

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7094989号

(P7094989)

(45)発行日 令和4年7月4日(2022.7.4)

(24)登録日 令和4年6月24日(2022.6.24)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 207/273 (2006.01)

C 0 7 D 207/273

C S P

A 6 1 K 31/4015(2006.01)

A 6 1 K 31/4015

A 6 1 K 31/4025(2006.01)

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/416(2006.01)

A 6 1 K 31/416

A 6 1 K 31/422(2006.01)

A 6 1 K 31/422

請求項の数 14 (全80頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-568050(P2019-568050)

(86)(22)出願日 平成30年6月8日(2018.6.8)

(65)公表番号 特表2020-523330(P2020-523330
A)

(43)公表日 令和2年8月6日(2020.8.6)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/036635

(87)国際公開番号 WO2018/227067

(87)国際公開日 平成30年12月13日(2018.12.13)

審査請求日 令和3年6月3日(2021.6.3)

(31)優先権主張番号 62/517,259

(32)優先日 平成29年6月9日(2017.6.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 391015708

ブリistol - マイヤーズ スクイブ カン
パニーBRISTOL - MYERS SQUI
BB COMPANYアメリカ合衆国08543ニュージャ
ージー州 プリンストン、ルート206ア
ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

最終頁に続く

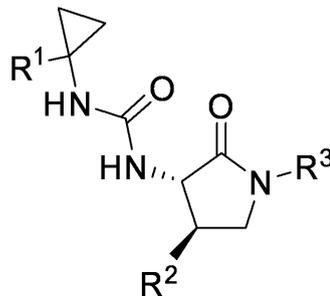
(54)【発明の名称】 シクロプロピルウレアホルミルペプチド2受容体およびホルミルペプチド1受容体アゴニ
スト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



I

[式中、

R¹は、フェニル、ビフェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサリル、クロメニ
ル、ナフタレニル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イ
ソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、(フェニル)チアゾリル、トリ

アゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、キノリニル、イソキノリニルまたはナフチリジニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ベンジル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェニルシクロヘキシルオキシ、(トリフルオロアルコキシ)アルコキシ、テトラヒドロナフチルアルコキシ、ピシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イルアルコキシ、ナフチルアルコキシ、フェニルアルコキシ、ピフェニルアルコキシ、(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メトキシ、(シクロアルキル)アルコキシ、((フェニル)アルコキシ)アルコキシおよびフェノキシから選択された0~3つの置換基で置換されており；

10

R²は、フェニル、ピリジニルまたはジヒドロベンゾフラニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、デューテロアルコキシおよびハロアルコキシから選択された0~3つの置換基で置換されており；および

R³は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シアノアルキル、アリールアルキルまたはメチルヘテロアリールアルキルである]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

R¹が、フェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、クロメニル、ナフタレニル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、(フェニル)チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、キノリニル、イソキノリニルまたはナフチリジニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシおよび((フェニル)アルコキシ)アルコキシから選択された0~3つの置換基で置換されており；

20

R²が、フェニル、ピリジニルまたはジヒドロベンゾフラニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された1~3つの置換基で置換されており；および

30

R³が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、アリールアルキルまたはメチルヘテロアリールアルキルである、請求項1の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

R¹が、フェニル、ベンゾジオキサソリル、クロメニル、ナフタレニル、オキサゾリル、チアゾリル、(フェニル)チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ピロロピリジニル、キノリニル、イソキノリニルまたはナフチリジニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された0~3つの置換基で置換されており；

40

R²が、フェニル、ピリジニルまたはジヒドロベンゾフラニルであり、かつハロおよびアルコキシから選択された1~3つの置換基で置換されており；および

R³が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、アリールアルキルまたはメチルヘテロアリールアルキルである、請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項4】

R¹が、フェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、クロメニル、ナフタレニル、オキサゾリル、チアゾリル、(フェニル)チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、

50

ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロロピリジニル、キノリニル、イソキノリニルまたはナフチリジニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された0～3つの置換基で置換されており；

R²が、フェニルまたはジヒドロベンゾフラニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された1～3つの置換基で置換されており；および

R³が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、アリールアルキルまたはメチルヘテロアリールアルキルである、

請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

10

【請求項5】

R¹が、フェニル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、(フェニル)チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された0～3つの置換基で置換されている、

請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項6】

R¹が、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、クロメニル、ナフタレニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、キノリニル、イソキノリニルまたはナフチリジニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された0～3つの置換基で置換されている、

請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

20

【請求項7】

R¹が、フェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、クロメニル、ナフタレニル、オキサゾリル、チアゾリル、(フェニル)チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロロピリジニル、キノリニル、イソキノリニルまたはナフチリジニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された0～3つの置換基で置換されている、請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

30

【請求項8】

R²が、フェニルまたはジヒドロベンゾフラニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された1～3つの置換基で置換されている、請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項9】

R³が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、アリールアルキルまたはメチルヘテロアリールアルキルである、請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

40

【請求項10】

R³が、水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルである、請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項11】

請求項1～10いずれか一項記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む、組成物。

【請求項12】

請求項1～10いずれか一項記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、心臓疾患を治療するための医薬組成物。

50

【請求項 1 3】

心臓疾患が、狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、心不全、急性冠動脈疾患、急性心不全、慢性心不全および心臓医原性損傷からなる群から選択される、請求項 1 2 記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

治療が、心筋梗塞後である、請求項 1 2 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互関係)

本出願は、米国仮特許出願番号第62/517,259号(2017年6月9日出願)の利益を主張し、その全てが参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

本発明は、ホルミルペプチド2(FPR2)受容体アゴニストおよび/またはホルミルペプチド1(FPR1)受容体アゴニストである新規化合物、それらを含む組成物およびそれらを使用する方法、例えばアテローム性動脈硬化症、心不全、慢性閉塞性肺疾患(COPD)および関連疾患の治療方法に関する。

【0003】

ホルミルペプチド受容体2(FPR2)は、7回膜貫通ドメイン型のGタンパク質共役受容体の下位群に属するもので、主に哺乳類の貪食性白血球で発現され、宿主防御および炎症において重要であることが知られている。FPR2は、FPR1およびFPR3との有意な配列相同性を共有している。つまり、これらの受容体は、多くの構造的に異なるアゴニスト群、例えば、化学誘引物質として作用して食細胞を活性化するN-ホルミルおよび非ホルミルペプチドに結合する。内因性の抗炎症性ペプチドであるアネキシンA1およびそのN末端フラグメントは、ヒトFPR1およびFPR2にも結合する。新規に発見された小分子の消炎性(pro-resolution)メディエーター(SPM)に属する抗炎症性エイコサノイドリポキシンA4が、FPR2に対する特異的アゴニストとして同定されたことは重要な事である(Ye RD., et al., *Pharmacol. Rev.*, 2009, 61, 119-61)。

【0004】

内因性FPR2消炎性リガンド(例えば、リポキシンA4およびアネキシンA1)は、その受容体に結合して、細胞質カスケードに関する広範囲の経路、例えばGiカップリング、Ca²⁺ + 動員および -アレスチン動員を開始する。リポキシンA4によるFPR2の活性化は、ペプチド様アゴニスト、例えば、血清アミロイドA(SAA)の効果を改変して、細胞型依存性のリン酸化経路に対して別の効果をもたらす。リポキシンは、自然免疫系および受動免疫系両方の成分、例えば、好中球、マクロファージ、T-およびB細胞を制御する。好中球において、リポキシンは、その動員、細胞毒性および寿命を調節する。マクロファージにおいて、リポキシンは、そのアポトーシスを防止し、エフェロサイトーシスを増強する。大部分の炎症細胞において、リポキシンは、いくつかの炎症促進性サイトカイン、例えば、IL-6、IL-1 およびIL-8の発現も下方調節し、加えて抗炎症サイトカインIL-10の発現を上方調節する(Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N, *J. Inflamm. Res.*, 2015, 8, 181-92)。好中球およびマクロファージに対するリポキシンの主な効果は、炎症の終結および炎症収束の開始である。後者は、主に、抗線維性創傷治癒の増強および損傷組織のホメオスタシスに参与している(Romano M., et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, 5, 49-63)。

【0005】

慢性炎症は、多くのヒト疾患発症の経路の一部であり、FPR2アゴニストによる消炎経路の刺激は、保護的効果および修復的効果の双方を有し得る。虚血-再灌流(I/R)傷害は、高い罹患率と死亡率に関連した幾つかの疾患、例えば、心筋梗塞および脳卒中に関する一般的な特徴である。虚血-再灌流傷害により生じる心筋細胞死および病理学的リモデリングに関

10

20

30

40

50

連した非生産的創傷治癒により、瘢痕形成、線維症および進行性の心機能の喪失に至る。FPR2の改変は、傷害後の心筋の創傷治癒を増強して、有害な心筋のリモデリングを減少させるために提案されている(Kain V., et al., J. Mol. Cell. Cardiol., 2015, 84, 24-35)。さらに、FPR2消炎性アゴニストは、中枢神経系において、様々な臨床学的I/R症状、例えば、脳卒中(Gavins FN., Trends Pharmacol. Sci., 2010, 31, 266-76)およびI/R誘導性脊髄傷害(Liu ZQ, et al., Int. J. Clin. Exp. Med., 2015, 8, 12826-33)の治療に有用であり得る。

【0006】

I/R誘導性傷害療法を治療するための新規消炎性アゴニストを用いてFPR2を標的とする有益な効果に加えて、これらリガンドの有用性は、その他の疾患にも適用され得る。心血管系において、FPR2受容体およびその消炎性アゴニストの両方が、アテローム形成性プラークの安定化および治癒に関与することが判った(Petri MH., et al., Cardiovasc. Res., 2015, 105, 65-74; and Fredman G., et al., Sci. Trans. Med., 2015, 7(275); 275ra20)。FPR2アゴニストは、慢性の炎症性疾患の前臨床モデルにおいて有用であることも示されている：例えば、感染症疾患、乾癬、皮膚炎、目症、敗血症、疼痛、代謝性疾患/糖尿病性疾患、癌、COPD、喘息およびアレルギー性疾患、嚢胞性線維症、急性肺傷害および線維症、関節リウマチおよび他の関節性疾患、アルツハイマー病、腎臓線維症および臓器移植(Romano M., et al., Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63, Perrett, M., et al., Trends in Pharm. Sci., 2015, 36, 737-755)。

【発明の概要】

【0007】

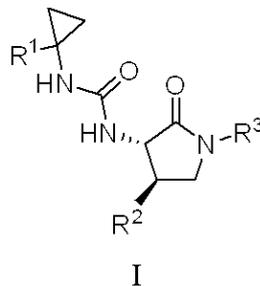
(発明の詳細な説明)

本発明は、ホルミルペプチド2(FPR2)受容体アゴニストおよび/またはホルミルペプチド1(FPR1)受容体アゴニストである式Iの化合物、それらを含む組成物およびそれらの使用方法(例えば、アテローム性動脈硬化症、心不全、慢性閉塞性肺疾患(COPD)および関連疾患の治療におけるそれらの使用方法)を包含する。

【0008】

本発明の一態様は、式I：

【化1】



[式中：

R¹は、フェニル、ピフェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、クロメニル、ナフタレニル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、(フェニル)チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、キノリニル、イソキノリニルまたはナフチリジニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ベンジル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェニルシクロヘキシルオキシ、(トリフルオロアルコキシ)アルコキシ、テトラヒドロナフチルアルコキシ、ビスシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イルアルコキシ、ナフチルアルコキシ、フェニル

アルコキシ、ピフェニルアルコキシ、(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メトキシ、(シクロアルキル)アルコキシ、((フェニル)アルコキシ)アルコキシおよびフェノキシから選択された0~3つの置換基で置換されており；

R²は、フェニル、ピリジニルまたはジヒドロベンゾフラニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、デューテロおよびハロアルコキシから選択された0~3つの置換基で置換されており；および

R³は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シアノアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

10

【0009】

本発明の別の態様は、R¹が、フェニル、ベンゾジオキサソリル、クロメニル、ナフタレニル、オキサゾリル、チアゾリル、(フェニル)チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ピロロピリジニル、キノリニル、イソキノリニルまたはナフチリジニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された0~3つの置換基で置換されており；

R²が、フェニル、ピリジニルまたはジヒドロベンゾフラニルであり、かつハロおよびアルコキシから選択された1~3つの置換基で置換されており；および

R³が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、式Iの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

20

【0010】

本発明の別の態様は、R¹が、フェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、クロメニル、ナフタレニル、オキサゾリル、チアゾリル、(フェニル)チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾチオフェニル、アザインドリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロロピリジニル、キノリニル、イソキノリニルまたはナフチリジニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された0~3つの置換基で置換されており；

30

R²が、フェニルまたはジヒドロベンゾフラニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された1~3つの置換基で置換されており；および

R³が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、式Iの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【0011】

本発明の別の態様は、R¹が、フェニル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、(フェニル)チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された0~3つの置換基で置換されている、式Iの化合物である。

40

【0012】

本発明の別の態様は、R¹が、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、クロメニル、ナフタレニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、キノリニル、イソキノリニルまたはナフチリジニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された0~3つの置換基で置換されている

50

、式Iの化合物である。

【0013】

本発明の別の態様は、R¹が、フェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサリル、クロメニル、ナフタレニル、オキサゾリル、チアゾリル、(フェニル)チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロロピリジニル、キノリニル、イソキノリニルまたはナフチリジニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された0~3つの置換基で置換されている、式Iの化合物である。

【0014】

本発明の別の態様は、R¹が、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、チエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インドリル、インダゾリル、アザインドリル、ナフチリジニル、2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサリル、ピロリル、フラニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアジニル、オキサジアゾリルまたはチアアジアゾリルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、フェニルおよびSO₂R₃から選択された0~3つの置換基で置換されている、式Iの化合物である。

【0015】

本発明の別の態様は、R¹が、フェニル、4-メチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル、3,5-ジ-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-クロロ-3-メチルフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、2-ナフチル、3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル、6-メトキシ-2-ナフチル、3-メチル-5-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-メチル-5-トリフルオロメトキシフェニル、3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ、2-ピリジル、6-クロロ-2-ピリジル、5-クロロ-2-ピリジル、6-メチル-2-ピリジル、6-メチル-2-ピリジル、4-メチル-2-ピリジル、5-トリフルオロメチル-2-ピリジル、6-フルオロ-2-ピリジル、4,6-ジメチル-2-ピリジニル、6-メチル-2-ピリジル、5-メチル-2-ピリジル、6-クロロ-4-メチル-2-ピリジル、5-クロロ-6-メチル-2-ピリジル、6-クロロ-2-ピリジル、2-クロロ-4-ピリジニル、1,5-ナフチリジン-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、5-メチル-2-オキサゾリル、4-メトキシ-2-ベンゾチアゾリル、2-キノリニル、4,6-ジメチル-2-ピリミジニル、3-イソキノリニル、3-ピリダジニル、6-メトキシ-2-ベンゾチアゾリル、1,7-ナフチリジン-2-イル、6-メチル-2-ピラジニル、1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル、5-ベンゾチオフェニル、2,2-ジフルオロ-2H-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル、2-ベンゾオキサゾリル、6-クロロ-2-キノリニル、2-クロロ-4-ピリジニル、6-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾチアゾリル、1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル、1-メチル-1H-インダゾール-6-イル、5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル、5-フェニル-2-チアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、2-メチル-4-チアゾリル、4-メチル-2-チアゾリル、1-(2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-イル、5-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾオキサゾリル、6-トリフルオロメチル-2-ベンゾオキサゾリル、5-メチル-2-ベンゾオキサゾリルおよびエトキシカルボニルから選択される、式Iの化合物である。

【0016】

本発明の別の態様は、R²が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、インダニル、インダノニル、クロマニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、デューテロ、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された1~3つの置換基で置換されて

10

20

30

40

50

いる、式Iの化合物である。

【0017】

本発明の別の態様は、R²が、フェニルまたはジヒドロベンゾフラニルであり、かつシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された1~3つの置換基で置換されている、式Iの化合物である。

【0018】

本発明の別の態様は、R²が、2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル、3-フルオロ-5-メトキシ-2-ピリジニル、6-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2,6-ジフルオロ-4-(メトキシ-d3)フェニル、2,6-ジフルオロ-4-ジフルオロメトキシフェニル、4-プロモ-2,6-ジフルオロフェニルおよび2,4,6-トリフルオロフェニルから選択される、式Iの化合物である。

10

【0019】

本発明の別の態様は、R³が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、式Iの化合物である。

【0020】

本発明の別の態様は、R³が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルである、式Iの化合物である。

【0021】

本発明の別の態様は、R³が、水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルである、式Iの化合物である。

20

【0022】

本発明の別の態様は、R³が、水素、メチル、プロピル、シクロプロピルメチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、2-ヒドロキシエチル、イソブチル、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチルである、式Iの化合物である。

【0023】

式Iの化合物について、可変置換基、例えば、R¹、R²およびR³の任意の例示範囲は、その他の可変置換基の例示範囲とは独立して選択され得る。そのため、本発明は、異なる態様の組合せを包含する。

30

【0024】

別段の記載が無ければ、これらの用語は、以下の意味を有する。「アルキル」は、1~6個の炭素原子から構成される直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。「アルケニル」は、少なくとも一つの二重結合を含んでおり、2~6個の炭素原子から構成される直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。「アルキニル」は、少なくとも一つの三重結合を含んでおり、2~6個の炭素原子から構成される直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。「シクロアルキル」は、3~7個の炭素原子から構成される単環式環系を意味する。炭化水素部分(例えば、アルコキシ)を有する用語は、炭化水素部分について、直鎖または分枝鎖アイソマーを包含する。「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを包含する。「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」は、モノハロからパーハロの全てのハロゲン化アイソマーを包含する。「アリール」は、6~12個の炭素原子を有する単環式または二環式の芳香族炭化水素基を意味する。二環式環系は、芳香族または非芳香族炭素環式環と縮合したフェニル基から成り得る。アリール基の代表的な例には、下記に限定しないが、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチルおよびテトラヒドロナフチルを包含する。「ヘテロアリール」には、窒素、酸素および硫黄から独立して選択された1~5個のヘテロ原子を含有する5~7員の単環式または8~11員の二環式芳香環系を意味する。結合位置が特定されていない場合、この結合は、当業者には理解される適切な任意の位置で結合され得る。置換基の組み合わせ、および結合パターンは、当業者に理解されるような安定な化合物となるものに限られる。挿入句および複数の挿入句は、当業者に対して結合関係を明確にすることが意図される。例えば、((R)アルキル)などの用語は、置換基Rで更に置換されたアル

40

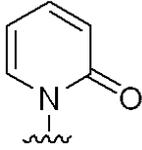
50

キル置換基を意味する。

【0025】

ヘテロアリアルは、N置換ピリジノニル：

【化2】



を包含する。

【0026】

本発明には、化合物の全ての医薬的に許容される塩形態が含まれる。医薬的に許容される塩は、その対イオンが化合物の生理学的活性または毒性にほとんど寄与せず、薬理学的な同等物として機能するものである。これらの塩は、市販の試薬を用いた一般的な有機化学技術に従って製造することができる。いくつかのアニオン塩形態としては、酢酸塩、アシストレート、ベシル酸塩、臭化物塩、塩化物塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコウロン酸塩(glucouronate)、臭化水素塩、塩化水素塩、ヨウ化水素塩、ヨウ化物塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート、およびキシノホエート(xinofate)が挙げられる。幾つものカチオン塩形態としては、アンモニウム塩、アルミニウム塩、ベンザチン塩、ビスマス塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、リチウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、4-フェニルシクロヘキシルアミン塩、ピペラジン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩および亜鉛塩が挙げられる。

【0027】

本発明の幾つもの化合物は、立体異性体形態にて存在する。本発明には、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含めた化合物の全ての立体異性体が含まれる。立体異性体の製造方法および分離方法は、当分野において公知である。本発明は、該化合物の全ての互変異性型を含む。本発明は、アトロプ異性体および回転異性体を含む。

【0028】

本発明は、該化合物中に存在する原子全ての同位体を包含することを意図している。同位体には、同じ原子番号であるが異なる質量数を有する原子が含まれる。一般的な例として、限定するものではないが、水素の同位体には、デュートリウムおよびトリチウムが挙げられる。炭素の同位体には、 ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。同位体標識された本発明の化合物は、一般に、他で用いられる標識されていない試薬の代わりに同位体で標識された適切な試薬を用いて、当業者に公知の従来技術によって、または本明細書に記載の方法と同様の方法によって製造され得る。かかる化合物は、様々な使用可能性、例えば、生物活性を決定する際の標準物および試薬としての使用可能性を有し得る。安定な同位体の場合には、かかる化合物は、生物化学的、薬理学的または薬物動態的特性を好ましく改変するための可能性を有し得る。

