

(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2014-520880

(P2014-520880A)

(43) 公表日 平成26年8月25日(2014.8.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 491/048 (2006.01)	C07D 491/048 CSP	4C050
A61P 25/04 (2006.01)	A61P 25/04	4C086
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 25/28	
A61P 25/00 (2006.01)	A61P 25/00	
A61P 19/02 (2006.01)	A61P 19/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 103 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-520776 (P2014-520776)	(71) 出願人	500226786 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド Actelion Pharmaceuticals Ltd スイス連邦共和国 シーエッチー4123 アルシュビル ゲベルビーストラッセ 16 Gewerbestrass 16, CH -4123 Allschwil, Swi tzerland
(86) (22) 出願日	平成24年7月20日 (2012.7.20)	(74) 代理人	100090398 弁理士 大淵 美千栄
(85) 翻訳文提出日	平成26年3月4日 (2014.3.4)	(74) 代理人	100090387 弁理士 布施 行夫
(86) 国際出願番号	PCT/IB2012/053712		
(87) 国際公開番号	W02013/014587		
(87) 国際公開日	平成25年1月31日 (2013.1.31)		
(31) 優先権主張番号	PCT/IB2011/053280		
(32) 優先日	平成23年7月22日 (2011.7.22)		
(33) 優先権主張国	国際事務局 (IB)		

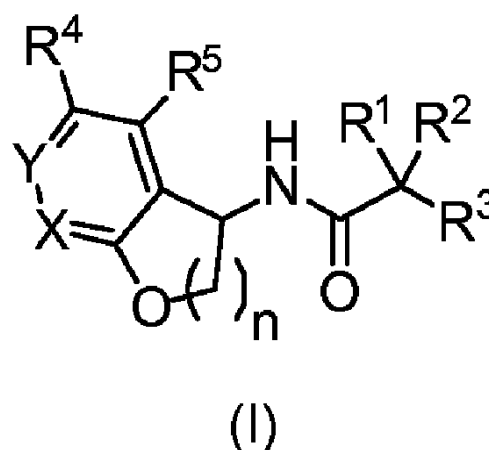
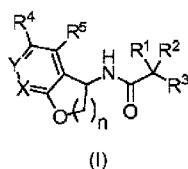
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P2X7受容体アンタゴニストとしての複素環アミド誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式(I)の複素環アミド誘導体(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X、Y及びnは明細書中に定義した通りである。)、それらの製造及び薬学的に活性な化合物としてのそれらの使用に関する。

【化1】



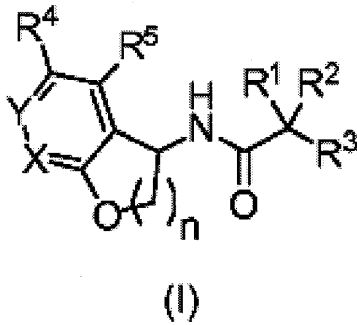
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はそのような化合物の塩：

【化 1】



(I)

10

式中、

n は 1 又は 2 を表し；

X と Y の一方は - N - 又は - N (O) - を表し、かつ他方は - N - 又は - C (R⁶) - を表し；

R¹ は水素又はメチルを表し、かつ R² は水素、(C₁ - C₂) アルキル、(C₁ - C₂) 重水素化アルキル、ヒドロキシ - メチル又はヘテロシクリル - メチルを表すか；若しくは

20

R¹ と R² は、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員の飽和炭素環を形成し；かつ

R³ は、アリール、アリールオキシ、アリール - (C₁ - C₂) アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシ基であって、芳香族部分において、独立に 1、2、3 又は 4 個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₂) アルキル、(C₁ - C₃) フルオロアルキル、(C₁ - C₃) フルオロアルコキシ、(C₁ - C₂) アルキルカルボニル、シアノ、- CONH₂、ハロゲン及びフェノキシから成る群より独立に選択される基を表し；

30

又は

R¹ は水素を表し、かつ R² と R³ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、インダニル又はテトラヒドロナフチル基であって、芳香族部分において、独立に 1、2 又は 3 個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) フルオロアルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択される基を形成し；そして

R⁴、R⁵ 及び R⁶ は、互いに独立に、水素、(C₁ - C₃) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、(C₁ - C₃) フルオロアルキル又はハロゲンを表す。

【請求項 2】

n が 1 又は 2 を表し；

40

X と Y の一方が - N - 又は - N (O) - を表し、かつ他方が - N - 又は - C (R⁶) - を表し；

R¹ が水素を表し、かつ R² が水素、(C₁ - C₂) アルキル、(C₁ - C₂) 重水素化アルキル又はヒドロキシ - メチルを表すか；若しくは

R¹ と R² が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員の飽和炭素環を形成し；かつ

R³ が、アリール基であって、2 又は 3 個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ - (C₁ - C₂) アルキル、(C₁ - C₃) フルオロアルキル、(C₁ - C₃) フルオロアルコキシ、(C₁ - C₂) アルキルカルボニル、シアノ、- CONH₂ 及びハロゲンから成る群より独立に選

50

扱われる基を表すか；又は芳香族部分において1又は2個のハロゲンにより置換されたアリール - (C₁ - C₂)アルキル基を表し；

又は

R¹が水素を表し、かつR²とR³が、それらが結合する炭素原子と一緒に、芳香族部分において1又は2個のハロゲンにより置換されたインダニル基を形成し；そして

R⁴、R⁵及びR⁶が、互いに独立に、水素、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、メトキシ、トリフルオロメチル又はハロゲンを表す；

請求項1に記載の式(I)の化合物又はそのような化合物の塩。

【請求項3】

nが1を表す；請求項1又は2のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又はそのような化合物の塩。

10

【請求項4】

nが2を表す；請求項1又は2のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又はそのような化合物の塩。

【請求項5】

Xが-N-を表し、かつYが-C(R⁶)-又は-N-を表す；請求項1～4のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又はそのような化合物の塩。

【請求項6】

R¹が水素又はメチルを表し、かつR²が水素、(C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₂)重水素化アルキル、ヒドロキシ-メチル又はヘテロシクリル-メチルを表すか；又はR¹とR²が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3～5員の飽和炭素環を形成し；そして

20

R³が、アリール、アリール - (C₁ - C₂)アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシ基であって、芳香族部分において、独立に2、3又は4個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロ - アルコキシ、(C₁ - C₂)アルキルカルボニル、シアノ、-CONH₂及びハロゲンから成る群より独立に選択される基を表す；

請求項1又は3～5のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又はそのような化合物の塩。

30

【請求項7】

R¹が水素を表し、かつR²とR³が、それらが結合する炭素原子と一緒に、インダニル又はテトラヒドロナフチル基であって、芳香族部分において、独立に1、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択される基を形成する；

請求項1又は3～5のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又はそのような化合物の塩。

【請求項8】

R¹とR²が水素を表す；

請求項1～6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又はそのような化合物の塩。

40

【請求項9】

R¹とR²が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3～5員の飽和炭素環を形成する；請求項1～6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又はそのような化合物の塩。

【請求項10】

R³が、フェニル基であって、2、3又は4個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ、(C₁ - C₂)アルキルカルボニル、シアノ、-CONH₂及びハロゲンから成る群より独立に選択される基を表すか；フェニル-メチル若しくはフェニル-エチル基であって、芳香族部分において、独立に1又は2個のハロゲンにより置換さ

50

れた基を表すか；ヘテロアリール基であって、1又は2個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択される基を表すか；又はヘテロアリーロキシ基であって、1又は2個の(C₁ - C₃)アルキルにより置換された基を表す；

請求項1、3～5又は8～9のいずれか1項に記載の式(I)の化合物又はそのような化合物の塩。

【請求項11】

以下からなる群より選択される請求項1に記載の式(I)の化合物：

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

10

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (S) - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (R) - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

2 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

2 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (S) - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

20

2 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (R) - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

2 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - アセタミド；

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - アセタミド；

2 - (2 - シアノ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 2 - o - トリル - アセタミド；

30

N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - アセタミド；

2 - (4 - シアノ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 2 - p - トリル - アセタミド；

2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド；

40

2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド；

N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - アセタミド；

N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - アセタミド；

2 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

50

- N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロ - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - シクロプロパンカルボン酸 (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アミド ;
- 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸 (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アミド ;
- 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - イソブチルアミド ; 10
- 3 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (S) - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (R) - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (S) - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (R) - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ; 20
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - エチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - フェノキシ - フェニル) - アセタミド ; 30
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - シアノ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - シクロプロピル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ; 40
- 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (5 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 - クロロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - シアノ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ; 50

- N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;
- N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - (4 - フェノキシ - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - シクロプロパンカルボン酸 (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アミド ;
- 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸 (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アミド ;
- 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - アセタミド ;
- N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) - アセタミド ;
- N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - (5 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - プロピオンアミド ;
- 3 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - プロピオンアミド ;
- 2 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;
- N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 3 - ジクロロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (S) - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (R) - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ; 及び
 2 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 又はそのような化合物の塩。

【請求項 1 2】

以下からなる群より選択される請求項 1 に記載の式 (I) の化合物 :

2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (3 , 6 - ジクロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル - 3 - ヒドロキシ - プロピオンアミド ;
 2 - クロロ - 3 - [(2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - ベンズアミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピオンアミド ;
 N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ブチルアミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル - ブチルアミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - トリ重水素化メチル - N - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド ;
 (S) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - ((S) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
 (S) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
 (R) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - ((S) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
 (R) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ

10

20

30

40

50

- [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
 2 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (3 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル) - N - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル) - N - ((S) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (7 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ; 10
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - ((S) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 N - (7 - シクロプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ; 20
 N - (7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - 4 - フルオロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (5 , 6 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (5 , 6 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 - イル) - アセタミド ; 30
 2 - (3 - アセチル - 2 - クロロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 3 - シアノ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (3 - シアノ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 - ジフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 N - (5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ; 40
 N - (5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 (S) - 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - ((S) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
 (S) - 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - トリ重水素化メチル - N - ((S) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ; 50

メチル - フェノキシ) - アセタミド ;

N - (6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;

N - (6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - アセタミド ;

5 - クロロ - N - (2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボキサミド ;

2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (6 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

5 - クロロ - N - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボキサミド ;

5 - クロロ - N - ((S) - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボキサミド ;

2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (4 - トリフルオロメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ; 及び

2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (4 - トリフルオロメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

又はそのような化合物の塩。

【請求項 1 3】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

活性成分としての請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 種の治療上不活性な賦型剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

痛み ; 神経変性及び神経炎症性疾患 ; 骨関節疾患 ; 閉塞性気道疾患 ; 心血管疾患 ; 眼疾患 ; 皮膚疾患 ; 腹腔及び消化管疾患 ; 泌尿生殖器疾患 ; 癌 ; 他の自己免疫性及びアレルギー性障害 ; 並びに炎症性又は免疫性成分を伴う他の障害から選択される疾患の予防又は治療のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 1 6】

痛み ; 神経変性及び神経炎症性疾患 ; 骨関節疾患 ; 閉塞性気道疾患 ; 心血管疾患 ; 眼疾患 ; 皮膚疾患 ; 腹腔及び消化管疾患 ; 泌尿生殖器疾患 ; 癌 ; 他の自己免疫性及びアレルギー性障害 ; 並びに炎症性又は免疫性成分を伴う他の障害から選択される疾患の予防又は治療における使用のための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I) の複素環アミド誘導体及び医薬としてのそれら使用に関する。本発明はまた、本化合物の製造方法、式 (I) の化合物を 1 又は 2 種以上含有する医薬組成物及び特に P 2 X₇ 受容体アンタゴニストとしてのそれらの使用を含む関連した側面に関する。

【背景技術】

【0002】

P 2 X₇ 受容体 (P 2 R X₇) は P 2 X イオンチャンネル型受容体 (i o n o t r o p i c 受容体) ファミリーに属し、細胞外ヌクレオチド、特にアデノシン三リン酸 (A T P) により活性化される。P 2 R X₇ は、その活性化に高濃度 (m M 域) の A T P を必要とする点及び持続的又は繰り返しの刺激により l a r g e p o r e を形成する能力を有する点で、他の P 2 X ファミリーのメンバーと区別される (N o r t h 、 R . A . 、 P h y

10

20

30

40

50

siol. Rev. 2002、82(4)、1013-67; Surprenant、A.、Rassendren、F.ら、Science 1996、272(5262)、735-8; Virginio、C.、MacKenzie、A.ら、J. Physiol.、1999、519、335-46)。P2RX7は多くのタイプの細胞、特に炎症及び免疫プロセスに関与することが知られている細胞上に存在する。このことは末梢及びCNSの双方において反映されており、単核球及び小膠細胞(microglia)をLipopolysaccharide S(LPS)でプライミングし、次いでATPで刺激すると、P2RX7介在メカニズムを介して、IL1及び、IL18を含む他のファミリーメンバーの局所的放出及びプロセッシングが起こることが示されている。この経路におけるその役割のさらなる証拠として、実際、P2X7受容体欠損マウスは、LPSによるプライミング及びATP刺激後にIL1を放出することができない(Solle、M.、Labasi、J.ら、J. Biol. Chem.、2001、276(1)、125-32)。加えて、単核球、マクロファージ及びリンパ球からのL-セレクチン(L-selectin)の遊離、肥満細胞における脱顆粒及びリンパ球における細胞死(apoptosis)はすべてP2RX7刺激と関連付けられる。P2RX7はまた上皮細胞及び内皮細胞上にも発現している(Ferrari、D.、Chiozzi、P.ら、Neuropharmacology 1997、36(9)、1295-301; Wiley、J.S.、Chen、J.R.ら、Ciba Found Symp. 1996、198、149-60及び160-5; North、R.A.、Physiol. Rev. 2002、82(4)、1013-67)。末梢における役割に加えて、P2RX7は、シナプス後及び/又はシナプス前中枢及び末梢ニューロン及びグリア上での活性化を介して、CNSにおける神経伝達において重要な機能を有しているかもしれない(Deuchars、S.A.、Atkinson、L.ら、J. Neurosci. 2001、21(18)、7143-52; Sperlagh、B.、Kofalvi、A.ら、J. Neurochem. 2002、81(6)、1196-211)。in situ ハイブリダイゼーションを用いて明らかになった最近のデータは、P2X7受容体のmRNAがラットの脳全体に広く分布していることを示した。特に、P2X7mRNAの高発現部位の中で、梨状皮質、海馬、橋核(pontine nuclei)及び脊髄の前核が顕著であった(Yu、Y.、Ugawa、S.ら、Brain. Res. 2008、1194、45-55)。従って、種々の疾患状態の治療にP2X7イオンチャンネルブロッカーを使用する治療上の合理性がある。これらの疾患には、卒中又は損傷などの中枢神経系に関連付けられる疾患、髄膜炎、睡眠障害、気分及び不安障害に加えて、アルツハイマー病、ハンチントン病、癲癇、筋萎縮性側索硬化症、急性脊髄損傷等の神経変性及び神経炎症に伴う疾患並びに慢性及び神経因性及び炎症性疼痛が含まれるが、これらに限定されるものではない。さらに、関節リウマチ、骨関節炎、乾癬、アレルギー性皮膚炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、気道過敏症、敗血症性ショック、気管支炎、糸球体腎炎、過敏性腸症候群、皮膚損傷、肺気腫、肢帯型筋ジストロフィー2B型、線維症、滑膜炎、座瘡、膿疱症の症候群、アテローム性動脈硬化、火傷、脊髄損傷、骨化症 骨炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、悪性細胞の増殖と転移、骨髄性白血病、糖尿病、外傷、髄膜炎、骨粗鬆症、火傷、虚血性心疾患並びに静脈瘤及び外傷等の末梢炎症性疾患及び自己免疫疾患はすべてP2X7チャンネルの関与が示されている例であるが、これらに限定されるものではない。加えて、最近の報告は、P2RX7と慢性、炎症性及び神経因性疼痛の関係を示唆している(Chessell、I.P.、Hatcher、J.P.ら、Pain、2005、114(3)、386-96)。概して、これらの知見は、神経シナプス伝達過程におけるP2X7受容体の役割、従って神経因性疼痛の新規な治療用ツールとしてのP2X7アンタゴニストの潜在的役割を示している。

【0003】

上記の知見を考慮すると、神経因性疼痛、慢性炎症性疼痛、炎症及び神経変性症状の治療に効果的に使用することができるP2X7アンタゴニストに対する実質的な需要が存在する。

【 0 0 0 4 】

P 2 X₇ 受容体アンタゴニストでもある異なる 3 - アミノジヒドロフロピリジン誘導体誘導体が WO 2 0 0 5 / 1 1 1 0 0 3 に開示されている。

【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 0 5 】

以下に、本発明の種々の態様を記載する。

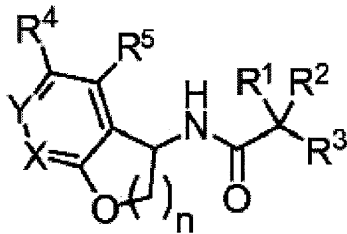
【 0 0 0 6 】

1) 本発明は、式 (I) の複素環アミド誘導体及びそのような化合物の塩 (特に、薬学的に許容される塩) に関する。

【 0 0 0 7 】

10

【 化 1 】



(I)

20

式中、

n は 1 又は 2 を表し；

X と Y の一方は - N - 又は - N (O) - を表し、かつ他方は - N - 又は - C (R⁶) - を表し；

R¹ は水素又はメチルを表し、かつ R² は水素、(C₁ - C₂) アルキル、(C₁ - C₂) 重水素化アルキル、ヒドロキシ - メチル又はヘテロシクリル - メチルを表すか；若しくは、

R¹ と R² は、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員の飽和炭素環を形成し；かつ

R³ はアリール、アリーロキシ、アリール - (C₁ - C₂) アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリーロキシ基であって、芳香族部分において、独立に 1、2、3 又は 4 個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₂) アルキル、(C₁ - C₃) フルオロアルキル、(C₁ - C₃) フルオロアルコキシ、(C₁ - C₂) アルキルカルボニル、シアノ、- CONH₂、ハロゲン及びフェノキシから成る群より独立に選択される基を表し；

30

又は、

R¹ は水素を表し、かつ R² と R³ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、インダニル又はテトラヒドロナフチル基 (特に、インダニル) であって、芳香族部分において、独立に 1、2 又は 3 個の置換基により置換され (特に、2 個の置換基により置換され)、当該置換基が、(C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) フルオロアルキル及びハロゲン (特に、ハロゲン) から成る群より独立に選択される基を形成し；そして

40

R⁴、R⁵ 及び R⁶ は、互いに独立に、水素、(C₁ - C₃) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、(C₁ - C₃) フルオロアルキル又はハロゲンを表す。

【 0 0 0 8 】

態様 1) に従う式 (I) の化合物は、1 又は 2 以上の不斉炭素原子などの、1 又は 2 以上のキラル又は不斉中心を含んでもよい。二重結合の置換基は、特に明記しない限り、Z - 又は E - 配置で存在してもよい。従って、式 (I) の化合物は、立体異性体の混合物として、又は好ましくは純粋な立体異性体として存在してもよい。立体異性体の混合物

50

は当業者に知られた方法で分離してもよい。

【0009】

以下の段落では、本発明の化合物の種々の化学的部分の定義をしている。特段の定義によってより広い又はより狭い定義が与えられない限り、当該定義は、本明細書及び請求項を通じて、一律に適用される。

【0010】

「アルキル」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、1から3個の炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。「(C_x - C_y)アルキル」(x及びyは、それぞれ整数である。)という用語は、x~y個の炭素原子を含む、本明細書で定義したアルキル基を意味する。例えば、(C₁ - C₃)アルキル基は、1~3個の炭素原子を含む。アルキル基の代表的な例は、メチル、エチル、n-プロピル及びイソ-プロピルを含む。

10

【0011】

「R²」が「(C₁ - C₂)アルキル」を表す場合には、この用語は、本明細書で定義した(C₁ - C₂)アルキル基を意味する。当該基の例は、メチル及びエチルである。好ましくは、メチルである。

【0012】

「R⁴」が「(C₁ - C₃)アルキル」を表す場合には、この用語は、本明細書で定義した(C₁ - C₃)アルキル基を意味する。当該基の例は、メチル、エチル、n-プロピル及びイソ-プロピルである。好ましくは、メチルである。

20

【0013】

「R⁵」が「(C₁ - C₃)アルキル」を表す場合には、この用語は、本明細書で定義した(C₁ - C₃)アルキル基を意味する。当該基の例は、メチル、エチル、n-プロピル及びイソ-プロピルである。好ましくは、メチルである。

【0014】

「R⁶」が「(C₁ - C₃)アルキル」を表す場合には、この用語は、本明細書で定義した(C₁ - C₃)アルキル基を意味する。当該基の例は、メチル、エチル、n-プロピル及びイソ-プロピルである。好ましくは、メチルである。

【0015】

(C₁ - C₃)アルキル基が、アリール、アリールオキシ、アリール-(C₁ - C₂)アルキル(特に、アリール-メチル)、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシ基に対する置換基である場合には、「(C₁ - C₃)アルキル」という用語は、本明細書で定義した(C₁ - C₃)アルキル基を意味する。当該基の例は、メチル、エチル、n-プロピル及びイソ-プロピルである。好ましくは、メチル及びエチルであり、そして最も好ましくはメチルである。

30

【0016】

(C₁ - C₃)アルキル基が、R²、R³及びそれらが結合する炭素原子からなるインダニル又はテトラヒドロナフチル基に対する置換基である場合には、「(C₁ - C₃)アルキル」という用語は、本明細書で定義した(C₁ - C₃)アルキル基を意味する。当該基の例は、メチル、エチル、n-プロピル及びイソ-プロピルである。好ましくは、メチル及びエチルであり、そして最も好ましくはメチルである。

40

【0017】

「(C₁ - C₂)重水素化アルキル」という用語は、1または2個の炭素原子を含む本明細書で定義したアルキル基であって、1から5個の水素原子が重水素に置換されたものを意味する。当該基の例は、モノ重水素化メチル、ジ重水素化メチル、トリ重水素化メチル、モノ重水素化エチル、ジ重水素化エチル、トリ重水素化エチル、テトラ重水素化エチル及びペンタ重水素化エチルである。好ましくは、トリ重水素化メチルである。

【0018】

「アルコキシ」という用語は、単独で使用する場合も、組み合わせて使用する場合も、アルキル基が本明細書で定義した通りである、アルキル-O-基を意味する。「(C_x -

50

C_y) アルコキシ」(x及びyは、それぞれ整数である。)という用語は、x~y個の炭素原子を含む、本明細書で定義したアルコキシ基を意味する。例えば、(C₁-C₃)アルコキシ基は1~3個の炭素原子を含む。アルコキシ基の代表的な例はメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びイソ-プロポキシを含む。

【0019】

「R⁴」が「(C₁-C₃)アルコキシ」を表す場合には、この用語は、本明細書で定義した(C₁-C₃)アルコキシ基を意味する。当該基の例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びイソ-プロポキシである。好ましくは、メトキシである。

【0020】

「R⁵」が「(C₁-C₃)アルコキシ」を表す場合には、この用語は、本明細書で定義した(C₁-C₃)アルコキシ基を意味する。当該基の例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びイソ-プロポキシである。好ましくは、メトキシである。

10

【0021】

「R⁶」が「(C₁-C₃)アルコキシ」を表す場合には、この用語は、本明細書で定義した(C₁-C₃)アルコキシ基を意味する。当該基の例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びイソ-プロポキシである。好ましくは、メトキシである。

【0022】

(C₁-C₃)アルコキシ基が、アリール、アリールオキシ、アリール-(C₁-C₂)アルキル(特に、アリール-メチル)、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシ基に対する置換基である場合には、「(C₁-C₃)アルコキシ」という用語は、本明細書で定義した(C₁-C₃)アルコキシ基を意味する。当該基の例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びイソ-プロポキシである。好ましくは、メトキシである。

20

【0023】

「(C₃-C₆)シクロアルキル」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、3~6個の炭素原子を持つシクロアルキル基を意味する。(C₃-C₆)シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。

【0024】

「R⁴」が「(C₃-C₆)シクロアルキル」を表す場合には、この用語は、本明細書で定義した(C₃-C₆)シクロアルキル基を意味する。当該基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。好ましくは、シクロプロピルである。

30

【0025】

「R⁵」が「(C₃-C₆)シクロアルキル」を表す場合には、この用語は、本明細書で定義した(C₃-C₆)シクロアルキル基を意味する。当該基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。好ましくは、シクロプロピルである。

【0026】

「R⁶」が「(C₃-C₆)シクロアルキル」を表す場合には、この用語は、本明細書で定義した(C₃-C₆)シクロアルキル基を意味する。当該基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。好ましくは、シクロプロピルである。

40

【0027】

(C₃-C₆)シクロアルキル基が、アリール、アリールオキシ、アリール-(C₁-C₂)アルキル(特に、アリール-メチル)、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシ基に対する置換基である場合には、「(C₃-C₆)シクロアルキル」という用語は、本明細書で定義した(C₃-C₆)シクロアルキル基を意味する。当該基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。好ましくは、シクロプロピルである。

【0028】

50

「3 から 6 員の飽和炭素環」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル環を意味する。

【0029】

「ヒドロキシ - (C₁ - C₂) アルキル」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、1 又は 2 個の炭素原子を含み、1 個の水素原子がヒドロキシで置換された、本明細書で定義したアルキル基を意味する。当該基の例は、ヒドロキシ - メチル、1 - ヒドロキシ - エチル及び 2 - ヒドロキシ - エチルである。好ましくは、ヒドロキシ - メチルである。

【0030】

「(C₁ - C₂) アルキルカルボニル」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、本明細書で定義した通りであるアルキル基が、分子のその他の部分にカルボニル炭素原子を介して結合したアルキル - C(O) - 基を意味する。

「(C_x - C_y) アルキルカルボニル」(x 及び y は、それぞれ整数である。) という用語は、アルキルラジカル中に x ~ y 個の炭素原子を含む、前記部分で定義したアルキルカルボニル基を意味する。例えば、(C₁ - C₂) アルキルカルボニル基は、そのアルキルラジカル中に 1 又は 2 個の炭素原子を含む。アルキルカルボニル基の代表的な例としては、メチルカルボニル及びエチルカルボニルが挙げられる。好ましくはメチルカルボニルである。

【0031】

「(C_x - C_y) フルオロアルキル」(x 及び y は、それぞれ整数である。) という用語は、1 又は 2 以上の (場合によってはすべての) 水素原子がフルオロで置き換えられた、x ~ y 個の炭素原子を含む、前記部分で定義した通りのアルキル基を意味する。例えば、(C₁ - C₃) フルオロアルキル基は、1 ~ 3 個の炭素原子を含み、1 ~ 7 個の水素原子がフルオロで置き換えられている。

【0032】

「R⁴」が「(C₁ - C₃) フルオロアルキル」を表す場合には、この用語は、本明細書で定義した (C₁ - C₃) フルオロアルキル基を意味する。当該基の例は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2 - ジフルオロ - エチル及び 2, 2, 2 - トリフルオロエチルである。好ましくは、トリフルオロメチルである。

【0033】

「R⁵」が「(C₁ - C₃) フルオロアルキル」を表す場合には、この用語は、本明細書で定義した (C₁ - C₃) フルオロアルキル基を意味する。当該基の例は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2 - ジフルオロ - エチル及び 2, 2, 2 - トリフルオロエチルである。好ましくは、トリフルオロメチルである。

【0034】

「R⁶」が「(C₁ - C₃) フルオロアルキル」を表す場合には、この用語は、本明細書で定義した (C₁ - C₃) フルオロアルキル基を意味する。当該基の例は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2 - ジフルオロ - エチル及び 2, 2, 2 - トリフルオロエチルである。好ましくは、トリフルオロメチルである。

【0035】

「(C₁ - C₃) フルオロアルキル」が、アリール、アリーロキシ、アリール - (C₁ - C₂) アルキル (特に、アリール - メチル)、ヘテロアリール又はヘテロアリーロキシ基に対する置換基である場合には、「(C₁ - C₃) フルオロアルキル」という用語は、本明細書で定義した (C₁ - C₃) フルオロアルキル基を意味する。当該基の例は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2 - ジフルオロエチル及び 2, 2, 2 - トリフルオロエチルである。好ましくは、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルであり、そして最も好ましくはトリフルオロメチルである。

【0036】

「(C₁ - C₃) フルオロアルキル」が、R²、R³ 及びそれらが結合する炭素原子からなるインダニル又はテトラヒドロナフチル基に対する置換基である場合には、「(C₁

10

20

30

40

50

- C₃)フルオロアルキル」という用語は、本明細書で定義した(C₁ - C₃)フルオロアルキル基を意味する。当該基の例は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2 - ジフルオロエチル及び2, 2, 2 - トリフルオロエチルである。好ましくは、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルであり、そして最も好ましくはトリフルオロメチルである。

【0037】

「(C_x - C_y)フルオロアルコキシ」(x及びyは、それぞれ整数である。)という用語は、1又は2以上の(場合によってはすべての)水素原子がフルオロで置き換えられた、x ~ y個の炭素原子を含む、前記部分で定義した通りのアルコキシ基を意味する。例えば、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ基は、1 ~ 3個の炭素原子を含み、1 ~ 7個の水素原子がフルオロで置き換えられている。

10

【0038】

「(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ」が、アリール、アリーロキシ、アリール - (C₁ - C₂)アルキル(特に、アリール - メチル)、ヘテロアリール又はヘテロアリーロキシ基に対する置換基である場合には、「(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ」という用語は、本明細書で定義した(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ基を意味する。当該基の例は、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ及び2, 2, 2 - トリフルオロエトキシである。好ましくは、トリフルオロメトキシである。

【0039】

「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを意味し、好ましくは、フルオロ又はクロロを、最も好ましくは、クロロを意味する。

20

【0040】

「R⁴」が「ハロゲン」を表す場合には、この用語は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを意味し、好ましくは、フルオロ又はクロロを、最も好ましくは、クロロを意味する。

【0041】

「R⁵」が「ハロゲン」を表す場合には、この用語は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを意味し、好ましくは、フルオロ又はクロロを、最も好ましくは、クロロを意味する。

【0042】

「R⁶」が「ハロゲン」を表す場合には、この用語は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを意味し、好ましくは、フルオロ又はクロロを、最も好ましくは、クロロを意味する。

30

【0043】

「ハロゲン」が、アリール、アリーロキシ、アリール - (C₁ - C₂)アルキル(特に、アリール - メチル)、ヘテロアリール又はヘテロアリーロキシ基に対する置換基である場合には、「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを意味し、好ましくは、フルオロ又はクロロを、最も好ましくは、クロロを意味する。

【0044】

「ハロゲン」が、R²、R³及びそれらが結合する炭素原子からなるインダニル又はテトラヒドロナフチル基に対する置換基である場合には、「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを意味し、好ましくは、フルオロ又はクロロを、最も好ましくは、クロロを意味する。

40

【0045】

「アリール」という用語は、単独で使用する場合も、組み合わせて使用する場合も、フェニル又はナフチル基を意味する。好ましくはフェニル基である。アリール基は、1、2、3又は4個の置換基により置換され(好ましくは、2又は3個の置換基により置換され)、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ、(C₁ - C₂)アルキルカルボニル、シアノ

