H]⁺

【1866】

塩酸 / 酢酸エチル (4 M、40.0 mL) 中の tert-ブチル (6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)カルバメート (1.50 g、4.77 mmol、純度 93%、1.00 当量) の混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを減圧下で乾燥させて残渣を得、その残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20.0 mL) に注いだ。混合物を酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出し、混合有機相をブライン (3 × 10.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、1-(5-アミノピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノール (900 mg、4.64 mmol、収率 97%、純度 99%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 6.97 - 6.96 (m, 1H), 6.59 - 6.57 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.90 - 4.86 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 193.0 [M+H]⁺

【1867】

ジクロロメタン (8.00 mL) 中の 1-(5-アミノピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノール (400 mg、2.06 mmol、純度 99%、1.00 当量) の溶液に、2,6-ジメチルピリジン (331 mg、3.09 mmol、360 uL、1.50 当量) 及び tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (654 mg、2.47 mmol、569 uL、1.20 当量) を 0 で加えた。25 で 12 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 2 / 3) によって精製して、6-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-3-アミン (300 mg、950 u mol、収率 46%、純度 97%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 307.1 [M+H]⁺

【1868】

テトラヒドロフラン (3.00 mL) 中の 6-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-3-アミン (250 mg、791 u mol、純度 97%、1.00 当量) の溶液にピリジン (125 mg、1.58 mmol、128 uL、2.00 当量) 及びフェニルカルボノクロリデート (136 mg、871 u mol、109 uL、1.10 当量) を 25 で加えた。25 で 2 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 4 / 1) によって精製し、フェニル (6-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-3-イル)カルバメート (360 mg、777 u mol、収率 98%、純度 92%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 427.2 [M+H]⁺

【1869】

テトラヒドロフラン (5.00 mL) 中の 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン I (300 mg、1.09 mmol、1.33 当量) の溶液に、水素化ナトリウム (100 mg、2.50 mmol、純度 60%、3.05 当量) を窒素雰囲気下、0 で加えた。窒素雰囲気下、25 で 1 時間攪拌した後、混合物を 0 に冷却した。テトラヒドロフラン (5.00 mL) 中のフェニル (6-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,2,2-トリ

フルオロエチル)ピリジン-3-イル)カルバメート(350 mg、821 μmol 、1.00当量)を窒素雰囲気下、0 で混合物に加え、次いで得られた混合物を25 でさらに1時間攪拌した。残渣を水(10.0 mL)でクエンチし、酢酸エチル(40.0 mL)とブライン(20.0 mL)との間で分配した。水層を酢酸エチル(2×40.0 mL)で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて、(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(6-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-3-イル)カルバメート(200 mg、粗製)を黄色ガム状物として得た。MS(ESI)m/z 607.1 [M+H]⁺

【1870】

10

テトラヒドロフラン(5.00 mL)中の(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(6-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-3-イル)カルバメート(180 mg、297 μmol 、1.00当量)の溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム(4 M、2.00 mL、27.0当量)を加え、反応溶液を脱気し、窒素雰囲気下で3回パーズした。25 で12時間攪拌した後、混合物を酢酸エチル(50.0 mL)とブライン(4×20.0 mL)の間で抽出した。混合有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を蒸発させて残渣を得、これを分取HPLC(カラム:Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm ;移動相:[水(F A)-ACN];B%:14%-44%、10分)によって3回精製し、凍結乾燥して(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)カルバメート#238:(60 mg、122 μmol 、収率41%、純度99%)白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.98 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.62-8.61 (m, 1H), 7.98-7.70 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 5.2 Hz, 13.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 1H)。MS(ESI)m/z 493.2 [M+H]⁺

20

30

【1871】

化合物#239:アセトニトリル(5.00 mL)中の3-クロロアニリン(500 mg、3.92 mmol、416 μL 、1.00当量)とピリジン(930 mg、11.7 mmol、949 μL 、3.00当量)の混合物に、フェニルカルボノクロリデート(797 mg、5.10 mmol、638 μL 、1.30当量)を滴加した。混合物を15 で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相HPLC(カラム:球状C18、20~45 μm 、100、SW80、移動相:[水(0.1%ギ酸)-ACN])によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、フェニル(3-クロロフェニル)カルバメート(900 mg、3.63 mmol、収率92%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.46 (br s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.28 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H)。

40

【1872】

ジメチルホルムアミド(1.00 mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンI(80.0 mg、291 μmol 、1.00当量)とフェニル(3-クロロフェニル)カルバメート(86.6 mg、350 μmol 、1.20当量)の混合物に水素化ナトリウム(17.5 mg、43

50

7 μmol 、純度60%、1.50当量)を0 で一度に加えた。混合物を15 で1時間攪拌した。混合物を1M塩酸(0.500mL)でクエンチし、濾過した。濾液を分取HPLC(カラム:3-Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μm ;移動相:[水(0.05% HCl) - ACN];B%:35% - 55%、6.5分)によって精製し、凍結乾燥して(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)メチル(3-クロロフェニル)カルバメート#239(10.72mg、24.8 μmol 、収率8%、純度99%)をオフホワイト固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) = 11.00(s, 1H), 10.05(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.70-7.67(m, 1H), 7.66-7.59(m, 2H), 7.41-7.36(m, 1H), 7.33-7.27(m, 1H), 7.07-7.03(m, 1H), 5.28(s, 2H), 5.13(dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.51-4.43(m, 1H), 4.38-4.30(m, 1H), 2.97-2.85(m, 1H), 2.60(br d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.40-2.28(m, 1H), 2.06-1.96(m, 1H). MS(ESI) m/z 428.1 [M+H]⁺

10

【1873】

化合物#240:テトラヒドロフラン(30.0mL)中の1,2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(3.00g、18.9mmol、2.08mL、1.00当量)の溶液に、水素化ナトリウム(1.51g、37.7mmol、純度60%、2.00当量)を0 で緩徐に加え、次いで0 で0.5時間攪拌した。ジメチル2-メチルマロネート(4.13g、28.3mmol、3.76mL、1.50当量)を混合物に加え、混合物を25 で3時間攪拌した。反応混合物を、水(200mL)に緩徐に注ぎ、酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。混合有機相を、ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0~10/1)によって精製して、ジメチル2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルマロネート(3.80g、13.3mmol、収率71%)を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) = 8.16(dd, J = 2.3, 11.2 Hz, 1H), 8.08(dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.65(t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.74(s, 6H), 1.83(s, 3H).

20

30

【1874】

テトラヒドロフラン(30.0mL)中のジメチル2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルマロネート(2.80g、9.82mmol、1.00当量)の溶液に、水素化アルミニウムリチウム(559mg、14.7mmol、1.50当量)を窒素雰囲気下、0 で緩徐に加えた。混合物を、0 で3時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物(10.0g)を緩徐に加え、次いで濾過して濾液を得、濾液を濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0~2/1)によって精製し、2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン-1,3-ジオール(300mg、1.31mmol、収率13%)を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) = 8.12-7.95(m, 2H), 7.68(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.82-3.70(m, 2H), 3.67-3.58(m, 2H), 1.30(d, J = 1.2 Hz, 3H).

40

【1875】

テトラヒドロフラン(2.00mL)中の2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-メチルプロパン-1,3-ジオール(500mg、2.18mmol、1.00当量)の溶液に、n-ブチルリチウム(2.50M、1.31mL、1.50当量)及びパラトルエンシルホニルクロリド(624mg、3.27mmol、1.50当量)を0 で加えた。混合物を25 で1時間攪拌し、次いで65 で2時間攪拌した。反応混合物を25 に冷却し、塩化アンモニウム(30.0mL)でクエンチし、次いで、水(80

50

. 0 mL) に注いだ。水相を酢酸エチル (3 × 60 . 0 mL) で抽出した。混合有機相を、ブライン (60 . 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 3 / 1) によって精製し、3 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) - 3 - メチルオキシタン (200 mg、947 μmol、収率 43%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) = 8 . 13 - 8 . 02 (m, 1H), 7 . 94 (dd, J = 2 . 3, 10 . 4 Hz, 1H), 7 . 19 (t, J = 8 . 0 Hz, 1H), 5 . 05 (d, J = 5 . 6 Hz, 2H), 4 . 65 (d, J = 6 . 0 Hz, 2H), 1 . 79 (s, 3H) .

