

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-512259

(P2016-512259A)

(43) 公表日 平成28年4月25日(2016.4.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/64 (2006.01)	C07D 213/64	4C055
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C063
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 25/28	4C086
A61P 25/16 (2006.01)	A61P 25/16	
A61P 25/14 (2006.01)	A61P 25/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 281 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-500760 (P2016-500760)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月6日 (2014.3.6)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年9月11日 (2015.9.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/021426
 (87) 国際公開番号 W02014/158998
 (87) 国際公開日 平成26年10月2日 (2014.10.2)
 (31) 優先権主張番号 61/786,288
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013.3.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514322869
 ダート・ニューロサイエンス・(ケイマン)
)・リミテッド
 英国領ケイマン諸島・ケーワイ・1-90
 06・グラウンド・ケイマン・カマーナ・ペ
 イ・マーケット・ストリート・10・#7
 74
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PDE 4阻害剤としての置換ピリジン及びピラジン化合物

(57) 【要約】

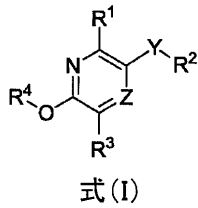
本発明は、式(1)の化学物質、及びこうした化学物質を含む組成物；それらを作る方法；並びに代謝研究及び反応動態研究、検出技術及び画像化技術、並びに放射性処置；並びに、PDE4を阻害すること、ニューロン可塑性を向上すること、神経障害を処置すること、神経保護を提供すること、CNS障害に関連する認知欠損を処置すること、認知訓練及び運動訓練の効率を向上すること、神経回復及び神経リハビリテーションを提供すること、非ヒト動物訓練プロトコルの効率を向上すること、並びに炎症性障害及び腎障害を含めた末梢障害を処置することを含めた治療を含めて、広範囲の方法におけるそれらの使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)：

【化 1】



10

[式中、

Zは、CH又はNであり；

i) ZがCHである場合には；

R¹は、-H、-C₁₋₃アルキル及び-C₁₋₃ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり；

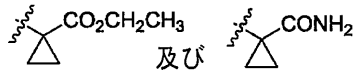
Yは、-C(R^a)₂-であり、式中各R^aは独立に、-H、-F、-CH₃、-OH及び-N(R^b)₂からなる群から選択され；

R²は、以下の：

A) 非置換であるか、又は各R^cが独立に、ハロ、-CN、-CO₂R^b、-CONH₂、-SO₂CH₃、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CH₂CO₂C₁₋₃アルキル、-NHCONH₂、-NHCONH-オキセタン、-CONH-オキセタン、

20

【化 2】



からなる群から選択される1つ若しくは2つのR^cメンバーで置換されたフェニル；

B) 非置換であるか、又はハロ、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、-CN、-OH、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-C(R^b)₂CN、-C(R^b)₂CONH₂、-OCH₂CONH₂、-OC₁₋₃アルキル、-OCH₂C(R^b)₂OH、-OCH₂シクロプロピル、-OC₁₋₃ハロアルキル、-CO₂H、-CON(R^b)₂、-N(R^b)₂、-NHCH₂CF₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NHシクロプロピル、-NHCOC H₃、モルホリニル、ピロリジン-3-オール、及びアゼチジン-3-オールからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、1つ若しくは2つの窒素メンバーを含有する6員の単環式ヘテロ芳香族環；

30

C) 非置換であるか、又はハロ、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、-C(R^b)₂OH、-N(R^b)₂、-NO₂、-CN、-CH₂CN、-OC₁₋₃アルキル、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CO₂C₁₋₃アルキル、-CO₂H、-CONH₂、-NHCOCH₃及びシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ若しくは2つのメンバーで置換された、2つ、3つ又は4つの窒素メンバーを含有する5員の単環式ヘテロ芳香族環；並びに

D) 非置換であるか、又は-CH₃及び-NH₂からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、1,2-ジヒドロ-ピリジン-2-オン、チアゾール又は1,2-オキサゾールから選択される5員環又は6員環からなる群から選択されるメンバーであり；

40

R³は、フェニル又はピリジンであり、-ハロ、-C₁₋₃アルキル、-OC₁₋₃アルキル、-Oシクロプロピル、-O-オキセタン、-C₁₋₃ハロアルキル、-OC₁₋₃ハロアルキル、-CN、-CH₂OH、-SO₂CH₃若しくは-N(CH₃)₂からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーでそれぞれ置換されており；

R⁴は、-C₁₋₃アルキル及び-C₁₋₃ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり；

各R^bは独立に、-H又は-CH₃から選択され；

50

ii) ZがNである場合には；

R¹は-Hであり；

Yは-CH₂-であり；

R²は、以下の：

A) 各R^dが独立に、-CN、-CONH₂、及び-CO₂C₁₋₃アルキルからなる群から選択される、1つ又は2つのR^dメンバーで置換されたフェニル；

B) 非置換であるか、又は-CN、-OC₁₋₃アルキル、-CONH₂、-NHCH₂CH₂OH、-N(R^b)₂及び-NH-シクロプロピルからなる群から選択されるメンバーで置換された、1つ又は2つの窒素メンバーを含有する6員の単環式ヘテロ芳香族環；

C) 非置換であるか、又は-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、-CH₂OR^b、-N(R^b)₂、-NO₂、-CO₂CH₃、-CO₂N(R^b)₂若しくはシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、2つ又は3つの窒素メンバーを含有する5員の単環式ヘテロ芳香族環；並びに

D) 1つ又は2つのR^bメンバーで任意選択により置換されていてもよい1,2-オキサゾール

からなる群から選択されるメンバーであり；

R³はそれぞれ独立に、-Cl、-OC₁₋₃アルキル又は-OC₁₋₃ハロアルキルからなる群から選択される1つ又は2つのメンバーで置換されたフェニルであり；

R⁴は-C₁₋₃アルキルであり；

各R^bは独立に、-H又は-CH₃から選択される]

の化学物質であって、式(1)の化合物、式(1)の化合物の薬学的に許容される塩、式(1)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ；及び式(1)の化合物の薬学的活性代謝物からなる群から選択される、化学物質。

【請求項2】

ZがCHである、請求項1に記載の化学物質。

【請求項3】

ZがNである、請求項1に記載の化学物質。

【請求項4】

R¹が、-H、-CH₃及び-CF₃からなる群から選択される、請求項2に記載の化学物質。

【請求項5】

R¹が-Hである、請求項3に記載の化学物質。

【請求項6】

Yが、-CH₂-、-CH(F)-、-CH(OH)-、-C(OH)(CH₃)-及び-CH(CH₃)-からなる群から選択される。請求項2に記載の化学物質。

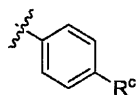
【請求項7】

Yが-CH₂-である、請求項3に記載の化学物質。

【請求項8】

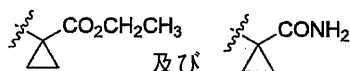
ZがCHであり、R²が

【化3】



であり；式中R^cが、-F、-CN、-CO₂H、-CONH₂、-SO₂CH₃、-C(CH₃)₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CH₂CO₂CH₃、-CH₂CO₂CH₂CH₃、-NHCONH₂、-NHCONH-オキセタン、-CONH-オキセタン、

【化4】

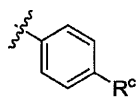


からなる群から選択されるメンバーである、請求項1に記載の化学物質。

【請求項 9】

R² が

【化 5】



であり；R^cが、-F、-CONH₂、-CH₂CONH₂、-CH₂NH₂、-C(CH₃)₂OH、-SO₂CH₃及び-NHCONH₂から選択される、請求項 2 に記載の化学物質。

【請求項 10】

10

R²が4-シアノフェニル、4-フェニルアミド又は4-フェニルカルボン酸メチルエステルである、請求項 3 に記載の化学物質。

【請求項 11】

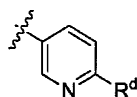
ZがCHであり、R²が、非置換であるか、又は-F、-C₁~₃アルキル、-C₁~₃ハロアルキル、-OC₁~₃アルキル、-OCH₂シクロプロピル、-CN、-N(R^b)₂、-CH₂NH₂、-CH₂OH、-CO₂H、-CON(R^b)₂及び-C(CH₃)₂OHからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ若しくは2つのメンバーで置換されたピリジンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化学物質。

【請求項 12】

ZがCHであり、R²が

【化 6】

20



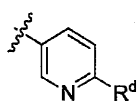
であり；R^dが、-CH₃、-CF₃、-CN、-N(R^b)₂、-CO₂H、-CON(R^b)₂、-OC₁~₃アルキル、-CH₂NH₂、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-OCH₂シクロプロピル及び-OCH(CH₃)₂からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化学物質。

【請求項 13】

ZがCHであり、R²が、非置換であるか、又はR^dで置換された

【化 7】

30



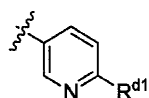
であり；式中R^dが-CH₃、-CF₃、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-OC₁~₃アルキル、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH又は-OCH₂シクロプロピルである、請求項 1 に記載の化学物質。

【請求項 14】

R² が

【化 8】

40



であり；R^{d1}が-CN又は-CONH₂である、請求項 3 に記載の化学物質。

【請求項 15】

R²が、ピラジン、ピリダジン及びピリミジンからなる群から選択され；ここで、ピラジンが任意選択により、非置換であるか、又は-C₁~₃アルキル、-OC₁~₃アルキル、-N(R^b)₂若しくは-NHCH₂CH₂OHで置換されており；ピリダジンが任意選択により、非置換であるか、又は-C₁~₃アルキルで置換されており；ピリミジンが、-H、-Cl、-C₁~₃アルキル、-CN

50

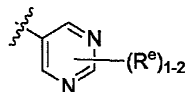
、-OH、-OC₁₋₃アルキル、-OC₁₋₃ハロアルキル、-CO₂H、-CON(R^b)₂、-C(R^b)₂CONH₂、-C(R^b)₂OH、-C(R^b)₂CN、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCH₂C(R^b)₂OH、-OCH₂CONH₂、-N(R^b)₂、-NHCH₂CF₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NHシクロプロピル、-NHCOCH₃、モルホリニル、ピロリジン-3-オール、及びアゼチジン-3-オール

からなる基で任意選択により置換されていてもよい、請求項2に記載の化学物質。

【請求項16】

R²が、非置換であるか、又は1つ若しくは2つのR^eメンバーで置換された

【化9】



10

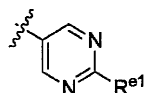
であり、式中各R^eは独立に、-H、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-CN、-OCH₃、-OC₁₋₃ハロアルキル、-CO₂H、-CONH₂、-C(R^b)₂CONH₂、-C(R^b)₂OH、-C(R^b)₂CN、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCH₂C(R^b)₂OH、-OCH₂CONH₂、-N(R^b)₂、-NHCH₂CF₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NHシクロプロピル、-NHCOCH₃、モルホリニル、ピロリジン-3-オール、及びアゼチジン-3-オール

である、請求項2に記載の化学物質。

【請求項17】

R²が、非置換であるか、又はR^{e1}で置換された

【化10】



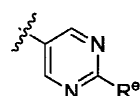
20

であり、式中R^{e1}が-OCH₃、-CN、-CONH₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₂OH、-NHシクロプロピルである、請求項3に記載の化学物質。

【請求項18】

R²が、非置換であるか、又はR^eで置換された

【化11】



30

であり、式中R^eが、-H、-Cl、-CH₃、-CN、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CF₃、-NHシクロプロピル、-C(CH₃)₂OH、-CONH₂、-CONHCH₃及び-CON(CH₃)₂から選択される、請求項2に記載の化学物質。

【請求項19】

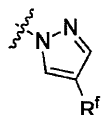
R²が、それぞれ非置換であるか、又は-Cl、-CH₃、-CHF₂、-CF₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂CONH₂、-CH₂CH₂OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-CO₂C₁₋₃アルキル、-CO₂H、-CONH₂及び-NHCOCH₃からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ若しくは2つのメンバーで置換された、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール及びテトラゾールからなる群から選択される、請求項2に記載の化学物質。

40

【請求項20】

R²が

【化12】



であり、R^fが、-H、-Cl、-CH₃、-NO₂、-NH₂、-NHCOCH₃、-CH₂OH、-CN、-CONH₂、-CO₂H及

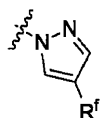
50

び-CO₂CH₂CH₃からなる群から選択されるメンバーである、請求項2に記載の化学物質。

【請求項21】

R²が

【化13】



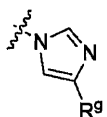
であり、R^fが、-H、-NH₂及び-CH₂OHからなる群から選択されるメンバーである、請求項1に記載の化学物質。

10

【請求項22】

R²が

【化14】



であり、式中R^gが、-H、-CH₃、-CH₂OH、-CONH₂及び-NH₂からなる群から選択されるメンバーである、請求項1に記載の化学物質。

20

【請求項23】

R²が、任意選択により、非置換であるか、又は-CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、及び-NH₂からなる群から独立に選択されるメンバーで置換された、1H-テトラゾール、2H-テトラゾール、1,2-オキサゾール、1,3-チアゾールである、請求項2に記載の化学物質。

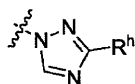
【請求項24】

R²が、それぞれ非置換であるか、又は-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CN、-CH₂CN、-CH₂CONH₂、-C(R^b)OH、-CH₂OCH₃、N(R^b)₂、-NO₂、-CO₂CH₃、-CONH₂、シクロプロピル及び-CH₂NH₂からなる群から独立に選択されるメンバーで置換された1,2,3-トリアゾール及び1,2,4-トリアゾールからなる群から選択される、請求項2に記載の化学物質。

【請求項25】

R²が

【化15】



であり、R^hが、-H、-CH₃、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-CH₂CN、-CH₂CONH₂、-CONH₂、-CO₂CH₃及び-シクロプロピルからなる群から選択されるメンバーである、請求項1に記載の化学物質。

40

【請求項26】

R²が

【化16】



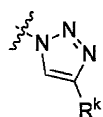
であり、Rⁱが、-H、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-CH₂(OH)、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-CO₂CH₃及び-NO₂からなる群から選択されるメンバーである、請求項2に記載の化学物質。

【請求項27】

50

R²が

【化17】

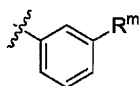


であり、R^kが、-H、-CH₃、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-CONH₂、-CO₂CH₃及び-シクロプロピルからなる群から選択されるメンバーである、請求項2に記載の化学物質。

【請求項28】

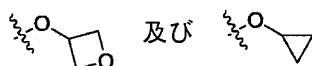
R³が、

【化18】



からなる群から選択されるメンバーであり、式中R^mが、-Cl、-F、-CH₃、-CHF₂、-CF₃、-CN、-OCH₃、-CH₂OH、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-OCHF₂、-N(CH₃)₂、-SO₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、

【化19】



である、請求項2に記載の化学物質。

【請求項29】

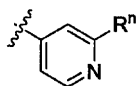
R³が、3-クロロフェニル、3-シアノフェニル、3-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、3-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-(ジフルオロメトキシ)フェニル、3-(ジフルオロメチル)フェニル、3-(ジメチルアミノ)フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、5-クロロピリジン-3-イル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3-フルオロ-5-メトキシフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル又は3-エトキシ-4-フルオロフェニル

からなる群から選択されるメンバーである、請求項2に記載の化学物質。

【請求項30】

R³が、Rⁿで置換されたか又は非置換である

【化20】



であり、式中Rⁿが、-Cl、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCHF₂、-OCF₃及び-CNからなる群から選択されるメンバーである、請求項2に記載の化学物質。

【請求項31】

R⁴が、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂及び-CHF₂からなる群から選択されるメンバーである、請求項2に記載の化学物質。

【請求項32】

5-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボニル；

2-クロロ-5-({5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン；

10

20

30

40

50

- {2-[5-{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-イル)アミノ]エチル}ジメチルアミン；
- 2-メトキシ-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン；
- 2-メトキシ-3-(3-メチルフェニル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン；
- 2-メトキシ-3-(5-メチルピリジン-3-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン；
- 2-メトキシ-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン；
- {3-[2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}メタノール； 10
- 3-(3-メタンスルホニルフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン；
- 2-メトキシ-3-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン；
- 2-メトキシ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン；
- 2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-メチルフェニル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン；
- 5-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド； 20
- [5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メタノール；
- 1-[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-オール；
- [5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール；
- {[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メチル}(メチル)アミン；
- [5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メタンアミン； 30
- {[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メチル}ジメチルアミン；
- 3-(3-クロロフェニル)-5-[フルオロ(4-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシピリジン；
- 4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}安息香酸；
- 5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル；
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボン酸；
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド； 40
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン；
- (4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}フェニル)尿素；
- 4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ベンズアミド；
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピリジン；
- 5-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン；
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-アミン；
- 1-(4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}フェニル)-3-(オキサタン-3-イル)尿素； 50

- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピリジン ;
 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-アミン ;
 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン ;
 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル ;
 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1,3-チアゾール-2-アミン ;
 (2-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}フェニル)メタノール ; 10
 5-{{5-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン ;
 5-{{5-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル ;
 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン ;
 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン ;
 5-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-[3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン ;
 5-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-[3-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル]ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン ; 20
 N-(5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド ;
 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(4-メタンスルホニルフェニル)メチル]ピリジン ;
 5-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン ;
 5-{{5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン ;
 2-[5-{{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-イル]プロパン-2-オール ; 30
 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-{{6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン ;
 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{{6-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン ;
 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[[6-プロボキシピリジン-3-イル)メチル]ピリジン ;
 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン ;
 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(ピリジン-4-イルメチル)ピリジン ; 40
 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-カルボン酸 ;
 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(2-メトキシピリミジン-5-イル)メチル]ピラジン ;
 5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-N-メチルピリミジン-2-アミン ;
 5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン ;
 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピラジン ; 50

- (4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}フェニル)メタンアミン ;
- 4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-アミン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-5-[(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル]-2-メトキシピリジン ;
- 4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-カルボニトリル ;
- 4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン ; 10
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1,3-チアゾール-5-イルメチル)ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-5-[(ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-2-メトキシピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)メチル]ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,3-チアゾール-5-イルメチル)ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]ピリジン ;
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-3-カルボキサミド ; 20
- (5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-3-イル)メタンアミン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)メチル]ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)ピリジン ;
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2-メチルピリミジン ; 30
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2-メトキシピリミジン ;
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-N-(プロパン-2-イル)ピリミジン-2-アミン ;
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピリジン ;
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-N-メチルピリミジン-2-アミン ; 40
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン ;
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン ;
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリミジン-2-アミン ;
- メチル4-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ベンゾエート ;
- 4-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ベンゾニトリル ;
- 5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシピリジン ; 50

- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン；
- 5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリジン-2-カルボキサミド；
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン；
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-2-メトキシピリミジン；
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-N-メチルピリミジン-2-アミン；
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリミジン-2-アミン；
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1,2-オキサゾール-4-イルメチル)ピラジン；
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1,2-オキサゾール-4-イルメチル)ピリジン；
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,2-オキサゾール-4-イルメチル)ピリジン；
- 3-(3-クロロフェニル)-5-[(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-2-メトキシピラジン；
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]ピリジン；
- メチル2-(4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}フェニル)アセテート；
- エチル1-(4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}フェニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート；
- 3-(3-クロロフェニル)-5-{{6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン；
- 5-{{6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリジン-2-カルボニトリル；
- 5-{{6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン；
- 5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン；
- 5-{{6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル；
- 5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル；
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン；
- 2-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピラジン；
- 6-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリダジン-3-アミン；
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン；
- 4-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ベンズアミド；
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-カルボキサミド；
- 5-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド；
- 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

- 5- {[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 5- {[5-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 5- ({5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 5- ({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 5- ({5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 5- ({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 5- {[6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 5- ({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 5- ({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 5- {[6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- メチル1- {[6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート ;
- 3-(3-クロロフェニル)-5- [(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン ;
- 3-(3-フルオロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピラジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5- [(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピラジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-5- [(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-2-メトキシピラジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(プロパン-2-イルオキシ)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン ;
- 3-[2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]ベンゾニトリル ;
- 2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5- [(3-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)メチル]ピリジン ;
- 3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン ;
- メチル1- {[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキシレート ;
- メチル1- {[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5- [(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン ;

10

20

30

40

50

- 3-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-{{3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-5-[(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-2-メトキシピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-{{4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル}メチル}ピリジン ; 10
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]ピリジン ;
- 3-(3-フルオロフェニル)-2-メトキシ-5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-エトキシ-5-{{3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-エトキシ-5-{{5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ピリジン ; 20
- 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メトキシ-5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン ;
- 1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニトリル ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{{3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{{5-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン ;
- 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メトキシ-5-{{3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン ; 30
- 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メトキシ-5-{{5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イルメチル)ピリジン ;
- 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イルメチル)ピリジン ;
- 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{{3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン ;
- 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{{5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン ; 40
- 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{{3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン ;
- 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{{5-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン ;
- 5-[(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メトキシピリジン ;
- 1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;
- エチル1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-4 50

- カルボキシレート；
- 1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル；
- 2-メトキシ-3-(ピリジン-4-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン；
- N-(1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド；
- 3-(3-クロロフェニル)-5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-2-メトキシピリジン；
- 2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-フルオロフェニル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン；
- 2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-メトキシフェニル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン； 10
- 2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン；
- 1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン；
- 5-[(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン；
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピリジン；
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピリジン； 20
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピラジン；
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ピラジン；
- 3-(3-クロロフェニル)-5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-2-メトキシピラジン；
- 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピラジン；
- 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピラジン；
- 5-[(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシピラジン； 30
- 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]ピラジン；
- 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[[5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]ピラジン；
- 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[[3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]ピラジン；
- 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[[5-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]ピラジン；
- メチル1-((6-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート； 40
- メチル1-((6-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキシレート；
- 3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-エトキシ-5-((3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピラジン；
- 3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-エトキシ-5-((5-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピラジン；
- メチル1-[[6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキシレート；
- メチル1-((6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル)メチル)-1 50

- H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート ;
 メチル1-([6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート ;
 1-([5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド ;
 (1-([6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール ;
 (1-([5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール ;
 [1-([5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール ; 10
 [1-([5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール ;
 (1-([5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール ;
 (1-([6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール ;
 [1-([5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール ;
 [1-([5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール ; 20
 (1-([6-(ジフルオロメトキシ)-5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]ピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール ;
 [1-([6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール ;
 [1-([6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]メタノール ;
 (1-([6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メタノール ;
 [1-([6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール ; 30
 (1-([6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール ;
 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(3-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン ;
 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(3-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン ;
 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(5-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン ;
 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(3-エトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン ; 40
 1-([5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
 1-([5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
 1-([5-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
 1-([6-メトキシ-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ; 50

- ル-3-アミン ;
- 1- {[6-メトキシ-5-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
- 3- {[5-[(3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-2-メトキシピリジン-3-イル]ベンゾニトリル} ;
- 1- {[5-(3-エトキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
- 1- {[5-(3-シクロプロポキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
- 1- ({5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
- 1- {[6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
- 1- {[5-(5-クロロピリジン-3-イル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
- 1- ({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
- 1- ({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
- 1- {[6-(ジフルオロメトキシ)-5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]ピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
- 1- ({5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-ピラゾール-3-アミン ;
- 1- ({5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-ピラゾール-5-アミン ;
- 4-クロロ-1- {[5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-3-アミン ;
- 4-クロロ-1- {[5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-5-アミン ;
- 1- {[6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-アミン ;
- 1- ((6-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
- 1- {[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-N-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
- 1- {[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-N,N-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン ;
- (1- {[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタンアミン ;
- 1- {[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド ;
- 4- {[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-N-(オキセタン-3-イル)ベンズアミド ;
- 5- {[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド ;
- 1-(4- {[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}フェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド ;
- 2-(4- {[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセトアミド ;
- 2-(1- {[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾ

- ール-3-イル)プロパン-2-オール ;
 2-(1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾ
 ール-5-イル)プロパン-2-オール ;
 2-(4-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)プロパン-2
 -オール ;
 2-(5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-2-イル)プ
 ロパン-2-オール ;
 2-(5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジ
 ン-2-イル)プロパン-2-オール ;
 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-{[3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-
 1-イル]メチル}-2-メトキシピリジン ; 10
 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{[4-(フルオロメチル)-1H-1,2,3-ト
 リアゾール-1-イル]メチル}ピリジン ;
 2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-エトキシフェニル)-5-{[3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-1-イル]メチル}ピリジン ;
 3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-5-{[3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-トリア
 ザール-1-イル]メチル}-2-メトキシピリジン ;
 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{[3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-1-イル]メチル}ピラジン ;
 3-(3-クロロフェニル)-5-{[3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}
 -2-メトキシピラジン ; 20
 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{[3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-1-イル]メチル}ピリジン ;
 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-{[3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾ
 ール-1-イル]メチル}-2-エトキシピリジン ;
 3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-5-{[3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリア
 ザール-1-イル]メチル}-2-メトキシピリジン ;
 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン ;
 [1-({[5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2
 ,3-トリアゾール-4-イル)メタノール ; 30
 (1-({[6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2
 ,3-トリアゾール-4-イル)メタノール ;
 [1-({[6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル}-1H-1,2
 ,3-トリアゾール-4-イル)メタノール ;
 (1-{[6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}-1H-1,2,3-トリアゾ
 ール-4-イル)メタノール ;
 [1-({[6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}-1H-1,2
 ,3-トリアゾール-4-イル)メタノール ;
 (1-{[6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル}-1H-1,2,3-トリアゾ
 ール-4-イル)メタノール ; 40
 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-{[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾ
 ール-1-イル]メチル}-2-エトキシピリジン ;
 1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-カル
 ボン酸 ;
 1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-カル
 ボキサミド ;
 [1-({[5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-ピ
 ラゾール-4-イル)メタノール ;
 (1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-1H-イミ
 ダゾール-5-イル)メタノール ; 50

(1-([5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール；
 [1-([5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-ピラゾール-3-イル]メタノール；
 (1-([5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール；
 (4-クロロ-1-([5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール；
 (4-クロロ-1-([5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール；
 4-([5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル)安息香酸；
 (1-((6-エトキシ-5-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール；
 5-((5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-プロボキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン；
 5-((5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン；
 2-(4-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)フェニル)アセトアミド；
 2-(5-([5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-イル)アセトアミド；
 5-([5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド；
 2-([5-([5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-イル)アミノ]エタン-1-オール；
 2-(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリル；
 2-(1-([5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトニトリル；
 3-(3-クロロフェニル)-5-[(5-エトキシピリジン-2-イル)メチル]-2-メトキシピリジン；
 5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン-2-アミン；
 5-((5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン-2-アミン；
 2-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-5-エトキシピラジン；
 2-((5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン-2-イル)アミノ)エタノール；
 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-((5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)ピリジン；
 4-(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン；
 5-((6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン；
 2-((5-((6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)エタノール；
 2-(1-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-テトラゾール-5-イル)エタノール；
 2-エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-5-((5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)ピリジン；
 2'-([ジフルオロメトキシ]-5-((4-([ジフルオロメチル]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-2-メトキシ-3,4'-ビピリジン；

10

20

30

40

50

2-((5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)アセトアミド ;

(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)メタノール ;

(1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール ;

5-((2'-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-アミン ;

5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-オール ;

2-((5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)エタノール ;

5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン ;

5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-3-メチルピリダジン ;

3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-2-エトキシ-5-[(5-フルオロピリジン-3-イル)メチル]ピリジン ;

1-{{5-(2-シアノピリジン-4-イル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;

1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;

1-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;

1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド ;

1-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド ;

1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド ;

1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;

1-{{6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド ;

[1-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]メタノール ;

[1-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]メタノール ;

1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-5-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン ;

1-[(5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル})ピリミジン-2-イル)オキシ]-2-メチルプロパン-2-オール ;

(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール ;

(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール ;

(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール ;

(1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール ;

(1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール ;

10

20

30

40

50

(1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール；

(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール；

(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール；

(1-{{6-エトキシ-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール；

(1-{{5-(4-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール；

(1-{{5-(5-クロロピリジン-3-イル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール；

(1-{{5-(3,4-ジクロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール；

(1-{{6-エトキシ-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール；

[1-{{6-エトキシ-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール；

[1-{{6-エトキシ-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール；

(1-{{6-エトキシ-5-(3-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール；

[1-{{5-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール；

(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール；

(1-{{5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール；

(1-{{5-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール；

[1-{{6-エトキシ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール；

(1-{{5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール；

(1-{{6-エトキシ-5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール；

(1-{{6-エトキシ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール；

(1-{{5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール；

(1-{{5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール；

(1-{{5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール；

(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール；

4-{{5-[(2-アミノピリミジン-5-イル)メチル]-2-メトキシピリジン-3-イル}ピリジン-2-カルボニトリル；

2-{{5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-イル)アセトニトリル；

10

20

30

40

50

- 5- {[5-(2-エトキシピリジン-4-イル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン ;
- 5- {[6-エトキシ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン ;
- 5- {[5-(4-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン ;
- 5- {[6-エトキシ-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン ;
- 5- {[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン ;
- 5- {[5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン ; 10
- 5- {[5-(3-エトキシ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン ;
- 3- {[5-[(2-アミノピリミジン-5-イル)メチル]-2-メトキシピリジン-3-イル]ベンゾニトリル} ;
- 5- {[5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン ;
- 2-(5- {[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトニトリル ;
- 5- {[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン ; 20
- 5- {[5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン ;
- 5- {[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン ;
- 5- {[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン ;
- 2-(4- {[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセトアミド ;
- 2-(4- {[5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセトアミド ; 30
- 2-(4- {[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセトアミド ;
- 2-(5- {[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド ;
- 2-(5- {[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)-2-メチルプロパンアミド ;
- 2-(5- {[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド ;
- 2-(5- {[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド ; 40
- 2-(5- {[5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド ;
- 2-(5- {[5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド ;
- 2-(1- {[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド ;
- 5- {[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド ;
- 5- {[5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボ 50

キサミド；

2-[(5-{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アミノ]エタン-1-オール；

(5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピラジン-2-イル)メタノール；

2-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-5-メチルピラジン；

6-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボニトリル；

5-{[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピラジン-2-アミン；

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン；

(2-{[5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール；

(1-{[5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール；

(2-{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール；

(1-{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール；

(2-{[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール；

(1-{[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール；

(1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール；

(2-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール；

1-(5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-オール；

1-(5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-オール；

2-[(5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アミノ]エタン-1-オール；

2-エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-5-[(5-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]ピリジン；

3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシ-5-[(5-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]ピリジン；

3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-2-エトキシ-5-[(5-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]ピリジン；

3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン；

3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-2-エトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン；

3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-エトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン；

3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-エトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン；

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン；

10

20

30

40

50

2-エトキシ-3-(2-エトキシピリジン-4-イル)-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン；
 2-エトキシ-3-(3-エトキシフェニル)-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン；
 2-エトキシ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン；
 3-(3-クロロフェニル)-5-{[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル]メチル}-2-エトキシピラジン；
 (5-{[6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-(2-エトキシピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール；
 [5-({[5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール；
 (1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール；
 1-{[5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン；
 エチル2-(4-{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセテート；
 エチル2-(4-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセテート；
 及び、その薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるプロドラッグ、又は薬学的活性代謝物からなる群から選択される化学物質。

10

20

30

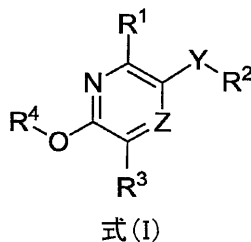
40

50

【請求項33】

式(1)：

【化21】



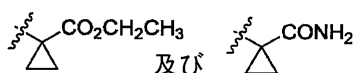
[式中：

Zは、CH又はNであり；

i) ZがCHである場合には；

R¹は、-H、-C₁~₃アルキル及び-C₁~₃ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり；Yは、-C(R^a)₂-であり、式中各R^aは独立に、-H、-F、-CH₃、-OH及び-N(R^b)₂からなる群から選択され；R²は、以下の：A) 非置換であるか、又は各R^cが独立に、ハロ、-CN、-CO₂R^b、-CONH₂、-SO₂CH₃、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CH₂CO₂C₁~₃アルキル、-NHCONH₂、-NHCONH-オキセタン、-CONH-オキセタン、

【化22】

からなる群から選択される1つ若しくは2つのR^cメンバーで置換されたフェニル；B) 非置換であるか、又はハロ、-C₁~₃アルキル、-C₁~₃ハロアルキル、-CN、-OH

、 $-C(R^b)_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(R^b)_2CN$ 、 $-C(R^b)_2CONH_2$ 、 $-OCH_2CONH_2$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-OCH_2C(R^b)_2OH$ 、 $-OCH_2$ シクロプロピル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CON(R^b)_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NHCH_2CF_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NH$ シクロプロピル、 $-NHCOC_1-3$ 、 $-NH$ シクロプロピル、 $-NHCOCH_3$ 及びシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、1つ若しくは2つの窒素メンバーを含有する6員の単環式ヘテロ芳香族環；

C) 非置換であるか、又はハロ、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(R^b)_2OH$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CO_2C_{1-3}$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOC_1-3$ 及びシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ若しくは2つのメンバーで置換された、2つ、3つ又は4つの窒素メンバーを含有する5員の単環式ヘテロ芳香族環；並びに

10

D) 非置換であるか、又は $-CH_3$ 及び $-NH_2$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、1,2-ジヒドロ-ピリジン-2-オン、チアゾール又は1,2-オキサゾールから選択される5員環又は6員環からなる群から選択されるメンバーであり；

R^3 は、フェニル又はピリジンであり、 $-$ ハロ、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-$ シクロプロピル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2CH_3$ 若しくは $-N(CH_3)_2$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーでそれぞれ置換されており； R^4 は、 $-C_{1-3}$ アルキル及び $-C_{1-3}$ ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり；

20

各 R^b は独立に、 $-H$ 又は $-CH_3$ から選択され；

ii) ZがNである場合には；

R^1 は $-H$ であり；

Yは $-CH_2-$ であり；

R^2 は、以下の：

A) 各 R^d が独立に、 $-CN$ 、 $-CONH_2$ 、及び $-CO_2C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択される、1つ又は2つの R^d メンバーで置換されたフェニル；

B) 非置換であるか、又は $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(R^b)_2$ 及び $-NH$ -シクロプロピルからなる群から選択されるメンバーで置換された、1つ又は2つの窒素メンバーを含有する6員の単環式ヘテロ芳香族環；

30

C) 非置換であるか、又は $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-CH_2OR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2N(R^b)_2$ 若しくはシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、2つ又は3つの窒素メンバーを含有する5員の単環式ヘテロ芳香族環；並びに

D) 1つ又は2つの R^b メンバーで任意選択により置換されていてもよい1,2-オキサゾールからなる群から選択されるメンバーであり；

R^3 は各々独立に、 $-Cl$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル又は $-OC_{1-3}$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ又は2つのメンバーで置換されたフェニルであり；

R^4 は $-C_{1-3}$ アルキルであり；

40

各 R^b は独立に、 $-H$ 又は $-CH_3$ から選択される]

の化合物、及び式(1)の化合物の薬学的に許容される塩、式(1)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ；又は式(1)の化合物の薬学的活性代謝物から選択される少なくとも1つの化学物質の有効量を含む、医薬組成物。

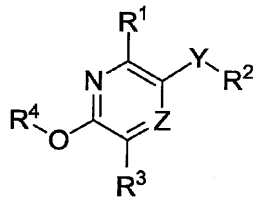
【請求項34】

請求項1又は32に記載の少なくとも1つの化学物質の有効量を含む医薬組成物。

【請求項35】

PDE4酵素活性が介在する疾患、障害又は病状を患っている又はそのように診断された対象を処置する方法であって、式(1)

【化23】



式(I)

[式中:]

Zは、CH又はNであり；

i) ZがCHである場合には；

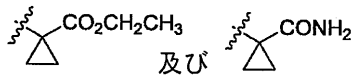
R¹は、-H、-C₁~₃アルキル及び-C₁~₃ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり；

Yは、-C(R^a)₂-であり、式中各R^aは独立に、-H、-F、-CH₃、-OH及び-N(R^b)₂からなる群から選択され；

R²は、以下の：

A) 非置換であるか、又は各R^cが独立に、ハロ、-CN、-CO₂R^b、-CONH₂、-SO₂CH₃、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CH₂CO₂C₁~₃アルキル、-NHCONH₂、-NHCONH-オキセタン、-CONH-オキセタン、

【化24】



からなる群から選択される1つ若しくは2つのR^cメンバーで置換されたフェニル；

B) 非置換であるか、又はハロ、-C₁~₃アルキル、-C₁~₃ハロアルキル、-CN、-OH、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-C(R^b)₂CN、-C(R^b)₂CONH₂、-OCH₂CONH₂、-OC₁~₃アルキル、-OCH₂C(R^b)₂OH、-OCH₂シクロプロピル、-OC₁~₃ハロアルキル、-CO₂H、-CON(R^b)₂、-N(R^b)₂、-NHCH₂CF₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NHシクロプロピル、-NHCOC H₃、モルホリニル、ピロリジン-3-オール、及びアゼチジン-3-オールからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、1つ若しくは2つの窒素メンバーを含有する6員の単環式ヘテロ芳香族環；

C) 非置換であるか、又はハロ、-C₁~₃アルキル、-C₁~₃ハロアルキル、-C(R^b)₂OH、-N(R^b)₂、-NO₂、-CN、-CH₂CN、-OC₁~₃アルキル、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CO₂C₁~₃アルキル、-CO₂H、-CONH₂、-NHCOCH₃及びシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ若しくは2つのメンバーで置換された、2つ、3つ又は4つの窒素メンバーを含有する5員の単環式ヘテロ芳香族環；並びに

D) 非置換であるか、又は-CH₃及び-NH₂からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、1,2-ジヒドロ-ピリジン-2-オン、チアゾール又は1,2-オキサゾールから選択される5員環又は6員環

からなる群から選択されるメンバーであり；

R³は、フェニル又はピリジンであり、-ハロ、-C₁~₃アルキル、-OC₁~₃アルキル、-Oシクロプロピル、-O-オキセタン、-C₁~₃ハロアルキル、-OC₁~₃ハロアルキル、-CN、-CH₂OH、-SO₂CH₃若しくは-N(CH₃)₂からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーでそれぞれ置換されており；R⁴は、-C₁~₃アルキル及び-C₁~₃ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり；

各R^bは独立に、-H又は-CH₃から選択され；

ii) ZがNである場合には；

R¹は-Hであり；Yは-CH₂-であり；

10

20

30

40

50

R²は、以下の：

A) 各R^dが独立に、-CN、-CONH₂、及び-CO₂C₁₋₃アルキルからなる群から選択される、1つ又は2つのR^dメンバーで置換されたフェニル；

B) 非置換であるか、又は-CN、-OC₁₋₃アルキル、-CONH₂、-NHCH₂CH₂OH、-N(R^b)₂及び-NH-シクロプロピルからなる群から選択されるメンバーで置換された、1つ又は2つの窒素メンバーを含有する6員の単環式ヘテロ芳香族環；

C) 非置換であるか、又は-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、-CH₂OR^b、-N(R^b)₂、-NO₂、-CO₂CH₃、-CO₂N(R^b)₂若しくはシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、2つ又は3つの窒素メンバーを含有する5員の単環式ヘテロ芳香族環；並びに

D) 1つ又は2つのR^bメンバーで任意選択により置換された1,2-オキサゾールからなる群から選択されるメンバーであり；

R³はそれぞれ独立に、-Cl、-OC₁₋₃アルキル又は-OC₁₋₃ハロアルキルからなる群から選択される1つ又は2つのメンバーで置換されたフェニルであり；

R⁴は-C₁₋₃アルキルであり；

各R^bは独立に、-H又は-CH₃から選択される]

の化合物、及び式(1)の化合物の薬学的に許容される塩、式(1)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ；又は式(1)の化合物の薬学的活性代謝物から選択される化学物質の有効量を、こうした処置を必要としている対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項36】

Yが-CH₂-であり、ZがCHである、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

DE4酵素が介在する疾患、障害又は病状を処置する方法であって、請求項1又は32に記載の化学物質の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与する工程を含む、方法。

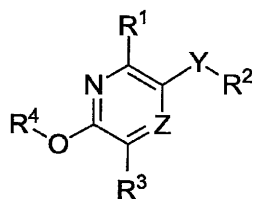
【請求項38】

障害が、アルツハイマー病、年齢関連記憶欠損(AAMI)、年齢関連認知衰退、血管性認知症、精神錯乱、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、精神遅滞、脳血管性疾患、感情障害、精神病性障害、神経症障害、注意欠陥障害、硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍、脳卒中、断眠による認知欠損、知的能力障害及び発達能力障害；多発性硬化症；炎症性腸疾患；関節リウマチ；COPD、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈高血圧；腎疾患；アレルギー性皮膚疾患、及び乾癬から選択される群の1つ又は複数から選択される、請求項35、36及び37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

式(1)

【化25】



式(I)

[式中：

ZがCH又はNであり；

i) ZがCHである場合には；

R¹は、-H、-C₁₋₃アルキル及び-C₁₋₃ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり；

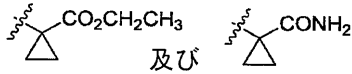
Yは、-C(R^a)₂-であり、式中各R^aは独立に、-H、-F、-CH₃、-OH及び-N(R^b)₂からなる

群から選択され；

R²は、以下の：

A) 非置換であるか、又は各R^cは独立に、ハロ、-CN、-CO₂R^b、-CONH₂、-SO₂CH₃、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CH₂CO₂C₁₋₃アルキル、-NHCONH₂、-NHCONH-オキセタン、-CONH-オキセタン、

【化26】



からなる群から選択される1つ若しくは2つのR^cメンバーで置換されたフェニル；

10

B) 非置換であるか、又はハロ、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、-CN、-OH、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-C(R^b)₂CN、-C(R^b)₂CONH₂、-OCH₂CONH₂、-OC₁₋₃アルキル、-OCH₂C(R^b)₂OH、-OCH₂シクロプロピル、-OC₁₋₃ハロアルキル、-CO₂H、-CON(R^b)₂、-N(R^b)₂、-NHCH₂CF₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂OH、-NHシクロプロピル、-NHCOC H₃、モルホリニル、ピロリジン-3-オール、及びアゼチジン-3-オールからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、1つ若しくは2つの窒素メンバーを含有する6員の単環式ヘテロ芳香族環；

C) 非置換であるか、又はハロ、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、-C(R^b)₂OH、-N(R^b)₂、-NO₂、-CN、-CH₂CN、-OC₁₋₃アルキル、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CO₂C₁₋₃アルキル、-CO₂H、-CONH₂、-NHCOCH₃及びシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ若しくは2つのメンバーで置換された、2つ、3つ又は4つの窒素メンバーを含有する5員の単環式ヘテロ芳香族環；並びに

20

D) 非置換であるか、又は-CH₃及び-NH₂からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、1,2-ジヒドロ-ピリジン-2-オン、チアゾール又は1,2-オキサゾールから選択される5員環又は6員環からなる群から選択されるメンバーであり；

R³は、フェニル又はピリジンであり、-ハロ、-C₁₋₃アルキル、-OC₁₋₃アルキル、-Oシクロプロピル、-C₁₋₃ハロアルキル、-OC₁₋₃ハロアルキル、-CN、-CH₂OH、-SO₂CH₃若しくは-N(CH₃)₂からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーでそれぞれ置換されており；R⁴は、-C₁₋₃アルキル及び-C₁₋₃ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり；

30

各R^bは独立に、-H又は-CH₃から選択され；

ii) ZがNである場合には；

R¹は-Hであり；

Yは-CH₂-であり；

R²は、以下の：

A) 各R^dが独立に、-CN、-CONH₂、及び-CO₂C₁₋₃アルキルからなる群から選択される、1つ又は2つのR^dメンバーで置換されたフェニル；

B) 非置換であるか、又は-CN、-OC₁₋₃アルキル、-CONH₂、-NHCH₂CH₂OH、-N(R^b)₂及び-NH-シクロプロピルからなる群から選択されるメンバーで置換された、1つ又は2つの窒素メンバーを含有する6員の単環式ヘテロ芳香族環；

40

C) 非置換であるか、又は-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、-CH₂OR^b、-N(R^b)₂、-NO₂、-CO₂CH₃、-CO₂N(R^b)₂若しくはシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、2つ又は3つの窒素メンバーを含有する5員の単環式ヘテロ芳香族環；並びに

D) 1つ又は2つのR^bメンバーで任意選択により置換された1,2-オキサゾールからなる群から選択されるメンバーであり；

R³はそれぞれ独立に、-Cl、-OC₁₋₃アルキル又は-OC₁₋₃ハロアルキルからなる群から選択される1つ又は2つのメンバーで置換されたフェニルであり；

R⁴は-C₁₋₃アルキルであり；

50

各R^bは独立に、-H又は-CH₃から選択される]

の化合物、及び式(1)の化合物の薬学的に許容される塩、式(1)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ；又は式(1)の化合物の薬学的活性代謝物から選択される少なくとも1つの化学物質の有効量にPDE4酵素を曝露する工程を含む、PDE4酵素活性をモジュレートするための方法。

【請求項40】

Yが-CH₂-であり、ZがCHである、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

請求項1又は32に記載の化学物質の有効量にPDE4酵素を曝露する工程を含む、PDE4酵素活性をモジュレートするための方法。

10

【請求項42】

前記1つ又は複数のPDE4酵素がヒト対象におけるものである、請求項41に記載の方法

【請求項43】

前記ヒト対象が、PDE4酵素活性が介在する疾患、障害又は病状を患っているか、又は前記疾患、障害又は病状と診断されている、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

前記疾患、障害又は病状が、年齢関連記憶欠損、軽度認知欠損、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びピック病からなる群から選択される中枢神経系のものである、請求項43に記載の方法。

20

【請求項45】

請求項1又は32に記載の化学物質の有効量を、こうした処置を必要としている対象に投与する工程を含む、神経障害を処置する方法。

【請求項46】

前記障害が、中枢神経系(CNS)障害、精神性障害、人格障害、物質関連障害、解離性障害、摂食障害、睡眠障害、発達障害、神経変性疾患、外傷関連障害、疼痛障害、及び認知障害からなる群から選択される、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

精神性障害が、気分障害、精神病性障害及び不安障害からなる群から選択される、請求項46に記載の方法。

30

【請求項48】

気分障害が、気分変調性障害、大うつ病性障害、躁病、双極性障害(I及びII)及び気分循環障害を含めた、うつ病性障害からなる群から選択される、請求項47に記載の方法。

【請求項49】

精神病性障害が、統合失調症；統合失調症様障害；統合失調感情障害；妄想性障害；短期精神病性障害；共有精神病性障害；及び物質誘発精神病性障害からなる群から選択される1つ又は複数である、請求項47に記載の方法。

【請求項50】

不安障害が、パニック障害、特定恐怖症、社会恐怖症、強迫性障害、全般性不安障害、外傷後ストレス障害；及び急性ストレス障害からなる群から選択される、請求項47に記載の方法。

40

【請求項51】

人格障害が、クラスターAの障害(奇性又は偏心性)、例えば妄想性障害又は統合失調質人格障害；クラスターBの障害(劇的、情動性又は迷走性)、例えば反社会性人格障害、境界性人格障害又は自己愛性人格障害；及びクラスターCの障害(不安性又は恐怖性)、例えば回避性人格障害、依存性人格障害又は強迫性人格障害からなる群から選択される、請求項46に記載の方法。

【請求項52】

物質関連障害が、アルコール関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤関連障害、吸入薬関連障害、ニコチン関連障害、オピオイド関連障害、フェンシクリジン(又はフェンシクリ

50

ジン様)関連障害、及び鎮静薬関連障害、睡眠薬関連障害又は抗不安薬関連障害からなる群から選択される、請求項46に記載の方法。

【請求項53】

請求項1又は32に記載の化学物質を、必要とする動物に投与する工程を含む、禁煙する方法。

【請求項54】

解離性障害が、離人症性障害、解離性健忘、及び解離性同一性障害からなる群から選択される、請求項53に記載の方法。

【請求項55】

摂食障害が、神経性拒食症及び神経性過食症からなる群から選択される、請求項46に記載の方法。 10

【請求項56】

睡眠障害が、原発性睡眠障害、睡眠時異常行動、及び下肢静止不能症候群からなる群から選択される、請求項46に記載の方法。

【請求項57】

発達障害が、精神遅滞、学習障害、運動技能障害、コミュニケーション障害、広汎性発達障害、注意欠陥又は分裂障害、及びチック障害からなる群から選択される、請求項46に記載の方法。

【請求項58】

広汎性発達障害が自閉症性障害である、請求項57に記載の方法。 20

【請求項59】

注意欠陥又は分裂障害が注意欠陥多動性障害である、請求項57に記載の方法。

【請求項60】

神経変性障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、及び筋萎縮性側索硬化症(ALS)からなる群から選択される、請求項46に記載の方法。

【請求項61】

神経変性障害がパーキンソン病である、請求項60に記載の方法。

【請求項62】

神経変性障害が、ジスキネジー、脳幹神経節疾患、運動不足疾患、動作障害、及びニューロン傷害からなる群から選択される、請求項46に記載の方法。 30

【請求項63】

ニューロン傷害が、脳浮腫及び眼球傷害からなる群から選択される、請求項62に記載の方法。

【請求項64】

疼痛障害が、急性疼痛、慢性疼痛、激痛、難治性疼痛、神経因性疼痛、及び外傷後疼痛からなる群から選択される、請求項46に記載の方法。

【請求項65】

認知障害が、年齢関連記憶欠損(AAMI)、軽度認知欠損(MCI)、精神錯乱、及び認知症からなる群から選択される、請求項46に記載の方法。

【請求項66】

請求項1又は32に記載の化学物質の有効量を、必要とする動物に投与する工程を含む、アルツハイマー病又はパーキンソン病を処置する方法。 40

【請求項67】

請求項1又は32に記載の化合物又は誘導体の有効量を、必要とする動物に投与する工程を含む、認知障害を処置する方法。

【請求項68】

認知障害が年齢関連認知障害である、請求項67に記載の方法。

【請求項69】

年齢関連認知障害が年齢関連記憶欠損(AAMI又はAMI)である、請求項68に記載の方法。

【請求項 7 0】

年齢関連認知障害が軽度認知欠損(MCI)である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 1】

請求項 1 又は 3 2 に記載の化学物質の有効量を、必要とする動物に投与する工程を含む、パーキンソン病に関連する認知欠陥を処置する方法。

【請求項 7 2】

認知障害を処置する方法であって、

(a) 認知欠陥の処置を必要としている対象に、欠損が前記認知欠陥に関連する認知機能の前記動物の能力における改善をもたらすのに十分な条件下で、認知訓練を提供する工程；

(b) 前記認知訓練と併せて、請求項 1 又は 3 2 に記載の化学物質を動物に投与する工程；
並びに

(c) 工程(a)及び(b)を1回又は複数回反復する工程；

を含み、これによって、能力における改善をもたらすのに十分な訓練セッションの数が、単独での認知訓練によってもたらされる能力における同改善と比べて低減される、方法。

10

【請求項 7 3】

運動欠陥を処置する方法であって、

(a) 運動欠陥の処置を必要としている対象に、欠損が前記運動欠陥に関連する運動機能の前記動物による能力における改善をもたらすのに十分な条件下で、運動訓練を提供する工程；

(b) 前記運動訓練と併せて、請求項 1 又は 3 2 に記載の化学物質を動物に投与する工程；
並びに

(c) 工程(a)及び(b)を1回又は複数回反復する工程

を含み、これによって、能力における改善をもたらすのに十分な訓練セッションの数が、単独での運動訓練によってもたらされる能力における同改善と比べて低減される、方法。

20

【請求項 7 4】

前記対象がヒトである、請求項 3 5 ~ 3 8、4 2 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 5】

a) CREB増強剤を非ヒト動物に投与する工程；

b) 1つ又は複数のタスクの、前記動物による技能を改善するための条件下で訓練プロトコールを前記動物に提供する工程であって、ここで前記訓練プロトコールは、複数の訓練セッションを含む、工程

を含み；これによって、前記技能を改善するのに必要な訓練セッションの数は、前記CREB増強剤の非存在下で前記技能を改善するのに必要とされる前記訓練セッションの数と比べて低減され、ここで前記CREB増強剤が、請求項 1 又は 3 2 に記載の化学物質である、方法。

30

【請求項 7 6】

提供する工程b)が、単一のタスクの技能を改善するための条件下である、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記提供する工程b)が、複雑な一連のタスクの技能を改善するための条件下である、請求項 7 5 に記載の方法。

40

【請求項 7 8】

前記提供する工程b)が、訓練プロトコールの一部でない関連タスクの、前記動物による技能を改善する条件下である、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記非ヒト動物がウマである、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記非ヒト動物がイヌである、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記1つ又は複数のタスクが、法執行に有用な技能に関する、請求項 7 5 に記載の方法

50

。

【請求項 8 2】

前記技能には、以下：治安維持、搜索及びレスキュー、並びに密輸品検出の1つ又は複数が含まれる、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記1つ又は複数のタスクが、非公的安全保障において有用な技能に関する、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記1つ又は複数のタスクが、ハンディキャップのある人々へのサービスにおいて有用な技能に関する、請求項 7 5 に記載の方法。

10

【請求項 8 5】

前記1つ又は複数のタスクが、健康ケアにおいて有用な技能に関する、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記1つ又は複数のタスクが、精神的補助において有用な技能に関する、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記1つ又は複数のタスクが、有害生物防除に関する、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記訓練プロトコルが、広い範囲のタスクの、前記非ヒト動物による技能を改善するための条件下で提供され、それによって、前記非ヒト動物における1つ又は複数の認知ドメインの全般的改善機能をもたらす、請求項 7 5 に記載の方法。

20

【請求項 8 9】

認知欠損からの神経リハビリテーション又は神経回復を増大させる方法であって、(a) 認知欠陥の処置を必要としている対象に、欠損が前記認知欠陥に関連する認知機能の、前記動物による能力における改善をもたらすのに十分な条件下で、認知訓練を提供する工程；(b) 前記認知訓練と併せて、請求項 1 又は 3 2 に記載の化学物質を対象に投与する工程；工程(a)及び(b)を1回又は複数回反復する工程；並びに(d) 単独での認知訓練によってもたらされる前記機能の能力における改善と比べて、前記機能の能力における長く続く改善をもたらす工程を含む、方法。

30

【請求項 9 0】

運動欠損からの神経リハビリテーション又は神経回復を増大させる方法であって、(a) 運動欠陥の処置を必要としている対象に、欠損が前記認知欠陥に関連する運動機能の、前記動物によって能力における改善をもたらすのに十分な条件下で、運動訓練を提供する工程；及び(b) 前記運動訓練と併せて、請求項 1 又は 3 2 に記載の化学物質を対象に投与する工程；工程(a)及び(b)を1回又は複数回反復する工程；それによって、単独での運動訓練によってもたらされる能力における同改善と比べて、能力における改善をもたらすのに十分な訓練セッションの数を低減する工程を含む、方法。

【請求項 9 1】

請求項 1 又は 3 2 に記載の化学物質の有効量を、必要とする動物に投与する工程を含む、神経保護を提供する方法。

40

【請求項 9 2】

動物又は対象がヒトである、請求項 7 5 から 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 3】

代謝研究、検出技術若しくは画像化技術、又は放射性処置において、請求項 1 又は 3 2 に記載の化学物質を使用する方法。

【請求項 9 4】

同位体標識を更に含む、請求項 1 又は 3 2 に記載の化学物質。

【請求項 9 5】

同位体標識には、水素-2、水素-3、炭素-11、窒素-13、フッ素-18、及びヨウ素-123か

50

ら選択される少なくとも1つの原子が含まれる、請求項94に記載の化学物質。

【請求項96】

請求項1又は32に記載の化学物質の有効量を、必要とする対象に投与する工程を含む、炎症性腸疾患；関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈高血圧；腎疾患；アレルギー性皮膚疾患及び乾癬からなる群から選択される障害を処置する方法。

【請求項97】

障害が炎症性腸疾患である、請求項96に記載の方法。

【請求項98】

障害が関節リウマチである、請求項96に記載の方法。

10

【請求項99】

障害がCOPDである、請求項96に記載の方法。

【請求項100】

障害が喘息である、請求項96に記載の方法。

【請求項101】

障害がアレルギー性鼻炎である、請求項96に記載の方法。

【請求項102】

障害が肺動脈高血圧である、請求項96に記載の方法。

【請求項103】

障害が腎疾患である、請求項96に記載の方法。

20

【請求項104】

障害がアレルギー性皮膚疾患である、請求項96に記載の方法。

【請求項105】

障害が乾癬である、請求項96に記載の方法。

【請求項106】

動物又は対象がヒトである、請求項97から105のいずれか一項に記載の方法。

【請求項108】

請求項1又は32に記載の化学物質が式(1)の化合物である、請求項33又は34に規定の化学物質。

【請求項109】

請求項1又は32に記載の化学物質が、式(1)の化合物及び式(1)の化合物の薬学的に許容される塩から選択される、請求項33又は34に記載の医薬組成物。

30

【請求項110】

請求項1又は32に記載の化学物質が式(1)の化合物である、請求項36から107のいずれか一項に記載の方法。

【請求項111】

請求項1又は32に記載の化学物質が、式(1)の化合物及び式(1)の化合物の薬学的に許容される塩から選択される、請求項36から107のいずれか一項に記載の方法。

【請求項112】

脳卒中を処置する方法における、請求項1又は32に記載の化学物質の使用。

40

【請求項113】

脳卒中を処置する方法が脳卒中後のリハビリテーションである、請求項1に記載の使用。

【請求項114】

脳卒中後のリハビリテーションの方法であって、

- a. 脳卒中からの対象の回復中にPDE4阻害剤を、必要とする対象に投与する工程；
- b. 欠損が前記脳卒中による神経性機能の能力を改善するのに十分な条件下で対象に訓練を提供する工程；
- c. 工程(a)及び(b)を1回又は複数回反復する工程、これによって、前記能力を改善するのに十分な訓練の量が、単独での訓練によってもたらされる量と比べて低減される

50

を含む、方法。

【請求項 1 1 5】

前記PDE4阻害剤が、請求項 1 又は 3 2 に記載の化学物質である、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

神経性機能の欠損が運動欠陥である、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

神経性機能の欠損が認知欠陥である、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

認知欠陥が、記憶形成における欠陥である、請求項 1 1 7 に記載の方法。

10

【請求項 1 1 9】

記憶形成における欠陥が、長期記憶形成における欠陥である、請求項 1 1 8 に記載の方法。

【請求項 1 2 0】

訓練が、神経性機能を対象とする一連のタスクを含む、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

前記投与する工程(a)が、前記訓練する工程(b)と共に行われる、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

1つ又は複数の訓練する工程が、間に明確な間隔を挟んで離れている、請求項 1 1 4 に記載の方法。

20

【請求項 1 2 3】

各訓練する工程が毎日提供される、請求項 1 2 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

訓練の量における低減が、訓練セッションの数の低減である、請求項 1 2 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

任意の優先権出願を参照することによる組込み

30

出願データシートで確認された全ての優先権主張又はそれらのあらゆる補正は、37 CFR 1.57に基づきここに参照により組み込まれる。例えば、この出願は、開示が本明細書にその全体を参照により組み込まれる2013年3月14日に出願された米国出願第61/786,288号の優先権及び利益を主張する。

【0 0 0 2】

本発明は、PDE4酵素の阻害剤としての特定の置換ピリジン及びピラジン化合物；こうした化合物の誘導体；こうした化合物の組成物；それらを製造する方法；並びに、検出技術及び画像化技術；ニューロン可塑性を向上すること；精神障害、神経変性障害、脳血管障害、認知障害及び運動障害を含めた神経障害を処置すること；神経保護を提供すること；認知訓練及び運動訓練の効率を向上すること；神経回復及び神経リハビリテーションを容易にすること；並びに炎症性障害及び腎障害を含めた末梢障害を処置することを含む様々な方法におけるそれらの使用に関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

哺乳動物ホスホジエステラーゼ(PDE)は、基質特異性、阻害剤感受性及びより近年には配列相同性に基づいて11のファミリー(PDE1-11)に分割される、密接に関連した酵素群である。11のファミリーは、複数のメンバーを有するファミリーのいくつかを提供する21種の遺伝子によってコードされる。全ての哺乳動物PDEは、タンパク質のCOOH末端部分に位置する保存触媒ドメインを共有する。GAF含有PDEにおいて、一方又は両方のGAFは、二量体化接触を提供することができる。加えて、これらのタンパク質の各々におけるGAFの1つ

50

は、アロステリックcGMP結合(PDE2、PDE5、PDE6、PDE11)、アロステリックcAMP結合(PDE10)、及び触媒部位機能の調節(PDE2、PDE5、PDE6)を提供する。PDEの他のファミリーは、活性の調節に寄与する様々なサブドメイン(UCR、NHR、PAS、膜会合)の独特の補体を有する。PDE1、2、3及び4は多くの組織中において発現されるが、他のものは、より限定的である。大部分の細胞において、PDE3及びPDE4は、cAMP加水分解活性の主要な部分を提供する(Francis、Physiological Reviews、2011、91、651~690頁)。

【0004】

PDE4ファミリーには、20種超のスプライス変異体を有する4種のアイソフォーム(PDE4A、B、C及びD)が含まれ、それを、最も大きいPDEサブファミリーの1つにしている(Bender及びBeavo、2006)。PDE4酵素は、cAMPのための1~5 μ Mの基質の見かけKmを有するcAMPを加水分解する。PDE4酵素は、2つの上部制御領域(UCR)ドメインによって調節されると報告されている。示差的RNAスプライシングに依存して、PDE4変異体は、2つの主要なサブグループ：長い形態及び短い形態(Contiら、J Biol Chem.、2003、278、5493~5496頁)に区別することができる。9種のスプライス変異体が報告されている。PDE4D1、4D2及び4D6は全て、UCRが欠如したより短い形態である。PDE4D3、4D4、4D5、4D7、4D8及び4D9は、それらの細胞内局在化に重要なUCR及びN末端ドメインの両方を含有する、より長い形態である(Bender及びBeavo、2006)。長い形態PDE4D3活性は、N末端UCR1におけるSer54を介するPKAリン酸化によって増加される(Alvarezら、Mol Pharmacol.、1995、48、616~622頁；Setteら、J Biol Chem.、1996、271、16526~16534頁)。逆に、PDE4D3のC終端におけるSer597のErk2リン酸化は、触媒活性の低減を引き起こす。1種又はいくつかのPDE4Dアイソフォームは、皮質、海馬、小脳、心臓、肝臓、腎臓、肺及び精巣を含めて、試験された大部分の組織の全体にわたって発現される(Richterら、Biochem. J.、2005、388、803~811頁)。PDE4Dアイソフォームの局在化及び調節は、cAMPレベルの厳格で局所的な調節を可能にして、特異的細胞内区画におけるシグナル増殖を制限する可能性がある。

【0005】

多数の研究は、神経可塑性、認知及び記憶の基礎をなすものを含めて、多くの生理学的プロセスを調節する細胞内シグナル伝達経路をモジュレートする際の、一般にはPDE及び特にPDE4に関する役割に脚光を当てている。特に、PDEは、二次メッセンジャーであるcAMP及びcGMPに関する細胞内シグナル伝達経路における重要な役割を担う。これらの環状ヌクレオチドは、全ての哺乳動物細胞におけるユビキタスな細胞内シグナル伝達分子として機能する。PDE酵素は、ホスホジエステール結合を切断することによってcAMP及びcGMP加水分解することで、対応するモノホスフェートを形成する(Bender及びBeavo、Pharmacol. Rev.、2006、58(3)、488~520頁)。PDE活性は、直接エフェクター及びフィードバック経路を介するアデニルシクラーゼ(AC)及びグアニルシクラーゼ(GC)の活性と協調してモジュレートされ、それによって、シグナルへの応答性に最適な範囲内にcAMP及びcGMPレベルを維持する。環状ヌクレオチドの細胞内濃度をモジュレートするための細胞外シグナルの能力は、細胞が、細胞膜の境界を横切って外部刺激に応答することを可能にする。

【0006】

環状ヌクレオチドシグナル伝達カスケードは、Gタンパク質共役受容体(GPCR)並びに電位開口型及びリガンド開口型イオンチャネルを含めて、形質導入系の宿主に応答するように適応されている。環状ヌクレオチドは、様々な三次エレメントを介して細胞中のそれらのシグナルを伝達する。これらの中で最もよく記載されているのは、cAMP依存性タンパク質キナーゼ(PKA)及びcGMP依存性タンパク質キナーゼ(PKG)である。各酵素への環状ヌクレオチドの結合は、シグナル伝達カスケードにおけるエフェクター又は追加のエレメントとして機能する下流酵素及びタンパク質のリン酸化を可能にする。記憶形成に特に重要なのは、PKAのcAMP活性化であり、これは、cAMP応答エレメント結合タンパク質(CREB)をリン酸化する。pCREBは、活性化された転写因子であり、これは、特異的DNA遺伝子座に結合するとともにニューロン可塑性に関する複数の遺伝子の転写を惹起するものである。インビトロ研究及びインビボ研究の両方が、環状ヌクレオチド濃度の変化と、認知機能に結び付けられる生化学的及び生理学的プロセスとを関連付けている(Kelly及びBrandon、Progr

10

20

30

40

50

ess in Brain Research、2009、179、67～73頁；Schmidt、Current Topics in Medicinal Chemistry、2010、10、222～230頁）。シグナル強度及びシナプスでの同時活性のレベルは、特別なシナプスでの伝達の増強をもたらすことができる確立変数である。長期増強(LTP)は、これらのプロセスの中で最もよく記載されており、cAMP及びcGMPシグナル伝達カスケードの両方によってモジュレートされることが知られている。

【0007】

記憶におけるPDE4の役割への着目は、PDE4サブタイプの環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼであるPDE4様ショウジョウバエ(*Drosophila*)学習突然変異体*dunce* (*dnc*遺伝子)の発見に端を発する(Yun及びDavis、Nucleic Acids Research、1989、17(20)、8313～8326頁)。*dnc*突然変異体ハエは、負の強化(Dudaiら、Proc Natl Acad Sci.、1976、73(5)、1684～1688頁；Dudai Y.、Proc Natl Acad Sci.、1983、80(17)、5445～5448頁；Tully及びQuinn、Journal of Comparative Physiology、1985、157(2)、263～277頁)又は正の強化(Tempelら、Proc Natl Acad Sci.、1983、80(5)、1482～1486頁)を用いて、いくつかの異なる嗅覚の連合学習状況で試験される場合、獲得記憶及び/又は短期記憶が欠落している。哺乳動物において、PDE4Dノックアウト動物は、抗うつ尾懸垂及び強制水泳試験モデルにおける不動の減少(Zhangら、Neuropsychopharmacology、2002、27(4)、587～595頁)、海馬CA1切片におけるインビトロLTPの向上(Ruttenら、Eur. J. Neurosci.、2008、28(3)、625～632頁)、並びに放射状迷路、物体認識及びモリス水迷路タスクにおける記憶の向上を示す(Liら、J. Neurosci.、2011、31、172～183頁)。

【0008】

こうした観察は、多数の障害のための治療標的として及び認知向上において、PDE4-阻害を含めたPDE-阻害における興味対象に脚光を当てている。例えば、cAMPレベルを増加させることによって、こうした阻害剤は、パーキンソン病及びアルツハイマー病等の神経変性障害における認知衰退を処置すること、並びに一般に正常対象、罹患対象及び加齢対象における認知を改善することに有用であり得る。様々な小分子PDE4酵素阻害剤、例えば、アザ架橋ピシクル(DeCODE Genetics社；国際特許出願公開第WO 2010/059836号、2010年5月27日)；N置換アニリン類(Memory Pharmaceuticals社；国際特許出願公開第WO 2010/003084号、2010年1月7日)；Biaryls (DeCODE Genetics社；国際特許出願公開第WO 2009/067600号、2009年5月28日、同WO 2009/067621号、2009年5月28日)；ベンゾチアゾール及びベンゾオキサゾール(DeCODE Genetics社；米国特許出願公開第US 2009/0130076号、2009年5月21日)；カテコール(DeCODE Genetics社；米国特許出願公開第US 2009/0131530号、2009年5月21日)、プテリジン(Boehringer Ingelheim International G.m.b.H.社；米国特許第7,674,788号、2007年11月29日)；ヘテロアリアルピラゾール(Memory Pharmaceuticals社；国際特許出願公開第WO 2007/123953号、2007年11月1日)；ナフチリジン(Glaxo Group Limited社；国際特許出願公開第WO 2006/053784号、2006年5月26日)；ピペラジニルジヒドロチエノピリミジン(Boehringer Ingelheim International G.m.b.H.社；欧州特許第1,874,781号、2009年6月24日)；ニコチンアミド誘導体(Pfizer社；米国特許出願公開第US 2005/0020587号、2005年1月27日)；ヘテロアリアルメチルフェニルアミン(Memory Pharmaceuticals社；米国特許第7,087,625号、2006年8月8日)；ナフチリジン(Novartis AG社；欧州特許第1,443,925号、2007年12月26日；米国特許第7,468,370号、2008年12月23日)が報告されている。