50

、 - CONH₂、ハロゲン及びフェノキシから（特に、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ、シアノ、ハロゲン及びフェノキシから）なる群より独立に選択される；好ましくは、置換基は、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、シアノ及びハロゲンから（最も好ましくは、メチル、エチル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、シアノ、クロロ及びフルオロから）なる群より独立に選択される。例は、2, 4 - ジフルオロ - フェニル、2, 4, 6 - トリフルオロ - フェニル、2 - クロロ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニル、2, 3 - ジクロロ - フェニル、2, 4 - ジクロロ - フェニル、3, 4 - ジクロロ - フェニル、2, 3 - ジクロロ - 6 - フルオロ - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロ - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - エチル - フェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - シクロプロピル - フェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル、5 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル、2, 3 - ジクロロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニル、2, 6 - ジクロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - シアノ - フェニル、2 - メチル - フェニル、4 - メチル - フェニル、2 - メトキシ - フェニル、2, 4 - ジメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - シアノ - フェニル、4 - シアノ - フェニル及び4 - フェノキシ - フェニルである。さらなる例は、2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロ - フェニル、3, 6 - ジクロロ - 2 - フルオロ - フェニル、2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 3 - ジフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル、3 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシメチル - フェニル、2 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 3 - シアノ - フェニル、2 - クロロ - 3 - シアノ - 4 - フルオロ - フェニル、3 - シアノ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 3 - カルバモイル - フェニル及び2 - クロロ - 3 - アセチル - フェニルである。好ましい例は、2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル、2, 3 - ジクロロ - フェニル、2, 4 - ジクロロ - フェニル、3, 4 - ジクロロ - フェニル、2, 3 - ジクロロ - 6 - フルオロ - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロ - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - エチル - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - シクロプロピル - フェニル、4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル及び2, 4 - ジクロロ - 6 - シアノ - フェニルである。他の態様として、最も好ましい例は、2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル、2, 3 - ジクロロ - フェニル、2, 4 - ジクロロ - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロ - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - エチル - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - シクロプロピル - フェニル、2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル、2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 3 - ジフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル、3 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、2, 4 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシメチル - フェニル、2 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル、2 - ク

10

20

30

40

50

ロロ - 3 - シアノ - 4 - フルオロ - フェニル及び 3 - シアノ - 2 - トリフルオロメチル - フェニルである。

【 0 0 4 6 】

「アリアルオキシ」という用語は、単独で使用する場合も、組み合わせて使用する場合も、アリアル基が本明細書で定義した通りであるアリアル - O - 基を意味する。好ましくはフェノキシ基である。アリアルオキシ基は、1、2、3又は4個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ、(C₁ - C₂)アルキルカルボニル、シアノ、-CONH₂、ハロゲン及びフェノキシから(特に、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ、シアノ、ハロゲン及びフェノキシから)成る群より独立に選択される；好ましくは、アリアルオキシ基は、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択される。例は、2, 4 - ジクロロ - フェノキシ、3, 4 - ジクロロ - フェノキシ及び 2, 4 - ジメチル - フェノキシである。

10

【 0 0 4 7 】

「アリアル - (C₁ - C₂)アルキル」という用語は、水素原子の1つが本明細書で定義した通りであるアリアルで置換されたメチル又はエチル基を意味する。好ましくはベンジル基である。アリアル - (C₁ - C₂)アルキル基のアリアル部分は、1、2、3又は4個の置換基により置換され(好ましくは1、2又は3個の置換基により置換され、そして最も好ましくは2個の置換基により置換され)、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロ - アルコキシ、(C₁ - C₂)アルキルカルボニル、シアノ、-CONH₂、ハロゲン及びフェノキシ(もっとも好ましくはハロゲン)から成る群より独立に選択される。例は、2 - (4 - フルオロフェニル) - エチル及び 2, 4 - ジクロロ - ベンジルである。

20

【 0 0 4 8 】

「アリアル - メチル」という用語は、水素原子の1つが本明細書で定義した通りであるアリアルで置換されたメチル基を意味する。好ましくはベンジル基である。アリアル - メチル基のアリアル部分は、1、2、3又は4個の置換基により置換され(好ましくは2又は3個の置換基により置換され、そして最も好ましくは2個の置換基により置換され)、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ、シアノ、ハロゲン及びフェノキシから成る群より独立に選択される；好ましくは、置換基は、(C₁ - C₃)アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル及びハロゲンからなる群より(最も好ましくはハロゲンより)独立に選択される。例は 2, 4 - ジクロロ - ベンジルである。

30

【 0 0 4 9 】

「ヘテロアリアル」という用語は、単独で使用する場合も、組み合わせて使用する場合も、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む、5 ~ 10員の単環又は二環式芳香環を意味する。好ましくは、酸素、窒素及び硫黄から(好ましくは酸素及び窒素から)独立に選択される1、2又は3個のヘテロ原子(好ましくは1又は2個のヘテロ原子)を含む5又は6員の単環式芳香環である。そのようなヘテロアリアル基の例は、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリル

40

50

、ベンゾ[2, 1, 3]チアジアゾリル、ベンゾ[1, 2, 3]チアジアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル及びフタラジニルである。好ましい例は、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル及びピラジニルである。最も好ましくは、イソキサゾリル、ピラゾリル及びピリジルである。ヘテロアリアル基は、独立に、1、2、3又は4個の置換基により置換され(好ましくは1又は2個の置換基により置換され、そして最も好ましくは1個の置換基により置換され)、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ、(C₁ - C₂)アルキルカルボニル、シアノ、-CONH₂、ハロゲン及びフェノキシ(特に、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ、シアノ、ハロゲン及びフェノキシから)から成る群より独立に選択される; 好ましくは、置換基は、(C₁ - C₃)アルキル及びハロゲン(最も好ましくは、メチル及びクロロ)からなる群より独立に選択される。そのような置換されたヘテロアリアル基の例は、3-メチル-イソキサゾリル(特に、3-メチル-イソキサゾール-5-イル)、5-メチル-ピラゾリル(特に、5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)及び2-クロロ-ピリジル(特に、2-クロロ-ピリジン-3-イル)である。好ましい例は、3-メチル-イソキサゾリル(特に、3-メチル-イソキサゾール-5-イル)及び2-クロロ-ピリジル(特に、2-クロロ-ピリジン-3-イル)である。

10

20

【0050】

「ヘテロアリアルオキシ」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、ヘテロアリアル基が本明細書で定義した通りのヘテロアリアル-O-基を意味する。「ヘテロアリアルオキシ」中の「ヘテロアリアル」という用語は、好ましくは酸素、窒素及び硫黄から(好ましくは酸素及び窒素から)独立に選択される1、2又は3個のヘテロ原子(好ましくは1又は2個のヘテロ原子)を含む5又は6員の単環式芳香環を意味する。そのような置換されたヘテロアリアルオキシ基の例は、フラニルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソキサゾリルオキシ、オキサジアゾリルオキシ、チエニルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、ピロリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピリミジルオキシ、ピリダジニルオキシ、ピラジニルオキシ、インドリルオキシ、イソインドリルオキシ、ベンゾフラニルオキシ、イソベンゾフラニルオキシ、ベンゾチオフェニルオキシ、インダゾリルオキシ、ベンズイミダゾリルオキシ、ベンズオキサゾリルオキシ、ベンズイソキサゾリルオキシ、ベンズチアゾリルオキシ、ベンズイソチアゾリルオキシ、ベンズトリアゾリルオキシ、ベンゾ[2, 1, 3]オキサジアゾリルオキシ、ベンゾ[2, 1, 3]チアジアゾリルオキシ、ベンゾ[1, 2, 3]チアジアゾリルオキシ、キノリニルオキシ、イソキノリニルオキシ、シノリニルオキシ、キナゾリニルオキシ、キノキサリニルオキシ及びフタラジニルオキシである。好ましい例は、フラニルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソキサゾリルオキシ、オキサジアゾリルオキシ、チエニルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、ピロリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピリミジルオキシ、ピリダジニルオキシ及びピラジニルオキシである。最も好ましくはピリジルオキシである。ヘテロアリアルオキシ基は、独立に、1、2、3又は4個の置換基により置換され(好ましくは、1又は2個の置換基により置換され、そして最も好ましくは2個の置換基により置換され)、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ、(C₁ - C₂)アルキルカルボニル、シアノ、-CONH₂、ハロゲン及びフェノキシ(特に、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、(C₁ - C₃)フルオロ

30

40

50

アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ、シアノ、ハロゲン及びフェノキシ)から成る群より独立に選択される;好ましくは、置換基は、(C₁ - C₃)アルキル及びハロゲン(最も好ましくはメチル)からなる群より独立に選択される。そのような置換されたヘテロアリアル基の例は、2,6-ジメチル-ピリジルオキシ(特に、2,6-ジメチル-ピリジン-3-イルオキシ)である。

【0051】

「ヘテロシクリル-メチル」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、水素原子の1つがヘテロシクリルに置換されたメチル基を意味し;「ヘテロシクリル」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、窒素(好ましい)、酸素及び硫黄から選択される1又は2個のヘテロ原子(好ましくは1個のヘテロ原子)を含む5~7員環(好ましくは5又は6員環)の飽和単環部分を意味するが、ヘテロシクリル基は、2個の硫黄原子を含むことは無い。ヘテロシクリル基の硫黄原子は、酸化された状態、すなわちスルホキシド又はスルフォニルの状態であってもよい。そのようなヘテロシクリル基の例は、ピロリジニル(好ましい)、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル及びジオキサニルである。好ましいヘテロシクリル-メチル基の例は、ピロリジニル-メチル(特に、ピロリジン-1-イル-メチル)及びペペリジニル-メチル(特に、ペペリジン-1-イル-メチル)である;最も好ましくは、ピロリジニル-メチル(特に、ピロリジン-1-イル-メチル)である。

10

【0052】

20

2) 本発明のさらなる態様は、

nが1又は2を表し;

XとYの一方が-N-又は-N(O)- (特に、-N-)を表し、かつ他方が-N-又は-C(R⁶)-を表し;

R¹が水素を表し、かつR²が水素、(C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₂)重水素化アルキル又はヒドロキシ-メチルを表すか;若しくは、

R¹とR²が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3~6員(特に、3~5員)の飽和炭素環を形成し;かつ

R³が、アリアル基であって、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ-(C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ、(C₁ - C₂)アルキルカルボニル、シアノ、-CONH₂及びハロゲンから成る群より独立に選択される基か;若しくは芳香族部分において1又は2個のハロゲンにより置換されたアリアル-(C₁ - C₂)アルキル基を表し;

30

又は、

R¹が水素を表し、かつR²とR³が、それらが結合する炭素原子と一緒に、芳香族部分において1又は2個(特に、2個)のハロゲンにより置換されたインダニル基を形成し;そして

R⁴、R⁵及びR⁶が、互いに独立に、水素、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、メトキシ、トリフルオロメチル又はハロゲンを表す;

40

態様1)に従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0053】

3) 本発明のさらなる態様は、

nが1又は2を表し;

XとYの一方が-N-又は-N(O)- (特に、-N-)を表し、かつ他方が-N-又は-C(R⁶)-を表し;

R¹が水素を表し、かつR²が水素、(C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₂)重水素化アルキル又はヒドロキシ-メチルを表すか;若しくは、

R¹とR²が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3~5員の飽和炭素環を形成し;か

50

つ

R³ が、アリアル基であって、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ - (C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ、シアノ及びハロゲンから成る群より独立に選択される基を表し；

又は、

R¹ が水素を表し、かつR² とR³ が、それらが結合する炭素原子と一緒に、芳香族部分において1又は2個(特に、2個)のハロゲンにより置換されたインダニル基を形成し；
R⁴ が水素、(C₁ - C₃)アルキル又はハロゲンを表し；

R⁵ が水素、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、メトキシ又はトリフルオロメチルを表し；そして

R⁶ が水素、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、メトキシ又はハロゲンを表す；

態様1)に従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する

。

【0054】

4) 本発明のさらなる態様は、

nが1又は2を表し；

XとYの一方が - N - 又は - N(O) - (特に、- N -)を表し、かつ他方が - N - 又は - C(R⁶) - を表し；

R¹ が水素を表し；

R² が水素、メチル又はヒドロキシ - メチル(特に、水素)を表し；

R³ が、アリアル基であって、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択される基を表し；

R⁴ が水素、(C₁ - C₃)アルキル又はハロゲンを表し；

R⁵ が水素、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、メトキシ又はトリフルオロメチル(特に、水素、(C₁ - C₃)アルキル又は(C₃ - C₆)シクロアルキル)を表し；そして

R⁶ が水素、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、メトキシ又はハロゲンを表す；

態様1)に従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する

。

【0055】

5) 本発明のさらなる態様は、

nが1又は2を表し；

Xが - N - 又は - N(O) - を表し；

Yが - C(R⁶) - 又は - N - (特に、- C(R⁶) -)を表し；

R¹ が水素又はメチルを表し、かつR² が水素、(C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₂)重水素化アルキル、ヒドロキシ - メチル又はヘテロシクリル - メチルを表すか；若しくは

R¹ とR² が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3~6員の飽和炭素環を形成し；かつ

R³ が、アリアル、アリアル - (C₁ - C₂)アルキル、ヘテロアリアル又はヘテロアリアルオキシ基であって、芳香族部分において、独立に1、2、3又は4個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、ヒドロキシ - (C₁ - C₂)アルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルキル、(C₁ - C₃)フルオロアルコキシ、(C₁ - C₂)アルキルカルボニル、シアノ、- CONH₂、ハロゲン及びフェノキシから成る群より独立に選択される基を表し；

10

20

30

40

50

又は

R^1 が水素を表し、かつ R^2 と R^3 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、インダニル又はテトラヒドロナフチル基（特に、インダニル）であって、芳香族部分において、独立に 1、2 又は 3 個の置換基により置換され（特に、2 個の置換基により置換され）、当該置換基が、(C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) フルオロアルキル及びハロゲン（特に、ハロゲン）から成る群より独立に選択される基を形成し；そして

R^4 、 R^5 及び R^6 が、互いに独立に、水素、(C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、(C₁ - C₃) フルオロアルキル又はハロゲンを表す；

態様 1) に従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

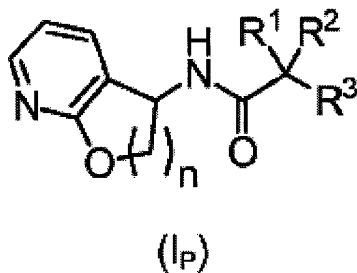
10

【0056】

6) 本発明のさらなる態様は、式 (I_p) の化合物でもある、態様 1) の化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0057】

【化 2】



20

式中、

n は 1 又は 2 を表し；

R^1 及び R^2 は、独立に水素又はメチルを表すか；又は

R^1 と R^2 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員の飽和炭素環を形成し；そして

R^3 は、アリール、アリールオキシ、アリール - メチル、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシ基であって、芳香族部分において、独立に 1、2、3 又は 4 個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、(C₁ - C₃) フルオロアルキル、(C₁ - C₃) フルオロアルコキシ、シアノ、ハロゲン及びフェノキシから成る群より独立に選択される基を表す。

30

【0058】

7) 本発明のさらなる態様は、

n が 1 又は 2 を表し；

X が - N - 又は - N(O) - を表し；

Y が - C(R⁶) - 又は - N - (特に、- C(R⁶) -) を表し；

R^1 が水素を表し、かつ R^2 が水素、(C₁ - C₂) アルキル又はヒドロキシ - メチルを表すか；若しくは

40

R^1 と R^2 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 5 員の飽和炭素環を形成し；かつ

R^3 が、アリール基であって、2 又は 3 個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ - (C₁ - C₂) アルキル、(C₁ - C₃) フルオロアルキル、(C₁ - C₃) フルオロアルコキシ、(C₁ - C₂) アルキルカルボニル、シアノ、- CONH₂ 及びハロゲンから成る群より独立に選択される基か；又は、芳香族部分において 1 又は 2 個のハロゲンにより置換されたアリール - (C₁ - C₂) アルキル基を表し；

又は

R^1 が水素を表し、かつ R^2 と R^3 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、芳香族部分

50

において1又は2個(特に、2個)のハロゲンにより置換されたインダニル基を形成し、
;そして

R^4 、 R^5 及び R^6 が、互いに独立に、水素、($C_1 - C_3$)アルキル、($C_1 - C_3$)
アルコキシ、($C_1 - C_3$)フルオロアルキル又はハロゲンを表す;

態様1)に従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する
。

【0059】

8) 本発明のさらなる態様は、

n が1又は2を表し;

X が-N-を表し;

Y が-C(R^6)-又は-N-を表し;

R^1 が水素を表し、かつ R^2 が水素、($C_1 - C_2$)アルキル又はヒドロキシ-メチルを
表すか;若しくは

R^1 と R^2 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3~5員の飽和炭素環を形成し;か
つ

R^3 が、アリアル基であって、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、メチ
ル、エチル、シクロプロピル、ヒドロキシ-メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメ
チル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フルオロ及びクロロから成る群より独立に選択さ
れる基を表し;

又は

R^1 が水素を表し、かつ R^2 と R^3 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、芳香族部分
において2個のクロロにより置換されたインダニル基を形成し、;

R^4 が水素を表し;

R^5 が水素又はメチルを表し;そして

R^6 が水素、メチル又はクロロを表す;

態様1)に従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する
。

【0060】

9) 本発明のさらなる態様は、

n が1又は2を表し;

X が-C(R^6)-を表し;

Y が-N-又は-N(O)-を表し;

R^1 が水素を表し;

R^2 が水素又はメチルを表し;

R^3 が、アリアル基であって、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、($C_1 - C_3$)
アルキル、シクロプロピル、ヒドロキシ-メチル、($C_1 - C_3$)フルオロア
ルキル及びハロゲン(特に、($C_1 - C_3$)アルキル、($C_1 - C_3$)フルオロアルキル
及びハロゲン)から成る群より独立に選択される基を表し;

R^4 、 R^5 及び R^6 が、互いに独立に、水素、($C_1 - C_3$)アルキル、($C_3 - C_6$)
シクロアルキル、($C_1 - C_3$)アルコキシ又はハロゲンを表す;

態様1)に従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する
。

【0061】

10) 本発明のさらなる態様は、

n が1又は2(特に、1)を表し;

X が-C(R^6)-を表し;

Y が-N-又は-N(O)-を表し;

R^1 が水素を表し;

R^2 が水素を表し;

R^3 が、アリアル基であって、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、(C

10

20

30

40

50

$C_1 - C_3$) アルキル、($C_1 - C_3$) フルオロアルキル及びハロゲン(特に、メチル、トリフルオロメチル及びクロロ)から成る群より独立に選択される基を表し;

R^4 が水素、($C_1 - C_3$) アルキル又はハロゲンを表し;

R^5 が水素、($C_1 - C_3$) アルキル又は($C_3 - C_6$) シクロアルキルを表し;

R^6 が水素、($C_1 - C_3$) アルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_1 - C_3$) アルコキシ又はハロゲンを表す;

態様 1) に従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0062】

11) 本発明のさらなる態様は、

n が 1 又は 2 を表し;

R^1 及び R^2 が、独立に水素又はメチルを表すか; 又は

R^1 と R^2 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 5 員の飽和炭素環を形成し; そして

R^3 が、アリール、アリール-メチル、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシ基であって、芳香族部分において、独立に 1、2、3 又は 4 個の置換基により置換され、当該置換基が、($C_1 - C_3$) アルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_1 - C_3$) アルコキシ、($C_1 - C_3$) フルオロアルキル、($C_1 - C_3$) フルオロアルコキシ、シアノ、ハロゲン及びフェノキシから成る群より独立に選択される基を表す;

態様 1)、5) 又は 6) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0063】

12) 本発明のさらなる態様は、

n が 1 又は 2 を表し;

R^1 と R^2 が水素を表すか; 又は

R^1 と R^2 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 5 員の飽和炭素環を形成し; そして

R^3 が、アリール基であって、1、2、3 又は 4 個の置換基により置換され、当該置換基が、($C_1 - C_3$) アルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル(特に、シクロプロピル)、($C_1 - C_3$) フルオロアルキル(特に、トリフルオロメチル)、シアノ及びハロゲン

から成る群より独立に選択される基を表す;

態様 1)、5) 又は 6) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0064】

13) 本発明のさらなる態様は、

n が 1 又は 2 を表し;

R^1 と R^2 が水素を表し; そして

R^3 が、アリール基(特に、フェニル)であって、2 又は 3 個の置換基により置換され、当該置換基が、($C_1 - C_3$) アルキル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、シアノ

及びハロゲンから成る群より独立に選択される基を表す;

態様 1) ~ 3) 又は 5) ~ 7) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0065】

14) 本発明のさらなる態様は、

n が 1 を表す;

態様 1) ~ 13) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0066】

15) 本発明のさらなる態様は、

n が 2 を表す;

態様 1) ~ 13) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

【0067】

16) 本発明のさらなる態様は、
X が - N - を表し、かつ Y が - C (R⁶) - 又は - N - を表す ;
態様 1) ~ 5) 、 7) 、 8) 、 14) 又は 15) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

【0068】

17) 本発明のさらなる態様は、
X が - N - を表し、かつ Y が - C (R⁶) - を表す ;
態様 1) ~ 5) 、 7) 、 8) 、 14) 又は 15) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

10

【0069】

18) 本発明のさらなる態様は、
X が - N - を表し、かつ Y が - N - を表す ;
態様 1) ~ 5) 、 7) 、 8) 、 14) 又は 15) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

【0070】

19) 本発明のさらなる態様は、
X が - C (R⁶) - 又は - N - を表し、かつ Y が - N - を表す ;
態様 1) ~ 4) 、 14) 又は 15) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

20

【0071】

20) 本発明のさらなる態様は、
X が - C (R⁶) - を表し、かつ Y が - N - を表す ;
態様 1) ~ 4) 、 9) 、 10) 、 14) 又は 15) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

【0072】

21) 本発明のさらなる態様は、
X と Y の一方が - N - 又は - N (O) - を表し、かつ他方が - C (R⁶) - を表す ;
態様 1) ~ 4) 、 14) 又は 15) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

30

【0073】

22) 本発明のさらなる態様は、
R¹ が水素を表し、かつ R² が水素、メチル、エチル又はヒドロキシ - メチルを表すか ;
若しくは
R¹ と R² が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 5 員の飽和炭素環を形成し ;
かつ

R³ が、フェニル基であって、2 又は 3 個の置換基により置換され、当該置換基が、メチル、エチル、シクロプロピル、ヒドロキシ - メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フルオロ及びクロロから成る群より独立に選択される基を表し ;

40

又は

R¹ が水素を表し、かつ R² と R³ が、それらが結合する炭素原子と一緒に、芳香族部分において 2 個のクロロにより置換されたインダニル基を形成する ;
態様 1) ~ 3) 、 5) 、 7) 、 8) 又は 14) ~ 21) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

【0074】

23) 本発明のさらなる態様は、
R¹ が水素又はメチルを表し、かつ R² が水素、(C₁ - C₂) アルキル、(C₁ - C₂

50

) 重水素化アルキル、ヒドロキシ - メチル又はヘテロシクリル - メチルを表すか ; 又は R^1 と R^2 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 5 員の飽和炭素環を形成し ; そして

R^3 が、アリール、アリール - ($C_1 - C_2$) アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールオキシ基であって、芳香族部分において、独立に 1、2、3 又は 4 個の置換基により置換され、当該置換基が、($C_1 - C_3$) アルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_1 - C_3$) アルコキシ、ヒドロキシ - ($C_1 - C_2$) アルキル、($C_1 - C_3$) フルオロアルキル、($C_1 - C_3$) フルオロアルコキシ、($C_1 - C_2$) アルキルカルボニル、シアノ、 $-CONH_2$ 及びハロゲンから成る群より独立に選択される基を表す ;

態様 1)、5) 又は 14) ~ 21) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

10

【0075】

24) 本発明のさらなる態様は、

R^1 が水素を表し、かつ R^2 が水素、メチル、エチル又はヒドロキシ - メチルを表すか ; 又は

R^1 と R^2 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3 ~ 5 員の飽和炭素環を形成し ; そして

R^3 が、フェニル基であって、2 又は 3 個の置換基により置換され、当該置換基が、メチル、エチル、シクロプロピル、ヒドロキシ - メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フルオロ及びクロロから成る群より独立に選択される基を表す ;

20

態様 1) ~ 3)、5)、7)、8) 又は 14) ~ 21) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

【0076】

25) 本発明のさらなる態様は、

R^1 が水素を表し、かつ R^2 と R^3 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、インダニル又はテトラヒドロナフチル基 (特に、インダニル) であって、芳香族部分において、独立に 1、2 又は 3 個の置換基により置換され (特に、2 個の置換基により置換され)、当該置換基が、($C_1 - C_3$) アルキル、($C_1 - C_3$) フルオロアルキル及びハロゲン (特に、ハロゲン) から成る群より独立に選択される基を形成する ;

30

態様 1)、5) 又は 14) ~ 21) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

【0077】

26) 本発明のさらなる態様は、

R^1 が水素を表し、かつ R^2 と R^3 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、芳香族部分において 1 又は 2 個 (特に、2 個) のハロゲンにより置換されたインダニル基を形成する ;

態様 1) ~ 3)、5)、7) 又は 14) ~ 21) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

40

【0078】

27) 本発明のさらなる態様は、

R^1 及び R^2 が、独立に水素又はメチルを表す ;

態様 1)、5)、6)、11)、14) ~ 21) 又は 23) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

【0079】

28) 本発明のさらなる態様は、

R^1 と R^2 が水素を表す ;

態様 1) ~ 24) のいずれか 1 つに従う化合物及びそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) に関する。

50

【0080】

29) 本発明のさらなる態様は、
R¹とR²が水素を表すか；又は
R¹とR²が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3～5員の飽和炭素環を形成する；
態様1)～3)、5)～8)、11)、12)又は14)～24)のいずれか1つに従う
化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0081】

30) 本発明のさらなる態様は、
R¹とR²が、それらが結合する炭素原子と一緒に、3～5員の飽和炭素環を形成する；
態様1)～3)、5)～8)、11)、12)又は14)～24)のいずれか1つに従う
化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

10

【0082】

31) 本発明のさらなる態様は、
R¹が水素を表す；
態様1)～26)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に
許容される塩）に関する。

【0083】

32) 本発明のさらなる態様は、
R²が水素、メチル、エチル、トリ重水素化メチル又はヒドロキシ-メチル（特に、水素
、メチル、エチル又はヒドロキシ-メチル）を表す；
態様1)～3)、5)、7)、8)又は14)～24)のいずれか1つに従う化合物及び
そのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

20

【0084】

33) 本発明のさらなる態様は、
R²が水素又はメチルを表す；
態様1)～9)、11)又は14)～24)のいずれか1つに従う化合物及びそのような
化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0085】

34) 本発明のさらなる態様は、
R²がトリ重水素化メチルを表す；
態様1)～3)、5)、14)～21)又は23)のいずれか1つに従う化合物及びその
ような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

30

【0086】

35) 本発明のさらなる態様は、
R³が、アリール、アリール-(C₁-C₂)アルキル、ヘテロアリール又はヘテロア
リーロキシ基であって、芳香族部分において、独立に1、2、3又は4個の置換基により
置換され、当該置換基が、(C₁-C₃)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₁-C₃)
アルコキシ、ヒドロキシ-(C₁-C₂)アルキル、(C₁-C₃)フルオ
ロアルキル、(C₁-C₃)フルオロアルコキシ、(C₁-C₂)アルキルカルボニル、
シアノ、-CONH₂、ハロゲン及びフェノキシから成る群より独立に選択される基を表
す；
態様1)、5)、14)～21)又は27)～34)のいずれか1つに従う化合物及びそ
のような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

40

【0087】

36) 本発明のさらなる態様は、
R³が、フェニル基であって、2、3又は4個の置換基により置換され、当該置換基が、
(C₁-C₃)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₁-C₃)アルコキシ、
ヒドロキシ-(C₁-C₂)アルキル、(C₁-C₃)フルオロアルキル、(C₁-C₃)
フルオロアルコキシ、(C₁-C₂)アルキルカルボニル、シアノ、-CONH₂及び
ハロゲンから成る群より独立に選択される基を表すか；芳香族部分において独立に1又は
2個のハロゲンにより置換された、フェニル-メチル又はフェニル-エチル基を表すか；

50

ヘテロアリアル基であって、1又は2個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル及びハロゲンから成る群より独立に選択される基を表すか；又は、1又は2個の(C₁ - C₃)アルキルにより置換されたヘテロアリアルオキシ基を表す；
態様1)、5)、14)~21)又は27)~34)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0088】

37) 本発明のさらなる態様は、

R³がアリアル又はヘテロアリアル基であって、独立に1、2又は3個の置換基により置換され、(特に、2又は3個の置換基により置換され)、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル(特に、シクロプロピル)、(C₁ - C₃)フルオロアルキル(特に、トリフルオロメチル)、シアノ及びハロゲンから成る群より独立に選択される基を表す；

態様1)、5)、6)、11)、14)~21)又は27)~34)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0089】

38) 本発明のさらなる態様は、

R³が、アリアル基であって、1、2又は3個の置換基により置換され(特に、2又は3個の置換基により置換され)、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、(C₃ - C₆)シクロアルキル(特に、シクロプロピル)、(C₁ - C₃)フルオロアルキル(特に、トリフルオロメチル)、シアノ及びハロゲンから成る群より独立に選択される基を表す；

態様1)、5)、6)、11)、12)、14)~21)又は27)~34)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0090】

39) 本発明のさらなる態様は、

R³が、アリアル基(特に、フェニル)であって、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、シアノ及びハロゲンから成る群より独立に選択される基を表す；

態様1)~3)、5)~7)、11)~21)、23)又は27)~34)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0091】

40) 本発明のさらなる態様は、

R³が2-クロロ-フェニルであって、1又は2個の置換基によりさらに置換され、当該置換基が、(C₁ - C₃)アルキル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、シアノ及びハロゲン(特に、メチル、エチル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、クロロ及びフルオロ)から成る群より独立に選択される基を表す；

態様1)~3)、5)~8)、11)~24)又は27)~34)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0092】

41) 本発明のさらなる態様は、

R³が、フェニル基であって、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、メチル、エチル、シクロプロピル、ヒドロキシ-メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フルオロ及びクロロから成る群より独立に選択される基を表す；

態様1)~3)、5)、7)、8)、14)~24)又は27)~34)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0093】

42) 本発明のさらなる態様は、

R⁴が、水素、(C₁ - C₃)アルキル又はハロゲン(特に、水素、メチル又はクロロ)を表す；

態様1)~5)、7)又は9)~41)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合

10

20

30

40

50

物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0094】

43) 本発明のさらなる態様は、

R⁴が、水素を表す；

態様1)～5)又は7)～41)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0095】

44) 本発明のさらなる態様は、

R⁵が、水素、(C₁-C₃)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、メトキシ又はトリフルオロメチルを表す；

態様1)～4)又は11)～43)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0096】

45) 本発明のさらなる態様は、

R⁵が、水素又はメチルを表す；

態様1)～5)又は7)～43)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0097】

46) 本発明のさらなる態様は、

R⁶が、水素、(C₁-C₃)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル又はハロゲンを表す；

態様1)～4)又は9)～45)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0098】

47) 本発明のさらなる態様は、

R⁶が、水素、メチル又はクロロを表す；

態様1)～5)又は7)～45)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

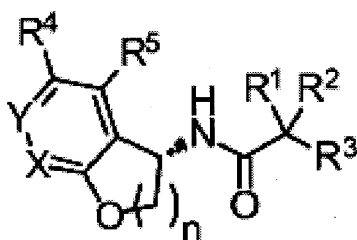
【0099】

48) 本発明のさらなる態様は、

キラル中心の絶対配置が式(I_{st1})で表される通りである、

【0100】

【化3】



(Ist1)

態様1)～47)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩（特に薬学的に許容される塩）に関する。

