

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5608655号
(P5608655)

(45) 発行日 平成26年10月15日(2014.10.15)

(24) 登録日 平成26年9月5日(2014.9.5)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 213/40	(2006.01) C07D 213/40
C07D 213/56	(2006.01) C07D 213/56 C S P
C07D 401/12	(2006.01) C07D 401/12
C07D 239/26	(2006.01) C07D 239/26
C07D 401/14	(2006.01) C07D 401/14

請求項の数 19 (全 153 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-527808 (P2011-527808)
(86) (22) 出願日	平成21年9月14日 (2009.9.14)
(65) 公表番号	特表2012-502986 (P2012-502986A)
(43) 公表日	平成24年2月2日 (2012.2.2)
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/005119
(87) 國際公開番号	W02010/033168
(87) 國際公開日	平成22年3月25日 (2010.3.25)
審査請求日	平成24年7月12日 (2012.7.12)
(31) 優先権主張番号	61/118,228
(32) 優先日	平成20年11月26日 (2008.11.26)
(33) 優先権主張國	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/192,581
(32) 優先日	平成20年9月18日 (2008.9.18)
(33) 優先権主張國	米国(US)

(73) 特許権者	511070488 エヴォテック アーゲー ドイツ国 22525 ハンブルク, シュナッケンブルガーレ 114
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(72) 発明者	ウェイ, チーリヤン アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティー, フォスター シティー ブールバード 888, ナンバーイー4

最終頁に続く

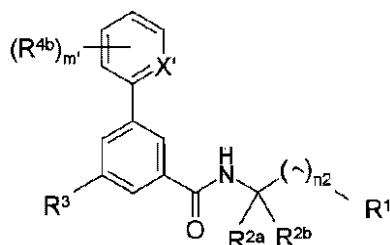
(54) 【発明の名称】 P2X3受容体活性のモジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 2a を有する化合物であつて、

【化 9 0】



10

式中、

X' は、 CR^{4-a} であり、R¹ は、 非置換ピロリジニル、 非置換ピペリジニル、 非置換モルホリニル、 非置換チオモルホ

リニル、 非置換 1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、 非置換ピペラジニル、 および非置換アゼピニルから選択されるか、 または

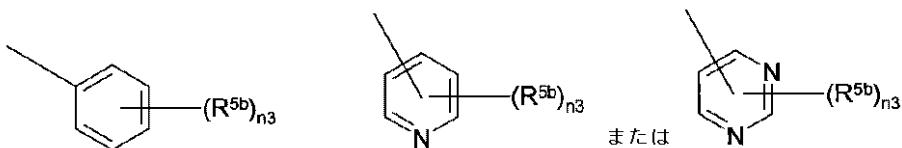
R¹ は、 ピロリジニル、 ピペリジニル、 モルホリニル、 チオモルホリニル、 ピペラジニルおよびアゼピニルから選択され、 それぞれオキソで置換されているか、 または

20

R¹ は、 E t、 i - P r または t - B u であるか、 または

R¹ は、

【化 9 1】



10 であり、下付き文字 n 3 は、1 ~ 5 から選択され、各 R^{5 b} は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換されたアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルフィニル、置換されたスルホニル、置換されたスルファンイル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換もしくは非置換のカルバモイル、カルボキシリ、シアノ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択され、

20 R^{2 a} および R^{2 b} のそれぞれは、独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ハロアルキルおよびハロから選択されるか、または R^{2 a} および R^{2 b} は、一緒に結合することによって、3 ~ 7 個の原子のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、

R³ は、置換または非置換の 6 ~ 10 員のアリールであり、

各 R^{4 a} および R^{4 b} は、独立して、H、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルアミノ、置換もしくは非置換のアルキルアミノ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルアリールアミノ、置換もしくは非置換のアリールアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルホニル、置換されたスルフィニル、置換されたスルファンイル、置換もしくは非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換もしくは非置換のカルバモイル、カルボキシリ、シアノ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択され、下付き文字 m' は、0 ~ 4 から選択され、下付き文字 n 2 は、0 または 1 である、化合物、

40 または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体。

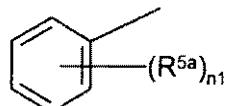
【請求項 2】

R³ が、置換または非置換のフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R³ が、

【化 8 1】



であり、

式中、下付き文字 n 1 は、1 ~ 5 から選択され、各 R^{5a} は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換されたアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルフィニル、置換されたスルホニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシリ、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択される、

請求項 1 から 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4】

R^{2a} および R^{2b} のそれぞれが水素であるか；または

R^{2a} および R^{2b} のうちの 1 つが、メチル、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルであるか；または

R^{2a} および R^{2b} のそれぞれがメチルであるか；または

R^{2a} および R^{2b} が一緒にになって、シクロアルキル環を形成する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が、非置換のピロリジニル、非置換のピペリジニル、非置換のモルホリニル、非置換のチオモルホリニル、非置換の 1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニル、非置換のピペラジニル、および非置換のアゼビニルから選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ が、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼビニルから選択され、それぞれが、オキソで置換されている、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ が、モルホリニルおよび 1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルから選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

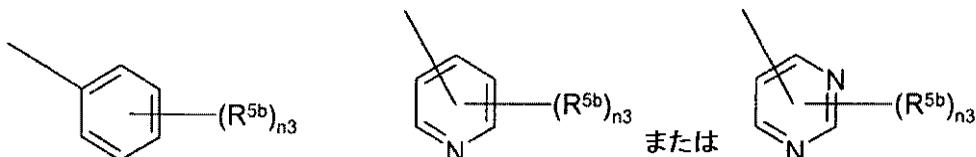
【請求項 8】

R¹ が、E t、i - Pr または t - Bu である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹ が、

【化 8 8】



であり、

式中、下付き文字 n 3 は、1 ~ 5 から選択され、各 R^{5b} は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキカルボニル、置換されたアルコキカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルフィニル、置換されたスルホニル、置換されたスルファンイル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシリ、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。
10
20

【請求項 1 0】

下付き文字 n 3 は、1、2 または 3 である、請求項 9 に記載の化合物。

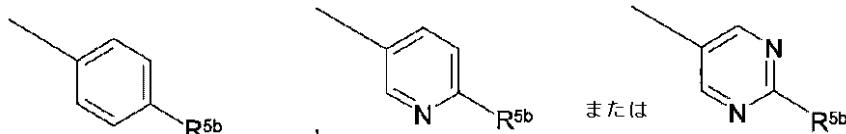
【請求項 1 1】

下付き文字 n 3 は、1 または 2 である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^1 が、

【化 9 2】



であり、 R^{5b} が、請求項 9 に規定される通りである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。
30

【請求項 1 3】

各 R^{5b} は、独立して、H、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、およびハロアルキルから選択される、請求項 9 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

各 R^{5b} は、独立して、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CO₂Me、CH₂-N-モルホリノ、CH₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、NH₂、CONH₂、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃Me、シクロプロビル、トリアゾリル、モルホリニル、およびピリジルから選択される、請求項 9 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。
40

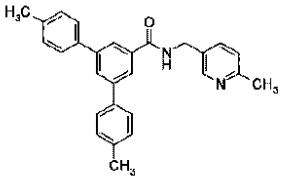
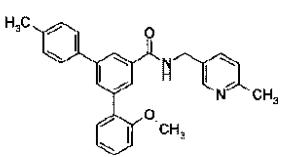
【請求項 1 5】

各 R^{5b} は、独立して、H、Cl、F、Me または CF₃ から選択される、請求項 9 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

以下の化合物：

【化93】

<u>3</u>	
<u>4</u>	

10

【化94】

5		
6		10
7		
8		20
9		
10		30
11		40

【化 9 5】

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体。

【請求項 17】

薬学的に許容される担体と、薬学的有効量の、請求項1に記載の化合物とを含む、医薬組成物。

【請求項 18】

疾患または状態の治療における使用のための、請求項17に記載の医薬組成物であつて

該疾患または状態が、急性、炎症性および神経障害性疼痛、慢性疼痛、内臓痛、歯痛、ならびに片頭痛、群発頭痛および緊張性頭痛を含む頭痛、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症を含む疼痛；神経炎症によって媒介されるもしくは結果として神経炎症を生じる疾患および障害、脳炎；中枢神経により媒介される神経精神性疾患および

障害、うつ病、そう病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；神経性および神経変性疾患および障害；てんかんおよび発作性障害；前立腺、膀胱および腸の機能不全、尿失禁、排尿困難、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患ならびに慢性閉塞性肺疾患；炎症によって媒介される、もしくは結果として炎症を生じる疾患および障害、関節炎、関節リウマチおよび骨関節炎、心筋梗塞、自己免疫性疾患および障害、そう痒／そう痒症、乾癬、肥満；脂質障害；癌および腎障害から選択される、医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記内臓痛が、胃食道逆流症、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、および様々な婦人科および泌尿器科の障害と関連する、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本明細書中に提供されているのは、複素環化合物、ならびにこのような化合物を含む医薬組成物である。同様に提供されるのは、本明細書中に提供されている化合物および医薬組成物を用いて、哺乳動物における状態、例えば（これらだけに限らないが）関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー疾患、喘息、心筋梗塞、疼痛症候群（急性および慢性または神経因性）、神経変性疾患、統合失調症、認知障害、不安、うつ病、炎症性腸疾患および自己免疫障害などを予防および／または治療するための方法ならびに神経保護作用を促進する方法である。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

疼痛および中枢神経系障害または疾患に対する有効対策のための治療上の戦略が求められている。

【0 0 0 3】

特許文献 1 は、P₂X₂ および P₂X₂ / ₃ 受容体モジュレーターであると言われているテトラゾールで置換されたアリールアミドおよび関連する化合物を開示している。

【0 0 0 4】

特許文献 2 は、P₂X₂ および P₂X₂ / ₃ 受容体モジュレーターであると言われている、チアゾールおよびオキサゾールで置換されたアリールアミドならびに関連した化合物を開示している。

30

【0 0 0 5】

特許文献 3、特許文献 4、特許文献 5 および特許文献 6 は、P₂X₃ および P₂X₂ / ₃ モジュレーターとして、ある特定のジアミノピリミジンについて記載している。

【0 0 0 6】

特許文献 7 は、疼痛、尿生殖器障害、消化器障害および呼吸障害を治療するために有用な P₂X₃ の複素環の阻害剤について記載している。

【0 0 0 7】

特許文献 8 は、様々な疾患の治療において、P₂X₃ および P₂X₂ / ₃ モジュレーターとして使用するための縮合複素環化合物について記載している。特許文献 9 は、受容体モジュレーターとして応用可能な、特定の置換されたビフェニル - 4 - カルボン酸アリールアミド類似体について記載している。

