

(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2014-521618**(P2014-521618A)**(43) 公表日 **平成26年8月28日(2014.8.28)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/56 (2006.01)	C07D 213/56	4C055
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14 CSP	4C063
A61K 31/444 (2006.01)	A61K 31/444	4C086
A61K 31/4545 (2006.01)	A61K 31/4545	
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 145 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-521986 (P2014-521986)	(71) 出願人	390035404 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト ・ベシュレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ ン、ツイーグレルストラーセ、6
(86) (22) 出願日	平成24年7月25日 (2012.7.25)	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(85) 翻訳文提出日	平成26年3月20日 (2014.3.20)	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/003138	(74) 代理人	100139527 弁理士 上西 克礼
(87) 国際公開番号	W02013/013817	(72) 発明者	フランク・フォルティン・ローベルト ドイツ連邦共和国、52070 アーヘン 、ルイーゼンストラーセ、28
(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	11006115.7		
(32) 優先日	平成23年7月26日 (2011.7.26)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換複素環アザ誘導体

(57) 【要約】

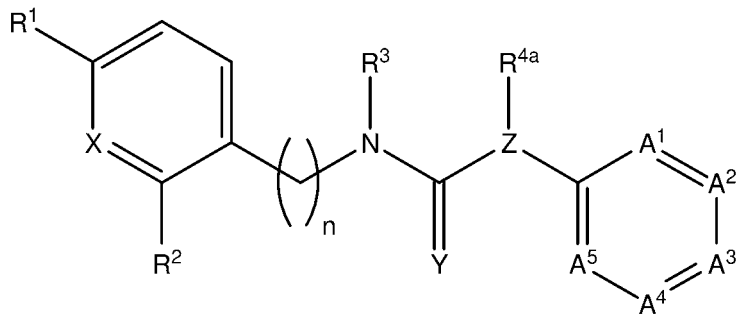
本発明は、バニロイド受容体リガンドとしての複素環アザ誘導体に、これらの化合物を含有する医薬組成物に、また疼痛、さらには疾患および/または障害を治療および/または予防する際に使用するためのこれらの化合物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

場合によって単一の立体異性体または立体異性体の混合物の形態、遊離化合物および/または生理学的に許容可能なその塩の形態である、式 (I) の置換化合物

【化 1】



10

(I)

[式中、

n は、1、2、3 または 4 を表し、

X は、N または CH を表し、

Y は、O、S または N - CN を表し、

Z は、N または C - R^{4b} を表し、

A^1 は、N または C R^5 を表し、

A^2 は、N または C R^6 を表し、

A^3 は、N または C R^7 を表し、

A^4 は、N または C R^8 を表し、

A^5 は、N または C R^9 を表すが、

ただし、変数記号 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 および A^5 のうちの 1、2 または 3 個は、窒素原子を表し、

R^0 は、非置換かまたは一置換もしくは多置換されている、 C_{1-10} 脂肪族残基；それぞれの場合に非置換かまたは一置換もしくは多置換されており、それぞれの場合に場合によって C_{1-8} 脂肪族基（同様に、非置換か、または一置換もしくは多置換されている）を介して架橋されている C_{3-10} 脂環式残基または 3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基；それぞれの場合に非置換か、または一置換もしくは多置換されており、それぞれの場合に場合によって C_{1-8} 脂肪族基（同様に、非置換か、または一置換もしくは多置換されている）を介して架橋されているアリールまたはヘテロアリールを表し、

30

R^1 は、非置換かまたは一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基、それぞれの場合に非置換かまたは一置換もしくは多置換されている C_{3-6} 脂環式残基または 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表し、

R^2 は、 R^0 ； OR^0 ； SR^0 ； NH_2 ； NHR^0 または $N(R^0)_2$ を表し、

R^3 は、H、あるいは非置換かまたは一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表し、

40

R^{4a} は、H；非置換か、または一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基；非置換かまたは一置換もしくは多置換されている C_{3-6} 脂環式残基；あるいは非置換か、または一置換もしくは多置換されているアリールを表し、

R^{4b} は、H、あるいは非置換かまたは一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表し、

あるいは R^{4a} および R^{4b} は、それらを接続している炭素原子と一緒に、非置換かまたは一置換もしくは多置換されている C_{3-6} 脂環式残基を形成しており、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ互いに独立に、H；F；Cl；Br；I；CN； CF_3 ； CF_2H ； CFH_2 ； CF_2Cl ； $CFCl_2$ ； NO_2 ； R^0 ；C (

50

$=O) - H$; $C(=O) - R^0$; $C(=O) - OH$; $C(=O) - OR^0$; $C(=O) - NH_2$; $C(=O) - NHR^0$; $C(=O) - N(R^0)_2$; OH ; OCF_3 ; OCF_2H ; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O - C(=O) - R^0$; $O - C(=O) - O - R^0$; $O - (C=O) - NHR^0$; $O - C(=O) - N(R^0)_2$; $O - S(=O)_2 - R^0$; $O - S(=O)_2 - OH$; $O - S(=O)_2 - OR^0$; $O - S(=O)_2 - NH_2$; $O - S(=O)_2 - NHR^0$; $O - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH - R^0$; $N(R^0)_2$; $NH - C(=O) - R^0$; $NH - C(=O) - O - R^0$; $NH - C(=O) - NH_2$; $NH - C(=O) - NH - R^0$; $NH - C(=O) - N(R^0)_2$; $NR^0 - C(=O) - R^0$; $NR^0 - C(=O) - O - R^0$; $NR^0 - C(=O) - NH_2$; $NR^0 - C(=O) - NHR^0$; $NR^0 - C(=O) - N(R^0)_2$; $NH - S(=O)_2 - OH$; $NH - S(=O)_2 - R^0$; $NH - S(=O)_2 - OR^0$; $NH - S(=O)_2 - NH_2$; $NH - S(=O)_2 - NHR^0$; $NH - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; $NR^0 - S(=O)_2 - OH$; $NR^0 - S(=O)_2 - R^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - OR^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - NH_2$; $NR^0 - S(=O)_2 - NHR^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O) - R^0$; $S(=O)_2 - R^0$; $S(=O)_2 - OH$; $S(=O)_2 - OR^0$; $S(=O)_2 - NH_2$; $S(=O)_2 - NHR^0$; または $S(=O)_2 - N(R^0)_2$ を表し、

10

ここで、「脂肪族基」および「脂肪族残基」はそれぞれの場合に、互いに独立に、分枝または非分枝、飽和または不飽和であってよく、

20

「脂環式残基」および「ヘテロ脂環式残基」はそれぞれの場合に、互いに独立に、飽和または不飽和であってよく、

「脂肪族基」、「脂肪族残基」、「脂環式残基」および「ヘテロ脂環式残基」に関しての「一置換もしくは多置換」は、それぞれの場合に互いに独立に、対応する残基または基に関して、1個または複数の水素原子がそれぞれ互いに独立に、 F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CN ; $=O$; $=NH$; $=N(OH)$; $=C(NH_2)_2$; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O) - H$; $C(=O) - R^0$; $C(=O) - OH$; $C(=O) - OR^0$; $CO - NH_2$; $C(=O) - NHR^0$; $C(=O) - N(R^0)_2$; OH ; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O - C(=O) - R^0$; $O - C(=O) - O - R^0$; $O - (C=O) - NH - R^0$; $O - C(=O) - N(R^0)_2$; $O - S(=O)_2 - R^0$; $O - S(=O)_2 - OH$; $O - S(=O)_2 - OR^0$; $O - S(=O)_2 - NH_2$; $O - S(=O)_2 - NHR^0$; $O - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH - R^0$; $N(R^0)_2$; $NH - C(=O) - R^0$; $NH - C(=O) - O - R^0$; $NH - C(=O) - NH_2$; $NH - C(=O) - NHR^0$; $NH - C(=O) - N(R^0)_2$; $NR^0 - C(=O) - R^0$; $NR^0 - C(=O) - O - R^0$; $NR^0 - C(=O) - NH_2$; $NR^0 - C(=O) - NHR^0$; $NR^0 - C(=O) - N(R^0)_2$; $NH - S(=O)_2 - OH$; $NH - S(=O)_2 - R^0$; $NH - S(=O)_2 - OR^0$; $NH - S(=O)_2 - NH_2$; $NH - S(=O)_2 - NHR^0$; $NH - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; $NR^0 - S(=O)_2 - OH$; $NR^0 - S(=O)_2 - R^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - OR^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - NH_2$; $NR^0 - S(=O)_2 - NHR^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O) - R^0$; $S(=O)_2 - R^0$; $S(=O)_2 - OH$; $S(=O)_2 - OR^0$; $S(=O)_2 - NH_2$; $S(=O)_2 - NHR^0$; および $S(=O)_2 - N(R^0)_2$ からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されていることに関し、

30

40

「アリアル」および「ヘテロアリアル」に関しての「一置換もしくは多置換」は、対応する残基に関して、それぞれの場合に互いに独立に、1個または複数の水素原子がそれぞれ互いに独立に、 F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CN ; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O) - H$; $C(=O) - R^0$; $C(=O) - OH$; $C(=O) - OR^0$; $CO - NH_2$; $C(=O) - NHR^0$; $C(=O) - N(R^0)_2$

50

; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂-OH; O-S(=O)₂-OR⁰; O-S(=O)₂-NH₂; O-S(=O)₂-NHR⁰; O-S(=O)₂-N(R⁰)₂; NH₂; NHR⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂-OH; NH-S(=O)₂-R⁰; NH-S(=O)₂-OR⁰; NH-S(=O)₂-NH₂; NH-S(=O)₂-NHR⁰; NH-S(=O)₂-N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂-OH; NR⁰-S(=O)₂-R⁰; NR⁰-S(=O)₂-OR⁰; NR⁰-S(=O)₂-NH₂; NR⁰-S(=O)₂-NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂-N(R⁰)₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; SR⁰; S(=O)-R⁰; S(=O)₂-R⁰; S(=O)₂-OH; S(=O)₂-OR⁰; S(=O)₂-NH₂; S(=O)₂-NHR⁰; および S(=O)₂-N(R⁰)₂ からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されていることに関する]。

10

【請求項2】

nが1を表すことを特徴とする、請求項1に記載の置換化合物。

【請求項3】

YがOを表すことを特徴とする、請求項1または2に記載の置換化合物。

20

【請求項4】

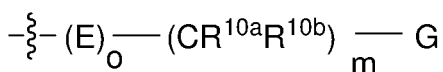
R¹が、CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルからなる群から選択されるか、またはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択されることを特徴とする、請求項1~3のいずれか一つに記載の置換化合物。

【請求項5】

R²が、サブ構造(T1)を表すことを特徴とする、請求項1~4のいずれか一つに記載の置換化合物

30

【化2】



(T1)

[式中、

Eは、O、SまたはNR¹¹を表し

ここで、R¹¹は、H、あるいは非置換かまたはF、Cl、Br、I、OH、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、NH₂、NH-C₁₋₄アルキルおよびN(C₁₋₄アルキル)₂からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているC₁₋₄脂肪族残基を表し、

40

oは、0または1を表し、

R^{10a}およびR^{10b}はそれぞれ互いに独立に、H; F; Cl; Br; I; あるいは非置換かまたはF、Cl、Br、I、OH、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、NH₂、NH-C₁₋₄アルキルおよびN(C₁₋₄アルキル)₂からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているC₁₋₄脂肪族残基を表し、

mは、0、1、2、3または4を、好ましくは0、1または2を、より好ましくは0または1を表し、

50

Gは、非置換かまたはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁₋₄アルキル、O-C₁₋₄アルキレン-O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、フェニルおよびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換かまたはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃およびS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているC₁₋₄脂肪族残基を表し、

あるいはそれぞれの場合に、非置換かまたはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、CF₃、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、フェニルおよびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換かまたはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃およびS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているC₃₋₁₀脂環式残基または3-10員のヘテロ脂環式残基を表すか、

あるいは、非置換かまたはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、CF₃、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、フェニルおよびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換かまたはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、およびS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているアリールまたはヘテロアリールを表す]。

【請求項6】

R³がH、メチルおよびエチルからなる群から選択されることを特徴とする、請求項1~5のいずれか一つに記載の置換化合物。

【請求項7】

R^{4a}が、H、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはフェニルを表し、ここで、フェニルは、非置換かまたはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、CF₃、CF₂H、CFH₂、CF₂Cl、CFC₂、OH、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)およびN(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)、C₁₋₄アルキルおよびO-C₁₋₄-アルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されており、

R^{4b}は、H、メチルまたはエチルを表すか、あるいは

R^{4a}およびR^{4b}は、それらを接続している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル環を形成していることを特徴とする、請求項1~6のいずれか一つに記載の置換化合物。

【請求項8】

部分構造

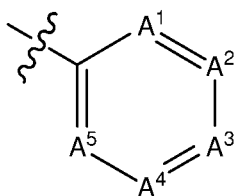
10

20

30

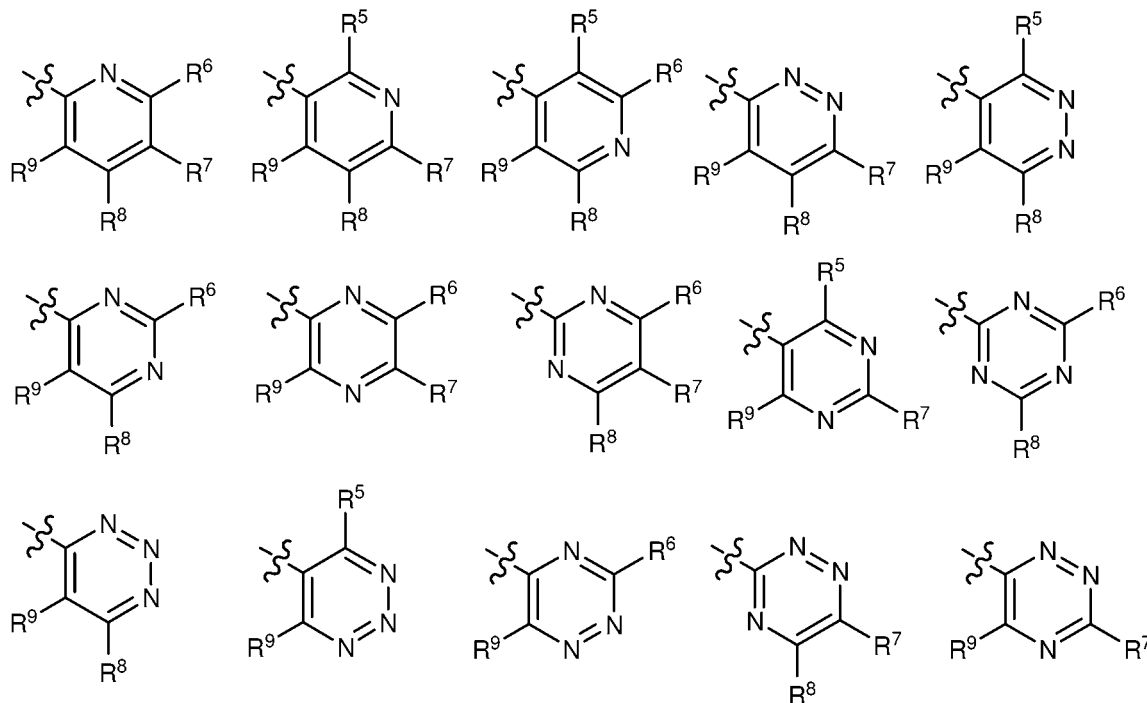
40

【化 3】



は、下記

【化 4】



10

20

からなる群から選択される部分を表すことを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の置換化合物。

30

【請求項 9】

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ がそれぞれ互いに独立に、

H ; F ; Cl ; Br ; I ; CN ; NO₂ ; CF₃ ; CF₂H ; CFH₂ ; CF₂Cl ; CFC1₂ ; OH ; OCF₃ ; OCF₂H ; OCFH₂ ; OCF₂Cl ; OCFCl₂ ; SH ; SCF₃ ; SCF₂H ; SCFH₂ ; SCF₂Cl ; SCFCl₂ ; NH₂ ; C(=O) - NH₂ ; C(=O) - H ; C(=O) - OH ; S(=O)₂ - OH ; S(=O)₂ - NH₂ ;

C₁ - 10 脂肪族残基、(C₁ - 8 脂肪族基) - OH、(C₁ - 8 脂肪族基) - O - C₁ - 10 脂肪族残基、(C₁ - 8 脂肪族基) - O - (C₁ - 8 脂肪族基) - OH、(C₁ - 8 脂肪族基) - O - (C₁ - 8 脂肪族基) - O - C₁ - 10 脂肪族残基、(C₁ - 8 脂肪族基) - NH - C₁ - 10 脂肪族残基、(C₁ - 8 脂肪族基) - NH - (C₁ - 8 脂肪族残基) - OH、(C₁ - 8 脂肪族基) - N(C₁ - 10 脂肪族残基) - (C₁ - 8 脂肪族残基) - OH、(C₁ - 8 脂肪族基) - NH - S(=O)₂ - C₁ - 10 脂肪族残基、(C₁ - 8 脂肪族基) - NH - S(=O)₂ - NH₂、(C₁ - 8 脂肪族基) - S(=O)₂ - C₁ - 10 脂肪族残基、C(=O) - C₁ - 10 脂肪族残基、C(=O) - NH - C₁ - 10 脂肪族残基、

40

O - C₁ - 10 脂肪族残基、O - (C₁ - 8 脂肪族基) - O - C₁ - 10 脂肪族残基、O - (C₁ - 8 脂肪族基) - OH、

NH - C₁ - 10 脂肪族残基、N(C₁ - 10 脂肪族残基)₂、NH - (C₁ - 8 脂肪族基) - O - C₁ - 10 脂肪族残基、NH - (C₁ - 8 脂肪族基) - OH、N(C₁ - 1

50

脂肪族残基) [(C₁₋₈ 脂肪族基) - OH]、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) [(C₁₋₈ 脂肪族基) - O - C₁₋₁₀ 脂肪族残基]、NH - C (= O) - C₁₋₁₀ 脂肪族残基、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) [(C (= O) - C₁₋₁₀ 脂肪族残基)]、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) [(C₁₋₈ 脂肪族基) - O - C₁₋₁₀ 脂肪族残基]、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) [(C₁₋₈ 脂肪族基) - OH]、NH - S (O)₂ - C₁₋₁₀ 脂肪族残基、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) [S (= O)₂ - C₁₋₁₀ 脂肪族残基]、S (= O)₂ - C₁₋₁₀ 脂肪族残基、S (= O)₂ - NH - C₁₋₁₀ 脂肪族残基、S (= O)₂ - N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基)₂、S - C₁₋₁₀ 脂肪族残基 (ここで、前述の C₁₋₁₀ 脂肪族残基および C₁₋₈ 脂肪族基はそれぞれ、それぞれの場合に、非置換である) ;

10

C₃₋₁₀ 脂環式残基、C (= O) - C₃₋₁₀ 脂環式残基、C (= O) NH - C₃₋₁₀ 脂環式残基、O - C₃₋₁₀ 脂環式残基、O - (C₁₋₈ 脂肪族基) - C₃₋₁₀ 脂環式残基、S - C₃₋₁₀ 脂環式残基、S - (C₁₋₈ 脂肪族基) - C₃₋₁₀ 脂環式残基、NH - C₃₋₁₀ 脂環式残基、NH - C (= O) - C₃₋₁₀ 脂環式残基、NH - (C₁₋₈ 脂肪族基) - C₃₋₁₀ 脂環式残基、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) (C₃₋₁₀ 脂環式残基)、3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基、C (= O) - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、C (= O) - NH - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、O - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、O - (C₁₋₈ 脂肪族基) - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、S - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、S - (C₁₋₈ 脂肪族基) - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、NH - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、NH - C (= O) - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、NH - (C₁₋₈ 脂肪族基) - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基) (ここで、前述の残基はそれぞれ、それぞれの場合に場合によって、C₁₋₈ 脂肪族基を介して架橋されていてよく、

20

それぞれの場合に互いに独立に、前記 C₁₋₁₀ 脂肪族残基および前記 C₁₋₈ 脂肪族基は、非置換であり、

それぞれの場合に互いに独立に、前記 C₃₋₁₀ 脂環式残基および前記 3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換かまたは F、Cl、Br、I、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル - OH、CF₃、C (= O) - C₁₋₄ アルキル、O - C₁₋₄ アルキル、O - C₁₋₄ アルキル - OH、O - C₁₋₄ アルキル - O - C₁₋₄ アルキル、= O、OCF₃、OH、SH、S - C₁₋₄ アルキル、SCF₃、SO₂ - C₁₋₄ アルキル、NH₂、= NH、= N (OH)、NH - C₁₋₄ アルキル、N (C₁₋₄ アルキル)₂、NH - SO₂ - C₁₋₄ アルキル、NH - C (= O) - C₁₋₄ アルキル、からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)、

30

アリール、C (= O) - アリール、C (= O) - NH - アリール、O - アリール、O - (C₁₋₈ 脂肪族基) - アリール、S - アリール、S - (C₁₋₈ 脂肪族基) - アリール、NH - アリール、NH - C (= O) - アリール、NH - S (= O)₂ - アリール、NH - (C₁₋₈ 脂肪族基) - アリール、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) (アリール)、ヘテロアリール、C (= O) - ヘテロアリール、C (= O) - NH - ヘテロアリール、O - ヘテロアリール、O - (C₁₋₈ 脂肪族基) - ヘテロアリール、S - (ヘテロアリール)、S - (C₁₋₈ 脂肪族基) - (ヘテロアリール)、NH - (ヘテロアリール)、NH - C (= O) - ヘテロアリール、NH - S (= O)₂ - ヘテロアリール、NH - (C₁₋₈ 脂肪族基) (ヘテロアリール)、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) (ヘテロアリール) (ここで、前述の残基はそれぞれ、それぞれの場合に場合によって、C₁₋₈ 脂肪族基を介して架橋されていてよく、

40

それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基の前記アリールおよびヘテロアリールは各々、非置換かまたは F、Cl、Br、I、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル - OH、CF₃、C (= O) - C₁₋₄ アルキル、O - C₁₋₄ アルキル、O - C₁₋₄ アルキル - OH、O - C₁₋₄ アルキル - O - C₁₋₄ アルキル、OCF₃、OH、SH、S - C

50

$C_1 \sim 4$ アルキル、 SCF_3 、 $SO_2 - C_1 \sim 4$ アルキル、 NH_2 、 $NH - C_1 \sim 4$ アルキル、 $N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $NH - SO_2 - C_1 \sim 4$ アルキル、 $NH - C(=O) - C_1 \sim 4$ アルキル、フェニルおよびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換かまたはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O - C_1 \sim 4$ アルキル、 $O - C_1 \sim 4$ アルキレン - $O - C_1 \sim 4$ アルキル OCF_3 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキレン - $O - C_1 \sim 4$ - アルキル、 $C(=O) - OH$ 、 CF_3 、 CF_2H 、 CHF_2 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、SH、 $S - C_1 \sim 4$ アルキル、 SCF_3 および $S(=O)_2 OH$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている) からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていよ

10

それぞれの場合に、前述の残基の前記 $C_1 \sim 10$ 脂肪族残基および前記 $C_1 \sim 8$ 脂肪族基は非置換である)

を表すことを特徴とする、請求項1~8のいずれか一つに記載の置換化合物。

【請求項10】

n は、1を表し、

X は、N または CHを表し、

Y は、Oを表し、

Z は、N または $C - R^{4b}$ を表し、

A^1 は、N または CR^5 を表し、

A^2 は、N または CR^6 を表し、

A^3 は、N または CR^7 を表し、

A^4 は、N または CR^8 を表し、

A^5 は、N または CR^9 を表すが、

ただし、変数記号 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 および A^5 のうちの1、2または3個は、窒素原子を表し、

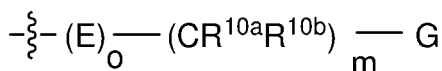
R^1 が、tert-ブチル、 CF_3 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択され、

R^2 がサブ構造(T1)を表し

20

30

【化5】



(T1)

[式中、

E は、O、S または NR^{11} を表し、

ここで、 R^{11} は、H、あるいは非置換かまたはF、Cl、Br、I、OH、 $O - C_1 \sim 4$ アルキル、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH - C_1 \sim 4$ アルキルおよび $N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族残基を表し、

40

o は、0 または 1 を表し、

R^{10a} および R^{10b} はそれぞれ互いに独立に、H; F; Cl; Br; I; あるいは非置換かまたはF、Cl、Br、I、OH、 $O - C_1 \sim 4$ アルキル、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH - C_1 \sim 4$ アルキルおよび $N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族残基を表し、

m は、0、1、2、3 または 4 を、好ましくは0、1または2を、より好ましくは0または1を表し、

G は、非置換かまたはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、=O、 $O - C_1 \sim 4$

50

アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 SH 、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、フェニルおよびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 SH 、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 および $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表すか、

あるいはそれぞれの場合に、非置換かまたは F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 SH 、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、フェニルおよびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換かまたは F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 SH 、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 および $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{3-10} 脂環式残基または3~10員のヘテロ脂環式残基を表すか、

あるいは非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 SH 、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、フェニルおよびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換かまたは F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 SH 、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 および $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているアリールまたはヘテロアリールを表し、

R^3 が、 H 、メチルおよびエチルからなる群から選択され、

R^{4a} が、 H ；メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはフェニルを表し、ここで、フェニルは、非置換かまたは F ； Cl ； Br ； I ； NO_2 ； CN ； CF_3 ； CF_2H ； CFH_2 ； CF_2Cl ； $CFCl_2$ ； OH 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)および $N(C_{1-4}$ アルキル)(C_{1-4} アルキル)、 C_{1-4} アルキルならびに $O-C_{1-4}$ -アルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されており、

R^{4b} が、 H ；メチルまたはエチルを表すか、

あるいは R^{4a} および R^{4b} が、それらを接続している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル環を形成しており、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が、それぞれ互いに独立に、以下：

H ； F ； Cl ； Br ； I ； CN ； NO_2 ； CF_3 ； CF_2H ； CFH_2 ； CF_2Cl ； $CFCl_2$ ； OH ； OCF_3 ； OCF_2H ； $OCFH_2$ ； OCF_2Cl ； $OCFC1_2$ ； SH ； SCF_3 ； SCF_2H ； $SCFH_2$ ； SCF_2Cl ； $SCFC1_2$ ； NH_2 ； $C(=O)-NH_2$ ； $C(=O)-H$ ； $C(=O)-OH$ ； $S(=O)_2-OH$ ； $S(=O)_2-NH_2$ ；

C_{1-10} 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基)- OH 、(C_{1-8} 脂肪族基)- $O-C_{1-10}$ 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基)- $O-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- OH 、(C_{1-8} 脂肪族基)- $O-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- $O-C_{1-10}$ 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基)- $NH-C_{1-10}$ 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基)- $NH-(C_{1-8}$ 脂肪

10

20

30

40

50

族残基) - OH、(C₁ ~ 8 脂肪族基) - N(C₁ ~ 10 脂肪族残基) - (C₁ ~ 8 脂肪族残基) - OH、(C₁ ~ 8 脂肪族基) - NH - S(=O)₂ - C₁ ~ 10 脂肪族残基、(C₁ ~ 8 脂肪族基) - NH - S(=O)₂ - NH₂、(C₁ ~ 8 脂肪族基) - S(=O)₂ - C₁ ~ 10 脂肪族残基、O - C₁ ~ 10 脂肪族残基、O - (C₁ ~ 8 脂肪族基) - O - C₁ ~ 10 脂肪族残基、O - (C₁ ~ 8 脂肪族基) - OH、NH - C₁ ~ 10 脂肪族残基、N(C₁ ~ 10 脂肪族残基)₂、NH - (C₁ ~ 8 脂肪族基) - O - C₁ ~ 10 脂肪族残基、NH - (C₁ ~ 8 脂肪族基) - OH、N(C₁ ~ 10 脂肪族残基) [(C₁ ~ 8 脂肪族基) - O - C₁ ~ 10 脂肪族残基]、N(C₁ ~ 10 脂肪族残基) [(C₁ ~ 8 脂肪族基) - OH]、NH - S(=O)₂ - C₁ ~ 10 脂肪族残基、

10

(ここで、前述の C₁ ~ 10 脂肪族残基および C₁ ~ 8 脂肪族基はそれぞれ、それぞれの場合に、非置換かまたは OH で一置換されていてよい) ;

C₃ ~ 10 脂環式残基、C(=O) - C₃ ~ 10 脂環式残基、C(=O)NH - C₃ ~ 10 脂環式残基、O - C₃ ~ 10 脂環式残基、NH - C₃ ~ 10 脂環式残基、NH - C(=O) - C₃ ~ 10 脂環式残基、3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基、C(=O) - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、C(=O) - NH - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、O - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、NH - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、NH - C(=O) - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)

(ここで、それぞれの場合に互いに独立に、前記 C₃ ~ 10 脂環式残基および前記 3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換かまたは F、Cl、Br、I、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - OH、C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、C(=O) - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキレン - OH、O - C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、OCF₃、OH、SH、S - C₁ ~ 4 アルキル、SCF₃、SO₂ - C₁ ~ 4 アルキル、NH₂、NH - C₁ ~ 4 アルキル、N(C₁ ~ 4 アルキル)₂、NH - SO₂ - C₁ ~ 4 アルキル、NH - C(=O) - C₁ ~ 4 アルキル ; かなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい) ;

20

アリール、C(=O) - アリール、C(=O) - NH - アリール、NH - C(=O) - アリール、ヘテロアリール、C(=O) - ヘテロアリール、C(=O) - NH - ヘテロアリール、NH - C(=O) - ヘテロアリール

30

(ここで、それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基の前記アリールおよびヘテロアリールは各々、非置換かまたは F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキレン - OH、OCF₃、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - OH、C(=O) - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CF₂H、CHF₂、SH、S - C₁ ~ 4 アルキル、SCF₃、SO₂ - C₁ ~ 4 アルキル、NH₂、NH(C₁ ~ 4 アルキル)、N(C₁ ~ 4 アルキル)₂、NH - SO₂ - C₁ ~ 4 アルキル、NH - C(=O) - C₁ ~ 4 アルキル、フェニルおよびピリジル、(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、OCF₃、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、C(=O) - OH、CF₃、CF₂H、CHF₂、NH₂、NH(C₁ ~ 4 アルキル)、N(C₁ ~ 4 アルキル)₂、SH、S - C₁ ~ 4 アルキル、SCF₃ および S(=O)₂ OH かなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている) かなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)、

40

かなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の置換化合物。

【請求項 11】

50

R⁵ および R⁹ がそれぞれ互いに独立に、
H ; F ; Cl ; Br ; I ; CF₃ ; OH ; CH₂OH ; メチル ; O - メチル、
からなる群から選択され、

R⁶ および R⁸ がそれぞれ互いに独立に、
H ; F ; Cl ; Br ; I ; CF₃ ; OH ; CH₂OH ; メチル ; O - メチル、
からなる群から選択され、

そして R⁷ が、

H ; F ; Cl ; Br ; I ; CN ; CF₃ ; CF₂H ; CFH₂ ; OH ; OCF₃ ; SH
; SCF₃ ; NH₂ ; C(=O) - NH₂ ; S(=O)₂ - OH ; S(=O)₂ - NH₂
;

C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキレン - OH、C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキレン - OH、C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキレン - S(=O)₂ - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキレン - NH - S(=O)₂ - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキレン - NH - S(=O)₂ - NH₂、C₁₋₄ アルキレン - NH - C₁₋₄ アルキレン - OH、C₁₋₄ アルキレン - NH - C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキレン - N(C₁₋₄ アルキル) - C₁₋₄ アルキレン - OH、C₁₋₄ アルキレン - N(C₁₋₄ アルキル) - C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキル、O - C₁₋₄ アルキレン - OH、O - C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキル、NH - C₁₋₄ アルキル、N(C₁₋₄ アルキル)₂、NH - C₁₋₄ アルキレン - OH、NH - C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキル、N(C₁₋₄ アルキル) - [C₁₋₄ アルキレン - OH]、N(C₁₋₄ アルキル) - [C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキル]、NH - S(=O)₂ - C₁₋₄ アルキル、
(ここで、C₁₋₄ アルキレンは、それぞれの場合に、非置換か、またはOHで一置換されてよい)、

C₃₋₆ 脂環式残基、O - C₃₋₆ 脂環式残基、3 ~ 6員のヘテロ脂環式残基
(ここで、前記C₃₋₆ 脂環式残基は好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルからなる群から選択され、

前記3 ~ 6員のヘテロ脂環式残基は好ましくは、テトラヒドロピラニル、好ましくはテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニルおよびピロリジニルからなる群から選択され、

前記C₃₋₆ 脂環式残基および前記3 ~ 6員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、O - C₁₋₄ アルキル、NH₂、NH(C₁₋₄ アルキル) およびN(C₁₋₄ アルキル)₂ およびC₁₋₄ アルキルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されてよい)、

フェニル、C(=O) - NH - フェニル、NH - C(=O) - フェニル、ヘテロアリール、C(=O) - NH - ヘテロアリール、NH - C(=O) - ヘテロアリール

(ここで、それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のフェニルおよびヘテロアリールは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、O - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルおよびCF₃ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されてよい)、

から選択されることを特徴とする、請求項1 ~ 10のいずれか一つに記載の置換化合物。

【請求項12】

場合によって単一の立体異性体または立体異性体の混合物の形態、遊離化合物および/または生理学的に許容可能なその塩の形態である、以下の群：

1. N - ((2 - ペンチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
2. N - ((2 - シクロペンチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド

10

20

30

40

50

- 3 . 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
- 4 . N - ((2 - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
- 5 . N - ((2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
- 6 . N - ((2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
- 7 . 2 - (ピリジン - 2 - イル) - N - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)アセトアミド
- 8 . N - ((2 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
- 9 . N - ((2 - (ブチルアミノ) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
- 10 . 2 - (ピリジン - 2 - イル) - N - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)アセトアミド
- 11 . N - (2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
- 12 . N - ((6 - tert - ブチル - 2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
- 13 . N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
- 14 . N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド
- 15 . 2 - メチル - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド
- 16 . N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド
- 17 . 2 - シクロヘキシル - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
- 18 . N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - m - トリルアセトアミド
- 19 . 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)尿素
- 20 . 1 - メチル - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)尿素
- 21 . 1 - メチル - 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)尿素
- 22 . N - ((2 - モルホリノ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
- 23 . 1 - ((2 - (4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)尿素
- 24 . N - ((2 - ((2 - メトキシエトキシ)メチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
- 25 . N - ((2 - ブトキシ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド

10

20

30

40

50

26. N - ((2 - (シクロブチルメトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド
27. N - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド
28. N - (4 - tert - ブチル - 2 - (シクロヘキシルチオ) ベンジル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド
29. N - (2 - (シクロヘキシルチオ) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド
30. N - ((6 - シクロプロピル - 2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド 10
31. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) アセトアミド
32. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) プロパンアミド
33. N - (4 - tert - ブチル - 2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ベンジル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) アセトアミド
34. N - ((2 - (シクロヘキシルチオ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) アセトアミド
35. 1 - ((2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) 尿素 20
36. 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素
37. 1 - ((2 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) 尿素
38. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) アセトアミド
39. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリミジン - 4 - イル) アセトアミド
40. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピラジン - 2 - イル) アセトアミド 30
41. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) アセトアミド
42. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル) 尿素
43. 1 - (2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル) 尿素
44. 1 - (4 - tert - ブチル - 2 - (シクロヘキシルチオ) ベンジル) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル) 尿素
45. 1 - ((2 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル) 尿素 40
46. 1 - ((2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル) 尿素
47. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル) アセトアミド
48. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) 尿素
49. 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) プロパンアミド
50. 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジ 50

- ン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)アセトアミド
51. 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
52. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)尿素
53. 2 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド
54. N - ((2 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル)プロパンアミド 10
55. 1 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
56. 1 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - ペンチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
57. 1 - ((2 - (3 - フルオルフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル)尿素
58. 1 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素 20
59. 1 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (3 - イソプロピルフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
60. 1 - ((2 - (3 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル)尿素
61. 1 - (5 - フルオロ - 6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
62. 2 - (6 - (2 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド 30
63. 1 - (6 - (2 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
64. 2 - (6 - ((2 - ヒドロキシエトキシ)メチル)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド
65. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (メチルスルホニルメチル)ピリジン - 3 - イル)尿素 40
66. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (2 - (メチルスルホニル)エチル)ピリジン - 3 - イル)尿素
67. 1 - (5 - フルオロ - 6 - (2 - (メチルスルホニル)エチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
68. 1 - ((6 - シクロプロピル - 2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (5 - フルオロ - 6 - (2 - (メチルスルホニル)エチル)ピリジン - 3 - イル)尿素 50

69. 1 - (5 - フルオロ - 6 - (2 - (メチルスルホニル)エチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
70. N - ((5 - (3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)ウレイド)ピリジン - 2 - イル)メチル)メタンスルホンアミド
71. N - ((5 - (3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)ウレイド)ピリジン - 2 - イル)メチル)硫酸ジアミド
72. N - ((5 - (3 - (2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ウレイド)ピリジン - 2 - イル)メチル)硫酸ジアミド 10
73. N - ((5 - (3 - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)ウレイド)ピリジン - 2 - イル)メチル)硫酸ジアミド
74. 5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピコリンアミド
75. 5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - フェニルピコリンアミド
76. 5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - フェニルピリミジン - 2 - カルボキサミド 20
77. 5 - (1 - ((2 - (エチルアミノ) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - (4 - フルオロフェニル)ピリミジン - 2 - カルボキサミド
78. N - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - オキソ - 1 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ)プロパン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - カルボキサミド
79. N - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - オキソ - 1 - ((2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ)プロパン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - カルボキサミド 30
80. N - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - ((2 - モルホリノ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - カルボキサミド
81. N - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - オキソ - 1 - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ)プロパン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - カルボキサミド
82. 5 - (1 - オキソ - 1 - ((2 - (ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ)プロパン - 2 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン - 2 - カルボキサミド 40
83. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル)尿素
84. 2 - (5 - アミノ - 6 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド
85. 2 - (6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド
86. 1 - (6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 50

- (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
87. 2 - (6 - (2 - メトキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド
88. 1 - (6 - (2 - メトキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
89. 2 - (6 - ((2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド 10
90. 1 - (6 - ((2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
91. 1 - (6 - (2 - メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
92. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (6 - (メチルスルホンアミド)ピリジン - 3 - イル)プロパンアミド 20
93. N - (5 - (3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)ウレイド)ピリジン - 2 - イル)メタンスルホンアミド
94. N - (5 - (3 - ((6 - シクロプロピル - 2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)メチル)ウレイド)ピリジン - 2 - イル)メタンスルホンアミド
95. 2 - (6 - (メチルスルホンアミド)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - モルホリノ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド
96. 2 - (5 - フルオロ - 6 - (メチルスルホンアミド)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド 30
97. 2 - (5 - メトキシ - 6 - (メチルスルホンアミド)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド
98. N - (5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド
99. 4 - クロロ - N - (5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド 40
100. 4 - クロロ - N - (5 - (1 - (2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンジルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド
101. 4 - クロロ - N - (5 - (1 - (2 - (シクロヘキシルチオ) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンジルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド
102. N - (5 - (1 - (4 - tert - ブチル - 2 - (シクロヘキシルチオ)ベンジルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - クロロベンズアミド
103. 4 - クロロ - N - (5 - (1 - (2 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - (トリ 50

- フルオロメチル)ベンジルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド
104. 1 - (6 - (ジメチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
105. 1 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
106. 1 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素 10
107. 1 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
108. 1 - (6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
109. 1 - (6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - ペンチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
110. 1 - (6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素 20
111. 1 - (6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
112. 1 - (6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - イソプトキシ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
113. 1 - ((2 - (シクロブチルメトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)尿素 30
114. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)尿素
115. 1 - (5 - フルオロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
116. 1 - (5 - メトキシ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
117. (S) - 1 - (6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素 40
118. (R) - 1 - (6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
119. 1 - (6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
120. 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド 50

- 1 2 1 . 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素
- 1 2 2 . 1 - (2 - シクロプトキシピリミジン - 5 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素
- 1 2 3 . 1 - (6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素
- 1 2 4 . 1 - (6 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素
- 1 2 5 . 1 - (6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素
- 1 2 6 . 1 - (5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素
- 1 2 7 . 1 - (5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素
- 1 2 8 . 1 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素
- 1 2 9 . 1 - (6 - (1 , 2 - ジヒドロキシエチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素
- 1 3 0 . 1 - ((2 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) 尿素および
- 1 3 1 . 1 - ((5 ' - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 ' - ビピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) 尿素、

から選択される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一つに記載の置換化合物。

【請求項 1 3】

少なくとも 1 種の、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一つに記載の置換化合物を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

疼痛、好ましくは、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、内臓疼痛および関節痛からなる群から選択される疼痛；痛覚過敏；異痛症；灼熱痛；片頭痛；うつ病；神経性疾患；軸索傷害；好ましくは、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患；認知機能障害、好ましくは認知不全状態、特に好ましくは記憶障害；てんかん；好ましくは、喘息、気管支炎および肺炎からなる群から選択される呼吸器疾患；咳；尿失禁；過活動膀胱（OAB）；胃腸管の障害および/もしくは傷害；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；過敏性腸症候群；卒中；眼刺激；皮膚刺激；神経性皮膚疾患；アレルギー性皮膚疾患；乾癬；白斑；単純ヘルペス；炎症、好ましくは小腸、眼、膀胱、皮膚もしくは鼻粘膜の炎症；下痢；そう痒症；骨粗鬆症；関節炎；変形性関節症；リウマチ性疾患；好ましくは大食症、悪液質、食欲減退および肥満からなる群から選択される摂食障害；投薬依存；投薬乱用；投薬依存の禁断症状；投薬、好ましくは天然もしくは合成オピオイドに対する耐性の発生；薬物依存；薬物乱用；薬物依存の禁断症状；アルコール依存；アルコール乱用およびアルコール依存の禁断症状からなる群から選択される 1 種もしくは複数の疾患および/もしくは障害の治療および/もしくは予防

における使用のための；利尿のための；抗ナトリウム利尿のための；心臓血管系に影響を及ぼすための；覚醒を増大させるための；創傷および／もしくは熱傷を治療するための；切断された神経を治療するための；性欲を増大させるための；運動活性をモジュレートするための；不安緩解のための；局所麻酔のための、かつ／または好ましくは、カプサイシン、レシニフェラトキシン、オルバニル、アルバニル、SDZ-249665、SDZ-249482、ヌバニルおよびカプサバニルからなる群から選択されるパニロイド受容体1（VR1/TRPV1受容体）アゴニストを投与することによって惹起される、好ましくは高体温、高血圧および気管支収縮からなる群から選択される望ましくない副作用を阻害するための、請求項1～12のいずれか一つに記載の置換化合物。

【請求項15】

疼痛、好ましくは、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、内臓疼痛および関節痛からなる群から選択される疼痛；痛覚過敏；異痛症；灼熱痛；片頭痛；うつ病；神経性疾患；軸索傷害；好ましくは、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患；認知機能障害、好ましくは認知不全状態、特に好ましくは記憶障害；てんかん；好ましくは、喘息、気管支炎および肺炎からなる群から選択される呼吸器疾患；咳；尿失禁；過活動膀胱（OAB）；胃腸管の障害および／もしくは傷害；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；過敏性腸症候群；卒中；眼刺激；皮膚刺激；神経性皮膚疾患；アレルギー性皮膚疾患；乾癬；白斑；単純ヘルペス；炎症、好ましくは小腸、眼、膀胱、皮膚もしくは鼻粘膜の炎症；下痢；そう痒症；骨粗鬆症；関節炎；変形性関節症；リウマチ性疾患；好ましくは大食症、悪液質、食欲減退および肥満からなる群から選択される摂食障害；投薬依存；投薬乱用；投薬依存の禁断症状；投薬、好ましくは天然もしくは合成オピオイドに対する耐性の発生；薬物依存；薬物乱用；薬物依存の禁断症状；アルコール依存；アルコール乱用およびアルコール依存の禁断症状からなる群から選択される障害および／もしくは疾患を治療および／もしくは予防するための；利尿のための；抗ナトリウム利尿のための；心臓血管系に影響を及ぼすための；覚醒を増大させるための；創傷および／もしくは熱傷を治療するための；切断された神経を治療するための；性欲を増大させるための；運動活性をモジュレートするための；不安緩解のための；局所麻酔のための、かつ／または好ましくは、カプサイシン、レシニフェラトキシン、オルバニル、アルバニル、SDZ-249665、SDZ-249482、ヌバニルおよびカプサバニルからなる群から選択されるパニロイド受容体1（VR1/TRPV1受容体）アゴニストを投与することによって惹起される、好ましくは高体温、高血圧および気管支収縮からなる群から選択される望ましくない副作用を阻害するための方法であって、有効量の少なくとも1種の、請求項1～12のいずれか一つに記載の化合物を哺乳動物に投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、パニロイド受容体リガンドとしての置換複素環アザ誘導体に、これらの化合物を含有する医薬組成物に、また疼痛、さらには疾患および／または障害を治療および／または予防する際に使用するためのこれらの化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

疼痛、特に神経障害性疼痛の治療は、医学において非常に重要である。有効な疼痛療法が、世界中で必要とされている。慢性および非慢性状態の疼痛の、患者に焦点を当てた標的志向型の治療（これは、患者の疼痛の成功裏かつ十分な治療を意味すると理解されたい）のための活動が緊急に必要とされていることが、適用されている鎮痛薬または侵害受容に関する基本的な研究の分野で最近現れた数多くの科学研究に記載されている。

【0003】

カプサイシン受容体と称されることも多いパニロイド受容体サブタイプ1（VR1/TRPV1）は、疼痛、特に急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、および内臓疼痛からな

10

20

30

40

50

る群から選択される疼痛を治療するための適切な開始点である。この受容体は、とりわけカプサイシンなどのパニロイド、熱、およびプロトンによって刺激され、疼痛の生成において中心的な役割を果たす。加えて、これは、多数のさらなる生理学および病態生理学のプロセスにとっても重要であり、例えば、片頭痛、うつ病、神経変性疾患、認知障害、不安状態、てんかん、咳、下痢、そう痒症、炎症、心臓血管系の障害、摂食障害、投薬依存症、投薬誤用、および尿失禁などの多数のさらなる障害を治療するための適切な標的である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

パニロイド受容体1 (VR1/TRPV1受容体) に対する親和性についてだけでなく、それ自体について(効力、有効性)、匹敵するか、またはより良好な特性を有するさらなる化合物が必要とされている。

10

【0005】

したがって、化合物の代謝安定性、水性媒体への溶解性、または透過性を改善することが、有利であり得る。これらの因子は、経口生物学的利用能において有益効果を有し得るか、またはPK/PD(薬物動態/薬力学的)プロファイルを変え得；このことによって例えば、より有益な有効期間がもたらされ得る。

【0006】

したがって、本発明の目的は、好ましくは先行技術の化合物を超える利点を有する新規な化合物を提供することであった。化合物は、医薬組成物において、好ましくはパニロイド受容体1 (VR1/TRPV1受容体) によって少なくとも部分的に媒介される障害または疾患を治療および/または予防するための医薬組成物において、薬理的活性成分として特に適しているべきである。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

この目的は、特許請求の範囲の主題および本明細書に記載されている主題によって達成される。

【0008】

下記に示されているとおりの一般式(I)の置換化合物は、パニロイド受容体サブタイプ1 (VR1/TRPV1受容体) に対して抜群の親和性を示し、したがって、パニロイド受容体1 (VR1/TRPV1) によって少なくとも部分的に媒介される障害または疾患を予防および/または治療するために特に適していることが意外にも見出された。

30

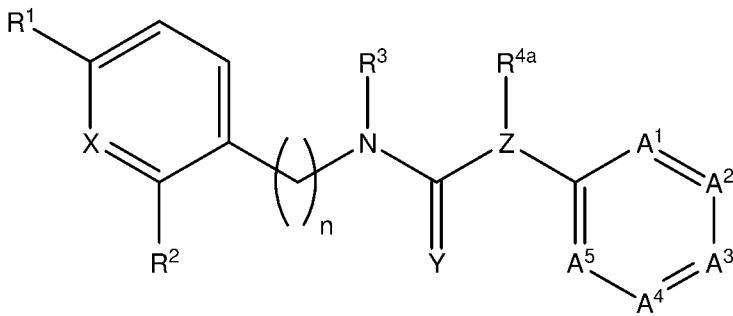
【発明を実施するための形態】

【0009】

したがって本発明は、場合によって単一の立体異性体または立体異性体の混合物の形態、遊離化合物および/または生理学的に許容可能なその塩の形態である、一般式(I)の置換化合物に関する

【0010】

【化 1】



(I)

[式中、

n は、0、1、2、3、または4を表し、好ましくは1、2、3、または4を表し、

X は、NまたはCHを表し、

Y は、O、S、またはN - CNを表し、

Z は、NまたはC - R^{4b} を表し、

A^1 は、NまたはC R^5 を表し、

A^2 は、NまたはC R^6 を表し、

A^3 は、NまたはC R^7 を表し、

A^4 は、NまたはC R^8 を表し、

A^5 は、NまたはC R^9 を表すが、

ただし、変数記号 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、および A^5 のうちの1、2、または3個は、窒素原子を表し、

R^0 は、非置換か、または一置換もしくは多置換されている C_{1-10} 脂肪族残基；それぞれの場合に非置換か、または一置換もしくは多置換されており、それぞれの場合に場合によって C_{1-8} 脂肪族基（同様に、非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよい）を介して架橋している C_{3-10} 脂環式残基または3～10員のヘテロ脂環式残基；それぞれの場合に非置換か、または一置換もしくは多置換されており、それぞれの場合に場合によって C_{1-8} 脂肪族基（同様に、非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよい）を介して架橋しているアリールまたはヘテロアリールを表し、

R^1 は、非置換か、または一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基、それぞれの場合に非置換か、または一置換もしくは多置換されている C_{3-6} 脂環式残基、あるいは3～6員のヘテロ脂環式残基を表し、

R^2 は、 R^0 ； OR^0 ； SR^0 ； NH_2 ； NHR^0 、または $N(R^0)_2$ を表し、

R^3 は、H、あるいは非置換か、または一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表し、

R^{4a} は、H、非置換か、または一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基、非置換か、または一置換もしくは多置換されている C_{3-6} 脂環式残基、あるいは非置換か、または一置換もしくは多置換されているアリールを表し、

R^{4b} は、H、あるいは非置換か、または一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表し、

あるいは R^{4a} および R^{4b} は、それらが接続している炭素原子と一緒に、非置換か、または一置換もしくは多置換されている C_{3-6} 脂環式残基を形成しており、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 はそれぞれ互いに独立に、H；F；Cl；Br；I；CN； CF_3 ； CF_2H ； CFH_2 ； CF_2Cl ； $CFCl_2$ ； NO_2 ； R^0 ； $C(=O)-H$ ； $C(=O)-R^0$ ； $C(=O)-OH$ ； $C(=O)-OR^0$ ； $C(=O)-NH_2$ ； $C(=O)-NHR^0$ ； $C(=O)-N(R^0)_2$ ；OH； OCF_3 ； OCF_2H ； $OCFH_2$ ； OCF_2Cl ； $OCFCl_2$ ； OR^0 ； $O-C(=O)-R^0$ ； $O-C(=O)-O-R^0$ ； $O-(C=O)-NHR^0$ ； $O-C(=O)-N(R^0)_2$ ；O -

10

20

30

40

50

$S(=O)_2 - R^0$; $O - S(=O)_2 - OH$; $O - S(=O)_2 - OR^0$; $O - S(=O)_2 - NH_2$; $O - S(=O)_2 - NHR^0$; $O - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; $NH - R^0$; $N(R^0)_2$; $NH - C(=O) - R^0$; $NH - C(=O) - O - R^0$; $NH - C(=O) - NH_2$; $NH - C(=O) - NH - R^0$; $NH - C(=O) - N(R^0)_2$; $NR^0 - C(=O) - R^0$; $NR^0 - C(=O) - O - R^0$; $NR^0 - C(=O) - NH_2$; $NR^0 - C(=O) - NH - R^0$; $NR^0 - C(=O) - N(R^0)_2$; $NH - S(=O)_2 - OH$; $NH - S(=O)_2 - R^0$; $NH - S(=O)_2 - OR^0$; $NH - S(=O)_2 - NH_2$; $NH - S(=O)_2 - NHR^0$; $NH - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; $NR^0 - S(=O)_2 - OH$; $NR^0 - S(=O)_2 - R^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - OR^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - NH_2$; $NR^0 - S(=O)_2 - NHR^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2 - R^0$; $S(=O)_2 - OH$; $S(=O)_2 - OR^0$; $S(=O)_2 - NH_2$; $S(=O)_2 - NHR^0$; または $S(=O)_2 - N(R^0)_2$ を表し、