【0101】

49) 本発明のさらなる態様は、

キラル中心の絶対配置が式(I_{st1-p})で表される通りである、

【0102】

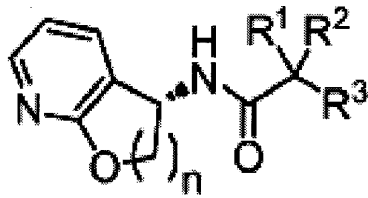
10

20

30

40

【化4】



(Ist1-P)

10

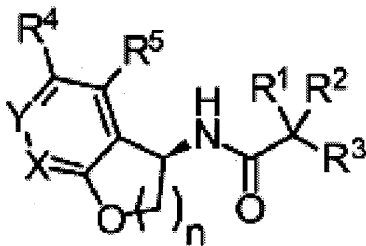
態様6)、11)~15)、27)~30)又は37)~40)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0103】

50) 本発明のさらなる態様は、キラル中心の絶対配置が式(Ist2)で表される通りである、

【0104】

【化5】



(Ist2)

20

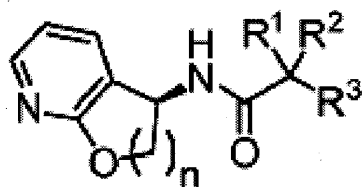
態様1)~47)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0105】

51) 本発明のさらなる態様は、キラル中心の絶対配置が式(Ist2-P)で表される通りである、

【0106】

【化6】



(Ist2-P)

40

態様6)、11)~15)、27)~30)又は37)~40)のいずれか1つに従う化合物及びそのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)に関する。

【0107】

52) 態様1)に定義した式(I)の好ましい化合物は、下記の化合物からなる群より選択される：

2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド；

50

- 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (S) - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (R) - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (S) - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (R) - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
- 2 - (2 - シアノ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - o - トリル - アセタミド ;
- N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - シアノ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - p - トリル - アセタミド ;
- 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;
- N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - アセタミド ;
- N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
- N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロ - フェニル) - アセタミド ;
- 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - シクロプロパンカルボン酸 (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アミド ;
- 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸 (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アミド ;
- 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - イソブチルアミド ;

10

20

30

40

50

N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - シクロプロパンカルボン酸 (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アミド ;
 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸 (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アミド ;
 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
 N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - アセタミド ;
 N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - (3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) - アセタミド ;
 N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - (5 - メチル - ピラゾール - 1 - イル) - アセタミド ;
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - プロピオンアミド ;
 3 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - プロピオンアミド ;
 2 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;
 N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 3 - ジクロロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (S) - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (R) - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ; 及び
 2 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;
 又はそのような化合物の塩 (特に、薬学的に許容される塩) ;
 上記の化合物のいずれについても、具体的に帰属されていないキラル中心は、絶対 (R

10

20

30

40

50

配置にあっても、又は絶対 (S) 配置にあってもよいと解される；例えば、2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジンのコア構造の 3 位における又は 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジンのコア構造の 4 位におけるキラル中心は、絶対 (R) 配置にあっても、又は絶対 (S) 配置にあってもよい。特に、キラル中心を 1 個より多く含む化合物は、具体的に帰属されていないそれぞれのキラル中心において、絶対 (R) にあっても、又は絶対 (S) 配置にあってもよく；例えば、2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミドとして記載される化合物は、(S) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド、(S) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド、(R) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド、(R) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド又はそれらの混合物である。

【 0 1 0 8 】

53) 態様 1) に定義する式 (I) のさらなる好ましい化合物は、下記の化合物から成る群より選択される：

2 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

2 - (3, 6 - ジクロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

2 - (2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル - 3 - ヒドロキシ - プロピオンアミド；

2 - クロロ - 3 - [(2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - ベンズアミド；

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピオンアミド；

N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ブチルアミド；

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル - ブチルアミド；

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド；

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - トリ重水素化メチル - N - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル - アセタミド；

2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

2 - (2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

2 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド；

N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド；

2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド；

10

20

30

40

50

(S) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - フロ
 [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

(S) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - フロ
 [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

(R) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - フロ
 [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

(R) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - フロ
 [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

2 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 -
 b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (3 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フ
 ロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル) - N - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2,
 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - フェニル) - N - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2,
 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2,
 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - フ
 ロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - フ
 ロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシメチル - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ
 - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

N - (7 - シクロプロピル - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - イル)
) - 2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - アセタミド ;

2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2,
 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

N - (7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 2 -
 (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - アセタミド ;

2 - (2 - クロロ - 3 - シアノ - 4 - フルオロ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フ
 ロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フ
 ロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (5, 6 - ジヒドロ - フ
 ロ [2, 3 - c] ピリダジン - 5 - イル) - アセタミド ;

2 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (5, 6 - ジヒドロ - フロ [2,
 3 - c] ピリダジン - 5 - イル) - アセタミド ;

2 - (3 - アセチル - 2 - クロロ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 -
 b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (2, 4 - ジクロロ - 3 - シアノ - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2,
 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (3 - シアノ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フ
 ロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (2 - クロロ - 3 - ジフルオロメチル - フェニル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - フロ
 [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

N - (5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 2 -
 (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;

N - (5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 2 -
 (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - アセタミド ;

10

20

30

40

50

2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (4 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェノキシ) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

N - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジメチル - フェノキシ) - アセタミド ;

N - (6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセタミド ;

N - (6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - アセタミド ;

5 - クロロ - N - (2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボキサミド ;

2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (6 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

5 - クロロ - N - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボキサミド ;

5 - クロロ - N - ((S) - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボキサミド ;

2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチル - フェニル) - N - (4 - トリフルオロメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ; 及び

2 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (4 - トリフルオロメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセタミド ;

又はそのような化合物の塩 (特に薬学的に許容される塩) 。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 9 】

上記の化合物のいずれについても、具体的に帰属されていないキラル中心は、絶対 (R) 配置にあっても、又は絶対 (S) 配置にあってもよいことと解される ; 例えば、2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン又は2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジンのコア構造の3位における又は5 , 6 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリダジンのコア構造の5位におけるキラル中心は、絶対 (R) 配置にあっても、又は絶対 (S) 配置にあってもよい。特に、キラル中心を1個より多く含む化合物は、具体的に帰属されていないそれぞれのキラル中心において、絶対 (R) にあっても、又は絶対 (S) 配置にあってもよく ; 例えば、2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル - 3 - ヒドロキシ - プロピオンアミドとして記載される化合物は、(S) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - ((S) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - プロピオンアミド、(S) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - プロピオンアミド、(R) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - ((S) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - プロピオンアミド、(R) - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - プロピオンアミド又はそれらの混合物である。

【 0 1 1 0 】

本発明はまた、同位体標識された、特に²H (デューテリウム) 標識された式 (I) の化合物をも含み、当該同位体標識された化合物は、1又は2以上の原子が、同じ原子番号を有するが、自然において通常見出される原子量と異なる原子量を有する原子によってそれぞれ置き換えられていることを除いては、式 (I) の化合物と同一である。同位体標識された、特に²H (デューテリウム) 標識された式 (I) の化合物、及びその塩は、本発明の範囲に含まれる。水素をより重い同位体²H (デューテリウム) に置換することによ

り、代謝安定性が増大するため、例えば、*in vivo*での半減期が長くなったり必要用量を減らすことができ、また、チトクロームP450酵素の阻害が軽減され得るため、例えば、安全性プロファイルが改善される。本発明の1つの態様においては、式(I)の化合物は同位体標識されていないが、1又は2以上のデューテリウム原子によってのみ標識されている。副態様においては、式(I)の化合物は全く同位体標識されていない。同位体標識された式(I)の化合物は、適切な試薬又は出発物質の適宜な同位体種を用いることを除いては、下記の方法と同様に製造してもよい。

【0111】

「薬学的に許容される塩」という用語は、無毒性の無機若しくは有機酸及び/又は塩基付加塩を意味する、文献、例えば、「Salt selection for basic drugs」、Int. J. Pharm. (1986)、33、201-217。

10

【0112】

化合物、塩、医薬組成物、疾患等に対して複数形が使用される場合には、単数の化合物、塩等をも意味することが意図されている。

【0113】

態様1)~53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、医薬としての使用に適切である。特に、式(I)の化合物はP2X₇受容体を調節し、すなわち、P2X₇受容体アンタゴニストとして作用し、痛み；神経変性及び神経炎症性疾患；骨関節疾患；閉塞性気道疾患；心血管疾患；眼疾患；皮膚疾患；腹腔及び消化管疾患；泌尿生殖器疾患；癌；他の自己免疫性及びアレルギー性障害；並びに炎症性又は免疫性成分を伴う他の障害等のP2X₇受容体の活性化に関連する疾患の予防又は治療に有用である。

20

【0114】

特に、態様1)~53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、痛みの予防又は治療に適切である。痛みは、急性痛；慢性痛；捻挫および筋挫傷に伴う痛み；慢性関節痛；リウマチ熱に伴う痛み；筋骨格痛；腰部頸部痛；炎症性疼痛；神経因性疼痛；内臓痛；インフルエンザ又は他のウイルス感染症に伴う痛み；癌及び腫瘍浸潤に伴う痛み；関節及び骨痛；非定型顔面痛；偏頭痛に伴う痛み、歯痛及び月経困難；緊張型頭痛及び群発頭痛を含む頭痛；心筋虚血に伴う痛み；機能性腸障害に伴う痛み；交感神経依存性疼痛；筋炎；癌化学療法に伴う痛み；並びに術後痛を意味する。

30

【0115】

神経因性疼痛は、特に糖尿病性ニューロパシー、坐骨神経痛、非特異的腰痛、三叉神経痛、多発性硬化症痛、線維筋痛症、HIV関連ニューロパシー、ヘルペス後神経痛、及び身体外傷、切断、幻肢症候群、脊髄手術、癌、毒素又は慢性炎症性状態により生じる痛みを含む。加えて、神経因性疼痛状態は、「ちくちくした感覚」のような通常は無痛の感覚に伴う痛み（知覚異常および異常感覚）、触れられた際の感受性の増大（知覚過敏）、無害な刺激後の痛みの感覚（動的、静的、熱的または冷感異痛症）、侵害性刺激に対する感受性の増大（熱、冷、機械刺激に対する痛覚過敏症）、刺激の除去後の痛みの感覚の継続（痛覚過敏）又は選択的感覚経路の不在または欠損（痛覚鈍麻）を含む。

40

【0116】

慢性関節痛は、特に関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎及び若年性関節炎を含む。

【0117】

機能性腸障害に伴う痛みは、特に非潰瘍性胃腸障害、非心臓性胸痛及び過敏性腸症候群を含む。

【0118】

さらに、態様1)~53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、神経変性及び神経炎症性疾患の予防又は治療に適切である。神経変性及び神経炎症性疾患は、アルツハイマー病、並びにクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)及び新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(nvCJD)；筋萎縮性側索硬化症、アミロイ

50

ドーシス；多発性硬化症及び他の脱髄症；脳動脈硬化症及び血管炎；側頭動脈炎；重症筋無力症；ハンチントン病；レビー小体型認知症；及びパーキンソン病を含むが、これらに限定されない他の認知症性疾患を含む。

【0119】

さらに、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、骨関節疾患の予防又は治療に適切である。骨関節疾患は、関節リウマチ、骨関節炎、痛風又は結晶性関節症等の関節炎；椎間板変性；顎関節変性；骨粗鬆症、ページェット病又は骨壊死等の骨リモデリング疾患；多発性軟骨炎；強皮症；混合結合組織病；脊椎関節症；歯周炎等の歯周病；原発性及び、例えば先天性股関節形成異常に続発性の双方の変形性関節炎/骨関節症に関連する、又はそれらを含む関節炎；頸椎症及び腰椎症；ステイル病；強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎及び未分化型脊椎関節炎を含む血清反応陰性脊椎関節炎；化膿性関節炎並びにポット病及びボンセ症候群を含む、結核等の他の感染症関連関節症及び骨障害；尿酸痛風、ピロリン酸カルシウム沈着疾患及びカルシウムアパタイト関連性腱、滑液囊及び滑膜炎を含む急性及び慢性の結晶誘発性滑膜炎；ベーチェット病；原発性及び続発性シェーグレン症候群；全身性硬化症及び限局性強皮症；全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病及び未分化結合組織疾患；皮膚筋炎及び多発性筋炎を含む炎症性筋疾患；リウマチ性多発筋痛症；罹患関節を問わない特発性炎症性関節炎を含む若年性関節炎及び関連症候群並びにリウマチ熱及びその全身性合併症；巨細胞動脈炎、高安動脈炎、チャージ・ストラウス症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎並びにウイルス感染、過敏性反応、クリオグロブリン及び異常タンパクに関連する血管炎を含む血管炎；家族性地中海熱、マックル-ウエルズ症候群及び家族性アイルランド熱、菊池病；並びに薬物誘発性関節痛、腱炎及びジストロフィー及び他の炎症性筋疾患を含む筋障害。

10

20

【0120】

さらに、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、気道の閉塞性疾患の予防又は治療に適切である。閉塞性気道疾患は、間欠性及び持続性の両方の、そして全ての重篤度の、気管支、アレルギー性、内因性及び外因性喘息、運動誘発性、(アスピリン及びNSAID誘発性を含む)薬物誘発性及び塵埃誘発性喘息を含む喘息及び他の原因の気道過敏症；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；感染性及び好酸球性気管支炎を含む気管支炎；肺気腫；気管支拡張症；嚢胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺及び関連疾患；過敏性肺炎；特発性線維性肺胞炎、特発性間質性肺炎、抗悪性腫瘍治療並びに結核及びアスペルギルス症その他の真菌感染症を含む慢性感染の合併症としての線維症を含む肺線維症；肺移植の合併症；肺血管系の脈管炎性及び血栓性障害並びに肺高血圧；気道の炎症及び分泌症状を伴う慢性咳並びに医原性咳の治療を含む鎮咳作用；薬物性鼻炎及び血管神経性鼻炎を含む急性及び慢性鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)を含む通年性及び季節性アレルギー性鼻炎；鼻ポリープ；並びに感冒を含む急性ウイルス感染症及び呼吸系発疹ウイルス、インフルエンザ、(SARSを含む)コロナウイルス及びアデノウイルスに因る感染症；を含む。

30

【0121】

さらに、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、心血管疾患の予防又は治療に適切である。心血管疾患は、冠動脈及び末梢循環に悪影響を与えるアテローム性動脈硬化；心膜炎；心筋炎；心サルコイドーシスを含む炎症性及び自己免疫性心筋症；虚血再灌流障害；心内膜炎、弁膜炎及び感染性(例えば、梅毒性)血管炎を含む大動脈炎；並びに深部静脈血栓及び静脈瘤の合併症を含む、静脈炎及び血栓症を含む近位及び末梢静脈の障害を含む。

40

【0122】

さらに、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、眼疾患の予防又は治療に適切である。眼疾患は、眼瞼炎；通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む結膜炎；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；網膜に悪影響を与える自己免疫性、変性又は炎症性の障害；交感性眼炎を含む眼炎；サルコ

50

イドーシス；並びにウイルス性、真菌性及び細菌性感染症を含む眼の感染症を含む。

【0123】

さらに、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、皮膚疾患の予防又は治療に適切である。皮膚疾患は、乾癬、火傷、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎若しくは他の湿疹性皮膚疾患及び遅延型過敏反応；植物性及び光線性皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭症、スウィート症候群、ウェーバー-クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性及び非感染性の両方の蜂窩織炎；脂肪織炎；皮膚リンパ腫、非メラノーマ性皮膚がん及び他の腫瘍性病変；並びに固定薬疹を含む薬物誘発性障害を含む。

10

【0124】

さらに、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、腹腔及び消化管疾患の予防又は治療に適切である。腹腔及び消化管疾患は、自己免疫性、アルコール性及びウイルス性肝炎を含む肝炎；肝線維症及び肝硬変；胆嚢炎；急性及び慢性の両方の膵臓炎；非炎症性下痢；舌炎、歯肉炎、歯周炎；逆流性食道炎を含む食道炎；好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎を含む大腸炎、直腸炎、肛門掻痒症；セリアック病、過敏性腸疾患/症候群及び消化管から離れた作用(例えば、片頭痛、鼻炎又は湿疹)を有し得る食物関連アレルギー；例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚若しくは網膜の移植後又は輸血後の急性及び慢性の同種移植拒絶を含む同種移植拒絶；並びに慢性移植片対宿主病；を含む。

20

【0125】

さらに、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、泌尿生殖器疾患の予防又は治療に適切である。泌尿生殖器疾患は、間質性及び糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性及び慢性の(間質性)膀胱炎を含む膀胱炎及びハナー潰瘍；急性及び慢性の尿道炎、出血性膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、卵巣炎及び卵管炎；外陰腔炎；ペイロニー病；並びに(男性及び女性両方の)勃起障害を含む。

【0126】

さらに、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、癌の予防又は治療に適切である。癌の治療は、脳腫瘍、前立腺、肺、乳、卵巣、腸及び結腸、胃、膵臓、皮膚及び(白血病を含む)骨髄並びに非ホジキン及びホジキンリンパ腫等のリンパ増殖系を含み、また、転移性疾患及び腫瘍の再発並びに新生物随伴症候群の予防又は治療を含む。

30

【0127】

さらに、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、他の自己免疫性及びアレルギー性障害の予防又は治療に適切である。他の自己免疫性及びアレルギー性障害は、橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群及び抗リン脂質症候群を含む。

40

【0128】

さらに、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、炎症性の又は免疫学的な要素を伴う他の障害の予防又は治療に適切である。炎症性の又は免疫学的な要素を伴う他の障害は、後天性免疫不全症候群(AIDS)、らい病、セザリ-症候群及び新生物随伴症候群を含む。

【0129】

さらに、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、気分、うつ病、睡眠及び不安障害の予防又は治療に適切である。

【0130】

さらに、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許

50

容される塩は、外傷誘発性損傷 (injury induced trauma) 及び脊髄損傷の予防又は治療に適切である。

【0131】

特に、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、下記の群の疾患及び障害の1つ、幾つか又はすべてから選択される疾患の予防又は治療に適切である：

1) 痛みであって、急性疼痛；慢性疼痛；捻挫及び筋挫傷に伴う痛み；慢性関節痛；リウマチ熱に伴う痛み；筋骨格痛；腰部頸部痛；炎症性疼痛；神経因性疼痛；内臓痛；インフルエンザ又は他のウイルス感染症に伴う痛み；癌及び腫瘍浸潤に伴う痛み；関節及び骨痛；非定型顔面痛；偏頭痛に伴う痛み、歯痛及び月経困難；緊張型頭痛及び群発頭痛を含む頭痛；心筋虚血に伴う痛み；機能性腸障害に伴う痛み；交感神経依存性疼痛；筋炎；癌化学療法に伴う痛み；並びに術後痛；を意味する上記痛み；

神経因性疼痛は特に、糖尿病性ニューロパシー、坐骨神経痛、非特異的腰痛、三叉神経痛、多発性硬化症痛、線維筋痛症、HIV関連ニューロパシー、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛及び身体外傷、切断、幻肢症候群、脊髄手術、癌、毒素又は慢性炎症性状態により生じる痛みを含む。加えて、神経因性疼痛状態は、「ちくちくした感覚」のような通常は無痛の感覚に伴う痛み（知覚異常および異常感覚）、触れられた際の感受性の増大（知覚過敏）、無害な刺激後の痛みの感覚（動的、静的、熱的又は冷感異痛症）、侵害性刺激に対する感受性の増大（熱、冷、機械刺激に対する痛覚過敏症）、刺激の除去後の痛みの感覚の継続（痛覚過敏）又は選択的感覚経路の不在または欠損（痛覚鈍麻）；を含む。

【0132】

慢性関節痛状態は特に関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎及び若年性関節炎；を含む。

【0133】

機能性腸障害に伴う痛みは特に非潰瘍性胃腸障害、非心臓性胸痛及び過敏性腸症候群；を含む。

【0134】

2) アルツハイマー病、並びにクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 及び新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (nvCJD)；アミロイドーシス；筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症及び他の脱髄症；脳動脈硬化症及び血管炎；側頭動脈炎；重症筋無力症；ハンチントン病；レビー小体型認知症；及びパーキンソン病；を含むが、これらに限定されない他の認知症性疾患；等の神経変性及び神経炎症性疾患；

3) 関節リウマチ、骨関節炎、痛風若しくは結晶性関節症；椎間板変性等の関節炎；顎関節変性；骨粗鬆症、ページェット病又は骨壊死等の骨リモデリング疾患；多発性軟骨炎；強皮症；混合結合組織病；脊椎関節症；歯周炎等の歯周病；ベーチェット病；原発性及び続発性シェーグレン症候群；全身性硬化症及び限局性強皮症；全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病及び未分化結合組織疾患；皮膚筋炎及び多発性筋炎を含む炎症性筋疾患；リウマチ性多発筋痛症；罹患関節を問わない特発性炎症性関節炎を含む若年性関節炎及び関連症候群並びにリウマチ熱およびその全身性合併症；巨細胞動脈炎、高安動脈炎、チャグ・ストラウス症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎並びにウイルス感染、過敏性反応、クリオグロブリン及び異常タンパクに関連する血管炎を含む血管炎；マックル-ウエルズ症候群及び家族性アイルランド熱、菊池病；並びに薬物誘発性関節痛、腱炎及び筋障害；等の骨関節疾患；

4) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)；嚢胞性線維症；肺気腫；サルコイドーシス；農夫肺及び関連疾患；結核の合併症としての線維症を含む肺線維症；及び気道の炎症及び分泌症状を伴う慢性咳等の閉塞性気道疾患；

5) 炎症性及び自己免疫性心筋症等の心血管疾患；

6) 網膜に悪影響を与える変性又は炎症性の障害等の眼疾患；

7) 乾癬、火傷、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎若しくは他の湿疹性皮膚疾患；及び円板状エリテマトーデス等の皮膚疾患；

8) 肝線維症及び肝硬変；胆嚢炎；急性及び慢性の両方の膵臓炎；クローン病；潰瘍性大腸炎を含む大腸炎；及び過敏性腸疾患／症候群等の腹腔及び消化管疾患；

9) 間質性及び糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；並びに急性及び慢性の（間質性）膀胱炎を含む膀胱炎等の泌尿生殖器疾患；並びに

10) 橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群及び抗リン脂質症候群等のその他の自己免疫性及びアレルギー性障害。

【0135】

最も好ましくは、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、下記の群の疾患及び障害の1つ、幾つか又はすべてから選択される疾患の予防又は治療に適切である；

1) 痛みであって、急性疼痛；慢性疼痛；捻挫および筋挫傷に伴う痛み；慢性関節痛；リウマチ熱に伴う痛み；筋骨格痛（好ましい）；腰部頸部痛；炎症性疼痛；神経因性疼痛（好ましい）；内臓痛；インフルエンザまたは他のウイルス感染症に伴う痛み；癌及び腫瘍浸潤に伴う痛み；関節及び骨痛；非定型顔面痛；偏頭痛に伴う痛み、歯痛及び月経困難；緊張型頭痛および群発頭痛を含む頭痛；心筋虚血に伴う痛み；機能性腸障害に伴う痛み；交感神経依存性疼痛；筋炎；癌化学療法に伴う痛み；及び術後痛を意味する上記痛み；

神経因性疼痛は、特に糖尿病性ニューロパシー、坐骨神経痛、非特異的腰痛、三叉神経痛、多発性硬化症痛、線維筋痛症、HIV関連ニューロパシー、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛及び身体外傷、切断、幻肢症候群、脊髄手術、癌、毒素又は慢性炎症性状態により生じる痛みを含む。加えて、「ちくちくした感覚」のような通常は無痛の感覚に伴う痛み（知覚異常および異常感覚）、触れられた際の感受性の増大（知覚過敏）、無害な刺激後の痛みの感覚（動的、静的、熱的または冷感異痛症）、侵害性刺激に対する感受性の増大（熱、冷、機械刺激に対する痛覚過敏症）、刺激の除去後の痛みの感覚の継続（痛覚過敏）又は選択的感覚経路の不在または欠損（痛覚鈍麻）を含む神経因性疼痛状態；

特に関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎及び若年性関節炎を含む慢性関節痛；

特に非潰瘍性胃腸障害、非心臓性胸痛及び過敏性腸症候群を含む機能性腸障害に伴う痛み；

2) 関節リウマチ及び骨関節炎；

3) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）；及び

4) クローン病。

【0136】

本発明はまた、上記の疾患の治療及び／又は予防のための医薬組成物の製造のための態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物の使用に関する。

【0137】

本発明はまた、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物の薬学的に許容される塩並びに医薬組成物及び製剤に関する。

【0138】

本発明に従う医薬組成物は、活性成分として、態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物の少なくとも1つ（又は、その薬学的に許容される塩）と、任意で担体及び／又は希釈剤及び／又はアジュバントとを含む。

【0139】

態様1)～53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、たとえば（特に経口等の）経腸又は（局所的適用又は吸入を含む）非経口投与用の医薬組成物の形態で使用することができる。

【0140】

医薬組成物の製造は、いずれの当業者にもよく知られた方法により（例えば、Remington, The Science and Practice of Pharma

10

20

30

40

50

cy、21st Edition (2005)、Part 5、「Pharmaceutical Manufacturing」[Lippincott Williams & Wilkinsより出版]参照)、上記の式(I)の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせ、適切な無毒の不活性な治療上適合性のある固体又は液体の担体材料、及び必要に応じて、通常の薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。

【0141】

本発明はまた、薬学的に活性な量の態様1)~53)のいずれか1つに従う式(I)の化合物又は、その薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、本明細書に言及した疾患又は障害の予防又は治療方法に関する。

10

【0142】

本明細書における、式(I)、(I_p)、(I_{st1})、(I_{st2})、(I_{st1-p})又は(I_{st2-p})の化合物に対するいかなる言及も、適宜かつ文脈に応じて、そのような化合物の塩(そして特に、薬学的に許容される塩)にも言及しているものと解される。式(I)の化合物に対して示した好適性は、当然のことながら、式(I_p)の、式(I_{st1})の、式(I_{st2})の、(I_{st1-p})の、及び式(I_{st2-p})の化合物並びに式(I)の、(I_p)の、式(I_{st1})の、式(I_{st2})の、(I_{st1-p})の、及び式(I_{st2-p})の化合物の塩及び薬学的に許容される塩にも準用される。医薬としてのこれらの化合物に、これらの化合物を活性成分として含む医薬組成物に、又は疾患の治療のための医薬の製造のためのこれらの化合物の使用についても同様である。

20

【0143】

温度に関して使用されていない場合には、数値「X」の前に付される「約」(あるいは「およそ」という用語は、本出願において、 $X - 10\% X$ から $X + 10\% X$ の間、好ましくは $X - 5\% X$ から $X + 5\% X$ の間を表す。温度の特定の場合には、温度「Y」の前に付される「約」(あるいは「およそ」という用語は、この出願において、 $Y - 10$ から $Y + 10$ の間、好ましくは $Y - 5$ から $Y + 5$ の間を表す。さらに、ここで使用される「室温」(RT)という用語は、約25の温度を意味する。

【0144】

数値範囲の記載に「間」という単語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含まれると解される。これは、例えば、温度範囲が40と80の間であると記載される場合、末端の点である40と80はその範囲に含まれることを意味し;あるいは、可変数が1と4の間の整数であると定義される場合、可変数は整数の1、2、3又は4であることを意味する。

30

【0145】

式(I)の化合物は、以下の方法によって、実施例に示された方法によって、又は類似の方法によって製造することができる。最適反応条件は、使用する具体的反応物又は溶媒によって変わるが、このような条件は、当業者により、ルーチンの最適化手順によって決定することができる。

【0146】

別段の記載がない限り、包括的な基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、Y及びnは、式(I)に定義した通りである。その他使用される略語は、実験の部に定義する。

40

【0147】

場合によっては、包括的な基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、Y及びnは、下記のスキームに図示した製法に適合しないため、保護基(PG)の使用が必要となるだろう。保護基の使用は、当技術分野において周知である(例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis、T.W.Green、P.G.M.Wuts、Wiley-Interscience、1999参照)。この目的のために、そのような保護基が必要に応じて適切に導入されているものと仮定す

50

る。

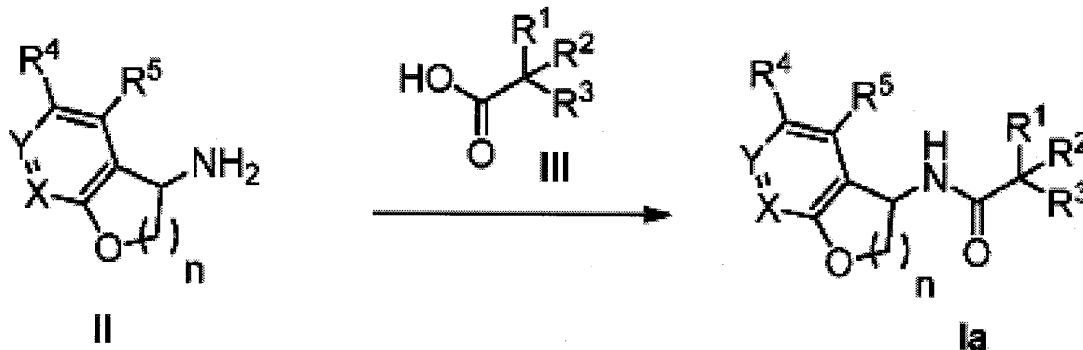
【0148】

式(I)の化合物の製造：

式(Ia)の化合物は、HOBt/EDC・HCl、TBTU又はHOAt等の標準的なアミドカップリング試薬及びDIPEA等の塩基を用い、DCM、THF又はDMF等の溶媒中、好ましくはRTと45の間の温度にて、アミン(II)を酸(III)により反応させることにより製造することができる(スキーム1)。

【0149】

【化7】

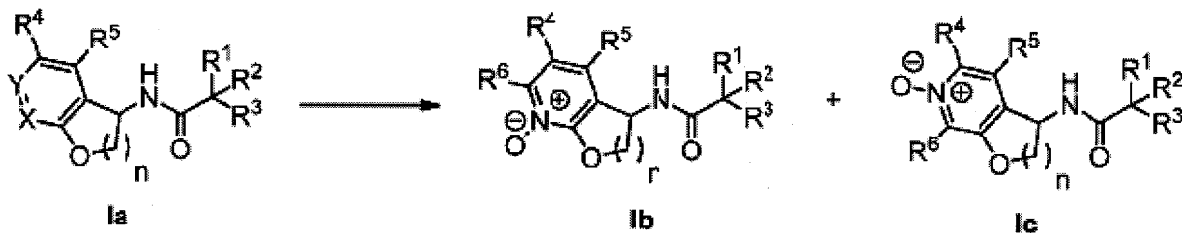


スキーム1：式(Ia)の化合物の合成

X又はYがN(O)を表し、他方がC(R⁶)を表す式(Ib)及び(Ic)の化合物は、X又はYがNを表し、他方がC(R⁶)を表す式(Ia)の化合物から、DCM又はTHF等の溶媒中、0と45の間の温度にて、3-クロロ過安息香酸等の適当な酸化試薬によって酸化することにより製造することができる(スキーム2)。

【0150】

【化8】



スキーム2：式(Ib)及び(Ic)の化合物の合成

式(II)の化合物は、市販されていない場合には、下記のスキーム中に概略した手順に従って製造することができる。

【0151】

nが1を表す式(IIa)の化合物は、Zがプロミド又はクロリドであるカルボン酸エステル誘導体(IV)を出発物質として、ジメトキシエタン又はDMF等の溶媒中、NaH等の適宜な塩基の存在下、好ましくは45と80の間の温度にて、エチルグリコレートを用いたアルキル化/縮合反応シーケンスにより製造することができる。各-ヒドロキシエステル(V)から、水又はTHF等の適宜な溶媒中、HCl等の酸の存在下、加熱により脱カルボキシル化させることでケトン(VI)を形成することができる。ケトキシム(VII)は、MeOH又はEtOH等の適宜な溶媒中、任意にNaOAc等の塩基の存在下、好ましくはRTと60の間の温度にて、O-メチルヒドロキシルアミンを用いるなど、標準的な条件による縮合により製造することができる。還元による式(IIa)のアミンの形成は、例えばPd/C又はランニッケル等の適宜な触媒の存在下、EtOH又はNH₃/MeOH溶液等の溶媒中、触媒による水素化により行うことができる