【1876】

メタノール (2 . 00 mL) 及び水 (1 . 00 mL) 中の 3 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) - 3 - メチルオキシタン (200 mg、947 μmol、1 . 00 当量) の溶液に、鉄粉 (159 mg、2 . 84 mmol、3 . 00 当量) 及び塩化アンモニウム (253 mg、4 . 74 mmol、5 . 00 当量) を加えた。次いで、混合物を 80 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得た。濾液を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - フルオロ - 4 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) アニリン (100 mg、552 μmol、収率 58%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 182 . 2 [M + H]

【1877】

アセトニトリル (2 . 00 mL) 中の 3 - フルオロ - 4 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) アニリン (100 mg、551 μmol、1 . 00 当量) 及びピリジン (218 mg、2 . 76 mmol、222 μL、5 . 00 当量) の溶液に、フェニルカルボノクオリデート (95 . 0 mg、607 μmol、76 . 0 μL、1 . 10 当量) を 25 で 2 時間加えた。反応物を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相 HPLC (0 . 1% ギ酸条件) によって精製して、フェニル (3 - フルオロ - 4 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) フェニル) カルバメートを白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10 . 53 - 10 . 33 (m, 1H), 7 . 50 - 7 . 38 (m, 2H), 7 . 31 - 7 . 21 (m, 3H), 7 . 19 - 7 . 13 (m, 2H), 6 . 38 - 6 . 29 (m, 1H), 4 . 86 (d, J = 5 . 6 Hz, 2H), 4 . 48 (d, J = 5 . 6 Hz, 2H), 1 . 62 (s, 3H) . MS (ESI) m/z 302 . 0 [M + H]

【1878】

ジメチルホルムアミド (1 . 00 mL) 中の 3 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン I (20 . 0 mg、72 . 9 μmol、1 . 00 当量) 及びフェニル (3 - フルオロ - 4 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) フェニル) カルバメート (32 . 9 mg、109 μmol、1 . 50 当量) の溶液に水素化ナトリウム (5 . 83 mg、145 μmol、純度 60%、2 . 00 当量) を 0 で加え、反応混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 M 塩酸 (500 μL) でクエンチし、濾過して濾液を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Shim-pack C18 150 * 25 * 10 μm; 移動相: [水 (ギ酸) - アセトニトリル]; B% : 28% ~ 58%、10 分) によって精製して、(2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル (3 - フルオロ - 4 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) フェニル) カルバメート # 240 (37 . 21 mg、76 . 5 μmol、収率 49%、純度 99%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 10 . 99 (br d, J = 2 . 4 Hz, 1H), 10 . 03 (s, 1H), 7 . 80 (s, 1H), 7 . 74 - 7 . 60 (m, 2H), 7 . 35 (br d, J = 13 . 2 Hz, 1H), 7 . 22 (dd, J = 1 . 6, 8 . 4 Hz, 1H), 7 . 13 - 7 . 02 (m, 1H), 5 . 29 (s, 2H), 5 . 13 (dd, J = 5 . 0, 13 . 2 Hz, 1H), 4 . 85 (d, J = 5 . 6 Hz, 2H), 4 . 51

10

20

30

40

50

- 4.47 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.61 (s, 3H). MS (ESI) m/z 482.1 [M+H]

【1879】

実施例3：蛍光偏光アッセイによる化合物の活性

化合物の活性は、蛍光プローブとして、1-[5-(2-(2-(2-(2-(2-(6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル)オキシ}アセトアミド)エトキシ]エチル}カルバモイル)ペンチル]-3,3-ジメチル-2-[(1E,3E)-5-[(2E)-1,3,3-トリメチル-5-スルホ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イリデン]ペンタ-1,3-ジエン-1-イル]-3H-インドール-1-イウム-5-スルホナートを使用した蛍光偏光(FP)均一アッセイでモニタリングした。別段の定めのない限り、試薬は、Sigma Aldrichから購入した。酵素反応を、総容量10 μ LのPerkin-Elmer Black 384ウェルProxiPlate Plus(カタログ番号6008269)で実施した。全長野生型セレブロンCRBN(80.0nM、10 μ L)を、化合物(300nL)の存在下または非存在下で、20mM HEPES(pH8.0)、150NaCl、0.5mM TCEP及び0.05%Tween(登録商標)20を含むアッセイ緩衝液中でインキュベートした。阻害剤は、Storage Pod Systemを使用して、不活性環境(低湿度、暗所、低酸素、室温)で10mM DMSOストックとして保管した。化合物及びDMSOは、Echo 5XX(Labcyte Inc. USA)を使用して分注し、12データポイント曲線において300から0.937または3000から9.3nMの濃度を得た。蛍光プローブと相互作用しない変異体YWAA CRBN(80.0nM、10 μ L)をアッセイの陰性対照として使用した。室温で30分間インキュベートした後、Echo 5XXを使用してプローブを最終濃度5nM(20 μ Mストックの2.5nL)まで分注することによってアッセイを開始した。FPは、590nmで励起し、675nmでの平行光及び垂直光の量を測定するPherastarプレートリーダー(BMG Labtech, Germany)を使用して12時間後に測定した。続いて、FPシグナルを化合物なしの対照(すなわち、DMSO)に対して正規化した。分析及びIC50値は、Dotmatics(Dotmatics UK)ソフトウェアを使用して導出された。

【1880】

表2：セレブロン結合を示す蛍光偏光アッセイで測定されたIC50値

表2では、各化合物に、IC50値によるセレブロン結合能を示すコード(A、B、CまたはD)を割り当てている。コードは、Aは500nM以下のIC50値を表し、Bは500nM超かつ1100nM以下のIC50値を表し、Cは1100nM超かつ1700nM以下のIC50値を表し、Dは1700nM超のIC50値を表す。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

化合物	r F P I C 5 0 [nM]	化合物	r F P I C 5 0 [nM]	化合物	r F P I C 5 0 [nM]
1	C	2	B	3	C
4	B	5	C	6	B
7	B	8	B	9	C
1 0	C	1 1	D	1 2	C
1 3	B	1 4	C	1 5	B
1 6	A	1 7	D	1 8	B
1 9	D	2 0	C	2 1	D
2 2	D	2 3	A	2 4	B
2 5	B	2 6	B	2 7	D
2 8	C	2 9	B	3 0	A
3 1	D	3 2	D	3 3	B
3 4	D	3 5	A	3 6	A
3 7	D	3 8	B	3 9	B
4 0	A	4 1	B	4 2	D
4 3	D	4 4	B	4 5	D
4 6	A	4 7	C	4 8	C
4 9	C	5 0	D	5 1	B
5 2	B	5 3	B	5 4	A
5 5	B	5 6	C	5 7	D
5 8	B	5 9	A	6 0	A
6 1	D	6 2	B	6 3	A
6 4	B	6 5	A	6 6	A
6 7	B	6 8	B	6 9	A
7 0	A	7 1	C	7 2	B
7 3	A	7 4	A	7 5	A
7 6	B	7 7	B	7 8	A
7 9	C	8 0	A	8 1	A
8 2	A	8 3	B	8 4	A

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

85	D	86	B	87	B
88	B	89	B	90	C
91	B	92	B	93	B
94	A	95	C	96	C
97	B	98	B	99	C
100	B	101	D	102	B
103	B	104	D	105	B
106	B	107	A	108	A
110	A	111	A	112	A
113	A	114	A	115	A
116	D	117	B	118	B
119	B	120	B	121	D
122	A	123	B	124	A
125	D	126	A	127	C
128	B	129	A	130	B
131	B	132	B	133	B
134	D	135	A	136	D
137	D	138	B	139	B
140	B	141	B	142	B
143	D	144	C	145	B
146	C	147	B	148	D
149	A	150	C	151	A
152	A	153	B	154	D
155	D	156	A	157	A

10

20

30

40

【1881】

いくつかの実施形態では、本開示は、1700 nM未満のIC50値を有する化合物、すなわち、化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、13、14、15、16、18、20、23、24、25、26、28、29、30、33、35、36、38、39、40、41、44、46、47、48、49、51、52、53、54、55、56、58、59、60、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、102、103、105、106、107、108、110、111、