【0029】

生物学的方法

N-ホルミルペプチド受容体(FPR)は、炎症中の白血球応答を促進する化学誘引物質の受容体のファミリーである。FPRは、7回の膜貫通Gタンパク質共役受容体のスーパーファミリーに属しており、抑制性Gタンパク質(G_i)と結合する。3つのファミリーメンバー(FPR1、FPR2およびFPR3)がヒトにおいて同定されており、様々な分布を示す骨髄細胞中で優勢に存在しており、また複数の臓器および組織においても報告されている。アゴニスト結合の後に、FPRは、多数の生理学的経路、例えば、細胞内シグナル伝達変換経路、 Ca^{2+} 動員および転写を活性化する。該ファミリーは、炎症誘発および消炎の下流応答の両方を活性化するタンパク質、ポリペプチドおよび脂肪酸代謝物を含めた様々なリガンドの対と相互作用する。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 0 】

FPR2受容体は、多重リガンドに結合して、炎症性および消炎性応答を誘起する。FPR2による炎症性メディエーターの放出は、内因性タンパク質リガンド、例えば、血清アミロイドA(SAA)およびアミロイド (1-42)により促進されるが、一方で炎症収束は、アラキドン酸代謝物、リポキシンA4(LXA4)およびエピ-リポキシン(ATL)およびドコサヘキサエン酸代謝物、リゾルビンD1(RvD1)を含めたリガンドにより誘導される。消炎性の脂肪酸代謝物は、マクロファージによるアポトーシスの好中球の食作用を刺激することにより、FPR2受容体を介した炎症の阻害および抑制を媒介する。アポトーシスによる好中球の排除により、消炎性経路を活性化するサイトカインの放出が誘導される。

【 0 0 3 1 】

FPR1受容体は、元々、例えば、N-ホルミルメチオニン-ロイシル-フェニルアラニン(FMLP)などのペプチドを含有するN-ホルミルメチオニンに対する高親和性受容体として単離された。このタンパク質は、哺乳類の貪食細胞および血液白血球細胞を、病原体の侵入部位または炎症を起こした組織に動員させて、これらの細胞を活性化して、病原体を殺すか、または細胞デブリを除去する。

【 0 0 3 2 】

FPR2およびFPR1環状アデノシン-リン酸塩(cAMP)アッセイ

フォルスコリン(FPR2については5 μ M 最終濃度またはFPR1については10 μ M 最終濃度)およびIBMX(200 μ M 最終濃度)の混合物を、1.7nM ~ 100 μ Mの範囲の終濃度の試験化合物/DMSO(最終1%)を入れた384ウェルのプロキシプレート(Perkin-Elmer)に加えた。ヒトFPR1またはヒトFPR2受容体を過剰発現するチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)を、10%定量FBS、250 μ g/ml ゼオシンおよび300 μ g/ml ヒグロマイシン(Life Technologies)を加えたF-12(Ham ' s)培地中で培養した。反応は、2,000ヒトFPR2細胞/ウェルまたは4,000ヒトFPR1細胞/ウェルを、0.1% BSA(Perkin-Elmer)を含むダルベッコPBS(カルシウムおよびマグネシウムを含む)(Life Technologies)に加えることにより開始した。反応混合物を、室温で30分間インキュベートした。細胞内cAMPのレベルを、製造者指示書に従って、HTRF HiRange cAMPアッセイ試薬キット(Cisbio)を用いて決定した。クリプテート結合抗cAMPおよびd2フルオロフォア標識化cAMPの溶液を、市販の分解緩衝液中で別々に調整した。反応が完了した時点で、細胞を、等容量のd2-cAMP溶液および抗cAMP溶液と共に溶解した。室温で1時間インキュベーション後、時間分解蛍光強度を、400nm励起光と、590nmおよび665nmの二種の蛍光波長でEnvision(Perkin-Elmer)を用いて実測した。校正曲線を、1 μ M ~ 0.1pMの範囲の濃度のcAMP外部標準を用いて、665nm波長から590nm波長の強度のcAMP濃度に対する蛍光強度の割合をプロットすることにより作成した。cAMP生成を阻害する化合物の強度および活性を、次いで化合物濃度に対するcAMPレベルのプロットから4パラメーター・ロジスティックス方程式にフィッティングさせて決定した。

【 0 0 3 3 】

以下に開示した例示した実施例化合物を、上記したFPR2およびFPR1 cAMPアッセイで試験して、これらがFPR2および/またはFPR1アゴニスト活性を有することを見出した。このアッセイの1つにおいて、IC₅₀値が \leq 1 μ M(1000 nM)の範囲を観察した。以下の表1に、FPR2およびFPR1cAMPアッセイにおいて、以下の実施例化合物について実測したEC₅₀値を列挙した。

【 0 0 3 4 】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1.

化合物	hFPR1 cAMP EC50 (μM)	hFPR2 cAMP2 EC50 (μM)
1	0.82	0.0083
2	0.66	0.033
4	1.0	0.11
8	0.066	0.0057
19	2.3	0.049
26	0.32	0.0064
47	0.27	0.0023
48	0.14	0.0097
50	0.20	0.0017
53	0.43	0.012
63	1.5	0.034
67	0.70	0.063
85	1.6	0.012
94	0.026	0.0015
95	0.019	0.0017
96	0.12	0.0020
110	0.15	0.014
115	0.28	0.025
131	1.0	0.004

10

20

30

【0035】

以下の実施例化合物は、上記したhFPR2アッセイにおいて試験され、EC₅₀値が<0.01 μM(10 nM)であるFPR2アゴニスト活性を有することが判った：1、17、21、22、30、32、35、36、37、38、43、44、47、48、54、61、86、94~108および128~132。

【0036】

以下の実施例化合物は、上記したhFPR2アッセイにおいて試験され、EC₅₀値が0.01 μM~0.1 μMであるFPR2アゴニスト活性を有することが判った：2、4、5、6、10、11、13、14、16、18、19、24、25、28、31、34、39、40、41、42、45、46、49、50、51、53、58、59、62、65、66、67、68、72、73、74、76、79、81、82、84、85、87、88、89、90、92、109~123および133~140。

40

【0037】

以下の実施例化合物は、上記したhFPR2アッセイにおいて試験され、EC₅₀値が0.1 μM~1 μMであるFPR2アゴニスト活性を有することが判った：3、7、8、9、12、15、20、23、26、27、29、33、52、55、56、60、63、64、69、70、71、75、78、80、81、91、93、124~127および141~142。

【0038】

医薬組成物および使用方法

本発明の化合物は、様々な症状および疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、心不全、肺疾患(例えば、喘息)、COPD、嚢胞性線維症、神経炎症性疾患(例えば、多発性硬化症)、ア

50

ルツハイマー病、脳卒中および慢性炎症疾患(例えば、炎症性腸疾患、関節リウマチ、乾癬、敗血症および腎臓線維症)を治療するために患者に投与され得る。

【0039】

本発明の別の態様は、治療的に有効な量の式Iの化合物を、医薬担体と組合せて含む医薬組成物である。

【0040】

本発明の別の態様は、少なくとも一つの他の治療薬および医薬担体と組み合わせて、治療的に有効な量の式Iの化合物を含む医薬組成物である。

【0041】

別段の記載が無ければ、以下の用語は記載した意味を有する。用語「患者」は、当業者により決定される通り、治療に適切な対象を意味し、当業者により理解される通り、FPR2および/またはFPR1アゴニストを用いる治療により潜在的に恩恵を受け得るヒトを含めた全ての適切な哺乳類を意味する。一般的ナリスクファクターは、年齢、性別、体重、家族歴、睡眠時無呼吸症、アルコールまたは喫煙、身体不活動性不整脈またはインスリン耐性の症候、例えば、黒色表皮腫、高血圧、脂質異常症または多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。「治療すること」または「治療」には、当業者により理解される通り、患者の治療を包含し、疾患状態を阻害すること、即ち疾患の進行を抑止すること；疾患状態を緩和すること、即ち、疾患状態を退行させること；および/または患者において生じる疾患状態を予防することを包含する。「治療的に有効な量」とは、当業者には理解される通り、効果的であるか、または有益である化合物の量を包含することが意図される。

10

20

【0042】

「医薬組成物」は、本発明の化合物を、少なくとも一つの別の医薬的に許容される担体と組合せて含む組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」とは、当業者により理解される通りの生物学的活性剤を送達するための媒体、例えば、希釈剤、保存剤、充填剤、流量調整剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤をいう。医薬的に許容される担体は、当業者には既知の多くの要因に依って処方される。これらの要因には、限定されるものではないが、処方される活性剤の型および特性；活性剤を含有する組成物が投与される予定の対象；その組成物の目的とする投与経路；および標的とされる治療適応症が挙げられる。適切な医薬的に許容される担体およびそれを選択する際の要因についての説明は、例えば、文献としてAllen, L. V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)などが当業者には知られており、出典明示により本明細書の一部とする。

30

【0043】

固体組成物は、通常、好ましくは、約1~1000 mgの活性成分/用量を提供する投薬単位および組成物の形態として処方される。投与量の幾つかの例示は、1 mg、10 mg、100 mg、250 mg、500 mgおよび1000 mgである。

【0044】

液体組成物は、通常、投薬単位の範囲内にて存在する。一般的には、液体組成物は、1~100 mg/mLの単位投薬範囲内にて存在する。投与量の幾つかの例は、1 mg/mL、10 mg/mL、25 mg/mL、50 mg/mLおよび100 mg/mLである。

40

【0045】

本発明の別の態様は、治療的に有効な量の式Iの化合物を患者に投与することを特徴とする、心臓疾患を治療するための方法である。

【0046】

本発明の別の態様は、心臓疾患が、狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、心不全、急性冠動脈疾患、急性心不全、慢性心不全および心臓の医原性損傷からなる群から選択される、心臓疾患を治療するための方法である。

【0047】

50

本発明の別の態様は、治療が、心筋梗塞後である、心臓疾患を治療するための方法である。

【0048】

本発明の別の態様は、心臓疾患が、慢性心不全に関連している方法である。

【0049】

本発明の別の態様は、治療が、心筋の創傷治癒を改善する方法である。

【0050】

本発明の別の態様は、治療が、心筋線維症の減退を改善する方法である。

【0051】

本発明は、全ての従来の投与様式を包含するが；経口および非経口方法が好ましい。一般的には、投与計画は、臨床に使用される他の心血管薬剤と類似している。本発明の化合物のための投与計画および投与様式は、当分野の医療従事者により知られる既知のファクターに依存し、これは患者の年齢、性別、健康、健康状態および体重；症状の性質および程度；同時に行う治療の種類；治療頻度；投与経路および所望の効果。通常、一日用量は、0.1~100mg/kg体重を包含する。一般的には、より多い量の化合物が、経口投与では必要とされ、非経口投与ではその量は少ない。しかし、特定の投与計画は、適正な医学的判断を行う医師により決定される。

【0052】

本発明の別の態様は、治療的に有効な量の式Iの化合物を、少なくとも一つの他の治療薬と組み合わせて、患者に投与することを含む、心臓疾患を治療するための方法である。

【0053】

本発明の化合物は、前記疾患または障害の治療において有用な他の適切な治療薬：抗アテローム性動脈硬化剤、抗脂質異常症剤、抗糖尿病剤、抗高血糖症剤、抗高インスリン様剤、抗血栓剤、抗網膜症剤、抗神経障害剤、抗腎症剤、抗虚血剤、抗高血圧剤、抗肥満剤、抗高脂血症、抗高トリグリセリド血症剤、抗高コレステロール血症剤、抗再狭窄剤、抗膵臓剤、脂質低下剤、食欲抑制薬、記憶増強薬、抗認知症薬、認知促進薬、食欲抑制剤、心不全治療剤、末梢動脈性疾患の治療剤、悪性腫瘍治療剤および抗炎症剤と組み合わせて用い得る。

【0054】

本発明の化合物は、ループ利尿薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)、アンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害剤(ARNI)、ブロッカー、鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト、ニトロキシルドナー、RXFP1アゴニスト、APJアゴニストおよび強心薬から選択される、1以上、好ましくは1~3つの下記心不全治療剤と共に使用され得る。これらの薬剤には、フロセミド、ブメタニド、トルセミド、サキユビトリア-バルサルタン、チアジド系利尿薬、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、カルベジロール、メトプロロール、ビソプロロール、セラキシニン、スピロノラクトン、エプレレノン、イバブラジン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン(irbestarain)、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタンが挙げられるが、これに限定するものではない。

【0055】

本発明の化合物は、標準化合物または参照化合物、例えばFPR2などの試験またはアッセイにおける標準物またはコントロールとしても有用である。かかる化合物は、市販用キット(例えば、FPR2活性を含めた医薬探索における用途)において提供され得る。例えば、本発明の化合物を、アッセイにおける参照として使用して、その既知の活性を、未知の活性を示す化合物と比較することができる。これにより、研究者は、このアッセイが、適切に行われたことを確認することができ、特に試験化合物が参照化合物の誘導体であれば、比較のための基準を提供できる。新規アッセイまたはプロトコルを開発する場合に、本発明の化合物を、その効果を試験するために使用することができる。本発明の化合物は、FPR2を含めた診断用アッセイにおいても使用され得る。

【0056】

化学的方法

10

20

30

40

50

本明細書において使用される略語は、下記の通り定義される：「1x」は1回、「2x」は2回、「3x」は3回、「°」はセ氏温度、「aq」は水性、「Col」はカラム、「eq」は当量(複数可)、「g」はグラム(複数可)、「mg」はミリグラム(複数可)、「L」はリットル(複数可)、「mL」はミリリットル(複数可)、「μL」はマイクロリットル(複数可)、「N」は規定度、「M」はモル濃度、「nM」はナノモル、「mol」はモル(複数可)、「mmol」はミリモル(複数可)、「min」は分(複数可)、「h」は時間(複数可)、「rt」は室温、「RT」は保持時間、「ON」は終夜、「atm」は気圧、「psi」はポンド毎平方インチ、「conc」は濃、「aq」は水溶性、「sat」または「sat'd」は飽和、「MW」は分子量、「mw」または「μ wave」はマイクロウェーブ、「mp」は融点、「Wt」は重量、「MS」または「Mass Spec」は質量スペクトル分析法、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析法、「HR」は高分解能、「HRMS」は高分解能質量分析法、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析法、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴分光法、「nOe」は核オーバーハウザー効果分光法、「1H」はプロトン、「δ」はデルタ、「s」は一重線、「d」は二重線、「t」は三重線、「q」は四重線、「m」は多重線、「br」はブロード、「Hz」はヘルツ、ならびに「°」、「°C」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は当業者には周知の立体化学による命名である。

【0057】

10

20

30

40

50

Ac	酢酸の
AcOH	酢酸
ACN(またはMeCN)	アセトニトリル
BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル
Bn	ベンジル
Boc	tert-ブチルカーボネート
Boc ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル
Bu	ブチル
dba(Pd ₂ (dba) ₃)	ジベンジリデンアセトン
DCM	ジクロロメタン
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	ジメトキシエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
Et	エチル
EtOH	エタノール
EtOAc	酢酸エチル
HATU	2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩
HBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩
i-Bu	イソブチル
i-Pr	イソプロピル
LAH	水素化アルミニウムリチウム
Me	メチル
MeOH	メタノール
NMM	N-メチルモルホリン
NMP	N-メチルピロリドン
Ph	フェニル
Pr	プロピル
t-Bu	tert-ブチル
TBDMS-Cl	t-ブチルジメチルクロロシラン
TBDMS	t-ブチルジメチルシリル
TBDPS	t-ブチルジフェニルシリル
TBDPS-Cl	t-ブチルジフェニルクロロシラン
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
Ts	トシル

10

20

30

40

【 0 0 5 8 】

本発明の化合物は、以下のスキームおよび具体的な実施態様のセクションを含めた当分野において既知の様々な方法により実施され得る。例えば、合成スキームに示される番号や変数が付いた構造および変数は、請求の範囲および下記明細書に記載の構造の番号付けまたは変数とは異なるものであり、混同されるべきではない。スキーム中の変数は、本発明の化合物の幾つかを如何にして製造するかを単に図示したものに過ぎない。

【 0 0 5 9 】

本開示内容は、以下の例示的な実施例に限定するものではなく、これら実施例は、あらゆる点で説明として理解されるべきであって、限定するものではなく、クレームと等価の意

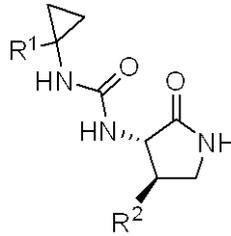
50

味と範囲に入る全ての変更は、本発明の範囲内に含まれる。

【0060】

一般式I:

【化3】



10

I

(式中、R¹およびR²が上記に定義されている)

を有する化合物を、以下の1以上の合成スキームにより製造できる。

【0061】

本発明のシクロプロピルウレア化合物は、スキーム1に概説した一般経路により製造され得る。式1aのカルボン酸は、経路Aを介するイミダゾールの存在下で、クルチウス転位を受けて、イミダゾールカルボキサミド中間体1bを提供できる。1bを、TEAの存在下で、適切なシクロプロピルアミン1cまたは対応するシクロプロピルアミン塩酸塩との反応により、適切な溶媒(例えば、DMF)中において、25~60 で、式(I)の本発明のウレア化合物を提供する。あるいは、経路Bを介して、アミン1dを、DCM中において室温で攪拌することによりCDIを用いて活性化して、シクロプロピルアミン1cを、活性化したアミンを単離せずに加えて、標的シクロプロピルウレアを形成することができる。1aのクルチウス反応において形成した中間体イソシアネートを、シクロプロピルアミンとイン・サイチュウで反応させて、経路Cにより図示されたワンポットにおいて標的のウレアを得ることができる。

20

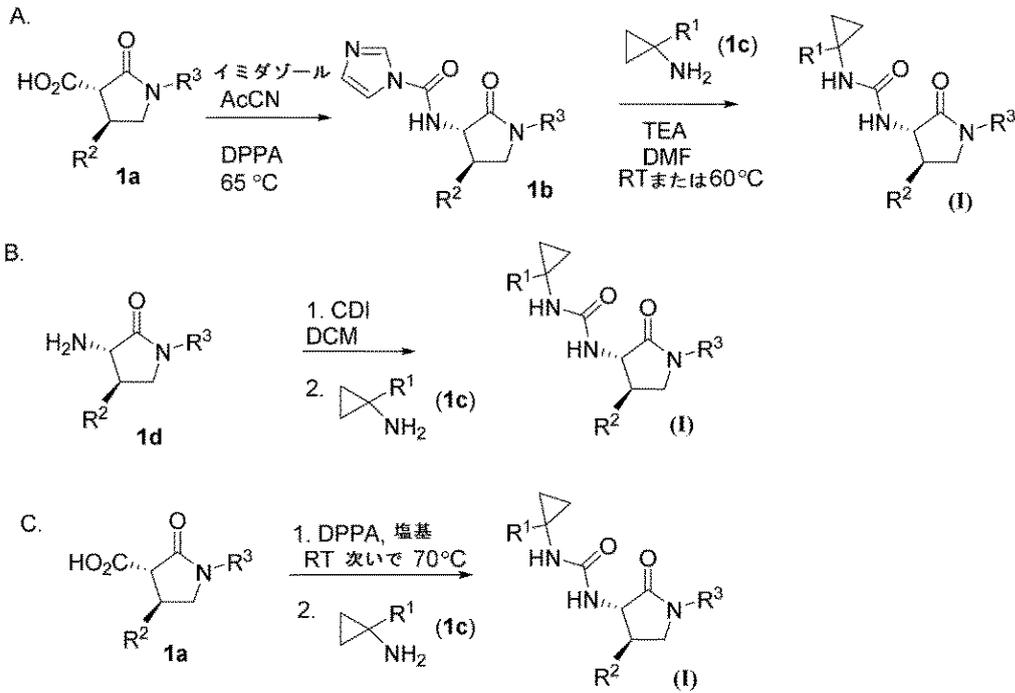
30

40

50

【化4】

スキーム1



10

20

カルボン酸中間体1aを、スキーム2に概説され、かつWO2015/079692(その全てが本明細書に組み込まれる)に記述されたように製造できる。アリアルまたはヘテロアリアルアルデヒドを、ニトロメタンと縮合させて、ニトロアルケン2bを得て、次いでこれをジメチルマロネートと縮合させて、中間体2cを得た。NiCl/NaBH₄を用いるニトロ基の還元により、対応するアミンを得て、これがラクタム2dへと環化する。次いで、エステルの加水分解により、酸中間体1aを得る。式1aの酸中間体を、さらにクルチウス転位を介してアミン中間体1dへと変換できる(ここで該中間体イソシアネートは、ベンジルアルコールを用いて、インサイチュでトラップされる)。得られるベンジルカルバメートの水素化分解により、アミン中間体1dが得られる。