10

ここで、「脂肪族基」および「脂肪族残基」はそれぞれの場合に、互いに独立に、分枝または非分枝、飽和または不飽和であってよく、

「脂環式残基」および「ヘテロ脂環式残基」はそれぞれの場合に、互いに独立に、飽和または不飽和であってよく、

「脂肪族基」、「脂肪族残基」、「脂環式残基」、および「ヘテロ脂環式残基」に関しての「一置換もしくは多置換」は、それぞれの場合に互いに独立に、対応する残基または基に関して、1個または複数の水素原子がそれぞれ互いに独立に、 F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CN ; $=O$; $=NH$; $=N(OH)$; $=C(NH_2)_2$; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O) - H$; $C(=O) - R^0$; $C(=O) - OH$; $C(=O) - OR^0$; $CO - NH_2$; $C(=O) - NHR^0$; $C(=O) - N(R^0)_2$; OH ; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O - C(=O) - R^0$; $O - C(=O) - O - R^0$; $O - (C=O) - NH - R^0$; $O - C(=O) - N(R^0)_2$; $O - S(=O)_2 - R^0$; $O - S(=O)_2 - OH$; $O - S(=O)_2 - OR^0$; $O - S(=O)_2 - NH_2$; $O - S(=O)_2 - NHR^0$; $O - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH - R^0$; $N(R^0)_2$; $NH - C(=O) - R^0$; $NH - C(=O) - O - R^0$; $NH - C(=O) - NH_2$; $NH - C(=O) - NHR^0$; $NH - C(=O) - N(R^0)_2$; $NR^0 - C(=O) - R^0$; $NR^0 - C(=O) - O - R^0$; $NR^0 - C(=O) - NH_2$; $NR^0 - C(=O) - NHR^0$; $NR^0 - C(=O) - N(R^0)_2$; $NH - S(=O)_2 - OH$; $NH - S(=O)_2 - R^0$; $NH - S(=O)_2 - OR^0$; $NH - S(=O)_2 - NH_2$; $NH - S(=O)_2 - NHR^0$; $NH - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; $NR^0 - S(=O)_2 - OH$; $NR^0 - S(=O)_2 - R^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - OR^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - NH_2$; $NR^0 - S(=O)_2 - NHR^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O) - R^0$; $S(=O)_2 - R^0$; $S(=O)_2 - OH$; $S(=O)_2 - OR^0$; $S(=O)_2 - NH_2$; $S(=O)_2 - NHR^0$; および $S(=O)_2 - N(R^0)_2$ からなる群から選

20

30

40

択される少なくとも1個の置換基によって置換されていることに関し、
 「アリール」および「ヘテロアリール」に関しての「一置換もしくは多置換」は、対応する残基に関して、それぞれの場合に互いに独立に、1個または複数の水素原子がそれぞれ互いに独立に、 F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CN ; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O) - H$; $C(=O) - R^0$; $C(=O) - OH$; $C(=O) - OR^0$; $CO - NH_2$; $C(=O) - NHR^0$; $C(=O) - N(R^0)_2$; OH ; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O - C(=O) - R^0$; $O - C(=O) - O - R^0$; $O - (C=O) - NH - R^0$; $O - C(=O) - N(R^0)_2$; $O - S(=O)_2 - R^0$; $O - S(=O)_2 - OH$; $O - S(=O)_2 - OR^0$; $O - S(=O)_2 - NH_2$; $O - S(=O)_2 - NHR^0$; $O - S(=O)_2 - N(R^0)_2$

50

$=O)_2 - N(R^0)_2$; NH_2 ; NHR^0 ; $N(R^0)_2$; $NH - C(=O) - R^0$; $NH - C(=O) - O - R^0$; $NH - C(=O) - NH_2$; $NH - C(=O) - NH - R^0$; $NH - C(=O) - N(R^0)_2$; $NR^0 - C(=O) - R^0$; $NR^0 - C(=O) - O - R^0$; $NR^0 - C(=O) - NH_2$; $NR^0 - C(=O) - NH - R^0$; $NR^0 - C(=O) - N(R^0)_2$; $NH - S(=O)_2 - OH$; $NH - S(=O)_2 - R^0$; $NH - S(=O)_2 - OR^0$; $NH - S(=O)_2 - NH_2$; $NH - S(=O)_2 - NHR^0$; $NH - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; $NR^0 - S(=O)_2 - OH$; $NR^0 - S(=O)_2 - O)_2 R^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - OR^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - NH_2$; $NR^0 - S(=O)_2 - NHR^0$; $NR^0 - S(=O)_2 - N(R^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O) - R^0$; $S(=O)_2 - R^0$; $S(=O)_2 - OH$; $S(=O)_2 - OR^0$; $S(=O)_2 - NH_2$; $S(=O)_2 - NHR^0$; および $S(=O)_2 - N(R^0)_2$ からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されていることに関する]。

10

【0011】

用語「単一の立体異性体」は、本発明の意味では、個々の鏡像異性体またはジアステレオ異性体を含む。用語「立体異性体の混合物」は、本発明の意味では、ラセミ化合物ならびに任意の混合比での鏡像異性体および/またはジアステレオ異性体の混合物を含む。

【0012】

用語「生理学的に許容可能な塩」は、本発明の意味では、少なくとも1種の本発明による化合物と、少なくとも1種の生理学的に許容可能な酸または塩基との塩を含む。

20

【0013】

用語「 C_{1-10} 脂肪族残基」、「 C_{1-8} 脂肪族残基」、および「 C_{1-4} 脂肪族残基」は、本発明の意味では、分枝または非分枝であってよく、さらに非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよく、各々1~10個、または1~8個、または1~4個の炭素原子を含有する非環式飽和または不飽和の脂肪族炭化水素残基、すなわち、各々 C_{1-10} アルカニル (C_{1-10} アルキル)、 C_{2-10} アルケニル、および C_{2-10} アルキニル、さらに C_{1-8} アルカニル (C_{1-8} アルキル)、 C_{2-8} アルケニル、および C_{2-8} アルキニル、さらに C_{1-4} アルカニル (C_{1-4} アルキル)、 C_{2-4} アルケニル、および C_{2-4} アルキニルを含む。アルケニルは、少なくとも1個の C - C 二重結合 (C = C 結合) を含み、アルキニルは、少なくとも1個の C - C 三重結合 (C - C 結合) を含み。好ましくは、脂肪族残基は、アルカニル (アルキル) およびアルケニル残基からなる群から選択され、より好ましくは、アルカニル (アルキル) 残基である。好ましい C_{1-10} アルカニル残基は、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、および *n*-デシルからなる群から選択される。好ましい C_{1-8} アルカニル残基は、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、および *n*-オクチルからなる群から選択される。好ましい C_{1-4} アルカニル残基は、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、および *tert*-ブチルからなる群から選択される。好ましい C_{2-10} アルケニル残基は、エテニル (ビニル)、プロペニル ($-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-C(=CH_2)-CH_3$)、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、およびデセニルからなる群から選択される。好ましい C_{2-8} アルケニル残基は、エテニル (ビニル)、プロペニル ($-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-C(=CH_2)-CH_3$)、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、およびオクテニルからなる群から選択される。好ましい C_{2-4} アルケニル残基は、エテニル (ビニル)、プロペニル ($-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-C(=CH_2)-CH_3$)、およびブテニルからなる群から選択される。好ましい C_{2-10} アルキニル残基は、エチニル、プロピニル ($-CH_2-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-$

30

40

50

CH₃)、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、およびデシニルからなる群から選択される。好ましいC₂ - 8アルキニル残基は、エチニル、プロピニル(-CH₂-C≡CH、-C≡C-CH₃)、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、およびオクチニルからなる群から選択される。好ましいC₂ - 4アルキニル残基は、エチニル、プロピニル(-CH₂-C≡CH、-C≡C-CH₃)、およびブチニルからなる群から選択される。

【0014】

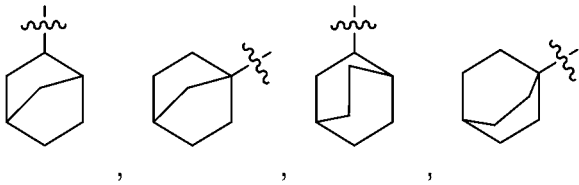
用語「C₃ - 6脂環式残基」および「C₃ - 10脂環式残基」は、本発明の目的では、各々3、4、5、または6個の炭素原子、および3、4、5、6、7、8、9、または10個の炭素原子を含有する環式脂肪族炭化水素を意味し、ここで、炭化水素はそれぞれの場合に、飽和または不飽和(しかし芳香族ではない)であってよく、非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよい。脂環式残基は、脂環式残基の任意の所望で、かつ可能な環員を介して、個々の上位一般構造に結合してよい。脂環式残基は、それぞれの場合に、同様に非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよいさらなる飽和、(部分)不飽和、(複素)環式、芳香族、またはヘテロ芳香族環系と、すなわち、脂環式、ヘテロ脂環式、アリール、またはヘテロアリール残基と縮合していてもよい。C₃ - 10脂環式残基は、例えば、アダマンチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、またはビスクロ[2.2.2]オクチルの場合など、1回または複数回、さらに架橋してよい。好ましいC₃ - 10脂環式残基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、アダマンチル、

10

20

【0015】

【化2】



シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルからなる群から選択される。好ましいC₃ - 6脂環式残基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルからなる群から選択される。特に好ましいC₃ - 10脂環式およびC₃ - 6脂環式残基は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルなどのC₅ - 6脂環式残基である。

30

【0016】

用語「3員 - 6員のヘテロ脂環式残基」および「3員 - 10員のヘテロ脂環式残基」は、本発明の目的では、それぞれの場合に、少なくとも1個の、適切ならばさらに2個または3個の炭素原子が、O、S、S(=O)₂、N、NH、およびN(CH₃)などのN(C₁ - 8アルキル)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択されるヘテロ原子またはヘテロ原子基によって置き換えられていて、好ましくはO、S、N、NH、およびN(CH₃)などのN(C₁ - 8アルキル)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択されるヘテロ原子またはヘテロ原子基によって置き換えられていて、環員が非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよい、各々3 - 6環員、すなわち3、4、5、または6環員、および3 - 10環員、すなわち3、4、5、6、7、8、9、または10環員を有するヘテロ脂環式飽和または不飽和(しかし、芳香族ではない)残基を意味する。ヘテロ脂環式残基は、別段に示されていなければ、ヘテロ脂環式残基の任意の所望で、かつ可能な環員を介して、上位一般構造に結合してよい。ヘテロ脂環式残基はまた、同様に非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよいさらなる飽和、(部分)不飽和の(ヘテロ)脂環式、または芳香族、またはヘテロ芳香族環系と、すなわち脂環式、ヘテロ脂環式、アリール、またはヘテロアリール残基と縮合してよい。好ましいヘテロ脂環式残基は

40

50

、アゼチジニル、アジリジニル、アゼパニル、アゾカニル、ジアゼパニル、ジチオラニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロピロリル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジオキセパニル、ジヒドロインデニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリニル、ジヒドロイソインドリル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサゼパニル、ピロリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、ペペリジニル、ピラゾリジニル、ピラニル、テトラヒドロピロリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロインドリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロピリドインドリル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロカルボリニル、テトラヒドロイソオキサゾロリル、テトラヒドロピリジニル、チアゾリジニルおよびチオモルホリニルからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0017】

用語「アリール」は、本発明の目的では、フェニルおよびナフチルを包含する、6~14環員、すなわち6、7、8、9、10、11、12、13、または14環員を有する、好ましくは6~10環員、すなわち6、7、8、9、または10環員を有する芳香族炭化水素を意味する。各アリール残基は、非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよく、ここで、アリール置換基は、同じか、または異なってよく、アリールの任意の所望で、かつ可能な位置にあってよい。アリールは、アリール残基の任意の所望で、かつ可能な環員を介して、上位一般構造に結合してよい。アリール残基はまた、同様に非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよいさらなる飽和、(部分)不飽和、(ヘテロ)脂環式、芳香族、またはヘテロ芳香族環系と、すなわち脂環式、ヘテロ脂環式、アリール、またはヘテロアリール残基と縮合してよい。縮合アリール残基の例は、ベンゾジオキサラニルおよびベンゾジオキサニルである。好ましくは、アリールは、それぞれ、各々非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよいフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フルオレニル、およびアントラセニルからなる群から選択される。特に好ましいアリールは、非置換か、または一置換もしくは多置換されているフェニルである。

【0018】

用語「ヘテロアリール」は、本発明の目的では、S、N、およびOの群からそれぞれ互いに独立に選択される少なくとも1個、適切ならばさらに2、3、4、または5個のヘテロ原子を含有する5または6員の環式芳香族残基を表し、ヘテロアリール残基は、非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよく、ヘテロアリールが置換されている場合には、置換基は、同じか、または異なってよく、ヘテロアリールの任意の所望で、かつ可能な位置にあってよい。上位一般構造への結合は、別段に示されていないならば、ヘテロアリール残基の任意の所望で、かつ可能な環員を介して実施することができる。ヘテロアリールは、同様に非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよいさらなる飽和、(部分)不飽和、(ヘテロ)脂環式、または芳香族、またはヘテロ芳香族環と、すなわち脂環式、ヘテロ脂環式、アリール、またはヘテロアリール残基と共に形成されていてよい14環員までを有する二環式系または多環式系の一部であってもよい。ヘテロアリール残基は、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、キノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、フリル(フラニル)、イミダゾリル、イミダゾチアゾリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリル、イソキノリニル、イソオキサゾイル、イソチアゾリル、インドリル、ナフチリジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フタラジニル、ピラゾリル、ピリジル(2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、プリニル、フェナジニル、チエニル(チオフエニル)、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリルおよびトリアジニルからなる群から選択されることが好ましい。

【0019】

アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式残基、および脂環式残基などの残基に関する用語「C₁₋₄脂肪族基を介して、またはC₁₋₈脂肪族基を介して架橋」は、本発明の目的では、これらの残基が、上記で定義した意味を有し、これらの残基のそれぞれが、各々C₁₋₄脂肪族基を介して、またはC₁₋₈脂肪族基を介して、個々の上位一般構造に結合していることを意味する。C₁₋₄脂肪族基およびC₁₋₈脂肪族基は、全ての場合において、分枝または非分枝で、非置換か、または一置換もしくは多置換されてよい。C₁₋₄脂肪族基は、全ての場合においてさらに、飽和または不飽和であってよく、すなわちC₁₋₄アルキレン基、C₂₋₄アルケニレン基、またはC₂₋₄アルキニレン基であってよい。同じことが、C₁₋₈脂肪族基に当てはまり、すなわちC₁₋₈脂肪族基は、全ての場合においてさらに、飽和または不飽和であってよく、すなわちC₁₋₈アルキレン基、C₂₋₈アルケニレン基、またはC₂₋₈アルキニレン基であってよい。好ましくは、C₁₋₄脂肪族基は、C₁₋₄アルキレン基またはC₂₋₄アルケニレン基、より好ましくはC₁₋₄アルキレン基である。好ましくは、C₁₋₈脂肪族基は、C₁₋₈アルキレン基またはC₂₋₈アルケニレン基、より好ましくはC₁₋₈アルキレン基である。好ましいC₁₋₄アルキレン基は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-、-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、-CH(CH₃)-CH(CH₃)-、-CH(CH₂CH₃)-CH₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-、-CH(CH₂CH₂CH₃)-および-C(CH₃)(CH₂CH₃)-からなる群から選択される。好ましいC₂₋₄アルケニレン基は、-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-C(CH₃)=CH₂-、-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH=CH-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-CH₂-、-CH=C(CH₃)-CH₂-、-C(CH₃)=C(CH₃)-および-C(CH₂CH₃)=CH-からなる群から選択される。好ましいC₂₋₄アルキニレン基は、-C≡C-、-C≡C-CH₂-、-C≡C-CH(CH₃)-、-CH₂-C≡C-CH₂-、-C≡C-C≡C-からなる群から選択される。好ましいC₁₋₈アルキレン基は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-、-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-CH(CH₃)-、-CH(CH₂CH₃)-CH₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-、-CH(CH₂CH₂CH₃)-、-C(CH₃)(CH₂CH₃)-、-CH₂-(CH₂)₃-CH₂-、-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-CH₂-CH₂-、-C(CH₃)₂-CH(CH₃)-、-CH(CH₂CH₃)-CH(CH₃)-、-C(CH₃)(CH₂CH₃)-CH₂-、-CH(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-、-C(CH₂CH₂CH₃)(CH₂CH₃)-、-C(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-、-C(CH₂CH₃)₂-および-CH₂-(CH₂)₄-CH₂-からなる群から選択される。好ましいC₂₋₈アルケニレン基は、-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-C(CH₃)=CH₂-、-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH=CH-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-CH₂-、-CH=C(CH₃)-CH₂-、-C(CH₃)=C(CH₃)-、-C(CH₂CH₃)=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH=CH₂-CH₂-CH₂-、-CH=CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH=CH-CH=CH-CH₂-からなる群から選択される。好ましいC₂₋₈アルキニレン基は、-C≡C-、-C≡C-CH₂-、-C≡C-CH(CH₃)-、-CH₂-C≡C-CH₂-、-C≡C-C≡C-

10

20

30

40

50

$\text{CH}_3)_2 -$ 、 $-C-C-C-C-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-C-C-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-C-C-C-\text{CH}_2-$ および $-C-C-\text{CH}_2-C-C$ からなる群から選択される。

【0020】

用語「脂肪族残基」、「脂肪族基」、「脂環式残基」、および「ヘテロ脂環式残基」に関連して、用語「一置換もしくは(または)多置換」は、本発明の意味では、対応する残基または基に関して、それぞれ互いに独立に、 F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CN ; $=O$; $=NH$; $=N(OH)$; $=C(NH_2)_2$; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; R^0 ; $C(=O)-H$; $C(=O)-R^0$; $C(=O)-OH$; $C(=O)-OR^0$; $CO-NH_2$; $C(=O)-NHR^0$; $C(=O)-N(R^0)_2$; OH ; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2-OH$; $O-S(=O)_2-OR^0$; $O-S(=O)_2-NH_2$; $O-S(=O)_2-NHR^0$; $O-S(=O)_2-N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NHR^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NHR^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2-OH$; $NH-S(=O)_2-R^0$; $NH-S(=O)_2-OR^0$; $NH-S(=O)_2-NH_2$; $NH-S(=O)_2-NHR^0$; $NH-S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2-OH$; $NR^0-S(=O)_2-R^0$; $NR^0-S(=O)_2-OR^0$; $NR^0-S(=O)_2-NH_2$; $NR^0-S(=O)_2-NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2-N(R^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ; $S(=O)-R^0$; $S(=O)_2-R^0$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-OR^0$; $S(=O)_2-NH_2$; $S(=O)_2-NHR^0$; および $S(=O)_2-N(R^0)_2$ からなる群から選択される少なくとも1個の置換基による、1個または複数の水素原子の1回の置換または複数回の置換、例えば、二置換、三置換、四置換、または五置換を指す。多置換されている残基および基に関する用語「多置換」は、異なる原子上か、または同じ原子上かのいずれかでのこれらの残基および基の多置換、例えば、 CF_3 、 CH_2CF_3 、または1,1-ジフルオロシクロヘキシルの場合においてのとおり同じ炭素原子上での、または $CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ または1-クロロ-3-フルオロシクロヘキシルの場合のとおり、様々な点での三置換を包含する。置換基は、適切ならば、その部分についても同様に、一置換または多置換されていてよい。同じ置換基を使用して、または異なる置換基を使用して、複数回の置換を実施することができる。

【0021】

「脂肪族残基」および「脂肪族基」の好ましい置換基は、 F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; $=O$; $=NH$; R^0 ; $(C_{1-8}$ アルキレン) - OH ; $C(=O)(R^0$ または $H)$; $C(=O)O(R^0$ または $H)$; $C(=O)N(R^0$ または $H)_2$; OH ; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-(C_{1-8}$ アルキル) - OH ; $O-(C_{1-8}$ アルキル) - $O-C_{1-8}$ アルキル ; OCF_3 ; $N(R^0$ または $H)_2$; $N(R^0$ または $H)-C(=O)-R^0$; $N(R^0$ または $H)-S(=O)_2-R^0$; $N(R^0$ または $H)-C(=O)-N(R^0$ または $H)_2$; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2O(R^0$ または $H)$ および $S(=O)_2-N(R^0$ または $H)_2$ からなる群から選択される。

【0022】

「脂肪族残基」および「脂肪族基」の特に好ましい置換基は、 F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; $=O$; C_{1-8} 脂肪族残基 ; アリール ; ヘテロアリール ; C_{3-6} 脂環式残基 ; 3~6員のヘテロ脂環式残基 ; C_{1-4} 脂肪族基を介して架橋されているアリール、ヘテロアリール、 C_{3-6} 脂環式残基、または3~6員のヘテロ脂環式 ; CHO

; C(=O) - C₁ ~ 8 脂肪族残基; C(=O) アリール; C(=O) ヘテロアリール;
 CO₂H; C(=O) O - C₁ ~ 8 脂肪族残基; C(=O) O - アリール; C(=O) O
 - ヘテロアリール; C(=O) - NH₂; C(=O) NH - C₁ ~ 8 脂肪族残基; C(=O)
 N(C₁ ~ 8 脂肪族残基)₂; C(=O) NH - アリール; C(=O) N(アリール)
)₂; C(=O) NH - ヘテロアリール; C(=O) N(ヘテロアリール)₂; C(=O)
) N(C₁ ~ 8 脂肪族残基)(アリール); C(=O) N(C₁ ~ 8 脂肪族残基)(ヘテ
 ロアリール); C(=O) N(ヘテロアリール)(アリール); OH; O - C₁ ~ 8 脂肪
 族残基; OCF₃; O - (C₁ ~ 8 脂肪族残基) - OH; O - (C₁ ~ 8 脂肪族残基) - O
 - C₁ ~ 8 脂肪族残基; O - ベンジル; O - アリール; O - ヘテロアリール; O - C(=O)
) - C₁ ~ 8 脂肪族残基; O - C(=O) アリール; O - C(=O) ヘテロアリール;
 NH₂; NH - C₁ ~ 8 脂肪族残基; NH - (C₁ ~ 8 脂肪族残基) - OH; N(C₁ ~ 8
 脂肪族残基) [(C₁ ~ 8 脂肪族残基) - OH]; N(C₁ ~ 8 脂肪族残基)₂; NH - C
 (=O) - C₁ ~ 8 脂肪族残基; NH - S(=O)₂ - C₁ ~ 8 脂肪族残基; N(C₁ ~
 8 脂肪族残基) [S(=O)₂ - C₁ ~ 8 脂肪族残基]; NH - S(=O)₂ - NH₂;
 NH - C(=O) - アリール; NH - C(=O) - ヘテロアリール; SH; S - C₁ ~ 8
 脂肪族残基; SCF₃; S - ベンジル; S - アリール; S - ヘテロアリール; S(=O)
)₂ - C₁ ~ 8 脂肪族残基; S(=O)₂ アリール; S(=O)₂ ヘテロアリール; S(=O)
)₂ OH; S(=O)₂ O - C₁ ~ 8 脂肪族残基; S(=O)₂ O - アリール; S(=O)
)₂ O - ヘテロアリール; S(=O)₂ - NH - C₁ ~ 8 脂肪族残基; S(=O)₂ -
 NH - アリール; および S(=O)₂ - NH - ヘテロアリールからなる群から選択される
 。

【0023】

「脂肪族残基」および「脂肪族基」の最も好ましい置換基は、F; Cl; Br; I; C
 F₃; C(=O) - NH₂; C(=O) NH - C₁ ~ 8 脂肪族残基; C(=O) N(C₁
 ~ 8 脂肪族残基)₂; OH; O - C₁ ~ 8 脂肪族残基; O - (C₁ ~ 8 脂肪族残基) - O
 H; O - (C₁ ~ 8 脂肪族残基) - O - C₁ ~ 8 脂肪族残基; NH₂; NH - C₁ ~ 8 脂肪
 族残基; N(C₁ ~ 8 脂肪族残基)₂; NH - (C₁ ~ 8 脂肪族残基) - OH; N(C₁ ~
 8 脂肪族残基) [(C₁ ~ 8 脂肪族残基) - OH]; NH - C(=O) - C₁ ~ 8 脂肪族残
 基; NH - S(=O)₂ - C₁ ~ 8 脂肪族残基; N(C₁ ~ 8 脂肪族残基) [S(=O)
)₂ - C₁ ~ 8 脂肪族残基]; NH - S(=O)₂ - NH₂; SH; S - C₁ ~ 8 脂肪族残
 基; S(=O)₂ - C₁ ~ 8 脂肪族残基; および S(=O)₂ - NH - C₁ ~ 8 脂肪族残
 基からなる群から選択される。

【0024】

「脂環式残基」および「ヘテロ脂環式残基」の好ましい置換基は、F; Cl; Br; I
 ; NO₂; CF₃; CN; =O; =NH; R⁰; C(=O)(R⁰またはH); C(=O)
)O(R⁰またはH); C(=O)N(R⁰またはH)₂; OH; OR⁰; O - C(=O)
) - R⁰; O - (C₁ ~ 8 アルキル) - OH; O - (C₁ ~ 8 アルキル) - O - C₁ ~ 8
 アルキル; OCF₃; N(R⁰またはH)₂; N(R⁰またはH) - C(=O) - R⁰;
 N(R⁰またはH) - S(=O)₂ - R⁰; N(R⁰またはH) - C(=O) - N(R⁰
 またはH)₂; SH; SCF₃; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰また
 はH) および S(=O)₂ - N(R⁰またはH)₂ からなる群から選択される。

【0025】

「脂環式残基」および「ヘテロ脂環式残基」の特に好ましい置換基は、F; Cl; Br
 ; I; NO₂; CF₃; CN; =O; C₁ ~ 8 脂肪族残基; アリール; ヘテロアリール;
 C₃ ~ 6 脂環式残基; 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基; C₁ ~ 4 脂肪族基を介して架橋して
 いるアリール、ヘテロアリール、C₃ ~ 6 脂環式残基、または3 ~ 6 員のヘテロ脂環式;
 CHO; C(=O) - C₁ ~ 8 脂肪族残基; C(=O) アリール; C(=O) ヘテロアリ
 ール; CO₂H; C(=O) O - C₁ ~ 8 脂肪族残基; C(=O) O - アリール; C(=O)
)O - ヘテロアリール; CONH₂; C(=O) NH - C₁ ~ 8 脂肪族残基; C(=O)
)N(C₁ ~ 8 脂肪族残基)₂; C(=O) NH - アリール; C(=O) N(アリール)

$_2$; C(=O)NH-ヘテロアリアル; C(=O)N(ヘテロアリアル) $_2$; C(=O)N(C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基)(アリアル); C(=O)N(C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基)(ヘテロアリアル); C(=O)N(ヘテロアリアル)(アリアル); OH; O-C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基; OCF $_3$; O-(C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基)-OH; O-(C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基)-O-C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基; O-ベンジル; O-アリアル; O-ヘテロアリアル; O-C(=O)-C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基; O-C(=O)アリアル; O-C(=O)ヘテロアリアル; NH $_2$; NH-C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基; N(C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基) $_2$; NH-C(=O)-C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基; NH-C(=O)-アリアル; NH-C(=O)-ヘテロアリアル; SH; S-C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基; SCF $_3$; S-ベンジル; S-アリアル; S-ヘテロアリアル; S(=O) $_2$ -C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基; S(=O) $_2$ アリアル; S(=O) $_2$ ヘテロアリアル; S(=O) $_2$ OH; S(=O) $_2$ O-C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基; S(=O) $_2$ O-アリアル; S(=O) $_2$ O-ヘテロアリアル; S(=O) $_2$ -NH-C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基; S(=O) $_2$ -NH-アリアル; および S(=O) $_2$ -NH-ヘテロアリアルからなる群から選択される。

10

【0026】

用語「アリアル」および「ヘテロアリアル」に関連して、用語「一置換もしくは(または)多置換」は、本発明の意味では、対応する残基または基に関して、それぞれ互いに独立に、F; Cl; Br; I; NO $_2$; CN; CF $_3$; CF $_2$ H; CFH $_2$; CF $_2$ Cl; CFC $_1$ $_2$; R 0 ; C(=O)-H; C(=O)-R 0 ; C(=O)-OH; C(=O)-OR 0 ; CO-NH $_2$; C(=O)-NHR 0 ; C(=O)-N(R 0) $_2$; OH; OCF $_3$; OCF $_2$ H; OCFH $_2$; OCF $_2$ Cl; OCFCl $_2$; OR 0 ; O-C(=O)-R 0 ; O-C(=O)-O-R 0 ; O-(C=O)-NH-R 0 ; O-C(=O)-N(R 0) $_2$; O-S(=O) $_2$ -R 0 ; O-S(=O) $_2$ -OH; O-S(=O) $_2$ -OR 0 ; O-S(=O) $_2$ -NH $_2$; O-S(=O) $_2$ -NHR 0 ; O-S(=O) $_2$ -N(R 0) $_2$; NH $_2$; NHR 0 ; N(R 0) $_2$; NH-C(=O)-R 0 ; NH-C(=O)-O-R 0 ; NH-C(=O)-NH $_2$; NH-C(=O)-NH-R 0 ; NH-C(=O)-N(R 0) $_2$; NR 0 -C(=O)-R 0 ; NR 0 -C(=O)-O-R 0 ; NR 0 -C(=O)-NH $_2$; NR 0 -C(=O)-NH-R 0 ; NR 0 -C(=O)-N(R 0) $_2$; NH-S(=O) $_2$ -OH; NH-S(=O) $_2$ -R 0 ; NH-S(=O) $_2$ -OR 0 ; NH-S(=O) $_2$ -NH $_2$; NH-S(=O) $_2$ -NHR 0 ; NH-S(=O) $_2$ -N(R 0) $_2$; NR 0 -S(=O) $_2$ -OH; NR 0 -S(=O) $_2$ R 0 ; NR 0 -S(=O) $_2$ -OR 0 ; NR 0 -S(=O) $_2$ -NH $_2$; NR 0 -S(=O) $_2$ -NHR 0 ; NR 0 -S(=O) $_2$ -N(R 0) $_2$; SH; SCF $_3$; SCF $_2$ H; SCFH $_2$; SCF $_2$ Cl; SCFCl $_2$; SR 0 ; S(=O)-R 0 ; S(=O) $_2$ -R 0 ; S(=O) $_2$ -OH; S(=O) $_2$ -OR 0 ; S(=O) $_2$ -NH $_2$; S(=O) $_2$ -NHR 0 ; および S(=O) $_2$ -N(R 0) $_2$ からなる群から選択される少なくとも1個の置換基による1個または複数の水素原子の1回の置換または複数回の置換、例えば、二置換、三置換、四置換、または五置換を指す。

20

30

【0027】

「アリアル」および「ヘテロアリアル」の好ましい置換基は、F; Cl; Br; I; NO $_2$; CF $_3$; CN; R 0 ; C(=O)(R 0 またはH); C(=O)O(R 0 またはH); C(=O)N(R 0 またはH) $_2$; OH; OR 0 ; O-C(=O)-R 0 ; O-(C $_1$ - $_8$ アルキル)-O-C $_1$ - $_8$ アルキル; OCF $_3$; N(R 0 またはH) $_2$; N(R 0 またはH)-C(=O)-R 0 ; N(R 0 またはH)-S(=O) $_2$ -R 0 ; N(R 0 またはH)-C(=O)-N(R 0 またはH) $_2$; SH; SCF $_3$; SR 0 ; S(=O) $_2$ R 0 ; S(=O) $_2$ O(R 0 またはH)および S(=O) $_2$ -N(R 0 またはH) $_2$ からなる群から選択される。

40

【0028】

「アリアル」および「ヘテロアリアル」の特に好ましい置換基は、F; Cl; Br; I; NO $_2$; CF $_3$; CN; C $_1$ - $_8$ 脂肪族残基; アリアル; ヘテロアリアル; C $_3$ - $_6$ 脂

50

環式残基；3～6員のヘテロ脂環式残基； C_{1-4} 脂肪族基を介して架橋しているアリー
 ル、ヘテロアリール、 C_{3-6} 脂環式残基、または3～6員のヘテロ脂環式； CHO ； C
 $(=O) - C_{1-8}$ 脂肪族残基； $C(=O)$ アリール； $C(=O)$ ヘテロアリール； CO
 $_2H$ ； $C(=O)O - C_{1-8}$ 脂肪族残基； $C(=O)O -$ アリール； $C(=O)O -$ ヘ
 テロアリール； $CONH_2$ ； $C(=O)NH - C_{1-8}$ 脂肪族残基； $C(=O)N(C_{1-8}$
 $脂肪族残基)_2$ ； $C(=O)NH -$ アリール； $C(=O)N(アリール)_2$ ； $C(=$
 $O)NH -$ ヘテロアリール； $C(=O)N(ヘテロアリール)_2$ ； $C(=O)N(C_{1-8}$
 $脂肪族残基)(アリール)$ ； $C(=O)N(C_{1-8}脂肪族残基)(ヘテロアリール)$
 ； $C(=O)N(ヘテロアリール)(アリール)$ ； OH ； $O - C_{1-8}$ 脂肪族残基； OC
 F_3 ； $O - (C_{1-8}脂肪族残基) - OH$ ； $O - (C_{1-8}脂肪族残基) - O - C_{1-8}$
 $脂肪族残基$ ； $O -$ ベンジル； $O -$ アリール； $O -$ ヘテロアリール； $O - C(=O) - C_{1-8}$
 $脂肪族残基$ ； $O - C(=O)アリール$ ； $O - C(=O)ヘテロアリール$ ； NH_2 ； N
 $H - C_{1-8}脂肪族残基$ ； $N(C_{1-8}脂肪族残基)_2$ ； $NH - C(=O) - C_{1-8}$ 脂
 肪族残基； $NH - C(=O) -$ アリール； $NH - C(=O) -$ ヘテロアリール； SH ； S
 $- C_{1-8}脂肪族残基$ ； SCF_3 ； $S -$ ベンジル； $S -$ アリール； $S -$ ヘテロアリール；
 $S(=O)_2 - C_{1-8}脂肪族残基$ ； $S(=O)_2$ アリール； $S(=O)_2$ ヘテロアリー
 ル； $S(=O)_2OH$ ； $S(=O)_2O - C_{1-8}脂肪族残基$ ； $S(=O)_2O -$ アリー
 ル； $S(=O)_2O -$ ヘテロアリール； $S(=O)_2 - NH - C_{1-8}脂肪族残基$ ； $S($
 $=O)_2 - NH -$ アリール；および $S(=O)_2 - NH -$ ヘテロアリールからなる群から
 選択される。

10

20

【0029】

本発明による化合物は、置換基によって、例えば、その一部について、適切な場合には
 それ自体が置換（第二世代置換基）されている R^1 、 R^2 、および R^3 （第一世代置換基
 ）によって定義される。定義に応じて、置換基のこれらの置換基は、その一部について、
 再置換（第三世代置換基）されていてよい。例えば、 $R^1 = C_{1-4}$ 脂肪族残基（第一世
 代置換基）である場合、その C_{1-4} 脂肪族残基は、その一部について、例えば $NH - C_{1-4}$
 $脂肪族残基$ （第二世代置換基）で置換されていてよい。これによって、官能基 R^1
 $= (C_{1-4}脂肪族残基 - NH - C_{1-4}脂肪族残基)$ が生じる。次いで、 $NH - C_{1-4}$
 $脂肪族残基$ は、その一部について、例えば Cl （第三世代置換基）で再置換されていて
 よい。まとめると、これによって、 $NH - C_{1-4}脂肪族残基$ の $C_{1-4}脂肪族残基$ が Cl
 によって置換されている官能基 $R^1 = C_{1-4}脂肪族残基 - NH - C_{1-4}脂肪族残基$
 が生じる。

30

【0030】

しかしながら、好ましい実施形態では、第三世代置換基は、再置換されてなくてよく、
 すなわち、第四世代置換基は存在しない。

【0031】

他の好ましい実施形態では、第二世代置換基は、再置換されてなくてよく、すなわち、
 いずれの第三世代置換基も存在しない。言い換えると、この実施形態では、一般式（I）
 の場合において、例えば、 R^1 から R^9 のための官能基はそれぞれ、適切ならば、置換さ
 れていてよいが；個々の置換基は、その部分について、再置換されていなくてよい。

40

【0032】

一部の 경우에는、本発明による化合物は、各々非置換か、または一置換もしくは多置換
 されているアリールまたはヘテロアリール残基であるか、またはそれらを持つか、あるい
 は環員として、または複数の環員としてそれらに接続している炭素原子（複数可）または
 ヘテロ原子（複数可）と一緒に、環、例えば、それぞれの場合に非置換か、または一置換
 もしくは多置換されているアリールまたはヘテロアリールを形成している置換基によっ
 て定義される。こうして形成されるこれらのアリールまたはヘテロアリール残基および（ヘ
 テロ）芳香族環系は両方とも、適切ならば、脂環式、好ましくは C_{3-6} 脂環式残基もし
 くはヘテロ脂環式残基、好ましくは3～6員のヘテロ脂環式残基と、またはアリールもし
 くはヘテロアリールと、例えば、シクロペンチルなどの C_{3-6} 脂環式残基、もしくはモ

50

ルホリニルなどの3～6員のヘテロ脂環式残基、もしくはフェニルなどのアリール、もしくはピリジルなどのヘテロアリールと縮合してよく、その際、こうして縮合されるこの脂環式またはヘテロ脂環式残基、アリールまたはヘテロアリール残基は、その部分について、各々非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよい。

【0033】

一部の場合には、本発明による化合物は、各々、それぞれの場合に、非置換か、または一置換もしくは多置換されている脂環式残基またはヘテロ脂環式残基であるか、またはそれらを持つか、あるいは環員として、もしくは複数の環員としてそれらに接続している炭素原子（複数可）またはヘテロ原子（複数可）と一緒に、環、例えば、脂環式またはヘテロ脂環式環系を形成している置換基によって定義される。これらの脂環式またはヘテロ脂環式環系およびこの手法で形成される（ヘテロ）脂環式環系は両方とも、適切ならば、好ましくはフェニル、ピリジル、およびチエニルからなる群から選択されるアリールもしくはヘテロアリールと、または脂環式残基、好ましくは $C_3 - 6$ 脂環式残基もしくはヘテロ脂環式残基、好ましくは3～6員のヘテロ脂環式残基と、例えば、フェニルなどのアリール、もしくはピリジルなどのヘテロアリール、もしくはシクロヘキシルなどの脂環式残基、もしくはモルホリニルなどのヘテロ脂環式残基と縮合してよく、その際、こうして縮合されているアリールもしくはヘテロアリール残基、または脂環式もしくはヘテロ脂環式残基は、その部分について、各々非置換か、または一置換もしくは多置換されていてよい。

10

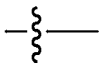
【0034】

本発明の範囲内では、式中使用される記号

20

【0035】

【化3】



は、個々の上位一般構造への、対応する残基の連結を示している。

【0036】

残基が分子内に複数回生じている場合、この残基は、様々な置換基について各々異なる意味を有してよく：例えば、 R^1 および R^2 の両方が3～6員のヘテロ脂環式残基を示している場合、3～6員のヘテロ脂環式残基は例えば、 R^1 についてはモルホリニルを表してよく、 R^2 についてはピペラジニルを表してよい。

30

【0037】

例えば残基 R^0 など、残基が分子内に複数回生じている場合、この残基は、様々な置換基について各々異なる意味を有してよい。

【0038】

残基内における用語「(R^0 または H)」は、 R^0 および H がこの残基内において任意の可能な組合せで生じていてよいことを意味している。したがって、例えば、残基「N(R^0 または H)₂」は、「NH₂」、「NHR⁰」、および「N(R^0)₂」を表し得る。「N(R^0)₂」の場合のとおり、 R^0 が残基内に複数回生じている場合、 R^0 は各々、同じか、または異なる意味を有してよく：「N(R^0)₂」の本例では、 R^0 は例えば、アリールを2回表してよく、したがって、官能基「N(アリール)₂」を生じていてよいが、または R^0 は、1回はアリールおよび1回は C_{1-10} 脂肪族残基を表してよく、したがって官能基「N(アリール)(C_{1-10} 脂肪族残基)」を生じていてよい。

40

【0039】

用語「生理学的に相容性の酸と共に形成される塩」または「生理学的に許容可能な酸の塩」は、本発明の意味では、個々の活性成分と、特にヒトおよび/または他の哺乳動物において使用した場合に生理学的に相容性の無機酸または有機酸との塩を指す。生理学的に許容可能な酸の例は：塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、炭酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、サッカリン酸、モノメチルセバシン酸、5-オキ

50

ソプロリン、ヘキサン - 1 - スルホン酸、ニコチン酸、2 - 、3 - 、または4 - アミノ安息香酸、2 , 4 , 6 - トリメチル安息香酸、 - リポ酸、アセチルグリシン、馬尿酸、リン酸、アスパラギン酸である。クエン酸および塩酸が特に好ましい。

【0040】

用語「生理学的に相容性の塩基と共に形成される塩」または「生理学的に許容可能な塩基の塩」は、本発明の意味では、個々の本発明による化合物（例えば適切な官能基が脱プロトン化して、アニオンとして）と少なくとも1個のカチオンまたは塩基との、好ましくは特にヒトおよび/または他の哺乳動物において使用した場合に生理学的に許容可能な少なくとも1個の無機カチオンとの塩を指す。アルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩、特に（一）もしくは（二）ナトリウム、（一）もしくは（二）カリウム、マグネシウム、またはカルシウム塩が特に好ましいが、 $x = 0, 1, 2, 3$ 、または4であり、Rが分枝または非分枝 C_{1-4} 脂肪族残基を表すアンモニウム塩 $[NH_x R_{4-x}]^+$ も好ましい。

10

【0041】

本発明による式(I)の化合物の一実施形態では、変数記号 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、および A^5 のうち1または2個は、窒素原子を表す。

【0042】

本発明による式(I)の化合物の他の実施形態では、変数記号 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、および A^5 のうち1個は、窒素原子を表す。

【0043】

本発明による式(I)の化合物のさらに他の実施形態では、 A^2 は窒素原子を表し、 A^1 は $C - R^5$ を示し、 A^3 は $C - R^7$ を示し、 A^4 は $C - R^8$ を示し、 A^5 は $C - R^9$ を示す。

20

【0044】

一般式(I)の本発明による化合物の好ましい実施形態では、 n は1、2、3、または4を、好ましくは1、2、または3を、特に好ましくは1または2を、最も特に好ましくは1を表す。

【0045】

本発明による化合物では、Yは好ましくは、OまたはSを、より好ましくはOを表す。

【0046】

一般式(I)の本発明による化合物のさらに好ましい実施形態では、XはNを表す。

30

【0047】

一般式(I)の本発明による化合物の他のさらに好ましい実施形態では、XはCHを表す。

【0048】

本発明による一般式(I)の化合物の他の好ましい実施形態では、

R^1 は、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、=O、 $O - C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 $C(=O) - OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S - C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2$ OH、ベンジル、フェニル、ピリジル、およびチエニル（ここで、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O - C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O) - OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S - C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、および $S(=O)_2$ OHからなる群から互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい）からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表すか、あるいは

40

それぞれの場合に、非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、=O、 C_{1-4} アルキル、 $O - C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 $C(=O) - OH$ 、および CF_3 からなる群から互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている

50

$C_3 \sim 6$ 脂環式残基または 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表す。

【0049】

好ましくは、

R^1 は、非置換か、または F、Cl、Br、I、CN、OH、=O、 $O-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 OCF_3 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1 \sim 4}$ アルキル)、 $N(C_{1 \sim 4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 SCF_3 からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族残基を表すか、あるいは

それぞれの場合に、非置換か、または F、Cl、Br、I、OH、=O、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $O-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 OCF_3 、および CF_3 からなる群から互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている $C_3 \sim 6$ 脂環式残基または 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表す。

10

【0050】

より好ましくは、

R^1 は、非置換か、または F、Cl、Br、I、および OH からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族残基を表すか、あるいは

それぞれの場合に、非置換か、または F、Cl、Br、I、および OH からなる群から互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている $C_3 \sim 6$ 脂環式残基または 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表す。

20

【0051】

なおより好ましくは、

R^1 は、非置換か、または F、Cl、Br、I からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族残基を表すか、あるいは

それぞれの場合に非置換の $C_3 \sim 6$ 脂環式残基または 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基を表す。

【0052】

いっそうより好ましくは、

R^1 は、 CF_3 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、および *tert*-ブチルからなる群から選択されるか、またはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルからなる群から選択される。

30

【0053】

特に好ましくは、

R^1 は、*tert*-ブチル、 CF_3 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルからなる群から、好ましくは *tert*-ブチル、 CF_3 、およびシクロプロピルからなる群から、より好ましくは *tert*-ブチルおよび CF_3 からなる群から選択される。

【0054】

本発明による一般式 (I) の化合物のまだ他の好ましい実施形態では、

R^2 は、 $C_{1 \sim 10}$ 脂肪族残基、 $O-C_{1 \sim 10}$ 脂肪族残基、 $S-C_{1 \sim 10}$ 脂肪族残基、 $NH-C_{1 \sim 10}$ 脂肪族残基、 $N(C_{1 \sim 10}$ 脂肪族残基) $_2$ (それぞれの場合に互いに独立に、 $C_{1 \sim 10}$ 脂肪族残基は、非置換か、または F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、=O、 $O-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 OCF_3 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1 \sim 4}$ アルキル)、 $N(C_{1 \sim 4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 SCF_3 、フェニル、およびピリジル (ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 OCF_3 、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1 \sim 4}$ アルキル)、 $N(C_{1 \sim 4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 SCF_3 、および $S(=O)_2 OH$ からなる

40

50

群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)を表し

(ここで、前述の残基はそれぞれ、それぞれの場合に場合によって、 C_{1-8} 脂肪族基を介して架橋してよく、その C_{1-8} 脂肪族基も同様に、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、および SCF_3 からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)、

または C_{3-10} 脂環式残基、 $O-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $O-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- C_{3-10} 脂環式残基、 $S-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $S-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- C_{3-10} 脂環式残基、 $NH-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $NH-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- C_{3-10} 脂環式残基、 $N(C_{1-10}$ 脂肪族残基)(C_{3-10} 脂環式残基)、3~10員のヘテロ脂環式残基、 $O-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $O-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- $(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $S-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $S-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- $(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $NH-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $NH-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- $(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $N(C_{1-10}$ 脂肪族残基)($3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)(それぞれの場合に互いに独立に、 C_{1-10} 脂肪族残基、 C_{1-8} 脂肪族基、 C_{3-10} 脂環式残基、および3~10員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、および $S(=O)_2$ OHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)を表し、

(ここで、前述の残基はそれぞれ、それぞれの場合に場合によって、 C_{1-8} 脂肪族基を介して架橋してよく、この C_{1-8} 脂肪族基も同様に、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、および SCF_3 からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)、または

アリール、 O -アリール、 $O-(C_{1-8}$ 脂肪族基)-アリール、 S -アリール、 $S-(C_{1-8}$ 脂肪族基)-アリール、 NH -アリール、 $NH-(C_{1-8}$ 脂肪族基)-アリール、 $N(C_{1-10}$ 脂肪族残基)(アリール)、ヘテロアリール、 O -ヘテロアリール、 $O-(C_{1-8}$ 脂肪族基)-ヘテロアリール、 S -(ヘテロアリール)、 $S-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- $(ヘテロアリール)$ 、 NH -(ヘテロアリール)、 $NH-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- $(ヘテロアリール)$ 、 $N(C_{1-10}$ 脂肪族残基)(ヘテロアリール)(それぞれの場合に互いに独立に、 C_{1-10} 脂肪族残基、 C_{1-8} 脂肪族基、アリール、およびヘテロアリールは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、フェニルおよびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 および $S(=O)_2$ OHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置

10

20

30

40

50

換されている) からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい) を表し

(ここで、前述の残基はそれぞれ、それぞれの場合に場合によって、 C_{1-8} 脂肪族基を介して架橋してよく、この C_{1-8} 脂肪族基も同様に、非置換か、または F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、および SCF_3 からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)]。

【0055】

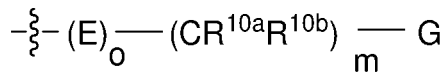
本発明による一般式 (I) の化合物のさらなる好ましい実施形態では、

R^2 は、サブ構造 (T1) を表す

10

【0056】

【化4】



(T1)

[式中、

E は、O、S、または NR^{11} を表し、

20

ここで、 R^{11} は、H、あるいは非置換か、または F、Cl、Br、I、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_{1-4}$ アルキル、および $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表し、

o は、0 または 1 を表し、

R^{10a} および R^{10b} はそれぞれ互いに独立に、H ; F ; Cl ; Br ; I ; あるいは非置換か、または F、Cl、Br、I、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_{1-4}$ アルキル、および $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表し、

30

m は、0、1、2、3、または 4 を、好ましくは 0、1、または 2 を、より好ましくは 0 または 1 を表し、

G は、非置換か、または F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、および $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている) からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表し、あるいはそれぞれの場合に、非置換か、または F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、=O、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、および $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もし

40

50

くは多置換されている) からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{3-10} 脂環式残基または 3 ~ 10 員のヘテロシクロ - 脂肪族残基を表すか、

あるいは、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁₋₄ アルキル、OCF₃、C₁₋₄ アルキル、CF₃、SH、S - C₁₋₄ アルキル、SCF₃、NH₂、NH(C₁₋₄ アルキル)、N(C₁₋₄ アルキル)₂、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁₋₄ アルキル、OCF₃、C₁₋₄ アルキル、C(=O) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄ アルキル)、N(C₁₋₄ アルキル)₂、SH、S - C₁₋₄ アルキル、SCF₃、および S(=O)₂ OH からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている) からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているアリールまたはヘテロアリールを表す]。

【0057】

一般式 (I) の本発明による化合物の特に好ましい実施形態では、残基 R¹ は、o が 0 を示すサブ構造 (T1) を表す。

【0058】

好ましくは、残基

R² は、サブ構造 (T1) を表す

[式中、

E が、O、S、または NR^{1 1} を表し

ここで、R^{1 1} は、H、または好ましくはメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、および tert - ブチルからなる群から選択される非置換の C₁₋₄ 脂肪族残基を表し、

o が、0 または 1 を表し、

R^{1 0 a} および R^{1 0 b} がそれぞれ互いに独立に、H、F、Cl、Br、I、または好ましくはメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチルからなる群から選択される非置換の C₁₋₄ 脂肪族残基を表し、

m が、0、1、または 2、より好ましくは 0 または 1 を表し、

G は、非置換か、または F、Cl、Br、I、OH、O - C₁₋₄ アルキル、O - C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキル、OCF₃、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄ アルキル)、N(C₁₋₄ アルキル)₂、SH、S - C₁₋₄ アルキル、および SCF₃ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C₁₋₄ 脂肪族残基を表すか、

あるいはそれぞれの場合に、非置換か、または F、Cl、Br、I、OH、O - C₁₋₄ アルキル、OCF₃、C₁₋₄ アルキル、CF₃、SH、S - C₁₋₄ アルキル、SCF₃、NH₂、NH(C₁₋₄ アルキル)、N(C₁₋₄ アルキル)₂、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁₋₄ アルキル、OCF₃、C₁₋₄ アルキル、C(=O) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄ アルキル)、N(C₁₋₄ アルキル)₂、SH、S - C₁₋₄ アルキル、SCF₃、および S(=O)₂ OH からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている) からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C₃₋₁₀ 脂環式残基または 3 ~ 10 員のヘテロシクロ - 脂肪族残基を表すか、

あるいは、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁₋₄ アルキル、OCF₃、CF₃、SH、S - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル、SCF₃、NH₂、NH(C₁₋₄ アルキル)、N(C₁₋₄ アルキル)₂、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁₋₄ アルキル、OCF₃、C₁₋₄ アルキル、C(=O)

10

20

30

40

50

) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁~4アルキル)、N(C₁~4アルキル)₂、SH、S-C₁~4アルキル、SCF₃、およびS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているアリーールまたはヘテロアリーールを表す]。

【0059】

より好ましくは、残基

R²は、サブ構造(T1)を表す

[式中、

Eが、O、S、またはNR^{1 1}を表し

(ここで、R^{1 1}は、Hを表すか、またはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec.-ブチル、およびtert.-ブチルからなる群から選択される)、

oが、0または1を表し、

R^{1 0 a}およびR^{1 0 b}が互いに独立に、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチルからなる群から選択され、

mが、0、1、または2、より好ましくは0または1を表し、

Gが、それぞれの場合に、非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、O-C₁~4アルキル、およびO-C₁~4アルキレン-O-C₁~4アルキルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec.-ブチル、またはtert.-ブチルを表すか、

あるいはそれぞれの場合に、非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、O-C₁~4アルキル、OCF₃、C₁~4アルキル、CF₃、NH₂、NH(C₁~4アルキル)、N(C₁~4アルキル)₂、およびフェニルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルからなる群から選択されるC₃~6脂環式残基、または好ましくはピロリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピロリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピリジニル、およびチオモルホリニルからなる群から選択される3~6員のヘテロシクロ脂肪族残基を表し、ここで、フェニルは、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁~4アルキル、OCF₃、C₁~4アルキル、CF₃、およびSCF₃からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されてもよく、

あるいはそれぞれの場合に、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁~4アルキル、OCF₃、C₁~4アルキル、CF₃、SH、S-C₁~4アルキル、SCF₃、NH₂、NH(C₁~4アルキル)、N(C₁~4アルキル)₂、およびフェニルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているアリーールまたはヘテロアリーール、好ましくはフェニルまたはピリジニルを表し、ここで、フェニルは、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁~4アルキル、OCF₃、C₁~4アルキル、CF₃、およびSCF₃からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されてもよい]。

【0060】

なおより好ましくは、残基

R²は、サブ構造(T1)を表す

[式中、

Eが、O、S、またはNR^{1 1}を表し

10

20

30

40

50

(ここで、 R^{11} はHを表すか、またはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec.*-ブチル、および*tert.*-ブチルからなる群から選択される)

oが、0または1を表し、

R^{10a} および R^{10b} が互いに独立に、H、メチル、およびエチルからなる群から選択され、

mが、0、1、または2、より好ましくは0または1を表し、

Gが、それぞれの場合に、非置換の、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec.*-ブチル、または*tert.*-ブチルを表すか、

あるいはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルからなる群から選択されるか、あるいはそれぞれの場合に、非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、 C_{1-4} アルキル、O- C_{1-4} アルキル、OCF₃、CF₃、NH₂、NH(C_{1-4} アルキル)、N(C_{1-4} アルキル)₂、およびフェニル(ここで、フェニルは、非置換か、またはF、Cl、Br、I、CN、OH、O- C_{1-4} アルキル、OCF₃、 C_{1-4} アルキル、CF₃、およびSCF₃からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているピロリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、モルホリニル、およびチオモルホリニルからなる群から選択されるか、

あるいはそれぞれの場合に、非置換か、またはF、Cl、Br、I、CN、OH、O- C_{1-4} アルキル、OCF₃、 C_{1-4} アルキル、CF₃、SCF₃、NH₂、NH(C_{1-4} アルキル)、N(C_{1-4} アルキル)₂、およびフェニル(ここで、フェニルは、非置換か、またはF、Cl、Br、I、CN、OH、O- C_{1-4} アルキル、OCF₃、 C_{1-4} アルキル、CF₃、およびSCF₃からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているアリールまたはヘテロアリール、好ましくはフェニルまたはピリジニルを表す]。

【0061】

最も好ましくは、

R^2 は、非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、O-CH₃、CH₃、CH(CH₃)₂、N(CH₃)₂、*tert.*-ブチル、およびCF₃からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているフェニル、好ましくはF、Cl、Br、I、O-CH₃、CH₃、CH(CH₃)₂、N(CH₃)₂、*tert.*-ブチル、およびCF₃からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1または2個の置換基で一置換または二置換されているフェニル、より好ましくはF、Cl、CH₃、OCH₃、CH(CH₃)₂、およびN(CH₃)₂からなる群から選択される1個の置換基でメタ位で一置換されているフェニルを表す。

【0062】

本発明による一般式(I)の化合物のまだ他の好ましい実施形態では、

R^3 は、H、あるいは非置換か、またはF、Cl、Br、I、CN、OH、=O、O- C_{1-4} アルキル、OCF₃、CF₃、NH₂、NH(C_{1-4} アルキル)、N(C_{1-4} アルキル)₂、SH、S- C_{1-4} アルキル、およびSCF₃からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表す。

【0063】

好ましくは、

R^3 は、H、あるいは非置換か、またはF、Cl、Br、I、およびOHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表す。

【0064】

より好ましくは、

R^3 は、H、または好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、および *tert*-ブチルからなる群から選択される非置換の C_{1-4} 脂肪族残基を表す。

【0065】

特に、

R^3 は、H、メチル、およびエチルからなる群から選択され、好ましくはHまたはメチルを示し、より好ましくはHを表す。

【0066】

R^{4a} が、H、あるいは非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、ベンジル、フェニル、ピリジル、およびチエニル(ここで、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、および $S(=O)_2OH$ からなる群から互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表すか、あるいは

非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、ベンジル、フェニル、ピリジル、およびチエニル(ここで、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、および $S(=O)_2OH$ からなる群から互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{3-6} 脂環式残基を表すか、あるいは

非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CF_2Cl 、 $CFCl_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、および $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されているアリアルを示し、

R^{4b} が、H、あるいは非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、ベンジル、フェニル、ピリジル、およびチエニル(ここで、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、および $S(=O)_2OH$ からなる群から互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表すか、あるいは

R^{4a} および R^{4b} が、それらが接続している炭素原子と一緒に、非置換か、またはF

10

20

30

40

50

、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃ S(=O)₂OH、ベンジル、フェニル、ピリジル、およびチエニル(ここで、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、およびS(=O)₂OHからなる群から互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されているC₃₋₆脂環式残基を形成している、本発明による一般式(I)の化合物の実施形態も好ましい。

10

【0067】

好ましくは、

R^{4a}は、H、あるいは非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、およびS(=O)₂OHからなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されているC₁₋₄脂肪族残基を表すか、あるいは

非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C(=O)-OH、C₁₋₄アルキル、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、およびS(=O)₂OHからなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されているC₃₋₆脂環式残基を表すか、あるいは

20

非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、C(=O)-OH、CF₃、CF₂H、CFH₂、CF₂Cl、CFCl₂、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、S(=O)₂OHおよびNH-S(=O)₂-C₁₋₄アルキルからなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されているアリールを示し、

R^{4b}は、H、あるいは非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、およびS(=O)₂OHからなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されているC₁₋₄脂肪族残基を表すか、あるいは

30

R^{4a}およびR^{4b}は、それらが接続している炭素原子と一緒に、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、およびS(=O)₂OHからなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されているC₃₋₆脂環式残基を形成している。

40

【0068】

より好ましくは、

R^{4a}は、H、あるいは非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、=O、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、CF₃、およびSCF₃からなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されているC₁₋₄脂肪族残基を表すか、あるいは

非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、=O、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、CF₃、およびSCF₃からなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されているC₃₋₆脂環式残基を表すか、あるいは、

非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、C(=O)-OH、CF₃、CF₂H、CFH₂、CF₂

50

C_1 、 $CFCl_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 SH 、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ および $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ アルキル からなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されているアリール、好ましくはフェニルを示し、

R^{4b} は、 H 、あるいは非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 CF_3 、および SCF_3 からなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表すか、あるいは R^{4a} および R^{4b} は、それらが接続している炭素原子と一緒に、非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、および SCF_3 からなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{3-6} 脂環式残基を形成している。

【0069】

なおより好ましくは、

R^{4a} は、 H または非置換の C_{1-4} 脂肪族残基を表し、好ましくは H を示すか、あるいはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*sec.*-ブチル、および *tert.*-ブチル からなる群から選択されるか、あるいは、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル からなる群から選択される非置換の C_{3-6} 脂環式残基を表すか、あるいは非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CF_2Cl 、 $CFCl_2$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 SH 、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ および $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ アルキル からなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されているフェニルを示し、

R^{4b} は、 H 、あるいは非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 CF_3 、および SCF_3 からなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されている C_{1-4} 脂肪族残基を表すか、あるいは R^{4a} および R^{4b} は、それらが接続している炭素原子と一緒に、好ましくは非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、および SCF_3 からなる群から選択される少なくとも1個の置換基で一置換もしくは多置換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル からなる群から選択される C_{3-6} 脂環式残基を形成している。

【0070】

いっそうより好ましくは、

R^{4a} は、 H ；メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルを表し、ここで、フェニルは、非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CF_2Cl 、 $CFCl_2$ 、 OH 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル) および $N(C_{1-4}$ アルキル)(C_{1-4} アルキル)、 C_{1-4} アルキル、ならびに $O-C_{1-4}$ -アルキル からなる群から独立に選択される1、2、3、4、もしくは5個の置換基で置換されており、

R^{4b} は、 H 、メチル、またはエチルを表すか、あるいは

R^{4a} および R^{4b} は、それらが接続している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル環を形成している。

【0071】

R^{4a} が、 H 、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルを表し、ここで、フェニルは、非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、メチル、およびメトキシからなる群から独立に選択される1、2、もしくは3個の置換基で置換されており、

R^{4b} が、 H 、メチル、またはエチルを表すか、あるいは

R^{4a} および R^{4b} が、それらが接続している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シ

10

20

30

40

50

クロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル環を形成している、本発明による一般式 (I) の化合物が特に好ましい。

【 0 0 7 2 】

R^{4 a} が、H、メチル、またはエチルを表し、

R^{4 b} が、H、メチル、またはエチル、好ましくはHまたはメチル、より好ましくはHを表すか、あるいは

R^{4 a} および R^{4 b} が、それらが接続している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル環を形成している、本発明による一般式 (I) の化合物がさらにより特に好ましい。

【 0 0 7 3 】

R^{4 a} が、H、メチル、またはエチル、より好ましくはHまたはメチルを表し、

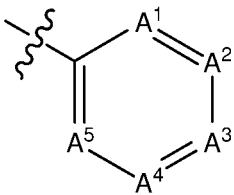
R^{4 b} が、H、メチル、またはエチル、好ましくはHまたはメチルを表す、本発明による一般式 (I) の化合物が最も好ましい。

【 0 0 7 4 】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態では、部分構造

【 0 0 7 5 】

【 化 5 】



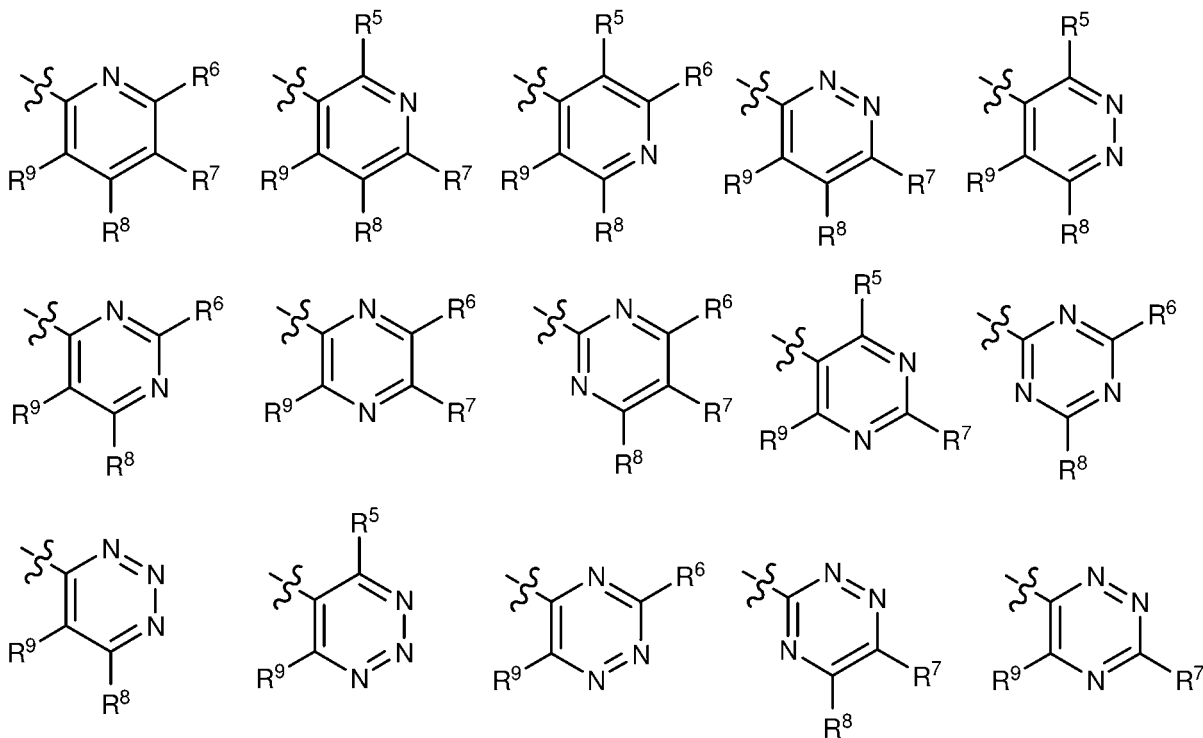
10

20

は、下記からなる群から選択される部分を表す

【 0 0 7 6 】

【 化 6 】



30

40

[式中、

置換基 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、および R⁹ は、本発明による化合物および好ましいその実施形態に関して本明細書に記載していると通りの意味を有する]。

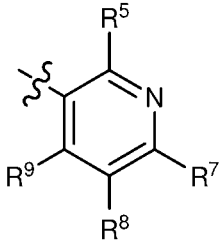
【 0 0 7 7 】

50

特に好ましい部分構造は、

【0078】

【化7】



10

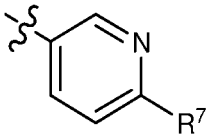
である。

【0079】

他の特に好ましい部分構造は、

【0080】

【化8】



20

である。

【0081】

一般式(I)の本発明による化合物のまだ他の好ましい実施形態では、

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、およびR⁹はそれぞれ互いに独立に、下記からなる群から選択される：

H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl;
 CFC1₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂;
 SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; NH₂; C(=O)-NH₂;
 C(=O)-H; C(=O)-OH; S(=O)₂-OH; S(=O)₂-NH₂;

C₁~10 脂肪族残基、(C₁~8 脂肪族基)-OH、(C₁~8 脂肪族基)-O-C
 1~10 脂肪族残基、(C₁~8 脂肪族基)-O-(C₁~8 脂肪族基)-OH、(C₁~8 脂肪族基)-O-(C₁~8 脂肪族基)-O-C₁~10 脂肪族残基、(C₁~8 脂肪族基)-NH-C₁~10 脂肪族残基、(C₁~8 脂肪族基)-NH-(C₁~8 脂肪族残基)-OH、(C₁~8 脂肪族基)-N(C₁~10 脂肪族残基)-(C₁~8 脂肪族残基)-OH、a(C₁~8 脂肪族基)-NH-S(=O)₂-C₁~10 脂肪族残基、(C₁~8 脂肪族基)-NH-S(=O)₂-NH₂、(C₁~8 脂肪族基)-S(=O)₂-C₁~10 脂肪族残基、C(=O)-C₁~10 脂肪族残基、C(=O)-NH-C₁~10 脂肪族残基、

30

O-C₁~10 脂肪族残基、O-(C₁~8 脂肪族基)-O-C₁~10 脂肪族残基、O-(C₁~8 脂肪族基)-OH、

40

NH-C₁~10 脂肪族残基、N(C₁~10 脂肪族残基)₂、NH-[(C₁~8 脂肪族基)-O-C₁~10 脂肪族残基]、NH-[(C₁~8 脂肪族基)-OH]、N(C₁~10 脂肪族残基)[(C₁~8 脂肪族基)-OH]、N(C₁~10 脂肪族残基)[(C₁~8 脂肪族基)-O-C₁~10 脂肪族残基]、NH-C(=O)-C₁~10 脂肪族残基、N(C₁~10 脂肪族残基)[(C(=O)-C₁~10 脂肪族残基)]、N(C₁~10 脂肪族残基)[(C₁~8 脂肪族基)-O-C₁~10 脂肪族残基]、N(C₁~10 脂肪族残基)[(C₁~8 脂肪族基)-OH]、NH-S(=O)₂-C₁~10 脂肪族残基、N(C₁~10 脂肪族残基)[S(=O)₂-C₁~10 脂肪族残基]、

S(=O)₂-C₁~10 脂肪族残基、S(=O)₂-NH-C₁~10 脂肪族残基、

50

S(=O)₂-N(C₁~10 脂肪族残基)₂、S-C₁~10 脂肪族残基
 (ここで、前述のC₁~10 脂肪族残基およびC₁~8 脂肪族基はそれぞれ、それぞれの場合に、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁~4 アルキル、OCF₃、CF₃、NH₂、NH(C₁~4 アルキル)、N(C₁~4 アルキル)₂、SH、S-C₁~4 アルキル、SCF₃、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁~4 アルキル、OCF₃、C₁~4 アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁~4 アルキル)、N(C₁~4 アルキル)₂、SH、S-C₁~4 アルキル、SCF₃、およびS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていよい)、

C₃~10 脂環式残基、C(=O)-C₃~10 脂環式残基、C(=O)NH-C₃~10 脂環式残基、O-C₃~10 脂環式残基、O-(C₁~8 脂肪族基)-C₃~10 脂環式残基、S-C₃~10 脂環式残基、S-(C₁~8 脂肪族基)-C₃~10 脂環式残基、NH-C₃~10 脂環式残基、NH-C(=O)-C₃~10 脂環式残基、NH-(C₁~8 脂肪族基)-C₃~10 脂環式残基、N(C₁~10 脂肪族残基)(C₃~10 脂環式残基)、3~10員のヘテロ脂環式残基、C(=O)-(3~10員のヘテロ脂環式残基)、C(=O)-NH-(3~10員のヘテロ脂環式残基)、O-(3~10員のヘテロ脂環式残基)、O-(C₁~8 脂肪族基)-(3~10員のヘテロ脂環式残基)、S-(3~10員のヘテロ脂環式残基)、S-(C₁~8 脂肪族基)-(3~10員のヘテロ脂環式残基)、NH-(3~10員のヘテロ脂環式残基)、NH-C(=O)-(3~10員のヘテロ脂環式残基)、NH-(C₁~8 脂肪族基)-(3~10員のヘテロ脂環式残基)、N(C₁~10 脂肪族残基)(3~10員のヘテロ脂環式残基)、(ここで、前述の残基はそれぞれ、それぞれの場合に場合によって、C₁~8 脂肪族基を介して架橋してよく、

それぞれの場合に互いに独立に、C₁~10 脂肪族残基、C₁~8 脂肪族基、C₃~10 脂環式残基、および3~10員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルキレン-OH、C₁~4 アルキレン-O-C₁~4 アルキル、CF₃、C(=O)-C₁~4 アルキル、O-C₁~4 アルキル、O-C₁~4 アルキレン-OH、O-C₁~4 アルキレン-O-C₁~4 アルキル、=O、OCF₃、OH、SH、S-C₁~4 アルキル、SCF₃、SO₂-C₁~4 アルキル、NH₂、=NH、=N(OH)、NH-C₁~4 アルキル、N(C₁~4 アルキル)₂、NH-SO₂-C₁~4 アルキル、NH-C(=O)-C₁~4 アルキル、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルおよびピリジルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁~4 アルキル、OCF₃、C₁~4 アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁~4 アルキル)、N(C₁~4 アルキル)₂、SH、S-C₁~4 アルキル、SCF₃、およびS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていよい)、

アリール、C(=O)-アリール、C(=O)-NH-アリール、O-アリール、O-(C₁~8 脂肪族基)-アリール、S-アリール、S-(C₁~8 脂肪族基)-アリール、NH-アリール、NH-C(=O)-アリール、NH-S(=O)₂-アリール、NH-(C₁~8 脂肪族基)-アリール、N(C₁~10 脂肪族残基)(アリール)、ヘテロアリール、C(=O)-ヘテロアリール、C(=O)-NH-ヘテロアリール、O-ヘテロアリール、O-(C₁~8 脂肪族基)-ヘテロアリール、S-(ヘテロアリール)、S-(C₁~8 脂肪族基)-(ヘテロアリール)、NH-(ヘテロアリール)、NH-C(=O)-ヘテロアリール、NH-S(=O)₂-ヘテロアリール、NH-(C₁~8 脂肪族基)(ヘテロアリール)、N(C₁~10 脂肪族残基)(ヘテロアリール)、

10

20

30

40

50

(ここで、前述の残基はそれぞれ、それぞれの場合に場合によって、 C_{1-8} 脂肪族基を介して架橋されていてよく、

それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のアリールおよびヘテロアリールは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄ アルキル、O-C₁₋₄ アルキレン-O-C₁₋₄ アルキル、O-C₁₋₄ アルキレン-OH、OCF₃、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキレン-O-C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキレン-OH、C(=O)-C₁₋₄ アルキル、CF₃、CF₂H、CHF₂、SH、S-C₁₋₄ アルキル、SCF₃、SO₂-C₁₋₄ アルキル、NH₂、NH(C₁₋₄ アルキル)、N(C₁₋₄ アルキル)₂、NH-SO₂-C₁₋₄ アルキル、NH-C(=O)-C₁₋₄ アルキル、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄ アルキル、O-C₁₋₄ アルキレン-O-C₁₋₄ アルキル OCF₃、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキレン-O-C₁₋₄ アルキル、C(=O)-OH、CF₃、CF₂H、CHF₂、NH₂、NH(C₁₋₄ アルキル)、N(C₁₋₄ アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄ アルキル、SCF₃、および S(=O)₂ OH からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている) からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよく、

それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基の C_{1-10} 脂肪族残基および C_{1-8} 脂肪族基は各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁₋₄ アルキル、OCF₃、C₁₋₄ アルキル、CF₃、SH、S-C₁₋₄ アルキル、SCF₃、NH₂、NH(C₁₋₄ アルキル)、N(C₁₋₄ アルキル)₂、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄ アルキル、OCF₃、C₁₋₄ アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄ アルキル)、N(C₁₋₄ アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄ アルキル、SCF₃、および S(=O)₂ OH からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている) からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)。

【0082】

好ましくは、

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、および R⁹ はそれぞれ互いに独立に、下記からなる群から選択される：

H ; F ; Cl ; Br ; I ; CN ; NO₂ ; CF₃ ; CF₂H ; CFH₂ ; CF₂Cl ; CFC₂ ; OH ; OCF₃ ; OCF₂H ; OCFH₂ ; OCF₂Cl ; OCFCl₂ ; SH ; SCF₃ ; SCF₂H ; SCFH₂ ; SCF₂Cl ; SCFCl₂ ; NH₂ ; C(=O)-NH₂ ; C(=O)-H ; C(=O)-OH ; S(=O)₂-OH ; S(=O)₂-NH₂ ;

C_{1-10} 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基)-OH、(C_{1-8} 脂肪族基)-O-C₁₋₁₀ 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基)-O-(C_{1-8} 脂肪族基)-OH、(C_{1-8} 脂肪族基)-O-(C_{1-8} 脂肪族基)-O-C₁₋₁₀ 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基)-NH-C₁₋₁₀ 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基)-NH-(C_{1-8} 脂肪族基)-OH、(C_{1-8} 脂肪族基)-N(C_{1-10} 脂肪族残基)-(C_{1-8} 脂肪族基)-OH、(C_{1-8} 脂肪族基)-NH-S(=O)₂-C₁₋₁₀ 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基)-NH-S(=O)₂-NH₂、(C_{1-8} 脂肪族基)-S(=O)₂-C₁₋₁₀ 脂肪族残基、C(=O)-C₁₋₁₀ 脂肪族残基、C(=O)-NH-C₁₋₁₀ 脂肪族残基、

O-C₁₋₁₀ 脂肪族残基、O-(C_{1-8} 脂肪族基)-O-C₁₋₁₀ 脂肪族残基、O-(C_{1-8} 脂肪族基)-OH、

NH-C₁₋₁₀ 脂肪族残基、N(C_{1-10} 脂肪族残基)₂、NH-(C_{1-8} 脂肪

族基) - O - C₁₋₁₀ 脂肪族残基、NH - (C₁₋₈ 脂肪族基) - OH、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) [(C₁₋₈ 脂肪族基) - OH]、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) [(C₁₋₈ 脂肪族基) - O - C₁₋₁₀ 脂肪族残基]、NH - C (= O) - C₁₋₁₀ 脂肪族残基、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) [(C (= O) - C₁₋₁₀ 脂肪族残基)]、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) [(C₁₋₈ 脂肪族基) - O - C₁₋₁₀ 脂肪族残基]、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) [(C₁₋₈ 脂肪族基) - OH]、NH - S (= O)₂ - C₁₋₁₀ 脂肪族残基、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) [S (= O)₂ - C₁₋₁₀ 脂肪族残基]、S (= O)₂ - C₁₋₁₀ 脂肪族残基、S (= O)₂ - NH - C₁₋₁₀ 脂肪族残基、S (= O)₂ - N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基)₂、S - C₁₋₁₀ 脂肪族残基 (ここで、前述の C₁₋₁₀ 脂肪族残基および C₁₋₈ 脂肪族基はそれぞれ、それぞれの場合に、非置換か、または OH で一置換されていてよい) ;

C₃₋₁₀ 脂環式残基、C (= O) - C₃₋₁₀ 脂環式残基、C (= O) NH - C₃₋₁₀ 脂環式残基、O - C₃₋₁₀ 脂環式残基、O - (C₁₋₈ 脂肪族基) - C₃₋₁₀ 脂環式残基、S - C₃₋₁₀ 脂環式残基、S - (C₁₋₈ 脂肪族基) - C₃₋₁₀ 脂環式残基、NH - C₃₋₁₀ 脂環式残基、NH - C (= O) - C₃₋₁₀ 脂環式残基、NH - (C₁₋₈ 脂肪族基) - C₃₋₁₀ 脂環式残基、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) (C₃₋₁₀ 脂環式残基)、3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基、C (= O) - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、C (= O) - NH - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、O - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、O - (C₁₋₈ 脂肪族基) - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、S - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、S - (C₁₋₈ 脂肪族基) - (3 ~ 10 員のヘテロシクロ - 脂肪族残基)、NH - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、NH - C (= O) - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、NH - (C₁₋₈ 脂肪族基) - (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基)、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) (3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基) (式中、前述の残基はそれぞれ、それぞれの場合に場合によって、C₁₋₈ 脂肪族基を介して架橋していてよく、

それぞれの場合に互いに独立に、C₁₋₁₀ 脂肪族残基および C₁₋₈ 脂肪族基は、非置換か、または OH で一置換されていてよく、

それぞれの場合に互いに独立に、C₃₋₁₀ 脂環式残基および 3 ~ 10 員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキレン - OH、C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキル、CF₃、C (= O) - C₁₋₄ アルキル、O - C₁₋₄ アルキル、O - C₁₋₄ アルキレン - OH、O - C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキル、= O、OCF₃、OH、SH、S - C₁₋₄ アルキル、SCF₃、SO₂ - C₁₋₄ アルキル、NH₂、= NH、= N (OH)、NH - C₁₋₄ アルキル、N (C₁₋₄ アルキル)₂、NH - SO₂ - C₁₋₄ アルキル、NH - C (= O) - C₁₋₄ アルキルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)、

アリール、C (= O) - アリール、C (= O) - NH - アリール、O - アリール、O - (C₁₋₈ 脂肪族基) - アリール、S - アリール、S - (C₁₋₈ 脂肪族基) - アリール、NH - アリール、NH - C (= O) - アリール、NH - S (= O)₂ - アリール、NH - (C₁₋₈ 脂肪族基) - アリール、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) (アリール)、ヘテロアリール、C (= O) - ヘテロアリール、C (= O) - NH - ヘテロアリール、O - ヘテロアリール、O - (C₁₋₈ 脂肪族基) - ヘテロアリール、S - (ヘテロアリール)、S - (C₁₋₈ 脂肪族基) - (ヘテロアリール)、NH - (ヘテロアリール)、NH - C (= O) - ヘテロアリール、NH - S (= O)₂ - ヘテロアリール、NH - (C₁₋₈ 脂肪族基) (ヘテロアリール)、N (C₁₋₁₀ 脂肪族残基) (ヘテロアリール) (ここで、前述の残基はそれぞれ、それぞれの場合に場合によって、C₁₋₈ 脂肪族基を介して架橋していてよく、

それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のアリールおよびヘテロアリールは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁₋₄ アルキル、O - C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキル、O - C₁₋₄ アルキレン - OH、OCF

10

20

30

40

50

3、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} アルキレン - OH、 $C(=O) - C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CF_2H 、 CHF_2 、SH、 $S - C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 $SO_2 - C_{1-4}$ アルキル、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NH - SO_2 - C_{1-4}$ アルキル、 $NH - C(=O) - C_{1-4}$ アルキル、フェニルおよびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O - C_{1-4}$ アルキル、 $O - C_{1-4}$ アルキレン - O - C_{1-4} アルキル OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} - アルキル、 $C(=O) - OH$ 、 CF_3 、 CF_2H 、 CHF_2 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S - C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 および $S(=O)_2 OH$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよく、

それぞれの場合に、前述の残基の C_{1-10} 脂肪族残基および C_{1-8} 脂肪族基は、非置換か、またはOHで一置換されていてよい)。

【0083】

より好ましくは、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 はそれぞれ互いに独立に、下記からなる群から選択される：

H；F；Cl；Br；I；CN； NO_2 ； CF_3 ； CF_2H ； CFH_2 ； CF_2Cl ； $CFCl_2$ ；OH； OCF_3 ； OCF_2H ； $OCFH_2$ ； OCF_2Cl ； $OCFCl_2$ ；SH； SCF_3 ； SCF_2H ； $SCFH_2$ ； SCF_2Cl ； $SCFCl_2$ ； NH_2 ； $C(=O) - NH_2$ ； $C(=O) - H$ ； $C(=O) - OH$ ； $S(=O)_2 - OH$ ； $S(=O)_2 - NH_2$ ；

C_{1-10} 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基) - OH、(C_{1-8} 脂肪族基) - O - C_{1-10} 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基) - O - (C_{1-8} 脂肪族基) - OH、(C_{1-8} 脂肪族基) - O - (C_{1-8} 脂肪族基) - O - C_{1-10} 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基) - NH - C_{1-10} 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基) - NH - (C_{1-8} 脂肪族残基) - OH、(C_{1-8} 脂肪族基) - N(C_{1-10} 脂肪族残基) - (C_{1-8} 脂肪族残基) - OH、(C_{1-8} 脂肪族基) - NH - $S(=O)_2 - C_{1-10}$ 脂肪族残基、(C_{1-8} 脂肪族基) - NH - $S(=O)_2 - NH_2$ 、(C_{1-8} 脂肪族基) - $S(=O)_2 - C_{1-10}$ 脂肪族残基、

$O - C_{1-10}$ 脂肪族残基、 $O - (C_{1-8}$ 脂肪族基) - O - C_{1-10} 脂肪族残基、 $O - (C_{1-8}$ 脂肪族基) - OH、

$NH - C_{1-10}$ 脂肪族残基、 $N(C_{1-10}$ 脂肪族残基) $_2$ 、 $NH - (C_{1-8}$ 脂肪族基) - O - C_{1-10} 脂肪族残基、 $NH - (C_{1-8}$ 脂肪族基) - OH、 $N(C_{1-10}$ 脂肪族残基) [(C_{1-8} 脂肪族基) - O - C_{1-10} 脂肪族残基]、 $N(C_{1-10}$ 脂肪族残基) [(C_{1-8} 脂肪族基) - OH]、 $NH - S(=O)_2 - C_{1-10}$ 脂肪族残基

(ここで、前述の C_{1-10} 脂肪族残基および C_{1-8} 脂肪族基はそれぞれ、それぞれの場合に、非置換か、またはOHで一置換されていてよい)；

C_{3-10} 脂環式残基、 $C(=O) - C_{3-10}$ 脂環式残基、 $C(=O)NH - C_{3-10}$ 脂環式残基、 $O - C_{3-10}$ 脂環式残基、 $NH - C_{3-10}$ 脂環式残基、 $NH - C(=O) - C_{3-10}$ 脂環式残基、3~10員のヘテロ脂環式残基、 $C(=O) - (3~10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $C(=O) - NH - (3~10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $O - (3~10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $NH - (3~10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $NH - C(=O) - (3~10$ 員のヘテロ脂環式残基)、

(ここで、それぞれの場合に互いに独立に、 C_{3-10} 脂環式残基および3~10員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン - OH、 C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 $C(=O)$

10

20

30

40

50

) - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキレン - OH、O - C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、OCF₃、OH、SH、S - C₁ ~ 4 アルキル、SCF₃、SO₂ - C₁ ~ 4 アルキル、NH₂、NH - C₁ ~ 4 アルキル、N (C₁ ~ 4 アルキル)₂、NH - SO₂ - C₁ ~ 4 アルキル、NH - C(=O) - C₁ ~ 4 アルキルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい) ;

アリール、C(=O) - アリール、C(=O) - NH - アリール、NH - C(=O) - アリール、ヘテロアリール、C(=O) - ヘテロアリール、C(=O) - NH - ヘテロアリール、NH - C(=O) - ヘテロアリール、

(ここで、それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のアリールおよびヘテロアリールは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキレン - OH、OCF₃、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - OH、C(=O) - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CF₂H、CHF₂、SH、S - C₁ ~ 4 アルキル、SCF₃、SO₂ - C₁ ~ 4 アルキル、NH₂、NH(C₁ ~ 4 アルキル)、N(C₁ ~ 4 アルキル)₂、NH - SO₂ - C₁ ~ 4 アルキル、NH - C(=O) - C₁ ~ 4 アルキル、フェニルおよびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキルOCF₃、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、C(=O) - OH、CF₃、CF₂H、CHF₂、NH₂、NH(C₁ ~ 4 アルキル)、N(C₁ ~ 4 アルキル)₂、SH、S - C₁ ~ 4 アルキル、SCF₃およびS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)。

【0084】

なおより好ましくは、

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、およびR⁹はそれぞれ互いに独立に、下記からなる群から選択される：

H ; F ; Cl ; Br ; I ; CN ; CF₃ ; CF₂H ; CFH₂ ; OH ; OCF₃ ; SH ; SCF₃ ; NH₂ ; C(=O) - NH₂ ; S(=O)₂ - OH ; S(=O)₂ - NH₂ ;

C₁ ~ 4 脂肪族残基、(C₁ ~ 4 脂肪族基) - OH、(C₁ ~ 4 脂肪族基) - O - C₁ ~ 4 脂肪族残基、(C₁ ~ 4 脂肪族基) - O - (C₁ ~ 4 脂肪族基) - OH、(C₁ ~ 4 脂肪族基) - O - (C₁ ~ 4 脂肪族基) - O - C₁ ~ 4 脂肪族残基、(C₁ ~ 4 脂肪族基) - NH - C₁ ~ 4 脂肪族残基、(C₁ ~ 4 脂肪族基) - NH - (C₁ ~ 4 脂肪族残基) - OH、(C₁ ~ 4 脂肪族基) - N(C₁ ~ 4 脂肪族残基) - (C₁ ~ 4 脂肪族残基) - OH、a(C₁ ~ 4 脂肪族基) - NH - S(=O)₂ - C₁ ~ 4 脂肪族残基、(C₁ ~ 4 脂肪族基) - NH - S(=O)₂ - NH₂、(C₁ ~ 4 脂肪族基) - S(=O)₂ - C₁ ~ 4 脂肪族残基、

O - C₁ ~ 4 脂肪族残基、O - (C₁ ~ 4 脂肪族基) - O - C₁ ~ 4 脂肪族残基、O - (C₁ ~ 4 脂肪族基) - OH、

NH - C₁ ~ 4 脂肪族残基、N(C₁ ~ 4 脂肪族残基)₂、NH - (C₁ ~ 4 脂肪族基) - O - C₁ ~ 4 脂肪族残基、NH - (C₁ ~ 4 脂肪族基) - OH、N(C₁ ~ 4 脂肪族残基) [(C₁ ~ 4 脂肪族基) - O - C₁ ~ 4 脂肪族残基]、N(C₁ ~ 4 脂肪族残基) [(C₁ ~ 4 脂肪族基) - OH]、NH - S(=O)₂ - C₁ ~ 4 脂肪族残基、

(ここで、前述のC₁ ~ 4 脂肪族残基およびC₁ ~ 4 脂肪族基はそれぞれ、それぞれの場合に、非置換か、またはOHで一置換されていてよい) ;

C₃ ~ 6 脂環式残基、O - C₃ ~ 6 脂環式残基、3 ~ 6員のヘテロ脂環式残基、O - (3 ~ 6員のヘテロ脂環式残基)

10

20

30

40

50

(ここで、それぞれの場合に互いに独立に、 C_{3-6} 脂環式残基および 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-OH、 C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 $C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-OH、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、OH、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SO_2-C_{1-4} アルキル、 NH_2 、 $NH-C_{1-4}$ アルキル、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NH-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、および $NH-C(=O)-C_{1-4}$ アルキルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)、

アリール、 $C(=O)-NH$ -アリール、 $NH-C(=O)$ -アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)-NH$ -ヘテロアリール、 $NH-C(=O)$ -ヘテロアリール、

(ここで、それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のアリール、およびヘテロアリールは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-OH、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-OH、 $C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CF_2H 、 CHF_2 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 SO_2-C_{1-4} アルキル、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NH-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、および $NH-C(=O)-C_{1-4}$ アルキルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)。

【0085】

いっそうより好ましくは、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 はそれぞれ互いに独立に、下記からなる群から選択される：

H ; F ; Cl ; Br ; I ; CN ; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; OH ; OCF_3 ; SH ; SCF_3 ; NH_2 ; $C(=O)-NH_2$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-NH_2$;

C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-OH、 C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキレン-OH、 C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-S(=O) $_2$ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-NH-S(=O) $_2$ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-NH-S(=O) $_2$ - NH_2 、 C_{1-4} アルキレン-NH- C_{1-4} アルキレン-OH、 C_{1-4} アルキレン-NH- C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-N(C_{1-4} アルキル)- C_{1-4} アルキレン-OH、 C_{1-4} アルキレン-N(C_{1-4} アルキル)- C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-OH、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 $NH-C_{1-4}$ アルキル、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NH-C_{1-4}$ アルキレン-OH、 $NH-C_{1-4}$ アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 $N(C_{1-4}$ アルキル)-[C_{1-4} アルキレン-OH]、 $N(C_{1-4}$ アルキル)-[C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキル]、 $NH-S(=O)_2-C_{1-4}$ アルキル、

(ここで、 C_{1-4} アルキレンは、それぞれの場合に、非置換か、または OH で一置換されていてよい)、

C_{3-6} 脂環式残基、 $O-C_{3-6}$ 脂環式残基、3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基

(ここで、 C_{3-6} 脂環式残基は好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルからなる群から選択され、

3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基は好ましくは、テトラヒドロピラニル、好ましくはテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、およびピロリジニルからなる群から選択され、

C_{3-6} 脂環式残基および 3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、お

10

20

30

40

50

よび N (C ₁ ~ 4 アルキル) ₂、および C ₁ ~ 4 アルキルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)、

フェニル、C (= O) - NH - フェニル、NH - C (= O) - フェニル、ヘテロアリアル、C (= O) - NH - ヘテロアリアル、NH - C (= O) - ヘテロアリアル、好ましくはフェニル、C (= O) - NH - フェニル、および NH - C (= O) - フェニル

(ここで、ヘテロアリアルは好ましくは、ピルジル (p y r d i y l)、フリル、およびチエニルからなる群から選択され、

それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のフェニルおよびヘテロアリアルは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、OH、O - C ₁ ~ 4 アルキル、C ₁ ~ 4 アルキル、および C F ₃ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)。

10

【 0 0 8 6 】

一般式 (I) の本発明による化合物のまだ他の好ましい実施形態では、

R ⁵、R ⁶、R ⁸、および R ⁹ はそれぞれ互いに独立に、下記からなる群から選択される :

H ; F ; Cl ; Br ; I ; CN ; NO ₂ ; CF ₃ ; CF ₂ H ; CF H ₂ ; CF ₂ Cl ; CF Cl ₂ ; OH ; OCF ₃ ; OCF ₂ H ; OCF H ₂ ; OCF ₂ Cl ; OCF Cl ₂ ; SH ; SCF ₃ ; SCF ₂ H ; SCF H ₂ ; SCF ₂ Cl ; SCF Cl ₂ ; NH ₂ ; C (= O) - NH ₂ ; C (= O) - H ; C (= O) - OH ; S (= O) ₂ - OH ; S (= O) ₂ - NH ₂ ; C ₁ ~ 10 脂肪族残基、NH - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、N (C ₁ ~ 10 脂肪族残基) ₂、および O - C ₁ ~ 10 脂肪族残基 (ここで、C ₁ ~ 10 脂肪族残基はそれぞれの場合に、非置換か、または OH で一置換もしくは二置換されていてよい) ;

20

R ⁷ は、下記からなる群から選択される :

H ; F ; Cl ; Br ; I ; CN ; NO ₂ ; CF ₃ ; CF ₂ H ; CF H ₂ ; CF ₂ Cl ; CF Cl ₂ ; OH ; OCF ₃ ; OCF ₂ H ; OCF H ₂ ; OCF ₂ Cl ; OCF Cl ₂ ; SH ; SCF ₃ ; SCF ₂ H ; SCF H ₂ ; SCF ₂ Cl ; SCF Cl ₂ ; NH ₂ ; C (= O) - NH ₂ ; C (= O) - H ; C (= O) - OH ; S (= O) ₂ - OH ; S (= O) ₂ - NH ₂ ;

C ₁ ~ 10 脂肪族残基、(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - OH、(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - O - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - O - (C ₁ ~ 8 脂肪族基) - OH、(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - O - (C ₁ ~ 8 脂肪族基) - O - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - NH - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - NH - (C ₁ ~ 8 脂肪族残基) - OH、(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - N (C ₁ ~ 10 脂肪族残基) - (C ₁ ~ 8 脂肪族残基) - OH、(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - NH - S (= O) ₂ - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - NH - S (= O) ₂ - NH ₂、(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - S (= O) ₂ - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、C (= O) - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、C (= O) - NH - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、

30

O - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、O - (C ₁ ~ 8 脂肪族基) - O - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、O - (C ₁ ~ 8 脂肪族基) - OH、

NH - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、N (C ₁ ~ 10 脂肪族残基) ₂、NH - [(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - O - C ₁ ~ 10 脂肪族残基]、NH - [(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - OH]、N (C ₁ ~ 10 脂肪族残基) [(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - OH]、N (C ₁ ~ 10 脂肪族残基) [(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - O - C ₁ ~ 10 脂肪族残基]、NH - C (= O) - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、N (C ₁ ~ 10 脂肪族残基) [(C (= O) - C ₁ ~ 10 脂肪族残基)]、N (C ₁ ~ 10 脂肪族残基) [(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - O - C ₁ ~ 10 脂肪族残基]、N (C ₁ ~ 10 脂肪族残基) [(C ₁ ~ 8 脂肪族基) - OH]、NH - S (= O) ₂ - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、N (C ₁ ~ 10 脂肪族残基) [S (= O) ₂ - C ₁ ~ 10 脂肪族残基]、

40

S (= O) ₂ - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、S (= O) ₂ - NH - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、S (= O) ₂ - N (C ₁ ~ 10 脂肪族残基) ₂、S - C ₁ ~ 10 脂肪族残基、

50

(ここで、前述の C_{1-10} 脂肪族残基および C_{1-8} 脂肪族基はそれぞれ、それぞれの場合に、非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 SH 、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 SH 、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、および $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている) からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されてよい)、

10

C_{3-10} 脂環式残基、 $C(=O)-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $C(=O)NH-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $O-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $O-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- C_{3-10} 脂環式残基、 $S-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $S-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- C_{3-10} 脂環式残基、 $NH-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $NH-C(=O)-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $NH-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- C_{3-10} 脂環式残基、 $N(C_{1-10}$ 脂肪族残基)(C_{3-10} 脂環式残基)、 $3-10$ 員のヘテロ脂環式残基、 $C(=O)-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $C(=O)-NH-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $O-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $O-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- $(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $S-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $S-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- $(3-10$ 員のヘテロシクロ-脂肪族残基)、 $NH-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $NH-C(=O)-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $NH-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- $(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $N(C_{1-10}$ 脂肪族残基)($3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、(ここで、前述の残基はそれぞれ、それぞれの場合に場合によって、 C_{1-8} 脂肪族基を介して架橋してよく、

20

それぞれの場合に互いに独立に、 C_{1-10} 脂肪族残基、 C_{1-8} 脂肪族基、 C_{3-10} 脂環式残基、および $3-10$ 員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン- OH 、 C_{1-4} アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 $C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン- OH 、 $O-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキル、 $=O$ 、 OCF_3 、 OH 、 SH 、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 SO_2-C_{1-4} アルキル、 NH_2 、 $=NH$ 、 $=N(OH)$ 、 $NH-C_{1-4}$ アルキル、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NH-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $NH-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、フェニルおよびピリジル(ここで、フェニルおよびピリジルは各々、非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 SH 、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、および $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている) からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されてよい)、

30

40

アリール、 $C(=O)-$ アリール、 $C(=O)-NH-$ アリール、 $O-$ アリール、 $O-(C_{1-8}$ 脂肪族基)-アリール、 $S-$ アリール、 $S-(C_{1-8}$ 脂肪族基)-アリール、 $NH-$ アリール、 $NH-C(=O)-$ アリール、 $NH-S(=O)_2-$ アリール、 $NH-(C_{1-8}$ 脂肪族基)-アリール、 $N(C_{1-10}$ 脂肪族残基)(アリール)、ヘテロアリール、 $C(=O)-$ ヘテロアリール、 $C(=O)-NH-$ ヘテロアリール、 $O-$ ヘテロアリール、 $O-(C_{1-8}$ 脂肪族基)-ヘテロアリール、 $S-($ ヘテロアリール)、 $S-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- $($ ヘテロアリール)、 $NH-($ ヘテロアリール)、 $NH-C(=O)-$ ヘテロアリール、 $NH-S(=O)_2-$ ヘテロアリール、 $NH-(C_{1-8}$ 脂肪族基)- $($ ヘテロアリール)、 $N(C_{1-10}$ 脂肪族残基)- $($ ヘテロアリール)、(ここで、前述の残基はそれぞれ、それぞれの場合に場合によって、 C_{1-8} 脂肪族基を

50

介して架橋してよく、

それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のアリールおよびヘテロアリールは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄アルキル、O-C₁₋₄アルキレン-O-C₁₋₄アルキル、O-C₁₋₄アルキレン-OH、OCF₃、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレン-O-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレン-OH、C(=O)-C₁₋₄アルキル、CF₃、CF₂H、CHF₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、SO₂-C₁₋₄アルキル、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、NH-SO₂-C₁₋₄アルキル、NH-C(=O)-C₁₋₄アルキル、フェニルおよびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄アルキル、O-C₁₋₄アルキレン-O-C₁₋₄アルキルOCF₃、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレン-O-C₁₋₄アルキル、C(=O)-OH、CF₃、CF₂H、CHF₂、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃およびS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよく、

それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のC₁₋₁₀脂肪族残基およびC₁₋₈脂肪族基は各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、CF₃、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、およびS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)。

【0087】

好ましくは、

R⁵、R⁶、R⁸、およびR⁹はそれぞれ互いに独立に、

H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; OH; OCF₃; OCF₂Cl; OCFCl₂; SH; SCF₃; NH₂; C(=O)-NH₂; CH₂OH; メチル; エチル; tert.-ブチル; O-メチル; NH-メチル; N(メチル)₂; 好ましくはF; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; OH; OCF₃; OCF₂Cl; OCFCl₂; SH; SCF₃; NH₂; C(=O)-NH₂; メチル; エチル; tert.-ブチル; O-メチル; NH-メチル; N(メチル)₂

からなる群から選択され、

R⁷は、下記からなる群から選択される：

H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; NH₂; C(=O)-NH₂; C(=O)-H; C(=O)-OH; S(=O)₂-OH; S(=O)₂-NH₂;

C₁₋₁₀脂肪族残基、(C₁₋₈脂肪族基)-OH、(C₁₋₈脂肪族基)-O-C₁₋₁₀脂肪族残基、(C₁₋₈脂肪族基)-O-(C₁₋₈脂肪族基)-OH、(C₁₋₈脂肪族基)-O-(C₁₋₈脂肪族基)-O-C₁₋₁₀脂肪族残基、(C₁₋₈脂肪族基)-NH-C₁₋₁₀脂肪族残基、(C₁₋₈脂肪族基)-NH-(C₁₋₈脂肪族残基)-OH、(C₁₋₈脂肪族基)-N(C₁₋₁₀脂肪族残基)-(C₁₋₈脂肪

10

20

30

40

50

= O) - ヘテロアリール、NH - S (= O)₂ - ヘテロアリール、NH - (C₁ - 8 脂肪族基) (ヘテロアリール)、N (C₁ - 10 脂肪族残基) (ヘテロアリール)
 (ここで、前述の残基はそれぞれ、それぞれの場合に場合によって、C₁ - 8 脂肪族基を介して架橋してよく、

それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のアリールおよびヘテロアリールは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ - 4 アルキル、O - C₁ - 4 アルキレン - O - C₁ - 4 アルキル、O - C₁ - 4 アルキレン - OH、OCF₃、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキレン - O - C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキレン - OH、C (= O) - C₁ - 4 アルキル、CF₃、CF₂H、CHF₂、SH、S - C₁ - 4 アルキル、SCF₃、SO₂ - C₁ - 4 アルキル、NH₂、NH (C₁ - 4 アルキル)、N (C₁ - 4 アルキル)₂、NH - SO₂ - C₁ - 4 アルキル、NH - C (= O) - C₁ - 4 アルキル、フェニルおよびピリジル (ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ - 4 アルキル、O - C₁ - 4 アルキレン - O - C₁ - 4 アルキル、OCF₃、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキレン - O - C₁ - 4 アルキル、C (= O) - OH、CF₃、CF₂H、CHF₂、NH₂、NH (C₁ - 4 アルキル)、N (C₁ - 4 アルキル)₂、SH、S - C₁ - 4 アルキル、SCF₃ および S (= O)₂ OH からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている) からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよく、

それぞれの場合に、前述の残基のC₁ - 10 脂肪族残基およびC₁ - 8 脂肪族基は、非置換か、またはOHで一置換されていてよい)。

【0088】

より好ましくは、

R⁵、R⁶、R⁸、およびR⁹はそれぞれ互いに独立に、

H; F; Cl; Br; I; CF₃; CF₂H; CFH₂; OH; CH₂OH; メチル;
 およびO - メチル; 好ましくはH; F; Cl; Br; I; CF₃; CF₂H; CFH₂;
 OH; メチル; およびO - メチル

からなる群から選択され、

R⁷は、下記からなる群から選択される:

H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl;
 CFC₂Cl; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂;
 SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFC₂Cl; NH₂; C (= O) - NH₂;
 C (= O) - H; C (= O) - OH; S (= O)₂ - OH; S (= O)₂ - NH₂;

C₁ - 10 脂肪族残基、(C₁ - 8 脂肪族基) - OH、(C₁ - 8 脂肪族基) - O - C₁ - 10 脂肪族残基、(C₁ - 8 脂肪族基) - O - (C₁ - 8 脂肪族基) - OH、(C₁ - 8 脂肪族基) - O - (C₁ - 8 脂肪族基) - O - C₁ - 10 脂肪族残基、(C₁ - 8 脂肪族基) - NH - C₁ - 10 脂肪族残基、(C₁ - 8 脂肪族基) - NH - (C₁ - 8 脂肪族残基) - OH、(C₁ - 8 脂肪族基) - N (C₁ - 10 脂肪族残基) - (C₁ - 8 脂肪族残基) - OH、(C₁ - 8 脂肪族基) - NH - S (= O)₂ - C₁ - 10 脂肪族残基、(C₁ - 8 脂肪族基) - NH - S (= O)₂ - NH₂、(C₁ - 8 脂肪族基) - S (= O)₂ - C₁ - 10 脂肪族残基、

O - C₁ - 10 脂肪族残基、O - (C₁ - 8 脂肪族基) - O - C₁ - 10 脂肪族残基、O - (C₁ - 8 脂肪族基) - OH、

NH - C₁ - 10 脂肪族残基、N (C₁ - 10 脂肪族残基)₂、NH - (C₁ - 8 脂肪族基) - O - C₁ - 10 脂肪族残基、NH - (C₁ - 8 脂肪族基) - OH、N (C₁ - 10 脂肪族残基) [(C₁ - 8 脂肪族基) - O - C₁ - 10 脂肪族残基]、N (C₁ - 10 脂肪族残基) [(C₁ - 8 脂肪族基) - OH]、NH - S (= O)₂ - C₁ - 10 脂肪族残基、

10

20

30

40

50

(ここで、前述の C_{1-10} 脂肪族残基および C_{1-8} 脂肪族基はそれぞれ、それぞれの場合に、非置換か、または OH で一置換されていてよい) ;

C_{3-10} 脂環式残基、 $C(=O)-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $C(=O)NH-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $O-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $NH-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $NH-C(=O)-C_{3-10}$ 脂環式残基、3~10員のヘテロ脂環式残基、 $C(=O)-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $C(=O)-NH-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $O-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $NH-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $NH-C(=O)-(3-10$ 員のヘテロ脂環式残基)、

(それぞれの場合に互いに独立に、 C_{3-10} 脂環式残基および 3~10員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-OH、 C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 $C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-OH、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 OCF_3 、OH、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 SO_2-C_{1-4} アルキル、 NH_2 、 $NH-C_{1-4}$ アルキル、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NH-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $NH-C(=O)-C_{1-4}$ アルキルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい) ;

アリール、 $C(=O)-$ アリール、 $C(=O)-NH-$ アリール、 $NH-C(=O)-$ アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)-$ ヘテロアリール、 $C(=O)-NH-$ ヘテロアリール、 $NH-C(=O)-$ ヘテロアリール、

(ここで、それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のアリールおよびヘテロアリールは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-OH、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-OH、 $C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CF_2H 、 CHF_2 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 SO_2-C_{1-4} アルキル、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NH-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $NH-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、フェニルおよびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 CF_2H 、 CHF_2 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 および $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている) からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい。

【0089】

なおより好ましくは、

R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 はそれぞれ互いに独立に、

H ; F ; Cl ; Br ; I ; CF_3 ; OH ; CH_2OH ; メチル ; および O-メチル ; 好ましくは H ; F ; Cl ; Br ; I ; CF_3 ; OH ; メチル ; および O-メチル からなる群から選択され、

R^7 は、下記からなる群から選択される :

H ; F ; Cl ; Br ; I ; CN ; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; OH ; OCF_3 ; SH ; SCF_3 ; NH_2 ; $C(=O)-NH_2$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-NH_2$;

C_{1-4} 脂肪族残基、(C_{1-4} 脂肪族基)-OH、(C_{1-4} 脂肪族基)-O- C_{1-4} 脂肪族残基、(C_{1-4} 脂肪族基)-O-(C_{1-4} 脂肪族基)-OH、(C_{1-4} 脂肪族基)-O-(C_{1-4} 脂肪族基)-O- C_{1-4} 脂肪族残基、(C_{1-4} 脂肪族基)-NH- C_{1-4} 脂肪族残基、(C_{1-4} 脂肪族基)-NH-(C_{1-4} 脂肪族残基)

- OH、(C₁ ~ 4 脂肪族基) - N (C₁ ~ 4 脂肪族残基) - (C₁ ~ 4 脂肪族残基) - OH、(C₁ ~ 4 脂肪族基) - NH - S (= O)₂ - C₁ ~ 4 脂肪族残基、(C₁ ~ 4 脂肪族基) - NH - S (= O)₂ - NH₂、(C₁ ~ 4 脂肪族基) - S (= O)₂ - C₁ ~ 4 脂肪族残基、