50

112、113、114、115、117、118、119、120、122、123、124、126、127、128、129、130、131、132、133、135、138、139、140、141、142、144、145、146、147、149、150、151、152、153、156及び157に関する。

【1882】

いくつかの実施形態では、本開示は、1100 nM未満のIC50値を有する化合物、すなわち、化合物2、4、6、7、8、13、15、16、18、23、24、25、26、29、30、33、35、36、38、39、40、41、44、46、51、52、53、54、55、58、59、60、62、63、64、65、66、67、68、69、70、72、73、74、75、76、77、78、80、81、82、83、84、86、87、88、89、91、92、93、94、97、98、100、102、103、105、106、107、108、110、111、112、113、114、115、117、118、119、120、122、123、124、126、128、129、130、131、132、133、135、138、139、140、141、142、145、147、149、151、152、153、156及び157に関する。

【1883】

いくつかの実施形態では、本開示は、500 nM未満のIC50値を有する化合物、すなわち、化合物16、23、30、33、35、36、46、54、59、60、63、65、66、69、70、73、74、75、78、80、81、82、84、94、107、108、110、111、112、113、114、115、122、124、126、129、135、149、151、152、156及び157に関する。

【1884】

実施例4：免疫蛍光アッセイによる化合物の結合

免疫蛍光アッセイで代表的な化合物のGSPT1に結合して分解する活性について試験した。CAL-51細胞をDSMZ（カタログ番号ACC302）から購入し、90%ダルベッコMEM（4.5 g/Lグルコース、Gibco 11965）+10%熱不活化FBS（BioConcept、2-01F136I）で継代培養し、37℃、5%CO₂でインキュベートした。アッセイでは、イメージングマイクロタイタープレートCell Carrier 96 Ultra（Perkin Elmer 6055302）を、PBS（100 µL、Gibco 14190）中のフィブロネクチン（Sigma F085、0.2 µg/mlで30 µL）で室温で45分間プレコーティングし、PBSですすぎ、CAL-51細胞（30K細胞/ウェル）をプレーティングし、一晚接着させた。細胞は、典型的には30 µM~0.1 nMの範囲の段階希釈を使用して6時間、化合物で処理した。化合物は10 mM DMSOストックで保存した。この段階では、ピヒクル（DMSO）、陽性対照（CC-885、10 µM）、及びレスキュー対照（陽性対照+0.2 µMボルテゾミブ）も含まれた。続いて細胞をPBSですすぎ、10%ホルマリン溶液（50 µL、Sigma HT5011）中で20分間室温で固定した。連続3回のPBS洗浄（100 µL）後、細胞をPBS中の0.1%トリトンX-100（Sigma 93443、50 µL）中で15分間室温で透過処理した。さらに3回PBSで洗浄した後、信号対雑音比の低減のために50 µLのブロッキングバッファー（1%BSA、Sigma A4503、PBS中）を45分間添加した。

【1885】

一次抗体（ヒトGSPT1、Sigma HPA052488）をブロッキングバッファー（dil. 1/300、35 µL/ウェル）で希釈し、細胞とともに4℃で一晩インキュベートした。3回のPBS洗浄後、Alexa-fluor 488結合二次抗体（Invitrogen、A32731、dil. 1/1000）、Alexa-fluor 647-Phalloidin（Invitrogen、A22287、dil. 1/200）及びDAPI（Thermo、#62248、dil. 1/1000）をブロッキングバッファーで希釈し、サンプルとともに室温で2時間インキュベートした。最後

に3回PBSで洗浄した後、サンプルを測定まで暗所で100 μ l PBSに保存した。画像取得は、Operetta High-Content Imager (Perkin-Elmer) で実行した。Alexa-Fluor 488 (GSPT1)、Alexa-Fluor 647 (Actin)、及びDAPI (Nucleus) の蛍光強度を測定した。GSPT1 DC50値を決定するために、PerkinElmer画像解析ソフトウェアHarmony-Acapella (登録商標) に実装されたカスタムアルゴリズムを開発した。ユーザー定義の調整パラメーターの設定後、すべての画像フィールドに対して人間の介入なしで分析を同一に実行した。標準的な核検出モジュールを使用して、核のDAPI染色を使用して細胞の位置を決定した。セグメンテーションアーティファクトは、面積、真円度、及び強度のしきい値ベースのフィルターによって除去した。細胞の輪郭は、各核から開始して、正規化され平滑化されたDAPIとアクチンチャンネルの合計から同様に決定した。細胞あたりの平均強度を得るために、各細胞のAlexa-Fluor 488 (GSPT1) シグナル強度を最終的に測定した。GSPT1分解 (DC50) は、対照に対する正規化及びCDDポルトデータベースへのデータインポート後に、非線形回帰を使用して計算した。

10

【1886】

表3：GSPT1分解活性

表3では、各化合物に、GSPT1分解能力を示すコード(A、B、またはC)を割り当てている。コードは、Aは30nM以下のDC50値を表し、Bは30nM超かつ300nM以下のDC50値を表し、Cは300nM超のDC50値を表す。

20

30

40

50

【表 3 - 1】

化合物	コード	化合物	コード	化合物	コード
1	A	2	A	3	A
4	A	5	A	6	A
7	B	8	A	9	B
10	A	11	A	12	B
13	A	14	C	15	A
16	C	17	C	18	B
19	B	20	C	21	A
22	C	23	C	24	A
25	A	26	C	27	C
28	C	29	C	30	C
31	B	32	B	33	B
34	A	35	C	36	C
37	B	38	C	39	A
40	B	41	A	42	A
43	A	44	B	45	B
46	A	47	A	48	A
49	A	50	A	51	B
52	C	53	B	54	C
55	A	56	B	57	A
58	A	59	B	60	B
61	A	62	B	63	C
64	B	65	C	66	B
67	B	68	A	69	A
70	B	71	B	72	B
73	B	74	A	75	B
76	B	77	A	78	B
79	A	80	B	81	B
82	C	83	A	84	A

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

85	A	86	A	87	A
88	A	89	C	90	A
91	A	92	A	93	B
94	B	95	A	96	A
97	C	98	C	99	B
100	B	101	B	102	C
103	B	104	B	105	B
106	B	107	C		
108	B	109	A		
110	A	111	B	112	B
113	B	114	A	115	B
116	B	117	B	118	A
119	C	120	B	121	C
122	B	123	C	124	B
125	C	126	A	127	B
128	C	129	B	130	C
131	B	132	B	133	B
134	B	135	A	136	B
137	A	138	C	139	B
140	A	141	B	142	B
143	B	144	B	145	B
146	B	147	C	148	C
149	C	150	A	151	B
152	A	153	A	154	B
155	B	156	A	157	A

10

20

30

40

【1887】

いくつかの実施形態では、式 I ~ VII I のいずれかの化合物は、30 nM 以下の DC 50 値を示す、すなわち、コード A を有する化合物である。いくつかの実施形態では、化合物は、1、2、3、4、5、6、8、10、11、13、15、21、24、25、34、39、41、42、43、46、47、48、49、50、55、57、58、61、68、69、74、77、79、83、84、85、86、87、88、90、91、92、95、96、109、110、118、126、135、137、140、150、152、153、156、及び 157 からなる群から選択される。

