

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-508118

(P2016-508118A)

(43) 公表日 平成28年3月17日(2016.3.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 213/82 (2006.01)</b>	C07D 213/82 C S P	4C033
<b>C07D 239/47 (2006.01)</b>	C07D 239/47 Z	4C055
<b>C07D 239/52 (2006.01)</b>	C07D 239/52	4C056
<b>C07D 401/04 (2006.01)</b>	C07D 401/04	4C063
<b>C07D 241/26 (2006.01)</b>	C07D 241/26	4C086
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-544379 (P2015-544379)  
 (86) (22) 出願日 平成25年11月27日(2013.11.27)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年7月23日(2015.7.23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/003574  
 (87) 国際公開番号 W02014/082739  
 (87) 国際公開日 平成26年6月5日(2014.6.5)  
 (31) 優先権主張番号 12007991.8  
 (32) 優先日 平成24年11月28日(2012.11.28)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

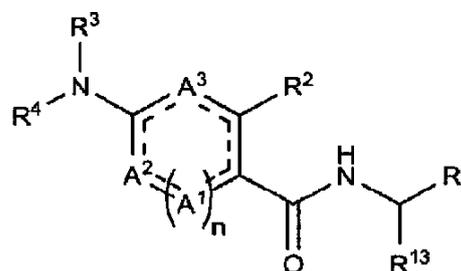
(71) 出願人 390035404  
 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト  
 ・ベシュレンクテル・ハフツング  
 ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ  
 ン、ツイーグレルストラーセ、6  
 (74) 代理人 100069556  
 弁理士 江崎 光史  
 (74) 代理人 100111486  
 弁理士 鍛冶澤 實  
 (74) 代理人 100139527  
 弁理士 上西 克礼  
 (72) 発明者 ルーカス・ジーモン  
 オーストリア共和国、3012 ヴォルフ  
 スグラーベン、エーディ・リンザーースト  
 ラーセ、17

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 KCNQ2/3モジュレーターとしての置換アミノアリアルカルボキサミド

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)のアミノ-アリアルカルボキサミド、これらの化合物を含有する医薬組成物ならびにまた疼痛およびさらなる疾患および/または障害の治療および/または予防において使用するためのこれらの化合物に関する。



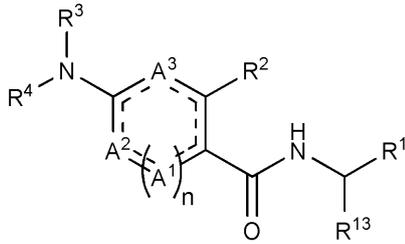
(I)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I)

## 【化 1】



(I)

10

[ 式中、

A<sup>1</sup> は、C R<sup>5</sup> または N を表し、A<sup>2</sup> は、C R<sup>6</sup>、N、O、S または N R<sup>7</sup> を表し、A<sup>3</sup> は、C R<sup>8</sup> または N を表し、

n は、0 または 1 を示し、

ただし、n が 0 を示す場合には、A<sup>2</sup> は、O、S もしくは N R<sup>7</sup> を表すか、またはn が 1 を示す場合には、A<sup>2</sup> は、C R<sup>6</sup> もしくは N を表すことを条件とし、

ここで、

20

R<sup>5</sup> は、F、Cl、Br、CN、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、OCH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、SCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub> もしくは OCH<sub>2</sub>F から選択され、R<sup>6</sup> は、H、F、Cl、Br、CN、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、OCH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、SCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub> もしくは OCH<sub>2</sub>F から選択され、R<sup>7</sup> は、各場合において、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された、C<sub>1</sub> - 4 - 脂肪族残基もしくは C<sub>3</sub> - 5 - 脂環式残基を表し、R<sup>8</sup> は、H、F、Cl、Br、CN、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、OCH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、SCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub> または OCH<sub>2</sub>F から選択され、ただし、n が 1 を示す場合には、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> および A<sup>3</sup> のうち少なくとも 1 つは、N を示し、

30

ただし、n が 1 を示し、A<sup>3</sup> が N を示す場合には、A<sup>1</sup> および / または A<sup>2</sup> は、N を示し、ただし、n が 1 を示し、A<sup>2</sup> が N を示し、A<sup>1</sup> が C R<sup>5</sup> を示し、A<sup>3</sup> が C R<sup>8</sup> を示す場合には、R<sup>5</sup> は、F、Cl、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub> もしくは CH<sub>2</sub>F を示すことを条件とし、R<sup>13</sup> は、H または C<sub>1</sub> - 4 - 脂肪族残基を表し、R<sup>1</sup> は、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された C<sub>1</sub> - 10 - 脂肪族残基；または各場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換され、各場合において任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る C<sub>1</sub> - 4 - 脂肪族基を介して連結した C<sub>3</sub> - 10 - 脂環式残基または 3 - 10 員のヘテロ脂環式残基を表すか；

40

あるいは、

各場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換され、各場合において任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る C<sub>1</sub> - 4 - 脂肪族基を介して連結したアリールまたはヘテロアリールを表し、R<sup>2</sup> は、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された C<sub>1</sub> - 6 - 脂肪族残基、各場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された C<sub>3</sub> - 6 - 脂環式残基または 3 - 7 員のヘテロ脂環式残基を表すか、

あるいは、

S - R<sup>9</sup>、O - R<sup>10</sup> または N ( R<sup>11</sup> R<sup>12</sup> ) を示し、

50

ここで、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、各場合において、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された  $C_{1-6}$  - 脂肪族残基；各場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換され、各場合において任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$  - 脂肪族基を介して連結した  $C_{3-6}$  - 脂環式残基または 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基を表し、

ただし、 $R^9$  または  $R^{10}$  が、3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結していることを条件とし、

$R^{11}$  は、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された  $C_{1-6}$  - 脂肪族残基；各場合において、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換され、各場合において任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$  - 脂肪族基を介して連結した  $C_{3-6}$  - 脂環式残基または 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基を表し、

10

ただし、 $R^{11}$  が、3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結していることを条件とし、

$R^{12}$  は、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された  $C_{1-6}$  - 脂肪族残基を示し、

あるいは、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらを連結している窒素原子と一緒にあって、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基を形成し、

$R^3$  は、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された  $C_{1-10}$  - 脂肪族残基；または各場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換され、各場合において任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$  - 脂肪族基を介して連結した、 $C_{3-10}$  - 脂環式残基または 3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基を表すか、

20

あるいは、

各場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換され、各場合において任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$  - 脂肪族基を介して連結したアリールまたはヘテロアリールを表し、

ただし、 $R^3$  が、3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基またはヘテロアリールを示す場合には、3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基またはヘテロアリールは、炭素原子を介して連結していることを条件とし、

30

$R^4$  は、H あるいは非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された  $C_{1-10}$  - 脂肪族残基を示すか、

あるいは、

$R^3$  および  $R^4$  は、それらを連結している窒素原子と一緒にあって、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された、3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基を形成し、

ここで、「脂肪族基」および「脂肪族残基」は、各場合において、分岐または非分岐であり得、飽和または不飽和であり得、

「脂環式残基」および「ヘテロ脂環式残基」は、各場合において、飽和または不飽和であり得、

40

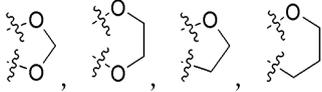
「脂肪族基」、「脂肪族残基」、「脂環式残基」および「ヘテロ脂環式残基」に関して「一置換または多置換された」は、対応する残基または基に関して、各々互いに独立に、1 個または複数の水素原子の、F、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  - 脂肪族残基) $_2$ 、 $NH-C(=O)-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $N(C_{1-4}$  脂肪族残基) -  $C(=O)-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $N(C_{1-4}$  脂肪族残基) -  $S(=O)_2-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $=O$ 、OH、 $OCF_3$ 、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $O-C(=O)-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $S(=O)_2OH$ 、 $S(=O)_2-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $S(=O)_2-O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $S(=O)_2-NH(C_{1-4}$  脂肪族残基)、 $S(=O)_2-N(C_{1-4}$  - 脂肪族残基) $_2$ 、CN、 $CF_3$

50

、CHO、COOH、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)-O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C_{3-6}$ -脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)-NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)および $C(=O)-N(C_{1-4}$ -脂肪族残基)<sub>2</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基による置換に関し、

「アリール」および「ヘテロアリール」に関して「一置換または多置換された」は、対応する残基に関して、各々互いに独立に、1個または複数の水素原子の、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、

【化2】



10

、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基)<sub>2</sub>、 $NH-C(=O)-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基)- $C(=O)-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基)- $S(=O)_2-C_{1-4}$ -脂肪族残基、OH、OCF<sub>3</sub>、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $O-C(=O)-C_{1-4}$ -脂肪族残基、SH、SCF<sub>3</sub>、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $S(=O)_2OH$ 、 $S(=O)_2-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $S(=O)_2-O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $S(=O)_2-NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $S(=O)_2-N(C_{1-4}$ -脂肪族残基)<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)OH$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)-O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C_{3-6}$ -脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)-NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)および $C(=O)-N(C_{1-4}$ -脂肪族残基)<sub>2</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基による置換に関する]で表され、

20

個々の単一の立体異性体または任意の混合比の立体異性体の混合物の形態、ならびに/または遊離化合物、溶媒和物および/または生理学的に許容可能な塩の形態にある化合物。

【請求項2】

A<sup>1</sup>が、CR<sup>5</sup>またはNを表し、

30

A<sup>2</sup>が、CR<sup>6</sup>、N、O、SまたはNR<sup>7</sup>を表し、

A<sup>3</sup>が、CR<sup>8</sup>またはNを表し、

nが、0または1を示し、

ただし、nが0を示す場合には、A<sup>2</sup>が、O、SもしくはNR<sup>7</sup>を表すか、または

nが1を示す場合には、A<sup>2</sup>が、CR<sup>6</sup>もしくはNを表すことを条件とし、

ここで、

R<sup>5</sup>は、F、Cl、Br、CN、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、OCH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、SCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>またはOCH<sub>2</sub>Fから選択され、

R<sup>6</sup>は、H、F、Cl、Br、CN、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、OCH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、SCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>またはOCH<sub>2</sub>Fから選択され、

40

R<sup>7</sup>は、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基または $C_{3-5}$ -脂環式残基を表し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

R<sup>8</sup>は、H、F、Cl、Br、CN、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、OCH

50

3、 $C_2H_5$ 、 $SCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ または $OCH_2F$ から選択され、

ただし、 $n$ が1を示す場合には、 $A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$ のうち少なくとも1つは、 $N$ を示し、

ただし、 $n$ が1を示し、 $A^3$ が $N$ を示す場合には、 $A^1$ および/または $A^2$ は、 $N$ を示し、

ただし、 $n$ が1を示し、 $A^2$ が $N$ を示し、 $A^1$ が $CR^5$ を示し、 $A^3$ が $CR^8$ を示す場合には、 $R^5$ は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ もしくは $CH_2F$ を示すことを条件とし、

$R^{1,3}$ が、 $H$ または $C_{1-4}$ -脂肪族残基を表し、

$R^1$ が、非置換であるかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{1-10}$ -脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および非置換 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、 $R^1$ が、各場合において、非置換であるかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{3-10}$ -脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基を示し、

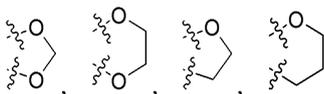
ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および非置換 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および $C(=O)-OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

そして、 $C_{3-10}$ -脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る $C_{1-4}$ -脂肪族残基を介して連結し得るか、

あるいは、 $R^1$ が、各場合において、非置換であるかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)OC_2H_5$ 、 $C_{3-6}$ -脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、

【化3】



10

20

30

40

50

、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリールまたはヘテロアリールを示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルは、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)-OCH<sub>3</sub>およびC(=O)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

アリールまたはヘテロアリール残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CNおよびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るC<sub>1-4</sub>-脂肪族基を介して連結し得、

R<sup>2</sup>が、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>1-6</sub>-脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、

R<sup>2</sup>が、各場合において非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>3-6</sub>-脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るC<sub>1-4</sub>-脂肪族基を介して連結し得るか、

あるいは、

10

20

30

40

50

$R^2$  が、 $S - R^9$ 、 $O - R^{10}$  または  $N(R^{11}R^{12})$  を示し、  
ここで、

$R^9$  および  $R^{10}$  は、非置換であるかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  - 脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された  $C_{1-6}$  - 脂肪族残基を各場合において表し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換  $O - C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、各場合において非置換であるかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  - 脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C_{3-6}$  - 脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{3-6}$  - 脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基を各場合において表し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換  $O - C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$  - 脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  - 脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$  - 脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  - 脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基を介して連結し得、

ただし、 $R^9$  または  $R^{10}$  が、3~7員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3~7員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結していることを条件とし、

$R^{11}$  が、非置換であるかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  - 脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $C(=O) - O - C_{1-4}$  - 脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された  $C_{1-6}$  - 脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換  $O - C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、 $R^{11}$  が、各場合において非置換であるかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  - 脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O) - O - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $C_{3-6}$  - 脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{3-6}$  - 脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基を示し、

10

20

30

40

50

ここで、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および非置換O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、S- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基およびC(=O)-OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ -脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、C(=O)-O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、S- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る $C_{1-4}$ -脂肪族基を介して連結し得、

$R^{11}$ が3~7員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3~7員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結していることを条件とし、

$R^{12}$ が、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、S- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された $C_{1-6}$ -脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および非置換O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、

$R^{11}$ および $R^{12}$ が、それらを連結している窒素原子と一緒にあって、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、S- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、C(=O)-OH、 $C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された3~10員のヘテロ脂環式残基を形成し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および非置換O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、S- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$R^{11}$ および $R^{12}$ によって、それらを連結している窒素原子と一緒にあって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、アリールまたはヘテロアリールと縮合し得、このように縮合したアリールまたはヘテロアリール残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、S- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、C(=O)-OH、C(=O)- $CH_3$ 、C(=O)- $C_2H_5$ 、C(=

10

20

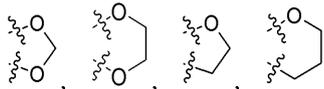
30

40

50

O) -OCH<sub>3</sub> および C(=O)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、

【化4】



、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ここで、各場合におけるC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

10

ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルは、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>およびC(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

20

R<sup>3</sup>が、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、C(=O)-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-脂肪族残基を示し、

30

ここで、各場合におけるC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、R<sup>3</sup>が、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>3</sub>-<sub>10</sub>-脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基を示し、

40

ここで、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>脂肪族残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>-脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任

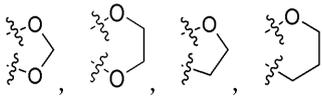
50

意選択で、同様に非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、C(=O)-O-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るC<sub>1</sub>~4-脂肪族基を介して連結し得、

ここで、R<sup>3</sup>が3~10員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3~10員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結していることを条件とし、

あるいは、R<sup>3</sup>が、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>~6-脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、

【化5】



、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたアリールまたはヘテロアリールを示し、

ここで、C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルは、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>およびC(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3</sub>~6-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

アリールまたはヘテロアリール残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CNおよびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るC<sub>1</sub>~4-脂肪族基を介して連結し得、

R<sup>4</sup>が、H、あるいは非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>1</sub>~10-脂肪族残基を示し、

ここで、各場合におけるC<sub>1</sub>~4-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基からなる

10

20

30

40

50

群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、  
あるいは、

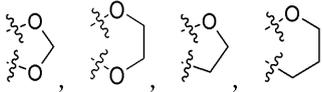
$R^3$  および  $R^4$  が、それらを連結している窒素原子と一緒にあって、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、S- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、3~10員のヘテロ脂環式残基を形成し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、=O、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換 O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、S- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$R^3$  および  $R^4$  によって、それらを連結している窒素原子と一緒にあって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、アリールまたはヘテロアリールと縮合し得、このように縮合したアリールまたはヘテロアリール残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、S- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)OC_2H_5$ 、 $C_{3-6}$ -脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、

【化6】



、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$R^3$  および  $R^4$  によって、それらを連結している窒素原子と一緒にあって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、 $C_{3-10}$ -脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基と縮合し得、

このように縮合した  $C_{3-10}$ -脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、=O、OH、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、S- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)OC_2H_5$ 、 $C_{3-6}$ -脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換 O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルは、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、O- $C_{1-4}$

10

20

30

40

50

- 脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{S}$   
 -  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ および $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

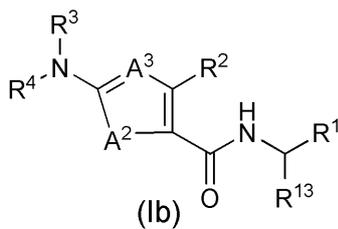
$\text{C}_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基および $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る

ことを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$n$ が0を示し、一般式(1b)

【化7】



[式中、

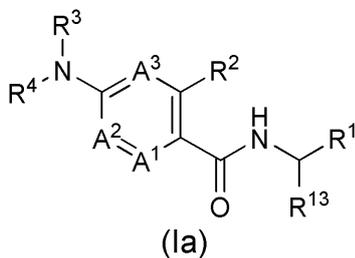
$A^2$ はOを表し、 $A^3$ は $\text{CR}^8$ を表すか、または  
 $A^2$ は、Sを表し、 $A^3$ は $\text{CR}^8$ を表すか、または  
 $A^2$ は $\text{NR}^7$ を表し、 $A^3$ は $\text{CR}^8$ を表すか、または  
 $A^2$ はOを表し、 $A^3$ はNを表すか、または  
 $A^2$ はSを表し、 $A^3$ はNを表すか、または  
 $A^2$ は $\text{NR}^7$ を表し、 $A^3$ はNを表す]

によって表されることを特徴とする、請求項1または2のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項4】

$n$ が1を示し、一般式(1a)

【化8】



[式中、

$A^1$ はNを表し、 $A^2$ は $\text{CR}^6$ を表し、 $A^3$ は $\text{CR}^8$ を表すか、または  
 $A^1$ は $\text{CR}^5$ を表し、 $A^2$ はNを表し、 $A^3$ は $\text{CR}^8$ を表すか、または  
 $A^1$ はNを表し、 $A^2$ はNを表し、 $A^3$ は $\text{CR}^8$ を表すか、または  
 $A^1$ はNを表し、 $A^2$ は $\text{CR}^6$ を表し、 $A^3$ はNを表すか、または  
 $A^1$ は $\text{CR}^5$ を表し、 $A^2$ はNを表し、 $A^3$ はNを表すか、または  
 $A^1$ はNを表し、 $A^2$ はNを表し、 $A^3$ はNを表す]

によって表されることを特徴とする、請求項1または2のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項5】

$R^5$ が、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_3$ もしくは $\text{CH}_2\text{CH}_3$ を示し、かつ/または

$R^6$ が、 $\text{H}$ を示し、かつ/または

$R^7$ が、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ もしくはシクロプロピルを示し、かつ/または

10

20

30

40

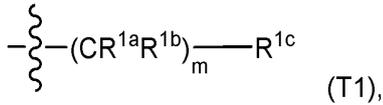
50

R<sup>8</sup> が、Hを示すことを特徴とする、請求項1～4のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項6】

R<sup>1</sup> が、部分構造(T1)

【化9】



[式中、

mは、0、1または2を示し、

R<sup>1a</sup> および R<sup>1b</sup> は、各々互いに独立に、H、F、Cl、Br、I、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基またはC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を表し、

R<sup>1c</sup> は、非置換であるか、F、Cl、Br、I、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub> およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を示し、

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、CF<sub>3</sub> およびO-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、

R<sup>1c</sup> は、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub> およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>3-10</sub>-脂環式残基または3～10員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、CF<sub>3</sub> および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、

R<sup>1c</sup> は、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、3～7員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、フェニル、チエニルまたはピリジルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリールまたはヘテロアリールを示し、

ここで、ベンジル、フェニル、チエニルおよびピリジルは、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub> およびC(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3～7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る]

を表すことを特徴とする、請求項1～5のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項7】

mが、1または2を示し、

R<sup>1a</sup> および R<sup>1b</sup> が、Hを表し、

R<sup>1c</sup> が、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub> およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を示し、

または、

各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残

10

20

30

40

50

基、 $CF_3$  および  $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{3-10}$ -脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基を示すか、

あるいは、

$m$ が0を示し、

$R^{1c}$ が、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、OH、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)OC_2H_5$ 、 $C_{3-6}$ -脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、フェニル、チエニルまたはピリジルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたアリールまたはヘテロアリールを示し、

10

ここで、ベンジル、フェニル、チエニルおよびピリジルは、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$  および  $C(=O)OC_2H_5$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得ることを特徴とする、請求項6に記載の化合物。

20

【請求項8】

$R^2$ が、各場合において、非置換であるかまたはF、OHおよび/または $OCH_3$ で一置換もしくは多置換された、

$CH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2$ -シクロプロピル、 $OCH_3$ 、 $OC_2H_5$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $O$ -シクロプロピル、 $SCH_3$ 、 $SC_2H_5$ 、 $SCH_2CH_2CH_3$ 、 $SCH(CH_3)_2$ 、 $S$ -シクロプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)C_2H_5$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ 、 $N(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)$ -シクロプロピル、 $N(C_2H_5)_2$ 、 $N(C_2H_5)CH_2CH_2CH_3$ 、 $N(C_2H_5)CH(CH_3)_2$ 、 $N(C_2H_5)$ -シクロプロピル、 $N$ -アジリジニル、 $N$ -アゼチジニル、 $N$ -ピロリジニル、 $N$ -ペペリジニルまたは $N$ -モルホリニル

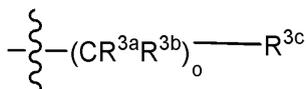
30

からなる群から選択されることを特徴とする、請求項1~7のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項9】

$R^3$ が、部分構造(T2)

【化10】



40

(T2)

(T2)

[式中、

$o$ は、0、1、2または3を示し、

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ は、各々互いに独立に、H、F、Cl、Br、I、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基もしくは $C_{1-4}$ -脂肪族残基を表すか、または一緒になって=Oを示し、

$R^{3c}$ は、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、=O、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$  および  $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換

50

基で一置換もしくは多置換された  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、 $CF_3$  および  $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換されるか、

あるいは、 $R^3$  は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $CF_3$  および  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{3-10}$  - 脂環式残基または 3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、 $CF_3$  および非置換  $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、 $R^3$  は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、OH、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$  および  $C(=O)OC_2H_5$ 、 $C_{3-6}$  - 脂環式残基、3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、フェニル、チエニルもしくはピリジルからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリールまたはヘテロアリールを示し、

ここで、ベンジル、フェニル、チエニルおよびピリジルは、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$  および  $C(=O)OC_2H_5$  からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で、好ましくは、F、Cl、 $CH_3$ 、 $O-CH_3$ 、 $CF_3$  および  $OCF_3$  からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で、一置換もしくは多置換され得、好ましくは、非置換であり得るかまたは一置換もしくは二置換され得、

$C_{3-6}$  - 脂環式残基および 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、=O、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$R^4$  は、H または非置換  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基または  $OCH_3$  で一置換された  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基を示すか、

あるいは、

$R^3$  および  $R^4$  は、それらを連結している窒素原子と一緒にあって、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、OH、=O、 $C(=O)OH$ 、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された、3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基を形成し、

ここで、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、OH、=O、 $CF_3$  および  $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され、

$R^3$  および  $R^4$  によって、それらを連結している窒素原子と一緒にあって形成される 3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、フェニルまたはピリジルと縮合し得、このように縮合したフェニルまたはピリジル残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $C(=O)OH$  および  $C_{3-6}$  - 脂環式残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換  $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$  - 脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、B

10

20

30

40

50

r、I、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

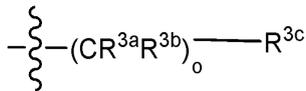
それらを連結している窒素原子と一緒にあってR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>によって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルまたは3~7員のヘテロ脂環式残基、好ましくは、オキセタニルもしくはオキシラニルと縮合し得、このように縮合するC<sub>3-6</sub>-脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基は、その部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、=O、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>およびC(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る]を表すことを特徴とする、請求項1~8のいずれか一つに記載の化合物。

10

【請求項10】

R<sup>3</sup>が、部分構造(T2)

【化11】



(T2)

20

[式中、

oは、0、1、2または3を示し、

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は、各々互いに独立に、H、F、CH<sub>3</sub>もしくはOCH<sub>3</sub>を表すか、または一緒になって、=Oを示し、

R<sup>3c</sup>は、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびCF<sub>3</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を示すか、

あるいは、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニルまたはテトラヒドロピラニルを示すか、

30

あるいは、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CNおよびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリールまたはヘテロアリールを示し、

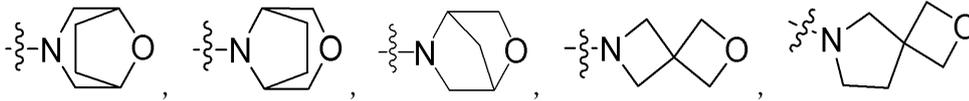
R<sup>4</sup>は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>を示すか、

あるいは、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それらを連結している窒素原子と一緒にあって、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、C(=O)OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>およびシクロプロピルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキサゼパニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、

40

## 【化 1 2】



、ジヒドロインドリニルまたはジヒドロイソインドリルからなる群から選択されるヘテロ脂肪族残基を形成する]

を表すことを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の化合物。

## 【請求項 1 1】

A<sup>1</sup> が、CR<sup>5</sup>、N を表し、

A<sup>2</sup> が、CR<sup>6</sup>、N、O、S または NR<sup>7</sup> を表し、

10

A<sup>3</sup> が、CR<sup>8</sup> または N を表し、

n が、0 または 1 を示し、

ただし、n が 0 を示す場合には、A<sup>2</sup> が、O、S もしくは NR<sup>7</sup> を表すか、または

n が 1 を示す場合には、A<sup>2</sup> が、CR<sup>6</sup> もしくは N を表すことを条件とし、

ここで、

R<sup>5</sup> は、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub> もしくは CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> を示し、かつ / または

R<sup>6</sup> は、H を示し、かつ / または

R<sup>7</sup> は、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> もしくはシクロプロピルを示し、かつ / または

R<sup>8</sup> は、H を示し、

ただし、n が 1 を示す場合には、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> および A<sup>3</sup> のうち少なくとも一つは、N を示し、