40

【0 0 0 8】

特許文献 10 は、アスパルチルタンパク質分解酵素の阻害剤としてのアミド誘導体およびアルツハイマー病の治療におけるこれらの使用について記載している。

【0 0 0 9】

特許文献 11 および特許文献 12 は、疼痛の治療のための P₂X₃ 受容体アンタゴニストとしてのベンズアミド誘導体について記載している。

【0 0 1 0】

50

特許文献13は、-セクレターゼ阻害剤としての特定のフェニルアミドおよびピリジルアミドについて記載している。

【0011】

特許文献14は、選択性のpde3b阻害剤としての特定の置換されたスルホニルアルキルカルボキサミドについて記載している。

【0012】

特許文献15は、プロスタグランдинで媒介された疾患の治療のためのEP1受容体アンタゴニストとしての、特定の安息香酸および関連する化合物について記載している。

【0013】

また、特許文献16は、特定の二環式ピリミジン誘導体について記載しており、特許文献17および特許文献18は、縮合された複素環PDE7阻害剤について記載している。

【0014】

特許文献19および特許文献20の両方は、鎮痛活性、中枢神経系活性および精神薬理学的活性を示すと言われている、一連の3-ウレイドピロリジンについて記載している。これらの特許は、化合物1-(1-フェニル-3-ピロリジニル)-3-フェニル尿素および1-(1-フェニル-3-ピロリジニル)-3-(4-メトキシフェニル)尿素をそれぞれ具体的に開示している。特許文献21および特許文献22は、肥満などNPY受容体サブタイプY5に関連する障害および疾患の治療において有用であると述べられている一連のピラゾール誘導体を開示している。特許文献23は、化合物5-アミノ-N-イソキノリン-5-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを具体的に開示している。特許文献24は、化合物5-メチル-N-キノリン-8-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-3-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-3-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-5-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(3-クロロフェニル)-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、N-イソキノリン-5-イル-1-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(3-フルオロフェニル(fuoropheny1))-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1N-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-(3-メチルイソキノリン-5-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1N-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを具体的に開示している。

【0015】

ドイツ国特許出願番号第2502588号は、一連のピペラジン誘導体について記載している。この出願は、化合物N-[3-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-1,2-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-7-キノリニル]-4-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミドを具体的に開示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】国際公開第08/000645号

【特許文献2】国際公開第08/055840号

【特許文献3】米国特許出願公開第2007049609号明細書

10

20

30

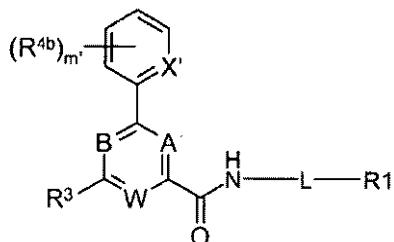
30

40

50

【特許文献 4】米国特許出願公開第 2007049610 号明細書
 【特許文献 5】米国特許出願公開第 2007049758 号明細書
 【特許文献 6】米国特許出願公開第 2007049534 号明細書
 【特許文献 7】米国特許出願公開第 2007037974 号明細書
 【特許文献 8】国際公開第 06/119504 号
 【特許文献 9】国際公開第 04/56774 号
 【特許文献 10】国際公開第 08/119773 号
 【特許文献 11】国際公開第 09/058298 号
 【特許文献 12】国際公開第 09/058299 号
 【特許文献 13】国際公開第 05/065195 号
 【特許文献 14】国際公開第 02/070469 号
 【特許文献 15】国際公開第 04/039753 号
 【特許文献 16】国際公開第 03/104230 号
 【特許文献 17】米国特許出願公開第 20030092908 号明細書
 【特許文献 18】国際公開第 02/087513 号
 【特許文献 19】米国特許第 3424760 号明細書
 【特許文献 20】米国特許第 3424761 号明細書
 【特許文献 21】国際公開第 01/62737 号
 【特許文献 22】国際公開第 00/69849 号
 【特許文献 23】国際公開第 01/62737 号
 【特許文献 24】国際公開第 00/69849 号

10

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0017】**本発明は、例えば、以下を提供する：(項目 1)式 1 を有する化合物であって、**【化 78】**

30

1

式中、A、B および W のそれぞれは、独立して、CR⁴ および N から選択され、ただし、すべての A、B および W が、同時に N とはならず、X' は、CR^{4a} および N から選択され、L は、置換もしくは非置換の、C₁ ~ C₉ アルキレンまたは C₁ ~ C₉ ヘテロアルキレンであり、R¹ は、置換もしくは非置換の、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、R³ は、置換または非置換の 6 ~ 10 員のアリール、または置換もしくは非置換の 6 ~ 10 員のヘテロアリールであるか、またはR³ は、置換または非置換の N 含有ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロシクロアルキルは、前記 N を介してコアの基に結合しており、

40

50

各 R⁴ は、独立して、H、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルアミノ、置換もしくは非置換のアルキルアミノ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルアリールアミノ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のアリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルホニル、置換されたスルフィニル、置換されたスルファニル、置換もしくは非置換のアミノスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、アジド、置換もしくは非置換のカルバモイル、カルボキシリ、シアノ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ニトロおよびチオールから選択され、

10

各 R^{4a} および R^{4b} は、独立して、H、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルアミノ、置換もしくは非置換のアルキルアミノ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルアリールアミノ、置換もしくは非置換のアリールアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルホニル、置換されたスルフィニル、置換されたスルファニル、置換もしくは非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換もしくは非置換のカルバモイル、カルボキシリ、シアノ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ニトロおよびチオールから選択され、下付き文字 m' は、0 ~ 4 から選択される、化合物、

20

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体。

(項目 2)

A、B および W のうちの 1 つが、N であり、残りが、独立して、C R⁴ から選択される、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 3)

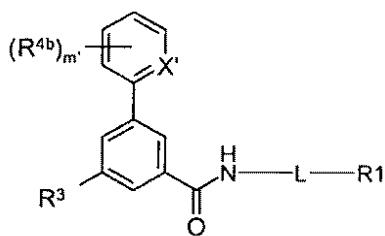
各 A、B および W が、独立して、C R⁴ から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

各 A、B、および W が C H である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

式 2 による、項目 1 に記載の化合物であって、
【化 79】



40

2

式中、

X'、L、R¹、R³、R^{4a}、R^{4b} および m' が、項目 1 に記載の通りである、化合物、

50

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体

もしくは同位体の変異体。

(項目 6)

Lが、-CH₂-、-CHMe-、-CMe₂、-(CH₂)₂、-CMe₂-CH₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-CH(CH₃)CH₂-、-(CH₂)₂SCH₂-、-(CH₂)₂-SO₂CH₂-、-CH(CH₂CH₃)CH₂OCH₂-、-CH₂CHF₂-、-CH₂CF₂-、-CH₂CH(OH)-、-CH(CH₂OCH₂)₂-、および-CH₂CO-から選択される、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

Lが-CH₂-、-CHMe-、-CMe₂、-(CH₂)₂、-CMe₂-CH₂-、-CH(CH₂OH)-、-CH(CH₂CH₂OH)-および-(CH₂)₃-から選択される、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

10

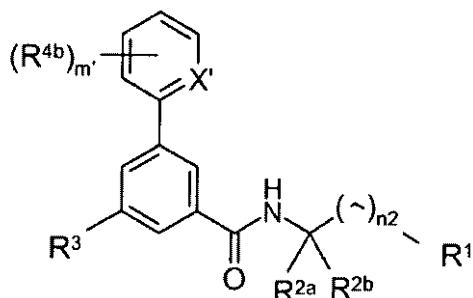
(項目 8)

Lが-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CHMe-および-C(Me)H-CH₂-から選択される、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

式 2 a による化合物であって、

【化 8 0】



2a

20

式中、

X'は、CR^{4a}およびNから選択され、

R¹は、置換もしくは非置換の、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、

R^{2a}およびR^{2b}のそれぞれは、独立して、水素、C₁~C₄アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ハロアルキルおよびハロから選択されるか、またはR^{2a}およびR^{2b}は、一緒になって、3~7個の原子の、シクロアルキル環もしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、

R³は、置換もしくは非置換の6~10員のアリール、または置換もしくは非置換の6~10員のヘテロアリールであり、R³が6,5縮合二環式ヘテロアリールの場合、R³は、6員環を介してコアの基に結合しており、

40

R³は、N含有ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つまたは複数の基で置換されており、前記ヘテロシクロアルキルは、前記Nを介してコアの基に結合しており

各R^{4a}およびR^{4b}は、独立して、H、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシリル、置換または非置換のアシリルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換の

50

アルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、置換または非置換のアリールアルキルオキシ、置換または非置換のアミノ、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルホニル、置換されたスルフィニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択され、下付き文字m'は、0~4から選択され、下付き文字n2は0または1であって、ただし、
10

a) n2が0の場合、R¹は、Me以外であるか、あるいは

b) i) 3,5-ジ(4-フルオロフェニル)安息香酸N-[1-メチル-2-[4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エチル]アミド；

i i) 3,5-ジ(4-フルオロフェニル)安息香酸N-[1-メチル-2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エチル]アミド；

i i i) 3-(3-フルオロ-2-ピリジニル)-N-[2-ヒドロキシ-1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル]-5-(5-メチル-2-ピリジニル)-ベンズアミド；

i v) 3-(5-メチル-2-ピリジニル)-5-(1-ピペリジニル)-N-[(1S)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル]-ベンズアミド；
20

v) N-[((1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル)-3-(5-メチル-2-ピリジニル)-5-(1-ピペリジニル)-ベンズアミド；

v i i) 5-(2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2'-フルオロ-4'-メチル-N-(1-メチルエチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド；

v i i i) N-(3,3-ジメチルブチル)- -ヒドロキシ- -メチル- -[[5-(2-オキソ-1-ピロリジニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]カルボニル]アミノ]-,(R,S,S)-ベンゼンヘキサンアミド；

i x) 2-[3'-[(2R)-2-[ジメチルアミノ]カルボニル]-1-ピロリジニル]-5'-[[[(1S)-1-[ジメチルアミノ]メチル]-2-フェニルエチル]アミノ]カルボニル]-2-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]-4-[[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-5-(ヒドロキシメチル)-N-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]-,(3S,4R,5R)-3-イソオキサゾリジンカルボキサミド；または

x) N-(3,3-ジメチルブチル)- -ヒドロキシ- -メチル- -[[5-(2-オキソ-1-ピロリジニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]カルボニル]アミノ]-,(R,S,S)-ベンゼンヘキサンアミド

以外である化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体。
40

(項目10)

R³が置換もしくは非置換の、6~10員のアリールまたはヘテロアリールである、項目1から9のいずれか一項に記載の化合物。

(項目11)

R³が、置換もしくは非置換の、ビシクロアリール、ビシクロアルキルまたはビシクロヘテロアリールである、項目1から9のいずれか一項に記載の化合物。

(項目12)

R³が、置換または非置換のフェニルである、項目1から9のいずれか一項に記載の化合物。

(項目13)

R³ が、置換もしくは非置換の、ピリジル、ピラジニルまたは非置換ピリミジニルである、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

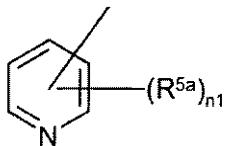
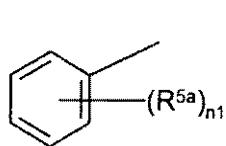
(項目 1 4)

R³ が、置換または非置換の、キノリニル、イソキノリニル、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンゾオキサゾリルおよびインドリルから選択される、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