【0009】

しかしながら、PDE4阻害剤は、一般に、典型的にはそれらの有用性及び耐容性を制限してきた多数の副作用、最も著しいのは催吐症と関連付けられてきた(例えば、Giembycz、Curr. Opin. Pharm. 2005、5、238～244頁)。そのため、より高い効力、より大きな特異性、及びより良好な副作用プロファイルを示すもの等、改善されたPDE4阻害剤を開発するのが望ましい。本発明は、強力な及び非常に耐容性のあるPDE4阻害剤としての置換ピリジン及びピラジン化合物を開示することによって、これら及び当技術分野における他の必要を満たす。

【先行技術文献】

10

20

30

40

50

- 【特許文献】
【0010】
【特許文献1】国際特許出願公開第WO 2010/059836号
【特許文献2】国際特許出願公開第WO 2010/003084号
【特許文献3】国際特許出願公開第WO 2009/067600号
【特許文献4】国際特許出願公開第WO 2009/067621号
【特許文献5】米国特許出願公開第US 2009/0130076号
【特許文献6】米国特許出願公開第US 2009/0131530号
【特許文献7】米国特許第7,674,788号
【特許文献8】国際特許出願公開第WO 2007/123953号 10
【特許文献9】国際特許出願公開第WO 2006/053784号
【特許文献10】欧州特許第1,874,781号
【特許文献11】米国特許出願公開第US 2005/0020587号
【特許文献12】米国特許第7,087,625号
【特許文献13】欧州特許第1,443,925号
【特許文献14】米国特許第7,468,370号
【特許文献15】米国特許第7,399,761号
【特許文献16】国際特許出願公開第WO 2003050098号
【特許文献17】日本特許第4,321,737号
【特許文献18】米国特許第4,938,949号 20
【特許文献19】米国特許第7,829,713号
【特許文献20】米国特許第8,338,405号
【特許文献21】U.S. 7,868,015
【特許文献22】U.S. 7,947,731
【特許文献23】US 2008-0188525
【特許文献24】U.S. 2007-0203154
【特許文献25】U.S. 2011-0160248
【特許文献26】U.S. 2010-0317648
【特許文献27】米国特許第8,222,243号
【特許文献28】WO2010/056195 30
【特許文献29】U.S.2009/0053140
【非特許文献】
【0011】
【非特許文献1】Francis、Physiological Reviews、2011、91、651～690頁
【非特許文献2】Contiら、J Biol Chem.、2003、278、5493～5496頁
【非特許文献3】Alvarezら、Mol Pharmacol.、1995、48、616～622頁
【非特許文献4】Setteら、J Biol Chem.、1996、271、16526～16534頁
【非特許文献5】Richterら、Biochem. J.、2005、388、803～811頁
【非特許文献6】Bender及びBeavo、Pharmacol. Rev.、2006、58 (3)、488～520頁
【非特許文献7】Kelly及びBrandon、Progress in Brain Research、2009、179、67～73 40
頁
【非特許文献8】Schmidt、Current Topics in Medicinal Chemistry、2010、10、222～2 30
頁
【非特許文献9】Yun及びDavis、Nucleic Acids Research、1989、17(20)、8313～8326頁
【非特許文献10】Dudaiら、Proc Natl Acad Sci.、1976、73(5)、1684～1688頁
【非特許文献11】Dudai Y.、Proc Natl Acad Sci.、1983、80(17)、5445～5448頁
【非特許文献12】Tully及びQuinn、Journal of Comparative Physiology、1985、157(2 40
)、263～77頁
【非特許文献13】Tempelら、Proc Natl Acad Sci.、1983、80(5)、1482～1486頁
【非特許文献14】Zhangら、Neuropsychopharmacology、2002、27(4)、587～595頁 50

- 【非特許文献 1 5】Ruttenら、Eur. J. Neurosci.、2008、28(3)、625 ~ 632頁
- 【非特許文献 1 6】Liら、J. Neurosci.、2011、31、172 ~ 183頁
- 【非特許文献 1 7】Giembycz、Curr. Opin. Pharm. 2005、5、238 ~ 244頁
- 【非特許文献 1 8】「Design of Prodrugs」、ed. H. Bundgaard、Elsevier、1985
- 【非特許文献 1 9】Remington : The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins (2005)
- 【非特許文献 2 0】G.S. Paulekuhnら、Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database、J. Med. Chem. 2007、50、6665 ~ 6672頁
- 【非特許文献 2 1】Bergeら、Pharmaceutical Salts、J. Pharm. Sci. 1977、66、1 ~ 19頁 10
- 【非特許文献 2 2】Stahl及びWermuth (編)、Pharmaceutical Salts ; Properties, Selection, and Use : 第2改訂版、Wiley-VCS、Zurich、Switzerland (2011)
- 【非特許文献 2 3】Fleisherら、Adv. Drug Delivery Rev. 1996、19、115 ~ 130頁
- 【非特許文献 2 4】Robinsonら、J. Med. Chem. 1996、39、10 ~ 18頁
- 【非特許文献 2 5】Bundgaard(編)、1985、Design of prodrugs、Elsevier
- 【非特許文献 2 6】Krogsgaard-Larsenら、(編)、1991、Design and Application of Prodrugs、Harwood Academic Publishers
- 【非特許文献 2 7】Bertoliniら、J. Med. Chem. 1997、40、2011 ~ 2016頁
- 【非特許文献 2 8】Shanら、J. Pharm. Sci. 1997、86、765 ~ 767頁 20
- 【非特許文献 2 9】Bagshawe、Drug Dev. Res. 1995、34、220 ~ 230頁
- 【非特許文献 3 0】Bodor、Adv Drug Res. 1984、13、224 ~ 231頁
- 【非特許文献 3 1】Handbook of Pharmaceutical Excipients、American Pharmaceutical Association (現行版)
- 【非特許文献 3 2】Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets (Lieberman、Lachman及びSchwartz、編集者) 現行版、Marcel Dekker社によって出版
- 【非特許文献 3 3】Remington's Pharmaceutical Sciences (Osol、版)、1980、1553 ~ 1593頁
- 【非特許文献 3 4】Tullyら、Nat. Rev. Drug. Discov. 2003、2、267 ~ 277頁
- 【非特許文献 3 5】Alberini、Physiol. Rev. 2009、89、121 ~ 145頁 30
- 【非特許文献 3 6】Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (第4版、編集(2000))
- 【非特許文献 3 7】Dumasら、Front Biosci (Schol Ed) 2013、5、1 ~ 18頁
- 【非特許文献 3 8】Leisman及びMello、Rev. Neurosci. 2013、24、9 ~ 25頁
- 【非特許文献 3 9】Wichmann及びDeLong、Curr. Opin. Neurobiol 1996、6、751 ~ 758頁
- 【非特許文献 4 0】Abramsら、Merck Manual of Geriatrics、1995、Whitehouse Station (NJ)、Medical Services
- 【非特許文献 4 1】Duncanら、Drug Discover. Ther. 2012、6、112 ~ 122頁
- 【非特許文献 4 2】Davie、Br. Med. Bull. 2008、86、109 ~ 127頁
- 【非特許文献 4 3】Jankovic、J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2008、79、368 ~ 376頁 40
- 【非特許文献 4 4】1995 Clinical Guideline by the Department of Health and Human Services on Post-Stroke Rehabilitation
- 【非特許文献 4 5】Hedden及びGabrieli、Nat. Rev. Neurosci. 2004、5、87 ~ 96頁
- 【非特許文献 4 6】Nilsson、Acta Neurol. Scand. Suppl. 2003、179、7 ~ 13頁
- 【非特許文献 4 7】Crookら、Devel. Neuropsychol. 1986、2、261 ~ 276頁
- 【非特許文献 4 8】Reisbergら、Am. J. Psych. 1982、139、1136 ~ 1139頁
- 【非特許文献 4 9】Goldman及びMorris、Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2002、15 : 72 ~ 79頁
- 【非特許文献 5 0】Arnaiz及びAlmkvist、Acta Neurol. Scand. Suppl. 2003、179、34 ~ 50

41頁

- 【非特許文献 5 1】Allen ̄、Parkinsons Dis. 2012、1 ~ 15頁
- 【非特許文献 5 2】Jaeggi ̄、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2011、108、10081 ~ 10086頁
- 【非特許文献 5 3】Chein ̄、Psychon. Bull. Rev. 2010、17、193 ~ 199頁
- 【非特許文献 5 4】Klingberg、Trends Cogn. Sci. 2010、14、317 ~ 324頁
- 【非特許文献 5 5】Owen ̄、Nature 2010、465、775 ~ 778頁
- 【非特許文献 5 6】Tsao ̄、J. Pain 2010、11、1120 ~ 1128頁
- 【非特許文献 5 7】Lustig ̄、Neuropsychol. Rev. 2009、19、504 ~ 522頁
- 【非特許文献 5 8】Park及̄Reuter-Lorenz、Ann. Rev. Psych. 2009、60、173 ~ 196頁
- 【非特許文献 5 9】Oujamaa ̄、Ann. Phys. Rehabil. Med. 2009、52、269 ~ 293頁 10
- 【非特許文献 6 0】Frazzitta ̄、Movement Disorders 2009、8、1139 ~ 1143頁
- 【非特許文献 6 1】Jaeggi ̄、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008、105、6829 ~ 6833頁
- 【非特許文献 6 2】Volpe ̄、Neurorehabil. Neural Repair 2008、22、305 ~ 310頁
- 【非特許文献 6 3】Fischer ̄、Top. Stroke Rehab. 2007、14、1 ~ 12頁
- 【非特許文献 6 4】Jonsdottir ̄、Neurorehabil. Neural Repair 2007、21、191 ~ 194頁
- 【非特許文献 6 5】Stewart ̄、J. Neurol. Sci. 2006、244、89 ~ 95頁
- 【非特許文献 6 6】Krakauer、Curr. Opin. Neurol. 2006、19、84 ~ 90頁
- 【非特許文献 6 7】Belleville ̄、Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2006、22、486 ~ 499頁
- 【非特許文献 6 8】Klingberg ̄、J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2005、44 20
、177 ~ 186頁
- 【非特許文献 6 9】Dean ̄、Arch. Phys. Med. Rehabil. 2000、81、409 ~ 417頁
- 【非特許文献 7 0】Whitall ̄、Stroke 2000、31、2390 ~ 2395頁
- 【非特許文献 7 1】Hummelsheim及̄Eickhof、Scand. J. Rehabil. Med. 1999、31、250 ~ 256頁
- 【非特許文献 7 2】Merzenich ̄、Science 1996、271、77 ~ 81頁
- 【非特許文献 7 3】Merzenich ̄、Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1996、61、1 ~ 8頁
- 【非特許文献 7 4】Rider及̄Abdulahad、Percept. Mot. Skills 1991、73、219 ~ 224頁
- 【非特許文献 7 5】Wek及̄Husak、Percept. Mot. Skills、1989、68、107 ~ 113頁 30
- 【非特許文献 7 6】Yoshida ̄、PloS ON、2011、6、e20469
- 【非特許文献 7 7】Frederickson ̄、Neuroepidemiology 2010、34、65 ~ 75頁
- 【非特許文献 7 8】Harkema ̄、Arch. Phys. Med. Rehabil. 2012、93、1588 ~ 1597頁
- 【非特許文献 7 9】Muresanu ̄、J. Cell. Mol. Med. 2012、16、2861 ~ 2871頁
- 【非特許文献 8 0】Banner及̄Trevethick、2004、Trends Pharmacol. Sci. 25、430 ~ 436頁
- 【非特許文献 8 1】Kobayashi ̄、2007、Mediators Inflamm. 2007、58901頁
- 【非特許文献 8 2】DeFranceschi ̄、2008、FASEB J.、22、1849 ~ 1860頁
- 【非特許文献 8 3】Conti ̄、2003、J. Biol. Chem.、278、5493頁
- 【非特許文献 8 4】Baumer ̄、2007、Inflamm. Allergy Drug Targets、6、17 ~ 26頁 40
- 【非特許文献 8 5】Chen ̄、J. Fluorine Chem.、1989、44、433 ~ 440頁
- 【非特許文献 8 6】Fanselow、Behav. Neurosci. 1984、98、269 ~ 277頁
- 【非特許文献 8 7】Fanselow、Behav. Neurosci. 1984、98、79 ~ 95頁
- 【非特許文献 8 8】Phillips及̄LeDoux、Behav. Neurosci. 1992、106、274 ~ 285頁
- 【非特許文献 8 9】Kim ̄、Behav. Neurosci. 1993、107、1093 ~ 1098頁
- 【非特許文献 9 0】Bourtchouladze ̄、Learn. Mem. 1998、5、365 ~ 374頁
- 【非特許文献 9 1】Maren ̄、Behav. Brain Res. 1997、88、261 ~ 274頁
- 【非特許文献 9 2】Maren ̄、Neurobiol. Learn. Mem. 1997、67、142 ~ 149頁
- 【非特許文献 9 3】Frankland ̄、Behav. Neurosci. 1998、112、863 ~ 874頁
- 【非特許文献 9 4】Bourtchouladze ̄、Cell 1994、79、59 ~ 68頁 50

- 【非特許文献 9 5】Koganら、Current Biology 1997、7、1～11頁
 【非特許文献 9 6】Silvaら、Current Biology 1996、6、1509～1518頁
 【非特許文献 9 7】Abelら、Cell 1997、88、615～626頁
 【非特許文献 9 8】Gieseら、Science 1998、279、870～873頁
 【非特許文献 9 9】Logueら、Neuroscience 1997、80、1075～1086頁
 【非特許文献 1 0 0】Chenら、Behav. Neurosci. 1996、110、1177～1180頁
 【非特許文献 1 0 1】Nguyenら、Learn Mem. 2000、7、170～179頁
 【非特許文献 1 0 2】Logueら、Behav. Neurosci. 1997、111、104～113頁
 【非特許文献 1 0 3】Ennaceur及びDelacour、Behav. Brain Res. 1988、31、47～59頁
 【非特許文献 1 0 4】Bourtchouladzeら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003、100、10518～10522頁
 【非特許文献 1 0 5】Mitchell、Behav. Brain Res. 1998、97、107～113頁
 【非特許文献 1 0 6】Tengら、J. Neurosci. 2000、20、3853～3863頁
 【非特許文献 1 0 7】Mumby、Brain Res. 2001、127、159～181頁
 【非特許文献 1 0 8】Eichenbaumら、Annu. Rev. Neurosci. 2007、30、127～152頁
 【非特許文献 1 0 9】Squireら、Nat. Rev. Neurosci. 2007、8、872～883頁
 【非特許文献 1 1 0】Vann及びAlabasser、Curr. Opin. Neurobiol. 2011、21、440～445頁

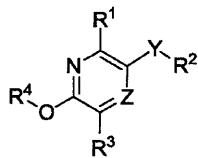
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 1 2】

本発明は、式(1)：

【化 1】



式(1)

に係る化学物質を提供し、式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Y及びZは、本明細書に記載されている値のいずれかを有する。

【0 0 1 3】

一態様において、該化学物質は、式(1)の化合物、式(1)の化合物の薬学的に許容される塩、式(1)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ、及び式(1)の化合物の薬学的に許容される代謝物からなる群から選択される。

【0 0 1 4】

式(1)の化合物に係る化学物質は、本明細書に記載されている通り、広い範囲の方法において有用である。同位体標識化合物及びプロドラッグは、代謝研究及び反応動態研究、検出技術及び画像化技術、並びに放射性処置において使用することができる。本発明の化学的実施形態は、PDE4を阻害するため、特に；PDE4によって媒介される障害を処置するため、特に；ニューロン可塑性を向上させるため；CNS障害に関連する神経変性障害、認知障害及び認知欠陥を含めた神経障害を処置するため；神経保護を与えるため；並びに炎症性障害及び腎障害を含めた末梢障害を処置するために使用することができる。本発明の化学的実施形態は、脳卒中リハビリテーションにおける認知訓練及び運動訓練の効率を向上させるため、神経回復及び神経リハビリテーションを容易にするため、並びに非ヒト動物訓練プロトコルの効率を増大させるための増強剤としても有用である。本発明は、更に、参照により本明細書に組み込まれている本明細書に添付の独立請求項及び従属請求項によってそれぞれ定義されている一般の実施形態及び特定の実施形態を対象とする。

【0 0 1 5】

詳細な説明

実施例を含む以下の説明を参照することにより、本発明をより十分に理解することができる。別段の規定がない限り、本明細書において使用される全ての技術的及び科学的用語は、当業者によって共通して理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと同様又は同等の方法及び材料が、本発明の実施又は試験において使用することができるが、適当な方法及び材料が本明細書に記載されている。加えて、材料、方法及び実施例は例示だけであり、限定することは意図していない。

【 0 0 1 6 】

簡略化の目的で、本明細書において記述されている特許出願、特許及び他の引用物を含めた全ての刊行物は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。任意のこうした刊行物の引用は、しかしながら、それが本発明に先行する技術である承認として解釈されるべきではない。

10

【 0 0 1 7 】

略語

本明細書には、意味が以下の表にリストされている多数の略語が含まれている。

【 0 0 1 8 】

【表 1】

略語	意味
ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
AIBN	2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)
BOC	tert-ブチルジカーボネート
n-BuLi	n-ブチルリチウム
DCM	ジクロロメタン
Deoxo-Fluor(登録商標)	ビス(2-メトキシエチル)三フッ化エチルアミノ硫黄
Dess-Martin Reagent(登録商標)	1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン
DIPEA、Hunig の塩基	N,N-エチル-ジイソプロピルアミン又は N,N-ジイソプロピル-エチルアミン
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EtOAc、又は EA	酢酸エチル
EtOH	エタノール
HOAc 又は AcOH	酢酸
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LAH	水素化アルミニウムリチウム
LCMS, LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分光分析法
MeOH	メタノール
NBS	n-ブロモスクシンイミド
PdCl ₂ (dppf)-DCM 付加物	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0)
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TEA, Et ₃ N	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
XtalFluor(登録商標)	(ジエチルアミノ)ジフルオロスルホニウムテトラフルオロボレート

10

20

30

40

【0019】

用語及び定義

このセクション並びに本出願の他のセクションにおける「総論」「化学」「組成物」「製剤」等の小見出しの使用は、参照の便宜のためであり、限定することを意図してい

50

ない。

【0020】

総論

「約」又は「およそ」という用語は、本明細書で使用される場合、当業者によって決定される通りの特別な値に関する許容範囲内を意味し、値が測定又は決定される方法、例えば測定システム又は測定技法の限界に部分的に左右される場合がある。例えば、「約」は、所与の値のいずれかの側で最大20%まで、最大10%まで、最大5%まで若しくは最大1%まで又はそれ以下の範囲を意味することができる。あるいは、生物系又は生物プロセスに関して、「約」という用語は、値のいずれかの側で一桁以内、5倍以内又は2倍以内を意味することができる。本明細書において与えられている数値定量は、別途明記されていない限りおおよそであり、「約」又は「およそ」という用語は、はっきりと明記されていない場合には推量することができることを意味する。

10

【0021】

より簡潔な記載を提供するため、本明細書において与えられている定量的表現の一部は、「約」という用語で修飾されていない。「約」という用語が明確に使用されていなくても、本明細書において与えられているあらゆる定量は、実際の所与の値を指すことを意味するとともに、こうした所与の値についての実験条件及び/又は測定条件による等価及び近似値を含めて、当技術分野における通常 of 技能に基づき合理的に推量されるこうした所与の値の近似値を指すことも意味すると理解される。収率が百分率として与えられる場合は常に、こうした収率は、特別な化学量論的条件下で収率が得られ得るのと同じ実体の最大量に関して収率が与えられる実体の質量を指す。百分率として与えられる濃度は、異なって示されていない限り、質量比を指す。

20

【0022】

本明細書で使用される場合、「a(1つの)」、「an(1つの)」及び「the(その)」という用語は、別段に明記されていない限り、単数及び複数の両方を意味すると理解されるべきである。したがって、「a(1つの)」、「an(1つの)」及び「the(1つの)」(及び適切な場合、それらの文法的変化)は、1つ又は複数を指す。

【0023】

「及び」という接続詞で結び付けられる項目の群は、それらの項目の各々全てのものがそのグループで存在することを要求していると読み取られるべきではなく、むしろ別途明記されていない限り「及び/又は」として読み取られるべきである。同様に、「又は」という接続詞で結び付けられる項目の群は、その群の中で相互の排他性を要求していると読み取られるべきではないが、むしろ、別途明記されていない限り「及び/又は」としても読み取られるべきである。更に、本発明の項目、要素又は成分は単数で記載又は主張することがあるが、複数は、単数の限定が明確に明記されていない限りその範囲内であることが意図されている。

30

【0024】

「を含む(comprising)」及び「を含める(including)」という用語は、本明細書において、それらの開かれた非限定的な意味で使用される。この文献において使用される他の用語及び成句並びにそれらの変動は、別途明記されていない限り、限定に対してオープンエンドと解釈されるべきである。前述の例として:「例」という用語は、考察における項目の例証的な例を提供するために使用され、その包括的又は限定するリストではない;「従来の」、「伝統的な」、「正常の」、「判断基準の」、「公知の」等の形容詞及び同様の意味の用語は、記載されている項目を、所与の期間に又は所与の時をもって利用可能な項目に限定すると解釈されるべきではないが、代わりに、現在又は将来の任意の時に利用可能又は公知であり得る従来の、伝統的な、通常の又は判断基準の技術を包含すると読み取られるべきである。同様に、この文献が、当業者に明らかな又は知られている技術を指す場合、こうした技術は、現在又は将来の任意の時に熟練技術者に明らかな又は知られているものを包含する。

40

【0025】

50

一部の例における「1つ又は複数」「少なくとも」「限定されないが」等の範囲を広げる言葉及び成句又は他の類似の成句の存在は、こうした広げる成句が存在しないことがある例において、より狭い場合が意図される又は必要とされることを意味すると読み取られるべきではない。この文献を読み取った後で当業者に明らかとなる通り、例示される実施形態及びそれらの様々な代替物は、例示される例に拘束されることなく実現することができる。

【0026】

化学

「アルキル」という用語は、完全飽和脂肪族炭化水素基を指す。アルキル部分は、鎖中に1個から12個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基であり得る。アルキル基の例としては、以下に限定されないが、メチル(Me、これは、

【化2】

という記号によって構造的に描写することもできる)、エチル(Et)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル(tBu)、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、及び技術常識及び本明細書において提供されている教示に照らして、前述の例のいずれか1つと同等と考えられる基が挙げられる。アルキル基は、以下に限定されないが、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、チオアルコキシ、アミノ及びアミノアルキルを含めて、1個又は複数の置換基で任意選択により置換

【0027】

「ハロアルキル」という用語は、ハロゲン基で置換された鎖中に1個から12個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基であり得るアルキル部分を指す。ハロアルキル基の例としては、以下に限定されないが、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 又は $-CH_2CF_2CF_3$ が挙げられる。

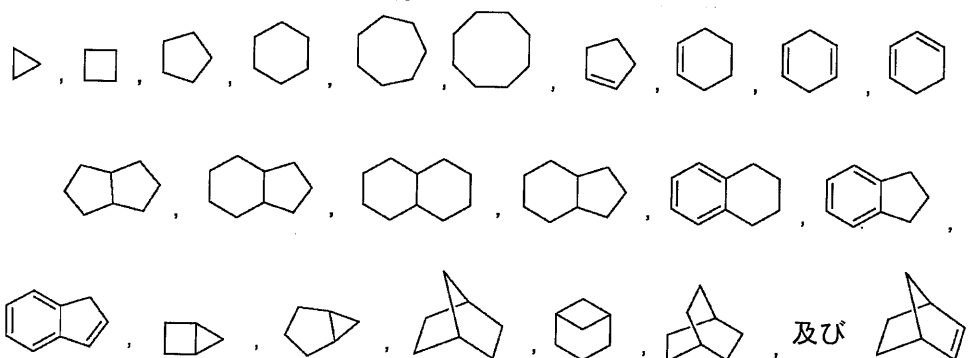
【0028】

「シアノ」という用語は、 $-CN$ 基を指す。

【0029】

「シクロアルキル」という用語は、1炭素環につき3個から12個の環原子を有する単環式、縮合多環式、架橋単環式、架橋多環式、スピロ環式又はスピロ多環式の炭素環等、飽和又は部分飽和の炭素環を指す。シクロアルキルという用語が、単環式、縮合多環式、架橋多環式、スピロ環式及びスピロ多環式等の具体的な特徴付けによって修飾される場合、こうした用語シクロアルキルは、そう特徴付けされた炭素環だけを指す。シクロアルキル基の例示的な例としては、適正に結合された部分の形態における以下のもの：

【化3】



が挙げられる。

【0030】

当業者は、上記に列挙又は例示されているシクロアルキル基の種類が包括的ではないこと、及びこれらの定義された用語の範囲内の追加の種類も選択され得ることを認識されよ

10

20

30

40

50

う。

【0031】

「ハロゲン」という用語は、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素を表す。「ハロ」という用語は、クロロ、フルオロ、プロモ又はヨードを表す。

【0032】

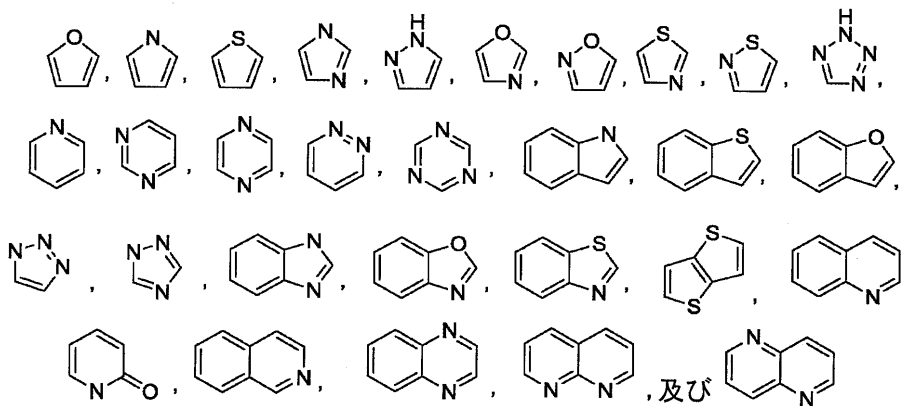
本明細書において使用される「ヘテロ原子」という用語は、例えば、O (酸素)、S (硫黄)及びN (窒素)を指す。

【0033】

「ヘテロアリアル」という用語は、1ヘテロ環につき3個から12個の環原子を有する単環式、縮合二環式、又は縮合多環式の芳香族ヘテロ環(炭素原子並びに窒素、酸素及び硫黄から選択される最大4個までのヘテロ原子から選択される環原子を有する環構造)を指す。ヘテロアリアル基の例示的な例としては、適正に結合された部分の形態における以下のもの：

10

【化4】



20

が挙げられる。

【0034】

「置換された」という用語は、特定された基又は部分が、1個又は複数の置換基を有することを意味する。「非置換」という用語は、特定された基が置換基を有しないことを意味する。「任意選択により置換された」という用語は、特定された基が非置換であるか、又は1個若しくは複数の置換基によって置換されたことを意味する。「置換された」という用語が、構造系を記載するために使用される場合、置換は、その系上の任意の価数が許容する位置で出現することを意味する。特定の部分又は基が、任意の特定された置換基で任意選択により置換された又は置換されたとはっきりと注記されていない場合において、こうした部分又は基は非置換であることが意図されていると理解される。

30

【0035】

式

本明細書において与えられている任意の式は、該構造式並びに特定の変動又は形態によって示されている構造を有する化合物を表すことが意図されている。特に、本明細書において与えられている任意の式の化合物は、不斉中心を有するとともに、そのため、異なるエナンチオマーの形態で存在することができる。一般式の化合物の全ての光学異性体及び立体異性体並びにそれらの混合物は、その式の範囲内と考えられる。したがって、本明細書において与えられている任意の式は、ラセミ体、1つ又は複数のエナンチオマーの形態、1つ又は複数のジアステレオマーの形態、1つ又は複数のアトロプ異性体の形態、及びそれらの混合物を表すことが意図されている。更に、特定の構造は、幾何異性体(即ち、シス及びトランス異性体)として、互変異性体として、又はアトロプ異性体として存在することができる。

40

【0036】

記号

50

【化5】

— 及び —

は、本明細書に示されている化学構造において同じ空間配置を意味する場合に使用される。同様に、記号

【化6】

…… 及び ……

は、本明細書に示されている化学構造において同じ空間配置を意味する場合に使用される。

10

【0037】

化合物

本明細書で使用される場合、「化合物」は、以下のいずれか1つを指す：(a)こうした化合物の実際に列挙された形態；及び(b)化合物が名付けられた時に考えられている、媒体中のこうした化合物の形態のいずれか。例えば、R-COOH等の化合物に対する本明細書における言及は、例えば、R-COOH(s)、R-COOH(sol)及びR-COO-(sol)のいずれか1つに対する言及を包含する。この例において、R-COOH(s)は、それが例えば錠剤又は一部の他の固体医薬組成物又は調製物中にある場合には固体化合物を指し、R-COOH(sol)は、溶媒中における化合物の非解離形態を指し、R-COO-(sol)は、水性環境における化合物の解離形態等、溶媒中における化合物の解離形態を指し、こうした解離形態がR-COOHに由来するか、その塩に由来するか、又は考えられる媒体における解離でR-COO-が生じる任意の他の実体に由来するかにかかわらない。

20

【0038】

本明細書で使用される場合、「化学物質」という用語は、集合的に、化合物を指し、それに加えて、塩、キレート、溶媒和物、配座異性体、非共有結合性複合体、代謝物及びプロドラッグ等の化合物の誘導体も指す。

【0039】

一態様において、化学物質は、式(1)の化合物、式(1)の化合物の薬学的に許容される塩、式(1)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ、及び式(1)の化合物の薬学的に許容される代謝物からなる群から選択される。

30

【0040】

別の例において、「式R-COOHの化合物に実体(an entity)を曝露する」等の表現は、こうした曝露が行われる媒体中に存在する化合物R-COOHの形態にこうした実体を曝露することを指す。また別の例において、「式R-COOHの化合物と実体とを反応させる」等の表現は、(a)こうした反応が行われる媒体中に存在するこうした実体の化学的に関連した形態におけるこうした実体と、(b)こうした反応が行われる媒体中に存在する化合物R-COOHの化学的に関連した形態とを反応させることを指す。これに関して、こうした実体が例えば水性環境にあるならば、化合物R-COOHは、こうした同じ媒体中にあり、そのため該実体はR-COOH(aq)及び/又はR-COO-(aq)等の化学種に曝露されていると理解され、ここで、添字「(aq)」は、化学及び生化学におけるその従来の意味に従った「水性」を表す。カルボン酸官能基は、これらの名称例において選択され、しかしながら、この選択は限定として意図されていないが、それは単に例示である。類似した例は、以下に限定されないがヒドロキシル、塩基性窒素メンバー、例えばアミンにおけるもの、及び化合物を含有する媒体中において公知のやり方によって相互作用又は転換する任意の他の基を含めて、他の官能基に関して提供され得ると理解される。こうした相互作用及び転換としては、以下に限定されないが、解離、会合、互変異性、加水分解を含めた加溶媒分解、水和、プロトン化及び脱プロトン化を含めた溶媒和が挙げられる。所与の媒体中におけるこれらの相互作用及び転換はいずれの当業者にも公知であるため、これに関する更なる例は、本明細書において提供されない。

40

【0041】

50

別の例において、「両性イオン性」化合物は、その両性イオン形態に因んでそれが明確に名付けられていなくても、両性イオンを形成することが知られている化合物の言及によって、本明細書に包含される。両性イオン、両性イオン、及びそれらの同義語両性イオン性化合物等の用語は、よく知られているとともに定義された学名の標準セットの一部である標準的なIUPACの推奨名である。これに関して、両性イオンという名前は、分子の実体のChemical Entities of Biological Interest (ChEBI)辞書によって、名前識別CHEBI:27369が割り当てられている。一般によく知られている通り、両性イオン又は両性イオン性化合物は、反対符号の形式単位電荷を有する中性化合物である。時々、これらの化合物は、「内塩」という用語でよばれる。他の情報源は、これらの化合物を「双極イオン」と称するが、後者の用語は、また他の情報源によって、誤称として見なされる。具体例として、アミノエタン酸(アミノ酸グリシン)は式 H_2NCH_2COOH を有し、それは、両性イオン+ $H_3NCH_2COO^-$ の形態にて一部の媒体(この場合においては、中性媒体)中で存在する。これらの用語の公知及びよく確立されている意味における両性イオン、両性イオン性化合物、内塩及び双極イオンは、任意の場合において、当業者によって理解される通り、本発明の範囲内である。当業者によって認識される各実施形態及びあらゆる実施形態に名前を付ける必要がないので、本発明の化合物に関連する両性イオン性化合物の構造は、本明細書において明確に与えられていない。しかしながら、それらは、本発明の実施形態の一部である。これに関する更なる例は本明細書において提供されていないが、なぜならば、所与の化合物の様々な形態をもたらす所定の媒体中における相互作用及び転換は、いずれの当業者によっても知られているからである。

10

20

【0042】

同位体は、記載されている化合物中に存在し得る。本明細書において具体的又は総称的のいずれかで記載されている化合物中に存在する各化学元素は、前記元素の任意の同位体を含み得る。本明細書において与えられている任意の式は、本化合物の非標識形態並びに同位体標識形態も表すことが意図されている。同位体標識化合物は、選択された原子質量又は質量数を有する原子によって1個又は複数の原子が置き換えられていることを除いて、本明細書において与えられている式によって示されている構造を有する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、硫黄、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体、例えば 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I がそれぞれ挙げられる。

30

【0043】

本明細書において与えられている任意の式に言及する場合、特定の可変物のための可能な種のリストからの特別な部分の選択は、他所で出現する可変物のための種の同じ選択を定義することは意図されない。言い換えると、可変物が1回を超えて出現する場合、特定されたリストからの種の選択は、別途明記されていない限り、その式における他所での同じ可変物のための種の選択からは独立している。

【0044】

置換基用語法に関する第1の例の目的として、置換基 $S^1_{example}$ が S_1 及び S_2 の1つであり、置換基 $S^2_{example}$ が S_3 及び S_4 の1つであるならば、これらの割り当ては、 $S^1_{example}$ が S_1 であり、 $S^2_{example}$ が S_3 である； $S^1_{example}$ が S_1 であり、 $S^2_{example}$ が S_4 である； $S^1_{example}$ が S_2 であり、 $S^2_{example}$ が S_3 である； $S^1_{example}$ が S_2 であり、 $S^2_{example}$ が S_4 である；という選択、並びにこうした選択の各々1つの同等物に従って与えられる本発明の実施形態を指す。より短い用語法「 $S^1_{example}$ は S_1 及び S_2 の1つであり、 $S^2_{example}$ は S_3 及び S_4 の1つである」は、簡略のために本明細書において適宜使用されるが、これに限定されない。置換基の用語法に関する前述の第1の例は、総称で明記されており、本明細書に記載されている様々な置換基の割り当てを例示することを意味する。置換基のために本明細書において与えられている前述の慣習は、適用可能な場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^{d1} 、 R^e 、 R^{e1} 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^kR^m 、 R^n 及びU、Y、Z、HAL、HET、並びに本明細書において使用されている任意の他の総称的な置換基記号等のメンバーに適用される。

40

【0045】

50

更に、1つを超える割り当てが、任意のメンバー又は置換基のために与えられている場合、本発明の実施形態は、独立してとられるリスト割り当て及びそれらの同等物から作ることができる様々なグループ化を含む。置換基用語法に関する第2の例の目的として、置換基 S_{example} が S_1 、 S_2 及び S_3 の1つであることが本明細書において記載されているならば、リスト化は、 S_{example} が S_1 である； S_{example} が S_2 である； S_{example} が S_3 である； S_{example} が S_1 及び S_2 の1つである； S_{example} が S_1 及び S_3 の1つである； S_{example} が S_2 及び S_3 の1つである； S_{example} が S_1 、 S_2 及び S_3 の1つである；及び S_{example} がこれらの選択の各々の1つの任意の同等物である、本発明の実施形態を指す。より短い用語法「 S_{example} が S_1 、 S_2 及び S_3 の1つである」は、簡略のために本明細書において適宜使用されているが、限定の目的ではない。置換基用語法に関する前述の第2の例は、総称で明記されており、本明細書に記載されている様々な置換基割り当てを例示することを意味する。置換基のために本明細書において与えられている前述の慣習は、適用可能な場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^{d1} 、 R^e 、 R^{e1} 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^k 、 R^m 、 R^n 及びU、Y、Z、HAL、HET、並びに本明細書において使用されている任意の他の総称的な置換基記号等のメンバーに及ぶ。

10

【0046】

$j > i$ が付いている「 C_{i-j} 」という名称は、本明細書において置換基のクラスに適用されている場合、 i 及び j を含めた i から j までの炭素メンバーの数のありとあらゆるものが独立して実現される本発明の実施形態を指すことを意味する。例として、 C_{1-3} という用語は独立に、1つの炭素メンバー(C_1)を有する実施形態、2つの炭素メンバー(C_2)を有する実施形態、及び3つの炭素メンバー(C_3)を有する実施形態を指す。

20

【0047】

C_{n-m} アルキルという用語は、直鎖又は分岐であっても、 $m > n$ とともに $n \leq m$ を満たす鎖中の炭素メンバーの合計数 N を有する脂肪族鎖を指す。

【0048】

本明細書において言及される任意の二置換基は、様々な結合の可能性を包含することを意味し、この場合、1つを超えるこうした可能性が可能となる。例えば、A-Bである二置換基-A-B-への言及は、本明細書において、置換された第1のメンバーに結合されているA及び置換された第2のメンバーに結合されているBを有するこうした二置換基を指し、それは、第2のメンバーに結合されているA及び置換された第1のメンバーに結合されているBを有するこうした二置換基も指す。

30

【0049】

割り当て及び名称に関する前述の解釈的考慮に従って、本明細書においてセットへの明確な言及は、化学的に意味のある場合及び別途示されていない限り、こうしたセットの実施形態への独立した言及、並びに明確に言及されているセットのサブセットの可能な実施形態のありとあらゆるものへの言及を暗示していると理解される。

【0050】

「プロドラッグ」という用語は、対象への投与に続き、加溶媒分解若しくは酵素的開裂等の化学的若しくは生理学的プロセスを介して、又は生理学的条件下で(例えば、生理学的pHになると式(1)の化合物に変換されるプロドラッグ)、インビボにて化合物が得られる、指定化合物の前駆体を意味する。

40

【0051】

「薬学的に許容されるプロドラッグ」は、好ましくは非毒性であり、生物学的に容認でき、他には対象への投与に生物学的に適当であるプロドラッグである。適当なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための例示的な手順は、例えば、「Design of Prodrugs」、ed. H. Bundgaard、Elsevier、1985に記載されている。

【0052】

「代謝物」は、式(1)の化合物又はその塩の体内代謝の薬理的に活性な生成物を意味する。好ましくは、代謝物は、体外での単離形態である。

【0053】

組成物

50

「組成物」という用語は、医薬組成物中における場合、活性成分、及び担体を構成する不活性成分(薬学的に許容される賦形剤)を含む生成物、並びに成分の任意の2種以上の組合せ、複合化、若しくは凝集から、又は成分の1種若しくは複数の解離から、又は成分の1種若しくは複数の反応若しくは相互作用の他の型から、直接的又は間接的にもたらされる任意の生成物を包含することが意図されている。したがって、本発明の医薬組成物は、式(1)の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を添加混合することによって作られる任意の組成物を包含する。

【0054】

「薬学的に許容される」という用語は、本発明の組成物に関連して使用される場合、生理学的に容認できるとともに動物(例えば、ヒト)に投与される場合に不都合な反応を典型的に生じさせないような組成物の分子の実体及び他の成分を指す。「薬学的に許容される」という用語は、その上、連邦政府若しくは州政府の規制当局によって承認されていること、又は米国薬局方において、若しくは動物(例えば哺乳動物)及び更に特にヒトにおける使用のための他の一般に認識されている薬局方においてリストされていることを意味し得る。

10

【0055】

「薬学的に許容される賦形剤」は、非毒性であり、生物学的に容認でき、他には対象への投与に生物学的に適当である物質、例えば、薬理的組成物に添加されるか又は他には薬剤の投与を容易にするためのビヒクル、担体若しくは希釈剤として使用されるとともに対象と適合性のある不活性な物質を指す。賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖類及び様々なタイプのデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、並びにポリエチレングリコールが挙げられる。適当な医薬担体としては、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins (2005)に記載されているものが挙げられる。

20

【0056】

「薬学的に許容される塩」は、非毒性であるか、生物学的に容認できるか又はさもなければ対象への投与に生物学的に適当である、式(1)によって表される化合物の遊離酸又は塩基の塩を意味することが意図されている。一般に、G.S. Paulekuhnら、Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database、J. Med. Chem. 2007、50、6665~6672頁; Bergeら、Pharmaceutical Salts、J. Pharm. Sci. 1977、66、1~19頁; Stahl及びWermuth(編)、Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use: 第2改訂版、Wiley-VCS、Zurich、Switzerland (2011)を参照されたい。薬学的に許容される塩の例は、薬理的に有効であるとともに過度の毒性、過敏又はアレルギー応答がなく患者の組織との接触に適当であるものである。式(1)の化合物は、十分に酸性の基、十分に塩基性の基、又は両方の型の官能基を持つことができ、したがって、いくつかの無機塩基若しくは有機塩基並びに無機酸及び有機酸と反応することで薬学的に許容される塩を形成することができる。

30

【0057】

「担体」という用語は、アジュバント、ビヒクル又は賦形剤を指し、これとともに化合物は投与される。本発明の好ましい実施形態において、担体は固体担体である。適当な医薬担体としては、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins (2005)に記載されているものが挙げられる。

40

【0058】

「剤形」という用語は、本明細書で使用される場合、用量が対象又は患者に投与されるべき形態である。薬物は、一般に、非医学的な物質を含む製剤の一部として投与される。剤形は、独特の物理的及び医薬的特徴を有する。剤形は、例えば、固体、液体又は気体であってよい。「剤形」としては、例えば、カプセル、錠剤、カプレット、ゲルカプレット(ジェルキャップ)、シロップ、液体組成物、粉末、濃縮粉末、液体が添加混合された濃縮粉末、咀嚼可能な形態、嚥下可能な形態、溶解可能な形態、発泡物、顆粒化形態、及び経口液体溶液が挙げられる。特定の実施形態において、剤形は固体剤形であり、より具体的

50

には、錠剤又はカプセルを含む。

【0059】

本明細書で使用される場合、「不活性」という用語は、記載されている組成物の任意の非活性成分を指す。「非活性成分」の定義は、本明細書で使用される場合、21 C.F.R. 201.3(b)(8)に定義されている通りの米国食品医薬品局の定義に従い、これは、活性成分以外の薬物生成物の任意の成分である。

【0060】

方法及び使用

本明細書で使用される場合、「障害」という用語は、「疾患」又は「状態」と同じ意味で使用される。例えば、CNS障害は、CNS疾患又はCNS状態も意味する。

【0061】

本明細書で使用される場合、「認知欠損」という用語は、「認知機能不全」又は「認知欠陥」と同じ意味で使用され、これらの全ては、同じ治療的適応症を網羅すると見なされる。

【0062】

「処置すること(treating)」、「処置(treatment)」及び「処置する(treat)」という用語は、対象における疾患状態を対象とする治療的方法を網羅し、以下が含まれる：(i) 特に、対象が疾患状態にかかりやすいが、それを有するとはまだ診断されていない場合に、疾患状態が出現するのを予防すること；(ii) 疾患状態を阻害すること、例えば、それ発達(進行)を抑止すること、又はその発症を遅延させること；及び(iii) 疾患状態を軽減すること、例えば、所望のエンドポイントが達成されるまで疾患状態の後退を引き起こすこと。処置することには、疾患の症状を寛解させること(例えば、疼痛、不快感又は欠陥を低減すること)も含まれ、ここで、こうした寛解は、疾患に直接影響する(例えば、疾患の原因、伝染又は発現に影響する)か、又は疾患に直接影響しない。

【0063】

本開示において使用される場合、「有効量」という用語は、「治療有効量」と相互交換可能であり、本明細書において開示されている特別な疾患、状態又は障害を処置することに有効な化合物又は組成物の量又は用量を意味し、したがって、「処置すること」には、所望の予防的、阻害的、軽減的又は寛解的な効果をもたらすことが含まれる。本発明による処置の方法において、本発明による少なくとも1種の化合物の「有効量」が対象(例えば、哺乳動物)に投与される。「有効量」は、PDE4の活性又はCREB経路等の関連シグナル伝達経路をモジュレートし、したがって、所望のモジュレート効果をもたらすのに有効な化合物又は組成物の量又は用量も意味する。「有効量」は、化合物、疾患、所望される処置の型、及びその重症度、並びに年齢、体重等に応じて変動する。

【0064】

「動物」という用語は、「対象」と相互交換可能であり、脊椎動物、特に哺乳動物、及び更に特にヒトであってよく、臨床試験又はスクリーニング又は活性実験との関連において実験室動物が含まれる。したがって、当業者によって容易に理解され得る通り、本発明の組成物及び方法は、特に、任意の脊椎動物、特に哺乳動物、及び更に特にヒトへの投与に相当である。

【0065】

本明細書で使用される場合、「対照動物」又は「正常動物」は、その動物に転写依存性記憶形成を誘発するのに十分な条件下で訓練される動物と同じ種、又は他にはそれに匹敵できる種(例えば、同じような年齢、性別)である動物である。

【0066】

「向上する(enhance)」、「向上すること(enhancing)」又は「向上(enhancement)」によって、生化学的又は生理学的な作用又は効果を、正常と比べて、増強、増加、改善、又はより大きく若しくはより良好にするための能力を意味する。例えば、長期記憶形成を向上することは、動物における長期記憶形成を、動物又は対照の正常の長期記憶形成と比べて、増強又は増加させるための能力を指す。結果として、長期記憶獲得は、より早く又はよ

10

20

30

40

50

り良好に保持される。認知タスクの性能を向上することは、動物又は対照による認知タスクの正常性能と比べて、動物による特定化認知タスクの性能を増強又は改善するための能力を指す。

【0067】

本明細書で使用される場合、「訓練プロトコール」又は「訓練」という用語は、「認知訓練」又は「運動訓練」のいずれかを指す。「併せて」という成句は、本発明の化合物又は組成物が、認知訓練又は運動訓練中のCREB経路機能を向上することを意味する。

【0068】

ここで、例が添付の図及び実施例によって例示されており、それらと併せて記載されている本発明の実施形態に言及する。特定の実施形態は本明細書に記載されている一方で、記載されている実施形態は本発明の範囲を限定することが意図されていないことが理解される。逆に、本開示は、添付の特許請求の範囲によって定義されている通りの、本発明内に含まれ得る代替物、修飾物及び同等物を網羅することが意図されている。

10

【0069】

化合物

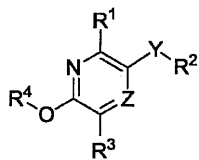
本発明は、例えばPDE4酵素活性の阻害剤として有用である特定の置換ピリジン及びピラジン誘導体を提供する。それらは、以下の刊行物に開示されている三置換ピリジンとは区別される：米国特許第7,399,761号(Novartis AG社、2002年11月14日、CAS番号1106203-18-2、1106203-.16-0)；国際特許出願公開第WO 2003050098号、(Maxia Pharmaceuticals社、2003年6月19日、CAS番号544475-13-0、544475-12-9)及び日本特許第4,321,737号(国際特許出願公開第WO 9931062号、シオノギ製薬、1999年6月24日、CAS番号228096-03-5、228096-04-6)。

20

【0070】

その多くの実施形態において、本発明は、式(I)：

【化7】



式(I)

30

の化学物質を対象とし、式中、

Zは、CH又はNであり；

i) ZがCHである場合には；

R¹は、-H、-C₁₋₃アルキル及び-C₁₋₃ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり；

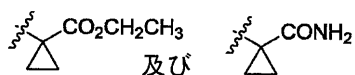
Yは、-C(R^a)₂-であり、式中各R^aは独立に、-H、-F、-CH₃、-OH及び-N(R^b)₂からなる群から選択され；

R²は、以下の：

40

A) 非置換であるか、又は各R^cが独立に、ハロ、-CN、-CO₂R^b、-CONH₂、-SO₂CH₃、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CONH₂、-CH₂CO₂C₁₋₃アルキル、-NHCONH₂、-NHCONH-オキセタン、-CONH-オキセタン、

【化8】



からなる群から選択される1つ若しくは2つのR^cメンバーで置換されたフェニル；

B) 非置換であるか、又はハロ、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、-CN、-OH、-C(R^b)₂OH、-CH₂NH₂、-C(R^b)₂CN、-C(R^b)₂CONH₂、-OCH₂CONH₂、-OC₁₋₃アルキル、-OCH

50

$_2C(R^b)_2OH$ 、 $-OCH_2$ シクロプロピル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CON(R^b)_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NHCH_2CF_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NH$ シクロプロピル、 $-NHCOC$
 H_3 、モルホリニル、ピロリジン-3-オール、及びアゼチジン-3-オール；

からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、1つ若しくは2つの窒素メンバーを含有する6員の単環式ヘテロ芳香族環；

C) 非置換であるか、又はハロ、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(R^b)_2OH$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CO_2C_{1-3}$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 及びシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ若しくは2つのメンバーで置換された、2つ、3つ又は4つの窒素メンバーを含有する5員の単環式ヘテロ芳香族環；並びに

D) 非置換であるか、又は $-CH_3$ 及び $-NH_2$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、1,2-ジヒドロ-ピリジン-2-オン、チアゾール、又は1,2-オキサゾールから選択される5員環又は6員環からなる群から選択されるメンバーであり；

R^3 は、フェニル又はピリジンであり、ハロ、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-O$ シクロプロピル、 $-O$ -オキセタン、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-OC_{1-3}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SO_2CH_3$ 若しくは $-N(CH_3)_2$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーでそれぞれ置換されており；

R^4 は、 $-C_{1-3}$ アルキル及び $-C_{1-3}$ ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり；

各 R^b は独立に、 $-H$ 又は $-CH_3$ から選択され；

ii) ZがNである場合には；

R^1 は $-H$ であり；

Yは $-CH_2-$ であり；

R^2 は、以下の：

A) 各 R^d は独立に、 $-CN$ 、 $-CONH_2$ 、及び $-CO_2C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択される、1つ又は2つの R^d メンバーで置換されたフェニル；

B) 非置換であるか、又は $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-N(R^b)_2$ 及び $-NH$ -シクロプロピルからなる群から選択されるメンバーで置換された、1つ又は2つの窒素メンバーを含有する6員の単環式ヘテロ芳香族環；

C) 非置換であるか、又は $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-CH_2OR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2N(R^b)_2$ 若しくはシクロプロピルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ又は2つのメンバーで置換された、2つ又は3つの窒素メンバーを含有する5員の単環式ヘテロ芳香族環；並びに

D) 1つ又は2つの R^b メンバーで任意選択により置換されていてもよい1,2-オキサゾールからなる群から選択されるメンバーであり；

R^3 は各々独立に、 $-Cl$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル又は $-OC_{1-3}$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ又は2つのメンバーで置換されたフェニルであり；

R^4 は $-C_{1-3}$ アルキルであり；

各 R^b は独立に、 $-H$ 又は $-CH_3$ から選択される。

【0071】

式(1)の化合物の特定の実施形態において、ZはCHである。

【0072】

式(1)の化合物の特定の実施形態において、ZはNである。

【0073】

一部の実施形態は、ZはCHであり、 R^1 は $-H$ 、 $-CH_3$ 又は $-CF_3$ である式(1)の化合物によって与えられる。

【0074】

これらの実施形態の一部において、 R^1 は $-H$ である。

10

20

30

40

50

【0075】

式(1)の化合物の特定の実施形態において、Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{F})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ であり、ZはCHである。

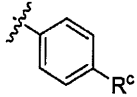
【0076】

これらの実施形態の一部において、Yは $-\text{CH}_2-$ であり、ZはNである。

【0077】

式(1)の化合物の特定の実施形態において、 R^2 は

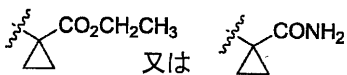
【化9】



10

であり、 R^c はハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_1-6$ アルキル、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONH}-$ オキセタン、 $-\text{CONH}-$ オキセタン、

【化10】

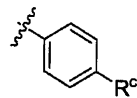


である。

【0078】

これらの実施形態の一部において、 R^2 は

【化11】



であり、 R^c は $-\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{NHCONH}_2$ である。

【0079】

式(1)の化合物の特定の実施形態において、ZはNであり、 R^2 は4-シアノフェニル、4-フェニルアミド又は4-フェニルカルボン酸メチルエステルである。

30

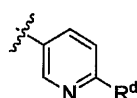
【0080】

一部の実施形態は、 R^2 が、非置換であるか、又は $-\text{F}$ 、 $-\text{C}_1-6$ アルキル、 $-\text{C}_1-3$ ハロアルキル、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル、 $-\text{OCH}_2$ シクロプロピル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^b)_2$ 若しくは $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{OH}$ からそれぞれ独立に選択される1つ若しくは2つのメンバーで置換されたピリジンである式(1)の化合物によって与えられる。

【0081】

これらの実施形態の一部において、 R^2 は

【化12】



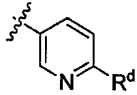
40

であり、 R^d は $-\text{C}_1-6$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{OC}_1-3$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2$ シクロプロピル又は $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0082】

これらの実施形態の一部において、 R^2 は

【化13】

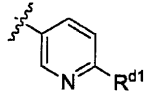


であり、 R^d は $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$
 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 又は $-\text{OCH}_2$ シクロプロピルである。

【0083】

これらの実施形態の一部において、ZはNであり、 R^2 は

【化14】



であり、 R^{d1} は $-\text{CN}$ 又は $-\text{CONH}_2$ である。

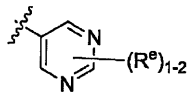
【0084】

一部の実施形態は、 R^2 がピラジン、ピリダジン及びピリミジンからなる群から選択される式(1)の化合物によって与えられ、式中ピラジンは、任意選択により、非置換であるか、又は $-\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{OC}_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 若しくは $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ で置換されており、ピリダジンは、任意選択により、非置換であるか、又は $-\text{C}_1 \sim 3$ アルキルで置換されてい
 てもよく、ピリミジンは、任意選択により、 $-\text{H}$ 、ハロ、 $-\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$
 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{OC}_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{R}^b)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{C}$
 $\text{H}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NH}$ シクロプロピル、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、モルホリニル、ピロリジン-3-オール、及びアゼチジン-3-オール
 からなる群で置換されていてもよい。

【0085】

これらの実施形態の一部において、 R^2 は、非置換であるか、又は1つ若しくは2つの R^e メンバーで置換された

【化15】

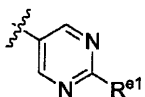


であり、式中各 R^e は独立に $-\text{H}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^b)_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{R}^b)_2$
 OH 、 $-\text{OCH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NH}$ シクロプロピル、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、モルホリニル、ピロリジン-3-オール、及びアゼチジン-3-オール
 である。

【0086】

これらの実施形態の一部において、ZはNであり、 R^2 は、非置換であるか、又は R^{e1} で置換された

【化16】



であり、式中 R^{e1} は $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 又は $-\text{NH}$ シクロプロピルである。

【0087】

これらの実施形態の一部において、 R^2 は

10

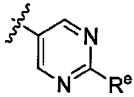
20

30

40

50

【化17】



であり、 R^e は-H、ハロ、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CF_3$ 、 $-NH$ シクロプロピル、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 又は $-CON(CH_3)_2$ である。

【0088】

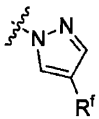
一部の実施形態は、 R^2 が、非置換であるか、又は $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2C_{1-3}$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 若しくは $-NHCOCH_3$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ若しくは2つのメンバーで置換された、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール及びテトラゾールである、式(1)の化合物によって与えられる。

10

【0089】

これらの実施形態の一部において、 R^2 は

【化18】



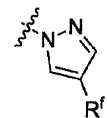
であり、 R^f は-H、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CO_2H$ 又は $-CO_2CH_2CH_3$ である。

20

【0090】

これらの実施形態の一部において、 R^2 は

【化19】



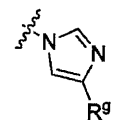
であり、 R^f は-H、 $-NH_2$ 、又は $-CH_2OH$ である。

30

【0091】

これらの実施形態の一部において、 R^2 は

【化20】



であり、式中 R^g は-H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CONH_2$ 又は $-NH_2$ である。

【0092】

一部の実施形態は、 R^2 が、それぞれ独立に、非置換であるか、又は $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 若しくは $-NH_2$ で置換された1H-テトラゾール、2H-テトラゾール、1,2-オキサゾール、1,3-チアゾールである、式(1)の化合物によって与えられる。

40

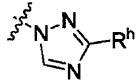
【0093】

一部の実施形態は、 R^2 が、それぞれ独立に、非置換であるか、又は $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-C(R^b)OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、シクロプロピル若しくは $-CH_2NH_2$ で置換された1,2,3-トリアゾール及び1,2,4-トリアゾールである、式(1)の化合物によって与えられる。

【0094】

これらの実施形態の一部において、 R^2 は

【化 2 1】



であり、 R^h は-H、-CH₃、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-CH₂CN、-CH₂CONH₂、-CONH₂、-CO₂CH₃又は-シクロプロピルである。

【0095】

これらの実施形態の一部において、 R^2 は

10

【化 2 2】



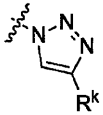
であり、 R^j は-H、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-CH₂(OH)、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-CO₂CH₃又は-N₂O₂である。

【0096】

これらの実施形態の一部において、 R^2 は

20

【化 2 3】



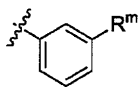
であり、 R^k は-H、-CH₃、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、-CONH₂、-CO₂CH₃又は-シクロプロピルである。

【0097】

一部の実施形態は、 R^3 が

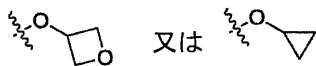
30

【化 2 4】



であり、 R^m が-Cl、-F、-CH₃、-CHF₂、-CN、-OCH₃、-CH₂OH、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-OCHF₂、-N(CH₃)₂、-SO₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、

【化 2 5】



40

である、式(1)の化合物によって与えられる。

【0098】

これらの実施形態の一部において、 R^3 は、3-クロロフェニル、3-シアノフェニル、3-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、3-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-(ジフルオロメトキシ)フェニル、3-(ジフルオロメチル)フェニル、3-(ジメチルアミノ)フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、5-クロロピリジン-3-イル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3-フルオロ-5-メトキシフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル又は3-エトキシ-4-フルオロフェニル

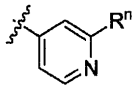
50

からなる群から選択されるメンバーである。

【0099】

一部の実施形態は、 R^3 が

【化26】



であり、 R^n がH、-Cl、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCHF₂、-OCF₃又は-CNである、式(1)の化合物によって与えられる。

10

【0100】

一部の実施形態は、 R^4 が-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂又は-CHF₂である、式(1)の化合物によって与えられる。

【0101】

更なる実施形態は、式(1)の化合物の薬学的に許容される塩、式(1)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ、及び式(1)の化合物の薬学的活性代謝物によって提供される。

【0102】

特定の実施形態において、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、以下からなる群から選択される：

【0103】

20

【表 2 A】

実施例番号	化合物名	
1	5-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボニトリル;	
2	2-クロロ-5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン;	
3	{2-([5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アミノ]エチル}ジメチルアミン;	10
4	2-メトキシ-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
5	2-メトキシ-3-(3-メチルフェニル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
6	2-メトキシ-3-(5-メチルピリジン-3-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
7	2-メトキシ-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	20
8	{3-[2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}メタノール;	
9	3-(3-メタンスルホニルフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
10	2-メトキシ-3-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
11	2-メトキシ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	30
12	2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-メチルフェニル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
13	5-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド;	
14	[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メタノール;	
15	1-[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-オール;	40
16	[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール;	
17	{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メチル}(メチル)アミン;	
18	[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メタンアミン;	

【表 2 B】

実施例番号	化合物名	
19	{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メチル}ジメチルアミン;	
20	3-(3-クロロフェニル)-5-[フルオロ(4-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシピリジン;	
21	4-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}安息香酸;	10
22	5-{[6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル;	
23	5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボン酸;	
24	5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド;	
25	5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン;	20
26	(4-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)尿素;	
27	4-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ベンズアミド;	
28	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピリジン;	
29	5-{[6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン;	30
30	5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-2-アミン;	
31	1-(4-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)-3-(オキセタン-3-イル)尿素;	
32	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピリジン;	
33	5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-2-アミン;	40
34	5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン;	
35	5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル;	
36	5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-1,3-チアゾール-2-アミン;	

【表 2 C】

実施例番号	化合物名	
37	(2-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}フェニル)メタノール;	
38	5-{{5-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	
39	5-{{5-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル;	10
40	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	
41	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	
42	5-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-[3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	
43	5-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-[3-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル]ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	20
44	N-(5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド;	
45	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[[4-メタンスルホニルフェニル]メチル]ピリジン;	
46	5-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	
47	5-{{5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	30
48	2-[5-{{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-イル]プロパン-2-オール;	
49	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-{{6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン;	
50	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{{6-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン;	
51	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{{6-(プロポキシピリジン-3-イル)メチル}ピリジン};	40
52	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン;	
53	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(ピリジン-4-イルメチル)ピリジン;	
54	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-カルボン酸;	

【表 2 D】

実施例番号	化合物名	
55	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(2-メトキシピリミジン-5-イル)メチル]ピラジン;	
56	5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-N-メチルピリミジン-2-アミン;	
57	5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン;	10
58	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピラジン;	
59	(4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}フェニル)メタンアミン;	
60	4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-アミン;	
61	3-(3-クロロフェニル)-5-[(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル]-2-メトキシピリジン;	20
62	4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-カルボニトリル;	
63	4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-カルボキサミド;	
64	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン;	
65	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1,3-チアゾール-5-イルメチル)ピリジン;	30
66	3-(3-クロロフェニル)-5-[(ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-2-メトキシピリジン;	
67	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)メチル]ピリジン;	
68	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,3-チアゾール-5-イルメチル)ピリジン;	
69	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]ピリジン;	40
70	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;	
71	(5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-3-イル)メタンアミン;	
72	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)メチル]ピリジン;	

【表 2 E】

実施例番号	化合物名	
73	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]ピリジン;	
74	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)ピリジン;	
75	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2-メチルピリミジン;	10
76	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2-メトキシピリミジン;	
77	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-N-(プロパン-2-イル)ピリミジン-2-アミン;	
78	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン;	
79	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン;	20
80	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピリジン;	
81	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-N-メチルピリミジン-2-アミン;	
82	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン;	
83	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン;	30
84	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリミジン-2-アミン;	
85	メチル 4-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ベンゾエート;	
86	4-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ベンゾニトリル;	
87	5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	40
88	3-(3-クロロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシピリジン;	
89	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	
90	5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリジン-2-カルボキサミド;	

【表 2 F】

実施例番号	化合物名	
91	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン;	
92	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-2-メトキシピリミジン;	
93	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-N-メチルピリミジン-2-アミン;	10
94	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリミジン-2-アミン;	
95	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1,2-オキサゾール-4-イルメチル)ピラジン;	
96	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1,2-オキサゾール-4-イルメチル)ピリジン;	
97	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,2-オキサゾール-4-イルメチル)ピリジン;	20
98	3-(3-クロロフェニル)-5-[[ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル]メチル]-2-メトキシピラジン;	
99	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[[ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル]メチル]ピリジン;	
100	メチル 2-(4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}フェニル)アセテート;	
101	エチル 1-(4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}フェニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート;	30
102	3-(3-クロロフェニル)-5-{{6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン;	
103	5-{{6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリジン-2-カルボニトリル;	
104	5-{{6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	
105	5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	40
106	5-{{6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	
107	5-{{6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル;	
108	5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル;	

【表 2 G】

実施例番号	化合物名	
109	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン;	
110	2-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピラジン;	
111	6-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリダジン-3-アミン;	10
112	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
113	4-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ベンズアミド;	
114	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-カルボキサミド;	
115	5-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド;	20
116	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-カルボキサミド;	
117	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド;	
118	5-{{5-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド;	
119	5-({5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド;	30
120	5-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド;	
121	5-({5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド;	
122	5-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド;	
123	5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド;	40
124	5-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリジン-2-カルボキサミド;	
125	5-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド;	
126	5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド;	

【表 2 H】

実施例番号	化合物名	
127	メチル 1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート;	
128	3-(3-クロロフェニル)-5-[(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン;	
129	3-(3-フルオロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	10
130	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピラジン;	
131	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
132	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピラジン;	
133	3-(3-クロロフェニル)-5-[(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-2-メトキシピラジン;	20
134	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
135	3-(3-クロロフェニル)-2-(プロパン-2-イルオキシ)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
136	3-[2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]ベンゾニトリル;	
137	2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン;	30
138	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(3-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)メチル]ピリジン;	
139	3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
140	メチル 1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキシレート;	
141	メチル 1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート;	40
142	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン;	
143	3-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
144	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ピリジン;	

【表 2 I】

実施例番号	化合物名	
145	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-{{3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	
146	3-(3-クロロフェニル)-5-{{3-(シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル}-2-メトキシピリジン;	
147	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{{3-(メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル}ピリジン;	10
148	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-{{4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	
149	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]ピリジン;	
150	3-(3-フルオロフェニル)-2-メトキシ-5-{{3-(メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル}ピリジン;	
151	3-(3-クロロフェニル)-2-エトキシ-5-{{3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	20
152	3-(3-クロロフェニル)-2-エトキシ-5-{{5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	
153	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{{4-(メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル}ピリジン;	
154	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メトキシ-5-{{3-(メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル}ピリジン;	
155	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニトリル;	30
156	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{{3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	
157	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{{5-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	
158	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メトキシ-5-{{3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	
159	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メトキシ-5-{{5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	40
160	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
161	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イルメチル)ピリジン;	
162	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{{3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	

【表 2 J】

実施例番号	化合物名	
163	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{{5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピリジン;	
164	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{{3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピリジン;	
165	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{{5-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピリジン;	10
166	5-[(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メトキシピリジン;	
167	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド;	
168	エチル 1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート;	
169	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル;	20
170	2-メトキシ-3-(ピリジン-4-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
171	N-(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド;	
172	3-(3-クロロフェニル)-5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-2-メトキシピリジン;	
173	2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-フルオロフェニル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	30
174	2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-メトキシフェニル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	
175	2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン;	
176	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン;	
177	5-[(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン;	40
178	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピリジン;	
179	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピリジン;	
180	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピラジン;	

【表 2 K】

実施例番号	化合物名	
181	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ピラジン;	
182	3-(3-クロロフェニル)-5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-2-メトキシピラジン;	
183	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピラジン;	10
184	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピラジン;	
185	5-[(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシピラジン;	
186	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピラジン;	
187	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピラジン;	20
188	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{[3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピラジン;	
189	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{[5-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピラジン;	
190	メチル 1-((6-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート;	
191	メチル 1-((6-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキシレート;	30
192	3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-エトキシ-5-((3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピラジン;	
193	3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-エトキシ-5-((5-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピラジン;	
194	メチル 1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキシレート;	
195	メチル 1-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート;	40
196	メチル 1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート;	
197	1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド;	
198	(1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;	

【表 2 L】

実施例番号	化合物名	
199	(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;	
200	[1-{{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール;	
201	[1-{{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール;	10
202	(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;	
203	(1-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;	
204	[1-{{5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール;	
205	[1-{{5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール;	20
206	(1-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;	
207	[1-{{6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール;	
208	[1-{{6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]メタノール;	
209	(1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メタノール;	30
210	[1-{{6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール;	
211	(1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;	
212	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(3-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン;	
213	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(3-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン;	40
214	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(5-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン;	
215	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(3-エトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン;	
216	1-{{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	

【表 2 M】

実施例番号	化合物名	
217	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	
218	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	
219	1-{{5-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	10
220	1-{{6-メトキシ-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	
221	1-{{6-メトキシ-5-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	
222	3-{{5-[(3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-2-メトキシピリジン-3-イル}ベンゾニトリル;	
223	1-{{5-(3-エトキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	20
224	1-{{5-(3-シクロプロポキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	
225	1-{{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	
226	1-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	
227	1-{{5-(5-クロロピリジン-3-イル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	30
228	1-{{5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	
229	1-{{5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	
230	1-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	
231	1-{{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-3-アミン;	40
232	1-{{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-5-アミン;	
233	4-クロロ-1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-3-アミン;	
234	4-クロロ-1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-5-アミン;	

【表 2 N】

実施例番号	化合物名	
235	1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-ピラゾール-4-アミン;	
236	1-((6-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	
237	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-N-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	10
238	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-N,N-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;	
239	(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタンアミン;	
240	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド;	
241	4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-N-(オキセタン-3-イル)ベンズアミド;	20
242	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド;	
243	1-(4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}フェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;	
244	2-(4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}フェニル)アセトアミド;	
245	2-(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパン-2-オール;	30
246	2-(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)プロパン-2-オール;	
247	2-(4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}フェニル)プロパン-2-オール;	
248	2-(5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール;	
249	2-(5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール;	40
250	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-{{3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}-2-メトキシピリジン;	
251	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{{4-(フルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	
252	2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-エトキシフェニル)-5-{{3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	