【1888】

50

実施例 5 : ウエスタンブロットアッセイによる CK1 alpha / Ikaros / Aiolo / ZFP91 選択性決定

MM1S 細胞は ATCC (カタログ番号 CRL - 2974) から購入し、10% FBS を含む 90% RPMI 1640 で継代培養し、1xP/S を補充し、37、5% CO₂ でインキュベートした。化合物は 10mM DMSO ストックで保存した。アッセイでは、MM1S 細胞 (300 万細胞 / ウェル) を 6 ウェルプレートに播種し、一晩インキュベートした。細胞を、段階希釈 : 0.3 μM、3 μM、及び 30 μM、ならびにビヒクルのみ (DMSO) 対照を使用してそれぞれの化合物で 6 時間処理した。続いて、懸濁細胞を含む培地を 15 mL コニカルチューブに移し、ウェルを氷冷 PBS で 2 回すすぎ、それぞれの 15 mL コニカルチューブ内の細胞懸濁液と混合した。細胞をスピンドウンし、上清を吸引し、ペレットを氷冷 PBS に再懸濁し、マイクロチューブに移した。細胞をスピンドウンし、上清を吸引し、ペレットをプロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤を添加した 120 μL RIPA 溶解バッファーに再懸濁した。細胞溶解物を氷上で 20 分間インキュベートし、続いて > 20,000 x g で 5 分間遠心分離した。上清を新しいマイクロチューブに移し、-80 で保存した。総タンパク質濃度は、BSA 標準曲線を使用した BCA アッセイを使用して決定し、すべてのサンプルの濃度を 1 mg/mL に調整した。100mM DTT を添加した 25 μL 4x LDS サンプルバッファーを 75 μL のサンプルに加えた。サンプルを遠心分離し (8,000 x g、1 分)、95 で 5 分間インキュベートし、その後別の遠心分離ステップ (8,000 x g、1 分) を行った。各サンプル 20 μL をタンパク質分子量マーカーとともに 4~12% ゲルにロードした。MOPS バッファーの存在下でゲルを 80 ボルトで 30 分間、続いて 120 ボルトで 1.5 時間泳動し、続いて iBlot2 Gel Transfer Device を使用して 20 ボルトで 7 分間タンパク質をニトロセルロース膜に転写した。次に、膜を水平に 2 つの部分に切断し、80~50 kDa 及び 50~25 kDa をカバーした。膜のブロッキングは、TSB-T 中の 5% (w/v) スキムミルク中で室温で 1 時間穏やかに振盪することによって実施した。すべての一次抗体は、TBS-T に溶解した 5% (w/v) BSA に 1/1000 で使用し、膜とともに 4 で一晩インキュベートした。抗 IKZF1 (Ikaros ; D6N9Y ; 14859S)、抗 IKZF3 (Aiolo ; D1C1E ; 15103S) 抗体は Cell Signaling Technology から、抗 ZFP91 抗体は Bethy Laboratories から、抗 GSPT1 は Sigma Aldrich (HPA052488) 及び抗 CK1 alpha は AbCam (ab206652) から購入した。1xTBS-T で 5 分間 3 回洗浄した後、5% (w/v) BSA/TBS-T で希釈した HRP 結合二次抗体 (ヤギ抗 Rb IgG、dil. 1/10,000 ; ヤギ抗マウス IgG、dil. 1/5000) を室温で 1 時間添加した。1xTBS-T で 3 回洗浄した後 (各 5 分)、膜を ECL 試薬とともに室温で 1 分間インキュベートした。次に、デフォルト設定の LAS-4000 システムを使用して化学発光シグナルを検出し、Image Studio Lite ソフトウェア (バージョン 5.2) を使用してシグナルを定量化した。CK1 alpha に対する抗体とともに事前にインキュベートした膜部分を、ストリッピング緩衝液とともに 30 分間インキュベートし、続いて TBS-T で 3 回洗浄し (各 5 分間)、5% (w/v) スキムミルクで 1 時間ブロッキングし、GAPDH に対する一次抗体と 4 で一晩インキュベートすることによって抗体を剥離した。その後の洗浄、二次抗体とのインキュベーション、及びシグナル取得を上記のように実施した。

【1889】

定量的プロテオミクス分析 :

ABC1 細胞を DMSO (2 反復) または 100 nM の化合物 10 (2 反復) で 6 時間処理した。タンパク質は PreOmics iST-NHS 溶解バッファー (#P.O.00030) で抽出した。次いで、PreOmics キットを使用して、推奨プロトコルに若干の変更を加えてサンプルを処理した。簡単に言うと、タンパク質は還元、アルキル化され、37 で 2 時間消化した。次いで、ペプチドを TMT 試薬 (1:4 ; ペプチド :

TMT 標識) (Thermo Fisher Scientific) で標識した。クエンチ後、ペプチドを精製し、16個のサンプルを1:1の比率で混合した。混合及び標識されたペプチドを、Agilent X-bridge C18カラム(内径2.1mm、粒子3.5µm、長さ15cm)で高pH逆相HPLC分画に供した。Agilent 1260 Infinity IILCシステムを使用して、90%アセトニトリル中の0%~45%10mMギ酸アンモニウムの60分間の直線勾配により、ペプチド混合物を合計60の画分に分離し、次にそれらを24の画分に統合した。乾燥させた24画分をLC-MS3分析のために0.1%ギ酸で再構成した。標識ペプチドを、EASY-nLC 1200システムのIonopticksのAuroraカラム(内径75µm、粒子1.6µm、長さ25cm)にロードした。緩衝液A(0.1%ギ酸)で平衡化した4%~30%緩衝液B(0.1%ギ酸中80%アセトニトリル)の168分間勾配を流速400nL/分で用いてペプチドを分離した。溶出したTMTペプチドをOrbitrap Eclipse質量分析計(Thermo Fisher Scientific)で分析した。MS1スキャンは、解像度120,000、スキャン範囲400~1400m/z、AGCターゲット 4×10^5 、最大注入時間50msで取得した。次に、AGC 1×10^4 及び最大注入時間50msの四重極(0.7m/zウィンドウ)を使用して、MS2前駆体を分離した。前駆体は、正規化衝突エネルギー(NCE)35%でCIDによってフラグメント化され、イオントラップで分析した。MS2、同期前駆体選択(SSP)に続いて、高エネルギー衝突誘起解離(HCD)を使用してMS3スキャンを収集し、Orbitrapを使用してフラグメントを分析した(NCE55%、AGCターゲット 1×10^5 、最大注入時間120ms、解像度60,000)。タンパク質の同定と定量は、SEQUESTアルゴリズムとUniProtヒトデータベース(2021-01-29、20614タンパク質配列)を備えたProteome Discoverer2.4.0.305を使用して実行した。質量許容差は、前駆体については10ppm、フラグメントについては0.6Daに設定した。最大3つの切断ミスが許容された。メチオニン酸化は動的修飾として設定され、ペプチドN末端/リジン残基上のTMTタグ及びシステインアルキル化(+113.084)は静的修飾として設定された。同定されたペプチドスペクトル一致(PSM)のリストは、TMTレポーターイオンのS/N値が10より低く、プリカーサー干渉レベル値が50%より高いPSMを除外した後、1%の誤検出率(FDR)を尊重するようにフィルタリングされた。続いて、タンパク質の同定はタンパク質特異的なペプチドから推定した。つまり、複数のタンパク質エントリーに一致するペプチドは除外した。タンパク質の相対定量は、社内で開発されたjava(登録商標)ノートブックを使用して実行した。この分析には複数のステップが含まれた:メーカーの指示に従った同位体不純物のレポーターイオン強度の調整、すべてのチャンネルにわたる総レポーターイオン強度を均一化することによるグローバルデータ正規化、タンパク質及びチャンネルごとのレポーターイオン強度の合計、タンパク質存在量のlog2倍変化(L2FC)の計算及び調整されたt統計量を使用した差分存在量のテスト。この場合、結果として得られるp値は、サンプル条件全体で特定のL2FCが偶然に検出される確率を反映する。

【1890】

表4: 関連するジंकフィンガータンパク質の選択性:

表4では、各化合物に、GSPT1と比較したIKZF1、IKZF3、CK1alpha及びZFP91の分解能力を示すコード(A、B、C、D、EまたはF)を割り当てている。コードは、Aは、30µMでは分解が観察されないことを表し、Bは30µMで微量の分解(20%未満)を表し、Cは30µMで弱い分解(50%未満)を表し、Dは30µMでの分解(90%超)を表し、Eは3µMでの分解(90%超)を表し、Fは0.3µMでの分解(90%超)を表す。

10

20

30

40

50

【表 4】

化合物	I K Z F 1	I K Z F 3	C K 1 a l p h a	Z F P 9 1	G S P T 1
1	A	B	B	A	F
3	A	A	B	B	F
6	A	B	A		F
10	A	B	B		D
15	A	B	C		F
42	A	A	B		F
43	A	B	C		F
47	A	A	B	B	F
48	A	B	B		F
49	A	A	B	B	F