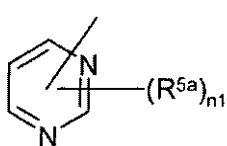
(項目 1 5)

R³ が、

【化 8 1】



または



10

であり、

式中、下付き文字 n 1 は、1 ~ 5 から選択され、各 R^{5a} は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキカルボニル、置換されたアルコキカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルフィニル、置換されたスルホニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択される、

項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

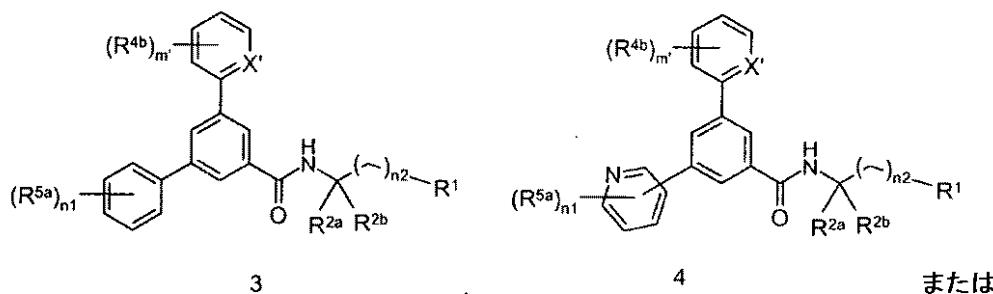
20

(項目 1 6)

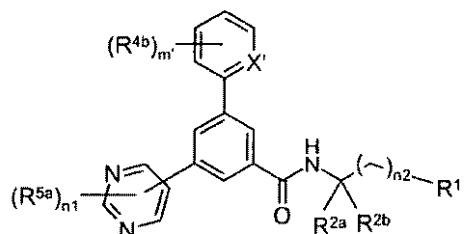
式 3、4 または 5 による化合物であって、

30

【化 8 2】



10



20

式中、X' は、 C R^{4a} および N から選択され、R¹ は、 置換もしくは非置換の、 アリール、 および ヘテロアリールから選択されるか、 またはR¹ は、 置換もしくは非置換のシクロアルキルであるか、 またはR¹ は、 アルキルおよびヒドロキシアルキルから選択されるか、 またはR¹ は、 ヘテロシクロアルキルであり、 該ヘテロシクロアルキルは、 非置換であるか、 または アルキル、 ハロ、 ハロアルキル、 アルコキシアルキル、 アミノアルキル、 ジアルキルアミノアルキル、 アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される 1 つまたは複数の基で置換されており、R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、 独立して、 水素、 C₁ ~ C₄ アルキル、 ヒドロキシアルキル、 アルコキシアルキル、 アミノアルキル、 アルキルアミノアルキル、 ジアルキルアミノアルキル、 ハロアルキルおよびハロから選択されるか、 または R^{2a} および R^{2b} は、 一緒にになって、 3 ~ 7 個の原子の、 シクロアルキル環もしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、各 R^{4a} および R^{4b} は、 独立して、 H、 置換または非置換のアルキル、 置換または非置換のアシル、 置換または非置換のアシルアミノ、 置換または非置換のアルキルアミノ、 置換または非置換のアルキルチオ、 置換または非置換のアルコキシ、 置換または非置換のアルコキシカルボニル、 置換または非置換のアルキルアリールアミノ、 置換または非置換のアリールアルキルオキシ、 置換または非置換のアミノ、 置換または非置換のアリール、 置換または非置換のアリールアルキル、 スルホ、 置換されたスルホ、 置換されたスルホニル、 置換されたスルフィニル、 置換されたスルファニル、 置換または非置換のアミノスルホニル、 置換または非置換のアルキルスルホニル、 置換または非置換のアリールスルホニル、 アジド、 置換または非置換のカルバモイル、 カルボキシル、 シアノ、 置換または非置換のシクロアルキル、 置換または非置換のヘテロシクロアルキル、 置換または非置換のジアルキルアミノ、 ハロ、 ヘテロアリールオキシ、 置換または非置換のヘテロアリール、 置換または非置換のヘテロアルキル、 ヒドロキシ、 ニトロおよびチオールから選択され、 下付き文字 m' は、 0 ~ 4 から選択され、各 R^{5a} は、 独立して、 水素、 置換または非置換のアルキル、 置換または非置換のアシル、 置換または非置換のアシルアミノ、 置換または非置換のアルキルアミノ、 置換または

30

40

50

非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換されたアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルフィニル、置換されたスルホニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択され、該下付き文字 n 1 は、1 ~ 5 から選択され、該下付き文字 n 2 は 0 または 1 であって、ただし、

- a) n 2 が 0 の場合、R¹ は、Me 以外であるか、または
b) i) 3 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジニル) - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロピル] - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリジニル) - ベンズアミド

以外である化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体。

(項目 17)

前記下付き文字 m' が、1、2 または 3 である、項目 16 に記載の化合物。

20

(項目 18)

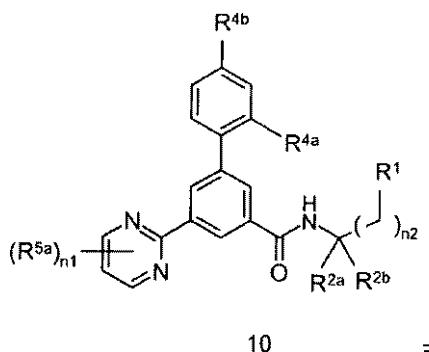
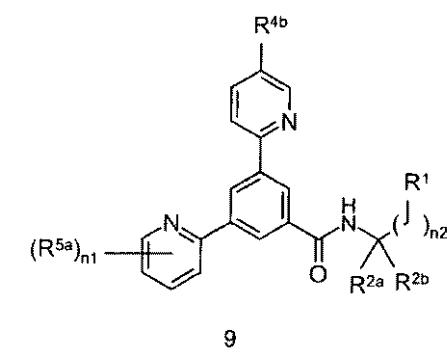
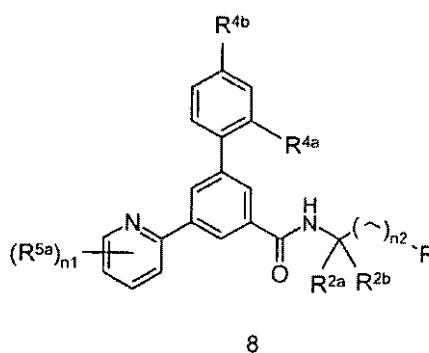
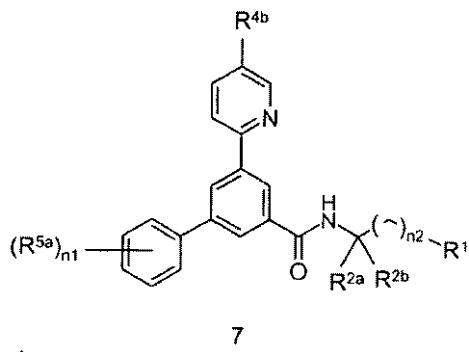
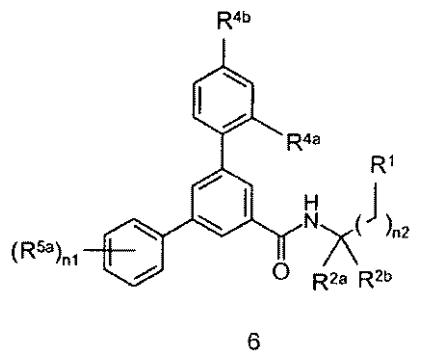
R¹ が、アルキルおよびヒドロキシアルキルから選択されるか、あるいは

R¹ が、ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロシクロアルキルが、非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される 1 つまたは複数の基で置換されている、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物。

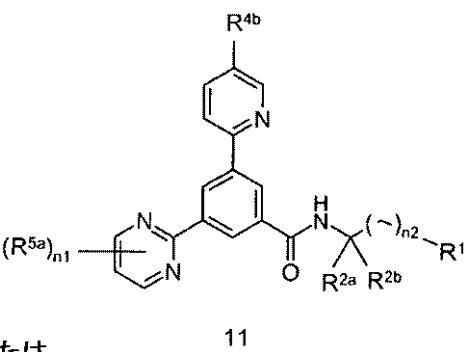
(項目 19)

式 6、7、8、9、10 または 11 による、項目 16 に記載の化合物であって、

【化 8 3】



または

式中、R¹、R²a、R²b、R⁴a、R⁴b、R⁵a、n1およびn2は、項目16に記載の通りである、化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体。(項目20)下付き文字前記n1が、1、2または3である、項目16から19のいずれか一項に記載の化合物。(項目21)下付き文字前記n1が、1または2である、項目16から19のいずれか一項に記載の化合物。(項目22)下付き文字前記n1が1である、項目16から19のいずれか一項に記載の化合物。(項目23)各R⁵aが、独立して、H、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシおよびハロアルキルから選択される、項目16から22のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目 24)

各 R^{5a} が、独立して、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CO₂Me、CH₂-N-モルホリノ、CH₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、NH₂、CONH₂、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOME、SO₂M_e、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃Me、シクロプロピル、トリアゾリル、モルホリニル、およびピリジルから選択される、項目 16 から 22 のいずれか一項に記載の化合物。

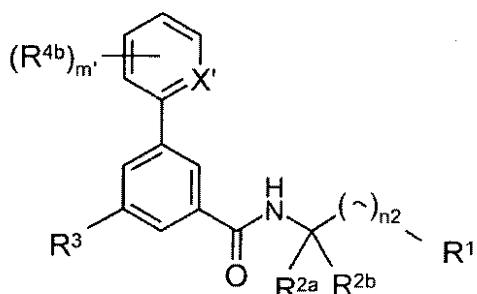
(項目 25)

R^{5a} が H である、項目 16 から 22 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 26)

式 2a による化合物であって、

【化 84】

2a

20

式中、

X' は、CR^{4a} および N から選択され、

R¹ は、置換または非置換の、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、

R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ハロアルキルおよびハロから選択されるか、または R^{2a} および R^{2b} は、一緒になって、3 ~ 7 個の原子の、シクロアルキル環もしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、

R³ は、N 含有ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される 1 つもしくは複数の基で置換されており、該ヘテロシクロアルキルは、該 N を介してコアの基に結合しており、

各 R^{4a} および R^{4b} は、独立して、H、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換のアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、置換または非置換のアリールアルキルオキシ、置換または非置換のアミノ、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルホニル、置換されたスルフィニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置