20

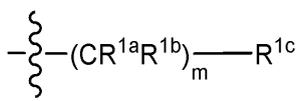
そして、n が 1 を示し、A<sup>3</sup> が N を示す場合には、A<sup>1</sup> および / または A<sup>2</sup> は、N を示し、

そして、n が 1 を示し、A<sup>2</sup> が N を示し、A<sup>1</sup> が CR<sup>5</sup> を示し、A<sup>3</sup> が CR<sup>8</sup> を示す場合には、R<sup>5</sup> は、F、Cl、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub> もしくは CH<sub>2</sub>F を示すことを条件とし、

R<sup>1 3</sup> が、H または CH<sub>3</sub> を表し、

R<sup>1</sup> が、部分構造 (T1)

## 【化 1 3】



(T1)

30

[ 式中、

m は、1 または 2 を示し、

R<sup>1 a</sup> および R<sup>1 b</sup> は、H を表し、

R<sup>1 c</sup> は、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、O - C<sub>1 - 4</sub> - 脂肪族残基、CF<sub>3</sub> および C<sub>1 - 4</sub> - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも一つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>1 - 4</sub> - 脂肪族残基を示し、

または、

各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、O - C<sub>1 - 4</sub> - 脂肪族残基、CF<sub>3</sub> および C<sub>1 - 4</sub> - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも一つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>3 - 10</sub> - 脂環式残基または 3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基を示すか、

40

あるいは、式中、

m は、0 を示し、

R<sup>1 c</sup> は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、OH、O - C<sub>1 - 4</sub> - 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1 - 4</sub> - 脂肪族残基、C(=O) - CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3 - 6</sub> - 脂環式残基、3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、フェニル、チエニルまたはピリジルからなる群から選択される少なくとも一つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリ

50

ールまたはヘテロアリアルを示し、

ここで、ベンジル、フェニル、チエニルおよびピリジルは、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>およびC(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る]

10

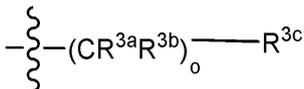
を表し、

R<sup>2</sup>が、各場合において、非置換であるかまたはF、OHおよび/またはOCH<sub>3</sub>で一置換もしくは多置換された、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、OCH<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、O-シクロプロピル、SCH<sub>3</sub>、SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、S-シクロプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)-シクロプロピル、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-シクロプロピル、N-アジリジニル、N-アゼチジニル、N-ピロリジニル、N-ペリジニルまたはN-モルホリニルからなる群から選択され、

20

R<sup>3</sup>が、部分構造(T2)

【化14】



(T2)

[式中、

oは、0、1、2または3を示し、

30

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は、各々互いに独立に、H、F、CH<sub>3</sub>もしくはOCH<sub>3</sub>を表すか、または一緒になって、=Oを示し、

R<sup>3c</sup>は、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびCF<sub>3</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を示すか、

あるいは、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル、ピロリジニル、モルホリニル、ペラジニル、ペリジニルまたはテトラヒドロピラニルを示すか、

40

あるいは、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CNおよびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリアルまたはヘテロアリアルを示す]

を表し、

R<sup>4</sup>が、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>を示すか、

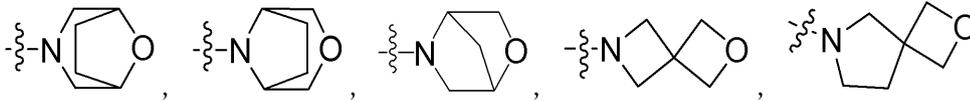
あるいは、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、それらを連結している窒素原子と一緒に、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、C(=O)OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH

50

3、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{=O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  およびシクロプロピルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキサゼパニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、オクタヒドロピロロ[1,2-a]-ピラジニル、

## 【化15】



10

、ジヒドロインドリニルまたはジヒドロイソインドリルを形成することを特徴とする、請求項1～10のいずれか一つに記載の化合物。

## 【請求項12】

遊離化合物、溶媒和物および/または生理学的に許容可能な塩の形態にある、

- 1 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - エチルスルファニル - 6 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド ;
- 2 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド ;
- 3 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 4 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 4 - プロピル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 5 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 4 - エトキシ - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 6 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 4 - [ ( 3 R ) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 7 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸アミド ;
- 8 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボン酸アミド ;
- 9 4 - イソプロピル - 2 - ( メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ ) - N - [ 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチルオキシ ) - フェニル ] - エチル ] - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 10 4 - エチルスルファニル - N - [ ( 3 - フルオロフェニル ) - メチル ] - 6 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド ;
- 11 4 - エチルスルファニル - N - [ ( 3 - フルオロフェニル ) - メチル ] - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 12 4 - エチルスルファニル - N - [ ( 4 - フルオロフェニル ) - メチル ] - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 13 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 14 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6 - [ ( 3 R ) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル ] - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 15 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6 - [ ( 3 R ) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル ] - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 16 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - シクロプロピル - 2 - メチル - 6

50

- モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 17 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - メチル - 6 -  
 モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 18 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - エトキシ - 2 - メチル - 6 - モル  
 ホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 19 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - ジメチルアミノ - 2 - メチル - 6  
 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 20 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 3 - ( 1 - メチル - プロピル ) - 5 -  
 モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸アミド ;
- 21 N - ( 2 - シクロペンチル - エチル ) - 3 - ( 1 - メチル - プロピル ) - 5 - モル 10  
 ホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸アミド ;
- 22 4 - イソプロピル - 2 - [ メチル - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - メチル )  
 - アミノ ] - N - [ 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチルオキシ ) - フェニル ] - エチル ] -  
 チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 23 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - ( メチル - テ  
 トラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ ) - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 24 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - [ メチル - (  
 テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - メチル ) - アミノ ] - チアゾール - 5 - カルボン酸ア  
 ミド ;
- 25 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - モルホリン - 20  
 4 - イル - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 26 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - ピペリジン -  
 1 - イル - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 27 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 4 - イソプロピル - 2 - ピペリジン - 1 -  
 イル - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 28 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - ( [ 1 , 4 ]  
 オキサゼパン - 4 - イル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 29 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 4 - イソプロピル - 2 - ( [ 1 , 4 ] オキ  
 サゼパン - 4 - イル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 30 N - [ ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - メチル ] - 2 - モルホリン - 4 - イル 30  
 - 4 - プロピル - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 31 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - モルホリン -  
 4 - イル - オキサゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 32 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 4 - イソプロピル - 2 - モルホリン - 4 -  
 イル - オキサゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 33 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 5 - イソプロピル - 3 - メチル - 2 - モル  
 ホリン - 4 - イル - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ;
- 34 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 5 - イソプロピル - 3 - メチル - 2 -  
 モルホリン - 4 - イル - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ;
- 35 2 - ( メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ ) - 4 - ( トリフルオロ 40  
 メチル ) - N - [ 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチルオキシ ) - フェニル ] - エチル ] - チ  
 アゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 36 2 - ( メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ ) - 4 - ( トリフルオロ  
 メチル ) - N - [ [ 3 - ( トリフルオロメチルオキシ ) - フェニル ] - メチル ] - チアゾ  
 ール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 37 N - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - エチル ] - 2 - ( メチル - テトラヒドロ - ピ  
 ラン - 4 - イル - アミノ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸  
 アミド ;
- 38 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 2 - ( メチル - テトラヒドロ - ピラン  
 - 4 - イル - アミノ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸アミ 50

ド；

39 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 2 - [ メチル - ( テトラヒドロ - ピラ  
ン - 4 - イル - メチル ) - アミノ ] - 4 - ( トリフルオロメチル ) - チアゾール - 5 - カ  
ルボン酸アミド；

40 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - N - [ 1 - [ 3 - ( ト  
リフルオロメチルオキシ ) - フェニル ] - エチル ] - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド  
；

41 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - N - [ [ 3 - ( トリフ  
ルオロメチルオキシ ) - フェニル ] - メチル ] - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド；

42 N - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - エチル ] - 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - 10  
( トリフルオロメチル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド；

43 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ( ト  
リフルオロメチル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド；

44 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - N - [ 1 - [ 3 - ( ト  
リフルオロメチル ) フェニル ] - エチル ] - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド

を含む群から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 11 のいずれか一つに記載の化合  
物。

#### 【請求項 13】

個々の単一の立体異性体または任意の混合比の立体異性体の混合物の形態、遊離化合物  
の形態、ならびに / または溶媒和物および / もしくは生理学的に許容可能な塩の形態の、 20  
請求項 1 ~ 12 のいずれか一つに記載の少なくとも 1 種の化合物と、

任意選択で、少なくとも 1 種の医薬上許容可能な補助剤および / または任意選択で、少  
なくとも 1 種のさらなる有効成分を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 14】

KCNQ2 / 3 K<sup>+</sup> チャネルによって少なくとも一部媒介される障害および / または  
疾患の治療および / または予防において使用するための、好ましくは、疼痛、好ましくは  
、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、筋肉痛、内臓痛および炎症性疼痛からなる群か  
ら選択される疼痛、てんかん、尿失禁、不安症、依存症、躁病、双極性障害、片頭痛、認  
知疾患およびジストニア関連ジスキネジアからなる群から選択される障害および / または  
疾患の治療および / または予防において使用するための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一つ 30  
に記載の化合物。

#### 【請求項 15】

哺乳動物に請求項 1 ~ 12 のいずれか一つに記載の少なくとも 1 種の化合物の有効量を  
投与するステップを含む、哺乳動物において、KCNQ2 / 3 K<sup>+</sup> チャネルによって少  
なくとも一部媒介される障害および / または疾患、好ましくは、疼痛、好ましくは、急性  
疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、筋肉痛、内臓痛および炎症性疼痛からなる群から選  
択される疼痛、てんかん、尿失禁、不安症、依存症、躁病、双極性障害、片頭痛、認知疾  
患およびジストニア関連ジスキネジアからなる群から選択される障害および / または疾  
患を治療および / または予防する方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、置換アミノ - アリールカルボキサミド、これらの化合物を含有する医薬組成  
物ならびにまた疼痛およびさらなる疾患および / または障害の治療および / または予防に  
おいて使用するためのこれらの化合物に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

疼痛の、特に、神経障害性疼痛の治療は、医学において極めて重要である。有効な疼痛  
治療が世界中で必要である。患者にとって適当な、慢性および非慢性状態の疼痛の標的に  
向けられた治療のための作用が緊急に必要であり、患者にとって成功した、満足のいく疼 40  
痛

10

20

30

40

50

痛の治療と理解されるものも、適用される鎮痛薬の分野および侵害受容の基礎研究の分野において最近刊行された多数の科学研究に記述されている。

【0003】

慢性疼痛の病態生理学的特徴は、ニューロンの過剰興奮性 (overexcitability) である。ニューロンの興奮性は、 $K^+$ チャネルの活性によって決定的に影響を受けるが、これは、これらが、細胞の静止膜電位、したがって、興奮性閾値をはっきりと決定するからである。分子サブタイプ KCNQ2/3 ( $Kv7.2/7.3$ ) のヘテロマー  $K^+$ チャネルは、中枢神経系 (海馬、扁桃体) および末梢神経系 (後根神経節) の種々の領域のニューロンにおいて発現され、その興奮性を調節する。KCNQ2/3  $K^+$ チャネルの活性化は、細胞膜の過分極に、これに伴って、これらのニューロンの電気的興奮性の低下につながる。後根神経節の KCNQ2/3 発現性ニューロンは、末梢から脊髄への侵害受容刺激の伝達に関与している (Passmoreら、J. Neurosci. 2003年、23巻(18号): 7227~36頁(非特許文献1))。

10

【0004】

その結果、KCNQ2/3 アゴニストレチガピンについて前臨床神経障害および炎症性疼痛モデルにおいて鎮痛性を検出することが可能であった (Blackburn-Munro および Jensen、Eur J Pharmacol. 2003年; 460巻(2-3)、109~16頁(非特許文献2); Dostら、Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol 2004年、369巻(4号)、382~390頁(非特許文献3))。

20

【0005】

したがって、KCNQ2/3  $K^+$ チャネルは、疼痛の、特に、慢性疼痛、急性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛および筋肉痛からなる群から選択される疼痛の (Nielsenら、Eur J Pharmacol. 2004年、487巻(1-3)、93~103頁(非特許文献4))、特に、神経障害性および炎症性疼痛の治療の適した出発点となる。

【0006】

さらに、KCNQ2/3  $K^+$ チャネルは、多数のさらなる疾患、例えば、片頭痛 (US 2002/0128277 (特許文献1))、認知疾患 (Gribkoff、Expert Opin Ther Targets 2003年、7巻(6号): 737~748頁(非特許文献5))、不安症 (Korsgaardら、J Pharmacol Exp Ther. 2005年、14巻(1号)、282~92頁(非特許文献6))、てんかん (Wickendenら、Expert Opin Ther Pat 2004年、14巻(4号)、457~469頁(非特許文献7)); Gribkoff、Expert Opin Ther Targets 2008年、12巻(5号)、565~81頁(非特許文献8); Miceliら、Curr Opin Pharmacol 2008年、8巻(1号)、65~74頁(非特許文献9))、尿失禁 (Strengら、J Urol 2004年、172巻、2054~2058頁(非特許文献10))、依存症 (Hansenら、Eur J Pharmacol 2007年、570巻(1-3)、77~88頁(非特許文献11))、躁病/双極性障害 (Denckerら、Epilepsy Behav 2008年、12巻(1号)、49~53頁(非特許文献12)) およびジストニア関連ジスキネジア (Richterら、Br J Pharmacol 2006年、149巻(6号)、747~53頁(非特許文献13)) などの治療の適した標的である。

30

40

【0007】

KCNQ2/3  $K^+$ チャネルに対して親和性を有する置換化合物は、例えば、先行技術 (WO 2012/052167 (特許文献2)、WO 2008/046582 (特許文献3)、WO 2010/046108 (特許文献4)、WO 2010/102809 (特許文献5) および WO 2002/066036 (特許文献6)) から公知である。

【0008】

50

KCNQ2/3 K<sup>+</sup>チャンネル自体に対する親和性に関してだけでなく、匹敵するか、またはより良好な特性(効力、有効性)を有するさらなる化合物に対して需要がある。

【0009】

したがって、代謝安定性、水性媒体における溶解度または化合物の透過性を改善することが有利であり得る。これらの因子は、経口バイオアベイラビリティに対して有益な効果を有し得るか、またはPK/PD(薬物動態学的/薬力学的)プロファイルを変更し得、これは、例えば、より有益な有効性期間につながり得る。医薬組成物の経口摂取および排泄に關与する輸送体分子との弱い相互作用または相互作用が存在しないことも、改善されるバイオアベイラビリティの指標および最大限でも医薬組成物の低い相互作用と見なされるべきである。さらに、医薬組成物の分解および排泄に關与する酵素との相互作用も、できる限り低くなくてはならないが、これは、このような試験結果がまた、医薬組成物の最高でも低い相互作用または相互作用が全くないことが予測されることを示唆するからである。

10

【0010】

さらに、化合物が、KCNQファミリーのその他の受容体に対して、例えば、KCNQ1、KCNQ3/5またはKCNQ4に対して高い選択性(特異性)を示す場合には有利であり得る。高い選択性は、副作用プロファイルに対して正の効果を有し得る、例えば、KCNQ1に対して親和性を(も)有する化合物は、心臓の副作用に対して可能性を有する可能性があることがわかっている。したがって、KCNQ1に対する高い選択性が望ましいものであり得る。しかし、また、その他の受容体に対して高い選択性を示すことが化合物にとって有利であり得る。例えば、hERGイオンチャンネルまたはL型カルシウムイオンチャンネル(フェニルアルキルアミン-、ベンゾチアゼピン-、ジヒドロピリジン-結合部位)に対して低い親和性を示すことが化合物にとって有利であり得るが、これは、これらの受容体が、心臓の副作用に対して潜在性を有する可能性が高いことが知られているからである。さらに、その他の内因性タンパク質(すなわち、受容体または酵素)との結合に対する選択性の改善は、良好な副作用プロファイル、結果として、寛容性の改善をもたらし得る。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

30

【特許文献1】US2002/0128277

【特許文献2】WO2012/052167

【特許文献3】WO2008/046582

【特許文献4】WO2010/046108

【特許文献5】WO2010/102809

【特許文献6】WO2002/066036

【非特許文献】

【0012】

40

【非特許文献1】Passmoreら、J. Neurosci. 2003年、23巻(18号):7227~36頁

【非特許文献2】Blackburn-MunroおよびJensen、Eur J Pharmacol. 2003年;460巻(2-3)、109~16頁

【非特許文献3】Dostら、Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2004年、369巻(4号)、382~390頁

【非特許文献4】Nielsenら、Eur J Pharmacol. 2004年、487巻(1-3)、93~103頁

【非特許文献5】Gribkoff、Expert Opin Ther Targets. 2003年、7巻(6号):737~748頁

【非特許文献6】Korsgaardら、J Pharmacol Exp Ther. 2005年、14巻(1号)、282~92頁

50

【非特許文献7】Wickendenら、Expert Opin Ther Pat 2004年、14巻(4号)、457~469頁

【非特許文献8】Gribkoff、Expert Opin Ther Targets 2008年、12巻(5号)、565~81頁

【非特許文献9】Miceliら、Curr Opin Pharmacol 2008年、8巻(1号)、65~74頁

【非特許文献10】Strengら、J Urol 2004年、172巻、2054~2058頁

【非特許文献11】Hansenら、Eur J Pharmacol 2007年、570巻(1-3)、77~88頁

【非特許文献12】Denckerら、Epilepsy Behav 2008年、12巻(1号)、49~53頁

【非特許文献13】Richterら、Br J Pharmacol 2006年、149巻(6号)、747~53頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

したがって、本発明の目的は、先行技術の化合物を上回る利点を有する新規化合物を提供することであった。これらの化合物は、特に、医薬組成物中の、好ましくは、KCNQ2/3 K<sup>+</sup>チャネルによって少なくとも一部媒介される障害および/または疾患の治療および/または予防のための医薬組成物中の薬理的有効成分として適したものでなくてはならない。

【課題を解決するための手段】

【0014】

その目的は、本明細書において記載される主題によって達成される。

【0015】

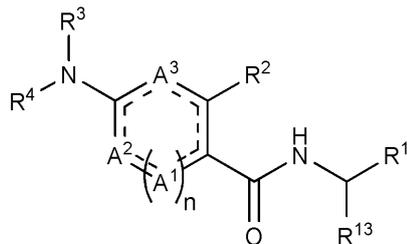
驚くべきことに、以下に示される一般式(I)の化合物は、疼痛の治療にとって適していることがわかった。また、驚くべきことに、以下に示される一般式(I)の置換化合物はまたKCNQ2/3 K<sup>+</sup>チャネルに対して優れた親和性を有し、したがって、KCNQ2/3 K<sup>+</sup>チャネルによって、少なくとも一部媒介される障害および/または疾患の予防および/または治療に適していることもわかった。それによって、置換化合物は、KCNQ2/3 K<sup>+</sup>チャネルのモジュレーター、すなわち、アゴニストまたはアンタゴニストとして作用する。

【0016】

したがって、本発明は、一般式(I)

【0017】

【化1】



[式中、

nが0を示す場合には、A<sup>2</sup>は、O、SもしくはNR<sup>7</sup>を表すか、または

nが1を示す場合には、A<sup>2</sup>は、CR<sup>6</sup>もしくはNを表す

という条件で、

A<sup>1</sup>は、CR<sup>5</sup>またはNを表し、

10

20

30

40

50

$A^2$  は、 $CR^6$ 、 $N$ 、 $O$ 、 $S$  または  $NR^7$  を表し、

$A^3$  は、 $CR^8$  または  $N$  を表し、

$n$  は、 $0$  または  $1$  を示し、

ここで、

$R^5$  は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $OCH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $SCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$  もしくは  $OCH_2F$  から選択され、

$R^6$  は、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $OCH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $SCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$  もしくは  $OCH_2F$  から選択され、

$R^7$  は、各場合において、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基もしくは  $C_{3-5}$ -脂環式残基を表し、

$R^8$  は、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $OCH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $SCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$  または  $OCH_2F$  から選択され、

ただし、 $n$  が  $1$  を示す場合には、 $A^1$ 、 $A^2$  および  $A^3$  のうち少なくとも  $1$  つは、 $N$  を示し、

ただし、 $n$  が  $1$  を示し、 $A^3$  が  $N$  を示す場合には、 $A^1$  および  $A^2$  は、 $N$  を示し、

ただし、 $n$  が  $1$  を示し、 $A^2$  が  $N$  を示し、 $A^1$  が  $CR^5$  を示し、 $A^3$  が  $CR^8$  を示す場合には、 $R^5$  は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$  もしくは  $CH_2F$  を示し、

$R^{13}$  は、 $H$  または  $C_{1-4}$ -脂肪族残基を表し、

$R^1$  は、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された  $C_{1-10}$ -脂肪族残基あるいは各場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された、および各場合において任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$ -脂肪族基を介して連結した  $C_{3-10}$ -脂環式残基または  $3-10$  員のヘテロ脂環式残基を表すか、

あるいは、

各場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された、および各場合において任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$ -脂肪族基を介して連結したアリールまたはヘテロアリールを表し、

$R^2$  は、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された  $C_{1-6}$ -脂肪族残基、各場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された  $C_{3-6}$ -脂環式残基または  $3-6$  員のヘテロ脂環式残基を表すか、

あるいは、

$S-R^9$ 、 $O-R^{10}$  または  $N(R^{11}R^{12})$  を示し、

ここで、各場合における  $R^9$  および  $R^{10}$  は、 $R^9$  または  $R^{10}$  が、 $3-7$  員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、 $3-7$  員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結するという条件で、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された  $C_{1-6}$ -脂肪族残基、各場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された、および各場合において任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$ -脂肪族基を介して連結した  $C_{3-6}$ -脂環式残基または  $3-7$  員のヘテロ脂環式残基を表し、

$R^{11}$  は、 $R^{11}$  が、 $3-7$  員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、 $3-7$  員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結するという条件で、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された  $C_{1-6}$ -脂肪族残基、各場合において、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された、および各場合において任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$ -脂肪族基を介して連結した  $C_{3-6}$ -脂環式残基または  $3-7$  員のヘテロ脂環式残基を表し、

$R^{12}$  は、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された  $C_{1-6}$ -脂肪族残基を示し、

あるいは、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、非置換であ

10

20

30

40

50

るかまたは一置換もしくは多置換された3～7員のヘテロ脂環式残基を形成し、

R<sup>3</sup>は、R<sup>3</sup>が、3～10員のヘテロ脂環式残基またはヘテロアリアルを示す場合には、3～10員のヘテロ脂環式残基またはヘテロアリアルは、炭素原子を介して連結するという条件で、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されたC<sub>1</sub>～10-脂肪族残基、あるいは各場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されたおよび各場合において任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得るC<sub>1</sub>～4-脂肪族基を介して連結した、C<sub>3</sub>～10-脂環式残基または3～10員のヘテロ脂環式残基を表すか、

あるいは、

各場合において非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された、および各場合において任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得るC<sub>1</sub>～8-脂肪族基を介して連結したアリアルまたはヘテロアリアルを表し、

10

R<sup>4</sup>は、Hあるいは非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された、C<sub>1</sub>～10-脂肪族残基を示すか、

あるいは、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換された、3～10員のヘテロ脂環式残基を形成し、

ここで、「脂肪族基」および「脂肪族残基」は、各場合において、分岐または非分岐であり得、飽和または不飽和であり得、

「脂環式残基」および「ヘテロ脂環式残基」は、各場合において、飽和または不飽和であり得、

20

「脂肪族基」、「脂肪族残基」、「脂環式残基」および「ヘテロ脂環式残基」に関して「一置換または多置換された」は、対応する残基または基に関して、各々互いに独立に、1個または複数の水素原子の、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基)<sub>2</sub>、NH-C(=O)-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、N(C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基)-C(=O)-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、N(C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基)-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、=O、OH、OCF<sub>3</sub>、O-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、O-C(=O)-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>OH、S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>-O-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基)、S(=O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基)<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、CHO、COOH、C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、C(=O)-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、C(=O)-O-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、C<sub>3</sub>～6-脂環式残基、3～7員のヘテロ脂環式残基、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)-NH(C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基)およびC(=O)-N(C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基)<sub>2</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基による置換に関し、

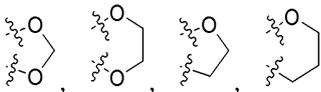
30

「アリアル」および「ヘテロアリアル」に関して「一置換または多置換された」は、対応する残基に関して、各々互いに独立に、1個または複数の水素原子の、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、

【0018】

40

【化2】



NH(C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基)<sub>2</sub>、NH-C(=O)-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、N(C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基)-C(=O)-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、N(C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基)-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、OH、OCF<sub>3</sub>、O-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、O-C(=O)-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>OH、S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>-O-C<sub>1</sub>～4-脂肪族残基、S(=

50

O)<sub>2</sub> - NH (C<sub>1</sub> ~ 4 - 脂肪族残基)、S (= O)<sub>2</sub> - N (C<sub>1</sub> ~ 4 - 脂肪族残基)<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、C (= O)H、C (= O)OH、C<sub>1</sub> ~ 4 - 脂肪族残基、C (= O) - C<sub>1</sub> ~ 4 - 脂肪族残基、C (= O) - O - C<sub>1</sub> ~ 4 - 脂肪族残基、C<sub>3</sub> ~ 6 - 脂環式残基、3 ~ 7員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、C (= O)NH<sub>2</sub>、C (= O) - NH (C<sub>1</sub> ~ 4 - 脂肪族残基) および C (= O) - N (C<sub>1</sub> ~ 4 - 脂肪族残基)<sub>2</sub> からなる群から選択される少なくとも1つの置換基による置換に関する]

の、

個々の単一の立体異性体または任意の混合比の立体異性体の混合物の形態、ならびに/または遊離化合物、溶媒和物およびおよび/もしくはは生理学的に許容可能な塩の形態の化合物