10

20

30

40

50

。あるいは、当該還元は、 BH_3 等の還元剤の存在下、THF等の溶媒中、RTと60の間の温度にて行うこともできる(スキーム3)。

【0152】

あるいは、 R^4 及び/又は R^5 が($C_1 - C_3$)アルキル又は($C_3 - C_6$)シクロアルキルを表す式(IIa)の化合物は、 R^4 及び/又は R^5 がハロゲンを表すケトキシム(VII)から、(1) K_2CO_3 等の適当な塩基及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等のパラジウム触媒の存在下、EtOH又はジオキサン等の溶媒中、好ましくはRTと100の間の温度にて、エチルボロン酸又はシクロプロピルボロン酸等のそれぞれのボロン酸誘導体を用いたSuzuki型のカップリング反応すること、及び(2)上述の条件下、得られたケトキシム部分(VIIa)を還元すること、の2工程により合成することができる(スキーム3)。

10

【0153】

あるいは、 R^4 及び/又は R^5 が($C_1 - C_3$)アルコキシを表す式(IIa)の化合物は、 R^4 及び/又は R^5 がハロゲンを表すケトキシム(VII)から、(1)例えばNaOMe又はNaOEtを用いた芳香族求核置換を行い、MeOH又はEtOH等の適宜な溶媒中、40と90の間の温度にて加熱すること、及び(2)上述の条件下、得られたケトキシム部分(VIIa)を還元すること、の2工程により合成することができる(スキーム3)。

【0154】

式(IV)の化合物は、市販されていない場合には、当業者に知られた手順に従って製造することができる。例えば、 R^4 、 R^5 及び/又は R^6 が($C_1 - C_3$)アルキル又は($C_3 - C_6$)シクロアルキルを表す場合には、そのような化合物は、Zが好ましくはクロリドであり、 R^a がハロゲン、好ましくはプロミドを表す式(VIII)の適当なハライドのSuzuki型のカップリングにより製造することができる。 R^4 、 R^5 及び/又は R^6 が($C_1 - C_3$)アルコキシを表す場合には、式(IV)の化合物は、上述の条件下、Zが好ましくはクロリドであり、 R^a がハロゲン、好ましくはプロミド又はクロリドを表す式(VIII)の化合物から、芳香族求核置換により得ることができる。

20

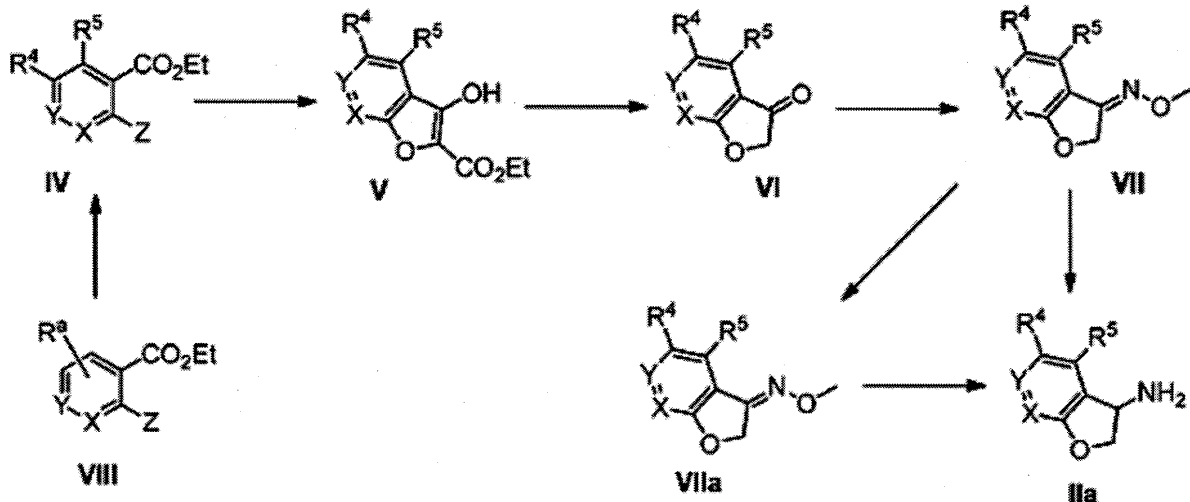
【0155】

R^4 、 R^5 及び/又は R^6 が($C_1 - C_3$)フルオロアルキルを表す式(IV)の化合物は、市販されているか、又はCuI/KF等の適宜な触媒系の存在下、NMP又はDMF等の溶媒中、好ましくはRTと90の間の温度にて、Zが好ましくはクロリドであり、 R^a がハロゲン、好ましくはヨード又はプロミドを表す式(VIII)の適当なハライドから、トリフルオロメチルトリメチルシラン又は2,2-ジフルオロ-2-フルオロスルフォニル酢酸メチルエステルを用いて、芳香族トリフルオロメチル化することにより製造することができる。

30

【0156】

【化 9】



スキーム3：nが1を表す式 (IIa) の化合物の合成

YがNを表し、XがC(R⁶)を表し、R⁶がクロリドを表す式 (IIb) の化合物は、ケトキシム (VIIb) から、酸化 / 塩素化反応シーケンスからなる2工程により製造することができる。当該酸化は、DCM又はTHF等の溶媒中、0 と45 の間の温度にて、3 - クロロ過安息香酸等の適宜な酸化試薬を用いて行うことができる。次いで、DCM等の溶媒中、好ましくは0 と45 の間の温度にて、塩化ホスホリルなどの標準的な条件下で、中間体であるN - オキシドを、塩素化することができる。ケトキシム (VIIc) の対応するアミン (IIb) への還元は、THF等の溶媒中、RTと60 の間の温度にて、BH₃等の還元剤を用いて行うことができる。(スキーム4)。

【0157】

YがNを表し、XがC(R⁶)を表し、R⁶が(C₁ - C₃)アルコキシを表す式 (IIc) の化合物は、式 (VIIc) の化合物を、NaOMe又はNaOEt等のアルコキシドを用いて芳香族求核置換し、MeOH又はEtOH等の適宜な溶媒中、40 と90 の間の温度にて加熱することにより製造することができる。R^bが(C₁ - C₃)アルキルを表すケトキシム (VIId) の還元による対応するアミン (IIc) の形成は、前記したスキーム3の式 (IIa) の化合物の合成のとおりに行うことができる。(スキーム4)。

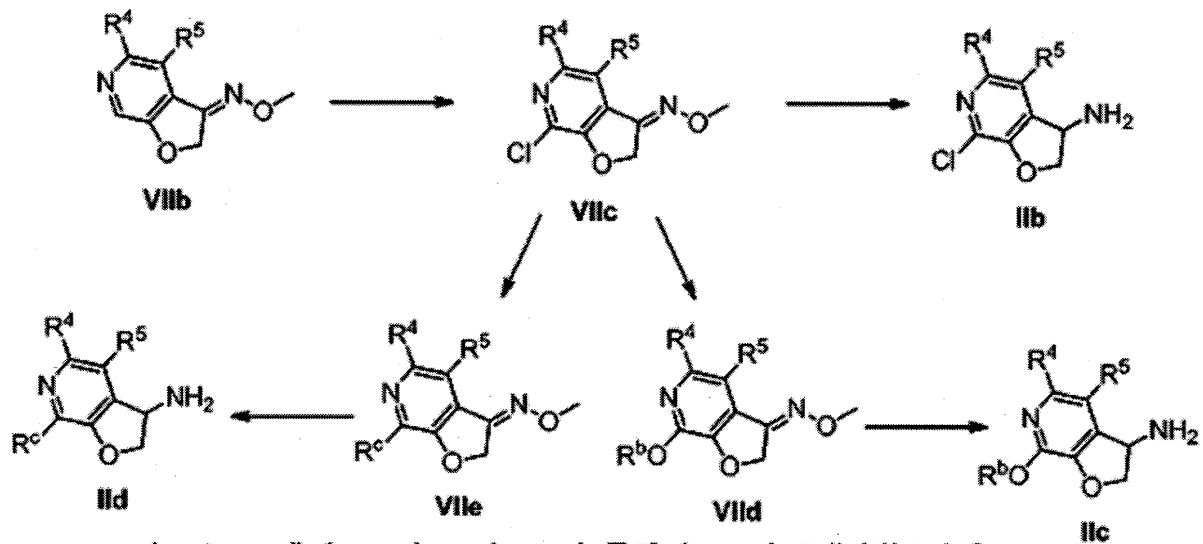
【0158】

YがNを表し、XがC(R⁶)を表し、R⁶が(C₁ - C₃)アルキル又は(C₃ - C₆)シクロアルキルを表す式 (IId) の化合物は、上述の条件下、式 (VIIc) の化合物のSuzuki型のカップリングにより、R^cが(C₁ - C₃)アルキル又は(C₃ - C₆)シクロアルキルを表す式 (VIIe) の化合物を形成することによって製造することができる。最終的な還元によるアミン (IId) の形成は、前記したスキーム3の式 (IIa) の化合物の合成のように行うことができる。(スキーム4)。

【0159】

YがNを表し、XがC(R⁶)を表し、R⁶が(C₁ - C₃)アルキル又は(C₃ - C₆)シクロアルキルを表す式 (IId) の化合物は、上述の条件下、式 (VIIc) の化合物のSuzuki型のカップリングにより、R^cが(C₁ - C₃)アルキル又は(C₃ - C₆)シクロアルキルを表す式 (VIIe) の化合物を形成することによって製造することができる。最終的な還元によるアミン (IId) の形成は、前記したスキーム3の式 (IIa) の化合物の合成のように行うことができる。(スキーム4)。

【化10】



10

同様に、XがNを表し、YがC(R⁶)を表し、R⁶が(C₁-C₃)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₁-C₃)アルコキシ又はハロゲンを表す式(II)の化合物は、XがNを表し、YがC(R⁶)を表し、R⁶が水素を表す式(VII)の化合物を出発物質として、スキーム4で示したものと同様の合成手法により製造することができる。

20

【0160】

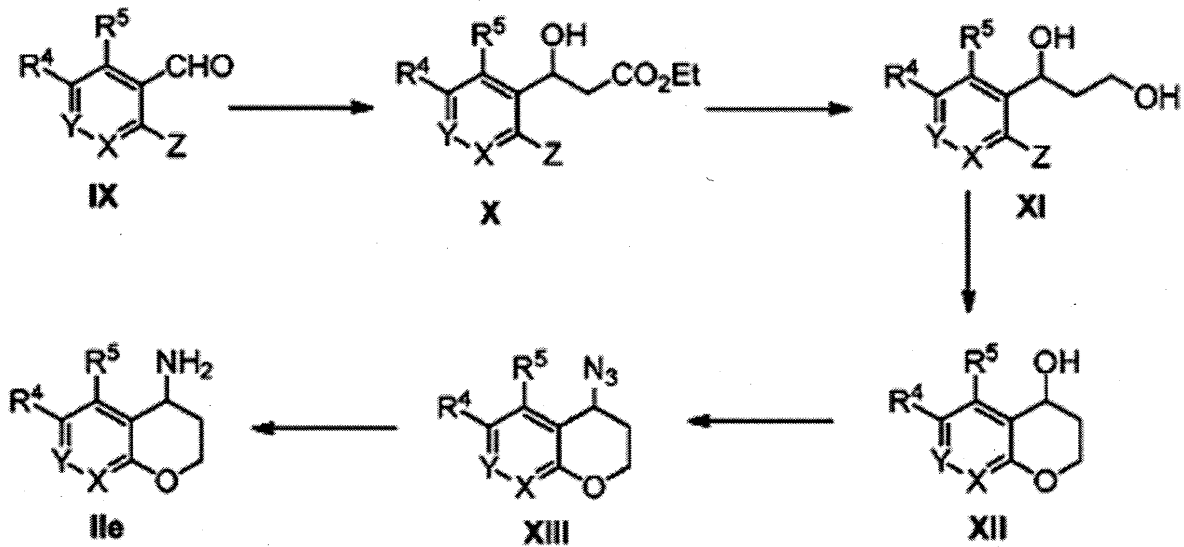
nが2を表す式(IIe)の化合物は、Zがプロミド又はクロリドを表すアルデヒド(IX)から、LDA等の塩基の存在下、THF等の溶媒中、好ましくは-78とRTの間の温度にて、EtOAcを用いてアルキル化することにより、-ヒドロキシエステル(X)を形成することで製造することができる。エステル部分の還元による対応するジオール(XI)の形成は、THF又はEt₂O等の溶媒中、好ましくは-78と45の間の温度にて、LiAlH₄、LiBH₄、水素化ジイソブチルアルミニウム又はBH₃等の還元剤を用いて行うことができる。ジオール(XI)は、tBuOH等の溶媒中、好ましくはRTと80の間の温度にて、tBuOK等の塩基で処理することにより、式(XII)のヒドロキシ誘導体に変換することができる。アジド(XIII)は、式(XII)の化合物から、DBUの存在下、トルエン又はTHF等の溶媒中、好ましくは0とRTの間の温度にて、DPPAなどの条件でのアゾ化により製造することができる。アジド(XIII)の還元による対応するアミン(IIe)の形成は、例えば、Pd/C等の適宜な触媒の存在下、EtOH等の溶媒中、触媒により水素化することにより行うことができる。あるいは、当該アジド部分は、THF/H₂O等の溶媒中、好ましくはRT付近の温度にて、PPh₃を用いたStaudinger型の反応により、アミンに変換することができる(スキーム5)。

30

40

【0161】

【化 1 1】



スキーム5：nが2を表す式（I I e）の化合物の合成

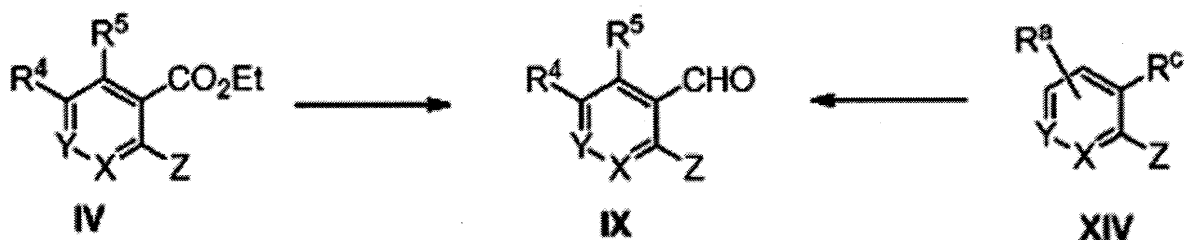
式（IX）の化合物は、市販されていない場合には、当業者に知られた手順に従って製造することができる。例えば、 R^4 、 R^5 及び / 又は R^6 が（ $C_1 - C_3$ ）アルキル、（ $C_3 - C_6$ ）シクロアルキル、（ $C_1 - C_3$ ）フルオロアルキル又は（ $C_1 - C_3$ ）アルコキシを表すアルデヒド（IX）は、カルボン酸エステル誘導体（IV）（上記スキーム3に記載）から、（1）THF又はDCM等の溶媒中、 -78 とRTの間の温度にて、水素化ジイソブチルアルミニウム等の適宜な還元剤を用いて還元し、次いで、必要に応じて、（2）DCM等の溶媒中、好ましくはRT付近の温度にて、各アルコールを、ニクロム酸ピリジニウム又はDes s Martin試薬等の適当な酸化試薬を用いて酸化することにより製造することができる（スキーム6）。

【0162】

あるいは、式（IX）の化合物は、 R^a がハロゲンを表し、Zが好ましくはクロリドであり、 R^c がアセタール等の適宜な保護基を有する保護されたアルデヒド部分を表す式（XIV）の化合物から、上述のSuzuki型のカップリング、芳香族トリフルオロメチル化及び芳香族求核置換の条件を用いて製造することができる（スキーム6）。

【0163】

【化 1 2】



スキーム6：式（IX）の化合物の合成

式（I I I）の化合物は、市販されていない場合には、以下のスキーム7に概略する手順又は実験の部に記載する手順に従って、製造することができる。 R^3 がアリールを表すアニリン（XV）は、市販されていない場合には、当業者に知られた手順に従って製造することができる。

【0164】

10

20

30

40

50

R^3 がアリアルを表し、 R がメチル、エチル又は *tert.*-ブチルを表す式 (XVI) の化合物は、アニリン誘導体 (XV) から、 CH_3CN 等の溶媒中、 $CuCl_2$ 等の $Cu(II)$ 塩、*tBu*-亜硝酸及び 1,1-ジクロロエチレンを用いた *Meerwein* 型のアリアル化反応を行い、次いで、ナトリウムメトキシドの存在下、*MeOH* 中で還流し、続いて好ましくは RT と 90° の間の温度にて、濃 H_2SO_4 で処理することにより製造することができる。

【0165】

R^3 がニトリル置換基を含む式 (XVI) の化合物は、 R^3 がヨード又はブロミドの置換基を含む式 (XVI) の化合物から、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の適宜な触媒の存在下、*NMP* 等の溶媒中、好ましくは RT と 100° の間の温度にて、 $Zn(CN)_2$ を用いて、パラジウム触媒によるシアン化反応により製造することができる。

10

【0166】

あるいは、 R^3 がニトリル置換基を含む式 (XVI) の化合物は、 R^3 がカルボキサミド置換基を含む式 (XVI) の化合物から、 Et_3N の存在下、*DCM* 等の溶媒中、好ましくは 0° と RT の間の温度にて、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を脱水剤として用いた脱水反応により製造することができる。

【0167】

あるいは、式 (XVI) の化合物は、例えば安息香酸又はピリジン-カルボン酸といった、対応する式 (XVII) のカルボン酸を出発物質として、*Arndt-Eistert* 同族体化により製造することができる。各 α -ジアゾケトンは、*DCM* 中、塩化オキサリルを用い、次いで、*THF* 又はジエチルエーテル等の溶媒中、好ましくは -5° と RT の間の温度にて、(トリメチルシリル)ジアゾメタンで処理することにより製造することができる。*MeOH* 等のアルコールの存在下、好ましくは 0° と RT の間の温度にて、安息香酸銀等の銀(I)触媒を用いたウォルフ転移に付することにより、所望のエステル誘導体 (XVI) となる (スキーム7)。

20

【0168】

あるいは、式 (XVI) の化合物は、 Z がクロリド又はヨードであり、 R^3 がアリアル又はヘテロアリアルを表す式 (XVII) の対応するハライド R^3-Z を出発物質として、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の適宜な触媒の存在下、*THF* 又はジオキサン等の溶媒中、好ましくは RT と 100° の間の温度にて、(2-*tert.*-ブトキシ-2-オキソエチル)亜鉛クロリド等の亜鉛試薬を用いて、パラジウム触媒による *Negishi* 型のカップリングにより製造することができる。

30

【0169】

あるいは、ハライド Z が好ましくはブロミド又はフルオリドであり、 R^3 がヘテロアリアルを表す式 (XVII) のハライド R^3-Z は、マロネート付加/脱カルボキシル化シーケンスにより、式 (XVI) の化合物に変換することができる。マロネート付加は、*NaH* 等の適宜な塩基の存在下、*DMF* 又は *NMP* 等の溶媒中、好ましくは 0° と RT の間の温度にてマロン酸メチル等のマロネートを用いて行うことができる。脱カルボキシル化は、*DCM* 又はジクロロエタン中、*TFA* 又は *HCl* 等の酸の存在下、ジエステルを加熱することにより行うことができる。

40

【0170】

R^3 がアリアル-メチルである式 (XVI) の化合物は、 Z が好ましくはブロミド又はヨードであり、 R^3 がアリアルであるハライド R^3-Z (XVII) を出発物質として、(1) 標準的な条件による *Heck* 又は *Suzuki* 型のカップリング反応を行うこと、及び (2) パラジウム等の触媒の存在下、*EtOH* 又は *EtOAc* 等の適宜な溶媒中、 RT 付近の温度にて、得られた桂皮酸塩誘導体の水素化反応を行うことの2工程によって製造することができる。*Suzuki* 反応は、 K_2CO_3 等の適宜な塩基及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等のパラジウム触媒の存在下、*EtOH* 又はジオキサン等の溶媒中、好ましくは RT と 100° の間の温度にて、例えば、2-エトキシカ

50

ルボニルビニルボロン酸ピナコールエステル等のビニルボロン酸誘導体を用いて行うことができる。H e c kのカップリング反応は、E t₃N等の塩基及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の適当なパラジウム触媒の存在下、D M F等の溶媒中、好ましくはR Tと1 0 0 の間の温度にて、例えば、アクリル酸メチルを用いて行うことができる。

【0171】

R³がアリール-エチルである式(X V I)の化合物は、Zが好ましくはプロミド又はヨードであり、R³がアリールであるハライドR³-Z(X V I I I)を出発物質として、(1)標準的な条件によるH e c k型のカップリング反応を行うこと、及び(2)パラジウム等の触媒の存在下、E t O H又はE t O A c等の適宜な溶媒中、R T付近の温度にて、得られた不飽和カルボン酸エステル誘導体の水素化反応を行うことの2工程により製造することができる。H e c kのカップリング反応は、例えば、E t₃N等の塩基及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の適当なパラジウム触媒の存在下、D M F又はC H₃C N等の溶媒中、好ましくはR Tと1 0 0 の間の温度にて、3-ブテン酸メチルを用いて行うことができる。

10

【0172】

あるいは、R³がアリール-エチルである式(X V I)の化合物は、Zが好ましくはプロミド又はヨードであり、R³がアリールであるハライドR³-Z(X V I I I)を出発物質として、K₃P O₄等の塩基及びジクロロ(ジフェニルホスフィノフェロセン)-パラジウム等の適宜なパラジウム触媒の存在下、T H F又はD M F等の溶媒中、好ましくはR Tと1 0 0 の間の温度にて、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン-9-ブタン酸メチルエステル等の各トリアルキルボランを用いたS u z u k iのクロスカップリング法により製造することができる。

20

【0173】

R³がアリールオキシ又はヘテロアリールオキシである式(X V I)の化合物は、K₂C O₃等の塩基の存在下、アセトン又はD M F等の適宜な溶媒中、好ましくは0 と9 0 の間の温度にて、各ヒドロキシアリール又はヒドロキシヘテロアリール誘導体をプロモ酢酸エステル誘導体を用いてアルキル化することにより製造することができる。

【0174】

水とM e O H、E t O H又はT H F等の適宜な有機溶媒系との混合物中のN a O H又はL i O Hなど、標準的な条件を用いた、Rがメチル又はエチルを表すエステル(X V I)の加水分解により、R¹及びR²が水素を表す式(I I I)の各化合物を与えられる(スキーム7)。

30

【0175】

Rがt B uを表すエステル(X V I)の加水分解は、D C M等の適宜な溶媒中、好ましくはR T付近の温度にて、T F Aを用いて行うことができる。

【0176】

あるいは、R¹及びR²が水素を表し、R³がアリール-メチルである式(I I I)の化合物は、R³がアリールであるベンズアルデヒド(X I X)を出発物質として、ピペリジン/ピリジン等のアミンの存在下、好ましくはR Tと1 0 0 の間の温度にて、マロン酸等のマロン酸誘導体を用いたK n o e v e n a g e l型の縮合反応により製造することができる。次いで、形成された桂皮酸塩誘導体を、上述の条件下で水素化することができる。

40

【0177】

R³が(C₁-C₂)アルキルカルボニル置換基を含む式(I I I)の化合物は、例えば、R³がカルボン酸置換基を含む式(X V I I I)の化合物から、N, O-ジメチルヒドロキシルアミンを用いて対応するワインレブアミドを生成し、続いてT H F等の適宜な溶媒中、好ましくは- 7 8 とR Tの間の温度にて、メチルマグネシウムプロミド又はエチルマグネシウムプロミド等のグリニヤール試薬で処理することにより製造することができる。

50

【0178】

R^1 及び R^2 の少なくとも1つが水素ではない式 (III) の化合物は、 R^1 及び R^2 が水素である式 (III) の化合物、又は式 (XVI) の化合物を出発物質として、NaH、tBuOK又はLDA等の塩基の存在下、THF又はDMF等の適宜な有機溶媒中、好ましくは-78とRTの間の温度にて、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル又は1,2-ジブロモエタン、1,3-ジブロモプロパン、1,4-ジブロモブタン若しくは1,5-ジブロモペンタン等のジハロアルカンを用いたアルキル化により合成することができる(スキーム7)。

【0179】

R^1 が水素であり、 R^2 がヒドロキシ-メチルである式 (III) の化合物は、式 (XVI) の化合物を出発物質として、DBU又はNaHCO₃等の塩基を触媒として、DMSO又はジオキサン等の溶媒中、好ましくはRT付近の温度にて、パラホルムアルデヒドを用いたヒドロキシメチル化反応により合成することができる。

10

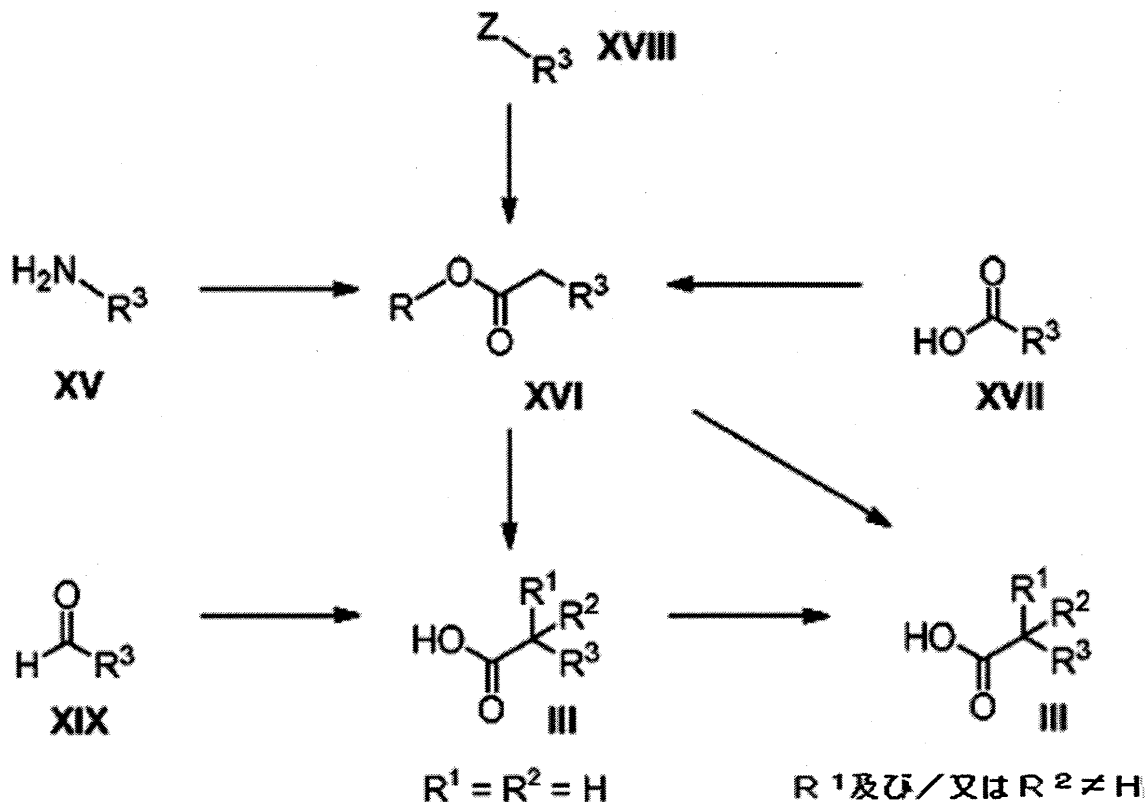
【0180】

R^1 が水素であり、 R^2 がヘテロシクリル-メチルである式 (III) の化合物は、式 (XVI) の化合物を出発物質として(1) K₂CO₃、NaOMe又はNaH等の塩基の存在下、DMSO又はDMF等の適宜な溶媒中、好ましくはRTと100の間の温度にて、パラホルムアルデヒドを用いた縮合反応を行い、(2) THF等の適宜な溶媒中、0とRTの間の温度にて、得られたアクリレート誘導体をピロリジン等の各複素環によりMichael付加反応に付することにより合成することができる(スキーム7)。

20

【0181】

【化13】



30

40

スキーム7: 式 (III) の化合物の合成

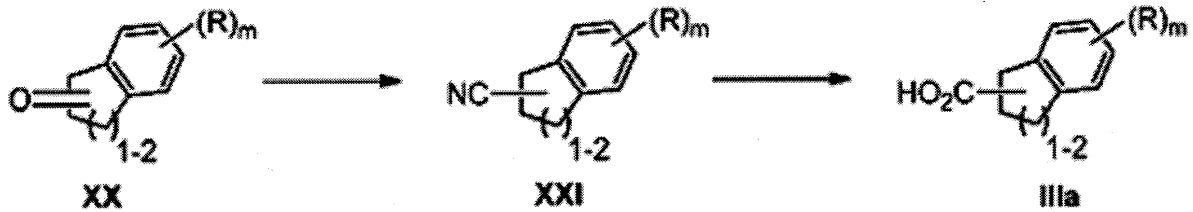
R^1 が水素を表し、かつ R^2 と R^3 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、インダニル又はテトラヒドロナフチル基を形成する式 (IIIa) の化合物は、Rがハロゲン等の置換基を表し、mが1、2又は3を表すケトン (XX) から、(1) tBuOK等の塩基

50

の存在下、ジメトキシエタン又はEtOH等の適宜な溶媒中、好ましくは0 とRTの間の温度にて、TosMICを用いて還元性のシアノ化を行って式(XXI)の化合物を生成すること、及び(2)HCl及び/又はAcOH等の酸の存在下、好ましくは40 と100 の間の温度にて、当該ニトリルを加熱により加水分解することの2工程により製造することができる(スキーム8)。

【0182】

【化14】



10

スキーム8：式(IIIa)の化合物の合成

【0183】

実験の部

(この項において、及び明細書の上記の部分において使用される)略語：

Ac	アセチル	20
anh.	無水物	
aq	水性	
CC	カラムクロマトグラフィー	
dba	ジベンジリデンアセトン	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DCM	ジクロロメタン	
DEA	ジエチルアミン	
Deoxo-Fluor (登録商標)	ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファート	
リフルオリド		
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	30
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルフォキシド	
DPPA	ジフェニルホスフォルルアジド	
Et	エチル	
EDC·HCl	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド	
塩酸塩		
h	時間	
Hept	ヘプタン	
HOAT	1-ヒドロキシ-7-アザ-ベンゾトリアゾール	
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	40
HV	高真空	
ID	内径	
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
M	モル濃度	
Me	メチル	
min	分	
N	規定度	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	50

NMR	核磁気共鳴	
PG	保護基	
Q - Phos	1, 2, 3, 4, 5 - ペンタフェニル - 1' - (ジ - tBu - ホス	
フィノ)フェロセン		
RT	室温	
sat.	飽和	
TBTU	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	
tBu	tert - ブチル	
TFA	トリフルオロ酢酸	10
THF	テトラヒドロフラン	
TMS	トリメチル - シリル	
TosMIC	1 - (イソシアノメチルスルフォニル) - 4 - メチルベンゼン	
t _R	保持時間	
UV	紫外線	
Vis	可視	