【表 20】

実施例番号	化合物名	
253	3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-5-{{3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}-2-メトキシピリジン;	
254	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{{3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピラジン;	
255	3-(3-クロロフェニル)-5-{{3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}-2-メトキシピラジン;	10
256	3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{{3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	
257	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-{{3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}-2-エトキシピリジン;	
258	3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-5-{{3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}-2-メトキシピリジン;	
259	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン;	20
260	[1-{{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メタノール;	
261	(1-{{6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール;	
262	[1-{{6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メタノール;	
263	(1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール;	30
264	[1-{{6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メタノール;	
265	(1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール;	
266	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-{{4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル}メチル}-2-エトキシピリジン;	
267	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	40
268	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド;	
269	[1-{{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール;	
270	(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール;	

【表 2 P】

実施例番号	化合物名	
271	(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール;	
272	[1-{{3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル]-1H-ピラゾール-3-イル]メタノール;	
273	(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール;	10
274	(4-クロロ-1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール;	
275	(4-クロロ-1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール;	
276	4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}安息香酸;	
277	(1-{{6-エトキシ-5-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;	20
278	5-{{5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-プロポキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	
279	5-{{5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン;	
280	2-(4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}フェニル)アセトアミド;	
281	2-(5-{{5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド;	30
282	5-{{5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド;	
283	2-[[5-{{5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-イル)アミノ]エタン-1-オール;	
284	2-(5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリル;	
285	2-(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトニトリル;	40
286	3-(3-クロロフェニル)-5-[[5-エトキシピリジン-2-イル]メチル]-2-メトキシピリジン;	
287	5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピラジン-2-アミン;	
288	5-{{5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピラジン-2-アミン;	

【表 2 Q】

実施例番号	化合物名	
289	2-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-5-エトキシピラジン;	
290	2-((5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン-2-イル)アミノ)エタノール;	
291	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-((5-メチル-1 <i>H</i> -テトラゾール-1-イル)メチル)ピリジン;	10
292	4-(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン);	
293	5-((6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン;	
294	2-((5-((6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)エタノール;	
295	2-(1-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)エタノール;	20
296	2-エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-5-((5-メチル-1 <i>H</i> -テトラゾール-1-イル)メチル)ピリジン;	
297	2'-(ジフルオロメトキシ)-5-((4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-1-イル)メチル)-2-メトキシ-3,4'-ビピリジン;	
298	2-((5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)アセトアミド;	
299	(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)メタノール;	30
300	(1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;	
301	5-((2'-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-アミン;	
302	5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-オール;	
303	2-((5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)エタノール;	40
304	5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン;	
305	5-[[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル]-3-メチルピリダジン;	
306	3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-2-エトキシ-5-[[5-フルオロピリジン-3-イル]メチル]ピリジン;	

【表 2 R】

実施例番号	化合物名	
307	1-{{5-(2-シアノピリジン-4-イル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド;	
308	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド;	
309	1-{{5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド;	10
310	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド;	
311	1-{{5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド;	
312	1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド;	
313	1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド;	20
314	1-{{6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド;	
315	[1-{{5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]メタノール;	
316	[1-{{5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]メタノール;	
317	1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-5-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン;	30
318	1-[[5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-イル)オキシ]-2-メチルプロパン-2-オール;	
319	(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール;	
320	(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール;	
321	(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール;	40
322	(1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール;	
323	(1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール;	
324	(1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール;	

【表 2 S】

実施例番号	化合物名
325	(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール;
326	(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール;
327	(1-{{6-エトキシ-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;
328	(1-{{5-(4-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;
329	(1-{{5-(5-クロロピリジン-3-イル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;
330	(1-{{5-(3,4-ジクロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;
331	(1-{{6-エトキシ-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;
332	[1-{{6-エトキシ-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール;
333	[1-{{6-エトキシ-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール;
334	(1-{{6-エトキシ-5-(3-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;
335	[1-{{5-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール;
336	(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;
337	(1-{{5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;
338	(1-{{5-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;
339	[1-{{6-エトキシ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール;
340	(1-{{5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;
341	(1-{{6-エトキシ-5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;
342	(1-{{6-エトキシ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール;

10

20

30

40

【表 2 T】

実施例番号	化合物名	
343	(1-{{[5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール;	
344	(1-{{[5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール;	
345	(1-{{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール;	10
346	(1-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール;	
347	4-{{5-[(2-アミノピリミジン-5-イル)メチル]-2-メトキシピリジン-3-イル}ピリジン-2-カルボニトリル;	
348	2-(5-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトニトリル;	
349	5-{{[5-(2-エトキシピリジン-4-イル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン};	20
350	5-{{[6-エトキシ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン};	
351	5-{{[5-(4-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン};	
352	5-{{[6-エトキシ-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン};	
353	5-{{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン};	30
354	5-{{[5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン};	
355	5-{{[5-(3-エトキシ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン};	
356	3-{{5-[(2-アミノピリミジン-5-イル)メチル]-2-メトキシピリジン-3-イル}ベンゾニトリル};	
357	5-{{[5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン};	40
358	2-(5-{{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトニトリル;	
359	5-{{[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン};	
360	5-{{[5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン};	

【表 2 U】

実施例番号	化合物名	
361	5-{{[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン};	
362	5-{{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン};	
363	2-(4-{{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセトアミド;	10
364	2-(4-{{[5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセトアミド;	
365	2-(4-{{[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセトアミド;	
366	2-(5-{{[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド;	
367	2-(5-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)-2-メチルプロパンアミド;	20
368	2-(5-{{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド;	
369	2-(5-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド;	
370	2-(5-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド;	
371	2-(5-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド;	30
372	2-(1-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド;	
373	5-{{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド};	
374	5-{{[5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド};	
375	2-[[5-{{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アミノ]エタン-1-オール;	40
376	(5-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピラジン-2-イル)メタノール;	
377	2-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-5-メチルピラジン};	
378	6-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボニトリル};	

【表 2 V】

実施例番号	化合物名	
379	5-{{5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピラジン-2-アミン;	
380	3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-{{5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	
381	(2-{{5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール;	10
382	(1-{{5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール;	
383	(2-{{5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール;	
384	(1-{{5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール;	
385	(2-{{5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール;	20
386	(1-{{5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール;	
387	(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール;	
388	(2-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール;	
389	1-(5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-オール;	30
390	1-(5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-オール;	
391	2-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-イル)アミノ]エタン-1-オール;	
392	2-エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-5-{{5-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル}メチル}ピリジン;	
393	3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシ-5-{{5-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル}メチル}ピリジン;	40
394	3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-2-エトキシ-5-{{5-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル}メチル}ピリジン;	
395	3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシ-5-{{5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	
396	3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-2-エトキシ-5-{{5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル}メチル}ピリジン;	

【表 2 W】

実施例番号	化合物名
397	3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-エトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン;
398	3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-エトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン;
399	3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン;
400	2-エトキシ-3-(2-エトキシピリジン-4-イル)-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン;
401	2-エトキシ-3-(3-エトキシフェニル)-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン;
402	2-エトキシ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン;
403	3-(3-クロロフェニル)-5-[[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル]メチル]-2-エトキシピラジン;
404	(5-[[6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-(2-エトキシピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]メチル]-3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール;
405	[5-([5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル]メタノール;
406	(1-[[5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]メチル]-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール;
407	1-[[5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン;
中間体 49	エチル 2-(4-[[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル]フェニル)アセテート;
中間体 50	エチル 2-(4-[[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル]フェニル)アセテート;及び

10

20

30

【0126】

同位体標識化合物

本発明には、1個又は複数の原子が、本来は通常見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられているという事実を別にすれば、式Iに詳説されているものと同ーである同位体標識化合物も含まれる。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^2H 、 ^3H 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、及び $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を含めて、炭素、塩素、フッ素、水素、ヨウ素、窒素、酸素、亜リン酸、硫黄及びテクネチウムの同位体が挙げられる。

40

【0127】

上述した同位体又は他の原子の他の同位体を含有する本発明の化合物(及びこうした化合物の誘導体、例えば薬学的に許容される塩及びプロドラッグ等)は、本発明の範囲内である。本発明の同位体標識化合物は、薬物及び基質組織の分布アッセイ並びに標的占有率

50

アッセイにおいて有用である。例えば、同位体標識化合物は、特に、本明細書において更に考察されている通りSPECT (単一光子放射型コンピュータ断層撮影法)及びPET (ポジトロン放出断層撮影法)において有用である。

【0128】

誘導体

本発明は、以下に限定されないが、任意の塩、溶媒和物、配座異性体又は結晶性形態/多形体が含まれる式(1)の化学物質の誘導体も提供する。

【0129】

塩

したがって、一実施形態において、本発明には、式(1)によって表される化合物の薬学的に許容される塩、及びこうした塩を使用する方法が含まれる。

【0130】

薬学的に許容される塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、ホウ酸塩、硝酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α -ヒドロキシブチレート、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタン-スルホネート、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、ベシル酸塩、メシル酸塩及びマンデル酸塩が挙げられる。

【0131】

式(1)の化合物が塩基性窒素を含有する場合、所望の薬学的に許容される塩は、当技術分野において利用可能な任意の適当な方法、例えば、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、ホウ酸、及びリン酸等を用いる、又は有機酸、例えば酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、イセチオン酸、コハク酸、吉草酸、フマル酸、マロン酸、ピルピン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ピラノシジル酸、例えばグルクロン酸又はガラクトン酸、アルファ-ヒドロキシ酸、例えばマンデル酸、クエン酸又は酒石酸、アミノ酸、例えばアスパラギン酸、グルタル酸又はグルタミン酸、芳香族酸、例えば安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、ナフトエ酸又はケイ皮酸、スルホン酸、例えばラウリルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、任意の適合性のある酸混合物、例えば本明細書において例として与えられているもの、並びに技術常識に照らして、同等物又は許容される代替物とみなされる任意の他の酸及びその混合物を用いる、遊離塩基の処理によって調製することができる。

【0132】

式(1)の化合物が、カルボン酸又はスルホン酸等の酸である場合、所望の薬学的に許容される塩は、任意の適当な方法、例えば、無機塩基又は有機塩基、例えばアミン(第1級、第2級又は第3級)、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、任意の適合性のある塩基混合物、例えば本明細書において例として与えられているもの、並びに技術常識に照らして同等物又は許容される代替物とみなされる任意の他の塩基及びその混合物を用いる、遊離酸の処理によって調製することができる。適当な塩の例としては、アミノ酸から誘導される有機塩、例えばN-メチル-D-グルカミン、リシン、コリン、グリシン及びアルギニン、アンモニア、炭酸塩、重炭酸塩、第1級、第2級及び第3級アミン並びに環状アミン、例えばトロメタミン、ベンジルアミン、ピロリジン、ペペリジン、モルホリン及びピペラジン、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、

10

20

30

40

50

銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから誘導される無機塩が挙げられる。

【0133】

溶媒和物

他の実施形態において、本発明は、式(1)の化合物の溶媒和物、及び本発明の方法におけるこうした溶媒和物の使用を提供する。式(1)の特定の化合物又は式(1)の化合物の薬学的に許容される塩は、溶媒和物として得ることができる。一部の実施形態において、溶媒は水であり、溶媒和物は水和物である。

【0134】

更に特に、溶媒和物としては、溶液中又は固体若しくは結晶性形態としてのいずれかにおける、本発明の化合物と1つ又は複数の溶媒との相互作用又は複合体から形成されるものが挙げられる。こうした溶媒分子は、製薬技術において一般に使用されるものであり、これらは、レシピエント、例えば、水、エタノール及びエチレングリコール等に対して害を及ぼさないことが知られている。他の溶媒は、より望ましい溶媒和物の調製において中間溶媒和物として使用することができ、例えば、MeOH、メチルt-ブチルエーテル、酢酸エチル、酢酸メチル、(S)-プロピレングリコール、(R)-プロピレングリコール、及び1,4-ブチンジオールなどである。水和物には、1つ又は複数の水分子の組み込みによって形成される化合物が包含される。

10

【0135】

配座異性体及び結晶性形態/多形体

他の実施形態において、本発明は、式(1)の化合物の配座異性体及び結晶性形態、並びに本発明の方法におけるこれらの誘導体の使用を提供する。配座異性体は、立体配座異性体である構造である。立体配座異性は、同じ構造式ではあるが、回転する結合に関して異なる立体配座(配座異性体)を有する分子の現象である。

20

【0136】

多形体は、同じ化学式ではあるが異なる固体状態又は結晶構造を有する組成物である。本発明の特定の実施形態において、式(1)の化合物は結晶形態で得られた。加えて、式(1)の化合物の特定の結晶形態又は式(1)の化合物の薬学的に許容される塩は、共結晶として得ることができる。また他の実施形態において、式(1)の化合物は、結晶形態の混合物として、多形形態として、又は非晶質形態として、いくつかの多形形態の1つで得ることができる。

30

【0137】

プロドラッグ

本発明は、式(1)の化合物のプロドラッグ、及び本発明の方法、特に治療法におけるこうした薬学的に許容されるプロドラッグの使用にも関する。プロドラッグの例としては、アミノ酸残基を有する化合物、又は式(1)の化合物の遊離のアミノ酸基、ヒドロキシ酸基若しくはカルボン酸基へのアミド結合若しくはエステル結合を介して共有結合的に結合されている2つ以上の(例えば、2つ、3つ又は4つの)アミノ酸残基のポリペプチド鎖を有する化合物が挙げられる。アミノ酸残基の例としては、一般に3つの文字記号によって指定される20種の天然アミノ酸、並びに4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デスモシン、イソデスモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ベータ-アラニン、ガンマ-アミノ酪酸、シトルリンホモシステイン、ホモセリン、オルニチン及びメチオニンスルホンが挙げられる。

40

【0138】

プロドラッグの追加のタイプは、例えば、アミド又はアルキルエステルとして式(1)の構造の遊離カルボキシル基を誘導体化することによって生成することができる。アミドの例としては、アンモニア、第1級 C_{1-6} アルキルアミン及び第2級ジ(C_{1-6} アルキル)アミンから誘導されるものが挙げられる。第2級アミンは、5員又は6員のヘテロシクロアルキル部分又はヘテロアリール環部分を含む。アミドの例としては、アンモニア、 C_{1-3} アルキル第1級アミン、及びジ(C_{1-2} アルキル)アミンから誘導されるものが挙げられる。本発明のエステルの例としては、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキル、フェニル及びフェニル

50

(C₁~₆アルキル)エステルが挙げられる。好ましいエステルとしては、メチルエステルが挙げられる。プロドラッグは、Fleisherら、Adv. Drug Delivery Rev. 1996、19、115~130頁に概説されているもの等の手順に従って、ヘミスクシネート、リン酸エステル、ジメチルアミノアセテート及びホスホリルオキシメチルオキシカルボニルを含めた基を用いて遊離ヒドロキシ基を誘導体化することによって調製することもできる。

【0139】

ヒドロキシ基及びアミノ基のカルバメート誘導体も、プロドラッグを生じさせることができる。ヒドロキシ基のカーボネート誘導体、スルホン酸エステル及び硫酸エステルでも、プロドラッグをもたらすことができる。アシル基が1つ又は複数のエーテル官能性基、アミン官能性基若しくはカルボン酸官能性基で任意選択により置換されたアルキルエステルであり得る、又はアシル基が上に記載されている通りのアミノ酸エステルである(アシルオキシ)メチルエーテル及び(アシルオキシ)エチルエーテルとしてのヒドロキシ基の誘導体化も、プロドラッグを得るのに有用である。このタイプのプロドラッグは、Robinsonら、J. Med. Chem. 1996、39、10~18頁に記載されている通りに調製することができる。遊離アミンは、アミド、スルホンアミド又はホスホンアミドとして誘導体化することもできる。これらのプロドラッグ部分の全ては、エーテル官能性基、アミン官能性基及びカルボン酸官能性基を含めた基を組み込むことができる。

10

【0140】

プロドラッグは、当技術分野において公知又は利用可能な慣用法を使用して決めることができる(例えば、Bundgard(編)、1985、Design of prodrugs、Elsevier ; Krogsgaard-Larsenら、(編)、1991、Design and Application of Prodrugs、Harwood Academic Publishers)。

20

【0141】

代謝物

本発明は、本明細書において定義されている通りの式(1)の化合物の代謝物及びその塩にも関する。本発明は、更に、治療法を含めて、本発明の方法におけるこうした代謝物及びその塩の使用に関する。

【0142】

化合物の代謝物は、当技術分野において公知又は利用可能な慣用法を使用して決定することができる。例えば、単離された代謝物は、酵素的及び合成的に生成させることができる(例えば、Bertoliniら、J. Med. Chem. 1997、40、2011~2016頁 ; Shanら、J. Pharm. Sci. 1997、86、765~767頁 ; Bagshawe、Drug Dev. Res. 1995、34、220~230頁 ; 及びBodor、Adv Drug Res. 1984、13、224~231頁)。

30

【0143】

組成物

一部の実施形態において、式(1)の化合物及びその薬学的に許容される塩は、単独で又は医薬組成物を配合するための1種若しくは複数の追加の活性成分と組合せて使用される。本発明の医薬組成物は、(a) 本発明による少なくとも1種の活性薬剤の有効量 ; 及び(b) 薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0144】

製剤及び投与

本発明による化合物を投与するのに適当な様々な製剤を調製するための手順を記載する多数の標準的文献が利用可能である。考えられる製剤及び調製物の例は、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients、American Pharmaceutical Association (現行版) ; Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets (Lieberman、Lachman及びSchwartz、編集者)現行版、Marcel Dekker社によって出版、並びにRemington's Pharmaceutical Sciences (Osol、版)、1980、1553~1593頁に含まれている。

40

【0145】

投与の任意の適当な経路を、動物、特にヒトに、本発明の化合物の有効投与量を提供するために用いることができる。例えば、経口、直腸、局所的、非経口、眼球、肺及び経鼻

50

等が用いられ得る。剤形としては、錠剤、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、カプセル、クリーム、軟膏及びエアロゾル等が挙げられる。

【0146】

適当な担体、希釈剤及び賦形剤は、当業者によく知られており、炭水化物、ワックス、水溶性ポリマー及び/又は膨張性ポリマー、親水性材料又は疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、並びに水等の材料が挙げられる。使用される具体的な担体、希釈剤又は賦形剤は、本発明の化合物が適用されている手段及び目的に左右される。溶媒は、一般に、動物に投与されるのに安全(GRAS)であると当業者によって認識されている溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、水等の非毒性水性溶媒、及び水に可溶性又は相溶性である他の非毒性溶媒である。適当な水性溶媒としては、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール(例えば、PEG400、PEG300)等、及びそれらの混合物が挙げられる。製剤には、1種又は複数の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁剤、保存料、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、香剤、香味剤、及び薬物(即ち、本発明の化合物又はその医薬組成物)の洗練された供給をもたらすための他の公知の添加剤、又は医薬生成物(即ち、医薬)の製造における助剤も含まれる。

10

【0147】

製剤は、従来 of 溶解及び混合の手順を使用して調製することができる。例えば、バルク薬物物質(即ち、本発明の化合物又は該化合物の安定化形態(例えば、シクロデキストリン誘導体又は他の公知の複合体化薬剤)との複合体)は、上に記載されている賦形剤の1種又は複数の存在下で適当な溶媒中に溶解させる。本発明の化合物は、典型的には、薬物の簡便に制御可能及び適切な投与量をもたらすための医薬剤形に配合される。

20

【0148】

応用のための医薬組成物(又は製剤)は、薬物を投与するために使用される方法に応じて、様々なやり方でパッケージ化することができる。一般に、分配用物品としては、その中に適切な形態における医薬製剤を入れた容器が挙げられる。適当な容器は当業者によく知られており、瓶(プラスチック及びガラス)、サッシュェ、アンプル、ビニール袋及び金属円筒等の材料が挙げられる。容器としては、パッケージの含有物への不用意なアクセスを防止するためのタンパー-プルーフ構築物も挙げられる。加えて、容器には、その上に容器の含有物を記述するラベルも付されている。ラベルには、適切な警告も含まれ得る。

30

【0149】

本化合物は、全身的に、例えば、不活性希釈剤又は吸収可能な食用担体等、薬学的に許容されるビヒクルとの組合せで経口的に投与することができる。それらは、硬若しくは軟シェルゼラチンカプセル中に封入することができるか、錠剤に圧縮することができるか、又は患者の食餌の食物に直接的に組み込むことができる。経口による治療的投与のため、活性化合物は、1種又は複数の賦形剤と組み合わせて、摂取可能な錠剤、パッカル錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ及びウエハ等の形態で使用することができる。こうした組成物及び調製物は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有すべきである。組成物及び調製物の百分率は、当然、変えることができ、好都合には、所定の単位剤形の質量の約2%から約60%の間であってよい。こうした治療に有用な組成物中における活性化合物の量は、有効投与量レベルが得られるような量である。

40

【0150】

錠剤、トローチ、ピル及びカプセル等は、以下のものも含むことができる：結合剤、例えばトラガカントガム、アカシア、コーンスターチ又はゼラチン；賦形剤、例えば第二リン酸カルシウム；崩壊剤、例えばコーンスターチ、バレイショデンプン、及びアルギン酸等；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；及び甘味剤、例えばスクロース、フルクトース、ラクトース若しくはアスパルテム、又は香味剤、例えばペパーミント、ウインターグリーン油、あるいは、サクランボ香味付けを添加することができる。単位剤形がカプセルである場合、それは、上記のタイプの材料に加えて植物油又はポリエチレングリコール等の液体担体を含有することができる。様々な他の材料が、コーティングとして、又

50

は他には固体単位剤形の物理的形態を変えるために存在することができる。例えば、錠剤、ピル、又はカプセルは、ゼラチン、ワックス、セラック又は糖などでコーティングすることができる。シロップ又はエリキシルは、活性化合物、甘味剤としてのスクロース又はフルクトース、保存料としてのメチル及びプロピルパラベン、染料、並びに香味料、例えばサクランボ又はオレンジの香味料を含有することができる。もちろん、任意の単位剤形を調製する際に使用される任意の材料は、薬学的に許容可能なものであるべきであり、用いられる量において実質的に非毒性であるべきである。加えて、活性化合物は、徐放調製物及びデバイスに組み込むことができる。

【0151】

活性化合物は、注入又は注射によって静脈内又は腹腔内に投与することもできる。活性化合物又はその塩の溶液は、任意選択により場合によっては非毒性界面活性剤と混合されている水の中に調製することができる。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、及びそれらの混合物中並びに油中に調製することもできる。貯蔵及び使用の通常の条件下で、これらの調製物は、微生物の成長を防止するための保存料を含有する。

10

【0152】

注射又は注入に適当な医薬剤形としては、任意選択により場合によってはリボソーム中にカプセル化されていてもよい、滅菌の注射可能若しくは注入可能な溶液又は分散液の即時調製に適応させた、活性成分を含む滅菌の水溶液若しくは分散液又は滅菌粉末が挙げられる。全ての場合において、最終剤形は、滅菌されており、流体であり、製造及び貯蔵の条件下で安定であるべきである。液体担体又はビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール等)、植物油、非毒性グリセリルエステル、及びそれらの適当な混合物を含む溶媒又は液体分散媒であってよい。適切な流動性は、例えば、リボソームの形成によって、分散液の場合においては必要とされる粒子サイズを保つことによって、又は界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸及びチメロサル等によってもたすことができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖類、緩衝剤又は塩化ナトリウムが含まれることが好ましい。注射可能な組成物の緩慢な吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物中に使用することによってもたすことができる。

20

30

【0153】

滅菌注射可能溶液は、典型的に、上記に列挙されている様々なその他の成分とともに、適切な溶媒中において、所要量の活性化合物を組み込むこと、必要とされる場合には、続いてフィルター滅菌によって調製される。滅菌注射可能溶液の調製のための滅菌粉末の場合において、調製の一般的な方法は真空乾燥法及び凍結乾燥法であり、これにより、事前に滅菌-濾過された溶液中に存在する活性成分プラス任意の追加の所望の成分の粉末が得られる。

【0154】

局所投与のためには、本化合物は、それらが液体である時には、純粋な形態で適用することができる。しかしながら、固体又は液体であってよい皮膚科学的に許容される担体と組合せて、組成物又は製剤としてそれらを皮膚に投与することが一般に望ましい。

40

【0155】

有用な固体担体としては、タルク、粘土、微結晶性セルロース、シリカ及びアルミナの微粉化固体が挙げられる。有用な液体担体としては、本化合物が、任意選択により非毒性界面活性剤を用いて、有効なレベルで溶解又は分散することができる水、アルコール若しくはグリコール、又は水-アルコール/グリコールブレンドが挙げられる。香料等のアジュバント及び追加の抗微生物剤が添加されることで、所定の使用のための特性を最適化することができる。その結果得られる液体組成物は、包帯及び他の粉衣に含浸させるために使用される吸収材パッドから適用することができるか、又はポンプ型スプレーヤー若しく

50

はエアゾールスプレーヤーを使用して患部にスプレーすることができる。

【0156】

合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩及びエステル、脂肪アルコール、変性セルロース、又は変性された無機質材料等の増粘剤は、使用者の皮膚に直接的に適用するための塗り広げられるペースト、ゲル、軟膏及び石鹸等を形成するために、液体担体とともに用いることができる。

【0157】

投与量

式(1)の化合物の有用な投与量(用量)は、動物モデルにおけるそれらのインビトロ活性及びインビボ活性を比較することによって決定することができる。マウス及び他の動物における有効投与量をヒトに外挿するための方法は、当技術者に知られている。式1の化合物の有用な投与量は、動物モデルにおけるそれらのインビトロ活性及びインビボ活性を比較することによって決定することができる。マウス及び他の動物における有効投与量をヒトに外挿するための方法は、当技術者に知られている(例えば、米国特許第4,938,949号)。PDE4阻害剤の有用な投与量は、当技術者に知られている(例えば、米国特許第7,829,713号;米国特許第8,338,405号)。

10

【0158】

本発明の治療的方法において投与されるための最適な投与量は、当業者が決定することができ、使用における特別な組成物、調製物の強度(濃度)、投与のモード及び時間、並びに疾患又は状態の進行度を含めて、複数の因子に左右される。追加の因子としては、処

20

【0159】

しかしながら一般には、適当な用量は、約0.01mg/kgから約100mg/kg、より具体的には約0.1から約100mg/kg、例えば1日当たり体重の10mg/kgから約75mg/kg、1日当たりレシピエントの体重1キログラム当たり3mgから約50mg、0.5mg/kg/日から90mg/kg/日、又は1mg/kg/日から60mg/kg/日の範囲(又はその中の値の任意の他の値若しくは範囲)である。化合物は、好都合には、例えば1単位剤形当たり活性成分を約1mgから1000mg、特に約10mgから750mg、及び更に特に約50mgから500mgを含有する単位剤形で投与される。

【0160】

好ましくは、活性成分は、約0.5 μ Mから約75 μ M、好ましくは約1 μ Mから50 μ M、及びより好ましくは約2 μ Mから約30 μ Mの活性化合物のピーク血漿濃度を達成するように投与されるべきである。これは、任意選択により生理食塩水中で活性成分の0.05%から5%溶液の静脈内注射によって達成することができるか、又は活性成分を約1mgから100mg含有するボラスとして経口的に投与することができる。望ましい血中レベルは、約0.01mg/kg/hrから5.0mg/kg/hrを提供するための持続注入によって、又は活性成分を約0.4mg/kgから15mg/kg含有する間欠注入によって維持することができる。

30

【0161】

所望の用量は、好都合にも、単回用量中に又は適切な間隔で投与される分割用量として、例えば、1日当たり2つ、3つ、4つ又はそれ以上のサブ用量として存在することができる。サブ用量それ自体は、例えば、本発明の組成物及び方法に従って使用されるいくつかの時間的に区別できる投与に更に分割することができる。

40

【0162】

本発明の活性薬剤の有効量又は用量は、ルーチン的方法によって、例えば、用量増大研究又は臨床試験をモデル化することによって、及びルーチン因子、例えば、投与又は薬物送達モード又は経路、薬剤の薬物動態、疾患、障害又は状態の重症度及び過程、対象の以前の治療又は現在行われている治療、対象の健康状態及び薬物への応答、並びに処置する医師の判断を考慮することによって確認することができる。こうした組成物及び調製物は、活性化合物を少なくとも0.1%含有するべきである。組成物及び調製物の百分率は、当然、変動してよく、好都合には、所与の単位剤形の質量の2%から約60%の間であってよい。こうした治療的に有用な組成物における活性化合物の量は、有効投与量レベルが得られ

50

るような量である。例証的な用量は、1日当たり対象体重の1kg当たり活性薬剤約0.001mgから約200mg、好ましくは約0.05mg/kg/日から100mg/kg/日、又は約1mg/kg/日から35mg/kg/日、又は単回若しくは分割の投与単位(例えば、BID、TID、QID)において約0.1mg/kg/毎日から10mg/kg/毎日の範囲である。70kgのヒトには、適当な投与量の例示的な範囲は、1mg/日から200mg/日、又は約5mg/日から50mg/日である。

【0163】

方法及び使用

同位体標識化合物の使用

一態様において、本発明は、(i) 代謝研究(好ましくは、 ^{14}C を用いる)、反応動態研究(例えば、 ^2H 又は ^3H を用いる); (ii) 薬物又は基質の組織分布アッセイを含めて、検出又は画像化技術[ポジトロン放出断層撮影法(PET)又は単一光子放射型コンピューター断層撮影法(SPECT)等]; 又は(iii) 患者の放射線治療において、本発明の同位体標識化合物及びプロドラッグを使用する方法を提供する。

10

【0164】

本発明の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、一般に、非同位体標識試薬を容易に利用可能な同位体標識試薬に取り換えることによって、下に記載されているスキーム又は実施例及び調製に開示されている手順を実施することによって調製することができる。 ^{18}F 又は ^{11}C 標識化合物は、PETに特に好ましいことがあり、 1123 標識化合物は、SPECT研究に特に好ましいことがある。重水素等のより重い同位体(即ち、 ^2H)との更なる置換は、より大きな代謝安定性、例えばインビボ半減期の増加又は投与量要求の低減に起因する特定の治療上の利点を与える。

20

【0165】

治療方法

一般

特定の実施形態において、本発明は、式(1)の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるプロドラッグ、及び薬学的活性代謝物を使用する治療方法を提供し、これは、単独又は本発明との組合せ(まとめて「活性薬剤」)にかかわらず、本発明の方法においてPDE4を阻害するのに有用である。PDE4を阻害するためのこうした方法は、式(1)の化合物、式(1)の化合物の薬学的に許容される塩、式(1)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ、及び式(1)の化合物の薬学的活性代謝物から選択される少なくとも1つの化学物質の有効量を動物に投与することを含む。本発明の実施形態は、PDE4を阻害する。本発明には、更に、本明細書に記載されている方法におけるこうした化合物及びその組成物の使用が含まれる。本明細書に開示されているこうした方法の一態様において、動物は健康である。こうした方法の別の態様において、動物は障害を有する。全てのこうした方法の別の態様において、動物は高齢動物である。好ましい実施形態において、こうした方法における動物はヒトである。

30

【0166】

一態様において、こうした化学物質は、PDE4酵素の阻害剤として有用である。したがって、本発明は、式(1)の化学物質又はその組成物の有効量を動物に投与することを含む、PDE4を阻害するための方法を提供する。

40

【0167】

本発明の化学物質は、単独治療として又は組合せ治療の一部として投与することができる。一態様において、本発明の化合物(又は塩、プロドラッグ、又はその代謝物)の1種又は複数は、当技術分野において知られている1つ又は複数の追加の治療との組合せで同時投与又は使用することができる。

【0168】

本発明の化合物は、補助治療として、例えば他のPDE阻害剤とともに使用することもできる。

【0169】

本発明には、PDE4が介在する疾患、障害又は状態を処置する方法も含まれる。したがっ

50

て、一実施形態において、本発明は、本発明の式(1)の化学物質又は組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、特にPDE4が介在する障害を処置する方法を提供する。

【0170】

特定の実施形態において、本発明には、PDE4を阻害することによって疾患、状態又は障害を処置するための医薬の製造における式(1)の化学物質の使用が含まれる。本発明は、更に、本発明の医薬の治療有効量を、こうした処置を必要としている患者に投与することで障害を処置する方法を提供する。

【0171】

一態様において、本発明の化合物は、健康な動物において増大することがあるとともに多数のCNS障害において損なわれ得る脳の必要不可欠な特性であるニューロン可塑性を向上させるのに有用である。例えば、PDE4を阻害することによって、本発明の化合物は、cAMPのレベルを増大させて、環状ヌクレオチドシグナル伝達カスケードをモジュレートすることができる。

【0172】

更に特に、環状ヌクレオチドの細胞内濃度をモジュレートするための細胞外シグナルの能力は、細胞が細胞膜の境界を横切って外部刺激に応答するのを可能にする。環状ヌクレオチドシグナル伝達カスケードは、Gタンパク質共役受容体(GPCR)並びに電位開口型及びリガンド開口型イオンチャネルを含めて、形質導入系の宿主に応答するように適応させてある。環状ヌクレオチドは、第三エレメントの変異体を介して、それらのシグナルを細胞中で伝達する。これらの中で最もよく説明されているのは、cAMP依存性タンパク質キナーゼ(PKA)及びcGMP依存性タンパク質キナーゼ(PKG)である。各酵素への環状ヌクレオチドの結合は、シグナル伝達カスケードにおけるエフェクター又は追加のエレメントとして機能する下流酵素及びタンパク質のリン酸化を可能にする。記憶形成にとって特別重要なのはPKAのcAMP依存性活性化であり、これがCREBをリン酸化する。pCREBは活性化転写因子であり、これは特異的DNA遺伝子座に結合し、ニューロン可塑性に関与する複数の遺伝子の転写を開始する(例えば、Tullyら、*Nat. Rev. Drug. Discov.* 2003、2、267~277頁；及びA Iberini、*Physiol. Rev.* 2009、89、121~145頁)。

【0173】

これらの観察と一致して、インビトロ研究及びインビボ研究の両方は、環状ヌクレオチド濃度の変化と、認知機能に結び付けられる生化学的及び生理学的プロセスとを関連付けてきた(Kelly及びBrandon、*Progress in Brain Research*、2009、179、67~73頁；Schmidt、*Current Topics in Medicinal Chemistry*、2010、10、222~230頁)。更に、シナプスでのシグナル強度及びそれと同時に生じる活性のレベルは、特別なシナプスでの伝達の増強をもたらすことができる確立された変数である。長期増強(LTP)は、これらのプロセスの中で最もよく説明されており、cAMP及びcGMPシグナル伝達カスケードの両方によってモジュレートされることが知られている。

【0174】

したがって、本発明は、本発明の化学物質又は組成物の有効量を、必要とする動物に投与することを含む、ニューロン可塑性を向上させる方法を提供する。

【0175】

別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物又は組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、PDE4が介在する疾患を処置する方法を提供する。本発明の化合物及び組成物によって処置することができるPDE4関連適応症としては、以下に限定されないが、神経障害、炎症性障害、腎障害、及びPDE4に関与する他の障害が挙げられる。

【0176】

本発明の化学物質及び組成物は、本明細書においてより詳細に記載されている通り、神経保護薬としても有用である。したがって、本発明は、本発明の少なくとも1種の化学物質又は組成物の有効量を、必要とする動物に投与することを含む、神経保護の方法を提供

する。

【0177】

本発明の化学物質及び組成物は、本明細書においてより詳細に記載されている通り、神経リハビリテーション及び神経回復における薬剤としても有用である。したがって、本発明は、本発明の少なくとも1種の化学物質又は組成物の有効量を、必要とする動物に投与することを含む、神経リハビリテーション又は神経回復の方法を提供する。

【0178】

加えて、こうした化合物は、本明細書においてより詳細に記載されている通り、CNS障害と関連する認知欠陥又は運動欠陥を処置するための訓練プロトコールと併せて投与することができる。加えて、こうした化合物は、本明細書に記載されている通り、非ヒト動物、特に健康な非ヒト動物において訓練プロトコールの効率を向上させるために使用することができる。

10

【0179】

神経障害

一部の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、神経障害を処置する方法を提供する。

【0180】

神経障害(又は状態又は疾患)は、身体の神経系のいずれかの障害である。神経障害は、影響される原発位置、関与される機能不全の原発型、又は原因の原発型に従ってカテゴリー化することができる。最も広い区分は、中枢神経系(CNS)障害から末梢神経系(PNS)障害の間である。

20

【0181】

神経障害としては、脳、脊髄又は他の神経における構造異常、生化学的異常又は電氣的異常、症状の範囲に生じ得る異常が挙げられる。こうした症状の例としては、麻痺症、筋力低下、不十分な協調、感覚の喪失、痙攣、錯乱、疼痛、意識レベルの変化、及び記憶欠陥を含めた認知欠陥が挙げられる。多くの認識される神経障害があり、一部は比較的よくあるが、多くは稀である。それらは神経学的検査によって判定され、神経学及び臨床神経心理学の専門領域内で研究及び処置される。

【0182】

神経障害及びそれらの続発症(直接的帰結)は、2006年の世界保健機関によって概算された通り、世界中で十億人もの多くの人々に影響する。神経障害のための介入としては、薬物療法に加えて、予防的測定、生活様式の変化、理学療法又は他の治療、神経リハビリテーション、疼痛管理、及び外科手術が挙げられる。

30

【0183】

神経障害としては、以下が挙げられるが、以下に限定されない(必ずしも相互排他的ではない): 精神性障害、例えば気分障害、精神病性障害及び不安障害; 人格障害; 物質関連障害; 解離性障害; 摂食障害; 睡眠障害; 発達障害; 動作障害を含めた神経変性障害; 外傷関連障害; 疼痛障害; 並びにAAMI及びMCI、並びにCNS障害に関連される認知欠陥(特に記憶欠陥)等の記憶障害が含まれるカテゴリーである認知障害。

40

【0184】

精神性障害

一実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、精神性障害を処置する方法を提供する。精神性障害としては、気分(又は感情)障害、精神病性障害、及び不安(又は神経症的)障害が挙げられる。

【0185】

気分障害

一部の実施形態において、精神性障害は、気分(又は感情)障害である。したがって、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必

50

要としている動物に投与することを含む、気分障害を処置する方法を提供する。特定の態様において、気分障害は、気分変調性障害、大うつ病性障害(再発エピソード及び単一エピソード)、躁病、双極性障害(I及びII)及び気分循環障害を含めた、うつ病性障害である。長期にわたる研究調査は、うつ病性障害、双極性障害を含めた気分障害におけるPDE4についての役割を強調しており、物質誘発気分障害は文献上知られている。

【0186】

本発明の特定の実施形態は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の治療有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、物質誘発気分障害を処置する方法である。物質誘発気分障害の処置におけるPDE4阻害剤の有用性は、文献上知られている。

10

【0187】

精神病性障害

一部の実施形態において、精神性障害は精神病性障害である。したがって、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、精神病性障害を処置する方法を提供する。特定の態様において、精神病性障害は、以下の1つ又は複数である：統合失調症；統合失調症様障害；統合失調感情障害；妄想性障害；短期精神病性障害；共有精神病性障害；物質誘発精神病性障害、例えば、アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入薬、オピオイド又はフェンシクリジンによって誘発される精神病；及びストレス時の人格障害(これは、妄想性人格障害、統合失調質人格障害及び境界性人格障害を含む)。

20

【0188】

本発明の特定の実施形態は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の治療有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、妄想性障害を処置する方法である。妄想性障害の処置におけるPDE4阻害剤の有用性は、文献上知られている。

【0189】

本発明の特別な実施形態は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の治療有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、統合失調症を処置する方法である。統合失調症様障害及び統合失調感情障害を含めた統合失調症の処置におけるPDE4阻害剤の有用性は、文献上知られている。

【0190】

不安障害

一部の実施形態において、精神性障害は不安(又は神経症的)障害である。したがって、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、不安障害を処置する方法を提供する。更に特に、不安障害は以下の1つ又は複数である：パニック障害、特定恐怖症、社会恐怖症、強迫性障害、全般性不安障害、外傷後ストレス障害；及び急性ストレス障害。不安の処置におけるPDE4阻害剤の使用は、文献上知られている。

30

【0191】

人格障害

一部の実施形態において、神経障害は人格障害である。したがって、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、人格障害を処置する方法を提供する。特別な実施形態において、人格障害は以下の1つ又は複数である：クラスターAのもの(奇性又は偏心性)、例えば妄想性人格障害又は統合失調質人格障害；クラスターBのもの(劇性、情動性又は迷走性)、例えば反社会性人格障害、境界性人格障害又は自己愛性人格障害；及びクラスターCのもの(不安性又は恐怖性)、例えば回避性人格障害、依存性人格障害又は強迫性人格障害が挙げられる。

40

【0192】

物質関連障害

一部の実施形態において、神経障害は物質関連障害である。したがって、本発明の特定

50

の実施形態は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、物質関連障害を処置する方法である。

【0193】

更に特に、物質関連障害には、以下の1つ又は複数が含まれる：アルコール関連障害、例えば乱用、依存及び禁断；アンフェタミン(又はアンフェタミン関連)障害、例えば乱用、依存及び禁断、コカイン関連障害、例えば乱用、依存及び禁断；幻覚剤関連障害、例えば乱用、依存及び禁断；吸入薬関連障害、例えば依存及び禁断；ニコチン関連障害、例えば依存及び禁断；オピオイド関連障害、例えば乱用、依存及び禁断；フェンシクリジン(又はフェンシクリジン様)関連障害、例えば乱用及び依存；並びに鎮静薬関連障害、睡眠薬関連障害又は抗不安薬関連障害、例えば乱用、依存及び禁断。

10

【0194】

特定の実施形態において、本発明の化合物及び組成物は、禁煙処置に対する助剤として有用である。したがって、本発明は、本発明の化合物又は組成物の有効量を、必要とする動物に投与することを含む、喫煙中毒を処置する方法を提供する。

【0195】

解離性障害

一部の実施形態において、神経障害は解離性障害である。したがって、本発明の特定の実施形態は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、解離性障害を処置する方法である。更に特に、解離性障害には、以下の1つ又は複数が含まれる：離人症性障害、解離性健忘及び解離性同一性障害。

20

【0196】

摂食障害

一部の実施形態において、神経障害は摂食障害である。したがって、本発明の特定の実施形態は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、摂食障害を処置する方法である。更に特に、摂食障害は神経性拒食症又は神経性過食症である。摂食障害の処置におけるPDE4阻害剤の有用性は、文献上知られている。

【0197】

睡眠障害

一部の実施形態において、神経障害は睡眠障害である。したがって、本発明の特定の実施形態は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、睡眠障害を処置する方法である。更に特に、睡眠障害には、原発性睡眠障害、例えば原発性過眠症、原発性不眠症及びナルコレプシー；睡眠時異常行動、例えば悪夢障害又は夜驚症障害；並びに他の睡眠障害が含まれる。睡眠障害の処置におけるPDE4阻害剤の有用性は、文献上知られている。

30

【0198】

他の実施形態において、睡眠障害は下肢静止不能症候群である。下肢静止不能症候群(RLS)は、脚に影響するとともにそれらを動かす衝動を引き起こす神経系の一部の障害である。下肢静止不能症候群を有する人々は、彼らの脚(及び時々腕又は身体の他の部分)に不快な感覚を有し、その感覚を解放するために彼らの脚を動かすという抵抗できない衝動を有する。この感覚は通常、安静時に、特に横臥又は着座時に、より悪い。この感覚は、断眠及びストレスに至ることがある。それは通常、睡眠を干渉するので、それは睡眠障害とも考えられる。したがって、本発明は、本発明の化合物又は組成物の有効量を、必要とする動物に投与することを含む、下肢静止不能症候群を処置する方法を提供する。

40

【0199】

発達障害

一部の実施形態において、神経障害は発達障害である。したがって、本発明の特定の実施形態は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、発達障害を処置する方法である。

50

【0200】

更に特に、発達障害は以下の1つ又は複数である：軽度、中度及び重度の形態を含めた精神遅滞；学習障害、例えば読み取り、数学又は文章表現に影響するもの；運動技能障害、例えば発達性協調運動障害；コミュニケーション障害；広汎性発達障害、例えば自閉症性障害、レット障害、小児期崩壊性障害及びアスペルガー障害；注意欠陥又は分裂障害、例えば注意欠陥多動性障害；及びチック障害、例えばトゥレット障害、慢性運動障害又は音声チック障害。

【0201】

本発明の特定の実施形態は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、自閉症性障害を処置する方法である。別の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の治療有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、注意欠陥多動性障害を処置する方法を提供する。注意欠陥多動性障害の処置におけるPDE4阻害剤の有用性は、文献上知られている。

10

【0202】

神経変性障害

特別な実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、神経変性障害を処置する方法を提供する。

【0203】

一態様において、神経変性障害には、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、慢性外傷性脳障害及び反復性頭部損傷に関連する障害が含まれる。

20

【0204】

アルツハイマー病

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、アルツハイマー病を処置する方法を提供する。アルツハイマーの診断についての一連の詳細な基準は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (第4版、編集(2000)、DSM-IV-TRとしても知られている)に説明されている。第1に、複数の認知欠陥が存在するはずであり、この1つは記憶欠損であるはずである。第2に、以下の1つ又は複数が存在するはずである：失語症(言語能力の低下)；失行症(動作、感覚、及び尋ねられていることを理解する能力がまだ無傷であっても、運動活動を実行するのが困難)；又は失認(感覚能力が無傷であっても、認識又は同定する能力が損なわれる)。

30

【0205】

筋萎縮性側索硬化症

別の特定制の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、筋萎縮性側索硬化症を処置する方法を提供する。

【0206】

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、しばしば「ルー・ゲーリック病」といわれ、神経細胞に影響する進行性神経変性疾患である。運動ニューロンは、脳から脊髄及び脊髄から筋肉へと全身に達する。運動ニューロンが変性すると、それらはもはや、通常は筋肉動作をもたらすインパルスを送ることができない。

40

【0207】

ALSの初期症状には、しばしば、特に腕及び脚、発話、嚥下又は呼吸に関与する筋力低下を増大させることが含まれる。ALSにおける運動ニューロンの進行性変性は、究極的には、それらの死滅に至る。運動ニューロンが死滅すると、筋肉動作を惹起及び制御するための脳の能力は喪失される。随意筋肉作用の影響が進行すると、この疾患の後の段階における患者は、全体的麻痺になる恐れがある。

【0208】

50

動作障害

他の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、動作障害を処置する方法を提供する。一態様において、動作障害には、以下の1つ又は複数が含まれる：ハンチントン病、パーキンソン病、本態性振戦、レビー小体疾患、運動不足疾患、多発性硬化症、様々な型の末梢神経障害、ジストニア、脳幹神経節障害、運動機能低下(アキネジアを含める)、及びジスキネジー。加えて、トゥレット症候群及び他のチック障害が、動作障害のカテゴリーとして含まれ得る。動作障害の処置におけるPDE4阻害剤の有用性は、文献上知られている。

【0209】

関連する実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、舞蹈病を処置する方法を提供する。舞蹈病は、様々な状態及び障害で出現することがあり、進行性神経障害であるハンチントン病の主な特色である。

【0210】

ハンチントン病

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、ハンチントン病を処置する方法を提供する。

【0211】

ハンチントン病(HD、又はハンチントン舞蹈病)は、家族を介して伝えられる障害であり、脳のある特定部分における神経細胞が衰弱又は変性する。それは、染色体4の遺伝的欠陥によって引き起こされ、CAG反復を引き起こし、正常よりも多い回数で出現する。CAGエレメントは、正常には10回から28回反復されるが、ハンチントン病を有する人間においては、36回から120回反復される。

【0212】

ハンチントン病には、以下の2つの形態がある：最も共通の形態であり、通常30代半ば及び40代半ばで始まる、成人発症型ハンチントン病；並びに占める症例が少なく、幼児期又は青年期に始まる、早期発症型ハンチントン病。

【0213】

ハンチントン病の症状としては、行動変化、異常な及び普通でない動作、並びに悪化する認知症が挙げられる。行動変化には、行動混乱、幻覚、易刺激性、不機嫌、不穏状態又は貧乏ゆすり、パラノイア、並びに精神病が含まれ得る。異常な及び普通でない動作には、顔面動作、例えばしかめ面；眼の位置を変えるために頭を回転させること；腕、脚、顔、及び他の身体部分の迅速な突然の時々荒っぽい痙攣動作；ゆっくりとした制御されない動作；並びに不安定歩行が含まれる。悪化する認知症には、見当識障害又は錯乱；判断の喪失；記憶の喪失；人格変化；及び発話変化が含まれる(例えば、Dumasら、Front Biosci (Schol Ed) 2013、5、1~18頁)。ハンチントン病を処置する際のPDE4阻害剤の有用性は、当技術分野において知られている。

【0214】

パーキンソン病

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、パーキンソン病を処置する方法を提供する。

【0215】

別の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、ミオクローヌス、ル・ドウ・ラ・トゥレット症候群、ジストニア又はチックを処置する方法を提供する。ミオクローヌス、トゥレット症候群、ジストニア及びチックの処置におけるPDE4阻害剤の有用性は、文献上知られている。

10

20

30

40

50

【0216】

特定の態様において、動作障害には、多発性硬化症、脳幹神経節障害、運動機能低下及びジスキネジーも含まれる。

【0217】

レビー小体疾患

本実施形態の一実施形態において、本発明は、本発明の化合物又は組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、レビー小体疾患を処置する方法を提供する。レビー小体は、他の細胞成分に代わる球状の塊として出現する。2つの形態学的型は、古典的(脳幹)レビー小体及び皮質レビー小体である。古典的レビー小体は、主要な構成成分はアルファ-シヌクレインである、10nm幅の放射性フィブリルのハ口によって囲まれている有芯からなる好酸球性細胞質封入体である。対照的に、皮質レビー小体は、よく定義されておらず、ハ口が欠如している。それでも、それはまたアルファ-シヌクレインフィブリルで構成されている。皮質レビー小体は、レビー小体型認知症(DLB)の顕著な特色であるが、ピック病及び大脳皮質基底核変性症に特徴のバルーン化ニューロンにおいて、並びに他のタウオパチーを有する患者において、時折見られることがある。

10

【0218】

更に特に、レビー小体障害は、多系統萎縮症、特にパーキンソン病変異型；認知症(PDD)を伴うか伴わないパーキンソン病；単独又はアルツハイマー病(AD)と合併した、LB(DLB)を有する認知症；多系統萎縮症、特にパーキンソン病変異型、並びにピック病及び大脳皮質基底核変性症からなる群から選択される。

20

【0219】

多発性硬化症

一実施形態において、本発明は、本発明の化合物又は組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、多発性硬化症(MS)に関連した運動症状を処置する方法を提供する。MSは、CNSの脳脊髄に影響する自己免疫性脱髄性疾患である。それは、男性よりも女性に影響し、最も一般的には20歳から40歳の間に診断されるが、いかなる年齢でも見られることがある。

【0220】

MSは、神経細胞を囲む保護被覆である髄鞘への傷害によって引き起こされる。この神経被覆が傷害されると、神経シグナルは、低速又は停止する。脳又は脊髄のいずれかの部分において神経は傷害され得るので、多発性硬化症を有する患者は、身体の多くの部分に症状を持つことがある。症状は変動するが、なぜならば、各攻撃の位置及び重症度が異なり得るからである。エピソードは、数日、数週又は数カ月間続くことがある。これらのエピソードは、症状の低減又は無症状(寛解)の期間と交互に起こる。

30

【0221】

MSに関連する筋症状としては、バランスの喪失；筋攣縮；知覚麻痺、刺痛、又は任意の領域の異常感覚；動く腕又は脚の問題；歩行の問題；協調の問題及び小さい動作をする問題；1つ又は複数の腕又は脚における振戦；並びに1つ又は複数の腕又は脚における脱力が挙げられる。

【0222】

脳幹神経節障害

特別な実施形態において、本発明は、脳幹神経節障害を処置する方法を提供する。脳幹神経節障害は、一群の物理的機能不全を指し、これは、脳幹神経節として知られている脳における核の群が、望まれない動作を適正に抑制するのに失敗するか又は運動機能を生じさせるための上部の運動ニューロン回路を適正に刺激するのに失敗すると生じる (Leisman及びMello, Rev. Neurosci. 2013, 24, 9~25頁)。

40

【0223】

脳幹神経節の出力増加は、視床皮質投射ニューロンを阻害する。これらのニューロンの適正な活性化又は非活性化は、適正な動作のための不可欠な成分である。何かが、過度の脳幹神経節出力を引き起こすと、視床皮質投射ニューロンは阻害され過ぎ、人は随意動作

50

をすることができない。これらの障害は、運動不足障害として知られている。しかしながら、脳幹神経節の異常に低い出力に至る障害は、相対的に、視床皮質投射ニューロンの障害に至ることはない。この状況は、望まない動作を抑制できないことに至る。これらの障害は、多動障害として知られている(Wichmann及びDeLong、Curr. Opin. Neurobiol 1996、6、751~758頁)。

【0224】

運動機能低下

特別な実施形態において、本発明は、運動機能低下を処置する方法を提供する。運動機能低下は、身体的動作の減少を指し、それらは脳幹神経節疾患(パーキンソン病等)、精神的健康障害、及び他の疾患の間での疾病による不活動の延長に関連し得る。

10

【0225】

より一般に、運動機能低下は、以下を含めた広範囲の障害を表す：(i) アキネジア、これは、中枢神経系における運動プログラムを選択又は活性化するのが困難であることにより動作を開始できないことを指す。アキネジアは、動作の直接経路におけるドーパミン作動性細胞活性の大幅な減退の結果であり、パーキンソン病の重篤な症例において共通である；(ii) 動作緩慢、これは、動作の緩慢さを特徴とし、パーキンソン病及び脳幹神経節の他の障害に結び付けられている。惹起(アキネジア)における緩慢さよりむしろ、動作緩慢さは動作の実行における緩慢を表す。それは、動作緩慢、振戦及び強剛性であるパーキンソン症の3つの重要な症状の1つである。動作緩慢は、パーキンソン病を有する人々の中で、通常には「石のような顔」(無表情の顔)といわれるものも引き起こす；(iii) すくみ、これは、任意の所望の方向に筋肉を動かさないことを特徴とする；及び(iv) 強剛性、これは、外側に強いられる関節動作に対する抵抗を引き起こす筋緊張の増大を特徴とする；及び(v) 体位不安定、これは、直立姿勢を維持するための能力の喪失である。

20

【0226】

ジスキネジー

特別な実施形態において、本発明は、ジスキネジーを処置する方法を提供する。ジスキネジーは、随意動作の減退、及びチック又は舞蹈病と同様の非自発的動作の存在を含めた、有害作用からなる動作障害である。

【0227】

ジスキネジーは、手の軽度振戦から、最も共通して上体の制御不可能な動作までの何かであり得るが、下肢にも見られ得る。その上、特に呼吸筋との協調不全が内部で出現し、それはしばしば認識されずに進む。ジスキネジーは、根本原因によって区別されるとともに、一般に、以下の3つの型の1つに対応するいくつかの医学的障害の症状である：急性ジスキネジー、慢性(又は遅発性)ジスキネジー及び非運動ジスキネジー。

30

【0228】

より具体的には、ジスキネジーには、以下の1つ又は複数が含まれ得る：発作性のジスキネジー、例えば、一次及び二次発作性ジスキネジー；発作性運動誘発性ジスキネジー(PKD)；発作性非運動誘発性ジスキネジー(PNKD)；発作性エクササイズ誘発(労作誘発)ジスキネジー(PED)；並びに発作性催眠性ジスキネジー(PHD)。

40

【0229】

外傷関連障害

特定の実施形態において、本発明は、本発明の化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、外傷関連障害を処置する方法を提供する。

【0230】

特定の実施形態において、外傷関連障害は、脳外傷；頭部外傷(閉鎖性及び穿通性)；頭部損傷；腫瘍、特に、視床又は側頭葉頭部損傷に影響する大脳腫瘍；脳血管障害(脳における血管に影響する疾患)、例えば脳卒中、虚血、低酸素症及びウイルス感染症(例えば、脳炎)；興奮毒性；並びに痙攣を含む。

50

【0231】

神経保護を受け入れやすい本発明の範囲内の状態としては、脳卒中；外傷性脳損傷(TB)；認知症；アルツハイマー病；パーキンソン病；ハンチントン病；脳性麻痺；ポリオ後症候群；ギラン-バレー症候群及び多発性硬化症；並びに他の発達症候群、遺伝子状態、及び認知機能に影響する進行性CNS疾患、例えば自閉症スペクトラム障害、胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)、ルビンシュタイン・テイビ症候群、ダウン症候群、及び精神遅滞の他の形態が挙げられる。

【0232】

疼痛障害

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、疼痛を処置する方法を提供する。疼痛の処置におけるPDE4阻害剤の有用性は、文献上知られている。

10

【0233】

特別な実施形態において、疼痛障害には、以下の1つ又は複数が含まれる：歯痛、癌性疼痛、筋筋膜痛、周術期疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、外傷後疼痛、三叉神経痛、片頭痛疼痛、難治性疼痛、神経因性疼痛、外傷後疼痛、癌性疼痛、非癌性疼痛。疼痛は、心理学的因子に関連する疼痛障害、一般的病状に関連する疼痛障害、並びに心理学的因子及び一般的病状の両方に関連する疼痛障害も包含する。

【0234】

認知障害

本発明の特別な実施形態において、神経障害は認知障害である。したがって、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、認知障害を処置する方法を提供する。認知障害の処置におけるPDE4阻害剤の有用性は、文献上知られている(例えば、米国特許第US 7,829,713号；米国特許第US8,338,405号)。

20

【0235】

認知障害は、社会的及び職業的機能を顕著に損なうことがあり、影響された個体の自律性及び生活の質に有害な影響を与える。概算で4百万人から5百万人のアメリカ人(全ての年齢の約2%、及び65才を超える人々の15%)は、ある形態及び程度の認知欠損を有する(Abramsら、Merck Manual of Geriatrics、1995、Whitehouse Station (NJ)、Medical Services)。

30

【0236】

認知障害は、認知における問題、即ち、知識が獲得、保持及び使われる一般のプロセスに反映する。したがって、認知障害は、集中、知覚、注意、情報処理、学習、記憶又は言語等の機能における欠損を包含することができる。認知障害は、精神運動学習能力における欠損も包含ことができ、精神運動学習能力としては、身体能力、例えば動作及び協調；微細運動能力、例えば高精度の機器又は道具の使用；並びに全体的運動能力、例えばダンス、ミュージカル、又は運動競技能力が挙げられる。

【0237】

認知障害は、実行機能における欠損も包含し、実行機能としては、目標指向性行動の計画及び実行の基礎をなす能力が挙げられる。こうした能力としては、可撓性、即ち、適切な精神的モードに迅速に切り替わるための能力；パターン認識に基づく予期及び予測；推論及び問題解決；意思決定；作業記憶、即ち、リアルタイムにおける内部又は外部誘導情報を保持及び操作するための能力；良好なパフォーマンスのための、人の情動を認識及び管理するための能力を含めた情動自己調節；順位付け、例えば、複合的行動を管理可能な単位に解体し、それらを正しい順序で優先順位付けするための能力；並びに自己阻害、即ち、注意散漫及び内部衝動に耐えるための能力が挙げられる。

40

【0238】

認知障害は、CNS障害に関係する(CNS障害による)認知欠損(欠陥又は機能不全)も含む。一態様において、認知欠損は、CNS障害の直接的結果であり得る。例えば、発話及び言語における欠損は、失語症のように、発話及び言語を制御する脳領域を傷害する脳卒中又は

50

頭部損傷に直接起因することがある。

【0239】

別の態様において、認知欠損は、複合的CNS障害、状態又は疾患に関連する。例えば、認知欠損は、自閉症又は精神遅滞に付随する実行制御における欠陥；統合失調症又はパーキンソン病に関連する記憶における欠陥；又は多発性硬化症から生じる認知欠陥を含むことがある。多発性硬化症(MS)の場合において、例えば、MS患者の約半分は、思考の緩徐化、集中の低下、又は記憶の欠陥等の認知機能の問題を経験する。こうした問題は、典型的には、後にMSの過程の後半において出現するが、一部の場において、それらは、疾患の発症時でなくても、ずっと早く出現し得る。

【0240】

認知欠損は、以下を含めて(及び本明細書に記載されている通り)、CNS障害の多くの非排他的カテゴリーになり得る：

(1) 認知症、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病に関するもの；ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ、AIDS認知症、及び他の神経変性障害；並びに多発性硬化症等、神経系に關与する進行性疾患に関連する認知能力障害。

(2) 精神性障害、これには、感情(気分)障害、例えばうつ病及び双極性障害；精神病性障害、例えば統合失調症及び妄想性障害；並びに神経症性障害及び不安障害、例えば恐怖症、パニック障害、強迫性障害、全般性不安障害；摂食障害；並びに心的外傷後ストレス障害が含まれる。

(3) 認知機能に影響する、発達症候群、遺伝子疾患、及び進行性CNS疾患、例えば自閉症スペクトラム障害；胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)；ルビンシュタイン・テイビ症候群；ダウン症候群、及び精神遅滞の他の形態；並びに多発性硬化症。

(4) 認知機能の外傷依存性喪失、即ち、脳外傷に起因する記憶、言語又は運動能力における欠陥；頭部外傷(閉鎖性及び穿通性)；頭部損傷；腫瘍、特に視床又は側頭葉に影響する大脳腫瘍；脳血管障害(脳における血管に影響する疾患)、例えば脳卒中、虚血、低酸素症及び感染症(例えば、脳炎)；興奮毒性；並びに痙攣。こうした外傷依存性喪失は、アルコール使用、長期薬物使用、並びに神経毒、例えば、鉛、水銀、一酸化炭素及び特定の殺虫剤等の外因性薬剤に起因する認知欠損も包含する(例えば、Duncanら、Drug Discover. Ther. 2012、6、112~122頁)。

(5) 年齢に関連する記憶欠損(AAMI；本明細書において、年齢関連性記憶欠損(AMI)とも称する)を含めた年齢関連認知欠陥、及び軽度認知欠陥(MCI)のように認知衰退の初期段階にある患者に影響を及ぼす欠陥；並びに

(6) 学習能力障害、言語能力障害又は読み取り能力障害、例えば知覚ハンディキャップ、難読症及び注意欠陥障害。

【0241】

したがって、本発明は、以下を含む群の1つ又は複数から選択される、CNS障害に関連する認知欠損を処置する方法を提供する：神経変性障害に関連するものを含めた認知症；精神性障害；発達症候群、遺伝子疾患、並びに進行性CNS疾患及び遺伝子状態；認知機能の外傷依存性喪失、年齢関連認知欠陥；並びに学習障害、言語障害又は読み取り障害。

【0242】

認知症

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、認知症に関連する認知欠陥を処置する方法を提供する。

【0243】

認知症は、学習欠乏及び認知欠乏を特徴とする神経変性疾患であり、典型的には、行動的症状、心理学的症状及び運動症状が付随する。更に特に、認知症の症状には、情動行動又は人格、言語、記憶、知覚、並びに思考及び判断を含めて、多くの領域の精神機能での困難が含まれる。

【0244】

10

20

30

40

50

認知症としては、限定されないが、以下が挙げられる：アルツハイマー病による認知症（早期発症又は遅発性発症）、パーキンソン病による認知症、ピック病による認知症、クロイツフェルト・ヤコブ病による認知症、HIV疾患による認知症、頭部外傷による認知症；血管疾患（「血管性認知症」）、レビー小体認知症、前頭側頭型認知症、ピック病及び大脳皮質基底核変性症による認知症。

【0245】

一実施形態において、認知症はアルツハイマー病による。したがって、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の治療有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、アルツハイマー病による認知症を処置する方法を提供する。アルツハイマー病の処置におけるPDE4阻害剤の有用性は、文献上知られている。したがって、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の治療有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、アルツハイマー病による認知症を処置する方法を提供する。

10

【0246】

別の実施形態において、認知症はパーキンソン病による。したがって、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の治療有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、パーキンソン病による認知症を処置する方法を提供する。認知症は、パーキンソン病を有する個体のおよそ20%~60%に出現すると報告されており、高齢の個体又はより重篤な若しくは進行した疾患を有する個体に存在する可能性が高い。パーキンソン病に関連する認知症は、認知緩徐化及び運動緩徐化；計画タスク、整理プロジェクト、又は適正な順位で目標を実施すること等の実行機能化の問題；及び記憶想起における欠損を特徴とする。パーキンソン病を有する個体における衰えていく認知能力は、うつ病によって頻繁に悪化される。パーキンソン病を処置する際のPDE4阻害剤の有用性は、文献上知られている。

20

【0247】

認知症は、パーキンソン病を有する個体のおよそ20%~60%に出現すると報告されており、高齢の個体又はより重篤な若しくはより進行した疾患を有する個体に存在する可能性が高い。パーキンソン病に関連する認知症は、認知緩徐化及び運動緩徐化、実行機能不全、並びに記憶想起における欠損を特徴とする。パーキンソン病を有する個体における衰えていく認知能力は、うつ病によって頻繁に悪化される。概説には、Davie, Br. Med. Bull. 2008、86、109~127頁。パーキンソン病の運動症状は、中脳の領域である黒質におけるドーパミン発生細胞の死滅に起因し、この細胞死の原因は知られていない。疾患の過程における初期において、最も明らかな症状は動作関連である。4つの運動症状は、PDの基本と考えられる：振盪（振戦）、強剛性、動作の緩慢さ、及び体位不安定、即ち、歩行及び足取りの困難（例えば、Jankovic, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2008、79、368~376頁）。後に、認知問題及び行動問題が、疾患の進行した段階において共通して出現する認知症に生じることがある。他の症状としては、感覚問題、睡眠問題及び情動問題が挙げられる。PDは、高齢者においてより共通であり、大部分の場合、50歳後に出現する。

30

【0248】

別の態様において、認知欠損は、複合的なCNS症候群、状態又は疾患に関連する。例えば、認知欠損は、自閉症又は精神遅滞を伴う実行制御における欠陥；統合失調症又はパーキンソン病に関連する記憶における欠陥；又は多発性硬化症から生じる認知欠陥を含みうる。多発性硬化症(MS)の場合において、例えば、MS患者の約半分は、思考の緩徐化、集中の低下又は記憶の欠損等、認知機能の問題を経験する。こうした問題は、典型的に、MSの過程の後半において出現するが、一部の場合において、それらは、疾患の発症時でなくても、ずっと早く出現し得る。

40

【0249】

一態様において、認知欠損は、CNS障害の直接的結果であり得る。例えば、発話及び言語における欠損は、失語症のように、発話及び言語を制御する脳領域を傷害する脳卒中又は頭部損傷に直接起因し得る。

50

【0250】

精神性障害

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、精神性障害に関連する認知欠陥を処置する方法を提供する。精神性障害としては、感情障害(気分障害)、例えばうつ病及び双極性障害；精神病性障害、例えば統合失調症及び妄想性障害；並びに神経症性障害及び不安障害、例えば恐怖症、パニック障害、強迫性障害、全般性不安障害、摂食障害、及び心的外傷後ストレス障害が挙げられる。

【0251】

発達症候群、遺伝子障害及び進行性疾患

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、発達症候群、遺伝子障害又は進行性疾患に関連する認知欠陥を処置する方法を提供する。特定の態様において、認知欠陥は、自閉症スペクトラム障害；胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)；ルビンシュタイン・テイビ症候群；ダウン症候群、及び精神遅滞の他の形態；及び多発性硬化症に関連する。

10

【0252】

外傷関連障害

特定の実施形態において、本発明は、外傷に関連する認知欠陥を処置する方法を提供する。認知機能のこうした外傷依存性喪失としては、以下に限定されないが、脳卒中及び虚血を含めた脳血管性疾患；硬膜下血腫及び脳腫瘍を含めた脳外傷；外傷性脳損傷(TBI)及び頭部損傷によるものが挙げられる。

20

【0253】

こうした外傷依存性喪失は、アルコール使用、長期薬物使用等の外因性薬剤、並びに鉛、水銀、一酸化炭素及び特定の殺虫剤等の神経毒に起因する認知欠損も包含する。

【0254】

脳卒中

一部の実施形態において、本発明の化学物質及び組成物は、脳卒中を処置する際に有用であり、より特定の実施形態において、脳卒中後のリハビリテーション中の運動欠損又は認知欠損を処置する際に有用である。脳卒中ケアは、即時(急性)処置及び後続のリハビリ治療が含まれる時間的連続である。

30

【0255】

急性処置は、虚血性脳卒中又は出血性脳卒中によって誘因されるもの等、初期の傷害を直接標的にし、それらは、通常、血塊を溶解するとともに血流を修復させることで組織傷害を低減するとともに患者を安定化するための薬剤を使用することを伴う。急性処置の効力は、典型的に、脳卒中発症から数時間だけに及ぶ短い時間窓に限定される。

【0256】

リハビリテーションは、患者が医学的に安定化された後に、治療上の焦点となる。リハビリテーション(「脳卒中リハビリテーション」又は「脳卒中後のリハビリテーション」ともいわれる)は、初期の脳卒中損傷後に残る認知欠陥及び運動欠陥を対象とし、目標は、恒久的組織喪失を補うことが可能なほどに神経性機能を修復及び回復することである。(例えば、1995 Clinical Guideline by the Department of Health and Human Services on Post-Stroke Rehabilitation)。