O - C₁ ~ 4 脂肪族残基、O - (C₁ ~ 4 脂肪族基) - O - C₁ ~ 4 脂肪族残基、O - (C₁ ~ 4 脂肪族基) - OH、

NH - C₁ ~ 4 脂肪族残基、N (C₁ ~ 4 脂肪族残基)₂、NH - (C₁ ~ 4 脂肪族基) - O - C₁ ~ 4 脂肪族残基、NH - (C₁ ~ 4 脂肪族基) - OH、N (C₁ ~ 4 脂肪族残基) [(C₁ ~ 4 脂肪族基) - O - C₁ ~ 4 脂肪族残基]、N (C₁ ~ 4 脂肪族残基) [(C₁ ~ 4 脂肪族基) - OH]、NH - S (= O)₂ - C₁ ~ 4 脂肪族残基

(ここで、前述のC₁ ~ 4 脂肪族残基およびC₁ ~ 4 脂肪族基はそれぞれ、それぞれの場合に、非置換か、またはOHで一置換されていてよい)；

C₃ ~ 6 脂環式残基、O - C₃ ~ 6 脂環式残基、3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基、O - (3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基)

(ここで、それぞれの場合に互いに独立に、C₃ ~ 6 脂環式残基および3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - OH、C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、C (= O) - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキレン - OH、O - C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、OH、SH、S - C₁ ~ 4 アルキル、SO₂ - C₁ ~ 4 アルキル、NH₂、NH - C₁ ~ 4 アルキル、N (C₁ ~ 4 アルキル)₂、NH - SO₂ - C₁ ~ 4 アルキル、およびNH - C (= O) - C₁ ~ 4 アルキルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)

アリール、C (= O) - NH - アリール、NH - C (= O) - アリール、ヘテロアリール、C (= O) - NH - ヘテロアリール、NH - C (= O) - ヘテロアリール、

(ここで、それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のアリールおよびヘテロアリールは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキレン - OH、OCF₃、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - OH、C (= O) - C₁ ~ 4 アルキル、CF₃、CF₂H、CHF₂、SH、S - C₁ ~ 4 アルキル、SCF₃、SO₂ - C₁ ~ 4 アルキル、NH₂、NH (C₁ ~ 4 アルキル)、N (C₁ ~ 4 アルキル)₂、NH - SO₂ - C₁ ~ 4 アルキル、およびNH - C (= O) - C₁ ~ 4 アルキルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)。

【0090】

いっそうより好ましくは、

R⁵、R⁶、R⁸、およびR⁹はそれぞれ互いに独立に、

H；F；Cl；Br；I；CF₃；OH；CH₂OH；メチル；O - メチル；好ましくはH；F；Cl；Br；I；CF₃；OH；メチル；O - メチル

からなる群から選択され、

R⁷は、下記からなる群から選択される：

H；F；Cl；Br；I；CN；CF₃；CF₂H；CFH₂；OH；OCF₃；SH；SCF₃；NH₂；C (= O) - NH₂；S (= O)₂ - OH；S (= O)₂ - NH₂；

C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - OH、C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキレン - OH、C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - S (= O)₂ - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - NH - S (= O)₂ - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキレン - NH - S (= O)₂ - NH₂、C₁ ~ 4 アルキレン - NH - C₁ ~ 4 アルキレン - OH、C₁ ~ 4 アルキレン - NH - C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル

、 C_{1-4} アルキレン - N (C_{1-4} アルキル) - C_{1-4} アルキレン - OH、 C_{1-4} アルキレン - N (C_{1-4} アルキル) - C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} アルキル、O - C_{1-4} アルキル、O - C_{1-4} アルキレン - OH、O - C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} アルキル、NH - C_{1-4} アルキル、N (C_{1-4} アルキル)₂、NH - C_{1-4} アルキレン - OH、NH - C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} アルキル、N (C_{1-4} アルキル) - [C_{1-4} アルキレン - OH]、N (C_{1-4} アルキル) - [C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} アルキル]、NH - S (=O)₂ - C_{1-4} アルキル、
(ここで、 C_{1-4} アルキレンは、それぞれの場合に、非置換か、またはOHで一置換されてよい)、

C_{3-6} 脂環式残基、O - C_{3-6} 脂環式残基、3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基
(ここで、 C_{3-6} 脂環式残基は好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルからなる群から選択され、

3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基は好ましくは、テトラヒドロピラニル、好ましくはテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、およびピロリジニルからなる群から選択され、

C_{3-6} 脂環式残基および3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、O - C_{1-4} アルキル、NH₂、NH (C_{1-4} アルキル)、およびN (C_{1-4} アルキル)₂、および C_{1-4} アルキルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)

フェニル、C (=O) - NH - フェニル、NH - C (=O) - フェニル、ヘテロアリアル、C (=O) - NH - ヘテロアリアル、NH - C (=O) - ヘテロアリアル、好ましくはフェニル、C (=O) - NH - フェニルおよびNH - C (=O) - フェニル、
(ここで、ヘテロアリアルは好ましくは、ピルジイル、フリル、およびチエニルからなる群から選択され、

それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のフェニルおよびヘテロアリアルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、O - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、およびCF₃ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)。

【0091】

一般式 (I) の本発明による化合物の特に好ましい実施形態では、

R⁵ および R⁹ はそれぞれ互いに独立に、

H ; F ; Cl ; Br ; I ; CF₃ ; OH ; CH₂OH ; メチル ; O - メチル ; 好ましくは H ; F ; Cl ; Br ; I ; CF₃ ; OH ; メチル ; O - メチル
からなる群から選択され、より好ましくは両方ともHを示し、

R⁶ および R⁸ はそれぞれ互いに独立に、

H ; F ; Cl ; Br ; I ; CF₃ ; OH ; CH₂OH ; メチル ; O - メチル ; 好ましくは H ; F ; Cl ; Br ; I ; CF₃ ; OH ; メチル ; O - メチル
からなる群から選択され、

R⁷ は、下記からなる群から選択される :

H ; F ; Cl ; Br ; I ; CN ; CF₃ ; CF₂H ; CFH₂ ; OH ; OCF₃ ; SH ; SCF₃ ; NH₂ ; C (=O) - NH₂ ; S (=O)₂ - OH ; S (=O)₂ - NH₂ ;

C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン - OH、 C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} アルキレン - OH、 C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン - S (=O)₂ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン - NH - S (=O)₂ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン - NH - S (=O)₂ - NH₂、 C_{1-4} アルキレン - NH - C_{1-4} アルキレン - OH、 C_{1-4} アルキレン - NH - C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン - N (C_{1-4} アルキル) - C_{1-4} アルキレン - OH、 C_{1-4} アルキレン - N (C_{1-4} アルキル) - C_{1-4} アルキレン - O - C_{1-4} アルキル、O

10

20

30

40

50

- C₁ ~ 4 アルキル、O - C₁ ~ 4 アルキレン - OH、O - C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、NH - C₁ ~ 4 アルキル、N (C₁ ~ 4 アルキル)₂、NH - C₁ ~ 4 アルキレン - OH、NH - C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル、N (C₁ ~ 4 アルキル) - [C₁ ~ 4 アルキレン - OH]、N (C₁ ~ 4 アルキル) - [C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキル]、NH - S (= O)₂ - C₁ ~ 4 アルキル、
(ここで、C₁ ~ 4 アルキレンは、それぞれの場合に、非置換か、またはOHで一置換されている)

C₃ ~ 6 脂環式残基、O - C₃ ~ 6 脂環式残基、3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基
(ここで、C₃ ~ 6 脂環式残基は好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルからなる群から選択され、

3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基は好ましくは、テトラヒドロピラニル、好ましくはテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、およびピロリジニルからなる群から選択され、

C₃ ~ 6 脂環式残基および3 ~ 6 員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、O - C₁ ~ 4 アルキル、NH₂、NH (C₁ ~ 4 アルキル)、およびN (C₁ ~ 4 アルキル)₂、およびC₁ ~ 4 アルキルからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)、

フェニル、C (= O) - NH - フェニル、NH - C (= O) - フェニル、ヘテロアリアル、C (= O) - NH - ヘテロアリアル、NH - C (= O) - ヘテロアリアル、好ましくはフェニル、C (= O) - NH - フェニル、およびNH - C (= O) - フェニル

(ここで、ヘテロアリアルは好ましくは、ピルジイル、フリル、およびチエニルからなる群から選択され、

それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のフェニルおよびヘテロアリアルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、O - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル、およびCF₃からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)。

【0092】

一般式(I)の本発明による化合物の他の好ましい実施形態では、

R⁵ および R⁹ のうちの少なくとも1個は、好ましくは R⁵ および R⁹ は両方とも、Hを示す。

【0093】

一般式(I)の本発明による化合物のさらに好ましい実施形態では、

R⁶ および R⁸ のうちの少なくとも1個、好ましくは1個はHを示す。

【0094】

一般式(I)の本発明による化合物の他の好ましい実施形態では、

R⁶ および R⁸ は両方とも、Hを示す。

【0095】

一般式(I)の本発明による化合物のまだ他の好ましい実施形態では、

R⁵ および R⁹ のうちの少なくとも1個、好ましくは R⁵ および R⁹ は両方とも、Hを示し、

R⁶ および R⁸ のうちの少なくとも1個、好ましくは1個は、Hを示すか、または

R⁶ および R⁸ は両方とも、Hを示す。

【0096】

一般式(I)の本発明による化合物の他の特に好ましい実施形態では、

R⁵ および R⁹ は両方とも、Hを示すか、または

R⁵ および R⁹ のうちの1個は、Hを示し、R⁵ および R⁹ の残りの残基はCH₂OHを示し、

より好ましくは、R⁵ および R⁹ は両方とも、Hを示し、

R⁶ および R⁸ はそれぞれ互いに独立に、

H; F; Cl; Br; I; CF₃; OH; CH₂OH; メチル; O - メチル; 好ましく

10

20

30

40

50

は H ; F ; Cl ; Br ; I ; CF₃ ; OH ; メチル ; O - メチル
 からなる群から選択され、

R⁷ は、下記からなる群から選択される :

H、F、Cl、Br、I、CN、CF₃、CF₂H、CFH₂、OH、OCF₃、SH
 、SCF₃、NH₂、C(=O)-NH₂、S(=O)₂-OH、S(=O)₂-NH₂
 、CH₃、C₂H₅、CH₂-OH、C₂H₄-OH、CH(OH)-CH₂OH、CH
₂-CH(OH)-CH₂-OH、CH₂-O-CH₃、C₂H₄-O-CH₃、CH₂
 -O-CH₂-OH、CH₂-O-C₂H₄-OH、CH₂-O-CH₂-O-CH₃、
 CH₂-O-C₂H₄-O-CH₃、CH₂-S(=O)₂-CH₃、C₂H₄-S(=
 O)₂-CH₃、CH₂-NH-S(=O)₂-CH₃、CH₂-NH-S(=O)₂-
 NH₂、CH₂-NH-CH₂-OH、CH₂-NH-C₂H₄-OH、CH₂-NH-
 C₂H₄-O-CH₃、CH₂-N(CH₃)-C₂H₄-OH、CH₂-N(CH₃)
 -C₂H₄-O-CH₃、O-CH₃、O-C₂H₄-OH、O-C₂H₄-O-CH₃
 、NH-CH₃、N(CH₃)₂、NH-C₂H₄-OH、NH-C₂H₄-O-CH₃
 、N(CH₃)-[C₂H₄-OH]、N(CH₃)-[C₂H₄-O-CH₃]、NH
 -S(=O)₂-CH₃、

それぞれの場合に互いに独立に、非置換か、または F、Cl、Br、I、OH、O-C
 H₃、NH₂、N(CH₃)₂、CH₃、C₂H₅、および tert. - ブチルからなる
 群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置
 換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、O - シ
 クロプロピル、テトラヒドロピラニル、好ましくはテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イ
 ル、アゼチジニル、ペペリジニル、モルホリニル、またはピロリジニル、

フェニル、C(=O)-NH-フェニル、または NH-C(=O)-フェニル(ここで
 、それぞれの場合に互いに独立に、フェニルは、非置換か、または F、Cl、Br、I、
 OH、O-CH₃、CH₃、C₂H₅、および CF₃ からなる群からそれぞれ互いに独立
 に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)。

【0097】

R⁷ のための特に好ましい残基は、下記からなる群から選択される :

H、F、Cl、Br、I、CN、CF₃、CF₂H、CFH₂、OH、OCF₃、SH
 、SCF₃、NH₂、C(=O)-NH₂、S(=O)₂-OH、S(=O)₂-NH₂
 、CH₃、C₂H₅、CH₂-OH、C₂H₄-OH、CH(OH)-CH₂OH、CH
₂-CH(OH)-CH₂-OH、CH₂-O-CH₃、C₂H₄-O-CH₃、CH₂
 -O-CH₂-OH、CH₂-O-C₂H₄-OH、CH₂-O-CH₂-O-CH₃、
 CH₂-O-C₂H₄-O-CH₃、CH₂-S(=O)₂-CH₃、C₂H₄-S(=
 O)₂-CH₃、CH₂-NH-S(=O)₂-CH₃、CH₂-NH-S(=O)₂-
 NH₂、CH₂-NH-CH₂-OH、CH₂-NH-C₂H₄-OH、CH₂-NH-
 C₂H₄-O-CH₃、CH₂-N(CH₃)-C₂H₄-OH、CH₂-N(CH₃)
 -C₂H₄-O-CH₃、O-CH₃、O-C₂H₄-OH、O-C₂H₄-O-CH₃
 、NH-CH₃、N(CH₃)₂、NH-C₂H₄-OH、NH-C₂H₄-O-CH₃
 、N(CH₃)-[C₂H₄-OH]、N(CH₃)-[C₂H₄-O-CH₃]、NH
 -S(=O)₂-CH₃、

それぞれの場合に互いに独立に、非置換か、または F、Cl、Br、I、OH、O-C
 H₃、NH₂、N(CH₃)₂、CH₃、C₂H₅、および tert. - ブチルからなる
 群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置
 換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、O - シ
 クロプロピル、テトラヒドロピラニル、好ましくはテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イ
 ル、アゼチジニル、ペペリジニル、モルホリニル、またはピロリジニル、

フェニル、C(=O)-NH-フェニル、または NH-C(=O)-フェニル(ここで
 、それぞれの場合に互いに独立に、フェニルは、非置換か、または F、Cl、Br、I、
 OH、O-CH₃、CH₃、C₂H₅、および CF₃ からなる群からそれぞれ互いに独立

10

20

30

40

50

に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)。

【0098】

n が 1 を表し、

X が、N または CH を表し、

Y が O を表し、

Z が、N または C - R^{4b} を表し、

A¹ が、N または CR⁵ を表し、

A² が、N または CR⁶ を表し、

A³ が、N または CR⁷ を表し、

A⁴ が、N または CR⁸ を表し、

A⁵ が、N または CR⁹ を表すが、

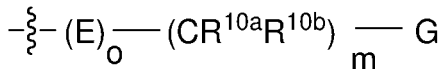
ただし、変数記号 A¹、A²、A³、A⁴、および A⁵ のうちの 1、2、または 3 個が、窒素原子を表し、

R¹ が、tert-ブチル、CF₃、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルからなる群から選択され、

R² が、サブ構造 (T1) を表し

【0099】

【化9】



(T1)

[式中、

E は、O、S、または NR¹¹ を表し

ここで、R¹¹ は、H、あるいは非置換か、または F、Cl、Br、I、OH、O - C₁₋₄ アルキル、OCF₃、NH₂、NH - C₁₋₄ アルキル、および N (C₁₋₄ アルキル)₂ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C₁₋₄ 脂肪族残基を表し、

o は、0 または 1 を表し、好ましくは 0 を示し、

R^{10a} および R^{10b} はそれぞれ互いに独立に、H ; F ; Cl ; Br ; I ; あるいは非置換か、または F、Cl、Br、I、OH、O - C₁₋₄ アルキル、OCF₃、NH₂、NH - C₁₋₄ アルキル、および N (C₁₋₄ アルキル)₂ からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C₁₋₄ 脂肪族残基を表し、

m は、0、1、2、3、または 4 を、好ましくは 0、1、または 2 を、より好ましくは 0 または 1 を表し、

G は、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O - C₁₋₄ アルキル、O - C₁₋₄ アルキレン - O - C₁₋₄ アルキル、OCF₃、CF₃、NH₂、NH (C₁₋₄ アルキル)、N (C₁₋₄ アルキル)₂、SH、S - C₁₋₄ アルキル、SCF₃、フェニル、およびピリジル (ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁₋₄ アルキル、OCF₃、C₁₋₄ アルキル、C (=O) - OH、CF₃、NH₂、NH (C₁₋₄ アルキル)、N (C₁₋₄ アルキル)₂、SH、S - C₁₋₄ アルキル、SCF₃、および S (=O)₂ OH からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている) からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている C₁₋₄ 脂肪族残基を表すが、

あるいはそれぞれの場合に、非置換か、または F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O - C₁₋₄ アルキル、OCF₃、C₁₋₄ アルキル、CF₃、SH、S - C₁₋₄ アルキル、SCF₃、NH₂、NH (C₁₋₄ アルキル)、N (C₁₋₄ アルキル)

)₂、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、およびS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているC₃₋₁₀脂環式残基または3~10員のヘテロシクロ-脂肪族残基を表すか、

あるいは非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、CF₃、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、フェニル、およびピリジル(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄アルキル、OCF₃、C₁₋₄アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SH、S-C₁₋₄アルキル、SCF₃、およびS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている)からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているアリールまたはヘテロアリールを表す];

R³が、H、メチル、およびエチルからなる群から選択され、

R^{4a}が、H;メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルを表し、ここで、フェニルは、非置換か、またはF;Cl;Br;I;NO₂;CN;CF₃;CF₂H;CFH₂;CF₂Cl;CFC₂Cl₂;OH、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)およびN(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)、C₁₋₄アルキル、ならびにO-C₁₋₄-アルキルからなる群から独立に選択される1、2、3、4、もしくは5個の置換基で置換されており、

R^{4b}が、H;メチル、またはエチルを表すか、

あるいはR^{4a}およびR^{4b}が、それらが接続している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル環を形成しており、

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、およびR⁹がそれぞれ互いに独立に

H;F;Cl;Br;I;CN;NO₂;CF₃;CF₂H;CFH₂;CF₂Cl;CFC₂Cl₂;OH;OCF₃;OCF₂H;OCFH₂;OCF₂Cl;OCFC₂Cl₂;SH;SCF₃;SCF₂H;SCFH₂;SCF₂Cl;SCFC₂Cl₂;NH₂;C(=O)-NH₂;C(=O)-H;C(=O)-OH;S(=O)₂-OH;S(=O)₂-NH₂;

C₁₋₁₀脂肪族残基、(C₁₋₈脂肪族基)-OH、(C₁₋₈脂肪族基)-O-C₁₋₁₀脂肪族残基、(C₁₋₈脂肪族基)-O-(C₁₋₈脂肪族基)-OH、(C₁₋₈脂肪族基)-O-(C₁₋₈脂肪族基)-O-C₁₋₁₀脂肪族残基、(C₁₋₈脂肪族基)-NH-C₁₋₁₀脂肪族残基、(C₁₋₈脂肪族基)-NH-(C₁₋₈脂肪族残基)-OH、(C₁₋₈脂肪族基)-N(C₁₋₁₀脂肪族残基)-(C₁₋₈脂肪族残基)-OH、(C₁₋₈脂肪族基)-NH-S(=O)₂-C₁₋₁₀脂肪族残基、(C₁₋₈脂肪族基)-NH-S(=O)₂-NH₂、(C₁₋₈脂肪族基)-S(=O)₂-C₁₋₁₀脂肪族残基、

O-C₁₋₁₀脂肪族残基、O-(C₁₋₈脂肪族基)-O-C₁₋₁₀脂肪族残基、O-(C₁₋₈脂肪族基)-OH、

NH-C₁₋₁₀脂肪族残基、N(C₁₋₁₀脂肪族残基)₂、NH-(C₁₋₈脂肪族基)-O-C₁₋₁₀脂肪族残基、NH-(C₁₋₈脂肪族基)-OH、N(C₁₋₁₀脂肪族残基)[(C₁₋₈脂肪族基)-O-C₁₋₁₀脂肪族残基]、N(C₁₋₁₀脂肪族残基)[(C₁₋₈脂肪族基)-OH]、NH-S(=O)₂-C₁₋₁₀脂肪族残基、

(ここで、前述のC₁₋₁₀脂肪族残基およびC₁₋₈脂肪族基はそれぞれ、それぞれの

10

20

30

40

50

場合に、非置換か、またはOHで一置換されていてよい) ;

C_{3-10} 脂環式残基、 $C(=O)-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $C(=O)NH-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $O-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $NH-C_{3-10}$ 脂環式残基、 $NH-C(=O)-C_{3-10}$ 脂環式残基、3~10員のヘテロ脂環式残基、 $C(=O)-(3-10)$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $C(=O)-NH-(3-10)$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $O-(3-10)$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $NH-(3-10)$ 員のヘテロ脂環式残基)、 $NH-C(=O)-(3-10)$ 員のヘテロ脂環式残基)、

(ここで、それぞれの場合に互いに独立に、 C_{3-10} 脂環式残基および3~10員のヘテロ脂環式残基は各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-OH、 C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 $C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-OH、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 OCF_3 、OH、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 SO_2-C_{1-4} アルキル、 NH_2 、 $NH-C_{1-4}$ アルキル、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NH-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $NH-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル; かなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい);

アリール、 $C(=O)-$ アリール、 $C(=O)-NH-$ アリール、 $NH-C(=O)-$ アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)-$ ヘテロアリール、 $C(=O)-NH-$ ヘテロアリール、 $NH-C(=O)-$ ヘテロアリール、

(ここで、それぞれの場合に互いに独立に、前述の残基のアリールおよびヘテロアリールは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-OH、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-OH、 $C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、 CF_2H 、 CHF_2 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 、 SO_2-C_{1-4} アルキル、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NH-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $NH-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、フェニルおよびピリジル、(ここで、フェニルまたはピリジルは各々、非置換か、またはF、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン-O- C_{1-4} アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 CF_2H 、 CHF_2 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ アルキル、 SCF_3 および $S(=O)_2OH$ 。かなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されている) かなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)

かなる群から選択される、本発明による式(I)の化合物も好ましい。

【0100】

本発明の他の好ましい実施形態は、

R^1 が、 CF_3 、tert.-ブチル、およびシクロプロピルからなる群から選択され

R^2 が、非置換か、またはF、Cl、Br、I、OH、 $O-CH_3$ 、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)_2$ 、tert.-ブチル、および CF_3 からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されているフェニル、好ましくはF、Cl、Br、I、 $O-CH_3$ 、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)_2$ 、tert.-ブチル、および CF_3 からなる群からそれぞれ互いに独立に選択される1個または2個の置換基で一置換または二置換されているフェニル、より好ましくはF、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、および $N(CH_3)_2$ からなる群から選択される1個の置換基でメタ位で一置換されているフェニルを表すか、

あるいは4-メチルピペリジニルを表し、

R^3 がHを表し、

10

20

30

40

50

n が 1 を表し、
 X が CH または N 、好ましくは N を表し、
 R^{4a} が、 H またはメチルを表し、
 Y が O を示し、
 Z が、 N または CR^{4b} を表し、
 好ましくは、 R^{4a} が H を示す場合、 N を表すか、または
 好ましくは、 R^{4a} および R^{4b} がそれぞれ H を表す場合、 CR^{4b} を表すか、または
 好ましくは、 R^{4a} がメチルを表し、 R^{4b} が H を表す場合、 CR^{4b} を表し、
 R^{4b} が、 H またはメチルを表し、
 A^1 が $C - R^5$ を表し、
 A^2 が N を表し、
 A^3 が $C - R^7$ を表し、
 A^4 が、 N または $C - R^8$ 、好ましくは CR^8 を表し、
 A^5 が $C - R^9$ を表し、
 R^5 および R^9 の両方が H を示し、
 または、 R^5 および R^9 のうちの 1 個が H を示し、 R^5 および R^9 のうちの残りの残基
 が CH_2OH を示し、
 より好ましくは R^5 および R^9 が両方とも H を示し、
 R^6 および R^8 はそれぞれ互いに独立に、
 H ; F ; Cl ; Br ; I ; CF_3 ; OH ; CH_2OH ; メチル; O -メチル; 好ましく
 は H ; F ; Cl ; Br ; I ; CF_3 ; OH ; メチル; O -メチル
 からなる群から選択され、
 R^7 が、下記からなる群から選択される：
 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 OH 、 OCF_3 、 SH
 、 SCF_3 、 NH_2 、 $C(=O) - NH_2$ 、 $S(=O)_2 - OH$ 、 $S(=O)_2 - NH_2$
 、 CH_3 、 C_2H_5 、 $CH_2 - OH$ 、 $C_2H_4 - OH$ 、 $CH(OH) - CH_2OH$ 、 CH
 $_2 - O - CH_3$ 、 $C_2H_4 - O - CH_3$ 、 $CH_2 - O - CH_2 - OH$ 、 $CH_2 - O - C_2$
 $H_4 - OH$ 、 $CH_2 - O - CH_2 - O - CH_3$ 、 $CH_2 - O - C_2H_4 - O - CH_3$ 、 C
 $H_2 - S(=O)_2 - CH_3$ 、 $C_2H_4 - S(=O)_2 - CH_3$ 、 $CH_2 - NH - S(=$
 $O)_2 - CH_3$ 、 $CH_2 - NH - S(=O)_2 - NH_2$ 、 $CH_2 - NH - CH_2 - OH$ 、
 $CH_2 - NH - C_2H_4 - OH$ 、 $CH_2 - NH - C_2H_4 - O - CH_3$ 、 $CH_2 - N(C$
 $H_3) - C_2H_4 - OH$ 、 $CH_2 - N(CH_3) - C_2H_4 - O - CH_3$ 、 $O - CH_3$ 、
 $O - C_2H_4 - OH$ 、 $O - C_2H_4 - O - CH_3$ 、 $NH - CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 NH
 $- C_2H_4 - OH$ 、 $NH - C_2H_4 - O - CH_3$ 、 $N(CH_3) - [C_2H_4 - OH]$ 、
 $N(CH_3) - [C_2H_4 - O - CH_3]$ 、 $NH - S(=O)_2 - CH_3$ 、
 それぞれの場合に互いに独立に、非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $O - C$
 H_3 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 CH_3 、 C_2H_5 、および $tert$ -ブチルからなる
 群からそれぞれ互いに独立に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置
 換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 O -シ
 クロプロピル、テトラヒドロピラニル、好ましくはテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イ
 ル、アゼチジニル、ペリリジニル、モルホリニル、またはピロリジニル、
 フェニル、 $C(=O) - NH$ -フェニル、または $NH - C(=O) -$ フェニル(ここで
 、それぞれの場合に互いに独立に、フェニルは、非置換か、または F 、 Cl 、 Br 、 I 、
 OH 、 $O - CH_3$ 、 CH_3 、 C_2H_5 、および CF_3 からなる群からそれぞれ互いに独立
 に選択される 1 個もしくは複数の置換基で一置換もしくは多置換されていてよい)、
 好ましくは R^7 が、 $C_2H_4 - S(=O)_2 - CH_3$ 、 $CH_2 - O - C_2H_4 - OH$ 、
 $CH_2 - OH$ 、 $CH_2 - NH - S(=O)_2 - CH_3$ 、 $CH(OH) - CH_2OH$ 、およ
 び $C_2H_4 - OH$ からなる群から選択され、より好ましくは $C_2H_4 - S(=O)_2 - C$
 H_3 、 $CH_2 - O - C_2H_4 - OH$ 、 $CH_2 - OH$ 、 $CH_2 - NH - S(=O)_2 - CH$
 $_3$ 、および $C_2H_4 - OH$ からなる群から選択される、一般式(I)による化合物である

10

20

30

40

50

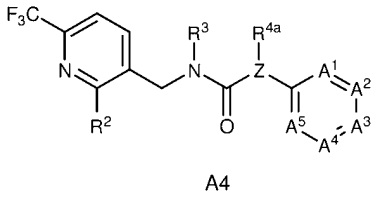
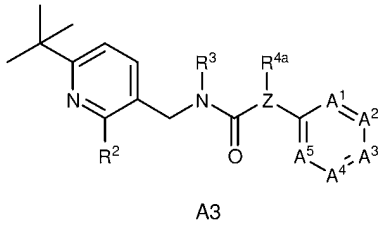
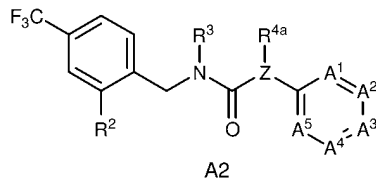
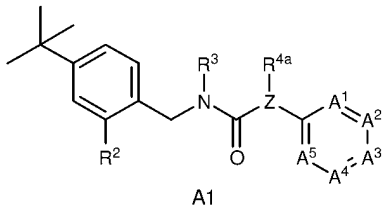
°

【 0 1 0 1 】

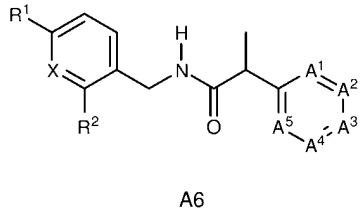
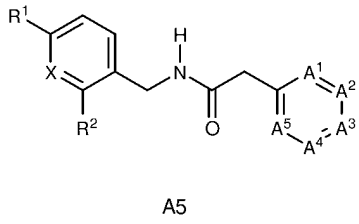
本発明による化合物のさらなる実施形態は、下式で示される一般式 A 1 ~ A 1 4 によって表されるものである：

【 0 1 0 2 】

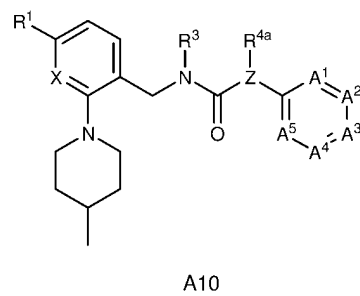
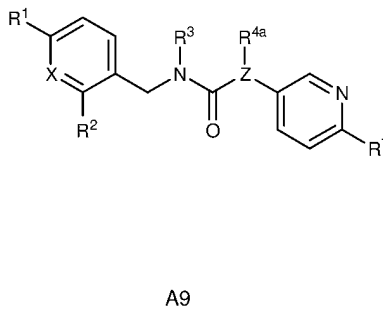
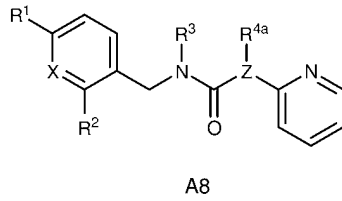
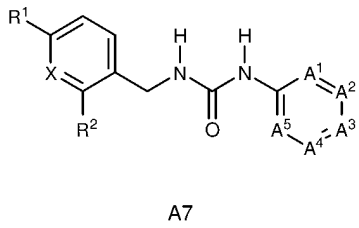
【化 10】



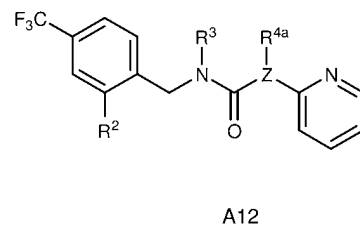
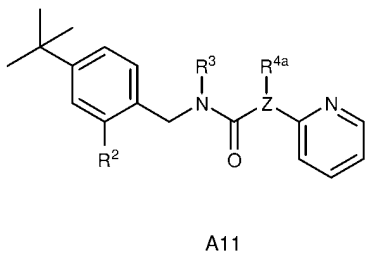
10



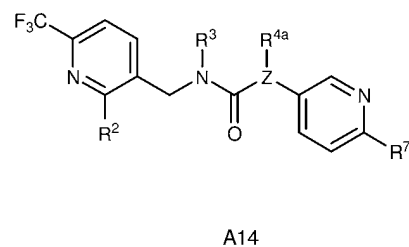
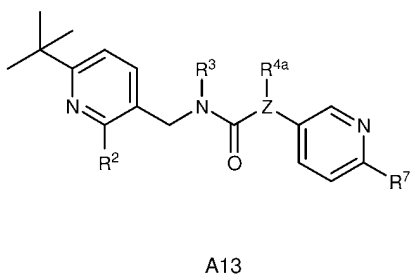
20



30



40



50

その実施形態に係りして本明細書に記載している意味を有する]。

【 0 1 0 3 】

特に好ましいのは、場合によって、単一の立体異性体もしくは立体異性体の混合物の形態、遊離化合物および/または生理学的に許容可能なその塩の形態である下記の群からの本発明による化合物である：

- 1 . N - ((2 - ペンチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド
- 2 . N - ((2 - シクロペンチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド
- 3 . 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素 10
- 4 . N - ((2 - (シクロヘキシルメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド
- 5 . N - ((2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド
- 6 . N - ((2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド
- 7 . 2 - (ピリジン - 2 - イル) - N - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド
- 8 . N - ((2 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド 20
- 9 . N - ((2 - (ブチルアミノ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド
- 10 . 2 - (ピリジン - 2 - イル) - N - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド
- 11 . N - (2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド
- 12 . N - ((6 - tert - ブチル - 2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド
- 13 . N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド 30
- 14 . N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド
- 15 . 2 - メチル - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド
- 16 . N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド
- 17 . 2 - シクロヘキシル - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド 40
- 18 . N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - m - トリルアセトアミド
- 19 . 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) 尿素
- 20 . 1 - メチル - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) 尿素
- 21 . 1 - メチル - 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフ 50

- ルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)尿素
 22. N - ((2 - モルホリノ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
 23. 1 - ((2 - (4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル)尿素
 24. N - ((2 - ((2 - メトキシエトキシ)メチル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
 25. N - ((2 - ブトキシ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
 26. N - ((2 - (シクロブチルメトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド 10
 27. N - ((2 - (シクロヘキシルオキシ) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
 28. N - (4 - tert - ブチル - 2 - (シクロヘキシルチオ)ベンジル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
 29. N - (2 - (シクロヘキシルチオ) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
 30. N - ((6 - シクロプロピル - 2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル)アセトアミド
 31. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル)アセトアミド 20
 32. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル)プロパンアミド
 33. N - (4 - tert - ブチル - 2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル)ベンジル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル)アセトアミド
 34. N - ((2 - (シクロヘキシルチオ) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル)アセトアミド
 35. 1 - ((2 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル)尿素
 36. 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素 30
 37. 1 - ((2 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル)尿素
 38. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル)アセトアミド
 39. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリミジン - 4 - イル)アセトアミド
 40. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピラジン - 2 - イル)アセトアミド
 41. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)アセトアミド 40
 42. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル)尿素
 43. 1 - (2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル)尿素
 44. 1 - (4 - tert - ブチル - 2 - (シクロヘキシルチオ)ベンジル) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル)尿素
 45. 1 - ((2 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル)尿素
 46. 1 - ((2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル)尿素 50

- ル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (ピリダジン - 4 - イル)尿素
47. N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル)アセトアミド
48. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル)尿素
49. 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド
50. 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)アセトアミド 10
51. 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
52. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)尿素
53. 2 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド
54. N - ((2 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル)プロパンアミド 20
55. 1 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
56. 1 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - ペンチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
57. 1 - ((2 - (3 - フルオルフェニル) - 6 - (トリフルオルメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル)尿素
58. 1 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素 30
59. 1 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (3 - イソプロピルフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
60. 1 - ((2 - (3 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル)尿素
61. 1 - (5 - フルオロ - 6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
62. 2 - (6 - (2 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド 40
63. 1 - (6 - (2 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
64. 2 - (6 - ((2 - ヒドロキシエトキシ)メチル)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド
65. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (メチルスルホニルメチル)ピリジン - 3 - イル)尿素 50

66. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (6 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) 尿素
67. 1 - (5 - フルオロ - 6 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素
68. 1 - ((6 - シクロプロピル - 2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (5 - フルオロ - 6 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) 尿素
69. 1 - (5 - フルオロ - 6 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素 10
70. N - ((5 - (3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) ウレイド) ピリジン - 2 - イル) メチル) メタンスルホンアミド
71. N - ((5 - (3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) ウレイド) ピリジン - 2 - イル) メチル) 硫酸ジアミド
72. N - ((5 - (3 - (2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ウレイド) ピリジン - 2 - イル) メチル) 硫酸ジアミド 20
73. N - ((5 - (3 - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) ウレイド) ピリジン - 2 - イル) メチル) 硫酸ジアミド
74. 5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピコリンアミド
75. 5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - フェニルピコリンアミド
76. 5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - フェニルピリミジン - 2 - カルボキサミド 30
77. 5 - (1 - ((2 - (エチルアミノ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - カルボキサミド
78. N - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - オキソ - 1 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) プロパン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - カルボキサミド
79. N - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - オキソ - 1 - ((2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) プロパン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - カルボキサミド 40
80. N - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - ((2 - モルホリノ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - カルボキサミド
81. N - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - オキソ - 1 - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) プロパン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - カルボキサミド
82. 5 - (1 - オキソ - 1 - ((2 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) プロパン - 2 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 2 - カルボキサミド
83. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) 40 50

) ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル
)ピリジン - 3 - イル)尿素

84 . 2 - (5 - アミノ - 6 - プロモピリジン - 2 - イル) - N - ((2 - (4 - メチ
ルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)
プロパンアミド

85 . 2 - (6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2
- (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イ
ル)メチル)プロパンアミド

86 . 1 - (6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2
- (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イ
ル)メチル)尿素

87 . 2 - (6 - (2 - メトキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 -
(4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル
)メチル)プロパンアミド

88 . 1 - (6 - (2 - メトキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 -
(4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル
)メチル)尿素

89 . 2 - (6 - ((2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン - 3 - イル
) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピ
リジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド

90 . 1 - (6 - ((2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン - 3 - イル
) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピ
リジン - 3 - イル)メチル)尿素

91 . 1 - (6 - ((2 - メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン - 3 - イル
) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピ
リジン - 3 - イル)メチル)尿素

92 . N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル
)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - (6 - (メチルスルホンアミド)ピリジン - 3 -
イル)プロパンアミド

93 . N - (5 - (3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフ
ルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)ウレイド)ピリジン - 2 - イル)メタンス
ルホンアミド

94 . N - (5 - (3 - ((6 - シクロプロピル - 2 - (4 - メチルピペリジン - 1 -
イル)ピリジン - 3 - イル)メチル)ウレイド)ピリジン - 2 - イル)メタンスルホンア
ミド

95 . 2 - (6 - (メチルスルホンアミド)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - モル
ホリノ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド

96 . 2 - (5 - フルオロ - 6 - (メチルスルホンアミド)ピリジン - 3 - イル) - N
- ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン
- 3 - イル)メチル)プロパンアミド

97 . 2 - (5 - メトキシ - 6 - (メチルスルホンアミド)ピリジン - 3 - イル) - N
- ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン
- 3 - イル)メチル)プロパンアミド

98 . N - (5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフ
ルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)
ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド

99 . 4 - クロロ - N - (5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) -
6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン
- 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド

100 . 4 - クロロ - N - (5 - (1 - (2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) -

10

20

30

40

50

- 4 - (トリフルオロメチル)ベンジルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド
101. 4 - クロロ - N - (5 - (1 - (2 - (シクロヘキシルチオ) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンジルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド
102. N - (5 - (1 - (4 - tert - ブチル - 2 - (シクロヘキシルチオ)ベンジルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - クロロベンズアミド
103. 4 - クロロ - N - (5 - (1 - (2 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンジルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド 10
104. 1 - (6 - (ジメチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
105. 1 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
106. 1 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素 20
107. 1 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
108. 1 - (6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
109. 1 - (6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - ペンチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
110. 1 - (6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素 30
111. 1 - (6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
112. 1 - (6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - イソプトキシ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
113. 1 - ((2 - (シクロブチルメトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)尿素
114. 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)尿素 40
115. 1 - (5 - フルオロ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
116. 1 - (5 - メトキシ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素
117. (S) - 1 - (6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) 50

)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

118. (R) - 1 - (6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

119. 1 - (6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

120. 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド

121. 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素 10

122. 1 - (2 - シクロプトキシピリミジン - 5 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

123. 1 - (6 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

124. 1 - (6 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素 20

125. 1 - (6 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - m - トリル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

126. 1 - (5 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

127. 1 - (5 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

128. 1 - (3 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素 30

129. 1 - (6 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

130. 1 - ((2 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル)尿素および

131. 1 - ((5' - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2, 3' - ビピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル)尿素、 40

【0104】

さらに、ヒトVR1遺伝子でトランスフェクトされたCHO K1細胞を用いるFLIPRアッセイにおいて、2,000nM未満、好ましくは1,000nM未満、特に好ましくは300nM未満、最も特に好ましくは100nM未満、なおより好ましくは75nM未満、加えて好ましくは50nM未満、最も好ましくは10nM未満の濃度で、100nMの濃度で存在するカプサイシンの50パーセントの置き換えを惹起する本発明による化合物を好ましいとすることができる。

【0105】

プロセスにおいて、Ca²⁺流入を、Ca²⁺感受性色素(Fluo-4タイプ、Molecular Probes Europe BV、Leiden、オランダ)を用い 50

るFLIPRアッセイにおいて、蛍光イメージングプレートリーダー（FLIPR、Molecular Devices、Sunnyvale、USA）で、本明細書に後記されているとおりに定量化する。

【0106】

前述の一般式（I）の本発明による置換化合物ならびに対応する立体異性体ならびにまた個々の対応する酸、塩基、塩、および溶媒和物は、毒物学的に安全であり、したがって、医薬組成物中において医薬活性成分として適している。

【0107】

したがって本発明は、それぞれの場合に、適切ならば、その純粋な立体異性体、特に鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、そのラセミ化合物のうちの1つの形態か、または任意の所望の混合比での立体異性体、特に鏡像異性体および/もしくはジアステレオ異性体の混合物の形態か、または各々、対応する塩の形態か、または各々、対応する溶媒和物の形態である少なくとも1種の上記で示した式（I）の本発明による化合物と、また適切ならば1種または複数の薬学的に相容性の補助剤とを含有する医薬組成物にさらに関する。

10

【0108】

これらの本発明による医薬組成物は、特にパニロイド受容体1-（VR1/TRPV1）を調節するために、好ましくはパニロイド受容体1-（VR1/TRPV1）を阻害するために、かつ/またはパニロイド受容体1-（VR1/TRPV1）を刺激するために適しており、すなわちこれらは、アゴニスト効果またはアンタゴニスト効果を発揮する。

20

【0109】

同様に、本発明による医薬組成物は好ましくは、パニロイド受容体1によって少なくとも部分的に媒介される障害または疾患を予防および/または治療するために適している。

【0110】

本発明による医薬組成物は、成人ならびに幼児および乳児を包含する子供に投与するために適している。

【0111】

本発明による医薬組成物は、液体、半固体、または固体医薬形態として、例えば、注射用液剤、滴剤、ジュース剤、シロップ剤、噴霧剤、懸濁剤、錠剤、パッチ剤、カプセル剤、プラスター剤、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、乳剤、エアゾール剤の形態で、または多粒子形態で、例えばペレット剤もしくは顆粒剤の形態で存在してよく、適切ならば、錠剤に圧縮するか、カプセル剤にデカントするか、または液体に懸濁することができる、また、その量で投与することができる。

30

【0112】

適切ならば、その純粋な立体異性体、特に鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、そのラセミ化合物のうちの1つの形態か、または任意の所望の混合比での立体異性体、特に鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体の混合物の形態か、または適切ならば、対応する塩の形態か、または各々、対応する溶媒和物の形態である少なくとも1種の上記で示した式（I）の置換化合物に加えて、本発明による医薬組成物は従来どおり、例えば、賦形剤、増量剤、溶媒、希釈剤、界面活性物質、染料、保存剤、発泡剤（blasting agent）、スリップ剤、滑沢剤、香料、および結合剤からなる群から選択され得るさらなる生理学的に相容性の医薬補助剤を含有する。

40

【0113】

使用される生理学的に相容性の補助剤、またその量の選択は、その医薬組成物が、経口、皮下、非経口、静脈内、腹腔内、皮内、筋肉内、鼻腔内、頬側、直腸で、または例えば皮膚、粘膜、および眼の感染症に局所で適用されることが予定されているかに左右される。錠剤、糖剤、カプセル剤、顆粒剤、ペレット剤、滴剤、ジュース剤、およびシロップ剤の形態の製剤は好ましくは、経口適用に適しており、液剤、懸濁剤、容易に再構成可能な乾燥製剤、また噴霧剤は好ましくは、非経口、局所、および吸入適用に適している。皮膚浸透を促進する作用物質が適切ならば加えられている、リポジトリ中に溶解された形態か

50

、またはプラスター剤での本発明による医薬組成物中で使用される本発明による置換化合物は、適切な経皮適用製剤である。経口または経皮適用可能な製剤形態は、個々の本発明による置換化合物を、遅延手法でも放出し得る。

【0114】

例えば「Remington's Pharmaceutical Sciences」、A. R. Gennaro (編者)、第17版、Mack Publishing Company、Easton, Pa, 1985、特にPart 8、Chapters 76~93に記載されているような当技術分野で知られている従来手段、デバイス、方法、およびプロセスを用いて、本発明による医薬組成物を調製する。対応する記載は、参照によって本明細書に組み込まれ、本開示の一部を形成する。個々の上記で示した一般式 I の本発明による置換化合物の、患者に投与される量は様々であり得、例えば、患者の体重または年齢、また適用の種類、適応症、および障害の重症度に左右される。通常、患者の体重1kgあたり、少なくとも1種のそのような本発明による化合物0.001~100mg/kg、好ましくは0.05~75mg/kg、特に好ましくは0.05~50mg/kgを適用する。

10

【0115】

本発明による医薬組成物は好ましくは、疼痛、好ましくは、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、内臓疼痛、および関節痛からなる群から選択される疼痛；痛覚過敏；異痛症；灼熱痛；片頭痛；うつ病；神経性疾患；軸索傷害；好ましくは、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患；認知機能障害、好ましくは認知不全状態、特に好ましくは記憶障害；てんかん；好ましくは、喘息、気管支炎、および肺炎からなる群から選択される呼吸器疾患；咳；尿失禁；過活動膀胱(OAB)；胃腸管の障害および/もしくは傷害；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；過敏性腸症候群；卒中；眼刺激；皮膚刺激；神経性皮膚疾患；アレルギー性皮膚疾患；乾癬；白斑；単純ヘルペス；炎症、好ましくは小腸、眼、膀胱、皮膚、もしくは鼻粘膜の炎症；下痢；そう痒症；骨粗鬆症；関節炎；変形性関節症；リウマチ性疾患；好ましくは大食症、悪液質、食欲減退、および肥満からなる群から選択される摂食障害；投薬依存；投薬乱用；投薬依存の禁断症状；投薬、好ましくは天然もしくは合成オピオイドに対する耐性の発生；薬物依存；薬物乱用；薬物依存の禁断症状；アルコール依存；アルコール乱用およびアルコール依存の禁断症状からなる群から選択される障害および/もしくは疾患を治療および/もしくは予防するために；利尿のために；抗ナトリウム利尿のための；心臓血管系に影響を及ぼすために；覚醒を増大させるために；創傷および/もしくは熱傷を治療するために；切断された神経を治療するための；性欲を増大させるために；運動活性をモジュレートするために；不安緩解のための；局所麻酔のために、かつ/または好ましくは、カプサイシン、レシニフェラトキシン、オルバニル、アルバニル、SDZ-249665、SDZ-249482、ヌバニル、およびカプサバニルからなる群から選択されるパニロイド受容体1(VR1/TRPV1受容体)アゴニストを投与することによって惹起される、好ましくは高体温、高血圧、および気管支収縮からなる群から選択される望ましくない副作用を阻害するために適している。

20

30

【0116】

特に好ましくは、本発明による医薬組成物は、疼痛、好ましくは、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、内臓疼痛、および関節痛からなる群から選択される疼痛；片頭痛；うつ病；好ましくは、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患；認知機能障害、好ましくは認知不全状態、特に好ましくは記憶障害；炎症、好ましくは小腸、眼、膀胱、皮膚、もしくは鼻粘膜の炎症；尿失禁；過活動膀胱(OAB)；投薬依存；投薬乱用；投薬依存の禁断症状；投薬に対する耐性の発生、好ましくは天然もしくは合成オピオイドに対する耐性の発生；薬物依存；薬物乱用；薬物依存の禁断症状；アルコール依存；アルコール乱用およびアルコール依存の禁断症状からなる群から選択される1種または複数の障害および/または疾患を治療および/または予防するために適している。

40

50

【0117】

最も特に好ましくは、本発明による医薬組成物は、疼痛、好ましくは急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、および内臓疼痛からなる群から選択される疼痛を治療および/または予防するために適している。

【0118】

本発明はさらに、パニロイド受容体1 - (VR1/TRPV1)を調節するために使用するための、好ましくはパニロイド受容体1 - (VR1/TRPV1)を阻害し、かつ/またはパニロイド受容体1 - (VR1/TRPV1)を刺激するために使用するための一般式(I)による置換化合物に、また適切ならば、一般式(I)による置換化合物および1種または複数の薬学的に許容可能な補助剤に関する。

10

【0119】

したがって本発明は、パニロイド受容体1によって少なくとも部分的に媒介される障害および/または疾患を予防および/または治療するために使用するための一般式(I)による置換化合物に、また適切ならば、一般式(I)による置換化合物および1種または複数の薬学的に許容可能な補助剤にさらに関する。

【0120】

したがって特に、本発明は、疼痛、好ましくは、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、内臓疼痛、および関節痛からなる群から選択される疼痛；痛覚過敏；異痛症；灼熱痛；片頭痛；うつ病；神経性疾患；軸索傷害；好ましくは、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患；認知機能障害、好ましくは認知不全状態、特に好ましくは記憶障害；てんかん；好ましくは、喘息、気管支炎、および肺炎からなる群から選択される呼吸器疾患；咳；尿失禁；過活動膀胱(OAB)；胃腸管の障害および/もしくは傷害；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；過敏性腸症候群；卒中；眼刺激；皮膚刺激；神経性皮膚疾患；アレルギー性皮膚疾患；乾癬；白斑；単純ヘルペス；炎症、好ましくは小腸、眼、膀胱、皮膚、もしくは鼻粘膜の炎症；下痢；そう痒症；骨粗鬆症；関節炎；変形性関節症；リウマチ性疾患；好ましくは大食症、悪液質、食欲減退、および肥満からなる群から選択される摂食障害；投薬依存；投薬乱用；投薬依存の禁断症状；投薬、好ましくは天然もしくは合成オピオイドに対する耐性の発生；薬物依存；薬物乱用；薬物依存の禁断症状；アルコール依存；アルコール乱用およびアルコール依存の禁断症状からなる群から選択される障害および/もしくは疾患を予防および/もしくは治療するために使用するための；利尿のための；抗ナトリウム利尿のための；心臓血管系に影響を及ぼすための；覚醒を増大させるための；創傷および/もしくは熱傷を治療するための；切断された神経を治療するための；性欲を増大させるための；運動活性をモジュレートするための；不安緩解のための；局所麻酔のための、かつ/または好ましくは、カプサイシン、レシニフェラトキシン、オルバニル、アルバニル、SDZ-249665、SDZ-249482、ヌバニル、およびカプサバニルからなる群から選択されるパニロイド受容体1(VR1/TRPV1受容体)アゴニストを投与することによって惹起される、好ましくは高体温、高血圧、および気管支収縮からなる群から選択される望ましくない副作用を阻害するための一般式(I)による置換化合物に、また適切ならば、一般式(I)による置換化合物および1種または複数の薬学的に許容可能な補助剤にさらに関する。

20

30

40

【0121】

疼痛、好ましくは急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、および内臓疼痛からなる群から選択される疼痛を予防および/または治療するために使用するための一般式(I)による置換化合物、また適切ならば、一般式(I)による置換化合物および1種または複数の薬学的に許容可能な補助剤が、最も特に好ましい。

【0122】

本発明は、パニロイド受容体1 - (VR1/TRPV1)を調節するための、好ましくはパニロイド受容体1 - (VR1/TRPV1)を阻害するための、および/またはパニロイド受容体1 - (VR1/TRPV1)を刺激するための医薬組成物を調製するための

50

、さらに例えば、疼痛、好ましくは急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、内臓疼痛、および関節痛からなる群から選択される疼痛；痛覚過敏；異痛症；灼熱痛；片頭痛；うつ病；神経性疾患；軸索傷害；好ましくは、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患；認知機能障害、好ましくは認知不全状態、特に好ましくは記憶障害；てんかん；好ましくは、喘息、気管支炎、および肺炎からなる群から選択される呼吸器疾患；咳；尿失禁；過活動膀胱（OAB）；胃腸管の障害および/もしくは傷害；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；過敏性腸症候群；卒中；眼刺激；皮膚刺激；神経性皮膚疾患；アレルギー性皮膚疾患；乾癬；白斑；単純ヘルペス；炎症、好ましくは小腸、眼、膀胱、皮膚、もしくは鼻粘膜の炎症；下痢；そう痒症；骨粗鬆症；関節炎；変形性関節症；リウマチ性疾患；好ましくは大食症、悪液質、食欲減退、および肥満からなる群から選択される摂食障害；投薬依存；投薬乱用；投薬依存の禁断症状；投薬、好ましくは天然もしくは合成オピオイドに対する耐性の発生；薬物依存；薬物乱用；薬物依存の禁断症状；アルコール依存；アルコール乱用およびアルコール依存の禁断症状からなる群から選択される障害および/もしくは疾患などのパニロイド受容体1によって少なくとも部分的に媒介される障害および/もしくは疾患を予防および/もしくは治療するための；利尿のための；抗ナトリウム利尿のための；心臓血管系に影響を及ぼすための；覚醒を増大させるための；創傷および/もしくは熱傷を治療するための；切断された神経を治療するための；性欲を増大させるための；運動活性をモジュレートするための；不安緩解のための；局所麻酔のための、かつ/または好ましくは、カプサイシン、レシニフェラトキシン、オルバニル、アルバニル、SDZ-249665、SDZ-249482、ヌバニル、およびカプサバニルからなる群から選択されるパニロイド受容体1（VR1/TRPV1受容体）アゴニストを投与することによって惹起される、好ましくは高体温、高血圧、および気管支収縮からなる群から選択される望ましくない副作用を阻害するための；少なくとも1種の一般式（I）による化合物、また適切ならば、1種または複数の薬学的に許容可能な補助剤の使用にさらに関する。