10

20

【1891】

図1Aは、化合物10が、0.3 μMの濃度で処理された細胞において完全なGSP T 1分解を誘導したことを示す。対照的に、既知の基質であるI K Z F 1、I K Z F 3、S A L L 4、C K 1 a l p h aは、試験した最高濃度30 μMでは分解されなかった。さらに、化合物10で処理したがん細胞株の質量分析ベースのプロテオミクス分析により、G S P T 1が統計的に最も有意に下方制御されたタンパク質であることが実証された(図1B)。

30

【1892】

実施例6：NSCLC細胞株における代表的な生存率アッセイ及びGSP T 1分解

化合物10の抗増殖活性を、化合物で72時間処理した後、代表的なN - M y c h i g h及びN - M y c l o w細胞株(それぞれNCI - H 1 1 5 5、A B C - 1及びE B C - 1、NCI - H 2 0 2 3)で試験した。提供者(ATCC、DSMZ)の推奨に従って細胞を継代培養し、37℃、5%CO₂でインキュベートした。すべての細胞は認証され、Short Tandem Repeat (STR)プロファイリングによって確認された。簡単に説明すると、96ウェルの不透明壁透明底プレート(Corning、カタログ番号3903、Lot番号16419061;総量100 μL)においてアッセイ期間中に対数増殖できる適切な密度で播種し、一晚インキュベートした。続いて、化合物10及びDMSO対照を、HPD300及び30 μM~0.1 nMの範囲の濃度の9データポイント滴定曲線を使用してプレートに分注した。希釈液は、10 mM DMSOストックを使用してアッセイ前に新たに調製した。最終DMSO濃度は0.5%であった。プレートを5%CO₂、37℃で3日間インキュベートした。細胞生存率は、製造業者が推奨するCell Titer - Gloアッセイキットを使用して評価し(Promega、カタログ番号G7558、Lot.番号0000385738)、測定はEnSpireマルチモードプレートリーダー(Perkin Elmer)で実施した。EC50値は

40

50

、Prism 8 (Graph Pad)、非対称 (5 パラメーター) 方程式及び最小二乗法を使用して決定した。NCI-H1155 及び ABC-1 細胞株における GSPT1 レベルを、化合物 10 で 6 時間処理した後の濃度測定分析及びウェスタンブロットング分析によって評価した。簡単に説明すると、細胞を PBS ですすぎ、プロテアーゼ及びリン酸塩阻害剤 (Sigma P8340、Sigma 5726、及び Sigma 0044) を添加した 50 μ L RIPA 溶解バッファー (Pierce 8990) を使用して溶解した。一次抗体 (ヒト GSPT1、Sigma HPA052488) をブロッキングバッファー (dil. 1/5000) で希釈し、膜とともに 4 で一晩インキュベートした。1 \times TBS-T で 2 回すすぎ、1 \times TBS-T で 2 回洗浄した後 (室温で振盪しながら各 10 分間)、HRP 結合二次抗体 (Invitrogen、A16110、dil. 1/5000) 及び DyLight 680 結合 GAPDH 抗体 (Invitrogen、MA5-15738-D680、dil. 1/2500) をブロッキングバッファーで希釈し、膜に添加し、光から保護して室温で少なくとも 45 分間振盪しながらインキュベートした。次に、膜を 2 枚のきれいなプラスチックシートの間に移し、Chemidoc MP イメージングシステム (BioRad 17001402) を使用して、化学発光 (GSPT1)、DyLight 680 蛍光 (GAPDH)、及び比色 (分子量標準) シグナルを検出した。化学発光及び比色シグナルについては、「最適自動露光」設定 (3 \times 3 ピニング) を採用し、蛍光は最良の GAPDH シグナルが得られ、露光過剰を回避するよう 1 ~ 4 秒の露光時間を使用して検出した。画像解析には、「Image Lab」ソフトウェア (BioRad バージョン 6.0.1) を使用した。自動レーンとバンドの検出が失敗した場合、レーンとバンドは手動で示された。デフォルトの背景補正設定を使用した。相対的な GSPT1 タンパク質レベルは、ビヒクル (DMSO) 処理対照サンプル中の GSPT1 レベルを 100% に設定して計算し、GAPDH シングルラスに対して正規化した。用量反応データを視覚化し、4 パラメーター非線形回帰曲線フィッティングアルゴリズム (Graphpad Prism バージョン 8.3.0) を使用して DC50 (GSPT1 総レベルの 50% 低下に相当する値) を計算した。

【1893】

化合物 10 による GSPT1 の完全な分解は、それぞれ 3 nM 及び 22 nM の DC50 を有する高 N-Myc NCI-H1155 及び ABC-1 細胞における 6 時間の処理後に観察された。化合物 10 の感受性は、NSCLC 細胞株における N-Myc の発現と関連していた (図 2A)。分解は濃度依存的に発生した (図 2B)。

【1894】

実施例 7 : 代表的なインビボ有効性研究 - MDA-MB-213 モデルにおける腫瘍増殖阻害

MDA-MB-231 細胞 (ヒト乳がん) を、20% 熱不活化 FBS を補充した DMEM 培地中、37、空气中 5% CO₂ 雰囲気下でインビトロで維持した。マトリゲルを含む 0.2 mL の PBS (50:50) に再懸濁した細胞 (1000 万個) を雌の BALB/c ノードマウスに接種し、150 mm³ の大きさまで増殖させた。マウスにビヒクルまたは本開示の代表的な化合物を毎日腹腔内投与した (1 キログラム当たり 0.3、1 及び 3 mg、経口)。化合物製剤は、5% DMSO / 95% (精製水中 30% HP-CD) 中で毎日新たに調製した。マウスに 21 日間投与し、腫瘍体積を 3 日ごとに測定した。最も高い腫瘍増殖は、ビヒクルのみを投与されたマウスで観察された。腫瘍増殖は、本開示の代表的な化合物の投与量を増加させることによって減少した。1 mg/kg 以下の本開示の代表的な化合物を投与した場合、腫瘍増殖または腫瘍サイズの縮小は観察されなかった。

【1895】

実施例 8 : N-Myc 高 NSCLC 細胞株及び SCLC 細胞株におけるインビボ有効性研究

NCI-H1155 異種移植研究では、細胞 (ヒト非小細胞肺癌、ATCC CRL-5818) を、プロバイダーの推奨に従って補充された ATCC 配合 DMEM : F12 培

地で懸濁培養としてインビトロで維持し、37℃、空气中5%CO₂雰囲気下で保存した。マトリゲルを含む0.2mLのPBS(50:50)に細胞(50万個)を再懸濁し、6~8週齢、雌のBALB/cヌードマウスに接種し、150mm³の大きさまで増殖させた。マウスにビヒクルまたは化合物10を1キログラムあたり1mgまたは3mgを毎日(それぞれ黒四角と黒三角)または1キログラムあたり6mgを5日間連続経口投与し、その後9日間の治療休暇を設けた(5オン-9オフ)(黒逆三角形)。化合物製剤は、5%vDMSO/95%(水中30%w/vHP-β-CD)中で毎日新たに調製した。ゲムシタピンを1キログラムあたり40mg、IP、Q4D×5で投与し、陽性対照として使用した(黒菱形)。この研究では、マウスに21日間投与し、腫瘍体積を3日ごとに測定した。化合物10の結果を図3Aに示す(x軸:日数; y軸:腫瘍体積(mm³))、ヒト細胞株NCI-H1155を用いたN-Myc駆動マウス異種移植モデルにおける化合物10の経口投与は、(体重減少は観察されずに)腫瘍増殖阻害を引き起こしたことを示す。1日1回1mg/kgの用量で、腫瘍増殖は2週間抑制された。3mg/kgを1日1回投与するか、6mg/kgを5日間投与して9日間休薬すると、腫瘍サイズは減少し、8日目までに検出できなくなり、21日目の研究終了までその状態を維持した。

10

【1896】

腫瘍内のGSPT1レベルは、3回目の投与から6時間後にウェスタンブロッティングによって測定された。GAPDHをローディング対照として使用し、前述のようにウェスタンブロッティングを実行した。ビヒクル対照で処置したマウスと比較して、3つの用量レベルすべてで化合物10で処置したマウスの腫瘍において、GSPT1の完全な分解が観察された(図3B)。