40

【0257】

脳卒中リハビリテーションは、典型的に、医療専門家のチームによって調整された包括的プログラムである。チームの身体セラピストは、例えば、影響を受けた肢における運動及び強度の範囲を維持及び修復すること、歩行における可動性を最大にすること、手先の器用さを改善すること、並びに他の運動機能及び感覚運動機能をリハビリすることに焦点を当てることができる。メンタルヘルス専門家は、認知能力の喪失の処置に関与し得る。リハビリテーションサービスは、リハビリテーション病院、長期ケア施設、外来患者用ク

50

リニック、又は家等の複数の環境で行うことができる。

【0258】

脳卒中によって影響を受ける(及びリハビリテーション中に標的化することができる)神経性機能には、認知機能及び運動機能における欠損が含まれる。認知機能欠損は、例えば、発話又は記述(失語症)を理解することにおける欠陥；適切な言葉を知っているが、明確にそれらを述べるのに苦労する(構語不能)こと；並びに注意、推論、計画、実行並びに学習及び記憶等の他の認知機能における欠陥として顕在化し得る。運動機能欠損は、例えば、片側全体又は腕若しくは脚だけに影響し得る、身体の片側での脱力(不全片麻痺)又は麻痺症(片麻痺)；バランス又は協調における問題；足取り速度及び歩行速度等の肉眼的運動能力における欠陥；微細運動能力又は手先の器用さにおける欠陥；並びに上肢機能及び下肢機能における欠陥として顕在化し得る。

10

【0259】

したがって、本発明は、脳卒中後のリハビリテーションの方法を含めて、脳卒中の処置におけるPDE4阻害剤の使用を提供する。特定の実施形態において、本発明の化学物質は、神経性機能の欠損に起因する脳卒中欠陥(又は「脳卒中後の欠陥」)を処置するための脳卒中リハビリテーション中に有用である。一部の実施形態において、本発明は、(a)脳卒中から対象の回復中にPDE4阻害剤を、必要とする対象に投与すること；(b)欠損が前記脳卒中による神経性機能の性能を改善するのに十分な条件下で対象に訓練を提供すること；並びに(c)工程(a)及び(b)を1回又は複数回反復し、それによって能力を改善するのに十分な訓練の量が、単独での訓練によってもたらされる量と比べて低減されることを含む、脳卒中後のリハビリテーションの方法を提供する。

20

【0260】

一態様において、PDE4阻害剤は本発明の化学物質である。一部の実施形態において、欠陥は運動欠陥である。他の実施形態において、欠陥は認知欠陥、特に、記憶形成における欠陥、及びより具体的には、長期記憶形成における欠陥である。また他の実施形態において、欠陥には、認知欠陥及び運動欠陥が含まれ得る。別の態様において、訓練は、神経性機能を対象とする一連のタスクを含む。特定の態様において、訓練の量における低減は、訓練セッションの数における低減である。

【0261】

更なる実施形態において、1つ又は複数の訓練工程は、間に明確な間隔を挟んで離れている。一態様において、各訓練工程は毎日提供される。他の態様において、1つ又は複数の訓練工程間の間隔は、1日未満又は1日より長く、例えば、週1回、週2回、週3回、又はそれより長く、等であってもよい。

30

【0262】

更なる実施形態において、上記投与工程(a)は、上記訓練工程(b)と組み合わせる。一態様において、対象はヒトである。別の態様において、対象はニューロン幹細胞操作を受けていたものである。他の態様において、化合物は、各訓練セッションの前及びその最中に投与される。

【0263】

年齢関連認知欠陥AAMI

40

特定の実施形態において、本発明は、年齢関連認知欠陥を処置する方法を提供する。一態様において、年齢関連認知欠陥は、年齢関連記憶欠損(AAMI)である。したがって、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、年齢関連記憶欠損(AAMI)を処置する方法を提供する。

【0264】

AAMIは、正常な加齢に関連する様々な認知能力、特に記憶能力における減退である。例えば、AAMI対象は、出来事又は事実の新たな記憶、並びに作業記憶を符号化するための能力における減退を示す(Hedden及びGabrieli, Nat. Rev. Neurosci. 2004, 5, 87~96頁)。加えて、AAMI対象は、年齢対照と比較した場合、前頭葉機能に関連する実行機能の

50

試験において欠損されているようである。これらの研究及び他の研究は、高齢者における記憶喪失における前頭葉機能不全のための重要な役割を示唆している。より一般的には、エピソード記憶、意味記憶、短期記憶及びプライミングに対する加齢の効果を比較する研究は、エピソード記憶が特に正常な加齢において欠損されるが；短期記憶の一部の型も欠損され得ることを見出している(Nilsson、Acta Neurol. Scand. Suppl. 2003、179、7~13頁)。

【0265】

一般に、AAMI診断は、認知症の診断を正当なものにするために十分な、欠損された認知衰退がなく、主観的及び客観的に証明された記憶喪失を有する人間を特定する。NIH作業部会(Crookら、Devel. Neuropsychol. 1986、2、261~276頁)によって確立された基準によると、AAMIの診断には、以下の50歳以上の年齢の人間が含まれる：

(i) 主観的記憶減退の存在、例えば、対象に紹介された個人の名前を思い出すのが困難、物体を置き違えること、購入する品目のリスト又は実施されるタスクのリストを思い出すのが困難というような日常の問題に反映される記憶喪失の訴え；

(ii) 記憶喪失の客観的証拠(例えば、よく標準化された記憶試験における、より若い成人の平均を下回る少なくとも1つの標準偏差でのスコア)；

(iii) ウェクスラー成人知能検査の語彙サブ試験での十分な知的機能の証拠(例えば、少なくとも32の生スコア)；並びに

(iv) 例えば認知症の判定用のGlobal Deterioration Scaleに基づく認知症(又は他の記憶に影響する疾患、例えば脳卒中)の非存在、AAMIをもつ個体は非常に軽度の認知衰退を有する(レベル2)(Reisbergら、Am. J. Psych. 1982、139、1136~1139頁)。

【0266】

AAMIをもつ個体は、AAMI基準を満たさない個体より、認知症の発病リスクが3倍高いことが示された(Goldman及びMorris、Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2002、15：72~79頁)。

【0267】

MCI

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、軽度認知欠損(MCI)を処置する方法を提供する。

【0268】

MCIは、個体の記憶が、その年齢群に正常だと考えられるレベル未満に減退している場合に診断され得る。言い換えると、MCIは、人々が、彼らの年齢の平均的人間の状態よりも頻繁に記憶問題に直面する状態である。しかしながら、これらの症状は、彼らが正常の活動を実施するのを妨げず、アルツハイマー病についての症状ほど重症ではない。症状には、しばしば、品物を置き違えること、出来事又は約束を忘れること、及び望ましい言葉を考えるのが困難であることが含まれる。

【0269】

近年の研究調査によると、MCIは、正常な加齢の認知変化とアルツハイマー病(AD)の認知変化との間の移行状態と呼ばれる。軽度認知欠損を経験する多くの人々は、アルツハイマー病を発病させる高いリスクがある。実際に、研究調査は、MCIと診断された65歳以上の年齢の人々の約12%が、1年以内にアルツハイマー病を発病させることになること；及び約40%が3年以内にアルツハイマーを発病することを示唆している。これは、一般的な集団において、65歳以上の年齢の人々の約1%だけが各年アルツハイマーを発病するよりもずっと高い率である。

【0270】

したがって、MCIを有する人々は、アルツハイマー病を発病するリスクが高くなると考えられる。これらの症状は、しかしながら、彼らが正常な活動を行うことを妨げず、アルツハイマー病の症状ほど重症ではない。症状には、しばしば品物を置き違えること、出来事又は約束を忘れること、及び望ましい言葉を考えるのが困難であることが含まれる(例

えば、Arnaiz及びAlmkvist、Acta Neurol. Scand. Suppl. 2003、179、34～41頁)。しかしながら、MCIを有する一部の患者は、ADへ進行することは決してない。

【0271】

学習能力障害及び関連する能力障害

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の有効量を、こうした処置を必要としている動物に投与することを含む、学習能力障害、言語能力障害又は読み取り能力障害を処置する方法を提供する。

【0272】

神経保護

特定の実施形態において、本発明は、本発明の化学物質又は組成物の有効量を、必要とする動物に投与することを含む、神経保護の方法を提供する。

10

【0273】

神経可塑性のように、神経保護は、神経系の保護の中心である内因性神経生物学的プロセスを反映している。より具体的には、神経保護は、ニューロンの喪失を停止又は遅くし、それによって疾患進行及び二次損傷を防止又は遅くするための能力を指す。特別な態様において、神経保護は、症状又は損傷における違いにもかかわらず、共にCNS障害に大きく関連する酸化ストレス及び興奮毒性から生じるニューロン傷害を標的にする。

【0274】

ニューロン傷害の処置におけるPDE4阻害剤の有用性は、文献上知られている。神経変性疾患に加えて、ニューロン傷害は、脳卒中及び虚血を含めた脳血管性疾患；硬膜下血腫及び脳腫瘍を含めた脳外傷；並びに頭部損傷等、外傷の他の原因に起因することがある。

20

【0275】

認知訓練及び運動訓練の増大

特定の実施形態において、本発明における化合物又は組成物は、認知訓練又は運動訓練(集合的に「訓練」)の効率を向上させるための方法における増強剤として使用される。こうした向上方法は、集合的に、「認知訓練の増大」又は「運動訓練の増大」を含む「訓練の増大」として知られている。

【0276】

訓練は、一般に、所望の利益に達するための、例えば、脳卒中に続く運動欠陥又は言語欠陥をリハビリするための複数のセッションを必要とする。これは、費用及び時間がかかり、対象のコンプライアンス、及び時間をかけて持ちこたえる現実世界の利益の実現を阻止する。こうした訓練プロトコルの効率は、訓練プロトコルと併せて特定の薬剤(増強剤として知られている)を投与することによって改善することができる(例えば、U.S. 7,868,015；U.S. 7,947,731；US 2008-0188525)。訓練の増大は、陳述的記憶、微細運動機能の能力、移動運動、言語獲得、実行機能等の基礎をなすもの等の、特定の脳機能のための具体的な訓練プロトコル、及びCREB経路向上薬の一般投与を含む。訓練プロトコル(認知訓練又は運動訓練)は、特定の脳領域におけるニューロン活動を誘発し、特定の脳(認知又は運動)機能の能力の改善をもたらす。言い換えると、増強剤の使用は、より少ない反復、即ち、より少ない訓練セッションで認知訓練効果を達成する。

30

【0277】

一部の実施形態において、本発明は、認知訓練と併せてCREB経路機能を向上する増強剤で動物を処置することを含み、ここで増強剤が本発明の化合物又は組成物である認知障害を処置する方法、及び更に特に、動物における中枢神経系(CNS)障害又は疾患に関連する認知欠陥を改善する方法を提供する。本発明の例示化合物は、例えば、細胞ベースのアッセイにおいてCREBを活性化することが示された。

40

【0278】

一態様において、その方法は以下：(a) 認知欠陥の処置を必要としている対象に、欠陥が認知欠陥に関連する認知機能の前記対象動物による能力における改善をもたらすのに十分な条件下で認知訓練を提供すること；(b) 前記認知訓練と併せて動物に本発明の化合物又は組成物を投与すること；工程(a)及び(b)を1回又は複数回反復すること；並びに(d)

50

能力における改善をもたらすのに十分な訓練セッションの数を、単独での認知訓練によってもたらされる能力における改善と比べて低減することを含む。

【0279】

別の態様において、その方法は以下：(a) 認知欠陥の処置を必要としている対象に、欠損が前記認知欠陥に関連する認知機能の前記対象動物による能力における改善をもたらすのに十分な条件下で認知訓練を提供すること；(b) 前記認知訓練と併せて動物に本発明の化合物又は組成物を投与すること；工程(a)及び(b)を1回又は複数回反復すること；並びに(d) 単独での認知訓練によってもたらされる前記機能の能力における改善と比べて、前記機能の能力における長く続く改善をもたらすことを含む。

【0280】

一態様において、本発明の化合物又は組成物は、脳における認知機能をモジュレートすることが意図される任意の精神治療の手法と併せて増強剤として使用され、それによって、利益を達成するのに必要なセッションの数を低減することによってこうした治療の効力を向上させることができる。

【0281】

別の態様において、これらの方法によって処置される認知欠陥は、記憶欠損及び更に特に長期記憶における欠陥であるか、又はそれらが含まれる。長期記憶(LTM)は、一般に、2つの主な生物学的特性を含む。第1に、長期記憶の形成は、新たなタンパク質の合成を必要とする。第2に、それはcAMP-応答性転写を伴い、cAMP-応答エレメント結合タンパク質(CREB)ファミリー転写因子を介して媒介される。本発明の化合物は、CREB増強剤として作用することができ、そのため、動物における記憶形成、及び更に特に転写依存性記憶を向上させるのに有用である。実際に、本発明の例示化合物は、細胞ベースのアッセイにおいてCREBを活性化する。

【0282】

一部の実施形態において、本発明は、運動障害を処置する方法、及び更に特に、運動訓練と併せてCREB経路機能を向上させる増強剤で動物を処置することを含む、動物における中枢神経系(CNS)障害又は状態に関連する運動欠陥を改善するための方法を提供する。前記処置を必要としている動物における中枢神経系(CNS)障害又は状態に関連する運動欠陥における改善の持続を提供するための方法であって、本発明の化合物又は組成物を動物に投与すること；及び前記改善の持続を検出することを含む方法も、本発明において提供される

【0283】

一態様において、この方法は以下：(a) 運動欠陥の処置を必要としている対象に、欠損が前記認知欠陥に関連する運動機能の前記対象動物による能力における改善をもたらすのに十分な条件下で運動訓練を提供すること；(b) 前記運動訓練と併せて動物に本発明の化合物又は組成物を投与すること；工程(a)及び(b)を1回又は複数回反復すること；並びに(d) 単独での運動訓練によってもたらされる性能における同改善と比べて、能力における改善をもたらすのに十分な訓練セッションの数を低減することを含む。

【0284】

別の態様において、この方法は以下：(a) 運動欠陥の処置を必要としている対象に、欠損が前記認知欠陥に関連する運動機能の前記対象動物による能力における改善をもたらすのに十分な条件下で運動訓練を提供すること；(b) 前記運動訓練と併せて動物に本発明の化合物又は組成物を投与すること；工程(a)及び(b)を1回又は複数回反復すること；並びに(d) 単独での運動訓練によってもたらされる前記機能の能力における改善と比べて、前記機能の能力における長く続く改善をもたらすことを含む。

【0285】

他の実施形態において、本発明は、(a) 本発明の増強剤を動物に投与すること；及び(b) 動物によって特別な認知タスクの能力における改善をもたらすのに十分な条件下で動物を訓練することを含む、他に健康な動物における(特に、ヒト又は他の哺乳動物若しくは脊椎動物における)認知能力の特定の態様を向上させるための方法を提供する。他の実施

10

20

30

40

50

形態において、本発明は、認知能力又は運動能力を向上させる方法、並びに特定のニューロンの回路の基礎をなすもの等、ニューロン活動の刺激又はニューロン活動のパターンを反復するための方法を提供する。

【0286】

増強剤

本発明における化合物及び組成物を含めた増強剤は、CREB経路機能を向上させることができる。訓練と併せてCREB経路機能を向上させることによって、訓練のこうした増大は、単独での訓練によって観察された改善(例えば、U.S. 2007-0203154、U.S. 2011-0160248、U.S. 2010-0317648、及び米国特許第8,222,243号)と比べて、認知機能又は運動機能の能力を改善するために必要とされる訓練セッションの数を減少することができる。

10

【0287】

増強剤は、1つ又は複数の訓練セッション中又はその後で投与することができる。特別な実施形態において、増強剤は、各訓練セッションの前及びその最中に投与される。各訓練セッションに関連する増強剤での処置は、「増大処置」ともいわれる。

【0288】

訓練プロトコール

訓練プロトコールは、一般に、認知機能不全又は運動機能不全の一部の形態及び程度を有する個体をリハビリする際に用いられる。例えば、訓練プロトコールは、共通して、脳卒中リハビリテーション及び年齢関連記憶喪失リハビリテーションにおいて用いられる。複数の訓練セッションは、しばしば、個体において得られる認知(又は運動)成績(能力又は機能)の特定の態様の改善又は向上の前に必要とされるので、訓練プロトコールは、しばしば非常に費用及び時間がかかる。訓練方法の増大は、より効果的であり、そのため、より費用効果が高い。

20

【0289】

例えば、ヒト脳損傷は、しばしば、運動欠損及び認知欠損をもたらす。救命医療及び患者管理における進歩は、外傷性脳損傷(TBI)に続く患者転帰における改善をもたらす一方で、TBIに続くニューロン細胞死及び機能不全を防止するための処置は現在知られていない。複数の処置は、TBIの前臨床モデルにおいて神経保護を証明したが、大部分は、ヒトにおいて効力を示すことに失敗した。

【0290】

TBIに続いて患者が安定すると、標準治療は、広範な運動又は認知のリハビリテーションをサポートする。このリハビリテーション中、患者は、しばしば、失われた能力を取り戻し、最終的に、機能的帰結の改善をもたらす。TBIに続く運動又は認知のリハビリテーションを向上し、したがって機能的帰結を改善するための医薬処置が開発されるならば、それは有益である。

30

【0291】

認知及び運動の訓練プロトコール、並びに基礎をなす原理は、当技術分野においてよく知られている(例えば、Allenら、Parkinsons Dis. 2012、1~15頁; Jaeggiら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2011、108、10081~10086頁; Cheinら、Psychon. Bull. Rev. 2010、17、193~199頁; Klingberg、Trends Cogn. Sci. 2010、14、317~324頁; Owenら、Nature 2010、465、775~778頁; Tsaoら、J. Pain 2010、11、1120~1128頁; Lustigら、Neuropsychol. Rev. 2009、19、504~522頁; Park及びReuter-Lorenz、Ann. Rev. Psych. 2009、60、173~196頁; Oujamaaら、Ann. Phys. Rehabil. Med. 2009、52、269~293頁; Frazzittaら、Movement Disorders 2009、8、1139~1143頁; Jaeggiら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008、105、6829~6833頁; Volpeら、Neurorehabil. Neural Repair 2008、22、305~310頁; Fischerら、Top. Stroke Rehab. 2007、14、1~12頁; Jonsdottirら、Neurorehabil. Neural Repair 2007、21、191~194頁; Stewartら、J. Neurol. Sci. 2006、244、89~95頁; Krakauer、Curr. Opin. Neurol. 2006、19、84~90頁; Bellevilleら、Dem. Geriatr. Cogn. Disord. 2006、22、486~499頁; Klingbergら、J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2005、44、177~186頁; Deanら、Arch. Phys. Med. Rehabil. 2

40

50

000、81、409～417頁；Whitallら、Stroke 2000、31、2390～2395頁；Hummelsheim及びEickhof、Scand. J. Rehabil. Med. 1999、31、250～256頁；Merzenichら、Science 1996、271、77～81頁；Merzenichら、Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1996、61、1～8頁；Rider及びAbdulahad、Percept. Mot. Skills 1991、73、219～224頁；Wek及びHusak、Percept. Mot. Skills、1989、68、107～113頁。

【0292】

認知訓練プロトコールは、記憶、集中及び注意、知覚、学習、計画、順位付け並びに判断を含めて、多数の認知側面を対象とする。運動訓練プロトコールは、脳卒中又は頭部損傷後の腕機能又は脚機能のリハビリテーション等、多数の運動ドメインを対象とすることができる。訓練プログラムの基礎をなす1つ又は複数のプロトコール(又はモジュール)が、対象に提供され得る。

10

【0293】

一部の実施形態において、プロトコールは、苦しめられている対象における認知欠損又は運動欠損を処置又はリハビリするために使用することができる。以前の能力及び機能を再建することが意図されたこうしたプロトコールは、修復的若しくは治癒的であり得るか、又はそれらは、神経性疾患による認知衰退若しくは運動衰退を遅延若しくは緩徐化することに焦点を当てることがある。関連及び未関与の脳ドメインの機能を向上させることによって認知欠陥又は運動欠陥に適応させるための手段を提供する他のプロトコールは、代償的であり得る。他の実施形態において、このプロトコールは、他の点では健康な個体における特定の能力、又は認知機能若しくは運動機能を改善するために使用することができる。例えば、認知訓練プログラムは、通常には加齢に付随する認知衰退を遅延又は防止することに焦点が当てられたモジュールが含まれ得る。ここで、このプログラムは、認知的健康を維持又は改善するように設計されている。

20

【0294】

一般に、訓練プロトコール(又はモジュール)は、プロセス特定の又は技能ベースであってよい一連の別個のエクササイズを含む。プロセス特定の訓練は、注意、記憶、言語、実行機能又は運動機能等、特別なドメインを改善することに焦点を当てている。ここで、訓練の目標は、同じ認知機能若しくは運動機能又はドメインに関連する訓練活動から未訓練活動に移る一般の改善を得ることである。例えば、聴覚認知訓練プロトコールは、聴覚性注意の欠損を有する学生を処置するために使用することができる。訓練の最後に、学生は、クラスに出席するとともにそこに存在する言語情報に集中するため、及びそのために宿題を書き留めるとともにそれを完了することを覚えておくための能力の増加によって顕在化される聴覚注意における全般的改善を示すはずである。同様に、認知訓練プロトコールは、食事を作ること、自分の部屋を掃除すること、又は朝に学校の準備をすること等の活動を完了するための指示を対象が実施するのを妨げる自閉症対象における実行機能の欠損を対象とすることができる。認知訓練は、対象が、彼の注意及び集中に焦点を合わせるとともに、結果として、こうした活動に必要とされるタスクの順序を完了するのを可能にする。

30

【0295】

技能ベースの訓練は、特定の活動又は能力の成績を改善することに狙いを定めている。ここで、訓練の目標は、技能又は能力における一般的改善を得ることである。例えば、訓練プロトコールは、新たな言語を学習すること、楽器を演奏すること、記憶を改善すること、又は微細運動能力を学習することに焦点を当てることができる。こうしたプロトコール内の異なるエクササイズは、能力の基礎をなす中核の要素に焦点を当てる。記憶を増加させるためのモジュールには、例えば、事実の認識及び使用、並びに形式知規則の獲得及び理解を対象とするタスクが含まれ得る。

40

【0296】

一部のリハビリテーションプログラムは、単離された認知機能又は複数の機能のいずれかを同時に標的にする単一の戦略(コンピューター補助認知訓練等)に頼ることがある。例えば、CogState試験方法は、注意、記憶、実行機能、並びに言語及び社会情動認知の基礎

50

をなす認知ドメインにおけるベースライン及び変化を測定できるコンピューター化認知タスクのカスタマイズ可能範囲を含む(例えば、Yoshidaら、PloS ON、2011、6、e20469；Fredericksonら、Neuroepidemiology 2010、34、65～75頁)。他のリハビリテーションプログラムは、統合的又は学際的な手法を使用することがある。認知及び運動の訓練プログラムは、コンピューターゲーム、携帯ゲーム装置、相互作用エクササイズを伴うことがあり、フィードバック及び適応モデルを用いることがある。

【0297】

神経リハビリテーション及び神経回復

他の実施形態において、本発明は、更に、神経系の認知欠損及び運動欠損の回復を中心とする神経回復及び神経リハビリテーション内因性の神経生物学的プロセス(例えば、Har

10

【0298】

神経リハビリテーション又は神経回復は、一般に、神経障害からの人間の回復を援助すること、又はその個体が、より正常の活動的な及び非依存性の生活を送るのを助けることに焦点を当てる集合プロセスを指す。例えば、人間の生活の質は、脳若しくは脊髄の損傷、又は可動性、認知機能に影響する病状、又は神経系における変化によって影響されてきた他の物理的若しくは心理学的なプロセスによって大きく影響され得る。神経リハビリテーションの目標は、それらの変化を除去し、様々な治療によって生活の質を改善すること

20

【0299】

神経リハビリテーション及び神経回復によって処置される、本発明の範囲内の疾患としては、以下が挙げられる：脳卒中；外傷性脳損傷(TB)；認知症；アルツハイマー病；パーキンソン病；ハンチントン病；脳性麻痺；ポリオ後症候群；ギラン-バレー症候群、及び多発性硬化症；並びに自閉症スペクトラム障害、胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)、ルビンシュタイン・ティビ症候群、ダウン症候群、及び精神遅滞の他の形態等の認知機能に影響する、他の発達症候群、遺伝子状態及び進行性CNS疾患。

【0300】

人間の満足すべき状態の全ての態様に焦点を当てることによって、神経リハビリテーション又は神経回復は、心理学的から職業的までの一連の治療、可動性技能について患者に教示又は再訓練すること、コミュニケーションプロセス、及びその人間の日課の他の態様を提供する。神経リハビリテーション又は神経回復は、人間の回復の栄養的、心理学的及び創出的な部分にも焦点を置いている。

30

【0301】

一実施形態において、本発明は、(a) 認知欠陥の処置を必要としている対象に、欠損が前記認知欠陥に関連する認知機能の前記対象動物による能力における改善をもたらすのに十分な条件下で認知訓練を提供すること；(b) 前記認知訓練と併せて動物に本発明の化合物又は組成物を投与すること；工程(a)及び(b)を1回又は複数回反復すること；並びに(d) 単独での認知訓練によってもたらされる前記機能の能力における改善と比べて、前記機能の能力における長く続く改善をもたらすことを含む、認知欠損からの神経リハビリテーション又は神経回復を増大させる方法を提供する。

40

【0302】

別の実施形態において、本発明は、運動欠損からの、神経リハビリテーション又は神経回復を増大させる方法を提供し、その方法は以下を含む：(a) 運動欠陥の処置を必要としている対象に、欠損が前記認知欠陥に関連する運動機能の前記対象動物による能力における改善をもたらすのに十分な条件下で運動訓練を提供すること；(b) 前記運動訓練と併せて動物に本発明の化合物又は組成物を投与すること；工程(a)及び(b)を1回又は複数回反復すること；及び(d) 単独での運動訓練によってもたらされる能力における同改善と比べて、能力における改善をもたらすのに十分な訓練セッションの数を低減すること。

50

【0303】

非ヒト動物訓練プロトコール

ヒトのための適用とは別に、本発明の化合物及び組成物は、非ヒト動物のための追加の使用、すなわち多数の認知機能及び運動機能を対象とする訓練プロトコールの効率を向上させる(増大させる)ことにおける追加の使用を有する。

【0304】

非ヒト動物が利益を得る条件としては、特定の目的(例えば猟犬、盲導犬、警察犬等、又は映画産業において使用される動物)のための訓練手順の向上(増大)が挙げられる。

【0305】

訓練プロトコールの向上は、ストレス状態又は外傷状態に曝されているとともに、結果として得られた認知欠損を処置するための訓練を必要としている動物の利益にもなり得る。こうした必要は、例えば、こうした動物が捕捉若しくは輸送された後、新たな住居状況(居住地又は所有者の変化におけるように)を受けたか、類似した障害を発病するとともに苦しめられているか若しくは攻撃的であるか、又は常同行動、強迫性行動若しくは不安を示した後に生じ得る。ストレスを受ける動物としては、競走(例えば、イヌ、ウマ、ラクダ)又は他のスポーツにおいて使用される動物、芸をする動物(サーカス動物及び舞台、テレビ又は映画に出演する動物等)、並びに馬場馬術及びその他の高い規律の演目を演じるウマも挙げられる。

10

【0306】

本発明の化合物は、肢切断等、非ヒト動物への身体的損傷に続くリハビリプロトコールの効率を向上させることもできる。例えば、訓練プロトコールと併せて本発明の増強剤を投与することは、運動機能における改善を達成するために必要な訓練セッションの数を減少させることによってリハビリプログラムの効率を増加させることができる。

20

【0307】

特別な実施形態において、本発明の化合物及び組成物は、サービス動物を訓練する方法において使用される。本発明の増強剤を訓練プロトコールと組み合わせることによって、公的部門及び非公的部門の両方におけるサービスのための非ヒト動物を訓練する効率は向上される。サービス動物は、典型的にはイヌである。しかしながら、他の非ヒト動物も、盲目又は身体障害の人々を補助すること等のサービスを実施するように訓練することができる。例えば、ミニチュアホースは、盲目の人々を先導する、車椅子を引く、又はパーキンソン患者のためのサポートを提供するように訓練することができる。別の例として、オマキザルは、身体障害者が品物を掴むこと、ノブ及びスイッチを操作すること、本のページをめくること等の手作業を実施するのを補助するように訓練することができる。

30

【0308】

特定の実施形態において、本発明の化合物及び組成物を用いる訓練の増大は、法執行等の公的サービスにおいて有用である技能を動物に教えるために必要な訓練セッションの数を低減するために使用することができる。イヌにおいて、例えば、こうした技能としては、限定されないが、以下が挙げられる：(i) 治安維持、例えば、容疑者を追跡すること、取り押さえること、又は拘束すること；(ii) 捜索及びレスキュー、例えば、容疑者、行方不明者又は物体の場所を突き止めること；及び(iii) 密輸品検出、例えば、薬物、麻薬、爆発物、武器等の違法物質、及び更にヒトの残骸を検出すること。こうした方法は、警察犬、爆弾探知犬、薬物探知犬、捜索犬及び救助犬等に適用することもできる。

40

【0309】

他の実施形態において、訓練の増加(本発明の化合物及び組成物を用いる)は、安全保障及び医療ケア等の非公的部門において有用である技能を動物に教えるために必要とされる訓練セッションの数を低減するために使用することができる。イヌにおいて、例えば、こうした技能としては、限定されないが、以下が挙げられ得る：(i) 非公的安全保障、例えば、所有地を見張ること又は個体を保護すること；(ii) ハンディキャップ補助、例えば、視覚障害者のための目、聴覚障害者のための耳、身体障害者のための腕及び脚を提供すること；(iii) 健康ケア、例えば、癌を検出すること又は対象における痙攣を介護者に気付

50

かせること；(iv) 精神的補助、例えば、ストレスを誘因する条件下にある恐怖症の人間を落ち着かせること、又は手をパタパタさせること等、気を散らせる反復動作を自閉症の人間に気付かせること；並びに(v) 有害生物防除、例えば、トコジラミ又はシロアリによる外寄生源を特定すること。

【0310】

一部の実施形態において、訓練プロトコールは、単一薬物の検出等、単一の技能又はタスクを対象とすることができる。他の実施形態において、訓練プロトコールは、搜索及びレスキューの基礎をなすもの等、複雑な一連の技能を対象とすることができる。複雑な一連の技能のために、訓練はそのため、1つを超えるタスクを含む。

【0311】

別の態様において、訓練が広い十分な範囲のタスクを用いて実施される場合、全般的「リハビリテーション」効果が予想され、1つ又は複数の認知ドメインの機能の全般的改善をもたらす。これは、具体的には訓練プロトコールの一部ではない(同じ認知ドメインに關与する)関連タスクの動物の能力の改善をもたらす。

【0312】

したがって、本発明は、1つ又は複数の技能を動物に教えるために必要な時間を低減する方法を提供し、ここで、低減することは、以下：a) 本発明の増強剤を動物に投与すること；b) 1つ又は複数のタスクの能力を改善するための条件下で、訓練プロトコールをイヌに提供すること、ここで、前記訓練プロトコールは、複数の訓練セッションを含む；及びc) 前記1つ又は複数のタスクの能力を改善するために必要とされる訓練セッションの数を、単独での訓練プロトコールによって能力における前記改善をもたらすために必要とされる前記訓練セッションの数と比べて減少することを含む。

【0313】

訓練プロトコールは、単一タスク；複雑な一連のタスク；又は広い範囲のタスクの能力を改善して1つ又は複数の認知ドメインの機能の全般的改善をもたらすための条件下で、動物に提供することができる。タスクは、治安維持、搜索及びレスキュー等の公的サービス、並びに密輸品検出に關与する技能に關することがある。タスクは、非公的安全保障、ハンディキャップ補助、健康ケア、精神的補助、及び有害生物防除等の非公的サービスに關与する技能に關することもある。

【0314】

末梢障害

PDE4酵素は、いくつかの末端組織内にある。例えば、1つ又はいくつかのPDE4Dアイソフォームは、皮質、海馬、小脳、心臓、肝臓、腎臓、肺及び精巣を含めて、試験された大部分の組織全体にわたって発現される(Richterら、Biochem.J.、2005、388、803~811頁)。PDE4Dアイソフォームの局在化及び調節は、cAMPレベルの厳格かつ局所的調節を可能にすると思われ、おそらく、特定の細胞内区画においてシグナル伝搬を制限する。

【0315】

したがって、一実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物の治療有効量を、必要とする動物に投与することによって、PDE4に關連する末梢障害を処置する方法を提供する。

【0316】

末梢障害としては、以下に限定されないが、炎症性腸疾患等のPDE4關連障害(Banner及びTrevethick、2004、Trends Pharmacol. Sci. 25、430~436頁)；關節リウマチ(Kobayashiら、2007、Mediators Inflamm. 2007、58901頁)；慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈高血圧(DeFranceschiら、2008、FASEB J.、22、1849~1860頁)；腎疾患(Contiら、2003、J. Biol. Chem.、278、5493頁)；アレルギー性皮膚疾患及び乾癬(Baumerら、2007、Inflamm. Allergy Drug Targets、6、17~26頁)が挙げられる。

【発明を実施するための形態】

【0317】

[実施例]

10

20

30

40

50

本開示は、更に、以下の非限定的な実施例によってさらに説明される。これらの実施例は例示であるだけであると理解され、それらは、本明細書において本発明の範囲を限定していると解釈されるべきではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されている通りである。

【0318】

調製例

本発明の方法において有用な化合物の例を、ここで、下記のそれらの一般調製のための説明のための合成スキーム及びそれに続く具体例を参照することにより記載する。

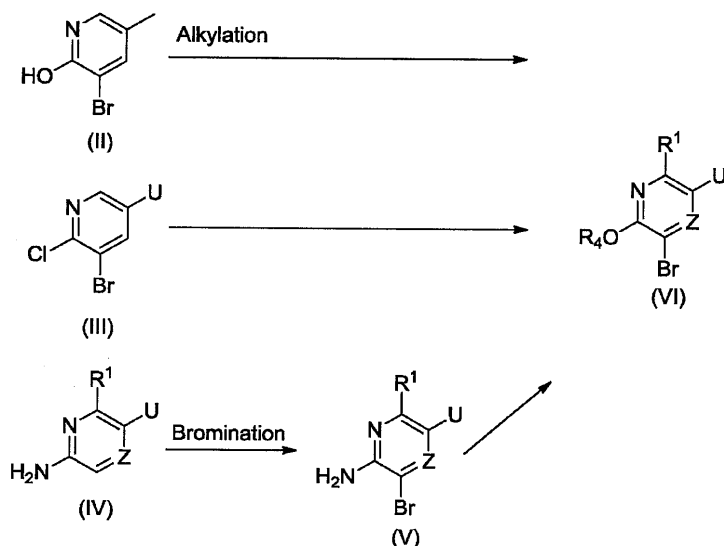
【0319】

合成スキーム

当業者は、本発明における様々な化合物を得るための出発材料は、最終的に所望される置換基が、所望の生成物を得るために適切な場合の保護の有無にかかわらず反応スキームを通して保有されるように、適当に選択することができることを認識されよう。あるいは、最終的に所望される置換基の代わりに、反応スキームを通して保有されるとともに所望の置換基と適切な場合に置き換えられ得る適当な基を用いることが必要又は望ましいことがある。別途指定されていない限り、変わりうるものは、式(1)を参照して上記で定義されている通りである。反応は、 -78°C から溶媒の還流温度の間で実施することができる。反応は、従来の加熱又はマイクロ波加熱を用いて加熱することができる。反応は、密閉圧力容器内で溶媒の通常の還流温度より上で行うこともできる。

【化27】

スキームA



【0320】

スキームAに従って、市販入手可能な又は合成的に入手可能な3-プロモ-5-メチルピリジン-2-オール(II)は、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸又は2-フルオロスルホニルジフルオロアセテートのシリルエステル、好ましくは2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸を用いて、ACN等の非プロトン性溶媒、 Na_2CO_3 及び NaH 等の塩基、好ましくは Na_2CO_3 中、室温から溶媒の還流温度を範囲とする温度、好ましくは室温でジフルオロメチル化されることで、ZがCHであり、 R_4 が CHF_2 である式(VI)の化合物が得られる(Chenら、J. Fluorine Chem., 1989, 44, 433~440頁)。

【0321】

スキームAに従って、ZがCHであり、Uが $-\text{CH}_3$ であり、 R^4 が $-\text{C}_{1-3}$ アルキル又は $-\text{C}_{1-3}$ ハロアルキルである式(VI)の化合物は、市販入手可能な又は合成的に入手可能な、Uが $-\text{CH}_3$ である式(III)の化合物から調製される。アルコールを発生させるために使用されるアルコール等、適当な溶媒中、室温から溶媒の還流温度を範囲とする温度で、4時間から48

時間のあいだの、3-プロモ-2-クロロ-5-メチルピリジンとナトリウムエトキシド及びナトリウムメトキシド等のアルコキシドとの反応で、式(VI)のプロモピリジルエーテル化合物をもたらされる。あるいは、 R^4 が $-C_1 \sim 3$ アルキル又は $-C_1 \sim 3$ ハロアルキルである式(VI)の化合物は、NaH等の塩基の存在下、DMA、1,4-ジオキサン及びTHF等の溶媒中、室温から溶媒の還流温度を範囲とする温度での、3-プロモ-2-クロロ-5-メチルピリジンと適当に置換された第1級又は第2級アルコールとの反応によって調製することができる。

【0322】

スキームAに従って、ZがCHであり、Uが $-CH_2OH$ であり、 R^4 が $-C_1 \sim 3$ アルキル又は $-C_1 \sim 3$ ハロアルキルである式(VI)の化合物は、2つの工程において、市販入手可能な又は合成的に入手可能な、Uが $-CO_2H$ 又は $-CO_2C_1 \sim 3$ アルキルである式(III)の化合物から調製される。例えば、5-プロモ-6-クロロニコチン酸は、NaH及び Cs_2CO_3 等の塩基の存在下、DMA、1,4-ジオキサン及びTHF等の溶媒あり又はなしで、室温から溶媒の還流温度を範囲とする温度で、従来の加熱又はマイクロ波加熱を用いて、30分から8時間のあいだ、適切な置換されたアルコールと反応させることで、 R^4 が $-C_1 \sim 3$ アルキル又は $-C_1 \sim 3$ ハロアルキルである式(VI)の化合物をもたらす。代替の方法において、Uが $-CO_2C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^4 が $-C_1 \sim 3$ アルキル又は $-C_1 \sim 3$ ハロアルキルである式(VI)の化合物は、Uが $-CO_2H$ である式(III)の化合物から調製され、ここで、酸は適当な活性化剤で活性化され、その後、適当なアルコールとの反応が続く。例えば、5-プロモ-6-クロロニコチン酸は、DMF等の溶媒中で、塩化オキサリル等の塩素化剤と反応させることで、酸塩化物をもたらす。アルコキシドを発生させるために使用されるアルコール等の適当な溶媒中におけるアルコキシドとの続いての反応で、Uが $-CO_2C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^4 が $-C_1 \sim 3$ アルキル又は $-C_1 \sim 3$ ハロアルキルである式(VI)の化合物をもたらす。後続の反応において、Uが $-CO_2C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^4 が $-C_1 \sim 3$ アルキル又は $-C_1 \sim 3$ ハロアルキルである式(VI)の化合物は、 $NaBH_4$ 、 $LiBH_4$ 又はその混合物等の還元剤を用いて、THF等の溶媒中、0 からrtを範囲とする温度で還元されることで、Uが $-CH_2OH$ である式(VI)の化合物をもたらす。

10

20

【0323】

スキームAに従って、ZがCHであり、Uが $-CH_2Cl$ であり、 R^4 が $-C_1 \sim 3$ アルキル又は $-C_1 \sim 3$ ハロアルキルである式(VI)の化合物は、ZがCHであり、Uが $-CH_2OH$ であり、 R^4 が $-C_1 \sim 3$ アルキル又は $-C_1 \sim 3$ ハロアルキルである式(VI)の化合物から調製される。例えば、(5-プロモ-6-エトキシピリジン-3-イル)メタノールは、DCM等の溶媒中、0 からrtの範囲の温度で、塩化チオニル等のハロゲン化剤と反応させることで、3-プロモ-5-(クロロメチル)-2-エトキシピリジンをもたらす。

30

【0324】

ZがCHであり、Uが $-CH(=O)$ であり、 R^4 が $-C_1 \sim 3$ アルキル又は $-C_1 \sim 3$ ハロアルキルである式(VI)の化合物、例えば5-プロモ-6-メトキシニコチンアルデヒドは、当業者に知られている臭素化反応条件を用いて、6-メトキシニコチンアルデヒドから調製される。例えば、6-メトキシニコチンアルデヒドは、HOAc等の溶媒中、rtから90 の範囲の温度で、 Br_2 、 $NaOAc$ と反応させることで、5-プロモ-6-メトキシニコチンアルデヒドをもたらす。

【0325】

スキームAに従って、市販入手可能な又は合成的に入手可能な、 R^1 がHであり、Uが CH_3 であり、ZがNである5-メチルピラジン-2-アミン(IV)は、当業者に知られている条件下で、例えば、DCM、1,4-ジオキサン、THF、 $CHCl_3$ 等の適切な溶媒、好ましくはDCM中、0 から室温の範囲の温度で、8時間から16時間のあいだ、NBS及び Br_2 等の適当なハロゲン化剤を用いる反応によって臭素化されることで、3-プロモ-5-メチルピラジン-2-アミンが得られる。無水酸源、例えば、1,4-ジオキサン中のHClの存在下、MeOH及びEtOH等のアルコール溶媒中、0 から60 の範囲の温度で、8時間から16時間のあいだ、3-プロモ-5-メチルピラジン-2-アミン(V)と、それに限定はされないが亜硝酸tert-ブチル等の酸化剤との後続の反応で、ZがNであり、Uが $-CH_3$ であり、 R^4 が $-C_1 \sim 3$ アルキルである式(VI)の化合物が得られる。

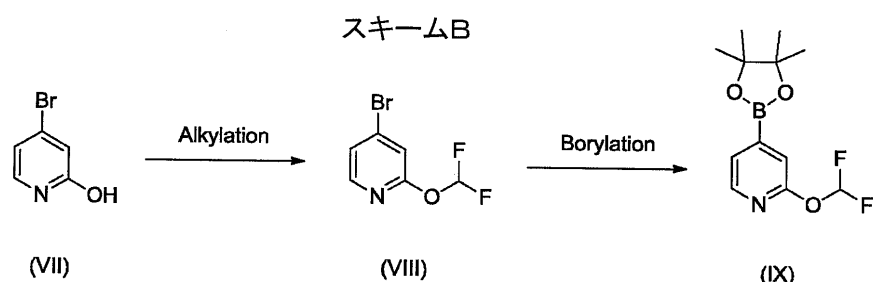
40

【0326】

50

スキームAに従って、市販入手可能な又は合成的に入手可能な、 R^1 が $-CH_3$ であり、Uが $-CN$ であり、ZがCHである6-アミノ-2-メチルニコチノニトリル(IV)は、前に記載されている方法によって2工程(臭素化及びジアソ化/アルコール添加)で調製されることで、 R^1 が $-CH_3$ であり、Uが $-CN$ であり、ZがCHである式(VI)の化合物をもたらす。

【化28】



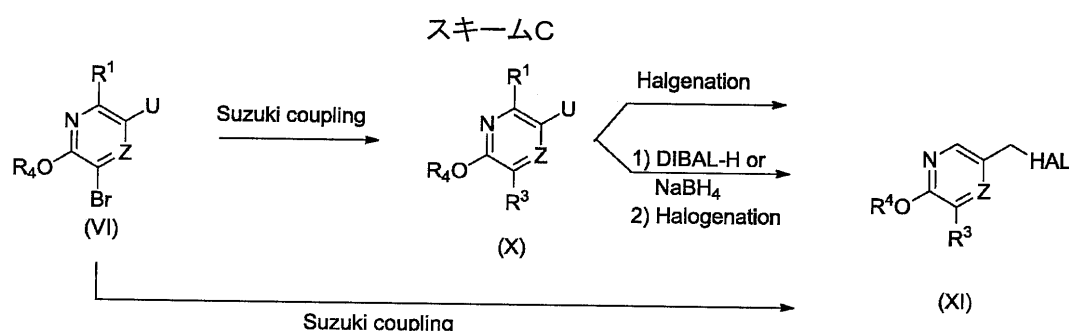
10

【0327】

スキームBに従って、2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(IX)は、2工程で、市販入手可能な4-プロモ-2-ヒドロキシピリジン(VII)から得られる。2-クロロ-2,2-ジフルオロアセートを用いて、ACN、THF、1,4-ジオキサン又はそれらの混合物等の溶媒中、室温から溶媒の還流温度の範囲の温度で、6~12時間のあいだの、4-プロモ-2-ヒドロキシピリジン(VII)のアルキル化で、(WO2010/56195、2010年5月20日にも記載されている)4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン(VIII)をもたらす。ボロン酸エステルは、当業者に知られている方法を使用して調製され、例えば、2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン(IX)は、1,4-ジオキサン、1~2-ジメトキシエタン、DMF及びDMSO等の溶媒中、60 から150 の範囲の温度で、6~24時間のあいだ、KOAc及び K_3PO_4 等、Pd(dppf) $C I_2$ 及びPd(PPh_3) $_4$ 等の触媒、ビス(ピナコレート)ジボロン等との反応によって、4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン(VIII)から調製される。

20

【化29】



30

【0328】

スキームCに示されている通り、Uが $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(=O)$ 又は $-NH_2$ であり、ZがC H又はNであり； R^1 がH又は $-CH_3$ であり、 R^4 が $-C_{1-3}$ アルキル又は $-C_{1-3}$ ハロアルキルである式(VI)の化合物は、当業者に知られている鈴木反応条件下で、市販入手可能な若しくは合成的に入手可能な芳香族若しくは複素芳香族のボロン酸若しくはエステル、又は合成的に入手可能な複素芳香族ボロン酸エステル、例えば化合物(IX)と、ACN、トルエン、EtOH、 H_2O 又はそれらの混合物等の溶媒中、 $NaHCO_3$ 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 及び Cs_2CO_3 等の塩基、並びにPd(dppf) $_2$ 及びPd(PPh_3) $_4$ 等のパラジウム触媒の存在下、従来の加熱又はマイクロ波加熱を用いて、80 から120 の範囲の温度で反応させることで、式(X)の化合物をもたらす。 R^3 が $-OH$ で任意選択により置換されていてもよいアリール又はヘテロアリールである式(X)の化合物は、当業者に知られている標準的アルキル化条件下で、ハロゲン化物、例えば $-Cl$ 、 $-Br$ 若しくは $-I$ 、又はスルホネート、例えばメタンスルホニル及びp-トルエンスルホニル等の適切な脱離基を有する市販入手可能な又は合成的に入手可能なアルキル基を用いて

40

50

、それらに限定されないがNaH、 K_2CO_3 及び Cs_2CO_3 等の塩基の存在下で、DMF、DMSO及び1,4-ジオキサン等の溶媒中、60 から溶媒の還流温度の範囲の温度で、8時間から24時間のあいだ処理することで、式(X)のアリール又はヘテロアリールO-アルキル化合物をもたらす。

【0329】

Uが $-CH_3$ 又は $-CH_2OH$ であり、ZがCH又はNであり； R^1 がH又は $-CH_3$ であり、 R_3 がアリール又はヘテロアリールであり、 R^4 が $-C_{1-3}$ アルキル又は $-C_{1-3}$ ハロアルキルである式(X)の化合物のフリーラジカルハロゲン化条件下でのハロゲン化。例えば、Uが $-CH_3$ である式(X)の化合物は、NBS、ラジカル反応開始剤、例えばAIBN又は過酸化ベンゾイルと、 CCl_4 等の溶媒中、60 から溶媒の還流温度の範囲の温度で、4時間から24時間のあいだ反応させることで、HALが $-Br$ である式(XI)の化合物をもたらす。代替りの方法では、Uが $-CH_2OH$ である式(X)の化合物は、先に記載した方法を用いて塩化チオニル等の塩素化剤と反応させることで、HALが $-Cl$ である式(X)の化合物をもたらす。

10

【0330】

Uが $-CN$ であり、ZがCHであり； R^1 が $-CH_3$ であり、 R_3 がアリール又はヘテロアリールであり、 R^4 が $-CH_3$ である式(X)のニトリル化合物は、DIBAL等の還元剤を用いて、DCM、THF及びトルエン等の溶媒中、低温、好ましくは -78 で、1時間から3時間のあいだ、対応するアルデヒドへと還元される。アルデヒド部分の、対応するアルコールへの続く還元は、水素化ホウ素リチウム又はナトリウム等の還元剤を用いて、MeOH及びTHF等の溶媒中、0 から室温を範囲とする温度で達成される。DCM等の適当な溶媒中、Hunig塩基及びTEA等のアルキルアミン塩基の存在下で、塩化メタンスルホニルを使用するアルコールの活性化で、Uが $-CN$ であり、ZがCHであり； R^1 が $-CH_3$ であり、 R^4 が $-CH_3$ であり、HALが $-Cl$ である式(XI)の化合物をもたらす。

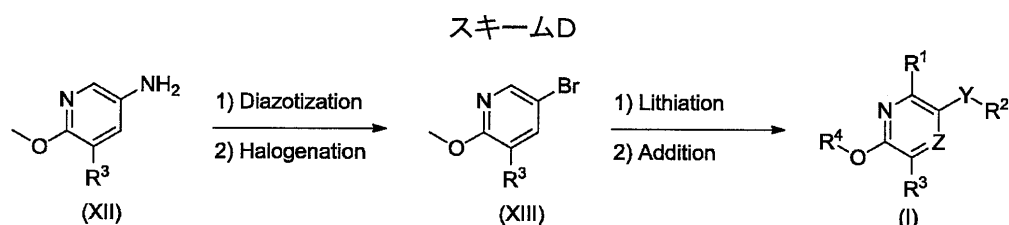
20

【0331】

スキームCに従って、Uが $-NH_2$ であり、ZがCHであり； R^1 がHであり、 R^4 が $-CH_3$ である5-ブromo-6-メトキシピリジン-3-アミンは、すでに記載されている通りの標準的な鈴木反応条件下で反応させることで、Uが $-NH_2$ であり、ZがCHであり； R^1 がHであり、 R^3 がアリール又はヘテロアリールであり、 R^4 が $-CH_3$ である式(X)の化合物をもたらす。それに代わり、式(X)の化合物は、市販入手可能な又は合成的に入手可能な適当には置換ピリジンアミン、例えば、5-ブromo-6-エトキシピリジン-3-アミンから、上に記載されている手順において概説されている通りに調製することができ、式中Uは $-NH_2$ であり、ZはCHであり； R^1 はHであり、 R^3 はアリール又はヘテロアリールであり、 R^4 は $-C_{1-3}$ アルキルである。

30

【化30】



40

【0332】

スキームDに従って、式(XII)の化合物を、当業者に知られているザントマイヤー条件下で、ハロゲン化剤、例えば臭化銅(II)の存在下、ACN等の適切な溶媒中、適当な温度、好ましくは60 で、それに限定されないが亜硝酸tert-ブチル等の酸化剤と反応させることで、式(XIII)の化合物が得られる。n-BuLi等の適当なメタロ塩基を用いて、THF又は Et_2O 等の非プロトン性溶媒中、低温、好ましくは -78 で、30~60分のあいだの式(XIII)の化合物のリチウム化、その後、適切なアリール又はヘテロアリールカルボニル化合物の添加、続いて、 -78 から室温の範囲の温度での追加の撹拌で、YがCHOHであり、ZがCHであり、 R^2 及び R^3 が単環式芳香族環又はヘテロ芳香族環であり、 R^4 が $-CH_3$ である式(I)の化合物をもたらす。

50

【0333】

Yが $-C(R^a)_2-$ であり、 R^a が-H又は-Fである式(1)のフルオロ化合物は、限定はされないがDCM等の溶媒中、室温で、1時間から24時間のあいだの、Deoxo-Fluor(登録商標)及びXtalFluor(登録商標)等との反応等のフッ素化条件を用いて、YがCH(OH)である式(1)のアルコールの反応によって調製される。

【0334】

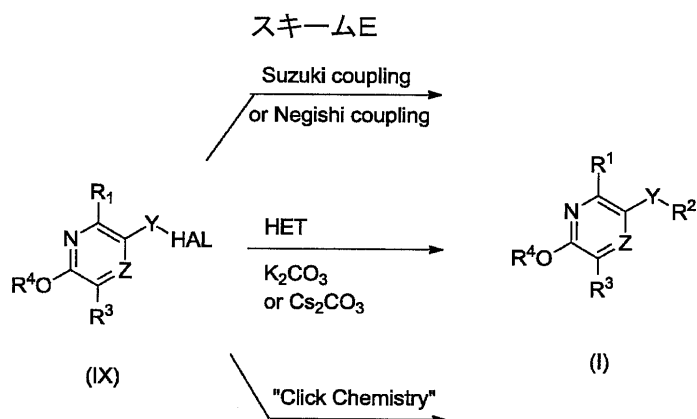
Yが $-C(R^a)_2-$ であり、 R^a が-Hである式(1)の化合物は、YがCH(OH)である式(1)のアルコールを、それに限定されないがトリエチルシラン等の還元剤で、トリクロロ酢酸及びトリフルオロ酢酸等の酸源の存在下、DCM等の溶媒中、室温で、最長24時間まで処理することによって調製される。

10

【0335】

Yが $-CHNH_2-$ 、 $-CHNH(CH_3)-$ 又は $-CHN(CH_3)_2-$ である式(1)のアミン化合物は、2つの工程で調製され、塩化チオニル及び塩化オキサリル等の塩素化剤を用いて、触媒量のDMFあり又はなしで、DCM等の溶媒中、0 から室温の範囲の温度での、Y-CH(OH)がである式(1)のアルコールの反応によって調製することでクロロ中間体をもたらし、これを、次いで、触媒量のヨウ化ナトリウムあり又はなしで、ACN等の溶媒中、室温から80 の範囲の温度で、それらに限定されないがアンモニア及びメチルアミン等の適切なアミンと反応させる。

【化31】



20

30

【0336】

スキームEに記載されている通り、式(1)の化合物は、限定はされないが鈴木又は根岸カップリング反応、及び窒素ヘテロアリアルとの置換反応等の反応によって式(IX)の化合物から得ることができる。式(IX)の化合物を、当業者に知られている及び本明細書で前に記載されている標準的な鈴木カップリング条件を用いて、市販入手可能な芳香族若しくは複素芳香族ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロボレート又は合成的に入手可能な複素芳香族ボロン酸エステル、例えば化合物(IV)と反応させることで、式(1)の化合物が得られる。代替の方法においては、HALが-Clである式(IX)の化合物を、ジオキサンの溶媒中で、ジピナコールジボロン、 K_2CO_3 等の適当な塩基、 $Pd(PPh_3)_4$ 等のパラジウム触媒と反応させることで、対応するボロン酸エステルをもたらす。前に記載されている鈴木反応条件を用いる、ボロン酸エステルと適当にはハロ置換ヘテロアリアル化合物との続いての反応で、式(1)の化合物をもたらす。

40

【0337】

式(IX)の化合物を、当業者に知られている標準的な根岸カップリング条件を用いて反応させる。根岸反応条件の例は以下のとおりである：市販入手可能なハロゲン含有芳香族又はヘテロ芳香族中間体を、式(IX)の化合物とトリメチルシリルクロリド及び1,2-ジプロモエタン等の活性化剤で予備処理された亜鉛との反応から得られる予備形成されたジンケートと、THF、1,4-ジオキサン等の適切な溶媒中、室温から還流温度の範囲の温度、好ましくは還流温度で、12時間から24時間のあいだカップリングさせる。 $Pd(PPh_3)_4$ 等のパラジウム触媒の存在下、THF、1,4-ジオキサン等の適当な溶媒中、50 から溶媒の還流温度の

50

範囲の温度で、12時間から48時間のあいだ、先のジケート中間体と市販入手可能なハロゲン含有芳香族又は複素芳香族化合物を結合させることで、 R^2 が、1つから2つの窒素メンバーを含有する6員のヘテロアリアル環である式(1)の化合物を与える。

【0338】

式(IX)の化合物は、非プロトン性溶媒、例えばDMF、アセトン及びACN等の中で、 Cs_2CO_3 及び K_2CO_3 等の適当な塩基を用いて、室温から60 °Cの範囲の温度で、2時間から24時間のあいだ、これらに限定されないが1H-1,2,4-トリアゾール又はイミダゾール等の酸性プロトンをもつ適切なヘテロ環(HET)と結合された場合に、 R^2 が、2つから3つの窒素メンバーを含有する5員のヘテロアリアル環である式(1)の化合物をもたらす。

【0339】

Yが $-CH_2-$ であり、 R^2 が、任意選択により置換されていてもよい1,2,3-トリアゾールである式(1)の化合物は、「クリックケミストリー」(例えば、銅で触媒されたアジド-アルキン環化付加)を用いて、当業者に知られている条件下、例えば、DMF、アセトン及びDMSO等の適当な溶媒中、並びに K_2CO_3 等の塩基存在下、室温から100 °Cの範囲の温度で、式(IX)の化合物をアジ化ナトリウムで処理することでアジド中間体を与え、これを次いで、限定はされないがエチニルトリメチルシラン等の市販入手可能な又は合成的に入手可能なアルキンと、DMSO、1,4-ジオキサン、THF、ACN、*t*-ブタノール及び水又はそれらの混合物等の溶媒中、触媒、例えばヨウ化銅(II)、臭化銅(II)及び硫酸銅(II)等、並びにDIPEA等の塩基の存在下、室温から100 °Cを範囲とする温度で、2時間から12時間のあいだ結合させることで、 R^2 が、任意選択により置換されていてもよい1,2,3-トリアゾールである式(1)の化合物をもたらすことにより得られる。

【0340】

R^2 がアミド($-CONH_2$)で置換された式(1)の化合物は、当業者に知られている方法を使用して、対応するニトリル($-CN$)又はエステル($-CO_2C_{1-3}$ アルキル)から調製される。例えば、式(1)のアミドは、MeOH等の溶媒中、0 °Cから50 °Cの範囲の温度で、8時間から24時間のあいだ、式(1)のニトリル化合物とNaOH又はKOH等の塩基、好ましくはNaOH及び H_2O_2 等の過酸化剤との反応によって得られる。任意選択により、式(1)のカルボン酸化合物は、式(1)のニトリル化合物を、上に記載されている通りに、50 °Cの温度で、2時間から4時間のあいだ処理した場合に得られる。式(1)のエステル化合物は、アンモニア又はメチルアミン等の適切なアミンを用いて、MeOH、1,4-ジオキサン等の溶媒中、室温から溶媒の還流温度の範囲の温度で処理することによって、式(1)のアミドに変換される。

【0341】

R^2 が第1級($-(CH_2)_{1-2}OH$)又は3級($-C(CH_3)_2OH$)アルコールで置換された式(1)の化合物は、当業者に知られている方法を使用して、式(1)の対応するアルデヒド又はエステル化合物から調製される。 $NaBH_4$ 又は $NaBH_3CN$ 等の還元剤を用いて、MeOH、THF及びDMF等の溶媒中、0 °Cから室温の範囲の温度で、0.2時間から2時間のあいだの、式(1)のアルデヒド化合物の還元で、 R^2 が $-CH_2OH$ で置換された式(1)の第1級アルコール化合物を与える。 R^2 がエステル基で置換された式(1)の化合物は、 $NaBH_4$ 、 $LiBH_4$ 、LAH及びDIBAL等の還元剤を用いて、KFの有り又はなしにおいて、MeOH、THF及び Et_2O 等の溶媒中、0 °Cから室温の範囲の温度で、2時間から24時間のあいだ還元されることで、 R^2 が $-CH_2OH$ で置換された式(1)の第1級アルコール化合物を与える。

【0342】

R^2 が $-CH_2OH$ 又は $-CHO$ で置換された式(1)の化合物は、フッ素化条件、例えば、限定はされないがDeoxo-Fluor(登録商標)及びXtalFluor(登録商標)等との反応を用いて、DCM等の溶媒中、室温で、2時間から24時間のあいだフッ素化されることで、 R^2 が $-CH_2F$ 又は $-CHF_2$ で置換された式(1)のフルオロアルキル化合物をもたらす。

【0343】

R^2 がエステル基で置換された式(1)の化合物は、当業者に知られているグリニャール条件下、限定はされないが臭化メチルマグネシウム等のグリニャール試薬を用いて、THF及び Et_2O 等の溶媒中、0 °Cから室温の範囲の温度で、0.3時間から2時間のあいだ反応させる

10

20

30

40

50

ことで、 R^2 が第3級アルコール($-C(CH_3)_2OH$)で置換された式(1)の化合物をもたらす。

【0344】

R^2 が-CNで置換された式(1)の化合物は、DIBAL等の還元剤を用いて、 Et_2O 及びTHF等の溶媒中、低温、好ましくは -78 で、1時間から4時間のあいだ還元されることで、 R^2 が第1級アミン($-CH_2NH_2$)で置換された式(1)の第1級アミン化合物をもたらす。

【0345】

R^2 が-CNで置換された式(1)の化合物は、 $MeOH$ 及び $EtOH$ 等のアルコール溶媒中、低温、好ましくは 0 で、30分から2時間のあいだ、塩化アセチルと反応させることで、 R^2 が CO_2C_1-3 アルキルで置換された式(1)の化合物をもたらす。

【0346】

R^2 が $-CH_2CN$ で置換された式(1)の化合物は、当業者に知られているアルキル化条件下で反応させることで、 R^2 が $-C(CH_3)_2CN$ で置換された式(1)の化合物をもたらす。例えば、 0 等の低温で、30分から2時間のあいだ、 MeI 等のアルキル化剤、 $NaOH$ 等の塩基、 $DMSO$ 、水又はそれらの混合物等の溶媒を用いた反応。

10

【0347】

R^2 がエステル基で置換された式(1)の化合物は、当業者に知られている標準的な加水分解条件下で、限定はされないが KOH 、 $LiOH$ 及び $NaOH$ 等の塩基を用いて、 THF 、 $1,4$ -ジオキサン、 $MeOH$ 、 H_2O 又はそれらの混合物等の溶媒中、室温から溶媒の還流温度の範囲の温度で、1時間から4時間のあいだ反応させることで、 R^2 がカルボン酸($-CO_2H$)で置換された式(1)の化合物をもたらす。

20

【0348】

R^2 がアミド($-CONH_2$)で置換された式(1)の化合物は、2つの工程で、 R^2 がカルボン酸($-CO_2H$)で置換された式(1)の化合物から調製される。公知の方法を用いる酸塩化物へのハロゲン化、続いてジオキサン中でアンモニア等のアンモニア供給源との反応で、 R^2 がアミド($-CONH_2$)で置換された式(1)の化合物をもたらす。

【0349】

R^2 が、任意選択により置換されていてもよいピリミジン又は $-Cl$ 若しくは $-Br$ で置換されたピラジンである式(1)の化合物は、アルキル又はヘテロアルキル酸素又は窒素求核試薬、例えば $N1,N1$ -ジメチルエタン-1,2-ジアミン、2-アミノエタノール及びモルホリン等と、 ACN 、 THF 、 $EtOH$ 、 DMF 及びトルエン等の溶媒中、 $DIPEA$ 、 TEA 、 NaH 及び K_2CO_3 等の塩基を用いて、 50 から 180 の範囲の温度で、従来の加熱又はマイクロ波加熱条件を用いて、1時間から4時間のあいだ反応させることで、 R^2 が、任意選択により置換されていてもよいピリミジン又はピラジンである式(1)の化合物をもたらす。

30

【0350】

R^2 が $-NO_2$ で置換された式(1)の化合物は、これらには限定されないが亜鉛又は鉄等の還元剤を用いて、酢酸、水又はそれらの混合物等の溶媒中、室温から 50 の範囲の温度で、1時間から4時間のあいだ還元されることで、 R^2 が第1級アミン($-NH_2$)で置換された式(1)の第1級アミン化合物をもたらす。

【0351】

R^2 が第1級アミン($-NH_2$)で置換された式(1)の化合物は、 DMF 、水又はそれらの混合物等の溶媒中、 0 から 60 の範囲の温度で、8時間から16時間のあいだ、亜硝酸tert-ブチルと反応させることで、 R^2 が $-OH$ で置換された式(1)の化合物を与える。

40

【0352】

R^2 が $(-NHR^b)$ 又は $(-N(R^b)_2)$ で置換された式(1)の化合物は、これらに限定されないが還元アミノ化反応等の当業者に知られている方法を用いて、式(1)の対応するアミン化合物から調製される。例えば、 R^2 が $(-NH_2)$ で置換された式(1)の化合物は、これに限定されないがホルムアルデヒド等の適切なカルボニル中間体と、 THF 、 DCM 及び $MeOH$ 等の溶媒中、 $NaBH(OAc)_3$ 及び $NaBH_3CN$ 等の還元剤を用いて、 0 から 50 の範囲の温度で、1時間から4時間のあいだ反応させることで、 R^b が $-CH_3$ である式(1)のアルキルアミン化合物をもたらす。

【0353】

50

R^2 が(-NHCOCH₃)で置換された式(1)の化合物は、これらに限定されないが塩化アシル又は無水物での処理等の当業者に知られている方法を用いて、式(1)の対応するアミン化合物から調製される。例えば、 R^2 が(-NH₂)で置換された式(1)の化合物は、これらに限定されないが塩化アセチル及び無水酢酸等の適切に活性化されたアシル化剤を用いて、DCM及びDMF等の溶媒中、TEA及びDIPEA等の塩基を用いて、0 から室温の範囲の温度で、最長24時間までのあいだ処理されることで、 R^2 が(-NHCOCH₃)である式(1)のアシル置換アミン化合物をもたらす。

【0354】

R^2 が(-NHCONH₂)で置換された式(1)の化合物は、当業者に知られている方法、例えばこれに限定されないがシアン酸カリウム等を用いて、酢酸及び水又はそれらの混合物等の溶媒中、室温から60 の範囲の温度で、0.2時間から4時間のあいだの処理を用いて、式(1)の対応するアミン化合物から調製されることで、 R^2 が(-NHCONH₂)である式(1)の尿素置換化合物をもたらす。任意選択により、 R^2 が(-NHCONH-オキセタン)で置換された式(1)の化合物は、当業者に知られている方法を用いるCurtius転位を使用して、式(1)の対応するカルボン酸化合物から調製される。例えば、 R^2 が(-CO₂H)で置換された式(1)の化合物は、これに限定されないがジフェニルホスホリルアジド等を用いて、TEA及びDIPEA等の塩基の存在下、トルエン及び1,4-ジオキサン等の適切な溶媒中、溶媒の還流温度で、最長1時間までのあいだ処理される。中間体のアジ化アシルは、次いで、TEA及びDIPEA等の塩基の存在下で適切なアミンと反応させることで、 R^2 が(-NHCONH-オキセタン)で置換された式(1)の化合物を与える。

10

20

【0355】

R^2 が-NO₂で置換された式(1)の化合物は、市販入手可能な又は合成的に入手可能なメタロ-アルコキシド、例えば、ナトリウムメトキシド及びナトリウムエトキシド等と、これらに限定されないがMeOH、EtOH及び1,4-ジオキサン等の溶媒中、室温から溶媒の還流温度の範囲の温度で、24時間のあいだ反応させることで、 R^2 が(-OC₁₋₃アルキル)で置換された式(1)の化合物をもたらす。

【0356】

R^2 が、-Hで任意選択により置換されていてもよい1,2,3-トリアゾールである式(1)の化合物は、これに限定されないがフッ化テトラブチルアンモニウム等の脱シリル化剤と、THF及びDMF等の溶媒中、室温から50 の範囲の温度で、8時間から24時間のあいだ反応させることによって、式(1)の対応する4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)化合物から合成される。

30

【0357】

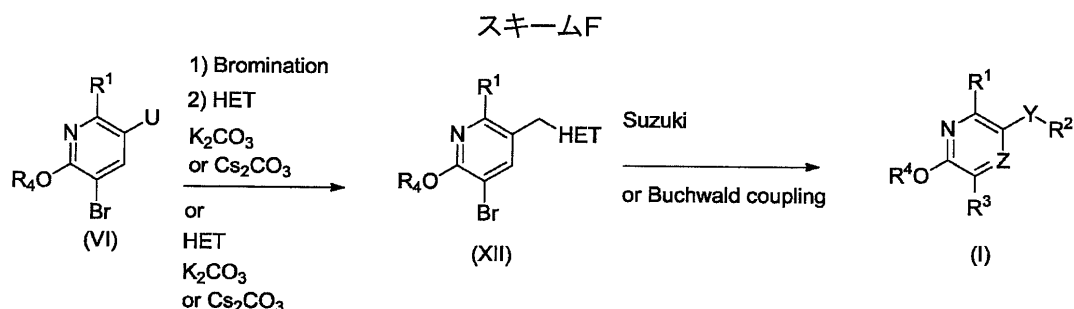
R^2 が-CHOで置換された式(1)の化合物は、当業者に知られている方法を使用して、前に記載されている対応するアルコール又はエステルから調製される。例えば、これに限定されないがDess-Martin(登録商標)試薬等の酸化剤を用いて、DCM又はTHF等の適切な溶媒中、室温で3時間から8時間のあいだ、式(1)のアルコールを処理することで、所望のアルデヒドが得られる。式(1)の所望のアルデヒドは、DIBAL等の還元剤を用いて、THF及びEt₂O等の適切な溶媒中、低温、好ましくは-78 で、1時間から4時間のあいだ、式(1)の対応するエステルを処理することによっても得られる。