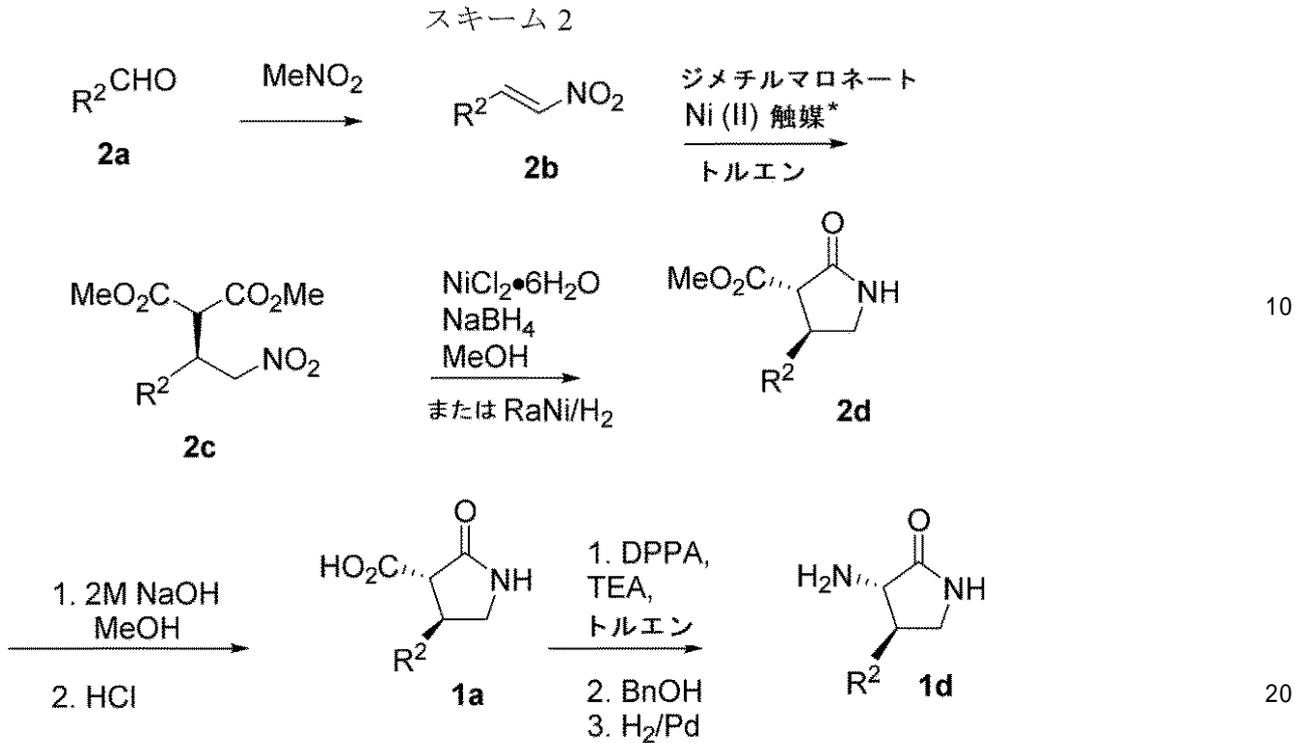
30

【0062】

40

50

【化5】



* ニッケル(II)ビス[S,S]-N,N'-ジベンジルシクロヘキサン-1,2-ジアミン]ポロミド式1cのシクロプロピルアミンを、購入するか、または様々な既知の方法により製造でき、この代表例はスキーム3に示される。エチルマグネシウムブロミドを用いるアリールまたはヘテロアリールニトリルの処理により、BertusおよびSzymoniak(J.Org. Chem. 2003, 68, 7133-7136)の方法に従って、チタンイソプロポキシド、次いで三フッ化ホウ素エチルエーテルの存在下において、スキーム2の経路Aに概説したようなシクロプロピルアミン1cを提供する。アリールおよびヘテロアリールニトリルの出発物質は、購入するか、または当業者には既知の方法を用いて、シアン化銅またはパラジウム触媒によるシアン化を介して、直接的な置換により対応するブロミドから得ることができる。市販されていないブロミドを、有機合成分野における当業者には既知の標準的条件下において、カリウムまたは銅臭化物を用いるザンドマイヤー反応により、対応するアリールまたはヘテロアリールアミンから得ることができる。

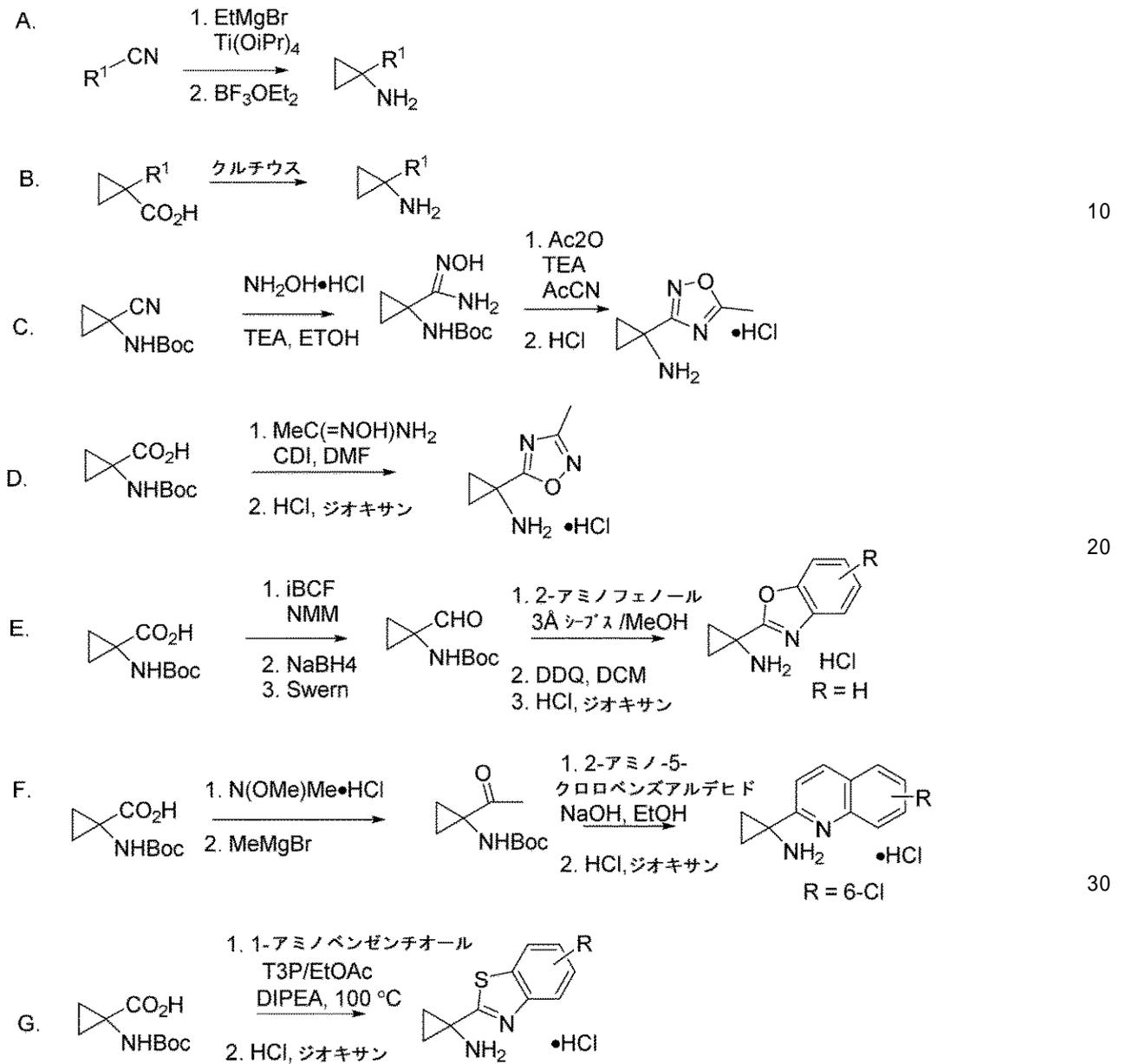
【0063】

あるいは、シクロプロピルアミンを、クルチウス転位を用いて、スキーム3の経路Bに概説した通りに式3dの対応するアリールまたはヘテロアリールシクロプロピルカルボン酸から得ることができる。これらの一般的な方法に加えて、本発明の化合物の合成に有用な追加のヘテロアリールシクロプロピルアミンは、スキーム2の経路C-Gに図示した通りに適切に保護された1-アミノシクロプロピル-1-カルボン酸またはニトリルから開始して製造され得る。このような変換のために適切なアミン保護基には、BocまたはCbzが挙げられる。

【0064】

【化6】

スキーム3



本発明の化合物(式中、R³が、アルキルまたは置換されたアルキル基である)を、スキーム4に概説した通りに製造できる。スキーム4において、式4aの化合物のアミノ基を、最初に、適切な保護基、例えばBoc、bzまたは2,5-ジメチルピロールまたはフタルイミドを用いて保護して、式4b、4cおよび4dの化合物を各々得ることができる。ラクタムの窒素を、塩基の存在下で、例えば水素化ナトリウムまたはカリウムヘキサメチルシラジド、0 ~ rtの温度で臭化アルキルまたは塩化アルキルを用いてアルキル化して、中間体4e、4fおよび4gを得る。次いで、保護基を除去して、アミン中間体4iを得て、これを、アミン1dを式(1)の化合物に変換するためにスキーム1に概説した工程に従い、本発明の化合物に変換できる。

【0065】

10

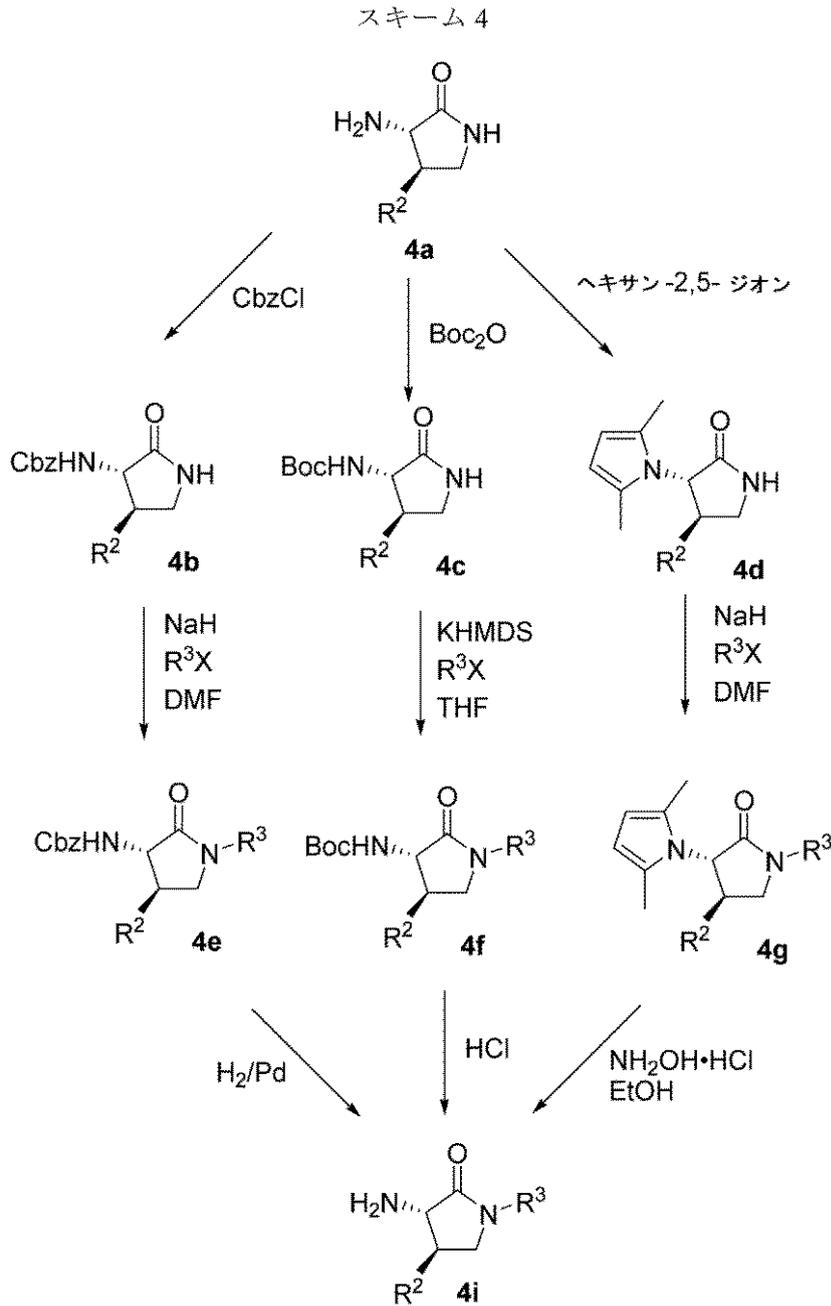
20

30

40

50

【化7】



10

20

30

40

以下の方法を、別段の記載が無い場合には、例示した実施例に使用した。中間体および最終生成物の精製を、順相または逆相クロマトグラフィーのいずれかにより実施した。順相クロマトグラフィーを、別段の記載が無ければ、プレパックSiO₂カートリッジを用いて、ヘキサンおよび酢酸エチルのグラジエント、またはDCMおよびMeOHのグラジエントの何れかで溶出した。逆相分取HPLCを、UV220 nmまたはprep LCMS検出により、溶媒A(90% 水, 10% MeOH, 0.1% TFA)と溶媒Bのグラジエント(10% 水, 90% MeOH, 0.1% TFA)または溶媒A(95% 水, 5% ACN, 0.1% TFA)と溶媒B(5% 水, 95% ACN, 0.1% TFA)のグラジエントまたは溶媒A(95% 水, 2% ACN, 0.1% HCOOH)と溶媒B(98% ACN, 2% 水, 0.1% HCOOH)のグラジエントまたは溶媒A(95% 水, 5% ACN, 10 mM NH₄OAc)と溶媒B(98% ACN, 2% 水, 10 mM NH₄OAc)のグラジエントまたは溶媒A(98% 水, 2% ACN, 0.1% NH₄OH)と溶媒B(98% ACN, 2% 水, 0.1% NH₄OH)のグラジエントで溶出するC18カラムを用いて実施した。

【0066】

LC/MS方法により、実施例の特徴付けを行った。逆相分析HPLC/MSを、Waters MICRO

50

MASS(登録商標) ZQ 質量分光計に連結したWaters Acquity Systemで行った。

方法A : 3分かけて0 ~ 100%Bの直線グラジエント、100%Bで0.75分間保持 ;

220 nmでUV可視光

カラム : Waters BEH C18 2.1 x 50 mm

流速 : 1.0 mL/min

溶媒A : 0.1% TFA, 95% 水, 5% アセトニトリル

溶媒B : 0.1% TFA, 5% 水, 95% アセトニトリル

方法B : 3分かけて0 ~ 100%Bの直線グラジエント、100%Bで0.75分間保持 ;

220 nmでUV可視光

カラム : Waters BEH C18 2.1 x 50 mm

流速 : 1.0 mL/min

溶媒A:10 mM 酢酸アンモニウム, 95% 水, 5% アセトニトリル

溶媒B:10 mM 酢酸アンモニウム, 5% 水, 95% アセトニトリル

【 0 0 6 7 】

分析HPLC:実施例の特性付けに用いた方法

生成物を逆相分析用HPLCにより分析した : Shimadzu 分析用HPLC上で行った : システムの稼働はDiscovery VP software。RT = 保持時間。

【 0 0 6 8 】

方法A : SunFire C18 column (3.5 μ m C18, 3.0 x 150 mm)。12分かけて10 ~ 100%溶媒B(1.0 mL/min)、次いで3分間100%溶媒Bのグラジエント溶出を使用した。溶媒Aは、95%水、5%アセトニトリル、0.05%TFAであり、溶媒Bは、5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFAである ; UV 220 nm.

方法B : XBridge Phenyl column (3.5 μ m C18, 3.0 x 150 mm)。12分かけて10 ~ 100%溶媒B、次いで3分間100%溶媒Bのグラジエント溶出(1.0 mL/min)を使用した。溶媒Aは、95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFAであり、溶媒Bは、5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFAである ; UV 220 nm.

方法C : Ascentis Express C18, 2.1 x 50 mm, 2.7 μ m 粒子 ; 溶媒A : 95% 水, 5% アセトニトリル, 0.05% TFA ; 溶媒B : 95% アセトニトリル, 5% 水, 0.1% TFA ; 温度 : 50 ; グラジエント : 4分かけて0 ~ 100%B、次いで1分間100%Bで保持 ; 流量 : 1.1 mL/min.

方法D : Ascentis Express C18, 2.1 x 50 mm, 2.7 μ m 粒子 ; 溶媒A : 95% 水, 5% アセトニトリル(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 溶媒B : 95% アセトニトリル, 5% 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 温度 : 50 ; グラジエント : 4分かけて0 ~ 100%B、次いで1分間100%Bで保持 ; 流量 : 1.1 mL/min.

【 0 0 6 9 】

NMRを実施例の特徴付けに用いた。¹H NMRスペクトルを、以下の周波数で走査するBrukerまたはJEOL(登録商標) Fourier transform spectrometersを用いて得た : ¹H NMR : 400 MHz (BrukerまたはJEOL(登録商標))または500 MHz (BrukerまたはJEOL(登録商標))。 ¹³C NMR : 100 MHz (BrukerまたはJEOL(登録商標))。スペクトルデータを、次の形式で報告した : 化学シフト(多重度, カップリング定数, 水素数)。 ¹H NMRスペクトルを、水の抑制シーケンスを用いてd₆-DMSO中で収集した。これは、通常3.30 ~ 3.65 ppmの同じ領域において、水のシグナルおよび任意のプロトンピークを効果的に抑制する。化学シフトを、テトラメチルシラン内部標準(dユニット, テトラメチルシラン = 0 ppm)のppmダウンフィールドで特定し、および/または¹H NMRスペクトルでは、CD₂HSOC D₃については2.49 ppmで現れるか、またはCD₂HODについては3.30 ppmで現れ、CD₃CNについては1.94で現れ、CHCl₃については7.24 ppmで現れた溶媒ピークならびに¹³C NMRスペクトルは、CD₃SOCD₃については39.7 ppmで現れ、CD₃ODについては49.0 ppmで現れ、CDCl₃については77.0 ppmで現れた溶媒ピークを参照とした。全ての¹³C NMRスペクトルをプロトンデカップリングした。

【 0 0 7 0 】

10

20

30

40

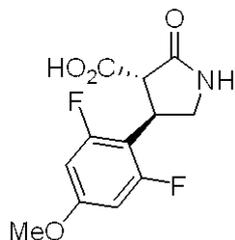
50

以下の実施例は、本発明の部分的な範囲を示すが、発明の範囲を制限することは意味しない。

【0071】

中間体1. (3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸

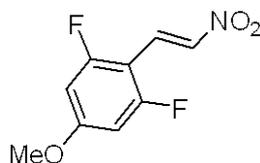
【化8】



10

工程A. (E)-1,3-ジフルオロ-5-メトキシ-2-(2-ニトロビニル)ベンゼン：

【化9】



20

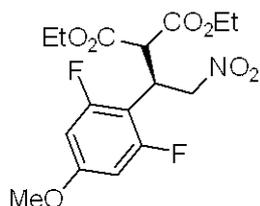
NaOH(0.244 g, 6.10 mmol)/水(1.50 mL)の溶液を、-5 で、2,6-ジフルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(1.00 g, 5.81 mmol)およびニトロメタン(0.313 mL, 5.81 mmol)/MeOH(25 mL)の溶液に滴加した。溶液を、-5 で1時間攪拌した。反応混合物に、0 (10 mL)で、1.5 N HClを添加することによりクエンチして、10~15分間攪拌した。混合物を、水で希釈して、EtOAc(3x200 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥して、濾過して、エバポレートして、1-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-ニトロエタノール(1.25 g, 5.36 mmol, 92%収率)を黄色ガム状液体として得た。これを、乾燥DCM(20 mL)中に移して、メタンスルホニルクロリド(0.481 mL, 6.18 mmol)を、0 で、次いでTEA(1.44 mL, 10.3 mmol)を加えた。反応混合物を、0 で1時間攪拌して、次いでDCMで希釈して、水およびブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥して、濾過して、エバポレートした。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、(E)-1,3-ジフルオロ-5-メトキシ-2-(2-ニトロビニル)ベンゼン(0.9 g, 81%収率)を黄色固体として得た。

30

【0072】

工程B. (R)-ジエチル 2-(1-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-ニトロエチル)マロネート：

【化10】



40

工程A(1.10 g, 5.11 mmol)/乾燥トルエン(15 mL)の化合物の溶液に、ジエチルマロネート(0.936 mL, 6.14 mmol)およびニッケル(II)ビス[S,S]-N,N'-ジベンジルシクロヘキサン-1,2-ジアミン]プロミド(0.411 g, 0.511 mmol)を、0 で加えて、反応混合物を、室温で終夜攪拌した。溶媒を、真空で除去して、粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(R)-ジエチル 2-(1-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-ニ