30

40

50

換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択され、下付き文字m'は、0~4から選択され、該下付き文字n2は、0または1であって、ただし、

i) 3 - (5 - メチル - 2 - ピリジニル) - 5 - (1 - ピペリジニル) - N - [(1S) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル] - ベンズアミド；

ii) N - [(1R) - 1 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 3 - (5 - メチル - 2 - ピリジニル) - 5 - (1 - ピペリジニル) - ベンズアミド；

iii) 5 - (2, 4 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル) - 2' - フルオロ - 4' - メチル - N - (1 - メチルエチル) - [1, 1' - ピフェニル] - 3 - カルボキサミド；

iv) N - (3, 3 - ジメチルブチル) - - ヒドロキシ - - メチル - - [[[5 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) [1, 1' - ピフェニル] - 3 - イル] カルボニル] アミノ] - , (R, S, S) - ベンゼンヘキサンアミド；

v) 2 - [[3' - [(2R) - 2 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 1 - ピロリジニル] - 5' - [[[(1S) - 1 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - フェニルエチル] アミノ] カルボニル] - 2 - メトキシ [1, 1' - ピフェニル] - 3 - イル] メチル] - 4 - [(1S) - 1 - ヒドロキシエチル] - 5 - (ヒドロキシメチル) - N - [(1S, 2S, 3S, 5R) - 2, 6, 6 - トリメチルビシクロ [3.1.1] ヘプタ - 3 - イル] - , (3S, 4R, 5R) - 3 - イソオキサゾリジンカルボキサミド；または

vi) N - (3, 3 - ジメチルブチル) - - ヒドロキシ - - メチル - - [[[5 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) [1, 1' - ピフェニル] - 3 - イル] カルボニル] アミノ] - (R, S, S) - ベンゼンヘキサンアミド
以外である化合物、

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体。

(項目 27)

R³がヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロシクロアルキルが、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つまたは複数の基で置換されている、項目26に記載の化合物。

(項目 28)

R³が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニル、ピペラジニルまたはアゼピニルであり、これらが、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つまたは複数の基で置換されている、項目26に記載の化合物。

(項目 29)

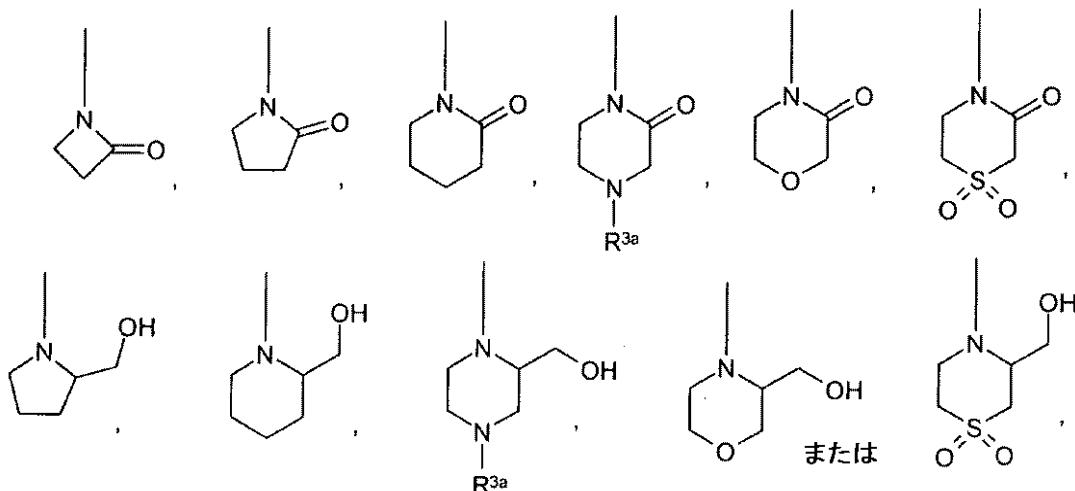
R³が、

10

20

30

【化 8 5】



10

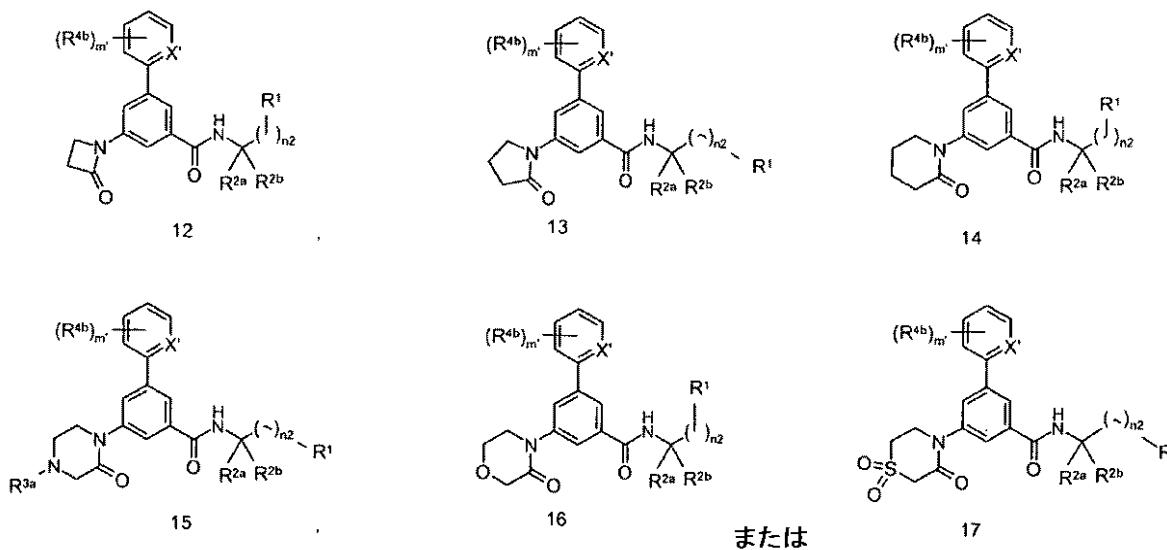
であり、 R^{3a} が、独立して、水素、または置換もしくは非置換のアルキルから選択される、項目26に記載の化合物。

(項目30)

式12、13、14、15、16または17による、項目26に記載の化合物であって

20

【化86】



30

式中、

X' 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4b} 、 m' および n_2 は、項目26に記載の通りであり、 R^{3a} は、水素、または置換もしくは非置換のアルキルである、化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体。

(項目31)

前記下付き文字 m' が、1、2または3である、項目30に記載の化合物。

(項目32)

前記下付き文字 m' が1である、項目30に記載の化合物。

(項目33)

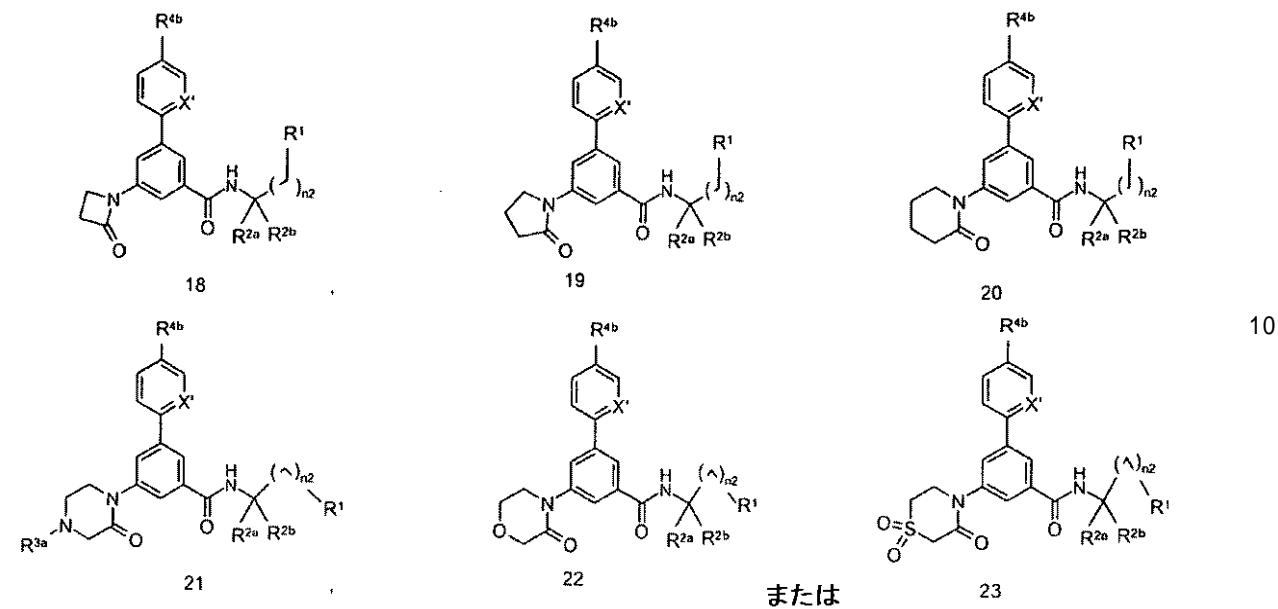
式18、19、20、21、22または23による、項目26に記載の化合物であって

40

、

50

【化 8 7】

式中、

X'、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{4b}およびn₂は、項目26の通りであり、R^{3a}は水素または置換もしくは非置換のアルキルである、化合物、

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体。

(項目34)

R^{3a}が、Hまたはアルキルである、項目30から33のいずれか一項に記載の化合物。

(項目35)

R^{3a}が、H、Me、Etまたはi-Prである、項目30から33のいずれか一項に記載の化合物。

(項目36)

X'がR^{4a}であり、R^{4a}が、独立して、H、C₁～C₄アルキル、ハロC₁～C₄アルキル、CN、NO₂、またはハロである、項目1から35のいずれか一項に記載の化合物。

(項目37)

X'がR^{4a}であり、R^{4a}がH、Me、CF₃、Cl、F、CNまたはNO₂である、項目1から35のいずれか一項に記載の化合物。

(項目38)

X'がR^{4a}であり、R^{4a}がClまたはCNである、項目1から35のいずれか一項に記載の化合物。

(項目39)

R^{4b}がH、C₁～C₄アルキルまたはハロC₁～C₄アルキルまたはハロである、項目1から38のいずれか一項に記載の化合物。

(項目40)

R^{4b}がH、Me、CF₃、ClまたはFである、項目1から38のいずれか一項に記載の化合物。

(項目41)

R^{2a}およびR^{2b}のそれぞれが水素である、項目16から40のいずれか一項に記載の化合物。

(項目42)

R^{2a}およびR^{2b}のうちの1つが、メチル、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチ

20

30

40

50

ルである、項目 16 から 40 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 43)

R^{2a} および R^{2b} のそれぞれがメチルである、項目 16 から 40 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 44)

R^{2a} および R^{2b} が一緒にになって、シクロアルキル環を形成する、項目 16 から 40 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 45)

R^{2a} および R^{2b} が一緒にになって、シクロプロピル環を形成する、項目 16 から 40 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 46)

R^{2a} が、Me、Et、n-Pr、t-Bu、CF₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂(CH₂)₂OH、CH₂CH₂NHMe、CH₂NMe₂、CH₂CH₂NMe₂、CH₂CH₂OME および CH₂CH₂OME から選択され、R^{2b} が H である、項目 16 から 40 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 47)

R^{2a} が、CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''} から選択され、R^{2'} および R^{2''} が、一緒にになって、複素環を形成することができ、R^{2b} が H である、項目 16 から 40 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 48)

R^{2a} が、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシリルから選択され、R^{2b} が H である、項目 16 から 40 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 49)

前記下付き文字 n₂ が 1 である、項目 16 から 48 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 50)

前記下付き文字 n₂ が 0 である、項目 16 から 48 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 51)

R¹ が、非置換の、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ピペラジニル、およびアゼビニルから選択される、項目 1 から 50 のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目 52)