【0184】

使用した定性分析法

NMR: Bruker Avance 400、400 MHz; 化学シフトは、使用する溶媒と比較して ppm で示す; 多重度: s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、m = 多重項、br = 広域、結合定数は Hz で示す。

20

【0185】

LC-MS: Agilent 1100 Binary Pump 及び DAD を備えた Thermo Finnigan MSQ Surveyor MS。

【0186】

条件: 溶出液: A: H₂O + 0.04% TFA; B: CH₃CN; 勾配: 5% B から 95% B へ; ランタイム (runtime): 1.5 min; 流速: 4.5 mL/min; 検出: UV/Vis + MS、t_R は min. で表す;

LC-MS (A): カラム Waters XBridge C18、2.5 μm、4.6 x 30 mm LC-MS (B): カラム Waters Atlantis T3、5 μm、4.6 x 30 mm LC-MS (C): カラム Zorbax SB-aq、3.5 μm、4.6 x 50 mm

30

条件: LC-MS (D): 溶出液: A: H₂O + 13 mmol/L NH₄OH; B: CH₃CN; 勾配: 5% B から 95% B へ; ランタイム (runtime): 1.5 min; 流速: 4.5 mL/min; 検出: UV/Vis + MS、t_R は min. で表す; カラム Waters XBridge C18、2.5 μm、4.6 x 50 mm。

【0187】

LC-MS: Waters Acquity UPLC (ACQ-CM, -ACQ-B SM-ACD-SM)

条件: LC-MS (E): 溶出液: A: H₂O + 0.05% v/v ギ酸; B: CH₃CN + 0.045% v/v ギ酸; 勾配: 2% B から 98% B へ; ランタイム (runtime): 2 min; 流速: 1.2 mL/min; 検出: UV 214 nm + ELSD 及び MS; カラム Acquity UPLC CSH C18 1.7 μm、2.1 x 50 mm。

40

【0188】

条件: LC-MS (F): 溶出液: A: H₂O + 0.05% v/v TFA; B: CH₃CN + 0.045% v/v TFA; 勾配: 2% B から 98% B へ; ランタイム (runtime): 2 min; 流速: 1.2 mL/min; 検出: UV 214 nm + ELSD 及び MS; カラム Acquity UPLC CSH C18 1.7 μm、2.1 x 50 mm。

50

【0189】

使用した精製方法

カラムクロマトグラフィー（CC）（方法G）は、シリカゲル60 Merck（0.063-0.200mm）又はBiotageの充填済カートリッジ（SNAP KP-SIL（登録商標）、SNAP KP-NH（登録商標）、Isolute（登録商標））を用いて行った。

【0190】

分取用LC-MS（順相）：流速：40mL/min。検出：UV/Vis及び/又はMS。

【0191】

カラム：Macherey-Nagel Nucleosil SiOH、10µM、21x100mm

溶出液：A = Hept、B = EtOAc、C = MeOH

【0192】

【表1】

条件（H）：

t (min)	0	0.4	0.5	6.0	6.2	7.8	7.9	8.8	8.9	9.0
% A	90	90	70	40	25	25	0	0	90	90
% B	10	10	30	55	70	70	30	30	10	10
% C	0	0	0	5	5	5	70	70	0	0

10

20

【0193】

【表2】

条件（I）：

t (min)	0	0.4	0.5	6.0	6.2	7.8	7.9	8.8	8.9	9.0
% A	90	90	50	20	10	10	0	0	90	90
% B	10	10	50	65	70	70	30	30	10	10
% C	0	0	0	15	20	20	70	70	0	0

30

40

分取用LC-MS（逆相）：流速：75mL/min。検出：UV/Vis及び/又はMS。

【0194】

XBridge：カラム Waters XBridge C18、10µm、30x75mm

酸性：溶出液：A = 0.5%のギ酸を含むH₂O、B = CH₃CN

塩基性：溶出液：A = 0.125%のNH₄OHを含むH₂O、B = CH₃CN

無極性勾配：3.5分に渡り30%Bから95%Bへ、次いで2.5分に渡り95%B

順相勾配：4分に渡り20%Bから95%Bへ、次いで2分に渡り95%B

極性勾配：4分に渡り10%Bから95%Bへ、次いで2分に渡り95%B

高極性勾配：3分に渡り5%Bから50%Bへ、次いで1分に渡り50%Bから95%Bへ、そして最後に2分に渡り95%B

超強極性勾配：1分に渡り0%B、次いで2.5分に渡り0%Bから20%Bへ、次いで0.5分に渡り20%Bから95%Bへ、そして最後に2分に渡り95%B

実施例の精製に用いた方法：

【0195】

【表 3】

	酸性	塩基性
無極性勾配	(J)	(K)
順相勾配	(L)	(M)
極性勾配	(N)	(P)

10

ラセミ体は、分取用キラルHPLCにより、各々のエナンチオマーに分離することができる。

【0196】

以下の実施例は本発明を説明するものであり、その範囲を限定するものではまったくくない。

【0197】

A. 前駆体と中間体の製造：

A. 1 カルボン酸誘導体 (III) の合成

A. 1. 1 2, 4 - ジクロロアニリンの合成 (一般的手順)

各アニリン (11.3 mmol) を 50 mL の CH_3CN に溶解したものに、0 にて、 NCS (22.6 mmol) を添加した。15 min 後、冷却浴を除き、得られた混合物を RT にて 2 h 攪拌し、次いで 40 に一晩加熱した。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の 10% 水溶液を添加し、混合物を EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせたものを MgSO_4 上で乾燥し、真空濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC で精製して、所望の 2, 4 - ジクロロアニリン誘導体を得た。

20

【0198】

2, 4 - ジクロロ - 6 - エチルアニリン

2 - エチルアニリンから製造；LC-MS (A) : $t_R = 0.89 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{H}]^+$: 231.10。

30

【0199】

2, 4 - ジクロロ - 6 - シクロプロピルアニリン

2 - シクロプロピルアニリンから製造；LC-MS (A) : $t_R = 0.92 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{H}]^+$: 202.13。

【0200】

A. 1. 2 3 - アミノ - 2 - クロロベンズアミドの合成

3 - アミノ - 2 - クロロ安息香酸 (5.8 mmol) を 12 mL の DCM 中に溶解したものに、3.0 mL の DIPEA、HOBT (7.0 mmol) 及び EDC·HCl (7.0 mmol) を添加し、次いで、 NH_3 の水溶液 (13 M) 0.67 mL を添加した。混合物を RT にて一晩攪拌し、次いで EtOAc を添加し、混合物を水、飽和 NaHCO_3 水溶液及び塩水 (brine) で抽出した。有機層を MgSO_4 上で乾燥し、真空濃縮し、所望の化合物を黄色の固体として得た。LC-MS (A) : $t_R = 0.17 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{H}]^+$: 170.96。

40

【0201】

A. 1. 3 3, 5 - ジクロロ - 2 - ヨードベンジル アセテートの合成

1 - (プロモメチル) - 3, 5 - ジクロロ - 2 - ヨードベンゼン (1.29 mmol) [WO2011/027156] と酢酸ナトリウム (9.91 mmol) の、 AcOH 4 mL 中の混合物を、100 に 1 h、次いで 80 に 20 h 加熱した。混合物を DCM で希釈し、水と塩水で抽出した。有機層を MgSO_4 上で乾燥し、真空濃縮した。Hept から Hept/EtOAc (9/1) を用いた CC (KP-SIL (登録商標)、Biot

50

age 製)による精製により、所望の化合物を白色の固体として得る。LC-MS(A) : $t_R = 0.97 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO}) : 7.77(\text{d}, 1\text{H})$ 、 $7.44(\text{d}, 1\text{H})$ 、 $5.08(\text{s}, 2\text{H})$ 、 $2.13(\text{s}, 3\text{H})$ 。

【0202】

A.1.4 3-ブロモ-2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリルの合成
A.1.4.1 3-ブロモ-2-クロロ-6-フルオロベンズアミドの合成
3-アミノ-2-クロロ安息香酸を3-ブロモ-2-クロロ-6-フルオロ安息香酸で置き換えて、本化合物を3-アミノ-2-クロロベンズアミド(A.1.2)と類似の方法を用いて製造した; LC-MS(A) : $t_R = 0.52 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{H}]^+ : 253.81$ 。

10

【0203】

A.1.4.2 3-ブロモ-2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリルの合成
3-ブロモ-2-クロロ-6-フルオロベンズアミド(3.56 mmol)のDCM 50 mL中の溶液に、Et₃N、1.5 mL、次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物(7.11 mmol)を0 にて添加した。氷浴を除き、反応混合物をRTにて攪拌した。30 min後、水を添加し、混合物をDCM(3x)で抽出した。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、真空濃縮し、所望の化合物を茶色の固体として得た。LC-MS(A) : $t_R = 0.80 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO}) : 8.23(\text{d}, 1\text{H})$ 、 $7.56(\text{t}, 1\text{H})$ 。

20

【0204】

A.1.5 2-クロロ-1-ヨード-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンの合成
1-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(2.54 mmol)のTHF 10 mL中の溶液に、n-BuLi(2.5 Mのヘキサン溶液)1.42 mLを-78 にて添加した。40 min後、ヨウ素(2.8 mmol)をTHF 2.5 mL中に溶解したものを添加し、攪拌をRTにて一晩続けた。反応を、冷却下で水でクエンチし、EtOAc(3x)で抽出した。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、真空濃縮した。HeptからHept/EtOAc(4/1)を用いたCC(KP-SIL(登録商標)、Biotage製)による精製により、所望の化合物(位置異性体混合物中の主生成物として)を無色のオイルとして得る。LC-MS(A) : $t_R = 0.99 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO}) : 7.98(\text{dd}, 1\text{H})$ 、 $7.70(\text{dd}, 1\text{H})$ 、 $7.21(\text{t}, 1\text{H})$ 。

30

【0205】

A.1.6 1-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)エタノンの合成
A.1.6.1 3-ブロモ-2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミドの合成
3-ブロモ-2-クロロ安息香酸(1.79 mmol)のTHF、12 mL中の溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンHCl(2.32 mmol)、EDC·HCl(4.29 mmol)及びピリジン(2.68 mmol)を0 にて添加した。冷却浴を除き、攪拌をRTにて一晩続けた。反応液をDCM(10 mL)で希釈し、水、飽和NH₄Cl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液で抽出し、MgSO₄上で乾燥し、真空濃縮した。HeptからEtOAcを用いたCC(KP-SIL(登録商標)、Biotage製)による精製により、所望の化合物を無色のオイルとして得る。LC-MS(C) : $t_R = 0.76 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{H}]^+ : 277.90$ 。

40

【0206】

A.1.6.2 1-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)エタノンの合成
3-ブロモ-2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(0.71 mmol)をTHF 7 mL中に溶解したものに、MeMgBr(4.31 mmol、3 MのEt₂O溶液)の溶液を0 にて添加した。1 h後、冷却浴を除き、攪拌をRTにて一晩続けた。反応を、冷却下で水及び飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。混合物をEtOAc(3

50

x) で抽出し、有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空濃縮した。Hept から Hept / EtOAc (85 / 15) を用いた CC (KP - SIL (登録商標)、Biotage 製) による精製により、所望の化合物を無色のオイルとして得る；LC - MS (C) : $t_R = 0.84 \text{ min}$; $^1H \text{ NMR} ((CD_3)_2SO) : 7.91 (d, 1H)$ 、 $7.65 (d, 1H)$ 、 $7.39 (t, 1H)$ 、 $2.58 (s, 3H)$ 。

【0207】

A. 1. 7 3 - プロモ - 2 , 6 - ジクロロベンゾニトリルの合成

A. 1. 7. 1 3 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロベンゾニトリルの合成

2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロベンゾニトリル (1.38 mmol) と $SnCl_2$ 二水合物 (4.15 mmol) を DMF 3 mL 中に溶解したものを、マイクロ波条件下にて、100 に 10 min 加熱した。反応混合物を水で希釈し、1 M NaOH 溶液で pH 11 ~ 12 まで塩基性化し、EtOAc (3x) で抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空濃縮し、所望の生成物を茶色の固体として得た；LC - MS (C) : $t_R = 0.78 \text{ min}$; $^1H \text{ NMR} ((CD_3)_2SO) : 7.36 (d, 1H)$ 、 $7.07 (d, 1H)$ 。

10

【0208】

A. 1. 7. 2 3 - プロモ - 2 , 6 - ジクロロベンゾニトリルの合成

1 mL の conc. H_2SO_4 に、亜硝酸ナトリウム (1.38 mmol) を少しずつ添加した。完全に溶解させた後、3 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロベンゾニトリル (1.24 mmol) の氷酢酸 2.5 mL 中の溶液を、0 にて添加した。0 にて 30 min 放置後、前もって冷却した CuBr (2.76 mmol) を HBr (H_2O 中に 48%) 0.5 mL 中に溶解したものを、ゆっくりと添加した。反応液を 0 にて 45 min、次いで RT にて 45 min 攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (3x) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空濃縮し、所望の生成物を茶色の固体として得た；LC - MS (C) : $t_R = 0.90 \text{ min}$; $^1H \text{ NMR} ((CD_3)_2SO) : 8.15 (d, 1H)$ 、 $7.70 (d, 1H)$ 。

20

【0209】

A. 1. 8 3 - プロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルの合成

2 - プロモ - 6 - フルオロベンゾニトリル (2.06 mmol) と KCN (4.12 mmol) を 2.5 mL の DMSO 中に溶解したものを、85 に 5 h 加熱し、次いで、RT にて一晚攪拌し、90 にさらに 5 h 加熱した。混合物を RT に冷却し、10% $NaHCO_3$ 水溶液でクエンチし、EtOAc (3x) で抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空濃縮した。Hept から Hept / EtOAc (5 / 1) を用いた CC (KP - SIL (登録商標)、Biotage 製) による精製により、所望の化合物を白色の固体として得る；LC - MS (C) : $t_R = 0.87 \text{ min}$; $^1H \text{ NMR} ((CD_3)_2SO) : 8.27 (d, 1H)$ 、 $8.16 (d, 1H)$ 、 $7.79 (t, 1H)$ 。

30

【0210】

A. 1. 9 1 - プロモ - 2 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) ベンゼンの合成

A. 1. 9. 1 2 - クロロ - 1 - (ジフルオロメチル) - 3 - ニトロベンゼンの合成
2 - クロロ - 3 - ニトロベンズアルデヒド (1.08 mmol) と Deoxo - Fluor (登録商標) (3.23 mmol) を 1 mL の DCM 中に溶解したものを、RT にて一晚攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2x) と塩水で抽出した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空濃縮した。Hept から Hept / EtOAc (85 / 15) を用いた CC (KP - SIL (登録商標)、Biotage 製) による精製により、所望の化合物を黄色のオイルとして得る；LC - MS (C) : $t_R = 0.85 \text{ min}$; $^1H \text{ NMR} ((CD_3)_2SO) : 8.25 (d, 1H)$ 、 $8.02 (d, 1H)$ 、 $7.78 (t, 1H)$ 、 $7.35 (t, 1H)$ 。

40

【0211】

50

A . 1 . 9 . 2 2 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) アニリンの合成
 2 - クロロ - 1 - (ジフルオロメチル) - 3 - ニトロベンゼン (0 . 4 3 m m o l) と S n C l ₂ 二水和物 (0 . 8 6 m m o l) を 1 m L の E t O H 中に溶解したものを、封止したバイアル中で 1 1 0 に 6 m i n 加熱した。R T にて混合物を水で希釈し、1 M N a O H 溶液で p H 1 3 ~ 1 4 まで塩基性化し、E t O A c (3 x) で抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥し、真空濃縮し、所望の生成物を茶色のオイルとして得た；L C - M S (C) : t_R = 0 . 7 7 m i n ; [M + C H ₃ C N + H]⁺ : 2 1 9 . 1 3 。

【 0 2 1 2 】

A . 1 . 9 . 3 1 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) ベンゼンの合成

C u B r ₂ (0 . 5 5 7 m m o l) を 1 m L の C H ₃ C N に溶解したものに、t B u - 亜硝酸 (0 . 6 6 9 m m o l) を 0 にて添加した後、2 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) アニリン (0 . 3 7 2 m m o l) を 1 m L の C H ₃ C N 中に溶解したものを添加した。反応混合物を 0 にて 7 0 m i n 攪拌した。次いで、混合物を、1 M H C l 溶液でクエンチし、E t O A c (3 x) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥し、真空濃縮し、所望の生成物をオレンジ色のオイルとして得た；L C - M S (C) : t_R = 0 . 9 1 m i n ; [M + C H ₃ C N + H]⁺ : 2 8 2 . 2 5 。

【 0 2 1 3 】

A . 1 . 1 0 エステルの合成 (一般的手順 A)

C u C l ₂ (1 1 m m o l) の 9 0 m L C H ₃ C N 懸濁液に、t B u O N O (1 5 m m o l) を添加し、次いで、1 , 1 - ジクロロエチレン (1 4 6 m m o l) を滴下した。各アニリン (8 m m o l) を 1 0 m L の C H ₃ C N 中に溶解したものを、ゆっくりと添加した。R T にて 5 h 攪拌した後、反応を 2 0 % H C l 水溶液でクエンチし、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ 上で乾燥した。溶媒除去後、粗製物を 5 0 m L の M e O H 中に再溶解した。N a O M e の 3 0 % M e O H 溶液を 9 m L 添加した後、混合物を 5 h 還流した。次いで、1 . 8 m L の濃 H ₂ S O ₄ を添加し、混合物をさらに 1 h 還流加熱した。真空濃縮の後、得られた固形物を水と D C M の間で分画した。水相を D C M で 2 回抽出した。有機層を合わせたものを M g S O ₄ 上で乾燥した。H e p t / E t O A c を用いた C C による精製により、所望のエステル誘導体を得られる。

【 0 2 1 4 】

2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチルフェニル酢酸メチルエステル

2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチルアニリンから製造；L C - M S (A) : t_R = 0 . 9 0 m i n ; ¹H N M R (C D C l ₃) : 7 . 2 8 (s , 1 H) , 7 . 1 2 (s , 1 H) , 3 . 8 3 (s , 2 H) , 3 . 7 2 (s , 3 H) , 2 . 3 2 (s , 3 H) 。

【 0 2 1 5 】

2 , 4 - ジクロロ - 6 - エチルフェニル酢酸メチルエステル

2 , 4 - ジクロロ - 6 - エチルアニリンから製造；L C - M S (A) : t_R = 0 . 9 5 m i n ; ¹H N M R (C D C l ₃) : 7 . 2 9 (s , 1 H) , 7 . 1 4 (s , 1 H) , 3 . 8 5 (s , 2 H) , 3 . 7 2 (s , 3 H) , 2 . 6 4 (q , 2 H) , 1 . 2 2 (t , 3 H) 。

【 0 2 1 6 】

2 , 4 - ジクロロ - 6 - シクロプロピルフェニル酢酸メチルエステル

2 , 4 - ジクロロ - 6 - シクロプロピルアニリンから製造；L C - M S (A) : t_R = 0 . 9 6 m i n ; ¹H N M R (C D C l ₃) : 7 . 2 8 (s , 1 H) , 7 . 0 2 (s , 1 H) , 4 . 0 5 (s , 2 H) , 3 . 7 3 (s , 3 H) , 1 . 8 9 (m , 1 H) , 0 . 9 8 (m , 2 H) , 0 . 6 8 (m , 2 H) 。

【 0 2 1 7 】

2 , 4 - ジクロロ - 6 - トリフルオロメチルフェニル酢酸メチルエステル

2 , 4 - ジクロロ - 6 - トリフルオロメチルアニリンから製造；L C - M S (A) : t_R

10

20

30

40

50

= 0.93 min; ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : 8.11 (s, 1H)、7.88 (s, 1H)、3.97 (s, 2H)、3.65 (s, 3H)。

【0218】

2,4-ジクロロ-6-ヨードフェニル酢酸メチルエステル

2,4-ジクロロ-6-ヨードアニリンから製造; LC-MS(A): t_R = 0.95 min; ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : 7.99 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、4.04 (s, 2H)、3.66 (s, 3H)。

【0219】

2-クロロ-3-カルバモイルフェニル酢酸メチルエステル

3-アミノ-2-クロロベンズアミドから製造; LC-MS(A): t_R = 0.42 min; ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : 7.90 (br s, 1H)、7.57 (br s, 1H)、7.45 (m, 1H)、7.35 (m, 2H)、3.86 (s, 2H)、3.36 (s, 3H)。

10

【0220】

A.1.11 エステルの合成(一般的手順B)カルボン酸(7.66 mmol)を25 mLのDCM中に混合したものに、塩化オキサリル(11.5 mL)、次いで、数滴のDMFを-5 にて添加した。RTにて2 h 攪拌した後、溶媒を真空除去し、残渣を42 mLのTHF中に再溶解した。混合物を-5 に冷却してトリメチルシリルジアゾメタン(17.2 mmol、2 Mのヘキサン溶液)を添加し、反応混合物を2 hに渡ってRTに温めた。溶媒を真空蒸発させた後、粗製物をHept/EtOAcを用いてCCで精製した。単離 - ジアゾケトン(39 mLのMeOH中に溶解し、安息香酸銀(3.3 mmol)を添加し、次いで、氷浴中で冷却しながら11 mLのEt₃Nを滴下した。黒色の溶液をRTにて1日間攪拌し、真空濃縮し、Hept/EtOAcを用いてCCで精製して、所望のエステル誘導体を得た。

20

【0221】

2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル酢酸メチルエステル

2,4-ジクロロ-6-フルオロ安息香酸から製造; LC-MS(A): t_R = 0.85 min; ^1H NMR (CDCl_3) : 7.07 (s, 1H)、7.04 (s, 1H)、3.80 (s, 2H)、3.72 (s, 3H)。

30

【0222】

A.1.12 エステルの合成(一般的手順C)

各ハライド(0.979 mmol)、Pd(dba)₂(0.049 mmol)及びQ-Phos(0.049 mmol)を、2.5 mLのTHF中で混合したものに、2.15 mLの2-tBu-オキシ-2-オキソエチル亜鉛クロリド(0.5 MのEt₂O溶液)を添加した。反応混合物をアルゴンでフラッシュして、次いで70 に6 h加熱した。溶媒を真空濃縮した後、残渣をEtOAc中に溶解し、水と塩水で抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、真空濃縮し、Hept/EtOAcを用いてCCで精製して、所望のエステル誘導体を得た。

【0223】

2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸tBu-エステル

3-クロロ-4-ヨードベンゾトリフルオリドから製造; LC-MS(A): t_R = 1.02 min; ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : 7.87 (s, 1H)、7.71 (d, 1H)、7.65 (d, 1H)、3.83 (s, 2H)、1.41 (s, 9H)。

40

【0224】

2-クロロ-4-シアノフェニル酢酸tBu-エステル

4-ブロモ-3-クロロベンゾニトリルから製造; LC-MS(A): t_R = 0.89 min; ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : 8.06 (d, 1H)、7.82 (dd, 1H)、7.62 (d, 1H)、3.83 (s, 2H)、1.40 (s, 9H)。

【0225】

3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸tBu-エステル

50

2 - ブロモ - 6 - クロロベンゾトリフルオリドから製造 ; LC - MS (A) : $t_R = 0.98 \text{ min}$; $^1\text{H NMR} ((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 7.62 (m, 2 H)、7.43 (d, 1 H)、3.89 (m, 2 H)、1.38 (s, 9 H)。

【 0 2 2 6 】

2 - (2 - アセトキシメチル) - 4 , 6 - ジクロロフェニル酢酸 t B u - エステル
3 , 5 - ジクロロ - 2 - ヨードベンジルアセテートから製造 ; LC - MS (A) : $t_R = 0.99 \text{ min}$; $^1\text{H NMR} ((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 7.66 (d, 1 H)、7.48 (dd, 1 H)、5.11 (s, 2 H)、3.77 (s, 2 H)、2.03 (s, 3 H)、1.39 (s, 9 H)。

【 0 2 2 7 】

2 - クロロ - 3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル酢酸 t B u - エステル
3 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - フルオロベンゾニトリルから製造 ; LC - MS (A) : $t_R = 0.89 \text{ min}$; $^1\text{H NMR} ((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 7.85 (dd, 1 H)、7.56 (t, 1 H)、3.82 (s, 2 H)、1.40 (s, 9 H)。

【 0 2 2 8 】

2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル酢酸 t B u - エステル
2 - クロロ - 1 - ヨード - 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンから製造 ; LC - MS (A) : $t_R = 1.02 \text{ min}$; $^1\text{H NMR} ((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 7.61 (dd, 1 H)、7.43 (m, 2 H)、3.73 (s, 2 H)、1.39 (s, 9 H)。

【 0 2 2 9 】

3 - アセチル - 2 - クロロフェニル酢酸 t B u - エステル
1 - (3 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) エタノンから製造 ; LC - MS (C) : $t_R = 0.91 \text{ min}$; $^1\text{H NMR} ((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 7.54 (m, 2 H)、7.40 (t, 1 H)、3.77 (s, 2 H)、2.56 (s, 3 H)、1.41 (s, 9 H)。

【 0 2 3 0 】

2 , 4 - ジクロロ - 3 - シアノフェニル酢酸 t B u - エステル
3 - ブロモ - 2 , 6 - ジクロロベンゾニトリルから製造 ; LC - MS (C) : $t_R = 0.96 \text{ min}$; $^1\text{H NMR} ((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 7.77 (d, 1 H)、7.47 (d, 1 H)、3.83 (s, 2 H)、1.40 (s, 9 H)。

【 0 2 3 1 】

3 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル酢酸 t B u - エステル
3 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルから製造 ; LC - MS (C) : $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{H}]^+$: 286.27。

【 0 2 3 2 】

2 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル酢酸 t B u - エステル
1 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) ベンゼンから製造 ; LC - MS (C) : $t_R = 0.96 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{H}]^+$: 276.18。

【 0 2 3 3 】

A. 1. 13 2 , 4 - ジクロロ - 6 - シアノフェニル酢酸メチルエステルの合成
2 , 4 - ジクロロ - 6 - ヨードフェニル酢酸メチルエステル (0.95 mmol)、Zn (CN)₂ (0.95 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.05 mmol) を 1.5 mL 無水 NMP 中で混合したものを脱気し、アルゴン下、封止したバイアル中で、120 に 2.5 h 加熱した。反応混合物を RT に冷却し、10 % Na₂CO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc (3 x) で抽出した。有機層を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、真空濃縮した。Hept / EtOAc (9 / 1) を用いた CC による精製により、所望の生成物を黄色のオイルとして得る。LC - MS (A) : $t_R = 0.80 \text{ min}$; $^1\text{H NMR} ((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 8.15 (s, 1 H)、8.12 (s, 1 H)、4.03 (s, 2 H)、3.68 (s, 3 H)。

【 0 2 3 4 】

10

20

30

40

50

A . 1 . 1 4 2 - クロロ - 3 - シアノフェニル酢酸メチルエステルの合成

2 - クロロ - 3 - カルバモイルフェニル酢酸メチルエステル (0 . 3 5 m m o l) を 5 m L の D C M 中 に 溶 解 し た も の に 、 0 . 1 5 m L の E t ₃ N 、 次 い で トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0 . 7 0 m m o l) を 0 に て 添 加 し た 。 氷 浴 を 除 き 、 反 応 混 合 物 を R T に て 攪 拌 し た 。 3 0 m i n 後 、 水 を 添 加 し 、 混 合 物 を D C M (3 x) で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 合 わ せ た も の を M g S O ₄ 上 で 乾 燥 し 、 真 空 濃 縮 し 、 所 望 の 化 合 物 を 茶 色 の オイル と し て 得 た 。 L C - M S (A) : t_R = 0 . 6 8 m i n ; ¹H N M R ((C D ₃) ₂ S O) : 7 . 9 4 (m , 1 H) 、 7 . 7 9 (m , 1 H) 、 7 . 5 5 (t , 1 H) 、 3 . 9 5 (s , 2 H) 、 3 . 6 5 (s , 3 H) 。

【 0 2 3 5 】

A . 1 . 1 5 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロパン酸メチルエステルの合成

2 , 4 - ジクロロフェニル酢酸メチルエステル (1 . 3 8 m m o l) と パラホルムアルデヒド (1 . 4 5 m m o l) を 2 . 7 m L の D M S O 中 に 懸 濁 し た も の に 、 N a H C O ₃ (0 . 0 7 m m o l) を 添 加 し た 。 反 応 混 合 物 を R T に て 2 h 攪 拌 し 、 次 い で 水 で クエンチ し た 。 混 合 物 を 1 M H C l 溶 液 で 中 和 し 、 E t O A c (2 x) で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 合 わ せ た も の を M g S O ₄ 上 で 乾 燥 し 、 真 空 濃 縮 し た 。 H e p t から H e p t / E t O A c (1 / 1) を 用 い た C C (K P - S I L (登 録 商 標) 、 B i o t a g e 製) に よ る 精 製 に よ り 、 所 望 の 化 合 物 を 無 色 の オイル と し て 得 る ; L C - M S (B) : t_R = 0 . 7 7 m i n ; ¹H N M R ((C D ₃) ₂ S O) : 7 . 6 4 (d , 1 H) 、 7 . 4 6 (m , 2 H) 、 5 . 1 4 (t , 1 H) 、 4 . 1 8 (m , 1 H) 、 3 . 9 2 (m , 1 H) 、 3 . 7 2 (m , 1 H) 、 3 . 6 2 (s , 3 H) 。

【 0 2 3 6 】

A . 1 . 1 6 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン酸メチルエステルの合成

A . 1 . 1 6 . 1 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) アクリル酸メチルエステルの合成

2 , 4 - ジクロロフェニル酢酸メチルエステル (4 . 6 2 m m o l) を 9 m L の D M S O に 溶 解 し た も の に 、 パラホルムアルデヒド (4 . 8 5 m m o l) と N a O M e (0 . 2 3 m m o l) を 添 加 し た 。 反 応 混 合 物 を R T に て 1 h 攪 拌 し 、 次 い で 、 氷 冷 し た 水 中 に 注 い だ 。 混 合 物 を 1 M H C l 溶 液 で 中 和 し 、 トルオール (3 x) で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 合 わ せ た も の を N a C l 水 溶 液 で 洗 浄 し 、 M g S O ₄ 上 で 乾 燥 し 、 真 空 濃 縮 し た 。 H e p t / E t O A c (9 / 1 から 8 / 2 へ) を 用 い た C C (K P - S I L (登 録 商 標) 、 B i o t a g e 製) に よ る 精 製 に よ り 、 所 望 の 化 合 物 を 無 色 の オイル と し て 得 る ; L C - M S (A) : t_R = 0 . 8 9 m i n ; ¹H N M R (C D C l ₃) : 7 . 4 3 (d , 1 H) 、 7 . 2 7 (d , 1 H) 、 7 . 2 2 (s , 1 H) 、 6 . 5 6 (d , 1 H) 、 5 . 8 1 (d , 1 H) 、 3 . 8 0 (s , 3 H) 。

【 0 2 3 7 】

A . 1 . 1 6 . 2 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン酸メチルエステルの合成

2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) アクリル酸メチルエステル (0 . 7 0 m m o l) を 2 m L の T H F 中 に 溶 解 し た も の に 、 ピロリジン (0 . 7 7 m m o l) を 0 に て 添 加 し た 。 反 応 混 合 物 を 0 に て 5 0 m i n 攪 拌 し 、 D C M で 希 釈 し 、 水 で 洗 浄 し た 。 有 機 層 を M g S O ₄ 上 で 乾 燥 し 、 真 空 濃 縮 し 、 所 望 の 化 合 物 を ピンク 色 が か っ た オイル と し て 得 た ; L C - M S (B) : t_R = 0 . 5 6 m i n ; [M + H] ⁺ : 3 0 2 . 2 8 。