に関する。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明の範囲内で、用語「脂肪族残基」または「脂肪族基」は、1 ~ 10個または1 ~ 8個または1 ~ 6個または1 ~ 4個または1 ~ 2個または2 ~ 6個の炭素原子を有する、分岐または非分岐ならびに非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る非環式飽和または不飽和脂肪族炭化水素ラジカル、すなわち、C<sub>1</sub> ~ 10 - アルカニル、C<sub>2</sub> ~ 10 - アルケニルおよびC<sub>2</sub> ~ 10 - アルキニルまたはC<sub>1</sub> ~ 8 - アルカニル、C<sub>2</sub> ~ 8 - アルケニルおよびC<sub>2</sub> ~ 8 - アルキニルまたはC<sub>1</sub> ~ 6 - アルカニル、C<sub>2</sub> ~ 6 - アルケニルおよびC<sub>2</sub> ~ 6 - アルキニルまたはC<sub>1</sub> ~ 4 - アルカニル、C<sub>2</sub> ~ 4 - アルケニルおよびC<sub>2</sub> ~ 4 - アルキニルまたはC<sub>1</sub> ~ 2 - アルカニル、C<sub>2</sub> - アルケニルおよびC<sub>2</sub> - アルキニルまたはC<sub>2</sub> ~ 6 - アルカニル、C<sub>2</sub> ~ 6 - アルケニルおよびC<sub>2</sub> ~ 6 - アルキニルを含む。アルケニルは、少なくとも1つのC - C二重結合を含有し、アルキニルは、少なくとも1つのC - C三重結合を含有する。アルキルは、好ましくは、メチル、エチル、n - プロピル、2 - プロピル、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、n - デシル、エテニル (ビニル)、エチニル、プロペニル (- CH<sub>2</sub>CH = CH<sub>2</sub>、- CH = CHCH<sub>3</sub>、- C (= CH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>)、プロピニル (- CH<sub>2</sub>CC = CH、- C = CCH<sub>3</sub>)、ブテニル、ブチニル、ペンテニル、ペンチニル、ヘキセニルおよびヘキシニル、ヘプテニル、ヘプチニル、オクテニル、オクチニル、ノネニル、ノニニル、デセニルおよびデシニルを含む群から選択される。

【0020】

本発明の目的上、用語「脂環式残基」または「C<sub>3</sub> ~ 10 - 脂環式残基」、「C<sub>3</sub> ~ 8 - 脂環式残基」および「C<sub>3</sub> ~ 6 - 脂環式残基」は、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個の炭素原子を有するか、または3、4、5、6、7もしくは8個の炭素原子を有するか、または3、4、5もしくは6個の炭素原子を有する環状脂肪族炭化水素を示し、ここで、炭化水素は、飽和または不飽和 (ただし、芳香族ではない)、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換され得る。脂環式残基の、高次の一般構造との結合は、シクロアルキルラジカルの任意の所望の、あり得る環員を介して起こり得る。脂環式残基はまた、さらなる飽和、(部分的)不飽和、(ヘテロ)脂環式、芳香族またはヘテロ芳香環系と、すなわち、それ自体、非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る、脂環式残基、ヘテロ脂環式残基、アリールまたはヘテロアリールと融合され得る。脂環式残基ラジカルは、例えば、アダマンチル、ビスクロ [2.2.1]ヘプチルまたはビスクロ [2.2.2]オクチルの場合におけるように1回または複数回、さらに架橋され得る。シクロアルキルは、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニルシクロノニル、シクロデシル、アダマンチルならびに

【0021】

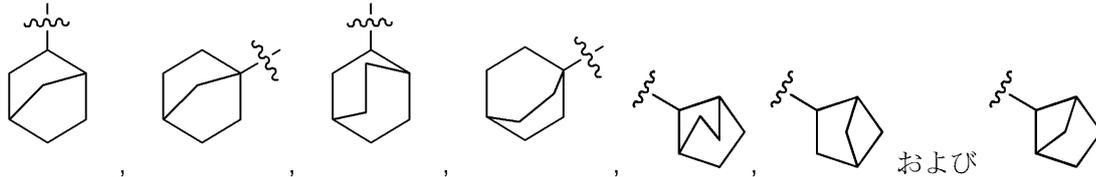
10

20

30

40

## 【化3】



を含む群から選択される。

## 【0022】

用語「3～10員のヘテロ脂環式残基」または「3～7員のヘテロ脂環式残基」または「ヘテロ脂環式残基」は、好ましくは、少なくとも1個の炭素原子が、また任意選択で、2個または3個の炭素原子が、各場合においてO、S、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、N、NHおよび環員が非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得るN(C<sub>1</sub>-8-アルキル)、好ましくは、N(CH<sub>3</sub>)からなる群から互いに独立に選択されたヘテロ原子またはヘテロ原子基によって置換されている、3～10、すなわち、3、4、5、6、7、8、9もしくは10の環員、または3～7、すなわち、3、4、5、6もしくは7の環員を有する、脂肪族飽和または不飽和（ただし、芳香族ではない）ヘテロ脂環式残基を含む。ヘテロ脂環式残基の、高次の一般構造との結合は、ヘテロ脂環式残基の任意の所望の、あり得る環員を介して起こり得る。ヘテロ脂環式残基はまた、それ自体が非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る、さらなる飽和、（部分的）不飽和（ヘテロ）脂環式または芳香環もしくはヘテロ芳香環系と、すなわち、脂環式残基、ヘテロ脂環式残基、アリールまたはヘテロアリールと融合され得る。用語「融合される」はまた、任意選択で、スピロ環、すなわち、ヘテロ脂環式残基が、ただ1個の（スピロ）原子によって、さらなる飽和または（部分的）不飽和（ヘテロ）脂環式環系と接続している少なくとも二環式の環系を含む。このようなスピロ環の例として、例えば、

## 【0023】

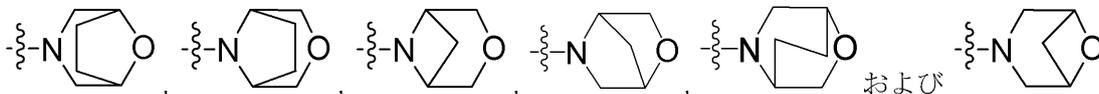
## 【化4】



がある。ヘテロ脂環式残基は、例えば、

## 【0024】

## 【化5】



の場合においてなど、さらに任意選択で、C<sub>1</sub>-またはC<sub>2</sub>-脂肪族基と単一にまたは複数に架橋され得る。好ましいヘテロ脂環式残基はアゼチジニル、アジリジニル、アゼパニル、アゾカニル、ジアゼパニル、ジチオラニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロピロリル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジオキセパニル、ジヒドロインデニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリニル、ジヒドロイソインドリル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサゼパニル、ピロリジニル、ペペラジニル、4-メチルペペラジニル、ペペリジニル、ピラゾリジニル、ピラニル、テトラヒドロピロリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロインドリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロピリドインドリル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロカルボリニル、テトラヒドロイソオキサゾロ-ピリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニルおよびチオモルホリニルからなる群から選択される。より好ましいヘテロ脂環式残基として、ピロリジニル、ペペリジニル、オキサゼパニル、アゼチジニル、モルホリニル、ペペラジニル、テトラヒ

ドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリニルおよびジヒドロイソインドリルがある。最も好ましいヘテロ脂環式残基として、ピロリジニル、ピペリジニル、オキサゼパニル、アゼチジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリニルおよびジヒドロイソインドリルがある。

【0025】

本発明の範囲内で、用語「アリール」は、最大14環員を有する芳香族炭化水素、とりわけ、フェニルおよびナフチルを示す。各アリールラジカルは、非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得、アリール置換基は、同一である場合も異なっている場合もあり、アリールの任意の所望のあり得る位置にあり得る。アリールは、アリールラジカルの任意の所望の、あり得る環員を介して高次の一般構造と結合され得る。アリールラジカルはまた、それ自体、非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る、さらなる飽和、(部分的)不飽和、(ヘテロ)脂環式、芳香環またはヘテロ芳香環系と、すなわち、脂環式残基、ヘテロ脂環式残基、アリールまたはヘテロアリールと融合され得る。融合されるアリールラジカルの例として、ベンゾジオキサニルおよびベンゾジオキサニルがある。アリールは、好ましくは、フェニル、1-ナフチルおよび2-ナフチルを含有する群から選択され、その各々は、非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る。特に好ましいアリールとして、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されたフェニルがある。

10

【0026】

用語「ヘテロアリール」は、本発明の目的上、少なくとも1個、適切な場合にはまた、2、3、4または5個のヘテロ原子を含有する5または6員の環状芳香族残基を表し、ここで、ヘテロ原子は各々、群S、NおよびOから互いに独立に選択され、ヘテロアリール残基は、非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得、ヘテロアリール上の置換の場合には、置換基は、同一である場合も異なっている場合もあり、ヘテロアリールの任意の所望の、あり得る位置にあり得る。上位の一般構造との結合は、ヘテロアリール残基の任意の所望の、あり得る環員を介して実施され得る。ヘテロアリールはまた、最大14環員を有する二環系または多環系の一部であり得、ここで、環系は、同様に非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る、さらなる飽和、(部分的)不飽和、(ヘテロ)脂環式または芳香環もしくはヘテロ芳香環とともに、すなわち、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールまたはヘテロアリール残基とともに形成され得る。好ましくは、ヘテロアリール残基は、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、キノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、フリル(フラニル)、イミダゾリル、イミダゾチアゾリル、インドゾリル、インドリジニル、インドリル、イソキノリニル、イソオキサゾイル、イソチアゾリル、インドリル、ナフチリジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フタラジニル、ピラゾリル、ピリジル(2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピロリル、ピラダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、プリニル、フェナジニル、チエニル(チオフェニル)、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリルおよびトリアジニルからなる群から選択される。フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルおよびチエニルは特に好ましい。

20

30

40

【0027】

本発明の範囲内で、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式残基または脂環式残基と関連して、表現「C<sub>1-4</sub>脂肪族基を介して連結した」は、C<sub>1-4</sub>-脂肪族基およびアリールまたはヘテロアリールまたはヘテロ脂環式残基または脂環式残基が、上記で定義される意味を有し、アリールまたはヘテロアリールまたはヘテロ脂環式残基または脂環式残基が、C<sub>1-4</sub>-脂肪族基を介して高次の一般構造と結合されることと理解される。脂肪族基は、すべての場合において、飽和または不飽和であり得、分岐または非分岐であり得、非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る。C<sub>1-4</sub>-脂肪族基は、好ましくは、C<sub>1-4</sub>-アルキル基から、好ましくは、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-

50

$\text{CH}(\text{CH}_3) -$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 -$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2 -$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3) -$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2 -$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2 -$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2 -$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3) -$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2 -$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2 -$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3) -$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3) -$ 、 $-\text{CH}=\text{CH} -$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2 -$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2 -$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2 -$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2 -$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH} -$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2 -$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2 -$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3) -$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH} -$ 、 $-\text{C} - \text{C} -$ 、 $-\text{C} - \text{CCH}_2 -$ 、 $-\text{C} - \text{CCH}_2\text{CH}_2 -$ 、 $-\text{C} - \text{CCH}(\text{CH}_3) -$ 、 $-\text{CH}_2\text{C} - \text{CCH}_2 -$  および  $-\text{C} - \text{CC}(\text{CH}_3)_2 -$  を含む群から選択される。

10

## 【0028】

「脂肪族残基」、「脂肪族基」、「ヘテロ脂環式残基」および「脂環式残基」と関連して、表現「一置換または多置換された」は、本発明の範囲内で、各場合において互いに独立に、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)<sub>2</sub>、NH-C(=O)-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)-C(=O)-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、=O、OH、OCF<sub>3</sub>、O-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、O-C(=O)-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>OH、S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>-O-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)、S(=O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、CHO、COOH、C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、C(=O)-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、C(=O)-O-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、C<sub>3</sub>~6-脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)-NH(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基) および C(=O)-N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)<sub>2</sub> を含む群から選択される置換基による、1個または複数の水素原子の1回または複数回、例えば、2、3または4回の置換を意味すると理解され、ここで、多置換ラジカルは、異なる原子上または同一原子上のいずれかで数回、例えば、2、3または4回、例えば、CF<sub>3</sub> または CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> の場合には同一炭素原子上で3回、またはCH(OH)-CH=CH-CHCI<sub>2</sub> の場合におけるように異なる面で置換されているラジカルであると理解されるべきである。置換基は、それ自体、任意選択で、一置換または多置換され得る。多置換は、同一置換基を用いて、または異なる置換基を用いて起こり得る。

20

30

## 【0029】

「脂肪族残基」、「脂肪族基」、「ヘテロ脂環式残基」または「脂環式残基」の好ましい置換基は、F、Cl、Br、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)<sub>2</sub>、NH-C(=O)-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、=O、OH、OCF<sub>3</sub>、O-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、O-C(=O)-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)、S(=O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、COOH、C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、C(=O)-C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基、C<sub>3</sub>~6-脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)-NH(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基) および C(=O)-N(C<sub>1</sub>~4-脂肪族残基)<sub>2</sub> を含む群から選択される。

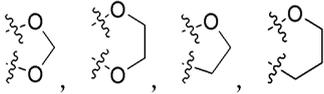
40

## 【0030】

「アリール」および「ヘテロアリール」と関連して、用語「一置換または多置換」とは、本発明の範囲内で、置換基は、それ自体、任意選択で、一置換または多置換され得る、1個の原子上または任意選択で、異なる原子上の、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、

## 【0031】

## 【化6】



、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、NH-C(=O)-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)-C(=O)-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OH、OCF<sub>3</sub>、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、O-C(=O)-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>OH、S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>-NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、S(=O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、C(=O)H、C(=O)OH、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)-NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)およびC(=O)-N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>を含む群から選択される置換基による、各場合において互いに独立に、環系の1個または複数の水素原子の1回または複数回、例えば、2、3または4回の置換を意味すると理解される。多置換は、同一の置換基を用いて、または異なる置換基を用いて実施される。

10

## 【0032】

20

好ましい「アリール」および「ヘテロアリール」置換基は、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル、フリル、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、C(=O)-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CO<sub>2</sub>H、C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CONH<sub>2</sub>、C(=O)-NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、C(=O)-N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、O-C(=O)-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、N(H)C(=O)-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、S-C<sub>1-8</sub>-アルキル、SCF<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>-N(H)C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基である。

## 【0033】

30

本発明の化合物は、置換基によって、例えば、それ自体、任意選択で、置換される(第2世代の置換基)R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>およびR<sup>C</sup>(第1世代の置換基)によって定義される。定義に応じて、これらの置換基の置換基は、同様に、それ自体置換され得る(第3世代の置換基)。例えば、R<sup>A</sup>=アリール(第1世代の置換基)である場合には、アリールはそれ自体、例えば、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基(第2世代の置換基)によって置換され得る。これは、官能基アリール-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基をもたらす。同様に、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基はそれ自体、例えば、Cl(第3世代の置換基)によって置換され得る。全体的に、これは、その結果、官能基アリール-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基-Clをもたらす。

## 【0034】

40

しかし、好ましい実施形態では、第3世代の置換基は、それ自体、置換され得ない、すなわち、第4世代の置換基はない。別の好ましい実施形態では、第2世代の置換基は、再置換され得ない、すなわち、その結果、任意の第3世代の置換基さえもない。言い換えれば、この実施形態では、一般式(I)の場合には、例えば、R<sup>1</sup>~R<sup>13</sup>の官能基は各々、適切な場合には、置換され得るが、それぞれの置換基は、その部分について再置換され得ない。

## 【0035】

いくつかの場合には、本発明の化合物は、それぞれ、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されたか、または環員(単数または複数)としてそれらを接続している炭素原子(複数可)もしくはヘテロ原子(複数可)と一緒に環を形成するアリールまたはヘテロアリール残基、例えば、各場合において、非置換であるかまたは一置換もしくは多

50

置換されたアリールまたはヘテロアリールであるか、またはそれを保持する置換基によって定義される。これらのアリールまたはヘテロアリール残基およびこのように形成される（ヘテロ）芳香族環系は両方とも、適切な場合には、脂環式、好ましくは、 $C_3 - 6$  脂環式残基もしくはヘテロ脂環式残基、好ましくは、3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基と、またはアリールもしくはヘテロアリールと、例えば、シクロペンチルなどの  $C_3 - 6$  脂環式残基もしくはホルニルなどの 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基もしくはフェニルなどのアリールもしくはピリジルなどのヘテロアリールと縮合し得、ここで、このように縮合する脂環式もしくはヘテロ脂環式残基、アリールもしくはヘテロアリール残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る。

【0036】

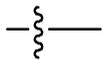
いくつかの場合には、本発明の化合物は、各場合において、非置換であるか、もしくは一置換もしくは多置換された、または環員（複数可）としてそれらを連結する炭素原子（複数可）もしくはヘテロ原子（複数可）と一緒に環を形成する、ヘテロ脂環式残基もしくはヘテロ脂環式残基であるか、またはそれらを保持する置換基、例えば、各場合において、非置換であるか、もしくは一置換もしくは多置換された脂環式残基もしくはヘテロ脂環式残基によって定義される。これらの脂環式もしくはヘテロ脂環式残基および形成される脂肪族環系は両方とも、任意選択で、アリールもしくはヘテロアリールと、すなわち、フェニルなどのアリールと、またはピリジルなどのヘテロアリールと融合され得、そのように融合されるアリールまたはヘテロアリールラジカルにとって、非置換であるかまたは一置換もしくは多置換されることがあり得る。

【0037】

本発明の範囲内で、式中使用される記号

【0038】

【化7】



は、対応する残基のそれぞれ上位の一般構造との連結を示す。

【0039】

表現「生理学的に許容可能な酸を用いて形成される塩」は、特に、ヒトおよび/または哺乳動物において使用される場合に生理学的に許容可能な無機または有機酸を用いて問題の有効成分の塩を意味すると本発明の範囲内で理解される。塩酸塩が特に好ましい。

【0040】

カチオンまたは塩基を有する生理学的に許容可能な塩は、特に、ヒトおよび/または哺乳動物において使用される場合に、生理学的に許容可能な、少なくとも1種の、好ましくは、無機カチオンを有するアニオンの形態の、問題の化合物の塩である。

【0041】

本発明はさらに、一般式 (I) の化合物

[式中、

$n$  が 0 を示す場合には、 $A^2$  は、O、S もしくは  $NR^7$  を表すか、または

$n$  が 1 を示す場合には、 $A^2$  は、 $CR^6$  もしくは N を表す

という条件で、

$A^1$  は、 $CR^5$  または N を表し、

$A^2$  は、 $CR^6$ 、N、O、S または  $NR^7$  を表し、

$A^3$  は、 $CR$  または N を表し、

$n$  は、0 または 1 を示し、

ここで、

$R^5$  は、F、Cl、Br、CN、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $OCH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $SCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$  もしくは  $OCH_2F$  から選択され、

$R^6$  は、H、F、Cl、Br、CN、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $OCH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $SCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$  もしくは  $OCH_2F$  から選択され、

10

20

30

40

50

$R^7$  は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、SH、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基および  $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$  からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基もしくは  $\text{C}_{3-5}$ -脂環式残基を表し、

ここで、各場合における  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$  および非置換  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ただし、 $n$  が 1 を示す場合には、 $A^1$ 、 $A^2$  および  $A^3$  のうち少なくとも 1 つは、N を示し、

ただし、 $n$  が 1 を示し、 $A^3$  が N を示す場合には、 $A^1$  および / または  $A^2$  は、N を示し、

ただし、 $n$  が 1 を示し、 $A^2$  が N を示し、 $A^1$  が  $\text{CR}^5$  を示し、 $A^3$  が  $\text{CR}^8$  を示す場合には、 $R^5$  は、F、Cl、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$  もしくは  $\text{CH}_2\text{F}$  を示し、

$R^8$  は、H、F、Cl、Br、CN、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{SCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCHF}_2$  または  $\text{OCH}_2\text{F}$  から選択され、

$R^{13}$  は、H または  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基を表し、

$R^1$  は、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、SH、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基および  $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$  からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $\text{C}_{1-10}$ -脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$  および非置換  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、 $R^1$  は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、SH、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}_{3-6}$ -脂環式残基および 3~7 員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $\text{C}_{3-10}$ -脂環式残基または 3~10 員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合における  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$  および非置換  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$\text{C}_{3-6}$ -脂環式残基および 3~7 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、SH、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基および  $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$  からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$\text{C}_{3-10}$ -脂環式残基または 3~10 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、SH、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基および  $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$  からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得る、 $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基を介して連結し得るか、

あるいは、 $R^1$  は、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、 $\text{O}-\text{C}-\text{C}_{1-4}$ -

10

20

30

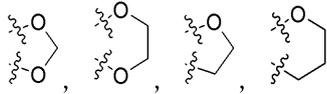
40

50

脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$  および  $C(=O)OC_2H_5$ 、 $C_{3-6}$ -脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、

【0042】

【化8】



、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリールまたはヘテロアリールを示し、

10

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルは、各場合において、非置換であり得るかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CH_2OH$ 、 $OCH_2OCH_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)-OCH_3$  および  $C(=O)-OC_2H_5$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

20

$C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

アリールまたはヘテロアリール残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$  および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る $C_{1-4}$ -脂肪族基を介して連結し得、

30

$R^2$  は、非置換であるかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された $C_{1-6}$ -脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

40

あるいは、

$R^2$  は、各場合において、非置換であるかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された $C_{3-6}$ -脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは $F$ 、 $C$

50

1、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るC<sub>1-4</sub>-脂肪族基を介して連結し得るか、

あるいは、

R<sup>2</sup>は、S-R<sup>9</sup>、O-R<sup>10</sup>またはN(R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)を示し、

10

ここで、

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、R<sup>9</sup>またはR<sup>10</sup>が、3~7員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3~7員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結するという条件で、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>1-6</sub>-脂肪族残基を各場合において表し、

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

20

あるいは、各場合において非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基を各場合において表し、

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

30

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るC<sub>1-4</sub>-脂肪族基を介して連結し得、

40

R<sup>11</sup>は、R<sup>11</sup>が、3~7員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3~7員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結するという条件で、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>1-6</sub>-脂肪族残基を示し、

50

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> および非置換 O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、R<sup>11</sup> は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH ( $C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、N ( $C_{1-4}$  - 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O) - O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $C_{3-6}$  - 脂環式残基および 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{3-6}$  - 脂環式残基または 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基を示し、

10

ここで、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> および非置換 O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$  - 脂環式残基および 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH ( $C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、N ( $C_{1-4}$  - 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基および C(=O) - OH からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$  - 脂環式残基または 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH ( $C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、N ( $C_{1-4}$  - 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、C(=O) - O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基および C(=O)OH からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$  - 脂肪族基を介して連結し得、

20

R<sup>12</sup> は、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH ( $C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、N ( $C_{1-4}$  - 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基および C(=O)OH からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された  $C_{1-6}$  - 脂肪族残基を示し、

30

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> および非置換 O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、

R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> は、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH ( $C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、N ( $C_{1-4}$  - 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、C(=O) - OH、 $C_{3-6}$  - 脂環式残基および 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された 3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基を形成し、

40

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> および非置換 O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$  - 脂環式残基および 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH ( $C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、N ( $C_{1-4}$  - 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基および C(=O)OH からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もし

50

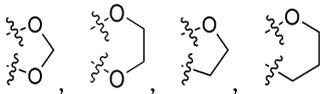
くは多置換され得、

それらを接続している窒素原子と一緒にあって $R^{11}$ および $R^{12}$ によって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、アリールまたはヘテロアリールと縮合し得、このように縮合するアリールまたはヘテロアリール残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)-OH、C(=O)-CH<sub>3</sub>、C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)-OCH<sub>3</sub>およびC(=O)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、

10

【0043】

【化9】



、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

20

ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルは、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>およびC(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

30

R<sup>3</sup>は、R<sup>3</sup>が、3~10員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3~10員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結するという条件で、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>1-10</sub>-脂肪族残基を示し、

40

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、R<sup>3</sup>は、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>3-10</sub>-脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基を示し、

50

ここで、 $C_{1-4}$  脂肪族残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換  $O-C_{1-4}$  脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

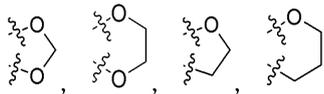
$C_{3-6}$  脂環式残基および 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$  脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-10}$  脂環式残基または 3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $C(=O)-O-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$  脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$  脂肪族基を介して連結し得、

あるいは、 $R^3$  は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  脂肪族残基) $_2$ 、OH、 $O-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$  脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)OC_2H_5$ 、 $C_{3-6}$  脂環式残基、3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基、

【0044】

【化10】



、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換されたアリールまたはヘテロアリールを示し、

ここで、 $C_{1-4}$  脂肪族残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換  $O-C_{1-4}$  脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルは、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  脂肪族残基) $_2$ 、OH、 $O-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CH_2OH$ 、 $OCH_2OCH_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$  脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$  および  $C(=O)OC_2H_5$  からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$  脂環式残基および 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$  脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

アリールまたはヘテロアリール残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$  脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN および  $C(=O)OH$  か

10

20

30

40

50

らなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$ -脂肪族基を介して連結し得、

$R^4$  は、Hあるいは非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された $C_{1-10}$ -脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および非置換 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

10

あるいは、

$R^3$  および  $R^4$  は、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、3~10員のヘテロ脂環式残基を形成し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、=O、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および非置換 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

20

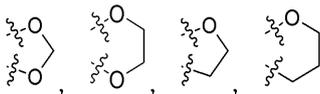
$C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

それらを接続している窒素原子と一緒にあって $R^3$  および  $R^4$  によって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、アリールまたはヘテロアリールと縮合し得、このように縮合するアリールまたはヘテロアリール残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)-OH$ 、 $C(=O)-CH_3$ 、 $C(=O)-C_2H_5$ 、 $C(=O)-OCH_3$ 、 $C(=O)-OC_2H_5$ 、 $C_{3-6}$ -脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、

30

【0045】

【化11】



40

、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

それらを接続している窒素原子と一緒にあって、 $R^3$  および  $R^4$  によって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、 $C_{3-10}$ -脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基と縮合し得、

このように縮合する $C_{3-10}$ -脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、=O、OH、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族

50

残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)OC_2H_5$ 、 $C_{3-6}$ -脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および非置換 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルは、各場合において、非置換であり得るかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CH_2OH$ 、 $OCH_2OCH_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$ および $C(=O)OC_2H_5$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る]