R¹ が、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼビニルから選択され、これらが、非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される 1 つまたは複数の基で置換されている、項目 1 から 50 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 53)

R¹ が、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼビニルから選択され、これらが、オキソで置換されている、項目 1 から 50 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目 54)

R¹ が、モルホリニルおよび 1,1-ジオキソ-チオモルホリニルから選択される、項目 1 から 50 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 55)

R¹ が、Et、i-Pr または t-Bu である、項目 1 から 50 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 56)

R¹ が、置換もしくは非置換の、アリールまたはヘテロアリールである、項目 1 から 17 および項目 19 から 50 のいずれか一項に記載の化合物。

50

(項目 57)

R¹ が、置換もしくは非置換の、ビシクロアリール、ビシクロアルキルまたはビシクロヘテロアリールである、項目1から17および項目19から50のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 58)

R¹ が、置換または非置換のフェニルである、項目1から17および項目19から50のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 59)

R¹ が、置換もしくは非置換の、ピリジル、ピラジニル、または非置換のピリミジニルである、項目1から17および項目19から50のいずれか一項に記載の化合物。

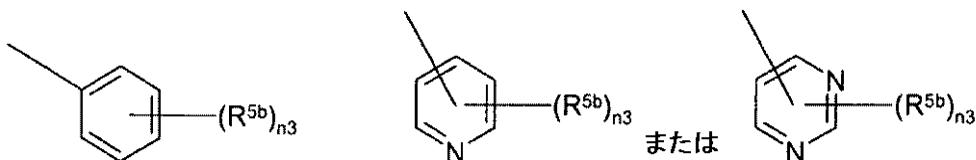
10

(項目 60)

R¹ が、置換または非置換の、キノリニル、イソキノリニル、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンゾオキサゾリルおよびインドリルから選択される、項目1から17および項目19から50のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 61)

R¹ が、

【化88】

20

であり、

式中、下付き文字n3は、1～5から選択され、各R^{5b}は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシリル、置換または非置換のアシリルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換されたアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルフィニル、置換されたスルホニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシリル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択される、項目1から17および項目19から50のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目 62)

下付き文字n3が1、2または3である、項目61に記載の化合物。

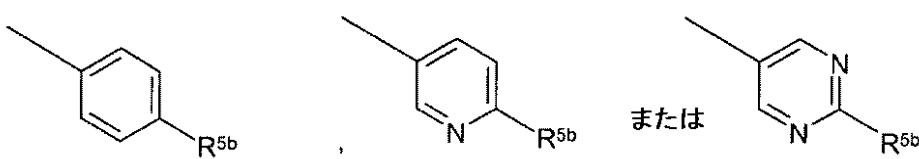
40

(項目 63)

下付き文字n3が1または2である、項目61に記載の化合物。

(項目 64)

R¹ が、

【化89】

50

であり、

R^{5b} が、項目 61 の通りである、項目 1 から 17 および項目 19 から 50 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 65)

各 R^{5b} が、独立して、H、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシおよびハロアルキルから選択される、項目 61 から 64 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 66)

各 R^{5b} が、独立して、H、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CO₂Me、CH₂-N-モルホリノ、CH₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、NH₂、CONH₂、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃Me、シクロプロピル、トリアゾリル、モルホリニルおよびピリジルから選択される、項目 61 から 64 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 67)

各 R^{5b} が、独立して、H、Cl、F、Me または CF₃ から選択される、項目 61 から 64 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 68)

表 1において例証されている化合物から選択される、項目 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体。

20

(項目 69)

薬学的に許容される担体と、薬学的有効量の、項目 1 に記載の化合物とを含む、医薬組成物。

(項目 70)

前記担体が、非経口投与に適している、項目 69 に記載の医薬組成物。

(項目 71)

前記担体が、経口投与に適している、項目 69 に記載の医薬組成物。

(項目 72)

30

前記担体が、局所的投与に適している、項目 69 に記載の医薬組成物。

(項目 73)

疾患または状態を予防または治療を必要とする哺乳動物における疾患または状態を予防または治療するための方法であって、疾患を治療するまたは状態を治療するために有効な量の、項目 1 から 68 のいずれか一項に記載の化合物、または項目 69 から 72 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記哺乳動物に投与するステップを含む方法。

(項目 74)

前記疾患または状態が、急性、炎症性および神経障害性疼痛、慢性疼痛、歯痛ならびに片頭痛、群発頭痛および緊張性頭痛を含む頭痛、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症を含む疼痛；神経炎症によって媒介されるもしくは結果として神経炎症を生じる疾患および障害、脳炎；中枢神経により媒介される神経精神性疾患および障害、うつ病、そう病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；神経性および神経変性疾患および障害；てんかんおよび発作性障害；前立腺、膀胱および腸の機能不全、尿失禁、排尿困難、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患ならびに慢性閉塞性肺疾患；炎症によって媒介される、もしくは結果として炎症を生じる疾患および障害、関節炎、関節リウマチおよび骨関節炎、心筋梗塞、自己免疫性疾患および障害、そう痒／そう痒症、乾癬；肥満；脂質障害；癌および腎障害から選択される、項目 73 に記載の方法。

40

(項目 75)

50

前記疾患または状態がパーキンソン病である、項目74に記載の方法。

(項目76)

前記疾患または状態がアルツハイマー病である、項目74に記載の方法。

(項目77)

前記疾患または状態が疼痛である、項目74に記載の方法。

(項目78)

前記疼痛が、乳房切除後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔内神経因性疼痛、シャルコー痛、歯痛、有毒ヘビ咬傷、クモ咬傷、虫刺され、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、反射性交感神経性ジストロフィー、三叉神経痛、骨関節炎、関節リウマチ、線維筋痛(fibromyalgia)、ギランバレー症候群、感覺異常性大腿神経痛、口腔内灼熱感症候群、両側性末梢神経疾患、カウザルギー、坐骨神経炎、末梢性神経炎、多発性神経炎、分節性神経炎、ゴンボール神経炎、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭部神経痛、膝(egniculate)神経痛、舌咽(glossopharyngial)神経痛、片頭痛性神経痛、突発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、顎関節神経痛、モートン神経痛、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スルーダー神経痛、翼口蓋(splenoopalatine)神経痛、眼窩上神経痛、ヴィディアン神経痛、副鼻洞性頭痛、緊張性頭痛、分娩、出産、腸内ガス、月経、癌および外傷からなる群から選択される状態に伴う、項目77に記載の方法。

10

(項目79)

前記疾患または状態が神経障害性疼痛である、項目78に記載の方法。

20

(項目80)

前記疾患または状態が自己免疫性疾患である、項目78に記載の方法。

(項目81)

前記疾患または状態が炎症性の疾患または状態である、項目78に記載の方法。

(項目82)

前記疾患または状態が神経性または神経変性の疾患または状態である、項目78に記載の方法。

(項目83)

カプサイシンへの曝露の症状、熱への曝露による火傷または刺激の症状、光への曝露による火傷または刺激の症状、火傷の症状、催涙ガスへの曝露による気管支収縮または刺激および酸への曝露による火傷または刺激の症状からなる群から選択される少なくとも1つの症状に罹患している哺乳類を治療するための方法であって、症状を治療するために有効な量の、項目1から68のいずれか一項に記載の化合物または項目69から72のいずれか一項に記載の医薬組成物を、該哺乳動物に投与するステップを含む方法。

30

(項目84)

疾患または状態の治療における使用のための、項目1から68のいずれか一項に記載の化合物であって、

該疾患または状態が、急性、炎症性および神経障害性疼痛、慢性疼痛、歯痛、ならびに片頭痛、群発頭痛および緊張性頭痛を含む頭痛、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症を含む疼痛；神経炎症によって媒介されるもしくは結果として神経炎症を生じる疾患および障害、脳炎；中枢神経により媒介される神経精神性疾患および障害、うつ病、そう病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；神経性および神経変性疾患および障害；てんかんおよび発作性障害；前立腺、膀胱および腸の機能不全、尿失禁、排尿困難、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患ならびに慢性閉塞性肺疾患；炎症によって媒介される、もしくは結果として炎症を生じる疾患および障害、関節炎、関節リウマチおよび骨関節炎、心筋梗塞、自己免疫性疾患および障害、そう痒／そう痒症、乾癬、肥満；脂質障害；癌および腎障害から選択される、化合物。

40

神経学的および炎症性の障害および機能不全に伴う状態の予防および治療において、効

50

力および選択性を有する縮合複素環化合物、ならびにこれらの医薬組成物が本明細書中に提供されている。

【0018】

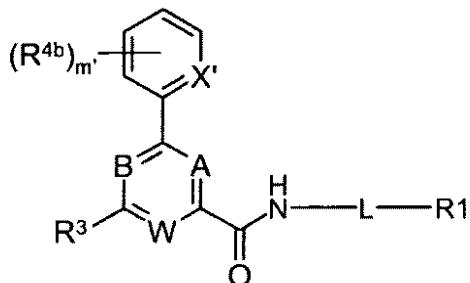
特に、提供されている化合物、医薬組成物および方法は、哺乳動物におけるある範囲の状態、例えば、これだけに限らないが、様々な起源または原因による疼痛、例えば急性、慢性、炎症性および神経因性疼痛、歯痛および頭痛（例えば片頭痛、群発頭痛および緊張性頭痛）を治療、予防または回復させるのに有用である。一部の実施形態において、提供されている化合物、医薬組成物および方法は、炎症性疼痛ならびに関連する痛覚過敏および異痛症の治療に有用である。一部の実施形態において、提供されている化合物、医薬組成物および方法は、神経因性疼痛ならびに関連する痛覚過敏および異痛症（例えば三叉神経性または疱瘡性の神経痛、糖尿病性ニューロパチー、カウザルギー、交感神経で維持される疼痛および求心路遮断シンドローム、例えば腕神経叢裂離など）の治療に有用である。一部の実施形態において、提供されている化合物、医薬組成物および方法は、関節炎の治療のための抗炎症剤として、パーキンソン病、アルツハイマー病、喘息、心筋梗塞、神経変性障害、炎症性腸疾患および自己免疫障害、腎障害、肥満、摂食障害、癌、統合失調症、てんかん、睡眠障害、認知障害、うつ病、不安、血圧および脂質障害を治療するための薬剤として有用である。10

【0019】

したがって、一態様において、式1を有する化合物

【0020】

【化1】



1

(式中、

A、BおよびWのそれぞれは、独立して、CR⁴およびNから選択され、ただし、すべてのA、BおよびWが、同時にNとは限らず、

X'は、CR^{4a}およびNから選択され、

Lは、置換もしくは非置換の、C₁～C₉アルキレンまたはC₁～C₉ヘテロアルキレンであり、

R¹は、置換もしくは非置換の、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、40

R³は、置換もしくは非置換の6～10員のアリール、または置換もしくは非置換の6～10員のヘテロアリールであるか、または

R³は、置換もしくは非置換のN含有ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロシクロアルキルは、該Nを介してコアの基に結合しており、