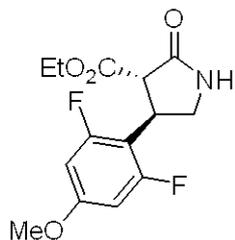
50

ロエチル)マロネート(1.70 g, 4.53 mmol, 89%収率)をガム状液体として得た。

【0073】

工程C. (3S,4R)-エチル 4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボキシレート:

【化11】



10

工程Bの化合物(19.0 g, 50.6 mmol)/乾燥MeOH(250 mL)の溶液を、オートクレーブしたフラスコに入れて、レニーニッケル(13.0 g, 152 mmol)を加えた。反応混合物を、15 Kg 水素圧下において室温で終夜攪拌しながら保持した。反応混合物を、セライトパッドを通して濾過して、固体をMeOHで洗った。濾液を、次いでエバポレートした。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(3S,4R)-エチル 4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボキシレート(11.2 g, 74%収率)を、オフホワイトのガム状固体として得た。

20

【0074】

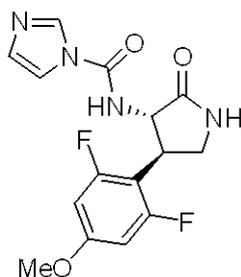
中間体1. EtOH(80 mL)およびTHF(32 mL)中の工程C(8.00 g, 26.7 mmol)の化合物の溶液に、1M NaOH(1.28 g, 32.1 mmol)を0 で加えた。添加完了後に、反応混合物を、0 で1時間攪拌して、その後室温で更に3~4時間攪拌した。溶媒を、除去して、残留物を、水(100 mL)で希釈した。水溶液を、MTBE(2x200 mL)で洗い、次いで0 で1.5N HClを用いてpH1まで酸性化した。沈殿した白色固体を、収集して、乾燥させて、表題化合物(5.00 g, 66%収率)を白色固体として得た。

【0075】

中間体2. N-((3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド

30

【化12】



中間体1(300 g, 1.11 mol)に、21 ~26 で、アセトニトリル(900 mL)およびイミダゾール(226 g, 3.32 mol)に加えた。得られた混合物を、32 に加熱して、均一溶液を得た。得られた均一溶液を、ジフェニルホスホリルアジド(548 g, 1.99 mol)/アセトニトリル(450 mL)の溶液に、65 で、2時間50分かけて滴加した。滴加完了後に、滴加漏斗の壁面を、アセトニトリル(150 mL)で洗い、洗浄溶液を、反応溶液に加えて、この反応溶液を、65 で50分攪拌した。反応混合物を冷却して、トリエチルアミン(448 g, 4.43 mol)を、28 ~30 で加えた。その中で結晶が生成した後に、混合物を、28 ~29 で30分間攪拌した。水(1.50 L)を、得られる混合物に、28 ~29 で加えて、混合物を、28 ~29 で30分間攪拌した。混合物を冷却して、3 ~10 で30分間攪拌した。沈殿した固体を、フィルターで単離して、水(1.50 L)で洗い、溶媒を除去した。得られた湿性結晶を、真空で乾燥させて、表題化合物(304 g, 82%)を白色粉末として得た。MS(ESI)

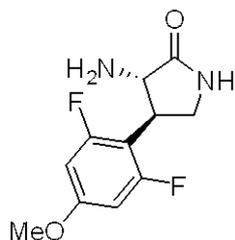
40

50

m/z : 337 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.38 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.54 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 11.1, 8.4 Hz), 6.76 (2H, d, J = 10.7 Hz), 7.03 (1H, t, J = 1.1 Hz), 7.61 (1H, t, J = 1.5 Hz), 8.19 (1H, t, J = 1.1 Hz), 8.33 (1H, s), 8.92 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【 0 0 7 6 】

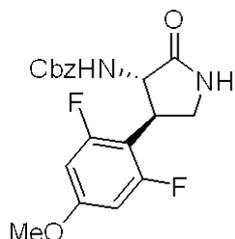
中間体3. (3S,4R)-3-アミノ-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン
【化13】



10

工程A. (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジルエステル:

【化14】



20

トリエチルアミン(4.0 mL)およびジフェニルホスホリルアジド(6.2 mL)を、中間体1(6.04 g)/トルエン(128 mL)溶液に加えて、反応混合物を、室温で4.5時間攪拌して、次いで80 °Cで30分加熱した。ベンジルアルコール(13.3 mL)を加えて、反応混合物を120 °Cで5時間攪拌した。得られる溶液を濃縮して、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(6.3 g)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.36 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.49-3.70 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.42 (1H, dd, J = 11.5, 8.5 Hz), 5.07 (2H, s), 5.16 (1H, brs), 5.98 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20-7.40 (5H, m). [α]_D²⁷ = -79 (c 0.17, EtOH).

30

【 0 0 7 7 】

中間体3. 10% パラジウム炭素(81 mg)を、工程Aの化合物(810 mg)/エタノール(30 mL)の溶液に加えた。反応混合物を、水素雰囲気下において、2時間攪拌した。触媒を、セライト上で濾去して、溶媒を、減圧除去した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(520 mg)を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.22 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.34-3.43 (2H, m), 3.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.76 (3H, s), 6.74 (2H, d, J = 11.020 Hz), 7.88 (1H, s). [α]_D²⁴ = -90 (c 0.11, EtOH).

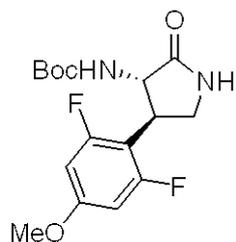
40

【 0 0 7 8 】

中間体4. tert-ブチル ((3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート

50

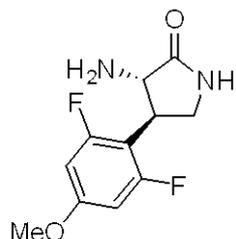
【化15】



工程A. (3S,4R)-3-アミノ-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

10

【化16】



中間体2(2.78 g, 8.29 mmol)を、1N HCl(16.6 mL, 16.6 mmol)に溶解して、溶液を、70 で5時間加熱した。混合物を、室温に冷却して、固体NaCl(5.6 g)を加えて、次いで塩を溶解させるのに十分な水を加えた。次いで、反応混合物に、NaOH溶液を加えて、アルカリ性とした。白色固体を、濾取して、水で洗い、真空下において除去して、アミン生成物(1.73 g, 86 %)を得て、これをさらなる精製をせずに使用した。

20

【0079】

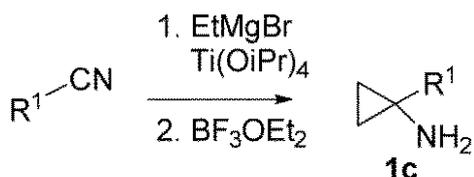
中間体4. 工程Aの化合物(1.25 g, 5.15 mmol)を、THF(20 ml)に溶解して、TEA(1.44 ml, 10.3 mmol)およびBoc₂O(1.79 ml, 7.72 mmol)を加えた。混合物を、終夜、窒素下において室温にて攪拌した。反応混合物を、EtOAcおよび水で希釈した。水層を、EtOAcで再抽出して、抽出物を合わせて、5% クエン酸水溶液およびブラインで洗い、次いでNa₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、エバポレートした。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、中間体4(1.53 g, 87 %)を得た。MS (ESI) m/z 243.4 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.87 (s, 1H), 6.85-6.62 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 1.74 (br s, 2H).

30

【0080】

アリールまたはヘテロアリールニトリルからのシクロプロピルアミン1cの合成のための一般方法:

【化17】



40

R¹ = アリールまたはヘテロアリール

アリールまたはヘテロアリールニトリル(1 eq)を、Et₂Oに溶解して、チタン(IV)イソプロポキシド(1.1 eq.)を加えた。混合物を、-50 に冷却して、次いで3.0 Mエチルマグネシウム プロミド/エーテル(2.2 eq.)の溶液を滴加した。冷却浴を外して、反応混合物を、室温まで昇温させて、1時間攪拌した。三フッ化ホウ素エーテレート(2.2 eq.)を、次いで慎

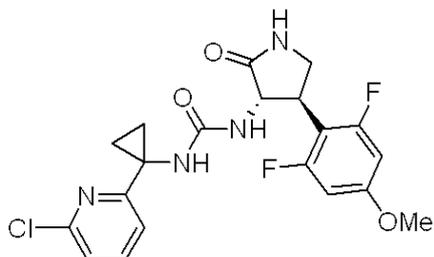
50

重に滴加して、室温で終夜、攪拌し続けた。反応混合物を、更なるEt₂Oを用いて希釈して、~10 mL 1M HClでクエンチして、全ての固体が溶解するまで、攪拌した。相を分離して、エーテル層を、更なる1M HClで洗った。水層を合わせて、10% NaOH水溶液を用いてpH12に調整して、次いでEtOAcで3x抽出した。EtOAc層を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥して、濾過して、エバポレートした。粗製アミンを、通常、更なる精製をせずに使用した。

【0081】

実施例1. 3-[1-(6-クロロピリジン-2-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

【化18】

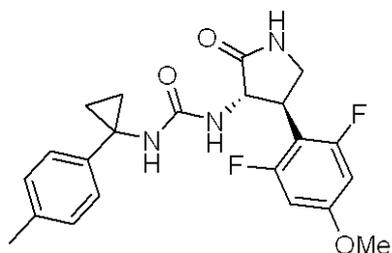


DMF(0.5 mL)中の1-(6-クロロピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン, HCl(36.6 mg, 0.178 mmol)および中間体2(30.0 mg, 0.0890 mmol)の混合物を、60 で終夜、DMF (0.5 mL)で攪拌した。RP HPLCによる精製により、表題化合物(25.9 mg, 67 %)を得た。MS (ESI) m/z 437.3 (M+H). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.94 (br. s., 1H), 7.66 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 7.02 (br. s., 1H), 6.73 (d, J=10.9 Hz, 2H), 6.41 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.52-3.32 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (br. s., 2H). 分析HPLC保持時間: 1.38 min (方法B).

【0082】

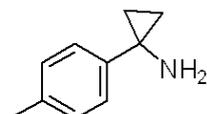
実施例2. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(4-メチルフェニル)シクロプロピル]ウレア

【化19】



2A. 1-(p-トリル)シクロプロパンアミン

【化20】



1-(p-トリル)シクロプロパンカルボン酸(100 mg, 0.567 mmol)/DMF(0.284 mL)の懸濁液に、TEA(0.870 mL, 0.624 mmol)、次いでジフェニルホスホリルアジド(0.135 mL, 0.624 mmol)を滴加して、混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を、100 に加熱して、水(12 mL)および1N HCl(2.5 mL)を滴加して、得られる混合物を、100 で2時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却して、EtOAcで抽出した。水層を、10%水酸化ナトリウム溶液を用いて、pH10に中和して、次いで酢酸エチルで抽出した。EtOAc抽

10

20

30

40

50

出物を合わせて、ブラインで洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、エバポレートして、2A(20 mg, 24%)を得た。MS (ESI) m/z 148 (M+H).

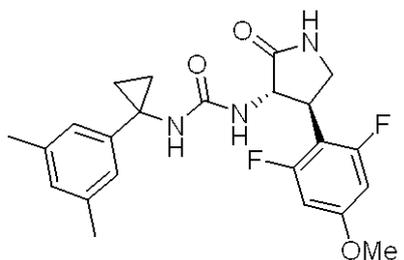
【0083】

実施例2. 実施例2を、実施例1に記載した方法を用いて中間体2および2Aから製造した。MS (ESI) m/z 416.3 (M+H). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 7.92 (br. s., 1H), 6.98 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.92-6.77 (m, 3H), 6.72 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 6.19 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.45 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.28 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.15-0.92 (m, 4H). 分析HPLC保持時間: 1.46 min(方法D).

【0084】

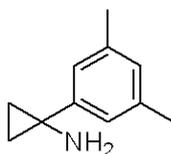
実施例3. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(3,5-ジメチルフェニル)シクロプロピル]ウレア

【化21】



3A. 1-(3,5-ジメチルフェニル)シクロプロパンアミン

【化22】



Et_2O (8.74 mL)中の3,5-ジメチルベンゾニトリル(250 mg, 1.91 mmol)およびチタン(IV)イソプロポキシド(0.614 mL, 2.10 mmol)の溶液に、3Mの $\text{EtMgBr}/\text{Et}_2\text{O}$ (1.40 mL, 4.19 mmol)溶液を-50 で、窒素下にてゆっくりと加えた。混合物を、室温まで1時間温めた。次いで、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.483 mL, 3.81 mmol)をゆっくりと加えた。混合物を、室温で終夜攪拌した。反応を、1N HCl(~10 mL)を滴加して、クエンチした。エーテル(150 mL)を、加えて、水層を抽出した。有機層を、1N HClで再度洗った。水層を合わせて、10重量% NaOHを用いて、 $\text{pH} = 12$ まで中和して、次いで EtOAc で抽出した。溶媒を除いて、黄色油状物として3A(179 mg, 58%)を得た。MS (ESI) m/z 162.1 (M+H).

【0085】

実施例3. 実施例3を、実施例1に記載した通りに中間体2および3Aから製造した。MS (ESI) m/z 430.1 (M+H). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 7.89 (br. s., 1H), 6.78 (s, 1H), 6.75-6.64 (m, 3H), 6.61 (s, 2H), 6.18 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.44 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.58 (br s, 1H), 3.40 (br t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.27 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.05 (br. s., 4H). 分析HPLC保持時間: 1.66 min (方法D).

【0086】

実施例4. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(1,5-ナフチリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア

10

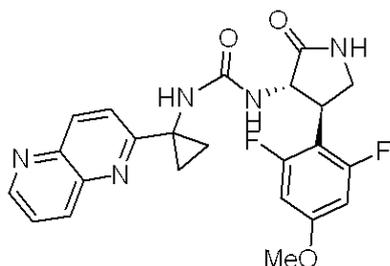
20

30

40

50

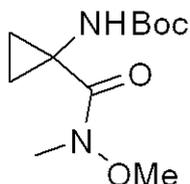
【化23】



4A. tert-ブチル (1-(メトキシ(メチル)カルバモイル)シクロプロピル)カルバメート

10

【化24】



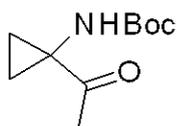
DMF(5.0 ml)中の1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロパンカルボン酸(0.50 g, 2.5 mmol)、HATU(1.13 g, 2.98 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンハイドロクロライド(0.267 g, 2.73 mmol)およびDIPEA(2.17 mL, 12.4 mmol)の混合物を、室温で、窒素下において、~2時間攪拌した。反応を、EtOAcで希釈して、1M NaOHに注ぎ入れた。相を分離して、水層を、EtOAc(2x)で抽出した。抽出物を合わせて、水およびブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥して、濾過して、エバポレートした。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4Aを無色の結晶性固体(0.472 g, 78%)として得た。MS (ESI) m/z 245.5 (M+H).

20

【0087】

4B. tert-ブチル (1-アセチルシクロプロピル)カルバメート

【化25】



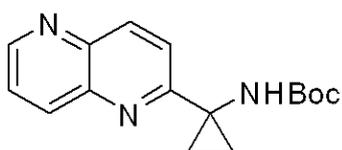
4A(0.245 g, 1.00 mmol)を、THFに溶解して、溶液を、窒素下において、0 に氷/塩水浴で冷却した。エーテル(1.00 mL, 3.01 mmol)中で3Mのメチルマグネシウムプロミド溶液を滴加して、反応混合物を、ゆっくりと室温に昇温させて、次いで終夜攪拌した。反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液を用いてクエンチして、EtOAc(3x)で抽出した。抽出物を合わせて、ブラインで洗い、次いでNa₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、エバポレートした。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4B(0.128 g, 64%収率)を白色結晶固体として得た。MS (ESI) m/z 200.4 (M+H).

40

【0088】

4C. tert-ブチル (1-(1,5-ナフチリジン-2-イル)シクロプロピル)カルバメート

【化26】



新たな粉末NaOH(10.6 mg, 0.265 mmol)を、エタノール(1.0 mL)に溶解して、室温で窒素下において攪拌した。tert-ブチル(1-アセチルシクロプロピル)カルバメート(23.0 m

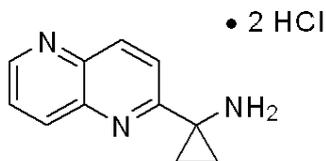
50

g, 0.115 mmol)および3-アミノピコリンアルデヒド(14.4 mg, 0.118 mmol)/エタノール(1.0 mL)溶液を、次いで添加して、反応混合物を、室温で攪拌した。反応混合物を、エバポレートした。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4C(22 mg, 67 %)を得た。MS (ESI) m/z 286.5 (M+H).

【0089】

4D. 1-(1,5-ナフチリジン-2-イル)シクロプロパンアミン, 2HCl

【化27】



10

4C(22 mg, 0.077 mmol)を、ジオキサン(0.5 mL)に溶解して、4N HCl/ジオキサン(0.50 mL, 2.0 mmol)溶液を加えた。混合物の攪拌を阻む粘性のゼラチン様沈殿物が形成した。反応混合物を、少量のMeOH(~1 mL)と共に希釈して、透明な溶液を得て、次いでこれを室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を、少量の追加のMeOHで希釈して、エバポレートして、4Dをオフホワイトの固体として得て、これを真空中で終夜乾燥させて、更なる精製をせずに使用した(20 mg, 100 %). MS (ESI) m/z 186.4 (M+H).

【0090】

20

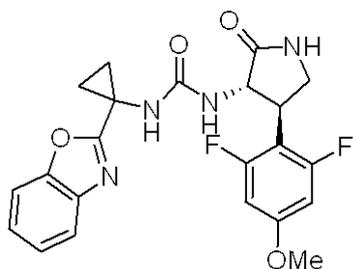
実施例4を、実施例1に記述した通りに中間体2および4Dから製造した。MS (ESI) m/z : 454.4 (M+H). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.87 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H), 8.20 (t, $J=8.54$ Hz, 2 H), 7.92 (br s, 1 H), 7.69 (dd, $J=8.54, 3.97$ Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H) 7.58-7.65 (m, 1 H), 6.72 (br d, $J=10.99$ Hz, 2 H), 6.46 (br d, $J=8.54$ Hz, 1 H), 4.47 (br t, $J=9.77$ Hz, 1 H), 3.57-3.65 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H), 3.36-3.44 (m, 1 H), 3.30 (br t, $J=9.46$ Hz, 1 H), 1.59 (br d, $J=18.01$ Hz, 2 H), 1.19 (br s, 2 H). 分析HPLC保持時間: 0.96 min(方法A).

【0091】

実施例5. 3-[1-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

30

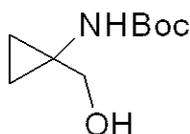
【化28】



5A. tert-ブチル (1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)カルバメート :

40

【化29】



【0092】

1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロパンカルボン酸(1.00 g, 4.97 mmol)を、窒素下において、攪拌しながらDME(10 mL)に溶解した。N-メチルモルホリン(0.546 mL, 4.97 mmol)を加えて、混合物を-15 に冷却した。イソブチルクロロホルメート(0.

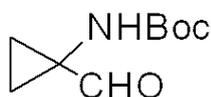
50

653 mL, 4.97 mmol)を、滴加した。反応混合物を、10分間攪拌して、次いで氷/塩の水浴中で冷却した100 mLのフラスコ中で濾過した。固体を、2回の少量のDMEを用いて洗い、次いでNaBH₄(0.282 g, 7.45 mmol)/水(2.0 mL)溶液を、攪拌混合物に直ぐに加えた。攪拌を、0 で~20分間続けて、次いで反応を、水でクエンチして、EtOAc(3x)で抽出した。抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過して、エバポレートした。5Aを、透明な油状物として得て、これを静置して結晶化して(0.86 g, 92%収率)、更なる精製をせずに使用した。MS (ESI) m/z 188.4 (M+H).

【0093】

5B. tert-ブチル (1-ホルミルシクロプロピル)カルバメート :

【化30】



10

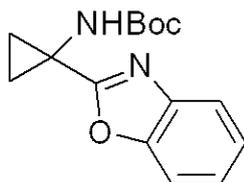
DMSO(0.391 mL, 5.51 mmol)/DCM(2.4 mL)溶液を、塩化オキサリル(0.482 mL, 5.51 mmol)/DCM(12 mL)の溶液に、窒素下において、-70 で攪拌しながら滴加した。混合物を、5分間攪拌して、次いで5A(0.860 g, 4.59 mmol)/DCM(2.4 mL)溶液を、滴加した。混合物を、-70 で15分間攪拌して、次いでTEA(3.20 mL, 23.0 mmol)を添加した。-70 で更に5分後、冷却浴を外して、反応混合物を、室温までゆっくりと昇温させた。攪拌を、1時間継続させた。反応を、水でクエンチして、DCM中に注いだ。相を分離して、水層を、DCM(2x)で抽出した。抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過した。濾液を、エバポレートして、残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5B(0.513 g, 60%)を白色結晶固体として得た。MS (ESI) m/z 186.4 (M+H).