【0123】

本発明の他の態様は、パニロイド受容体1 - (VR1/TRPV1)を調節するための、好ましくはパニロイド受容体1 - (VR1/TRPV1)を阻害するための、および/またはパニロイド受容体1 - (VR1/TRPV1)を刺激するための方法、ならびにさらに、哺乳動物において、パニロイド受容体1によって少なくとも部分的に媒介される障害および/もしくは疾患、好ましくは、疼痛、好ましくは、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、内臓疼痛、および関節痛からなる群から選択される疼痛；痛覚過敏；異痛症；灼熱痛；片頭痛；うつ病；神経性疾患；軸索傷害；好ましくは、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、およびハンチントン病からなる群から選択される神経変性疾患；認知機能障害、好ましくは認知不全状態、特に好ましくは記憶障害；てんかん；好ましくは、喘息、気管支炎、および肺炎からなる群から選択される呼吸器疾患；咳；尿失禁；過活動膀胱（OAB）；胃腸管の障害および/もしくは傷害；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；過敏性腸症候群；卒中；眼刺激；皮膚刺激；神経性皮膚疾患；アレルギー性皮膚疾患；乾癬；白斑；単純ヘルペス；炎症、好ましくは小腸、眼、膀胱、皮膚、もしくは鼻粘膜の炎症；下痢；そう痒症；骨粗鬆症；関節炎；変形性関節症；リウマチ性疾患；好ましくは大食症、悪液質、食欲減退、および肥満からなる群から選択される摂食障害；投薬依存；投薬乱用；投薬依存の禁断症状；投薬、好ましくは天然もしくは合成オピオイドに対する耐性の発生；薬物依存；薬物乱用；薬物依存の禁断症状；アルコール依存；アルコール乱用およびアルコール依存の禁断症状からなる群から選択される障害および/もしくは疾患を治療および/もしくは予防する；利尿のための；抗ナトリウム利尿のための；心臓血管系に影響を及ぼすための；覚醒を増大させるための；創傷および/もしくは熱傷を治療するための；切断された神経を治療するための；性欲を増大させるための；運動活性をモジュレートするための；不安緩解のための；局所麻酔のための、かつ/または好ましくは、カプサイシン、レシニフェラトキシン、オルバニル、アルバニル、SDZ-249665、SDZ-249482、ヌバニル、およびカプサバニルからなる群から選択されるパニ

ロイド受容体 1 (VR1/TRPV1 受容体) アゴニストを投与することによって惹起される、好ましくは高体温、高血圧、および気管支収縮からなる群から選択される望ましくない副作用を阻害するための方法であり、この方法は、有効量の少なくとも 1 種の一般式 (I) の化合物を哺乳動物に投与することを含む。

【0124】

疼痛に対する有効性は例えば、Bennett、または Chung モデル (Bennett, G. J. および Xie, Y. K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain 1988, 33 (1), 87~107; Kim, S. H. および Chung, J. M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain 1992, 50 (3), 355~363) において、テールフリック実験 (例えば、D'Amour および Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74-79 (1941))) によって、またはホルマリン試験 (例えば、D. Dubuisson ら、Pain 1977, 4, 161~174 によって) によって示すことができる。

10

【0125】

本発明はさらに、本発明による上記で示した一般式 (I) の化合物を調製するプロセスに関する。

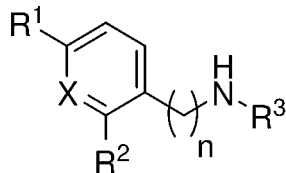
20

【0126】

特に、反応媒体中、適切ならば少なくとも 1 種の適切なカップリング試薬の存在下、適切ならば少なくとも 1 種の塩基の存在下で、少なくとも 1 種の一般式 (II) の化合物を

【0127】

【化 1 1】



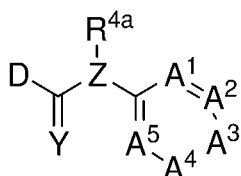
(II)

30

[式中、R¹、R²、R³、R^{3a}、および n は、前述の意味のうちの 1 つを有する]、D = OH または Hal である一般式 (III) の化合物と

【0128】

【化 1 2】



D = OH, Hal

(III)

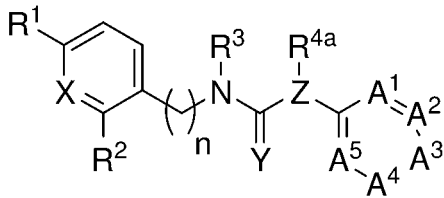
40

[式中、Hal はハロゲン、好ましくは Br または Cl を表し、R^{4a}、Y、A¹、A²、A³、A⁴、および A⁵ はそれぞれ、前述の意味のうちの 1 つを有し、Z は C-R^{4b} を示し、ここで、R^{4b} は、前述の意味のうちの 1 つを有する]、反応媒体中、適切ならば少なくとも 1 種の適切なカップリング試薬の存在下、適切ならば少なくとも 1 種の塩基の存在下で反応させて、一般式 (I) の化合物を形成するか

50

【 0 1 2 9 】

【 化 1 3 】

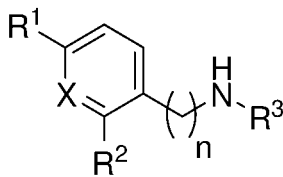


(I)

[式中、ZはCR^{4b}を表し、X、R¹、R²、R³、R^{4a}、R^{4b}、Y、A¹、A²、A³、A⁴、およびA⁵ならびにnは、前述の意味のうちの1つを有する] ; または
 反応媒体中、クロロギ酸フェニルの存在下、適切ならば少なくとも1種の塩基および/
 または少なくとも1種のカップリング試薬の存在下で、少なくとも1種の一般式(II)の化合物を

【 0 1 3 0 】

【 化 1 4 】

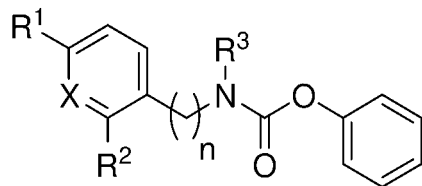


(II)

[式中、X、R¹、R²、R³、およびnは、前述の意味のうちの1つを有する] 反応させて、一般式(IV)の化合物を形成し

【 0 1 3 1 】

【 化 1 5 】

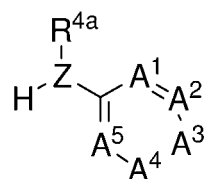


(IV)

[式中、X、R¹、R²、R³、およびnは、前述の意味のうちの1つを有する]、前記化合物を適切ならば精製および/または単離し、反応媒体中、適切ならば少なくとも1種の適切なカップリング試薬の存在下、適切ならば少なくとも1種の塩基の存在下で、一般式(IV)の化合物を一般式(V)の化合物と反応させて

【 0 1 3 2 】

【 化 1 6 】



(V)

[式中、R^{4a}、A¹、A²、A³、A⁴、およびA⁵は、前述の意味のうちの1つを有し、Zは、Nを示す]、一般式(I)の化合物を形成する

【 0 1 3 3 】

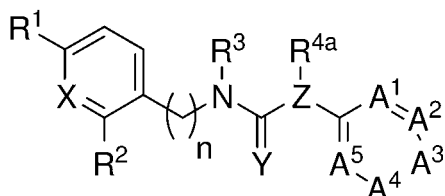
10

20

30

40

【化 17】



(I)

[式中、ZはNを表し、X、R¹、R²、R³、R^{4a}、Y、A¹、A²、A³、A⁴、およびA⁵ならびにnは、前述の意味のいずれかを有する]

10

プロセスによって、一般式(I)の本発明による化合物を調製することができる。

【0134】

上記で示した一般式(I)の化合物を形成するための、上記で示した一般式(II)および(V)の化合物と、特にD=OHである上記で示した一般式(III)のカルボン酸との反応を、好ましくは、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、(1,2)-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、および対応する混合物からなる群から選択される反応媒体中、適切ならば、好ましくは1-ベンゾトリアゾリルオキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド(EDCI)、ジイソプロピルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、N-[(ジメチルアミノ)-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジノ-1-イル-メチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキシド(HATU)、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ヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、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(TBTU)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)からなる群から選択される少なくとも1種のカップリング試薬の存在下、適切ならば、好ましくはトリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、およびジイソプロピルエチルアミンからなる群から選択される少なくとも1種の有機塩基の存在下、好ましくは-70~100の温度で実施する。

20

30

【0135】

別法では、上記で示した一般式(I)の化合物を形成するための、上記で示した一般式(II)および(V)の化合物と、D=Hal(ここで、Halは、脱離基としてのハロゲン、好ましくは、塩素または臭素原子を表す)である上記で示した一般式(III)のカルボン酸ハロゲン化物との反応は、好ましくはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、および対応する混合物からなる群から選択される反応媒体中、適切ならば好ましくはトリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、およびジイソプロピルアミンからなる群から選択される有機塩基または無機塩基の存在下、-70~100の温度で実施する。

40

【0136】

上記で示した式(II)、(III)、(IV)、および(V)の化合物はそれぞれ、市販されていて、かつ/または当業者に知られている従来のプロセスを使用して調製することができる。特に、これらの化合物を調製するプロセスは例えば、WO2007/045462(A2)号、WO2008/125342(A2)号およびWO2008/125337(A2)号に開示されている。これらの参考文献の対応する部分は、本明細書により本開示の一部であると考えられる。

【0137】

50

本発明による化合物を合成するために適用することができる全ての反応をそれぞれ、例えば圧力または成分を加える順序に関して、当業者が熟知している従来条件下で実施することができる。適切ならば、当業者は、簡単な先行試験を実施することによって、個々の条件下での最適な手順を決定することができる。本明細書に前記した反応を使用して得られる中間体および最終生成物はそれぞれ、所望の場合には、かつ/または必要な場合には、当業者に知られている従来の方法を使用して、精製および/または単離することができる。適切な精製プロセスは、例えば抽出プロセス、およびカラムクロマトグラフィーまたは分取クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィープロセスである。本発明による化合物を合成するために適用することができる反応シーケンス、さらには中間体または最終生成物の個々の精製および/または単離のプロセスステップは全て、部分的に、または完全に不活性ガス雰囲気下、好ましくは窒素雰囲気下で実施することができる。

10

【0138】

本発明による置換化合物は、その遊離塩基、その遊離酸の形態の両方で、また対応する塩、特に生理学的に相容性の塩、すなわち生理学的に許容可能な塩の形態で単離することができる。

【0139】

例えば無機酸または有機酸と、好ましくは塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、炭酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、サッカリン酸、モノメチルセバシン酸、5-オキソプロリン、ヘキサ-1-スルホン酸、ニコチン酸、2、3、または4-アミノ安息香酸、2,4,6-トリメチル安息香酸、-リポ酸、アセチルグリシン、馬尿酸、リン酸、および/またはアスパラギン酸と反応させることによって、個々の本発明による置換化合物の遊離塩基を、対応する塩、好ましくは生理学的に相容性の塩に変換することができる。個々の前述の一般式(I)の置換化合物の遊離塩基および対応する立体異性体の遊離塩基も同様に、遊離酸を使用して、対応する生理学的に相容性の塩に、または例えば、サッカリン、シクラマート、もしくはアセスルファムなどの糖添加剤の塩に変換することができる。

20

【0140】

したがって、本発明による置換化合物の遊離酸を、適切な塩基と反応させることによって、対応する生理学的に相容性の塩に変換することができる。例には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、またはアンモニウム塩 $[NH_x R_{4-x}]^+$ (ここで、 $x = 0, 1, 2, 3, 4$ であり、Rは、分枝または非分枝の C_{1-4} 脂肪族残基を表す) が含まれる。

30

【0141】

本発明による置換化合物および対応する立体異性体は適切ならば、対応する酸、対応する塩基、またはこれらの化合物の塩のように、当業者に知られている従来の方法を使用して、その溶媒和物の形態で、好ましくはその水和物の形態でも得ることができる。

【0142】

その調製の後に、その立体異性体の混合物の形態で、好ましくはそのラセミ化合物の形態で、またはその様々な鏡像異性体および/もしくはジアステレオ異性体の他の混合物の形態で、本発明による置換化合物が得られたら、それらを、当業者に知られている従来プロセスを使用して、分離し、適切ならば単離することができる。例には、クロマトグラフィー分離プロセス、特に標準圧力下、または高圧下での液体クロマトグラフィープロセス、好ましくはMPLCおよびHPLCプロセス、また分別結晶化プロセスが含まれる。これらのプロセスによって、キラル固定相HPLCによってか、またはキラル酸、例えば(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、または(+)-10-カンファスルホン酸を用いる結晶化によって形成された個別の鏡像異性体、例えばジアステレオマー塩を互いに分離することが可能となる。

40

【0143】

下記の反応およびスキームにおいて使用する薬品および反応成分は市販されているか、

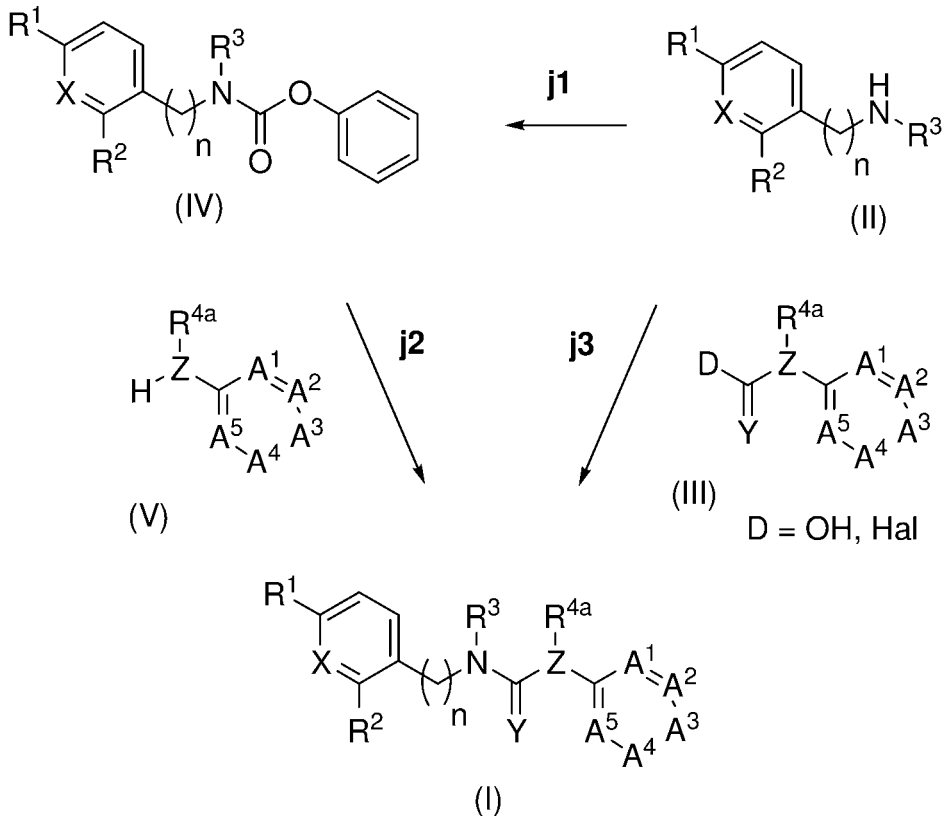
50

またはそれぞれの場合に、当業者に知られている従来の方法によって調製することができる。

【0144】

【化18】

一般反応スキーム(スキーム1):



10

20

【0145】

ステップ j 1 で、クロロギ酸フェニルを適切ならばカップリング試薬および/または塩基の存在下で使用するなどの当業者に知られている方法によって、化合物 (II) を化合物 (IV) に変換することができる。クロロギ酸フェニルを使用して不斉尿素を調製するための本文献に開示されている方法に加えて、適切ならば、活性炭酸誘導体またはイソシアナートの使用に基づく、当業者が熟知しているさらなるプロセスが存在する。

30

【0146】

ステップ j 2 で、アミン (V) を尿素化合物 (I) (式中、 $Z = N$) に変換することができる。当業者が熟知している方法によって、適切ならば塩基の存在下で、(IV) と反応させることによって、これを達成することができる。

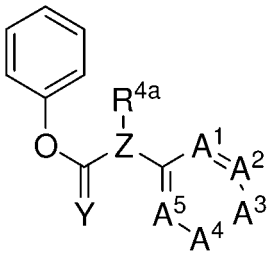
【0147】

ステップ j 3 で、アミン (II) をアミド (I) (式中、 $A = C - R^{4b}$) に変換することができる。例えば、当業者が熟知している方法によって、適切ならば塩基の存在下で、酸ハロゲン化物、好ましくは $D = Hal$ である式 (III) の塩化物と反応させることによって、または適切ならば適切なカップリング試薬、例えば、HATU または CDI の存在下、適切ならば塩基を加えて、 $D = OH$ である式 (III) の酸と反応させることによって、これを達成することができる。さらに、当業者が熟知している方法によって、適切ならば塩基の存在下で、化合物 (IIIa)

40

【0148】

【化 1 9】



(IIIa)

10

を反応させることによって、アミン (II) をアミド (I) (式中、 $Z = C - R^{4b}$) に変換することができる。

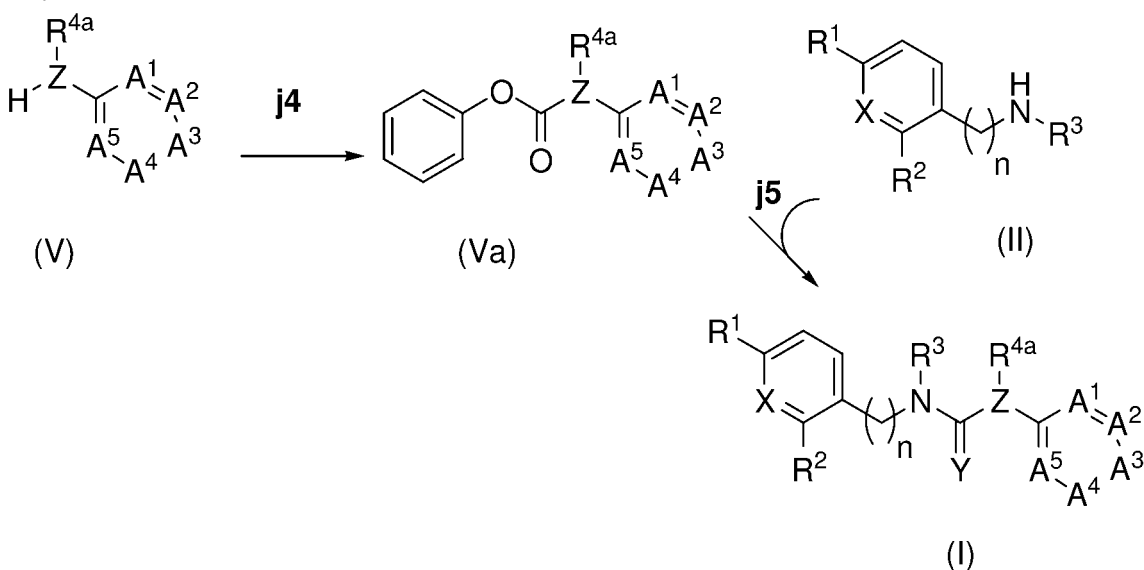
【0149】

一般反応スキーム (スキーム 2) :

$Z = N$ である一般式 (I) による化合物はさらに、一般反応スキーム 2 による反応シーケンスによって調製することができる

【0150】

【化 2 0】



20

30

【0151】

ステップ j 4 で、適切ならばカップリング試薬および / または塩基の存在下でクロロギ酸フェニルを使用するなどの当業者に知られている方法によって、化合物 (V) を化合物 (Va) (式中、 $Z = N$) に変換することができる。クロロギ酸フェニルを使用して不斉尿素を調製するための本文献に開示されている方法に加えて、適切ならば、活性炭酸誘導体またはイソシアナートの使用に基づく、当業者が熟知しているさらなるプロセスが存在する。

40

【0152】

ステップ j 5 で、アミン (II) を尿素化合物 (I) (式中、 $Z = N$) に変換することができる。当業者が熟知している方法によって、適切ならば塩基の存在下で、(Va) と反応させることによって、これを達成することができる。

【0153】

反応ステップ j 1 から j 5 を実施するために当業者が熟知している方法は、例えば、J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley & Sons, 第 6 版、2007 ; F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Parts A and B*,

50

Springer、第5版、2007；著者複数、Compendium of Organic Synthetic Methods、Wiley & Sonsなどの有機化学についての標準的な研究から推論することができる。加えて、例えば、Elsevier、Amsterdam、NLのReaxys（登録商標）データベース、またはAmerican Chemical Society、Washington、USのSciFinder（登録商標）データベースなどの共通データベースによって、さらなる方法、また参照文献が発行され得る。

【0154】

いくつかの例を用いて、本発明を本明細書に下記する。この記載は単なる例として意図されており、本発明の全般的な観念を限定するものではない。

10

【実施例】

【0155】

表示「当量」（「eq.」）はモル当量を意味し、「RT」は室温を意味し、「M」および「N」は、mol/lでの濃度の表示であり、「aq.」は水性を意味し、「sat.」は飽和を意味し、「sol.」は溶液を意味し、「conc.」は濃縮を意味する。

【0156】

他の略語：

AcOH	酢酸	
d	日数	
BOP	1 - ベンゾトリアゾリルオキシ - トリス - (ジメチルアミノ)	20
) - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
ブライン	飽和塩化ナトリウム水溶液 (NaCl sol.)	
bipy	2, 2' - ビピリジン / 2, 2' - ビピリジル	
Boc	tert - ブチルオキシカルボニル	
n - BuLi	n - ブチルリチウム	
DCC	N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド	
DMAP	4 - ジメチルアミノピリジン	30
EDC	N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボ	
ジイミド		
EDCI	N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボ	
ジイミドヒドロクロリド		
EE	酢酸エチル	
エーテル	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
sat.	飽和	
h	時間 (複数可)	
H ₂ O	水	40
HOBT	N - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LG	脱離基	
m/z	質量電荷比	
MeOH	メタノール	
min	分	
MS	質量分析法	
NA	該当なし	
NEt ₃	トリエチルアミン	
Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジ	50

クロロパラジウム (I I)

Pd (O A c) ₂	酢酸パラジウム (I I)
Pd (P P h ₃) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)
R _f	保持因子
S C	シリカゲルカラムクロマトグラフィー
T H F	テトラヒドロフラン
T F A	トリフルオロ酢酸
T L C	薄層クロマトグラフィー
v v	体積比

【 0 1 5 7 】

10

調製された化合物の収率を最適化しなかった。

【 0 1 5 8 】

温度は全て、修正されていない。

【 0 1 5 9 】

明確に説明されていない出発物質は全て、市販されていたか (例えば Acros、Avocado、Aldrich、Bachem、Fluka、Lancaster、Maybridge、Merck、Sigma、TCI、Oakwoodなどの供給元の詳細は、例えば、MDL、San Ramon、USのSymyx (登録商標) Available Chemicals Databaseにおいて見出すことができる)、またはその合成は既に、専門家用文献に正確に記載されているか (実験ガイドラインは、例えば、Elsevier、Amsterdam、NLのReaxys (登録商標) Databaseにおいて調査することができる)、または当業者に知られている従来の方法を使用して調製することができるかのいずれかであった。

20

【 0 1 6 0 】

カラムクロマトグラフィーで使用される固定相は、E. Merck、Darmstadt製のシリカゲル60 (0.04 ~ 0.063 mm)であった。E. Merck (Darmstadt)製のHPTLCプレコーディングプレート、シリカゲル60 F254を使用して、薄層クロマトグラフィー試験を実施した。

【 0 1 6 1 】

溶媒、クロマトグラフィー試験での移動溶媒の混合比は各々、体積 / 体積で規定されている。

30

【 0 1 6 2 】

例示的化合物の合成 :

本明細書に記載されている方法のうちの一つによって、例示的化合物5 ~ 10、13、14、19、22、24、31、32、38、39 ~ 42、47、49、55、67、74 ~ 81、84 ~ 92、95 ~ 99、104 ~ 105、107 ~ 108、114、116 ~ 118、120、123 ~ 124、および126 ~ 131を調製した。類似の方法によって、他の例示的化合物を調製することができる。当業者は、特定の例示的化合物を得るために、どの方法および材料を使用すべきかを知っている。

40

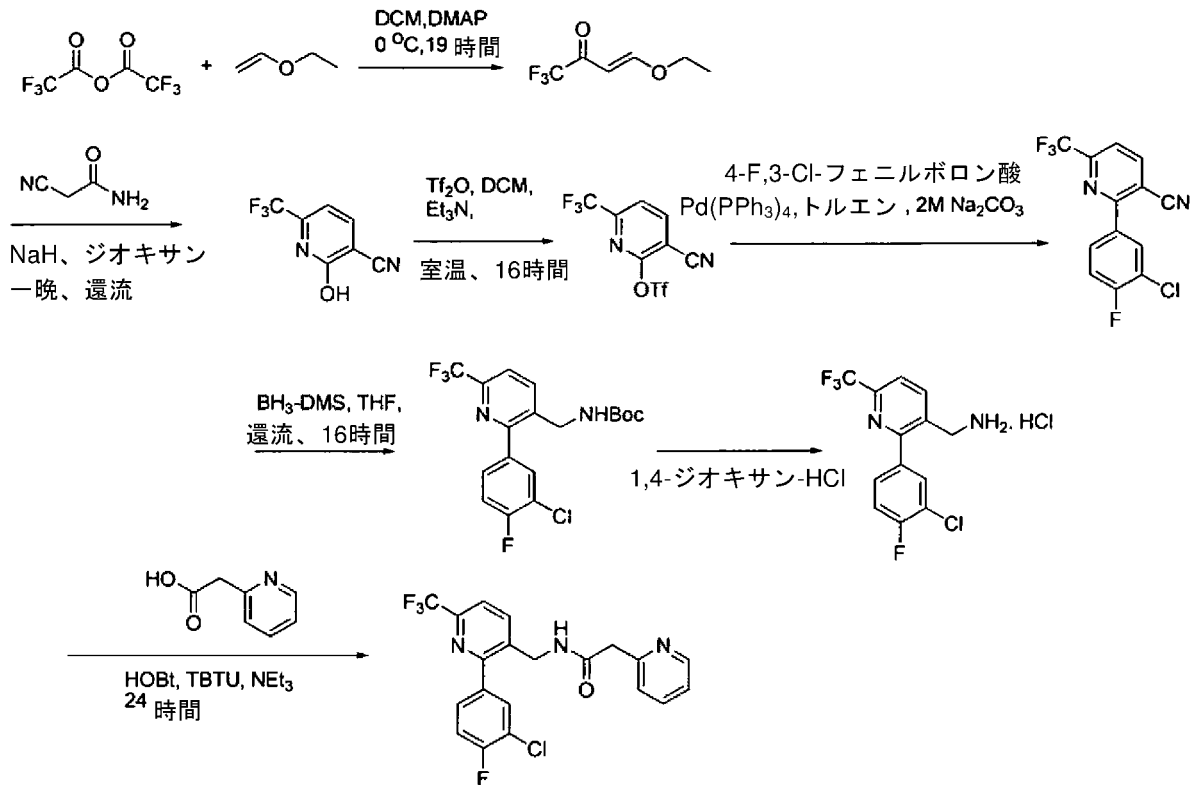
【 0 1 6 3 】

例6の合成 :

N - ((2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

【 0 1 6 4 】

【化 2 1】



10

20

【0165】

ステップ1：4-ジメチルアミノピリジン（0.1g、1.0mmol）および無水トリフルオロ酢酸（23.2g、1.1mol）のジクロロメタン（75mL）中の攪拌溶液に、エチルビニルエーテル（7.5g、1mol）を-10℃で滴加した。反応混合物を0℃で16時間攪拌し、次いで、25～30℃で加温した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。次いで、有機層を水（2×60mL）、飽和重炭酸ナトリウム溶液（2×25mL）、最後にブライン（1×30mL）で洗浄した。洗浄した有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、暗茶色の油性残渣を得た。最後に、この残渣を蒸留して、無色の液体化合物（14.5g、82%）を得た。

30

【0166】

ステップ2：1,4-ジオキサン（70mL）および2-シアノアセトアミド（7.25g、0.086mol）の溶液に、水素化ナトリウム（4.12g、60%、0.13mol）を10～15℃で少量ずつ加えた。添加が完了した後に、これを周囲温度で30分間攪拌した。（E）-4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロブタ-3-エン-2-オン（14.5g、0.086mol）の1,4-ジオキサン（70mL）中の溶液を、この混合物に滴加した。添加が完了した後に、生じた溶液を穏やかに22時間還流させた。固体を混合物で分離した。混合物を周囲温度に冷却し、焼結漏斗で濾過した。残渣を1,4-ジオキサン2Lで洗浄した。洗浄した固体を水に溶かし、4NのHCl（200mL）で酸性化した。混合物を酢酸エチル（3×75mL）で抽出した。酢酸エチル層全体をブライン（75mL）で洗浄し、最後に、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。減圧下で有機溶媒を除去した後に、黄色の固体（11g、68%）を得た。

40

【0167】

ステップ3：2-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル（10g、53.19mmol）のジクロロメタン（50mL）中の攪拌溶液を0～5℃に冷却した。この溶液に、トリエチルアミン（11mL、79.78mmol）を加え、0～5℃で30分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（19mL、106.38mmol）を混合物に0～5℃で滴加し、混合物を室温で16時間攪拌した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、有機部分

50

を水 (2 × 250 mL) で洗浄した。洗浄した有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の生成物を得、粗製の生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100 ~ 200; 溶離剤: n - ヘキサン中10%の酢酸エチル) によって精製して、純粋な3 - シアノ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホナート (12.5 g、73%) を得た。

【0168】

ステップ4: 500 mL 丸底フラスコ内で、3 - シアノ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホナート (12 g、37.48 mmol) をトルエン (70 mL) に溶かし、これに、4 - フルオロ - 3 - クロロポロン酸 (7.48 g、44.97 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液 (2 M、75 mL)、および Pd (PPh₃)₄ (2.16 g、1.87 mmol) を加え、最後に、系を窒素でフラッシュした。反応混合物を100 に加熱し、その温度で4時間撹拌した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を冷却し、水 (300 mL) で希釈し、n - ヘキサン中20%の酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗製の化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100 ~ 200メッシュ、溶離剤: n - ヘキサン中5%の酢酸エチル) によって精製して、2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチノニトリル (9.2 g、82%) を得た。

10

【0169】

ステップ5: 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチノニトリル (7.1 g、23.66 mmol) を無水テトラヒドロフラン (70 mL) に溶かし、冷却し、これに、ボラン - 硫化ジメチル (3.41 mL、35.44 mmol) を窒素雰囲気下、0 ~ 5 で加えた。次いで、反応混合物を20時間還流させた。過剰のボラン硫化ジメチルを、冷却条件下でメタノール (6 mL) でクエンチし、次いで、これに、二炭酸ジ - tert - ブチル (10.86 mL、47.32 mmol) を加え、周囲温度で1時間撹拌した。TLCによって、出発物質の完全な変換が示された。有機揮発性物質を濃縮して、粗製の化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100 ~ 200メッシュ、溶離剤: n - ヘキサン中5%の酢酸エチル) によって精製して、白色の固体 (5.27 g、55%) を得た。

20

30

【0170】

ステップ6: tert - ブチル (2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルカルバマート (5.27 g、13.04 mmol) の1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中の撹拌溶液に1, 4 - ジオキサンと共に HCl (10 mL) を冷却下に加え、反応混合物を12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、メタノールと共に3回共蒸留し、得られた固体を焼結漏斗で濾過し、n - ヘキサン中10%の酢酸エチルで洗浄して、純粋な (2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミンヒドロクロリド (4.14 g、93%) を得た。

¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): 8.70 (s, 3H)、8.49 (d, 1H)、8.11 (d, 1H)、7.83 (d, 1H)、7.60 (t, 2H)、4.16 (s, 2H)。

40

【0171】

ステップ7: (2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミンヒドロクロリド (0.1 g、0.329 mmol) および2 - (ピリジン - 2 - イル) 酢酸 (0.057 g、0.329 mmol) のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 中の撹拌溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.0447 mL、0.329 mmol)、O - (1H - 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ラート (0.106 g、0.329 mmol)、およびN - エチルジイソプロピルアミン (0.124 m

50

L、0.658 mmol)を加え、反応混合物を24時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた固体をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：100~200メッシュ、溶離剤：酢酸エチル中10%のメタノール)によって精製して、白色の固体(81 mg、58%)を得た。

【0172】

同様の手法で、例示的化合物7~10、13、22、および24を調製し、同様に、例示的化合物25~27を調製することができる。

【0173】

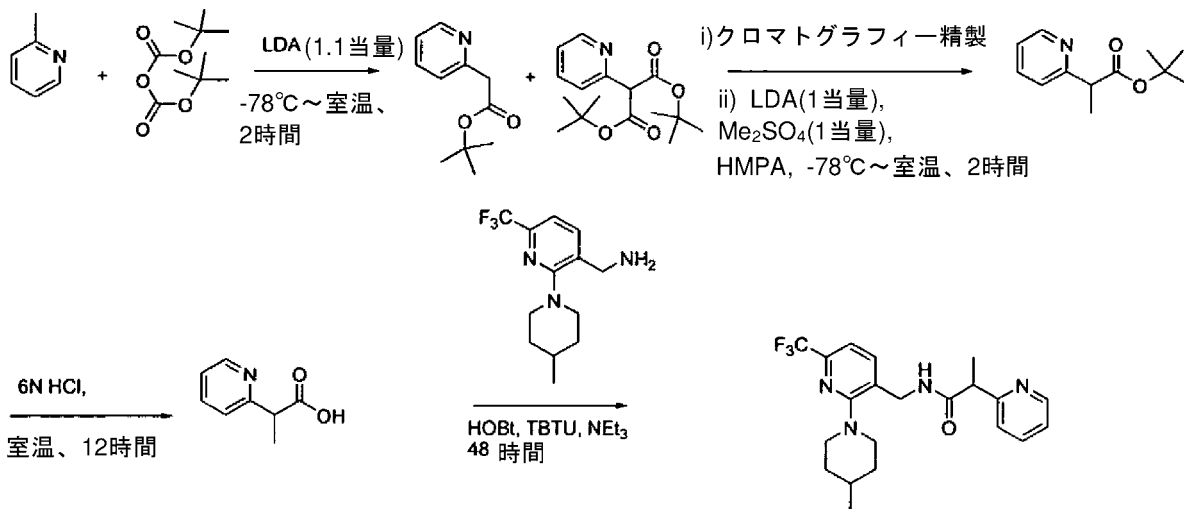
例14の合成：

N-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ピリジン-3-イル)プロパンアミド

10

【0174】

【化22】



20

【0175】

ステップ1：ジイソプロピルアミン(10.8 g、0.1 mol)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)中の攪拌溶液に、n-BuLi(49 mL、2.04 M、0.10 mol)を-78で加えた。反応混合物を30分間攪拌した。この溶液に、無水テトラヒドロフラン(20 mL)中の2-メチルピリジン(10 g、0.107 mol)を滴加した。反応混合物を-78で1時間攪拌した。これに、二炭酸ジ-tert-ブチル(24 g、0.11 mol)を-78で加え、2時間で室温にした。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(50 mL)でクエンチし、水(60 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×80 mL)で抽出した。有機層全体をブライン(50 mL)で洗浄した。最終有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：100~200メッシュ、溶離剤：n-ヘキサン中10%の酢酸エチル)によって精製して、tert-ブチル2-(ピリジン-2-イル)アセタート(6 g、29%)を得た。

40

【0176】

ステップ2：ジイソプロピルアミン(1.56 g、15.55 mmol)の無水テトラヒドロフラン(5 mL)中の攪拌溶液に、n-BuLi(7.6 mL、2.04 M、15.55 mmol)を-78で加えた。反応混合物を30分間攪拌した。この溶液に、ヘキサメチルホスホルアミド(hexamethylphosphoramide)(2.78 g、15.55 mmol)およびtert-ブチル2-(ピリジン-2-イル)アセタート(3 g、15.55 mmol)無水テトラヒドロフラン(5 mL)を滴加した。反応混合物を-78で1時間攪拌した。この溶液に、無水テトラヒドロフラン5 mL中の硫酸ジメチル(1.95 g、15.55 mmol)を-78で加え、2時間で周囲温度にした。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(30 mL)でクエンチし、水(50 mL)

50

で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。有機層全体をブライン (50 mL) で洗浄した。最終有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100 ~ 200 メッシュ、溶離剤: n-ヘキサン中5%の酢酸エチル) を使用することによって精製して、tert-ブチル 2-(ピリジン-2-イル)プロパノアート (1.8 g、56%) を得た。

【0177】

ステップ3: tert-ブチル 2-(ピリジン-2-イル)プロパノアート (2.5 g、12.07 mmol) に、6NのHCl (65 mL) を加え、12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製の化合物を得、これをベンゼン (3 × 10 mL) と共に共蒸留して、2-(ピリジン-2-イル)プロパン酸 (1.6 g) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.54 (d, 3H)、4.27 (d, 1H)、7.78 (t, 1H)、7.80 (d, 1H)、8.38 (t, 1H)、8.76 (d, 1H)

【0178】

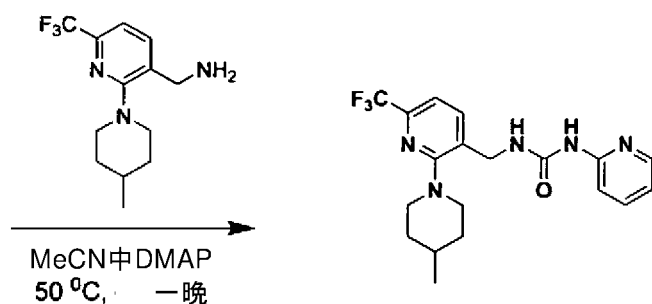
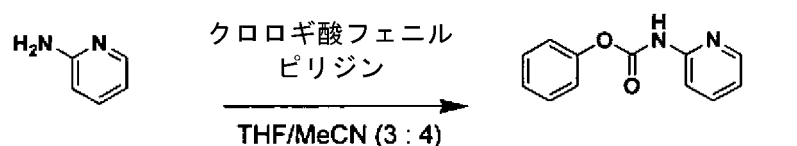
ステップ4: 2-(ピリジン-2-イル)プロパン酸 (0.093 g、0.496 mmol) および (2-4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン (0.09 g、0.331 mmol) のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 中の攪拌溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.045 mL、0.331 mmol)、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (0.107 g、0.331 mmol)、および N-エチルジイソプロピルアミン (0.128 mL、0.993 mmol) を加えて、懸濁液を得た。N,N-ジメチルホルムアミド (0.1 mL) を加えた後に、反応混合物を48時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた固体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100 ~ 200 メッシュ、溶離剤: 酢酸エチル) によって精製して、N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド (35 mg、26%) を得た。

【0179】

例19の合成: 1-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-(ピリジン-2-イル)尿素

【0180】

【化23】



【0181】

ステップ1: 2-アミノピリジン (400 mg、4.25 mmol) のテトラヒドロフランおよびアセトニトリル (50 mL、3:4) 中の溶液に、クロロギ酸フェニル (0.

8 mL、6.376 mmol) およびピリジン (0.4 mL、5.525 mmol) を室温で徐々に加えた。反応混合物を3時間攪拌した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。水を加えた後に、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200メッシュ、溶離剤: n-ヘキサン/酢酸エチル 4:1) によって精製して、フェニルピリジン-2-イルカルバマート (710 mg、78%) を得た。

【0182】

ステップ2: フェニルピリジン-2-イルカルバマート (70 mg、0.327 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 中の溶液に、DMA P (40 mg、0.327 mmol、1当量) および2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)メタンアミン (116 mg、0.425 mmol、1.3当量) を室温で加えた。反応混合物を50 に15時間加熱した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機部分を水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200メッシュ、溶離剤: n-ヘキサン/酢酸エチル 1:1) によって精製して、1-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-(ピリジン-2-イル)尿素 (58 mg、45%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.27 (s, 1H, Ar-NH)、8.12 (dd, 1H, J = 4.05 Hz, Ar-H)、7.78 (d, 1H, J = 7.5 Hz, Ar-H)、7.59 (m, 1H, Ar-H)、7.22 (d, 1H, J = 7.68 Hz, Ar-H)、6.88 (m, 1H, Ar-H)、6.75 (d, 1H, J = 8.22 Hz, Ar-H)、4.63 (d, 2H, J = 5.85 Hz, Ar-CH₂)、3.47 (d, 2H, J = 12.81 Hz, ピペリジン-H)、2.90 (m, 2H, ピペリジン-H)、1.76 (m, 2H, ピペリジン-H)、1.40 (m, 2H, ピペリジン-H)、1.00 (d, 3H, J = 6.39 Hz, ピペリジン-CH₃)

【0183】

同様の手法で、例示的化合物23を調製することができ、同様に、例示的化合物35~37、43~46、および48を調製することができる。同様に、例示的化合物42を調製した。

【0184】

例55の合成:

1-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-3-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素

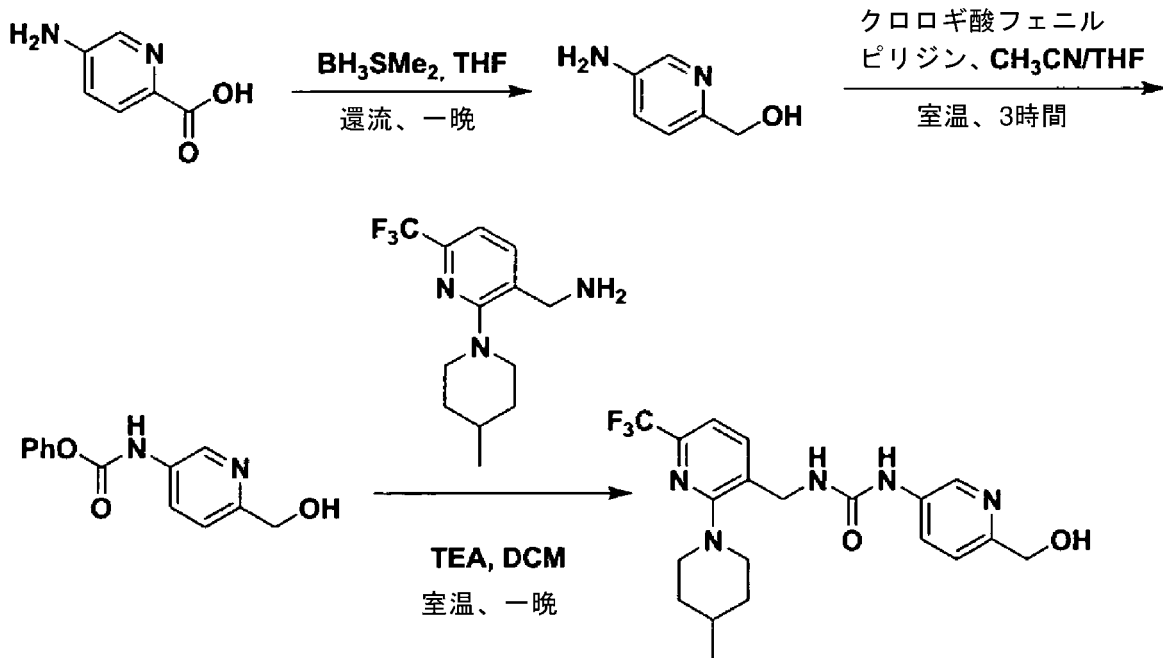
【0185】

10

20

30

【化24】



10

【0186】

ステップ1：5-アミノピコリン酸（400 mg、2.90 mmol）のテトラヒドロフラン中の攪拌溶液に、 BH_3SMe_2 （テトラヒドロフラン中2 M）（4.34 mL、8.69 mmol、3当量）を室温で加えた。反応混合物を一晚還流させた。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機部分をブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、（5-アミノピリジン-2-イル）メタノール（136 mg、36%）を得た。

20

【0187】

ステップ2：（5-アミノピリジン-2-イル）メタノール（118 mg、0.95 mmol）をアセトニトリル（3 mL）およびテトラヒドロフラン（4 mL）に溶かした。反応混合物にピリジン（0.09 mL、1.14 mmol、1.2当量）およびクログ酸フェニル（0.12 mL、0.98 mmol、1.03当量）を加え、窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機部分を水およびブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、フェニル6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-3-イルカルバマート（191 mg、82%）を得た。

30

【0188】

ステップ3：フェニル6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-3-イルカルバマート（63 mg、0.26 mmol）のジクロロメタン中の溶液に、トリエチルアミン（0.11 mL、0.77 mmol、3当量）および（2-（4-メチルピペリジン-1-イル）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メタンアミン（70 mg、0.26 mmol、1当量）を室温で加えた。反応混合物を一晚攪拌した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機部分を水およびブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-（6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-3-イル）-3-（（2-（4-メチルピペリジン-1-イル）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メチル）尿素（73 mg、67%）を得た。

40

【0189】

同様に、例示的化合物56～60を調製することができる。

【0190】

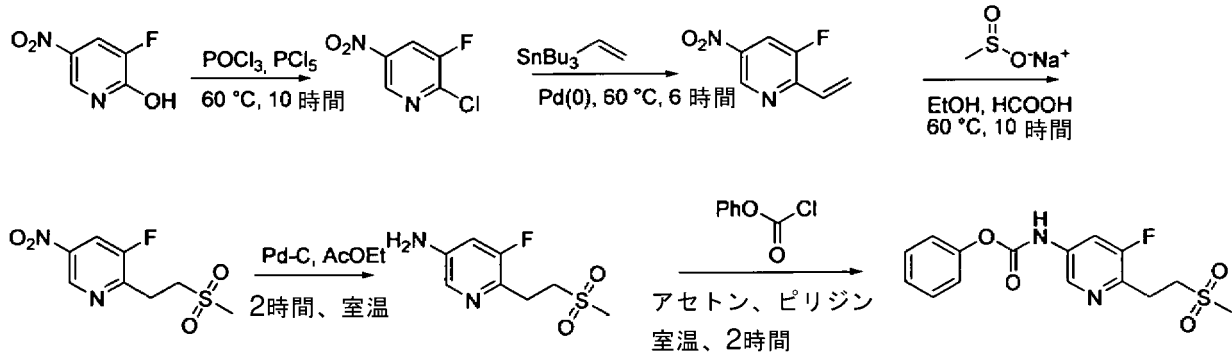
50

例 67 の合成 :

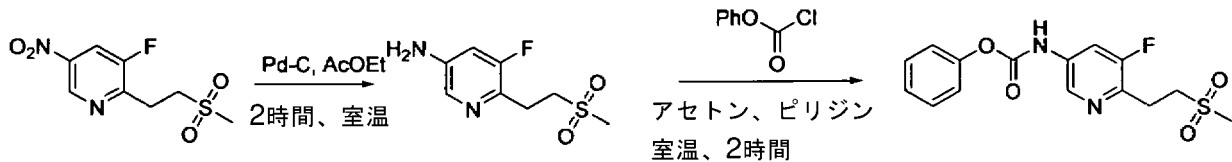
1 - (5 - フルオロ - 6 - (2 - (メチルスルホニル)エチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

【0191】

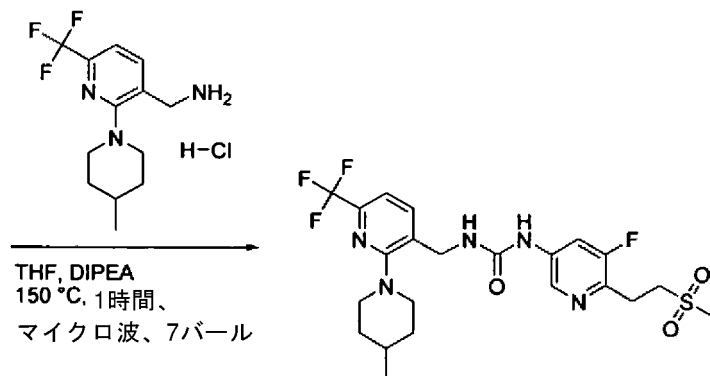
【化25】



10



20



【0192】

ステップ1 : 3 - フルオロ - 5 - ニトロピリジン - 2 - オール (1 . 5 g 、 9 . 4 8 m m o l) のオキシ塩化リン (1 5 m L) 中の攪拌溶液に、五塩化リン (2 . 9 6 g 、 1 4 . 2 2 m m o l) を 6 0 で加えた。反応混合物を同じ温度で 1 0 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、碎氷に注ぎ、酢酸エチル (3 × 2 0 m L) で抽出した。有機層全体を飽和炭酸ナトリウム溶液 (2 5 m L) で洗浄した。洗浄した有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ、ヘキサン中 5 % の酢酸エチル) を使用することによって精製して、2 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - ニトロピリジン (1 . 6 2 g 、 9 7 %) を得た。

30

【0193】

ステップ2 : 2 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - ニトロピリジン (1 . 6 g 、 9 . 0 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 6 m L) 中の攪拌溶液に窒素雰囲気下で、トリブチルビニルズ (3 . 4 2 g 、 1 0 . 8 m m o l) および $Pd_2(dba)_3$ (0 . 4 2 g 、 0 . 4 5 m m o l) 、トリフルルホスフェン (0 . 2 g 、 0 . 9 m m o l) を加えた。反応混合物を十分に脱酸素し、60 に 6 時間加熱した。反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 5 m L) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の化合物を得た。粗製の化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ; 溶剤 : ヘキサン中 5 % の酢酸エチル) によって精製して、3 - フルオロ - 5 - ニトロ - 2 - ビニルピリジン (1 . 5 g 、 9 6 %) を得た。

40

【0194】

ステップ3 : 3 - フルオロ - 5 - ニトロ - 2 - ビニルピリジン (1 . 5 g 、 8 . 9 2 m m o l) のエタノール (1 5 m L) 中の攪拌溶液に、ナトリウムメタンサルフィナート (

50

9.1 g、89.3 mmol) および酢酸 (0.53 g、8.92 mmol) を周囲温度で加えた。反応混合物を60 に10時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮して、粗製の化合物を得、これを濾過し、得られた固体を水 (25 mL) で洗浄して、3-フルオロ-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-5-ニトロピリジン (0.81 g、36%) を得た。

【0195】

ステップ4: 3-フルオロ-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-5-ニトロピリジン (0.8 g、3.22 mmol) を酢酸エチル (8 mL) に溶かし、パラジウム炭素 (80 mg) をアルゴン雰囲気下に加え、これを Parr 装置内で水素化し、反応物を2時間攪拌し続けた。反応混合物をセライト床で濾過し、酢酸エチルで十分に洗浄し、減圧下で濃縮して、5-フルオロ-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン-3-アミン (0.62 g、88%) を得た。

10

【0196】

ステップ5: 5-フルオロ-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン-3-アミン (99 mg、0.454 mmol) をアセトン/ジメチルホルムアミド (1.5 mL + 0.63 mL) に溶かした。反応混合物に、ピリジン (0.11 mL、1.36 mmol) を、続いてクロロギ酸フェニル (0.075 mL、0.59 mmol) を0 で滴加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液 (1 x 15 mL) で洗浄した。水性層をジクロロメタン (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、フェニル5-フルオロ-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン-3-イルカルバマート (249 mg) を得た。

20

【0197】

ステップ6: フェニル5-フルオロ-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン-3-イルカルバマート (80 mg、0.237 mmol) および (2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミンヒドロクロリド (73 mg、0.237 mmol) をテトラヒドロフラン (3.6 mL) に溶かした。次いで、これに N-エチルジイソプロピルアミン (0.157 mL、0.924 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波 (7 パール) 中、150 で1時間攪拌した。完了の後に、混合物を減圧下で濃縮して、粗製の化合物を得た。粗製の化合物を、溶離剤として酢酸エチル-メタノール (4:1) を使用することによるカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(5-フルオロ-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン-3-イル)-3-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素 (40 mg、33%) を得た。