20

【1897】

NCI-H1770研究では、細胞(ヒト非小細胞肺癌、ATCC CRL-5893、ロット番号5188933)を、10%FBSを補充したATCC配合RPMI-1640培地で懸濁培養としてインビトロで維持し、37℃、空气中5%CO₂雰囲気下で培養した。マトリゲルを含む0.2mLのPBS(50:50)に細胞(1000万個)を再懸濁し、6~8週齢、雌のBALB/cヌードマウスに接種し、150mm³の大きさまで増殖させた。マウスにビヒクル(白丸)または化合物10を1キログラムあたり3mgを毎日または1キログラムあたり6mgを5日間連続経口投与し、その後9日間の治療休暇を設けた(5オン-9オフ)(それぞれ黒三角形と黒逆三角形)。化合物製剤は、5%vDMSO/95%(水中30%w/vHP-β-CD)中で毎日新たに調製した。1キログラムあたり6mg、IP、QW×3で投与されたシスプラチンを、このモデルの陽性として使用した(黒菱形)。マウスに21日間投与し、腫瘍体積を3日ごとに測定した。化合物10について図3Cに示すように、NCI-H1155についても同様の結果が観察された(x軸:日数、y軸:腫瘍体積(mm³))。

30

【1898】

NCI-H526研究では、細胞(ヒト小細胞肺癌、ATCC CRL-5811)を、10%FBSを補充したATCC配合RPMI-1640培地で懸濁培養としてインビトロで維持し、37℃、空气中5%CO₂雰囲気下で培養した。マトリゲルを含む0.2mLのPBS(50:50)に細胞(250万個)を再懸濁し、6~8週齢、雌のBALB/cヌードマウスに接種し、150mm³の大きさまで増殖させた。マウスにビヒクル(白丸)または化合物10を1キログラムあたり3mgを毎日または1キログラムあたり6mgを5日間連続経口投与し、その後9日間の治療休暇を設けた(5オン-9オフ)(それぞれ黒三角形と黒逆三角形)。化合物製剤は、5%vDMSO/95%(水中30%w/vHP-β-CD)中で毎日新たに調製した。1キログラムあたり6mg、IP、QW×3で投与されたシスプラチンを、このモデルの陽性として使用した(黒菱形)。マウスに21日間投与し、腫瘍体積を3日ごとに測定した。化合物10について図3Dに示すように、NCI-H1155についても同様の結果が観察された(x軸:日数、y軸:腫瘍体積(mm³))。

40

【1899】

50

実施例 9：化合物の CRBN への HTRF 結合及び GSPT1 分解に対する活性。

化合物の活性は、蛍光プローブとして、1 - [5 - ({ 2 - [2 - (2 - { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] オキシ } アセトアミド) エトキシ] エチル } カルバモイル) ペンチル] - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [(1 E , 3 E) - 5 - [(2 E) - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 5 - スルホ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イリデン] ペンタ - 1 , 3 - ジエン - 1 - イル] - 3 H - インドール - 1 - イウム - 5 - スルホナートを使用した均一時間分解蛍光 (HTRF) アッセイでモニタリングした。生化学アッセイは、Greiner 白色 384 ウェル HiBase プレート (カタログ番号 784075 - 25) を使用し、総容量 10 μ L で実施した。CRBN - DDB1 (2.5 nM)、Ant i - His Terbi um Cryptate Gold (1 X、Perkin Elmer カタログ番号：61HI2TLB)、及び Cy5 - Thalidomide (100 nM、Tenova カタログ：T52461) のワンポット検出溶液を 20 mM HEP ES、20 mM NaCl、0.2 mM TCEP、0.2 mM EDTA で調製、0.005 % Tween 20 を各アッセイプレートに分注した。化合物は乾燥した周囲温度で 10 mM で保存した。10 ポイントの 1 : 3 希釈シリーズを、Echo 互換 LDV プレートで 10 mM ストック濃度から調製した。Echo 650 (Labcyte inc . USA) を使用して、10 nL の各化合物希釈シリーズをアッセイウェルに分注した。10 mM レナリドマイド 10 nL をアッセイ用に活性対照ウェルに移し、DMSO 10 nL を中性対照ウェルに移した。次いで、化合物を移した後、アッセイを周囲温度で 30 分間インキュベートした。プレート測定は、HTRF Red フィルター (Ex . 337 nm、em1 : 620 nm、em2 : 665 nm) を使用して Pherastar FSX (BMG Labtech、Germany) で行われた (フラッシュ：50、積分時間：60 ~ 400 μ s、Z - 高さ：10 mm、比率乗数：10,000)。その後、HTRF シグナルをニュートラル対照とアクティブ対照に対して正規化した。分析及び IC50 値は、KNIME アナリティクス (KNIME Zurich) 変換及び Collaborative Drug Discovery (Collaborative Drug Discovery USA) 内でのフィッティングを使用して導出した。Ki は、Cheng - Prustoff 変換を使用して IC50 値の幾何平均から導出した。

【 1900 】

実施例 10：免疫蛍光アッセイによる化合物の活性。

免疫蛍光アッセイで代表的な化合物の GSPT1 を分解する活性について試験した。CAL - 51 細胞を DSMZ (カタログ番号 ACC302) から購入し、90 % ダルベッコ MEM (4.5 g / L グルコース、Gibco 11965) + 10 % 熱不活化 FBS (BioConcept、2 - 01F136I) で継代培養し、37、5 % CO₂ でインキュベートした。アッセイでは、イメージングマイクロタイタープレート Cell Carrier 96 Ultra (Perkin Elmer 6055302) を、PBS (100 μ L、Gibco 14190) 中のフィブロネクチン (Sigma F085、0.2 μ g / ml で 30 μ L) で室温で 45 分間プレコーティングし、PBS ですすぎ、CAL - 51 細胞 (30K 細胞 / ウェル) をプレーティングし、一晚接着させた。細胞は、典型的には 30 μ M ~ 0.1 nM の範囲の段階希釈を使用して 6 時間、化合物で処理した。化合物は 10 mM DMSO ストックで保存した。この段階では、ビヒクル (DMSO)、陽性対照 (CC - 885、10 μ M)、及びレスキュー対照 (陽性対照 + 0.2 μ M ボルテゾミブ) も含まれた。続いて細胞を PBS ですすぎ、10 % ホルマリン溶液 (50 μ L、Sigma HT5011) 中で 20 分間室温で固定した。連続 3 回の PBS 洗浄 (100 μ L) 後、細胞を PBS 中の 0.1 % トリトン X - 100 (Sigma 93443、50 μ L) 中で 15 分間室温で透過処理した。さらに 3 回 PBS で洗浄した後、信号対雑音比の低減のために 50 μ L のブロッキングバッファー (1 % BSA、Sigma A4503、PBS 中) を 45 分間添加した。一次抗体 (ヒト GSPT1、Sigma HPA052488) をブロッキングバッファー (dil . 1 / 300、35 μ

1 / ウェル) で希釈し、細胞とともに 4 で一晩インキュベートした。3 回の P B S 洗淨後、A l e x a - f l u o r 4 8 8 結合二次抗体 (I n v i t r o g e n 、 A 3 2 7 3 1 、 d i l . 1 / 1 0 0 0) 、 A l e x a - f l u o r 6 4 7 - P h a l l o i d i n (I n v i t r o g e n 、 A 2 2 2 8 7 、 d i l . 1 / 2 0 0) 及び D A P I (T h e r m o 、 # 6 2 2 4 8 、 d i l . 1 / 1 0 0 0) をブロッキングバッファーで希釈し、サンプルとともに室温で 2 時間インキュベートした。最後に 3 回 P B S で洗淨した後、サンプルを測定まで暗所で 1 0 0 μ L P B S に保存した。画像取得は、O p e r e t t a H i g h - C o n t e n t I m a g e r (P e r k i n - E l m e r) で実行した。A l e x a - F 5 l u o r 4 8 8 (G S P T 1) 、 A l e x a - F l u o r 6 4 7 (A c t i n) 、 及び D A P I (N u c l e u s) の蛍光強度を測定した。G S P T 1 D C 5 0 値を決定するために、P e r k i n E l m e r 画像解析ソフトウェア H a r m o n y - A c a p e l l a (登録商標) に実装されたカスタムアルゴリズムを開発した。ユーザー定義の調整パラメーターの設定後、すべての画像フィールドに対して人間の介入なしで分析を同一に実行した。標準的な核検出モジュールを使用して、核の D A P I 染色を使用して細胞の位置を決定した。セグメンテーションアーティファクトは、面積、真円度、及び強度のしきい値ベースのフィルターによって除去した。細胞の輪郭は、各核から開始して、正規化され平滑化された D A P I とアクチンチャンネルの合計から同様に決定した。細胞あたりの平均強度を得るために、各細胞の A l e x a - F l u o r 4 8 8 (G S P T 1) シグナル強度を最終的に測定した。G S P T 1 分解 (D C 5 0) は、対照に対する正規化及び C D D ボールトデータベースへのデータインポート後に、非線形回帰を使用して計算した。