40

【0358】

R^2 が(-NH-BOC)、(-HET-N-BOC)、(-NH-PMB)で任意選択により置換された式(1)の化合物におけるtert-ブチルカルバメート(BOC)又はパラメトキシベンジル(PMB)の除去は、CH₃OH、ジオキサン又はCH₂Cl₂等の溶媒中で、HCl、TFA又はp-トルエンスルホン酸等、当業者に知られている方法を使用することによって達成される。好ましい実施形態において、式(1)の化合物は、DCM中のTFA、又はHClで処理されることで、 R^2 が(-NH₂)又は(-HET-NH₂)で任意選択により置換された式(1)の化合物を与える。

【化32】



10

【0359】

スキームFに従って、Uが $-CH_3$ であり； R^1 がHであり、 R^4 が $-C_{1-3}$ アルキル又は $-C_{1-3}$ ハロアルキルである式(VI)の化合物は、前に記載されている方法に従ってハロゲン化されることで、対応するアルキルプロミド化合物をもたらす。これらに限定されないが1H-1,2,4-トリアゾール又はイミダゾールから選択される任意選択により置換された5員のヘテロアリアルール環であるHETとの続いての反応は、前に記載されている方法に従って、HETが、任意選択により置換された5員のヘテロアリアルール環である式(XII)の化合物をもたらす。

【0360】

スキームFに従って、HETが、任意選択により置換された5員のヘテロアリアルール環である式(XII)の化合物は、Uが $-CH_2Cl$ であり、 R^1 がHであり、 R^4 が $-C_{1-3}$ アルキル又は $-C_{1-3}$ ハロアルキルである式(VI)の化合物から、前に記載されている方法を用いて調製される。例えば、 K_2CO_3 及び Cs_2CO_3 等の塩基を用いて、NaIを用いて又は用いずに、DCM、 $CHCl_3$ 及びACN等の溶媒中、rtから溶媒の還流温度の範囲の温度での、任意選択により置換された5員のヘテロアリアルール環との(5-プロモ-6-エトキシピリジン-3-イル)メタノールの反応が式(XII)の化合物をもたらす。

20

【0361】

HETが、 $-CO_2C_{1-3}$ アルキル又は $C(=O)H$ 部分で任意選択により置換されていてもよい5員のヘテロアリアルール環である式(XII)の化合物は、当業者に知られている方法又は前に記載されている方法を用いて還元されることで、HETが $-CH_2OH$ で置換された式(XII)の化合物をもたらす。例えば、メチル1-((5-プロモ-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレートは、THF及びMeOH等の溶媒中、0 からrtの範囲の温度で、1時間から5時間のあいだ、 $LiBH_4$ 及び $NaBH_4$ 等の還元剤と反応させることで、HETが $-CH_2OH$ で置換された式(XII)の化合物をもたらす。

30

【0362】

HETが、 $-NO_2$ 基で任意選択により置換された5員のヘテロアリアルール環である式(XII)の化合物は、当業者に知られている方法又は前に記載されている方法を用いて還元されることで、HETが $-NH_2$ で置換された式(XII)の化合物をもたらす。

【0363】

式(XII)の化合物は、当業者に知られている及び先に本明細書に記載されている標準的な鈴木カップリング条件を用いて、市販入手可能な芳香族若しくは複素芳香族のボロン酸若しくはエステル、又は合成的に入手可能な複素芳香族ボロン酸エステル、例えば化合物(IV)と反応させることで、式(I)の化合物が得られる。

40

【0364】

任意選択により、 R^3 がピラゾールで置換された式(I)の化合物は、これに限定されないがブッフバルトカップリング条件等の当業者に知られている方法を用いて、式(XII)の対応する化合物から調製される。例えば、式(XII)の化合物は、これに限定されないが酸性プロトンをもつ適切なヘテロ環(HET)、例えばピラゾールと、トルエン及び1,4-ジオキサン等の溶媒中、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等の適当な塩基、これらに限定されないが $Pd_2(dba)_3$ 及び $Pd(OAc)_2$ 等のパラジウム触媒、並びに(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル及びトリ(tert-ブチル)ホスフ

50

イン等のホスフィンリガンドを用いて、室温から溶媒の還流温度の範囲の温度で、4時間から48時間のあいだ反応させることで、挿入されたR³が、任意選択により置換されたピラゾールである式(1)の化合物をもたらす。

【0365】

式(1)の化合物は、当業者に知られている方法を使用して、それらの対応する塩に変換することができる。例えば、式(1)の化合物は、TFA、HCl、マレイン酸又はクエン酸を用いて、Et₂O、DCM、THF又はMeOH等の溶媒中で処理することで、対応する塩形態をもたらすことができる。

【0366】

上に記載されているスキームに従って調製される化合物は、エナンチオ特異的合成、ジアステレオ特異的合成若しくは位置特異的合成によって、又は分割によって、単一エナンチオマー、ジアステレオマー又は位置異性体として得ることができる。本発明による化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、したがって、それらは、エナンチオマーとして存在することができる。化合物が2つ以上のキラル中心を持つ場合、それらは、さらに、ジアステレオマーとして存在することができる。全てのこうした異性体及びそれらの混合物は、本発明の範囲内に包含されることが理解されるべきである。上記のスキームに従って調製される化合物は、代わりに、ジアステレオマー又は位置異性体としての混合物のラセミ(1:1)又は非ラセミ(1:1ではない)混合物として得ることができる。エナンチオマーのラセミ及び非ラセミ混合物が得られる場合、単一エナンチオマーは、キラルクロマトグラフィー、再結晶化、ジアステレオマー塩形成、ジアステレオマーの付加物への誘導体化、生体内転換又は酵素転換等、当業者に知られている従来の分離方法を使用して単離することができる。位置異性体混合物又はジアステレオマー混合物が得られる場合、単一異性体は、クロマトグラフィー又は結晶化等の従来の方法を使用して分離することができる。

10

20

【0367】

以下の実施例は、本発明及び様々な好ましい実施形態を更に例示するために提供される。

【実施例】

【0368】

化学：

30

下記の実施例に記載する化合物及びそれに対応する分析データを得る際、別途記載がない限り、以下の実験及び分析プロトコルに従った。

別段の記載がない限り、反応混合物は窒素雰囲気下、室温(rt)で磁気攪拌した。溶液を「乾燥」させる場合、溶液は一般に、Na₂SO₄又はMgSO₄等の乾燥剤上で乾燥させた。混合物、溶液及び抽出液を「濃縮」する場合、典型的にはロータリーエバポレーターを用いて減圧下で濃縮した。

マイクロ波照射条件下での反応は、Activentマイクロ波反応装置、型番909150、又はBiotope Initiator、型番355302を備えるCEM Discover-SP内で行った。

順相フラッシュカラムクロマトグラフィー(FCC)は、充填された、又は予め充填されたカートリッジを用いてシリカゲル(SiO₂)上で、指示した溶媒で溶出して行った。

40

LC/MSは、Waters社製2695分離ユニット、2487二波長吸光度検出器、ESIプローブを備えたMicromass社製ZQ、又はPDA e 及びSQ検出器を備えたWaters Acquity(商標) Ultra performance LC (UPLC)で得た。

核磁気共鳴(NMR)スペクトルは、Varian 400MHz又はBruker 400MHz NMRで得た。試料は、重水素化クロロホルム(CDCl₃)、メタノール-d₄(CD₃OD)又はジメチルスルホキシド-d₆(DMSO-d₆)中で分析した。CDCl₃試料に関して、テトラメチルシラン(TMS)を内部標準として使用し、TMS共鳴を¹H NMRスペクトルについての0.00ppmの化学シフトに設定した。CD₃ODに関して、¹Hについての3.31での残存中心共鳴ピーク(residual central resonance peak)を化学シフトの帰属として用い、DMSO-d₆に関して、¹Hについての2.50ppmでの残存中心共鳴ピークを化学シフトの帰属として用いた。下記の¹H NMRデータのフォーマットは：テ

50

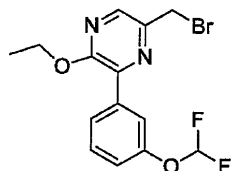
トラメチルシラン基準の低磁場側へのppm単位の化学シフト(多重度、Hz単位の結合定数J、積分値)である。

化学名は、ChemDraw Ultra 12.0(CambridgeSoft社、Cambridge、MA)又はChemAxonを用いて生成した。

【0369】

中間体1: 5-(プロモメチル)-3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-エトキシピラジン

【化33】



10

ステップ1: 3-プロモ-5-メチルピラジン-2-アミン

DCM (230 mL) 中の5-メチルピラジン-2-アミン (5.00 g, 0.05 mol) の冷却した0 の溶液に、1-プロモピロリジン-2,5-ジオン (8.97 g, 0.05 mol) を一度に全て添加した。反応混合物を室温に加温し、12時間攪拌した。反応物を1Nチオ硫酸ナトリウム (50 mL) でクエンチし、層を分離し、有機相を水 (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。精製 (FCC、SiO₂、0 ~ 50%、EtOAc/ヘキサン) により、標題化合物を黄色固体 (8.61 g, 65%) として得た。[M+H]=188.9/190.11

20

ステップ2: 3-プロモ-2-エトキシ-5-メチルピラジン

0 のEtOH (42 mL) 中の3-プロモ-5-メチルピラジン-2-アミン (4.00 g, 21.27 mmol) の溶液に、亜硝酸tert-ブチル (7.65 mL, 63.82 mmol)、続いて1,4-ジオキサン中4N HCl (1.91 mL, 7.66 mmol) を添加した。反応混合物を室温に加温し、8時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をNaHCO₃水溶液で希釈し、DCM中に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。精製 (FCC、SiO₂、0 ~ 20%、EtOAc/ヘキサン) により、標題化合物を白色固体 (2.5 g, 54%) として得た。[M+H]=217.06/219.05。

ステップ3: 3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-エトキシ-5-メチルピラジン

窒素下のEtOH (22 mL) 及びトルエン (118 mL) 中の3-プロモ-2-エトキシ-5-メチルピラジン (1.80 g, 8.29 mmol)、3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸 (2.03 g, 10.78 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (958.25 mg, 0.83 mmol)、Na₂CO₃ (21.63 mL, 1.15 mol/L, 24.88 mmol) の溶液を88 で1時間加熱した。反応混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。精製 (FCC、SiO₂、0 ~ 50%、EtOAc/ヘキサン) により、標題化合物を無色油状物 (2.09 g, 90%) として得た。[M+H]=281.19。

30

ステップ4: 5-(プロモメチル)-3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-エトキシピラジン

四塩化炭素 (24 mL) 中の3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-エトキシ-5-メチルピラジン (2.00 g, 0.01 mol)、1-プロモピロリジン-2,5-ジオン (1.27 g, 0.01 mol) の溶液に、過酸化ベンゾイル (0.26 g, 1.07 mmol) を添加した。混合物を88 で8時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。精製 (FCC、SiO₂、0 ~ 5%、EtOAc/ヘキサン) により、約10%の出発材料が混ざった標題化合物 (1.5 g, 59%) を得た。[M+H]=459.13/361.13。

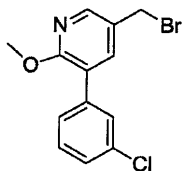
40

【0370】

中間体2~3は、中間体1、ステップ3~4に類似する方法で、出発材料を適切に置き換えて調製した。

中間体2: 5-(プロモメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピラジン

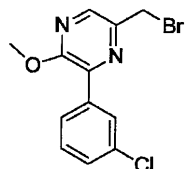
【化 3 4】



[M+H]=312.05/314.04

中間体3: 5-(ブロモメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピラジン

【化 3 5】

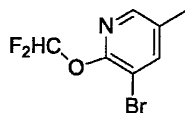


[M+H]=313.17/315.19

【0 3 7 1】

中間体4: 3-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルピリジン

【化 3 6】

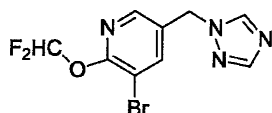


3-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルピリジン。ACN (100 mL) 中の3-プロモ-5-メチルピリジン-2-オール (25.0 g, 0.13 mol) の溶液に、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸 (23.7 g, 0.13 mol) 及びNa₂CO₃ (28.2 g, 0.270 mol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を反応混合物に添加し、反応混合物をDCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、SiO₂、0~10%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物をオフホワイトの固体 (22 g, 70%) として得た。[M+H]=238.09/240.09。

【0 3 7 2】

中間体5: 5-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン

【化 3 7】



ステップ1: 3-プロモ-5-(プロモメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン

四塩化炭素 (13 mL) 中の3-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルピリジン (0.50 g, 2.1 mmol) の溶液に、1-プロモピロリジン-2,5-ジオン (0.521 g, 2.93 mmol) 及びアゾビスイソブチロニトリル (44 mg, 0.26 mmol) を添加した。反応混合物を80 で8時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、SiO₂、10~90%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (400 mg, 60%) を得た。[M+H]=317.88。

ステップ2: 5-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン

アセトン (12 mL) 中の3-プロモ-5-(プロモメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン (中間体4, 0.50 g, 1.57 mmol) の溶液に、1H-1,2,4-トリアゾール (202 mg, 2.9 mmol

10

20

30

40

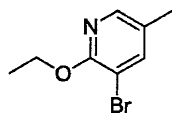
50

)及び K_2CO_3 (650 mg, 4.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、 SiO_2 、30~70%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (431 mg, 90%) を得た。[M+H]=304.91/306.91。

【0373】

中間体6: 3-ブロモ-2-エトキシ-5-メチルピリジン

【化38】



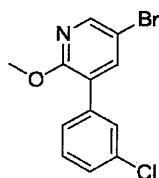
10

エタノール (100 mL) 中の3-ブロモ-2-クロロ-5-メチルピリジン (4.00 g, 19.37 mmol) の溶液に、ナトリウムエトキシド (6.59 g, 96.9 mmol) を3回に分けて添加した。混合物を窒素下100 で2日間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、 SiO_2 、20%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (3.00 g, 72%) を得た。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 7.94 (dd, $J = 0.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.18 (t, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

【0374】

中間体7: 5-ブロモ-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン

【化39】



20

ステップ1: 5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-アミン

10mLのマイクロ波バイアルに、5-ブロモ-6-メトキシピリジン-3-アミン (2.00 g, 10 mmol)、(3-クロロフェニル)ボロン酸 (1.87 g, 12 mmol)、Pd(dppf) $Cl_2 \cdot DCM$ (365 mg, 0.45 mmol)、ACN (6 mL) 及び飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (3 mL) を入れた。バイアルを密封し、窒素でパージし、110 で15分間加熱した。層を分離し、水性相をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、 SiO_2 、0~50%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (1.95 g, 84%) を得て、これを次のステップに直接用いた。

30

ステップ2: 5-ブロモ-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン

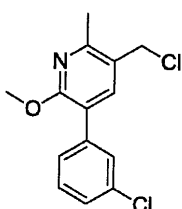
窒素下のACN (50 mL) 中の5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-アミン (1.95 g, 8.39 mmol)、臭化銅(II) (3.72 g, 16.7 mmol)、亜硝酸tert-ブチル (1.7 g, 16.7 mmol) の溶液を、60 で12時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。精製(FCC、 SiO_2 、0~10%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物を橙色固体 (1.53 g, 61%) として得た。[M+H]=298.20/300.21。

40

【0375】

中間体8: 3-(クロロメチル)-5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシ-2-メチルピリジン

【化40】



ステップ1: 6-アミノ-5-ブロモ-2-メチルニコチノニトリル

50

6-アミノ-2-メチルニコチノニトリル (5 g, 37.6 mmol)、NBS (7.36 g, 41.3 mmol) 及びDCM (100 mL) の溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、1:1 EtOAc/DCM)により、標題化合物を黄褐色固体 (4.5 g, 56%) として得た。[M+H]=211.95/213.96。

ステップ2: 5-プロモ-6-メトキシ-2-メチルニコチノニトリル

6-アミノ-5-プロモ-2-メチルニコチノニトリル (4.5 g, 21.2 mmol)、HCl (2 mLの1,4-ジオキサン中4N HCl)、亜硝酸tert-ブチル (6.56 g, 63.7 mmol) 及びメタノール (50 mL) の溶液を、60 °Cで12時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、SiO₂、0~25%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (2.5 g, 51%) を得た。[M+H]=226.96/228.96。

ステップ3: 5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシ-2-メチルニコチノニトリル

20mLのマイクロ波バイアルに、5-プロモ-6-メトキシ-2-メチルニコチノニトリル (1.2 g, 5.28 mmol)、(3-クロロフェニル)ボロン酸 (990 mg, 6.3 mmol)、Pd(dppf)Cl₂・DCM (191 mg, 0.26 mmol)、ACN (10 mL) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (3 mL) を入れた。バイアルを密封し、窒素でパージし、マイクロ波照射下100 °Cで10分間加熱した。層を分離し、水性相をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、SiO₂、0~50%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物をオフホワイトの固体 (995 mg, 74%) として得た。[M+H]=259.06。

ステップ4: 5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシ-2-メチルニコチンアルデヒド

窒素下のDCM (15 mL) 中の5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシ-2-メチルニコチノニトリル (500 mg, 1.9 mmol) の-78 °Cの冷却溶液に、DIBAL (ヘキサン中1M, 4.8 mL, 4.8 mmol) を3分間かけて滴下添加した。反応混合物を-78 °Cで1時間攪拌した。飽和フッ化ナトリウム (1 mL) を添加することによって、反応物を慎重にクエンチした。30分間攪拌した後、懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、0~50%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (358 mg, 72%) を得た。[M+H]=262.05。

ステップ5: (5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)メタノール
メタノール (3 mL) 中の5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシ-2-メチルニコチンアルデヒド (350 mg, 1.34 mmol) の溶液に、NaBH₄ (52 mg, 1.3 mmol) を添加した。溶液を室温で20分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、0~50%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (322 mg, 91%) を得た。[M+H]=264.06。

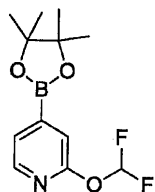
ステップ6: 3-(クロロメチル)-5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシ-2-メチルピリジン

DCM (5 mL) 中の(5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)メタノール (340 mg, 1.29 mmol) を含有するシンチレーションバイアル中に、ジイソプロピルエチルアミン (199 mg, 1.54 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (147 mg, 1.29 mmol) を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(3×)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、SiO₂、0~30%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (87 mg, 24%) を得た。[M+H]=282.03

【0376】

中間体9: 2-ジフルオロメトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン

【化41】



ステップ1: 4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン

ACN (200 mL) 中の2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート (6.00 g, 39.4 mmol) の攪拌溶液に、4-プロモピリジン-2(1H)-オン (4.90 g, 28.1 mmol) を添加した。混合物を8時間還流させた。得られた混合物を濾過し、濾液をヘキサン (6×20 mL) で抽出した。合わ

10

20

30

40

50

せた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、室温で濃縮して、標題化合物を液体(2.60 g, 収率42%)として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 8.19-8.20 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.54 -7.88 (m, 1H)

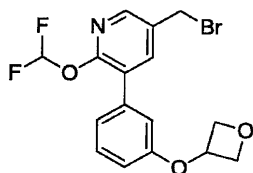
ステップ2: 2-ジフルオロメトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン

1,4-ジオキサンの(230 mL)中の4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン(7.20 g, 32.1 mmol)の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(8.80 g, 34.6 mmol)及び酢酸カリウム(7.10 g, 71.9 mmol)を添加した。フラスコに還流冷却器及び真空/窒素導入口を取り付け、窒素(3x)で脱気/再充填した。触媒 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.35 g, 3.2 mmol)を添加し、反応混合物を8時間還流させた。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、 SiO_2 、1:1の石油エーテル/ヘキサン)により、標題化合物(6.10 g, 70%)を液体として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 8.31-8.32 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.52-7.89 (m, 1H), 7.42-7.44 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.156 (s, 1H), 1.32 (s, 12H)

【0377】

中間体10: 5-(プロモメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル)ピリジン

【化42】



ステップ1: 3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルピリジン-3-イル)フェノール

20mLのマイクロ波バイアルに、3-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルピリジン(中間体4, 1.90 g, 7.98 mmol)、3-ヒドロキシフェニルボロン酸(1.32 g, 9.58 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (330 mg, 0.40 mmol)、 Na_2CO_3 (2.12 g, 19.96 mmol)、水(4.0 mL)及びACN(12 mL)を入れた。バイアルを密封し、窒素でパージし、マイクロ波照射下100で15分間加熱した。反応混合物を水で希釈し、DCM(3x)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、 SiO_2 、0~40% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物(1.81 g, 91%)を無色ワックス状固体として得た。[M+H]=252.12。

ステップ2: 2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチル-3-(3-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル)ピリジン

DMF中の3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルピリジン-3-イル)フェノール(502.5 mg, 2.0 mmol)の溶液に、オキセタン-3-イル4-メチルベンゼンスルホネート(685 mg, 3.0 mmol)及び K_2CO_3 (553 mg, 4.00 mmol)を添加した。反応混合物を60で8時間撹拌した。LC-MSは、約50%の転化を示唆した。温度を90に上げ、反応混合物を更に4時間撹拌した。飽和 NaCl 水溶液を添加し、混合物をDCM(3x)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、 SiO_2 、10~30% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物(310 mg, 50%)を無色固体として得た。[M+H]=308.11

ステップ3: 5-(プロモメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル)ピリジン

四塩化炭素(10 mL)中の2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチル-3-(3-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル)ピリジン(310 mg, 1.0 mmol)の溶液に、1-プロモピロリジン-2,5-ジオン(180 mg, 1.0 mmol)及び過酸化ベンゾイル(37 mg, 0.15 mmol)を添加した。反応混合物を80で8時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、 SiO_2 、10~30% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物(140 mg, 36%)を得た。[M+H]=387.21

【0378】

中間体11: 5-(プロモメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-イソプロポキシフェニル)

10

20

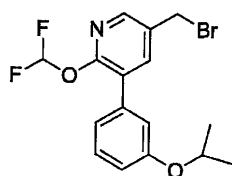
30

40

50

ピリジン

【化43】



中間体10に類似する方法で、ステップ2については2-ブロモプロパンを使用し、続いてステップ3に従って臭素化して、標題化合物を調製した。[M+H]=373.24。

10

【0379】

中間体12： 5-(2-ブロモメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン

【化44】



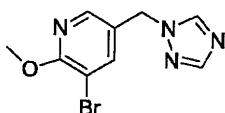
中間体10に類似する方法で、ステップ1において中間体4及び3-クロロフェニルボロン酸を使用し、続いてステップ3に従って臭素化して、標題化合物を調製した。[M+H]=348.17/350.15

20

【0380】

中間体13： 5-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-ブロモ-2-メトキシピリジン

【化45】



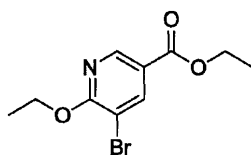
中間体5に類似する方法で、出発材料を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。[M+H]=269.21/271.23

30

【0381】

中間体14： エチル5-ブロモ-6-エトキシニコチネート

【化46】



ステップ1： 5-ブロモ-6-クロロニコチノイルクロリド

40

DCM (211.46 mL) 中の5-ブロモ-6-クロロニコチン酸 (10.00 g, 42.29 mmol) の溶液に、オキサリルジクロリド (42.29 mL, 84.58 mmol) 及び数滴のDMFを添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗製標題化合物 (9.0 g, 83%) を得た。粗製材料を更に精製することなく使用した。[M+H]=253.2/255.2/257.2。

ステップ2： エチル5-ブロモ-6-エトキシニコチネート

EtOH (100 mL) 中の5-ブロモ-6-クロロニコチノイルクロリド (5.00 g, 19.62 mmol) のスラリーに、ナトリウムエトキシド (22.0 mL, 21.00 %w/w, 58.85 mmol) を添加した。反応混合物を室温で75分間攪拌した。氷浴中の2容量の水を添加した後、生成物が晶出した。固体を濾過し、ヘキサン及び水で洗浄して、標題化合物 (4.5 g, 84%) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.66 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H),

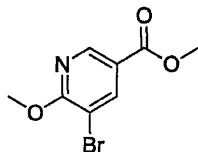
50

4.37 - 4.16 (m, 2H), 1.32 (td, J = 6.9, 18.7 Hz, 6H); [M+H] = 274.3/276.3

【0382】

中間体15：メチル5-ブロモ-6-メトキシニコチネート

【化47】



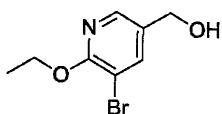
MeOH (80.00 mL) 中のメチル5-ブロモ-6-クロロニコチネート (10.00 g, 39.92 mmol) のスラリーに、ナトリウムメトキシド (2.59 g, 47.91 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物が晶出した。スラリーを0 に冷却し、水 (80 mL) を添加し、30分間攪拌し、次いで濾過した。固体ケーキを水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物 (9.05 g, 92%) を得た。[M+H]=246.2。

10

【0383】

中間体16：(5-ブロモ-6-エトキシピリジン-3-イル)メタノール

【化48】



20

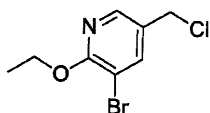
2-メトキシ-2-メチルプロパン (10.50 mL) 中のエチル5-ブロモ-6-エトキシニコチネート (中間体14, 1.06 g, 3.85 mmol) の溶液を0 に冷却し、DIBAL (9 mL, 9.00 mmol) を、温度を25 未満に保ちながら、ゆっくりと添加した。添加が完了した後、混合物を室温で45分間攪拌した。反応物を0 に冷却し、次いでNaOH水溶液 (5.78 mL, 11.56 mmol) でクエンチし、室温で1時間攪拌した。混合物をMTBE及び水で希釈し、次いでMTBE中に抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (0.87 g, 97%) を白色固体として得た。粗製材料を更に精製することなく使用した。[M+H]=232.3/234.3。

【0384】

30

中間体17：3-ブロモ-5-(クロロメチル)-2-エトキシピリジン

【化49】



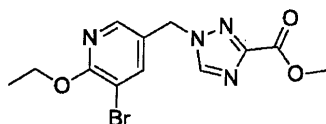
DCM (250 mL) 中の(5-ブロモ-6-エトキシピリジン-3-イル)メタノール (13.44 g, 57.91 mmol) の溶液を0 に冷却し、塩化チオニル (6.74 mL, 92.63 mmol) をゆっくりと添加した。添加が完了した後、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をDCM (250 mL) で希釈し、pHをNaHCO₃の飽和水溶液で塩基性pHに調整した。粗生成物をDCM (3 x 250 mL) 中に抽出し、合わせた有機抽出物を水 (100 mL) で洗浄した。有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (13.6 g, 94%) を得た。粗製材料を更に精製することなく使用した。[M+H]=250.2/252.2。

40

【0385】

中間体18：メチル1-((5-ブロモ-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

【化50】



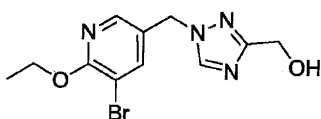
3-ブromo-5-(クロロメチル)-2-エトキシピリジン (13.60 g, 54.29 mmol)、 CHCl_3 (250 mL)、18-クラウン-6 (12.20 g, 46.14 mmol)、 K_2CO_3 (15.01 g, 108.57 mmol) 及びメチル1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート (10.70 g, 84.18 mmol) の溶液を、35 で17時間攪拌した。Celite(登録商標)を反応物に添加し、混合物を真空濃縮して、Celite(登録商標)に融合した粗製材料を得た。精製(FCC、 SiO_2 、10~100% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (11.76 g, 64%) を得た。[M+H]=341.3/343.3。

10

【0386】

中間体19： (1-((5-ブromo-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化51】



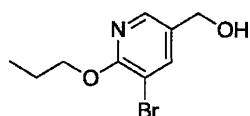
(1-((5-ブromo-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール。THF (100 mL) 中のメチル1-((5-ブromo-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート (11.76 g, 34.47 mmol) の溶液を0 に冷却し、 LiBH_4 (787.00 mg, 36.13 mmol) を添加し、混合物を3時間かけて25 に加温した。水 (10 mL)、1N NaOH (10 mL) 及びCelite(登録商標)を反応物に添加し、混合物を真空濃縮して、Celite(登録商標)に融合した粗製材料を得た。精製(FCC、 SiO_2 、0~15% MeOH/DCM)により、標題化合物 (9.36 g, 87%) を白色固体として得た。[M+H]=313.3/315.3。

20

【0387】

中間体20： (5-ブromo-6-プロポキシピリジン-3-イル)メタノール

【化52】



30

ステップ1： 5-ブromo-6-プロポキシニコチン酸

5-ブromo-6-クロロニコチン酸 (2.00 g, 8.46 mmol)、プロパン-1-オール (10 mL, 13.69 mmol) 及び Cs_2CO_3 (5.51 g, 16.92 mmol) の混合物に、120 で1時間マイクロ波を照射した。それに加えて、混合物に更に120 で8時間照射した。混合物をDCM (100 mL) 及び水 (100 mL) で希釈した。水性層を1N HCl水溶液で酸性化し、DCM (3×100 mL) 中に抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NaCl水溶液 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (2.04 g, 93%) をクリーム色固体として得た。粗製材料を更に精製することなく使用した。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 13.30 (s, 1H), 8.59 - 8.76 (m, 1H), 8.35 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 4.28 - 4.45 (m, 2H), 1.61 - 1.86 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.43 Hz, 3H); [M+H] = 260.3/262.3。

40

ステップ2： (5-ブromo-6-プロポキシピリジン-3-イル)メタノール

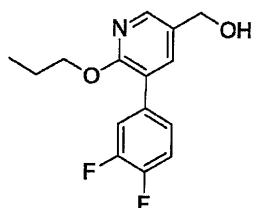
5-ブromo-6-プロポキシニコチン酸 (1.61 g, 6.19 mmol)、THF (15.06 mL) 及びTEA (1.73 mL, 12.38 mmol) の混合物を0 に冷却し、クロロギ酸メチル (0.72 mL, 9.29 mmol) を添加し、混合物を0 で2時間攪拌した。混合物を濾過し、(固体を)さらなるTHF (20 mL) ですすぎ、0 に冷却し、 NaBH_4 (0.47 g, 12.38 mmol) を添加し、混合物を0 で90分間攪拌した。 LiBH_4 (0.18 g, 8.05 mmol) を添加し、混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物をDCM (100 mL) 及び水 (100 mL) で希釈し、層を分離し、水性層をDCM (3×8

50

0 mL) 中に抽出した。抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、Celite(登録商標)を添加し、溶媒を除去して、Celite(登録商標)に融合した粗アルコールを得た。精製(FCC、 SiO_2 、5~40% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物(966 mg, 63%)を得た。[M+H]=246.3/248.3。

【0388】

中間体21： (5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-プロポキシピリジン-3-イル)メタノール
【化53】



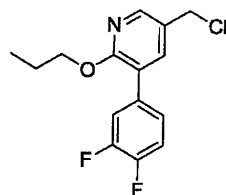
10

水(2.9 mL)中の(5-プロモ-6-プロポキシピリジン-3-イル)メタノール(中間体20, 483 mg, 1.96 mmol)、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(464.8 mg, 2.94 mmol)、 K_2CO_3 (813.7 mg, 5.89 mmol)の溶液に、窒素ガスを吹き込んで泡立て、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (215.4 mg, 0.29 mmol)を添加し、攪拌しながら、混合物に120 で20分間マイクロ波を照射した。Celite(登録商標)を反応物に添加し、混合物を真空濃縮して、Celite(登録商標)に融合した粗アルコールを得た。精製(FCC、 SiO_2 、5~100% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物(547 mg, 100%)を得た。[M+H]=280.4。

20

【0389】

中間体22： 5-(クロロメチル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-プロポキシピリジン
【化54】

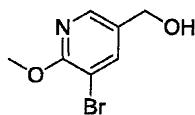


中間体17に類似する方法で、(5-プロモ-6-エトキシピリジン-3-イル)メタノールを(5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-プロポキシピリジン-3-イル)メタノール(中間体21)に置き換えて、標題化合物を調製した。[M+H]=298.4。

30

【0390】

中間体23： (5-プロモ-6-メトキシピリジン-3-イル)メタノール
【化55】



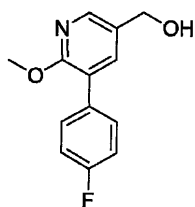
THF(162.56 mL)中のメチル5-プロモ-6-メトキシニコチネート(8.00 g, 32.51 mmol)の溶液に、 LiBH_4 (1.06 g, 48.77 mmol)を添加した。激しく攪拌しながら、MeOH(40.64 mL)を反応物にゆっくりと添加した。反応物を室温で2時間攪拌させた。2N NaOHを反応混合物に添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。粗混合物をEtOAc及び H_2O に添加し、有機層を分離し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、 SiO_2)により、標題化合物(6.00 g, 84%)を得た。[M+H]=218.2。

40

【0391】

中間体24： (5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メタノール

【化56】



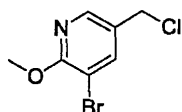
ACN (74.91 mL) 中の(5-ブロモ-6-メトキシピリジン-3-イル)メタノール(中間体23, 2.45 g, 11.24 mmol)、(4-フルオロフェニル)ボロン酸(1.97 g, 14.05 mmol)、 Na_2CO_3 (29.31 mL, 1.15 mol/L, 33.71 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (822.15 mg, 1.12 mmol) の溶液を、マイクロ波条件下120 で20分間加熱した。水性層を除去し、有機層を乾燥させた(Na_2SO_4)。 Na_2SO_4 を EtOAc (3 × 15 mL) で洗浄した。精製(FCC、 SiO_2 、10% MeOH/90% EtOAc) により、標題化合物(2.0 g, 76%)を得た。[M+H]=234.50。

10

【0392】

中間体25: 3-ブロモ-5-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン

【化57】



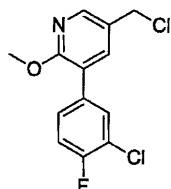
20

中間体17に類似する方法で中間体23を使用して、標題化合物を調製した。[M+H]=235.9/237.9。

【0393】

中間体26: 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン

【化58】



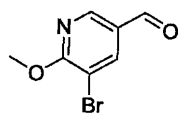
30

中間体17に類似する方法で、標題化合物を調製した。[M+H]=286.25。

【0394】

中間体27: 5-(クロロメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン

【化59】



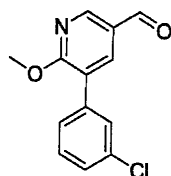
40

HOAc (180 mL) 中の6-メトキシニコチンアルデヒド(24 g, 0.175 mol) 及び NaOAc (28.7 g, 0.35 mol) の混合物に、 Br_2 (42 g, 0.263 mol) を20分間かけて添加した。混合物を攪拌し、90 に5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、氷水へ注いだ。得られた混合物を飽和 NaOH 水溶液(10 mL) で pH9 に中和し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機層をブライン(100 mL) で洗浄し、濾過し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物(7 g, 22%)を得た。標題化合物を更に精製することなく未精製のまま次のステップにおいて使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.12 (s, 3H)

【0395】

中間体28: 5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシニコチンアルデヒド

【化60】



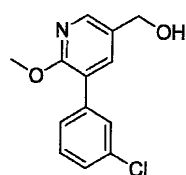
中間体1、ステップ3に類似する方法で、THF/水中の5-ブロモ-6-メトキシニコチンアルデヒド及び3-クロロフェニルボロン酸をN₂下75℃で一晩使用して、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.03 (s, 1 H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.57, (d, J = 0.88 Hz, 1 H), 7.42-7.46 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H).

10

【0396】

中間体29： (5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メタノール

【化61】



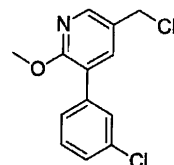
20

EtOH (150 mL) 中の5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシニコチンアルデヒド (18 g, 0.072 mol) の溶液に、NaBH₄ (5.5 g, 0.144 mol) を0℃で添加した。反応混合物をN₂下室温で2時間攪拌した。混合物にHCl (1M, 5 mL) を滴下添加し、続いて水 (100 mL) を0℃で添加した。混合物をEtOAc (2×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (16.2 g, 90%) を黄色固体として得て、これを更に精製することなく次のステップに使用した。

【0397】

中間体30： 5-(クロロメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン

【化62】



30

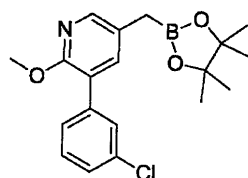
中間体17に類似する方法で、(5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メタノールを使用して、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 7.35-7.44 (m, 3 H), 4.61 (s, 2H), 3.99 (s, 3H)

【0398】

40

中間体31： 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-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)メチル)ピリジン

【化63】



中間体9に類似する方法で、5-(クロロメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリ

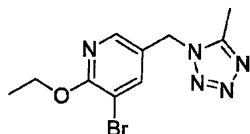
50

ジンを使用し、酢酸カリウム及びPd(dppf)Cl₂をK₂CO₃及びPd(PPh₃)₄ (114 mg, 0.10 mmol) に置き換えて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.00 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 1.76 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 1.26 (s, 12H)

【0399】

中間体32: 3-プロモ-2-エトキシ-5-((5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)ピリジン

【化64】



10

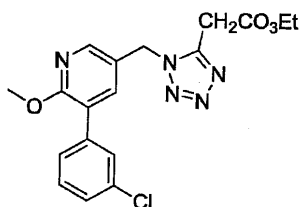
ACN (50 mL) 中の3-プロモ-5-(クロロメチル)-2-エトキシピリジン (2.84 g, 11.34 mmol)、NaI (169.93 mg, 1.13 mmol)、K₂CO₃ (3.13 g, 22.67 mmol) 及び5-メチル-2H-テトラゾール (1.91 g, 22.67 mmol) の溶液を、室温で72時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、ヘキサン/EtOAc、0~100%)により、標題化合物を油状物 (1.83 g, 54%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.04 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.44 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.04 Hz, 3H)

20

【0400】

中間体33: エチル2-(2-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-テトラゾール-5-イル)アセテート

【化65】



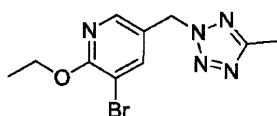
30

中間体32に類似する方法で、出発材料を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.16 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 3H), 5.59 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.30 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 1.27 (t, J = 7.24 Hz, 3H)

【0401】

中間体34: 3-プロモ-2-エトキシ-5-((5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)メチル)ピリジン

【化66】



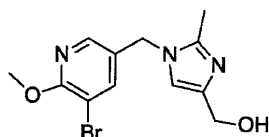
40

中間体32反応物から単離した。白色固体 (1.32 g, 39%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.16 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.44 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.39-1.49 (m, 3H)

【0402】

中間体35: (1-((5-プロモ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

【化67】



ステップ1: 1-((5-ブロモ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

アセトン(10 mL)中の3-ブロモ-5-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン(中間体25, 630 mg, 2.66 mmol)に、 Cs_2CO_3 (1.32 g, 4.0 mmol)及びNaI(39.93 mg, 0.27 mmol)を添加した。反応混合物を3時間撹拌させた。混合物をDCMで希釈し、濾過した。濾液を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、 SiO_2 、20~100%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物を得て、これを次のステップに直接持ち込んだ。

10

ステップ2: (1-((5-ブロモ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

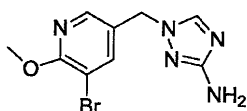
MeOH(5 mL)中の1-((5-ブロモ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(347 mg, 1.12 mmol)に、 NaBH_4 (42.33 mg, 1.22 mmol)を添加した。反応混合物を室温で0.5時間撹拌させた。混合物を水で希釈し、DCM中に抽出した。有機画分を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、 SiO_2 、50~100%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物を得た。

20

【0403】

中間体36: 1-((5-ブロモ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化68】



ステップ1: 3-ブロモ-2-メトキシ-5-((3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピリジン

30

中間体5に類似する方法で、出発材料を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。

ステップ2: 1-((5-ブロモ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

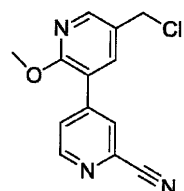
AcOH(15 mL)及び水(4 mL)中の3-ブロモ-2-メトキシ-5-((3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピリジン(1.0 g, 3.18 mmol)の溶液に、亜鉛(2.07 g, 31.8 mmol)を添加した。混合物を50 で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、白色固体を得た。粗固体をDCM(50 mL)に溶解し、超音波処理し、濾過した(2回繰り返し)。合わせたDCM抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、層を分離した。有機層を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。得られた固体をヘキサンとともに粉碎して、標題化合物を得た。

40

【0404】

中間体37: 5-(クロロメチル)-2-メトキシ-[3,4'-ビピリジン]-2'-カルボニトリル

【化69】



ステップ1: 2'-クロロ-2-メトキシ-[3,4'-ビピリジン]-5-カルバルデヒド

50

中間体8ステップ3に類似する方法で、5-プロモ-6-メトキシニコチンアルデヒド(中間体27)及び(2-クロロピリジン-4-イル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。[M+H]=249.25。

ステップ2: 5-ホルミル-2-メトキシ-[3,4'-ピピリジン]-2'-カルボニトリル

10mLのマイクロ波バイアル内に、2'-クロロ-2-メトキシ-[3,4'-ピピリジン]-5-カルバルデヒド(684 mg, 2.75 mmol)、ジシアノ亜鉛(226 mg, 1.93 mmol)、Pd(PPh₃)₄(318 mg, 0.28 mmol)及びDMF(15 mL)を添加した。バイアルに蓋をし、窒素でパージし、次いで150 で15分間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で抽出した。残った有機相をブラインで処理し、乾燥させ(NaSO₄)、濾過し、濃縮した。精製(FCC、SiO₂、0~75% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物(602.00 mg, 91%)を得た。[M+H]=240.28。

10

ステップ3: 5-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-[3,4'-ピピリジン]-2'-カルボニトリル

5-ホルミル-2-メトキシ-[3,4'-ピピリジン]-2'-カルボニトリル(602 mg, 2.52 mmol)を含有する100mLの丸底フラスコ内に、MeOH(25 mL)、続いてNaBH₄(95 mg, 2.52 mmol)を添加した。反応混合物を室温で10分間撹拌した。反応物をHCl(1 mL)でクエンチし、次いで濃縮した。残留物を飽和NaHCO₃水溶液及びEtOAcで希釈した。層を分離し、有機相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物(219 mg, 36%)を白色固体として得た。粗製材料をさらに精製することなく使用した。[M+H]=242.30。

ステップ4: 5-(クロロメチル)-2-メトキシ-[3,4'-ピピリジン]-2'-カルボニトリル

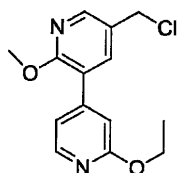
DCM(10 mL)中の5-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-[3,4'-ピピリジン]-2'-カルボニトリル(219.3 mg, 0.91 mmol)の溶液に、塩化チオニル(130 μL, 1.82 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2.5時間撹拌し、次いで濃縮して、標題化合物を黄色固体(0.225 g, 94%)として得た。[M+H]=260.27。

20

【0405】

中間体38: 5-(クロロメチル)-2'-エトキシ-2-メトキシ-3,4'-ピピリジン

【化70】



30

ステップ1: (2'-クロロ-2-メトキシ-[3,4'-ピピリジン]-5-イル)メタノール

中間体8、ステップ3に類似する方法で、(5-プロモ-6-メトキシピリジン-3-イル)メタノール(中間体23)及び(2-クロロピリジン-4-イル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。[M+H]=251.30。

ステップ2: (2'-エトキシ-2-メトキシ-[3,4'-ピピリジン]-5-イル)メタノール

EtOH中21% w/w NaOEt(22 mL)中の(2'-クロロ-2-メトキシ-[3,4'-ピピリジン]-5-イル)メタノール(925 mg, 3.69 mmol)の溶液を、窒素下75 で8時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、1Mクエン酸(2×)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。精製(FCC、SiO₂、0~75% EtOAc/ヘキサン)により、(0.499 g, 52%)の標題化合物をコハク色油状物として得た。[M+H]=261.39。

40

ステップ3: 5-(クロロメチル)-2'-エトキシ-2-メトキシ-3,4'-ピピリジン

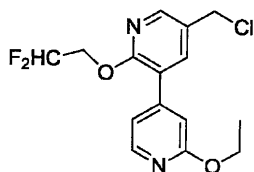
DCM(10 mL)及びテトラヒドロフラン(5 mL)中の(2'-エトキシ-2-メトキシ-[3,4'-ピピリジン]-5-イル)メタノール(499.30 mg, 1.92 mmol)の溶液を、氷水浴中で5分間冷却した。塩化チオニル(0.35 mL, 4.8 mmol)を1分間かけて滴下添加した。直ちに白色沈殿物が形成された。反応混合物を室温で1時間撹拌し、次いで飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。層を分離し、水性相をDCMで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ(NaSO₄)、濾過し、濃縮して、(543 mg, 101%)の標題化合物をコハク色油状物として得た。[M+H]=278.38。

50

【0406】

中間体39： 5-(クロロメチル)-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2'-エトキシ-3,4'-ビピリジン

【化71】



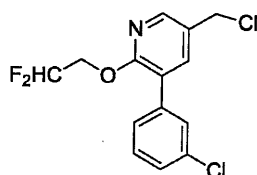
10

中間体38に類似する方法で、ステップ1において(5-ブromo-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)メタノール及び(2-クロロピリジン-4-イル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。[M+H]=329.37。

【0407】

中間体40： 5-(クロロメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン

【化72】



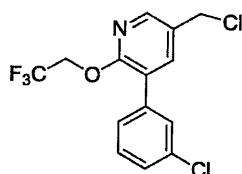
20

中間体38に類似する方法で、ステップ1において(5-ブromo-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)メタノール及び(2-クロロフェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。[M+H]=318.30。

【0408】

中間体41： 5-(クロロメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン

【化73】



30

ステップ1： メチル5-ブromo-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ニコチネート

THF (5 mL) 中のメチル5-ブromo-6-クロロニコチネート (3.00 g, 11.98 mmol) の溶液に、2,2,2-トリフルオロエタノール (1.44 g, 14.37 mmol) を添加した。溶液を窒素下氷水浴中で5分間冷却し、次いでカリウムtert-ブトキシド (12.58 mL, 1.00 mol/L, 12.58 mmol) を5分間かけて滴下添加した。反応混合物を16時間攪拌し、次いでNaHCO₃及びEtOAcで希釈した。層を分離し、有機相を水及びブラインで洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、0~15% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (2.355 g, 63%) を白色固体として得た。[M+H]=314.22/317.22。

40

ステップ2： (5-ブromo-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)メタノール

窒素下のTHF (20 mL) 中の5-ブromo-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ニコチネート (2.36 g, 7.50 mmol) の0 の冷却溶液に、DIBAL (15.00 mL, 1.00 mol/L, 15.00 mmol) を2分間かけて添加した。反応混合物を室温に加温させ、そこでこれを8時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、次いでDCMで希釈し、1M NaOH (25 mL) で48時間攪拌した。層を分離し、水性相をDCMで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、(2

50

.778 g, 130%) の標題化合物を無色油状物として得た。[M+H]=286.23/288.23。

ステップ3: (5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)メタノール

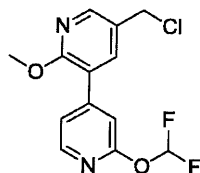
ACN (10.0 mL) 中の(5-ブromo-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)メタノール (1.50 g, 5.24 mmol) の溶液に、3-クロロ-フェニル-ボロン酸 (902.02 mg, 5.77 mmol)、Pd(dppf)Cl₂.DCM (42.82 mg, 0.05 mmol) 及び2M Na₂CO₃水溶液 (10.0 mL) を添加した。反応混合物を窒素でパージし、マイクロ波照射下100 で30分間加熱した。層を分離し、水性相をEtOAcで抽出した。精製(FCC、SiO₂、0~50% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (1.0937 g, 6₆) をコハク色油状物として得た。[M+H]=318.30。

ステップ4: 5-(クロロメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン

DCM (15.0 mL) 中の(5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)メタノール (1.09 g, 3.4 mmol) の冷却した0 の溶液に、塩化チオニル (0.63 mL, 8.6 mmol) を1分間かけて滴下添加した。直ちに白色沈殿物が形成された。室温で1時間攪拌した後、さらなる塩化チオニル (300 μL) を添加し、反応混合物を更に8時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、層を分離し、水相をDCMで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ(NaSO₄)、濾過し、濃縮して、(0.9143 g, 79%) の標題化合物をコハク色油状物として得た。[M+H]=336.24。

【0409】

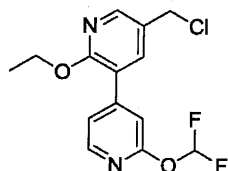
中間体42: 5-(クロロメチル)-2'-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-3,4'-ビピリジン
【化74】



中間体38、ステップ1及びステップ3に類似する方法で、ステップ1において2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン及び(5-ブromo-6-メトキシピリジン-3-イル)メタノール(中間体23)を使用して、標題化合物を調製した。[M+H]=301.04。

【0410】

中間体43: 5-(クロロメチル)-2'-(ジフルオロメトキシ)-2-エトキシ-3,4'-ビピリジン
【化75】



中間体38に類似する方法で、標題化合物を調製した。[M+H]=315.05。

【0411】

中間体44: メチル5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-カルボキシレート

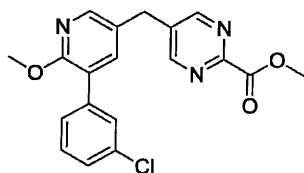
10

20

30

40

【化76】



ステップ1: 5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-カルボニトリル

中間体7、ステップ1に類似して、5-(クロロメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン(中間体30)及び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)ピリミジン-2-カルボニトリルを使用し、Pd(dppf)Cl₂・DCMをPd(PPh₃)₄に置き換えて、標題化合物を調製した。[M+H]=337.34。

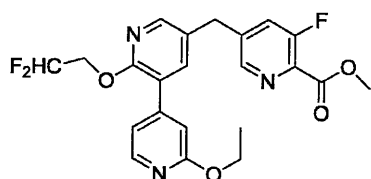
ステップ2: メチル5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-カルボキシレート

湿潤(wet)MeOHの冷却した0 の溶液に、塩化アセチル(2.0 mL)を5分間かけて滴下添加した。反応混合物を0 で更に35分間攪拌し、次いで5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-カルボニトリル(278.4 mg, 0.83 mmol)に添加した。反応混合物を50 に2.5時間加熱した。反応混合物を濃縮し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で中和した。有機相の層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、(277.5 mg, 91%)の標題化合物を、対応するカルボン酸の一部を含有する無色油状物として得た。標題化合物を未精製のまま次のステップにおいて使用した。[M+H]=370.37。

【0412】

中間体45: メチル5-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2'-エトキシ-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)メチル)-3-フルオロピコリネート

【化77】

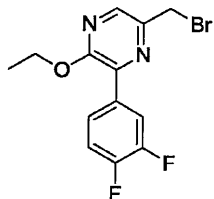


中間体44と同じ方法で、中間体39を使用して調製した。[M+H]=448.39。

【0413】

中間体46: 5-(プロモメチル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシピラジン

【化78】



中間体1に類似する方法で、標題化合物を調製した。

【0414】

中間体47: 5-(クロロメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシピリジン

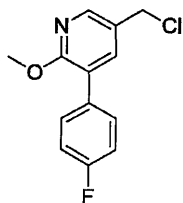
10

20

30

40

【化79】



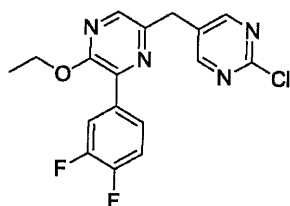
中間体17に類似する方法で、(5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メタノールを使用して、標題化合物を調製した。

10

【0415】

中間体48： 2-クロロ-5-((6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)ピリミジン

【化80】



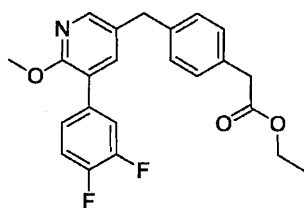
20

中間体1、ステップ3に類似する方法で、5-(プロモメチル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシピラジン(中間体46)及び(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸を使用し、 Na_2CO_3 を NaHCO_3 水溶液に置き換えて、標題化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 2H), 7.98-8.05 (m, 2H), 7.87-7.93 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 4.50 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.47 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 363.4$.

【0416】

中間体49： エチル2-(4-{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセテート

【化81】



30

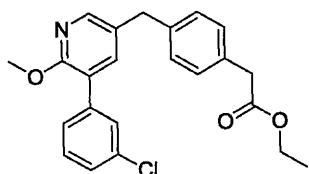
中間体24に類似する方法で、5-(クロロメチル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシピリジン及び(4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。 $[\text{M}+\text{H}]=398.41$.

【0417】

40

中間体50： エチル2-(4-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセテート

【化82】



中間体24に類似する方法で、中間体30及び(4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェニル)

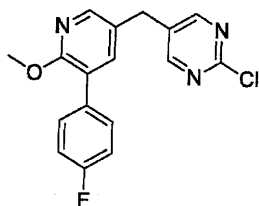
50

ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。[M+H]=396.32。

【0418】

中間体51： 2-クロロ-5-((5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン

【化83】



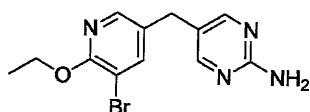
10

中間体24に類似する方法で、中間体47及び(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。[M+H]=330.40。

【0419】

中間体52： 5-((5-ブロモ-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン

【化84】



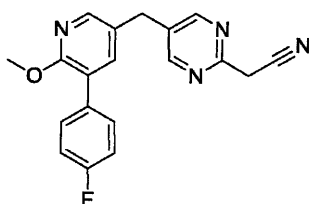
20

中間体21に類似する方法で、3-ブロモ-5-(クロロメチル)-2-エトキシピリジン(中間体17)及び2-アミノピリミジン-5-ボロン酸から、標題化合物を調製した。

【0420】

中間体53： 2-(5-((5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)アセトニトリル

【化85】



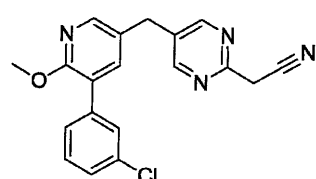
30

中間体7に類似する方法で、5-(クロロメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシピリジン(中間体47)及び2-(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)ピリミジン-2-イル)アセトニトリルから、標題化合物を調製した。

【0421】

中間体54： 2-(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)アセトニトリル

【化86】



40

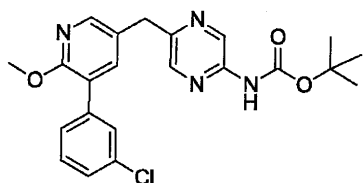
中間体10、ステップ1に類似する方法で、中間体30及び2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アセトニトリルを用いて、共溶媒としての水を省略して、標題化合物を調製した。

【0422】

50

中間体55: tert-ブチル(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン-2-イル)カルバメート

【化87】



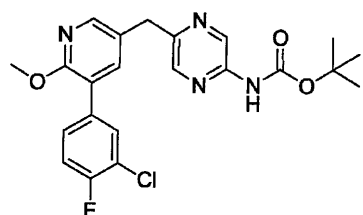
ジオキサソラン(3.00 mL)及び水(600.00 μ l)中の3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチル)ピリジン(中間体31, 127.7 mg, 0.36 mmol)、tert-ブチル(5-プロモピラジン-2-イル)カルバメート(126.53 mg, 0.46 mmol)、 K_2CO_3 (98 mg, 0.70 mmol)及び $Pd(PPh_3)_4$ (32.8 mg, 0.03 mmol)の溶液を、110 で一晩加熱した。

10

【0423】

中間体56: tert-ブチル(5-((5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン-2-イル)カルバメート

【化88】



20

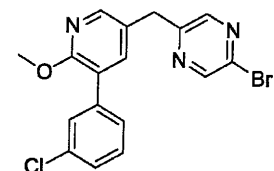
中間体21に類似する方法で、3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン(中間体26)及びtert-ブチル(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラジン-2-イル)カルバメートを用いて、標題化合物を調製した。

【0424】

中間体57: 2-プロモ-5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン

30

【化89】



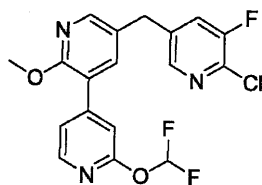
中間体55に類似する方法で、3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチル)ピリジン(中間体31)及び2-プロモ-5-ヨードピラジンを用いて、標題化合物を調製した。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.62 (d, J = 1.57 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)

40

【0425】

中間体58: 5-((6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-2'-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-3,4'-ビピリジン

【化90】



中間体1に類似する方法で、中間体39を使用し、マイクロ波加熱を用い、炭酸ナトリウムを重炭酸ナトリウムに置き換えて、標題化合物を調製した。

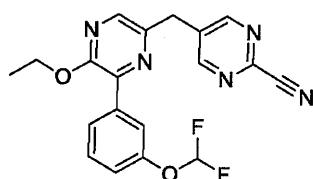
【0426】

実施例：

(実施例1)

5-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボニトリル

【化91】



5mLのマイクロ波バイアル内で、5-(プロモメチル)-3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-エトキシピラジン(中間体1, 176.00 mg, 0.49 mmol)、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)ピリミジン-2-カルボニトリル(124.55 mg, 0.54 mmol)、EtOH(2.45 mL)、ベンゼン(7.00 mL)、Pd(PPh₃)₄(56.63 mg, 0.05 mmol)及びNaHCO₃水溶液(1.38 mL, 1.15 mol/L, 1.59 mmol)を混合した。バイアルを密封し、窒素でパージし、マイクロ波条件下125℃に15分間加熱した。水を反応物からピペットで除去し、粗反応混合物をCELITE(登録商標)に通して濾過し、EtOAc(3×5 mL)で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、SiO₂、0~30%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物を白色固体(100 mg, 53%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 8.94 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.85 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.3, 7.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.61 (m, 1H), 4.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

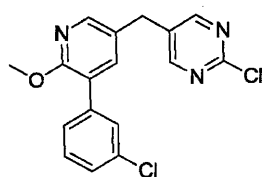
[M+H] = 384.15

【0427】

(実施例2)

2-クロロ-5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン

【化92】



ACN(3.2 mL)中の5-(プロモメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン(中間体2, 100 mg, 0.321 mmol)、(2-クロロピリミジン-5-イル)ボロン酸(76 mg, 0.481 mmol)の溶液に、NaHCO₃(417 mg, 1.282 mmol)及びPdCl₂(dppf)-DCM(23 mg, 0.032 mmol)を添加した。反応物をマイクロ波条件下120℃で12分間加熱した。水を反応物からピペットで除去し、粗反応混合物をCELITE(登録商標)に通して濾過し、EtOAcで洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、シリカ上に濃縮した。精製(FCC、SiO₂、30~

10

20

30

40

50

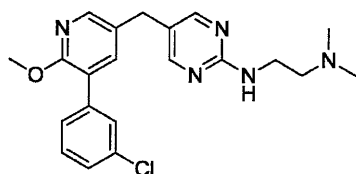
70% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (61 mg, 55%) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.34 (s, 2H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 3H), 3.83 (s 2H), 3.73 (s, 3H). [M+H] = 346.11

【0428】

(実施例3)

{2-[(5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アミノ]エチル}ジメチルアミン

【化93】



10

ACN (1.44 mL) 中の2-クロロ-5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン (実施例2, 50.00 mg, 0.14 mmol) の溶液に、N1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (0.03 mL, 0.29 mmol) 及びDIPEA (77.13 μL, 0.43 mmol) を添加した。反応混合物を180 °Cで15分間加熱した。EtOAc (5 mL) を反応混合物に添加し、反応混合物を水 (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。精製 (FCC、SiO₂、0 ~ 15% MeOH/DCM) により、標題化合物 (15.6 mg, 28%) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.21 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 4H), 2.17 (s, 6H). [M+H] = 398.20

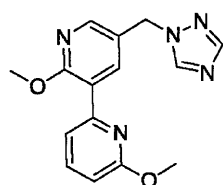
20

【0429】

(実施例4)

2-メトキシ-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化94】



30

EtOH (2.45 mL)、ベンゼン (7.00 mL) 中の5-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン (中間体13, 50 mg, 0.16 mmol)、(6-メトキシピリジン-2-イル)ボロン酸 (46 mg, 0.30 mmol) の溶液を、Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0.02 mmol) 及び4M Na₂CO₃水溶液 (3 mL) と、マイクロ波バイアル内で混合した。バイアルを密封し、窒素でパージし、マイクロ波条件下120 °Cに12分間加熱した。水を反応物からピペットで除去し、粗反応混合物をCELITE (登録商標) に通して濾過し、EtOAc (3 × 5 mL) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。精製 (FCC、SiO₂、30 ~ 70% EtOAc/ヘキサン) により、標題化合物 (11.9 mg, 25%) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.88 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 5.93 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.14 (s, 3H). [M+H] = 298.02

40

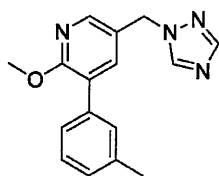
実施例5 ~ 12を、実施例1又は2に記載の手順に類似して、出発材料及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0430】

(実施例5)

50

2-メトキシ-3-(3-メチルフェニル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン
【化95】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.65 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 3H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 281.36$

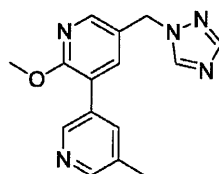
10

【0431】

(実施例6)

2-メトキシ-3-(5-メチルピリジン-3-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化96】



20

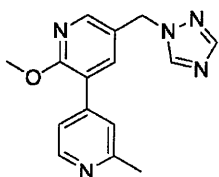
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 282.09$

【0432】

(実施例7)

2-メトキシ-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化97】



30

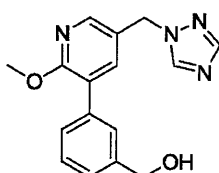
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.77 - 8.63 (m, 2H), 8.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.58 - 7.43 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 282.20$

【0433】

(実施例8)

{3-[2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}メタノール

【化98】



50

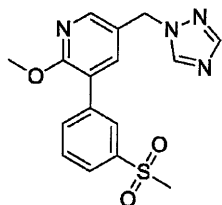
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 4H), 5.41 (s, 2H), 5.22 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 297.23$

【0434】

(実施例9)

3-(3-メタンスルホニルフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化99】



10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.61 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.56$ Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.15 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 345.21$

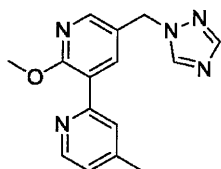
【0435】

20

(実施例10)

2-メトキシ-3-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化100】



30

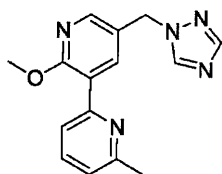
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 282.31$

【0436】

(実施例11)

2-メトキシ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化101】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.50 (s, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 5.1, 7.8$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 282.39$

【0437】

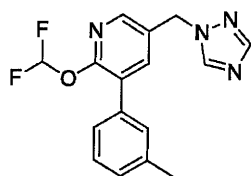
(実施例12)

2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-メチルフェニル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

50

ル)ピリジン

【化102】



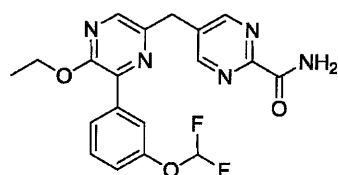
化合物の混合物として、 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 8.72 - 8.61 (m, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 2.35 (s, 3H). [M+H] = 317.15

【0438】

(実施例13)

5-((6-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド

【化103】



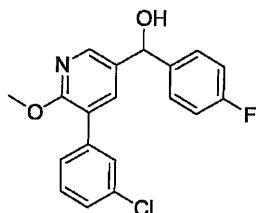
MeOH (1.3 mL) 中の5-((6-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)ピリミジン-2-カルボニトリル (実施例1, 100.00 mg, 0.26 mmol) の溶液に、NaOH水溶液 (0.78 mL, 0.78 mmol)、続いて H_2O_2 (0.78 mL, 0.79 mmol) を添加した。反応混合物を室温で8時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、沈殿物を濾過し、水で洗浄して、標題化合物を白色固体 (70 mg, 67%) として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 8.93 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.81 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 - 7.02 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H). [M+H] = 402.26

【0439】

(実施例14)

[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メタノール

【化104】



窒素下でTHF (25 mL) 中の5-プロモ-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン (中間体7, 1.5 g, 5 mmol) の-78 の冷却溶液に、nBuLi (4.8 mL, 5.5 mmol) を2分間かけて滴下により添加した。反応混合物を-78 で40分間撹拌した。THF (2 mL) 中の4-フルオロベンズアルデヒド (744 mg, 6 mmol) の溶液を添加し、反応混合物を-78 で更に30分間撹拌した。反応物を飽和 Na_2SO_4 でクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、 SiO_2 、0~25% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物を無色固体 (1.65 g, 96%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 5H), 7.07 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.93

(s, 3H). [M+H] = 344.18

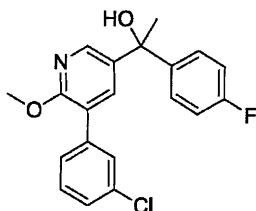
実施例15~16を、実施例14に類似する方法で、出発材料及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0440】

(実施例15)

1-[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-オール

【化105】



10

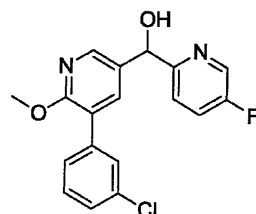
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 7.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). [M+H] = 358.21

【0441】

(実施例16)

[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール

【化106】



20

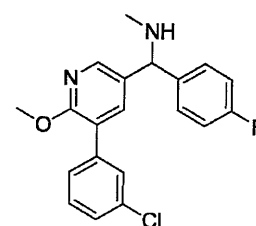
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.38 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.77 - 7.58 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 3.93 (s, 3H). [M+H] = 345.19

【0442】

(実施例17)

{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メチル}(メチル)アミン

【化107】



30

40

ステップ1: 5-(クロロ(4-フルオロフェニル)メチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン

DCM (10 mL) 中の [5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メタノール (実施例14, 1.43 g, 4.17 mmol) の0 の冷却溶液に、塩化チオニル (744 mg, 6.25 mmol) を滴下により添加した。溶液を室温まで加温させ、1時間攪拌した

50

。反応混合物を減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、0~10% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物を得、これを次のステップに直接使用した。

ステップ2: {[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メチル}(メチル)アミン

ACN (2 mL) 中の5-(クロロ(4-フルオロフェニル)メチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン (70 mg, 0.193 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (53 mg, 0.39 mmol)、NaI (5 mg, 0.03 mmol) 及びメチルアミン (0.5 mL, 0.97 mmol) を添加した。反応物を密封し、45 で12時間加熱した。反応混合物を濃縮した。精製(FCC、SiO₂、0~10% MeOH/DCM)により、標題化合物 (23 mg, 33%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.54 - 5.49 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). [M⁺; NHMeの消失] = 326.14

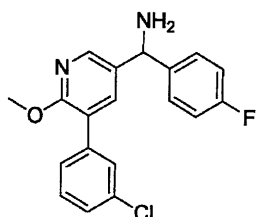
実施例18~19を、実施例17に類似する方法で、出発材料及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0443】

(実施例18)

[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メタンアミン

【化108】



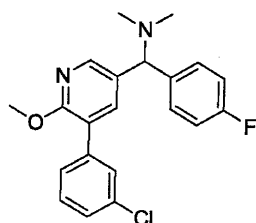
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 3.96 (s, 3H). [M⁺; NH₂の消失] = 326.14

【0444】

(実施例19)

{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メチル}ジメチルアミン

【化109】



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 5.1, 8.6 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 5.51 - 5.38 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.88 - 2.74 (m, 6H). [M+H] = 371.20

【0445】

(実施例20)

3-(3-クロロフェニル)-5-[フルオロ(4-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシピリジン

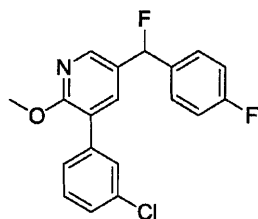
10

20

30

40

【化 1 1 0】



DCM (1 mL) 中の [5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル](4-フルオロフェニル)メタノール (実施例14, 70 mg, 0.18 mmol) の溶液に、Deoxo-Fluor (登録商標) (79 mg, 0.36 mmol) を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。精製 (FCC、SiO₂、0~10% EtOAc/ヘキサン) により、標題化合物 (21 mg, 34%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.13 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 5H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 - 6.52 (m, 1H), 3.96 (s, 3H). [M+H] = 346.17

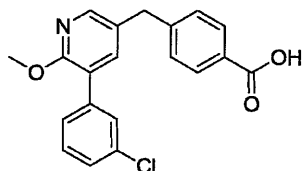
10

【 0 4 4 6】

(実施例21)

4-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}安息香酸

【化 1 1 1】



20

ステップ1

実施例2に類似する方法で、出発材料を適切に置き換えて、メチル4-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ベンゾエートを調製した。精製 (FCC、SiO₂、0~50% EtOAc/ヘキサン) により、標題化合物を得た。[M+H]=368.11