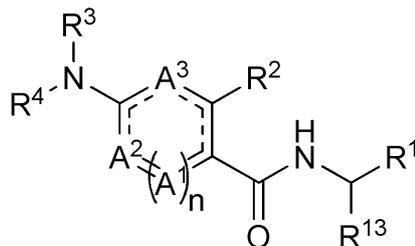
に関する。

【0046】

本発明の範囲内で、一般式(I)の中心構造要素

【0047】

【化12】



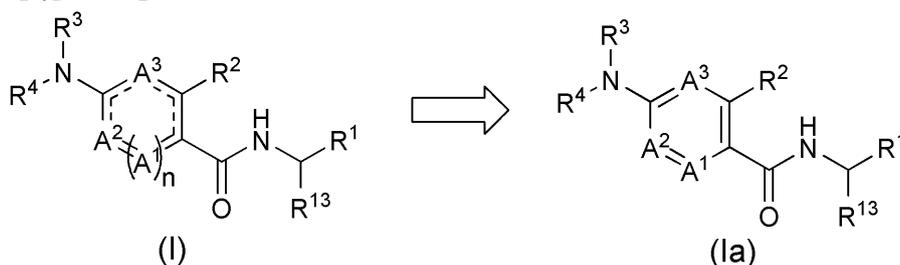
は、5員または6員のヘテロアリアル残基を表す。残基は、破線の結合提示によって表されるような芳香族である。

【0048】

$n$ が1を表す場合には、一般式(I)中の中心構造要素は、6員のヘテロアリアル残基(Ia)を表す。

【0049】

【化13】

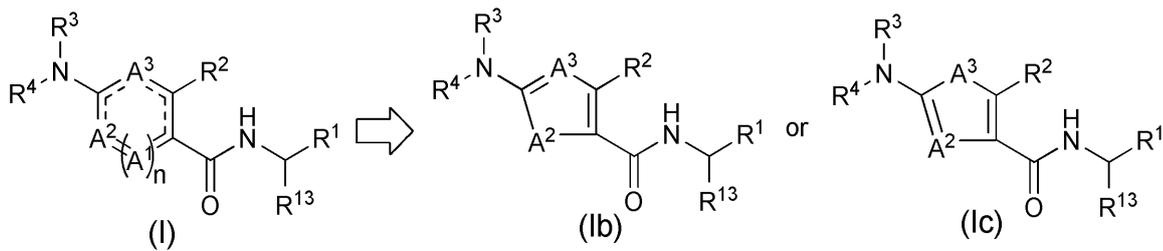


【0050】

$n$ が0を表す場合には、一般式(I)中の部分構造は、5員のヘテロアリアル残基(Ib)または(Ic)を表す。

【 0 0 5 1 】

【 化 1 4 】



【 0 0 5 2 】

10

本発明の一実施形態では、一般式 ( I ) の化合物は、 $n$  が 0 を示す場合には、化合物は一般式 ( I b ) によって表されることを特徴とする。

【 0 0 5 3 】

本発明の好ましい一実施形態では、一般式 ( I ) の化合物は、 $n$  が 0 を示す場合には、化合物は、一般式 ( I b )

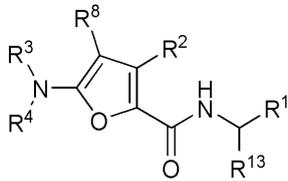
[ 式中、

$A^2$  は O を表し、 $A^3$  は  $CR^8$  を表す ( I b - 1 )

【 0 0 5 4 】

【 化 1 5 】

20



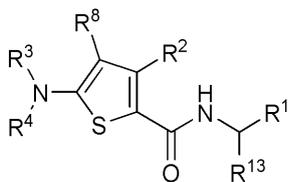
または、

$A^2$  は S を表し、 $A^3$  は  $CR^8$  を表す ( I b - 2 )

【 0 0 5 5 】

【 化 1 6 】

30



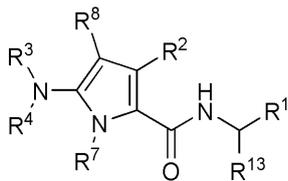
または、

$A^2$  は  $NR^7$  を表し、 $A^3$  は  $CR^8$  を表す ( I b - 3 )

【 0 0 5 6 】

【 化 1 7 】

40



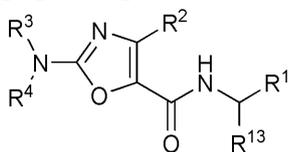
または、

$A^2$  は O を表し、 $A^3$  は N を表す ( I b - 4 )

【 0 0 5 7 】

【 化 1 8 】

50

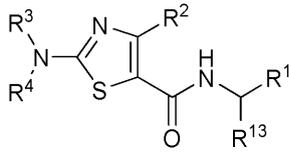


または、

$A^2$  は S を表し、 $A^3$  は N を表す ( I b - 5 )

【 0 0 5 8 】

【 化 1 9 】



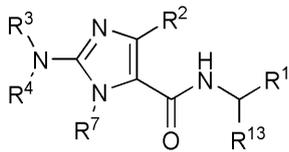
または、

$A^2$  は  $NR^7$  を表し、 $A^3$  は N を表す ( I b - 6 )

10

【 0 0 5 9 】

【 化 2 0 】



]

によって表されることを特徴とする。

【 0 0 6 0 】

特定の好ましい一実施形態では、一般式 ( I ) の化合物は、 $n$  が 0 を示す場合には、化合物は、一般式

20

[ 式中、

$A^2$  は O を表し、 $A^3$  は N を表す ( I b - 4 )、

または、

$A^2$  は S を表し、 $A^3$  は N を表す ( I b - 5 )、

または、

$A^2$  は  $NR^7$  を表し、 $A^3$  は N を表す ( I b - 6 ) ]

によって表わされることを特徴とする。

【 0 0 6 1 】

本発明の別の実施形態では、一般式 ( I ) の化合物は、

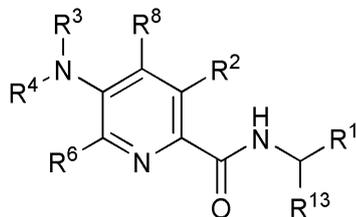
30

$n$  が 1 を示す場合には、化合物は、一般式 ( I a ) [ 式中、

$A^1$  は N を表し、 $A^2$  は  $CR^6$  を表し、 $A^3$  は  $CR^8$  を表す ( I a - 1 )

【 0 0 6 2 】

【 化 2 1 】



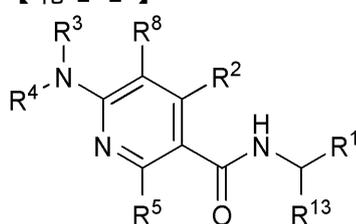
40

または、

$A^1$  は  $CR^5$  を表し、 $A^2$  は N を表し、 $A^3$  は  $CR^8$  を表す ( I a - 2 )

【 0 0 6 3 】

【 化 2 2 】



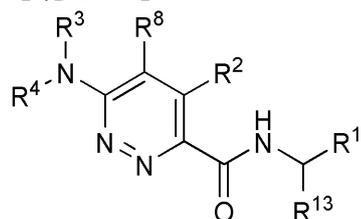
50

または、

$A^1$  は N を表し、 $A^2$  は N を表し、 $A^3$  は  $CR^8$  を表す ( I a - 3 )

【 0 0 6 4 】

【 化 2 3 】



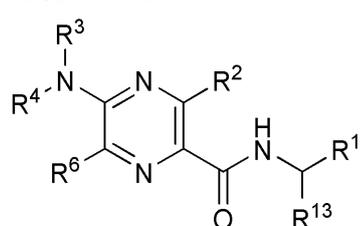
10

または、

$A^1$  は N を表し、 $A^2$  は  $CR^6$  を表し、 $A^3$  は N を表す ( I a - 4 )

【 0 0 6 5 】

【 化 2 4 】



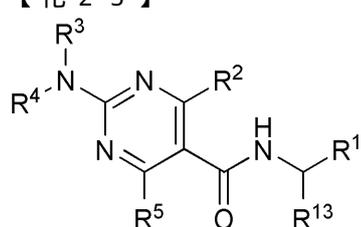
20

または、

$A^1$  は  $CR^5$  を表し、 $A^2$  は N を表し、 $A^3$  は N を表す ( I a - 5 )

【 0 0 6 6 】

【 化 2 5 】



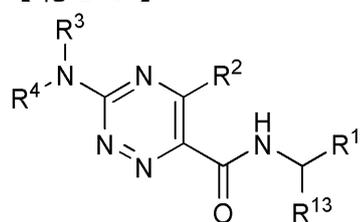
30

または、

$A^1$  は N を表し、 $A^2$  は N を表し、 $A^3$  は N を表す ( I a - 6 )

【 0 0 6 7 】

【 化 2 6 】



40

]

によって表されることを特徴とする。

【 0 0 6 8 】

好ましい実施形態では、一般式 ( I ) の化合物は、n が 1 を示す場合には、化合物は、一般式 ( I a ) [ 式中、

$A^1$  は N を表し、 $A^2$  は  $CR^6$  を表し、 $A^3$  は  $CR^8$  を表す ( I a - 1 )、または

$A^1$  は  $CR^5$  を表し、 $A^2$  は N を表し、 $A^3$  は  $CR^8$  を表す ( I a - 2 )、または

$A^1$  は N を表し、 $A^2$  は  $CR^6$  を表し、 $A^3$  は N を表す ( I a - 4 )、または

$A^1$  は  $CR^5$  を表し、 $A^2$  は N を表し、 $A^3$  は N を表す ( I a - 5 ) ]

によって表されることを特徴とする。

50

## 【0069】

さらに、残基  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、特に選択される。

本発明の別の実施形態では、 $R^5$  は、F、Cl、 $CH_3$ 、 $OCH_3$  または  $CH_2CH_3$  を示す。

本発明のなお別の実施形態では、 $R^6$  はHを示す。

本発明のなお別の実施形態では、 $R^7$  は  $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$  またはシクロプロピルを示す。

本発明のなお別の実施形態では、 $R^8$  はHを示す。

## 【0070】

好ましい実施形態では、一般式(I)の化合物は、 $R^5$  が、F、Cl、 $CH_3$ 、 $OCH_3$  または  $CH_2CH_3$  を示し、かつ/または、

$R^6$  が、Hを示し、かつ/または、

$R^7$  が、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$  またはシクロプロピルを示し、かつ/または、

$R^8$  が、Hを示すことを特徴とする。

10

## 【0071】

一般式(I)の化合物の一実施形態では、

$R^{1-3}$  は、Hまたは  $C_{1-4}$ -脂肪族残基を表す。

## 【0072】

一般式(I)の化合物の好ましい実施形態では、 $R^{1-3}$  は、Hまたは  $CH_3$  を表す。

## 【0073】

一般式(I)の化合物の好ましい実施形態では、

$R^1$  は、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $S(=O)_2-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および  $C(=O)-OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{1-10}$ -脂肪族残基、好ましくは、 $C_{1-8}$ -脂肪族残基を示し、

好ましくは、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{1-10}$ -脂肪族残基、より好ましくは、 $C_{1-8}$ -脂肪族残基を示し、

20

30

ここで、各場合における  $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換  $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、 $R^1$  は、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)-OH$ 、 $C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{3-10}$ -脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基を示し、

40

ここで、各場合における  $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換  $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基

50

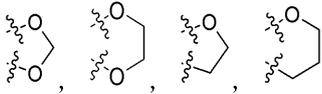
および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-10}$ -脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る、 $C_{1-4}$  脂肪族基、好ましくは、 $C_{1-4}$  脂肪族基を介して連結し得るか、

あるいは、 $R^1$  は、各場合において、非置換であるかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)OC_2H_5$ 、 $C_{3-6}$ -脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、

【0074】

【化27】



、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリールまたはヘテロアリールを示し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換  $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルは、各場合において、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CH_2OH$ 、 $OCH_2OCH_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$  および  $C(=O)OC_2H_5$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

アリールまたはヘテロアリール残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$  および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$ -脂肪族基を介して連結し得る。

【0075】

本発明、一般式(I)の化合物のさらなる実施形態では、残基

$R^1$  は、部分構造(T1)

【0076】

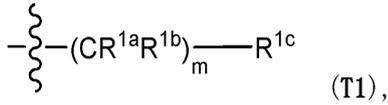
10

20

30

40

## 【化 2 8】



[ 式中、

m は、0、1、2、3 または 4 を示し、好ましくは、0、1、2 または 3 を示し、より好ましくは、0、1 または 2 を示し、

R<sup>1a</sup> および R<sup>1b</sup> は、各々互いに独立に、H、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基または C(=O)-OH 表すか、または一緒になって、=O を示し、

好ましくは、各々互いに独立に、H、F、Cl、Br、I、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基または C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基を表すか、または一緒になって、=O を示し、

より好ましくは、各々互いに独立に、H、F、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基または C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基を表すか、または一緒になって、=O を示し、

さらにより好ましくは、各々互いに独立に、H、F、OH、O-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基または C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基を表すか、または一緒になって、=O を示し、

R<sup>1c</sup> は、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基および C(=O)-OH からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基を示し、

好ましくは、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基および C(=O)OH からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基を示すか、

あるいは、好ましくは、m = 0 である場合には、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、C(=O)OH、C<sub>3-6</sub> 脂環式残基および 3~7 員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>3-10</sub> 脂環式残基または 3~10 員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合における C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> および非置換 O-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

C<sub>3-6</sub> 脂環式残基または 3~7 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基および C(=O)-OH からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

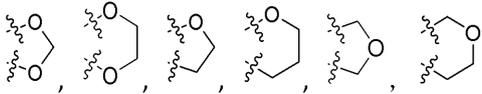
あるいは、

R<sup>1c</sup> は、好ましくは、m が 0 または 2 である場合、より好ましくは、m が 0 である場合は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub> 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>

~ 4 - 脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>~6 - 脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基、

【0077】

【化29】



、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたアリールまたはヘテロアリールを示し、

10

好ましくは、mが0である場合には、

各場合におけるC<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルは、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

20

C<sub>3</sub>~6 - 脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基)、N(C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る]

を表す。

【0078】

30

好ましくは、

R<sup>1</sup>は、部分構造(T1)

[式中、

mは、0、1または2を示し、

R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は、各々互いに独立に、H、F、Cl、Br、I、O-C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基またはC<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基を表し、

R<sup>1c</sup>は、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、O-C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基を示し、

ここで、各場合におけるC<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、CF<sub>3</sub>およびO-C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

40

あるいは、

R<sup>1c</sup>は、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、O-C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>3</sub>~10 - 脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合におけるC<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1</sub>~4 - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

50

あるいは、

$R^{1c}$  は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、フェニル、チエニルまたはピリジルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたアリールまたはヘテロアリールを示し、

ここで、ベンジル、フェニル、チエニルおよびピリジルは、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub> および C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基および C(=O)OH からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る]

を表す。

【0079】

一般式(I)の化合物のさらに好ましい実施形態では、残基

$R^1$  は、部分構造(T1)

[式中、

mは、0、1または2、好ましくは、0または2、より好ましくは、2であり、

$R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は、各々互いに独立に、H、F、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基または C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、好ましくは、H、F、OH、CH<sub>3</sub> もしくは OCH<sub>3</sub> を表し、

$R^{1c}$  は、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、CN、OH、非置換 O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub> および非置換 C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を示し、好ましくは、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、非置換 O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub> および非置換 C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を示すか、

あるいは、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、非置換 O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub> および非置換 C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された C<sub>3-10</sub>-脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基を示すか、

あるいは、

式中、

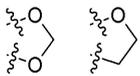
mは、0または2、より好ましくは、0であり、

$R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は、各々互いに独立に、H、F、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基または C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、好ましくは、H、F、OH、CH<sub>3</sub> もしくは OCH<sub>3</sub> を表し、

$R^{1c}$  は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、OCF<sub>2</sub>H、SCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、

【0080】

【化30】



、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> およびフェニルからなる群から選択される少なく

10

20

30

40

50

とも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリールまたはヘテロアリールを示し、

好ましくは、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>およびフェニルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたアリールまたはヘテロアリールを示し、

ここで、フェニルは、非置換であり得るかまたは一置換もしくは多置換され得る、好ましくは、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>およびC(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で、好ましくは、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>およびOCF<sub>3</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る]を表す。

10

#### 【0081】

好ましくは、

R<sup>1</sup>は、部分構造(T1)

[式中、

mは、1または2を示し、

20

R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は、Hを表し、

R<sup>1c</sup>は、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を示すか、

あるいは、

各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>3-10</sub>-脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基を示すか、

あるいは、

30

mは、0を示し、

R<sup>1c</sup>は、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、フェニル、チエニルまたはピリジルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたアリールまたはヘテロアリールを示し、

ここで、ベンジル、フェニル、チエニルおよびピリジルは、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>およびC(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

40

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る]を表す。

#### 【0082】

本発明の別の実施形態では、一般式(I)の化合物は、

R<sup>2</sup>が、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>

50

- 脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}\text{-脂肪族残基})_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ 、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ 、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された $C_{1-6}\text{-脂肪族残基}$ を示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および非置換 $O-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、

$R^2$ が、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}\text{-脂肪族残基})$ 、 $N(C_{1-4}\text{-脂肪族残基})_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ 、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ 、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る、 $C_{3-6}\text{-脂環式残基}$ および3~7員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および非置換 $O-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}\text{-脂環式残基}$ または3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}\text{-脂肪族残基})$ 、 $N(C_{1-4}\text{-脂肪族残基})_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ 、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ 、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る $C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ を介して連結し得るか、

あるいは、

$R^2$ が、 $S-R^9$ 、 $O-R^{10}$ または $N(R^{11}R^{12})$ を示し、

ここで、

$R^9$ および $R^{10}$ は、 $R^9$ または $R^{10}$ が、3~7員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3~7員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結するという条件で、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}\text{-脂肪族残基})$ 、 $N(C_{1-4}\text{-脂肪族残基})_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ 、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ 、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ および $C(=O)OH$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された $C_{1-6}\text{-脂肪族残基}$ を各場合において表し、

ここで、各場合における $C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および非置換 $O-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、 $R^9$ および $R^{10}$ は、各場合において非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}\text{-脂肪族残基})$ 、 $N(C_{1-4}\text{-脂肪族残基})_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ 、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ 、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ 、 $C(=O)OH$ 、 $C_{3-6}\text{-脂環式残基}$ および3~7員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{3-6}\text{-脂環式残基}$ または3~7員のヘテロ脂環式残基を各場合において表し、

ここで、各場合における $C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および非置換 $O-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}\text{-脂環式残基}$ および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}\text{-脂肪族残基})$ 、 $N(C_{1-4}\text{-脂肪族残基})_2$ 、OH、=O、 $O-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ 、 $OCF_3$ 、SH、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$ 、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}\text{-脂肪族残基}$

10

20

30

40

50

基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ -脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$ -脂肪族基を介して連結し得、

$R^{11}$  は、 $R^{11}$  が、3~7員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3~7員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結するという条件で、非置換であるかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)-O-C_{1-4}$ -脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された  $C_{1-6}$ -脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換  $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、 $R^{11}$  は、各場合において、非置換であるかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)-O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{3-6}$ -脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換  $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および  $C(=O)-OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ -脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $C(=O)-O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る  $C_{1-4}$ -脂肪族基を介して連結し得、

$R^{12}$  は、非置換であるかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ -脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$ -脂肪族残基) $_2$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SH$ 、 $SCF_3$ 、 $S-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された  $C_{1-6}$ -脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換  $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、

10

20

30

40

50

R<sup>1 1</sup> および R<sup>1 2</sup> は、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)-OH、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および 3~7 員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された 3~10 員のヘテロ脂環式残基を形成し、

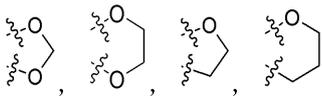
ここで、各場合における C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> および非置換 O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および 3~7 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基および C(=O)OH からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

それらを接続している窒素原子と一緒にあって R<sup>1 1</sup> および R<sup>1 2</sup> によって形成される 3~10 員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、アリールまたはヘテロアリールと縮合し得、このように縮合するアリールまたはヘテロアリール残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)-OH、C(=O)-CH<sub>3</sub>、C(=O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)-OCH<sub>3</sub> および C(=O)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、3~7 員のヘテロ脂環式残基、

【0083】

【化31】



、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

各場合における C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> および非置換 O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルは、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub> および C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および 3~7 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SH、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基および C(=O)OH からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得る

ことを特徴とする。

【0084】

10

20

30

40

50

好ましくは、

$R^2$  は、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、 $\text{NO}_2$ 、OH、=O、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、SH、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{CF}_3$ 、CN および  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $\text{C}_{1-6}$ -脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$  および非置換  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、 $R^2$  は、各場合において非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、 $\text{NO}_2$ 、OH、=O、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、SH、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{CF}_3$ 、CN および  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $\text{C}_{3-6}$ -脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合における  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$  および非置換  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$\text{C}_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、OH、=O、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、CN および  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、

$R^2$  は、 $\text{S}-\text{R}^9$  または  $\text{O}-\text{R}^{10}$  を示し、

ここで、

$\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は、 $\text{R}^9$  または  $\text{R}^{10}$  が、3~7員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3~7員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結するという条件で、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、OH、=O、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、SH、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-脂肪族残基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-脂肪族残基})_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、および  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された  $\text{C}_{1-6}$ -脂肪族残基を各場合において表し、

ここで、各場合における  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、 $\text{CF}_3$  および非置換  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、 $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は、各場合において非置換であるかまたは F、Cl、OH、=O、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$  および  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $\text{C}_{3-6}$ -脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基を各場合において示し、

ここで、各場合における  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、OH、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$  および非置換  $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$\text{C}_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたは F、Cl、OH、=O、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、CN および  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る  $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族基、好ましくは、 $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族基を介して連結し得るか、

あるいは、

$R^2$  は、 $\text{N}(\text{R}^{11}\text{R}^{12})$  を示し、

ここで、

$\text{R}^{11}$  は、 $\text{R}^{11}$  が、3~7員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3~7員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結するという条件で、非置換であるかまたは F、C

10

20

30

40

50

1、Br、I、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>1-6</sub>-脂肪族残基を示し、

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、R<sup>11</sup>は、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基を示し、

10

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CNおよびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るC<sub>1-4</sub>-脂肪族基を介して連結し得、

R<sup>12</sup>は、非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CNおよびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>1-6</sub>-脂肪族残基を示し、

20

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CNおよびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された3~10員のヘテロ脂環式残基、好ましくは、3~7員の、より好ましくは、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニルおよびピペラジニルからなる群から選択されるヘテロ脂環式残基を形成し、

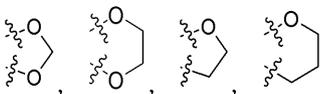
30

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

それらを接続している窒素原子と一緒にあってR<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>によって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、アリールまたはヘテロアリールと、好ましくは、フェニルまたはピリジルと縮合し得、このように縮合するアリールまたはヘテロアリール残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)-OH、C<sub>3-6</sub>脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、

40

【0085】  
【化32】



、ベンジル、フェニル、チエニルおよびピリジルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少

50

なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ベンジル、フェニル、チエニルおよびピリジルは、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る。

【0086】

より好ましくは、

R<sup>2</sup>は、非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されたC<sub>1-6</sub>-脂肪族残基を示し、

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であるか、

または、R<sup>2</sup>は、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはOHもしくは非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、非置換C<sub>1-4</sub>-脂肪族基を介して連結し得るか、

あるいは、

R<sup>2</sup>は、S-R<sup>9</sup>またはO-R<sup>10</sup>を示し、

ここで、

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、R<sup>9</sup>またはR<sup>10</sup>が、3~7員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3~7員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結するという条件で、非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、

C<sub>1-6</sub>-脂肪族残基を各場合において示し、

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、各場合において非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基を各場合において示し、

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

各場合におけるC<sub>3-10</sub>-脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基は連結し得、好ましくは、非置換C<sub>1-4</sub>-脂肪族基を介して連結し得るか、

あるいは、

R<sup>2</sup>は、N(R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)を示し、

ここで、

R<sup>11</sup>は、R<sup>11</sup>が、3~7員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3~7員のヘテロ脂環式残基は、炭素原子を介して連結するという条件で、非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族

10

20

30

40

50

残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、

$C_{1-6}$ -脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、 $CF_3$ および非置換O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、

$R^{11}$ は、各場合において非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{3-7}$ -脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および非置換O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-10}$ -脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基は、非置換 $C_{1-4}$ -脂肪族残基を介して連結し得、

$R^{12}$ は、好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチルおよびt-ブチルからなる群から選択される、より好ましくは、メチルおよびエチルからなる群から選択される、

非置換 $C_{1-4}$ -脂肪族残基を示し、

あるいは、

$R^{11}$ および $R^{12}$ は、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、CNおよび $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された3~7員の、好ましくは、ホルホルニル、ペリジニル、ピロリジニルおよびアゼチジニルからなる群から選択されるヘテロ脂環式残基を形成し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、 $CF_3$ および非置換O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

それらを接続している窒素原子と一緒にあって $R^{11}$ および $R^{12}$ によって形成される3~7員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、フェニルまたはピリジルと融合され得、このように融合されるフェニルまたはピリジル残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$ -脂肪族残基、ベンジル、フェニルおよびピリジルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OHおよび非置換O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ベンジル、フェニルおよびピリジルは、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ および $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る。

#### 【0087】

より好ましくは、

$R^2$ は、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、OH、O- $C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ および $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、

好ましくは、各場合において、非置換であるかまたはF、ClおよびO- $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基、好ましくは、 $OCH_3$ で一置換もしくは多置換された、より好ましくは、各場合において、非置換である、

メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、エテニルま

10

20

30

40

50

たはプロペニルを示し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であるか、

あるいは、 $R^2$  は、各場合において非置換であるかまたは F、Cl、OH、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $CF_3$  および  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、好ましくは、各場合において非置換であるかまたは F、Cl および  $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基、好ましくは、 $OCH_3$  で一置換もしくは多置換された、より好ましくは、各場合において非置換である、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル、オキセタニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルを示し、

10

好ましくは、シクロプロピルまたはテトラヒドロピラニルを示し、

より好ましくは、シクロプロピルを示し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル、オキセタニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルは、各場合において、任意選択で、非置換  $C_{1-4}$  - 脂肪族基を介して、好ましくは、好ましくは、非置換  $C_{1-2}$  - 脂肪族基を介して架橋され得、