【 0 2 3 8 】

A . 1 . 1 7 カルボン酸誘導体の合成 (一般的手順 A) 各エステル (4 . 9 m m o l) を 1 5 m L の M e O H 中 に 溶 解 し た も の に 、 L i O H (1 4 . 7 m m o l) を 添 加 し 、 1 m L の H ₂ O 中 に 溶 解 し た 。 R T に て 一 晩 攪 拌 し た 後 、 M e O H を 除 き 、 残 渣 を 水 中 に 溶 解 し た 。 p H を p H 1 に 調 整 し 、 沈 殿 を ろ 過 し 、 真 空 乾 燥 し て 、 所 望 の 誘 導 体 を 得 た

10

20

30

40

50

。

【0239】

2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル酢酸

2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル酢酸メチルエステルから製造; LC-MS(A)
: $t_R = 0.74 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 12.6 (brs, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.32 (s, 1H)、3.74 (s, 2H)、2.29 (s, 3H)。

【0240】

2,4-ジクロロ-6-エチルフェニル酢酸

2,4-ジクロロ-6-エチルフェニル酢酸メチルエステルから製造; LC-MS(A) 10
: $t_R = 0.79 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 12.5 (brs, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.29 (s, 1H)、3.75 (s, 2H)、2.63 (q, 2H)、1.12 (t, 3H)。

【0241】

2,4-ジクロロ-6-シクロプロピルフェニル酢酸

2,4-ジクロロ-6-シクロプロピルフェニル酢酸メチルエステルから製造; LC-MS(A)
: $t_R = 0.81 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 12.5 (brs, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.08 (s, 1H)、3.92 (s, 2H)、1.95 (m, 1H)、0.94 (m, 2H)、0.68 (m, 2H)。

【0242】

2,4-ジクロロ-6-トリフルオロメチルフェニル酢酸

2,4-ジクロロ-6-トリフルオロメチルフェニル酢酸メチルエステルから製造; LC-MS(A)
: $t_R = 0.78 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 12.8 (brs, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.86 (s, 1H)、3.86 (s, 2H)。

【0243】

2,4-ジクロロ-6-シアノフェニル酢酸

2,4-ジクロロ-6-シアノフェニル酢酸メチルエステルから製造; LC-MS(A) 30
: $t_R = 0.65 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 13.0 (brs, 1H)、8.12 (s, 1H)、8.10 (s, 1H)、3.92 (s, 2H)。

【0244】

2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル酢酸

2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル酢酸メチルエステルから製造; LC-MS(A)
: $t_R = 0.70 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.11 (s, 1H)、7.08 (s, 1H)、3.87 (s, 2H)。

【0245】

2-クロロ-3-シアノフェニル酢酸

2-クロロ-3-シアノフェニル酢酸メチルエステルから製造; LC-MS(A) : $t_R = 0.53 \text{ min}$;
 $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 12.6 (brs, 1H)、7.91 (m, 1H)、7.77 (m, 1H)、7.53 (t, 1H)、3.84 (s, 2H)。

【0246】

2-クロロ-3-カルバモイルフェニル酢酸

2-クロロ-3-カルバモイルフェニル酢酸メチルエステルから製造; LC-MS(A)
: $t_R = 0.30 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 214.01。

【0247】

2-(2,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸

2-(2,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸メチルエステルから製造
; LC-MS(B) : $t_R = 0.64 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 12.6 (brs, 1H)、7.62 (d, 1H)、7.45 (m, 2H)、5.04 (b 50

r s、1 H)、4.09 (t、1 H)、3.89 (m、1 H)、3.71 (m、1 H)。

【0248】

2-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン酸
2-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン酸メチルエステルから製造; LC-MS(B): $t_R = 0.50 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 288.28。

【0249】

A.1.18 カルボン酸誘導体の合成(一般的手順B)各エステル(0.44 mmol)を1 mLのDCM中に溶解したものに、TFA(0.44 mmol)を添加した。RTにて1 h 攪拌した後、反応を10% Na_2CO_3 水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。水相のpHをpH 1~2に調整し、DCM(3x)で抽出した。有機層を合わせたものを MgSO_4 上で乾燥し、真空濃縮し、所望の誘導体を得た。

10

【0250】

2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸
2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸 tBu-エステルから製造; LC-MS(A): $t_R = 0.73 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 12.6 (br s、1 H)、7.87 (s、1 H)、7.68 (m、2 H)、3.84 (s、2 H)。

【0251】

2-クロロ-4-シアノフェニル酢酸
2-クロロ-4-シアノフェニル酢酸 tBu-エステルから製造; LC-MS(A): $t_R = 0.56 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 12.6 (br s、1 H)、8.06 (d、1 H)、7.81 (dd、1 H)、7.63 (d、1 H)、3.84 (s、2 H)。

20

【0252】

3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸
3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸 tBu-エステルから製造; LC-MS(A): $t_R = 0.69 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 12.5 (br s、1 H)、7.62 (m、2 H)、7.44 (d、1 H)、3.90 (m、2 H)。

30

【0253】

2-(2-アセトキシメチル)-4,6-ジクロロフェニル酢酸
2-(2-アセトキシメチル)-4,6-ジクロロフェニル酢酸 tBu-エステルから製造; LC-MS(D): $t_R = 0.55 \text{ min}$; $[M-H]^-$: 275.03。

【0254】

2-クロロ-3-シアノ-4-フルオロフェニル酢酸
2-クロロ-3-シアノ-4-フルオロフェニル酢酸 tBu-エステルから製造; LC-MS(D): $t_R = 0.49 \text{ min}$; $[M-H]^-$: 212.10。

【0255】

2-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル酢酸
2-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル酢酸 tBu-エステルから製造; LC-MS(D): $t_R = 0.57 \text{ min}$; $[M-H]^-$: 253.12。

40

【0256】

3-アセチル-2-クロロフェニル酢酸
3-アセチル-2-クロロフェニル酢酸 tBu-エステルから製造; LC-MS(D): $t_R = 0.41 \text{ min}$; $[M-H]^-$: 211.14。

【0257】

2,4-ジクロロ-3-シアノフェニル酢酸
2,4-ジクロロ-3-シアノフェニル酢酸 tBu-エステルから製造; LC-MS(C): $t_R = 0.72 \text{ min}$; $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 12.7 (br s、

50

1 H)、7.79 (m、2 H)、3.84 (m、2 H)。

【0258】

3 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル酢酸

3 - シアノ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル酢酸 t Bu - エステルから製造 ; LC - MS (D) : $t_R = 0.31 \text{ min}$; [M - H]⁻ : 228.12。

【0259】

2 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル)フェニル酢酸

2 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル)フェニル酢酸 t Bu - エステルから製造 ; LC - MS (D) : $t_R = 0.43 \text{ min}$; [M - H]⁻ : 219.13。

【0260】

A. 1. 19 カルボン酸誘導体の合成 (一般的手順 C)

ジイソプロピルアミン (16.1 mmol) を 15 mL の THF 中に溶解したものに、6.4 mL の n - BuLi (2.5 M のヘキサン溶液) を -30 にて添加し、混合物をこの温度にて 30 min 攪拌した。-78 に冷却後、各カルボン酸 (7.3 mmol) を 5 mL の THF 中に溶解したものを、ゆっくりと添加し、攪拌を -30 にて 1 h 続けた。-78 に冷却後、各アルキル化剤 (11.0 mmol) を添加し、攪拌をさらに 2 h 続けた。反応を 2 M HCl 溶液でクエンチし、DCM (3 x) で抽出した。有機層を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、真空濃縮した。Hept/EtOAc を用いた CC による精製により、所望の誘導体が得られる。

【0261】

2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)プロパン酸

2, 4 - ジクロロフェニル酢酸とヨードメタンから製造 ; LC - MS (A) : $t_R = 0.75 \text{ min}$; ¹H NMR (MeOD) : 7.48 (brs、1 H)、7.37 (dd、2 H)、4.16 (m、1 H)、1.49 (d、3 H)。

【0262】

2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)プロパン酸 - (メチル - D₃)

2, 4 - ジクロロフェニル酢酸とヨードメタン - D₃ から製造 ; LC - MS (A) : $t_R = 0.76 \text{ min}$; ¹H NMR (CDCl₃) : 7.43 (s、1 H)、7.30 (dd、2 H)、4.22 (s、1 H)。

【0263】

2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ブタン酸

2, 4 - ジクロロフェニル酢酸とヨードエタンから製造 ; LC - MS (A) : $t_R = 0.82 \text{ min}$; ¹H NMR (CDCl₃) : 7.43 (brs、1 H)、7.34 (d、1 H)、7.26 (d、1 H)、4.09 (t、1 H)、2.12 (m、1 H)、1.83 (m、1 H)、0.95 (t、3 H)。

【0264】

2 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸

2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル酢酸とヨードメタンから製造 ; LC - MS (A) : $t_R = 0.76 \text{ min}$; ¹H NMR (CDCl₃) : 7.67 (d、1 H)、7.58 (d、1 H)、7.40 (t、1 H)、4.42 (m、1 H)、1.59 (d、3 H)。

【0265】

2 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸 - (メチル - D₃)

2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル酢酸とヨードメタン - D₃ から製造 ; LC - MS (C) : $t_R = 0.82 \text{ min}$; ¹H NMR (CDCl₃) : 7.66 (d、1 H)、7.58 (d、1 H)、7.40 (t、1 H)、4.39 (s、1 H)。

【0266】

A. 1. 20 5, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボン酸の合成

10

20

30

40

50

A . 1 . 2 0 . 1 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリルの合成

5 , 7 - ジクロロ - 1 - インダノン (2 . 2 4 m m o l) と T o s M I C (6 . 7 1 m m o l) を 2 5 m L の 1 , 2 - ジメトキシエタンと 1 m L の E t O H 中に溶解したものに、
t B u O K (6 . 7 1 m m o l) を 5 にて添加した。冷却浴を除き、反応混合物を R T にて 1 h 攪拌した。混合物を水でクエンチし、E t O A c (3 x) で抽出した。有機層を合わせたものを M g S O ₄ 上で乾燥し、真空濃縮した。H e p t / E t O A c (7 / 3) を用いた C C による精製により、所望の化合物を黄色の固体として得る。L C - M S (C) : t_R = 0 . 9 0 m i n ; [M + C H ₃ C N + H] + : 2 5 4 . 0 1 。

【 0 2 6 7 】

A . 1 . 2 0 . 2 5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボン酸の合成

5 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボニトリル (0 . 7 7 m m o l) を 2 m L の 2 5 % H C l 溶液と 2 m L の A c O H 中に懸濁したものを、1 0 0 に 5 h 加熱した。R T にて混合物を水でクエンチし、E t O A c (3 x) で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ 上で乾燥し、真空濃縮し、所望の化合物を茶色の固体として得た。L C - M S (C) : t_R = 0 . 7 2 m i n ; [M + H] + : 2 3 0 . 0 8 。

【 0 2 6 8 】

A . 2 式 (I I) のアミンの合成

A . 2 . 1 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - アミンの合成

A . 2 . 1 . 1 フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシムの合成

フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オン (7 8 . 3 m m o l) [J . H e t e r o c y c l i c C h e m . , 2 3 , 1 4 6 5 (1 9 8 6)] を 5 0 0 m L の E t O H 中に溶解したものに、O - メチル - ヒドロキシルアミン (1 5 7 m m o l) と N a O A c (1 5 7 m m o l) を添加した。還流しながら 2 h 加熱した後、反応混合物を体積が半量となるまで真空濃縮し、水相を D C M で 3 回抽出した。有機層を合わせたものを M g S O ₄ 上で乾燥し、真空濃縮した。H e p t / E t O A c (5 / 1 から 1 / 1 へ) を用いた C C による精製により、所望の生成物を黄色のオイルとして得る ; L C - M S (A) : t_R = 0 . 5 0 m i n ; [M + H] + : 1 6 5 . 2 3 。

【 0 2 6 9 】

A . 2 . 1 . 2 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - アミンの合成
フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチル - オキシム (2 2 . 2 m m o l) を 2 5 m L の 7 N N H ₃ の M e O H に溶解したものに、A c t i m e t M ラニ- ニッケル (3 g) を添加し、反応混合物を、H₂ 雰囲気下、5 b a r にて一晩攪拌した。次いで、混合物をセライト上でろ過し、1 0 0 m L の M e O H で洗浄し、真空濃縮し、表題化合物を茶色の固体として得た ; L C - M S (A) : t_R = 0 . 3 5 m i n ; [M + H] + : 1 3 7 . 1 6 。

【 0 2 7 0 】

A . 2 . 1 . 3 t B u - (2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) カーバメートの合成

2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - アミン (7 . 4 m m o l) を 1 5 m L の T H F 、 2 m L の D C M 及び 1 . 5 2 m L の D I P E A 中に溶解したものに、ジ - t B u - 炭酸 (8 . 1 m m o l) を 0 にて添加した。冷却浴を除き、攪拌を R T にて 1 . 5 h 続けた。反応を K H S O ₄ 溶液でクエンチし、E t O A c で抽出した。有機層を、K H S O ₄ 水溶液、飽和 N a H C O ₃ 水溶液及び塩水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥し、真空濃縮した。H e p t / E t O A c (8 / 2 から 2 / 8 へ) を用いた C C (K P - S I L (登録商標) 、 B i o t a g e 製) による精製により、所望の生成物を白色の固体として得る ; L C - M S (A) : t_R = 0 . 5 7 m i n ; [M + H] + : 2 3 7 . 2 6 。

【 0 2 7 1 】

10

20

30

40

50

A.2.1.4 tBu - (2,3 - ジヒドロフロ[2,3 - b]ピリジン - 3 - イル)カーバメートのキラル分離

分取用キラルHPLC (Daicel, ChiralCel OJ - H、5 μ m、20 x 250 mm; Hept/EtOH 60/40、流速16 mL/min)を用いて、tBu - (2,3 - ジヒドロフロ[2,3 - b]ピリジン - 3 - イル)カーバメートを各エナンチオマーに分離した;キラル分析HPLC (ChiralCel OJ - H、5 μ m、250 x 4.6 mm ID、Hept/EtOH 60/40、流速0.8 mL/min);

エナンチオマーA: $t_R = 5.50$ min;

エナンチオマーB: $t_R = 6.81$ min。

10

【0272】

A.2.1.5 (R) - 2,3 - ジヒドロフロ[2,3 - b]ピリジン - 3 - アミン及び(S) - 2,3 - ジヒドロフロ[2,3 - b]ピリジン - 3 - アミンの合成

tBu - (2,3 - ジヒドロフロ[2,3 - b]ピリジン - 3 - イル)カーバメート(0.89 mmol)の純粋な各エナンチオマーを、0.5 mLのEtOAcと0.5 mLのTHF中に懸濁した後、0.56 mLのHCl(ジオキサン中の4 M溶液)を添加した。混合物をRTにて一晩、次いで45 にて1 h 攪拌した。蒸発乾固により、所望の化合物をそれぞれ塩酸塩の状態の灰白色の固体として得る。LC - MS(C): $t_R = 0.19$ min; [M+H]⁺: 137.15。

キラル分析HPLC (Chiralpak AY - H、5 μ m、250 x 4.6 mm ID、Hept+0.05%DEA/EtOH+0.05%DEA 75/25、流速0.8 mL/min);

エナンチオマーA: $t_R = 9.68$ min;

エナンチオマーB: $t_R = 13.02$ min。

20

【0273】

A.2.2 3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ[2,3 - b]ピリジン - 4 - アミンの合成

A.2.2.1 3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ[2,3 - b]ピリジン - 4 - オールの合成

1 - (2 - プロモピリジン - 3 - イル)プロパン - 1,3 - ジオール(40.9 mmol)(Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(9), 2938 - 2941, 2010)とtBuOK(123 mmol)を164 mLのtBuOH中に混合したものを、80 にて90 min 攪拌した。次いで、反応混合物を真空濃縮して、H₂O中に取り、EtOAcとDCMで抽出した。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、真空濃縮した。CC(KP - SIL(登録商標)、Biota製)による精製により、DCM/MeOH(1 - 5%)を用いて、所望の生成物を茶色のオイルとして得る;LC - MS(D): $t_R = 0.59$ min; [M+H]⁺: 152.04。

30

【0274】

A.2.2.2 4 - アジド - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ[2,3 - b]ピリジンの合成

3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ[2,3 - b]ピリジン - 4 - オール(3.31 mmol)を16.5 mLのトルエン中で混合したものに、DPPA(4.96 mmol)、次いでDBU(4.96 mmol)を0 にて添加した。2 h 後、冷却浴を除き、混合物をRTにて一晩攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液を添加することによりクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、真空濃縮した。Hept/EtOAc(4/1)からEtOAcを用いたCC(KP - SIL(登録商標)、Biota製)による精製により、所望の生成物を無色のオイルとして得る;LC - MS(A): $t_R = 0.39$ min; [M+H]⁺: 177.29。

40

【0275】

A.2.2.3 3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ[2,3 - b]ピリジン - 4 - ア

50

ミンの合成

4 - アジド - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン (3 . 0 m m o l) と P d / C (1 0 m o l %) を 1 2 m L の E t O H 中 で 混 合 し た も の を 、 H ₂ 雰 囲 気 下 、 攪 拌 し た 。 3 h 後 、 混 合 物 を セ ラ イ ト の パ ッ ド 上 で ろ 過 し 、 E t O H で 洗 浄 し 、 真 空 濃 縮 し 、 表 題 化 合 物 を 無 色 の オ イ ル と し て 得 た ; L C - M S (D) : t_R = 0 . 4 4 m i n ; [M + H] + : 1 5 1 . 0 9 。

【 0 2 7 6 】

A . 2 . 3 . 5 , 6 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 - アミンの合成

A . 2 . 3 . 1 5 - ヒドロキシフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル

の合成
N a H (4 4 . 7 m m o l) を 1 0 0 m L の 1 , 2 - ジメトキシエタン中に懸濁したものに、エチルグリコレート (4 3 m m o l) を氷冷下にて攪拌しながら添加した。氷浴を除き、攪拌を R T にて続けた。3 0 m i n 後、3 - クロロピリダジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (1 7 . 2 m m o l) の 4 0 m L の 1 , 2 - ジメトキシエタン中の溶液を、ゆっくりと添加し、混合物を 7 5 に 2 h 加熱した。次いで、溶媒を蒸発させ、残った固体を N a H C O ₃ 水溶液と E t O A c 中に再溶解した。水層を A c O H で酸性化し、D C M (3 x) で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ 上で乾燥し、真空濃縮した。E t O A c / M e O H (1 / 1) を用いた C C (K P - S I L (登録商標) 、 B i o t a g e 製) による精製により、所望の生成物を茶色の固体として得る ; L C - M S (C) : t_R = 0 . 5 7 m i n ; [M + H] + : 2 0 9 . 2 2 。

【 0 2 7 7 】

A . 2 . 3 . 2 フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オンの合成

5 - ヒドロキシフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (5 . 3 9 m m o l) を 1 5 m L の T H F 中 に 溶 解 し た も の に 、 1 M N a O H 溶 液 2 5 m L を 添 加 し た 。 R T に て 一 晩 攪 拌 し た 後 、 2 5 % H C l 溶 液 5 m L を 注 意 深 く 添 加 し た 。 1 h 攪 拌 し た 後 、 反 応 混 合 物 を 真 空 濃 縮 し 、 所 望 の 生 成 物 を 塩 酸 塩 の 状 態 の 黒 色 の 固 体 と し て 得 た ; L C - M S (C) : t_R = 0 . 3 7 m i n ; [M + H] + : 1 3 7 . 0 6 。

【 0 2 7 8 】

A . 2 . 3 . 3 フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシムの合成

フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オン (4 . 8 1 m m o l) を 3 0 m L の E t O H 中 に 溶 解 し た も の に 、 O - メチル - ヒドロキシルアミン (9 . 6 2 m m o l) と N a O A c (9 . 6 2 m m o l) を 添 加 し た 。 3 0 で 4 . 5 h 加 熱 し た 後 、 反 応 混 合 物 を 体 積 が 半 量 と な る ま で 真 空 濃 縮 し た 。 水 と D C M を 添 加 し 、 水 相 を D C M (3 x) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を M g S O ₄ 上 で 乾 燥 し 、 真 空 濃 縮 し た 。 H e p t / E t O A c (1 / 1) を 用 い た C C (K P - S I L (登録商標) 、 B i o t a g e 製) による精製により、所望の生成物をベージュ色の固体として得る ; L C - M S (C) : t_R = 0 . 5 1 m i n ; [M + H] + : 1 6 5 . 9 7 。

【 0 2 7 9 】

A . 2 . 3 . 4 5 , 6 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 - アミンの合成

フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシム (1 . 3 5 m m o l) を N H ₃ の 7 N M e O H 溶 液 1 0 m L に 溶 解 し た も の に 、 P d / C (5 0 m g) を 添 加 し 、 反 応 混 合 物 を 、 H ₂ 雰 囲 気 下 、 1 h 攪 拌 し た 。 次 い で 、 混 合 物 を セ ラ イ ト 上 で ろ 過 し 、 2 0 m L の M e O H で 洗 浄 し 、 真 空 濃 縮 し 、 表 題 化 合 物 を 暗 赤 色 の オ イ ル と し て 得 た ; L C - M S (C) : t_R = 0 . 1 5 m i n ; [M + H] + : 1 3 8 . 0 8 。

【 0 2 8 0 】

A . 2 . 4 . 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - アミンの合成

A . 2 . 4 . 1 3 - クロロイソニコチン酸エチルエステルの合成

3 - クロロイソニコチン酸 (1 8 . 6 m m o l) を 1 2 0 m L の E t O H と 3 m L の c o

10

20

30

40

50

$n c \cdot H_2SO_4$ 中に溶解したものを、一晚加熱還流した。反応混合物を真空濃縮し、 $NaHCO_3$ 水溶液中に再溶解し、 $EtOAc$ (2x) で抽出した。有機層を合わせたものを $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空濃縮し、所望の生成物を黄色のオイルとして得た；LC-MS (A) : $t_R = 0.63 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 186.08。

【0281】

A.2.4.2 3-ヒドロキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルの合成

3-クロロピリダジン-4-カルボン酸エチルエステルを3-クロロイソニコチン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物を5-ヒドロキシフロ[2,3-c]ピリダジン-6-カルボン酸エチルエステル (A.2.3.1) と類似の方法を用いて製造した；LC-MS (A) : $t_R = 0.36 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 208.06。

【0282】

A.2.4.3 フロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オンの合成

3-ヒドロキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (10 mmol) を 10 mL の 25% HCl 溶液と 5 mL の H_2O 中に懸濁したものを、一晚加熱還流した。RT に冷却後、反応混合物を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液でクエンチし、 $EtOAc$ で抽出した。有機層を合わせたものを $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空濃縮し、所望の生成物を茶色の固体として得た；LC-MS (A) : $t_R = 0.13 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 136.26。

【0283】

A.2.4.4 フロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムの合成

フロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オンをフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オンで置き換えて、本化合物をフロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オン O-メチルオキシム (A.2.3.3) と類似の方法を用いて製造した。 $Hept/EtOAc$ (1/1) を用いた $CC(KP-SIL$ (登録商標)、 $Biotage$ 製) による精製により、所望の生成物を茶色の固体として得る；LC-MS (A) : $t_R = 0.34 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 165.13。

【0284】

A.2.4.5 2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-3-アミンの合成
フロ[2,3-b]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムをフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムで置き換えて、本化合物を2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-アミン (A.2.1.2) と類似の方法を用いて製造した；LC-MS (D) : $t_R = 0.35 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 137.10。

【0285】

A.2.5 7-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-3-アミンの合成

A.2.5.1 2,3-ジクロロイソニコチン酸エチルエステルの合成

2,3-ジクロロイソニコチン酸 (5.62 mmol) を 15 mL の DMF 中に溶解したものに、 NaH (7.31 mmol)、次いで、ヨードエタン (6.75 mmol) を 0 にて添加した。冷却浴を除き、混合物を RT にて一晚攪拌した。反応を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液でクエンチし、 $EtOAc$ で抽出した。有機層を合わせたものを $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空濃縮した。 $Hept/EtOAc$ (6/4) を用いた $CC(KP-SIL$ (登録商標)、 $Biotage$ 製) による精製により、所望の生成物を黄色のオイルとして得る；LC-MS (A) : $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 219.95。

【0286】

A.2.5.2 3-クロロ-2-メチルイソニコチン酸エチルエステルの合成

2,3-ジクロロイソニコチン酸エチルエステル (3.15 mmol)、 K_2CO_3 (4.73 mmol) 及びトリメチルボロキシ (3.15 mmol) を 4 mL のジオキサン

10

20

30

40

50

中で混合したものを、アルゴンで脱気した。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.31 mmol)を添加し、混合物を一晩加熱還流した。RTにて、反応混合物を水中に注ぎ、DCMで抽出した。有機層を合わせたものを K_2CO_3 上で乾燥し、セライトの패드上でろ過し、真空濃縮した。Hept/EtOAc(8/2)を用いたCC(KP-SIL(登録商標)、Biota製)による精製により、所望の生成物を茶色のオイルとして得る; LC-MS(A): $t_R = 0.67 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 200.03。

【0287】

A.2.5.3 3-ヒドロキシ-7-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルの合成

3-クロロピリダジン-4-カルボン酸エチルエステルを3-クロロ-2-メチルイソニコチン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物を5-ヒドロキシフロ[2,3-c]ピリダジン-6-カルボン酸エチルエステル(A.2.3.1)と類似の方法を用いて製造した。EtOAc/MeOH(8/2)を用いたCC(KP-SIL(登録商標)、Biota製)による精製により、所望の生成物を茶色の固体として得る; LC-MS(A): $t_R = 0.37 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 222.03。

【0288】

A.2.5.4 7-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オンの合成
3-ヒドロキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルを3-ヒドロキシ-7-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物をフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン(A.2.4.3)と類似の方法を用いて製造した; LC-MS(A): $t_R = 0.21 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 150.25。

【0289】

A.2.5.5 7-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムの合成

フロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オンを7-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オンで置き換えて、本化合物をフロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オン O-メチルオキシム(A.2.3.3)と類似の方法を用いて製造した。LC-MS(A): $t_R = 0.35 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 179.14。

【0290】

A.2.5.6 7-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-3-アミンの合成

フロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オン O-メチルオキシムを7-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムで置き換えて、本化合物を5,6-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリダジン-5-アミン(A.2.3.4)と類似の方法を用いて製造した; LC-MS(A): $t_R = 0.11 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 151.29。

【0291】

A.2.6 7-シクロプロピル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-3-アミンの合成

A.2.6.1 3-クロロ-2-シクロプロピルイソニコチン酸エチルエステルの合成

トリメチルボロキシンをシクロプロピルボロン酸で置き換えて、本化合物を3-クロロ-2-メチルイソニコチン酸エチルエステル(A.2.5.2)と類似の方法を用いて製造した。Hept/EtOAc(9/1)を用いたCC(KP-SIL(登録商標)、Biota製)による精製により、所望の生成物を無色のオイルとして得る; LC-MS(A): $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 226.02。

【0292】

A.2.6.2 3-ヒドロキシ-7-シクロプロピルフロ[2,3-c]ピリジン

10

20

30

40

50

- 2 - カルボン酸エチルエステルの合成

3 - クロロピリダジン - 4 - カルボン酸エチルエステルを 3 - クロロ - 2 - シクロプロピルイソニコチン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物を 5 - ヒドロキシフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (A . 2 . 3 . 1) と類似の方法を用いて製造した。Hept / EtOAc (7 / 3) を用いた CC (KP - SIL (登録商標) 、 Bio tag e 製) による精製により、所望の生成物を無色のオイルとして得る ; LC - MS (A) : t_R = 0 . 4 8 min ; [M + H]⁺ : 2 4 8 . 0 0 。

【 0 2 9 3 】

A . 2 . 6 . 3 7 - シクロプロピルフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オンの合成

3 - ヒドロキシフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルを 3 - ヒドロキシ - 7 - シクロプロピルフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物をフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (A . 2 . 4 . 3) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (A) : t_R = 0 . 3 2 min ; [M + H]⁺ : 1 7 6 . 1 4 。

【 0 2 9 4 】

A . 2 . 6 . 4 7 - シクロプロピルフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシムの合成

フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オンを 7 - シクロプロピルフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オンで置き換えて、本化合物をフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシム (A . 2 . 3 . 3) と類似の方法を用いて製造した。Hept / EtOAc (9 / 1) を用いた CC (KP - SIL (登録商標) 、 Bio tag e 製) による精製により、所望の生成物を茶色のオイルとして得る ; LC - MS (A) : t_R = 0 . 5 1 min ; [M + H]⁺ : 2 0 5 . 4 1 。

【 0 2 9 5 】

A . 2 . 6 . 5 7 - シクロプロピル - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - アミンの合成

フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシムを 7 - シクロプロピルフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシムで置き換えて、本化合物を 5 , 6 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 - アミン (A . 2 . 3 . 4) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (A) : t_R = 0 . 1 5 min ; [M + H]⁺ : 1 7 7 . 4 7 。

【 0 2 9 6 】

A . 2 . 7 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - アミンの合成

A . 2 . 7 . 1 3 - (メトキシイミノ) - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリジン 6 - オキシドの合成

フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシム (5 . 3 5 mmol) (A . 2 . 4 . 4) を 1 5 mL の DCM 中に溶解したものに、3 - クロロ過安息香酸 (1 6 . 0 mmol) を添加した。混合物を RT にて一晩攪拌し、2 0 mL の DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 x) 、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (2 x) 及び塩水で抽出した。有機層を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、真空濃縮し、所望の生成物を黄色の固体として得た ; LC - MS (A) : t_R = 0 . 3 4 min ; [M + H]⁺ : 1 8 1 . 1 3 。

【 0 2 9 7 】

A . 2 . 7 . 2 7 - クロロフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシムの合成

3 - (メトキシイミノ) - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリジン 6 - オキシド (5 . 3 5 mmol) を 3 0 mL の DCM 中に溶解したものに、塩化ホスホリル 2 . 9 mL を 0 にて添加した。混合物を 5 0 に 7 h 加熱し、真空濃縮し、DCM 中に再溶解し、

10

20

30

40

50

そして固体 NaHCO_3 、次いで水でクエンチした。水層を DCM (2x) で抽出した。有機層を合わせたものを MgSO_4 上で乾燥し、真空濃縮した。Hept/EtOAc (8/2) を用いた CC (KP-SIL (登録商標)、Biotage 製) による精製により、所望の生成物をベージュ色の固体として得る; LC-MS (A): $t_R = 0.67 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{H}]^+$: 199.36。

【0298】

A. 2. 7. 3 7-クロロ-2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-c]ピリジン-3-アミンの合成

7-クロロフロ[2, 3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシム (0.045 mmol) を 1 mL の THF 中に溶解したものに、10 mL のボラン溶液 (THF 中の 1 M 溶液) を添加した。封止した容器内で、混合物を 60 に一晩加熱した。RT にて、反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、EtOAc (3x) で抽出した。有機層を合わせたものを MgSO_4 上で乾燥し、真空濃縮し、所望の生成物を黄色のオイルとして得た; LC-MS (A): $t_R = 0.44 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{H}]^+$: 171.09。

10

【0299】

A. 2. 8 7-メトキシ-2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-c]ピリジン-3-アミンの合成

A. 2. 8. 1 7-メトキシフロ[2, 3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムの合成

7-クロロフロ[2, 3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシム (1.01 mmol) (A. 2. 7. 2) を 4 mL の MeOH 中に懸濁したものに、NaOMe (MeOH 中の 30% 溶液) 0.56 mL を添加した。封止した容器内で、混合物を 90 に 12 h 加熱し、次いで真空濃縮した。Hept/EtOAc (9/1) を用いた CC (KP-SIL (登録商標)、Biotage 製) による精製により、所望の生成物をベージュ色の固体として得る; LC-MS (A): $t_R = 0.65 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{H}]^+$: 195.09。