ステップ2: 4-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}安息香酸

30

MeOH (2 mL) 中のメチル4-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ベンゾエート (91 mg, 0.248 mmol) の溶液に、2N NaOH水溶液 (2.0 mL) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた固体をジエチルエーテルとともに粉碎した。得られた白色固体をDCMに溶解し、濾過して、無機固体を除去した。濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (74 mg, 85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 5H), 4.05 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). [M+H] = 354.13

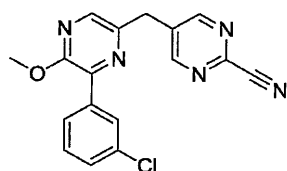
【 0 4 4 7】

(実施例22)

5-{{[6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル

40

【化 1 1 2】



実施例22を、実施例1に類似する方法で、出発材料及び試薬を適切に置き換えて調製し

50

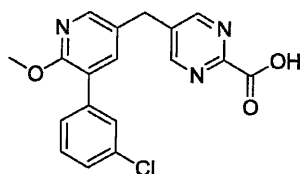
た。[M+H]=338.10

【0448】

(実施例23)

5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボン酸

【化113】



10

MeOH (1.54 mL) 中の5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル (実施例22, 30 mg, 0.0845 mmol) の溶液を、出発材料が溶解するまで50 に加熱した。1N NaOH水溶液 (0.23 mL, 0.23 mmol)、続いてH₂O₂ (0.23 mL, 1.00 mol/L, 0.23 mmol) を添加し、溶液を50 で更に2時間加熱した。水 (5 mL) を添加し、反応物を濾過し、水 (3×5 mL) で洗浄した。生成物の混合物が観察された；5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボン酸 (標題化合物) 及び5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド (実施例24, 4 mg, 13%)。濾液は酸を含有しており、水層を濃HCl (3滴) で酸性化し、DCM (3×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、標題化合物 (23 mg, 74%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.86 (br s, 2H), 8.11 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.27 (m, 3H), 4.14 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H). [M+H] = 356.13

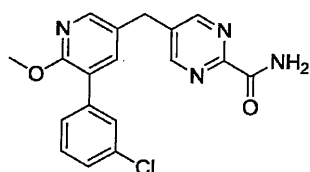
20

【0449】

(実施例24)

5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド

【化114】



30

実施例13に類似する方法で、標題化合物を作製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.83 (s, 2H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 3H), 4.12 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). [M+H] = 355.21

【0450】

実施例25、27~30、32~35、37~43、45~89、91~108を、実施例1又は2に記載の手順に類似して、出発材料及び試薬を適切に置き換えて調製した。

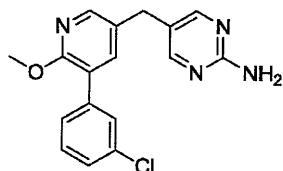
40

【0451】

(実施例25)

5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン

【化115】



50

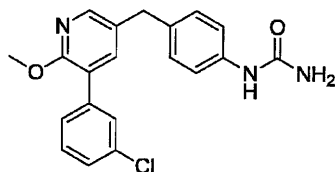
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.18 (s, 2H), 8.02 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 327.21$

【0452】

(実施例26)

(4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}フェニル)尿素

【化116】



10

ステップ1: 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(4-ニトロベンジル)ピリジン

実施例1に類似する方法で、中間体2及び4-ニトロフェニルボロン酸から標題化合物を調製して、黄褐色固体を得た。 $[\text{M}+\text{H}]=355.07$ 。

ステップ2: 4-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アニリン

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(4-ニトロベンジル)ピリジン (162 mg, 0.45 mmol)、HOAc (3 mL)、水 (1 mL) 及び亜鉛 (292.5 mg, 4.5 mmol) の溶液を、60 で1時間加熱し、次いでCelite(登録商標)の1cmパッドで高温で濾過し、次のステップに直接使用した。

ステップ3: (4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}フェニル)尿素

20

ステップ2からの4-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アニリン溶液に、 KCNO (73 mg, 0.9 mmol) を添加した。混合物を20分間超音波処理して、ゴム状沈殿物を得た。反応混合物を水で希釈し、 Na_2CO_3 水溶液でpH7に中和し、次いでEtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、固体を得て、これをDCMとともにすりつぶして、(55 mg, 34%) の標題化合物を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 5H). $[\text{M}+\text{H}] = 368.27$

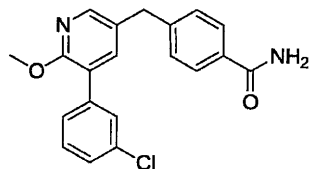
【0453】

30

(実施例27)

4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ベンズアミド

【化117】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 353.13$

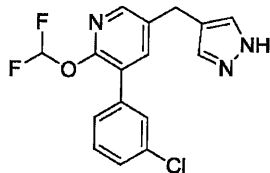
40

【0454】

(実施例28)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピリジン

【化 1 1 8】



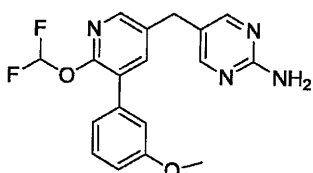
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 12.61 (br s, 1H), 7.92 - 7.43 (m, 9H), 3.84 (s, 2 H). $[\text{M}+\text{H}] = 336.18$

【 0 4 5 5】

(実施例29)

5-([6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-アミン

【化 1 1 9】



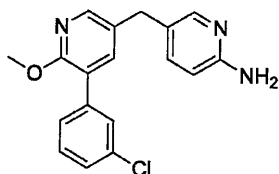
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.19 (s, 2H), 8.07 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 2H), 6.95 (dd, $J = 8.22, 1.57$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 359.28$

【 0 4 5 6】

(実施例30)

5-([5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)ピリジン-2-アミン

【化 1 2 0】



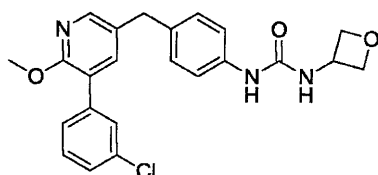
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 6.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 326.26$

【 0 4 5 7】

(実施例31)

1-(4-([5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)フェニル)-3-(オキサタン-3-イル)尿素

【化 1 2 1】



トルエン (5 mL) 中の4-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)安息香酸 (実施例21, 90 mg, 0.25 mmol) の溶液に、DIPEA (33 mg, 0.25 mmol) 及びDPP A (77 mg, 0.28 mmol) を添加した。混合物を80 で30分間攪拌した。LCMSにより出発酸

10

20

30

40

50

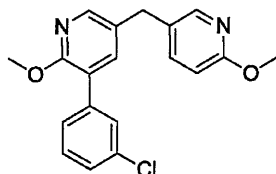
の消失が確認された。オキセタン-3-アミン塩酸塩 (41.5 mg, 0.38 mmol)、DIPEA (49 mg, 0.38 mmol) 及びDCM (2 mL) の溶液を、反応混合物に添加し、室温で2時間撹拌した。LCMSにより生成物の存在が確認された。全ての溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、SiO₂、0~5%、MeOH/DCM)により、標題化合物 (50 mg, 46%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.24 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.87 (br s, 3H), 4.55 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 2H). [M+H] = 424.20

【0458】

(実施例32)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピリジン
【化122】

10



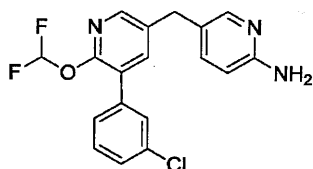
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.10 (dd, J = 2.0, 6.3 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). [M+H] = 341.19

20

【0459】

(実施例33)

5-[[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-2-アミン
【化123】



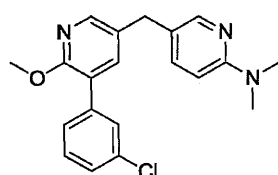
30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 2.0, 9.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.51 - 7.30 (m, 5H), 6.89 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H). [M+H] = 362.31

【0460】

(実施例34)

5-[[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル]-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン
【化124】



40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.04 (s, 6H). [M+H] = 354.22

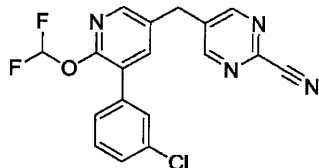
【0461】

(実施例35)

50

5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル

【化125】



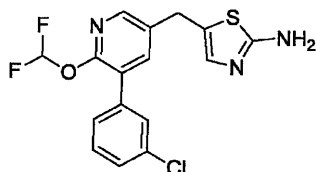
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.85 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.38 (m, 5H), 4.21 - 4.17 (m, 2H). [M+H] = 373.14

【0462】

(実施例36)

5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1,3-チアゾール-2-アミン

【化126】



ステップ1

中間体1、ステップ4に類似する方法で、出発材料を適切に置き換えて、3-(3-クロロフェニル)-5-(ジプロモメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジンを調製した。[M+H]=426.1、428.1、430.1。

ステップ2: 5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ニコチンアルデヒド

ACN (2 mL) 中の3-(3-クロロフェニル)-5-(ジプロモメチル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン (700 mg, 1.65 mmol) の溶液に、水 (4 mL) 中のNa₂CO₃ (525 mg, 5.0 mmol) の溶液を添加し、混合物を70 °Cで16時間攪拌した。LCMSは、完全な転化を示した。全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物をDCMに溶解し、水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、SiO₂、0~20%、EtOAc/ヘキサン)により、5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ニコチンアルデヒド (355 mg, 76%) を得た。[M+H]=284.1。

ステップ3: tert-ブチル(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)カルバメート

THF (2 mL) 中のtert-ブチル(5-プロモチアゾール-2-イル)カルバメート (100 mg, 0.36 mmol) の溶液を-78 °Cに冷却し、n-ブチルリチウム (ヘキサン中1.4M溶液0.51 mL, 0.72 mmol) を滴下により添加し、混合物を-78 °Cで30分間攪拌した。THF (2 mL) 中の5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ニコチンアルデヒド (112 mg, 0.39 mmol) の溶液を反応物に滴下により添加し、この混合物を-78 °Cで30分間攪拌した。LCMSにより生成物が確認された。塩化アンモニウムの飽和水溶液を添加し、混合物をEtOAc中に抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、SiO₂、10~80%、EtOAc/ヘキサン)により、tert-ブチル(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)カルバメート (73 mg, 42%) を得た。[M(-tBu)+H]=428.1。

ステップ4: 5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1,3-チアゾール-2-アミン

DCM (3 mL) 中のtert-ブチル(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)チアゾール-2-イル)カルバメート (73 mg, 0.15 mmol

10

20

30

40

50

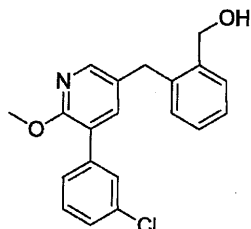
)の溶液に、TES (52.2 mg, 0.45 mmol) 及びTFA (102 mg, 0.90 mmol) を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。LCMSは、完全な転化を示した。全ての溶媒を真空で除去した。残留物をDCM及び飽和NaHCO₃水溶液に溶解し、層を振とうし、分離し、水性層をDCM中に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を減圧下に置いた。精製(FCC、SiO₂、20~100%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物(34.4 mg, 62%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.30 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 3.94 (s, 2H). [M+H] = 368.06

【0463】

(実施例37)

(2-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)メタノール

【化127】



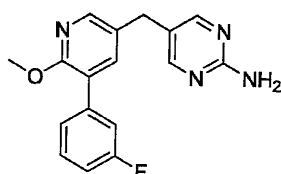
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.14 (m, 7H), 4.63 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). [M+H] = 340.13

【0464】

(実施例38)

5-{{[5-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

【化128】



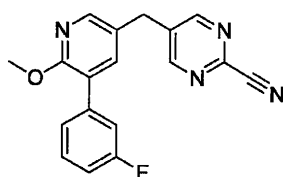
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.17 (s, 2H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 3H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 2H). [M+H] = 311.00

【0465】

(実施例39)

5-{{[5-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル

【化129】



¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.71 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). [M+H] = 321.17

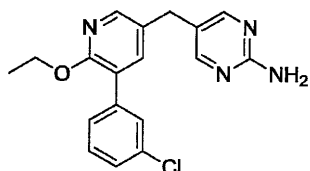
【0466】

(実施例40)

5-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

50

【化 1 3 0】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.18 (s, 2H), 7.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 4.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 341.04$

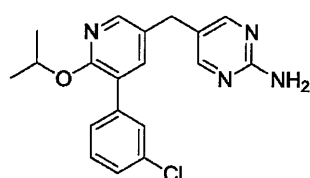
【 0 4 6 7】

10

(実施例41)

5-({[5-(3-クロロフェニル)-6-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

【化 1 3 1】



20

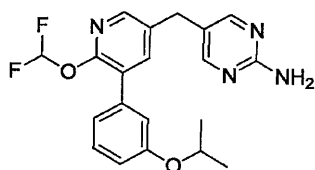
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.18 (s, 2H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.29 (m, 3H), 5.35 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 355.21$

【 0 4 6 8】

(実施例42)

5-({[6-(ジフルオロメトキシ)-5-[3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

【化 1 3 2】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.19 (s, 2H), 8.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.78 - 7.29 (m, 3H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 387.25$

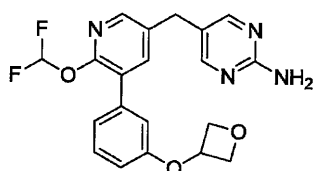
【 0 4 6 9】

(実施例43)

5-({[6-(ジフルオロメトキシ)-5-[3-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル]ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

40

【化 1 3 3】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.10 (s, 2H), 7.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.69 - 7.24 (m, 3H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 5.21 (m,

50

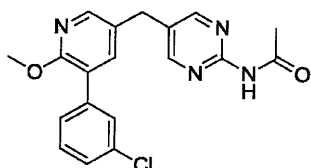
1H), 4.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.64 - 4.59 (m, 2H), 3.78 (s, 2H). [M+H] = 401.2
2

【0470】

(実施例44)

N-(5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)
アセトアミド

【化134】



10

ステップ1

DCM (10 mL) 中の5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン (実施例25, 50.0 mg, 0.15 mmol) の溶液に、DIPEA (40 mg, 0.31 mmol) を添加した。溶液を0 に冷却し、塩化アセチル (230 μL, 0.23 mmol) を滴下により添加した。反応混合物を室温まで一晩加温し、次いで濃縮して、対応するイミド(ビスアシル化付加物)を得て、これを未精製のまま次のステップにおいて使用した。

ステップ2: N-(5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド

20

添加したアンモニア(メタノール中7N)中のステップ1からの粗生成物の溶液を、室温で1時間攪拌した。精製(FCC、SiO₂、0~100% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (11.4 mg, 21%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.44 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). [M+H] = 369.20

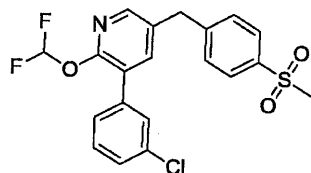
【0471】

(実施例45)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(4-メタンスルホニルフェニル)メチル]ピリジン

30

【化135】



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 - 7.37 (m, 8H), 4.16 (s, 2H), 3.08 (s, 3H). [M+H] = 424.16

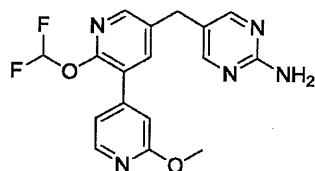
40

【0472】

(実施例46)

5-{[6-(ジフルオロメトキシ)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

【化 1 3 6】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.27 - 8.16 (m, 4H), 7.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.16 - 6.96 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 360.23$

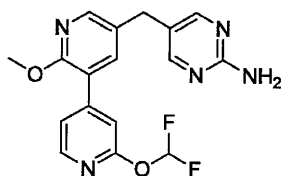
10

【 0 4 7 3】

(実施例47)

5-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-2-アミン

【化 1 3 7】



20

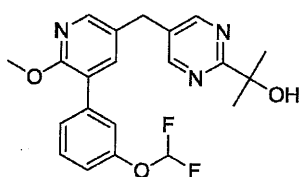
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 360.23$

【 0 4 7 4】

(実施例48)

2-[5-({5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-2-イル]プロパン-2-オール

【化 1 3 8】



30

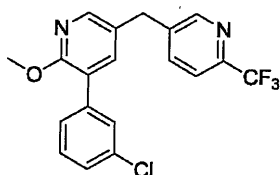
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.69 (s, 2H), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.12 (td, $J = 1.0, 7.4$ Hz, 1H), 7.03 - 6.64 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.20 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 402.26$

【 0 4 7 5】

(実施例49)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-{{6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン

【化 1 3 9】



50

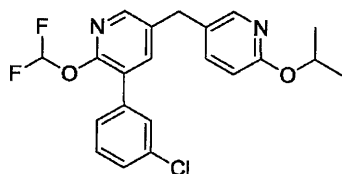
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 379.15$

【0476】

(実施例50)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{{[6-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン

【化140】



10

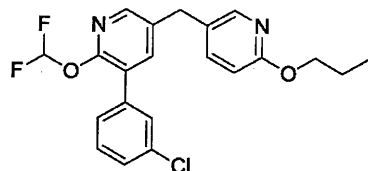
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.03 (dd, $J = 2.15, 10.37$ Hz, 2H), 7.31-7.72 (m, 7H), 6.64 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 1.34 (d, $J = 6.26$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 405.22$

【0477】

(実施例51)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(6-プロポキシピリジン-3-イル)メチル]ピリジン

【化141】



20

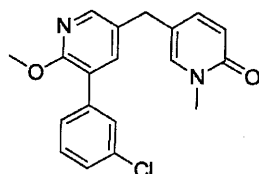
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.06-8.00 (m, 2H), 7.71-7.31 (m, 7H), 6.70 (d, $J = 9.00$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 6.85$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.80 (q, $J = 6.65$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J = 7.43$ Hz, 3H)

【0478】

(実施例52)

5-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

【化142】



40

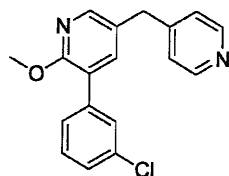
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.47 - 7.30 (m, 4H), 6.51 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.55 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 341.19$

【0479】

(実施例53)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(ピリジン-4-イルメチル)ピリジン

【化 1 4 3】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.44 (d, $J = 4.70$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.31 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 4.70$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 311.13$

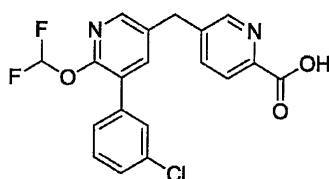
10

【 0 4 8 0】

(実施例54)

5-([5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル)ピリジン-2-カルボン酸

【化 1 4 4】



20

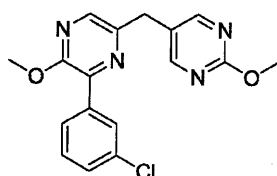
実施例54を、実施例21に類似する方法で、出発材料及び試薬を適切に置き換えて調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.61 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.12 - 7.94 (m, 1H), 7.93 - 7.75 (m, 2H), 7.72 - 7.57 (m, 3H), 7.56 - 7.39 (m, 3H), 4.10 (br s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 391.25$

【 0 4 8 1】

(実施例55)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(2-メトキシピリミジン-5-イル)メチル]ピラジン

【化 1 4 5】



30

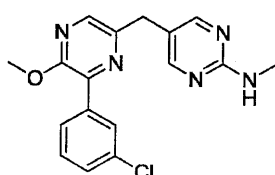
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.58 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.03 - 7.86 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 4.30$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 343.01$

【 0 4 8 2】

(実施例56)

5-([6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル)-N-メチルピリミジン-2-アミン

【化 1 4 6】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.48 (br s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.07 - 7.90 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 4.30$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 343.01$

50

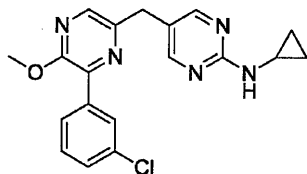
.42 (d, $J = 5.09$ Hz, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 5H), 2.96 (s, 3H). $[M+H] = 342.05$

【0483】

(実施例57)

5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン

【化147】



10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.12 - 8.18 (m, 1H), 7.93 - 8.05 (m, 2H), 7.59 - 7.70 (m, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 5.09$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 0.84 - 0.97 (m, 2H), 0.61 - 0.71 (m, 2H). $[M+H] = 368.06$

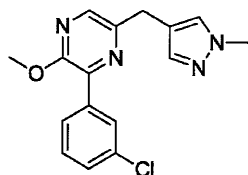
【0484】

(実施例58)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピラジン

ン

【化148】



20

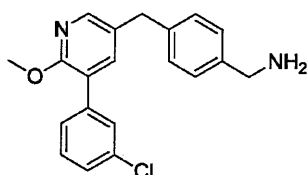
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.10-7.92 (m, 3H), 7.55 (br s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3 H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). $[M+H] = 315.01$

【0485】

(実施例59)

4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}フェニル)メタンアミン

【化149】



30

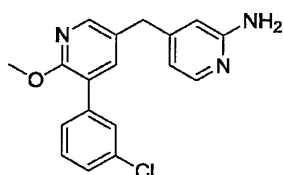
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.99 (d, $J = 1.96$ Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.44 - 7.14 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). $[M+H] = 339.10$

【0486】

(実施例60)

4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-2-アミン

【化150】



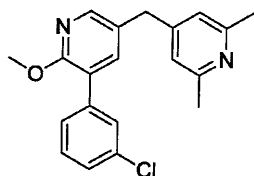
50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.02 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.25 (m, 3H), 6.50 (d, $J = 5.48$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 326.01$

【0487】

(実施例61)

3-(3-クロロフェニル)-5-[(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル]-2-メトキシピリジン
【化151】



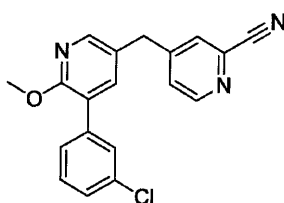
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.02 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.25 (m, 3H), 6.97 (s, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 5H), 2.43 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 339.05$

【0488】

(実施例62)

4-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-2-カルボニトリル
【化152】



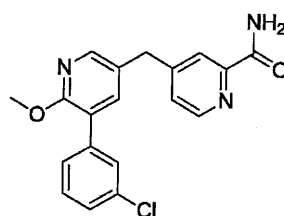
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.57 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.96$ Hz, 2H), 7.48 - 7.26 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 336.14$

【0489】

(実施例63)

4-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-2-カルボキサミド
【化153】



40

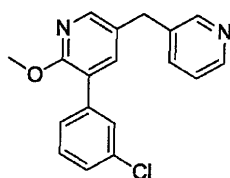
実施例23に類似する方法で、4-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-2-カルボニトリル(実施例62)から、室温で反応を行って、標題化合物を作った。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.49 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.57$ Hz, 2H), 7.54 - 7.33 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 354.15$

【0490】

(実施例64)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン

【化 1 5 4】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 1.2, 4.7$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.29 (dd, $J = 4.7, 7.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 318.09$

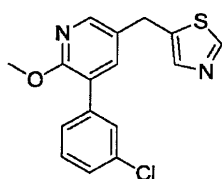
10

【 0 4 9 1】

(実施例65)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1,3-チアゾール-5-イルメチル)ピリジン

【化 1 5 5】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.93 (s, 1H), 8.07 - 8.15 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.37 - 7.52 (m, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 318.15$

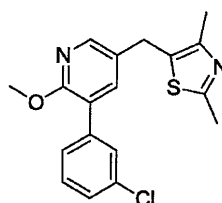
20

【 0 4 9 2】

(実施例66)

3-(3-クロロフェニル)-5-[(ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-2-メトキシピリジン

【化 1 5 6】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.06 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 345.1$

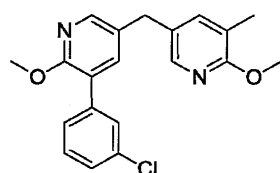
30

【 0 4 9 3】

(実施例67)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)メチル]ピリジン

【化 1 5 7】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H),

50

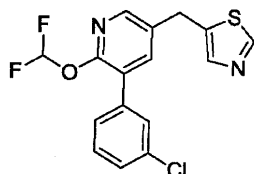
7.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 3H), 3.87 - 3.84 (m, 6H), 3.82 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). $[M+H] = 356.09$

【0494】

(実施例68)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,3-チアゾール-5-イルメチル)ピリジン

【化158】



10

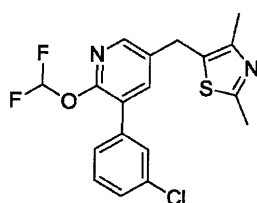
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.94 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 4.29 (s, 2H). $[M+H] = 354.12$

【0495】

(実施例69)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]ピリジン

【化159】



20

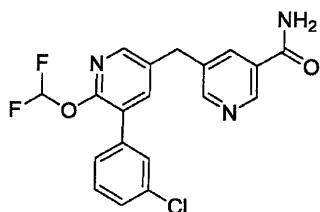
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). $[M+H] = 381.15$

【0496】

(実施例70)

5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-3-カルボキサミド

【化160】



40

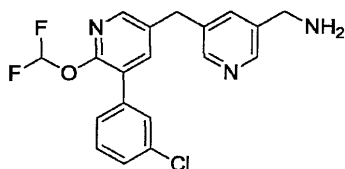
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 4H), 4.09 (s, 2H). $[M+H] = 391.05$

【0497】

(実施例71)

(5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-3-イル)メタンアミン

【化 1 6 1】



ステップ1: tert-ブチル((5-((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)ピリジン-3-イル)メチル)カルバメート

実施例1に類似する方法で、出発材料を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。

ステップ2: (5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリジン-3-イル)メタンアミン

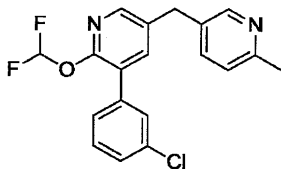
精製したステップ1からの化合物を、DCM中の20% TFAの溶液で処理し、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をEtOAcと飽和NaHCO₃水溶液とに分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.61 - 8.47 (m, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.22 (br s, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 2H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (br s, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.15 (d, J = 4.7 Hz, 2H). [M+H] = 377.25

【 0 4 9 8】

(実施例72)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)メチル]ピリジン

【化 1 6 2】



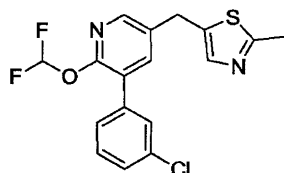
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 2.39 (s, 3H). [M+H] = 361.06

【 0 4 9 9】

(実施例73)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]ピリジン

【化 1 6 3】



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.20 (s, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 2.55 (s, 3H). [M+H] = 368.02

【 0 5 0 0】

(実施例74)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)ピリジン

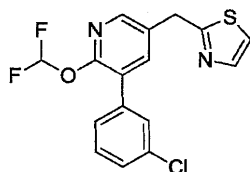
10

20

30

40

【化 1 6 4】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.41 (m, 4H), 4.43 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 354.05$

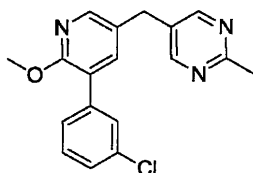
【 0 5 0 1】

10

(実施例75)

5-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-2-メチルピリミジン

【化 1 6 5】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.55 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 327.15$

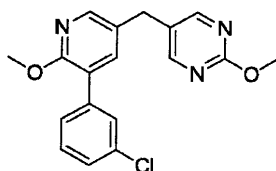
20

【 0 5 0 2】

(実施例76)

5-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-2-メトキシピリミジン

【化 1 6 6】



30

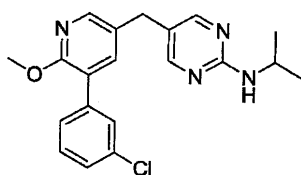
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.55 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 342.15$

【 0 5 0 3】

(実施例77)

5-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-N-(プロパン-2-イル)ピリミジン-2-アミン

【化 1 6 7】



40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.30 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 3H), 7.35 (br s, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 370.05$

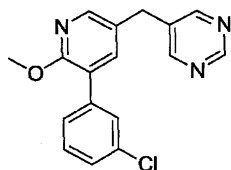
50

【 0 5 0 4 】

(実施例78)

5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン

【化168】



¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.02 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.36 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.30 (s, 3H). [M+H] = 313.01

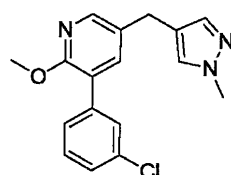
10

【 0 5 0 5 】

(実施例79)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン

【化169】



20

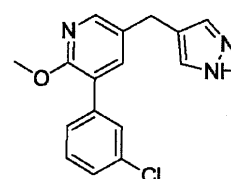
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.65 (s, 3H). [M+H] = 315.02

【 0 5 0 6 】

(実施例80)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピリジン

【化170】



30

ステップ1: tert-ブチル4-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート

実施例1に類似する方法で、出発材料を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。

ステップ2

精製したステップ1からの化合物を、DCM中の20% TFAの溶液で処理し、室温で4時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をEtOAcと飽和NaHCO₃とに分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 3H), 7.50 - 7.36 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 2H). [M+H] = 301.0

40

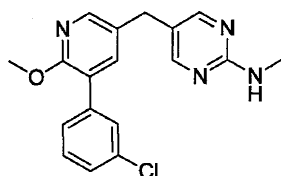
2

【 0 5 0 7 】

(実施例81)

5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-N-メチルピリミジン-2-アミン

【化 1 7 1】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.34 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 3H), 3.83 (s 3H), 3.80-3.75 (m, 3H), 3.73 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 342.05$

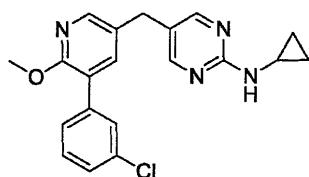
10

【 0 5 0 8】

(実施例82)

5-({[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン

【化 1 7 2】



20

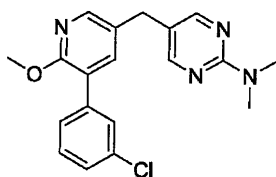
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.34 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.53 - 0.38 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 368.02$

【 0 5 0 9】

(実施例83)

5-({[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン

【化 1 7 3】



30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.38 (s, 2H), 8.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 3.86 (s 3H), 3.73 (s, 2H), 3.01 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 355.18$

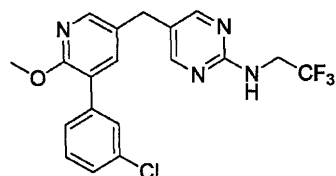
【 0 5 1 0】

40

(実施例84)

5-({[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリミジン-2-アミン

【化 1 7 4】



50

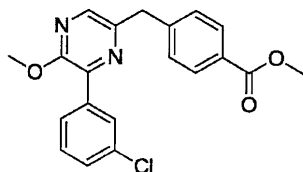
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 8.38 (s, 2H), 8.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.86 (s 3H), 3.73 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 409.14$

【 0 5 1 1 】

(実施例85)

メチル4-{[6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}ベンゾエート

【化 1 7 5】



10

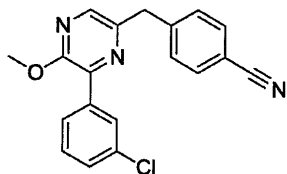
$[\text{M}+\text{H}] = 369.16$

【 0 5 1 2 】

(実施例86)

4-{[6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}ベンゾニトリル

【化 1 7 6】



20

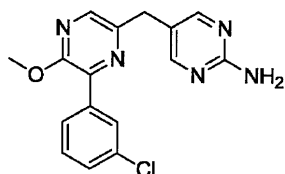
$[\text{M}+\text{H}] = 336.6$

【 0 5 1 3 】

(実施例87)

5-{[6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

【化 1 7 7】



30

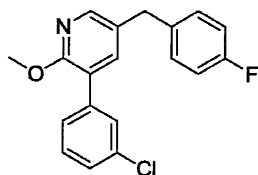
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (t, $J = 3.72$ Hz, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 5.09$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 328.21$

【 0 5 1 4 】

(実施例88)

3-(3-クロロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシピリジン

【化 1 7 8】



40

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.42 - 7.21 (m, 5H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$

50

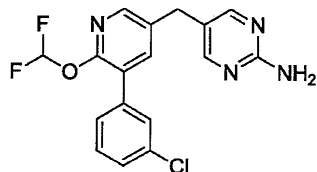
= 328.26

【 0 5 1 5 】

(実施例89)

5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリミジン-2-アミン

【化179】



10

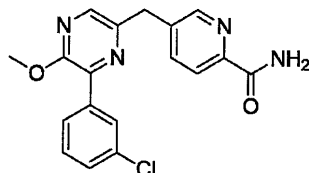
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.11 (s, 2H), 8.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 3.78 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 363.30$

【 0 5 1 6 】

(実施例90)

5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリジン-2-カルボキサミド

【化180】



20

ステップ1: メチル5-((6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル)メチル)ピコリネート

実施例1に類似する方法で、(6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)ボロン酸及び中間体3から、標題化合物を調製した。 $[\text{M}+\text{H}]=370.10$ 。

30

ステップ2: 5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリジン-2-カルボキサミド

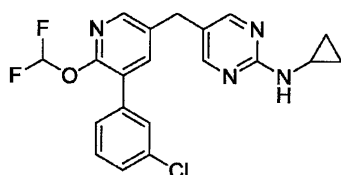
5-((6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル)メチル)ピコリネート(ステップ1から)及びアンモニア(メタノール中7N)の溶液を、60 で8時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルとともにすりつぶして、標題化合物(12 mg, 70%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.66 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 4.70$ Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.00 - 4.09 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 355.10$

【 0 5 1 7 】

(実施例91)

5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン

【化181】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.25 (br s, 2H), 8.11 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7. 50

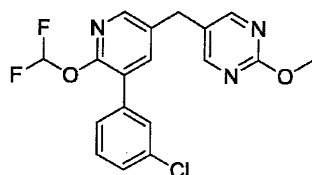
48 - 7.68 (m, 2H), 7.35 - 7.46 (m, 3H), 3.90 (br s, 2H), 2.63 (br s, 1H), 0.76 (d, J = 6.26 Hz, 2H), 0.51 (br s, 2H). [M+H] = 403.12

【0518】

(実施例92)

5-([5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル)-2-メトキシピリミジン

【化182】



10

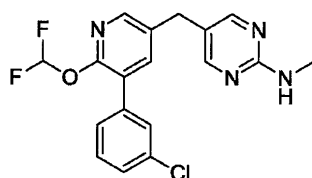
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.49 (br s, 2H), 8.13 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 2.74 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 4.07 - 3.81 (m, 5H). [M+H] = 376.20

【0519】

(実施例93)

5-([5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル)-N-メチルピリミジン-2-アミン

【化183】



20

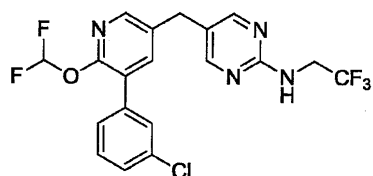
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.20 (br s, 2H), 8.10 (br s, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.68 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.27 (m, 3H), 3.87 (br s, 2H), 2.89 (br s, 3H). [M+H] = 377.10

【0520】

(実施例94)

5-([5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリミジン-2-アミン

【化184】



40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.27 (br s, 2H), 8.10 (br s, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 4H), 4.19 - 4.02 (m, 2H), 3.90 (br s, 2H). [M+H] = 445.10

【0521】

(実施例95)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1,2-オキサゾール-4-イルメチル)ピラジン

【化 1 8 5】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 4.20 - 3.90 (m, 5H). $[\text{M}+\text{H}] = 302.10$

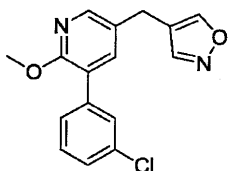
【 0 5 2 2】

10

(実施例96)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1,2-オキサゾール-4-イルメチル)ピリジン

【化 1 8 6】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.27 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 301.10$

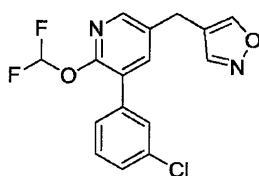
20

【 0 5 2 3】

(実施例97)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,2-オキサゾール-4-イルメチル)ピリジン

【化 1 8 7】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 3H), 3.91 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 337.10$

30

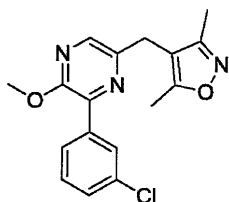
【 0 5 2 4】

(実施例98)

3-(3-クロロフェニル)-5-[(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-2-メトキシピリジン

【化 1 8 8】

40



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.07 - 7.88 (m, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (br s, 2H), 2.40 (br s, 3H), 2.21 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 330.79$

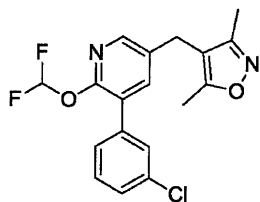
【 0 5 2 5】

(実施例99)

50

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]ピリジン

【化189】



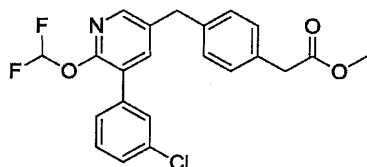
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.01 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 3.81 (br s, 2H), 2.36 (br s, 3H), 2.12 (br s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 365.20$

【0526】

(実施例100)

メチル2-(4-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセテート

【化190】



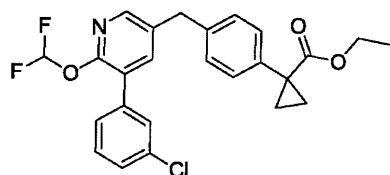
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.08 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.56 - 7.59 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 418.29$

【0527】

(実施例101)

エチル1-(4-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}フェニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート

【化191】



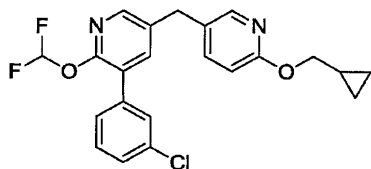
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.08 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.14 - 1.19 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 445.10$

【0528】

(実施例102)

3-(3-クロロフェニル)-5-{{[6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン

【化 1 9 2】



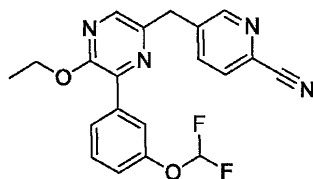
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.08-8.05 (m, 1H), 8.01-7.90 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 2.35\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 4H), 6.75-6.73 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 7.04\text{ Hz}$, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.32 - 1.17 (m, 1H), 0.52 - 0.63 (m, 2H), 0.25 - 0.36 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 417.33$

【 0 5 2 9】

(実施例103)

5-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリジン-2-カルボニトリル

【化 1 9 3】



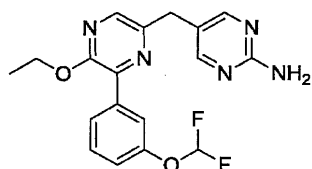
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.73 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.86 (t, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J = 0.8, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.0, 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.05 - 6.59 (m, 1H), 4.48 (q, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 4.27 (s, 2H), 1.43 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 383.26$

【 0 5 3 0】

(実施例104)

5-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリミジン-2-アミン

【化 1 9 4】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.52 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (qd, $J = 0.9, 7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.3, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.05 - 6.62 (m, 1H), 4.49 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.43 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 374.14$

【 0 5 3 1】

(実施例105)

5-([6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル)ピリミジン-2-アミン

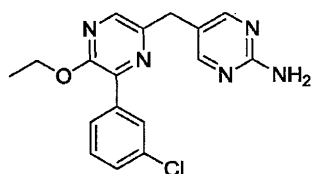
10

20

30

40

【化 1 9 5】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.23 - 8.17 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.99 (ddd, $J = 1.6, 3.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 6.44 (s, 2H), 4.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 342.15$

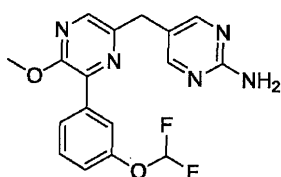
10

【 0 5 3 2】

(実施例106)

5-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリミジン-2-アミン

【化 1 9 6】



20

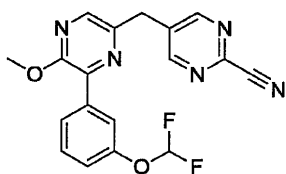
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.23 - 8.14 (m, 3H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.09 - 5.70 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 360.21$

【 0 5 3 3】

(実施例107)

5-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボニトリル

【化 1 9 7】



30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.94 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (td, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.03- 6.62 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.04 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 370.19$

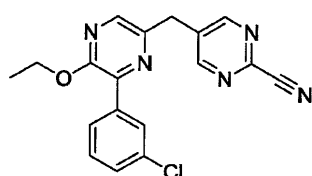
【 0 5 3 4】

(実施例108)

5-({6-[3-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボニトリル

40

【化 1 9 8】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.93 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.97

50

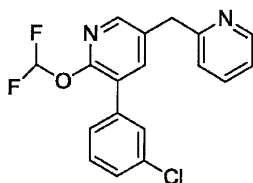
(ddd, $J = 1.6, 3.7, 5.3$ Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 4.49 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[M+H] = 352.26$

【0535】

(実施例109)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン

【化199】



10

ステップ1: ((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)亜鉛(II)プロミド

THF (1 mL) 中の亜鉛 (42.77 mg, 0.65 mmol) の懸濁液に、1,2-ジブromoエタン (2.48 μ L, 0.03 mmol) を添加した。得られた混合物を70 °Cで10分間加熱した後、室温に冷却した。冷却したら、トリメチルシリルクロリド (2.92 μ L, 0.02 mmol) を添加し、溶液を室温で更に30分間撹拌した。活性亜鉛溶液に、5-(プロモメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン (中間体12, 200 mg, 0.57 mmol) を添加し、得られた混合物を70 °Cで8時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、固体からデカントして、

20

ステップ2: 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン

THF (3.00 mL) 中の2-プロモピリジン (29.89 μ L, 0.31 mmol) 及びPd(PPh₃)₄ (9.88 mg, 0.01 mmol) の溶液に、((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)亜鉛(II)プロミド (500.00 μ L, 0.57 mol/L, 0.29 mmol, ステップ1から) を添加した。得られた溶液を70 °Cで5時間加熱した。溶媒を除去し、粗製物質を、TFAを含む5~95%勾配を用いるShimadzu HPLC上で精製して、標題化合物TFA塩を油状物 (21 mg, 16%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.72-8.78 (m, 1H), 8.46 (dt, $J = 1.57, 8.02$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.84-7.93 (m, 3H), 7.39-7.83 (m, 5 H), 4.50 (s, 2H). $[M+H] = 347.08$

30

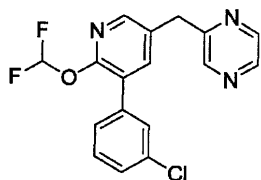
実施例110~111を、実施例109に類似する方法で、出発材料及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0536】

(実施例110)

2-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピラジン

【化200】



40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.65 (d, $J = 1.57$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 1.57, 2.74$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 2.74$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.79-7.36 (m, 5H), 4.25 (s, 2H). $[M+H] = 348.06$

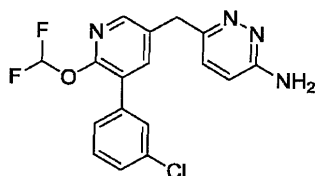
【0537】

(実施例111)

6-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}ピリダジン-3-アミン

50

【化201】



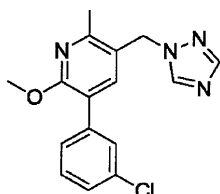
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.18 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.39-7.78 (m, 6H), 4.19 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 363.16$

【0538】

(実施例112)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-メチル-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化202】



アセトン (12 mL) 中の3-(クロロメチル)-5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシ-2-メチルピリジン (中間体8, 87 mg, 0.31 mmol) の溶液に、1H-1,2,4-トリアゾール (32 mg, 0.46 mmol) 及び Cs_2CO_3 (150 mg, 0.63 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、 SiO_2 、0~100%、 EtOAc /ヘキサン)により、標題化合物 (82.4 mg, 84%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 315.22$

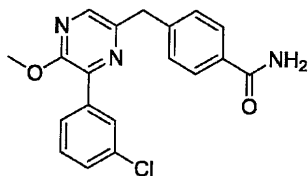
実施例113、115、117、123、125~126を、実施例13に類似する方法で、出発材料及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0539】

(実施例113)

4-{[6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}ベンズアミド

【化203】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.02 - 8.08 (m, 2H), 7.98 (td, $J = 4.30, 1.57$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.22$ Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 4.02 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 354.20$

【0540】

(実施例114)

5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-2-カルボキサミド

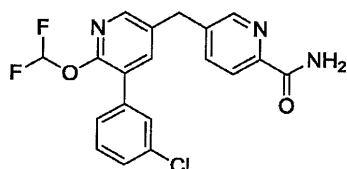
10

20

30

40

【化204】



実施例90に類似する方法で、出発材料を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.27 (m, 6H), 4.07 (s, 2H). [M+H] = 390.16

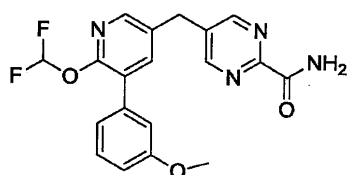
10

【0541】

(実施例115)

5-({[6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド

【化205】



20

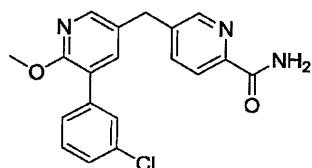
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.85 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H) 6.95 (dd, J = 8.22, 1.57 Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 4.17 (s, 2H). [M+H] = 387.32

【0542】

(実施例116)

5-({[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-2-カルボキサミド

【化206】



30

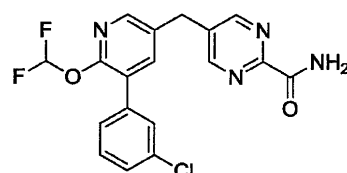
実施例90に類似する方法で、出発材料を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). [M+H] = 354.20

【0543】

(実施例117)

5-({[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド

【化207】



50

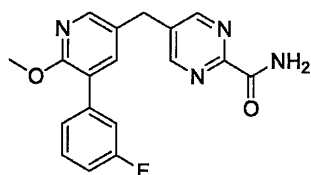
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.85 (s, 2H), 8.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.80 - 7.37 (m, 5H), 4.18 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 391.16$

【0544】

(実施例118)

5-([5-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド

【化208】



10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.83 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 3H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 339.18$

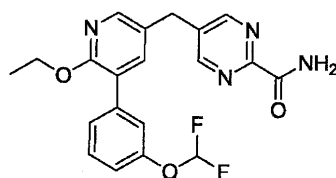
【0545】

(実施例119)

5-([5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド

20

【化209】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.84 (s, 2H), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 7.03 - 6.61 (m, 1H), 4.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 401.27$

30

【0546】

(実施例120)

5-([5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド

【化210】



40

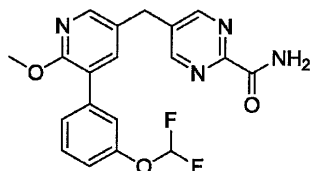
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.91 (s, 2H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 8.12 (br s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.93 - 7.55 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 1.6, 5.5$ Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 388.24$

【0547】

(実施例121)

5-([5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド

【化 2 1 1】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.84 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.83 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 387.25$

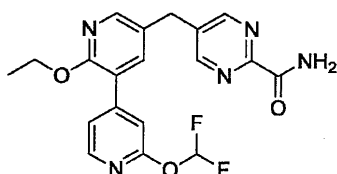
10

【 0 5 4 8】

(実施例122)

5-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド

【化 2 1 2】



20

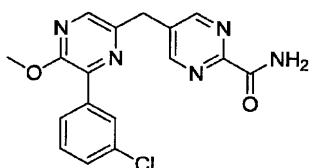
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.84 (s, 2H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.75 - 7.36 (m, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 4.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 402.26$

【 0 5 4 9】

(実施例123)

5-{{6-[(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド

【化 2 1 3】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.94 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 5.09$ Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.04 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 356.20$

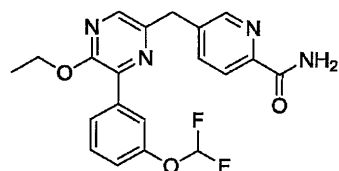
【 0 5 5 0】

(実施例124)

5-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリジン-2-カルボキサミド

40

【化 2 1 4】



実施例90に類似する方法で、出発材料を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.66 - 8.63 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 0.8, 7.$

50

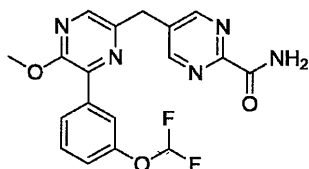
8 Hz, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 3H), 7.46 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.61 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H). [M+H] = 401.25

【0551】

(実施例125)

5-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル)ピリミジン-2-カルボキサミド

【化215】



10

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.92 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.74 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.03 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.96 (s, 3H). [M+H] = 388.15

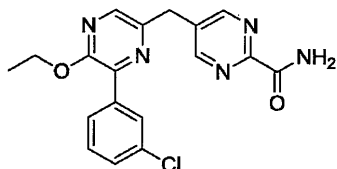
【0552】

(実施例126)

5-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド

20

【化216】



¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.92 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 3H). [M+H] = 370.05

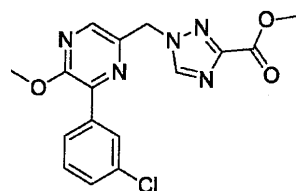
30

【0553】

(実施例127)

メチル1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

【化217】



40

アセトン (3.19 mL) 中の5-(プロモメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピラジン (中間体3, 200.00 mg, 0.64 mmol) の溶液に、メチル1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート (121.60 mg, 0.96 mmol) 及びK₂CO₃ (264.44 mg, 1.91 mmol) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。LC/MSは、2つの主な位置異性体生成物と一致する2つの[M+H]値のピークを示した。混合物をDCM (5 mL) で希釈し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、20~100% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (100 mg, 44%) を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.79 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (td, J = 1.1, 2.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.07 (s

50

, 3H), 3.92 (s, 3H). [M+H] = 360.24

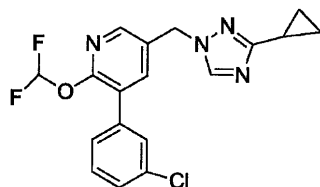
実施例128~149、151~197を、実施例4又は実施例127に類似する方法で、出発材料及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0554】

(実施例128)

3-(3-クロロフェニル)-5-[(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン

【化218】



10

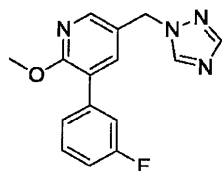
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.50 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 0.95 (d, J = 6.65 Hz, 3H). [M+H] = 377.22

【0555】

(実施例129)

3-(3-フルオロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化219】



20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.60 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). [M+H] = 285.26

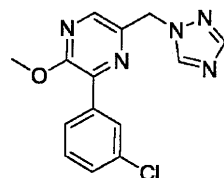
30

【0556】

(実施例130)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピラジン

【化220】



40

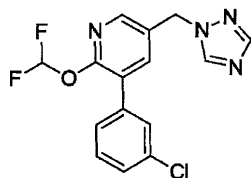
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.68 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). [M+H] = 302.31

【0557】

(実施例131)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化 2 2 1】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.83 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 5.51 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 337.15$

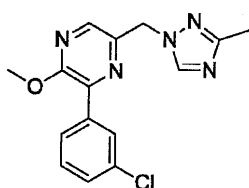
10

【 0 5 5 8】

(実施例132)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピラジン(混合物として)

【化 2 2 2】



20

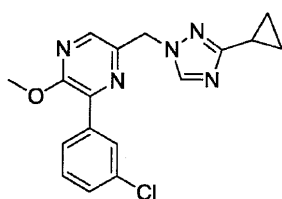
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.54 (s, 2H), 8.18 (d, $J = 6.65$ Hz, 2H), 7.90 - 8.05 (m, 4H), 7.85 (s, 2H), 7.37 - 7.47 (m, 4H), 5.50 (d, $J = 10.17$ Hz, 4H), 4.07 (s, 6H), 2.27 - 2.69 (m, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 316.22$

【 0 5 5 9】

(実施例133)

3-(3-クロロフェニル)-5-[(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-2-メトキシピラジン(混合物として)

【化 2 2 3】



30

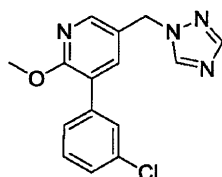
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.01 (d, $J = 1.2$ Hz, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 4H), 5.62 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.06 (m, 6H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.20 - 0.84 (m, 8H). $[\text{M}+\text{H}] = 342.33$

【 0 5 6 0】

(実施例134)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化 2 2 4】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 5.33 (

50

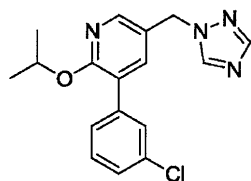
s, 2H), 3.98 (s, 3H). [M+H] = 301.19

【0561】

(実施例135)

3-(3-クロロフェニル)-2-(プロパン-2-イルオキシ)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化225】



10

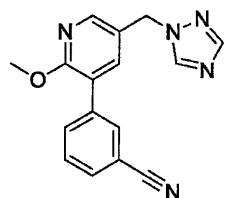
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.63 - 8.57 (m, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 3H), 5.44 - 5.40 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 6H). [M+H] = 329.26

【0562】

(実施例136)

3-[2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]ベンゾニトリル

【化226】



20

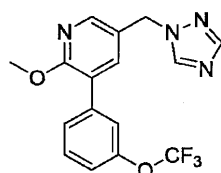
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.67 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 3H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.90 (s, 3H). [M+H] = 292.26

【0563】

(実施例137)

2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン

【化227】



40

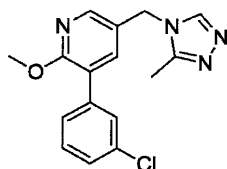
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.60 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.96 (s, 3H). [M+H] = 351.29

【0564】

(実施例138)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(3-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)メチル]ピリジン

【化 2 2 8】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.52 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 315.10$

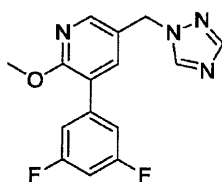
10

【 0 5 6 5】

(実施例139)

3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化 2 2 9】



20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.60 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz, 2H), 7.00 - 6.89 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.97 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 303.09$

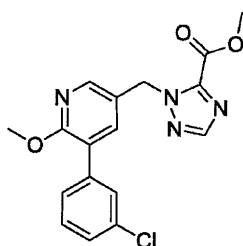
【 0 5 6 6】

(実施例140)

メチル1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキシレート

【化 2 3 0】

30



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.31 - 8.23 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 5.79 (s, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 359.33$

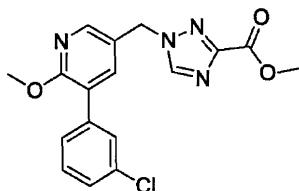
40

【 0 5 6 7】

(実施例141)

メチル1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

【化231】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.21 - 8.18 (m, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 3.99 (m, 6H). [M+H] = 359.35

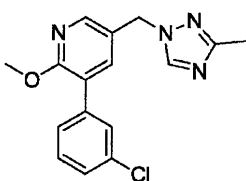
10

【0568】

(実施例142)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン(混合物として)

【化232】



20

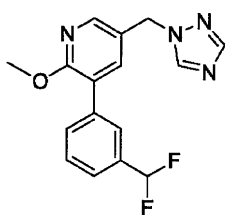
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 4H), 7.42 - 7.32 (m, 6H), 5.26 (m, 4H), 3.98 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). [M+H] = 315.22

【0569】

(実施例143)

3-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化233】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.23 - 6.90 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). [M+H] = 317.21

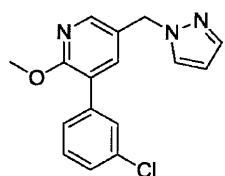
【0570】

40

(実施例144)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化234】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 3.99 (m, 6H). [M+H] = 359.35

50

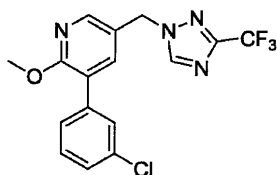
.61 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). $[M+H] = 300.15$

【0571】

(実施例145)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピリジン

【化235】



10

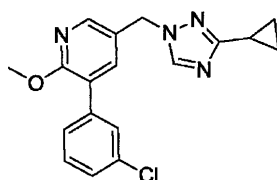
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.72 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 3.96 (s, 3H). $[M+H] = 369.17$

【0572】

(実施例146)

3-(3-クロロフェニル)-5-[(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-2-メトキシピリジン(混合物として)

【化236】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.39 (s, 2H), 8.18 - 8.12 (m, 2H), 7.81 - 7.32 (m, 10H), 5.50 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 6H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.17 - 0.83 (m, 8H). $[M+H] = 341.23$

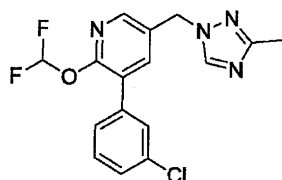
30

【0573】

(実施例147)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン(混合物として)

【化237】



40

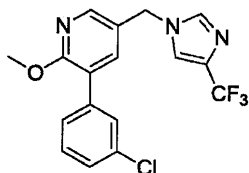
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.58 - 7.32 (m, 14H), 5.43 (d, $J = 13.3$ Hz, 4H), 2.58 - 2.29 (m, 6H). $[M+H] = 351.17$

【0574】

(実施例148)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-{[4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]メチル}ピリジン

【化238】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.48 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.88 - 7.62 (m, 4H), 5.58 (m, 2H), 4.25 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 368.10$

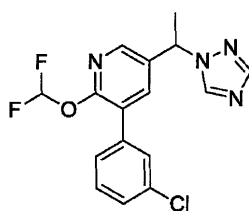
【0575】

10

(実施例149)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]ピリジン

【化239】



20

ステップ1: 1-(5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)エタノール

DCM (5 mL) 中の5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ニコチンアルデヒド (実施例36のステップ2からの生成物, 287 mg, 1.0 mmol) の溶液を0 に冷却し、メチルマグネシウムブロミド (トルエン中1M溶液1.5 mL, 1.5 mmol) を滴下により添加した。混合物を室温に加温し、30分間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液を添加し、混合物をDCM中に抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、 SiO_2 、0~60%、EtOAc/ヘキサン)により、1-(5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)エタノール (231 mg, 70%) を得た。 $[\text{M}+\text{H}]=300.1$ 。

30

ステップ2

THF (5 mL) 中の1-(5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)エタノール (231 mg, 0.76 mmol) 及びDIPEA (196 mg, 1.52 mmol) の溶液を0 に冷却し、メタンスルホニルクロリド (108 mg, 0.92 mmol) を添加した。混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。LCMSにより出発物質の消失が確認された。全ての溶媒を真空で除去し、粗製物質を精製して(FCC、 SiO_2 、0~60%、EtOAc/ヘキサン)、所望の中間体メシレート (205 mg, 70%) を得て、これを特性分析せずに、次のステップにおいて直接使用した。

ステップ3: 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]ピリジン

前ステップからのメシレート (90 mg, 0.23 mmol) を、実施例127に類似する方法で、出発物質を適切に置き換えて、反応させた。精製(FCC、 SiO_2 、50~100%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (56 mg, 69%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.82 - 7.59 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 5.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 351.19$

40

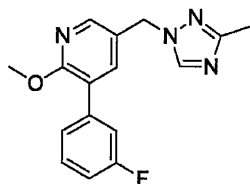
【0576】

(実施例150)

3-(3-フルオロフェニル)-2-メトキシ-5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン(混合物として)

50

【化 2 4 0】



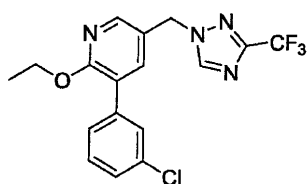
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.45 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 6H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.95 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 299.16$

【 0 5 7 7】

(実施例151)

3-(3-(3-クロロフェニル)-2-エトキシ-5-{{3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン

【化 2 4 1】



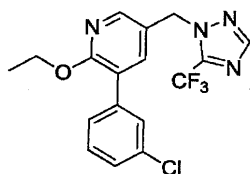
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.71 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 5.49 (s, 2H), 4.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 383.18$

【 0 5 7 8】

(実施例152)

3-(3-(3-クロロフェニル)-2-エトキシ-5-{{5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ピリジン

【化 2 4 2】



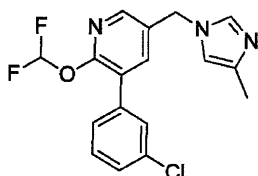
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.14 - 8.11 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 5.59 (s, 2H), 4.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 383.18$

【 0 5 7 9】

(実施例153)

3-(3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化 2 4 3】



10

20

30

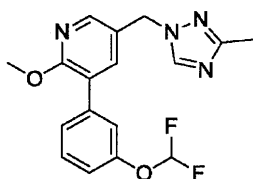
40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 - 7.43 (m, 6H), 6.93 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.02 (s, 3H). [M+H] = 350.18
【0580】

(実施例154)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メトキシ-5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン(混合物として)
【化244】



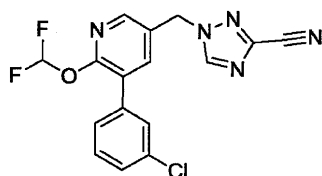
10

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.44 (s, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 3H), 7.47 - 7.29 (m, 6H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.04 - 6.64 (m, 2H), 5.40 - 5.37 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.94 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). [M+H] = 347.23
【0581】

(実施例155)

1-[[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニトリル
【化245】

20

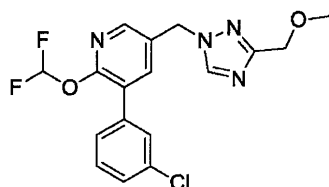


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.82 - 7.40 (m, 5H), 5.58 (s, 2H). [M+H] = 362.01
【0582】

30

(実施例156)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[[3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]ピリジン
【化246】



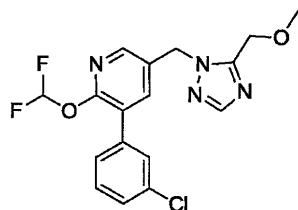
40

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.58 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.80 - 7.40 (m, 5H), 5.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.36 (s, 3H). [M+H] = 381.17
【0583】

(実施例157)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[[5-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]ピリジン

【化 2 4 7】



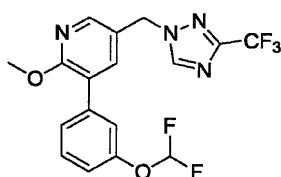
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.80 - 7.40 (m, 5H), 5.51 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.37 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 381.17$ 10

【 0 5 8 4】

(実施例158)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メトキシ-5-{{[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピリジン

【化 2 4 8】



20

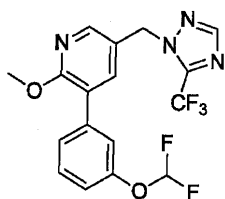
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.71 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.03 - 6.64 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 401.19$

【 0 5 8 5】

(実施例159)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メトキシ-5-{{[5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピリジン

【化 2 4 9】



30

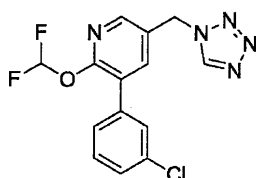
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.03 - 6.65 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 401.19$

【 0 5 8 6】

(実施例160)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化 2 5 0】



50

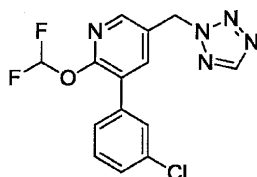
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.65 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.39 (s, 5H), 5.64 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 338.15$

【0587】

(実施例161)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イルメチル)ピリジン

【化251】



10

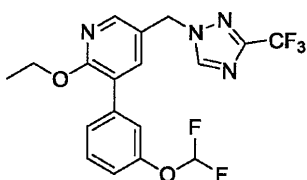
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.73 - 7.34 (m, 5H), 5.85 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 338.15$

【0588】

(実施例162)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピリジン

【化252】



20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.72 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.18 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 6.60 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.42 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.09$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 415.21$

1

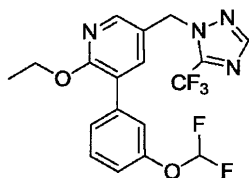
30

【0589】

(実施例163)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピリジン

【化253】



40

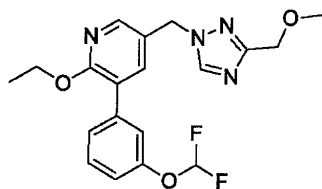
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.13 (s, 2H), 7.74 (d, $J = 2.51$ Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 7.40, 1.76$ Hz, 1H), 7.05 - 6.63 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.41 (q, $J = 7.03$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.09$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 415.21$

【0590】

(実施例164)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{[3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピリジン

【化 2 5 4】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.56 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.13 (td, $J = 2.0, 7.8$ Hz, 1H), 7.04 - 6.63 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 391.28$

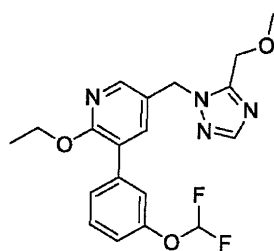
10

【 0 5 9 1】

(実施例165)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[[5-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]ピリジン

【化 2 5 5】



20

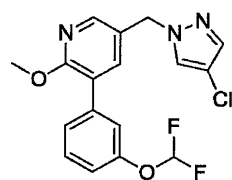
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.12 (tdd, $J = 1.0, 2.1, 7.7$ Hz, 1H), 7.04 - 6.60 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 391.25$

【 0 5 9 2】

(実施例166)

5-[(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メトキシピリジン

【化 2 5 6】



40

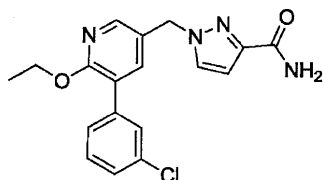
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 4H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.03 - 6.64 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 366.16$

【 0 5 9 3】

(実施例167)

1-[[5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 2 5 7】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 357.29$

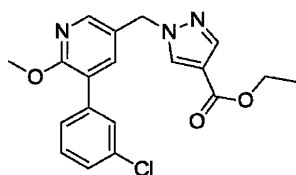
10

【 0 5 9 4】

(実施例168)

エチル1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

【化 2 5 8】



20

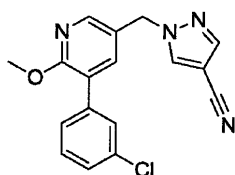
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.48 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.56 - 7.32 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 4.18 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 372.13$

【 0 5 9 5】

(実施例169)

1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化 2 5 9】



30

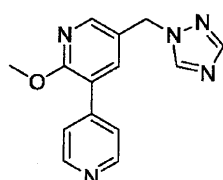
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.67 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.61 - 7.31 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 328.08$

【 0 5 9 6】

(実施例170)

2-メトキシ-3-(ピリジン-4-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化 2 6 0】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.83 (d, $J = 3.91$ Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.35 (s, 1

50

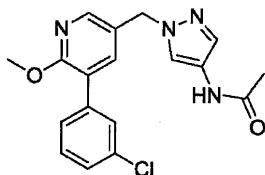
H), 8.00 (dd, $J = 13.30, 7.83$ Hz, 4H), 5.45 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). $[M+H] = 298.15$

【0597】

(実施例171)

N-(1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド

【化261】



10

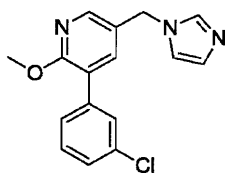
標題化合物は実施例236の副生物として単離した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.04 (d, $J = 1.57$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 1.57$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). $[M+H] = 357.32$

【0598】

(実施例172)

3-(3-クロロフェニル)-5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-2-メトキシピリジン

【化262】



20

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.93 - 3.78 (m, 3H). $[M+H] = 301.12$

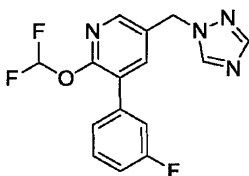
30

【0599】

(実施例173)

2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-フルオロフェニル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化263】



40

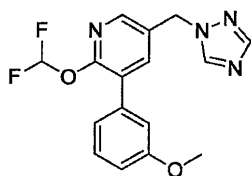
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.73 - 8.62 (m, 1H), 8.32 - 8.20 (m, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.28 (dt, $J = 2.3, 8.6$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.44 (s, 2H). $[M+H] = 321.14$

【0600】

(実施例174)

2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-メトキシフェニル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化 2 6 4】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.71 - 8.62 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.78 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 333.24$

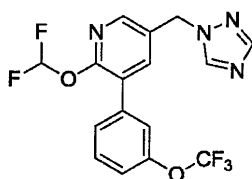
10

【 0 6 0 1】

(実施例175)

2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン

【化 2 6 5】



20

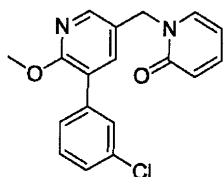
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.67 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.33 - 8.19 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 - 7.39 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.44 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 386.14$

【 0 6 0 2】

(実施例176)

1-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

【化 2 6 6】



30

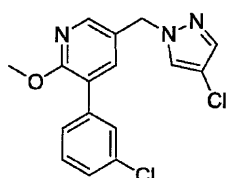
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.16 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 4H), 6.61 (d, $J = 9.00$ Hz, 1H), 6.18 (t, $J = 6.46$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 327.17$

【 0 6 0 3】

(実施例177)

5-[(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン

【化 2 6 7】



50

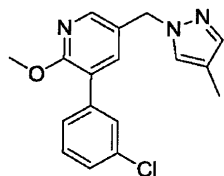
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 334.07$