あるいは、

$R^2$  は、 $S-R^9$  または  $O-R^{10}$  を示し、

ここで、

20

$R^9$  および  $R^{10}$  は、 $R^9$  または  $R^{10}$  が、ピペリジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルを示す場合には、これらの残基の各々は、炭素原子を介して連結するという条件で、各場合において非置換であるかまたは F、Cl、OH および  $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、2-プロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $s$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 $n$ -ヘキシル、エテニルおよびプロペニルを各場合において示し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり、

あるいは、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、OH、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $CF_3$  および  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、

30

好ましくは、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl および  $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、より好ましくは、各場合において、非置換である、

各場合において、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキセタニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニル、好ましくは、シクロプロピルまたはオキセタニルを示し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり、

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル、オキセタニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルは、各場合において、任意選択で、非置換  $C_{1-4}$  - 脂肪族基を介して連結し得るか、

40

あるいは、

$R^2$  は、 $N(R^{11}R^{12})$  を示し、

ここで、

$R^{11}$  は、非置換であるかまたは F、Cl、=O、OH および  $OCH_3$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、

好ましくは、非置換であるかまたは F、Cl および  $OCH_3$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、

より好ましくは、非置換であるかまたは F および  $OCH_3$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{1-6}$  - 脂肪族残基を示し

50

好ましくは、非置換  $C_{1-6}$  - 脂肪族残基を示し、  
 より好ましくは、メチル、エチル、 $n$  - プロピル、2 - プロピル、 $n$  - ブチル、イソ  
 ブチル、 $s$  - ブチル、 $t$  - ブチル、 $n$  - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルおよび  $n$   
 - ヘキシルからなる群から選択され、

$R^{12}$  は、メチル、エチル、 $n$  - プロピル、2 - プロピル、 $n$  - ブチル、イソブチル  
 、 $s$  - ブチルまたは  $t$  - ブチルを、

より好ましくは、メチルもしくはエチルを示すか、  
 あるいは、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、各場合にお  
 いて、非置換であるかまたは F、Cl、OH、O -  $C_{1-4}$  脂肪族残基および  $C_{1-4}$  -  
 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換さ  
 れた、

より好ましくは、非置換であるかまたは F、Cl および O -  $C_{1-4}$  脂肪族残基か  
 らなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、モルホ  
 リニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはアゼチジニルを形成し、

好ましくは、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、各場合において、非  
 置換である、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはアゼチジニルを形成する  
 。

#### 【0088】

本発明の特定の好ましい実施形態では、一般式 (I) の化合物は、

$R^2$  が、各場合において、非置換であるかまたは F、OH および / または  $OCH_3$  で一  
 置換もしくは多置換された

$CH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$   
 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2$  - シ  
 クロプロピル、 $OCH_3$ 、 $OC_2H_5$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、O  
 - シクロプロピル、 $SCH_3$ 、 $SC_2H_5$ 、 $SCH_2CH_2CH_3$ 、 $SCH(CH_3)_2$   
 、 $S$  - シクロプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシ  
 ル、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)C_2H_5$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ 、 $N(C$   
 $H_3)CH(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)$  - シクロプロピル、 $N(C_2H_5)_2$ 、 $N(C_2$   
 $H_5)CH_2CH_2CH_3$ 、 $N(C_2H_5)CH(CH_3)_2$ 、 $N(C_2H_5)$  - シクロ  
 プロピル、 $N$  - アジリジニル、 $N$  - アゼチジニル、 $N$  - ピロリジニル、 $N$  - ピペリジニル  
 または  $N$  - モルホリニル

からなる群から選択されることを特徴とする。

#### 【0089】

本発明のさらなる実施形態では、一般式 (I) の化合物は、

$R^3$  が、 $R^3$  が 3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基を示す場合には、3 ~ 10 員のヘテロ脂  
 環式残基は、炭素原子を介して連結するという条件で、非置換であるかまたは F、Cl、  
 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  - 脂肪族残基) $_2$ 、OH、= O、  
 O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $SCF_3$ 、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基  
 、 $C(=O)OC_{1-4}$  - 脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少  
 なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{1-10}$  - 脂肪族残基、好まし  
 くは、 $C_{1-8}$  - 脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、C  
 l、OH、 $OCF_3$ 、 $CF_3$  および非置換 O -  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択  
 される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、 $R^3$  が、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、 $NH_2$ 、 $NH(C$   
 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基)、 $N(C_{1-4}$  - 脂肪族残基) $_2$ 、OH、= O、O -  $C_{1-4}$  -  
 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、CN、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=$   
 $O)O - C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $C_{3-6}$  - 脂環式残基および 3 ~ 7 員のヘテロ脂環式残

10

20

30

40

50

基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{3-10}$ -脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ -脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

10

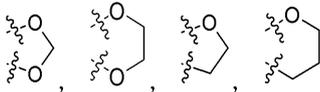
$C_{3-10}$ -脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、任意選択で、同様に非置換であり得るかまたはF、Cl、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)-O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る、 $C_{1-4}$ -脂肪族基を介して連結し得るか、

あるいは、R<sup>3</sup>が、各場合において非置換であるかまたはF、Cl、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、 $C_{3-6}$ -脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、

20

【0090】

【化33】



、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリールまたはヘテロアリールを示し、

ここで、各場合における $C_{1-4}$ -脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

30

ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルは、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>およびC(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$C_{3-6}$ 脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

40

アリールまたはヘテロアリール残基は、各場合において、任意選択で連結し得、好ましくは、各場合において、同様に非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CNおよびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る、 $C_{1-4}$ -脂肪族基を介して連結し得、

R<sup>4</sup>が、Hまたは非置換であるかまたはF、Cl、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF

50

3、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>1-10</sub>-脂肪族残基、好ましくは、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を示し、

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、非置換であるかまたはF、Cl、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、3~10員のヘテロ脂環式残基、好ましくは、4~7員のヘテロ脂環式残基を形成し、

10

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、=O、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

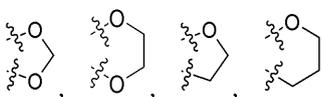
20

それらを接続している窒素原子と一緒にあってR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>によって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、アリールまたはヘテロアリールと、好ましくは、フェニル、ピリジルまたはチエニルと縮合し得、このように融合されるアリールまたはヘテロアリール残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたはF、Cl、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、

30

【0091】

【化34】



、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

それらを接続している窒素原子と一緒にあってR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>によって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、C<sub>3-10</sub>-脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基と縮合し得、このように縮合するC<sub>3-10</sub>-脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたはF、Cl、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、=O、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

40

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るか、またF、Cl、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ベンジル、フェニル、チエニル、ピリジル、フリル、チアゾリルおよびオキサゾリ

50

ルは、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub> および C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および 3~7 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)、N(C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基)<sub>2</sub>、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基および C(=O)OH からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得ることを特徴とする。

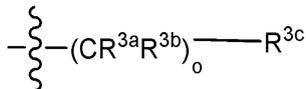
【0092】

一般式 (I) の化合物のさらに好ましい実施形態では、

R<sup>3</sup> は、部分構造 (T2)、

【0093】

【化35】



(T2),

[式中、

o は、0、1、2 または 3 を示し、

R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> は各々互いに独立に、H、F、Cl、Br、I、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基もしくは C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を表すか、または一緒になって、=O を示し、

R<sup>3c</sup> は、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub> および C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を示し、

ここで、各場合における C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、CF<sub>3</sub> および O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、R<sup>3c</sup> は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub> および C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>3-10</sub>-脂環式残基または 3~10 員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合における C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは F、Cl、CF<sub>3</sub> および非置換 O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、R<sup>3c</sup> は、各場合において、非置換であるかまたは F、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、3~7 員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、フェニル、チエニルもしくはピリジルからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリールまたはヘテロアリールを示し、

ここで、ベンジル、フェニル、チエニルおよびピリジルは、各場合において、非置換であり得るかまたは F、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub> および C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で、好ましくは、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> および OCF<sub>3</sub> からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および 3~7 員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置

10

20

30

40

50

換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)-OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

R<sup>4</sup>は、Hまたは非置換C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基またはOCH<sub>3</sub>で一置換されたC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を示すか、

あるいは、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、OH、=O、C(=O)OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された3~10員のヘテロ脂環式残基を形成し、

ここで、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、CF<sub>3</sub>およびO-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され、

それらを接続している窒素原子と一緒にあってR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>によって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、フェニルまたはピリジルと縮合し得、このように縮合するフェニルまたはピリジル残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OHおよびC<sub>3-6</sub>-脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、S-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

それらを接続している窒素原子と一緒にあってR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>によって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルまたは3~7員のヘテロ脂環式残基、好ましくは、オキセタニルもしくはオキシラニルと縮合し得、このように縮合するC<sub>3-6</sub>-脂環式残基または3~7員のヘテロ脂環式残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、=O、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>およびC(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る]を表す。

#### 【0094】

より好ましくは、

R<sup>3</sup>は、部分構造(T2)を表し、

ここで、

oは、0、1、2または3を示し、好ましくは、1または2を示し、より好ましくは、1を示し、

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は各々互いに独立に、H、F、Cl、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基もしくはC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を表すか、または一緒にあって=Oを示し、

好ましくは、各々互いに独立に、H、F、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基もしくはC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を表すか、または一緒にあって、=Oを示し、

R<sup>3c</sup>は、非置換であるかまたはF、Cl、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換

10

20

30

40

50

もしくは多置換された  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基を示し、

各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $CF_3$  および非置換  $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換されるか、

あるいは、 $R^{3c}$  は、各場合において、非置換であるかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $CF_3$  および  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $C_{3-10}$  - 脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基を示し、

ここで、各場合における  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $CF_3$  および非置換  $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得るか、

あるいは、 $R^{3c}$  は、各場合において、非置換であるかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $OH$ 、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$  および  $C(=O)OC_2H_5$ 、 $C_{3-6}$  - 脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、フェニル、チエニルもしくはピリジルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリールまたはヘテロアリールを示し、

ここで、ベンジル、フェニル、チエニルおよびピリジルは、各場合において、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $OH$ 、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$  および  $C(=O)OC_2H_5$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で、

好ましくは、 $F$ 、 $Cl$ 、 $CH_3$ 、 $O-CH_3$ 、 $CF_3$  および  $OCF_3$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、好ましくは、非置換であり得るかまたは一置換もしくは二置換され得、

$C_{3-6}$  - 脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基および  $C(=O)OH$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

$R^4$  は、 $H$  または非置換  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基または  $OCH_3$  で一置換された  $C_{1-4}$  - 脂肪族残基を示し、

ここで、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、各場合において、好ましくは、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、2-プロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $s$ -ブチルおよび  $t$ -ブチルからなる群から選択され、より好ましくは、メチルおよびエチルからなる群から選択されるか、

あるいは、

$R^3$  および  $R^4$  は、それらを接続している窒素原子と一緒に、各場合において、非置換であるかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $C(=O)OH$ 、 $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-4}$  - 脂肪族残基、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、より好ましくは、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、オキサゼパニル、チオモルホリニル、アゼパニル、

【0095】

【化36】



からなる群から選択される、3~10員のヘテロ脂環式残基を形成し、

$C_{1-4}$  - 脂肪族残基は、各場合において、非置換であるかまたは  $F$ 、 $Cl$ 、 $OH$ 、 $=O$ 、 $CF_3$  および非置換  $O-C_{1-4}$  - 脂肪族残基からなる群から選択される少なく

10

20

30

40

50

とも1つの置換基で一置換もしくは多置換され、

好ましくは、各場合において非置換であり、

それらを接続している窒素原子と一緒にあって $R^3$ および $R^4$ によって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、フェニルまたはピリジルと縮合し得、このように縮合するフェニルまたはピリジル残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OHおよびC<sub>3-6</sub>-脂環式残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

ここで、各場合におけるC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基は、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>および非置換O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

それらを接続している窒素原子と一緒にあって $R^3$ および $R^4$ によって形成される3~10員のヘテロ脂環式残基は、任意選択で、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチル(cyclopentyl)または4~7員のヘテロ脂環式残基、好ましくは、オキセタニルもしくはオキシラニルと縮合し得、

ここで、このように縮合するC<sub>3-6</sub>-脂環式残基または4~7員のヘテロ脂環式残基は、それらの部分について、それぞれ、非置換であり得るかまたはF、Cl、=O、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)OH、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>およびC(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る。

#### 【0096】

一般式(I)の化合物のさらに好ましい実施形態では、

$R^3$ は、部分構造(T2)を表し、

ここで、

oは、0、1、2または3を示し、

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ は各々互いに独立に、H、F、CH<sub>3</sub>もしくはOCH<sub>3</sub>を表すか、または一緒にあって、=Oを示し、

$R^{3c}$ は、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびCF<sub>3</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を示すか、

あるいは、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニルまたはテトラヒドロピラニルを示すか、

あるいは、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CNおよびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリールまたはヘテロアリールを示し、

$R^4$ は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>を示すか、

あるいは、

$R^3$ および $R^4$ は、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、OH、=O、C(=O)OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH

10

20

30

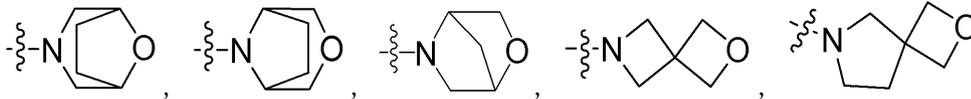
40

50

3、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{=O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  およびシクロプロピルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキサゼパニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、

【0097】

【化37】



10

、ジヒドロインドリニルまたはジヒドロイソインドリルからなる群から選択されるヘテロ脂肪族残基を形成する。

【0098】

本発明の特に好ましい実施形態では、一般式(I)の化合物は、

$n$ が0を示す場合には、 $\text{A}^2$ が、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ もしくは $\text{NR}^7$ を表すか、または

$n$ が1を示す場合には、 $\text{A}^2$ が、 $\text{CR}^6$ もしくは $\text{N}$ を表すという条件で、

$\text{A}^1$ が、 $\text{CR}^5$ 、 $\text{N}$ を表し、

$\text{A}^2$ が、 $\text{CR}^6$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ または $\text{NR}^7$ を表し、

$\text{A}^3$ が、 $\text{CR}^8$ または $\text{N}$ を表し、

$n$ が、0または1を示し、

20

ここで、

$\text{R}^5$ は、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_3$ もしくは $\text{CH}_2\text{CH}_3$ を示し、かつ/または

$\text{R}^6$ は、 $\text{H}$ を示し、かつ/または

$\text{R}^7$ は、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ もしくはシクロプロピルを示し、かつ/または

$\text{R}^8$ は、 $\text{H}$ を示し、

ただし、 $n$ が1を示す場合には、 $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$ および $\text{A}^3$ のうち少なくとも1つは、 $\text{N}$ を示し、

ただし、 $n$ が1を示し、 $\text{A}^3$ が $\text{N}$ を示す場合には、 $\text{A}^1$ および/または $\text{A}^2$ は、 $\text{N}$ を示し、

30

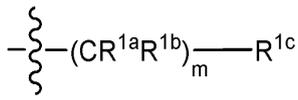
ただし、 $n$ が1を示し、 $\text{A}^2$ が $\text{N}$ を示し、 $\text{A}^1$ が $\text{CR}^5$ を示し、 $\text{A}^3$ が $\text{CR}^8$ を示す場合には、 $\text{R}^5$ は、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ もしくは $\text{CH}_2\text{F}$ を示し、

$\text{R}^{1-3}$ が、 $\text{H}$ または $\text{CH}_3$ を表し、

$\text{R}^1$ が、部分構造(T1)

【0099】

【化38】



(T1)

40

[式中、

$m$ は、1または2を示し、

$\text{R}^{1a}$ および $\text{R}^{1b}$ は、 $\text{H}$ を表し、

$\text{R}^{1c}$ は、非置換であるかまたは $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{CF}_3$ および $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基を示すか、

あるいは、

各場合において、非置換であるかまたは $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基、 $\text{CF}_3$ および $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、 $\text{C}_{3-10}$ -脂環式残基または3~10員のヘテロ脂

50

環式残基を示すか、

あるいは、式中、

mは、0を示し、

R<sup>1c</sup>は、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)-CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>、C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3-6</sub>-脂環式残基、3~7員のヘテロ脂環式残基、ベンジル、フェニル、チエニルまたはピリジルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリールまたはヘテロアリールを示し、

ここで、ベンジル、フェニル、チエニルおよびピリジルは、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、C(=O)CH<sub>3</sub>、C(=O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C(=O)OCH<sub>3</sub>およびC(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得、

C<sub>3-6</sub>-脂環式残基および3~7員のヘテロ脂環式残基は、各場合において、非置換であり得るかまたはF、Cl、Br、I、OH、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびC(=O)OHからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換され得る]

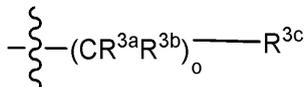
を表し、

R<sup>2</sup>が、各場合において、非置換であるかまたはF、OHおよび/またはOCH<sub>3</sub>で一置換もしくは多置換された、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、OCH<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、O-シクロプロピル、SCH<sub>3</sub>、SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、S-シクロプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)-シクロプロピル、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-シクロプロピル、N-アジリジニル、N-アゼチジニル、N-ピロリジニル、N-ピペリジニルまたはN-モルホリニルからなる群から選択され、

R<sup>3</sup>が、部分構造(T2)

【0100】

【化39】



(T2)

[式中、

oは、0、1、2または3を示し、

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は、各々互いに独立に、H、F、CH<sub>3</sub>もしくはOCH<sub>3</sub>を表すか、または一緒になって、=Oを示し、

R<sup>3c</sup>は、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、=O、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基およびCF<sub>3</sub>からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基を示すか、

あるいは、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、I、O-C<sub>1-4</sub>-脂肪族残基、CF<sub>3</sub>およびC<sub>1-4</sub>-脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニルまたはテトラヒドロピラニルを示すか、

あるいは、各場合において、非置換であるかまたはF、Cl、Br、OH、O-C<sub>1-</sub>

10

20

30

40

50

4 - 脂肪族残基、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ および $\text{C}_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、アリールまたはヘテロアリールを示す]

を表し、

$\text{R}^4$  が、 $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  または  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  を示すか、

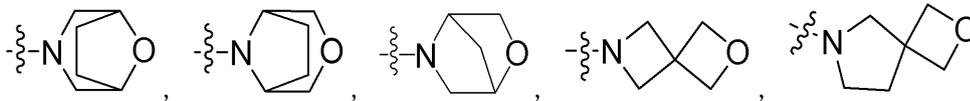
あるいは、

$\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  が、それらを接続している窒素原子と一緒に、各場合において、非置換であるかまたは  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  およびシクロプロピルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキサゼパニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、

10

【0101】

【化40】



20

、ジヒドロインドリニルまたはジヒドロイソインドリルを形成することを特徴とする。

【0102】

本発明の別の特に好ましい実施形態では、一般式(I)の化合物は、

$n$  が 0 を示す場合には、 $\text{A}^2$  が、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$  もしくは  $\text{NR}^7$  を表すか、または

$n$  が 1 を示す場合には、 $\text{A}^2$  が、 $\text{CR}^6$  もしくは  $\text{N}$  を表すという条件で、

$\text{A}^1$  が、 $\text{CR}^5$ 、 $\text{N}$  を表し、

$\text{A}^2$  が、 $\text{CR}^6$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$  または  $\text{NR}^7$  を表し、

$\text{A}^3$  が、 $\text{CR}^8$  または  $\text{N}$  を表し、

$n$  が、0 または 1 を示し、

30

ここで、

$\text{R}^5$  は、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_3$  もしくは  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  を示し、かつ/または

$\text{R}^6$  は、 $\text{H}$  を示し、かつ/または

$\text{R}^7$  は、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$  もしくはシクロプロピルを示し、かつ/または

$\text{R}^8$  は、 $\text{H}$  を示し、

ただし、 $n$  が 1 を示す場合には、 $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$  および  $\text{A}^3$  のうち少なくとも1つは、 $\text{N}$  を示し、

ただし、 $n$  が 1 を示し、 $\text{A}^3$  が  $\text{N}$  を示す場合には、 $\text{A}^1$  および/または  $\text{A}^2$  は、 $\text{N}$  を示し、

ただし、 $n$  が 1 を示し、 $\text{A}^2$  が  $\text{N}$  を示し、 $\text{A}^1$  が  $\text{CR}^5$  を示し、 $\text{A}^3$  が  $\text{CR}^8$  を示す場合には、 $\text{R}^5$  は、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$  もしくは  $\text{CH}_2\text{F}$  を示し、

40

$\text{R}^1$  が、各場合において、非置換であるかまたは  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$  および  $\text{CH}_3$  からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換または二置換された、フェニルまたはピリジル、好ましくは、フェニルを表し、

$\text{R}^2$  が、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルまたはテトラヒドロピラニルを示すか、

あるいは、

$\text{S}-\text{R}^9$  または  $\text{O}-\text{R}^{10}$  を示し、ここで、各場合における  $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  または  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  を示すか、

あるいは、

50

$N(R^{11}R^{12})$ を示し、

ここで、

$R^{11}$ は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ または $C(CH_3)_3$ を示し、

$R^{12}$ は、 $H$ 、 $CH_3$ または $CH_2CH_3$ を示すか、

あるいは、

$R^{11}$ および $R^{12}$ は、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、各場合において、非置換であるかまたは $F$ 、 $OH$ および/または $OCH_3$ で一置換もしくは多置換された、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはアゼチジニルを形成し、

$R^3$ が、各場合において、非置換であるかまたは $F$ 、 $Cl$ 、 $O-C_{1-4}$ -脂肪族残基、 $CF_3$ および $C_{1-4}$ -脂肪族残基からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で一置換もしくは多置換された、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニルまたはテトラヒドロピラニル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルまたはシクロヘキシルメチル、ピロリジン-1-イルメチル、モルホリン-1-イルメチル、ピペラジン-1-イルメチル、ピペリジン-1-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルメチルを示し、

$R^4$ が、 $CH_3$ を示すか、

あるいは、

$R^3$ および $R^4$ が、それらを接続している窒素原子と一緒にあって、各場合において、非置換であるかまたは $F$ 、 $OH$ 、 $CH_3$ および/または $OCH_3$ で一置換もしくは多置換されたモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキサゼパニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリニルまたはジヒドロイソインドリルから選択されるヘテロ脂環式残基を形成することを特徴とする。

### 【0103】

それぞれ、遊離化合物の形態の、生理学的に許容可能な酸または塩基の塩の形態の、および/または、溶媒和物の形態の、および/または、該当する場合には、ラセミ化合物としての、個々の鏡像異性体としての、個々のジアステレオマーとしての、任意の混合比の鏡像異性体の混合物としての、または任意の混合比のジアステレオマーとしての、

1  $N$ -[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-エチルスルファニル-6-メチル-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-カルボン酸アミド；

2  $N$ -[(4-クロロフェニル)-メチル]-4,6-ジメトキシ-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-カルボン酸アミド；

3  $N$ -[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-エチルスルファニル-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド；

4  $N$ -[(4-クロロフェニル)-メチル]-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-4-プロピル-ピリジン-3-カルボン酸アミド；

5  $N$ -(4,4-ジメチル-ペンチル)-4-エトキシ-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド；

6  $N$ -(4,4-ジメチル-ペンチル)-4-[(3R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イル]-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド；

7  $N$ -[(4-クロロフェニル)-メチル]-3-イソプロピル-5-モルホリン-4-イル-ピラジン-2-カルボン酸アミド；

8  $N$ -[(4-クロロフェニル)-メチル]-3-イソプロピル-5-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-カルボン酸アミド；

9 4-イソプロピル-2-(メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-アミノ)- $N$ -[1-[3-(トリフルオロメチルオキシ)-フェニル]-エチル]-チアゾール-5-カルボン酸アミド；

10 4-エチルスルファニル- $N$ -[(3-フルオロフェニル)-メチル]-6-メチ

10

20

30

40

50

- ル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド ;
- 1 1 4 - エチルスルファニル - N - [ ( 3 - フルオロフェニル ) - メチル ] - 2 - メチル  
ル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 1 2 4 - エチルスルファニル - N - [ ( 4 - フルオロフェニル ) - メチル ] - 2 - メチル  
ル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 1 3 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6  
- モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 1 4 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - エチルスルファニル - 2 - メチル  
- 6 - [ ( 3 R ) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル ] - ピリジン - 3 - カルボン酸ア  
ミド ; 10
- 1 5 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6  
- [ ( 3 R ) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル ] - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド  
;
- 1 6 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - シクロプロピル - 2 - メチル - 6  
- モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 1 7 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - メチル - 6 -  
モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 1 8 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - エトキシ - 2 - メチル - 6 - モル  
ホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 1 9 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - ジメチルアミノ - 2 - メチル - 6 20  
- モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド ;
- 2 0 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 3 - ( 1 - メチル - プロピル ) - 5 -  
モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸アミド ;
- 2 1 N - ( 2 - シクロペンチル - エチル ) - 3 - ( 1 - メチル - プロピル ) - 5 - モル  
ホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸アミド ;
- 2 2 4 - イソプロピル - 2 - [ メチル - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - メチル )  
- アミノ ] - N - [ 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチルオキシ ) - フェニル ] - エチル ] -  
チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 2 3 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - ( メチル - テ  
トラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ ) - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ; 30
- 2 4 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - [ メチル - (  
テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - メチル ) - アミノ ] - チアゾール - 5 - カルボン酸ア  
ミド ;
- 2 5 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - モルホリン -  
4 - イル - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 2 6 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - ピペリジン -  
1 - イル - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 2 7 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 4 - イソプロピル - 2 - ピペリジン - 1 -  
イル - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 2 8 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - ( [ 1 , 4 ] 40  
オキサゼパン - 4 - イル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 2 9 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 4 - イソプロピル - 2 - ( [ 1 , 4 ] オキ  
サゼパン - 4 - イル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 3 0 N - [ ( 3 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - メチル ] - 2 - モルホリン - 4 - イル  
- 4 - プロピル - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 3 1 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - イソプロピル - 2 - モルホリン -  
4 - イル - オキサゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 3 2 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 4 - イソプロピル - 2 - モルホリン - 4 -  
イル - オキサゾール - 5 - カルボン酸アミド ;
- 3 3 N - ( 4 , 4 - ジメチル - ペンチル ) - 5 - イソプロピル - 3 - メチル - 2 - モル 50