20

【0300】

A. 2. 8. 2 7-メトキシ-2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-c]ピリジン-3-アミンの合成

フロ[2, 3-c]ピリダジン-5(6H)-オン O-メチルオキシムを 7-メトキシフロ[2, 3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムで置き換えて、本化合物を 5, 6-ジヒドロフロ[2, 3-c]ピリダジン-5-アミン (A. 2. 3. 4) と類似の方法を用いて製造した; LC-MS (A): $t_R = 0.22 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{H}]^+$: 167.19。

30

【0301】

A. 2. 9 5-クロロ-2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-c]ピリジン-3-アミンの合成

A. 2. 9. 1 5-クロロ-3-ヒドロキシフロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルの合成

3-クロロピリダジン-4-カルボン酸エチルエステルを 5-プロモ-2-クロロイソニコチン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物を 5-ヒドロキシフロ[2, 3-c]ピリダジン-6-カルボン酸エチルエステル (A. 2. 3. 1) と類似の方法を用いて製造した。 CC (KP-SIL (登録商標)、Biotage 製) による精製により、EtOAc/MeOH (9/1) を用いて、所望の生成物を茶色の固体として得る; LC-MS (C): $t_R = 0.75 \text{ min}$; $[\text{M} + \text{H}]^+$: 241.92。

40

【0302】

A. 2. 9. 2 5-クロロフロ[2, 3-c]ピリジン-3(2H)-オンの合成
3-ヒドロキシフロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルを 5-クロロ-3-ヒドロキシフロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルで置き

50

換えて、本化合物をフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン(A.2.4.3)と類似の方法を用いて製造した; LC-MS(C): $t_R = 0.62 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 170.09。

【0303】

A.2.9.2 5-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムの合成

フロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オンを5-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オンで置き換えて、本化合物をフロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オン O-メチルオキシム(A.2.3.3)と類似の方法を用いて製造した; LC-MS(C): $t_R = 0.77 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 199.07。

10

【0304】

A.2.9.3 5-クロロ-2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-3-アミンの合成

5-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシム(0.71 mmol)を1 mLのTHF中に溶解したものに、2.2 mLのボラン溶液(1M、THF)を添加した。封止した容器内で、混合物を40℃にて1 h加熱した。RTにて、反応混合物をMeOHでクエンチし、1M NaOH水溶液でpHを9に調整し、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、真空濃縮し、所望の生成物を黄色のオイルとして得た; LC-MS(C): $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 171.11。

20

【0305】

A.2.10 5-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-3-アミンの合成

A.2.10.1 5-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムの合成

2,3-ジクロロイソニコチン酸エチルエステルを5-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムで置き換えて、本化合物を3-クロロ-2-メチルイソニコチン酸エチルエステル(A.2.5.2)と類似の方法を用いて製造した。分取用HPLC、xbridge、強極性法、酸性による精製により、所望の生成物を茶色の固体として得る; LC-MS(C): $t_R = 0.45 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 179.20。

30

【0306】

A.2.10.2 5-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-3-アミンの合成

フロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オン O-メチルオキシムを5-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムで置き換えて、本化合物を5,6-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリダジン-5-アミン(A.2.3.4)と類似の方法を用いて製造した; LC-MS(D): $t_R = 0.47 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 151.07。

【0307】

A.2.11 4-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-3-アミンの合成

A.2.11.1 3,5-ジクロロイソニコチン酸エチルエステルの合成

3,5-ジクロロイソニコチン酸(52 mmol)を250 mLのDCMと5 mLのDMF中に懸濁したものに、塩化チオニル11.4 mLを添加した。混合物を40℃にて2.5 h加熱し、RTに冷却した後、100 mLのEtOHを添加した。溶液をRTにて10 min攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗製混合物をEtOAc中に取り、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、氷冷下にて水層をEtOAc(2x)で抽出した。有機層を合わせたものを塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空濃縮した。Hept/EtOAc(95/5から85/15へ)を用いたCCによる精製により、所望の生成物を無色のオ

40

50

イルとして得る；LC-MS(C)： $t_R = 0.84 \text{ min}$ ； $[M+H]^+$ ：220.05。

【0308】

A.2.11.1 4-クロロ-3-ヒドロキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルの合成

3-クロロピリダジン-4-カルボン酸エチルエステルを3,5-クロロイソニコチン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物を5-ヒドロキシフロ[2,3-c]ピリダジン-6-カルボン酸エチルエステル(A.2.3.1)と類似の方法を用いて製造した；LC-MS(C)： $t_R = 0.79 \text{ min}$ ； $[M+H]^+$ ：241.90。

【0309】

A.2.11.2 4-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オンの合成
3-ヒドロキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルを4-クロロ-3-ヒドロキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物をフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン(A.2.4.3)と類似の方法を用いて製造した；LC-MS(C)： $t_R = 0.50 \text{ min}$ ； $[M+H]^+$ ：169.89。

【0310】

A.2.11.3 4-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムの合成

フロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オンを4-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オンで置き換えて、本化合物をフロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オン O-メチルオキシム(A.2.3.3)と類似の方法を用いて製造した；LC-MS(C)： $t_R = 0.77 \text{ min}$ ； $[M+H]^+$ ：199.06。

【0311】

A.2.11.4 4-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムの合成

2,3-ジクロロイソニコチン酸エチルエステルを4-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムで置き換えて、本化合物を3-クロロ-2-メチルイソニコチン酸エチルエステル(A.2.5.2)と類似の方法を用いて製造した。Hept/EtOAc(9/1から1/1へ)を用いたCCによる精製により、白色の固体を得る；LC-MS(C)： $t_R = 0.52 \text{ min}$ ； $[M+H]^+$ ：179.20。

【0312】

A.2.11.5 4-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-3-アミンの合成

フロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オン O-メチルオキシムを4-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムで置き換えて、本化合物を5,6-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリダジン-5-アミン(A.2.3.4)と類似の方法を用いて製造した；LC-MS(C)： $t_R = 0.15 \text{ min}$ ； $[M+H]^+$ ：151.32。

【0313】

A.2.12 4-シクロプロピル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-3-アミンの合成

A.2.12.1 4-シクロプロピルフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムの合成

トリメチルボロキシンをシクロプロピルボロン酸で置き換えて、本化合物を4-メチルフロ[2,3-c]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシム(A.2.11.4)と類似の方法を用いて製造した。Hept/EtOAc(9/1から8/2へ)を用いたCCによる精製により、所望の生成物を白色の固体として得る；LC-MS(C)： $t_R = 0.61 \text{ min}$ ； $[M+H]^+$ ：205.13。

【0314】

10

20

30

40

50

A . 2 . 1 2 . 2 4 - シクロプロピル - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - アミンの合成
 フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシムを 4 - シクロプロピルフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシムで置き換えて、本化合物を 5 , 6 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 - アミン (A . 2 . 3 . 4) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (C) : t_R = 0 . 1 9 m i n ; [M + H]⁺ : 1 7 7 . 2 1 。

【 0 3 1 5 】

A . 2 . 1 3 6 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - アミンの合成

A . 2 . 1 3 . 1 2 - クロロ - 6 - メチルニコチン酸エチルエステルの合成
 2 - クロロ - 6 - メチルニコチン酸 (7 . 2 3 m m o l) と 1 . 2 m L の塩化チオニルを、5 0 m L の E t O H 中に懸濁したものを、一晚加熱還流した。混合物を体積が半量になるまで減らし、飽和 Na H C O₃ 水溶液でクエンチし、D C M (2 x) で抽出した。有機層を合わせたものを M g S O₄ 上で乾燥し、真空濃縮した。H e p t から H e p t / E t O A c (1 / 1) を用いた (K P - S I L (登録商標) 、 B i o t a g e 製) による精製により、所望の生成物を無色のオイルとして得る ; LC - MS (C) : t_R = 0 . 7 6 m i n ; [M + H]⁺ : 2 0 0 . 2 5 。

【 0 3 1 6 】

A . 2 . 1 3 . 2 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルの合成

3 - クロロピリダジン - 4 - カルボン酸エチルエステルを 2 - クロロ - 6 - メチルニコチン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物を 5 - ヒドロキシフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (A . 2 . 3 . 1) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (C) : t_R = 0 . 7 0 m i n ; [M + H]⁺ : 2 2 1 . 7 0 。

【 0 3 1 7 】

A . 2 . 1 3 . 3 6 - メチルフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オンの合成

3 - ヒドロキシフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルを 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物をフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (A . 2 . 4 . 3) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (C) : t_R = 0 . 5 1 m i n ; [M + H]⁺ : 1 5 0 . 1 4 。

【 0 3 1 8 】

A . 2 . 1 3 . 4 6 - メチルフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシムの合成

フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オンを 6 - メチルフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オンで置き換えて、本化合物をフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシム (A . 2 . 3 . 3) と類似の方法を用いて製造した。H e p t から H e p t / E t O A c (1 / 1) を用いた (K P - S I L (登録商標) 、 B i o t a g e 製) による精製により、所望の生成物を白色の固体として得る ; LC - MS (C) : t_R = 0 . 6 7 m i n ; [M + H]⁺ : 1 7 9 . 2 0 。

【 0 3 1 9 】

A . 2 . 1 3 . 5 6 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - アミンの合成

フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシムを 6 - メチルフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシムで置き換えて、本化合物を 5 , 6 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 - アミン (A . 2 . 3 . 4) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (D) : t_R = 0 . 5 0 m i n ; [M + H]⁺ : 1 5 1 . 1 0 。

10

20

30

40

50

【0320】

A . 2 . 1 4 6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - アミンの合成

A . 2 . 1 4 . 1 3 - ヒドロキシ - 6 - クロロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルの合成

3 - クロロピリダジン - 4 - カルボン酸エチルエステルを 2 , 6 - ジクロロニコチン酸メチルエステルで置き換えて、本化合物を 5 - ヒドロキシフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (A . 2 . 3 . 1) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (C) : $t_R = 0.77 \text{ min}$; $[M+H]^+ : 241.97$ 。

【0321】

A . 2 . 1 4 . 2 6 - クロロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オンの合成

3 - ヒドロキシフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルを 3 - ヒドロキシ - 6 - クロロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物をフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (A . 2 . 4 . 3) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (C) : $t_R = 0.58 \text{ min}$; $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 8.00 (d , 1 H) , 7.19 (d , 1 H) , 4.82 (s , 2 H) 。

【0322】

A . 2 . 1 4 . 3 6 - クロロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシムの合成

フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オンを 6 - クロロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オンで置き換えて、本化合物をフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシム (A . 2 . 3 . 3) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (C) : $t_R = 0.76 \text{ min}$; $[M+H]^+ : 199.05$ 。

【0323】

A . 2 . 1 4 . 4 6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - アミンの合成

5 - クロロフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシムを 6 - クロロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシムで置き換えて、本化合物を 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - アミン (A . 2 . 9 . 3) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (D) : $t_R = 0.50 \text{ min}$; $[M+H]^+ : 170.96$. $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: 7.60 (d , 1 H) , 6.93 (d , 1 H) , 4.80 (m , 1 H) , 4.68 (dd , 1 H) , 4.28 (dd , 1 H) 。

【0324】

A . 2 . 1 5 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - アミンの合成

A . 2 . 1 5 . 1 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルの合成

3 - クロロピリダジン - 4 - カルボン酸エチルエステルを 2 - クロロ - 4 - メチルニコチン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物を 5 - ヒドロキシフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (A . 2 . 3 . 1) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (C) : $t_R = 0.77 \text{ min}$; $[M+H]^+ : 222.11$ 。

【0325】

A . 2 . 1 5 . 2 4 - メチルフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オンの合成

3 - ヒドロキシフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルを 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物をフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (A . 2 . 4 . 3)

10

20

30

40

50

と類似の方法を用いて製造した；LC-MS(C)： $t_R = 0.54 \text{ min}$ ； $[M+H]^+$ ：150.20。

【0326】

A.2.15.3 4-メチルフロ[2,3-b]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムの合成

フロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オンを4-メチルフロ[2,3-b]ピリジン-3(2H)-オンで置き換えて、本化合物をフロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オン O-メチルオキシム(A.2.3.3)と類似の方法を用いて製造した；LC-MS(C)： $t_R = 0.74 \text{ min}$ ； $[M+H]^+$ ：179.20。

【0327】

A.2.15.4 4-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-アミンの合成

フロ[2,3-c]ピリダジン-5(6H)-オン O-メチルオキシムを4-メチルフロ[2,3-b]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムで置き換えて、本化合物を5,6-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリダジン-5-アミン(A.2.3.4)と類似の方法を用いて製造した；LC-MS(C)： $t_R = 0.24 \text{ min}$ ； $[M+H]^+$ ：151.06。

【0328】

A.2.16 4-メトキシ-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-アミンの合成

A.2.16.1 4-ブromo-2-クロロニコチン酸エチルエステルの合成
4-ブromo-2-クロロピリジン(21.2 mmol)を60 mLのTHF中に溶解したものに、LDAの溶液(THF、2 M)11.7 mLを、-78 °Cにて、滴下した。-78 °Cにて35 min攪拌した後、クロロギ酸エチル(20.7 mmol)の5 mLのTHF中の溶液を添加し、混合物を-78 °Cにて2 h攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAc(3x)で抽出した。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、真空濃縮した。HeptからHept/EtOAc(8/2)を用いた(KP-SIL(登録商標)、Biota製)による精製により、所望の生成物を茶色のオイルとして得る；LC-MS(C)： $t_R = 0.83 \text{ min}$ ； $[M+H]^+$ ：265.95。

【0329】

A.2.16.2 4-メトキシ-2-クロロニコチン酸エチルエステルの合成
4-ブromo-2-クロロニコチン酸エチルエステル(5.06 mmol)を15 mLのMeOH中に溶解したものに、NaOMeの溶液(MeOH中30%)1.0 mLを添加した。反応混合物を40 °Cにて4 h攪拌し、RTに冷却し、EtOAcで希釈し、次いで、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。MgSO₄上で乾燥し、真空濃縮し、所望の化合物を茶色のオイルとして得た；LC-MS(C)： $t_R = 0.74 \text{ min}$ ； $[M+H]^+$ ：216.06。

【0330】

A.2.16.3 3-ヒドロキシ-4-メトキシフロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルの合成

3-クロロピリダジン-4-カルボン酸エチルエステルを4-メトキシ-2-クロロニコチン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物を5-ヒドロキシフロ[2,3-c]ピリダジン-6-カルボン酸エチルエステル(A.2.3.1)と類似の方法を用いて製造した；LC-MS(C)： $t_R = 0.69 \text{ min}$ ； $[M+H]^+$ ：238.11。

【0331】

A.2.16.4 4-メトキシフロ[2,3-b]ピリジン-3(2H)-オンの合成

3-ヒドロキシフロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルを3-ヒドロキシ-4-メトキシフロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルで置

10

20

30

40

50

き換えて、本化合物をフロ[2, 3-c]ピリジン-3(2H)-オン(A.2.4.3)と類似の方法を用いて製造した; LC-MS(C): $t_R = 0.47 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 166.13。

【0332】

A.2.16.4 4-メトキシフロ[2, 3-b]ピリジン-3(2H)-オン
O-メチルオキシムの合成

フロ[2, 3-c]ピリダジン-5(6H)-オンを4-メトキシフロ[2, 3-b]ピリジン-3(2H)-オンで置き換えて、本化合物をフロ[2, 3-c]ピリダジン-5(6H)-オン O-メチルオキシム(A.2.3.3)と類似の方法を用いて製造した。Hept/EtOAc(1/1)を用いた(KP-SIL(登録商標)、Biotage製)による精製により、所望の生成物を白色の固体として得る; LC-MS(C): $t_R = 0.59 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 195.16。

【0333】

A.2.16.5 4-メトキシ-2,3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジン-3-アミンの合成

フロ[2, 3-c]ピリダジン-5(6H)-オン O-メチルオキシムを4-メトキシフロ[2, 3-b]ピリジン-3(2H)-オン O-メチルオキシムで置き換えて、本化合物を5,6-ジヒドロフロ[2, 3-c]ピリダジン-5-アミン(A.2.3.4)と類似の方法を用いて製造した; LC-MS(C): $t_R = 0.24 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 166.99。

【0334】

A.2.17 4-エトキシ-6-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジン-3-アミンの合成

A.2.17.1 2-クロロ-4-エトキシ-6-メチルニコチン酸エチルエステルの合成

2,4-ジクロロ-6-メチルニコチン酸エチルエステル(2.49 mmol)を6 mLのEtOH中に溶解したものに、NaOEt(2.61 mmol)を添加した。封止した容器内で、混合物を60 に一晩加熱した。RTにて、混合物をEtOAcで希釈し、NH₄Cl水溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、真空濃縮した。Hept/EtOAc(1/1)を用いた(KP-SIL(登録商標)、Biotage製)による精製により、所望の生成物をベージュ色の固体として得る; LC-MS(C): $t_R = 0.83 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 244.13。

【0335】

A.2.17.2 3-ヒドロキシ-4-エトキシ-6-メチルフロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルの合成

3-クロロピリダジン-4-カルボン酸エチルエステルを2-クロロ-4-エトキシ-6-メチルニコチン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物を5-ヒドロキシフロ[2, 3-c]ピリダジン-6-カルボン酸エチルエステル(A.2.3.1)と類似の方法を用いて製造した; LC-MS(C): $t_R = 0.71 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 266.16。

【0336】

A.2.17.3 4-エトキシ-6-メチルフロ[2, 3-b]ピリジン-3(2H)-オンの合成

3-ヒドロキシフロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルを3-ヒドロキシ-4-エトキシ-6-メチルフロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物をフロ[2, 3-c]ピリジン-3(2H)-オン(A.2.4.3)と類似の方法を用いて製造した; LC-MS(C): $t_R = 0.58 \text{ min}$; $[M+H]^+$: 194.28。

【0337】

A.2.17.4 4-エトキシ-6-メチルフロ[2, 3-b]ピリジン-3(2

10

20

30

40

50

H) - オン O - メチルオキシムの合成

フロ[2, 3 - c]ピリダジン - 5 (6H) - オンを4 - エトキシ - 6 - メチルフロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 (2H) - オンで置き換えて、本化合物をフロ[2, 3 - c]ピリダジン - 5 (6H) - オン O - メチルオキシム (A . 2 . 3 . 3) と類似の方法を用いて製造した。Hept / EtOAc (1 / 1) を用いた (KP - SIL (登録商標)、Biota g e 製) による精製により、所望の生成物を白色の固体として得る; LC - MS (C) : $t_R = 0.68 \text{ min}$; [M + H]⁺ : 223 . 23。

【0338】

A . 2 . 17 . 5 4 - エトキシ - 6 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロフロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - アミンの合成

10

フロ[2, 3 - c]ピリダジン - 5 (6H) - オン O - メチルオキシムを4 - エトキシ - 6 - メチルフロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 (2H) - オン O - メチルオキシムで置き換えて、本化合物を5, 6 - ジヒドロフロ[2, 3 - c]ピリダジン - 5 - アミン (A . 2 . 3 . 4) と類似の方法を用いて製造した; LC - MS (C) : $t_R = 0.36 \text{ min}$; [M + H]⁺ : 195 . 33。

【0339】

A . 2 . 18 4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロフロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - アミンの合成

20

A . 2 . 18 . 1 2 - クロロ - 4 - メトキシ - 6 - メチルニコチン酸エチルエステルの合成

NaOEt を NaOMe で置き換えて、本化合物を2 - クロロ - 4 - エトキシ - 6 - メチルニコチン酸エチルエステル (A . 2 . 17 . 1) と類似の方法を用いて製造した; LC - MS (C) : $t_R = 0.76 \text{ min}$; [M + H]⁺ : 230 . 12。

【0340】

A . 2 . 18 . 2 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - メチルフロ[2, 3 - b]ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルの合成

3 - クロロピリダジン - 4 - カルボン酸エチルエステルを2 - クロロ - 4 - メトキシ - 6 - メチルニコチン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物を5 - ヒドロキシフロ[2, 3 - c]ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (A . 2 . 3 . 1) と類似の方法を用いて製造した; LC - MS (C) : $t_R = 0.72 \text{ min}$; [M + H]⁺ : 252 . 10。

30

【0341】

A . 2 . 18 . 3 4 - メトキシ - 6 - メチルフロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 (2H) - オンの合成

3 - ヒドロキシフロ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルを3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - メチルフロ[2, 3 - b]ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物をフロ[2, 3 - c]ピリジン - 3 (2H) - オン (A . 2 . 4 . 3) と類似の方法を用いて製造した; LC - MS (C) : $t_R = 0.51 \text{ min}$; [M + H]⁺ : 180 . 30。

【0342】

40

A . 2 . 18 . 4 4 - メトキシ - 6 - メチルフロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 (2H) - オン O - メチルオキシムの合成

フロ[2, 3 - c]ピリダジン - 5 (6H) - オンを4 - メトキシ - 6 - メチルフロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 (2H) - オンで置き換えて、本化合物をフロ[2, 3 - c]ピリダジン - 5 (6H) - オン O - メチルオキシム (A . 2 . 3 . 3) と類似の方法を用いて製造した。Hept / EtOAc (1 / 1) を用いた (KP - SIL (登録商標)、Biota g e 製) による精製により、所望の生成物を白色の固体として得る; LC - MS (C) : $t_R = 0.61 \text{ min}$; [M + H]⁺ : 209 . 19。

【0343】

A . 2 . 18 . 5 4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロフロ[2, 3 - b]

50

] ピリジン - 3 - アミンの合成

フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシムを 4 - メトキシ - 6 - メチルフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシムで置き換えて、本化合物を 5 , 6 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 - アミン (A . 2 . 3 . 4) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (C) : $t_R = 0 . 21 \text{ min}$; $[M + H]^+ : 181 . 33$ 。

【 0344 】

A . 2 . 19 4 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - アミンの合成

A . 2 . 19 . 1 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フロ [2 , 3 - b]] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルの合成

3 - クロロピリダジン - 4 - カルボン酸エチルエステルを 2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物を 5 - ヒドロキシフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (A . 2 . 3 . 1) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (C) : $t_R = 0 . 86 \text{ min}$; $[M + H]^+ : 276 . 09$ 。

【 0345 】

A . 2 . 19 . 2 4 - (トリフルオロメチル) フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オンの合成

3 - ヒドロキシフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルを 3 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステルで置き換えて、本化合物をフロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 (2 H) - オン (A . 2 . 4 . 3) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (C) : $t_R = 0 . 66 \text{ min}$; $[M + H]^+ : 203 . 95$ 。

【 0346 】

A . 2 . 19 . 3 4 - (トリフルオロメチル) フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシムの合成

フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オンを 4 - (トリフルオロメチル) フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オンで置き換えて、本化合物をフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシム (A . 2 . 3 . 3) と類似の方法を用いて製造した。Hept/EtOAc (9 / 1) を用いた (KP - SIL (登録商標) 、 Bio tag e 製) による精製により、所望の生成物を無色のフォームとして得る ; LC - MS (C) : $t_R = 0 . 84 \text{ min}$; $[M + H]^+ : 233 . 07$ 。

【 0347 】

A . 2 . 19 . 4 4 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - アミンの合成

フロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシムを 4 - (トリフルオロメチル) フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 (2 H) - オン O - メチルオキシムで置き換えて、本化合物を 5 , 6 - ジヒドロフロ [2 , 3 - c] ピリダジン - 5 - アミン (A . 2 . 3 . 4) と類似の方法を用いて製造した ; LC - MS (D) : $t_R = 0 . 59 \text{ min}$; $[M + H]^+ : 205 . 23$ 。

【 0348 】

B . 実施例の製造 :

B . 1 式 (I a) の化合物の合成 (一般的手順)

各酸 (0 . 975 mmol) を 8 mL の DCM 中に溶解したものに、0 . 25 mL の DIPEA、HOBT (1 . 27 mmol) 及び EDC . HCl (1 . 27 mmol) を添加し、次いで、各アミン (1 . 46 mmol) を 2 mL の DCM 中に溶解した溶液を添加した。混合物を RT にて一晩攪拌し、次いで、DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液と水で抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、真空濃縮し、粗製物を、前述の精製法で精製し、所望のアミドを得た。

10

20

30

40

50

【0349】

B. 2 rac - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) アセタミドの合成
 rac - 3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 - ((2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) ベンジルアセテート (0 . 0 9 7 m m o l) の、T H F 0 . 5 m L と 2 M N a O H 溶液 0 . 2 4 m L 中の混合物を、30 にて 3 h 攪拌した。反応混合物を E t O A c で希釈し、水と塩水で洗浄した。有機層を M g S O₄ 上で乾燥し、真空濃縮し、所望の化合物を白色の固体として得た。

【0350】

B. 3 式 (I b) 及び (I c) の化合物の合成 (一般的手順)
 式 (1 a) の化合物 (0 . 0 8 m m o l) を 1 m L の D C M 中に溶解したものに、3 - クロロ過安息香酸 (0 . 2 5 m m o l) を添加した。混合物を R T にて一晩攪拌し、D C M で希釈し、飽和 N a H C O₃ 水溶液、飽和 N a₂ S₂ O₃ 水溶液及び塩水で抽出した。有機層を M g S O₄ 上で乾燥し、真空濃縮し、粗製物を、前述した精製法で精製し、所望の N - オキシドを得た。

10

【0351】

B. 4 式 (I) の化合物のキラル分離
 分取用キラル H P L C (D a i c e l , C h i r a l P a k A Y - H , 5 μ m , 2 0 x 2 5 0 m m ; H e p t / E t O H 8 0 / 2 0 , 流速 1 6 m L / m i n) を用いて、実施例 1 を各エナンチオマーに分離した。検出 : U V 2 1 0 n m ;
 キラル分析 H P L C (C h i r a l P a k A Y - H , 5 μ m , 2 5 0 x 4 . 6 m m I D , H e p t / E t O H 8 0 / 2 0 , 流速 0 . 8 m L / m i n) 、検出 : U V 2 1 0 n m ;
 エナンチオマー A : t_R = 1 0 . 5 3 m i n (実施例 3) ;
 エナンチオマー B : t_R = 1 4 . 3 3 m i n (実施例 4) 。

20

【0352】

分取用キラル H P L C (D a i c e l , C h i r a l P a k A D - H , 5 μ m , 3 0 x 2 5 0 m m ; H e p t / E t O H 0 . 1 % D E A 7 5 / 2 5 , 流速 3 4 m L / m i n) を用いて、実施例 5 を各エナンチオマーに分離した、検出 : U V 2 8 3 n m ;
 キラル分析 H P L C (C h i r a l P a k A D - H , 5 μ m , 2 5 0 x 4 . 6 m m I D , H e p t 0 . 0 5 % D E A / E t O H 0 . 0 5 % D E A 7 5 / 2 5 , 流速 0 . 8 m L / m i n) 、検出 : U V 2 1 0 n m ;
 エナンチオマー A : t_R = 8 . 9 3 m i n (実施例 6) ;
 エナンチオマー B : t_R = 1 1 . 4 3 m i n (実施例 7) 。

30

【0353】

分取用キラル H P L C (D a i c e l , C h i r a l P a k A D - H , 5 μ m , 3 0 x 2 5 0 m m ; H e p t / E t O H 0 . 1 % D E A 7 5 / 2 5 , 流速 3 4 m L / m i n) を用いて、実施例 8 を各エナンチオマーに分離した、検出 : U V 2 1 0 n m ;
 キラル分析 H P L C (C h i r a l P a k A D - H , 5 μ m , 2 5 0 x 4 . 6 m m I D , H e p t 0 . 0 5 % D E A / E t O H 0 . 0 5 % D E A 7 5 / 2 5 , 流速 0 . 8 m L / m i n) 、検出 : U V 2 1 0 n m ;
 エナンチオマー A : t_R = 1 1 . 6 1 m i n (実施例 2 8) ;
 エナンチオマー B : t_R = 1 3 . 9 7 m i n (実施例 2 9) 。

40

【0354】

分取用キラル H P L C (D a i c e l , C h i r a l P a k I A , 5 μ m , 2 0 x 2 5 0 m m ; H e p t / E t O H + 0 . 1 % D E A 7 0 / 3 0 , 流速 1 6 m L / m i n) を用いて、実施例 9 を各エナンチオマーに分離した、検出 : U V 2 1 0 n m ;
 キラル分析 H P L C (C h i r a l P a k I A , 5 μ m , 2 5 x 4 . 6 m m I D , H e p t + 0 . 0 5 % D E A / E t O H + 0 . 0 5 % D E A 7 0 / 3 0 , 流速 0 . 8 m L / m i n) 、検出 : U V 2 1 0 n m ;

50

エナンチオマー A : $t_R = 8.00 \text{ min}$ (実施例 30) ;
エナンチオマー B : $t_R = 10.42 \text{ min}$ (実施例 31)。

【0355】

分取用キラル HPLC (Daicel, ChiralPak AY-H, $5 \mu\text{m}$, $20 \times 250 \text{ mm}$; Hept/EtOH 50/50、流速 16 mL/min) を用いて、実施例 34 を各エナンチオマーに分離した、検出 : $UV 210 \text{ nm}$;

キラル分析 HPLC (ChiralPak AY-H, $5 \mu\text{m}$, $250 \times 4.6 \text{ mm ID}$ 、Hept/EtOH 50/50、流速 0.8 mL/min)、検出 : $UV 210 \text{ nm}$;

エナンチオマー A : $t_R = 4.59 \text{ min}$ (実施例 73) ;

エナンチオマー B : $t_R = 6.53 \text{ min}$ (実施例 74)。

【0356】

分取用キラル HPLC (Daicel, ChiralPak AD-H, $5 \mu\text{m}$, $20 \times 250 \text{ mm}$; Hept/EtOH 85/15+0.1%DEA、流速 16 mL/min) を用いて、4種の立体異性体からなる実施例 85 を各異性体に分離した、検出 : $UV 210 \text{ nm}$;

キラル分析 HPLC (ChiralPak AD-H, $5 \mu\text{m}$, $250 \times 4.6 \text{ mm ID}$ 、Hept+0.05%DEA/EtOH+0.05%DEA 85/15、流速 0.8 mL/min)、検出 : $UV 210 \text{ nm}$;

異性体 A : $t_R = 9.50 \text{ min}$ (実施例 92) ;

異性体 B : $t_R = 11.58 \text{ min}$ (実施例 93) ;

異性体 C : $t_R = 13.03 \text{ min}$ (実施例 94) ;

異性体 D : $t_R = 14.85 \text{ min}$ (実施例 95)。

【0357】

分取用キラル HPLC (Daicel, ChiralPak AD-H, $5 \mu\text{m}$, $20 \times 250 \text{ mm}$; Hept/EtOH 40/60、流速 16 mL/min) を用いて、実施例 89 を各エナンチオマーに分離した、検出 : $UV 210 \text{ nm}$;

キラル分析 HPLC (ChiralPak AD-H, $5 \mu\text{m}$, $250 \times 4.6 \text{ mm ID}$ 、Hept/EtOH 40/60、流速 0.8 mL/min)、検出 : $UV 210 \text{ nm}$;

エナンチオマー A : $t_R = 5.31 \text{ min}$ (実施例 101) ;