【0604】

(実施例178)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化268】



10

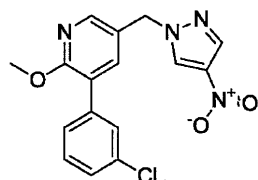
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.15 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 314.10$

【0605】

(実施例179)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化269】



20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 9.05 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 345.09$

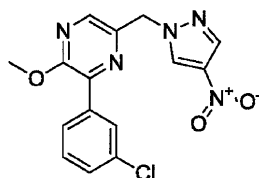
30

【0606】

(実施例180)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピラジン

【化270】



40

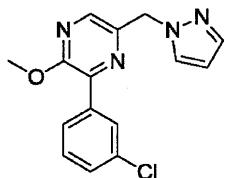
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 346.70$

【0607】

(実施例181)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ピラジン

【化 2 7 1】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 301.11$

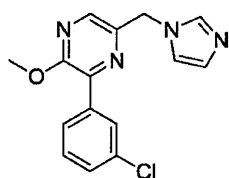
10

【 0 6 0 8】

(実施例182)

3-(3-クロロフェニル)-5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-2-メトキシピラジン

【化 2 7 2】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 9.13 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.09 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 303.11$

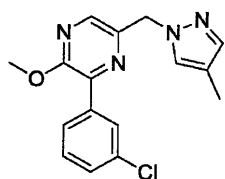
20

【 0 6 0 9】

(実施例183)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピラジン

【化 2 7 3】



30

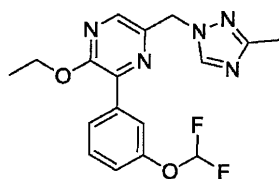
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.07 - 7.96 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.42 (d, $J = 3.91\text{Hz}$, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 315.10$

【 0 6 1 0】

(実施例184)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピラジン(混合物として)

【化 2 7 4】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.86 (t, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.46 (dt, $J = 1.6, 8.0\text{ Hz}$

50

z, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 - 6.64 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.57 - 4.45 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

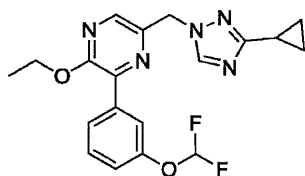
[M+H] = 362.15

【 0 6 1 1 】

(実施例185)

5-[(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシピラジン(混合物として)

【化 2 7 5】



10

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.46 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.04 - 6.62 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.58 - 4.46 (m, 4H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 1.99 (tt, J = 5.2, 8.3 Hz, 1H), 1.45 (dt, J = 1.6, 7.0 Hz, 6H), 1.17 - 1.09 (m, 2H), 1.07 - 1.01 (m, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 2H), 0.90 - 0.85 (m, 2H). [M+H] = 388.15

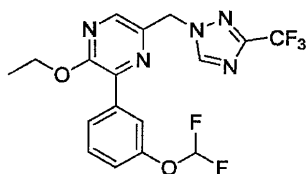
20

【 0 6 1 2 】

(実施例186)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピラジン

【化 2 7 6】



30

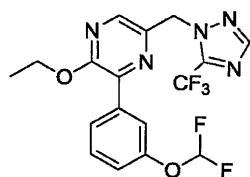
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.80 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.86 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.62 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H). [M+H] = 416.12

【 0 6 1 3 】

(実施例187)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{[5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピラジン

【化 2 7 7】



40

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.83 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.2, 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.59 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.52 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H). [M+H] = 416.12

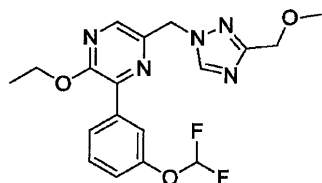
50

【 0 6 1 4 】

(実施例188)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[[3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]ピラジン

【化 2 7 8】



10

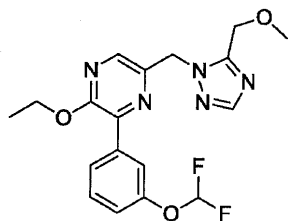
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.63 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.85 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.05 - 6.62 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.46 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 392.26$

【 0 6 1 5 】

(実施例189)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[[5-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]ピラジン

【化 2 7 9】



20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.14 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 2.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.03 - 6.63 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 392.15$

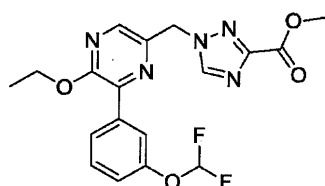
30

【 0 6 1 6 】

(実施例190)

メチル1-((6-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

【化 2 8 0】



40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.78 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (td, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.03 - 6.63 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 406.15$

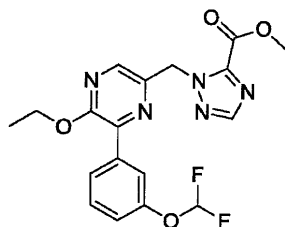
【 0 6 1 7 】

(実施例191)

メチル1-((6-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキシレート

50

【化 2 8 1】



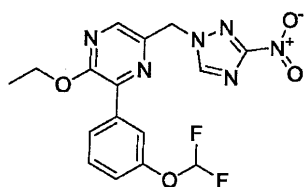
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.63 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.45 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.03 - 6.64 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 406.26$

【 0 6 1 8 】

(実施例192)

3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-エトキシ-5-((3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピラジン

【化 2 8 2】



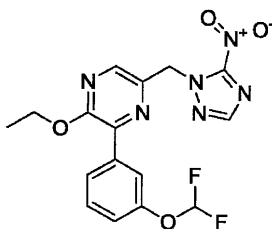
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (td, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 2.7, 8.2$ Hz, 1H), 7.03 - 6.62 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.53 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 393.15$

【 0 6 1 9 】

(実施例193)

3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-エトキシ-5-((5-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピラジン

【化 2 8 3】



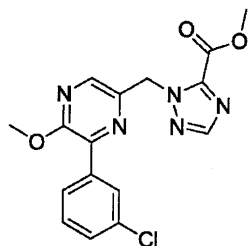
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (td, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.02 - 6.61 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 393.21$

【 0 6 2 0 】

(実施例194)

メチル1-{[6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキシレート

【化 2 8 4】



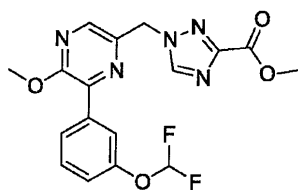
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (td, $J = 1.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 5.99 (s, 2H), 4.08 - 4.04 (m, 3H), 3.99 - 3.95 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 360.18$ 10

【 0 6 2 1】

(実施例195)

メチル1-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

【化 2 8 5】



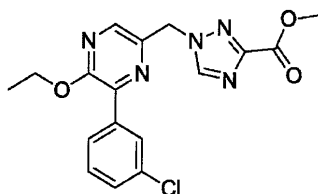
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.88 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (td, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 - 7.04 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.29 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 392.16$ 20

【 0 6 2 2】

(実施例196)

メチル1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

【化 2 8 6】



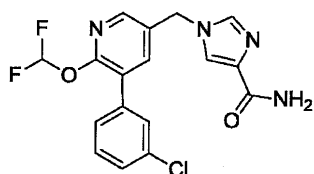
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.89 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 3H), 1.39 - 1.34 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 374.18$ 30

【 0 6 2 3】

(実施例197)

1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

【化 2 8 7】



ステップ1

メチル1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレートを、実施例127に類似する方法で調製した。

ステップ2: 1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

MeOH中7Nアンモニア(4 mL)中のメチル1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレートの溶液に、NaCN(5 mg)を添加した。反応混合物を130 °Cで24時間加熱した。LC-MSにより出発物質の消失が確認された。反応混合物を減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、0~1%、EtOAc/MeOH)により、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 5.58 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

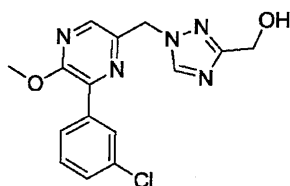
[M+H] = 379.15

【0624】

(実施例198)

(1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化288】



THF(1 mL)中のメチル1-((6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート(実施例127, 77.00 mg, 0.21 mmol)の溶液に、LiBH₄(4.66 mg, 0.21 mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM中に抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、0~5% DCM/MeOH)により、標題化合物(50 mg, 70%)を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (td, J = 1.1, 2.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). [M+H] = 332.15

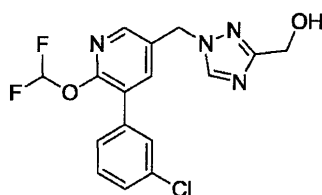
実施例199~211を、実施例198に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0625】

(実施例199)

(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化289】



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.38 (m, 5H), 5.46 (s, 2H), 4.59 (s, 2H). [M+H] = 367.18

【0626】

(実施例200)

[1-{{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2

10

20

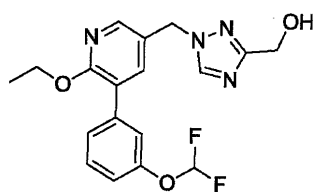
30

40

50

,4-トリアゾール-3-イル]メタノール

【化290】



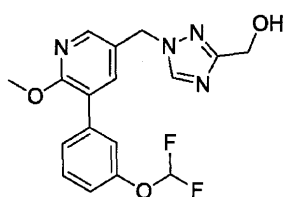
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 3H), 7.13 (td, J = 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.65 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H). [M+H] = 377.25

【0627】

(実施例201)

[1-((5-((3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール

【化291】



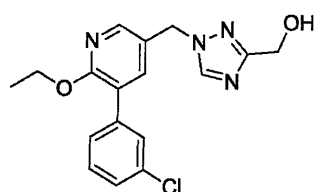
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.53 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.03 - 6.65 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). [M+H] = 363.23

【0628】

(実施例202)

(1-((5-((3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化292】



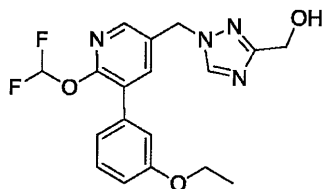
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.53 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H). [M+H] = 345.22

【0629】

(実施例203)

(1-([6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化 2 9 3】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.95 (ddd, $J = 1.0, 2.4, 8.3$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 377.25$

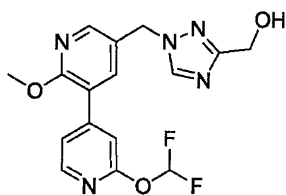
10

【 0 6 3 0】

(実施例204)

1-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール

【化 2 9 4】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.53 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.24 - 8.21 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.76 - 7.37 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 364.22$

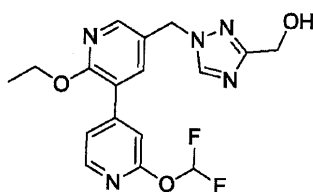
20

【 0 6 3 1】

(実施例205)

1-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール

【化 2 9 5】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 0.8, 5.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.77 - 7.56 (m, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 378.20$

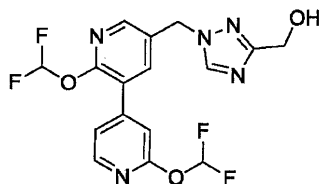
40

【 0 6 3 2】

(実施例206)

1-({[6-(ジフルオロメトキシ)-5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール

【化 2 9 6】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.56 (s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.83 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.59 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 400.21$

10

【 0 6 3 3】

(実施例207)

1-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール

【化 2 9 7】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (td, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.04 - 6.64 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.51 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 378.25$

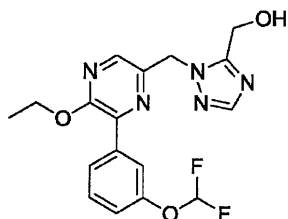
20

【 0 6 3 4】

(実施例208)

1-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]メタノール

【化 2 9 8】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.83 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.05 - 6.62 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.50 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 378.15$

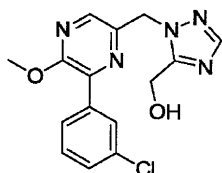
40

【 0 6 3 5】

(実施例209)

(1-({6-[3-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メタノール

【化299】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.16 (s, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.94 (ddd, $J = 1.8, 3.5, 5.3$ Hz, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 332.18$

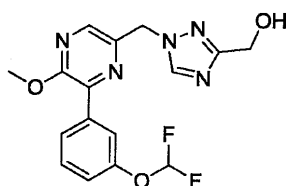
10

【0636】

(実施例210)

1-((6-([3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール

【化300】



20

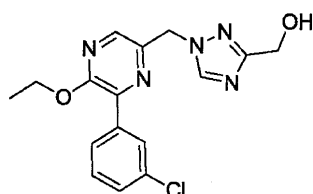
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 - 7.06 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.16 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 364.14$

【0637】

(実施例211)

1-([6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール

【化301】



30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.16 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.36 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 346.25$

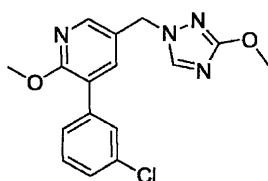
【0638】

40

(実施例212)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(3-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化302】



50

ステップ1: 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-((3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピリジン

実施例127に類似する方法で、出発物質を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。

ステップ2: 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(3-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン

MeOH (3 mL) 中の3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-((3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピリジン (135 mg, 0.39 mmol) の溶液に、NaOCH₃ (63 mg, 1.17 mmol) を添加した。混合物を60 °Cで16時間撹拌した。LC/MSは、約70%の転化を示した。全ての溶媒を減圧下で除去し、残留物をDCM (50 mL) 及び水 (50 mL) に溶解し、層を振とうし、分離し、水性層をDCM (3 × 50 mL) 中に抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、SiO₂、0~100% EtOAc/DCM)により、標題化合物 (72 mg, 56%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). [M+H] = 331.21

10

実施例213~215を、実施例212に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

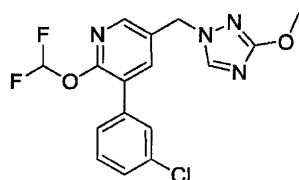
【0639】

(実施例213)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(3-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン

20

【化303】



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). [M+H] = 367.16.

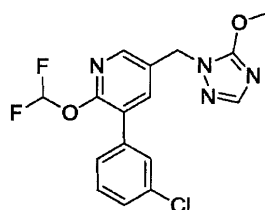
30

【0640】

(実施例214)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(5-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化304】



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.39 (m, 6H), 5.21 (s, 2H), 4.12 (s, 3H). [M+H] = 367.16

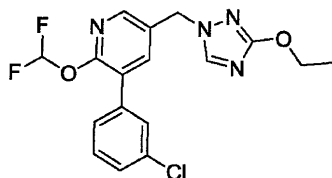
40

【0641】

(実施例215)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(3-エトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化305】



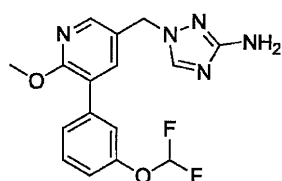
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.28 - 8.21 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.84 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 380.18$

【0642】

(実施例216)

1-({5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化306】



ステップ1: 3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシ-5-((3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピリジン

実施例127に類似する方法で、出発物質を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。

ステップ2: 1-({5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

HOAc (6 mL) 及び水 (2 mL) 中の3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-メトキシ-5-((3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピリジン (331.00 mg, 0.88 mmol) の溶液に、亜鉛 (573.57 mg, 8.77 mmol) を添加した。混合物を50 で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、白色固体を得た。粗固体をDCM (50 mL) に溶解し、超音波処理し、濾過した(2回繰り返した)。合わせたDCM抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、層を分離した。有機層を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固体をヘキサンとともにすりつぶして、標題化合物 (287 mg, 94%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.04 - 6.65 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 348.22$

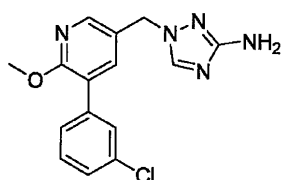
実施例217~218、223~236を、実施例216に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0643】

(実施例217)

1-([5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化307】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (d, J

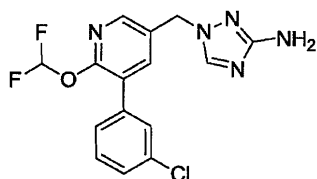
= 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). [M+H] = 316.21

【0644】

(実施例218)

1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化308】



10

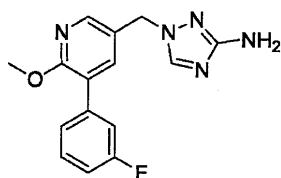
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 5.15 (s, 2H). [M+H] = 352.17

【0645】

(実施例219)

1-{{5-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化309】



20

ステップ1: 3-ブromo-2-メトキシ-5-((3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピリジン

中間体5に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。[M+H]=314.24/316.25。

ステップ2: 1-((5-ブromo-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

AcOH (3 mL) 及び水 (1 mL) 中の3-ブromo-2-メトキシ-5-((3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)ピリジン (60 mg, 0.191 mmol) の溶液に、亜鉛 (124 mg, 1.91 mmol) を添加した。混合物を50 °Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、白色固体を得た。粗固体をDCM (50 mL) に溶解し、超音波処理し、濾過した(2回繰り返した)。合わせたDCM抽出物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、層を分離した。有機層を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。標題化合物を更に精製することなく次のステップに持ち込んだ。

40

ステップ3: 1-{{5-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

水 (2 mL) 及びACN (4 mL) の混合物に溶解した1-((5-ブromo-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン及び(3-フルオロフェニル)ボロン酸 (42 mg, 0.3 mmol) に、Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0.01 mmol)、続いてNa₂CO₃ (53 mg, 0.5 mmol) を添加した。混合物に100 °Cで15分間マイクロ波を照射した。反応混合物を水で希釈し、DCM (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、0~10% DCM/MeOH)により、標題化合物 (49.7 mg, 89%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.13 (br s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 - 7.23 (m, 4H), 7.08 (br s, 1H), 5.19 (m, 2H), 3.95 (s, 3H). [M+H] = 300.27。

50

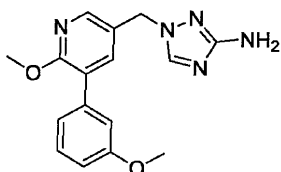
実施例220～222を、実施例220に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0646】

(実施例220)

1-{{6-メトキシ-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化310】



10

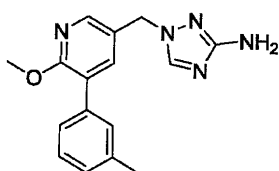
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.12 (s, 2H), 7.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 1.6, 8.2$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 312.28$

【0647】

(実施例221)

1-{{6-メトキシ-5-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化311】



20

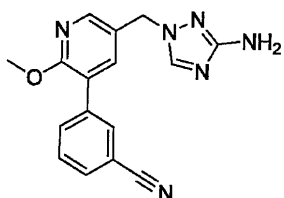
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.12 (m, 2H), 7.64 - 7.29 (m, 4H), 7.16 (br s, 1H), 5.17 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 296.29$

【0648】

(実施例222)

3-{{5-[(3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-2-メトキシピリジン-3-イル}ベンゾニトリル

【化312】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.19 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.92 - 7.68 (m, 4H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.19 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 307.26$

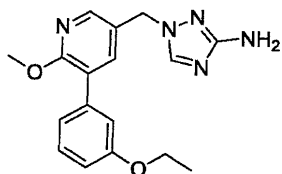
【0649】

(実施例223)

1-{{5-(3-エトキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

40

【化 3 1 3】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.13 - 8.09 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 2H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 326.26$

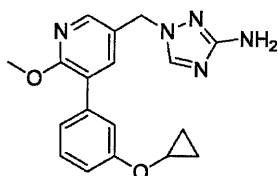
10

【0 6 5 0】

(実施例224)

1-({5-(3-シクロプロポキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化 3 1 4】



20

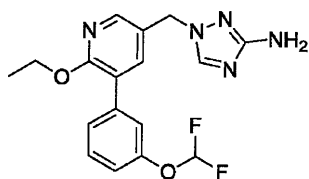
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.16 - 8.09 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (tt, $J = 6.01, 2.96$ Hz, 1H), 0.82 - 0.67 (m, 4H). $[\text{M}+\text{H}] = 338.27$

【0 6 5 1】

(実施例225)

1-({5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化 3 1 5】



30

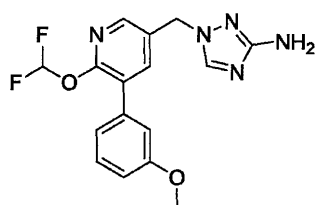
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.18 - 8.07 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 3H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 7.06 - 6.62 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 362.24$

【0 6 5 2】

(実施例226)

1-({6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化 3 1 6】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.22 - 8.11 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.80 -

50

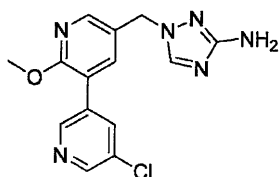
7.39 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). [M+H] = 348.22

【0653】

(実施例227)

1-([5-(5-クロロピリジン-3-イル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化317】



10

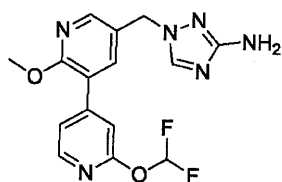
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.28 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.13 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 2.01 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.02 (s, 3H). [M+H] = 317.21

【0654】

(実施例228)

1-([5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化318】



20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.25 - 8.19 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). [M+H] = 349.25

【0655】

(実施例229)

1-([5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化319】



30

40

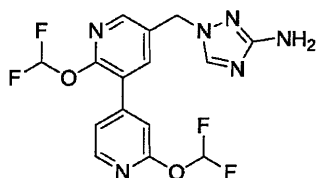
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.24 (dd, J = 0.8, 5.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 1.6, 5.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H). [M+H] = 363.19

【0656】

(実施例230)

1-([6-(ジフルオロメトキシ)-5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]ピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化320】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.32 - 8.27 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.84 - 7.38 (m, 3H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 5.27 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 385.20$

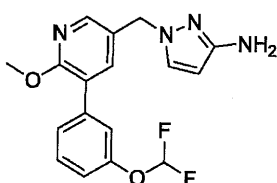
【0657】

10

(実施例231)

1-((5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-アミン

【化321】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 7.02 - 6.64 (m, 1H), 5.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 347.37$

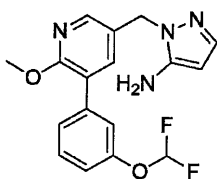
【0658】

20

(実施例232)

1-((5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-アミン

【化322】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 7.02 - 6.63 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 347.37$

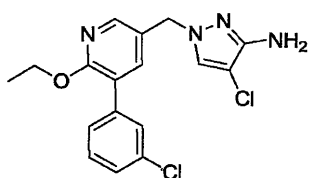
【0659】

30

(実施例233)

4-クロロ-1-[[5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル]-1H-ピラゾール-3-アミン

【化323】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 6.80 - 6.70 (m, 1H), 6.60 - 6.50 (m, 1H), 6.40 - 6.30 (m, 1H), 6.20 - 6.10 (m, 1H), 6.00 - 5.90 (m, 1H), 5.80 - 5.70 (m, 1H), 5.60 - 5.50 (m, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 1.00 - 0.90 (m, 1H), 0.80 - 0.70 (m, 1H), 0.60 - 0.50 (m, 1H), 0.40 - 0.30 (m, 1H), 0.20 - 0.10 (m, 1H), 0.00 - 0.10 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 347.37$

40

50

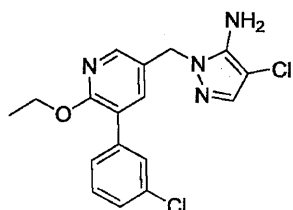
.59 - 7.56 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.38 - 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H). [M+H] = 363.30

【0660】

(実施例234)

4-クロロ-1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-5-アミン

【化324】



10

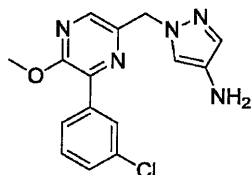
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.39 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 4H). [M+H] = 363.30

【0661】

(実施例235)

1-{{6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル}-1H-ピラゾール-4-アミン

【化325】



20

実施例216に類似する方法で標題化合物を調製して、2つの生成物が形成された。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, J = 4.30 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). [M+H] = 316.10

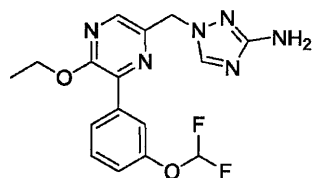
30

【0662】

(実施例236)

1-((6-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化326】



40

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.64 - 8.50 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (td, J = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.60 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.51 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H). [M+H] = 363.14

【0663】

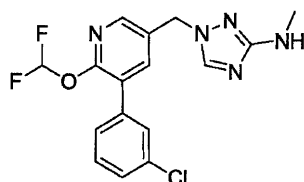
(実施例237)

1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-N-メチル1

50

H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化327】



DCM (2 mL) 中の1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン (実施例218, 120 mg, 0.34 mmol) の溶液に、ホルムアルデヒド (26 μ Lの37 wt%溶液, 0.35 mmol)、NaBH(OAc)₃ (145 mg, 0.68 mmol) 及び数滴のHOAcを添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。逆相分取-HPLCによる精製により、標題化合物 (25 mg, 20%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.19 - 8.11 (m, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 2.72 (s, 3H). [M+H] = 366.21

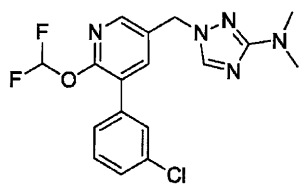
10

【0664】

(実施例238)

1-([5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル)-N,N-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化328】



20

実施例237の手順からの反応の生成物として調製した。逆相分取-HPLCによる精製により、標題化合物 (41 mg, 32%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 2.96 (s, 6H). [M+H] = 380.24

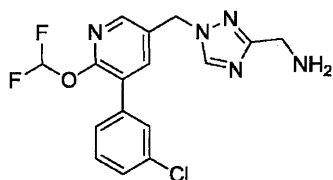
30

【0665】

(実施例239)

(1-([5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタンアミン

【化329】



40

DCM (5 mL) 中の1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニトリル (実施例155, 345 mg, 0.95 mmol) の-78 の冷却溶液に、DIBAL (135.64 mg, 0.95 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を-78 で1時間攪拌した。反応物を湿潤Na₂SO₄でクエンチし、室温で30分間攪拌した。白色アルミニウム沈殿物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、40~100% EtOAc/DCM、続いて0~10% MeOH/DCM)により、標題化合物 (37 mg, 10%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.40 (m, 5H), 5.45 (s, 2H), 3.85 - 3.82 (m, 2H). [M+H] = 366.20

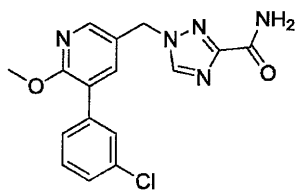
【0666】

50

(実施例240)

1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化330】



10

MeOH (2 mL) 中のメチル1-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド (実施例141, 103 mg, 0.28 mmol) の溶液に、メタノール中アンモニア (2 mLの7N溶液, 14 mmol) を添加した。マイクロ波照射を使用して、混合物を130 で20分間加熱した。LC/MSは、不完全な転化を示した。反応混合物に、さらなるメタノール中アンモニア (2 mL, 14 mmol) を添加し、120 で更に20分間マイクロ波を照射した。溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、SiO₂、0~5% MeOH/DCM) により、標題化合物 (77 mg, 77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.74 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.78 - 7.70 (m, 1 H), 7.62 - 7.40 (m, 5 H), 5.45 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H). [M+H] = 354.18.

実施例241~244を、実施例90に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

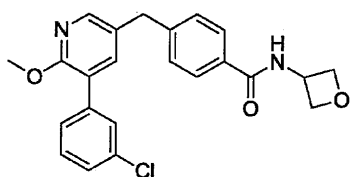
20

【0667】

(実施例241)

4-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-N-(オキサタン-3-イル)ベンズアミド

【化331】



30

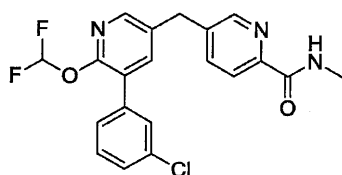
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 5H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.81 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). [M+H] = 409.24

【0668】

(実施例242)

5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

【化332】



40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 2.94 (s, 3H).

[M+H] = 404.17

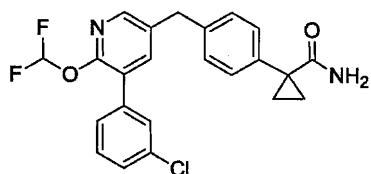
50

【 0 6 6 9 】

(実施例243)

1-(4-{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}フェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【化333】



10

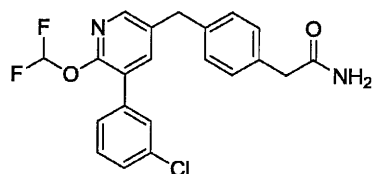
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.10 (d, $J = 2.35\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 2.35\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 1.47 (q, $J = 3.65\text{Hz}$, 1H), 1.09 - 1.00 (m, 2H) 0.90-0.80 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 429.10$

【 0 6 7 0 】

(実施例244)

2-(4-{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセトアミド

【化334】



20

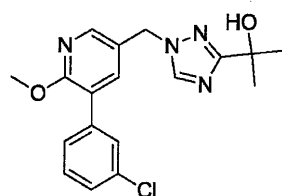
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.08 (d, $J = 2.35\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 2.35\text{Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 2H), 7.17 - 7.28 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 3.47 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 403.29$

【 0 6 7 1 】

(実施例245)

2-(1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパン-2-オール

【化335】



40

DCM (2 mL) 中の1-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート (実施例141, 104 mg, 0.28 mmol) の溶液に、ジエチルエーテル中メチルマグネシウムプロミド (0.28 mLの3M溶液, 0.84 mmol) を添加した。混合物を室温で20分間攪拌した。混合物を慎重に湿潤 Na_2SO_4 でクエンチし、DCMで希釈し、濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、 SiO_2 、50~100% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (67 mg, 67%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.15 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 1.62 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 359.09$.

実施例246~249を、実施例245に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

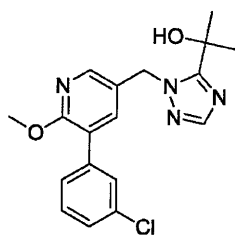
50

【 0 6 7 2 】

(実施例246)

2-(1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)プロパン-2-オール

【化336】



10

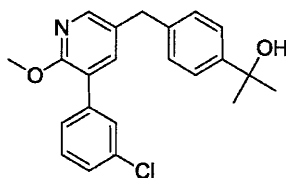
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 5.63 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.70 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 359.09$

【 0 6 7 3 】

(実施例247)

2-(4-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)プロパン-2-オール

【化337】



20

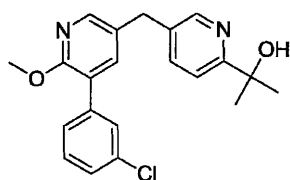
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 368.23$

【 0 6 7 4 】

(実施例248)

2-(5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール

【化338】



40

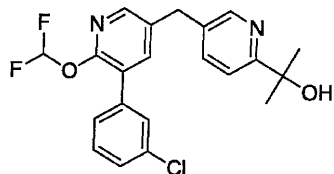
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.39 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.51 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 369.23$

【 0 6 7 5 】

(実施例249)

2-(5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール

【化 3 3 9】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.78 - 7.57 (m, 4H), 7.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 1.51 (s, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 405.22$

10

【0 6 7 6】

(実施例250)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-[[3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]-2-メトキシピリジン

【化 3 4 0】



20

DCM (3 mL) 中の(1-((5-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール(実施例201, 40.0 mg, 0.11 mmol)の溶液に、Deoxo-Fluor(登録商標)(36.64 mg, 0.17 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。材料をシリカに吸着させ、精製して(FCC、 SiO_2 、20~100% EtOAc/ヘキサン)、標題化合物(11 mg, 27%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.61 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.04 - 6.65 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41 - 5.28 (m, 2H), 3.96 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 365.21$.

実施例251~255を、実施例250に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

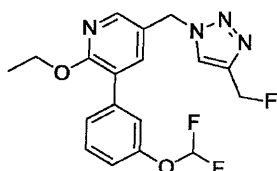
30

【0 6 7 7】

(実施例251)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[[4-(フルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]メチル]ピリジン

【化 3 4 1】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.23 - 8.18 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.03 - 6.65 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.42 (d, $J = 48$ Hz, 2H), 4.42 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 379.23$

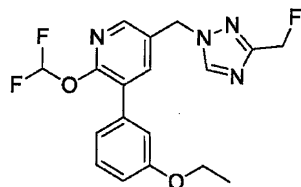
【0 6 7 8】

(実施例252)

2-(ジフルオロメトキシ)-3-(3-エトキシフェニル)-5-[[3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]ピリジン

50

【化 3 4 2】



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.63 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.96 (ddd, J = 1.0, 2.5, 8.2 Hz, 1H), 5.53 - 5.27 (m, 4H), 4.16 - 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.47 - 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H). [M+H] = 379.27

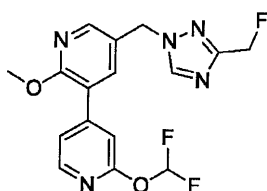
10

【 0 6 7 9 】

(実施例253)

3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-5-{{[3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-2-メトキシピリジン

【化 3 4 3】



20

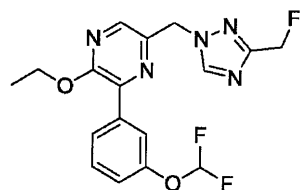
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.61 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.39 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.27 (m, 4H), 4.00 (s, 3H). [M+H] = 366.23

【 0 6 8 0 】

(実施例254)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-{{[3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピラジン

【化 3 4 4】



30

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.77 - 8.66 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.87 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 2.7, 8.2 Hz, 1H), 7.17 - 6.71 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.58 - 5.54 (m, 1H), 5.45 - 5.29 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 3H). [M+H] = 380.13

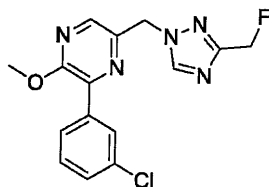
40

【 0 6 8 1 】

(実施例255)

3-(3-クロロフェニル)-5-{{[3-(フルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-2-メトキシピラジン

【化 3 4 5】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.76 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.99 (s, 3H). [M+H]
= 334.16

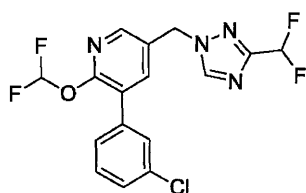
10

【 0 6 8 2】

(実施例256)

3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{[3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピリジン

【化 3 4 6】



20

ステップ1: メチル1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

実施例127に類似する方法で、出発物質を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。

ステップ2: 1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒド

DCM (5 mL) 中のメチル1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート (146 mg, 0.37 mmol) の-78

の冷却溶液に、DIBAL (52.6 mg, 0.37 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を-78 で1時間攪拌した。反応物を湿潤 Na_2SO_4 でクエンチし、室温で30分間攪拌した。得られた白色アルミニウム塩の沈殿物を濾過し、(濾液を)減圧下で濃縮した。粗生成物を精製して(FCC、 SiO_2 、40~100% EtOAc/DCM、続いて0~5% MeOH/DCM)、標題化合物 (69 mg, 51%) を得た。

30

ステップ3: 3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)-5-{[3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ピリジン

DCM (5 mL) 中の((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒド (69 mg, 0.19 mmol) の溶液に、Deoxo-Fluor(登録商標) (104.6 mg, 0.47 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。LC/MSは、標題化合物の存在を示唆した。物質をシリカに吸着させ、精製して(FCC、 SiO_2 、10~100% EtOAc/ヘキサン)、標題化合物 (13 mg, 18%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.69 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.81 - 7.39 (m, 5H), 6.94 - 6.65 (m, 1H), 5.54 (s, 2H). [M+H] = 387.17。

40

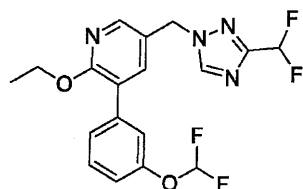
実施例257~258を、実施例256に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【 0 6 8 3】

(実施例257)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-{[3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-2-エトキシピリジン

【化347】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.67 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 3H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 7.04 - 6.63 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.42 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 397.24$

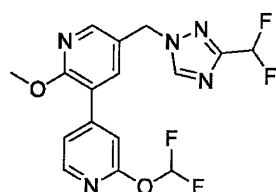
10

【0684】

(実施例258)

3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-5-[[3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]-2-メトキシピリジン

【化348】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.77 - 7.55 (m, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.95 - 6.63 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.99 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 384.21$

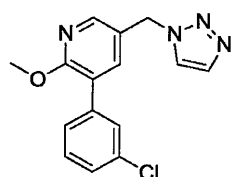
20

【0685】

(実施例259)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-((1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

【化349】



30

ステップ1: 5-(アジドメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン

DMF (5 mL) 中の5-(プロモメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン (中間体2, 160 mg, 0.51 mmol) の溶液に、 NaN_3 (0.05 g, 0.77 mmol) 及び K_2CO_3 (0.14 g, 1.02 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をブラインで希釈し、ジエチルエーテル中に抽出した。全ての溶媒を減圧下で除去し、標題化合物を得て、これを更に精製することなく次のステップにおいて使用した。

40

ステップ2: 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-((4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)ピリジン

THF (3 mL)、水 (1 mL) 中の5-(アジドメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン (前の反応から直接使用した) 及びエチルトリメチルシラン (75.1 mg, 0.77 mmol) の溶液に、ヨウ化銅(I) (19.4 mg, 0.10 mmol) 及びDIPEA (132 mg, 1.02 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM中に抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、 SiO_2 、0~50% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (92 mg, 48%) を得た。 $[\text{M}+\text{H}]=373.2$ 。

ステップ3: 3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-((1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)ピリジン

50

ル)ピリジン

THF (3 mL) 中の3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-((4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)ピリジン (92.0 mg, 0.25 mmol) の溶液に、TBAF (129 mg, 0.49 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM 中に抽出した。DCM抽出物を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、 SiO_2 、0~80% EtOAc/DCM)により、標題化合物 (44 mg, 59%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.10 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 301.17$.

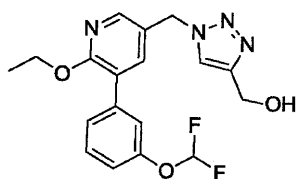
実施例260~265を、実施例259に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0686】

(実施例260)

1-((5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メタノール

【化350】



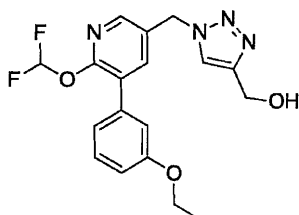
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 7.14 (dd, $J = 1.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.03 - 6.64 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.73 - 4.60 (m, 2H), 4.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 377.25$

【0687】

(実施例261)

1-((6-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メタノール

【化351】



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.05 (ddd, $J = 1.2, 2.5, 3.7$ Hz, 2H), 6.95 (ddd, $J = 1.0, 2.4, 8.3$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.07 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 377.25$

【0688】

(実施例262)

1-((6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メタノール

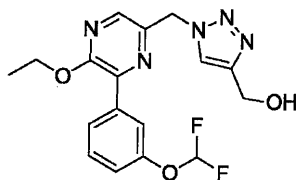
10

20

30

40

【化 3 5 2】



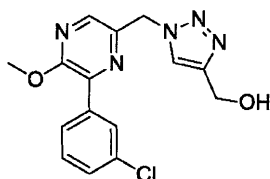
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.88 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 3.5, 8.2$ Hz, 1H), 7.05 - 6.65 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 378.24$

【 0 6 8 9】

(実施例263)

(1-({6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール

【化 3 5 3】



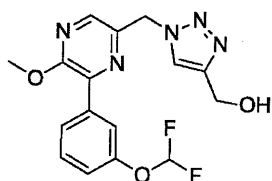
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.22 (s, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 2H), 7.99 (ddd, $J = 1.6, 3.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 332.15$

【 0 6 9 0】

(実施例264)

(1-({6-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピラジン-2-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール

【化 3 5 4】



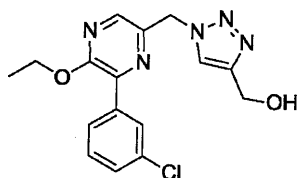
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.31 - 8.29 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 - 7.05 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 5.16 - 5.05 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 364.24$

【 0 6 9 1】

(実施例265)

(1-({6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール

【化355】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.28 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 5.16 - 5.08 (m, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 4H), 1.39 - 1.32 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 346.18$

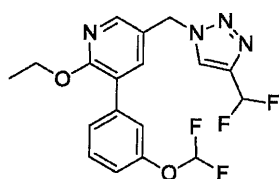
10

【0692】

(実施例266)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-[[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]メチル]-2-エトキシピリジン

【化356】



20

ステップ1: 1-((5-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルバルデヒド

DCM (5 mL) 中の[1-((5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メタノール (実施例260, 115 mg, 0.31 mmol) の溶液に、Dess-Martin Reagent (登録商標) (1.22 mL, 0.30 mol/L, 0.37 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌させた。反応物を湿潤 Na_2SO_4 でクエンチした。反応混合物をDCM中に抽出し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。精製(FCC、 SiO_2 、10~100% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (90 mg, 79%) を得た。

ステップ2: 3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-[[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]メチル]-2-エトキシピリジン

30

DCM (5 mL) 中の1-((5-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルバルデヒド (90 mg, 0.24 mmol) の溶液に、Deoxo-Fluor (登録商標) (133 mg, 0.60 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。物質をシリカに吸着させた。精製(FCC、 SiO_2 、0~80% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (53 mg, 56%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.36 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.07 - 6.63 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 397.24$

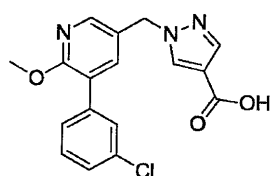
40

【0693】

(実施例267)

1-[[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化357】



50

THF (2 mL)、MeOH (2 mL) 中のエチル1-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (実施例168, 25.00 mg, 0.07 mmol) の溶液に、LiOH水溶液 (1.00 mL, 1.00 mol/L, 1.00 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗残留物を水に溶解した。水性反応混合物を1 N HCl (5 mL) で酸性化し、酢酸エチル中に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (20 mg, 87%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DM SO-d₆) 12.30 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.68 - 7.26 (m, 4H), 5.34 (br s, 2H), 3.87 (br s, 3H). [M+H] = 344.31

【0694】

(実施例268)

1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化358】



MeOH (1.54 mL) 中の1-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (実施例170, 25.00 mg, 0.08 mmol) の溶液を、出発物質が溶解するまで50 に加熱した。NaOH水溶液 (0.23 mL, 1.00 mol/L, 0.23 mmol) 及び H₂O₂ (0.23 mL, 1.00 mol/L, 0.23 mmol) を添加し、反応物を50 で2時間攪拌した。水を添加し (5 mL)、混合物を濾過し、水 (3×5 mL) で洗浄して、標題化合物を固体 (25.0 mg, 95%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.20 (d, J = 13.69 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 14.48 Hz, 2H), 7.65 - 7.37 (m, 5H), 6.95 (br s, 1H), 5.32 (br s, 2H), 3.87 (br s, 3H). [M+H] = 343.33

【0695】

(実施例269)

[1-((5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール

【化359】



ステップ1: 1-((5-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

実施例127に類似する方法で、出発物質を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。

ステップ2: [1-((5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール

MeOH (5 mL) 中の1-((5-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (99 mg, 0.27 mmol) の溶液に、NaBH₄ (14.3 mg, 0.38 mmol) を添加した。混合物を室温で10分間攪拌した。混合物を水 (0.5 mL) でクエンチし、DCM (10 mL) で希釈し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。精製 (FCC、SiO₂、20~100% EtOAc/ヘキサン) により、標題化合物 (100 mg, 100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (t, J = 2.3 Hz, 1

10

20

30

40

50

H), 7.13 (s, 1H), 7.03 - 6.64 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).
[M+H] = 362.21.

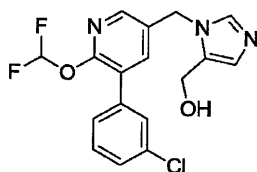
実施例270~275を、実施例269に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0696】

(実施例270)

(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール

【化360】



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.08 - 8.30 (m, 1H), 7.92 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.16 (t, J = 5.28 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.09 Hz, 2H), 3.49 - 3.59 (m, 2H). [M+H] = 366.20

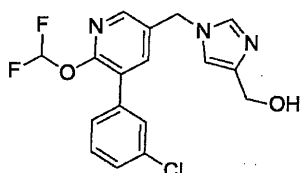
【0697】

20

(実施例271)

(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

【化361】



30

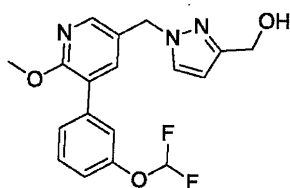
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.19 - 8.40 (m, 1H), 8.05 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.83 - 7.46 (m, 6H), 7.13 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.55 (s, 1H). [M+H] = 366.20

【0698】

(実施例272)

[1-{{5-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-3-イル]メタノール

【化362】



40

¹H (400 MHz, CD₃OD) 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 4H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.03 - 6.63 (m, 1H), 6.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). [M+H] = 362.17

【0699】

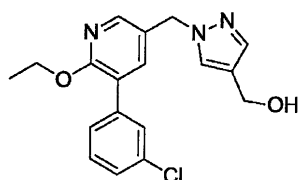
(実施例273)

(1-{{5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)

50

)メタノール

【化363】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.39 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 344.33$

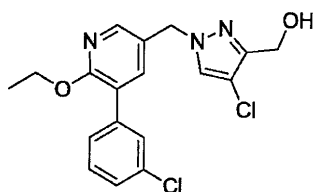
10

【0700】

(実施例274)

(4-クロロ-1-([5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール

【化364】



20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.39 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 378.27$

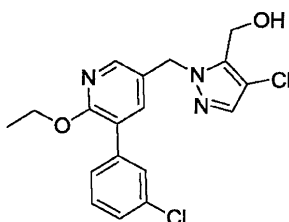
【0701】

(実施例275)

(4-クロロ-1-([5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール

30

【化365】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H). $[\text{M}+\text{H}] = 378.27$

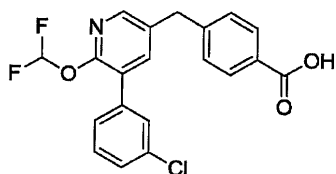
40

【0702】

(実施例276)

4-([5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル)安息香酸

【化366】



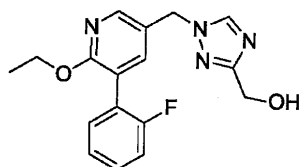
実施例21に類似する方法で、出発物質を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 5H), 4.01 (s, 2 H). [M+H] = 390.09

【0703】

(実施例277)

(1-((6-エトキシ-5-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化367】



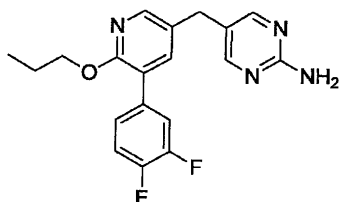
中間体21に類似する方法で、Pd(dppf)Cl₂をPd(dppf)Cl₂・DCMに置き換えて、(1-((5-プロモ-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール(中間体19)及び(2-フルオロフェニル)ボロン酸から、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.57 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.34 - 7.49 (m, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.18 (t, J = 6.02 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.02 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.03 Hz, 3H); [M+H] = 329.4

【0704】

(実施例278)

5-((5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-プロポキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン

【化368】



中間体21に類似する方法で、Pd(dppf)Cl₂をPd(PPh₃)₄に置き換えて、5-(クロロメチル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-プロポキシピリジン(中間体22)及び2-アミノピリミジン-5-ボロン酸から、標題化合物を調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.18 (s, 2H), 8.07 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.62 - 7.68 (m, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 1H), 7.39- 7.44 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.24 (t, J = 6.46 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.68 (q, J = 6.65 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.43 Hz, 3H); [M+H] = 357.4

【0705】

(実施例279)

5-((5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン

10

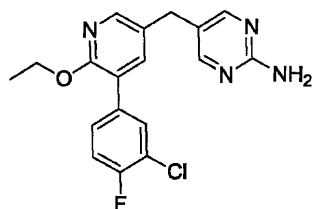
20

30

40

50

【化369】



中間体24に類似する方法で、 Na_2CO_3 を NaHCO_3 水溶液に置き換えて、5-((5-プロモ-6-エトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン(中間体52)及び(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ボロン酸から、標題化合物を調製した。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 8.33 (s, 2H), 8.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 2.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 2.2, 4.9, 8.6$ Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 4.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 359.25$

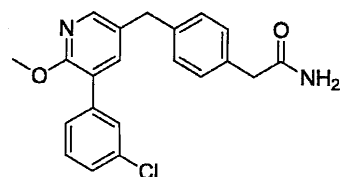
10

【0706】

(実施例280)

2-(4-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)フェニル)アセトアミド

【化370】



20

ステップ1: 2-(4-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)フェニル)酢酸

THF (1.26 mL) 及び MeOH (1.3 mL) 中の2-(4-((5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)フェニル)アセテート(中間体50, 100.00 mg, 0.25 mmol)の溶液に、LiOHの1N溶液(0.63 mL, 0.25 mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に、EtOAc (10 mL)、続いて飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)を添加した。水性層を抽出し、濃HClで酸性化した。酸性化した水性層をEtOAc (10 mL)で抽出し、合わせた有機層を集め、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。標題化合物を更に精製することなく未精製のまま次のステップにおいて使用した。

30

ステップ2: 2-(4-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)フェニル)アセチルクロリド

DCM (2.0 mL) 中の2-(4-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)フェニル)酢酸の溶液に、塩化オキサリル(0.25 mL, 0.50 mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗製標題化合物を更に精製することなく次のステップにおいて使用した。

40

ステップ3: 2-(4-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)フェニル)アセトアミド

ジオキサン中4Nアンモニア(0.75 mL, 0.75 mmol)中の2-(4-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)フェニル)アセチルクロリドの溶液を、室温で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、沈殿物を濾過し、水で洗浄して、標題化合物(60 mg, 64%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 4H), 7.25 - 7.11 (m, 4H), 6.81 (br s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 367.40$

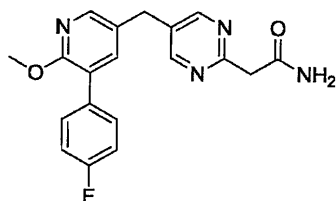
【0707】

(実施例281)

50

2-(5-{[5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド

【化371】



H₂SO₄ (1 mL) を2-(5-((5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)アセトニトリル (中間体53, 100 mg, 0.30 mmol) に添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、反応混合物に、氷、続いて水 (100 mL) を添加し、30分間攪拌した。固体を濾過し、水層のpHをNaHCO₃水溶液で中性に調整した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、シリカゲル上に濃縮した。精製(FCC、SiO₂、10% MeOH/90% EtOAc)により、標題化合物 (60 mg, 57%) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.69 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.83 (s, 5H), 3.66 (s, 2H); [M+H] = 353.25

10

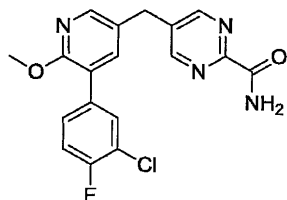
【0708】

(実施例282)

20

5-{[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボキサミド

【化372】



実施例13に類似する方法で、5-((5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-カルボニトリルから、標題化合物を調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.88 (s, 2H), 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.2, 7.2 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); [M+H] = 373.10

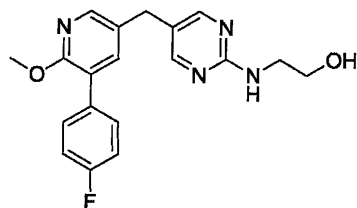
30

【0709】

(実施例283)

2-([5-{[5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アミノ]エタン-1-オール

【化373】



40

実施例3に類似する方法で、2-クロロ-5-((5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン(中間体51)を使用して、標題化合物を調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.20 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 6.86 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.45 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.27 (q, J =

50

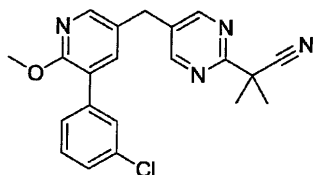
6.5 Hz, 2H); [M+H] = 355.25

【0710】

(実施例284)

2-(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリル

【化374】



10

2-(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)アセトニトリル (100.00 mg, 0.29 mmol)、DMSO (2.85 mL)、水 (0.40 mL) 及びNaOH (45.6 mg, 1.14 mmol) の冷却した0 の混合物に、MeI (0.070 mL, 1.14 mmol) を滴下により添加した。得られた混合物を室温で40分間攪拌した後、水 (10 mL) に注ぎ入れた。沈殿物を濾過し、水で洗浄して、標題化合物 (85 mg, 78%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.85 - 8.81 (m, 2H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.68 (s, 7H); [M+H] = 379.40

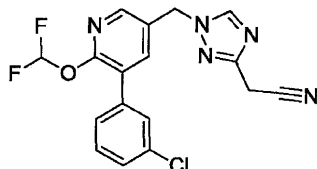
20

【0711】

(実施例285)

2-(1-{[5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトニトリル

【化375】



30

ステップ1: 5-((3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン

DCM (15 mL) 中の(1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール (実施例199, 200 mg, 0.55 mmol) の溶液に、塩化チオニル (97.32 mg, 0.82 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、白色固体を得て、これを更に精製することなく以下のステップにおいて使用した。

ステップ2: 2-(1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトニトリル

40

DMF (1 mL) 中の5-((3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン (201 mg, 0.52 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (510 mg, 1.572 mmol)、続いてKCN (50.97 mg, 0.78 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc中に抽出した。合わせた有機画分を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、30~90%、EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物 (165 mg, 84%) を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 5.47 - 5.46 (m, 2H), 4.01 - 3.97 (m, 2H); [M+H] = 376

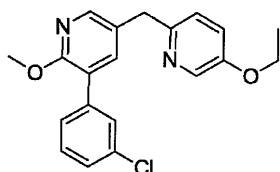
【0712】

50

(実施例286)

3-(3-クロロフェニル)-5-((5-エトキシピリジン-2-イル)メチル)-2-メトキシピリジン

【化376】



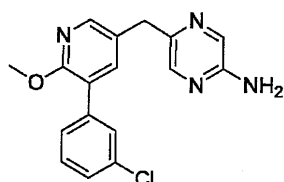
中間体55に類似する方法で、3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチル)ピリジン(中間体31)及び2-プロモ-5-エトキシピリジンを使用して、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.24 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.04 Hz, 3H); [M+H] = 355.3

【0713】

(実施例287)

5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン-2-アミン

【化377】



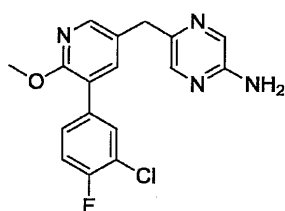
tert-ブチル(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン-2-イル)カルバメート(中間体55)を、DCM (5 mL) / TFA (1 mL) に溶解し、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。溶媒を蒸発させた後、物質をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.03 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.60 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.96 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.43 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); [M+H] = 327.3

【0714】

(実施例288)

5-((5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン-2-アミン

【化378】



実施例291に類似する方法で標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.07 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 2.35, 7.04 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 2.35, 4.70, 8.61 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.61 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); [M+H] = 345.32

【0715】

(実施例289)

10

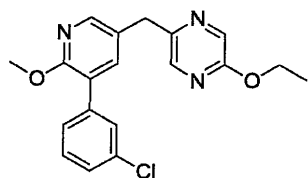
20

30

40

50

2-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-5-エトキシピラジン
【化379】



EtOH (3 mL) 中の5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン-2-アミン (実施例287, 39 mg, 0.12 mmol) の溶液に、亜硝酸tert-ブチル (48 μ L, 0.36 mmol)、続いてジオキサン中4N HCl (6 μ L, 4.00 mol/L, 0.02 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をDCM/飽和NaHCO₃間で分配した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色油状物を得た。精製(分取TLC、SiO₂、ヘキサン/EtOAc[8:2])により、標題化合物を無色油状物 (19.7 mg, 47%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.15 (d, J = 1.17 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.57 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.76 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 4.35 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.24 Hz, 3H); [M+H] = 356.31

10

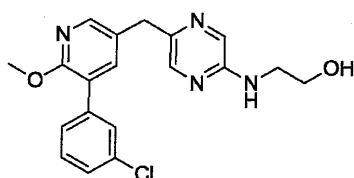
【0716】

20

(実施例290)

2-((5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン-2-イル)アミノ)エタノール

【化380】



30

ジオキサン (2 mL) 及びn-ブタノール (1 mL) 中の2-プロモ-5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン (中間体57, 37.5 mg, 0.10 mmol) 及び2-アミノエタノール (23 μ L, 0.38 mmol) からなる溶液を、175 で一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗残留物を、添加剤としてギ酸を含む15~85%勾配を用いる分取HPLCによって精製した。濃NH₄OHを添加し、続いて溶媒を蒸発させて、所望の化合物を白色固体 (19 mg, 47%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.03 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.17 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.17 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.76 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (t, J = 5.67 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.67 Hz, 2H); [M+H] = 371.32

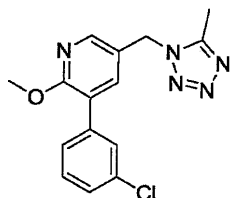
40

【0717】

(実施例291)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-((5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)ピリジン

【化381】



中間体32に類似する方法で、5-(クロロメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシピリジン(中間体30)及び5-メチル-2H-テトラゾールを使用して、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.26 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.74 Hz, 1H), 7.52 (q, J = 1.57 Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 3H), 5.69 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); [M+H] = 316.36

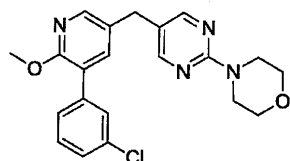
10

【0718】

(実施例292)

4-(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン

【化382】



20

ジオキササン(2 mL)中の2-クロロ-5-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン(実施例2, 73 mg, 0.21 mmol)、DIEA(184 μL, 1.06 mmol)及びモルホリン(73.17 μL, 0.85 mmol)の混合物を、110 で24時間加熱した。ジオキササンを減圧下で除去し、残留物をMeOH(2 mL)に溶かした後、精製した。精製(分取HPLC、移動相中ギ酸を含む15~85%勾配)により、標題化合物を白色固体(48 mg, 57%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) d 8.27 (s, 2H), 8.03 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.72 (s, 8H); [M+H] = 397.42

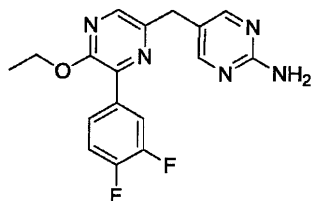
30

【0719】

(実施例293)

5-((6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン

【化383】



40

ジオキササン(2 mL)及び水(500.00 μL)中の5-(プロモメチル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシピラジン(中間体46, 91 mg, 0.28 mmol)、Pd(PPh₃)₄(26 mg, 0.02 mmol)、K₂CO₃(115 mg, 0.83 mmol)及び2-アミノピリミジン-5-ボロン酸(58 mg, 0.41 mmol)の混合物を、マイクロ波照射を使用して130 で30分間加熱した。精製(分取HPLC、添加剤としてギ酸を含む15~85%勾配)により、標題化合物を白色固体(29 mg, 31%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) d 8.29 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.95-8.06 (m, 2H), 7.32 (td, J = 8.56, 10.27 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.44 (t, J = 7.04 Hz, 3H); [M+H] = 344.41

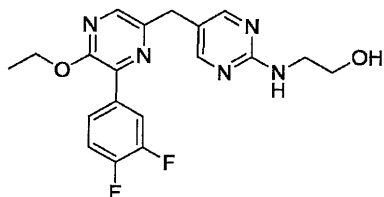
【0720】

50

(実施例294)

2-((5-((6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)エタノール

【化384】



10

2-アミノエタノール (1 mL) 中の2-クロロ-5-((6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル)メチル)ピリミジン (中間体48, 59.10 mg, 0.16 mmol) からなる混合物を、100 で2時間加熱した。混合物をH₂O (10 mL) に注ぎ入れ、室温で一晩放置した。反応混合物を濾過し、集めた固体を精製した(分取HPLC、添加剤としてギ酸を含む15~85%勾配)。濃NH₄OHで処理し、蒸発させて、所望の化合物を白色固体 (37 mg, 58%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.06-8.07 (m, 1H), 7.95-8.05 (m, 2H), 7.33 (td, J = 8.61, 10.56 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.04 Hz, 3H); [M+H] = 388.46

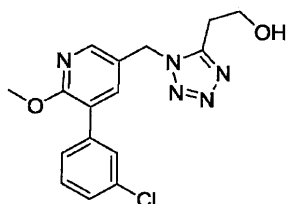
【0721】

20

(実施例295)

2-(1-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-テトラゾール-5-イル)エタノール

【化385】



30

0 のTHF (5 mL) 中のエチル2-(2-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1H-テトラゾール-5-イル)アセテート (中間体33, 49.30 mg, 0.13 mmol) の溶液に、LAH (69 μL, 2.40 mol/L, 0.17 mmol) を添加した。得られた溶液を3時間かけて室温に加温し、次いで水 (1 mL) に溶解したKF (37 mg, 0.64 mmol) の溶液を滴下により添加することによって慎重にクエンチした。反応混合物を15分間攪拌し、次いでCelite (登録商標) のベッドに通して濾過した。Celite(登録商標) をEtOAcで十分に洗浄し、EtOAc洗液を減圧下で濃縮した。精製(分取HPLC、添加剤としてギ酸を含む15~85%勾配)により、標題化合物を無色油状物 (1 mg, 3%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.36 (d, J = 1.17 Hz, 3H), 5.54 (s, 2H), 4.12 (t, J = 5.09 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.01-3.09 (m, 2H)

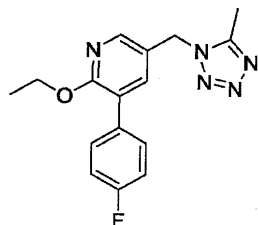
40

【0722】

(実施例296)

2-エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-5-((5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)ピリジン

【化386】



中間体21に類似する方法で、ジオキサン/水中の3-プロモ-2-エトキシ-5-((5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)メチル)ピリジン(中間体32)及び(4-フルオロフェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.10 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.06-7.14 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.43 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.04 Hz, 3H); [M+H] = 314.43

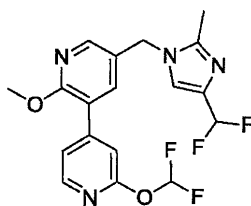
10

【0723】

(実施例297)

2'-((ジフルオロメトキシ)-5-((4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-2-メトキシ-3,4'-ビピリジン

【化387】



20

ステップ1: 1-((2'-((ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

5-(クロロメチル)-2'-((ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-3,4'-ビピリジン(中間体42, 300 mg, 1.0 mmol)、2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(109.8 mg, 1.0 mmol)、Cs₂CO₃(487.6 mg, 1.5 mmol)及びアセトン(5 mL)の溶液を、室温で3時間撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、濾過し、有機物を減圧下で取り出した。精製(FCC、SiO₂、10% MeOH/DCM/EtOAc)により、標題化合物を2つの位置異性体の混合物(60 mg, 16%)として得た。

30

ステップ2: 5-((2'-((ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-アミン

実施例256ステップ3に類似する方法で標題化合物を調製した。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.58 - 7.35 (m, 3H), 7.18 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); [M+H] = 397

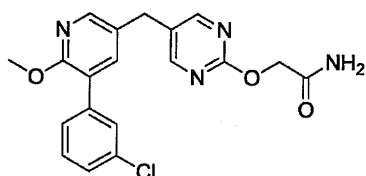
40

【0724】

(実施例298)

2-((5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)アセトアミド

【化388】



50

ステップ1: メチル2-((5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)アセテート

トルエン(5 mL)中のグリコール酸メチル(106.47 mg, 1.18 mmol)の溶液に、鉍油中60% NaH(35 mg, 0.89 mmol)を添加した。溶液を窒素下0 で30分間攪拌し、次いで[2-クロロ-5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン](実施例2, 204.60 mg, 0.59 mmol)を添加した。反応混合物を60 で18時間攪拌した。追加のNaH(20 mg, 0.51 mmol)を添加し、反応混合物を更に8時間加熱した。反応混合物を氷水浴中で冷却し、1M NH₄Clを添加した。粗反応混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をラインで処理し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、(224.5 mg, 95%)の標題化合物を油状物として得た。[M+H]=400.39。

ステップ2: 2-((5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)アセトアミド

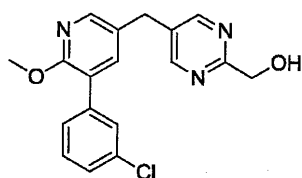
実施例240に類似する方法で標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.55 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 1.57 Hz, 1H), 7.35 - 7.53 (m, 4H), 7.12 (br s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.30 (s, 3 H); [M+H] = 385.38

【0725】

(実施例299)

(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)メタノール

【化389】



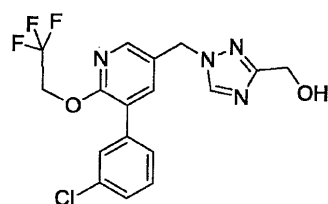
MeOH(4 mL)中のメチル5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-カルボキシレート(中間体44, 277 mg, 0.75 mmol)の冷却した0 の溶液に、NaBH₄(28 mg, 0.75 mmol)を添加した。反応混合物を0 で更に8時間攪拌し、次いで1Mクエン酸水溶液でpH7に中和し、EtOAcで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、ヘキサン/[EtOAc中10% MeOH] 0~10%)により、(64 mg, 25%)の標題化合物を薄黄色半固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.74 (s, 2H), 8.16 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 1H), 7.33 - 7.54 (m, 3H), 5.12 - 5.23 (m, 1H), 4.54 (d, J = 6.26 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3 H); [M+H] = 342.40

【0726】

(実施例300)

(1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化390】



ステップ1: メチル1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

10

20

30

40

50

実施例127に類似する方法で、5-(クロロメチル)-3-(3-クロロフェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジンから、標題化合物を調製した。[M+H]=427.35。

ステップ2： 1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

窒素下のTHF (5 mL) 中のメチル1-((5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート (172.30 mg, 0.40 mmol) の冷却した0 の溶液に、DIBAL (0.81 mL, 1.00 mol/L, 0.81 mmol) を1分間かけて添加した。氷浴を除去し、反応混合物を室温で3.5時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いでDCM (5 mL) に再溶解し、1N NaOH水溶液 (0.5 mL) を添加した。溶液を室温で更に8時間撹拌した。層を分離し、水性相をDCMで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。(FCC、SiO₂、0~10% DCM/MeOH)により、標題化合物 (25 mg, 16%) を白色粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H) 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.03 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.48 (td, J = 1.9, 3.6 Hz, 4H); [M+H] = 399.35

10

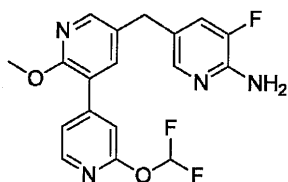
【0727】

(実施例301)

5-((2'-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-アミン

【化391】

20



ステップ1： 5-((2'-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)メチル)-3-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミン

実施例3に類似する方法で、中間体58を使用して、標題化合物を調製した。[M+H]=497.52。

30

ステップ2： 5-((2'-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-アミン

TFA (5 mL) 中の5-((2'-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシ-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)メチル)-3-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミン (90.7 mg, 0.18 mmol) の溶液を、50 で8時間加熱した。反応混合物を濃縮し、EtOAcに再溶解し、次いでNaHCO₃で洗浄した。有機物を分離し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、SiO₂、0~100% EtOAc/ヘキサン)により、(6.14 mg, 9%)の標題化合物を黄褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 1.3, 5.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 2H); [M+H] = 377.2

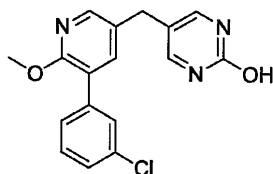
40

【0728】

(実施例302)

5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-オール

【化392】



DMF (5 mL) 及び水 (5 mL) 中の5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン (実施例25, 104 mg, 0.32 mmol) の冷却した0 の溶液に、亜硝酸tert-ブチル (150 μ L, 1.27 mmol) を添加した。反応混合物を室温まで加温し、更に7時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで処理し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。精製(FCC、 SiO_2 、0 ~ 15% MeOH/DCM)により、標題化合物を白色固体 (80.48 mg, 77%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 11.80 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 1.57$ Hz, 1H), 7.32 - 7.56 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 326.26$

10

【0729】

(実施例303)

2-((5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)エタノール

20

【化393】



エチレングリコール (4.0 mL) の冷却した0 の溶液に、NaH (10.40 mg, 0.43 mmol) を添加した。溶液を窒素下0 で30分間攪拌し、次いで2-クロロ-5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン (実施例2, 100.00 mg, 0.29 mmol) を添加した。反応混合物を室温に加温し、更に8時間攪拌した。反応混合物を水で希釈して、沈殿物を得て、これをジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、(41 mg, 37%) の標題化合物を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.54 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 7.35 - 7.54 (m, 3H), 4.83 (t, $J = 5.48$ Hz, 1H), 4.18 - 4.30 (m, 2H), 3.79 - 3.93 (m, 4H), 3.60 - 3.74 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 372.38$

30

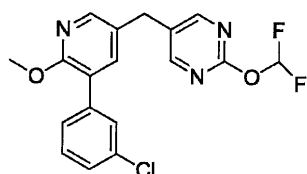
【0730】

(実施例304)

5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン

40

【化394】



ACN (5 mL) 中の5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-オール (実施例306, 248.20 mg, 0.76 mmol) の溶液に、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸 (87.26 μ L, 0.83 mmol) 及び Na_2CO_3 (160.52 mg, 1.51 mmol)

50

を添加した。懸濁液を室温で48時間撹拌した。反応混合物を濾過し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機相をブラインで処理し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。精製(FCC、SiO₂、0~30% EtOAc/ヘキサン)により、標題化合物を無色油状物(17 mg, 6%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.45 (s, 2H), 8.04 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 36 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 2H); [M+H] = 378.35。

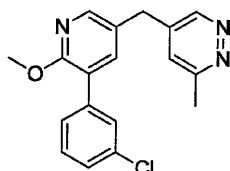
実施例305~306は、実施例1に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0731】

(実施例305)

5-{{5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-3-メチルピリダジン

【化395】



¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 4H), 4.07 - 4.03 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.65 - 2.61 (m, 3H); [M+H] = 326

10

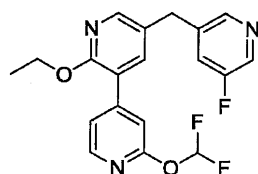
20

【0732】

(実施例306)

3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-2-エトキシ-5-[(5-フルオロピリジン-3-イル)メチル]ピリジン

【化396】



30

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.39 - 8.35 (m, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.57 - 7.19 (m, 4H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 1.36 (s, 3H); [M+H] = 376。

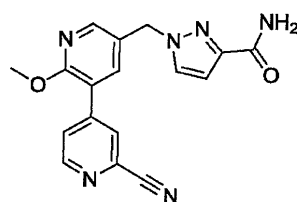
実施例307~314を、実施例127に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0733】

(実施例307)

1-{{5-(2-シアノピリジン-4-イル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化397】



40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.75 - 8.85 (m, 1H), 8.22 - 8.34 (m, 2H), 8.02 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.86 - 7.99 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.62 (d

50

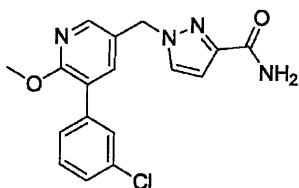
, J = 2.35 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); [M+H] = 335.37

【 0 7 3 4 】

(実施例308)

1-([5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化398】



10

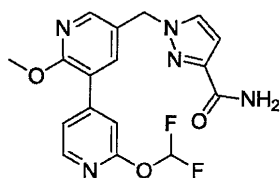
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 4H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 2H), 3.87 (s, 3H); [M+H] = 343

【 0 7 3 5 】

(実施例309)

1-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化399】



20

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.26 - 8.20 (m, 2H), 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.75 - 7.55 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); [M+H] = 376

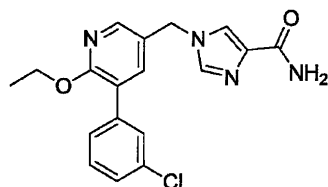
30

【 0 7 3 6 】

(実施例310)

1-([5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

【化400】



40

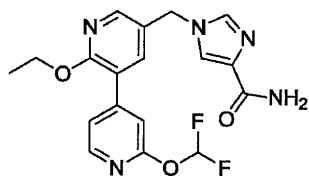
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.03 - 6.87 (m, 1H), 5.71 - 5.58 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H); [M+H] = 357

【 0 7 3 7 】

(実施例311)

1-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

【化 4 0 1】



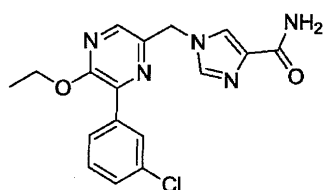
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.27 - 8.21 (m, 2H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.75 - 7.56 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 390$

【 0 7 3 8】

(実施例312)

1-([6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

【化 4 0 2】



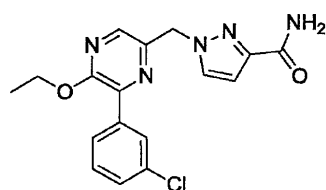
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.18 (s, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.58 - 4.47 (m, 2H), 1.44 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$

【 0 7 3 9】

(実施例313)

1-([6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 4 0 3】



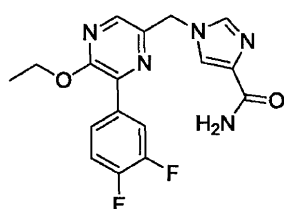
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.07 (m, 2H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.49 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$

【 0 7 4 0】

(実施例314)

1-([6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

【化 4 0 4】



10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.33 (td, $J = 8.6, 10.3$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 1.45 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 360$.