各R⁴は、独立して、H、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシリル、置換もしくは非置換のアシリルアミノ、置換もしくは非置換のアルキルアミノ、置換もしくは非置換のアルキルチオ(alkythio)、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルアリールアミノ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のアリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルホニル、置換されたスルフィニル、置換されたスルファニル、置換もしくは非置換のアミノ50

スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、アジド、置換もしくは非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ニトロおよびチオールから選択され。

各 R^4 ^a および R^4 ^b は、独立して、H、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルアミノ、置換もしくは非置換のアルキルアミノ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルアリールアミノ、置換もしくは非置換のアリールアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルホニル、置換されたスルフィニル、置換されたスルファニル、置換もしくは非置換のアミノスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、アジド、置換もしくは非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択され、下付き文字 m' は、0 ~ 4 から選択される）または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体が提供される。

【0021】

一実施形態において、式1に関して、 R^1 は、置換または非置換のアリール、またはヘテロアリールから選択される。

【0022】

一実施形態において、式1に関して、 R^1 は、置換または非置換の4 ~ 7員のヘテロシクロアルキルから選択される。

【0023】

一実施形態において、式1に関して、 R^1 は、置換または非置換のアルキルから選択される。

【0024】

一実施形態において、式1に関して、 R^1 は、置換または非置換のシクロアルキルから選択される。

【0025】

一実施形態において、式1に関して、A、B およびWのうちの1つはNであり、残りは、独立して、 CR^4 から選択される。

【0026】

別の実施形態において、式1に関して、各A、B およびWは、独立して、 CR^4 から選択される。

【0027】

ある特定の実施形態において、式1に関して、各A、B、およびWはCHである。

【0028】

ある実施形態において、式1に関して、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式2による

【0029】

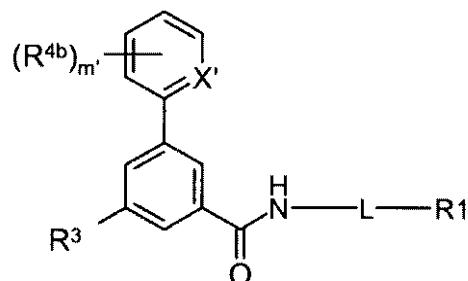
10

20

30

40

【化2】



2

10

(式中、

X'、L、R¹、R³、R^{4a}、R^{4b}およびm'は、式1に対して記載された通りである)。

【0030】

別の態様では、本明細書中に提供されている縮合複素環化合物と、薬学的担体、添加剤または賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。この医薬組成物は、本明細書に記載された1つまたは複数の化合物を含むことができる。

【0031】

本明細書中に開示されている医薬組成物および治療方法において有用な、本明細書中に提供されている化合物は、調製され、使用される場合、薬学的に許容可能となり得ることを理解されたい。

20

【0032】

別の態様において、本明細書中に列挙されたものの中からの状態、特に、例えば関節炎、喘息、心筋梗塞、脂質障害、認知障害、不安、統合失調症、うつ病、記憶機能障害、例えばアルツハイマー病、炎症性腸疾患および自己免疫障害などに伴い得るような状態を予防、治療または改善するための方法であって、その状態を予防、治療または回復させるために有効な量の、本明細書中に提供されているような1つもしくは複数の化合物またはその医薬組成物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む方法が提供される。

30

【0033】

また別の態様において、哺乳動物において、疼痛反応を発生させる状態、または感覚神経の基礎活性の維持における不均衡に関連する状態を予防、治療または改善するための方法が提供される。本明細書中に提供されている化合物は、様々な起源または病因による疼痛、例えば急性の炎症性疼痛（例えば、骨関節炎および関節リウマチに伴う疼痛）、様々なニューロパシー性疼痛症候群（例えばヘルペス後神経痛、三叉神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー、糖尿病性ニューロパチー、ギランバレー症候群、線維筋痛、幻肢痛、乳房切除後の疼痛、末梢性ニューロパチー、HIVニューロパチーおよび化学療法誘発性および他の医原性ニューロパチーなど）、内臓痛（例えば、胃食道逆流症、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膀胱および様々な婦人科および泌尿器科障害に伴うものなど）、歯痛および頭痛（例えば片頭痛、群発頭痛および緊張性頭痛など）の治療のための鎮痛剤として使用される。

40

【0034】

一態様において、哺乳動物において神経変性疾患または障害を予防、治療または改善するための方法が提供される。神経変性疾患または障害は、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症；神経炎症によって媒介される、もしくは結果として神経炎症を生じることになる、例えば、脳炎などの疾患および障害；中枢神経により媒介される神経精神性疾患および障害、例えば、うつ病、そう病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害など；てんかんおよび発作性障害；前立腺、膀胱および腸の機能不全、例えば尿失禁、排尿困難、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大お

50

および炎症性腸疾患など；呼吸器および気道の疾患および障害、例えば、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患および慢性閉塞性肺疾患など；炎症によって媒介される、もしくは結果として炎症を生じる疾患および障害、例えば、関節リウマチおよび骨関節炎など；心筋梗塞；様々な自己免疫性疾患および障害；そう痒／そう痒症、例えば乾癬など；肥満；脂質障害；癌および腎障害であってよい。通常、本方法は、状態を治療するまたは状態を予防するために有効な量の、本明細書中に提供されている1つもしくは複数の化合物、またはその医薬組成物を、それを必要とする哺乳動物に投与するステップを含む。

【0035】

上に記載の治療の方法に加えて、本発明は、そのような治療のために投与し得る薬物の調製のための本発明の任意の化合物の使用、ならびに開示および特定された治療のためのそのような化合物に及ぶ。10

【0036】

追加の態様において、本明細書中で記述された化合物を合成するための方法が、以下に記載の代表的な合成プロトコルおよび経路と共に提供される。特定の実施形態において、不斉合成により、式1による鏡像異性的に純粋な化合物を生成する方法が提供される。特定の実施形態において、キラル分割により、式1による鏡像異性的に純粋な化合物を生成する方法が提供される。

【0037】

したがって、本発明の主な目的は、P2X3受容体の活性を修正し、これによってP2X3受容体の活性に偶発的に関係し得る任意の病気を回避または治療することができる、新しい一連の化合物を提供することである。20

【0038】

本発明のさらなる目的は、同様の病気または症状、例えば、P2X3受容体の活性に偶発的に関係し得る疼痛および炎症などを治療または緩和することができる、一連の化合物を提供することである。

【0039】

本発明のまたさらなる目的は、中枢神経系、心血管状態、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、炎症性大腸炎、リウマチ性関節炎、骨関節炎に伴う疾患、および炎症要素が存在する他の疾患を含む様々な疾患の状態の治療または予防に効果的な医薬組成物を提供することである。30

【0040】

他の目的および利点は、後に続く詳細な記載を考慮に入れることによって、当業者には明らかとなる。

【発明を実施するための形態】

【0041】

定義

以下の用語は、本明細書の以下に提示された意味を有することを意図し、本発明の記載および意図された範囲を理解する上で有用である。

【0042】

化合物、そのような化合物を含有する医薬組成物ならびにそのような化合物および組成物を使用する方法を含み得る本発明を記載する際、以下の用語は、これらが存在する場合、特に指定しない限り、以下の意味を有する。本明細書に記載されている場合、以下に定義された任意の部分は、様々な置換基で置換されていてもよく、それぞれの定義は、以下に設定された範囲内で、そのような置換された部分を含むことを意図することも理解されたい。特に明記しない限り、「置換された」という用語は、以下に設定された通りに定義されるものとする。「基」および「ラジカル」という用語は、本明細書中で使用される場合、互換性があると考えられることをさらに理解するべきである。40

【0043】

冠詞「a」および「an」は、1つまたは1つよりも多くの（すなわち少なくとも1つの）、この冠詞の文法上の対象物を指すために本明細書中で使用することができる。例と50

して挙げると、「類似体」とは、1つの類似体、または1つよりも多くの類似体を意味する。

【0044】

「アシル」または「アルカノイル」は、基 - C(O)R²⁻⁰（式中、R²⁻⁰は、水素、C₁～C₈アルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキルメチル、4～10員のヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、5～10員のヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、本明細書中で定義されている通りである）を指す。代表的な例として、これらに限らないが、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイルおよびベンジルカルボニルが挙げられる。代表的な「アシル」基は、- C(O)H、- C(O) - C₁～C₈アルキル、- C(O) - (CH₂)_t (C₆～C₁₀アリール)、- C(O) - (CH₂)_t (5～10員のヘテロアリール)、- C(O) - (CH₂)_t (C₃～C₁₀シクロアルキル) および - C(O) - (CH₂)_t (4～10員のヘテロシクロアルキル)（式中、tは0から4の整数である）である。10

【0045】

「置換されたアシル」または「置換されたアルカノイル」は、基 - C(O)R²⁻¹（式中、R²⁻¹は、独立して、ハロもしくはヒドロキシで置換されたC₁～C₈アルキルであるか、またはC₃～C₁₀シクロアルキル、4～10員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、アリールアルキル、5～10員のヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル（これらはそれぞれ、非置換のC₁～C₄アルキル、ハロ、非置換のC₁～C₄アルコキシ、非置換のC₁～C₄ハロアルキル、非置換のC₁～C₄ヒドロキシアルキルまたは非置換のC₁～C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されている）である）を指す。20

【0046】

「アシルアミノ」は、基 - NR²⁻²C(O)R²⁻³（式中、R²⁻²は、水素、C₁～C₈アルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、4～10員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、アリールアルキル、5～10員のヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、R²⁻³は、水素、C₁～C₈アルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、4～10員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、アリールアルキル、5～10員のヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、本明細書中で定義されている通りである）を指す。代表的な「アシルアミノ」として、これらに限らないが、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキシルメチルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノおよびベンジルカルボニルアミノが挙げられる。特定の代表的な「アシルアミノ」基は、- NR²⁻⁴C(O) - C₁～C₈アルキル、- NR²⁻⁴C(O) - (CH₂)_t (C₆～C₁₀アリール)、- NR²⁻⁴C(O) - (CH₂)_t (C₃～C₁₀シクロアルキル) および - NR²⁻⁴C(O) - (CH₂)_t (4～10員のヘテロシクロアルキル)（式中、tは0から4の整数であり、各R²⁻⁴は、独立して、HまたはC₁～C₈アルキルを表す）である。30

【0047】

「置換されたアシルアミノ」は、基 - NR²⁻⁵C(O)R²⁻⁶（式中、R²⁻⁵は、独立して、Hであるか、ハロもしくはヒドロキシで置換されたC₁～C₈アルキルであり、またはC₃～C₁₀シクロアルキル、4～10員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、アリールアルキル、5～10員のヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル（これらはそれぞれ、非置換のC₁～C₄アルキル、ハロ、非置換のC₁～C₄アルコキシ、非置換のC₁～C₄ハロアルキル、非置換のC₁～C₄ヒドロキシアルキルまたは非置換のC₁～C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されている）であり、R²⁻⁶は、独立して、Hであるか、ハロもしくはヒドロキシで置換されたC₁～C₈アルキルであり、または40