20

【0094】

5C. tert-ブチル(1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロピル)カルバメート :

【化31】



30

定格圧力バイアルにおいてMeOH(2.5 mL)中の5B(0.15 g, 0.81 mmol)および2-アミノフェノール(0.093 g, 0.85 mmol)の混合物を、3Aモレキュラー・シーブ(~10~12のペレット)を加えた。バイアルを、窒素でフラッシュして、キャップをして、45 で終夜、穏やかに攪拌しながらパイブロック内で加熱した。このシーブスを濾去して、濾液をエバポレートした。残留物を、DCM(2.5 mL)中に移して、DDQ(0.20 g, 0.89 mmol)を加えた。混合物を、室温で1時間、窒素下において攪拌して、次いで飽和NH₄Cl水溶液を添加してクエンチして、追加のDCMで希釈した。この混合物を、分液漏斗に移して、相を分離した。水層を、DCM(2x)で抽出して、抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥して、濾過して、エバポレートした。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5C(0.053 g, 24%収率)を暗褐色油状物として得た。MS (ESI) m/z 275.5 (M+H).

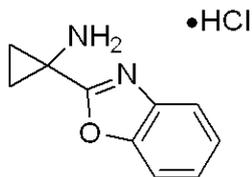
40

【0095】

5D. 1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパンアミン, HCl :

50

【化32】



5C(0.053 g, 0.19 mmol)を、ジオキサン(1.0 mL)中に移して、4N HCl/ジオキサン(1.0 mL)を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌して、少量のMeOHで希釈して、エバポレートして、乾燥させて、5Dを得て、これを真空乾燥させて、精製せずに次工程に使用した。(ESI) m/z 175.4 (M+H).

10

【0096】

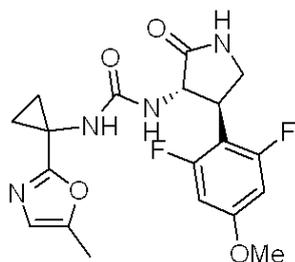
実施例5. DMF(0.85 mL)中の中間体2(25 mg, 0.074 mmol)、5D(16 mg, 0.074 mmol)およびTEA(0.031 mL, 0.22 mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌した。RP-HPLCによる精製により、表題化合物(7.3 mg, 21%)を得た。MS (ESI) m/z : 443.3 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.93 (s, 1 H), 7.46-7.63 (m, 2 H), 7.26-7.36 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 6.67 (br d, J=10.99 Hz, 2 H), 6.49 (br d, J=8.24 Hz, 1 H), 4.45 (br t, J=9.61 Hz, 1 H), 3.73-3.80 (m, 1 H), 3.32-3.45 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H), 3.26 (br t, J=9.46 Hz, 1 H), 1.51 (br s, 2 H), 1.18-1.33 (m, 2 H). 分析HPLC保持時間 : 1.39 min (方法C).

20

【0097】

実施例6. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(5-メチル-1,3-オキサゾール-2-イル)シクロプロピル]ウレア

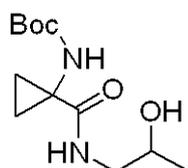
【化33】



30

6A. tert-ブチル(1-((2-ヒドロキシプロピル)カルバモイル)シクロプロピル)カルバメート:

【化34】



40

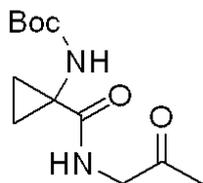
1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロパンカルボン酸(0.200 g, 0.994 mmol)を、窒素下において、攪拌しながらDMF(5 mL)に溶解して、TBTU(0.383 g, 1.19 mmol)およびTEA(0.180 mL, 1.29 mmol)を加えた。混合物を、室温で1時間攪拌した。1-アミノプロパン-2-オール(0.084 mL, 1.1 mmol)を、次いで添加して、室温で終夜攪拌し続けた。反応混合物を、水で希釈して、EtOAc(3x)で抽出した。抽出物を合わせて、水で洗い(2x)、飽和NaHCO₃およびブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥して、濾過して、エバポレートした。粗製生成物6Aを、精製せずに次工程で使用した(0.119 g, 46%)。MS (ESI) m/z 257.5 (M+H).

【0098】

6B. tert-ブチル(1-((2-オキソプロピル)カルバモイル)シクロプロピル)カルバメート

50

【化35】



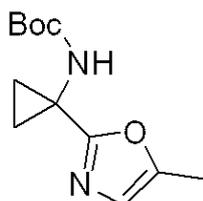
6A(0.119 g, 0.461 mmol)を、DCM(4 mL)に溶解して、デス・マーチン・ペルヨージナン(0.293 g, 0.691 mmol)を加えた。混合物を、室温で1時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチして、追加のDCMを加えた。相を分離して、水層を、DCM(2x)で抽出した。抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥して、濾過して、エバポレートして、6B(0.118 g, 100 %)を得て、これを、さらなる精製をせずに使用した。MS (ESI) m/z 257.5 (M+H).

10

【0099】

6C. tert-ブチル(1-(5-メチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピル)カルバメート

【化36】



20

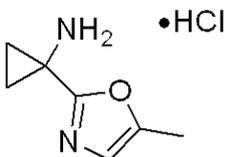
6B(0.118 g, 0.460 mmol)を、5 mLのマイクロウェーブバイアル内でTHF(2.0 ml)に溶解して、バージェス試薬(0.132 g, 0.552 mmol)を加えた。バイアルを、窒素でフラッシュして、キャップをした。バイアルを、100 °Cで余熱したパイブロック内に置いて、5~10分間加熱した。バージェス試薬(0.132 g, 0.552 mmol)の追加のアリコートを加えた。バイアルを、再度キャップして、100 °Cで更に10~15分間加熱した。反応を室温に冷却して、DCMで希釈して、水およびブラインで洗った。有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、エバポレートした。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、6C(63 mg, 57%収率)を得た。MS (ES) m/z 239.1 (M+H).

30

【0100】

6D 1-(5-メチルオキサゾール-2-イル)シクロプロパンアミン, HCl

【化37】



40

6Dを、50Dについて記述した方法を用いて、6Cから製造した。MS (ES) m/z 139.1 (M+H).

【0101】

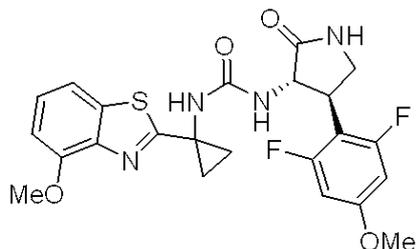
実施例6を、実施例1に記述した通りに中間体2および6Dから製造した。MS (ESI) m/z 407.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.93 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.69 (br d, J=10.99 Hz, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 6.33 (br d, J=8.24 Hz, 1 H), 4.44 (br t, J=9.61 Hz, 1 H), 3.67-3.77 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H), 3.33-3.46 (m, 1 H), 3.25 (br t, J=9.61 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.18-1.32 (m, 2 H), 0.94-1.12 (m, 2 H). 分析HPLC保持時間: 1.24 min (方法B).

【0102】

50

実施例7. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(4-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)シクロプロピル]ウレア

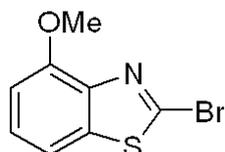
【化38】



10

7A. 2-ブromo-4-メトキシベンゾ[d]チアゾール

【化39】



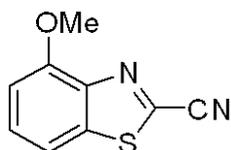
アセトニトリル(20 mL)中の4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(0.620 g, 3.40 mmol)およびp-TSA・一水和物(1.96 g, 10.3 mmol)の懸濁液に、10 で、25分かけて NaNO₂(0.475 g, 6.88 mmol)およびKBr(1.13 g, 9.46 mmol)/水(5 mL)の溶液を滴加した。反応溶液を、10 で10分間攪拌して、次いで室温まで昇温させて、2.0時間攪拌した。反応混合物に、炭酸水素ナトリウム(pH~9.0)、水およびEtOAcを加えた。有機層を集めて、水、飽和Na₂S₂O₃水溶液、水、塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒のエバポレーション後に、粗製生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、7A(0.56 g, 67%収率)を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 244.0/246.0 (M+H). ¹H NMR (500MHz, CCl₃) 7.40-7.37 (m, 2H), 6.92 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

20

【0103】

7B. 4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボニトリル

【化40】



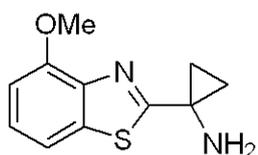
マイクロウェーブバイアルを、DMF(0.45 mL)中のシアン化銅(I)(89 mg, 0.99 mmol)および7A(220 mg, 0.91 mmol)に入れた。混合物を、マイクロウェーブ反応器内において、200 で30分間加熱した。得られる黒色溶液を、EtOAc(~100 mL)で希釈して、濾過して、濾液を、水およびブラインで洗い、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、7B(68 mg, 40%)を得た。MS (ESI) m/z 191.0 (M+H).

40

【0104】

7C. 1-(4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンアミン

【化41】



50

7Cを、上記したシクロプロピルアミンの合成のための一般方法に従って、7Bから製造した。Et₂O(1640 μl)中の7B(68.0 mg, 0.360 mmol)およびTi(OiPr)₄(115 μl, 0.393 mmol)の溶液に、-50 °Cで、窒素下において、3M EtMgBr/Et₂O(262 μl, 0.786 mmol)溶液をゆっくりと加えた。混合物を、次いで室温まで1時間温めた。次いで、BF₃·OEt₂(91.0 μl, 0.720 mmol)をゆっくりと加えた。混合物を、室温で3日間攪拌した。反応を、1N HCl(~10 mL)の滴加によりクエンチした。追加のエーテルを加えて、水層を抽出した。有機層を、1N HClで再度洗った。水層を合わせて、10% NaOH水溶液(pH = 12まで)を用いて中和して、次いでEtOAcで抽出した。溶媒を、後者抽出物を除去して、7C(28.5 mg, 36%収率)を得て、これを更なる精製をせずに用いた。MS (ESI) m/z 221.0 (M+H).

10

【0105】

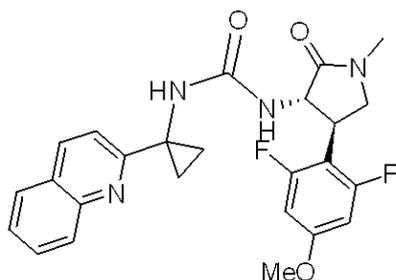
実施例7. 表題化合物を、実施例1に記述した方法を用いて、中間体2および7Cから製造した。MS (ESI) m/z 489.06 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.95 (br s, 1H), 7.48 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.71 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.50 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.60-4.44 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61-3.36 (m, 1H), 3.30 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 1.65-1.47 (m, 2H), 1.33-1.17 (m, 2H). 分析HPLC保持時間: 1.32 min (方法D).

【0106】

実施例8. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]ウレア

20

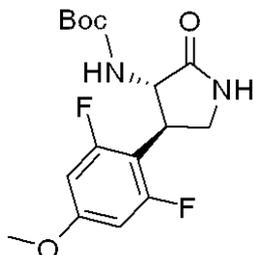
【化42】



30

8A. tert-ブチル ((3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート

【化43】



40

中間体3(0.40 g, 1.6 mmol)を、THF(8.3 mL)に溶解して、TEA(0.92 mL, 6.6 mmol)およびBoc₂O(0.54 g, 2.5 mmol)を加えた。混合物を、窒素下において、室温で終夜攪拌した。反応混合物を、EtOAcおよび水で希釈した。水層を、EtOAcで抽出して、抽出物を合わせて、5%クエン酸およびブラインで洗い、次いでNa₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、エバポレートした。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、8A(0.51 g, 90%)を白色泡状物として得た。MS (ESI) m/z 343.3 (M+H).

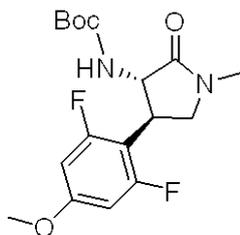
【0107】

8B. tert-ブチル((3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピ

50

ロリジン-3-イル)カルバメート

【化44】



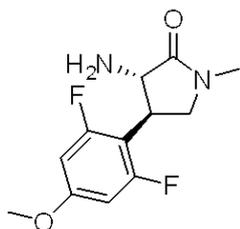
8A(0.51 g, 1.5 mmol)を、窒素下において、THF(7.5 mL)に溶解して、溶液を、0 に冷却した。1M KHMDS/THF(1.5 mL, 1.5 mmol)の溶液を、攪拌しながら滴加して、~5分間後にMeI(0.14 mL, 2.2 mmol)を滴加した。反応混合物を、0 で~1時間、次いで室温で終夜攪拌した。反応混合物を、水で希釈して、EtOAc(3x)で抽出した。抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥して、濾過して、エバポレートした。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、少量のジメチル化生成物を含む8B(0.39 g, 73%)を得た。生成物を、更なる精製をせずに用いた。MS (ESI) m/z 357.3 (M+H).

10

【0108】

8C. (3S,4R)-3-アミノ-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチルピロリジン-2-オン

【化45】



20

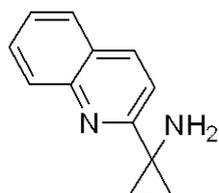
8B(0.16 g, 0.45 mmol)を、ジオキサン(1.0 mL)および4N HCl/ジオキサン(1.0 mL, 4.0 mmol)の混合物に溶解した。溶液を、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を、MeOHで希釈して、エバポレートした。残留物を、DCMに再度溶解して、1.5 M K₂HPO₄水溶液と共に1時間攪拌した。相を分離して、水層を、DCM(3x)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、エバポレートして、8Cを白色固体として得た。これを、さらなる精製をせずに使用した。MS (ESI) m/z 257.2 (M+H).

30

【0109】

8D. 1-(キノリン-2-イル)シクロプロパンアミン

【化46】



40

Et₂O(7.4 mL)中のキノリン-2-カルボニトリル(250 mg, 1.62 mmol)およびチタン(IV)イソプロポキシド(0.523 mL, 1.78 mmol)の溶液に、3M EtMgBr/Et₂O(0.119 mL, 3.57 mmol)の溶液を、窒素下において、-50 でゆっくりと加えた。混合物を、室温まで1時間昇温させた。BF₃·OEt₂(0.411 mL, 3.24 mmol)をゆっくりと加えた。混合物を、室温で終夜攪拌した。反応を、~10 mLの1N HClを滴加してクエンチして、エーテル(150 mL)を加えて、該水層を抽出した。有機層を、1N HClで再度洗った。水層を合わせて、10% wt NaOHを用いて、pH = 12に中和して、次いでEtOAcで抽出した。溶媒を、エバポレートして、粗製生成物8D(235 mg, 79%)を暗褐色油状物として得た。MS (ESI)

50

m/z 185.2 (M+H).

【0110】

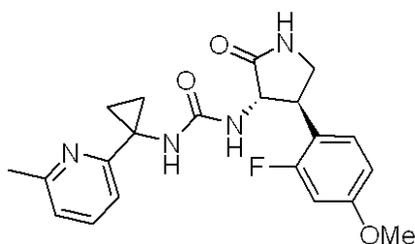
実施例8. CDI(14 mg, 0.086 mmol)を、8C(20 mg, 0.078 mmol)/DCM(0.2 mL)の溶液に加えて、混合物を、窒素下において、rtで~5分間攪拌した。8D(16 mg, 0.087 mmol)/DCM(0.10 mL)の溶液を、次いで追加の0.10 mL DCMを洗液として加えた。攪拌を室温で続けた。反応混合物を、エバポレートして、残留物を、RP-HPLCにより精製して、表題化合物(6.0 mg, 16%)を得た。MS (ESI) m/z : 467.0 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.15 (br s, 2 H) 1.47-1.66 (m, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 3.28-3.48 (m, 1 H) 3.48-3.55 (m, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 4.48 (br t, J=9.21 Hz, 1 H) 6.52 (br d, J=8.25 Hz, 1 H) 6.75 (br d, J=10.94 Hz, 2 H) 7.19 (br s, 1 H) 7.43 (br d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.49 (br t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.67 (br t, J=7.66 Hz, 1 H) 7.80 (br d, J=8.33 Hz, 1 H) 7.90 (br d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.17 (br d, J=8.50 Hz, 1 H). 分析HPLC保持時間 : 1.11 min (方法C).

10

【0111】

実施例9. 1-[(3S,4R)-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア

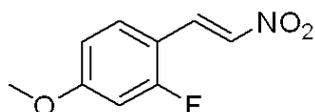
【化47】



20

9A. (E)-2-フルオロ-4-メトキシ-1-(2-ニトロビニル)ベンゼン

【化48】



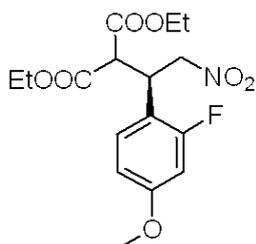
30

2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(10 g, 65 mmol)を、2-ヒドロキシエタンアミノウムホルメート(7.0 g, 65 mmol)に溶解して、ニトロメタン(11 mL, 0.20 mol)を加えた。得られる反応混合物を、室温で10時間攪拌した。反応混合物を、水でクエンチして、得られる沈殿物を、濾取して、石油エーテルで洗い、真空下で乾燥させて、9A(8.0 g, 63%収率)を、橙色の固体として得た。

【0112】

9B. (R)-ジエチル 2-(1-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-ニトロエチル)マロネート

【化49】



40

9A(2.00 g, 10.1 mmol)/乾燥トルエン(10 mL)の溶液に、ジエチルマロネート(1.55 mL, 10.1 mmol)および(3aS,3'aS,7aS,7'aS)-1,1',3,3'-テトラベンジル-2,2-ジブromo-ヘキサデカヒドロ-2,2'-スピロピ[シクロヘキサ[d]1,3-ジアザ-2-ニッケルアシクロペンタン

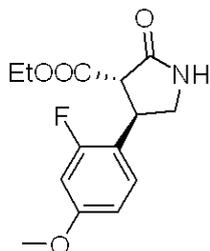
50

] (0.407 g, 0.507 mmol) を、0 で加えて、反応混合物を、室温で15時間攪拌した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、9B (3.0 g, 66%収率) を得た。

【0113】

9C. (3S,4R)-エチル 4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボキシレート

【化50】



10

9B (2.8 g, 7.8 mmol) / メタノール (20 mL) の溶液に、注意深く、アルミニウム-ニッケル合金 (2.0 g, 24 mmol) を加えて、反応混合物を、室温で、284 psi 水素にて攪拌して、室温で15時間攪拌した。反応混合物を、セライトベッドを通して濾過して、固体を、MeOH (100 mL) で洗った。濾液を、濃縮して、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、9C (2.0 g, 73%収率) を、無色液体として得た。

【0114】

20

9D. (3S,4R)-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸

【化51】



30

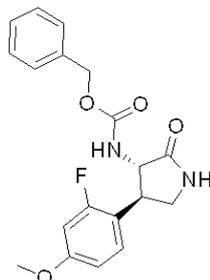
9C (2.0 g, 7.1 mmol) / EtOH (20 mL) および THF (6 mL) の溶液に、NaOH (7.1 mL, 7.1 mmol) を、0 で加えた。添加完了後、反応混合物を、0 で1時間攪拌して、次いで室温で3~4時間攪拌した。溶媒を、完全に除去して、反応混合物を、水 (10 mL) で希釈して、水層を、MTBE (2x20 mL) で洗った。次いで、水層を、0 で1.5N HCl を用いて pH1 に酸性化した。沈殿した白色固体を、濾取して、真空下で15時間乾燥させて、9D (1.2 g, 4.6 mmol, 65%収率) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 254.1 (M+H).

【0115】

9E. ベンジル ((3S,4R)-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート

【化52】

40



9D (0.80 g, 3.2 mmol) / トルエン (30 mL) の溶液に、TEA (0.48 mL, 3.5 mmol) および

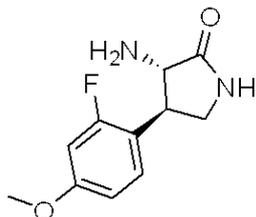
50

ジフェニルホスホリルアジド(0.75 mL, 3.5 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で4.5時間攪拌して、次いで80 °Cで30分間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却して、ベンジルアルコール(1.6 mL, 16 mmol)を加えた。混合物を、次いで110 °Cで5時間加熱した。酢酸エチルを、反応溶液に加えて、混合物を、1M HCl、水およびブラインで順に洗い、次いでNa₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、エバポレートした。残留物を、RP-HPLCにより精製して、9E(0.35g, 26%)を得た。MS (ESI) m/z 359.2 (M+H).