【 1 9 0 1 】

表 5 では、各化合物に、実施例 9 による H T R F I C 5 0 値によってセレブロン結合の能力を示すクラス (H T R F クラス) (A 、 B 、 C または D) を割り当てている。コードは、A は 1 0 0 n M 以下の I C 5 0 値を表し、B は 1 0 0 n M 超かつ 1 0 0 0 n M 以下の I C 5 0 値を表し、C は 1 0 0 0 n M 超の I C 5 0 値を表す。I F では、各化合物に、G S P T 1 分解能力を示すコード (A 、 B 、 または C) を割り当てている。コードは、A は 3 0 n M 以下の D C 5 0 値を表し、B は 3 0 n M 超かつ 3 0 0 n M 以下の D C 5 0 値を表し、C は 3 0 0 n M 超の D C 5 0 値を表す。I F データは実施例 1 0 に従って取得した。

【 1 9 0 2 】

表 5 : 化合物の C R B N への H T R F 結合及び G S P T 1 分解に対する活性。

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

化合物	HTRFクラス	IFクラス
158	A	C
159	B	B
160	B	C
161	B	C
162	B	C
163	B	C
164	B	C
165	B	A
166	A	C
167	A	C
168	B	C
169	B	B
170	B	B
171	B	C
172	B	C
173	B	C
174	A	A
175	C	A
176	A	A
177	B	B
178	B	C
179	B	A
180	B	B
181	B	B
182	B	C
183	B	B
184	B	C
185	B	C
186	B	A
187	A	C
188	B	A
189	A	B
190	B	C
191	B	B
192	A	B
193	B	C
194	B	C

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

195	B	C
196	A	C
197	A	B
198	B	C
199	B	C
200	B	B
201	B	B
202	B	C
203	B	C
204	B	B
205	B	B
206	B	B
207	A	B
208	B	C
209	B	C
210	A	C
211	A	B
212	A	A
213	A	C
214	A	B
215	B	C
216	B	A
217	B	A
218	A	C
219	A	C
220	B	A
221	A	B
222	B	B
223	A	C
224	B	B
225	A	C
226	B	B
227	B	C
228	A	A

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

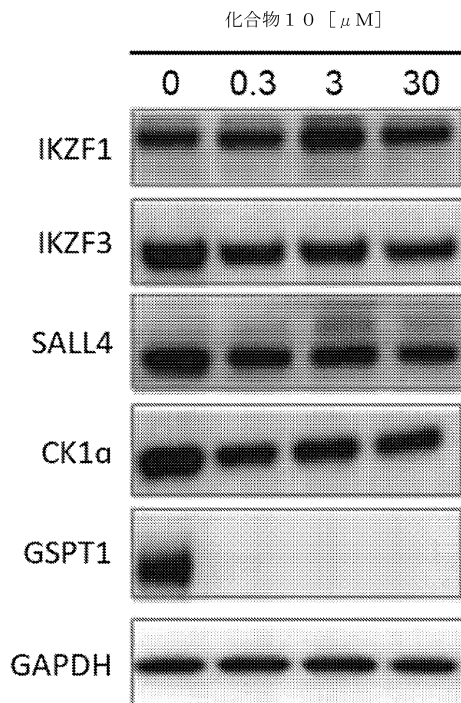
2 2 9	A	B
2 3 0	A	A
2 3 1	A	A
2 3 2	A	B
2 3 3	B	B
2 3 4	A	C
2 3 5	B	B
2 3 6	A	A
2 3 7	A	B
2 3 8	B	C
2 3 9	B	A
2 4 0	B	B

10

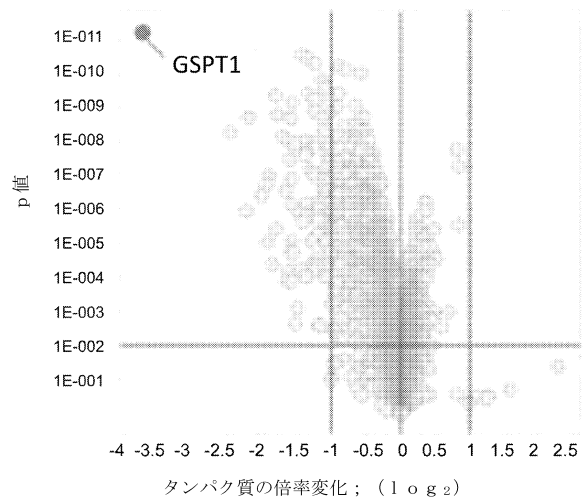
20

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】

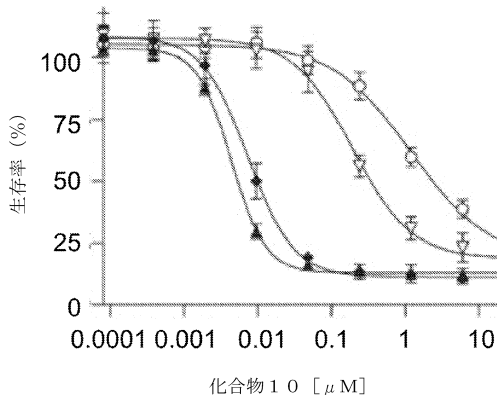


30

40

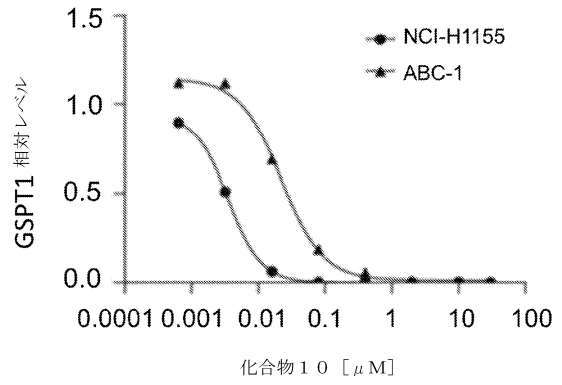
50

【 図 2 A 】



▲ NCI-H1155 | N-Myc 高
 ◆ ABC-1 | N-Myc 高
 ▼ EBC-1 | N-Myc 低
 ○ NCI-H2023 | N-Myc 低

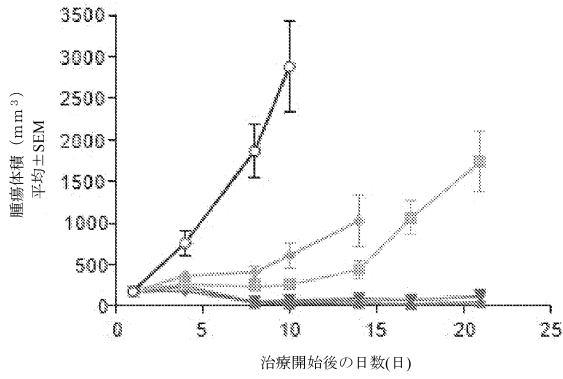
【 図 2 B 】



10

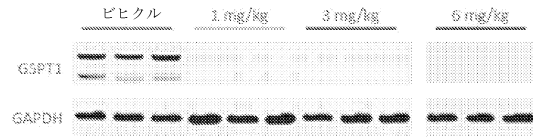
20

【 図 3 A 】



○ ビヒクル、PO、QD
 ■ 化合物10、1mg/kg PO、QD
 ▲ 化合物10、3mg/kg PO、QD
 ▼ 化合物10、6mg/kg PO、5オン-9オフ
 ◆ ゲムシタビン、40mg/kg IP、Q4Dx5