Hであるか、ハロもしくはヒドロキシで置換されたC₁～C₈アルキルであり、または50

$C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、アリールアルキル、5～10員のヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキル（これらはそれぞれ、非置換の $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、非置換の $C_1 - C_4$ アルコキシ、非置換の $C_1 - C_4$ ハロアルキル、非置換の $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、または非置換の $C_1 - C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシリで置換されている）であり、ただし、 $R^{2\cdot 5}$ および $R^{2\cdot 6}$ のうちの少なくとも1つはH以外とする）を指す。

【0048】

「アシルオキシ」は、基- $O C(O) R^{2\cdot 7}$ （式中、 $R^{2\cdot 7}$ は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルメチル、4～10員のヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、5～10員のヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、本明細書中で定義されている通りである）を指す。代表的な例として、これらに限らないが、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイルおよびベンジルカルボニルが挙げられる。代表的な「アシル」基は、- $C(O)H$ 、- $C(O) - C_1 - C_8$ アルキル、- $C(O) - (CH_2)_t (C_6 - C_{10}$ アリール）、- $C(O) - (CH_2)_t (5 - 10$ 員のヘテロアリール）、- $C(O) - (CH_2)_t (C_3 - C_{10}$ シクロアルキル）および- $C(O) - (CH_2)_t (4 - 10$ 員のヘテロシクロアルキル）（式中、 t は、0～4の整数である）である。

【0049】

「置換されたアシルオキシ」は、基- $O C(O) R^{2\cdot 8}$ （式中、 $R^{2\cdot 8}$ は、独立して、ハロもしくはヒドロキシで置換された $C_1 - C_8$ アルキルであり、または $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4～10員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、アリールアルキル、5～10員のヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキル（これらはそれぞれ、非置換の $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、非置換の $C_1 - C_4$ アルコキシ、非置換の $C_1 - C_4$ ハロアルキル、非置換の $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、または非置換の $C_1 - C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシリで置換されている）である）を指す。

【0050】

「アルコキシ」は、基- $O R^{2\cdot 9}$ （式中、 $R^{2\cdot 9}$ は $C_1 - C_8$ アルキルである）を指す。特定のアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシおよび1,2-ジメチルブトキシである。特定のアルコキシ基は、低級アルコキシ、すなわち、1から6の間の炭素原子を有するものである。さらに特定のアルコキシ基は、1から4の間の炭素原子を有する。

【0051】

「置換されたアルコキシ」は、本明細書中の「置換された」の定義において列挙された1つまたは複数の基で置換されたアルコキシ基を指し、特に1個以上の置換基、例えば1から5個の置換基、特に1から3個の置換基、特に1個の置換基を有するアルコキシ基を指し、これらの置換基は、アミノ、置換されたアミノ、 $C_6 - C_{10}$ アリール、アリールオキシ、カルボキシル、シアノ、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4～10員のヘテロシクロアルキル、ハロゲン、5～10員のヘテロアリール、ヒドロキシリ、ニトロ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-からなる群から選択される。代表的な「置換されたアルコキシ」基は、- $O - (CH_2)_t (C_6 - C_{10}$ アリール）、- $O - (CH_2)_t (5 - 10$ 員のヘテロアリール）、- $O - (CH_2)_t (C_3 - C_{10}$ シクロアルキル）および- $O - (CH_2)_t (4 - 10$ 員のヘテロシクロアルキル）（式中、 t は、0から4までの整数であり、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、これら自体、非置換の $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、非置換の $C_1 - C_4$ アルコキシ、非置換の $C_1 - C_4$ ハロアルキル、非置換の $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換の $C_1 - C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロ

10

20

30

40

50

キシで置換されていてもよい)である。特定の代表的な「置換されたアルコキシ」基は、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2Ph 、 OCH_2 -シクロプロピル、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ および $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ である。

【0052】

「アルコキシカルボニル」は、基- $\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{3,0}$ (式中、 $\text{R}^{3,0}$ は、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキルアルキル、4~10員のヘテロシクロアルキルアルキル、アラルキルまたは5~10員のヘテロアリールアルキルを表し、本明細書中で定義されている通りである)を指す。代表的な「アルコキシカルボニル」基は、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_t$ (C_6-C_{10} アリール)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_t$ (5~10員のヘテロアリール)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_t$ (C_3-C_{10} シクロアルキル)および $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_t$ (4~10員のヘテロシクロアルキル)(式中、 t は、1から4の整数である)である。

【0053】

「置換されたアルコキシカルボニル」は、基- $\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{3,1}$ (式中、 $\text{R}^{3,1}$ は、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキルアルキルまたは4~10員のヘテロシクロアルキルアルキル(これらはそれぞれ、ハロ、置換もしくは非置換のアミノもしくはヒドロキシで置換されている)、または C_6-C_{10} アラルキルもしくは5~10員のヘテロアリールアルキル(これらはそれぞれ、非置換の C_1-C_4 アルキル、ハロ、非置換の C_1-C_4 アルコキシ、非置換の C_1-C_4 ハロアルキル、非置換の C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、または非置換の C_1-C_4 ハロアルコキシもしくはヒドロキシルで置換されている)を表す)を指す。

【0054】

「アリールオキシカルボニル」は、基- $\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{3,2}$ (式中、 $\text{R}^{3,2}$ は、 C_6-C_{10} アリールを表し、本明細書中で定義されている通りである)を指す。代表的な「アリールオキシカルボニル」基は、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{(C}_6-\text{C}_{10}\text{)アリール}$ である。

【0055】

「置換されたアリールオキシカルボニル」は、基- $\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{3,3}$ (式中、 $\text{R}^{3,3}$ は、非置換の C_1-C_4 アルキル、ハロ、非置換の C_1-C_4 アルコキシ、非置換の C_1-C_4 ハロアルキル、非置換の C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、または非置換の C_1-C_4 ハロアルコキシもしくはヒドロキシルで置換された C_6-C_{10} アリールを表す)を指す。

【0056】

「ヘテロアリールオキシカルボニル」は、基- $\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{3,4}$ (式中、 $\text{R}^{3,4}$ は、5~10員のヘテロアリールを表し、本明細書中で定義されている通りである)を指す。代表的な「アリールオキシカルボニル」基は、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{(5~10員のヘテロアリール)}$ である。

【0057】

「置換されたヘテロアリールオキシカルボニル」は、基- $\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{3,5}$ (式中、 $\text{R}^{3,5}$ は、非置換の C_1-C_4 アルキル、ハロ、非置換の C_1-C_4 アルコキシ、非置換の C_1-C_4 ハロアルキル、非置換の C_1-C_4 ヒドロキシアルキル、または非置換の C_1-C_4 ハロアルコキシもしくはヒドロキシルで置換された5~10員のヘテロアリールを表す)を指す。

【0058】

「アルコキシカルボニルアミノ」は、基- $\text{NR}^{3,6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3,7}$ (式中、 $\text{R}^{3,6}$ は、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキルメチル、4~10員のヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、5~10員のヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、本明細書中で定義されている通りであり、 $\text{R}^{3,7}$ は、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_3-C_1 50

。シクロアルキルメチル、4～10員のヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、5～10員のヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、本明細書中で定義されている通りである)を指す。

【0059】

「アルキル」は、1から20個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖状の脂肪族炭化水素を意味する。特定のアルキルは、1から12個の炭素原子を有する。さらに特定すると、1から6個の炭素原子を有する低級アルキルである。さらに特定の基は、1から4個の炭素原子を有する。代表的な直鎖の基は、メチル、エチル、n-プロピルおよびn-ブチルを含む。分枝鎖状とは、1つまたは複数の低級アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピルまたはブチルなどが、直鎖状のアルキル鎖と結合していることを意味し、代表的な分枝鎖状の基として、イソプロピル、イソ-ブチル、t-ブチルおよびイソアミルが挙げられる。10

【0060】

「置換されたアルキル」は、本明細書中の「置換された」の定義の中で列挙されている、1つまたは複数の基で置換された、上に定義されたアルキル基を指し、特に、1個以上の置換基、例えば1から5個の置換基、特に1から3個の置換基、特に1個の置換基を有するアルキル基を指し、これら置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ(-O-アシルまたは-O-C(=O)-R²⁰)、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ(-NR²¹-アルコキシカルボニルまたは-NH-C(=O)-OR²⁷)、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル(カルバモイルまたはアミドまたは-C(=O)-NR²²)、アミノカルボニルアミノ(-NR²¹-C(=O)-NR²²)、アミノカルボニルオキシ(-O-C(=O)-NR²²)、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ニトロ、チオール、-S-アルキル、-S-アリール、-S(O)-アルキル、-S(O)-アリール、-S(O)₂-アルキルおよび-S(O)₂-アリールからなる群から選択される。ある特定の実施形態において、「置換されたアルキル」は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アジド、-NR²³-SO₂R²⁴、-SO₂NR²³R²⁴、-C(O)R²⁵、-C(O)OR²⁶、-OC(O)R²⁷、-NR²³C(O)R²⁸、-C(O)NR²³R²⁹、-NR²³R²⁹または-(CR²³R²⁹)_mOR²⁷(式中、各R²³は、独立して、H、C₁-C₈アルキル、-(CH₂)_t(C₆-C₁₀アリール)、-(CH₂)_t(5～10員のヘテロアリール)、-(CH₂)_t(C₃-C₁₀シクロアルキル)および-(CH₂)_t(4～10員のヘテロシクロアルキル)から選択され、tは、0から4の整数であり、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、これら自体、非置換のC₁-C₄アルキル、ハロ、非置換のC₁-C₄アルコキシ、非置換のC₁-C₄ハロアルキル、非置換のC₁-C₄ヒドロキシアルキル、または非置換のC₁-C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい)で置換されたC₁-C₈アルキル基を指す。各R²³およびR²⁹は、独立して、HまたはC₁-C₈アルキルを表す。30

【0061】

「アルキレン」は、1から11個の炭素原子、より具体的には、1から6個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖状であってよい二価の飽和したアルケン遊離基の基を指す。この用語は、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン異性体(例えば、-CH₂CH₂CH₂-および-CH(CH₃)CH₂-)などの基により例示される。40

【0062】

「置換されたアルキレン」は、本明細書中の「置換された」の定義において列挙された基を指し、特に、1個以上の置換基、例えば1から5個の置換基、特に1から3個の置換基を有するアルキレン基を指し、これらの置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニル50

アミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノ - カルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O) ₂ - およびアリール - S (O) ₂ - からなる群から選択される。

【0063】

「アルケニル」は、好ましくは 2 から 11 個の炭素原子、特に、2 から 8 個の炭素原子、より具体的には、2 から 6 個の炭素原子を有する一価のオレフィン性不飽和ヒドロカルビル基を指し、これは直鎖または分枝鎖状であってよく、少なくとも 1 つ、特に 1 から 2 つのオレフィン性不飽和部位を有する。特定のアルケニル基として、エテニル (- C H = C H ₂)、n - プロペニル (- C H ₂ C H = C H ₂)、イソプロペニル (- C (C H ₃) = C H ₂)、ビニルおよび置換されたビニルなどが挙げられる。
10

【0064】

「置換されたアルケニル」は、本明細書中の「置換された」の定義の中に列挙された基を指し、特に、1 個以上の置換基、例えば 1 から 5 個の置換基、特に 1 から 3 個の置換基を有するアルケニル基を指し、これらの置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O) ₂ - およびアリール - S (O) ₂ - からなる群から選択される。
20