エナンチオマー B : $t_R = 6.74 \text{ min}$ (実施例 102)。

【0358】

分取用キラル HPLC (Daicel, ChiralPak AD-H, $5 \mu\text{m}$, $4.6 \times 250 \text{ mm}$; Hept/EtOH 95/5、流速 0.8 mL/min) を用いて、4種の立体異性体からなる実施例 91 を各異性体に分離した、検出 : $UV 210 \text{ nm}$;

キラル分析 HPLC (ChiralPak AD-H, $5 \mu\text{m}$, $250 \times 4.6 \text{ mm ID}$ 、Hept+0.05%DEA/EtOH+0.05%DEA 95/5、流速 0.8 mL/min)、検出 : $UV 210 \text{ nm}$;

異性体 A : $t_R = 18.15 \text{ min}$ (実施例 118) ;

異性体 B : $t_R = 19.57 \text{ min}$ (実施例 120) ;

異性体 C : $t_R = 25.86 \text{ min}$ (実施例 122) ;

異性体 D : $t_R = 45.48 \text{ min}$ (実施例 124)。

【0359】

分取用キラル HPLC ((R,R)WheIk-O1, $5 \mu\text{m}$, $21 \times 250 \text{ mm}$; Hept/EtOH 10/90、流速 16 mL/min) を用いて、A.2.1.5のエナンチオマー A から合成したエピマー混合物である実施例 126 を各異性体に分離した、検出 : $UV 282 \text{ nm}$;

キラル分析 HPLC ((R,R)WheIk-O1, $5 \mu\text{m}$, $250 \times 4.6 \text{ mm ID}$ 、Hept/EtOH 10/90、流速 0.8 mL/min)、検出 : $UV 210 \text{ nm}$;

10

20

30

40

50

異性体 A : $t_R = 5.34 \text{ min}$ (実施例 119) ;

異性体 B : $t_R = 7.54 \text{ min}$ (実施例 125)。

【0360】

分取用キラル HPLC ((R, R) W helk - O1、 $5 \mu\text{m}$ 、 $21 \times 250 \text{ mm}$; H e p t / E t O H 10 / 90、流速 $16 \text{ mL} / \text{min}$) を用いて、A . 2 . 1 . 5 のエナンチオマー B から合成したエピマー混合物である実施例 127 を各異性体に分離した、検出 : $UV 282 \text{ nm}$;

キラル分析 HPLC ((R, R) W helk - O1、 $5 \mu\text{m}$ 、 $250 \times 4.6 \text{ mm ID}$ 、H e p t / E t O H 10 / 90、流速 $0.8 \text{ mL} / \text{min}$)、検出 : $UV 210 \text{ nm}$;

異性体 A : $t_R = 5.14 \text{ min}$ (実施例 121) ;

異性体 B : $t_R = 7.51 \text{ min}$ (実施例 123)。

【0361】

分取用キラル HPLC (D a i c e l、C h i r a l P a k A D - H、 $5 \mu\text{m}$ 、 $20 \times 250 \text{ mm}$; H e p t / E t O H 60 / 40、流速 $16 \text{ mL} / \text{min}$) を用いて、4 種の立体異性体からなる実施例 130 を各異性体に分離した、検出 : $UV 210 \text{ nm}$;

キラル分析 HPLC (C h i r a l P a k A D - H、 $5 \mu\text{m}$ 、 $250 \times 4.6 \text{ mm ID}$ 、H e p t / E t O H 90 / 10、流速 $0.8 \text{ mL} / \text{min}$)、検出 : $UV 210 \text{ nm}$;

異性体 A : $t_R = 25.53 \text{ min}$ (実施例 146) ;

異性体 B : $t_R = 38.66 \text{ min}$;

異性体 C : $t_R = 43.84 \text{ min}$;

異性体 D : $t_R = 55.02 \text{ min}$ (実施例 147)。

【0362】

10

20

【表 4】

化合物	化合物名	精製法	LC-MS		
			LC-MS	t _R [min]	[M+H] ⁺
実施例 1	rac-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.82	323.2
実施例 2	rac-2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.74	307.2
実施例 3	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド (実施例 1 のエナンチオマー-A)	B. 4 参照	E	0.82	323.1
実施例 4	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド (実施例 1 のエナンチオマー-B)	B. 4 参照	E	0.82	323.1
実施例 5	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-メチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	N	E	0.89	337.2
実施例 6	2-(2,4-ジクロロ-6-メチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド (実施例 5 のエナンチオマー-A)	B. 4 参照	E	0.89	337.2
実施例 7	2-(2,4-ジクロロ-6-メチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド (実施例 5 のエナンチオマー-B)	B. 4 参照	E	0.89	337.2
実施例 8	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-メチル-フェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド	P	E	0.86	351.2
実施例 9	rac-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド	P	E	0.79	337.2
実施例 10	rac-2-(2-シアノ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	I	E	0.59	280.2
実施例 11	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2- <i>o</i> -トリル-アセタミド	I	E	0.7	269.2
実施例 12	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(2-メトキシ-フェニル)-アセタミド	H	E	0.66	285.2
実施例 13	rac-2-(4-シアノ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	I	E	0.59	280.2
実施例 14	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2- <i>p</i> -トリル-アセタミド	H	E	0.72	269.2

10

20

30

40

【表 5】

実施例 15	rac-2-(4-クロロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	H	E	0.75	289.2
実施例 16	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセタミド	H	E	0.81	323.2
実施例 17	rac-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	H	E	0.68	291.2
実施例 18	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-アセタミド	H	E	0.80	341.2
実施例 19	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-アセタミド	H	E	0.67	315.2
実施例 20	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-アセタミド	H	E	0.67	303.2
実施例 21	rac-2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	I	E	0.84	323.1
実施例 22	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(2,4,6-トリフルオロ-フェニル)-アセタミド	H	E	0.7	309.2
実施例 23	2-(4-クロロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド	I	E	0.83	303.2
実施例 24	rac-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-シクロプロパンカルボン酸(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アミド	H	E	0.93	349.2
実施例 25	rac-1-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-シクロペンタンカルボン酸(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アミド	H	E	0.94	361.2
実施例 26	rac-2-(4-クロロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-イソブチルアミド	H	E	0.89	317.2
実施例 27	rac-3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-プロピオンアミド	I	E	0.89	337.2
実施例 28	2-(2,4-ジクロロ-6-メチル-フェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド(実施例8のエナンチオマーA)	B.4 参照	E	0.86	351.2

10

20

30

40

【表 6】

実施例 29	2-(2,4-ジクロロ-6-メチル-フェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド (実施例 8 のエナンチオマーB)	B.4 参照	E	0.86	351.2
実施例 30	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド (実施例 9 のエナンチオマーA)	B.4 参照	E	0.79	337.2
実施例 31	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド (実施例 9 のエナンチオマーB)	B.4 参照	E	0.79	337.2
実施例 32	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-エチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	L	E	0.95	351.2
実施例 33	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (DCM/ 5%MeOH)	E	0.94	391.1
実施例 34	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	N	E	0.84	357.2
実施例 35	rac-2-(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	L	E	0.88	357.2
実施例 36	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(4-フェノキシ-フェニル)-アセタミド	L	E	0.89	347.3
実施例 37	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-シアノ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G 3:4 Hept /EtOAc	E	0.79	348.1
実施例 38	rac-2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド	M	E	0.71	321.2
実施例 39	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-シクロプロピル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	L	E	0.98	363.2
実施例 40	rac-2-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メチル-6-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	L	E	0.97	389.2
実施例 41	rac-2-(2,4-ジクロロ-5-フルオロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	L	E	0.85	341.2
実施例 42	rac-2-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	L	E	0.81	321.2

10

20

30

40

【表 7】

実施例 43	rac-2-(5-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	L	E	0.87	357.2
実施例 44	rac-2-(2-クロロ-フェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド	M	E	0.67	303.2
実施例 45	rac-2-(4-シアノ-フェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド	M	E	0.55	294.3
実施例 46	rac-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アセタミド	M	E	0.79	337.0
実施例 47	rac-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-アセタミド	M	E	0.78	337.0
実施例 48	rac-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-アセタミド	M	E	0.87	361.3
実施例 49	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド	M	E	0.82	371.3
実施例 50	rac-2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド	M	E	0.68	321.2
実施例 51	rac-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド	M	E	0.65	305.2
実施例 52	rac-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-アセタミド	M	E	0.78	355.0
実施例 53	rac-2-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド	M	E	0.86	371.2
実施例 54	rac-2-(2,3-ジクロロフェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド	M	E	0.77	337.2
実施例 55	rac-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド	M	E	0.82	337.2
実施例 56	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-トリフルオロメチルフェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド	M	E	0.92	405.2
実施例 57	rac-2-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アセタミド	M	E	0.82	355.2

10

20

30

40

【表 8】

実施例 58	rac-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-シクロ プロパンカルボン酸 (3,4-ジヒドロ-2H- ピラノ [2,3-b]ピリジン-4-イル)-アミド	M	E	0.91	363.2
実施例 59	rac-1-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)- シクロペンタンカルボン酸 (3,4-ジヒド ロ-2H-ピラノ [2,3-b]ピリジン-4-イル)- アミド	M	E	0.93	375.3
実施例 60	rac-2-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-N- (3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2,3-b]ピリジ ン-4-イル)-アセタミド	M	E	0.46	304.2
実施例 61	rac-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2,3-b] ピリジン-4-イル)-2-(2,6-ジメチル-ピ リジン-3-イルオキシ)-アセタミド	M	E	0.31	314.3
実施例 62	rac-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2,3-b] ピリジン-4-イル)-2-(3-メチル-イソキ サゾール-5-イル)-アセタミド	M	E	0.43	274.2
実施例 63	rac-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2,3-b] ピリジン-4-イル)-2-(5-メチル-ピラゾ ール-1-イル)-アセタミド	M	E	0.43	273.2
実施例 64	2-(4-クロロ-フェニル)-N-(3,4-ジヒドロ -2H-ピラノ [2,3-b]ピリジン-4-イル)-プ ロピオンアミド	M	E	0.8	317.2
実施例 65	rac-3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(3,4- ジヒドロ-2H-ピラノ [2,3-b]ピリジン-4- イル)-プロピオンアミド	M	E	0.86	351.2
実施例 66	rac-2-(2,3-ジクロロ-フェニル)-N-(2,3- ジヒドロ-フロ [2,3-b]ピリジン-3-イ ル)-アセタミド	G (DCM/ 5%MeOH)	E	0.8	323.1
実施例 67	rac-2-(2,3-ジクロロ-6-フルオロ-フェニ ル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ [2,3-b]ピリジ ン-3-イル)-アセタミド	G (DCM/ 5%MeOH)	E	0.81	341.1
実施例 68	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ [2,3-b]ピリジ ン-3-イル)-2-(2-フルオロ-6-トリフル オロメチル-フェニル)-アセタミド	L	E	0.78	341.2
実施例 69	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ [2,3-b]ピリジ ン-3-イル)-2-(3-フルオロ-4-トリフル オロメトキシ-フェニル)-アセタミド	L	E	0.88	357.2
実施例 70	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-フェニ ル)-N-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2,3-b] ピリジン-4-イル)-アセタミド	P	E	0.82	355.2
実施例 71	rac-2-(2,3-ジクロロ-6-トリフルオロメ チル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ [2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (3:4 Hept/ EtOAc)	E	0.91	391.2

10

20

30

40

【 0 3 6 7 】

【表 9】

実施例 72	rac-2-(2,6-ジクロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (3:4 Hept/ EtOAc)	E	0.91	391.2
実施例 73	2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド (実施例 3 のエナンチオマーA4)	B. 4 参照	E	0.85	357.2
実施例 74	2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド (実施例 34 のエナンチオマーB)	B. 4 参照	E	0.85	357.2
実施例 75	rac-2-(2-クロロ-3-シアノ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.65	314.2
実施例 76	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-フルオロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (3:4 Hept/ EtOAc)	E	0.85	341.2
実施例 77	rac-2-(3,6-ジクロロ-2-フルオロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (3:4 Hept/ EtOAc)	E	0.82	341.2
実施例 78	rac-2-(2-クロロ-3,6-ジフルオロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (3:4 Hept/ EtOAc)	E	0.73	325.2
実施例 79	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-3-ヒドロキシ-プロピオンアミド (4つの立体異性体の混合物)	G (DCM/ 10%MeOH)	E	0.76	353.2
実施例 80	rac-2-クロロ-3-[(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルバモイル)-メチル]-ベンズアミド	G (DCM/ 10%MeOH)	E	0.42	332.2
実施例 81	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-3-ピロリジン-1-イル-プロピオンアミド (4つの立体異性体の混合物)	G (DCM/ 10%MeOH)	F	0.62	406.3
実施例 82	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ブチルアミド	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	0.79	301.3
実施例 83	rac-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-アセタミド	M	E	0.63	323.2

10

20

30

40

【表 10】

実施例 84	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-ブチルアミド (4つの立体異性体の混合物)	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	1	351.2
実施例 85	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-プロピオンアミド (4つの立体異性体の混合物)	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	0.91	337.2
実施例 86	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-2-トリ重水素化メチル-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-アセタミド (4つの立体異性体の混合物)	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	0.91	340.2
実施例 87	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.66	357.2
実施例 88	rac-2-(2-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (3:4 Hept/ EtOAc)	E	0.88	357.2
実施例 89	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-メチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.7	337.2
実施例 90	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセタミド	G (1:3 Hept/ EtOAc)	E	0.82	341.2
実施例 91	2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-プロピオンアミド (4つの立体異性体の混合物)	G (1:2 Hept/ EtOAc)	E	0.93	371.2
実施例 92	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-プロピオンアミド (実施例 85 の異性体 A)	B.4 参照	E	0.91	337.2
実施例 93	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-プロピオンアミド (実施例 85 の異性体 B)	B.4 参照	E	0.91	337.2
実施例 94	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-プロピオンアミド (実施例 85 の異性体 C)	B.4 参照	E	0.91	337.2
実施例 95	2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-プロピオンアミド (実施例 85 の異性体 D)	B.4 参照	E	0.91	337.2
実施例 96	rac-2-(2-クロロ-4-シアノ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.66	314.2

10

20

30

40

【表 1 1】

実施例 97	rac-2-(3-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	L	E	0.84	357.2
実施例 98	2-(2-クロロ-3-シアノ-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イルアセタミド (A.2.1.5のエナンチオマーAから合成)	G (EtOAc)	E	0.64	314.2
実施例 99	2-(2-クロロ-3-シアノ-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イルアセタミド (A.2.1.5のエナンチオマーBから合成)	G (EtOAc)	E	0.64	314.2
実施例 100	rac-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(7-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-アセタミド	M	E	0.6	337.2
実施例 101	2-(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イルアセタミド (実施例 89 のエナンチオマーA)	B.4 参照	E	0.7	337.2
実施例 102	2-(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イルアセタミド (実施例 89 のエナンチオマーB)	B.4 参照	E	0.7	337.2
実施例 103	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-ヒドロキシメチルフェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	無し	E	0.73	353.2
実施例 104	rac-N-(7-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-アセタミド	G (8:2 Hept/ EtOAc)	E	0.77	363.2
実施例 105	rac-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-N-(7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (8:2 Hept/ EtOAc)	E	0.92	353.2
実施例 106	rac-N-(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-アセタミド	K	E	0.94	357.2
実施例 107	rac-2-(2-クロロ-3-シアノ-4-フルオロフェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (DCM/ 10%MeOH)	E	0.7	332.2
実施例 108	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (DCM/ 5%MeOH)	E	0.89	373.2
実施例 109	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(5,6-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリダジン-5-イル)-アセタミド	G (9:1 EtOAc/ MeOH)	E	0.74	358.2

10

20

30

40

【 0 3 7 0 】

【表 1 2】

実施例 110	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-メチル-フェニル)-N-(5,6-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリダジン-5-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.78	338.2
実施例 111	rac-2-(3-アセチル-2-クロロ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.63	331.2
実施例 112	rac-2-(2,4-ジクロロ-3-シアノ-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (DCM/ MeOH)	E	0.76	348.2
実施例 113	rac-2-(3-シアノ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.7	348.2
実施例 114	rac-2-(2-クロロ-3-ジフルオロメチル-フェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.77	339.2
実施例 115	rac-N-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセタミド	L	E	0.96	391.2
実施例 116	rac-N-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-アセタミド	L	E	0.95	357.2
実施例 117	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(5-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-アセタミド	M	E	0.62	371.2
実施例 118	2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-プロピオンアミド (実施例 91 の異性体 A)	B. 4 参照	E	0.93	371.2
実施例 119	2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-トリ重水素化メチル-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-アセタミド (実施例 126 の異性体 A)	B. 4 参照	E	0.92	374.3
実施例 120	2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-プロピオンアミド (実施例 91 の異性体 B)	B. 4 参照	E	0.93	371.2
実施例 121	2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-トリ重水素化メチル-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-アセタミド (実施例 127 の異性体 A)	B. 4 参照	E	0.92	374.3
実施例 122	2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-プロピオンアミド (実施例 91 の異性体 C)	B. 4 参照	E	0.93	371.2

10

20

30

40

【表 13】

実施例 123	2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-トリ重水素化メチル-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-アセタミド (実施例 127 の異性体 B)	B.4 参照	E	0.92	374.3
実施例 124	2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-プロピオンアミド (実施例 91 の異性体 D)	B.4 参照	E	0.93	371.2
実施例 125	2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-トリ重水素化メチル-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-アセタミド (実施例 126 の異性体 B)	B.4 参照	E	0.92	374.3
実施例 126	2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-トリ重水素化メチル-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-アセタミド (A.2.1.5 のエナンチオマー A から合成したエピマー混合物)	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	0.92	374.2
実施例 127	2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-トリ重水素化メチル-N-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル-アセタミド (A.2.1.5 のエナンチオマー B から合成したエピマー混合物)	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	0.92	374.2
実施例 128	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(4-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-アセタミド	M	E	0.71	371.3
実施例 129	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(7-オキシ-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	P	E	0.68	373.2
実施例 130	5,7-ジクロロ-N-(2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド (4つの立体異性体の混合物)	L	E	0.89	349.2
実施例 131	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-メチル-フェニル)-N-(4-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-アセタミド	M	E	0.7	351.2
実施例 132	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(4-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-アセタミド	M	E	0.73	397.2
実施例 133	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-メチル-フェニル)-N-(6-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.94	351.2
実施例 134	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-(6-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.89	371.2

10

20

30

40

【表 1 4】

実施例 135	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(4-メトキシ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.82	401.2
実施例 136	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(4-エトキシ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	G (EtOAc)	E	0.88	415.3
実施例 137	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(4-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	L	E	0.88	371.2
実施例 138	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル)-N-(4-メチル-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	L	E	0.93	351.2
実施例 139	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	L	E	0.82	387.2
実施例 140	rac-2-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	M	E	0.88	339.2
実施例 141	rac-2-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	M	E	0.88	339.2
実施例 142	rac-N-(2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(2,4-ジメチル-フェノキシ)-アセタミド	M	E	0.86	299.3
実施例 143	rac-N-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-アセタミド	L	E	1.04	391.2
実施例 144	rac-N-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-フロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル)-アセタミド	L	E	1.09	371.2
実施例 145	5-クロロ-N-(2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド (4つの立体異性体の混合物)	G (1:1 Hept/ EtOAc)	E	0.9	315.3
実施例 146	5,7-ジクロロ-N-(2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド (実施例 130 の異性体 A)	B. 4 参照	E	0.95	349.2
実施例 147	5,7-ジクロロ-N-(2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド (実施例 130 の異性体 D)	B. 4 参照	E	0.96	349.2

10

20

30

40

【表 15】

実施例 148	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(6-オキシ-2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-アセタミド	L	E	0.75	373.2
実施例 149	5-クロロ-N-(2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキサミド (A.2.1.5のエナンチオマーAから合成したエピマー混合物)	G (EtOAc)	E	0.92	315.3
実施例 150	5-クロロ-N-(2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキサミド (A.2.1.5のエナンチオマーBから合成したエピマー混合物)	G (EtOAc)	E	0.92	315.3
実施例 151	rac-2-(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル)-N-(4-トリフルオロメチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	L	E	1.1	405.3
実施例 152	rac-2-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(4-トリフルオロメチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセタミド	J	E	1.04	425.3

10

20

【0374】

II. 生物学的試験

イン・ヴィトロ試験

式(I)の化合物のP2X₇受容体アンタゴニスト活性を、以下の実験方法に従って測定する。

【0375】

実験方法：

細胞株の樹立及びYO-PRO試験

概して細胞株の樹立は、確立された分子クローニングプロトコルに従って行った。具体的には、Qiagen RNeasy kit (Qiagen, CH)を製造業者の取り扱い説明書に従って用いて、RNAをヒト全血から抽出した。続いてcDNAを作成し(Superscript II、Invitrogen AG, CH)、ヒトP2X₇遺伝子(genbank ref. BC011913)を下記のプライマーを用いて増幅した：

ATCGCGGCCGCTCAGTAAGGACTCTTGAAGCCACT及びCGCCGCTAGCACCAACCATGCCGGCCTGCTGCAGCTGCA。次に、増幅したシーケンスをpcDNA3.1(+)NotI、NheI消化(digested)プラスミド内にライゲーションした。lipofectamine 2000 (Invitrogen AG, CH)を製造業者の取り扱い説明書に従って用いて、ヒト胎児由来腎臓(HEK)細胞(ATCC CRL-1573、Manassas, VA, USA)にpcDNA3.1(+).hP2X₇プラスミドを導入した。DNAに24h暴露した後、細胞をトリプシン処理し、250μgのジェネティシンの存在下で低密度で再播種した。段階的限界希釈(serial limiting dilution)による連続した2回のクローニングの間にジェネティシン耐性細胞を目視にて選択した。ATPを加え、結果として生じるYO-PRO1の取り込みを記録することにより、個々のクローンをP2X₇の発現でスクリーニングした。RNAとタンパクの発現に基づいて細胞クローンを選択した。P2X₇を安定に発現するHEK細胞を、YO-PRO1試験を

30

40

50

用いた薬剤のスクリーニングにに用いた。細胞を、加湿5%CO₂インキュベーター内で37℃にて、コンフルエントになるまで接着培養で増殖させた(10%のFCS、1%のペニシリン/ストレプトマイシン、250μg/mlのジェネティシンを加えたDMEMで3~4日毎に1/5の継代比率)。接着細胞をトリプシン(165cm²ディッシュ当たり1ml)で2分間インキュベートして剥がし、次いで10mlの(Mg²⁺及びCa²⁺を含まない)PBSで洗浄し、そして10%のFCS、1%のペニシリン/ストレプトマイシンを含み、ジェネティシンを含まないDMEMに再懸濁した。50μlの完全培地(full medium)中、1ウェル当たり10'000細胞(試験前48時間)又は1ウェル当たり25'000細胞(Vi-cell XR(Beckman Coulter))(試験前24時間)を側面が黒く底面が透明の384ウェルプレートに播種した。プレートは、予め1ウェル当たり10μlのPoly-L-Lysineでコートし、37℃にて30~60分間インキュベートし、PBSで1回洗浄した。培地を細胞から除き、0.5μMのYO-PRO-1を含む試験バッファー50μlをウェルに添加した。アンタゴニスト化合物の溶液は、アンタゴニストの10mM DMSO溶液をBioMek(Beckman Coulter)を用いてPBSで段階希釈することにより調製した。各濃度について2度ずつ試験を行った。IC₅₀の測定については、10種の濃度で試験を行った(10μMを最も高い濃度とし、それについて1/3の比率で9回の段階希釈を行う)。細胞を本発明のアンタゴニスト及び最終濃度が250μMのATPと90分間インキュベートした。この時間内の4時点を選び、各時点において、数秒内に行う数回の測定を行いそれらを平均した。蛍光は、YO-PRO-1蛍光(励起485/20、発光530/25)に適切なフィルターを用いて、FLIPR tetra(Molecular Devices)で測定した。FLIPR tetraは、実験プロトコルを定義し作動させるためのMolecular Devices Screen Worksシステムコントロールソフトウェアを備えている。アンタゴニスト活性の測定について、最大強度は、アゴニストによる活性化に対するEC₅₀値(ヒト組み換えP2X₇受容体を発現するHEK-293細胞に対して0.25mMのATP)により誘導される最大強度の百分率として表した。IC₅₀の測定については、最大強度を化合物の濃度に対してプロットしてIC₅₀値を決定した。

10

20

【0376】

例示化合物のP2X₇受容体に対するアンタゴニスト活性(IC₅₀値)を表1に示す。

30

【0377】

【表 16】

表 1

化合物	IC ₅₀ [nM]	化合物	IC ₅₀ [nM]	化合物	IC ₅₀ [nM]
实施例1	33	实施例2	103	实施例3	42
实施例4	40	实施例5	12	实施例6	16
实施例7	3.5	实施例8	43	实施例9	144
实施例10	2975	实施例11	1310	实施例12	>5995
实施例13	>5417	实施例14	>5433	实施例15	1415
实施例16	1170	实施例17	522	实施例18	393
实施例19	>6660	实施例20	578	实施例21	473
实施例22	884	实施例23	828	实施例24	133
实施例25	151	实施例26	2775	实施例27	3460
实施例28	29	实施例29	172	实施例30	177
实施例31	184	实施例32	23	实施例33	242
实施例34	7.4	实施例35	193	实施例36	1485
实施例37	324	实施例38	496	实施例39	54
实施例40	1580	实施例41	332	实施例42	641
实施例43	8045	实施例44	2005	实施例45	>6465
实施例46	1353	实施例47	1375	实施例48	3305
实施例49	17	实施例50	2630	实施例51	1695
实施例52	1870	实施例53	1315	实施例54	67
实施例55	1265	实施例56	489	实施例57	1465

10

20

30

40

【表 17】

化合物	IC ₅₀ [nM]	化合物	IC ₅₀ [nM]	化合物	IC ₅₀ [nM]
实施例58	294	实施例59	390	实施例60	780
实施例61	814	实施例62	2080	实施例63	>5720
实施例64	1515	实施例65	3015	实施例66	20
实施例67	210	实施例68	1835	实施例69	2445
实施例70	386	实施例71	3225	实施例72	1015
实施例73	9.9	实施例74	4.7	实施例75	22
实施例76	90	实施例77	2480	实施例78	665
实施例79	21	实施例80	1241	实施例81	1968
实施例82	2027	实施例83	15	实施例84	55
实施例85	15	实施例86	33	实施例87	4.6
实施例88	72	实施例89	3.2	实施例90	92
实施例91	42	实施例92	9.0	实施例93	137
实施例94	11	实施例95	104	实施例96	123
实施例97	15	实施例98	29	实施例99	40
实施例100	52	实施例101	598	实施例102	2.2
实施例103	16	实施例104	71	实施例105	248
实施例106	52	实施例107	31	实施例108	71
实施例109	9.0	实施例110	6.7	实施例111	416
实施例112	219	实施例113	28	实施例114	7.6
实施例115	81	实施例116	350	实施例117	63
实施例118	24	实施例119	156	实施例120	50

10

20

30

40

【表 1 8】

化合物	IC ₅₀ [nM]	化合物	IC ₅₀ [nM]	化合物	IC ₅₀ [nM]
实施例121	432	实施例122	571	实施例123	23
实施例124	308	实施例125	41	实施例126	45
实施例127	52	实施例128	5.6	实施例129	123
实施例130	137	实施例131	14	实施例132	506
实施例133	43	实施例134	21	实施例135	>4779
实施例136	>10000	实施例137	37	实施例138	99
实施例139	272	实施例140	>8410	实施例141	>8630
实施例142	>9955	实施例143	65	实施例144	50
实施例145	2325	实施例146	160	实施例147	40
实施例148	165	实施例149	4693	实施例150	5373
实施例151	6693	实施例152	861		

10

20

【配列表】

[2014520880000001.xml](#)

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2012/053712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D491/048 C07D491/052 A61K31/4355 A61K31/436 A61P29/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/111003 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 24 November 2005 (2005-11-24) cited in the application page 1 - page 3; claims; example 63 -----	1-16
A	EP 2 243 772 A1 (AFFECTIS PHARMACEUTICALS AG) 27 October 2010 (2010-10-27) page 1, paragraph 1 - page 2, paragraph 9; claims; examples -----	1-16
A	WO 2008/112205 A1 (RENOVIS INC.) 18 September 2008 (2008-09-18) page 1, paragraph 1 - page 3, paragraph 12; claims; examples -----	1-16
A	WO 2008/094473 A1 (MERCK & CO. INC.) 7 August 2008 (2008-08-07) claims; example 212 -----	1-16
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 November 2012		Date of mailing of the international search report 28/11/2012
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 Helps, Ian

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/053712

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>E. BADARAU ET.AL.: "Synthesis of 3-Amino-8-azachromans and 3-Amino-7-azabenzofurans via Inverse Electron Demand Diels-Alder reaction.", EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 2009, 5 June 2009 (2009-06-05), pages 3619-3627, XP002686642, DOI: 10.1002/ejoc.200900191 page 3622, compounds 14a and 14b -----</p>	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/053712

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2005111003	A1	24-11-2005	CA 2565211 A1	24-11-2005
			EP 1747206 A1	31-01-2007
			JP 2007535553 A	06-12-2007
			US 2006052374 A1	09-03-2006
			US 2007049584 A1	01-03-2007
			US 2008171733 A1	17-07-2008
			WO 2005111003 A1	24-11-2005

EP 2243772	A1	27-10-2010	AT 541832 T	15-02-2012
			AU 2010237302 A1	01-12-2011
			CA 2758474 A1	21-10-2010
			CN 102395562 A	28-03-2012
			DK 2243772 T3	13-02-2012
			EA 201101479 A1	30-05-2012
			EP 2243772 A1	27-10-2010
			ES 2380908 T3	21-05-2012
			HR P20120271 T1	30-04-2012
			JP 2012523440 A	04-10-2012
			KR 20120006547 A	18-01-2012
			PT 2243772 E	28-03-2012
			SG 175232 A1	29-12-2011
			SI 2243772 T1	31-05-2012
			SM T201200017 B	10-07-2012
			US 2010267762 A1	21-10-2010
			US 2011212992 A1	01-09-2011
			WO 2010118921 A1	21-10-2010

WO 2008112205	A1	18-09-2008	CA 2680275 A1	18-09-2008
			CN 101686680 A	31-03-2010
			EP 2124562 A1	02-12-2009
			JP 2010520875 A	17-06-2010
			US 2008287415 A1	20-11-2008
			WO 2008112205 A1	18-09-2008

WO 2008094473	A1	07-08-2008	AR 065090 A1	13-05-2009
			CL 2892008 A1	30-05-2008
			PE 16982008 A1	20-11-2008
			TW 200838516 A	01-10-2008
			WO 2008094473 A1	07-08-2008

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 491/052 (2006.01)	C 0 7 D 491/052	
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 K 31/4355 (2006.01)	A 6 1 K 31/4355	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	

(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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, HR, HU, I D, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA

(72) 発明者 クルト ヒルパート
 スイス国 C H - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内

(72) 発明者 フランシス ウブラー
 スイス国 C H - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内

(72) 発明者 ティエリー キメルリン
 スイス国 C H - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内

(72) 発明者 マーク マーフィー
 スイス国 C H - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内

(72) 発明者 ドルテ レンネベルグ
 スイス国 C H - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内

(72) 発明者 ジモン シュタム
 スイス国 C H - 4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB07 BB08 CC16 CC18 EE01 EE02 FF01 FF02 FF04
 GG04 HH01 HH04
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA01

ZA08 ZA15 ZA33 ZA36 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA96 ZB08
ZB11 ZB13 ZB26 ZC42