- ホリン - 4 - イル - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ;  
 34 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 5 - イソプロピル - 3 - メチル - 2 -  
 モルホリン - 4 - イル - 3 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ;  
 35 2 - ( メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ ) - 4 - ( トリフルオロ  
 メチル ) - N - [ 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチルオキシ ) - フェニル ] - エチル ] - チ  
 アゾール - 5 - カルボン酸アミド ;  
 36 2 - ( メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ ) - 4 - ( トリフルオロ  
 メチル ) - N - [ [ 3 - ( トリフルオロメチルオキシ ) - フェニル ] - メチル ] - チアゾ  
 ール - 5 - カルボン酸アミド ;  
 37 N - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - エチル ] - 2 - ( メチル - テトラヒドロ - ピ  
 ラン - 4 - イル - アミノ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸  
 アミド ;  
 38 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 2 - ( メチル - テトラヒドロ - ピラン  
 - 4 - イル - アミノ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸アミ  
 ド ;  
 39 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 2 - [ メチル - ( テトラヒドロ - ピラ  
 ン - 4 - イル - メチル ) - アミノ ] - 4 - ( トリフルオロメチル ) - チアゾール - 5 - カ  
 ルボン酸アミド ;  
 40 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - N - [ 1 - [ 3 - ( ト  
 リフルオロメチルオキシ ) - フェニル ] - エチル ] - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド  
 ;  
 41 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - N - [ [ 3 - ( トリフ  
 ルオロメチルオキシ ) - フェニル ] - メチル ] - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;  
 42 N - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - エチル ] - 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 -  
 ( トリフルオロメチル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;  
 43 N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ( ト  
 リフルオロメチル ) - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド ;  
 44 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - N - [ 1 - [ 3 - ( ト  
 リフルオロメチル ) フェニル ] - エチル ] - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド  
 を含む群から選択される一般式 ( I ) の化合物が、とりわけ特に好ましい。

【 0 1 0 4 】

一般式 ( I ) の化合物ならびに対応する立体異性体ならびに同様にそれぞれの対応する塩および溶媒和物は、毒物学的に安全であり、したがって、医薬組成物中の医薬有効成分として適している。

【 0 1 0 5 】

したがって、別の態様では、本発明はさらに、各場合において、適切な場合には、その純粋な立体異性体、特に、鏡像異性体もしくはジアステレオマーの 1 種、そのラセミ化合物の形態の、または任意の所望の混合比の、立体異性体、特に、鏡像異性体および / もしくはジアステレオマーの混合物の形態の、またはそれぞれ、生理学的に許容可能な塩の形態の、またはそれぞれ、対応する溶媒和物の形態の、少なくとも 1 種の一般式 ( I ) の化合物およびまた、適切な場合には、1 種または複数の医薬上許容可能な補助剤を含有する医薬組成物に関する。

【 0 1 0 6 】

本発明のこれらの医薬組成物は、特に、 $KCNQ2/3$   $K^+$  チャネルの調節に、好ましくは、 $KCNQ2/3$   $K^+$  チャネル阻害および / または  $KCNQ2/3$   $K^+$  チャネル刺激に適している、すなわち、それらは、アゴニストまたはアンタゴニスト効果を発揮する。

【 0 1 0 7 】

同様に、本発明の医薬組成物は、好ましくは、 $KCNQ2/3$   $K^+$  チャネルによって少なくとも一部媒介される障害および / または疾患の予防および / または治療に適してい

る。本発明の医薬組成物は、成人ならびに幼児および乳児を含めた小児への投与に適している。

【0108】

本発明の医薬組成物は、例えば、注射溶液、液滴、ジュース、シロップ、スプレー、懸濁液、錠剤、パッチ、カプセル剤、硬膏剤、坐剤、軟膏剤、クリーム、ローション、ゲル、エマルジョン、エアロゾルの形態の、または多粒子形態の、例えば、適切な場合には、錠剤に打錠され、カプセルにデカントされ、または液体に懸濁され、また、ちょうどそれだけが投与される、ペレットもしくは顆粒の形態の、液体、半固体または固体医薬形態として調製され得る。

【0109】

適切な場合には、その純粋な立体異性体、特に、鏡像異性体またはジアステレオマーの1種、そのラセミ化合物の形態の、または任意の所望の混合比の、立体異性体、特に、鏡像異性体および/もしくはジアステレオマーの混合物の形態の、または適切な場合には、対応する塩の形態の、またはそれぞれ、対応する溶媒和物の形態の、一般式(I)の少なくとも1種の置換化合物に加えて、本発明の医薬組成物は、従来、例えば、賦形剤、増量剤、溶媒、希釈剤、界面活性物質、色素、保存料、プラスチック剤 (blasting agents)、滑剤 (slip additive)、滑沢剤、芳香および結合剤からなる群から選択され得るさらなる生理学的に許容可能な医薬補助剤を含有し得る。

【0110】

生理学的に許容可能な補助剤の選択およびまた使用されるその量は、医薬組成物が、皮膚、粘膜および眼の感染に対して経口的に、皮下に、非経口的に、静脈内に、腹膜内に、皮内に、筋肉内に、鼻腔内に、頬側に、直腸性にまたは局所に適用されるかどうかに応じて変わる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、顆粒剤、ペレット、液滴、ジュースおよびシロップの形態の調製物が、経口適用に適していることが好ましく；溶液、懸濁液、容易に再構成可能な乾燥調製物およびまたスプレーは、非経口、局所および吸入適用に適していることが好ましい。溶解した形態のリポジトリ中の、または硬膏剤中の、本発明の医薬組成物において使用される本発明の置換化合物および適切な場合には添加される皮膚浸透を促進するさらなる薬剤は、適した経皮的適用調製物である。経口的にまたは経皮的に適用可能な調製形態は、本発明のそれぞれの置換化合物を遅延法でも放出し得る。

【0111】

本発明の医薬組成物は、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、A. R. Gennaro (編)、第17版、Mack Publishing Company、Easton、Pa、1985年に、特に、パート8、第76~93章に記載されるものなどの、当技術分野で公知の従来手段、装置、方法およびプロセスを用いて調製され得る。対応する説明は、参照としてここに導入され、本開示内容の一部を形成する。上記で示される一般式(I)の本発明のそれぞれの置換化合物の患者に投与される量は、変わり得、例えば、患者の体重または年齢に応じて、また適用の種類、適応症および障害の重症度に応じて変わる。従来、患者の体重のkgあたり、0.001~100mg/kg、好ましくは、0.05~75mg/kg、特に好ましくは、0.05~50mgの本発明の少なくとも1種の化合物が適用される。

【0112】

本発明の医薬組成物は、KCNQ2/3 K<sup>+</sup>チャネルによって少なくとも一部媒介される障害および/または疾患の予防および/または治療に適していることが好ましい。本発明の医薬組成物は、疼痛、特に、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、筋肉痛、内臓痛および炎症性疼痛からなる群から選択される疼痛、てんかん、尿失禁、不安症、依存症、躁病、双極性障害、片頭痛、認知疾患およびジストニア関連ジスキネジアからなる群から選択される1種または複数の疾患および/または障害の治療および/または予防に適していることがより好ましい。

【0113】

本発明の医薬組成物は、疼痛の治療に適していることが特に好ましく、急性疼痛、慢性

10

20

30

40

50

疼痛、神経障害性疼痛、内臓痛、炎症性疼痛および筋肉痛の治療に適していることがより特に好ましく、神経障害性疼痛の治療に適していることが最も特に好ましい。

【0114】

本発明の医薬組成物はまた、てんかんの治療および/または予防に適していることが好ましい。

【0115】

したがって、本発明のさらなる態様では、本発明は、KCNQ2/3 K<sup>+</sup>チャネルによって少なくとも一部媒介される障害および/または疾患の予防および/または治療のための、一般式(I)の少なくとも1種の化合物および適切な場合には、1種または複数の医薬上許容可能な補助剤に関する。

10

【0116】

疼痛、とりわけ、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、筋肉痛、内臓痛および炎症性疼痛からなる群から選択される疼痛、てんかん、尿失禁、不安症、依存症、躁病、双極性障害、片頭痛、認知疾患およびジストニア関連ジスキネジアからなる群から選択される障害および/または疾患の予防および/または治療のための、一般式(I)の少なくとも1種の化合物および任意選択で、1種または複数の医薬上許容可能な補助剤が好ましい。

【0117】

疼痛、特に、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、筋肉痛、内臓痛および炎症性疼痛からなる群から選択される疼痛からなる群から選択される障害および/または疾患、最も特には、神経障害性疼痛の予防および/または治療のための、一般式(I)の少なくとも1種の化合物および任意選択で1種または複数の医薬上許容可能な補助剤が特に好ましい。

20

【0118】

また、てんかんの予防および/または治療のための、一般式(I)の少なくとも1種の化合物および任意選択で、1種または複数の医薬上許容可能な補助剤も特に好ましい。

【0119】

本発明の別の態様では、本発明はさらに、KCNQ2/3 K<sup>+</sup>チャネルによって少なくとも一部媒介される障害および/または疾患の予防および/または治療のための医薬の調製において使用するための、一般式(I)の少なくとも1種の化合物およびまた、適切な場合には1種または複数の医薬上許容可能な補助剤に関する。

30

【0120】

疼痛、特に、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、筋肉痛、内臓痛および炎症性疼痛からなる群から選択される疼痛、てんかん、尿失禁、不安症、依存症、躁病、双極性障害、片頭痛、認知疾患およびジストニア関連ジスキネジアからなる群から選択される障害および/または疾患の予防および/または治療のための医薬の調製において使用するための、一般式(I)の少なくとも1種の化合物および任意選択で、1種または複数の医薬上許容可能な補助剤が好ましい。

【0121】

疼痛、特に、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、筋肉痛、内臓痛および炎症性疼痛からなる群から選択される疼痛からなる群から選択される障害および/または疾患、最も特には、神経障害性疼痛の予防および/または治療のための医薬の調製において使用するための、一般式(I)の少なくとも1種の化合物および任意選択で、1種または複数の医薬上許容可能な補助剤が、特に好ましい。

40

【0122】

また、てんかんの予防および/または治療のための医薬の調製において使用するための、一般式(I)の少なくとも1種の化合物および任意選択で、1種または複数の医薬上許容可能な補助剤も特に好ましい。

【0123】

本発明の別の態様は、一般式(I)の少なくとも1種の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物におけるKCNQ2/3 K<sup>+</sup>チャネルによって少なくとも

50

一部媒介される障害および/または疾患の、好ましくは、疼痛、好ましくは、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、筋肉痛、内臓痛および炎症性疼痛からなる群から選択される疼痛、てんかん、尿失禁、不安症、依存症、躁病、双極性障害、片頭痛、認知疾患およびジストニア関連ジスキネジアからなる群から選択される障害および/または疾患の治療および/または予防の方法である。

【0124】

疼痛に対する有効性は、例えば、ベネット (Bennett) またはチャン (Chung) モデルにおいて (Bennett, G. J. および Xie, Y. K., *Peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man*, *Pain* 1988年、第33巻(1号)、87~107頁; Kim, S. H. および Chung, J. M., *An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat*, *Pain* 1992年、第50巻(3号)、355~363頁)、テールフリック実験によって (例えば、D'Amour und Smithによる (J. Pharm. Exp. Ther. 第72巻、74-79 (1941年)) またはホルマリン試験によって (例えば、D. Dubuissouらによる、*Pain* 1977年、第4巻、161~174頁) 示され得る。てんかんに対する有効性は、例えば、DBA/2マウスモデル (De Sarroら、*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2001年、第363巻、330~336頁) において実証され得る。

10

20

【0125】

本発明の化合物は、10000 nM以下または8000 nM以下のEC<sub>50</sub>値を有することが好ましく、7000 nM以下または6000 nM以下がより好ましく、5000 nM以下または3000 nM以下がなおより好ましく、2000 nM以下または1000 nM以下がさらにより好ましく、800 nM以下または700 nM以下がなおさらにより好ましく、600 nM以下または500 nM以下がいっそうより好ましく、400 nM以下または300 nM以下がなおいっそうより好ましく、200 nM以下または150 nM以下が最も好ましく、120 nM以下または100 nM以下がとりわけである。EC<sub>50</sub>値を決定する方法は、当業者に公知である。EC<sub>50</sub>値は、好ましくは、蛍光定量によって、特に好ましくは、「薬理学的実験」の下で以下に記載されるようなものによって決定される。

30

【0126】

本発明はさらに、本発明の置換化合物を調製するための方法を提供する。

【0127】

以下に記載される反応およびスキームにおいて使用される化学物質および反応成分は、商業的に入手可能であるか、または各場合において、当業者に公知の従来法によって調製され得る。

【0128】

記載される反応は、当業者が、例えば、圧力または成分が添加される順序に関して精通している従来の条件下で各々実施され得る。適切な場合には、当業者は、簡単な予備試験を実施することによって、それぞれの条件下で最善手順を決定できる。本明細書において上記に記載された反応を使用して得られる中間体および最終生成物は各々、望ましい場合にはおよび/または必要な場合には当業者に公知の従来法を使用して精製および/または単離され得る。適した精製法は、例えば、抽出法およびカラムクロマトグラフィーまたは分取クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー法である。中間体または最終生成物の以下に記載される工程ステップのすべてならびにそれぞれの精製および/または単離は、不活性ガス雰囲気下、好ましくは、窒素雰囲気下で部分的または完全に実施され得る。

40

【0129】

50

その立体異性体の混合物の形態で、好ましくは、そのラセミ化合物または種々の鏡像異性体および/もしくはジアステレオマーのその他の混合物の形態で、その調製後に一般式(I)の化合物が得られる場合には、それらは、当業者に公知の従来法を使用して分離、適切な場合には、単離され得る。例として、常圧下または高圧下でのクロマトグラフィー分離法、特に、液体クロマトグラフィー法、好ましくは、MPLCおよびHPLC法、また分別結晶化法が挙げられる。これらの方法は、キラル固定相HPLCによって、またはキラル酸、例えば、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸もしくは(+)-10-カンファースルホン酸を用いる結晶化によって形成される個々の鏡像異性体、例えば、ジアステレオマー塩が、互いに分離されることを可能にする。

【0130】

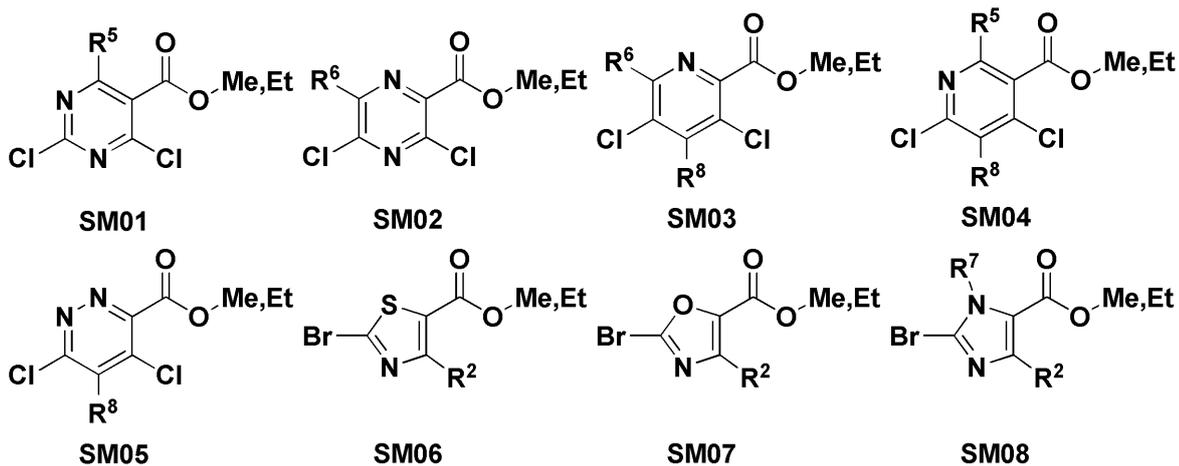
10

本発明の第1の態様の種々の、特に、好ましい実施形態は、類似した形で、変更すべきところは変更して、本発明のその他の態様に当てはまる。

【0131】

【化41】

一般反応スキームI (前駆体SM01~SM08の合成)



20

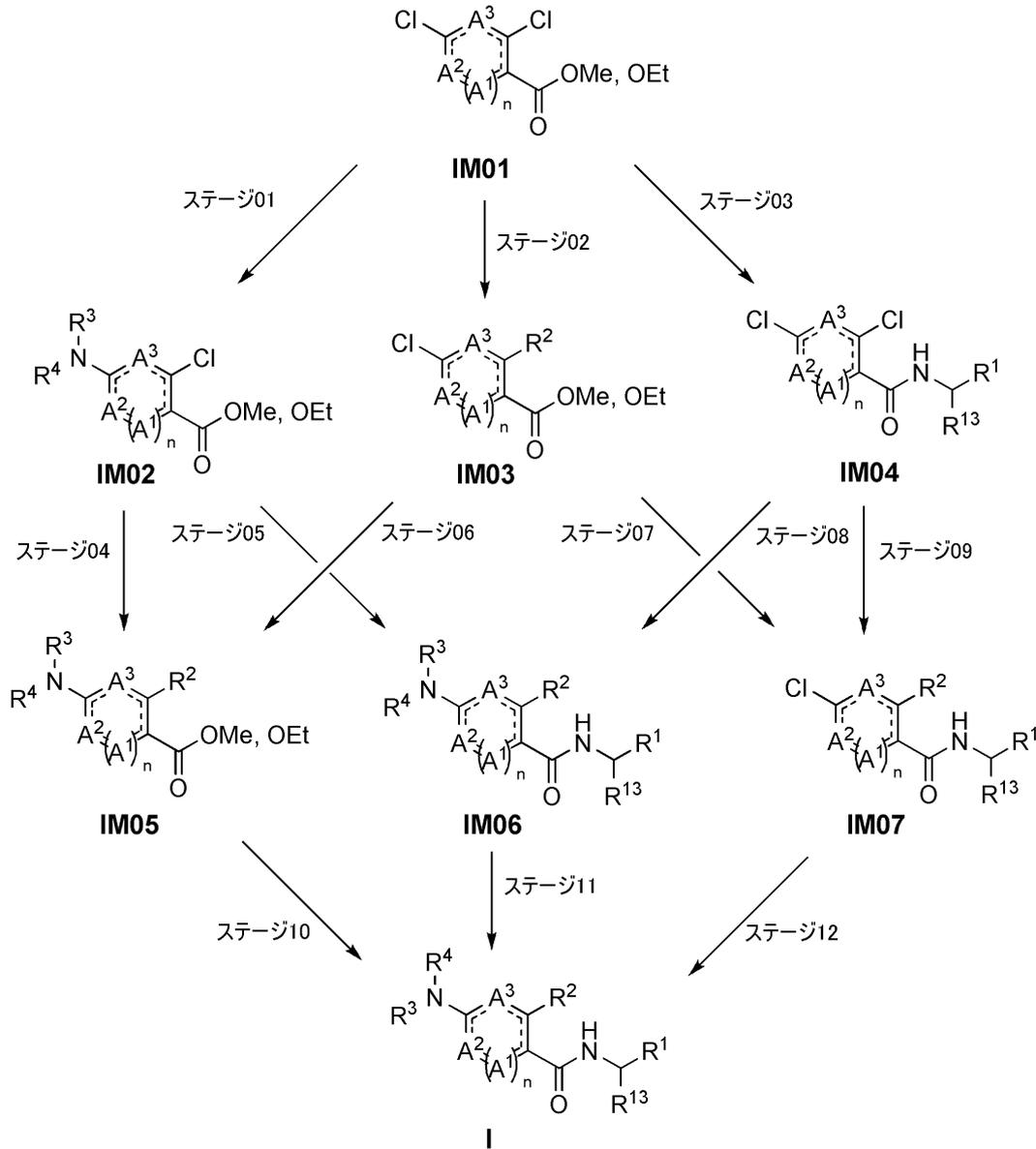
【0132】

一般式SM01~SM08の化合物および残基R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>2</sup>の極めて広い置換パターンを有する構造的に関連する前駆体の複数の合成および合成経路は、現在の専門家の文献において公知である。その後、概説されるような残基R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>2</sup>の同様の置換パターンを有し、その合成がより詳細には記載されていない一般式SM01~SM08のこれまでに知られていない中間体およびその合成は、これらの既知方法に従って当業者によって、または既知方法の組合せによって生成され得る。

30

【0133】

【化 4 2】  
一般反応スキーム I I :



10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 4 】

ステージ 0 1、ステージ 0 6、ステージ 0 8 およびステージ 1 2 では、一般式 I M 0 1、I M 0 3、I M 0 4 および I M 0 7 のクロロ - ヘテロアレンはそれぞれ、当業者に公知の方法に従って、例えば、従来の、またはマイクロ波加熱、ニートまたは溶液中、例えば、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジオキサソ、N - メチル - 2 - ピロリドンもしくはテトラヒドロフラン中、任意選択で、適した塩基、例えば、トリエチルアミン、  
、  
- ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウム t - ブトキシドまたはカリウム t - ブトキシドの存在下で、任意選択で、適したカップリング試薬、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン) - パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン) - パラジウム(0)またはトリス(ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム(0)の添加によって、任意選択で、さらなるリガンド、例えば、(2 - ビフェニル)ジ - t - ブチルホスフィンまたは 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチルの存在下で、一般式 H N R<sup>2</sup> R<sup>3</sup> のアミンを用いて、対応する、それぞれ一般式 I M 0 2、I M 0 5、I M 0 6 および I のアミノ - ヘテロアレンに変換され得る。

## 【 0 1 3 5 】

ステージ 0 2、ステージ 0 4、ステージ 0 9 およびステージ 1 1 では、一般式 I M 0 1、I M 0 2、I M 0 4 および I M 0 6 のクロロ - ヘテロアレンはそれぞれ、当業者に公知

の方法に従って、例えば、従来の、またはマイクロ波加熱による、ニートで、または溶液中、例えば、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジオキサソ、N-メチル-2-ピロリドン、テトラヒドロフラン、メタノールもしくはエタノール中、任意選択で、適した塩基、例えば、トリエチルアミン、 $\text{N,N,N',N'}$ -ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウム  $t$ -ブトキシドまたはカリウム  $t$ -ブトキシドの存在下で、任意選択で、適したカップリング試薬、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)-パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)、[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]-ジクロロニッケル(II)もしくは鉄(III)アセチルアセトネートの添加によって、任意選択で、さらなるリガンド、例えば、(2-ピフェニル)ジ- $t$ -ブチルホスフィンまたは2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルの存在下で、一般式  $\text{Y}-\text{R}^2$  (式中、Yは、水素、金属または有機金属残基、例えば、ナトリウム、臭化マグネシウム、塩化マグネシウム、トリブチルチンもしくはボロン酸または有機金属試薬を形成する残基を示す)の化合物を用いて、それぞれ一般式  $\text{IM03}$ 、 $\text{IM05}$ 、 $\text{IM07}$  および  $\text{I}$  の対応する  $\text{R}^2$ -置換ヘテロアレンに変換され得る。

10

## 【0136】

ステージ03、ステージ05、ステージ07およびステージ10では、一般式  $\text{IM01}$ 、 $\text{IM02}$ 、 $\text{IM03}$  および  $\text{IM05}$  のエステルはそれぞれ、一般式  $\text{R}^1-\text{C}(\text{H})(\text{R}^{13})-\text{NH}_2$  のアミンを用い、当業者に公知の方法に従って、例えば、トリメチルアルミニウムの添加によって、または対応するカルボン酸をもたらすエステル加水分解と、それに続く、例えば、適したカップリング試薬、例えば、 $\text{O}-(7\text{-アザベンゾトリアゾール-1-イル})-\text{N}, \text{N}, \text{N}', \text{N}'$ -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを使用する、当業者に公知の方法に従う一般式  $\text{R}^1-\text{C}(\text{H})(\text{R}^{13})-\text{NH}_2$  のアミンとの反応によって、それぞれ一般式  $\text{IM04}$ 、 $\text{IM06}$ 、 $\text{IM07}$  および  $\text{I}$  のアミドに変換され得る。

20

## 【0137】

したがって、一般式  $\text{I}$  の得られた化合物は、当業者に公知の簡単な誘導体化反応、例えば、エステル化、エステル形成、アミド形成、エーテル化、エーテル切断、酸化、還元、水素化、置換またはクロスカップリング反応によって、1個または複数の置換基  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  および  $\text{R}^8$  を導入および/または交換するようさらに変換され得る。

30

## 【実施例】

## 【0138】

表示「M」は、 $\text{mol/l}$ での濃度の表示であり、「MS」は、質量分析を意味し、「RT」は、室温( $23 \pm 7$ )を意味し、「TLC」は、薄層クロマトグラフィーを意味する。

## 【0139】

さらなる略語：

A c O H	酢酸、
d	日数
ブライン	飽和塩化ナトリウム水溶液
D C M	ジクロロメタン
エーテル	ジエチルエーテル
E t O A c	酢酸エチル
E t O H	エタノール
h	時間
m / z	質量対電荷比
M e O H	メタノール
m m	分
T H F	テトラヒドロフラン

40

50

v / v                    容量中の容量  
w / w                    重量中の重量

## 【0140】

調製される化合物の収率は、最適化されなかった。すべての温度は、未補正であった。明確に記載されていないすべての出発材料は、市販されているか（例えば、Acros、Avocado、Aldrich、Bachem、Fluka、Lancaster、Maybridge、Merck、Sigma、TCI、Oakwoodなどといった供給業者の詳細は、例えば、それぞれ、MDLのSymyx（登録商標）Available Chemicals Database、San Ramon、USまたはACSのSciFinder（登録商標）Database、Washington DC、USに見出すことができる）、またはその合成は、専門家の文献にすでに正確に記載されている（実験ガイドラインは、例えば、それぞれ、ElsevierのReaxys（登録商標）Database、Amsterdam、NLまたはACSのSciFinder（登録商標）Database、Washington DC、USに見出すことができる）か、または当業者に公知の従来法を使用して調製され得る。クロマトグラフィーの溶媒または溶出剤の混合比は、v / vで指定されている。すべての中間生成物および例示的化合物は、<sup>1</sup>H-NMR分光法によって分析的に特性決定された。さらに、質量分析試験（MS、[M+H]<sup>+</sup>のm/z）は、すべての例示的化合物および選択された中間生成物について実施した。