【0116】

9F. (3S,4R)-3-アミノ-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【化53】



10

窒素パージ济みの9E(350 mg, 0.98 mmol)/エタノール(5 mL)溶液に、Pd/C(35 mg, 0.33 mmol)を加えて、混合物を、水素バルーン下で、2時間攪拌した。反応混合物を、セラライトベッドを通して濾過して、固体をメタノールで洗った。濾液をエバポレートして、9F(190 mg, 87 %)をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI) m/z 225.2 (M+H).

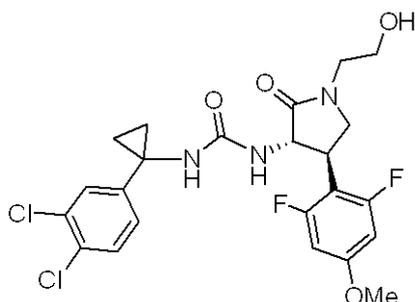
【0117】

実施例9.0 に冷却したTHF(3 mL)中の1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(60 mg, 0.40 mmol)およびTEA(0.34 mL, 2.4 mmol)の溶液に、トリホスゲン(48 mg, 0.16 mmol)/THF(2 mL)溶液を滴加した。反応混合物を、0 °Cで15分間攪拌した。DCM(2 mL)中の9F(50 mg, 0.22 mmol)およびDIPEA(0.14 mL, 0.81 mmol)の溶液を、次いで滴加して、0 °Cで更に15分間、次いで室温で3時間攪拌し続けた。反応混合物を、エバポレートして、残留物をRP-HPLCにより精製して、表題化合物(3.9 mg, 2.3 %)を得た。MS (ESI) m/z 399.0 (M+H). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.84 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.86-6.72 (m, 3H), 6.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=11.1, 8.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.02 (s, 2H). 分析HPLC保持時間: 1.11 min (方法B).

【0118】

実施例10. 3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

【化54】

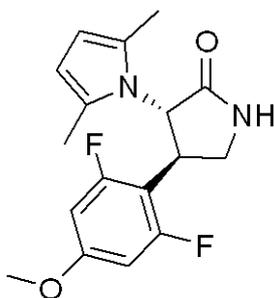


40

10A. (3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ピロリジン-2-オン

50

【化55】



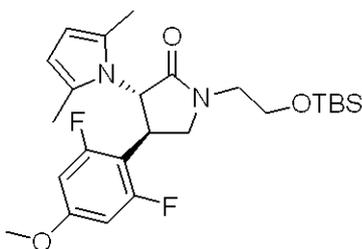
【0119】

中間体3(0.300 g, 1.24 mmol)を、MeOH(8.0 mL)に溶解して、溶液を、2,5-ヘキサジオン(0.146 mL, 1.24 mmol)および酢酸(0.071 mL, 1.2 mmol)を滴加している間に、室温で窒素下において攪拌した。得られる反応混合物を、次いで攪拌しながら50 で加熱した。反応溶液を、エバポレートして、MeOHを除去した。1M NaOHを、残留物に加えて、混合物を、DCM(3x)で抽出した。抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥して、濾過して、エバポレートした。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、10A(0.318 g, 80%)を白色泡状物として得た。MS (ESI) m/z 321.5 (M+H).

【0120】

10B. (3S,4R)-1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ピロリジン-2-オン

【化56】

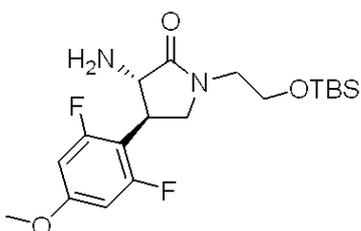


10A(0.100 g, 0.312 mmol)を、DMF(1.1 mL)に溶解して、0 で、DMF(0.5 mL)中のNaHの懸濁液に滴加した(油中で60%, 14.0 mg, 0.343 mmol)。混合物を、室温で10分間攪拌して、次いで0~5 に再度冷却した。(2-プロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(80.0 μL, 0.375 mmol)を、滴加して、攪拌を、0~5 で30分間続けて、室温で3日間攪拌した。反応混合物を、水で希釈して、EtOAc(3x)で抽出した。抽出物を合わせて、水(2x)およびブラインで洗い、次いでNa₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、エバポレートした。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、10B(0.129 g, 86%収率)を、無色油状物として得た。MS (ESI) m/z 479.7 (M+H).

【0121】

10C. (3S,4R)-3-アミノ-1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【化57】



エタノール(2.0 mL)および水(0.2 mL)中の、10B(0.123 g, 0.257 mmol)、ヒドロキシ

10

20

30

40

50

ルアミンヒドロクロライド(0.179 g, 2.57 mmol)およびTEA(0.179 mL, 1.29 mmol)の混合物を攪拌して、78 で終夜加熱した。追加のヒドロキシルアミン塩酸塩(0.179 g, 2.57 mmol) およびTEA(0.179 mL, 1.29 mmol)を加えて、反応混合物を、78~80 で終夜、再度加熱した。反応混合物を、水およびEtOAcで希釈して、相を分離した。水層を、EtOAc(2x)で抽出して、抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥して、濾過して、エバポレートして、真空で乾燥させて、10C(94 mg, 91%収率)を得て、これを、さらなる精製をせずに使用した。MS (ESI) m/z 401.6 (M+H).

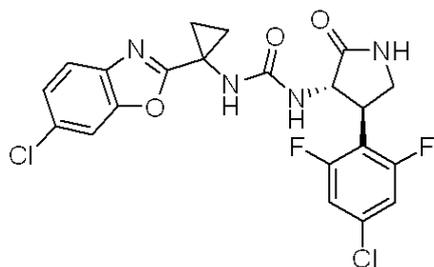
【0122】

実施例10. 10C(20.0 mg, 0.050 mmol)を、DCM(0.2 mL)に溶解して、CDI(8.9 mg, 0.055 mmol)を加えた。混合物を、室温で5~10分間攪拌して、次いで1-(3,4-ジクロロフェニル)シクロプロパンアミン(12 mg, 0.060 mmol, 一般方法1に従って、3,4-ジクロロベンゾニトリルから製造した)/DCM(0.2 mL)の溶液を加えた。反応混合物を、室温で3日間攪拌して、次いでエバポレートした。粗製ウレア生成物(31 mg, 0.050 mmol)を、1 M TBAF/THF(0.20 mL, 0.20 mmol)に移し、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を、EtOAcで希釈して、水およびブラインで洗い、次いでNa₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、エバポレートした。残留物を、RP-HPLCにより精製して、表題化合物(2.6 mg, 10%)を得た。MS (ESI) m/z : 514.4(M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.06-1.22 (m, 4 H) 2.86-2.96 (m, 1 H) 3.17-3.27 (m, 2 H) 3.33-3.43 (m, 2 H) 3.52 (br d, J=14.65 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.79-3.93 (m, 1 H) 4.51 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 6.33 (br d, J=8.54 Hz, 1 H) 6.69 (br d, J=10.68 Hz, 2 H) 6.94 (br d, J=7.93 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.40 (br d, J=8.24 Hz, 1 H). HPLC 保持時間 : 1.50 min (方法A).

【0123】

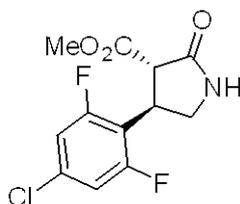
実施例83. 3-[1-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

【化58】



83A. メチル (3S,4R)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボキシレート

【化59】



ジメチル(R)-2-(1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-ニトロエチル)マロネート(0.643 g, 1.83 mmol, 中間体1, 工程AおよびBについて記述した通りに4-クロロ-2,6-ジフルオロベンズアルデヒドから製造した)を、MeOH(25 mL)に溶解して、溶液を、窒素下で攪拌しながら0 に冷却した。塩化ニッケル(II)六水和物(0.348 g, 1.46 mmol)を加えて、次いでNaBH₄(0.277 g, 7.31 mmol)を添加した。添加が完了してから、冷却浴を外して、反応混合物を、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドを通して濾

過して、固体をMeOHで洗った。濾液をエバポレートした。残留物を、EtOAcと飽和NH₄Clの間に分配して、相を分離した。有機層を、追加の飽和NH₄Clおよびブラインで洗い、次いでNa₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、エバポレートした。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、83A(0.386 g, 73%収率)を、白色結晶性固体として得た。MS (ESI) m/z 290.0 (M+H).

【0124】

83B. (3S,4R)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸
【化60】



10

83B(0.347 g, 1.259 mmol, 96%収率)を、中間体1について記述した方法に従って、84Aから製造した。MS (ESI) m/z 276.0 (M+H).

【0125】

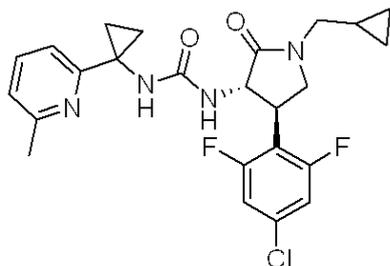
実施例83. TEA(0.013 mL, 0.091 mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(0.018 mL, 0.084 mmol)を、83B(0.021 g, 0.076 mmol)/トルエン(0.7 mL)に加えて、混合物を、窒素下において、室温で1時間、次いで90 °Cで1時間加熱した。反応混合物を、室温へ冷却して、1-(6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-アミン, HCl(20.5 mg, 0.0840 mmol, 5C)についての方法を用いて2-アミノ-5-クロロフェノールから製造した)を加えて、直ぐ後にTEA(0.013 mL, 0.091 mmol)/~0.5 mLトルエンを加えた。反応混合物を、次いで120 °Cで3時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、水で希釈して、EtOAcで3x抽出した。抽出物を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥させて、濾過して、エバポレートした。残留物を、RP-HPLCにより精製して、表題化合物(11 mg, 29%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.02 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.34-7.41 (m, 1 H) 7.29 (br d, J=8.54 Hz, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 6.54 (br d, J=7.93 Hz, 1 H) 4.48 (br t, J=9.31 Hz, 1 H) 3.73-3.85 (m, 1 H) 3.29 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 1.52 (br s, 3 H) 1.16-1.32 (m, 2 H). MS (ESI) m/z : 481.0 (M+H). 分析HPLC保持時間 : 1.58 min (方法C).

20

30

【0126】

実施例94. 1-((3S,4R)-1-(シクロプロピルメチル)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル)ウレア
【化61】

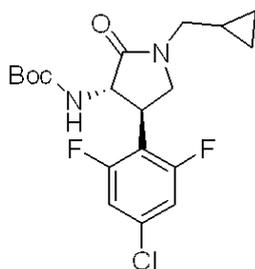


40

94A. tert-ブチル(シクロプロピルメチル)((3S,4R)-1-(シクロプロピルメチル)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート

50

【化62】



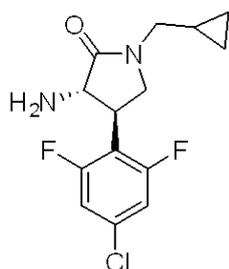
中間体4(100 mg, 0.292 mmol)を、DMF(2 ml)に溶解して、60%NaH/油(12.8 mg, 0.321 mmol)を、0~5 で加えた。混合物を、室温で10分間攪拌して、次いで0~5 に再度冷却した。(プロモメチル)-シクロプロパンを、滴加して、攪拌を、氷浴中で30分間、次いで室温で続けた。反応混合物を、EtOAcで希釈して、10% LiClで洗った。水層を、EtOAcで再抽出して、抽出物を合わせて、ブラインで洗い、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、エバポレートした。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、94A(77.6 mg, 67.0 %)を得た。MS (ESI) m/z 397.3 (M+H).

10

【0127】

94B. (3S,4R)-3-アミノ-1-(シクロプロピルメチル)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン, TFA

【化63】



20

94A(77 mg, 0.19 mmol)を、DCM(0.97 mL)およびTFA(75 μ l, 0.97 mmol)の混合物に溶解して、反応混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を、濃縮して、得られる固体を、真空下で乾燥させて、94B(58mg, 75 %)を得た。MS (ESI) m/z 297.2 (M+H).

30

【0128】

実施例94. 94B(28 mg, 0.094 mmol)およびTEA(0.013 mL, 0.094 mmol)を、THF(0.5 mL)に溶解して、4-ニトロフェニル クロロホルメート(19.0 mg, 0.094 mmol)を加えた。混合物を、室温で30分間攪拌して、次いで1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-アミン(14.0 mg, 0.094 mmol)およびTEA(0.026 mL, 0.189 mmol)を加えた。反応混合物を、50 で加熱した。反応混合物を、EtOAcで希釈して、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させて、エバポレートして、粗生成物を得て、これをRPクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(25 mg, 56%収率)を得た。MS (ESI) m/z 471.3 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.30 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.56 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.34 (t, J=9.5 Hz, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.40 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.36-3.19 (m, 1H), 3.07 (dd, J=13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.27-1.05 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H), 0.76-0.66 (m, 1H), 0.33-0.22 (m, 2H), 0.02 (dd, J=11.3, 4.6 Hz, 2H). 分析HPLC保持時間: 2.14 min (方法D).

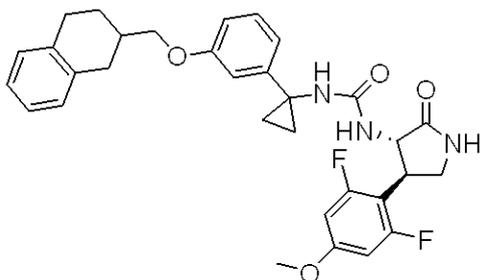
40

【0129】

実施例128. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(1-{3-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メトキシ]フェニル}シクロプロピル)-ウレア

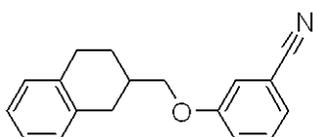
50

【化64】



128A. 3-((1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メトキシ)ベンゾニトリル

【化65】



3-ヒドロキシベンゾニトリル(0.100 g, 0.839 mmol)および(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メタノール(0.204 g, 1.26 mmol)を、窒素下において、THF(4.20 ml)に溶解した。混合物を、室温で攪拌して、トリフェニルホスフィン(0.440 g, 1.68 mmol)を加えて、次いでDIAD(0.326 ml, 1.68 mmol)を滴加した。攪拌を、室温にて終夜続けた。反応混合物を濃縮して、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、128A(0.170 g, 77%)を得た。MS (ESI) m/z 264.0 (M+H).

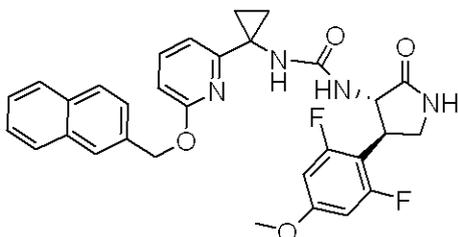
【0130】

実施例128. ニトリル128Aを、上記した一般方法を用いて、シクロプロピルアミンに変換して、該アミンを、実施例1に記述した通りに、中間体2と縮合させた。RP HPLCによる精製に続いて、キラルSFC(Chiralpak AD column, 65% CO₂/35% IPA(0.1% DEAを含む)で溶出した)により精製して、表題化合物を、第一溶出ジアステレオマーとして得た。MS (ESI) m/z : 562.3 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.76 (br s, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.07 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.72-6.67 (m, 2H), 6.66-6.56 (m, 3H), 6.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.42 (t, J=9.4 Hz, 1H), 3.90 (br d, J=6.2 Hz, 2H), 3.76 (br d, J=9.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (t, J=9.4 Hz, 1H), 2.93-2.86 (m, J=16.5, 4.7 Hz, 1H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.16 (br d, J=4.7 Hz, 1H), 2.02 (br d, J=14.2 Hz, 1H), 1.57-1.40 (m, 1H), 1.16-1.00 (m, 4H). ラクトム上の1つのプロトンが、水の抑制により不明確であった。分析HPLC保持時間: 2.15 min (方法C).

【0131】

実施例130. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(1-{6-[(ナフタレン-2-イル)メトキシ]ピリジン-2-イル}シクロプロピル)ウレア

【化66】



130 A. 6-(ナフタレン-2-イルメトキシ)ピコリノニトリル

10

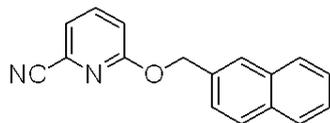
20

30

40

50

【化 6 7】



ナフタレン-2-イルメタノール(0.23 g, 1.4 mmol)を、THF(4.0 mL)に溶解して、60% NaH/油(0.032 g, 0.79 mmol)を加えた。室温で10~15分間攪拌した後に、溶液を、0℃に冷却して、6-クロロピコリノニトリル(0.10 g, 0.72 mmol)/THF(3.0 mL)の溶液を、シリンジを介して滴加した。反応混合物を、66℃で終夜加熱した。反応混合物を、EtOAcおよび水の間で分配した。水層を、EtOAcで再度抽出して、有機層を合わせて、ブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥して、濾過して、エバポレートした。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、130A(78 mg, 41.5%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 283.0 (M+Na).

10

【0132】

実施例130. 130Aを、上記概説した一般方法を用いて、対応するシクロプロピルアミンに変換した。得られるアミンを、実施例1に記述したように、中間体2と縮合して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 559.4 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.96-7.82 (m, 5H), 7.50 (br t, J=7.2 Hz, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.71 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.60 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.32 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.44 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.29 (t, J=9.5 Hz, 1H), 1.42-1.28 (m, 2H), 1.06-0.91 (m, 2H). 1つのプロトンが、水の抑制により観察されなかった。HPLC保持時間 : 2.15 min (方法C).

20

【0133】

下記表2に示された化合物の追加の実施例を、有機合成分野の当業者には既知の、上記したスキームおよび実施例に記述した方法またはその変法を組み合わせ用いて製造した。

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2.

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
11		3-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	436.1	1.51 (D)
12		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(3-メトキシフェニル)シクロプロピル]ウレア	432.2	1.46 (D)
13		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル]ウレア	420.3	1.41 (D)
14		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]ウレア	420.3	1.49 (D)
15		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(2-フルオロフェニル)シクロプロピル]ウレア	420.2	1.4 (D)
16		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	403.2	0.81 (C)
17		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	417.1	1.38 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
18		3-[1-(4-シアノフェニル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	427.3	1.22 (C)
19		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-{1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル}ウレア	470.3	1.56 (C)
20		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(3-メチルフェニル)シクロプロピル]ウレア	416	1.45 (D)
21		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(4-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	417	1.41 (D)
22		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(4-メトキシフェニル)シクロプロピル]ウレア	431.9	1.37 (D)
23		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]シクロプロピル}ウレア	471.2	1.5 (D)
24		3-[1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	436.2	1.48 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
25		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-フルオロピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	421.2	1.24 (D)
26		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	453.2	0.99 (C)
27		3-[1-(3,5-ジクロロフェニル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	470.3	1.65 (C)
28		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	431.9	1.01 (C)
29		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(イソキノリン-3-イル)シクロプロピル]ウレア	453.1	1.02 (C)
30		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	430.9	1.36 (D)
31		3-[1-(6-シアノピリジン-2-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	428.2	1.34 (C)

10

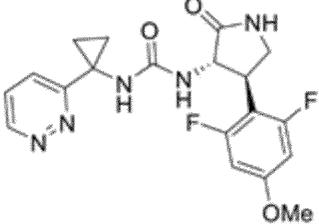
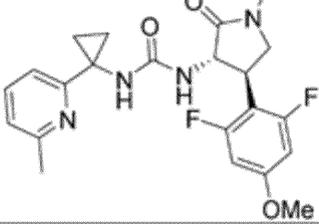
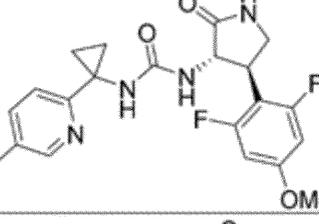
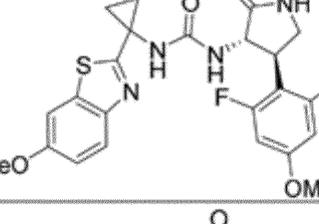
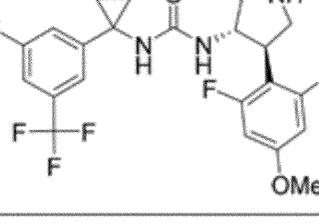
20

30

40

50

【表 2 - 4】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
32		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(ピリダジン-3-イル)シクロプロピル]ウレア	404.2	0.86 (D)
33		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	431.4	0.97 (C)
34		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(5-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	417.3	0.86 (C)
35		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)シクロプロピル]ウレア	489.4	1.33 (C)
36		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル]ウレア	489.1	1.68 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

実施例番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
38		3-{1-[3,5-ビス (トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	537.8	1.87 (D)
39		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-{1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]シクロプロピル}ウレア	486.3	1.62 (D)
40		3-[1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	450.3	1.6 (D)
41		3-[1-(6-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	451.2	1.45 (D)
42		3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	470.2	1.55 (D)
43		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(1,7-ナフチリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	453.9	1.1 (D)
44		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピラジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	418.3	1.1 (C)