30

【0198】

同様に、例示的化合物 68 および 69 を調製することができる。

【0199】

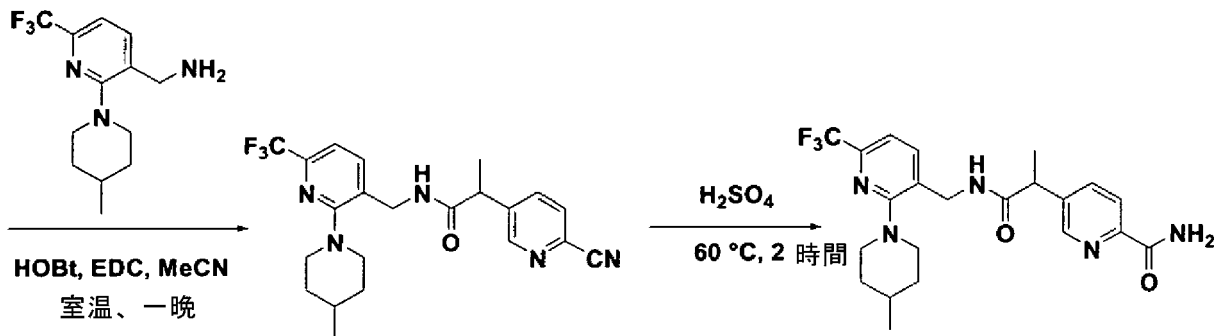
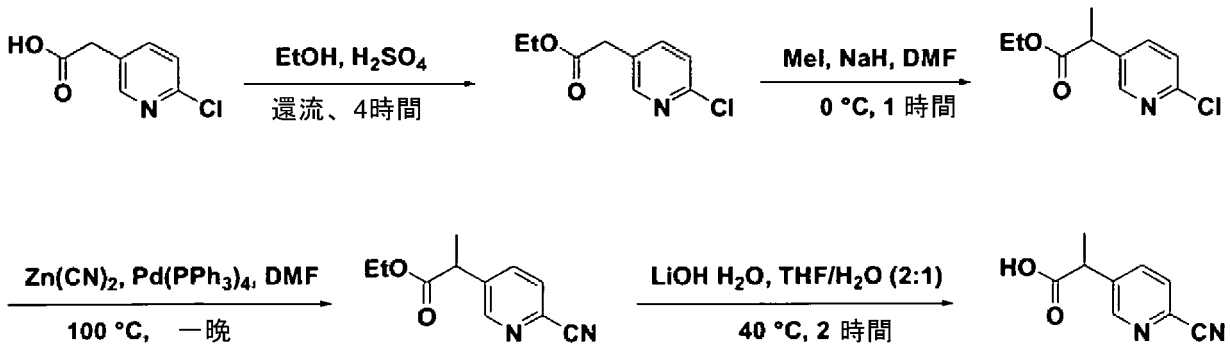
例74の合成:

5-(1-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ピコリンアミド

40

【0200】

【化26】



【0201】

ステップ1：6-クロロ-3-ピリジン酢酸（1 g、5.83 mmol）のエタノール中の溶液に、硫酸（1.6 mL）を加えた。混合物を4時間還流させ、次いで室温に冷却し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。生じた混合物をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル2-(6-クロロピリジン-3-イル)アセタート（1.1 g、95%）を得た。

【0202】

ステップ2：エチル2-(6-クロロピリジン-3-イル)アセタート（1.1 g、5.51 mmol）のジメチルホルムアミド中の溶液に、水素化ナトリウム（242 mg、6.06 mmol）を0 で、続いてヨードメタン（821 mg、5.79 mmol）を徐々に加えた。混合物を同じ温度で1時間攪拌し、次いで、水でクエンチした。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル2-(6-クロロピリジン-3-イル)プロパノアート（790 mg、67%）を得た。

30

【0203】

ステップ3：エチル2-(6-クロロピリジン-3-イル)プロパノアート（790 mg、3.7 mmol）のジメチルホルムアミド中の溶液に、Zn(CN)₂（434 mg、3.7 mmol）およびPd(PPh₃)₄（1280 mg、1.11 mmol）を加えた。反応混合物を100 で12時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。混合物をセライトプラグで濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、10% HCl溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル2-(6-シアノピリジン-3-イル)プロパノアート（420 mg、56%）を得た。

40

【0204】

ステップ4：エチル2-(6-シアノピリジン-3-イル)プロパノアート（420 mg、2.06 mmol）のテトラヒドロフランおよび水中の溶液に、水酸化リチウム一水和物（129 mg、3.08 mmol）を加えた。反応混合物を40 で2時間攪拌し、次いで10% HClで酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄

50

4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の 2 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) プロパン酸 (330 mg、94%) を得た。

【 0205 】

ステップ 5 : 2 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) プロパン酸 (330 mg、1.87 mmol) のアセトニトリル中の溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (380 mg、2.81 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (537 mg、2.81 mmol)、および (2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミン (537 mg、1.97 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋な 2 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) プロパンアミド (500 mg、62%) を得た。

10

【 0206 】

ステップ 6 : 出発物質 2 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) プロパンアミド (140 mg、0.33 mmol) を硫酸 (1.7 mL) に溶かした。反応混合物を 60 で 2 時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。反応混合物を氷水で希釈し、2 M の NaOH 溶液で中和した (pH = 7)。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋な 5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 1 - オキシプロパン - 2 - イル) ピコリンアミド (40 mg、27%) を得た。

20

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.52 (d, 1H, J = 2.01 Hz, ピリジン - H)、8.15 (d, 1H, J = 8.14 Hz, ピリジン - H)、7.85 (dd, 1H, J = 8.09, 2.21 Hz, ピリジン - H)、7.80 (br. s, NH)、7.50 (d, 1H, J = 7.73 Hz)、7.21 (d, 1H, J = 7.73 Hz, Ar - H)、6.55 (m, NH)、5.78 (br. s, NH)、4.50 (m, 2H, Ar - CH_2)、3.67 (四重線, 1H, J = 6.96 Hz, アミド - CH)、3.31 (m, 2H, ピペリジン - H)、2.82 (m, 2H, ピペリジン - H)、1.72 (m, 2H, ピペリジン - H)、1.56 (m, 4H, アミド - CH_3 , ピペリジン - H)、1.19 (m, 2H, ピペリジン - H)、0.97 (d, 3H, J = 6.39 Hz, ピペリジン - CH_3)。

30

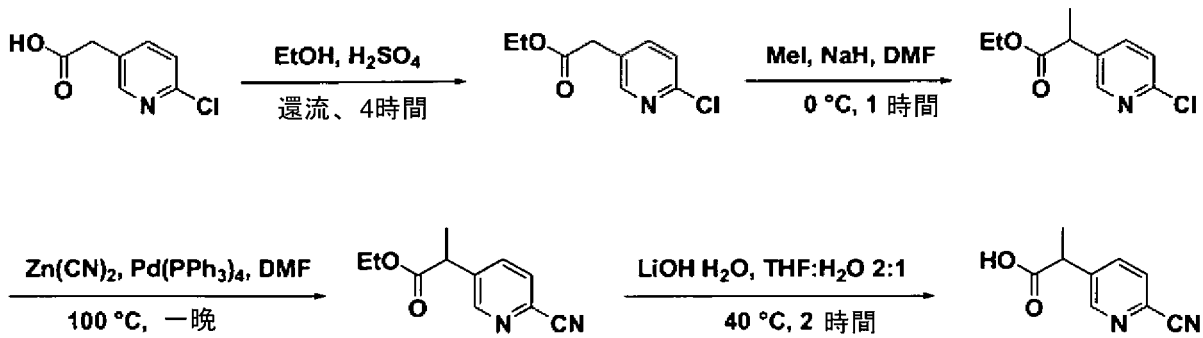
【 0207 】

例 75 の合成 :

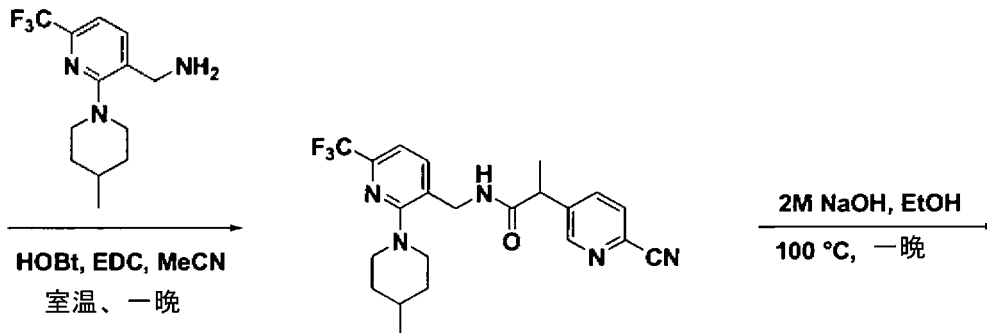
5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 1 - オキシプロパン - 2 - イル) - N - フェニルピコリンアミド

【 0208 】

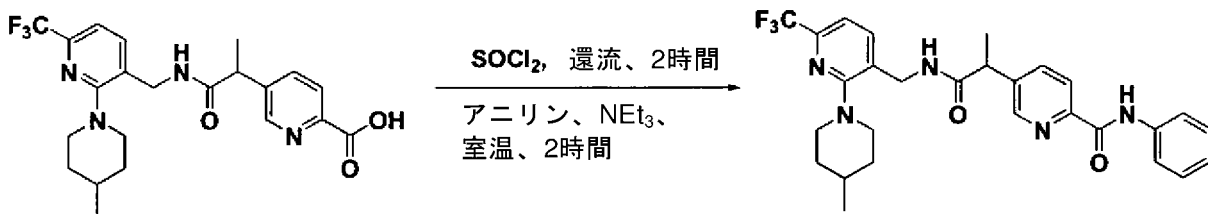
【化27】



10



20



【0209】

ステップ1～5：例74について記載したとおり。

【0210】

ステップ6：2-(6-シアノピリジン-3-イル)-N-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド(200mg、0.46mmol)をエタノールに懸濁させ、2MのNaOH(2.3mL、4.64mmol)を加え、混合物を20時間還流させた。混合物を室温に冷却し、濃縮した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1MのHCl溶液で酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋な5-(1-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ピコリン酸(180mg、78%)を得た。

30

40

【0211】

ステップ7：5-(1-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ピコリン酸(180mg、0.4mmol)のクロロメタン中の溶液に、塩化チオニル(0.14mL、2mmol)を加えた。反応混合物を2時間還流させ、次いで、塩化チオニルを減圧下で除去した。残渣をクロロメタンに溶かし、これを、アニリン(0.037mL、0.4mmol)およびトリエチルアミン(0.08mL、0.6mmol)のクロロメタン中の溶液に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-(1-(2-(4-メチルピペリ

50

ジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - フェニルピコリンアミド (50 mg、25%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 9.94 (br. s, 1H, NH)、8.56 (d, 1H, $J = 2.01\text{ Hz}$, ピリジン - H)、8.26 (d, 1H, $J = 8.04\text{ Hz}$, ピリジン - H)、7.89 (dd, 1H, $J = 8.11, 2.04\text{ Hz}$, ピリジン - H)、7.76 (d, 2H, $J = 7.75\text{ Hz}$, Ar - H)、7.51 (d, 1H, $J = 7.52\text{ Hz}$, Ar - H)、7.40 (m, 2H, Ar - H)、7.18 (m, 2H, Ar - H)、6.51 (br. s, 1H, NH)、4.51 (m, 2H, Ar - CH_2)、3.68 (四重線, 1H, $J = 7.04\text{ Hz}$, アミド - CH)、3.32 (m, 2H, ピペリジン - H)、2.83 (m, 2H, ピペリジン - H)、1.71 (m, 2H, ピペリジン - H)、1.60 (m, 4H, アミド - CH_3 , ピペリジン - H)、1.23 (m, 2H, ピペリジン - H)、0.96 (d, 3H, $J = 6.41\text{ Hz}$, ピペリジン - CH_3)。

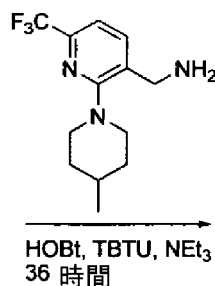
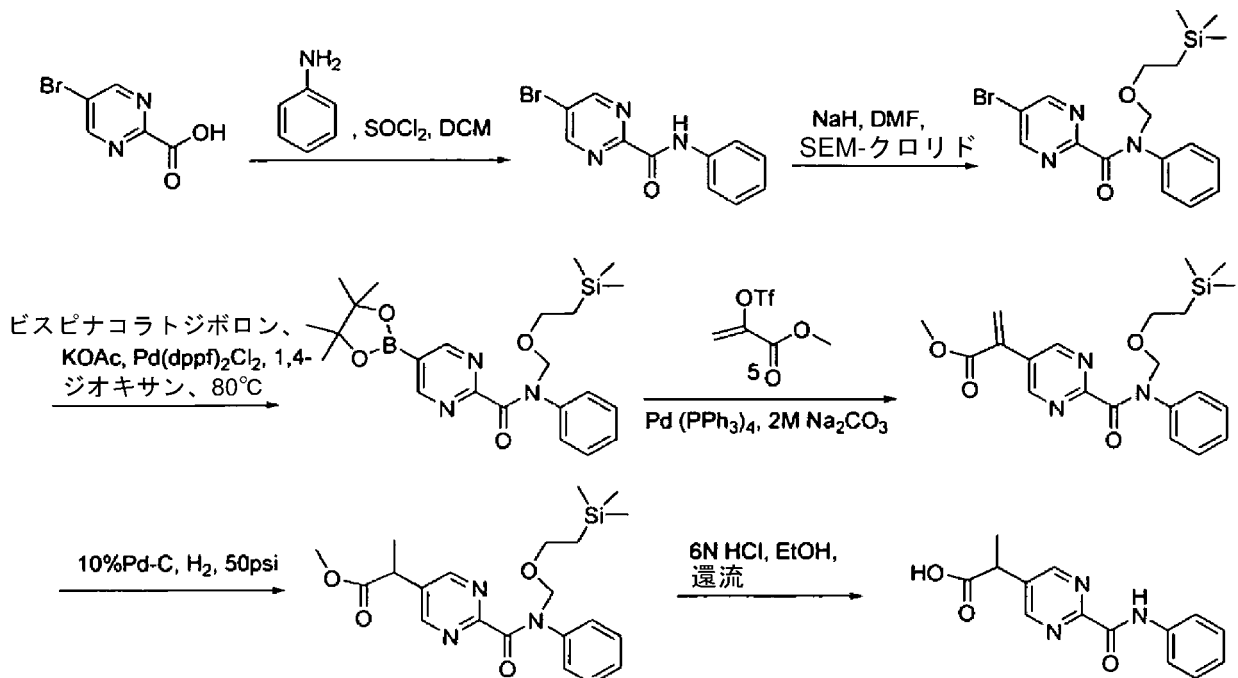
【0212】

例76の合成:

5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - フェニルピコリンアミド

【0213】

【化28】



【0214】

ステップ1: 250 mL 丸底フラスコ内で、5 - プロモピリミジン - 2 - カルボン酸 (5.22 g、24.63 mmol) をベンゼン (100 mL) に溶かし、これに、塩化チ

10

20

30

40

50

オニル (5.4 mL、73.89 mmol) を加えた。反応混合物を 100 で 2 時間還流させた。その後、塩化チオニルおよびベンゼンを減圧下で除去した。ベンゼンを使用して共沸させることによって、水を除去した。残渣をジクロロメタン (100 mL) に溶かし、これを、アニリン (2.27 g、24.42 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 中の溶液に窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。出発物質が全て消費された後に、反応混合物をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、水 (2 × 100 mL) で、続いて重炭酸ナトリウム溶液 (2 × 100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100 ~ 200 メッシュ、溶離剤: n-ヘキサン中 20% の酢酸エチル) によって精製して、5-ブロモ-N-フェニルピリミジン-2-カルボキサミド (5.5 g、77%) を得た。

10

【0215】

ステップ 2: 水素化ナトリウム (950 mg、23.91 mmol) を 250 mL 丸底二つ口フラスコに入れ、これに、無水ジメチルホルムアミド (20 mL) を窒素雰囲気下で加えた。水素化ナトリウムのジメチルホルムアミド中の懸濁液に、5-ブロモ-N-フェニルピリミジン-2-カルボキサミド (5.5 g、19.92 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (39.76 mL) 中の溶液を -5 で加えた。反応混合物を同じ温度で 30 分間攪拌した。その後、温度を維持しながら、これに、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (4.98 g、29.89 mmol) を滴加した。反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。出発物質が全て消費された後に、反応混合物を塩化アンモニウム溶液 (150 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100 ~ 200 メッシュ、溶離剤: n-ヘキサン中 20% の酢酸エチル) によって精製して、純粋な 5-ブロモ-N-フェニル-N-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド (7.2 g、90%) を得た。

20

【0216】

ステップ 3: 5-ブロモ-N-フェニル-N-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド (6.5 g、15.92 mmol) を 1,4-ジオキサソ (80 mL) に溶かし、これに、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-(1,3,2-ジオキサボロラン) (4.24 g、16.7 mmol) を、続いて酢酸カリウム (4.68 g、47.76 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を 5 分間攪拌し、これに、Pd(dppf)Cl₂ (582 mg、0.79 mmol) を加えた。反応混合物を 16 時間還流させた。出発物質が全て消費された後に、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の N-フェニル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-N-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)-メチル)ピリミジン-2-カルボキサミドを精製することなく、次のステップのために使用した (8.0 g、粗製)。

30

【0217】

ステップ 4: N-フェニル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-N-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)-メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド (7.3 g、16.04 mmol) をトルエン (73 mL) に溶かし、これに、メチル 2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)アクリレート (4.5 g、19.25 mmol) を、続いて 2 M の炭酸ナトリウム溶液 (32 mL) を窒素雰囲気下で加えた。その後、これに、Pd(PPh₃)₄ (927 mg、0.80 mmol) を加えた。反応混合物を 16 時間還流させた。出発物質が全て消費された後に、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100 ~ 200 メッシュ、溶離剤: n-ヘキサン中 10% の酢酸エチル)

40

50

によって精製して、純粋なメチル 2 - (2 - (フェニル ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) カルバモイル) ピリミジン - 5 - イル) アクリラート (4 . 3 g、65 %) を得た。

【 0 2 1 8 】

ステップ 5 : 250 mL の Parr 容器内で、メチル 2 - (2 - (フェニル ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) カルバモイル) ピリミジン - 5 - イル) アクリラート (4 . 3 g) を酢酸エチル (43 mL) に溶かし、これに、パラジウム活性炭 (10 % Pd、430 mg) を窒素雰囲気下で加えた。容器を Parr 装置に水素圧 50 psi 下で装着した。2 時間後に、TLC によって、出発物質の完全な消費が示された。触媒をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、メチル 2 - (2 - (フェニル ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) カルバモイル) ピリミジン - 5 - イル) プロパノアート (4 . 0 g、93 %) を得た。

10

【 0 2 1 9 】

ステップ 6 : メチル 2 - (2 - (フェニル ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) カルバモイル) ピリミジン - 5 - イル) プロパノアート (2 . 5 g、6 . 0 mmol) をエタノール (76 mL) に溶かし、これに、6 N の HCl (76 mL) を加えた。反応混合物を 90 ° で 2 時間還流させた。出発物質が完全に変換された後に、エタノールを減圧下で蒸発させ、残渣を水で希釈し、炭酸ナトリウム溶液によって塩基性にした。水性層を酢酸エチルで洗浄した。その後、6 N の HCl で水性層を酸性化し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、純粋な 2 - (2 - (フェニルカルバモイル) ピリミジン - 5 - イル) プロパン酸 (750 mg、47 %) を得た。

20

¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 12 . 87 (1 H, s)、10 . 70 (1 H, s)、8 . 97 (2 H, s)、7 . 86 (2 H, d)、7 . 37 (2 H, t)、7 . 13 (1 H, t)、3 . 97 (1 H, q)、1 . 52 (3 H, d) ; LCMS (M + H) : 272 . 0 ; HPLC : 95 . 02 %

【 0 2 2 0 】

ステップ 7 : (2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミン (0 . 07 g、0 . 256 mmol) および 2 - (2 - (フェニルカルバモイル) ピリミジン - 5 - イル) プロパン酸 (0 . 069 g、0 . 256 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中の攪拌溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0 . 034 mL、0 . 256 mmol)、O - (1 H - 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ラート (0 . 082 g、0 . 256 mmol)、および N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 066 mL、0 . 512 mmol) を加え、反応混合物を 36 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた固体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : 100 ~ 200 メッシュ、溶離剤 : 酢酸エチル) によって精製して、5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - フェニルピリミジン - 2 - カルボキサミド (35 mg、26 %) を得た。

30

40

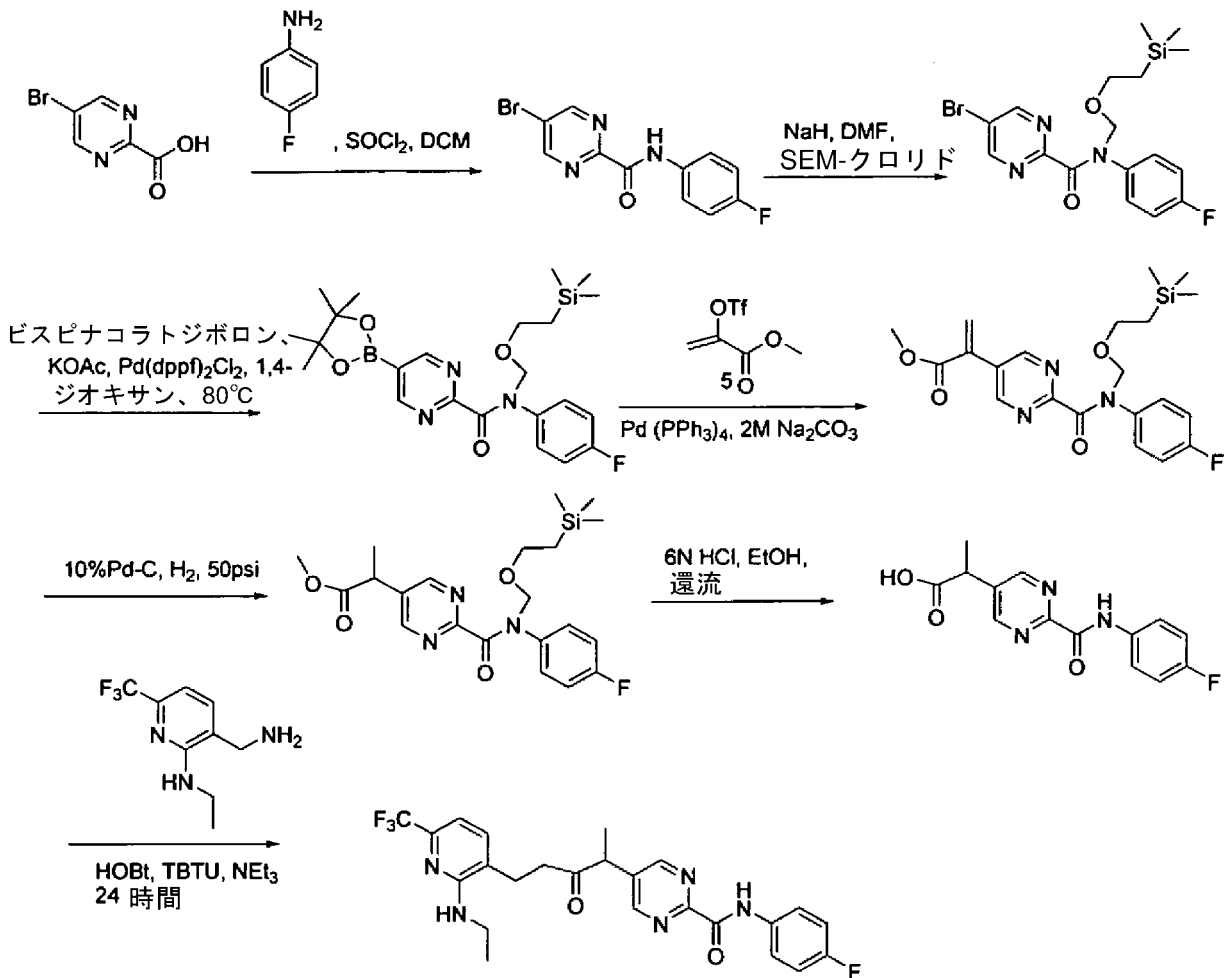
【 0 2 2 1 】

例 77 の合成 :

5 - (1 - ((2 - (エチルアミノ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 0 2 2 2 】

【化 2 9】



10

20

【0223】

ステップ1：250 mL 丸底フラスコ内で、5-プロモピリミジン-2-カルボン酸（5 g、24.63 mmol）をベンゼン（50 mL）に溶かし、それに、塩化チオニル（5.63 mL、73.89 mmol）を加えた。反応混合物を100 で2時間還流させた。その後、塩化チオニルおよびベンゼンを減圧下で除去した。ベンゼンを使用して共沸させることによって、水を除去した。残渣をジクロロメタン（100 mL）に溶かし、これを、4-フルオロアニリン（2.68 g、24.13 mmol）のジクロロメタン（100 mL）中の溶液に窒素雰囲気下に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。出発物質が全て消費された後に、反応混合物をジクロロメタン（50 mL）で希釈し、水（2 × 100 mL）で、続いて重炭酸ナトリウム溶液（2 × 100 mL）およびブライン（100 mL）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：100～200メッシュ、溶離剤：n-ヘキサン中20%の酢酸エチル）によって精製して、5-プロモ-N-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-カルボキサミド（5.6 g、78%）を得た。

30

40

【0224】

ステップ2：水素化ナトリウム（60%、872 mg、21.81 mmol）を250 mL 丸底二つ口フラスコに入れ、これに、無水ジメチルホルムアミド（25 mL）を窒素雰囲気下に加えた。水素化ナトリウムのジメチルホルムアミド中の懸濁液に、5-プロモ-N-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-カルボキサミド（5.4 g、18.24 mmol）の無水ジメチルホルムアミド（30 mL）中の溶液を-5 で加えた。反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。その後、これに、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（4.52 g、27.36 mmol）を、温度を維持しながら滴加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。出発物質が全て消費された後に、反応混合

50

物を塩化アンモニウム溶液 (150 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の化合物をカラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュシリカゲル、n - ヘキサン中 20 % の酢酸エチル) によって精製して、5 - プロモ - N - (4 - フルオロフェニル) - N - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピリミジン - 2 - カルボキサミド (6.5 g、84 %) を得た。

【0225】

ステップ 3 : 5 - プロモ - N - (4 - フルオロフェニル) - N - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピリミジン - 2 - カルボキサミド (7.5 g、17.59 mmol) を 1, 4 - ジオキサソラン (86 mL) に溶かし、これに、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ - (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (4.7 g、18.47 mmol) を、続いて酢酸カリウム (5.2 g、52.77 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を 5 分間攪拌し、これに、Pd(dppf)₂Cl₂ (644 mg、0.87 mmol) を加えた。反応混合物を 16 時間還流させた。出発物質が全て消費された後に、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製の N - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル) - エトキシ) メチル) ピリミジン - 2 - カルボキサミドを精製することなく、次のステップのために使用した (9.0 g、粗製)。

10

20

【0226】

ステップ 4 : N - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピリミジン - 2 - カルボキサミド (8.3 g、17.59 mmol) をトルエン (83 mL) に溶かし、これに、メチル 2 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) アクリレート (4.94 g、21.12 mmol) を、続いて 2 M の炭酸ナトリウム溶液 (35.2 mL) を窒素雰囲気下で加えた。その後、これに、Pd(PPh₃)₄ (1.02 g、0.87 mmol) を加えた。反応混合物を 16 時間還流させた。出発物質が全て消費された後に、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : 100 ~ 200 メッシュ、溶離剤 : n - ヘキサン中 10 % の酢酸エチル) によって精製して、メチル 2 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) カルバモイル) ピリミジン - 5 - イル) アクリレート (5 g、67 %) を得た。

30

40

【0227】

ステップ 5 : メチル 2 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) カルバモイル) - ピリミジン - 5 - イル) アクリレート (5.0 g) を酢酸エチル (50 mL) に、500 mL の Parr 容器内で溶かし、これに、パラジウム活性炭 (10 % Pd、500 mg) を窒素雰囲気下で加えた。容器を、Parr 装置内に水素圧力 50 psi 下で装着した。2 時間後に、TLC によって、出発物質の全ての消費が示された。触媒をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、メチル 2 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) カルバモイル) ピリミジン - 5 - イル) プロパノアート (5 g、定量) を得た。

【0228】

ステップ 6 : メチル 2 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) カルバモイル) - ピリミジン - 5 - イル) プロパノアート (3.0 g、6.92 mmol) をエタノール (87 mL) に溶かし、これに、6 N の HCl (87 mL) を加えた。反応混合物を 90 ° で 2 時間還流させた。出発物質が完全に変換された後に、エタノールを減圧下で蒸発させ、残渣を水で希釈し、炭酸ナトリウム溶液によって塩基性にした。水性層を酢酸エチルで洗浄した。その後、水性層を 6 N の HCl で酸

50

性化し、酢酸エチル（3 × 50 mL）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、純粋な2-（2-（4-フルオロフェニルカルバモイル）ピリミジン-5-イル）プロパン酸（700 mg、35%）を得た。

¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）： 12.82（1H, s）、10.80（1H, s）、8.94（2H, s）、7.91~7.88（2H, m）、7.20（2H, t）、3.96（1H, q）、1.52（3H, d）；LCMS（M+H）：290；HPLC：97.71%

【0229】

ステップ7：3-（アミノメチル）-N-エチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-アミン（0.055 g、0.251 mmol）および2-（2-（4-フルオロフェニルカルバモイル）ピリミジン-5-イル）プロパン酸（0.072 g、0.251 mmol）のテトラヒドロフラン（2 mL）中の攪拌溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（0.034 mL、0.251 mmol）、O-（1H-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ラート（0.082 g、0.251 mmol）、およびN-エチルジイソプロピルアミン（0.034 mL、0.251 mmol）を加え、反応混合物を24時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた固体をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：100~200メッシュ、溶離剤：酢酸エチル中5%のメタノール）によって精製して、5-（5-（2-（エチルアミノ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-3-オキソペンタン-2-イル）-N-（4-フルオロフェニル）ピリミジン-2-カルボキサミド（74 mg、60%）を得た。

10

20

【0230】

同様の手法で、例示的化合物78~81を調製した。

【0231】

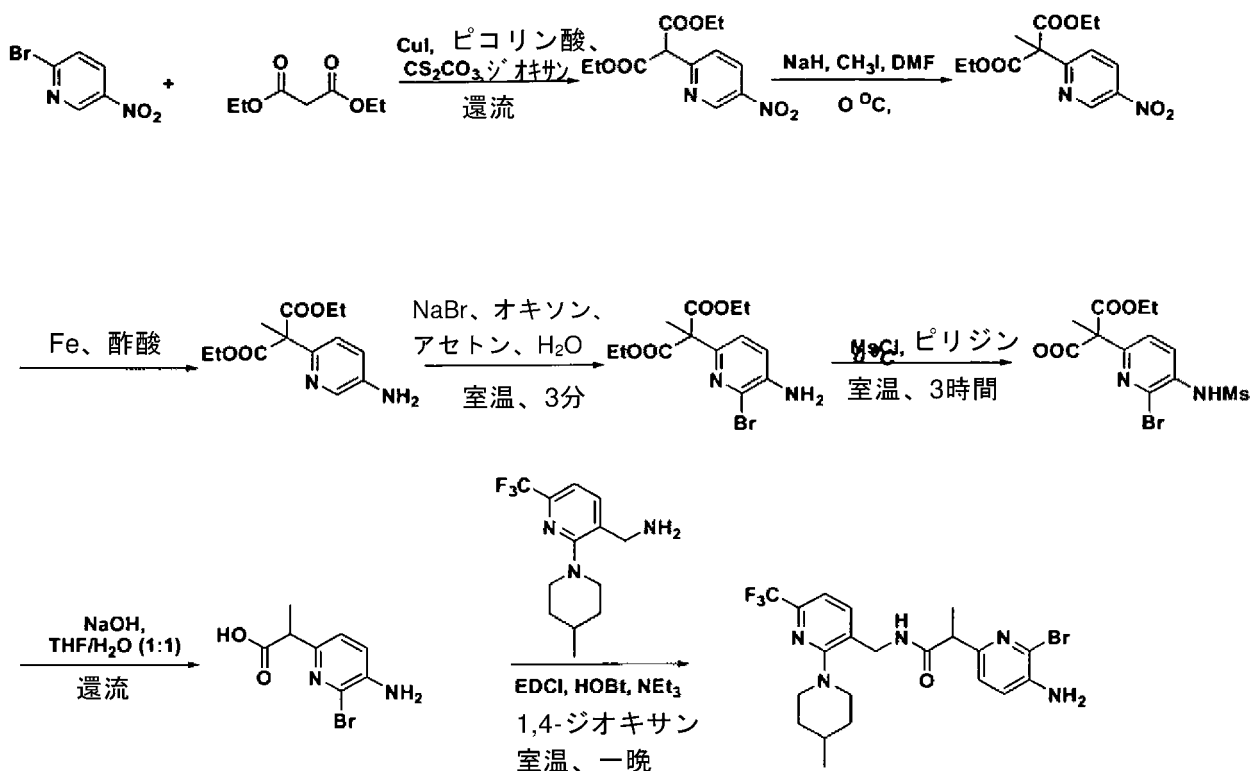
例84の合成：

2-（5-アミノ-6-プロモピリジン-2-イル）-N-（（2-（4-メチルピペリジン-1-イル）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メチル）プロパンアミド

【0232】

【化30】

30



40

50

【0233】

ステップ1：2-ブロモ-5-ニトロピリジン（1.5 g、7.4 mmol）およびマロン酸ジエチルエステルの1,4-ジオキサン中の溶液に、CuI（0.28 g、1.476 mmol）、CS₂CO₃（7 g、22.2 mmol）、およびピコリン酸（0.182 g、1.478 mmol）を加えた。混合物を還流させた。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ジエチル2-(5-ニトロピリジン-2-イル)マロナート（2.9 g、99%）を得た。

【0234】

ステップ2：ジエチル2-(5-ニトロピリジン-2-イル)マロナート（2.9 g、10.27 mmol）のジメチルホルムアミド中の溶液に、水素化ナトリウム（0.4 g、15.4 mmol）およびヨードメタン（0.6 mL、15.4 mmol）を0 で加えた。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ジエチル2-メチル-2-(5-ニトロピリジン-2-イル)マロナート（0.956 g、32%）を得た。

10

【0235】

ステップ3：ジエチル2-メチル-2-(5-ニトロピリジン-2-イル)マロナート（0.956 g、3.23 mmol）の酢酸中の溶液に、Fe（0.901 g、10.5 mmol）を加えた。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ジエチル2-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-メチルマロナート（0.85 g、99%）を得た。

20

【0236】

ステップ4：ジエチル2-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-メチルマロナート（0.5 g、1.9 mmol）の水およびアセトン中の溶液に、臭化ナトリウム（0.133 g、1.9 mmol）およびオキソン（1.29 g、1.9 mmol）を加えた。混合物を室温で3分間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ジエチル2-(5-アミノ-6-ブロモピリジン-2-イル)-2-メチルマロナート（0.36 g、41%）を得た。

30

【0237】

ステップ5：ジエチル2-(5-アミノ-6-ブロモピリジン-2-イル)-2-メチルマロナートのピリジン中の溶液に、塩化メタンスルホン（0.1 mL、1.8 mmol）を0 で加えた。混合物を0 で30分間、次いで、室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した。ジエチル2-(6-ブロモ-5-(メチルスルホンアミド)ピリジン-2-イル)-2-メチルマロナート（0.37 g、99%）を得た。

【0238】

ステップ6：ジエチル2-(6-ブロモ-5-(メチルスルホンアミド)ピリジン-2-イル)-2-メチルマロナート（0.215 g、0.5 mmol）のテトラヒドロフランおよび水中の溶液に、NaOH（0.042 g、1 mmol）を加えた。混合物を還流させ、次いで、水を加え、酢酸で酸性化した。混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した。2-(5-アミノ-6-ブロモピリジン-2-イル)プロパン酸（0.238 g、99%）を得た。

40

【0239】

ステップ7：2-(5-アミノ-6-ブロモピリジン-2-イル)プロパン酸（0.238 g、0.74 mmol）および（2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(

50

トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン(0.201g、0.74mmol)の1,4-ジオキサン中の溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.226g、1.184mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.16g、1.184mmol)、およびトリエチルアミン(0.008g、0.67mmol)を室温に加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌し、次いで、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した。2-(5-アミノ-6-プロモピリジン-2-イル)-N-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド(0.2g、54%)を得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.53 (d, 1H, J = 7.68 Hz, Ar-H)、7.20 (d, 1H, J = 7.71 Hz, Ar-H)、7.08 (d, 1H, J = 8.04 Hz, Ar-H)、6.09 (m, 2H, Ar-HおよびCO-NH)、4.47 (m, 2H, Ar-CH₂) 4.10 (br. s, 2H, Ar-NH₂)、3.69 (q, 1H, J = 7.3 Hz, Ar-CH)、3.37 (m, 2H, ピペリジン-H)、2.83 (m, 2H, ピペリジン-H)、1.72 (m, 2H, ピペリジン-H)、1.55 (d, 3H, J = 7.14 Hz, ArCH-CH₃)、1.39 (m, 3H, ピペリジン-Hおよび2H)、0.96 (d, 3H, J = 7.3 Hz, ピペリジン-CH₃)。

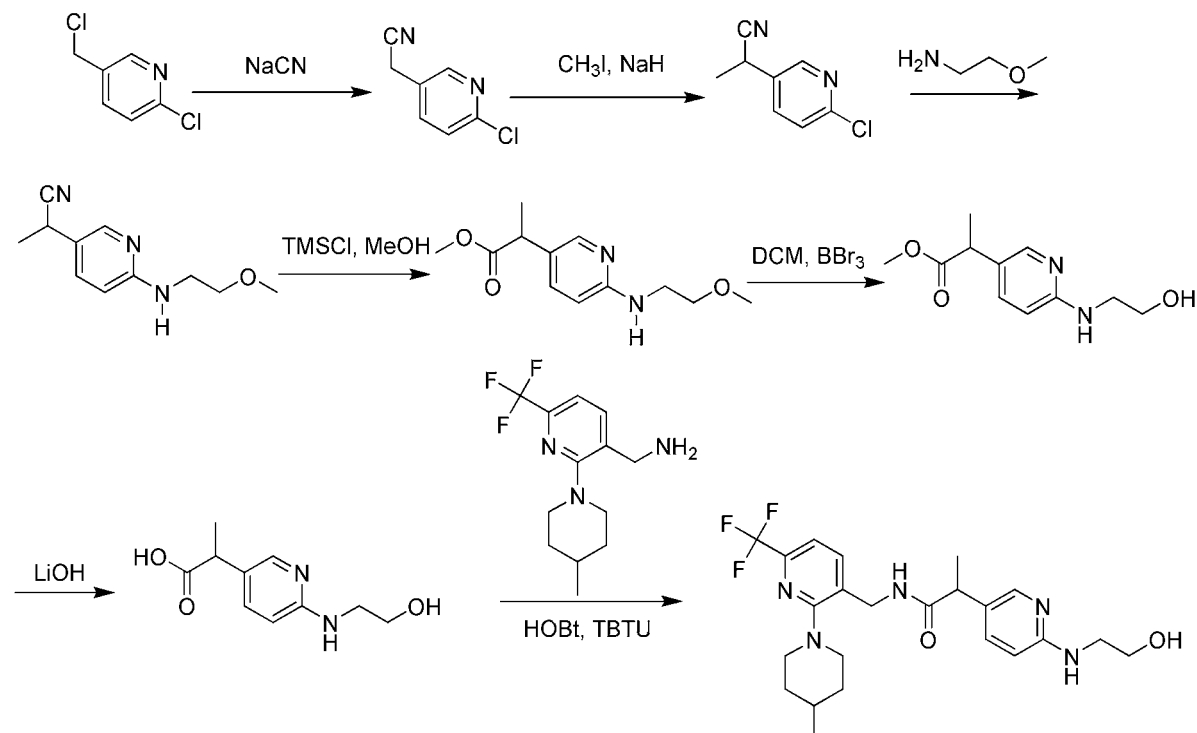
【0240】

例85の合成:

2-(6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン-3-イル)-N-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド

【0241】

【化31】



【0242】

ステップ1: 2-クロロ-5-(クロロメチル)ピリジン(1g、6.17mmol、1.0当量)のエタノール(10mL)中の攪拌溶液に、NaCN(325mg、6.79mmol、1.1当量)のH₂O(10mL)中の溶液を0で滴加し、100で3時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(70mL x 2)で抽

出し、ブライン(20 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物を、酢酸エチル/石油エーテル(3:7)を使用するシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)を使用することによって精製して、2-(6-クロロピリジン-3-イル)アセトニトリル(400 mg、63%)を黄色の固体として得た。

【0243】

ステップ2: 0 に冷却されている2-(6-クロロピリジン-3-イル)アセトニトリル(10 g、65.7 mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(100 mL)中の攪拌溶液に、 NaH (1.578 g、65.7 mmol、1.0当量)を少量ずつ加え、10分間攪拌した。 CH_3I (4.02 mL、65.7 mmol、1.0当量)を0
10
で加えた。反応混合物を水(150 mL)で希釈し、酢酸エチル(100 mL×2)およびブライン(100 mL)で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物を、酢酸エチル/石油エーテル(1:4)を使用するシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)によって精製して、2-(6-クロロピリジン-3-イル)プロパンニトリル(5 g、46%)を固体として得た。

【0244】

ステップ3: 2-(6-クロロピリジン-3-イル)プロパンニトリル(2 g、12.04 mmol、1.0当量)の DMSO (15 mL)中の攪拌溶液に、 TEA (3.34 mL、24.09 mmol、2.0当量)および N (2-メトキシエチル)メチルアミン(1.8 g、24.09 mmol、2.0当量)を加え、100 に16時間加熱した。
20
反応混合物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(60 mL×2)で抽出した。有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。得られた残渣を、溶離剤として酢酸エチル/石油エーテル(3:7)を使用する中性アルミナによって精製して、2-(6-(2-メトキシエチルアミノ)ピリジン-3-イル)プロパンニトリル(500 mg、40%)を白色の固体として得た。

【0245】

ステップ4: TMSCl (4.6 mL、20.4 mmol、3.0当量)のメタノール(8 mL)中の攪拌溶液に、2-(6-(2-メトキシエチルアミノ)ピリジン-3-イル)プロパンニトリル(1.4 g、6.8 mmol、1.0当量)を加え、60 に5時間加熱した。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、 NaHCO_3 (10 mL)を用いて
30
、 pH を約9に調整し、酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。有機層を分離し、ブライン(50 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣を、溶離剤として酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を使用するシリカゲルカラム(100~200メッシュ)によって精製して、メチル2-(6-(2-メトキシエチルアミノ)ピリジン-3-イル)プロパノアート(1.2 g、74%)を淡黄色の液体として得た。

【0246】

ステップ5: メチル2-(6-(2-メトキシエチルアミノ)ピリジン-3-イル)プロパノアート(1.5 g、6.3 mmol、1.0当量)のジクロロメタン(20 mL)中の攪拌溶液に、化合物 BBr_3 (9.4 mL、9.4 mmol、1.5当量)を-78
40
で加え、室温で3時間攪拌した。 NaHCO_3 で、反応物の pH を約8に調整し、水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(150 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を分離し、ブライン(100 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣を、溶離剤としてメタノール/クロロホルム(1:9)を使用するシリカゲルカラム(100~200メッシュ)によって精製して、メチル2-(6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン-3-イル)プロパノアート(300 mg、21%)を淡黄色のオイルとして得た。

【0247】

ステップ6: 2-(6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン-3-イル)プロパノアート(324 mg、1.45 mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン/ H_2O
50

(9 mL / 9 mL) 中の攪拌溶液に、LiOH・H₂O (100 mg、4.33 mmol、3.0 当量) を 60 で加え、16 時間攪拌した。テトラヒドロフランを留去し、反応混合物を Et₂O (10 mL) で抽出し、1 N の HCl で酸性化し (pH 3 ~ 4)、溶媒を蒸発させた。残渣をメタノール (10 mL) に懸濁させ、15 分間音波処理した。混合物を濾過し、無水 Mg₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で蒸発させて、2 - (6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル)プロパン酸 (662 mg) を得、これをさらに精製することなく使用した。

【0248】

ステップ7: 2 - (6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル)プロパン酸 (59 mg、0.29 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン / DMF (2 mL / 0.1 mL) 中の攪拌溶液に、Huenig 塩基 (0.193 mL、1.14 mmol、4 当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (39 mg、0.29 mmol、1 当量)、および TBTU (92 mg、0.29 mmol、1 当量) を加え、(2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メタンアミン (77 mg、0.29 mmol、1 当量) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル 20 mL に溶かし、水 20 mL で抽出した。水性層を酢酸エチル 3 × 20 mL で抽出し、有機相を Mg₂SO₄ 上で乾燥させ、溶媒を蒸発させ、残渣を、溶離剤として直線的な勾配 (開始時: 100% 酢酸エチル、終了時: 酢酸エチル / メタノール 80 / 20、15 カラム体積) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - (6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド (例化合物 85、30 mg; 23%) を黄色のオイルとして得た。

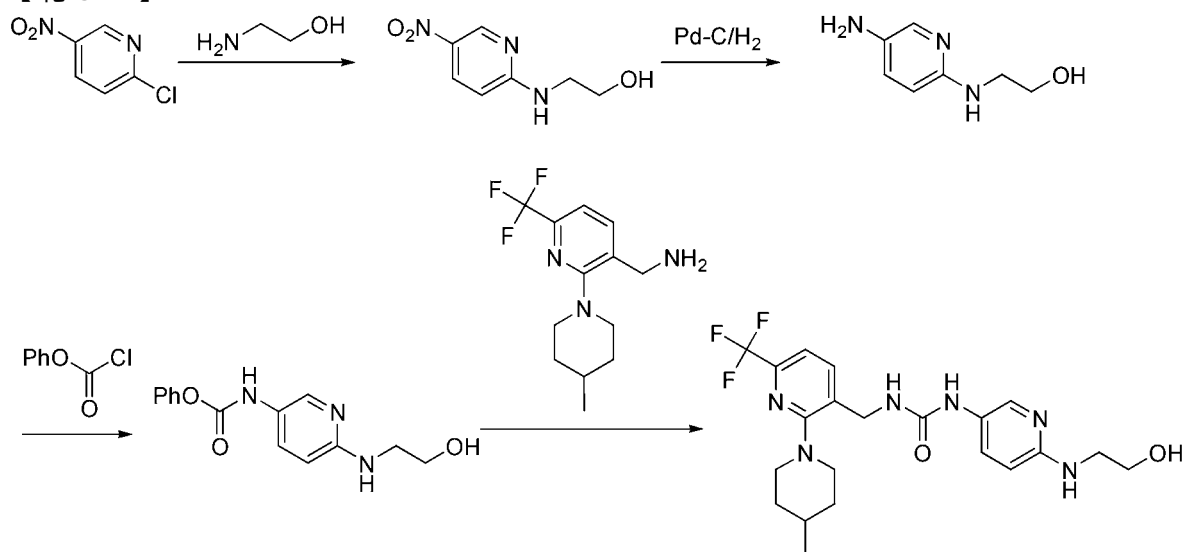
【0249】

例 86 の合成:

1 - (6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

【0250】

【化 32】



【0251】

ステップ1: 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (4.0 g) を 2 - アミノエタノール (20 mL) と共に室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣を n - ペンタン (25 mL) で洗浄して、2 - (5 - ニ

トロピリジン - 2 - イルアミノ)エタノール (4.16 g、91%、黄色固体)を得た。
TLCシステム：メタノール/クロロホルム (1:19)、 R_f : 0.2。

【0252】

ステップ2：2 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルアミノ)エタノール (4.0 g、21.85 mmol、1当量)のテトラヒドロフラン (50 mL)中の攪拌溶液に、10% Pd - C (600 mg)を加え、 H_2 ガスバルーン圧力下、室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライトに通し、蒸発させ、得られた残渣をジエチルエーテル (20 mL)で洗浄して、2 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルアミノ)エタノール (3.02 g、90%)を得た。TLCシステム：メタノール/クロロホルム (3:17)、 R_f : 0.5。

【0253】

ステップ3：2 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルアミノ)エタノール (3.0 g、19.60 mmol、1当量)の攪拌アセトン (35 mL)溶液に、ピリジン (4.7 mL、58.82 mmol、3当量)を、続いてクロロギ酸フェニル (2.7 mL、21.56 mmol、1.1当量)を0 で加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を酢酸エチル (150 mL)に溶かし、水 (50 mL)、ブライン (50 mL)で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させ、残渣を精製して (中性アルミナ、溶離剤としてメタノール/クロロホルム (1:49))、フェニル6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イルカルバマート (0.80 g、19%、ピンク色の固体)を得た。TLCシステム：メタノール/クロロホルム (1:9)、 R_f : 0.5。

【0254】

ステップ4：(2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メタンアミン (100 mg、0.368 mmol、1.0当量)のアセトニトリル (9 mL)中の攪拌溶液に、トリエチルアミン (0.204 mL、1.47 mmol、4.0当量)を、続いてフェニル6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イルカルバマート (102 mg、0.375 mmol、1.02当量)を加え、還流で16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を精製して (カラムクロマトグラフィー、シリカゲル、溶離剤として酢酸エチル/メタノール (20:1))、1 - (6 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素 (例化合物 86 mg; 17%)を得た。

【0255】

同様に、例示的化合物 130 および 131 を調製した。

【0256】

例 87 の合成：

2 - (6 - (2 - メトキシエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミド

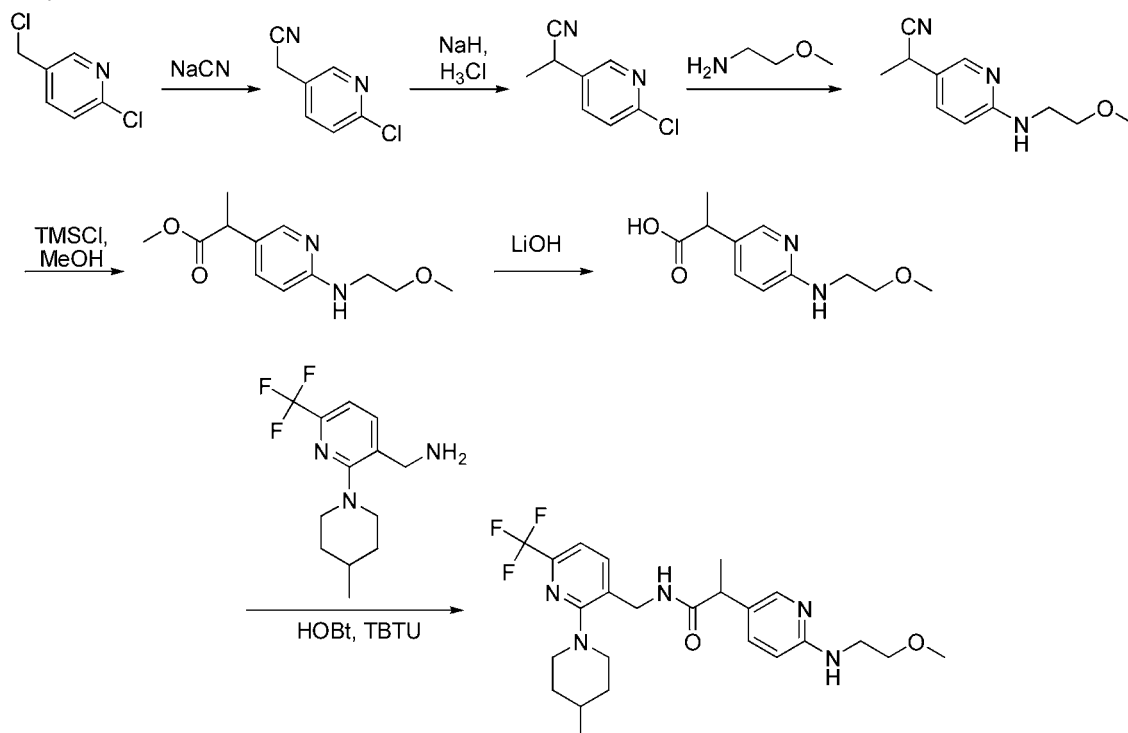
【0257】

10

20

30

【化 3 3】



10

20

【0258】

ステップ1：2-クロロ-5-(クロロメチル)ピリジン(1g、6.17mmol、1.0当量)のエタノール(10mL)中の攪拌溶液に、NaCN(325mg、6.79mmol、1.1当量)のH₂O(10mL)中の溶液に0で滴加し、100で3時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(70mL×2)で抽出し、ブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物を、酢酸エチル/石油エーテル(3:7)を使用するシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)を使用することによって精製して、2-(6-クロロピリジン-3-イル)アセトニトリル(400mg、63%)を黄色の固体として得た。TLCシステム：酢酸エチル/石油エーテル(2:3)、R_f:0.30。

30

【0259】

ステップ2：0に冷却されている2-(6-クロロピリジン-3-イル)アセトニトリル(10g、65.7mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン(100mL)中の攪拌溶液に、NaH(1.578g、65.7mmol、1.0当量)を少量ずつ加え、10分間攪拌した。CH₃I(4.02mL、65.7mmol、1.0当量)を0で加えた。反応混合物を水(150mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×2)およびブライン(100mL)で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物を、酢酸エチル/石油エーテル(1:4)を使用するシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)によって精製して、2-(6-クロロピリジン-3-イル)プロパンニトリル(5g、46%)を固体として得た。TLCシステム：酢酸エチル/石油エーテル(3:7)、R_f:0.4。

40

【0260】

ステップ3：2-(6-クロロピリジン-3-イル)プロパンニトリル(2g、12.04mmol、1.0当量)のDMSO(15mL)中の攪拌溶液に、TEA(3.34mL、24.09mmol、2.0当量)およびN(2-メトキシエチル)メチルアミン(1.8g、24.09mmol、2.0当量)を加え、100に16時間加熱した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(60mL×2)で抽出した。有機層をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。得られた残渣を、溶離剤として酢酸エチル/石油エーテル(3:7)を使用する中性アルミナによって精製して、2-(6-(2-メトキシエチルアミノ)ピリジン-3-イル)