10

## 【0141】

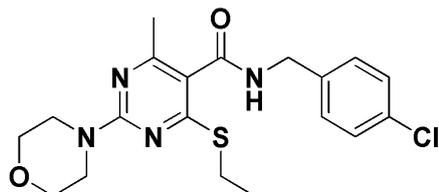
20

例示的化合物の合成

例1の合成：N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-エチルスルファニル-6-メチル-2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-カルボン酸アミド

## 【0142】

## 【化43】



30

## 【0143】

a) 3-アミノ-2-(エトキシカルボニル-カルバモイル)-ブタ-2-エン酸メチルエステルの合成

乾燥エーテル(25 ml)中の3-アミノ-ブタ-2-エン酸メチルエステル(1.0 g、8.67 mmol)の溶液に、0 のN-(オキソ-メチレン)-カルバミン酸エチルエステル(1 g、8.67 mmol)を添加し、反応混合物を0~5 で4時間攪拌する。濾過によって固体を収集し、エーテルですすぎ、室温、減圧下で乾燥させると、3-アミノ-2-(エトキシカルボニル-カルバモイル)-ブタ-2-エン酸メチルエステル(0.71 g、3.08 mmol、36%)が得られる。

## 【0144】

40

b) 4-メチル-2,6-ジオキソ-3H-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの合成

3-アミノ-2-(エトキシカルボニル-カルバモイル)-ブタ-2-エン酸メチルエステル(0.71 g、3.08 mmol)およびトリエチルアミン(30%水溶液、0.56 ml)の混合物を、50 で18時間攪拌する。別の部分のトリエチルアミン(30%水溶液、0.1 ml)を添加し、反応混合物をさらに60 で3時間とする。反応混合物を蒸発させ、次いで、AcOHで酸性化した。濾過によって得られた固体を収集し、真空下で乾燥させると、4-メチル-2,6-ジオキソ-3H-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル(0.33 g、1.79 mmol、58%)が得られ、これを次のステップに直接使用する。

50

## 【0145】

c) 2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの合成

ホスホリルクロリド (6.5 ml) 中に 4 - メチル - 2, 6 - ジオキソ - 3H - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (0.64 g, 3.48 mmol) を溶解し、それに、トリブチルアミン (1.75 ml) を添加する。得られた混合物を 95 で 3 時間加熱する。過剰のホスホリルクロリドを留去し、反応混合物に氷水を添加し、EtOAc (3 × 30 ml) で抽出する。組み合わせた有機層を水 (30 ml)、ブライン (30 ml) で洗浄し、蒸発乾固すると、粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5% EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (0.45 g, 2.04 mmol, 59%) が得られる。

10

## 【0146】

d) 2 - クロロ - 4 - エチルスルファニル - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの合成

ジメチルホルムアミド (3.5 ml) 中の 2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (0.18 g, 0.82 mmol) の溶液に、室温で炭酸カリウム (0.17 g, 1.23 mmol) を添加し、続いて、チオエタノール (0.076 ml, 1.03 mmol) を添加する。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応が完了した後、混合物を氷水で希釈し、EtOAc (3 × 20 ml) で抽出する。組み合わせた有機層をブライン (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発させると粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5% EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、その他の一置換およびビス置換生成物とともに、2 - クロロ - 4 - エチルスルファニル - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルが得られる。精製のためのさらなる試みは行わない。

20

## 【0147】

e) 4 - エチルスルファニル - 6 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの合成

これまでのステップ (0.16 g ~ 0.65 mmol) から得られた混合物をアセトニトリル (2.5 ml) に溶解し、それに、トリエチルアミン (0.27 ml, 1.95 mmol) およびモルホリン (114 mg, 1.3 mmol) を添加し、室温で 30 分間攪拌する。反応が完了した後、溶媒を蒸発させ、固体を酢酸エチルに入れ、水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、粗製物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10% EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、4 - エチルスルファニル - 6 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (0.06 g, 0.2 mmol, 31%) が得られる。

30

## 【0148】

f) 4 - エチルスルファニル - 6 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸の合成

ジオキサン (3.5 ml) 中の 4 - エチルスルファニル - 6 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (0.14 g, 0.47 mmol) の溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 ml) を添加し、100 で 4 時間加熱する。反応混合物を蒸発させ、水 (10 ml) で希釈し、1 M 塩酸で pH 3 に酸性化する。水層を EtOAc (5 × 20 ml) で抽出し、水 (20 ml)、ブライン (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を蒸発させると、4 - エチルスルファニル - 6 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (0.09 g, 0.32 mmol, 68%) が得られる。

40

## 【0149】

g) N - [(4 - クロロフェニル) - メチル] - 4 - エチルスルファニル - 6 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミドの合成

50

ジクロロメタン ( 1 . 5 m l ) 中の 4 - エチルスルファニル - 6 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 0 . 0 9 g 、 0 . 3 2 m m o l ) の攪拌溶液に、0 で O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( 1 4 5 m g 、 0 . 3 8 m m o l ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 1 6 m l 、 0 . 9 5 m m o l ) を添加し、続いて、4 - クロロベンジルアミン ( 4 7 m g 、 0 . 3 8 m m o l ) を添加する。反応混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応が完了した後、混合物を氷水 ( 1 0 m l ) で希釈し、DCM ( 3 × 2 0 m l ) で抽出する。組み合わせた有機層を水 ( 2 0 m l ) 、ブライン ( 2 0 m l ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧下で蒸発すると粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、10%アセトン/ヘキサン ) によって精製すると、N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - エチルスルファニル - 6 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド ( 例 1 ) ( 8 5 m g 、 0 . 2 1 m m o l 、 6 6 % ) がもたらされる。[ M + H ] <sup>+</sup> 4 0 7 . 1 。

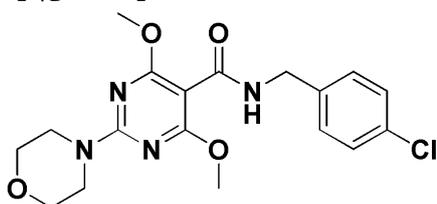
10

【 0 1 5 0 】

例 2 の合成 : N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド

【 0 1 5 1 】

【 化 4 4 】



20

【 0 1 5 2 】

a ) 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸の合成

2 - クロロ - 4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン ( 5 . 0 g 、 2 8 . 6 m m o l ) を T H F ( 1 0 0 m l ) および n - ブチルリチウム ( ヘキサン中、15% ) ( 2 0 . 0 m l 、 3 2 . 0 m m o l ) に溶解し、- 7 0 で 3 0 分間かけて添加する。混合物を - 1 0 で 3 0 分間攪拌させ、その後、- 7 0 に冷却し、その後、固体二酸化炭素 ( 3 . 7 8 g 、 8 5 . 9 m m o l ) を添加する。混合物を - 7 0 で 3 0 分間、次いで、0 でさらに 1 時間攪拌する。水を添加し、混合物を E t O A c ( 5 0 m l ) で洗浄し、2 M 塩酸で pH 3 に酸性化する。沈殿物を濾去し、真空乾燥すると、2 - クロロ - 4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 1 . 8 5 g 、 8 . 4 5 m m o l 、 3 0 % ) がもたらされる。

30

【 0 1 5 3 】

b ) 2 - クロロ - N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミドの合成

T H F ( 2 5 m l ) 中の 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 0 . 6 6 g 、 3 . 0 m m o l ) の攪拌溶液に、O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( 1 . 1 4 g 、 3 . 0 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 0 . 1 6 m l 、 0 . 9 5 m m o l ) を添加し、続いて、4 - クロロベンジルアミン ( 0 . 5 3 g 、 3 . 7 5 m m o l ) を添加する。反応混合物を 5 5 で 1 8 時間攪拌する。反応が完了した後、溶媒を留去し、固体を E t O A c ( 2 5 0 m l ) 中に入れる。有機層を水 ( 1 0 0 m l ) 、ブライン ( 1 0 0 m l ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧下で蒸発させると、粗生成物が得られ、これをさらなる精製を行わずに使用する。

40

【 0 1 5 4 】

c ) N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミドの合成

ジメチルホルムアミド ( 6 m l ) 中の、2 - クロロ - N - [ ( 4 - クロロフェニル ) -

50

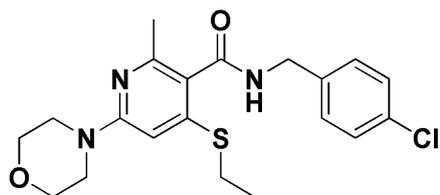
メチル] - 4, 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド (0.51 g, 1.48 mmol)、モルホリン (0.16 g, 1.85 mmol) および炭酸カリウム (0.26 g, 1.85 mmol) の混合物を、90 で45分間加熱する。水を添加し、混合物を EtOAc (2 × 30 ml) で抽出する。組み合わせた有機層を水 (100 ml)、ブライン (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧下で蒸発させると、粗生成物が得られ、これを、EtOAc (6 ml) から結晶化させると、N - [(4 - クロロフェニル) - メチル] - 4, 6 - ジメトキシ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド (例2) (199 mg, 0.51 mmol, 34%) がもたらされる。[M + H]<sup>+</sup> 393.1。

【0155】

例3の合成：N - [(4 - クロロフェニル) - メチル] - 4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミドの合成

【0156】

【化45】



【0157】

a) 4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成

ジメチルホルムアミド (30 ml) 中の 4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (1.90 g, 6.69 mmol) の攪拌溶液に、室温で、チオエタノール (7.5 ml, 100 mmol) および炭酸カリウム (2.77 g, 20.1 mmol) を添加する。反応混合物を 80 で20時間加熱し、続いて、水 (30 ml) で希釈し、EtOAc (3 × 40 ml) で抽出する。組み合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固すると、粗生成物がもたらされ、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、15% EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (1.6 g, 5.16 mmol, 77%) がもたらされる。

【0158】

b) 4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸の合成

EtOH (10 ml) 中の 4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (1.14 g, 3.68 mmol) の溶液に、室温で水 (20 ml) および水酸化カリウム (2.06 g, 36.8 mmol) を添加する。反応混合物を 100 で8時間攪拌する。反応が完了した後、反応混合物を濃縮し、残渣を水 (5 ml) で希釈する。反応混合物を EtOAc (15 ml) で洗浄し、水層を 3 M 塩酸で pH 3 に酸性化する。水層を EtOAc (3 × 40 ml) および 10% イソプロパノール / DCM (2 × 40 ml) で抽出する。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮すると、4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸 (0.7 g, 2.48 mmol, 68%) がもたらされ、これを任意のさらなる精製を行うことなく、次のステップにおいて使用する。

【0159】

c) N - [(4 - クロロフェニル) - メチル] - 4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミドの合成

ジクロロメタン (4 ml) 中の 4 - エチルスルファニル - 2 - メチル - 6 - モルホリン

10

20

30

40

50

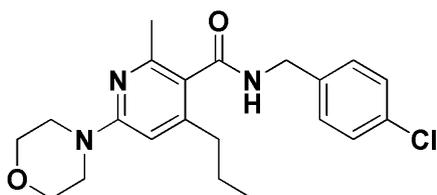
- 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 0 . 2 0 g 、 0 . 7 1 m m o l ) の攪拌溶液に、室温で O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( 3 2 3 m g 、 0 . 8 5 m m o l ) およびジソプロピルエチルアミン ( 0 . 5 0 m l 、 2 . 8 4 m m o l ) を添加し、続いて、4 - クロロベンジルアミン ( 0 . 1 2 g 、 0 . 8 5 m m o l ) を添加する。反応混合物を室温で 4 時間攪拌する。反応が完了した後、混合物を氷水 ( 1 0 m l ) で希釈し、DCM ( 3 × 2 0 m l ) で抽出する。組み合わせた有機層を水 ( 2 0 m l ) 、ブライン ( 2 0 m l ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下で蒸発させると粗生成物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、15%アセトン/ヘキサン ) によって精製すると、N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 4 - エチルスルファニル - 2 -

【 0 1 6 0 】

例 4 の合成 : N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 4 - プロピル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド

【 0 1 6 1 】

【 化 4 6 】



【 0 1 6 2 】

a ) 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 4 - [ ( E ) - プロパ - 1 - エニル ] - ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成

トルエン ( 2 5 m l ) 中の 4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル ( 0 . 5 g 、 1 . 7 6 m m o l ) の溶液に、EtOH ( 2 . 5 m l ) 、 ( 1 E ) - 1 - プロペニルボロン酸 ( 0 . 3 8 g 、 4 . 4 0 m m o l ) および炭酸セシウム ( 2 . 0 g 、 6 . 1 6 m m o l ) を添加する。反応混合物を脱気し、アルゴンを用いて 3 0 分間フラッシュし、続いて、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) - パラジウム ( 2 2 3 m g 、 0 . 1 9 m m o l ) を添加する。反応混合物を 1 2 0 で 2 4 時間攪拌し、次いで、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空濃縮すると、粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、5% EtOAc / ヘキサン ) によって精製すると、2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 4 - [ ( E ) - プロパ - 1 - エニル ] - ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル ( 0 . 1 7 g 、 0 . 5 9 m m o l 、 3 3 % ) が得られる。

【 0 1 6 3 】

b ) 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 4 - プロピル - ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成

MeOH ( 1 2 m l ) 中の 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 4 - [ ( E ) - プロパ - 1 - エニル ] - ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル ( 0 . 3 8 g 、 1 . 3 m m o l ) の溶液を脱気し、アルゴンを用いて 3 0 分間フラッシュし、続いて、炭素上の 1 0 % パラジウム ( 0 . 1 0 g ) を添加する。反応混合物を水素の雰囲気下で 4 8 時間攪拌する。反応が完了した後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過する。濾液を真空濃縮すると、粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、5% EtOAc / ヘキサン ) によって精製すると、2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 4 - プロピル - ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル ( 0 . 3 g 、 1 . 0 3 m m o l 、 7 9 % ) が得られる。

【 0 1 6 4 】

c ) N - [ ( 4 - クロロフェニル ) - メチル ] - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イ

ル - 4 - プロピル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミドの合成

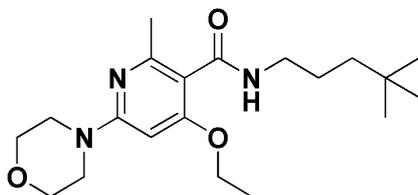
乾燥トルエン (6 ml) 中の 4 - クロロベンジルアミン (0.42 ml, 3.43 mmol) の溶液に、0 でトリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M 溶液) (1.7 ml, 3.43 mmol) を添加する。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、続いて、乾燥トルエン (4 ml) 中の 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 4 - プロピル - ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.25 g, 0.86 mmol) を添加する。反応混合物を 120 で 16 時間攪拌する。反応が完了した後に、混合物を水 (15 ml) 上に注ぎ、EtOAc (3 × 15 ml) で抽出する。組み合わせた有機層を水 (15 ml) およびブライン (15 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮すると、粗生成物がもたらされ、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、15% アセトン / ヘキサン) によって精製すると、N - [(4 - クロロフェニル) - メチル] - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 4 - プロピル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド (例 4) (0.16 g, 0.41 mmol, 48%) が得られる。[M + H]<sup>+</sup> 388.2。

【0165】

例 5 の合成：N - (4, 4 - ジメチル - ペンチル) - 4 - エトキシ - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド

【0166】

【化 47】



【0167】

a) 4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸の合成

EtOH (15 ml) 中の 4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2.0 g, 7.02 mmol) の溶液を、水 (15 ml) 中の水酸化リチウム (0.59 g, 24.6 mmol) の溶液を用いて 80 で 2 時間、次いで、室温で 18 時間処理する。溶媒を留去し、水を添加し、混合物を 2 M 塩酸を用いて pH 2 に酸性化し、EtOAc (4 × 50 ml) で抽出する。組み合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空蒸発させると、4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸 (1.67 g, 6.51 mmol, 93%) が得られ、これをさらなる精製を行わずに次のステップにおいて使用する。

【0168】

b) 4 - クロロ - N - (4, 4 - ジメチル - ペンチル) - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミドの合成

THF (0 ml) 中の 4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸 (0.50 g, 1.95 mmol) の攪拌溶液に、室温で O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.74 mg, 1.95 mmol) およびトリエチルアミン (1.1 ml, 7.79 mmol) を添加し、続いて、4, 4 - ジメチル - ペンタン - 1 - アミン (0.33 g, 2.14 mmol) を添加する。反応混合物を、室温で 18 時間攪拌する。反応が完了した後、混合物を 10% 塩化アンモニウム溶液 (10 ml) で希釈する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム (20 ml)、ブライン (20 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下で蒸発させると、粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、50% EtOAc / シクロヘキサン) によって精製すると、4 - クロロ - N - (4, 4 - ジメチル - ペンチル) - 2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - カルボン酸アミド (0.51 g, 1.44 mmol, 74%) がもたらされる。

10

20

30

40

50

## 【0169】

c) N-(4,4-ジメチル-ペンチル)-4-エトキシ-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミドの合成

室温で、EtOHに、水素化ナトリウム(鉱油中、60%) (85 mg、2.12 mmol)をゆっくりと添加し、その後、4-クロロ-N-(4,4-ジメチル-ペンチル)-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド(0.25 g、0.71 mmol)を添加する。混合物を100 で6時間加熱する。反応が完了した後、混合物を水(15 ml)上に注ぎ、EtOAc(3×15 ml)で抽出する。組み合わせた有機層を水(15 ml)およびブライン(15 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮すると、粗生成物がもたらされ、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、50% EtOAc/シクロヘキサン)によって精製すると、N-(4,4-ジメチル-ペンチル)-4-エトキシ-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド(例5)(0.18 g、0.50 mmol、70%)が得られる。[M+H]<sup>+</sup> 364.3。

10

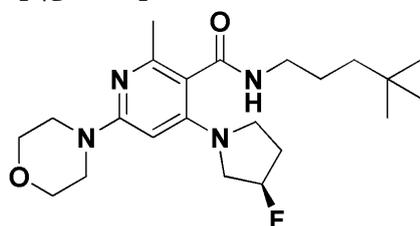
## 【0170】

例6の合成：N-(4,4-ジメチル-ペンチル)-4-[(3R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イル]-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド

## 【0171】

## 【化48】

20



4-クロロ-N-(4,4-ジメチル-ペンチル)-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド(例5)の節a)およびb)に記載される方法に従って合成された)(0.27 g、0.76 mmol)、(R)-3-フルオロピロリジンヒドロクロリド(0.19 g、1.53 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.39 ml、2.29 mmol)の1-メチル-2-ピロリドン(2.5 ml)中混合物を、160 で4時間加熱する。反応が完了した後、混合物をEtOAcで希釈し、2M水酸化ナトリウム水溶液(15 ml)、水(2×15 ml)およびブライン(15 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮すると、粗生成物がもたらされ、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、10%シクロヘキサン/EtOAc)によって精製すると、N-(4,4-ジメチル-ペンチル)-4-[(3R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イル]-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド(例6)(0.13 g、0.32 mmol、42%)が得られる。[M+H]<sup>+</sup> 407.3。

30

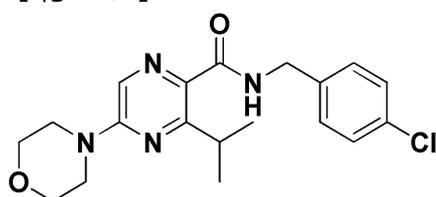
## 【0172】

40

例7の合成：N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-3-イソプロピル-5-モルホリン-4-イル-ピラジン-2-カルボン酸アミド

## 【0173】

## 【化49】



## 【0174】

50

## a) 3, 5 - ジクロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの合成

ジメチルホルムアミド (8 ml) 中の 3, 5 - ジクロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 (0.50 g、2.60 mmol) の溶液に、室温で、炭酸カリウム (0.54 g、3.90 mmol) を添加し、続いて、ヨウ化メチル (0.8 ml、13.0 mmol) を添加する。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応が完了した後、混合物を水 (15 ml) で希釈し、EtOAc (3 × 20 ml) で抽出する。組み合わせた有機層を水 (20 ml)、ブライン (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発させると、3, 5 - ジクロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.45 g、2.18 mmol、84%) が得られ、これをさらなる精製を行わずに次のステップにおいて使用する。

10

## 【0175】

## b) 3 - クロロ - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの合成

ジメチルホルムアミド (12 ml) 中の 3, 5 - ジクロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.20 g、5.82 mmol) の溶液に、室温で炭酸カリウム (0.96 g、6.98 mmol) を添加し、続いて、モルホリン (0.5 ml、5.82 mmol) を添加する。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌する。反応が完了した後、混合物を水 (20 ml) で希釈し、EtOAc (3 × 30 ml) で抽出する。組み合わせた有機層を水 (30 ml)、ブライン (30 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発させると、粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10% アセトン / ヘキサン) によって精製すると、3 - クロロ - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.10 g、4.28 mmol、73%) がもたらされる。

20

## 【0176】

## c) 3 - イソプロペニル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの合成

1, 4 - ジオキサン (10 ml) 中の 3 - クロロ - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.50 g、1.94 mmol) の溶液に、室温でトリブチル - イソプロペニルスタナン (1.37 g、4.13 mmol) を添加する。得られた混合物を脱気し、アルゴンを用いて 30 分間フラッシュし、続いて、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (0.20 g、0.29 mmol) を添加する。反応混合物を 110 °C で 16 時間加熱する。反応が完了した後、溶媒を留去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5% フッ化カリウム / シリカゲル、30% アセトン / ヘキサン) によって精製すると、3 - イソプロペニル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.32 g、1.22 mmol、62%) がもたらされる。

30

## 【0177】

## d) 3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの合成

EtOAc (8 ml) 中の 3 - イソプロペニル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.32 g、1.22 mmol) の溶液に、室温で 20% 水酸化パラジウム (11) (0.10 g) を添加する。得られた混合物を、水素の雰囲気下、室温で 16 時間攪拌する。反応が完了した後、触媒を濾去し、EtOAc で洗浄する。濾液を濃縮すると、3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.31 g、1.17 mmol、95%) がもたらされ、これを、さらに精製を行うことなく、次のステップにおいて使用する。

40

## 【0178】

## e) N - [(4 - クロロフェニル) - メチル] - 3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸アミドの合成

乾燥トルエン (5 ml) 中の 4 - クロロベンジルアミン (0.57 ml、4.68 mmol)

50

o 1) の溶液に、0 でトリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M 溶液) (2.3 ml、4.68 mmol) を添加する。反応混合物を 0 で 45 分間攪拌し、続いて、乾燥トルエン (3 ml) 中の、3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.31 g、1.17 mmol) を添加する。反応混合物を 110 で 1.5 時間攪拌する。反応が完了すると、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (15 ml) 上に注ぎ、EtOAc (3 × 15 ml) で抽出する。組み合わせた有機層を水 (15 ml) およびブライン (15 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮すると、粗生成物がもたらされ、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、15% アセトン / ヘキサン) によって精製すると、N - [(4 - クロロフェニル) - メチル] - 3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸アミド (例 7) (0.27 g、0.72 mmol、61%) が得られる。[M + H]<sup>+</sup> 375.2

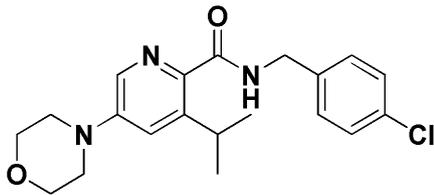
10

【0179】

例 8 の合成：N - [(4 - クロロフェニル) - メチル] - 3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボン酸アミド

【0180】

【化 50】



20

【0181】

a) 5 - モルホリン - 4 - イル - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボニトリルの合成

5 - ブロモ - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (4.0 g、17.5 mmol、1 当量) を、ジメチルスルホキシド (25 ml) に溶解し、モルホリン (3.79 ml、43.6 mmol) を添加する。反応混合物を室温で 5 時間攪拌する。反応が完了した後、混合物を水 (50 ml) 上に注ぎ、EtOAc (2 × 75 ml) で抽出し、組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25% EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、5 - モルホリン - 4 - イル - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (2.8 g、11.9 mmol、68%) が得られる。

30

【0182】

b) 3 - メトキシ - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボニトリルの合成

5 - モルホリン - 4 - イル - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (2.8 g、11.9 mmol) を、メタノール (40 ml) に溶解し、MeOH (20 ml) 中のナトリウムメトキシドの溶液 (0.97 g、17.9 mmol) を添加する。反応混合物を 75 - 16 時間加熱する。MeOH を留去し、粗生成物を水に入れ、EtOAc (3 × 40 ml) で抽出する。組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮すると、3 - メトキシ - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (2.1 g、9.58 mmol、83%) が得られる。

40

【0183】

c) 3 - ヒドロキシ - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボニトリルの合成

3 - メトキシ - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (2.5 g、11.41 mmol、1 当量) を、ジメチルホルムアミド (40 ml) およびチオエタノール (6.8 ml、91.3 mmol) に溶解し、その後、炭酸カリウム (6.3 g、45.6 mmol) を添加する。得られた混合物を 90 で 16 時間加熱する。反応混合物を水 (40 ml) で希釈し、0 で溶液を 2 M 塩酸で酸性化する。このように得られた固体沈殿物を濾過し、乾燥させる。粗生成物 (2.7 g) を、さらなる精製を行わずに、

50

次のステップにおいて使用する。

【0184】

d) トリフルオロ - メタンスルホン酸 (2 - シアノ - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) エステルの合成

DCM (30 ml) 中の 3 - ヒドロキシ - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (2.7 g、約 13.1 mmol) の溶液に、0 で、その後、ピリジン (1.5 ml、19.7 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.9 ml、19.7 mmol) を添加する。反応混合物を室温に加温し、3 時間攪拌する。混合物を水上に注ぎ、DCM (3 × 30 ml) で抽出する。組み合わせた有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮すると、粗生成物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、30% EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、トリフルオロ - メタンスルホン酸 (2 - シアノ - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) エステル (1.8 g、5.35 mmol、47%、2 ステップ) が得られる。