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
45		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(1-{1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル}シクロプロピル)ウレア	456.4	1.13 (D)
46		3-{1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]シクロプロピル}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	520.3	1.77 (D)
47		3-[1-(5-クロロ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	451.2	1.47 (D)
48		3-[1-(6-クロロピリジン-2-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	419	(方法)
49		3-[1-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	457.9	1.55 (D)
50		3-[1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	449.8	1.64 (D)
51		3-[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	482.1	1.62 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

実施例番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
52		3-[1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロプロピル]-1-[[3S,4R]-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	470.1	1.67 (D)
53		3-[1-(6-クロロキノリン-2-イル)シクロプロピル]-1-[[3S,4R]-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	487.4	1.46 (C)
54		3-[1-(2-クロロピリジン-4-イル)シクロプロピル]-1-[[3S,4R]-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	437	1.33 (D)
55		3-[1-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)シクロプロピル]-1-[[3S,4R]-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	477.3	1.53 (C)
56		3-[1-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)シクロプロピル]-1-[[3S,4R]-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	459.2	1.37 (C)
57		1-[[3S,4R]-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(1-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)シクロプロピル)ウレア	456.2	1.14 (D)
58		1-[[3S,4R]-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)シクロプロピル]ウレア	455.9	1.19 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
59		3-[1-(5-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	477.1	1.47 (D)
60		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(ナフタレン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	452.1	1.6 (D)
61		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)シクロプロピル]ウレア	484.9	1.48 (D)
62		3-{1-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	503.8	1.71 (D)
63		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	482.1	1.54 (D)
64		3-[1-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	458.9	1.16 (D)
65		3-[1-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	459	1.21 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
66		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-{1-[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル}ウレア	484.1	1.69 (C)
67		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	497.4	4.60 (C)
68		3-[1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	454.1	1.67 (C)
69		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)シクロプロピル]ウレア	423.0	1.13 (D)
70		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)シクロプロピル]ウレア	423.1	1.12 (D)
71		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-イル)シクロプロピル]ウレア	483.9	1.67 (D)
72		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-{1-[5-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]シクロプロピル}ウレア	527.1	1.61 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 10】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
73		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-{1-[3-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]シクロプロピル}ウレア	500.1	1.77 (D)
74		3-{1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]シクロプロピル}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	519.9	1.82 (D)
75		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-{1-[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]シクロプロピル}ウレア	511.1	1.57 (D)
76		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-{1-[6-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]シクロプロピル}ウレア	457.1	1.40 (D)
77		1-(1-(6-クロロピリジン-2-イル)シクロプロピル)-3-((3S,4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ウレア	401.1	1.27 (D)
78		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(1-フェニルシクロプロピル)ウレア	402	1.37 (C)
79		3-{1-[5-クロロピリジン-2-イル]シクロプロピル}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	437.2	1.34 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
80		1-((3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-(メトキシ-d3)フェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(1-(m-トリル)シクロプロピル)ウレア	419.1	1.46 (D)
81		3-[1-(7-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	493.0	1.49 (D)
82		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-{1-[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]シクロプロピル}ウレア	527.1	1.68 (D)
83		3-[1-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	481.0	1.58 (C)
84		1-[(3S,4R)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	457.2	1.09 (C)
85		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)シクロプロピル]ウレア	473.2	1.44 (C)

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
86		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソスピロリジン-3-イル]-3-[1-(4-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)シクロプロピル]ウレア	472.9	1.59 (C)
87		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソスピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)シクロプロピル]ウレア	461.0	1.36 (D)
88		3-[1-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2-オキソスピロリジン-3-イル]ウレア	471.2	1.43 (D)
89		1-[(3S,4R)-4-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2-オキソスピロリジン-3-イル]-3-{1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル}ウレア	480.0	1.58 (D)
90		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソスピロリジン-3-イル]-3-[1-(4-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)シクロプロピル]ウレア	473.3	1.33 (D)
91		3-[1-(6-クロロピリジン-2-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-オキソスピロリジン-3-イル]ウレア	457.2	1.56 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
92		1-[(3S,4R)-4-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	447.3	0.98 (C)
93		1-[(3S,4R)-4-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	411.2	1.22 (D)
94		1-[(3S,4R)-1-(シクロプロピルメチル)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	471.3	1.29 (C)
95		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-プロピルピロリジン-3-イル]-3-[1-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	495.0	1.38 (C)
96		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]シクロプロピル]ウレア	527.2	1.75 (D)
97		1-[(3S,4R)-1-(シアノメチル)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(3,5-ジクロロフェニル)シクロプロピル]ウレア	509.2	1.88 (C)

10

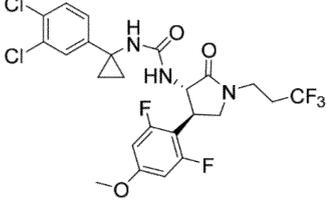
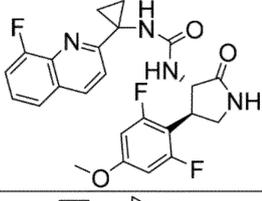
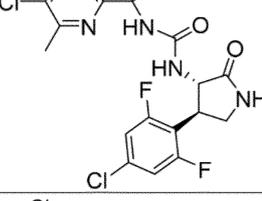
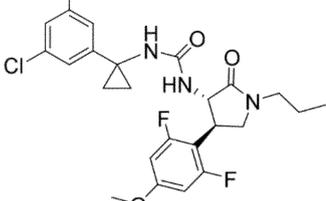
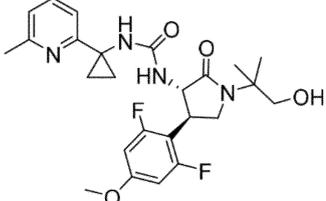
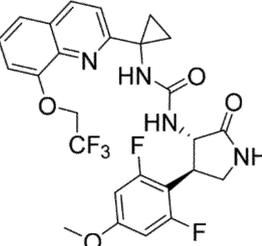
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
98		3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-イル]ウレア	566.2	1.97 (C)
99		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(8-フルオロピロリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	471.2	1.42 (C)
100		1-[(3S,4R)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(5-クロロ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	455.2	2.07 (D)
101		3-[1-(3,5-ジクロロフェニル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-プロピルピロリジン-3-イル]ウレア	512.1	2.07 (D)
102		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	489.3	1.12 (C)
103		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-[8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)キノリン-2-イル]シクロプロピル]ウレア	551.2	1.70 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 15】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
104		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル]-3-[1-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	535.3	1.43 (C)
105		3-[1-(3,5-ジクロロフェニル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル]ウレア	552.2	2.07 (C)
106		1-[(3S,4R)-1-(シアノメチル)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	492.3	1.69 (D)
107		3-[1-(3,5-ジクロロフェニル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	514.2	1.71 (D)
108		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(2-メチルプロピル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	473.3	1.40 (C)
109		1-[(3S,4R)-4-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	501.0	1.60 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
110		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	499.4	1.71 (D)
111		1-[(3S,4R)-1-(シアノメチル)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	456.2	1.46 (D)
112		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(8-メチルキノリン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	467.1	1.40 (C)
113		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(8-メトキシキノリン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	483.2	1.08 (C)
114		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-[3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]シクロプロピル]ウレア	474.3	1.77 (D)
115		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	513.3	0.95 (C)

10

20

30

40

50

【表 2 - 17】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
116		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	513.2	1.31 (C)
117		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	461.3	1.37 (D)
118		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	489.3	1.06 (C)
119		1-[(3S,4R)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	517.5	1.03 (C)
120		3-(1-{[1,1'-ビフェニル]-3-イル}シクロプロピル)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	478.0	1.72 (C)
121		3-(1-{3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル}シクロプロピル)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	512.0	2.00 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 18】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
122		1-[(3S,4R)-4-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	466.0	1.49 (D)
123		1-[(3S,4R)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(3,5-ジクロロフェニル)シクロプロピル]ウレア	474.0	1.85 (D)
124		1-[(3S,4R)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	421.0	0.96 (C)
125		3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	478.2	1.85 (D)
126		1-[(3S,4R)-2-オキソ-4-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]-3-[1-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	441.3	1.54 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 19】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
127		1-[(3S,4R)-4-(4-(シクロプロピル-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキシピロリジン-3-イル)-3-[1-(キノリン-2-イル)シクロプロピル]ウレア	463.2	1.33 (C)
128		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキシピロリジン-3-イル]-3-(1-{3-[(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メトキシ]フェニル}シクロプロピル)ウレア	562.4	2.14 (D)
129		3-{1-[3-({ビシクロ[4.2.0]オクタ-1(6),2,4-トリエン-7-イル}メトキシ)フェニル]シクロプロピル}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキシピロリジン-3-イル]ウレア	534.2	2.20 (D)
130		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキシピロリジン-3-イル]-3-(1-{6-[(ナフタレン-2-イル)メトキシ]ピリジン-2-イル}シクロプロピル)ウレア	559.4	2.14 (C)
131		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキシピロリジン-3-イル]-3-(1-{3-[(ナフタレン-2-イル)メトキシ]フェニル}シクロプロピル)ウレア	558.3	2.00 (C)
132		3-(1-{3-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]フェニル}シクロプロピル)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキシピロリジン-3-イル]ウレア	552.0	1.78 (D)
133		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキシピロリジン-3-イル]-3-{1-[3-(4-フェニルブトキシ)フェニル]シクロプロピル}ウレア	550.3	2.20 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 20】

実施例 番号	構造 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (分) ^a
134		3-(1-{6-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]ピリジン-2-イル}シクロプロピル)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	553.2	1.97 (D)
135		3-(1-{1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル}シクロプロピル)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	532.2	1.81 (D)
136		3-{1-[3-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]シクロプロピル}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	514.3	2.05 (C)
137		3-{1-[3-(シクロブチルメトキシ)フェニル]シクロプロピル}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	486.3	1.85 (D)
138		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(1-{6-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]ピリジン-2-イル}シクロプロピル)ウレア	545.1	1.62 (D)

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

140		3-[1-(1-ベンジル-1H-インダゾール-6-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	532.3	1.70 (D)
141		1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-[1-(3-フェノキシフェニル)シクロプロピル]ウレア	494.3	1.93 (D)
142		3-[1-(2-ベンジル-2H-インダゾール-6-イル)シクロプロピル]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	532.3	1.66 (D)

^a 分析方法は括弧内に示される

^b 表 2 内の代表的化合物についての NMR データ:

実施例 11: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (br s, 1H), 7.22 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.00 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.73 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.25 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.49 - 3.22 (m, 2H), 1.10 (br s, 4H).

実施例 12: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (br s, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 - 6.64 (m, 3H), 6.62 (br s, 1H), 6.58 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 6.21 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.46 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 3.28 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 1.14 - 1.02 (m, 4H).

実施例 13: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (br s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 6.85 - 6.78 (m, 2H), 6.71 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.29 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.22 - 1.03 (m, 4H).

実施例 14: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (br s, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.23 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.39 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 3.29 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 1.07 (br s, 4H).

実施例 16: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.20 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.09 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.35 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.47 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.45 - 3.12 (m, 2H), 1.38 (br s, 2H), 1.12 - 0.90 (m, 2H).

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

実施例 17: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.74 (br d, $J=10.9$ Hz, 2H), 6.34 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.46 (br t, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 4H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.36 (br d, $J=18.1$ Hz, 2H), 1.08 - 0.91 (m, 2H).

実施例 18: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (br. s., 1H), 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.43 (br t, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.39 (br t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 1.28 - 1.14 (m, 4H).

実施例 20: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (br s, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.91 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 2H), 6.71 (br d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.21 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.45 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.41 (br s, 1H), 3.28 (br t, $J=9.3$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.08 (br s, 4H).

実施例 22: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 6.92 (br d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.82 (br s, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 4H), 6.19 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.44 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.79 (br s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.64 - 3.49 (m, 1H), 3.39 (br t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.28 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.12 - 0.94 (m, 4H).

実施例 23: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (br s, 1H), 7.96 (br s, 2H), 7.35 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.76 (br d, $J=11.1$ Hz, 2H), 6.51 (br s, 1H), 4.46 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 2H), 1.16 (br s, 2H).

実施例 24: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (br. s., 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 6.70 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 3H), 3.44 - 3.24 (m, 1H), 3.16 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 1.20 - 1.03 (m, 4H).

実施例 25: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br. s., 1H), 7.76 (q, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.10 (br. s., 1H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.30 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 1.31 (br. s., 2H), 1.08 (br. s., 2H).

実施例 26: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.93 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.85 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.71 (br t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.53 (br t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.32 - 7.03 (m, 2H), 6.73 (br d, $J=10.8$ Hz, 2H), 6.49 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 1H), 3.63 (br s, 4H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.30 (br s, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.18 (br s, 2H).

実施例 27: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (br. s., 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 3H), 6.65 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 3.82 - 3.59 (m, 4H), 3.38 (br. s., 1H), 3.28 (s, 1H), 1.23 - 1.04 (m, 4H).

実施例 28: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (br. s., 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 - 6.59 (m, 3H), 6.36 - 6.25 (m, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.15 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.45 - 1.28 (m, 2H), 1.15 - 1.01 (m, 2H).

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

実施例 29: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.82 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.50 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.69 (d, J=10.7 Hz, 2H), 6.41 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.39 - 3.20 (m, 1H), 1.90 (br. s., 2H), 1.48 (br. s., 2H), 1.19 - 1.04 (m, 2H).

実施例 30: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (br s, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 3H), 7.14 - 6.98 (m, 1H), 6.80 - 6.64 (m, 2H), 4.51 - 4.28 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 4H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 1H), 2.48 (br s, 3H), 2.34 (br s, 3H), 1.50 - 1.35 (m, 2H), 1.25 - 1.05 (m, 2H).

10

実施例 31: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.75 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.46 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.45 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.47 - 3.13 (m, 2H), 1.42 (br d, J=3.4 Hz, 2H), 1.14 (br s, 2H).

実施例 33 : $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.61 (br t, J=7.74 Hz, 1 H), 7.11 (br d, J=7.49 Hz, 1 H), 7.04 - 7.08 (m, 1 H), 7.02 (br s, 1 H), 6.73 (br d, J=10.94 Hz, 2 H), 6.45 (br d, J=7.41 Hz, 1 H), 4.45 (br t, J=9.34 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.56 (br d, J=7.57 Hz, 1 H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 3.39 (br t, J=9.13 Hz, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.39 (br d, J=10.18 Hz, 2 H), 1.06 (br s, 2 H).

20

実施例 34: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.40 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.08 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (br d, J=11.1 Hz, 2H), 6.33 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 4.46 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.30 (br t, J=9.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.33 (br d, J=15.7 Hz, 2H), 1.07 - 0.96 (m, 2H)

実施例 35: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 7.98 (br s, 1H), 7.67 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.01 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 6.50 (br s, 1H), 4.54 (br t, J=8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.30 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.41 (m, 2H), 1.26 (br s, 2H).

実施例 36: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.39 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.13 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.67 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 6.38 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.43 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.28 (br t, J=9.4 Hz, 1H), 1.32 - 1.09 (m, 4H).

30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.92 (br s, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 4 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 7.09 (t, J=7.93 Hz, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.69 (br d, J=10.68 Hz, 3 H) 6.56 - 6.65 (m, 2 H) 6.19 (br d, J=8.54 Hz, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 4.44 (br t, J=9.61 Hz, 1 H) 4.05 - 4.12 (m, 2 H) 3.74 - 3.78 (m, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.23 - 3.31 (m, 1 H) 1.00 - 1.16 (m, 4 H). 2つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

実施例 38: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.64 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.41 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.44 - 3.07 (m, 2H), 1.32 (br s, 2H), 1.20 (br d, J=5.5 Hz, 2H).

40

【表 2 - 2 4】

実施例 39: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (br s, 1H), 7.32 (br t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.09 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.97 (br s, 3H), 6.68 (br d, $J=10.9$ Hz, 2H), 6.32 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.43 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.28 (br t, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.17 (br d, $J=5.0$ Hz, 1H), 1.15 (br s, 4H).

実施例 40: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.18 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.80 (br d, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.71 (br d, $J=10.9$ Hz, 2H), 6.26 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.43 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (br t, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 3.16 (br d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.09 (br s, 4H).

10

実施例 41: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (br s, 1H), 7.06 (br s, 2H), 7.00 (br s, 1H), 6.71 (br d, $J=10.9$ Hz, 2H), 6.42 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.43 (br t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.29 (br t, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.16 (br d, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.32 (br s, 2H), 1.07 (br s, 2H).

実施例 42: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.71 (br d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.44 (br t, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 1.24 - 1.05 (m, 4H).

実施例 43: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.51 (d, $J=5.49$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=8.54$ Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.84 (d, $J=5.49$ Hz, 1H), 7.65 (br d, $J=8.54$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.72 (br d, $J=10.68$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J=8.54$ Hz, 1H), 4.46 (br t, $J=9.61$ Hz, 1H), 3.76 - 3.84 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (br t, $J=9.46$ Hz, 1H), 3.30 (br t, $J=9.61$ Hz, 1H), 1.53 - 1.75 (m, 2H), 1.20 (br s, 2H).

20

実施例 44: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (br s, 2H), 7.30 - 7.10 (m, 1H), 7.05 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 6.71 (br d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.43 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.44 (br t, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 3H), 3.51 - 3.36 (m, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.43 - 1.29 (m, 2H), 1.13 - 1.04 (m, 2H).

実施例 45: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.64 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.72 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.43 - 6.36 (m, 1H), 6.35 - 6.28 (m, 1H), 4.69 - 4.35 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 3H), 1.46 - 1.29 (m, 2H), 1.10 - 0.96 (m, 2H).

30

実施例 46: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 - 6.87 (m, 2H), 6.66 (br d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.43 (br t, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.84 - 3.55 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (br t, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 1.27 - 1.01 (m, 4H).

実施例 47: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.03 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.75 (br d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (1H, m), 3.30 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.46 - 1.28 (m, 2H), 1.05 (br s, 2H).

40

【表 2 - 2 5】

実施例 49: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (br s, 1H), 7.80 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 1H), 7.10 - 6.88 (m, 2H), 6.71 - 6.64 (m, 2H), 6.29 - 6.22 (m, 1H), 4.44 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.40 (br t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.15 (br d, $J=5.5$ Hz, 4H).

実施例 50: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.15 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.70 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.28 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.15 - 0.97 (m, 4H).

10

実施例 51: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.18 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.85 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.67 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.42 (br t, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 1.16 - 1.01 (m, 4H).

実施例 52: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (br s, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.25 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.66 (br d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.16 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.36 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.39 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.24 (br t, $J=9.0$ Hz, 1H), 1.05 - 0.90 (m, 4H).

実施例 53: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (br d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 7.89 - 7.98 (m, 1 H) 7.82 (d, $J=9.16$ Hz, 1 H) 7.67 (dd, $J=9.00, 2.29$ Hz, 1 H) 7.48 (br d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 6.73 (br d, $J=10.68$ Hz, 2 H) 6.45 (br d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 4.46 (br t, $J=9.46$ Hz, 1 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.41 (br t, $J=8.70$ Hz, 1 H) 3.23 - 3.34 (m, 1 H) 1.49 - 1.67 (m, 2 H) 1.10 - 1.25 (m, 2 H)

20

実施例 54: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.04 (br d, $J=18.9$ Hz, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 6.72 (br d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 - 3.37 (m, 1H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 1.33 - 1.16 (m, 4H).

実施例 55: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.55 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J=8.70, 1.68$ Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.66 (br d, $J=10.99$ Hz, 2 H), 6.45 - 6.60 (m, 1 H), 4.44 (br t, $J=9.46$ Hz, 1 H), 3.67 - 3.73 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.39 (br t, $J=8.70$ Hz, 1 H), 3.22 - 3.35 (m, 1 H), 1.46 - 1.58 (m, 2 H), 1.26 (m, $J=10.70$ Hz, 2 H).

30

実施例 56: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.79 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.72 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.52 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 1.72 - 1.45 (m, 2H), 1.31 (br s, 2H).

実施例 57: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (br d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.02 - 6.85 (m, 2H), 6.66 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.13 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.48 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.26 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.19 - 0.87 (m, 4H).

40

【表 2 - 2 6】

実施例 58: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 2H), 7.57 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.78 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.66 (br d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.28 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.45 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 1.30 - 1.04 (m, 4H).

実施例 59: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.59 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.37 (br d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 6.68 (d, $J=11.00$ Hz, 2 H) 6.53 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H) 4.47 (t, $J=9.60$ Hz, 1 H) 3.74 - 3.82 (m, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.40 (br t, $J=8.85$ Hz, 1 H) 3.23 - 3.33 (m, 1 H) 1.47 - 1.60 (m, 2 H) 1.26 (m, $J=12.50$ Hz, 2 H).