50

プロパンニトリル (500 mg、40%) を白色の固体として得た。TLC システム：酢酸エチル / 石油エーテル (4 : 1)、 R_f : 0.2。

【0261】

ステップ4：TMSCl (4.6 mL、20.4 mmol、3.0 当量) のメタノール (8 mL) 中の攪拌溶液に、2 - (6 - (2 - メトキシエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) プロパンニトリル (1.4 g、6.8 mmol、1.0 当量) を加え、60 に5時間加熱した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、 NaHCO_3 (10 mL) で、pH を約9に調整し、酢酸エチル (100 mL \times 2) で抽出した。有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣を、溶離剤として酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルカラム (100 ~ 200 メッシュ) によって精製して、メチル 2 - (6 - (2 - メトキシエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) プロパノアート (1.2 g、74%) を淡黄色の液体として得た。TLC システム：酢酸エチル / 石油エーテル (3 : 2)、 R_f : 0.3。

10

【0262】

ステップ5：メチル 2 - (6 - (2 - メトキシエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) プロパノアート (83 mg、0.35 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン / H_2O (2 mL + 2 mL) 中の攪拌溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (24 mg、1.0 mmol、3.0 当量) を60 で加え、16時間攪拌した。反応混合物を水 (1.5 mL) で希釈し、1NのHClで酸性化し (pH 3 ~ 4)、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル / メタノール (6 mL + 6 mL) に懸濁させ、15分間音波処理した。混合物を濾過し、無水 Mg_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で蒸発させて、2 - (6 - (2 - メトキシエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) プロパン酸 (240 mg) を得、これをさらに精製することなく使用した。

20

【0263】

ステップ6：2 - (6 - (2 - メトキシエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) プロパン酸 (62 mg、0.28 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン / DMF (2 mL / 0.1 mL) 中の攪拌溶液に、Huenig 塩基 (0.187 mL、1.10 mmol、4 当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (37 mg、0.28 mmol、1 当量)、およびTBTU (89 mg、0.28 mmol、1 当量) を加え、(2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミン (75 mg、0.28 mmol、1 当量) を加え、混合物を室温で3日間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル 20 mL に溶かし、水 20 mL で抽出した。水性層を酢酸エチル 3 \times 20 mL で抽出し、有機相を Mg_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を蒸発させ、残渣を、溶離剤として酢酸エチル / シクロヘキサン (3 : 2) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - (6 - (2 - メトキシエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) プロパンアミド (例化合物 87、42 mg ; 32%) を無色のオイルとして得た。

30

【0264】

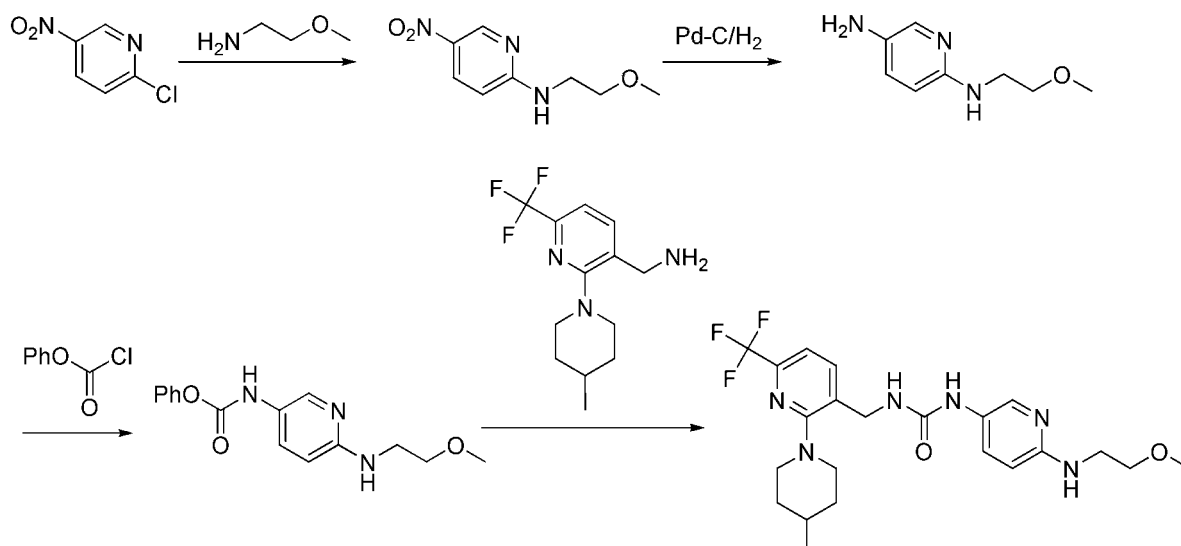
例 88 の合成：

40

1 - (6 - (2 - メトキシエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素

【0265】

【化 3 4】



10

【0266】

ステップ1：2-クロロ-5-ニトロピリジン（4.0 g）を2-メトキシエチルアミン（20 mL）と共に室温で1時間攪拌した。反応混合物を水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（50 mL × 2）で抽出し、ブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をn-ペンタン（25 mL）で洗浄して、N-（2-メトキシエチル）-5-ニトロピリジン-2-アミン（4.8 g、87%、黄色固体）を得た。

20

【0267】

ステップ2：N-（2-メトキシエチル）-5-ニトロピリジン-2-アミン（4.8 g、22.84 mmol、1当量）の酢酸エチル（50 mL）中の攪拌溶液に、10% Pd-C（550 mg）を加え、次いで、 H_2 ガスバルーン圧力下、室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライトに通し、減圧下で蒸発させた。こうして得られた残渣をペンタン（20 mL）で洗浄して、N2-（2-メトキシエチル）ピリジン-2,5-ジアミン（3.51 g、87%）を得た。

30

【0268】

ステップ3：N2-（2-メトキシエチル）ピリジン-2,5-ジアミン（3.8 g、22.75 mmol、1当量）のアセトン（35 mL）の攪拌溶液に、ピリジン（5.5 mL、68.25 mmol、3当量）を、続いてクロロギ酸フェニル（3.2 mL、25.025 mmol、1.1当量）を0 で加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を酢酸エチル（150 mL）に溶かし、水（50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、蒸発させ、残渣を精製して（シリカゲル；100~200メッシュ、溶離剤としてメタノール/クロロホルム（1：99）を使用）、フェニル6-（2-メトキシエチルアミノ）ピリジン-3-イルカルバマート（3.1 g、47%、白色固体）を得た。

40

【0269】

ステップ4：（2-（4-メチルピペリジン-1-イル）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メタンアミン（96 mg、0.352 mmol、1.0当量）のアセトニトリル（8 mL）中の攪拌溶液に、トリエチルアミン（0.195 mL、1.41 mmol、4.0当量）を、続いてフェニル-6-（2-メトキシエチルアミノ）ピリジン-3-イルカルバマート（102 mg、0.359 mmol、1.02当量）を加え、還流で16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を精製して（カラムクロマトグラフィー、シリカゲル、溶離剤として酢酸エチル/メタノール（10：1））、1-（6-（2-ヒドロキシエチルアミノ）ピリジン-3-イル）-3-（（2-（4-メチルピペリジン-1-イル）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メチル

50

) 尿素 (例化合物 89 mg、44%) を得た。

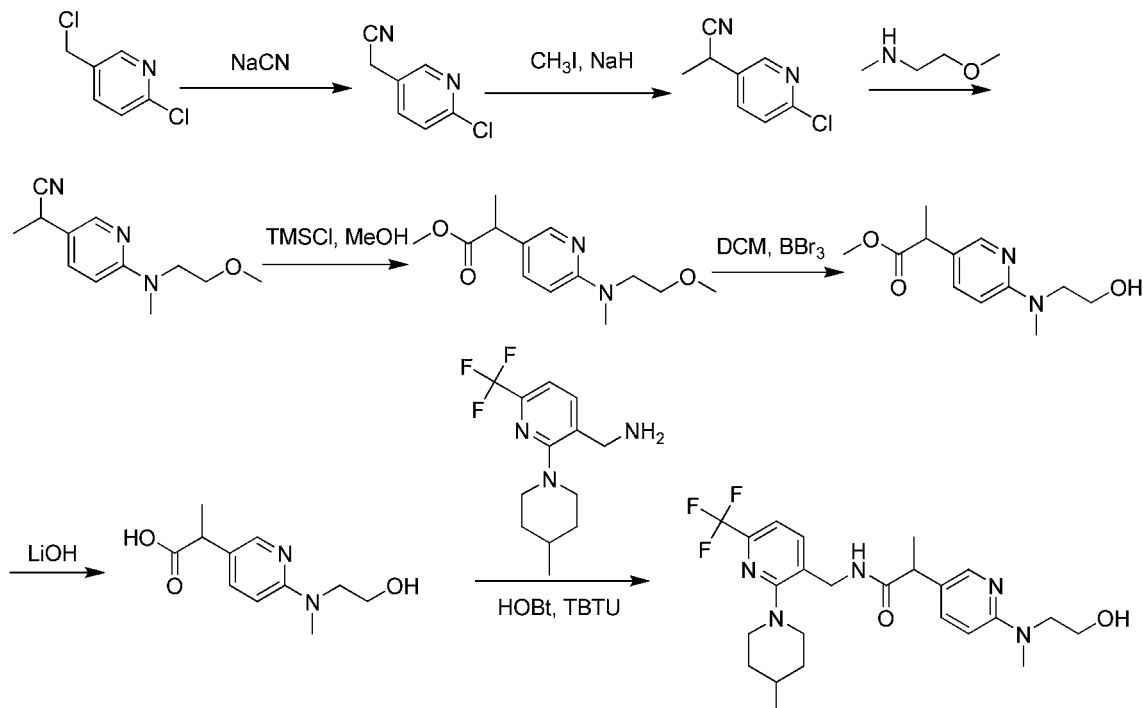
【0270】

例 89 の合成：

2 - (6 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) プロパンアミド

【0271】

【化 35】



10

20

【0272】

ステップ 1：2 - クロロ - 5 - (クロロメチル) ピリジン (1 g、6.17 mmol、1.0 当量) のエタノール (10 mL) 中の攪拌溶液に、NaCN (325 mg、6.79 mmol、1.1 当量) の H₂O (10 mL) 中の溶液を 0 で滴加し、次いで、100 で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (70 mL x 2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物を、酢酸エチル / 石油エーテル (3 : 7) を使用するシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュ) によって精製して、2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) アセトニトリル (400 mg、63%) を黄色の固体として得た。TLC システム：酢酸エチル / 石油エーテル (2 : 3)、R_f : 0.30。

30

【0273】

ステップ 2：2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) アセトニトリル (10 g、65.7 mmol、1.0 当量) のテトラヒドロフラン (100 mL) 中の攪拌溶液に、NaH (1.578 g、65.7 mmol、1.0 当量) を少量ずつ 0 で加え、10 分間攪拌し、次いで、CH₃I (4.02 mL、65.7 mmol、1.0 当量) を 0 で加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL x 2) およびブライン (100 mL) で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物を、溶離剤として酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 4) を使用するシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュ) によって精製して、2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) プロパンニトリル (5 g、46%) を固体として得た。TLC システム：酢酸エチル / 石油エーテル (3 : 7)、R_f : 0.4。

40

【0274】

ステップ 3：2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) プロパンニトリル (1 g、6.0

50

2 mmol、1.0当量)のDMSO(7 mL)中の攪拌溶液に、TEA(1.67 mL、12.04 mmol、2.0当量)を、続いてN(2-メトキシエチル)メチルアミン(1.07 g、12.04 mmol、2.0当量)を加えた。混合物を100 に16時間加熱し、水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(60 mL×2)で抽出した。有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。得られた残渣を、溶離剤として酢酸エチル/石油エーテル(1:4)を使用する中性アルミナによって精製して、2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパンニトリル(600 mg、45%)を白色の固体として得た。TLCシステム:酢酸エチル/石油エーテル(2:3)、 R_f :0.3。

【0275】

ステップ4:TMSCl(3.0 mL、13.69 mmol、3.0当量)およびメタノール(0.73 mL、22.8 mmol、5.0当量)の攪拌溶液に、2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパンニトリル(1 g、22.8 mmol、5.0当量)を加え、60 に5時間加熱した。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、NaHCO₃(10 mL)で、pHを約9に調整し、酢酸エチル(60 mL×2)で抽出した。有機層を分離し、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣を、溶離剤として酢酸エチル/石油エーテル(2:3)を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュ)によって精製して、メチル2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパノアート(700 mg、61%)を淡黄色のオイルとして得た。TLCシステム:酢酸エチル/石油エーテル(2:3)、 R_f :0.3。

【0276】

ステップ5:メチル2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパノアート(2.0 g、7.93 mmol、1.0当量)のジクロロメタン(20 mL)中の攪拌溶液に、化合物BBr₃(1.61 mL、16.8 mmol、2.0当量)を-78 で加え、室温で3時間攪拌し、NaHCO₃で、pHを約8に調整し、水(100 mL)で希釈した。水性層を酢酸エチル(150 mL×2)で抽出し、合わせた有機層を分離し、ブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣を、溶離剤として酢酸エチル/石油エーテル(7:3)を使用するシリカゲルカラム(100~200メッシュ)によって精製して、メチル2-(6-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパノアート(800 mg、42%)を淡黄色のオイルとして得た。TLCシステム:酢酸エチル/石油エーテル(4:1)、 R_f :0.15。

【0277】

ステップ6:メチル2-(6-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパノアート(83 mg、0.35 mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン/H₂O(2 mL+2 mL)中の攪拌溶液に、LiOH·H₂O(24 mg、1.0 mmol、3.0当量)を60 で加え、16時間攪拌した。反応混合物を水(1.5 mL)で希釈し、1NのHClで酸性化し(pH3~4)、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル/メタノール(6 mL+6 mL)に懸濁させ、15分間音波処理した。混合物を濾過し、無水Mg₂SO₄上で乾燥させ、真空下で蒸発させて、2-(6-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパン酸(138 mg)を得、これをさらに精製することなく、使用した。

【0278】

ステップ7:2-(6-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパン酸(61 mg、0.28 mmol、1.0当量)のテトラヒドロフラン/DMF(2 mL/0.1 mL)中の攪拌溶液に、Huenig塩基(0.186 mL、1.10 mmol、4当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(37 mg、0.28 mmol、1当量)、およびTBTU(89 mg、0.28 mmol、1当量)を加え、(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3

10

20

30

40

50

-イル)メタンアミン(74 mg、0.28 mmol、1当量)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル20 mLに溶かし、水20 mLで抽出した。水性層を酢酸エチル3×20 mLで抽出し、有機相をMg₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を蒸発させ、残渣を、溶離剤として直線的な勾配(開始時:100%酢酸エチル、終了時:酢酸エチル/エタノール 95/5、10カラム体積)を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(6-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド(例化合物89、49 mg; 37%)を黄色のオイルとして得た。

【0279】

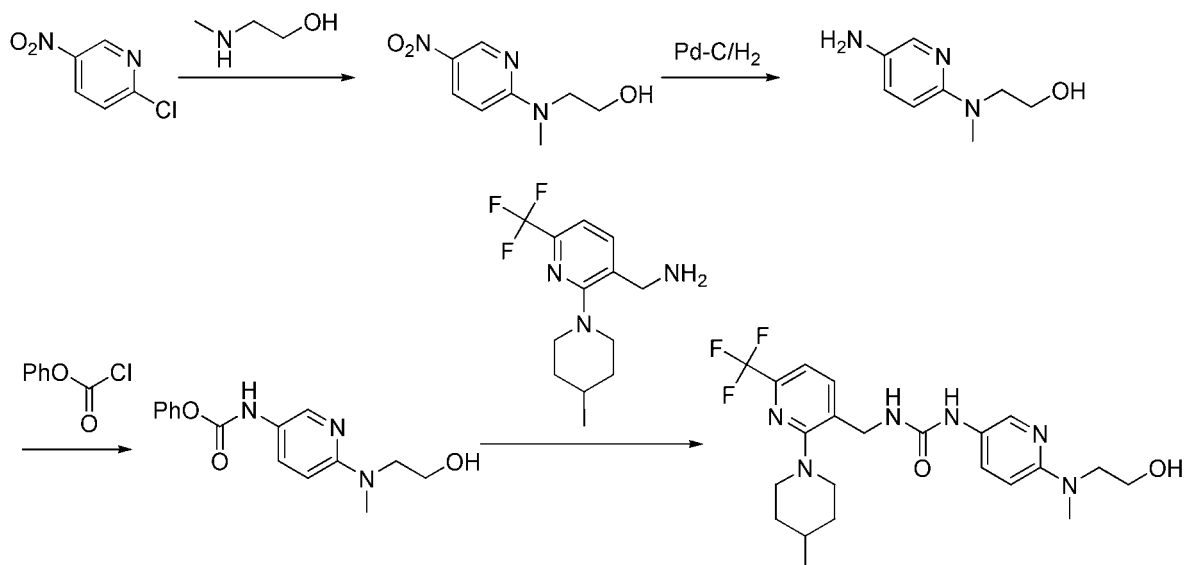
10

例90の合成:

1-(6-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)-3-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素

【0280】

【化36】



20

30

【0281】

ステップ1: 2-クロロ-5-ニトロピリジン(4.0 g)を2-メチルアミノエタノール(20 mL)と共に室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL×2)で抽出し、ブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をn-ペンタン(25 mL)で洗浄して、2-(メチル(5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)エタノール(4.5 g、91%、黄色固体)を得た。TLCシステム:メタノール/クロロホルム(1:19)、R_f:0.4。

【0282】

40

ステップ2: 2-(メチル(5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)エタノール(4.8 g、24.36 mmol、1当量)の攪拌酢酸エチル(50 mL)溶液に、10% Pd-C(550 mg)を加え、H₂ガスバールン下、室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライトに通し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をジエチルエーテル(20 mL)で洗浄し、2-((5-アミノピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)エタノール(3.3 g、81%)を得た。TLCシステム:メタノール/クロロホルム(1:9)、R_f:0.4。

【0283】

ステップ3: 2-((5-アミノピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)エタノール(3.3 g、16.75 mmol、1当量)のアセトン(40 mL)中の攪拌溶液に、ピ

50

リジン (4.0 mL、50.25 mmol、3 当量) を、続いてクロロギ酸フェニル (2.3 mL、18.425 mmol、1.1 当量) を 0 で加え、室温で 1 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (150 mL) に溶かし、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させ、残渣を精製して (シリカゲル: 100 ~ 200、溶離剤としてメタノール/クロロホルム (1:19))、フェニル 6 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イルカルバマート (1.2 g、25%、緑色固体) を得た。TLC システム: メタノール/クロロホルム (1:19)、R_f: 0.4。

【0284】

ステップ 4: (2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミン (95 mg、0.35 mmol、1.0 当量) のアセトニトリル (8 mL) 中の撹拌溶液に、トリエチルアミン (0.193 mL、1.41 mmol、4.0 当量) を、続いてフェニル 6 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イルカルバマート (102 mg、0.355 mmol、1.02 当量) を加え、還流で 16 時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を精製して (カラムクロマトグラフィー、シリカゲル、溶離剤として酢酸エチル/シクロヘキサン (9:1))、1 - (6 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素 (例化合物 90、59 mg; 36%) を得た。

10

【0285】

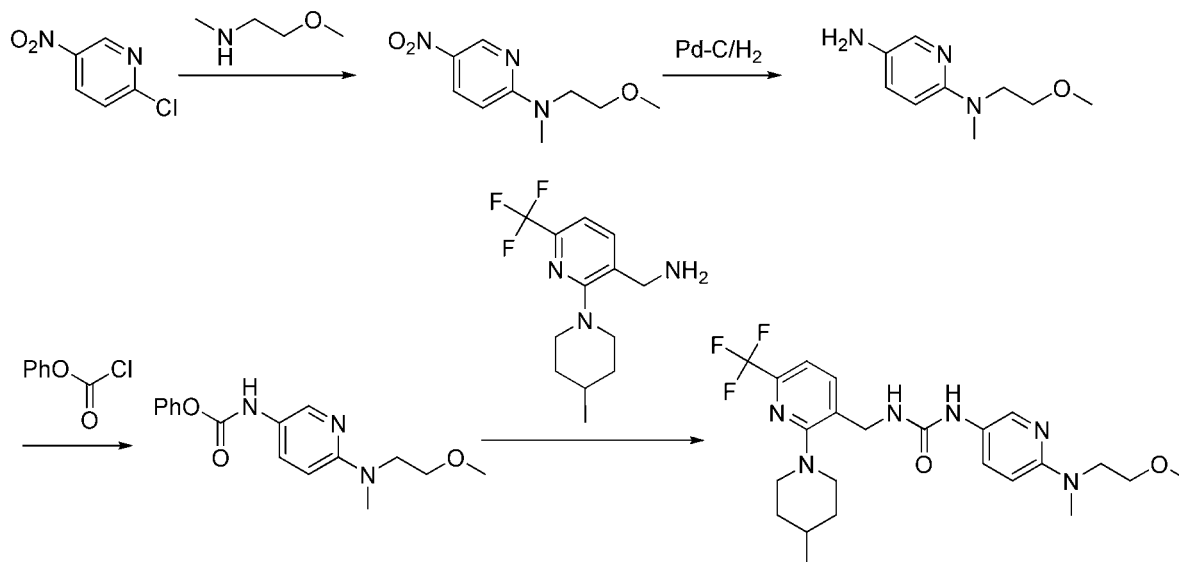
例 91 の合成:

1 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素

20

【0286】

【化 37】



30

40

【0287】

ステップ 1: 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (3.0 g) を 2 - メトキシエチルメチルアミン (10 mL) と共に室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (150 mL x 2) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン (3.3 g、83%、黄色固体) を得た。TLC システム: 酢酸エチル/石油エーテル (1:1)、R_f: 0.40。

【0288】

ステップ 2: N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 5 - ニトロピリジン - 2 - ア

50

ミン (3 . 3 g、15 . 63 mmol、1 当量) の酢酸エチル (35 mL) 中の攪拌溶液に、10% Pd - C (450 mg) を加え、H₂ ガスバルーン下、室温で16時間攪拌した。次いで、反応混合物をセライトに通し、濃縮した。残渣をペンタン (20 mL) で洗浄して、N₂ - (2 - メトキシエチル) - N₂ - メチルピリジン - 2, 5 - ジアミン (2 . 0 g、73%) を得た。TLCシステム：メタノール/クロロホルム (1 : 19)、R_f : 0 . 6。

【0289】

ステップ3：N₂ - (2 - メトキシエチル) - N₂ - メチルピリジン - 2, 5 - ジアミン (2 . 0 g、11 . 04 mmol、1 当量) のアセトン (30 mL) 中の攪拌溶液に、ピリジン (4 . 3 mL、33 . 12 mmol、3 当量) を、続いてクロロギ酸フェニル (2 . 46 mL、12 . 144 mmol、1 . 1 当量) を0 で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を、かつ残渣を酢酸エチル (150 mL) に溶かし、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させ、残渣を精製して (シリカゲル：100 ~ 200メッシュ、溶離剤として酢酸エチル/石油エーテル (2 : 3) を使用)、フェニル6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イルカルバマート (2 . 56 g、77%、白色固体) を得た。TLCシステム：メタノール/クロロホルム (1 : 49)、R_f : 0 . 5。

10

【0290】

ステップ4：(2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミン (130 mg、0 . 476 mmol、1 . 0 当量) のアセトニトリル (9 mL) 中の攪拌溶液に、トリエチルアミン (0 . 264 mL、1 . 90 mmol、4 . 0 当量) を、続いてフェニル6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イルカルバマート (146 mg、0 . 486 mmol、1 . 0 2 当量) を加え、還流で16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を精製して (カラムクロマトグラフィー、シリカゲル、溶離剤として酢酸エチル/シクロヘキサン (4 : 1))、1 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素 (例化合物 91、89 mg ; 39%) を得た。

20

【0291】

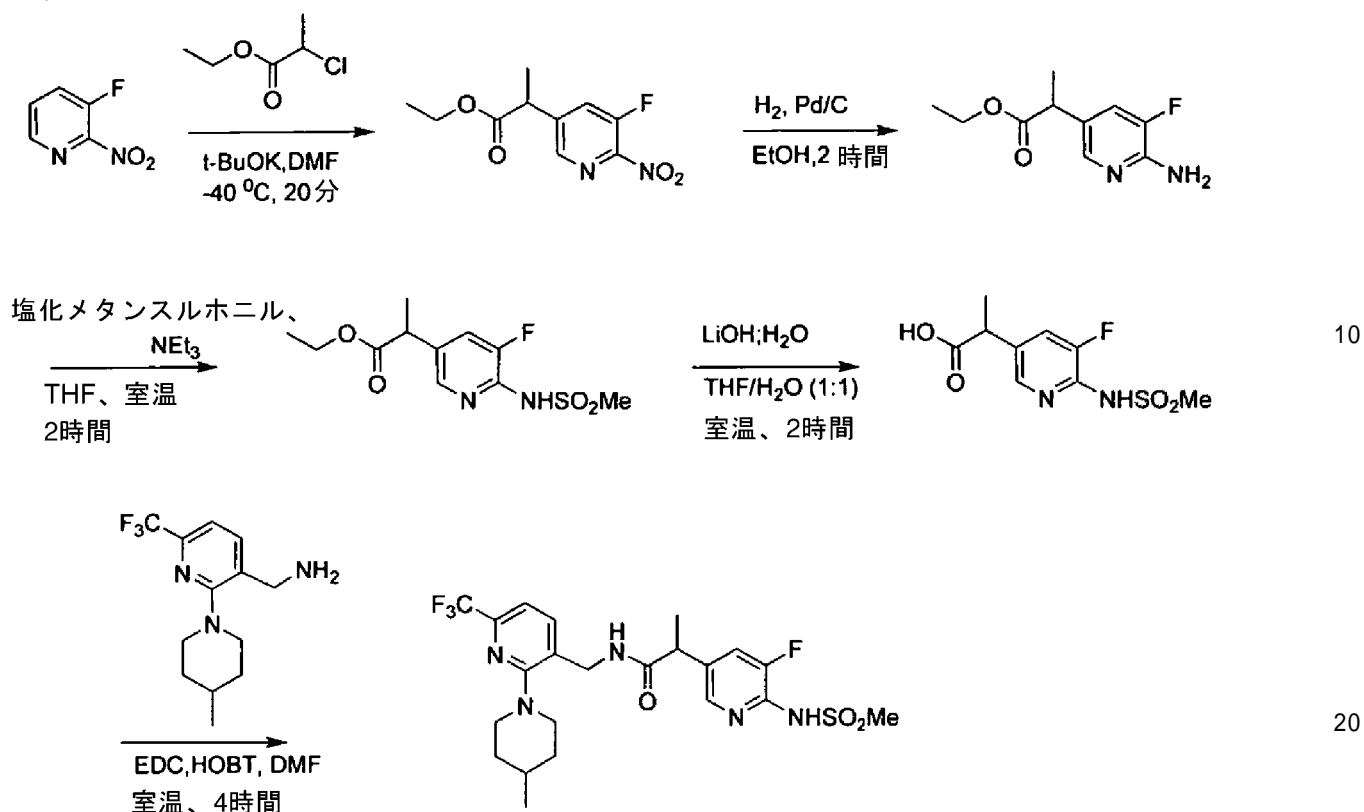
例96の合成：

30

2 - (5 - フルオロ - 6 - (メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) プロパンアミド

【0292】

【化38】



10

20

【0293】

ステップ1：丸底フラスコ内に、カリウム *tert*-ブトキシド (0.473 g、4.221 mmol) を窒素雰囲気下に入れ、無水ジメチルホルムアミド (5 mL) を加え、室温で10分間攪拌した。次いで、-20 に冷却し、3-フルオロ-2-ニトロピリジン (200 mg、1.407 mmol) を加え、続いて、2-クロロプロピオン酸エチルエステル (0.273 mL、2.111 mmol) を滴加し、20分間攪拌した。次いで、希 HCl を加え、室温で10分間攪拌した。酢酸エチル中で抽出し、水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させ、最後にカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(5-フルオロ-6-ニトロ-ピリジン-3-イル)-プロピオン酸エチルエステル (153 mg、45%) を得た。

30

【0294】

ステップ2：丸底フラスコに、2-(5-フルオロ-6-ニトロ-ピリジン-3-イル)-プロピオン酸エチルエステル (100 mg) を入れ、続いて、エタノールおよび Pd/C (20 重量%) を加え、水素の存在下、室温で2時間攪拌した。次いで、セライトで濾過し、溶媒を蒸発させて、2-(6-アミノ-5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-プロピオン酸エチルエステル (69 mg、79%) を得た。

【0295】

ステップ3：丸底フラスコに、2-(6-アミノ-5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-プロピオン酸エチルエステル (1.525 g、7.185 mmol) を窒素雰囲気下に入れ、無水テトラヒドロフラン (14 mL) を加え、攪拌した。次いで、0 に冷却し、トリエチルアミン (2.181 mL、21.555 mmol) を加え、続いて、メタンスルホニルクロリド (0.837 mL、10.778 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル中で抽出し、水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させ、最後に、カラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(5-フルオロ-6-メタンスルホニルアミノ-ピリジン-3-イル)-プロピオン酸エチルエステル (1.39 g、67%) を得た。

40

【0296】

ステップ4：丸底フラスコに、2-(5-フルオロ-6-メタンスルホニルアミノ-ピ

50

リジン - 3 - イル) - プロピオン酸 (1 1 0 m g、0 . 3 7 8 m m o l) エチルエステルを入れ、次いで、テトラヒドロフラン (5 m L) を加え、0 に冷却し、水酸化リチウム一水和物 (0 . 0 3 9 g、0 . 9 4 7 m m o l) の水 (5 m L) 溶液を滴加し、室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル中で抽出し、水で洗浄し、希 H C l を使用することによって、水性層を酸性化し、再び酢酸エチル中で抽出し、水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させて、2 - (5 - フルオロ - 6 - (メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イル) プロパン酸 (5 9 m g、6 0 %) を得た。

【 0 2 9 7 】

ステップ 5 : 丸底フラスコに、2 - (5 - フルオロ - 6 - (メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イル) プロパン酸 (1 0 0 m g、0 . 3 6 5 m m o l) を窒素雰囲気下に入れ、ジメチルホルムアミド (5 m L) を加えた。続いて、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (1 0 4 m g、0 . 5 4 7 m m o l) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (7 4 m g、0 . 5 4 7 m m o l) を加え、1時間攪拌した。(2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミン (9 6 m g、0 . 3 6 5 m m o l) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル中で抽出し、水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させ、最後に、カラムクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体 (1 4 4 m g、7 3 %) としての 2 - (5 - フルオロ - 6 - (メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) プロパンアミドを得た。

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 0 4 (s , 1 H , A r - H)、7 . 5 3 (d d , 2 H , A r - H , J = 2 . 0 1 H z)、7 . 2 4 (d , 1 H , A r - H , J = 7 . 6 8 H z)、6 . 4 3 (s , 1 H , R - N H)、4 . 5 1 (m , 2 H , A r - C H ₂)、3 . 5 6 (q , 1 H , J = 6 . 6 H z , A r - C H)、3 . 4 7 (s , 1 H , A r - M S)、3 . 3 3 (t , 2 H , J = 1 1 . 3 4 H z , ピペリジン - H)、1 . 7 3 (b r . s , 2 H , ピペリジン - H)、1 . 5 4 (d , 3 H , J = 7 . 1 4 H z , A r C H - C H ₃)、1 . 2 6 (m , 2 H , ピペリジン - H)、1 . 0 0 (d , 3 H , J = 6 . 6 H z , ピペリジン - C H ₃)。

【 0 2 9 8 】

例 9 7 の合成 :

2 - (5 - メトキシ - 6 - (メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) プロパンアミド

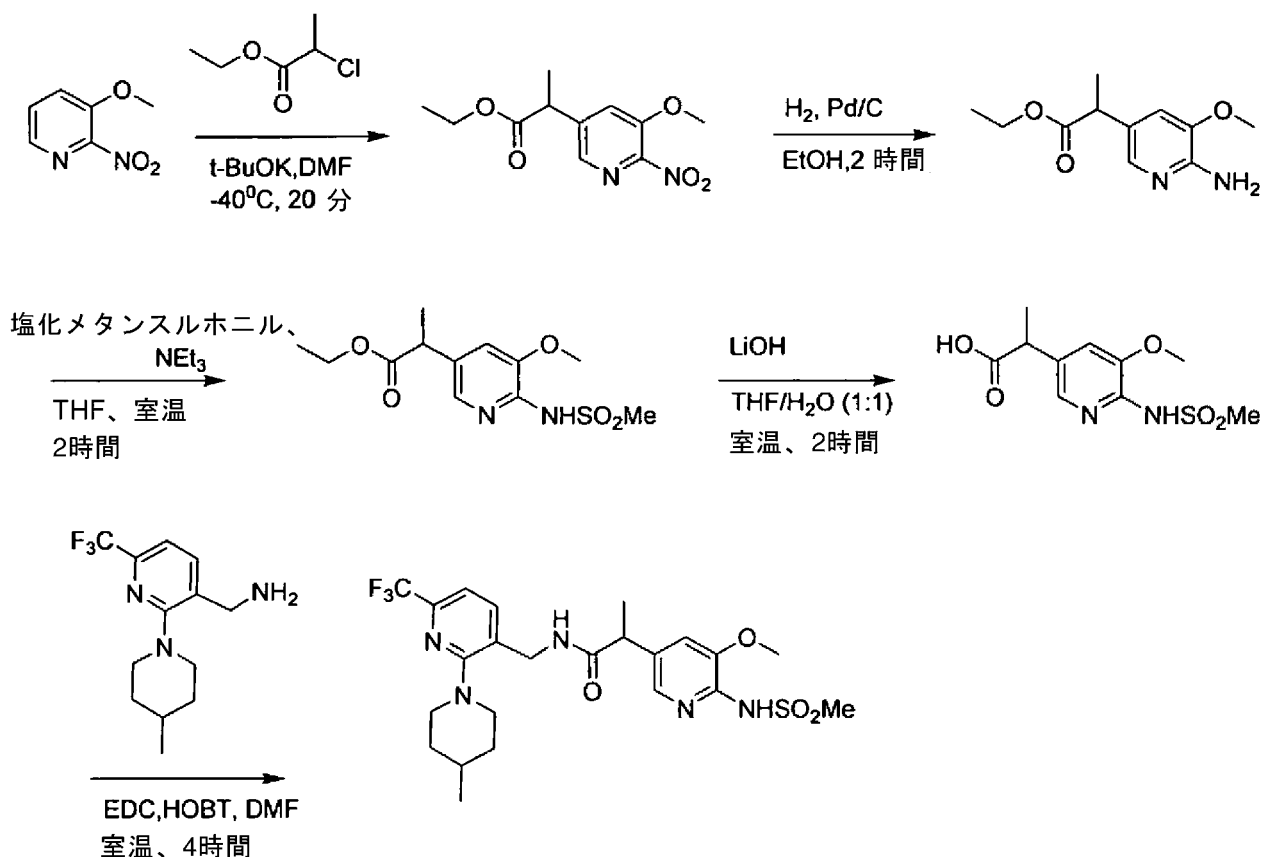
【 0 2 9 9 】

10

20

30

【化39】



10

20

【0300】

ステップ1：丸底フラスコに、カリウム *tert*-ブトキシド (146 mg、1.297 mmol) を窒素雰囲気下に入れ、無水ジメチルホルムアミド (3 mL) を加え、室温で10分間攪拌した。次いで -40 に冷却し、2-ニトロ-3-メトキシピリジン (100 mg、0.648 mmol) を加え、続いて、2-クロロ-プロピオン酸エチルエステル (0.0908 mL、0.712 mmol) を滴加し、20分間攪拌した。次いで、希 HCl を加え、室温で10分間攪拌した。酢酸エチル中で抽出し、水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させ、最後にカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(5-メトキシ-6-ニトロ-ピリジン-3-イル)-プロピオン酸エチルエステル (82 mg、50%) を得た。

30

【0301】

ステップ2：丸底フラスコに、2-(5-メトキシ-6-ニトロ-ピリジン-3-イル)-プロピオン酸エチル (100 mg) エステルを入れ、続いてエタノールおよび Pd/C (20 重量%) を加え、次いで、水素の存在下、室温で2時間攪拌した。次いで、セライトで濾過し、溶媒を蒸発させて、2-(6-アミノ-5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-プロピオン酸エチルエステル (68 mg、78%) を得た。

40

【0302】

ステップ3：丸底フラスコに、2-(6-アミノ-5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-プロピオン酸エチルエステル (200 mg、0.891 mmol) を窒素雰囲気下に入れ、無水テトラヒドロフランを加え、攪拌した。次いで、0 に冷却し、トリエチルアミン (0.137 mL、0.981 mmol) を加えた。続いて、メタンスルホニルクロリド (0.076 mL、0.981 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル中で抽出し、水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させ、最後に、カラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(6-メタンスルホニルアミノ-5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-プロピオン酸エチルエステル (180 mg、67%) を得た。

【0303】

50

ステップ4：丸底フラスコに、2 - (5 - メトキシ - 6 - メタンスルホニルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸エチルエステル (1.6 g、5.291 mmol) を入れ、次いで、テトラヒドロフランを加え、0 に冷却した。水酸化リチウム一水和物 (556 mg、13.229 mmol) の水 (10 mL) 溶液を滴加し、室温で2時間撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル中で抽出し、水で洗浄し、希HClを使用することによって、水性層を酸性化し、酢酸エチル中で抽出し、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させて、2 - (5 - メトキシ - 6 - (メチルスルホンアミド)ピリジン - 3 - イル)プロパン酸 (870 mg、60%) を得た。

【0304】

ステップ5：丸底フラスコに、2 - (5 - メトキシ - 6 - (メチルスルホンアミド)ピリジン - 3 - イル)プロパン酸 (77 mg、0.282 mmol) を窒素雰囲気下に入れ、ジメチルホルムアミド (5 mL) を加えた。続いて、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (74 mg、0.384 mmol) および1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (52 mg、0.384 mmol) を加え、1時間撹拌した。(2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メタンアミン (70 mg、0.256 mmol) を加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル中で抽出し、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させ、最後にカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - (5 - メトキシ - 6 - (メチルスルホンアミド)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)プロパンアミドを白色の固体 (115 mg、78%) として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.82 (s, 1H, Ar-H), 7.64 (d, 1H, J = 7.53 Hz, Ar-H), 7.36 (s, 1H, Ar-H), 7.26 (d, 1H, J = 3.6 Hz, Ar-H), 7.10 (s, 1H, Ar-H), 6.34 (s, 1H, R-NH), 4.50 (m, 2H, Ar-CH₂), 3.84 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.57 (m, 1H, Ar-CH), 3.34 (s, 3H, Ar-MS), 3.36 (t, 2H, J = 14.82 Hz, ピペリジン-H), 2.82 (t, 2H, J = 12.63 Hz, ピペリジン-H), 1.74 (br. s, 2H, ピペリジン-H), 1.30 (d, 3H, J = 8.43 Hz, ArCH-CH₃), 1.18 (m, 2H, ピペリジン-Hs), 1.01 (d, 3H, J = 6.6 Hz, ピペリジン-CH₃)。 10

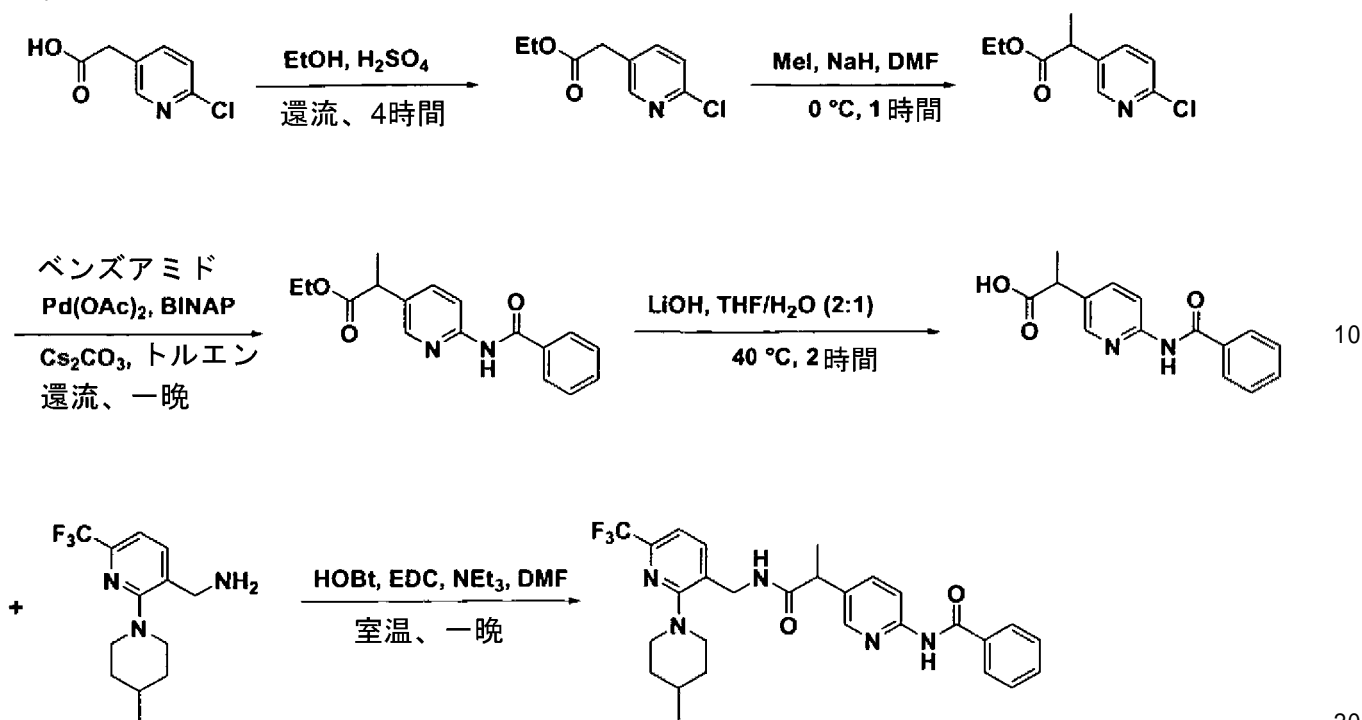
【0305】

例98の合成：

N - (5 - (1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド 20

【0306】 30

【化40】



【0307】

ステップ1～2：例74について記載したとおり。

【0308】

ステップ3：丸底フラスコに、Pd(OAc)₂ (78 mg、0.35 mmol)、BINAP (218 mg、0.35 mmol)、およびトルエンを装入した。混合物を窒素流下で15分間攪拌し、次いで、エチル2-(6-クロロピリジン-3-イル)プロパノアート (370 mg、1.73 mmol)、ベンズアミド (189 mg、1.56 mmol)、およびCs₂CO₃ (2258 mg、6.93 mmol)を加えた。反応混合物を一晩還流させ、次いで、室温に冷却した。混合物をセライトプラグで濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、10% HCl溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋なエチル2-(6-ベンズアミドピリジン-3-イル)プロパノアート (295 mg、63%)を得た。

【0309】

ステップ4：エチル2-(6-ベンズアミドピリジン-3-イル)プロパノアート (295 mg、0.99 mmol)のテトラヒドロフランおよび水中の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (62 mg、1.48 mmol)を加えた。反応混合物を40°Cで2時間攪拌し、次いで、10% HCl溶液で酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の2-(6-ベンズアミドピリジン-3-イル)プロパン酸 (250 mg、94%)を得た。

【0310】

ステップ5：2-(6-ベンズアミドピリジン-3-イル)プロパン酸 (100 mg、0.37 mmol)のジメチルホルムアミド中の溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (75 mg、0.55 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (106 mg、0.55 mmol)、トリエチルアミン (0.1 mL、0.74 mmol)、および2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン (106 mg、0.39 mmol)を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋なN-(5-(1-(2-(4-メチルピペリジン

- 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド (100 mg、51%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 9.03 (br. s, NH)、8.35 (d, 1H, $J = 8.62$ Hz, ピリジン - H)、8.13 (d, 1H, $J = 2.02$ Hz, ピリジン - H)、7.90 (m, 2H, Ar - H)、7.75 (dd, 1H, $J = 8.63, 2.21$ Hz, ピリジン - H)、7.57 (m, 1H, Ar - H)、7.48 (m, 3H, Ar - H)、7.18 (d, 1H, $J = 7.71$ Hz, Ar - H)、6.53 (t, NH, $J = 5.51$ Hz)、4.46 (m, 2H, Ar - CH_2)、3.57 (四重線, 1H, $J = 7.14$ Hz, アミド - CH)、3.31 (m, 2H, ピペリジン - H)、2.80 (m, 2H, ピペリジン - H)、1.70 (m, 2H, ピペリジン - H)、1.55 (m, 4H, アミド - CH_3 , ピペリジン - H)、1.22 (m, 2H, ピペリジン - H)、0.95 (d, 3H, $J = 6.43$ Hz, ピペリジン - CH_3)。

【0311】

同様の手法で、例示的化合物99を調製し、同様の手法で、例示的化合物100~103も調製することができる。

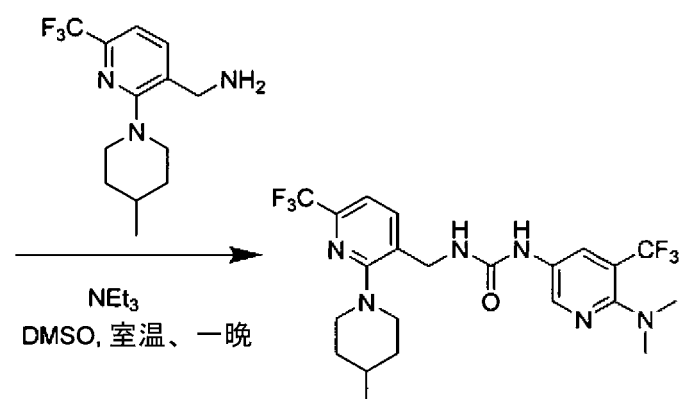
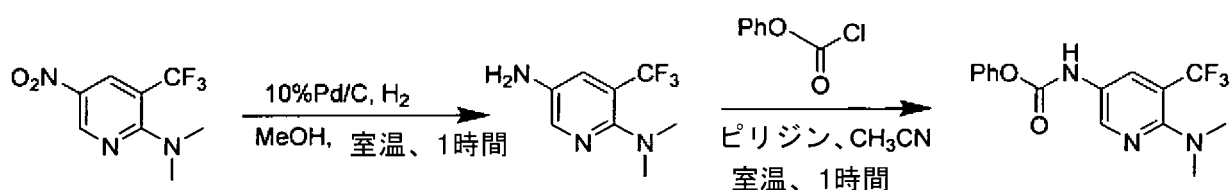
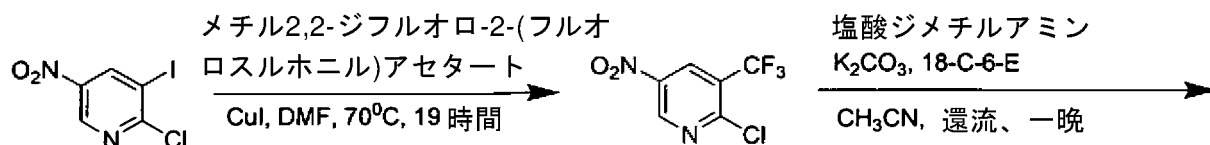
【0312】

例104の合成：

1 - (6 - (ジメチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

【0313】

【化41】



【0314】

ステップ1：100 mL 丸底フラスコ内で、2 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン (250 mg、0.88 mmol)、メチル2,2-ジフルオロ-2-(フルオロス

ルホニル)アセタート(0.06 mL、0.44 mmol)、およびヨウ化銅(I)(25 mg、0.13 mmol)のジメチルホルムアミド中の混合物を水素雰囲気下、70で3時間加熱した。さらにメチル2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセタート0.03 mLを加え、混合物を70で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-クロロ-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(41 mg、21%)を得た。

【0315】

ステップ2: 2-クロロ-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(41 mg、0.18 mmol)、塩酸ジメチルアミン(18 mg、0.22 mmol)、炭酸カリウム(88 mg、0.63 mmol)、および1,4,7,10,13,16-ヘキサオキサシクロオクタデカン(10 mg)をアセトニトリルに溶かした。反応混合物を12時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。次いで、混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、N,N-ジメチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(36 mg、84%)を得た。

10

【0316】

ステップ3: N,N-ジメチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(200 mg、0.85 mmol)をメタノールに溶かした。これに、10% Pd/C(40 mg)を加えた。生じた混合物を水素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、N₂,N₂-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2,5-ジアミン(60 mg、34%)を得た。

20

【0317】

ステップ4: N₂,N₂-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2,5-ジアミン(60 mg、0.29 mmol)をアセトニトリルに溶かした。反応混合物にピリジン(0.03 mL、0.35 mmol)およびクロロギ酸フェニル(0.04 mL、0.31 mmol)を各々加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、フェニル6-(ジメチルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルカルバマート(47 mg、49%)を得た。

30

【0318】

ステップ5: フェニル6-(ジメチルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルカルバマート(40 mg、0.12 mmol)および(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン(36 mg、0.13 mmol)をジメチルスルホキシドに溶かした。次いで、これに、トリエチルアミン(0.03 mL、0.25 mmol)を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の1-(6-(ジメチルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素(45 mg、73%)を得た。

40

¹H NMR(300 MHz, CD₃OD): 8.39(d, 1H, J = 2.73 Hz, Ar-H)、8.14(d, 1H, J = 2.76 Hz, Ar-H)、7.82(d, 1H, J = 7.5 Hz, Ar-H)、7.34(d, 1H, J = 7.5 Hz, Ar-H)、4.45(s, 1H, Ar-CH₂)、3.47(m, 2H, ピペリジン-CH₂)、2.91(m, 8H, ピペリジン-CH₂およびAr-N(CH₃)₂)、1.78(m, 2H, ピペリジン-CH₂)、1.58(m, 1H, ピペリジン-CH)、1.45(m, 2H, ピペリジン-CH₂)、1.02(d, 3H, J = 6.42 Hz, ピペリジン-CH₃)。

【0319】

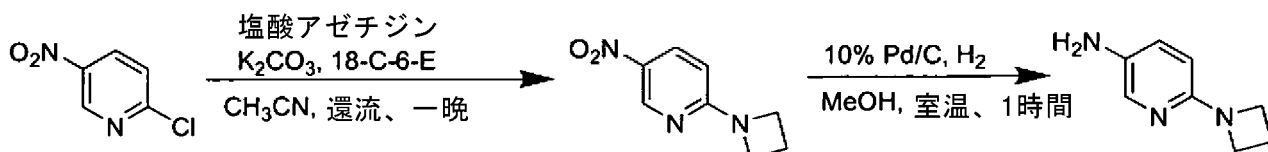
50

例 105 の合成 :

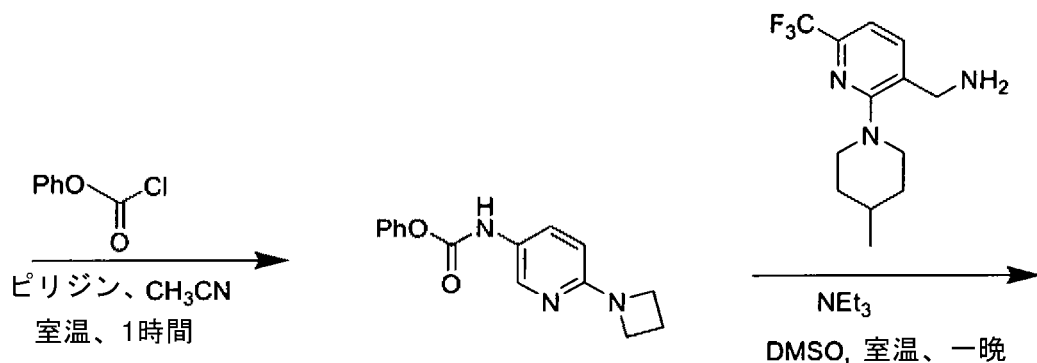
1 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素

【 0 3 2 0 】

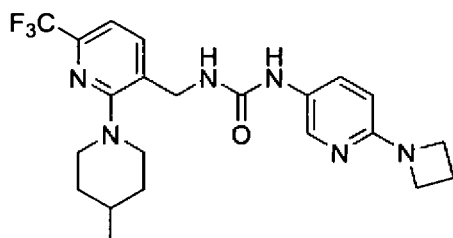
【 化 4 2 】



10



20



【 0 3 2 1 】

30

ステップ 1 : 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (3 0 0 m g 、 1 . 8 9 m m o l) 、 塩酸アゼチジン (2 1 2 m g 、 2 . 2 7 m m o l) 、 炭酸カリウム (9 1 5 m g 、 6 . 6 2 m m o l) 、 および 1 , 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサシクロ - オクタデカン (6 0 m g) をアセトニトリルに溶かした。反応混合物を一晚還流させた。反応混合物を室温に冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。次いで、混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - ニトロピリジン (1 9 6 m g 、 5 8 %) を得た。

【 0 3 2 2 】

40

ステップ 2 : 2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - ニトロピリジン (1 8 5 m g 、 1 . 0 3 m m o l) をメタノールに溶かした。これに、10% Pd / C (3 7 m g) を加えた。生じた混合物を水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミン (1 5 4 m g 、 9 9 %) を得た。

【 0 3 2 3 】

ステップ 3 : 6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミン (1 5 4 m g 、 1 . 0 3 m m o l) をアセトニトリルに溶かした。反応混合物に、ピリジン (0 . 1 m L 、 1 . 2 4 m m o l) およびクロロギ酸フェニル (0 . 1 4 m L 、 1 . 0 8 m m o l) を各々加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、フェニル 6