10

【0185】

e) 3 - イソプロペニル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボニトリルの合成

1 - メチル - 2 - ピロリドン (20 ml) 中のトリフルオロ - メタンスルホン酸 (2 - シアノ - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) エステル (1.0 g、2.96 mmol) の溶液に、リチウムクロリド (0.38 g、8.88 mmol)、トリフェニルアルシン (72 mg、0.24 mmol) を添加し、混合物を脱気し、アルゴンを用いて 30 分間フラッシュし、その後、トリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) (62 mg、0.03 mmol) およびヨウ化銅 (I) (28 mg、0.15 mmol) を添加する。混合物を室温で 10 分間攪拌し、トリブチル - イソプロペニルスタナン (1.28 g、3.55 mmol) を添加する。反応混合物を、120 で 16 時間加熱する。反応が完了した後に、飽和フッ化カリウム溶液 (50 ml) を添加し、攪拌を 30 分間継続する。混合物を EtOAc (3 × 40 ml) で抽出し、組み合わせた有機層を、ブライン (40 ml) および水 (40 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固すると、粗生成物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (10% フッ化カリウム / シリカゲル、50% EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、3 - イソプロペニル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (0.37 g、1.61 mmol、54%) が得られる。

20

30

【0186】

f) 3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボニトリルの合成

3 - イソプロペニル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (0.37 g、1.61 mmol) を EtOH (15 ml) に溶解し、炭素上の 10% パラジウム (85 mg) を添加する。混合物を、水素の雰囲気下で 2 時間攪拌する。反応が完了した後、混合物をセライトのパッドを通して濾過し、真空濃縮すると、3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (0.36 g、1.60 mmol、54%) がもたらされ、これを、さらなる精製を行わずに次のステップにおいて使用する。

40

【0187】

g) 3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボン酸の合成  
もたらされた、EtOH (6 ml) 中の 3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (0.36 g、1.56 mmol) の溶液に、4 M の水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) を添加する。溶液を 110 で 16 時間加熱し、次いで、濾過する。濾液を濃縮し、2 M 塩酸を用いて pH 3 に酸性化する。水層を 10% MeOH / DCM を用いて抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発させると、3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボン酸 (0.27 g、1.0

50

8 mmol、69%) が得られる。

【0188】

h) N - [(4 - クロロフェニル) - メチル] - 3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボン酸アミドの合成

DCM (5 ml) 中の 3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボン酸 (0.10 g、0.39 mmol) の攪拌溶液に、0 で、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (176 mg、0.47 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.27 ml、1.55 mmol) を添加し、続いて、4 - クロロベンジルアミン (0.14 ml、0.47 mmol) を添加する。反応混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応が完了した後、混合物を氷水 (10 ml) で希釈し、DCM (3 × 20 ml) で抽出する。組み合わせた有機層を、水 (20 ml)、ブライン (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧下で蒸発させると、粗生成物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10% アセトン / ヘキサン) によって精製すると、N - [(4 - クロロフェニル) - メチル] - 3 - イソプロピル - 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - カルボン酸アミド (例 8) (0.07 g、0.19 mmol、50%) がもたらされる。[M + H]<sup>+</sup> 374.2。

10

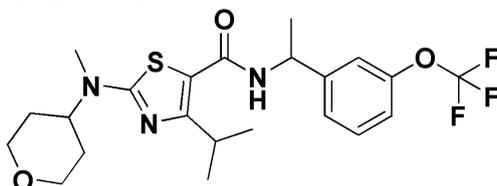
【0189】

例 9 の合成：4 - イソプロピル - 2 - (メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ) - N - [1 - [3 - (トリフルオロメチルオキシ) - フェニル] - エチル] - チアゾール - 5 - カルボン酸アミド

20

【0190】

【化 51】



【0191】

a) 2 - ブロモ - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステルの合成

30

炭素テトラクロリド / 水 (1 : 1) (30 ml) 中の 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル (5.0 g、31.5 mmol) の攪拌混合物に、0 で 1 時間かけて、炭素テトラクロリド (15 ml) 中の臭素 (1.61 ml、31.5 mmol) の溶液を添加し、得られた反応混合物を 0 で 1 時間攪拌する。反応が完了した後、有機層を水 (100 ml)、ブライン (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発させると、2 - ブロモ - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル (6.7 g、28.37 mmol、90%) がもたらされる。

【0192】

b) 2 - アミノ - 4 - イソプロピル - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルの合成

40

EtOH (25 ml) 中の 2 - ブロモ - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル (6.7 g、28.4 mmol) の溶液に、室温で、チオ尿素 (2.15 g、28.4 mmol) を添加し、反応混合物を 100 で 1 時間還流する。反応が完了した後、混合物を氷水 (100 ml) 上に注ぎ、1.8 M のアンモニア溶液で中和し、EtOAc (3 × 100 ml) で抽出する。組み合わせた有機層を、水 (100 ml)、ブライン (50 ml) を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮する。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、20% EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、2 - アミノ - 4 - イソプロピル - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (4.7 g、21.9 mmol、77%) が得られる。

【0193】

50

c) 2 - ブロモ - 4 - イソプロピル - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルの合成

水 (30 ml) 中の 2 - アミノ - 4 - イソプロピル - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (4.65 g、21.7 mmol) および臭化ナトリウム (4.46 g、43.4 mmol) のスラリーを、 $\text{C}_6\text{H}_6$  で、硫酸銅 (11) 五水和物 (6.50 g、26.0 mmol) および硫酸 (70 ml) の攪拌溶液に添加する。亜硝酸ナトリウム (3.29 g、47.7) の水溶液 (10 ml) を、30 分間かけて反応混合物に添加し、1 時間かけて反応混合物を  $\text{C}_6\text{H}_6$  に加温する。反応が完了した後、混合物をエーテル (200 ml) で抽出する。有機層を水 (100 ml)、ブライン (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、2 - ブロモ - 4 - イソプロピル - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (3.5 g、12.6 mmol、58%) がもたらされる。

【0194】

d) 4 - イソプロピル - 2 - (メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ) - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルの合成

1 - メチル - 2 - ピロリドン (10 ml) 中の 2 - ブロモ - 4 - イソプロピル - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (0.50 g、1.80 mmol) の溶液に、室温で、炭酸カリウム (0.37 g、2.70 mmol) および N - メチルテトラヒドロ - 2 - H - ピラン - 4 - アミン (0.62 g、5.40 mmol) を添加し、反応混合物を  $\text{C}_6\text{H}_6$  で 16 時間加熱する。反応が完了した後、混合物をメチル t - ブチルエーテル (20 ml) で希釈し、水 (3 x 20 ml) およびブライン (3 x 20 ml) で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、粗生成物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10% EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、4 - イソプロピル - 2 - (メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ) - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (0.56 g、1.92 mmol、99%) がもたらされる。

【0195】

e) 4 - イソプロピル - 2 - (メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ) - チアゾール - 5 - カルボン酸の合成

EtOH (1.5 ml) 中の 4 - イソプロピル - 2 - (メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ) - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル (0.60 g、1.92 mmol) の溶液に、室温で水酸化カリウム (0.27 g、4.81 mmol) の水溶液 (1 ml) を添加し、反応混合物を  $\text{C}_6\text{H}_6$  で 16 時間還流する。反応が完了した後に、溶媒を蒸発させ、残渣を水 (10 ml) で希釈し、2 M 塩酸を用いて pH 3 に酸性化する。水層を、EtOAc (3 x 5 ml) で、続いて、10% イソプロパノール / クロロホルム (2 x 15 ml) で抽出する。組み合わせた有機層を、水 (20 ml)、ブライン (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮する。粗生成物を、10% エーテル / ペンタンで洗浄すると、4 - イソプロピル - 2 - (メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ) - チアゾール - 5 - カルボン酸 (0.40 g、1.408 mmol、73%) がもたらされる。

【0196】

f) 4 - イソプロピル - 2 - (メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ) - N - [1 - [3 - (トリフルオロメチルオキシ) - フェニル] - エチル] - チアゾール - 5 - カルボン酸アミドの合成

ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の 4 - イソプロピル - 2 - (メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アミノ) - チアゾール - 5 - カルボン酸 (0.15 g、0.53 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{C}_6\text{H}_6$  で N - メチルモルホリン (0.12 ml、1.06 mmol)、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (0.25 g、0.79 mmol) を添加する。反応混合物を、 $\text{C}_6\text{H}_6$  で 5 分間攪拌し、その後、1 - [3 - (トリフルオロメチルオキシ) - フェニル] - エチル - アミン (0.13 g、0.63 mmol) を添加する。次いで、反応混合物

10

20

30

40

50

を室温で16時間攪拌する。反応が完了した後、反応混合物をEtOAc(10ml)で希釈する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(15ml)、飽和塩化アンモニウム溶液(15ml)、水(20ml)およびブライン(20ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固すると、粗生成物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、5%アセトン/ヘキサン)と、それに続く、アセトン/ペンタンからの結晶化によって精製すると、4-イソプロピル-2-(メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-アミノ)-N-[1-[3-(トリフルオロメチルオキシ)-フェニル]-エチル]-チアゾール-5-カルボン酸アミド(例9)(0.15g、0.31mmol、58%)が得られる。[M+H]<sup>+</sup>472.2。

【0197】

さらなる例の合成

さらなる例の合成を、すでに記載された方法に従って実施した。表1は、どの方法に従って、どの化合物が生成されたかを示す。各場合においてどの遊離体および試薬が使用されたかは、当業者には明白である。

【0198】

【表1】

表1:

例	化学名	例に従う調製	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
10	4-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-6-メチル-2-モルホリン-4-イル-ピリジン-5-カルボン酸アミド	1	391.2
11	4-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド	3	390.2
12	4-エチルスルファニル-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド	3	390.2
13	N-(4,4-ジメチル-ペンチル)-4-エチルスルファニル-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド	3	380.4
14	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-エチルスルファニル-2-メチル-6-[(3R)-3-メチル-モルホリン-4-イル]-ピリジン-3-カルボン酸アミド	3	420.2
15	N-(4,4-ジメチル-ペンチル)-4-エチルスルファニル-2-メチル-6-[(3R)-3-メチル-モルホリン-4-イル]-ピリジン-3-カルボン酸アミド	3	394.3
16	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-シクロプロピル-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド	4	386.2
17	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-イソプロピル-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド	4	388.2

10

20

30

18	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-エトキシ-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド	5	390.2	
19	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-ジメチルアミノ-2-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-カルボン酸アミド	6	389.2	
20	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-3-(1-メチル-プロピル)-5-モルホリン-4-イル-ピラジン-2-カルボン酸アミド	7	389.2	
21	N-(2-シクロペンチル-エチル)-3-(1-メチル-プロピル)-5-モルホリン-4-イル-ピラジン-2-カルボン酸アミド	7	361.3	
22	4-イソプロピル-2-[メチル-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル-メチル)-アミノ]-N-[1-[3-(トリフルオロメチルオキシ)-フェニル]-エチル]-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	486.2	
23	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-イソプロピル-2-(メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-アミノ)-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	408.2	10
24	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-イソプロピル-2-[メチル-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル-メチル)-アミノ]-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	422.2	
25	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-イソプロピル-2-モルホリン-4-イル-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	380.1	
26	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-イソプロピル-2-ピペリジン-1-イル-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	378.1	
27	N-(4,4-ジメチル-ペンチル)-4-イソプロピル-2-ピペリジン-1-イル-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	352.2	
28	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-イソプロピル-2-([1,4]オキサゼパン-4-イル)-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	394.2	20
29	N-(4,4-ジメチル-ペンチル)-4-イソプロピル-2-([1,4]オキサゼパン-4-イル)-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	378.1	
30	N-[(3,4-ジフルオロ-フェニル)-メチル]-2-モルホリン-4-イル-4-プロピル-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	382.1	
31	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-4-イソプロピル-2-モルホリン-4-イル-オキサゾール-5-カルボン酸アミド	9	364.2	
32	N-(4,4-ジメチル-ペンチル)-4-イソプロピル-2-モルホリン-4-イル-オキサゾール-5-カルボン酸アミド	9	338.2	
33	N-(4,4-ジメチル-ペンチル)-5-イソプロピル-3-メチル-2-モルホリン-4-イル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド	9	351.3	
34	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-5-イソプロピル-3-メチル-2-モルホリン-4-イル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド	9	377.1	30
35	2-(メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-アミノ)-4-(トリフルオロメチル)-N-[1-[3-(トリフルオロメチルオキシ)-フェニル]-エチル]-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	498.1	
36	2-(メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-アミノ)-4-(トリフルオロメチル)-N-[[3-(トリフルオロメチルオキシ)-フェニル]-メチル]-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	484.1	
37	N-[1-(4-クロロフェニル)-エチル]-2-(メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-アミノ)-4-(トリフルオロメチル)-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	448.1	
38	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-2-(メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル-アミノ)-4-(トリフルオロメチル)-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	434.1	
39	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-2-[メチル-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル-メチル)-アミノ]-4-(トリフルオロメチル)-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	448.1	40
40	2-モルホリン-4-イル-4-(トリフルオロメチル)-N-[1-[3-(トリフルオロメチルオキシ)-フェニル]-エチル]-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	470.1	
41	2-モルホリン-4-イル-4-(トリフルオロメチル)-N-[[3-(トリフルオロメチルオキシ)-フェニル]-メチル]-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	456.1	
42	N-[1-(4-クロロフェニル)-エチル]-2-モルホリン-4-イル-4-(トリフルオロメチル)-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	420.1	
43	N-[(4-クロロフェニル)-メチル]-2-モルホリン-4-イル-4-(トリフルオロメチル)-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	406.0	
44	2-モルホリン-4-イル-4-(トリフルオロメチル)-N-[1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-エチル]-チアゾール-5-カルボン酸アミド	9	454.1	

## 薬理学的実験

## 方法 I。電位感受性色素（蛍光定量）を使用する蛍光アッセイ

KCNQ2/3チャネルを発現するヒトCHO-K1細胞を、10% FCS (PAN Biotech、例えば、3302-P270521)を含むDMEM-高グルコース (Sigma Aldrich、D7777)、あるいは、MEM Alpha培地 (1x、液体、Invitrogen、22571番)、10%ウシ胎児血清 (FCS) (Invitrogen、10270-106番、熱不活化)および必要な選択抗生物質を含む、細胞培養ビン (例えば、80cm<sup>2</sup> TCフラスコ、Nunc)中、37℃、5%CO<sub>2</sub> および95%湿度で接着培養する。

## 【0200】

測定のために播種する前に、細胞を1xDPBSバッファーCa<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>不含 (例えば、Invitrogen、14190-094番)で洗浄し、Accutase (PAA Laboratories、L11-007番)を使用すること (37℃で15分間のAccutaseを用いたインキュベーション)によって培養容器の底から剥離する。CASY (商標)細胞カウンター (TCC、Schaerfe System)を使用して細胞数を決定する。個々の細胞系統各々の最適密度に応じて、20,000~30,000細胞/ウェル/100μlを、96ウェルCorning (商標) CellBIND (商標)アッセイプレート (Flat Clear Bottom Black Polystyrene Microplates、3340番)に播種する。新たに播種された細胞を、室温で1時間沈降させたままにし、続いて、37℃、5%CO<sub>2</sub> および95%湿度で24時間インキュベートする。

## 【0201】

膜電位アッセイキット (FLIPRのRed (商標) Bulk format part R8123、MDS Analytical Technologies (商標))から電位感受性蛍光色素を、1種の容器の膜電位アッセイキット赤色成分Aの内容物を、200mlの細胞外バッファー (ESバッファー、120mM NaCl、1mM KCl、10mM HEPES、2mM CaCl<sub>2</sub>、2mM MgCl<sub>2</sub>、10mM グルコース; pH 7.4)に溶解することによって調製する。栄養培地を除去した後、細胞を、200μlのESバッファーで1回洗浄し、次いで、暗所で、室温で45分間、100μlの色素溶液中に入れる。

## 【0202】

蛍光測定は、BMG Labtech FLUOstar (商標)、BMG Labtech NOVOstar (商標)またはBMG Labtech POLARstar (商標)機器 (525nm励起、560nm発光、Bottom Read様式)において実施する。色素とともにインキュベートした後、所望の濃度の50μlの試験物質または対照目的の50μlのESバッファーを、アッセイプレートのウェルにアプライし、光から遮断しながら、室温で30分間インキュベートする。次いで、所与の一定時間で、色素の蛍光強度を5分間測定し、各ウェルの蛍光値をこのように決定する。次いで、15μlのKCl溶液を各ウェルに添加する (カリウムイオン92mMの最終濃度)。その後、すべての関連値が得られるまで、蛍光強度の変化をモニタリングする (主に、5~30分)。KCl適用後の所与の時間で、この場合には、蛍光ピークの時点で蛍光値F<sub>2</sub>を決定する。

## 【0203】

算出するために、蛍光強度F<sub>2</sub>を蛍光強度F<sub>1</sub>に対して補正し、カリウムチャンネルに対する、標的化合物の活性 (AF/F)を、以下の通りに求める:

## 【0204】

## 【数1】

$$\left( \frac{F_2 - F_1}{F_1} \right) \times 100 = \frac{\Delta F}{F} (\%)$$

## 【0205】

10

20

30

40

50

物質がアゴニスト活性を有するかどうかを決定するために、

【 0 2 0 6 】

【 数 2 】

$$\frac{\Delta F}{F}$$

を、対照ウエルの

【 0 2 0 7 】

【 数 3 】

$$\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$$

と関連づけることができる。

【 0 2 0 8 】

【 数 4 】

$$\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$$

は、試験物質の代わりにウエルにバッファー溶液のみを添加することおよび蛍光強度の値  $F_{1K}$  を決定すること、上記のようにカリウムイオンを添加することおよび蛍光強度の  $F_{2K}$  を測定することによって決定される。次いで、 $F_{2K}$  および  $F_{1K}$  を以下の通りに算出する。

【 0 2 0 9 】

【 数 5 】

$$\left(\frac{F_{2K}-F_{1K}}{F_{1K}}\right) \times 100 = \left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K (\%)$$

【 0 2 1 0 】

物質は、

【 0 2 1 1 】

【 数 6 】

$$\frac{\Delta F}{F}$$

の

【 0 2 1 2 】

【 数 7 】

$$\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$$

との比較とは独立に、

【 0 2 1 3 】

【 数 8 】

$$\frac{\Delta F}{F}$$

が、

【 0 2 1 4 】

【 数 9 】

$$\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K : \frac{\Delta F}{F} > \left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$$

より大きい場合に、カリウムチャンネルに対するアゴニスト活性を有し、標的化合物が、

【 0 2 1 5 】

【 数 1 0 】

$$\frac{\Delta F}{F}$$

が容量依存的に増大する場合に、アゴニスト活性を有すると結論付けることが可能である

10

20

30

40

50

。

## 【0216】

EC<sub>50</sub> および IC<sub>50</sub> 値の算出は、'Prism v4.0' ソフトウェア (GraphPad Software (商標)) を用いて実施される。

## 【0217】

方法 I I。低強度テールフリック試験 (ラット)。

低強度テールフリック試験では、急性侵害性熱刺激に向けた本発明の化合物の抗侵害効果の決定は、D'Amour および Smith によって記載される方法 (J. Pharm. Exp. Ther. 第 72 巻、74-79 (1941 年)) に従って、放射状熱ビームに応じたラット尾の逃避反射 (テールフリック) を測定することによって実施される (Rhema Labor Technik、Hofheim、Germany 社の鎮痛メーター; モデル 2011)。この目的のために、ラットをプレキシガラス製の拘束器に入れ、尾根の背面に低強度放射状熱ビーム (48 ) の焦点を合わせた。刺激強度は、約 7 秒の薬物前対照逃避潜時をもたらし、したがって、また、脊髄によって媒介される急性侵害反射の脊髄上位調節を可能にするよう調整した。組織損傷を避けるために 30 秒のカットオフ時間を適用した。200 ~ 250 g の体重の雄のスプラーグ - ドーリーラット (Janvier、Le Genest St. Isle、Frankreich) を使用した。群あたり 10 匹のラットを使用した。本発明の化合物の投与前に、動物を 5 分の過程で 2 回事前試験し、これらの測定値の平均を試験前平均として算出した。経口化合物投与の 20、40 および 60 分後に、抗侵害効果を決定した。以下の式に従って、尾逃避潜時の増大に基づいて抗侵害効果を算出し、最大のあり得る効果のパーセンテージ (MPE [%]) として表す：

$$MPE = [(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] * 100$$

## 【0218】

これでは、T<sub>0</sub> は、化合物の投与の前の対照潜時であり、T<sub>1</sub> は、化合物の投与後の潜時である。T<sub>2</sub> は、カットオフ時間であり、MPE は、最大のあり得る効果である。変異体分析 (反復測定 ANOVA) を使用することによって、可能となった。本発明の化合物と媒体群間の統計的有意差を調べることが可能となった。有意なレベルは、p < 0.05 と設定した。

## 【0219】

薬理的データ

本発明の化合物の薬理的効果を、本明細書において前記で記載したように決定した (薬理学的実験、それぞれ、方法 I および I I)。

## 【0220】

対応する薬理的データは、表 2 に要約されている。

## 【0221】

10

20

30

【表 2】  
表2:

例	蛍光定量法 有効性% (レチガビン=100%)	蛍光定量法 EC <sub>50</sub> / IC <sub>50</sub> [nM]	低強度テールフリック、ラット、経口、 MPE(用量)[mg/kg]
1	137	136	
2	147	315	
3	171	564	
4	187	263	42 (10)
5	218	1347	
7	109	482	
9	104	379	
10	165	140	
12	145	1466	
13	241	319	
14	176	194	
15	247	82	
16	178	1417	
17	180	499	
20	88	217	
21	132	1045	
22	78	459	
23	98	1138	
25	48	1260	
35	131	1265	
36	125	1104	
38	102	1255	
40	78	1284	

10

20

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2013/003574

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. A61K31/422	A61K31/427	A61K31/4995
C07D401/04	C07D239/47	C07D417/12
C07D213/56	A61P25/00	C07D263/48
		C07D233/90
		C07D277/32
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/066036 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 29 August 2002 (2002-08-29) cited in the application claims, examples -----	1-15
X	WO 2012/052167 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; KUEHNERT SVEN [DE]; BAHRENBERG GREGOR [DE]; KLE) 26 April 2012 (2012-04-26) cited in the application claims -----	1-15
X	WO 2007/138110 A2 (DEVGEN NV [BE]; BLOM PETRA [BE]; DEFERT OLIVIER [FR]; KALETTA TITUS [B]) 6 December 2007 (2007-12-06) claims, examples ----- -/--	1-15
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 20 January 2014		Date of mailing of the international search report 24/01/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gregoire, Ariane

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2013/003574
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/058905 A1 (DEVGEM NV [BE]; BLOM PETRA [BE]; DE KERPEL JAN OCTAAF [BE]; FOURMAINTR) 8 June 2006 (2006-06-08) claims, examples -----	1-15
X	EP 1 219 609 A1 (TANABE SEIYAKU CO [JP]) 3 July 2002 (2002-07-03) examples; claims 1-20 -----	1-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/003574

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 02066036	A1	29-08-2002	CA 2438231 A1	29-08-2002
			CZ 20032233 A3	15-12-2004
			EP 1361879 A1	19-11-2003
			HU 0303841 A2	01-03-2004
			JP 2005508833 A	07-04-2005
			MX PA03007395 A	04-12-2003
			NO 20033683 A	17-10-2003
			US 2002183335 A1	05-12-2002
			WO 02066036 A1	29-08-2002
			WO 2012052167	A1
AU 2011317855 A1	02-05-2013			
CA 2815131 A1	26-04-2012			
CN 103209962 A	17-07-2013			
CO 6690805 A2	17-06-2013			
EP 2630123 A1	28-08-2013			
US 2012101079 A1	26-04-2012			
WO 2012052167 A1	26-04-2012			
WO 2007138110	A2	06-12-2007		
WO 2006058905	A1	08-06-2006	AU 2005311251 A1	08-06-2006
			BR PI0516915 A	11-03-2008
			CA 2588517 A1	08-06-2006
			CN 101098698 A	02-01-2008
			EP 1819330 A1	22-08-2007
			JP 2008521862 A	26-06-2008
			KR 20070094754 A	21-09-2007
			US 2008125432 A1	29-05-2008
			WO 2006058905 A1	08-06-2006
			EP 1219609	A1
AT 358670 T	15-04-2007			
AU 767558 B2	13-11-2003			
AU 7311800 A	17-04-2001			
BG 65453 B1	29-08-2008			
BR 0014526 A	18-06-2002			
CA 2383466 A1	22-03-2001			
CN 1374953 A	16-10-2002			
CN 102584799 A	18-07-2012			
DE 60034239 T2	27-12-2007			
DK 1219609 T3	21-05-2007			
EP 1219609 A1	03-07-2002			
ES 2283315 T3	01-11-2007			
HK 1044535 A1	29-06-2007			
HU 0202795 A2	28-02-2003			
IL 148291 A	05-10-2006			
LU 92249 I2	10-09-2013			
NO 20021308 A	24-04-2002			
PT 1219609 E	19-06-2007			
RU 2233273 C2	27-07-2004			
TR 200200701 T2	21-06-2002			
TW I258471 B	21-07-2006			
US 2003032647 A1	13-02-2003			
US 2003229095 A1	11-12-2003			
WO 0119802 A1	22-03-2001			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D 277/56	(2006.01)	C 0 7 D	277/56	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D	417/04	
C 0 7 D 263/34	(2006.01)	C 0 7 D	263/34	
C 0 7 D 233/90	(2006.01)	C 0 7 D	233/90	A
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K	31/553	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, H R, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG , NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 キューネルト・スヴェン

ドイツ連邦共和国、5 2 3 5 5 デューレン、パッサストラッセ、6 2

(72)発明者 パーレンベルク・グレーゴル

ドイツ連邦共和国、5 2 1 5 6 モンシャウ - コンツェン、アウフ・アーデリヒ、3 8

(72)発明者 シュレーダー・ヴォルフガング

ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 4 アーヘン、アウフ・デア・ヘルン、9 2

Fターム(参考) 4C033 AD13 AD16 AD17 AD20

4C055 AA01 BA02 BA03 BA06 BA52 BA58 BB07 BB08 CA02 CA03

CA06 CA52 CA58 CB07 CB08 DA01 DA06 DA42 DA47 DB02

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 BA03 BB11 BB14 BC03

4C063 AA01 BB02 BB09 CC12 CC62 CC78 DD03 DD10 DD57 DD62

EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 BC75 BC82 GA02 GA07 GA08 GA09

GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12

ZA15 ZA16 ZA20 ZA22 ZA66 ZA81 ZA94 ZB11 ZC41