【 図 3 B 】

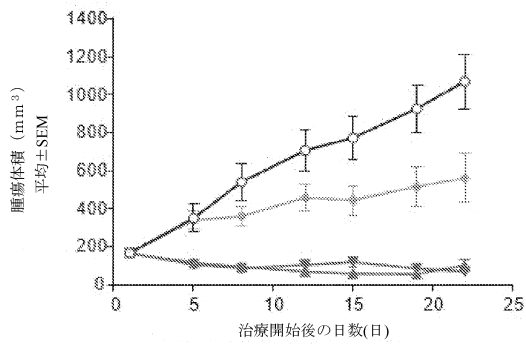


30

40

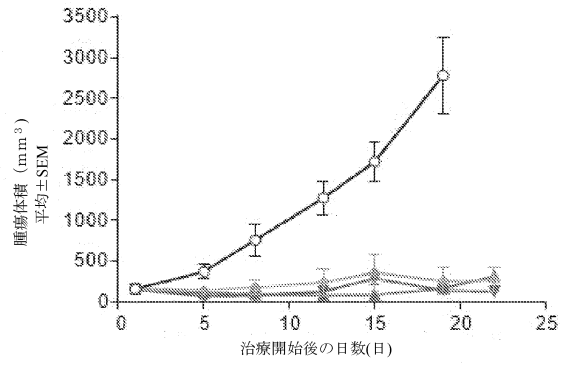
50

【 図 3 C 】



- ビヒクル、PO、QD
- ▲ 化合物10、3mg/kg PO、QD
- ▼ 化合物10、6mg/kg PO、5オン-9オフ
- ◆ シスプラチン、6mg/kg IP、QWx3

【 図 3 D 】



- ビヒクル、PO、QD
- ▲ 化合物10、3mg/kg PO、QD
- ▼ 化合物10、6mg/kg PO、5オン-9オフ
- ◆ シスプラチン、6mg/kg IP、QWx3

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/050699

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D401/04	C07D401/14
	A61P35/00	A61K31/4439
	C07D405/14	C07D413/14
		C07D417/14
ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2021/069705 A1 (MONTE ROSA THERAPEUTICS [CH]) 15 April 2021 (2021-04-15) claims; examples -----	1-41
A	WO 2010/053732 A1 (CELGENE CORP [US]; MULLER GEORGE W [US]; RUCHELMAN ALEXANDER L [US]) 14 May 2010 (2010-05-14) claims; examples ----- -/--	1-41
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 March 2022		Date of mailing of the international search report 04/04/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Österle, Carmen

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/050699

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>POWELL CHELSEA E. ET AL: "Selective Degradation of GSPT1 by Cereblon Modulators Identified via a Focused Combinatorial Library", ACS CHEMICAL BIOLOGY, vol. 15, no. 10, 16 October 2020 (2020-10-16), pages 2722-2730, XP055903250, ISSN: 1554-8929, DOI: 10.1021/acscchembio.0c00520 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acscchembio.0c00520> the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-41

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/050699

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021069705	A1 15-04-2021	NONE	

WO 2010053732	A1 14-05-2010	AR 074001 A1	15-12-2010
		AR 106942 A2	07-03-2018
		AR 106943 A2	07-03-2018
		AR 106944 A2	07-03-2018
		AR 106945 A2	07-03-2018
		AR 106963 A2	07-03-2018
		AU 2009311477 A1	14-05-2010
		BR PI0919942 A2	23-12-2014
		CA 2741299 A1	14-05-2010
		CA 2957226 A1	14-05-2010
		CL 2011000957 A1	16-09-2011
		CN 102264720 A	30-11-2011
		CN 104744434 A	01-07-2015
		CO 6361916 A2	20-01-2012
		DK 2358697 T3	25-01-2016
		EP 2358697 A1	24-08-2011
		EP 2985281 A2	17-02-2016
		EP 3354646 A1	01-08-2018
		ES 2559388 T3	11-02-2016
		ES 2662407 T3	06-04-2018
		HK 1154859 A1	04-05-2012
		HR P20151366 T1	15-01-2016
		HU E026105 T2	30-05-2016
		IL 212435 A	30-06-2015
		IL 228597 A	31-01-2017
		IL 234162 A	30-06-2016
		IL 234163 A	30-06-2016
		IL 234164 A	31-07-2016
		IL 234165 A	31-08-2017
		IL 234166 A	30-04-2018
		IL 234167 A	28-09-2017
		IL 234168 A	31-07-2016
		JP 5603876 B2	08-10-2014
		JP 5998179 B2	28-09-2016
		JP 6034924 B2	30-11-2016
		JP 2012507541 A	29-03-2012
		JP 2014224119 A	04-12-2014
		JP 2015227343 A	17-12-2015
		KR 20110089162 A	04-08-2011
		KR 20170007531 A	18-01-2017
		KR 20180000750 A	03-01-2018
		MX 361467 B	06-12-2018
		NI 201100082 A	26-10-2011
		NZ 592425 A	26-04-2013
		PE 20110547 A1	04-08-2011
		PE 20140963 A1	06-08-2014
		PL 2358697 T3	29-04-2016
		PT 2358697 E	03-02-2016
		RU 2011121567 A	10-12-2012
		SG 195613 A1	30-12-2013
		SG 10201703508Q A	29-06-2017
		SI 2358697 T1	29-02-2016
		SM T201600025 B	25-02-2016
		TW 201022227 A	16-06-2010
		UA 107783 C2	25-02-2015
		US 2010204227 A1	12-08-2010

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/050699

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2012122865 A1	17-05-2012
		US 2012252843 A1	04-10-2012
		US 2013045976 A1	21-02-2013
		US 2016115161 A1	28-04-2016
		US 2017088538 A1	30-03-2017
		WO 2010053732 A1	14-05-2010
		ZA 201102941 B	25-07-2012
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 491/052 (2006.01)	C 0 7 D 491/052	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/506(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/497(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 498/08 (2006.01)	C 0 7 D 498/08	
A 6 1 K 31/5383(2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

(32)優先日 令和3年6月4日(2021.6.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関
スイス(CH)

(31)優先権主張番号 63/281,049

(32)優先日 令和3年11月18日(2021.11.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,T
J,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,
NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD
,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,D
J,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,
KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,
NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T
T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
弁護士 山本 健策

(72)発明者 ファッシング, ベルンハルト
スイス国 4 0 5 7 バーゼル, クリベックシュトラッセ 1 9 1, モンテ ローザ セラピューテ
イクス アーゲー 気付

(72)発明者 リックマン, トマ
スイス国 4 0 5 7 バーゼル, クリベックシュトラッセ 1 9 1, モンテ ローザ セラピューテ
イクス アーゲー 気付

(72)発明者 フロール, アレクサンダー
スイス国 4 0 5 7 バーゼル, クリベックシュトラッセ 1 9 1, モンテ ローザ セラピューテ
イクス アーゲー 気付

(72)発明者 リツェン, アンドレアス
スイス国 4 0 5 7 バーゼル, クリベックシュトラッセ 1 9 1, モンテ ローザ セラピューテ
イクス アーゲー 気付

(72)発明者 ハービー, フレイヤ
スイス国 4 0 5 7 バーゼル, クリベックシュトラッセ 1 9 1, モンテ ローザ セラピューテ
イクス アーゲー 気付

(72)発明者 マカリスト, ローラ
スイス国 4 0 5 7 バーゼル, クリベックシュトラッセ 1 9 1, モンテ ローザ セラピューテ

イクス アーゲー 気付

F ターム (参考) 4C050 AA01 AA03 BB04 BB07 CC16 CC18 EE01 FF01 GG01 GG04
HH04

4C063 AA01 AA03 AA05 BB02 BB07 CC11 CC12 CC17 CC28 CC29
CC34 CC54 CC61 CC72 CC76 CC79 CC81 CC82 DD02 DD03 DD07
DD10 EE01

4C072 AA03 BB02 CC01 CC11 DD10 EE07 FF16 GG01 HH02 HH07
JJ03 UU01

4C084 AA19 NA05 ZC412

4C086 AA01 AA02 AA03 BC22 BC27 BC42 BC48 BC73 BC79 CB22
GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA02 MA04 MA52 NA14
ZA01 ZA59 ZA81 ZB26 ZC03 ZC41