50

- (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イルカルバマート (1 2 3 m g、 4 4 %) を得た。

【 0 3 2 4 】

ステップ 4 : フェニル 6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イルカルバマート (7 0 m g、 0 . 2 6 m m o l) および (2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミン (7 5 m g、 0 . 2 7 m m o l) をジメチルスルホキシドに溶かした。次いで、これにトリエチルアミン (0 . 0 7 m L、 0 . 5 2 m m o l) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物である 1 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素 (6 6 m g、 5 6 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , CD_3OD) : 7 . 9 9 (d , 1 H , $J = 2 . 0 1 \text{ Hz}$, Ar - H)、 7 . 8 1 (d , 1 H , $J = 7 . 3 2 \text{ Hz}$, Ar - H)、 7 . 6 1 (d d , 1 H , $J = 8 . 7 9 \text{ Hz}$, 2 . 5 5 \text{ Hz} , Ar - H)、 7 . 3 4 (d , 1 H , $J = 7 . 7 1 \text{ Hz}$, Ar - H)、 6 . 3 9 (d , 1 H , $J = 8 . 9 7 \text{ Hz}$, Ar - H)、 4 . 4 3 (s , 1 H , Ar - CH_2)、 4 . 0 1 9 (m , 4 H , アゼチジン - CH_2)、 3 . 4 6 (m , 2 H , ピペリジン - CH_2)、 2 . 8 9 (m , 2 H , ピペリジン - CH_2)、 2 . 4 3 (m , 2 H , アゼチジン - CH_2)、 1 . 7 7 (m , 2 H , ピペリジン - CH_2)、 1 . 5 7 (m , 1 H , ピペリジン - CH)、 1 . 4 3 (m , 2 H , ピペリジン - CH_2)、 1 . 0 2 (d , 3 H , $J = 6 . 3 9 \text{ Hz}$, ピペリジン - CH_3)。

【 0 3 2 5 】

例 1 1 4 の合成 :

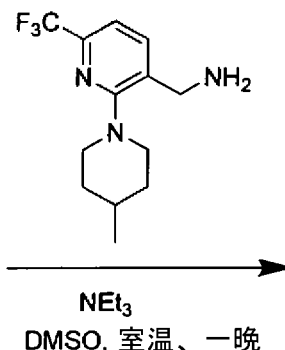
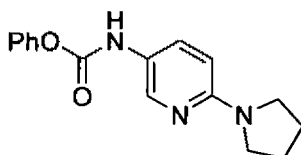
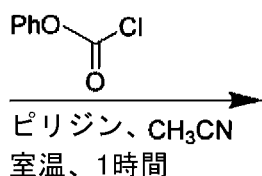
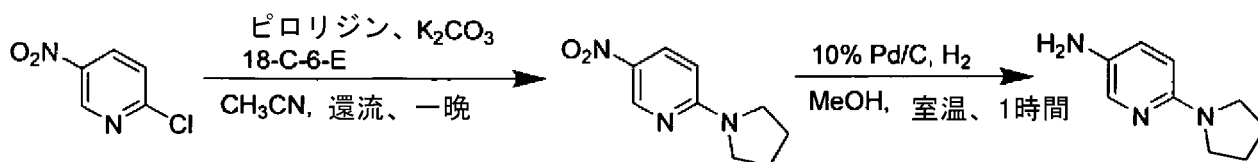
1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) 尿素

【 0 3 2 6 】

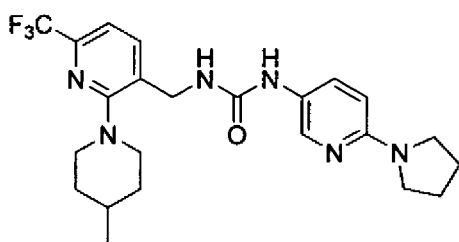
10

20

【化 4 3】



10



20

【0327】

ステップ1：2-クロロ-5-ニトロピリジン（300 mg、1.89 mmol）、ピロリジン（0.19 mL、2.27 mmol）、炭酸カリウム（785 mg、5.68 mmol）、および1,4,7,10,13,16-ヘキサオキサシクロオクタデカン（60 mg）をアセトニトリルに溶かした。反応混合物を一晩還流させた。反応混合物を室温に冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。次いで、混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン（317 mg、87%）を得た。

30

【0328】

ステップ2：5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン（317 mg、1.65 mmol）をメタノールに溶かした。これに、10% Pd/C（64 mg）を加えた。生じた混合物を水素下、室温で1時間撹拌した。混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン（261 mg、97%）を得た。

【0329】

ステップ3：6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン（261 mg、1.6 mmol）をアセトニトリルに溶かした。反応混合物に、ピリジン（0.16 mL、1.92 mmol）およびクロロギ酸フェニル（0.21 mL、1.68 mmol）を各々加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、フェニル6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルカルバマート（218 mg、48%）を得た。

40

【0330】

ステップ4：フェニル6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イルカルバマート（70 mg、0.25 mmol）および（2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン（71 mg、0.26 mmol）

50

o 1) をジメチルスルホキシドに溶かした。次いで、これに、トリエチルアミン (0.07 mL、0.49 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の 1 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)尿素 (90 mg、79%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 7.97 (d, 1H, $J = 2.73$ Hz, Ar - H)、7.82 (d, 1H, $J = 7.68$ Hz, Ar - H)、7.57 (dd, 1H, $J = 8.97$ Hz, 2.55 Hz, Ar - H)、7.34 (d, 1H, $J = 7.68$ Hz, Ar - H)、6.49 (d, 1H, $J = 9.15$ Hz, Ar - H)、4.43 (s, 2H, Ar - CH_2)、3.46 (m, 6H, ピロリジン - CH_2 およびピペリジン - CH_2)、2.89 (m, 2H, ピペリジン - CH_2)、2.04 (m, 4H, ピロリジン - CH_2)、1.77 (m, 2H, ピペリジン - CH_2)、1.57 (m, 1H, ピペリジン - CH)、1.43 (m, 2H, ピペリジン - CH_2)、1.01 (d, 3H, $J = 6.39$ Hz, ピペリジン - CH_3)。

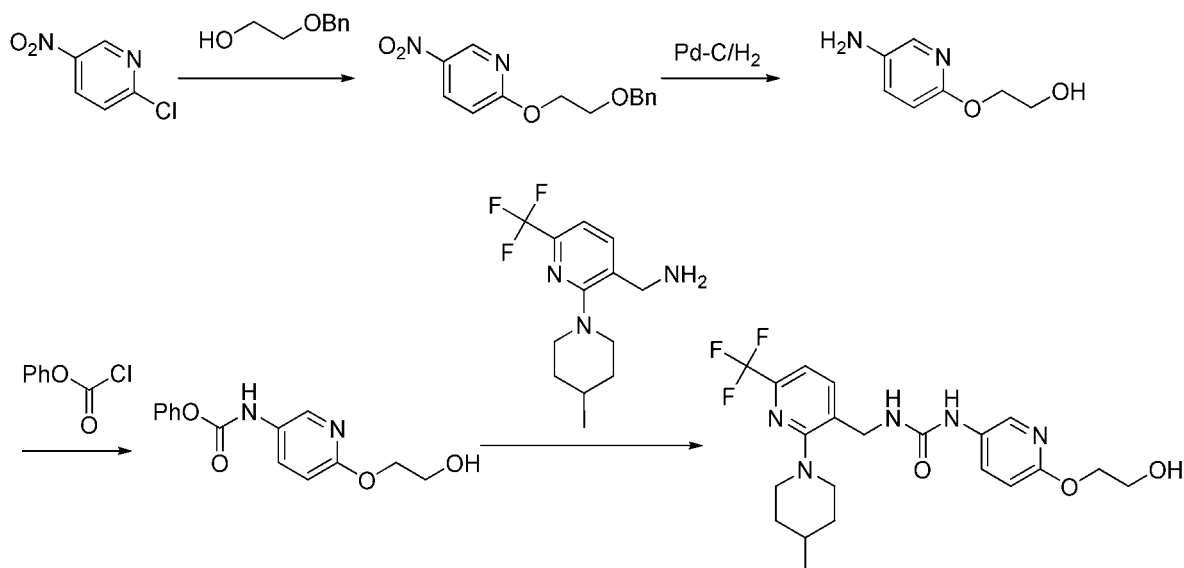
【0331】

例 123 の合成:

1 - (6 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

【0332】

【化 44】



【0333】

ステップ 1: 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (1.51 g、9.55 mmol、1 当量) および 2 - (ベンジルオキシ)エタノール (1.53 g、10.0 mmol、1.05 当量) を DMF (9 mL) に溶かし、0 に冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中 60% w/w、392 mg、9.84 mmol、1.03 当量) を少量ずつ加え、混合物を室温に一晩加温した。反応が完了した後に (TLC)、酢酸 (1 mL) を加え、溶媒を蒸発させた。残渣を Et_2O (20 mL) に懸濁させ、濾過した。濾過ケーキをジクロロメタン (2 x 2 mL) で洗浄し、濾液を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として酢酸エチル/n - ヘキサン 1/4、v/v) によって精製して、2 - (2 - (ベンジルオキシ)エトキシ) - 5 - ニトロピリジン (2.09 g、80%) を黄色の固体として得た。

【0334】

ステップ 2: 2 - (2 - (ベンジルオキシ)エトキシ) - 5 - ニトロピリジン (2.0

9 g、7.61 mmol、1当量)をエタノール(90 mL)に溶かし、Hキューブ上で、10% Pd炭素を使用して水素化した。混合物を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)エタノール(シリカゲル、溶離剤としてメチルtert-ブチルエーテル/メタノール 9/1、v/v)を得て、(209 mg、18%)を無色の固体として得た。

【0335】

ステップ3：2-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)エタノール(209 mg、1.36 mmol、1当量)のアセトン(5 mL)中の攪拌溶液に、ピリジン(329 μL、4.07 mmol、3当量)を、続いてクロロギ酸フェニル(276 μL、1.76 mmol、1.3当量)を0 で加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)エタノール(シリカゲル、溶離剤としてメチルtert-ブチルエーテル/メタノール 9/1、v/v)を得て、フェニル6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イルカルバマート(138 mg、37%)を無色の固体として得た。

【0336】

ステップ4：(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン(95 mg、0.35 mmol、1.0当量)のアセトニトリル(8 mL)中の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.193 mL、1.39 mmol、4.0当量)を、続いてフェニル6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イルカルバマート(97 mg、0.36 mmol、1.02当量)を加え、還流で16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を精製して(カラムクロマトグラフィー、シリカゲル、溶離剤として酢酸エチル/n-ヘキサン、9/1、v/v)、1-(6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イル)-3-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素(例化合物92、119 mg、75%)を無色の固体として得た。

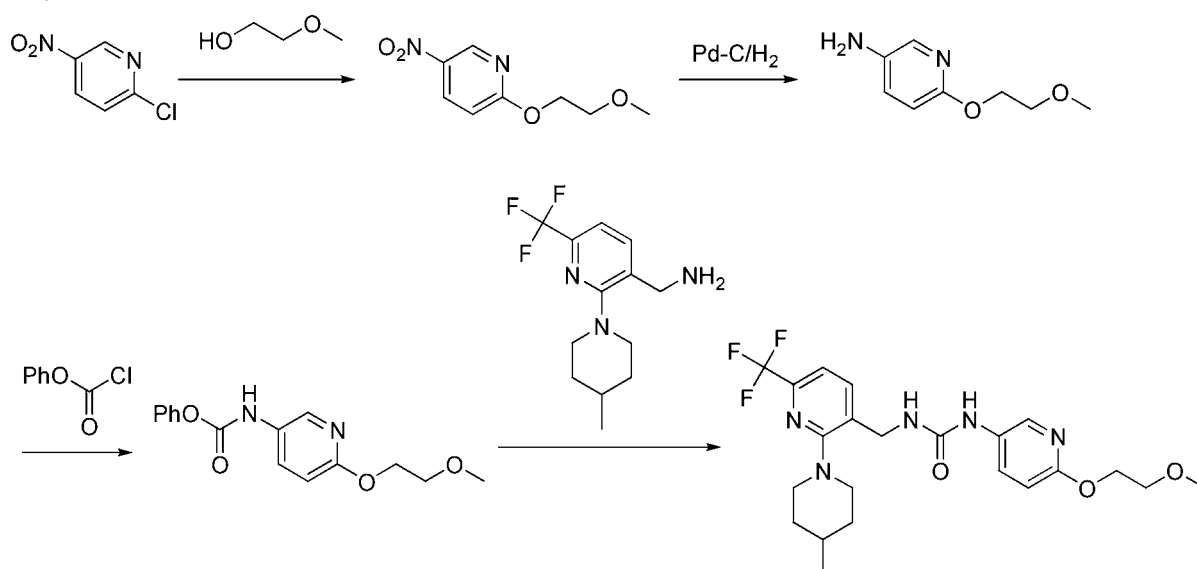
【0337】

例124の合成：

1-(6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イル)-3-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素

【0338】

【化45】



【0339】

ステップ1：2-クロロ-5-ニトロピリジン(5.00 g、31.6 mmol、1当量)および2-メトキシエタノール(2.52 g、33.1 mmol、1.05当量)を

DMF (32 mL) に溶かし、0 に冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中 60% w/w、1.30 mg、32.5 mmol、1.03 当量) を少量ずつ加え、混合物を室温に一晩加温した。反応が完了した後に (TLC)、酢酸 (5 mL) を加え、溶媒を蒸発させた。残渣を Et₂O (100 mL) に懸濁させ、濾過した。濾過ケーキをジクロロメタン (2 × 50 mL) で洗浄し、濾液を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤として酢酸エチル/n-ヘキサン 1/4、v/v) によって精製して、2-(2-メトキシエトキシ)-5-ニトロピリジン (3.96 g、63%) を黄色の固体として得た。

【0340】

ステップ 2: 2-(2-メトキシエトキシ)-5-ニトロピリジン (3.95 g、19.9 mmol、1 当量) をエタノール (180 mL) に溶かし、Hキューブ上で、10% Pd 炭素を使用して水素化した。混合物を蒸発させて、6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-アミン (3.30 mg、98%) を無色の固体として得、これをさらに精製することなく、使用した。

10

【0341】

ステップ 3: 6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-アミン (501 mg、2.98 mmol、1 当量) のアセトン (10 mL) 中の攪拌溶液に、ピリジン (722 μL、8.94 mmol、3 当量) を、続いてクロロギ酸フェニル (489 μL、3.87 mmol、1.3 当量) を 0 で加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)エタノール (シリカゲル、溶離剤としてメチル tert-ブチルエーテル/メタノール 1/1、v/v) を得て、フェニル 6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イルカルバマート (686 mg、80%) を無色の固体として得た。

20

【0342】

ステップ 4: (2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン (95 mg、0.35 mmol、1.0 当量) のアセトニトリル (8 mL) 中の攪拌溶液に、トリエチルアミン (0.193 mL、1.39 mmol、4.0 当量) を、続いてフェニル 6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イルカルバマート (102 mg、0.355 mmol、1.02 当量) を加え、還流で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を精製して (カラムクロマトグラフィー、シリカゲル、溶離剤として酢酸エチル/シクロヘキサン、2/1、v/v)、1-(6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イル)-3-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素 (例化合物 93、136 mg、84%) を無色の固体として得た。

30

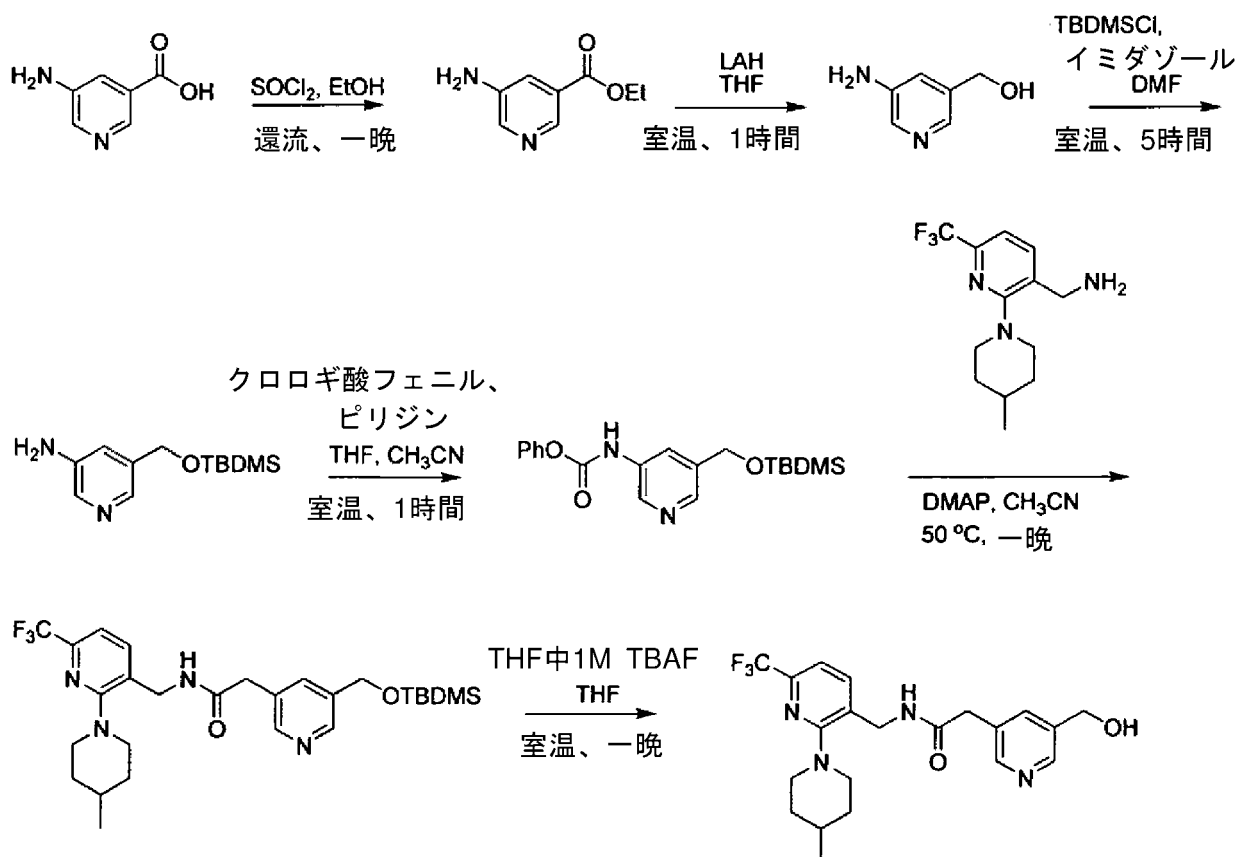
【0343】

例 126 の合成:

1-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-3-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素

【0344】

【化46】



10

20

【0345】

ステップ1：5-アミノニコチン酸（300 mg、2.17 mmol）のエタノール中の攪拌溶液に、塩化チオニルを0で徐々に加えた。反応混合物を還流下で一晩攪拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。次いで、これを酢酸エチルに溶かし、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製状態の5-アミノニコチン酸エチル（315 mg、89%）を得た。

30

【0346】

ステップ2：水素化アルミニウムリチウム（254 mg、5.36 mmol）のテトラヒドロフラン中の攪拌溶液に、5-アミノニコチン酸エチル（223 mg、1.34 mmol）のテトラヒドロフラン中の溶液を窒素雰囲気下、0で徐々に加えた。反応混合物を0で30分間、次いで、室温で3時間攪拌した。1NのHClを用いて、pHが3になるまで、混合物を0でクエンチし、次いで、炭酸ナトリウム溶液を用いて、pHが7になるまで、塩基性にした。次いで、混合物を、セライトを使用して濾過して、LAH残渣を除去し、これを酢酸エチルに溶かし、飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製状態の（5-アミノピリジン-3-イル）メタノール（111 mg、粗製）を収率54%で得た。

40

【0347】

ステップ3：（5-アミノピリジン-3-イル）メタノール（87 mg、0.89 mmol）のジメチルホルムアミド中の攪拌溶液に、イミダゾール（12 mg、1.77 mmol）およびtert-ブチルジメチルクロロシラン（134 mg、0.89 mmol）を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を酢酸エチルに溶かし、水で複数回洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。5-（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）ピリジン-3-アミン（132 mg）を収率50%で得た。

【0348】

ステップ4：5-（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）ピリジン-3

50

- アミン (132 mg、0.55 mmol) のテトラヒドロフランおよび共溶媒としてのアセトニトリル中の攪拌溶液に、クロロギ酸フェニル (0.073 mL、0.58 mmol) およびピリジン (0.054 mL、0.66 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルに溶かし、水およびブラインで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。フェニル 5 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン - 3 - イルカルバマート (171 mg) を収率 86% で得た。

【0349】

ステップ5: フェニル 5 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン - 3 - イルカルバマート (100 mg、0.28 mmol) および (2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メタンアミン (61 mg、0.28 mmol) のアセトニトリル中の攪拌溶液に、ジメチルアミノピリジン (27 mg、0.28 mmol) を加えた。反応混合物を50 で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルに溶かし、水およびブラインで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。2 - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)アセトアミド (107 mg) を収率 89% で得た。

10

【0350】

ステップ6: 2 - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)アセトアミド (107 g、0.20 mmol) のテトラヒドロフラン中の攪拌溶液に、1 M のテトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (0.22 mL、0.22 mmol) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、別のポーションの1 M のテトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (0.78 mL、0.78 mmol) を加え、混合物をさらに4時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、次いで、酢酸エチルに溶かし、水で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。2 - (5 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)アセトアミド (77 mg) を収率 92% で得た。

20

30

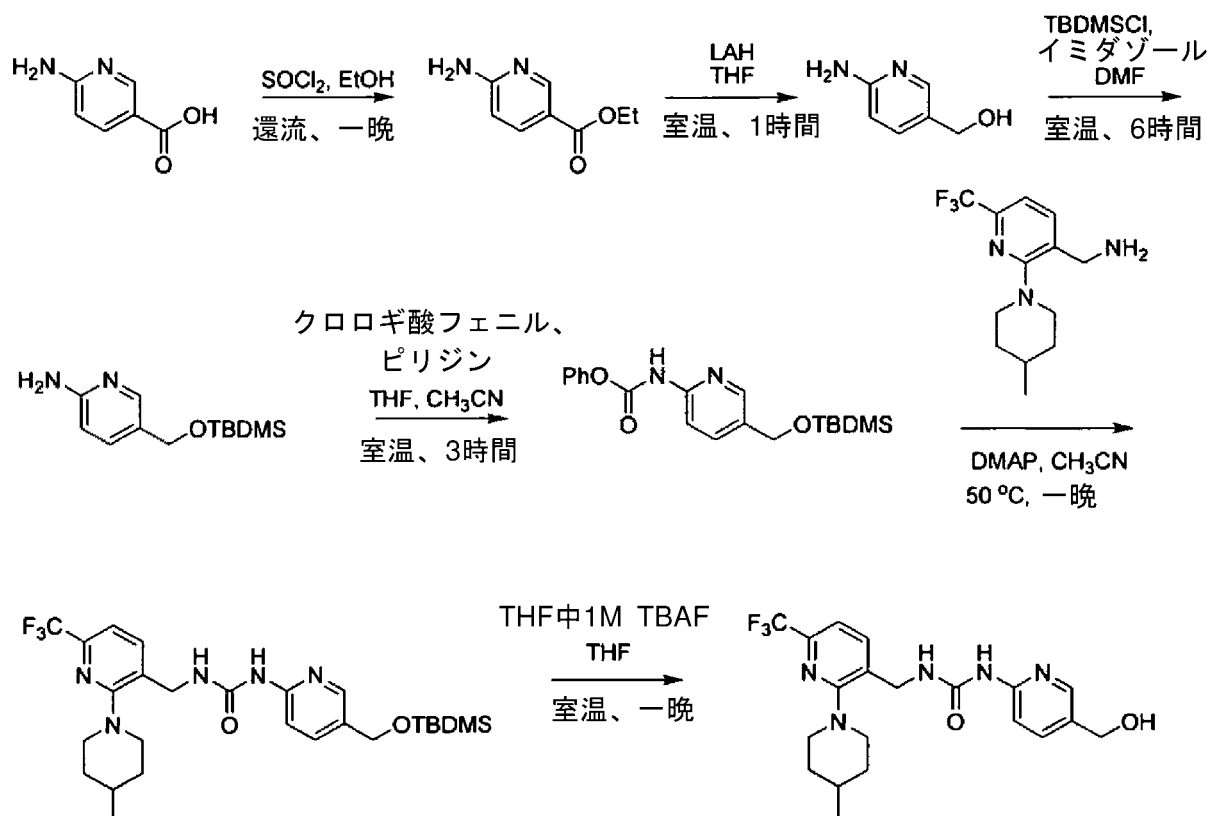
【0351】

例127の合成:

1 - (5 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)尿素

【0352】

【化47】



10

20

【0353】

ステップ1：6-アミノニコチン酸（300 mg、2.51 mmol）のエタノール中の攪拌溶液に、塩化チオニル（0.55 mL、4.34 mmol）を0 で徐々に加えた。反応混合物を還流下で一晩攪拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。次いで、これを酢酸エチルに溶かし、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製の状態の6-アミノニコチン酸エチル（317 mg、粗製）を収率76%で得た。

30

【0354】

ステップ2：水素化アルミニウムリチウム（73 mg、1.93 mmol）のテトラヒドロフラン中の攪拌溶液に、6-アミノニコチン酸エチル（80 mg、0.48 mmol）のテトラヒドロフラン中の溶液を室温下、0 で徐々に加えた。反応混合物を0 で30分間、次いで、室温で3時間攪拌した。pHが3になるまで、1NのHClで混合物を0 でクエンチし、次いで、pHが7になるまで、炭酸ナトリウム溶液で塩基性にした。次いで、セライトを使用して、混合物を濾過して、LAH残渣を除去し、これを酢酸エチルに溶かし、飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製の状態の（6-アミノピリジン-3-イル）メタノール（30 mg、粗製）を収率50%で得た。

40

【0355】

ステップ3：（6-アミノピリジン-3-イル）メタノール（30 mg、0.24 mmol）のジメチルホルムアミド中の攪拌溶液に、イミダゾール（33 mg、0.48 mmol）およびtert-ブチルジメチルクロロシラン（36 mg、0.24 mmol）を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を酢酸エチルに溶かし、水で複数回洗浄して、ジメチルホルムアミド残渣を除去した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。5-（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）ピリジン-2-アミン（35 mg）を収率35%で得た。

【0356】

50

ステップ4：5 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) ピリジン - 2 - アミン (35 mg、0.15 mmol) のテトラヒドロフランおよび共溶媒としてのアセトニトリル中の攪拌溶液に、クロロギ酸フェニル (0.018 mL、0.15 mmol) およびピリジン (0.015 mL、0.18 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルに溶かし、水およびブラインで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。フェニル 5 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) ピリジン - 2 - イルカルバマート (75 mg) を収率99%で得た。

【0357】

ステップ5：フェニル 5 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) ピリジン - 2 - イルカルバマート (75 mg、0.21 mmol) および (2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミン (58 mg、0.21 mmol) のアセトニトリル中の攪拌溶液に、ジメチルアミノピリジン (24 mg、0.21 mmol) を加えた。反応混合物を50 で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルに溶かし、水およびブラインで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。1 - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素 (93 mg) を収率82%で得た。

10

【0358】

ステップ6：1 - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素 (93 g、0.17 mmol) のテトラヒドロフラン中の攪拌溶液に、1 Mのテトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (0.26 mL、0.26 mmol) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、別のポーションの1 Mのテトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (0.39 mL、0.39 mmol) を加え、混合物をさらに4時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、次いで、酢酸エチルに溶かし、水で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。1 - (5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素 (24 mg) を収率33%で得た。

20

30

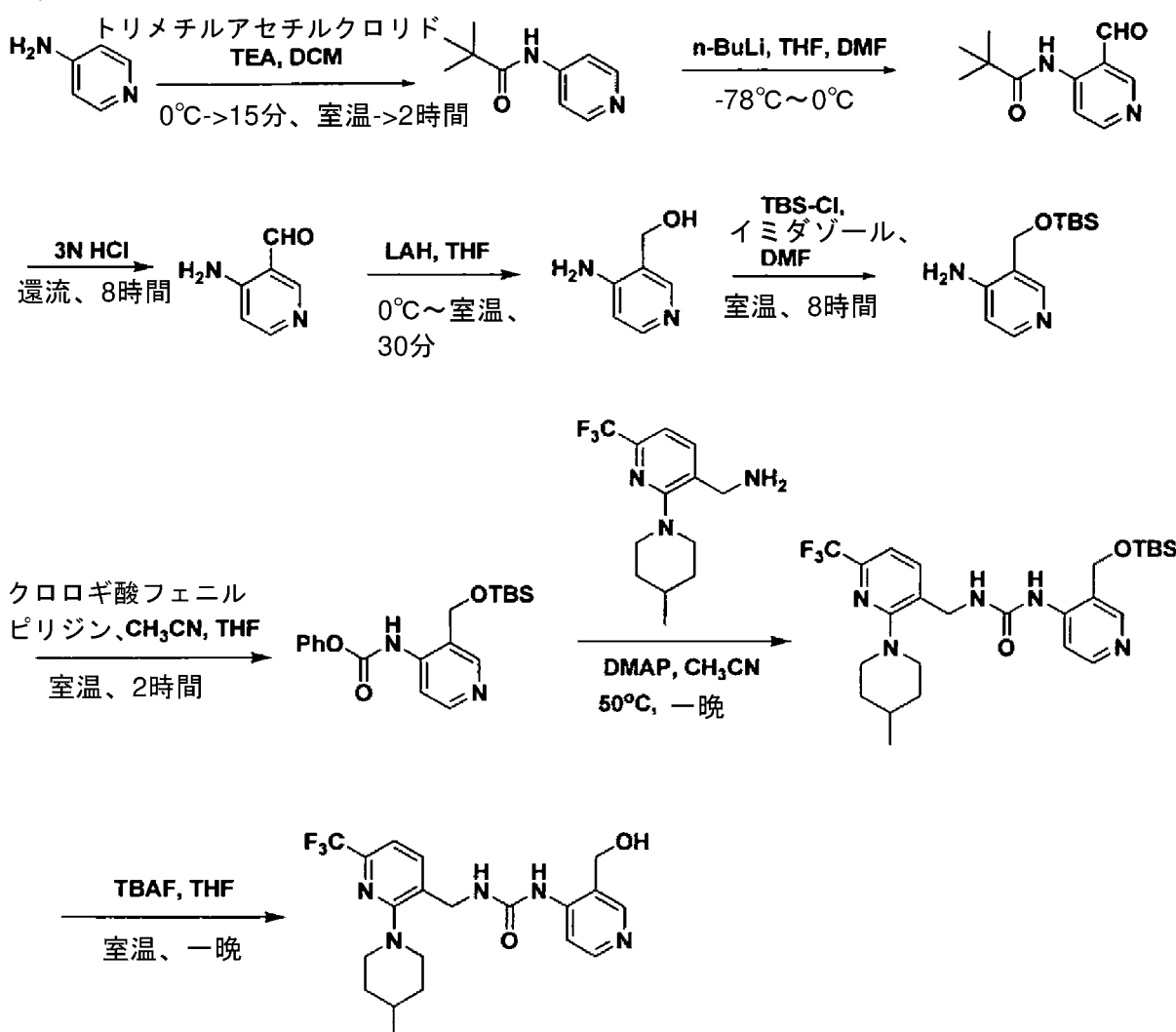
【0359】

例128の合成：

1 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) 尿素

【0360】

【化 4 8】



10

20

30

40

50

【0361】

ステップ1：トリメチルアセチルクロリド（423 mg、3.51 mmol、1.1当量）のジクロロメタン中の溶液を、ピリジン-4-アミン（300 mg、3.19 mmol）およびトリエチルアミン（0.56 mL、3.98 mmol、1.25当量）の氷冷ジクロロメタン溶液に徐々に加えた。生じた混合物を氷浴中で15分間、次いで室温で2時間攪拌し、水に注いだ。反応混合物を希NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-(ピリジン-4-イル)ピバルアミド（377 mg、66%）を得た。

【0362】

ステップ2：N-(ピリジン-4-イル)ピバルアミド（377 mg、2.12 mmol）を不活性雰囲気下で無水テトラヒドロフランに溶かし、-78°Cに冷却した。1時間以内に、1.6 Mのブチル-リチウム（3.3 mL、5.29 mmol、2.5当量）のヘキサン溶液を滴加した。次いで、反応混合物を0°Cに加熱し、3時間攪拌し、無水テトラヒドロフラン（3 mL）中の無水ジメチルホルムアミド（0.5 mL、6.35 mmol、3当量）を加えた。続いて、溶液を室温に加熱し、さらに45分間攪拌した。混合物を、6 NのHCl（5 mL）および氷（5 g）の混合物に注いだ。5分間攪拌した後に、溶液をK₂CO₃（3.3 g）で中和し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-(3-ホルミルピリジン-4-イル)ピバルアミド（258 mg、59%）を得た。

【0363】

ステップ3：N-(3-ホルミルピリジン-4-イル)ピバルアミド(245 mg、1.20 mmol)を3NのHCl(2.47 mL)に溶かし、8時間還流加熱した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。混合物をジエチルエーテルで抽出した。水性相をK₂CO₃でアルカリ性にし、クロロホルムで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-アミノニコチンアルデヒド(57 mg、40%)を得た。

【0364】

ステップ4：4-アミノニコチンアルデヒド(57 mg、0.47 mmol)のテトラヒドロフラン中の溶液を氷浴中で冷却し、水素化アルミニウムリチウム(27 mg、0.70 mmol、1.5当量)を加えた。氷浴を外し、反応混合物を30分間撹拌した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を水(1 mL)でクエンチし、1NのHCl(2 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機部分を水およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を粗製の状態のままで、次の反応のために使用した(60 mg、99%)。

10

【0365】

ステップ5：(4-アミノピリジン-3-イル)メタノール(200 mg、1.61 mmol)のジメチルホルムアミド中の撹拌溶液に、イミダゾール(219 mg、3.22 mmol、2当量)およびtert-ブチルジメチルクロロシラン(267 mg、1.77 mmol、1.1当量)を加えた。反応混合物を室温で5時間撹拌した。混合物を酢酸エチルに溶かし、水で複数回洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン-4-アミン(325 mg、85%)を得た。

20

【0366】

ステップ6：3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン-4-アミン(325 mg、1.36 mmol)をアセトニトリル(3 mL)およびテトラヒドロフラン(4 mL)に溶かした。反応混合物にピリジン(0.13 mL、1.64 mmol、1.2当量)およびクロロギ酸フェニル(0.18 mL、1.43 mmol、1.05当量)を加え、窒素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機部分を水およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋なフェニル3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン-4-イルカルバマート(151 mg、46%)を得た。

30

【0367】

ステップ7：フェニル3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン-4-イルカルバマート(75 mg、0.21 mmol)のアセトニトリル(3 mL)中の溶液に、ジメチルアミノピリジン(26 mg、0.21 mmol、1当量)および(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン(63 mg、0.23 mmol、1.1当量)を室温に加えた。反応混合物を50℃に一晩加熱した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機部分を水およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋な1-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素(103 mg、92%)を得た。

40

【0368】

ステップ8：1-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオ

50

ロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素(103 mg、0.19 mmol)のテトラヒドロフラン中の攪拌溶液に、1 Mのテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(0.38 mL、0.38 mmol、2当量)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、次いで、酢酸エチルに溶かし、水で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で除去した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)-3-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素(45 mg、55%)を得た。

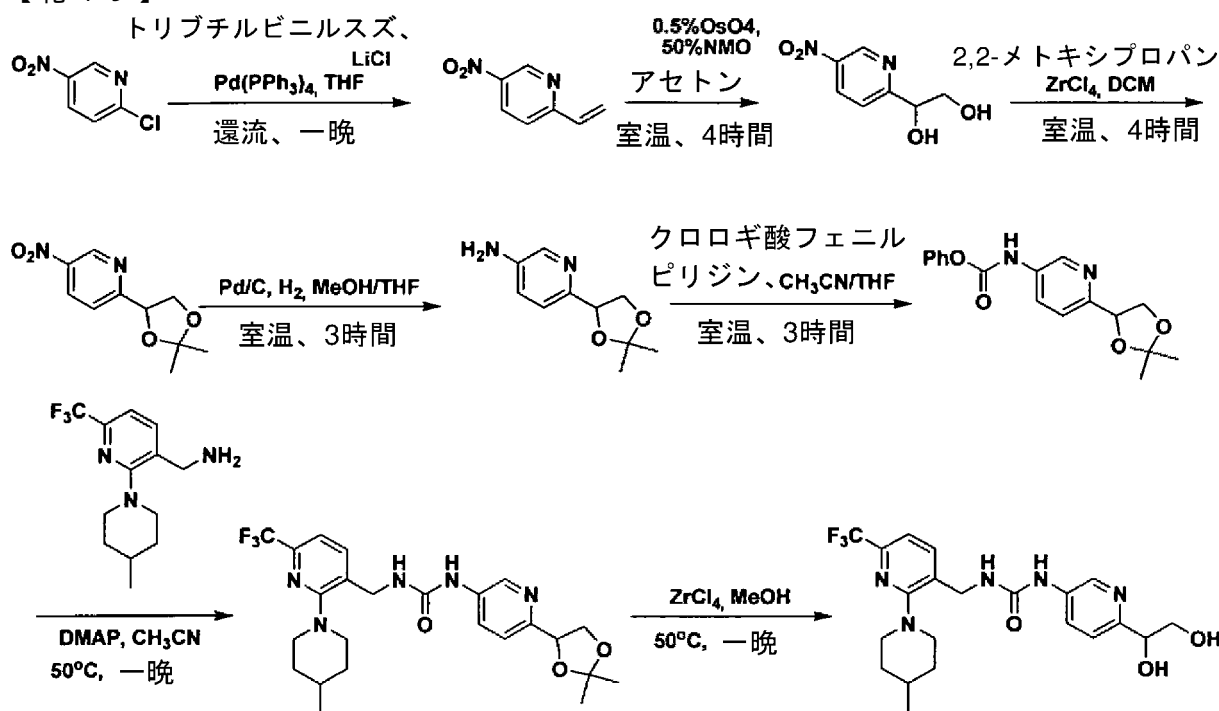
【0369】

例129の合成：

1-(6-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素

【0370】

【化49】



【0371】

ステップ1：2-クロロ-4-ニトロピリジン(500 mg、3.15 mmol)のテトラヒドロフラン中の溶液に、塩化リチウム(936 mg、22.08 mmol、7当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (547 mg、0.47 mmol、0.15当量)、およびトリブチルビニルスズ(1.84 mL、6.31 mmol、2当量)を室温に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で一晚還流させた。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を室温に冷却した。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和フッ化カリウム溶液で洗浄し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機部分をブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ニトロ-2-ビニルピリジン(350 mg、74%)を得た。

【0372】

ステップ2：5-ニトロ-2-ビニルピリジン(350 mg、2.33 mmol)のアセトン中の溶液に、窒素雰囲気下で、0.5%四酸化オスミウム(H_2O 中)(2.36 mL、0.05 mmol、0.02当量)および50%N-メチルモルホリン-N-オキシド(H_2O 中)(1.66 mL、6.99 mmol、3当量)を加えた。反応混合物を

10

20

30

40

50

室温で4時間攪拌した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機部分をブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(5-ニトロピリジン-2-イル)エタン-1,2-ジオール(368mg、86%)を得た。

【0373】

ステップ3: 1-(5-ニトロピリジン-2-イル)エタン-1,2-ジオール(368mg、2.00mmol)のジクロロメタン中の溶液を、四塩化ジルコニウム(47mg、0.20mmol、0.1当量)および2,2-メトキシプロパン(0.3mL、2.40mmol、1.2当量)で処理した。混合物を室温で4時間攪拌した。TLCによ

10

って、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機部分をブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-5-ニトロピリジン(311mg、69%)を得た。

【0374】

ステップ4: 2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-5-ニトロピリジン(311mg、1.38mmol)をメタノールおよびテトラヒドロフラン(1:1、15mL)に溶かした。これに、10%Pd/C(31mg、10%)を加えた。生じた混合物をH₂下、室温で3時間攪拌した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。混合物をセライト床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)ピリジン-3-アミン(201mg、75%)を得た。

20

【0375】

ステップ5: 6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)ピリジン-3-アミン(201mg、1.04mmol)をアセトニトリル(3mL)およびテトラヒドロフラン(4mL)に溶かした。反応混合物に、ピリジン(0.10mL、1.24mmol、1.2当量)およびクロロギ酸フェニル(0.14mL、1.09mmol、1.05当量)を加え、窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機部分を水およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、フェニル6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)ピリジン-3-イルカルバマート(321mg、99%)を得た。

30

【0376】

ステップ6: フェニル6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)ピリジン-3-イルカルバマート(105mg、0.33mmol)のアセトニトリル(3mL)中の溶液に、DMA P(41mg、0.33mmol、1当量)および(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン(100mg、0.37mmol、1.1当量)を室温に加えた。反応混合物を50℃に一晩加熱した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を水で希釈し、EAで抽出した。有機部分を水およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)ピリジン-3-イル)-3-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素(149mg、90%)を得た。

40

【0377】

ステップ7: 1-(6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)ピリジン-3-イル)-3-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素(149mg、0.31mmol)のメ

50

タノール中の溶液に、 $ZrCl_4$ (22 mg、0.09 mmol、0.3当量)を室温で加えた。反応混合物を50 に一晩加熱した。TLCによって、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を水で希釈し、EAで抽出した。有機部分を水およびブラインで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(6-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-3-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)尿素(44 mg、32%)を得た。

【0378】

質量分光分析データを本明細書に下記で、次の例示的化合物を例として列挙する(表1 aおよび1 b) :

10

【0379】

【表1】

表1a.

例示的化合物	[M+H]	例示的化合物	[M+H]	例示的化合物	[M+H]
5	406.1	39	394.2	81	538.2
6	424.1	40	394.4	84	500.4
7	386.1	41	394.2	92	500.3
8	402.1	42	395.1	95	488.0
9	367.2	47	394.2	96	517.5
10	364.4	49	427.0	97	529.6
13	393.1	67	517.1	98	526.0
14	407.1	74	450.1	99	560.0
19	393.4	75	525.6	104	505.2
22	381.2	76	527.4	105	449.4
24	384.2	77	491.2	108	465.2
31	393.3	78	517.2	114	463.4
32	407.2	79	531.2	120	437.3
38	393.2	80	533.4		

20

30

40

【0380】

【表2】
表1b.

例示的化合物	[M+H]	例示的化合物	[M+H]	例示的化合物	[M+H]
55	423.9	67	517.1	85	466.3
86	453.2	87	480.3	88	467.2
89	480.1	90	467.2	91	481.3
104	505.2	105	449.4	107	478.9
114	463.4	116	493.4	117	479.1
118	479.1	123	454.2	124	468.2
126	424.1	127	424.1	128	424.1
129	454.2	130	450.2	131	467.3

10

20

【0381】

薬理学的方法

I. バニロイド受容体1 (VRI/TRPV1受容体) で実施する機能試験

ラット種のパニロイド受容体1 (VR1/TRPV1) で試験される物質のアゴニスト効果またはアンタゴニスト効果を、次のアッセイを使用して決定することができる。このアッセイでは、Ca²⁺感受性色素 (Fluo-4タイプ、Molecular Probes Europe BV、Leiden、オランダ) を用いて、蛍光イメージングプレートリーダー (FLIPR、Molecular Devices、Sunnyvale、米国) 内で、受容体チャネルを介してのCa²⁺の流入を定量化する。

30

【0382】

方法:

完全培地: 10体積%のFCS (ウシ胎児血清、Gibco Invitrogen GmbH、Karlsruhe、ドイツ、熱不活化); 2mMのL-グルタミン (Sigma、Munich、ドイツ); 1重量%のAA溶液 (抗生/抗真菌溶液、PAA、Pasching、オーストリア)、および25ng/mLのNGF培地 (2.5S、Gibco Invitrogen GmbH、Karlsruhe、ドイツ) を含むHAMS F12 栄養素混合物50mL (Gibco Invitrogen GmbH、Karlsruhe、ドイツ)。

40

【0383】

細胞培養プレート: 透明底を有し、ポリ-D-リシン-コーティングされている黒色96ウェルプレート (96ウェル黒色/透明プレート、BD Biosciences、Heidelberg、ドイツ) を追加的に、ラミニン (Gibco Invitrogen GmbH、Karlsruhe、ドイツ) でコーティングするが、その際、ラミニンをPBS (Ca-Mg不含のPBS、Gibco Invitrogen GmbH、Karlsruhe、ドイツ) で希釈して、100µg/mLの濃度にする。100µg/mLのラミニン濃度を有するアリコートを取り出し、-20で貯蔵する。アリコートをPBSで、1:10の比で希釈して10µg/mLのラミニンにし、50µLの溶液を各々、細胞培養プレートの窪みにピペットで移した。細胞培養プレートを37で少なくとも

50

も2時間インキュベートし、過剰の溶液を吸引によって除去し、窪みをPBSでそれぞれ2回洗浄する。コーティングされた細胞培養プレートを過剰のPBSと共に貯蔵し、このPBSを、細胞を供給する直前まで除去しない。

【0384】

細胞の調製：

断頭されたラットから、脊柱を除去し、すぐに、1体積%（体積パーセント）のAA溶液（抗生/抗真菌溶液、PAA、Pasching、オーストリア）と混合されている冷HBSS緩衝液（ハクス緩衝食塩水溶液、Gibco Invitrogen GmbH、Karlsruhe、ドイツ）、すなわち、氷浴内に置かれている緩衝液中に入れる。脊柱を縦方向に切り、筋膜と共に脊柱管から除去する。続いて、背根神経節（DRG）を除去し、再び、1体積%のAA溶液と混合されている冷HBSS緩衝液中で貯蔵する。血液残遺物および脊髄神経を全て除去したDRGをそれぞれの場合に、冷たい2型コラゲナーゼ（PAA、Pasching、オーストリア）500 μ Lに移し、37 $^{\circ}$ Cで35分間インキュベートする。2.5体積%のトリプシン（PAA、Pasching、オーストリア）を加えた後に、インキュベーションを37 $^{\circ}$ Cで10分間継続する。インキュベーションが完了した後に、酵素溶液をピペットで慎重に除去し、完全培地500 μ Lを残りのDRGそれぞれに加える。DRGを各々、複数回懸濁させ、カニューレNo. 1、No. 12、およびNo. 16を介して、シリンジを使用して吸引し、50mL Falcon管に移し、これに15mLまで、完全培地を充填する。各Falcon管の内容物を各々、70 μ m Falconフィルター素子を介して濾過し、1,200rpmおよび室温で10分間遠心分離する。生じたペレットを各々、完全培地250 μ Lに入れ、細胞数を決定する。

10

20

【0385】

懸濁液中の細胞数を1mL当たり 3×10^5 に設定し、この懸濁液150 μ Lをそれぞれの場合に、本明細書に前記されているとおりにコーティングされている細胞培養プレート内の窪みに導入する。インキュベーター内に、プレートを37 $^{\circ}$ C、CO₂ 5体積%、および95%相対湿度で、2~3日間放置する。続いて、細胞に、HBSS緩衝液（ハクス緩衝食塩水溶液、Gibco Invitrogen GmbH、Karlsruhe、ドイツ）中2 μ MのFluo-4および0.01体積%のPluronic F127（Molecular Probes Europe BV、Leiden、オランダ）を37 $^{\circ}$ Cで30分間負荷し、HBSS緩衝液で3回洗浄し、室温で15分間さらにインキュベートした後に、FLIPRアッセイでのCa²⁺測定のために使用する。この場合、Ca²⁺依存性蛍光を、物質を加える前、および加えた後に測定する（ex = 488nm、em = 540nm）。最も高い蛍光強度（FC、蛍光カウント）を経時的に測定することによって、定量化を実施する。

30

【0386】

FLIPRアッセイ：

FLIPRプロトコルは、2種の物質を加えることからなる。初めに、試験すべき化合物（10 μ M）をピペットで細胞に加え、Ca²⁺流入を対照（10 μ Mのカプサイシン）と比較する。これによって、10 μ Mのカプサイシン（CP）を加えた後のCa²⁺シグナルに対する活性化%で結果が得られる。5分間のインキュベーションの後に、100nMのカプサイシンを適用し、Ca²⁺流入も決定する。

40

【0387】

脱感作アゴニストおよびアンタゴニストは、Ca²⁺流入の抑制をもたらす。10 μ Mのカプサイシンで達成可能な最大阻害と比較して、阻害%を算出する。

【0388】

3回の分析（n = 3）を実施し、かつ少なくとも3つの独立した実験（N = 4）で繰り返す。

【0389】

種々の濃度の、一般式Iの試験されるべき化合物がもたらす置換百分率から出発して、

50

カプサイシンの50パーセント置換をもたらす IC_{50} 阻害濃度を算出した。Cheng - Prusoff式(Cheng、Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22、3099~3108、1973)で変換することによって、被験物質での K_i 値を得た。

【0390】

薬理的データ

本明細書に前記したとおり、パニロイド受容体1(VR1/TRPV1受容体)についての本発明による化合物の親和性を決定した。

【0391】

以下に示す表2および3に示されているとおり、本発明による化合物は、VR1/TRPV1受容体に対して親和性を示す。前記表において、Capはカプサイシンを示し、AGはアゴニストを示す。

10

【0392】

「@」記号の後の値は、当該阻害(百分率として)が各々決定された濃度を示している。

【0393】

【表 3】

表 2:

例示的 化合物	TRPV1 ヒト (f) Ki [nM] CAP	例示的 化合物	TRPV1 ヒト (f) Ki [nM] CAP	例示的 化合物	TRPV1 ヒト (f) Ki [nM] CAP
5	91	39	11	81	5
6	48% @ 5μM	40	107	84	50
7	18% @ 5μM	41	39% @ 5μM	92	9
8	39% @ 5μM	42	9	95	34% @ 5μM
9	23% @ 5μM	47	38	96	1
10	73	49	AG	97	2
13	7	67	6	98	63
14	45	74	AG	99	9
19	35	75	57	104	9
22	32% @ 5μM	76	77	105	27
24	13% @ 5μM	77	80	108	12
31	6	78	42	114	12
32	10	79	11	120	44
38	AG	80	60		

10

20

30

【 0 3 9 4 】

【表 4】

表 3:

例示的 化合物	TRPV1 ヒト (f) Ki [nM] CAP	例示的 化合物	TRPV1 ヒト (f) Ki [nM] CAP	例示的 化合物	TRPV1 ヒト (f) Ki [nM] CAP
55	11	67	6	85	2
86	1	87	27	88	16
89	53	90	19	91	12% @ 1 μ M
96	1	97	2	104	9
105	27	107	81	114	12
116	78	117	9	118	10
123	11	124	4	126	26
127	61	128	69	129	39
130	15	131	29		

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/003138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D213/40 C07D213/74 C07D213/75 C07D213/76 C07D213/81 C07D401/04 C07D401/12 A61K31/444 A61P25/04		
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		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/125337 A2 (GRUENTHAL GMBH [DE]) 23 October 2008 (2008-10-23) cited in the application page 1, paragraph 4 - page 2, paragraph 2 examples page 85; table 1 claims 1,20 -----	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 31 August 2012		Date of mailing of the international search report 07/09/2012
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 Cortés, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/003138

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008125337 A2	23-10-2008	AU 2008238245 A1	23-10-2008
		CA 2683910 A1	16-04-2008
		CN 101687799 A	31-03-2010
		CO 6220938 A2	19-11-2010
		DE 102007018151 A1	23-10-2008
		EC SP099693 A	30-11-2009
		EP 2146962 A2	27-01-2010
		JP 2010523726 A	15-07-2010
		KR 20100016594 A	12-02-2010
		NZ 580381 A	25-05-2012
		RU 2009142024 A	27-05-2011
		US 2008262039 A1	23-10-2008
		US 2011184020 A1	28-07-2011
		WO 2008125337 A2	23-10-2008

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	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	33/08	(2006.01)	A 6 1 P 33/08
A 6 1 P	11/14	(2006.01)	A 6 1 P 11/14
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14
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	17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P 31/22
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P 7/10
A 6 1 P	9/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/02
A 6 1 P	25/26	(2006.01)	A 6 1 P 25/26
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 P 3/02
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/08
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00

1 0 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, 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

(72)発明者 クリストフ・トーマス

ドイツ連邦共和国、5 2 0 8 0 アーヘン、シルダ - ストラーゼ、4 2

(72)発明者 レシュ・ベルンハルト

ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 6 アーヘン、コーネリウスストラーゼ、5 9

(72)発明者 イ・ジウ

大韓民国、1 5 1 - 7 4 2 ソウル、クァナク - ク、シルリム - ドン、ソウル・ナショナル・ユニ
ヴァーシティ、カレッジ・オブ・ファーマシー、ビルディング・2 0、ルーム・4 0 2、ケアオブ
・デジタルバイオテック・カンパニー・リミテッド

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA03 BA13 BA34 BB10 CA01 CA02 CA28 CB10
DA01 EA01
4C063 AA03 AA05 BB02 BB04 BB09 CC12 CC29 DD02 DD10 DD12
EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC42 GA07 GA08 GA12 MA01
MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA07 ZA08 ZA11 ZA12
ZA15 ZA21 ZA33 ZA36 ZA42 ZA51 ZA59 ZA61 ZA62 ZA66
ZA68 ZA69 ZA70 ZA73 ZA81 ZA84 ZA89 ZA96 ZA97 ZB11
ZB13 ZB15 ZB33 ZC21 ZC39 ZC42