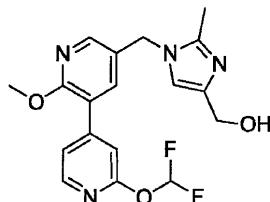
実施例315~316を、実施例198に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0741】

(実施例315)

1-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]メタノール

【化405】



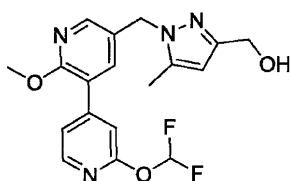
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 1.4, 5.3$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 2H), 4.47 - 4.42 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 377$

【0742】

(実施例316)

1-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]メタノール

【化406】



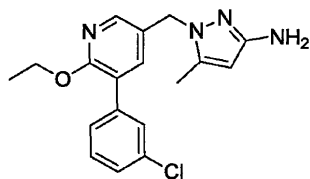
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.30 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 377$

【0743】

(実施例317)

1-({5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン

【化407】



実施例219に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 7.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 5.49 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.33 (t

10

20

30

40

50

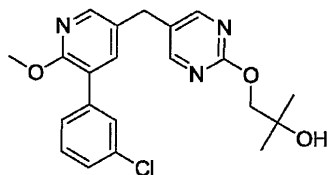
, J = 7.0 Hz, 3H); [M+H] = 343

【 0 7 4 4 】

(実施例318)

1-([5-([5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-イル)オキシ]-2-メチルプロパン-2-オール

【化 4 0 8】



10

実施例245に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.53 (s, 2H), 8.13 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.36 - 7.65 (m, 4H), 4.62 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 1.15 (s, 6H); [M+H] = 400.43。

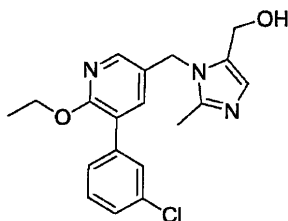
実施例319～326を、実施例269に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【 0 7 4 5 】

(実施例319)

(1-([5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール

【化 4 0 9】



30

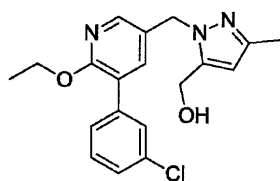
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.30 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.39 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H); [M+H] = 358

【 0 7 4 6 】

(実施例320)

(1-([5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール

【化 4 1 0】



40

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 6.10 - 6.05 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.38 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); [M+H] = 358

【 0 7 4 7 】

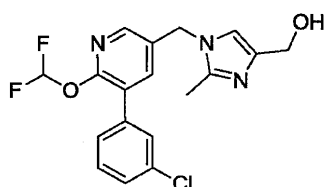
(実施例321)

(1-([5-(3-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]メチル)-2-メチル

50

-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

【化 4 1 1】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.10 - 8.06 (m, 1H), 7.80 - 7.42 (m, 6H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 5.24 - 5.21 (m, 2H), 4.48 - 4.44 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 380$

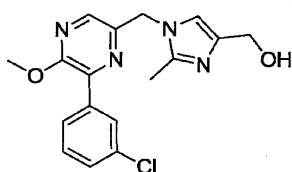
10

【 0 7 4 8 】

(実施例322)

(1-{{[6-(3-クロロフェニル)-5-メトキシピラジン-2-イル]メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

【化 4 1 2】



20

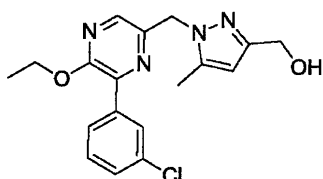
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.88 (ddd, $J = 1.6, 3.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.49 - 4.38 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 345$

【 0 7 4 9 】

(実施例323)

(1-{{[6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル}-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール

【化 4 1 3】



30

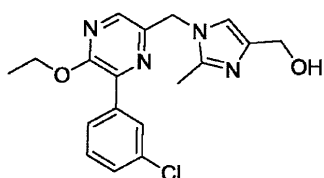
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.10 - 8.06 (m, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 6.19 - 6.13 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.55 - 4.44 (m, 4H), 2.42 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 359$

【 0 7 5 0 】

(実施例324)

(1-{{[6-(3-クロロフェニル)-5-エトキシピラジン-2-イル]メチル}-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

【化 4 1 4】



40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.05 (m, 3H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 1H)

50

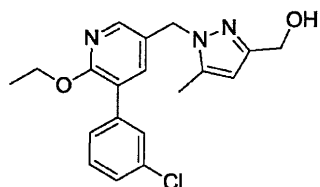
, 5.24 (s, 2H), 4.56 - 4.47 (m, 2H), 4.46 - 4.43 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H); [M+H] = 359.38

【0751】

(実施例325)

(1-([5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール

【化415】



10

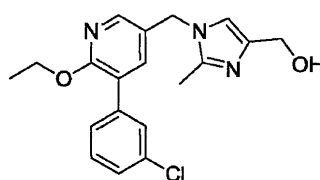
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.39 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H); [M+H] = 358

【0752】

(実施例326)

(1-([5-(3-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

【化416】



20

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 2H), 4.44 (d, J = 0.8 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.34 (s, 4H); [M+H] = 358。

30

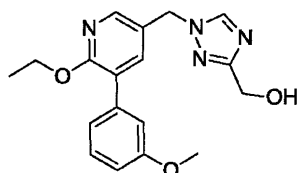
実施例327～346を、実施例277に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0753】

(実施例327)

(1-([6-エトキシ-5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化417】



40

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.41 - 5.38 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.39 - 4.21 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H); [M+H] = 341.37

【0754】

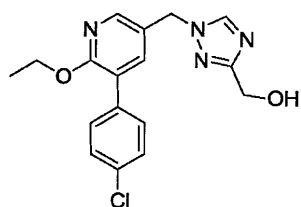
(実施例328)

(1-([5-(4-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール

50

ル-3-イル)メタノール

【化 4 1 8】



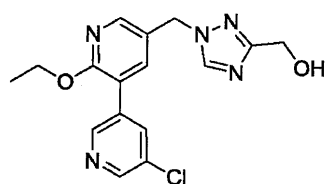
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.60 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.41 - 4.24 (m, 5H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 345.12$ 10

【 0 7 5 5】

(実施例329)

(1-([5-(5-クロロピリジン-3-イル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化 4 1 9】



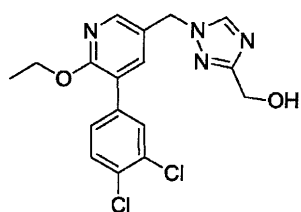
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.14 - 8.11 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.43 - 4.26 (m, 7H), 1.29 - 1.24 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 346.25$ 20

【 0 7 5 6】

(実施例330)

(1-([5-(3,4-ジクロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化 4 2 0】



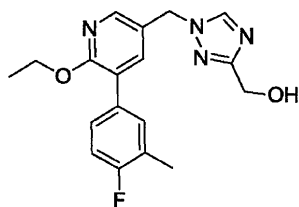
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.54 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 4H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 379.25$ 40

【 0 7 5 7】

(実施例331)

(1-([6-エトキシ-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化 4 2 1】



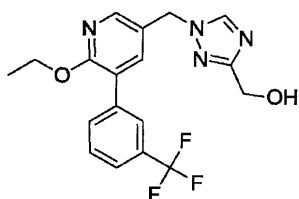
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.62 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 9.6$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.43 - 4.22 (m, 4H), 2.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 343.25$ 10

【 0 7 5 8 】

(実施例332)

1-((6-エトキシ-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール

【化 4 2 2】



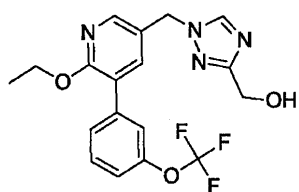
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 3H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.44 - 4.27 (m, 6H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 379.20$ 20

【 0 7 5 9 】

(実施例333)

1-((6-エトキシ-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール 30

【化 4 2 3】



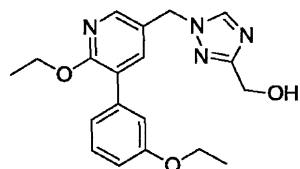
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 3H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.44 - 4.18 (m, 6H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 395.25$ 40

【 0 7 6 0 】

(実施例334)

(1-([6-エトキシ-5-(3-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化 4 2 4】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.61 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.90 (ddd, $J = 1.2, 2.3, 8.2$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 4H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 355.25$

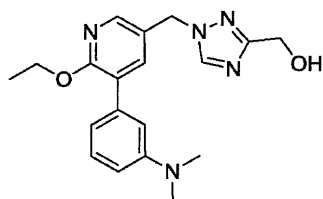
10

【 0 7 6 1】

(実施例335)

1-({5-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化 4 2 5】



20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.63 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.96 (s, 7H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 354.25$

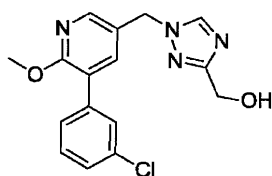
【 0 7 6 2】

(実施例336)

1-({5-[3-クロロフェニル]-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

30

【化 4 2 6】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 5.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 331.77$

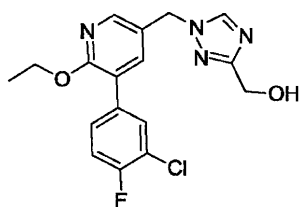
40

【 0 7 6 3】

(実施例337)

1-({5-[3-クロロ-4-フルオロフェニル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化 4 2 7】



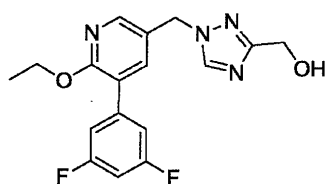
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 2.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 5H), 1.32 - 1.21 (m, 4H); $[\text{M}+\text{H}] = 363.25$ 10

【 0 7 6 4】

(実施例338)

(1-{{5-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化 4 2 8】



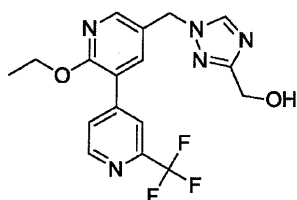
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.97, 2.20$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.18 (t, $J = 6.02$ Hz, 1H), 4.32 - 4.45 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7.03$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 347.3$

【 0 7 6 5】

(実施例339)

[1-{{6-エトキシ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]ピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノール 30

【化 4 2 9】



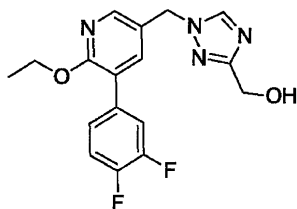
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.74 (d, $J = 5.48$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 1.17$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 5.09, 1.57$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.47 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 380.3$ 40

【 0 7 6 6】

(実施例340)

(1-{{5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール

【化 4 3 0】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.56 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 7.61 - 7.69 (m, 1H), 7.39 - 7.56 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.18 (t, $J = 6.02$ Hz, 1H), 4.31 - 4.42 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.03$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 347.3$

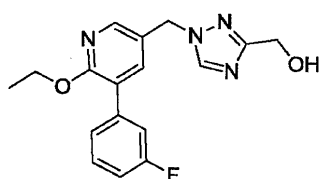
10

【 0 7 6 7】

(実施例341)

(1-([6-ethoxy-5-(3-fluorophenyl)pyridin-3-yl]methyl)-1,2,4-triazol-3-yl)methanol

【化 4 3 1】



20

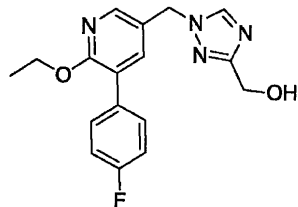
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.57 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.18 (t, $J = 6.02$ Hz, 1H), 4.30 - 4.45 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.03$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 329.4$

【 0 7 6 8】

(実施例342)

(1-([6-ethoxy-5-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl]methyl)-1,2,4-triazol-3-yl)methanol

【化 4 3 2】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.57 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 7.53 - 7.66 (m, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.18 (t, $J = 6.02$ Hz, 1H), 4.30 - 4.43 (m, 4H), 1.28 (t, $J = 7.03$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 329.4$

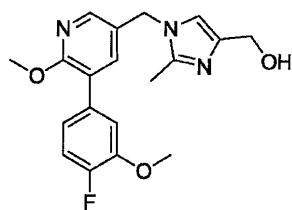
40

【 0 7 6 9】

(実施例343)

(1-([5-(4-fluorophenyl)-3-methoxyphenyl]-6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-2-methyl-1H-imidazol-4-yl)methanol

【化 4 3 3】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 3H), 5.18 - 5.13 (m, 2H), 4.48 - 4.43 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 358$

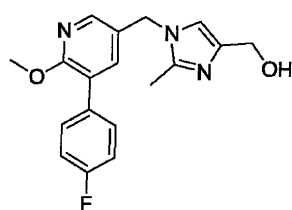
10

【 0 7 7 0】

(実施例344)

(1-([5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

【化 4 3 4】



20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.12 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.44 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 328$

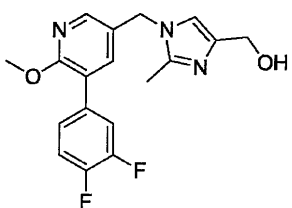
【 0 7 7 1】

(実施例345)

(1-([5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

【化 4 3 5】

30



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 1.6, 6.7$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 346$

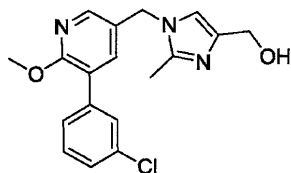
40

【 0 7 7 2】

(実施例346)

(1-([5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

【化 4 3 6】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.45 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 344$.

10

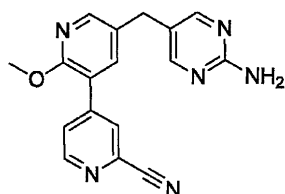
実施例347～349を、中間体21に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【 0 7 7 3】

(実施例347)

4-{5-[(2-アミノピリミジン-5-イル)メチル]-2-メトキシピリジン-3-イル}ピリジン-2-カルボニトリル

【化 4 3 7】



20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.69 - 8.83 (m, 1H), 8.26 (dd, $J = 1.57, 0.78$ Hz, 1H), 8.08 - 8.24 (m, 3H), 7.92 - 8.03 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 319.37$

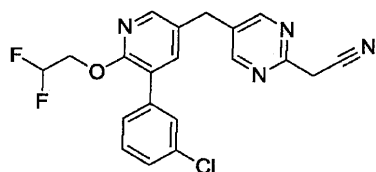
【 0 7 7 4】

(実施例348)

2-(5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトニトリル

30

【化 4 3 8】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.74 - 8.86 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.80 - 7.91 (m, 1H), 7.65 (t, $J = 1.57$ Hz, 1H), 7.30 - 7.60 (m, 3H), 6.13 - 6.54 (m, 1H), 4.49 - 4.71 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.22 - 3.32 (m, 1H); $[\text{M}+\text{H}] = 401.38$

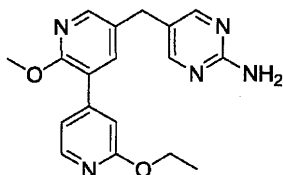
40

【 0 7 7 5】

(実施例349)

5-{[5-(2-エトキシピリジン-4-イル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

【化 4 3 9】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.25 - 8.07 (m, 4H), 7.75 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 1.6, 5.5$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.44 (br. s, 2H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 338.21$.

10

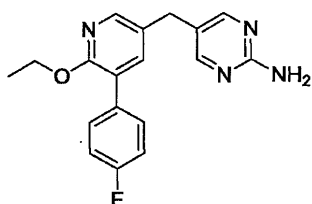
実施例350～362を、中間体24に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【 0 7 7 6】

(実施例350)

5-([6-エトキシ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-アミン

【化 4 4 0】



20

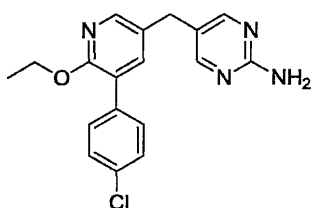
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.35 (s, 2H), 8.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 325.25$

【 0 7 7 7】

(実施例351)

5-([5-(4-クロロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-アミン

【化 4 4 1】



30

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.36 (s, 2H), 8.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H); $[\text{M}+\text{H}] = 341.25$

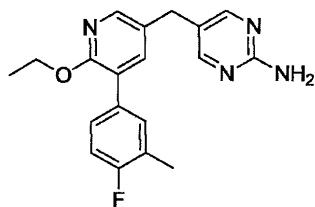
【 0 7 7 8】

(実施例352)

5-([6-エトキシ-5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-アミン

40

【化 4 4 2】



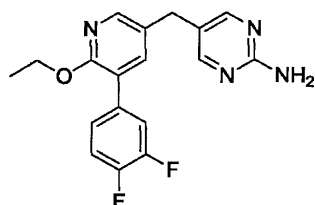
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.33 (s, 2H), 8.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 3H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.29 - 1.20 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 339.25$

【 0 7 7 9 】

(実施例353)

5-{{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-エトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

【化 4 4 3】



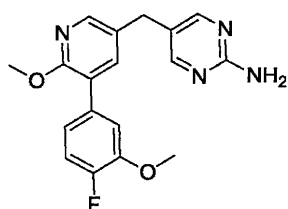
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.34 (s, 2H), 8.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 2.3, 8.0, 12.3$ Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 4.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 343.25$

【 0 7 8 0 】

(実施例354)

5-{{[5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

【化 4 4 4】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.37 (s, 2H), 8.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.07 (ddd, $J = 2.2, 4.4, 8.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.79 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 341.25$

【 0 7 8 1 】

(実施例355)

5-{{[5-(3-エトキシ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

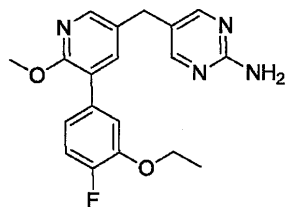
10

20

30

40

【化 4 4 5】



¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.36 - 8.30 (m, 2H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 7.06 (ddd, J = 2.3, 4.5, 8.4 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.86 - 3.82 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 3H); [M+H] = 355.15

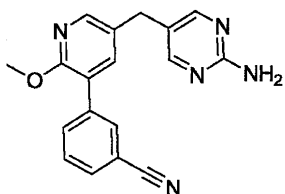
10

【 0 7 8 2 】

(実施例356)

3-({5-[(2-アミノピリミジン-5-イル)メチル]-2-メトキシピリジン-3-イル}ベンゾニトリル

【化 4 4 6】



20

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.37 - 8.26 (m, 2H), 8.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (td, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 1.3, 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 2H); [M+H] = 318.25

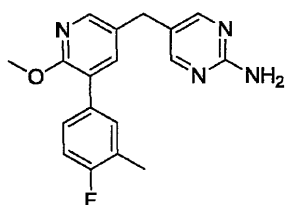
【 0 7 8 3 】

(実施例357)

5-({5-[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

30

【化 4 4 7】



¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.34 (s, 2H), 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 8.4, 9.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.25 (d, J = 1.6 Hz, 3H); [M+H] = 325.15

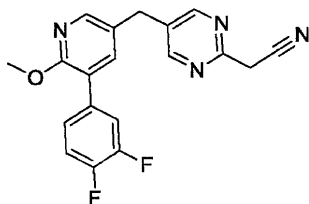
40

【 0 7 8 4 】

(実施例358)

2-({5-[(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトニトリル

【化 4 4 8】



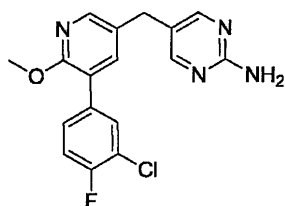
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.81 - 8.76 (m, 2H), 8.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (ddd, $J = 2.2, 7.9, 12.2$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 8.5, 10.9$ Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 353.35$ 10

【 0 7 8 5】

(実施例359)

5-{{[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

【化 4 4 9】



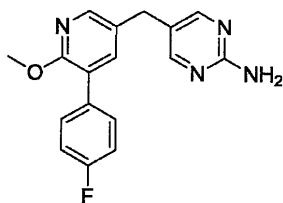
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.35 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.55 (ddd, $J = 2.2, 4.9, 8.6$ Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 345.25$ 20

【 0 7 8 6】

(実施例360)

5-{{[5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

【化 4 5 0】



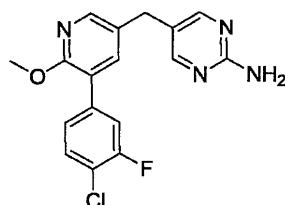
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.36 (s, 2H), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 3.85 - 3.83 (m, 3H), 3.78 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 311.36$ 30

【 0 7 8 7】

(実施例361)

5-{{[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-アミン

【化 4 5 1】



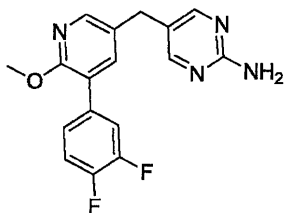
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 8.35 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 345.21$

【0788】

(実施例362)

5-([5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-アミン

【化452】



10

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 8.34 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 2.2, 7.9, 12.2$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 8.5, 10.9$ Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 329.39$.

実施例363~365を、実施例280に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

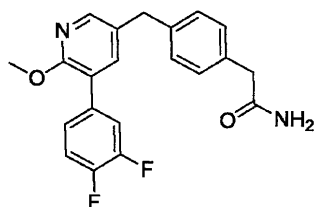
20

【0789】

(実施例363)

2-(4-([5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)フェニル)アセトアミド

【化453】



30

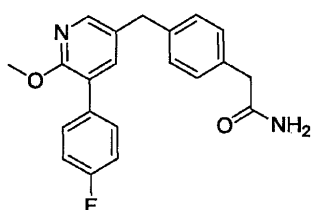
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 2.2, 7.9, 12.2$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 8.6, 11.0$ Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 5H), 6.82 (br s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.30 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 369.40$

【0790】

(実施例364)

2-(4-([5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)フェニル)アセトアミド

【化454】



40

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 8.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 4H),

50

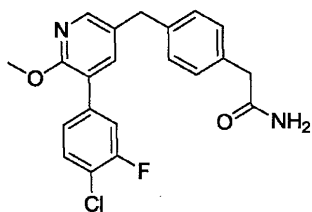
6.80 (br s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.29 (s, 2H); [M+H] = 351.25

【0791】

(実施例365)

2-(4-{[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}フェニル)アセトアミド

【化455】



10

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 4H), 6.80 (br s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (s, 2H); [M+H] = 385.26。

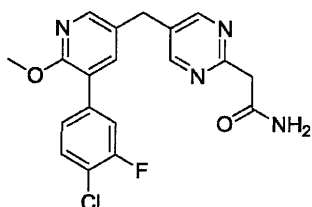
実施例366~372を、実施例281に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0792】

(実施例366)

2-(5-{[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド

【化456】



30

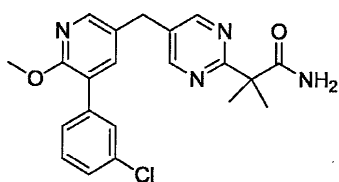
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.69 (s, 2H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.66 (s, 3H); [M+H] = 387.25

【0793】

(実施例367)

2-(5-{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)-2-メチルプロパンアミド

【化457】



40

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.71 (s, 2H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 6.82 (br s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.45 (s, 7H); [M+H] = 397.40

【0794】

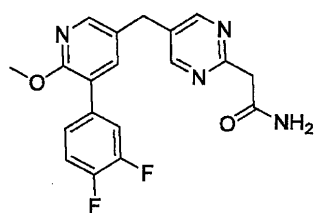
(実施例368)

2-(5-{[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-

50

イル)アセトアミド

【化458】



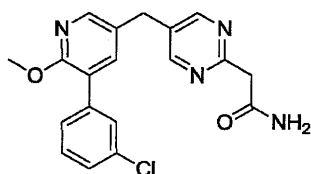
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.71 (s, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 6.97 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 371.40$

【0795】

(実施例369)

2-(5-({[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド

【化459】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.69 (s, 2H), 8.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 4H), 6.95 (br s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 369.35$

【0796】

(実施例370)

2-(5-({[5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド

【化460】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) = 8.71 (s, 2H), 8.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.38 (m, 4H), 6.96 (br s, 1H), 4.99 (q, $J = 9.3$ Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.66 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 437.39$

【0797】

(実施例371)

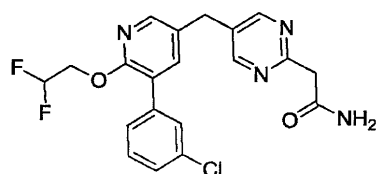
2-(5-({[5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アセトアミド

20

30

40

【化 4 6 1】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) = 8.70 (s, 2H), 8.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 3H), 6.96 (br s, 1H), 6.35 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.58 (dt, $J = 3.5, 15.1$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.55 (s, 1H); $[\text{M}+\text{H}] = 419.39$

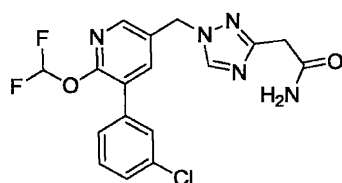
10

【 0 7 9 8】

(実施例372)

2-((1-{{5-(3-chlorophenyl)-6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl}methyl}pyrimidin-3-yl)ethyl)-1,2,4-triazol-3-yl)acetamide

【化 4 6 2】



20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.52 (s, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.46 (s, 3H), 5.46 - 5.44 (m, 2H), 3.65 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 394$.

実施例373~374を、実施例13に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

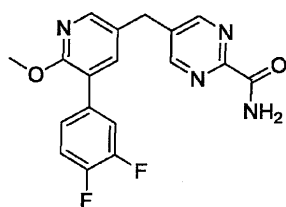
【 0 7 9 9】

(実施例373)

5-{{5-(3,4-difluorophenyl)-6-methylpyridin-3-yl}methyl}pyrimidin-2-carboxamide

30

【化 4 6 3】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.88 (s, 2H), 8.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (ddd, $J = 2.2, 7.9, 12.2$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 8.6, 10.7$ Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 357.15$

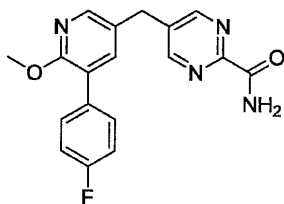
40

【 0 8 0 0】

(実施例374)

5-{{5-(4-fluorophenyl)-6-methylpyridin-3-yl}methyl}pyrimidin-2-carboxamide

【化 4 6 4】



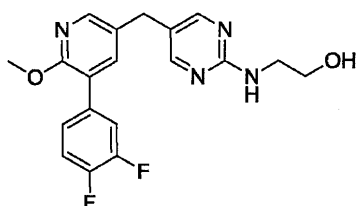
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.88 (s, 2H), 8.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 339.15$ 10

【 0 8 0 1】

(実施例375)

2-((5-((3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-イル)アミノ]エタン-1-オール

【化 4 6 5】



20

実施例3に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.20 (s, 2H), 8.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 2.2, 7.9, 12.2$ Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 6.84 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.45 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 373.40$.

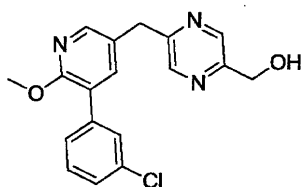
実施例376~378を、中間体55に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。 30

【 0 8 0 2】

(実施例376)

(5-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン-2-イル)メタノール

【化 4 6 6】



40

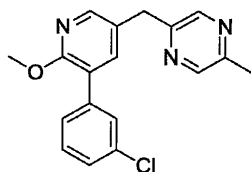
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 8.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 5.57 - 5.48 (m, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.86 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 342.20$

【 0 8 0 3】

(実施例377)

2-((5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-5-メチルピラジン

【化 4 6 7】



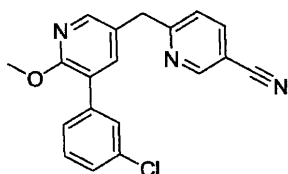
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.46 (d, $J = 1.17$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 1.57$ Hz, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.36 (t, $J = 7.63$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 1.96$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 326.29$ 10

【 0 8 0 4】

(実施例378)

6-{{[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボニトリル

【化 4 6 8】



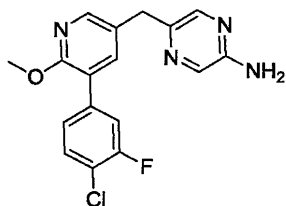
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.83 (dd, $J = 0.78, 1.96$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.85-7.92 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.95-3.98 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 336.34$ 20

【 0 8 0 5】

(実施例379)

5-{{[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピラジン-2-アミン

【化 4 6 9】



実施例287に類似する方法で、tert-ブチル(5-((5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピラジン-2-イル)カルバメート(中間体56)を使用して、標題化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.09 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 1.56$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.17$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 0.78, 1.96$ Hz, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 345.35$. 40

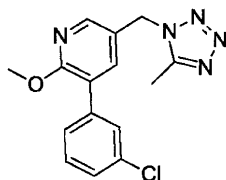
実施例380~388を、中間体32に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【 0 8 0 6】

(実施例380)

3-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化 4 7 0】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.13 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 5.47 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.55 (s, 3H);
 [M+H] $^+$ = 313.36

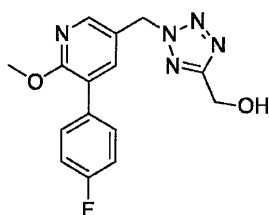
10

【 0 8 0 7】

(実施例381)

(2-([5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール

【化 4 7 1】



20

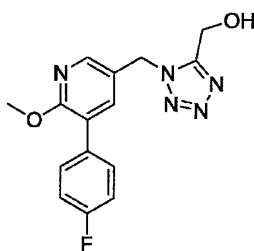
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.26 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)

【 0 8 0 8】

(実施例382)

(1-([5-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール

【化 4 7 2】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.24 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H);
 [M+H] $^+$ = 316.08

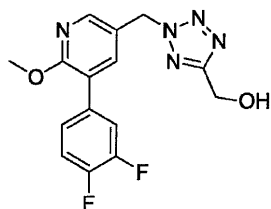
40

【 0 8 0 9】

(実施例383)

(2-([5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール

【化 4 7 3】



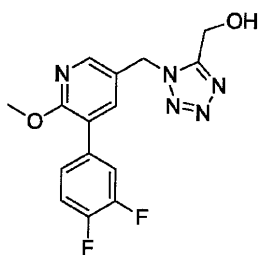
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.28 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.99 (s, 3H); [M+H] = 334.42

【 0 8 1 0】

(実施例384)

(1-{{5-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール

【化 4 7 4】



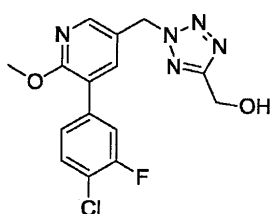
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.24 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); [M+H] = 334.42

【 0 8 1 1】

(実施例385)

(2-{{5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール

【化 4 7 5】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.29 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.02$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 1.96, 10.17$ Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.99 (s, 3H); [M+H] = 350.08

【 0 8 1 2】

(実施例386)

(1-{{5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル}-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール

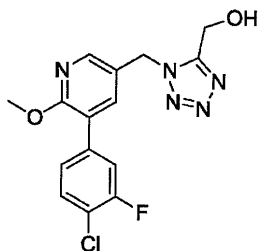
10

20

30

40

【化 4 7 6】



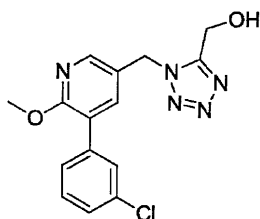
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.28 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 350.08$

【 0 8 1 3 】

(実施例387)

(1-([5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール

【化 4 7 7】



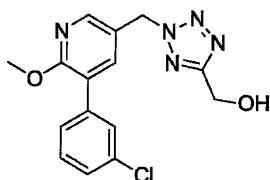
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.25-8.28 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 1.76$ Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 332.03$

【 0 8 1 4 】

(実施例388)

(2-([5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メタノール

【化 4 7 8】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.28 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.52 (q, $J = 1.57$ Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 5.75 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 332.03$.

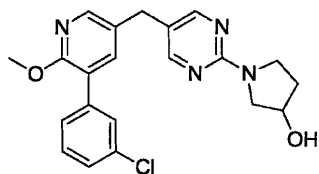
実施例389~391を、実施例292に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【 0 8 1 5 】

(実施例389)

1-(5-([5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-オール

【化479】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.24 (s, 2H), 8.03 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 1.76$ Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 7.63$ Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.59-3.68 (m, 3H), 3.52-3.57 (m, 1H), 1.97-2.17 (m, 2H)

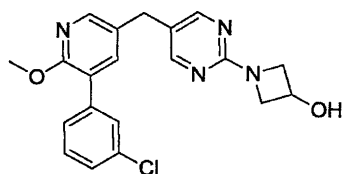
10

【0816】

(実施例390)

1-(5-({[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-オール

【化480】



20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.25 (s, 2H), 8.03 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 1.57$ Hz, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 7.63$ Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 4.61-4.69 (m, 1H), 4.27-4.36 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86-3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 383.4$

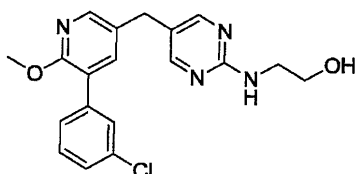
【0817】

(実施例391)

2-[(5-({[5-(3-クロロフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル]メチル}ピリミジン-2-イル)アミノ]エタン-1-オール

30

【化481】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.20 (s, 2H), 8.03 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.74$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 1.57$ Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 7.63$ Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.43-3.51 (m, 2H); $[\text{M}+\text{H}] = 371.39$.

40

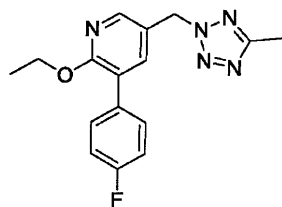
実施例392~402を、中間体21に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【0818】

(実施例392)

2-エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-5-[(5-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]ピリジン

【化 4 8 2】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.21 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.43 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 6.85$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 314.42$

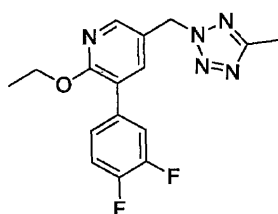
10

【 0 8 1 9】

(実施例393)

3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシ-5-[(5-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]ピリジン

【化 4 8 3】



20

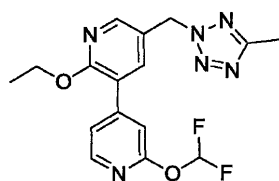
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.23 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 2.15, 7.53, 11.44$ Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.44 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 332.4$

【 0 8 2 0】

(実施例394)

3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-2-エトキシ-5-[(5-メチル-2H-1,2,3,4-テトラゾール-2-イル)メチル]ピリジン

【化 4 8 4】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.29 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 73.20$ Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 0.78, 1.57$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.45 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 363.41$

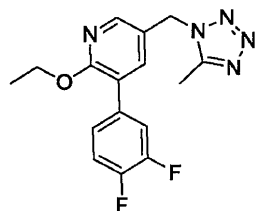
40

【 0 8 2 1】

(実施例395)

3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化 4 8 5】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.11 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.43 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 332.4$

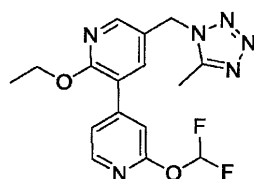
10

【 0 8 2 2】

(実施例396)

3-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-2-エトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化 4 8 6】



20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.22 (d, $J = 4.70$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 73.60$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 1.37, 5.28$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 0.78$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.46 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.24$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 363.41$

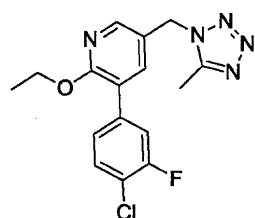
【 0 8 2 3】

(実施例397)

3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-エトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン

30

【化 4 8 7】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.12 (d, $J = 2.74$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.74$ Hz, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 2.15, 10.37$ Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.44 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.35-1.42 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 348.36$

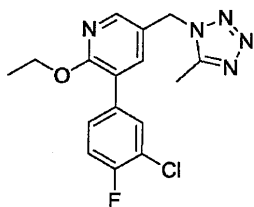
40

【 0 8 2 4】

(実施例398)

3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-エトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化 4 8 8】



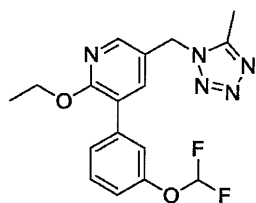
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.11 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 2.35, 7.04$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 2.15, 4.50, 8.61$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.61$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.43 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 348.36$

【 0 8 2 5】

(実施例399)

3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-エトキシ-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化 4 8 9】



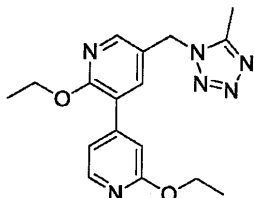
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 8.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.13 (dd, $J = 2.2, 8.0$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J = 73.6$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

【 0 8 2 6】

(実施例400)

2-エトキシ-3-(2-エトキシピリジン-4-イル)-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化 4 9 0】



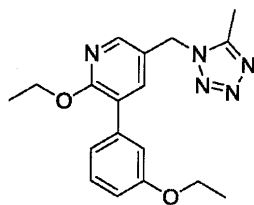
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 8.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.03 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.49 - 4.36 (m, 4H), 2.59 - 2.54 (m, 3H), 1.46 - 1.36 (m, 6H)

【 0 8 2 7】

(実施例401)

2-エトキシ-3-(3-エトキシフェニル)-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化 4 9 1】



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

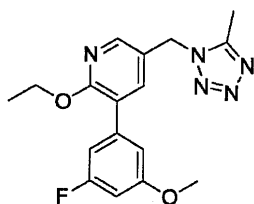
10

【 0 8 2 8 】

(実施例402)

2-エトキシ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-5-[(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)メチル]ピリジン

【化 4 9 2】



20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 6.63 (td, $J = 2.3, 10.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

【 0 8 2 9 】

(実施例403)

3-(3-クロロフェニル)-5-[[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル]メチル]-2-エトキシピラジン

30

【化 4 9 3】



実施例297に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.10 (s, 3H), 7.42 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 6.77 - 6.48 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.44 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 379$.

40

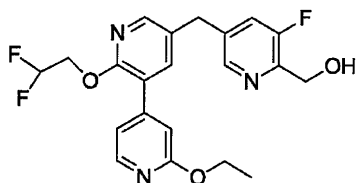
実施例404 ~ 405を、実施例299に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて調製した。

【 0 8 3 0 】

(実施例404)

(5-[[6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-(2-エトキシピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]メチル]-3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール

【化 4 9 4】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.38 (t, $J = 1.76$ Hz, 1H), 8.12 - 8.26 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 10.76, 1.76$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 5.48, 1.57$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 1.57, 0.78$ Hz, 1H), 5.19 (t, $J = 5.87$ Hz, 1H), 4.45 - 4.66 (m, 4H), 4.31 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 1.31 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 420.5$

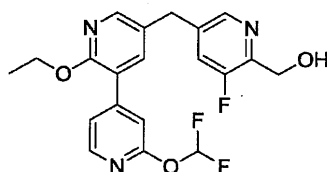
10

【 0 8 3 1】

(実施例405)

5-({5-[2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル]-6-エトキシピリジン-3-イル}メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル}メタノール

【化 4 9 5】



20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) 8.34 - 8.29 (m, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 2H), 4.46 - 4.38 (m, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 406$

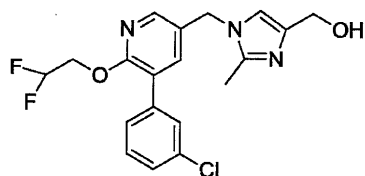
【 0 8 3 2】

(実施例406)

1-({5-(3-クロロフェニル)-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル}メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}メタノール

30

【化 4 9 6】



中間体35に類似する方法で、出発物質及び試薬を適切に置き換えて、標題化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.09 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.64 (dt, $J = 2.45, 0.93$ Hz, 1H), 7.37 - 7.59 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.36 (t, $J = 3.52$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.52 - 4.74 (m, 3H), 4.22 (dd, $J = 5.48, 0.78$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H); $[\text{M}+\text{H}] = 394.41$

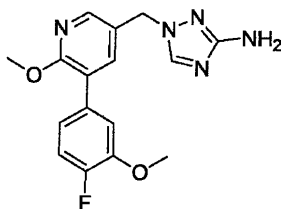
40

【 0 8 3 3】

(実施例407)

1-({5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-6-メトキシピリジン-3-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

【化 4 9 7】



中間体10に類似する方法で、中間体36を使用して、標題化合物を調製した。¹H NMR (40 MHz, CD₃OD) 8.11 (s, 2H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.10 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 5.20 - 5.16 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); [M+H] = 330

10

【0 8 3 4】

薬理学的実施例

本開示を以下の薬理学的実施例によって更に例示する。これらの例は、単なる例証であると理解され、本明細書において開示されている本発明の範囲を限定することは意図していない。

【0 8 3 5】

酵素アッセイ

PDE4D3アイソフォームを使用して、IMAP TR-FRETベースのPDEアッセイを開発した。IMAP P技術は、ナノ粒子上の固定化金属(MIII)配位錯体によるホスフェートの高親和性結合に基づいている。IMAP「結合試薬」は、PDE反応においてcAMP又はcGMPから生じたAMP又はGMP上のホスフェート基を認識する。ホスホジエステル結合を有するが遊離ホスフェートを有しない環状ヌクレオチドは、結合試薬により認識されない。時間分解蛍光共鳴エネルギー移動(TR-FRET)は、ナノ粒子に予め結合されたテルビウム(Tb)供与体によって与えられる。FRETは、PDE反応の蛍光標識されたAMP又はGMP生成物が結合するとともにTb供与体錯体に近接近する時に生じうる。Tb蛍光の長い寿命により、検出は、自家蛍光化合物からの干渉を排除するために時間分解モードで実行することができる。

20

【0 8 3 6】

IMAP TR-FRET PDE4D3 FAM-cAMPアッセイを、1536ウェル白色プレート中で実施し、1ウェル当たり15pgのGSTタグをつけたPDE4D3を、10mMのトリスpH7.2、10mMのMgCl₂、1mMのDTT、0.1%の脂肪酸フリーBSA及び0.01%のトウイン20からなる2.5 μLのIMAPアッセイ緩衝液中に分注した。次いで化合物30nLを、Kalypsys 1536 10 nLピンツールを使用して、DMSO中1mMのストックから添加した。プレートを5分間RTでインキュベートした後に、200nMの最終濃度のために533nMのFAM-cAMP 1.5 μLを分注した。プレートを、短時間の遠心分離の後で、30分RTでインキュベートした。製造者の推奨に従って調製した5 μLのIMAP結合試薬Tb錯体を各ウェルに添加することによって、アッセイを終結させた。プレートをさらに90分RTでインキュベートし、Viewluxプレートリーダー上で読み取った。化合物はDMSO中10mMにて溶媒和し、PDE4D3アッセイにおいて11ポイント用量応答で試験した。

30

【0 8 3 7】

(薬理学的実施例1)

PDE4阻害

本発明の代表的な化合物を、PDE4酵素アッセイにおいて評価した。典型的には、本発明の化合物は、0.1 μMから10 μMの濃度で、典型的には5~100%でPDE4阻害特性を示す。

40

【0 8 3 8】

以下の表に示されている通り、これらの阻害特性は、5未満(10⁻⁵M又は10 μM)から7より大きい(10⁻⁷M又は0.1 μM)範囲のpEC₅₀値を反映していた。

【0 8 3 9】

【表 3】

PD4d3 pEC ₅₀	実施例番号
>7	1, 13, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 36, 38, 40, 46, 47, 48, 55, 56, 58, 65, 66, 68, 69, 71, 72, 73, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 87, 89, 92, 93, 95, 100, 103, 104, 105, 106, 110, 119, 122, 123, 124, 125, 126, 131, 134, 142, 143, 144, 147, 150, 152, 154, 161, 164, 167, 172, 173, 182, 184, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 216, 225, 228, 229, 231, 244, 250, 253, 257, 258, 259, 260, 261, 269, 271, 272, 278, 279, 280, 281, 287, 288, 290, 291, 293, 294, 296, 298, 299, 301, 303, 306, 309, 312, 325, 326, 327, 336, 337, 340, 348, 349, 350, 352, 353, 358, 359, 360, 362, 363, 364, 365, 368, 369, 371, 372, 375, 376, 377, 380, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 404, 405, 406, 中間体 49,
6-7	2, 5, 7, 12, 14, 20, 21, 24, 26, 34, 37, 41, 43, 44, 45, 49, 51, 53, 57, 59, 60, 64, 67, 74, 75, 81, 83, 85, 86, 88, 90, 91, 94, 96, 97, 102, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 128, 129, 130, 132, 136, 137, 139, 141, 145, 146, 149, 151, 153, 156, 158, 159, 160, 162, 163, 165, 166, 169, 170, 175, 177, 178, 179, 187, 188, 190, 199, 206, 207, 210, 211, 212, 213, 215, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 226, 230, 232, 233, 237, 238, 242, 243, 247, 248, 249, 251, 252, 256, 262, 263, 264, 265, 266, 268, 273, 274, 275, 282, 283, 285, 289, 297, 300, 304, 305, 308, 310, 311, 313, 314, 315, 316, 317, 319, 321, 322, 324, 328, 330, 331, 333, 334, 338, 341, 342, 344, 345, 346, 347, 351, 354, 355, 356, 357, 361, 366, 367, 370, 373, 374, 378, 379, 381, 383, 385, 388, 389, 390, 397, 400, 401, 402, 403, 中間体 50,
5-6	3, 8, 15, 16, 17, 18, 19, 23, 31, 35, 39, 42, 50, 52, 54, 61, 62, 63, 70, 77, 98, 99, 101, 127, 133, 135, 138, 148, 155, 157, 168, 171, 176, 180, 181, 183, 185, 186, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 208, 209, 214, 224, 227, 234, 236, 239, 240, 241, 245, 254, 255, 270, 276, 284, 292, 295, 302, 307, 318, 323, 329, 332, 335, 339, 343, 382, 384, 386, 387, 407,
<5	4, 6, 9, 10, 11, 22, 140, 174, 235, 246, 267, 277, 286, 320.

10

20

30

【0840】

生物学的実施例

本発明の開示を以下の生物学的実施例によって更に例示する。これらの例は、例示であることが理解され、本明細書において開示されている本発明の範囲を限定することを意図していない。

【0841】

行動アッセイ

文脈条件付け(例えば、恐怖条件付け)、時間条件付け(例えば、痕跡条件付け)、及び物体認識を含めて、記憶形成を向上させるための候補化合物の効力を判定するために、多数の行動アッセイが利用可能である。記憶を判定するための適切なアッセイの他の非限定的な例としては、複数の訓練セッション、間隔をあげた訓練セッション、単一又は複数のトライアルでの文脈恐怖訓練、単一又は複数のトライアルでの痕跡恐怖条件付け、文脈記憶、一般には、時間記憶、空間記憶、エピソード記憶、受動的回避記憶、能動的回避記憶、食物嗜好記憶、条件付け味覚回避、及び社会的な認識記憶を含む又はそれらに関するものが挙げられる。

40

【0842】

行動アッセイは、当業者によって理解される通り、本発明に従って使用することもできる。これらのアッセイは、海馬、皮質及び/又は扁桃体依存性記憶形成又は認知能力の評

50

価を対象とすることができるがこれらに限定はされない。

【0843】

(生物学的実施例1)

文脈記憶に対するPDE4阻害剤の効果

理論的根拠

文脈恐怖条件付けは、動物が、フットショック等の嫌悪刺激(非条件付け刺激、US)と以前に対になっていた訓練環境(条件付け刺激、CS)を認識するのを学習する連合学習の形態である。後になって同じ文脈に曝露された場合、条件付けられた動物は、すくみ行動を含めて様々な条件恐怖応答を示す。試験中の、動物がこうしたすくみを呈する時間のパーセントは、文脈連合記憶の定量的測定を提供する(例えば、Fanselow、Behav. Neurosci. 1984、98、269~277頁; Fanselow、Behav. Neurosci. 1984、98、79~95頁; 及びPhillips 及びLeDoux、Behav. Neurosci. 1992、106、274~285頁)。

【0844】

文脈条件付けは、恐怖動機付け学習を媒介する神経基質を調査するために広範に使用されてきた(例えば、Phillips及びLeDoux、Behav. Neurosci. 1992、106、274~285頁; Kimら、Behav. Neurosci. 1993、107、1093~1098頁; 及びBourtchouladzeら、Learn. Mem. 1998、5、365~374頁)。マウス及びラットにおける研究は、文脈条件付け訓練中の海馬系と非海馬系との間の機能的相互作用の証拠を提供した(例えば、Marenら、Behav. Brain Res. 1997、88、261~274頁; Marenら、Neurobiol. Learn. Mem. 1997、67、142~149頁; 及びFranklandら、Behav. Neurosci. 1998、112、863~874頁)。具体的には、海馬の訓練後病変(しかし訓練前病変でない)は文脈恐怖を大きく低減し、以下のことを暗示している: 1) 海馬は、文脈記憶に必要不可欠であり、文脈学習それ自体には必要不可欠でない、及び2) 訓練中、海馬の非存在下で、非海馬系は、文脈条件付けをサポートできる。

【0845】

文脈条件付けは、海馬依存性学習に対する様々な突然変異の影響、並びにマウスにおける系統及び遺伝子のバックグラウンド差異を研究するために広範に使用されてきた(例えば、Bourtchouladzeら、Cell 1994、79、59~68頁; Bourtchouladzeら、Learn Mem. 1998、5、365~374頁; Koganら、Current Biology 1997、7、1~11頁; Silvaら、Current Biology 1996、6、1509~1518頁; Abelら、Cell 1997、88、615~626頁; Gieseら、Science 1998、279、870~873頁; Logueら、Neuroscience 1997、80、1075~1086頁; Chenら、Behav. Neurosci. 1996、110、1177~1180頁; 及びNguyenら、Learn Mem. 2000、7、170~179頁)。

【0846】

ロバスト学習は数分の訓練セッションで引き起こすことができるので、文脈条件付けは、短期及び長期記憶の一時的に別個のプロセスの生物学を研究するために特に有用であった(例えば、Kimら、Behav. Neurosci. 1993、107、1093~1098頁; Bourtchouladzeら、Cell 1994、79、59~68頁; Abelら、Cell 1997、88、615~626頁; Logueら、Behav. Neurosci. 1997、111、104~113頁; Bourtchouladzeら、Learn. Mem. 1998、5、365~374頁; 及びNguyenら、Learn. Mem. 2000、7、170~179頁)。そのように、文脈条件付けは、海馬依存性記憶形成に対する新規な薬物化合物の効果を評価するための優れたモデルを提供する。

【0847】

手順

以前の調査は、1×又は2×のCS-US対での訓練が、野生型マウスにおける最大値より低い(弱い)記憶を誘発することを立証している(例えば、U.S.2009/0053140; Tullyら、Nat. Rev. Drug Discov. 2003、2、267~77頁; 及びBourtchouladzeら、Learn. Mem. 1998、5、365~374頁)。したがって、この研究における文脈条件付けを、Bourtchouladzeら、Cell 1994、79、59~68頁によって記載されている通りに実施した。

【0848】

若い成体(生後10~12週)のC57BL/6雄性マウス及びSprague Dawley雄性ラットを使用し

た。マウス及びラットを標準的実験室にグループ収容し、12:12の明暗サイクルに保った。実験は常に、そのサイクルの明相中で行った。試験時間を除いて、マウスは食物及び水を自由に入手した。文脈記憶を判定するため、本来はCREBノックアウトマウスにおける記憶の評価のために開発された修正文脈恐怖条件付けタスクを使用した(Bourtchouladzeら、1994)。訓練セッションは、条件付け用チャンバ(Med Associates社)におけるベースライン期間を含み、その後、60秒間隔で間隔をあけた非条件付け刺激(1~5回のフットショック、各々0.2~1.0mAで2秒間)が続く。最後のショックに続いて30秒後、動物はホームケージに戻される。1日から7日後に、動物はチャンバに戻され、すくみ行動がスコアされる。すくみ(呼吸を除き完全な不動)は、Video Freezeソフトウェア(Med Associates社)によって8分の試験期間にわたって点数づけされる。認知エンハンサー(増強剤)を用いる処置は、対照と比較した場合にすくみを有意に増加させることが予想される。

10

【0849】

全ての実験を均衡様式において設計及び実施した。各実験において、実験者は、訓練及び試験中、対象の処置について知らない(盲検)。訓練及び試験のセッションを、デジタルビデオファイルとして記録した。GraphPad Prismソフトウェアパッケージを使用する適切な事後試験を用いて、一方向ANOVAによって、データを分析した。

【0850】

結果

例示化合物は、恐怖条件付けアッセイにおいて文脈記憶を向上させることが見出された。0.01mg/kg、0.03mg/kg、及び1.0mg/kgを含めて、いくつかの濃度で有意な向上効果が見られる。

20

【0851】

(生物学的実施例2)

新規物体認識に対するPDE4阻害剤の効果

理論的根拠

新規物体認識(NOR)は、認識学習及び記憶想起のアッセイであり、それは、見慣れたものと比較して新規な物体を調査するためにげっ歯類の自発的嗜好を活用する。それは、恐怖条件付けとは対照的に、負の強化(フットショック)に由来しない動物行動学関連タスクである(例えば、Ennaceur及びDelacour、Behav. Brain Res. 1988、31、47~59頁)。

【0852】

NOR試験は、ハイスルーブットスクリーニングから誘導される新規な化合物の潜在的認知向上特性を判定するために広範に用いられてきた。物体認識タスクは、見慣れたものよりも、それらの環境における新規な物体を探索するためのげっ歯類の自然な好奇心に頼る。明らかに、「見慣れ」ている物体について、動物は、前にそれに関心に向け、その経験を覚えているに違いない。それゆえに、より良好な記憶を有する動物は、それらにとって見慣れた物体よりも新たな物体に関心に向け、探索する。試験中、動物は、訓練物体及び第2の新規なものを提示される。訓練物体の記憶は、それを動物にとって見慣れた状態にし、次いでそれは、見慣れたものよりむしろ新たな新規物体を探索するのにより多くの時間を費やす(Bourtchouladzeら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003、100、10518~10522頁)。

30

40

【0853】

神経画像処理研究、薬理学的研究及び病変研究は、海馬及び隣接する鼻周囲皮質が、げっ歯類、モンキー及びヒトにおける物体認識記憶に決定的に重要であることを実証している(例えば、Mitchell、Behav. Brain Res. 1998、97、107~113頁; Tengら、J. Neurosci. 2000、20、3853~3863頁; Mumby、Brain Res. 2001、127、159~181頁; Eichenbaumら、Annu. Rev. Neurosci. 2007、30、127~152頁; Squireら、Nat. Rev. Neurosci. 2007、8、872~883頁; 及びVann及びAlabasser、Curr. Opin. Neurobiol. 2011、21、440~445頁)。それゆえに、物体認識は、海馬及び皮質の機能に関連する認知タスクに対する薬物-化合物効果を評価するための優れた行動モデルを提供する。

【0854】

50

手順

以下のプロトコールを使用して、物体認識を若い成体のマウス及びラットにおいて試験した。動物は、訓練の2~5日前に実験者によって少しの間取り扱われる。訓練より前又はそれに続いて、15分から24時間のあいだに各化合物を投与した。動物を活動領域に慣れさせるため、習慣化セッション(1~20分、1~3日にわたり持続)を行った。訓練トライアル(1~20分の時間)中、動物が2つの同一物体を探索するのを可能にしておいた。次いで試験トライアル(1~20分の時間)を1~96時間後に実施した。

【0855】

新規物体認識のため、1つの物体が、新規であるものと置き換えられる。特別な位置又は物体の嗜好に起因しうる潜在的先入観を低減するためにバランスのとれたやりかたで、物体の全ての組合せ及び位置が使用される。訓練及び試験のトライアルは記録され、ビデオ追跡ソフトウェア(例えばNoldus Ethovision)によって得点づけされる。動物は、その頭部が物体の方へ1cm(ラット)/2cm(マウス)の距離内に向かった場合、又は鼻が物体に触れた場合に、物体を探索しているとして得点される。物体を回すこと、それに上ること、又はそれに座ることは、探索とは考えなかった。動物が、見慣れた物体についての長期記憶を発生させるならば、それは、保持試験中、見慣れた物体と比較して新規な物体を探索するのに有意に多い時間を費やす(認知増強剤(エンハンサー)は、そのため、見慣れた物体と新規な物体との間のこの判別を容易にすると予想される)。

10

【0856】

判別指数を、すでに記載されている通りに算出した(Bourtchouladzeら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003、100、10518~10522頁)。各実験において、実験者は、訓練及び試験中、対象の処置について知らない(盲検)。GraphPadPrismソフトウェアパッケージを使用する適切な事後試験を用いて、一方向ANOVAによって、データを分析した。

20

【0857】

結果

式(1)の例示化合物は、24時間記憶を有意に向上させることが見出された。1.0mg/kg及び3mg/kgを含めて、いくつかの濃度で有意な効果が見られた。

【0858】



本明細書は、実施例を含めて、例証だけであると意図され、様々な修正及び変動が、添付の特許請求の範囲によって定義されている通りの本発明の範囲又は趣旨から逸脱することなく本発明においてなされることは、当業者に明らかである。

30

【0859】

更に、本開示における特定の詳細が、添付の特許請求の範囲によって定義されている通りの本発明の徹底的理解を伝えるために提供されている一方で、特定の実施形態が、これらの詳細なく実施できることは、当業者に明らかである。更に、特定の例において、周知の方法、手順又は他の特定の詳細は、添付の特許請求の範囲によって定義されている本発明の態様を不必要に不明瞭にすることを回避するために記載されていない。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/021426
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 403/06(2006.01)i, A61K 31/506(2006.01)i, A61K 31/505(2006.01)i, A61P 25/22(2006.01)i, A61P 25/00(2006.01)i		
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 403/06; C07D 213/64; C07D 213/63; C07D 213/38; C07D 403/00; C07D 207/16; A61K 31/495; C07D 213/74; C07D 403/04; C07D 401/04; A61K 31/506; A61K 31/505; A61P 25/22; A61P 25/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords PDE4 inhibitor,pyridine,pyrazine		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009-067600 A2 (DECODE GENETICS EHF) 28 May 2009 See claims 1, 30-54	1-34, 75-88, 94, 95 , 112, 113
A	WO 2007-123953 A2 (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION) 01 November 2007 See the whole document	1-34, 75-88, 94, 95 , 112, 113
A	WO 99-31062 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 24 June 1999 See the whole document	1-34, 75-88, 94, 95 , 112, 113
A	KR 10-2006-0001207 A (C.& C. RESEARCH LABS. CO) 06 January 2006 See the whole document	1-34, 75-88, 94, 95 , 112, 113
A	WO 2008-040651 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 10 April 2008 See the whole document	1-34, 75-88, 94, 95 , 112, 113
<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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 29 August 2014 (29.08.2014)		Date of mailing of the international search report 29 August 2014 (29.08.2014)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer SHIN, Chang Hoon Telephone No. +82-42-481-8406 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/021426

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 35-74,89-93,96-106,110-111,114-124
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 35-74,89-93,96-106,110-111,114-124 relates to a method of treatment of the human body, and relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(I) and Rule 39.1(IV), to search.
2. Claims Nos.: 107,110,111
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claim 107 is found missing. Claims 110,111 are dependent on claim 107 which is missing.
3. Claims Nos.: 38,74,92,108-111
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/021426

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009-067600 A2	28/05/2009	AU 2008-326309 A1	28/05/2009
		AU 2008-326381 A1	28/05/2009
		CA 2722582 A1	28/05/2009
		CA 2722611 A1	28/05/2009
		CN102026970 A	20/04/2011
		CN102026970 B	31/07/2013
		CN102089279 A	08/06/2011
		CN103351390 A	16/10/2013
		EP 2222638 A2	01/09/2010
		EP 2222639 A1	01/09/2010
		EP 2628727 A2	21/08/2013
		EP 2628727 A3	25/12/2013
		EP 2674417 A2	18/12/2013
		EP 2674417 A3	09/04/2014
		JP 2011-504505A	10/02/2011
		JP 2011-505341 T	24/02/2011
		JP 2011-505341A	24/02/2011
		KR 10-2010-0098653 A	08/09/2010
		KR 10-2010-0108346 A	06/10/2010
		US 2009-0136473 A1	28/05/2009
US 2009-0324569 A1	31/12/2009		
WO 2009-067600 A3	30/07/2009		
WO 2009-067621 A1	28/05/2009		
WO 2007-123953 A2	01/11/2007	US 2007-254913 A1	01/11/2007
		WO 2007-123953 A3	24/01/2008
WO 99-31062 A1	24/06/1999	AU 1504599 A	05/07/1999
		AU 1999-15045 A1	05/07/1999
		JP 04-321737B2	26/08/2009
KR 10-2006-0001207 A	06/01/2006	None	
WO 2008-040651 A1	10/04/2008	AU 2007-304365 A1	10/04/2008
		CA 2664119 A1	10/04/2008
		CN101522626 A	02/09/2009
		EP 2074096 A1	01/07/2009
		EP 2074096 B1	27/06/2012
		EP 2450350 A1	09/05/2012
		IL197577D0	24/12/2009
		JP 2010-505789 T	25/02/2010
		JP 2010-505789A	25/02/2010
		KR 10-1107896 B1	25/01/2012
		KR20090075852A	09/07/2009
		MX2009003222 A	06/04/2009
		NO20091045A	31/03/2009
		RU2009116670 A	10/11/2010
		RU2454405 C2	27/06/2012
US 2008-0085906 A1	10/04/2008		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/021426

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2009-0143409 A1	04/06/2009
		US 2010-0267745 A1	21/10/2010
		US 7812028 B2	12/10/2010
		US 8188093 B2	29/05/2012
		ZA200902353A	28/04/2010

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	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/00 1 0 1
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/36 (2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/36
C 0 7 D	239/34 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	C 0 7 D	239/34
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/06
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	C 0 7 D	401/14
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/444
A 6 1 K	31/4418 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
C 0 7 D	213/73 (2006.01)	A 6 1 K	31/4418
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	213/73
A 6 1 K	31/4427 (2006.01)	C 0 7 D	405/12
C 0 7 D	213/74 (2006.01)	A 6 1 K	31/4427
C 0 7 D	417/06 (2006.01)	C 0 7 D	213/74
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/06
C 0 7 D	213/79 (2006.01)	C 0 7 D	405/14
C 0 7 D	239/42 (2006.01)	C 0 7 D	213/79
C 0 7 D	213/84 (2006.01)	C 0 7 D	239/42 Z
C 0 7 D	213/81 (2006.01)	C 0 7 D	213/84 Z
C 0 7 D	413/06 (2006.01)	C 0 7 D	213/81
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	C 0 7 D	413/06
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/497
C 0 7 D	403/06 (2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	C 0 7 D	403/06
		A 6 1 K	31/5377

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R

S, SE, SI, SK, SM, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (72)発明者 ヴェンカタヤ・ボル
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・92131・サン・ディエゴ・ウェックスフォード・ストリート・10715・#6
- (72)発明者 ジェームズ・ブライテンブッシャー
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・92026・エスコンディード・ノース・サミット・サークル・グレン・2433
- (72)発明者 アラン・キャプラン
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・92127・サン・ディエゴ・レン・ブラフ・ドライヴ・9785
- (72)発明者 ロバート・レムス
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・92025・エスコンディード・アマリロ・プレイス・1934
- (72)発明者 アンドリュー・リンドストローム
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・92131・サン・ディエゴ・マウンテン・グレン・テラス・10424
- (72)発明者 トロイ・ヴィッカーズ
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・92126・サン・ディエゴ・ライラ・コート・10955
- (72)発明者 マーク・イー・ウィルソン
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・92065・ラモナ・ハンター・ストリート・310
- (72)発明者 ジェームズ・ザップフ
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・92124・サン・ディエゴ・コルテ・プラヤ・ソラーナ・10871
- (72)発明者 マイケル・アイ・ワインハウス
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・92029・サン・ディエゴ・パーアー・ロード・3215

Fターム(参考) 4C055 AA01 AA04 BA01 BA02 BA03 BA06 BA13 BA16 BA42 BA52
 BA57 BA58 BA59 BB02 BB07 CA01 CA02 CA03 CA06 CA08
 CA13 CA16 CA20 CA25 CA27 CA28 CA33 CA34 CA39 CB02
 CB17 DA01 DA25 EA01 EA02
 4C063 AA01 AA03 BB02 BB03 BB08 BB09 CC22 CC25 CC28 CC29
 CC34 CC41 CC47 CC51 CC62 CC72 DD02 DD12 DD25 DD28
 DD34 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC36 BC38 BC41 BC42 BC48 BC60
 BC62 BC67 BC73 BC82 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12
 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA03 ZA05 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16
 ZA18 ZA34 ZA36 ZA42 ZA59 ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96
 ZB13 ZB15 ZC20 ZC39