実施例 60: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ .96 - 7.88 (m, 1H), 7.82 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.73 (br dd, $J=14.5, 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 2H), 7.10 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.67 (br d, $J=10.4$ Hz, 2H), 6.31 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.46 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 4H), 3.41 (br t, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 1.30 - 1.05 (m, 4H).

10

実施例 61: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.45 (br t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 6.60 (br d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.50 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.29 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.53 - 1.35 (m, 2H), 1.22 (br s, 2H).

実施例 62: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.68 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.37 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.44 (br t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.30 (br t, $J=9.3$ Hz, 1H), 1.32 - 1.12 (m, 4H).

20

実施例 63: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.65 (t, $J=9.8$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.70 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.28 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.47 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.29 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 4H).

実施例 64: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.18 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.71 (br d, $J=11.1$ Hz, 2H), 6.34 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 3H), 3.29 (br s, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 1.23 - 1.10 (m, 4H).

30

実施例 65: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 7.98 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.18 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 1H), 6.69 (br d, $J=10.9$ Hz, 2H), 6.34 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.44 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.29 (br s, 1H), 1.23 - 1.09 (m, 4H).

実施例 66: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.14 (br d, $J=17.8$ Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.68 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.31 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.45 (br d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.32 - 1.03 (m, 4H).

実施例 67: ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 8.12 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.72 (m, 1 H) 7.44 - 7.54 (m, 2 H) 6.54 (br d,

40

【表 2 - 2 7】

J=10.45 Hz, 2 H) 6.01 - 6.16 (m, 1 H) 5.75 (br d, J=7.70 Hz, 1 H) 4.48 - 4.62 (m, 1 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.57 - 3.65 (m, 2 H) 3.54 (br d, J=9.08 Hz, 2 H) 3.29 - 3.41 (m, 2 H) 1.19 - 1.33 (m, 4 H).

実施例 68: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (br s, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.68 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.29 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.42 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.74 (br d, J=10.1 Hz, 4H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 1.18 - 1.01 (m, 4H).

実施例 69: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (br s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.70 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.66 (br s, 1H), 6.32 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.46 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.65 (m, 4H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.31 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.22 (s, 2H), 1.00 (br s, 2H).

10

実施例 70: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (br s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.68 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.40 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.47 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 4H), 3.41 (br t, J=9.2 Hz, 1H), 3.29 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.47 - 1.30 (m, 2H), 1.16 (br s, 2H).

実施例 71: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (br s, 1H), 6.82 - 6.64 (m, 5H), 6.55 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 6.27 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.20 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 5.72 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 1.33 (s, 6H), 1.01 (br s, 4H).

20

実施例 72: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (s, 1 H) 7.66 (d, J=8.75 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.31 (br d, J=8.33 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 6.65 (br d, J=10.69 Hz, 2 H) 6.47 - 6.47 (m, 1 H) 4.46 (br t, J=9.38 Hz, 1 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.41 (br t, J=9.17 Hz, 1 H) 3.23 - 3.34 (m, 1 H) 1.55 (br s, 2 H) 1.21 - 1.28 (m, 2 H).

実施例 74: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.66 (br d, J=10.6 Hz, 2H), 6.25 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, J=10.3, 8.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 4H), 3.42 (s, 1H), 3.36 - 3.18 (m, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 4H).

実施例 75: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 - 8.01 (m, 1 H) 7.91 - 7.96 (m, 1 H) 7.80 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.68 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 6.66 (br d, J=10.99 Hz, 2 H) 6.49 - 6.61 (m, 1 H) 4.47 (br t, J=9.31 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.75 (br d, J=9.77 Hz, 1 H) 3.33 - 3.51 (m, 1 H) 3.26 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 1.58 (br s, 2 H) 1.24 - 1.36 (m, 2 H).

30

実施例 76: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1 H) 7.43 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.12 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.68 (br d, J=10.99 Hz, 2 H) 6.48 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 4.47 (br t, J=9.61 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.66 - 3.81 (m, 1 H) 3.39 - 3.49 (m, 1 H) 3.26 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 1.48 (br s, 2 H) 1.13 - 1.28 (m, 2 H).

実施例 78: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (br s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.11 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 6.99 (br d, J=7.4 Hz, 2H), 6.85 (br s, 1H), 6.72 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.25 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 1.09 (br d, J=8.9 Hz, 4H).

40

【表 2 - 2 8】

実施例 79: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.70 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.20 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.75 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.37 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.45 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 1.44 - 1.29 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H).

実施例 80: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.91 (br s, 1 H) 7.02 - 7.16 (m, 1 H) 6.90 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.78 (br d, J=7.93 Hz, 1 H) 6.70 (br d, J=10.68 Hz, 2 H) 6.19 (br d, J=8.54 Hz, 1 H) 4.44 (br t, J=9.61 Hz, 1 H) 3.71 - 3.83 (m, 1 H) 3.36 - 3.48 (m, 1 H) 3.27 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 1.07 (br s, 4 H).

10

実施例 81: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (br s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 6.69 (br d, J=10.8 Hz, 2H), 6.62 (br d, J=5.9 Hz, 1H), 4.50 (br s, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.35 - 3.15 (m, 1H), 1.70 - 1.56 (m, 2H), 1.35 (br s, 2H)

実施例 82: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.69 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.75 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 6.58 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 4.55 (br t, J=8.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 2H), 1.36 (br s, 2H)

実施例 83: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.02 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.34 - 7.41 (m, 1 H) 7.29 (br d, J=8.54 Hz, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 6.54 (br d, J=7.93 Hz, 1 H) 4.48 (br t, J=9.31 Hz, 1 H) 3.73 - 3.85 (m, 1 H) 3.29 (br t, J=9.46 Hz, 1 H) 1.52 (br s, 3 H) 1.16 - 1.32 (m, 2 H).

20

実施例 85: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.74 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.49 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.56 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 4H), 3.62 - 3.40 (m, 1H), 3.36 - 3.12 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.74 - 1.41 (m, 2H), 1.29 (br s, 2H).

実施例 86: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (br s, 1H), 7.76 (br t, J=4.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (d, J=4.9 Hz, 2H), 6.73 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 4.55 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (br t, J=9.9 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.77 - 1.46 (m, 2H), 1.30 (br s, 2H).

30

実施例 87: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.94 (s, 1 H) 7.59 (dd, J=8.70, 5.04 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.39, 2.29 Hz, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 2 H) 6.68 (br d, J=10.99 Hz, 2 H) 6.49 (br d, J=8.24 Hz, 1 H) 4.46 (br t, J=9.61 Hz, 1 H) 3.72 (s, 1 H) 3.67 - 3.83 (m, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 1.44 - 1.56 (m, 2 H) 1.13 - 1.30 (m, 2 H).

実施例 88: ^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{-CN}$) δ ppm 7.52 (br d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.48 - 7.51 (m, 1 H) 7.32 (dd, J=8.39, 1.79 Hz, 1 H) 7.25 (br d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=11.00 Hz, 1 H) 6.29 (br s, 1 H) 6.16 (br s, 1 H) 5.67 (br d, J=5.23 Hz, 1 H) 4.56 (t, J=8.67 Hz, 3 H) 3.71 (br d, J=9.63 Hz, 1 H) 3.52 (br t, J=8.94 Hz, 1 H) 3.21 (br t, J=9.63 Hz, 1 H) 2.95 - 3.15 (m, 2 H) 1.51 - 1.70 (m, 2 H) 1.36 (br s, 2 H).

40

【表 2 - 2 9】

実施例 89: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.09 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.60 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J=8.7$ Hz, 3H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.09 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.15 - 3.00 (m, 4H), 1.17 (d, $J=4.6$ Hz, 4H).

実施例 90: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.92 (s, 1 H) 7.18 - 7.28 (m, 1 H) 7.07 - 7.18 (m, 2 H) 6.86 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 6.65 (br d, $J=10.99$ Hz, 2 H) 6.47 (br d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 4.44 (br t, $J=9.46$ Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.39 (br t, $J=8.85$ Hz, 1 H) 3.21 - 3.31 (m, 1 H) 3.08 - 3.20 (m, 1 H) 1.48 (br s, 2 H) 1.20 (br d, $J=13.73$ Hz, 2 H).

10

実施例 91: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.79 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.40 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 3.85 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 1.36 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 1.09 (br. s., 2H).

実施例 92: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.13 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.88 (br d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 2 H) 7.66 (br t, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.53 (m, 2 H) 7.31 (br d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 6.65 (br d, $J=10.68$ Hz, 1 H) 6.36 (br d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 4.54 (br t, $J=8.54$ Hz, 2 H) 4.43 (br t, $J=10.07$ Hz, 1 H) 3.25 (dt, $J=10.76$, 5.46 Hz, 1 H) 3.12 - 3.20 (m, 2 H) 2.94 - 3.11 (m, 2 H) 1.48 - 1.70 (m, 2 H) 1.17 (br s, 2 H).

実施例 93: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.45 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J=8.7$ Hz, 3H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 3.65 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.47 - 1.27 (m, 2H), 1.09 - 0.95 (m, 2H).

20

実施例 94: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.56 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 4H), 3.40 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.36 - 3.19 (m, 1H), 3.07 (dd, $J=13.9$, 6.9 Hz, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.27 - 1.05 (m, 2H), 0.90 - 0.78 (m, 2H), 0.76 - 0.66 (m, 1H), 0.33 - 0.22 (m, 2H), 0.02 (dd, $J=11.3$, 4.6 Hz, 2H).

実施例 95: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.71 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.88 - 3.67 (m, 4H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.47 - 3.31 (m, 2H), 3.14 (dt, $J=13.4$, 6.8 Hz, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 2H), 0.86 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

30

実施例 96: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 6.71 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.59 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.54 (br t, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 4H), 3.41 (br t, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 1.66 (br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.57 (br s, 1H), 1.36 (br s, 2H).

実施例 97: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.71 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 3H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.47 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.27 - 1.07 (m, 4H).

40

【表 2 - 30】

実施例 98. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.73 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.38 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.49 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.65 (dt, $J=14.1, 7.1$ Hz, 2H), 3.53 (br t, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 2.93 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 1.21 - 1.07 (m, 4H).

実施例 99. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.74 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.73 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.45 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.47 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.30 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.17 (br s, 2H).

10

実施例 100. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (br s, 1H), 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.34 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.41 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.48 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 3.34 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.47 - 1.27 (m, 2H), 1.04 (br s, 2H).

実施例 101. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.66 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.41 - 3.26 (m, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 4H), 0.85 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

実施例 102. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.37 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.40 (br s, 2H), 1.27 (br d, $J=5.2$ Hz, 6H), 1.07 (br d, $J=7.3$ Hz, 2H).

20

実施例 103. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.67 (br d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.34 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.88 (q, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.47 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.31 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.20 - 1.13 (m, 2H).

実施例 104. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 6.79 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.28 (br dd, $J=15.3, 10.1$ Hz, 1H), 4.00 (br dd, $J=15.7, 9.6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.67 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.27 - 1.12 (m, 2H).

30

実施例 105. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.67 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.85 (br d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 1.27 - 1.07 (m, 4H).

実施例 106. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.54 - 4.33 (m,

40

【表 2 - 3 1】

3H), 3.88 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 1.67 - 1.54 (m, J=17.7 Hz, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 2H).

実施例 107. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.68 (d, J=10.6 Hz, 2H), 6.45 - 6.38 (m, 1H), 4.52 (t, J=9.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (q, J=9.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 1.21 - 1.09 (m, 4H).

実施例 108. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 3H), 6.99 (br s, 1H), 6.73 (d, J=11.0 Hz, 2H), 4.51 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.40 (t, J=9.3 Hz, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.94 (br dd, J=13.3, 6.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.90 (dt, J=13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.47 - 1.33 (m, 2H), 1.12 - 1.02 (m, J=5.5 Hz, 2H), 0.84 (br dd, J=19.7, 6.6 Hz, 6H).

10

実施例 110. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 3H), 6.74 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.51 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=14.8, 9.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=15.3, 9.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.54 (t, J=9.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.48 - 1.34 (m, 2H), 1.13 - 1.01 (m, 2H).

実施例 111. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.96 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J=10.7 Hz, 2H), 6.52 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 - 3.47 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.46 - 1.30 (m, 2H), 1.09 - 0.97 (m, 2H).

20

実施例 112. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.71 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.52 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.44 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.70 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.35 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 4.49 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 4H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 2H). ラクトム環上の 1 つのプロトンが水の抑制により観察されなかった。

実施例 113. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.47 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.12 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.70 (br d, J=10.6 Hz, 2H), 6.35 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.48 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.31 (br s, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.14 (br s, 2H)

30

実施例 114. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (br s, 1H), 7.08 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 - 6.64 (m, 3H), 6.62 (br s, 1H), 6.57 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J=9.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.27 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 1.98 (tt, J=13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.15 - 1.01 (m, 4H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 6H). ラクトム環上の 2 つのプロトンが水の抑制により観察されなかった。

実施例 115. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 3H), 6.75 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.48 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J=16.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J=16.5 Hz, 1H), 4.57 (t, J=9.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.45 - 1.31 (m, 2H), 1.07 - 0.98 (m, 2H).

40

【表 2 - 3 2】

実施例 116. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 3H), 6.74 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.60 - 4.43 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 3H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 1.03 (br s, 2H).

実施例 117. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.70 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 4H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.11 - 0.98 (m, 2H).

実施例 118. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 6.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.06 (br s, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.24 (br s, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 - 0.95 (m, 2H).

実施例 119. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.78 (br d, $J=16.5$ Hz, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (d, $J=15.6$ Hz, 2H), 1.08 - 0.90 (m, 2H).

実施例 120. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.30 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (d, $J=10.6$ Hz, 2H), 6.17 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 1.29 - 1.05 (m, 4H).

実施例 121. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.41 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 1H), 6.60 (d, $J=10.7$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.43 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.27 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.21 (br s, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 2H). ラクタム環上の 2 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

実施例 123. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (br s, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 3H), 7.09 - 6.93 (m, 3H), 6.36 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.31 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.19 (br s, 2H), 1.15 - 1.02 (m, 2H). ラクタム環上の 1 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

実施例 125. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.60 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.72 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 1.19 - 1.06 (m, 4H). ラクタム環上の 1 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

実施例 127. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.14 (br d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 7.94 (br s, 1 H) 7.90 (br d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 7.80 (br d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 7.67 (br t, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.49 (br t, $J=7.32$ Hz, 1 H) 7.38 (br d, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 6.82 (br d, $J=10.38$ Hz, 2 H) 6.43 (br d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 4.50 (br t, $J=9.00$ Hz, 1 H) 3.78 - 3.89 (m, 1 H) 3.31 (br t, $J=9.31$

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 3】

Hz, 1 H) 1.85 - 1.98 (m, 1 H) 1.46 - 1.67 (m, 2 H) 1.08 - 1.19 (m, 2 H) 0.88 - 1.02 (m, 2 H) 0.68 (br s, 2 H). ラクタム環上の 1 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

実施例 128. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (br s, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 2H), 6.67 - 6.56 (m, 3H), 6.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J=9.3 Hz, 1H), 3.90 (br d, J=6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, J=10.8 Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, J=12.8 Hz, 1H), 1.57 - 1.42 (m, 1H), 1.15 - 1.00 (m, 4H). ラクタム環上の 2 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

10

実施例 129. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (br s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.78 - 6.68 (m, 3H), 6.64 (br d, J=10.4 Hz, 3H), 6.10 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.44 (t, J=9.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.11 (m, J=7.1 Hz, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.40 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 2.95 (d, J=13.9 Hz, 1H), 1.15 - 1.01 (m, 4H). ラクタム環上の 2 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

実施例 130. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 - 7.82 (m, 5H), 7.50 (br t, J=7.2 Hz, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.71 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 6.60 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.32 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.44 (t, J=9.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.29 (t, J=9.5 Hz, 1H), 1.42 - 1.28 (m, 2H), 1.06 - 0.91 (m, 2H). ラクタム環上の 1 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

20

実施例 132. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.92 (br s, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 4 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 7.09 (t, J=7.93 Hz, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.69 (br d, J=10.68 Hz, 3 H) 6.56 - 6.65 (m, 2 H) 6.19 (br d, J=8.54 Hz, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 4.44 (br t, J=9.61 Hz, 1 H) 4.05 - 4.12 (m, 2 H) 3.74 - 3.78 (m, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.23 - 3.31 (m, 1 H) 1.00 - 1.16 (m, 4 H). ラクタム環上の 2 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

実施例 133. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (br s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 3H), 6.58 (br s, 1H), 6.56 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.18 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.42 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 3.91 (br s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.63 (br s, 2H), 1.70 (br s, 4H), 1.15 - 0.99 (m, 4H). ラクタム環上の 2 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

30

実施例 134. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (br s, 1H), 7.48 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 6.71 (d, J=11.0 Hz, 2H), 6.51 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 1.45 - 1.28 (m, 2H), 1.09 - 0.94 (m, 2H).

実施例 135. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (br s, 1H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 5H), 7.10 - 6.97 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.73 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 6.45 - 6.38 (m, 1H), 6.34 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.48 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 1.54 - 1.35 (m, 2H), 1.15 - 1.01 (m, 2H). ラクタム環上の 1 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

40

【表 2 - 3 4】

実施例 136. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (br s, 1H), 7.07 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 3H), 6.59 (br s, 1H), 6.55 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.19 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.78 (br d, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 4H), 1.32 - 1.13 (m, 4H), 1.12 - 0.95 (m, 6H). ラクタム環上の 2 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

実施例 137. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (br s, 1H), 7.08 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.68 - 6.62 (m, $J=11.5$ Hz, 4H), 6.60 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.41 (br d, $J=9.4$ Hz, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, $J=9.0$ Hz, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 4H). ラクタム環上の 2 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

10

実施例 138. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.51 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (br d, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.46 (br t, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 4.10 (q, $J=9.3$ Hz, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.39 (br d, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.02 (br s, 2H). ラクタム環上の 3 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

実施例 139. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (br s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.78 - 6.68 (m, 3H), 6.64 (br d, $J=10.4$ Hz, 3H), 6.10 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.25 - 4.11 (m, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.40 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 2.95 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.15 - 1.01 (m, 4H). ラクタム環上の 2 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

20

実施例 140. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.58 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 7.18 (br d, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.64 - 5.48 (m, 2H), 4.45 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 - 3.63 (m, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 4H).

30

実施例 141. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.36 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 3H), 6.22 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (br t, $J=9.8$ Hz, 1H), 1.09 (br s, 4H). ラクタム環上の 2 つのプロトンが水の抑制により不鮮明であった。

実施例 142. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.52 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.70 - 6.59 (m, 2H), 6.19 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.42 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 1.17 - 1.01 (m, 4H).

40

【 0 1 3 4】

当業者には、本願発明が前述に例示した実施例に限定されず、その本質的特性から逸脱することなく他の特定の形に具現化できることは明らかである。それゆえに、実施例は、あらゆる点で限定的ではなく説明的と見なすことが望まれ、前記実施例ではなく添付する特許請求の範囲を参照すべきであり、請求の範囲と等価の意味および範囲に入る全ての変更は本発明に包含されると意図される。

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/423 (2006.01)	A 6 1 K	31/423	
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/428 (2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/4375 (2006.01)	A 6 1 K	31/4375	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	409/12 (2006.01)	C 0 7 D	409/12	
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
		C 0 7 D	471/04	1 1 3

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ジョアン・エム・スモールヒア
アメリカ合衆国19067ペンシルベニア州ヤードリー、ウィンウッド・ドライブ709番

(72)発明者 ニコラス・アール・ワーツ
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンズ・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 メリア・ナイセル・バレント
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンズ・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 カレン・エイ・ロッシ
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンズ・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 エレン・ケイ・キック
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンズ・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 再公表特許第2015/079692 (JP, A1)
国際公開第2014/111465 (WO, A1)
国際公開第2017/091496 (WO, A1)
国際公開第2016/189876 (WO, A1)
特表2014-533282 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 7 / 2 7 3
A 6 1 K 3 1 / 4 0 1 5
A 6 1 K 3 1 / 4 0 2 5
A 6 1 K 3 1 / 4 1 6
A 6 1 K 3 1 / 4 2 2

A 6 1 K 3 1 / 4 2 3
A 6 1 K 3 1 / 4 2 7
A 6 1 K 3 1 / 4 2 8
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 5
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9
A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9
A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5
A 6 1 K 3 1 / 4 9 7
A 6 1 K 3 1 / 5 0 1
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
C 0 7 D 4 0 1 / 1 2
C 0 7 D 4 0 3 / 1 2
C 0 7 D 4 0 5 / 1 2
C 0 7 D 4 0 5 / 1 4
C 0 7 D 4 0 9 / 1 2
C 0 7 D 4 1 3 / 1 2
C 0 7 D 4 1 3 / 1 4
C 0 7 D 4 1 7 / 1 2
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)