【0065】

「アルケニレン」は、特に約 11 個までの炭素原子、より詳細には 2 から 6 個の炭素原子を有し、直鎖または分枝鎖状であってよく、少なくとも 1 つ、特に 1 から 2 つのオレフィン性不飽和の部位を有する、二価のオレフィン性不飽和のヒドロカルビル基を指す。この用語は、エテニレン (- C H = C H -)、プロペニレン異性体 (例えば、- C H = C H C H ₂ - および - C (C H ₃) = C H - および - C H = C (C H ₃) -) などの基によって例示される。
30

【0066】

「アルキニル」は、特に 2 から 11 個の炭素原子、より詳細には 2 から 6 個の炭素原子を有し、直鎖または分枝鎖状であってよく、少なくとも 1 つ、特に 1 から 2 つのアルキニル不飽和部位を有する、アセチレン性またはアルキン性の不飽和のヒドロカルビル基を指す。アルキニル基の特定の非限定的な例として、アセチレン性、エチニル (- C C H)、プロパルギル (- C H ₂ C C H) などが挙げられる。

【0067】

「置換されたアルキニル」は、本明細書中の「置換された」の定義において列挙された基を指し、特に 1 個以上の置換基、例えば 1 から 5 個の置換基、特に 1 から 3 個の置換基を有するアルキニル基を指し、これらの置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O) ₂ - およびアリール - S (O) ₂ - からなる群から選択される。
40

【0068】

「アミノ」は、基 - N H ₂ を指す。

【0069】

「置換されたアミノ」は、本明細書中の「置換された」の定義において列挙された1つまたは複数の基で置換されたアミノ基を指し、特に基-N(R³⁻⁸)₂(式中、各R³⁻⁸は、独立して、

水素、C₁-C₈アルキル、C₆-C₁₀アリール、5~10員のヘテロアリール、4~10員のヘテロシクロアルキルもしくはC₃-C₁₀シクロアルキル、または

ハロもしくはヒドロキシで置換されたC₁-C₈アルキル、または

- (CH₂)_t (C₆-C₁₀アリール)、- (CH₂)_t (5~10員のヘテロアリール)、- (CH₂)_t (C₃-C₁₀シクロアルキル)もしくは- (CH₂)_t (4~10員のヘテロシクロアルキル)(式中、tは、0と8の間の整数であり、これらはそれぞれ、非置換のC₁-C₄アルキル、ハロ、非置換のC₁-C₄アルコキシ、非置換のC₁-C₄ハロアルキル、非置換のC₁-C₄ヒドロキシアルキル、または非置換のC₁-C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されている)から選択され、

両方のR³⁻⁸基が結合することによってアルキレン基を形成する)を指す。

【0070】

両方のR³⁻⁸基が水素の場合、-N(R³⁻⁸)₂はアミノ基である。代表的な「置換されたアミノ」基は、-NR³⁻⁹-C₁-C₈アルキル、-NR³⁻⁹-(CH₂)_t(C₆~C₁₀アリール)、-NR³⁻⁹-(CH₂)_t(5~10員のヘテロアリール)、-NR³⁻⁹-(CH₂)_t(C₃~C₁₀シクロアルキル)および-NR³⁻⁹-(CH₂)_t(4~10員のヘテロシクロアルキル)(式中、tは、0から4の整数であり、各R³⁻⁹は、独立して、HまたはC₁-C₈アルキルを表し、存在する任意のアルキル基は、これら自体、ハロ、置換もしくは非置換のアミノまたはヒドロキシで置換されていてもよく、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、これら自体、非置換のC₁-C₄アルキル、ハロ、非置換のC₁-C₄アルコキシ、非置換のC₁-C₄ハロアルキル、非置換のC₁-C₄ヒドロキシアルキル、または非置換のC₁-C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されてもよい)である。不確かさを避けるため、「置換されたアミノ」という用語は、アルキルアミノ、置換されたアルキルアミノ、アルキルアリールアミノ、置換されたアルキルアリールアミノ、アリールアミノ、置換されたアリールアミノ、ジアルキルアミノおよび置換されたジアルキルアミノ(以下に定義されている)などの基を含む。

【0071】

「アルキルアミノ」は、基-NHR⁴⁻⁰(式中、R⁴⁻⁰は、C₁-C₈アルキルである)を指す。

【0072】

「置換されたアルキルアミノ」は、基-NHR⁴⁻¹(式中、R⁴⁻¹はC₁-C₈アルキルであり、このアルキル基は、ハロ、置換もしくは非置換のアミノ、ヒドロキシ、C₃-C₁₀シクロアルキル、4~10員のヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、5~10員のヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルで置換されており、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、これら自体、非置換のC₁-C₄アルキル、ハロ、非置換のC₁-C₄アルコキシ、非置換のC₁-C₄ハロアルキル、非置換のC₁-C₄ヒドロキシアルキル、または非置換のC₁-C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい)を指す。

【0073】

「アルキルアリールアミノ」は、基-NR⁴⁻²R⁴⁻³(式中、R⁴⁻²はアリールであり、R⁴⁻³はC₁-C₈アルキルである)を指す。

【0074】

「置換されたアルキルアリールアミノ」は、基-NR⁴⁻⁴R⁴⁻⁵(式中、R⁴⁻⁴はアリールであり、R⁴⁻⁵はC₁-C₈アルキルであり、このアルキル基は、ハロ、置換もしくは非置換のアミノ、ヒドロキシ、C₃-C₁₀シクロアルキル、4~10員のヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、5~10員のヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルで置換されており、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルで置換されており、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロア

10

20

30

40

50

ルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、これら自体、非置換のC₁ - C₄アルキル、ハロ、シアノ、非置換のC₁ - C₄アルコキシ、非置換のC₁ - C₄ハロアルキル、非置換のC₁ - C₄ヒドロキシアルキル、または非置換のC₁ - C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい)を指す。

【0075】

「アリールアミノ」は、基-NH R⁴⁻⁶(式中、R⁴⁻⁶は、C₆-C₁₀アリールおよび5~10員のヘテロアリールから選択され、本明細書中で定義されている通りである)を意味する。

【0076】

「置換されたアリールアミノ」は、基-NH R⁴⁻⁷(式中、R⁴⁻⁷は、独立して、C₆-C₁₀アリールおよび5~10員のヘテロアリールから選択され、存在する任意のアリールまたはヘテロアリール基は、これら自体、非置換のC₁-C₄アルキル、ハロ、シアノ、非置換のC₁-C₄アルコキシ、非置換のC₁-C₄ハロアルキル、非置換のC₁-C₄ヒドロキシアルキル、または非置換のC₁-C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい)を指す。

【0077】

「ジアルキルアミノ」は、基-NR⁴⁻⁸R⁴⁻⁹(式中、各R⁴⁻⁸およびR⁴⁻⁹は、独立して、C₁-C₈アルキルから選択される)を指す。

【0078】

「置換されたジアルキルアミノ」は、基-NR⁵⁻⁰R⁵⁻¹(式中、各R⁵⁻⁹およびR⁵⁻¹は、独立して、C₁-C₈アルキルから選択され、アルキル基の少なくとも1つは、独立して、ハロ、ヒドロキシ、C₃-C₁₀シクロアルキル、4~10員のヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、5~10員のヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルで置換されており、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、これら自体、非置換のC₁-C₄アルキル、ハロ、非置換のC₁-C₄アルコキシ、非置換のC₁-C₄ハロアルキル、非置換のC₁-C₄ヒドロキシアルキル、または非置換のC₁-C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい)を指す。

【0079】

「ジアリールアミノ」は、基-NR⁵⁻²R⁵⁻³(式中、各R⁵⁻²およびR⁵⁻³は、独立して、C₆-C₁₀アリールから選択される)を指す。

【0080】

「アミノスルホニル」または「スルホンアミド」は、基-S(O₂)NH₂を指す。

【0081】

「置換されたアミノスルホニル」または「置換されたスルホンアミド」は、-S(O₂)N(R⁵⁻⁴)₂などの基(式中、各R⁵⁻⁴は、独立して、H、C₁-C₈アルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル、4~10員のヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、アラルキル、5~10員のヘテロアリールおよびヘテロアラルキル、または

ハロもしくはヒドロキシで置換されたC₁-C₈アルキル、またはC₃-C₁₀シクロアルキル、4~10員のヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、アラルキル、5~10員のヘテロアリールもしくはヘテロアラルキル(これらはそれぞれ、非置換のC₁-C₄アルキル、ハロ、非置換のC₁-C₄アルコキシ、非置換のC₁-C₄ハロアルキル、非置換のC₁-C₄ヒドロキシアルキルまたは非置換のC₁-C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されている)から選択され、ただし、少なくとも1つのR⁵⁻⁴はH以外とする)を指す。

【0082】

代表的な「置換されたアミノスルホニル」または「置換されたスルホンアミド」基は、-S(O₂)N(R⁵⁻⁵)-C₁-C₈アルキル、-S(O₂)N(R⁵⁻⁵)-(CH₂)_t(C₆-C₁₀アリール)、-S(O₂)N(R⁵⁻⁵)-(CH₂)_t(5~10員

10

20

30

40

50

のヘテロアリール)、-S(O₂)N(R⁵⁻⁵)- (CH₂)_t(C₃-C₁₀シクロアルキル)および-S(O₂)N(R⁵⁻⁵)- (CH₂)_t(4~10員のヘテロシクロアルキル)(式中、tは、0から4の整数であり、各R⁵⁻⁵は、独立して、HまたはC₁-C₈アルキルを表し、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、これら自体、非置換のC₁-C₄アルキル、ハロ、非置換のC₁-C₄アルコキシ、非置換のC₁-C₄ハロアルキル、非置換のC₁-C₄ヒドロキシアルキル、または非置換のC₁-C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換してもよい)である。

【0083】

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、1つまたは複数のアリール基で置換された、アルキル基を指し、上で定義された通りである。特定のアラルキルまたはアリールアルキル基は、1つのアリール基で置換されたアルキル基である。10

【0084】

「置換されたアラルキル」または「置換されたアリールアルキル」は、1つまたは複数のアリール基で置換されたアルキル基(上で定義された)を指し、存在するアリール基のうちの少なくとも1つは、これら自体、非置換のC₁-C₄アルキル、ハロ、シアノ、非置換のC₁-C₄アルコキシ、非置換のC₁-C₄ハロアルキル、非置換のC₁-C₄ヒドロキシアルキル、または非置換のC₁-C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてよい。

【0085】

「アリール」は、親芳香環系の単一の炭素原子から1個の水素原子を除去することにより得られる一価の芳香族炭化水素基を指す。特に、アリールは、5から12の環員を含む、より一般的には6から10の環員を含む、単環式または多環式の芳香環構造体を指す。アリール基が単環式の環系である場合、これは優先的に6個の炭素原子を含有する。典型的なアリール基としては、これらに限らないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、a s - インダセン、s - インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、ブレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレンおよびトリナフタレンから誘導される基が挙げられる。特に、アリール基として、フェニル、ナフチル、インデニルおよびテトラヒドロナフチルが挙げられる。20

【0086】

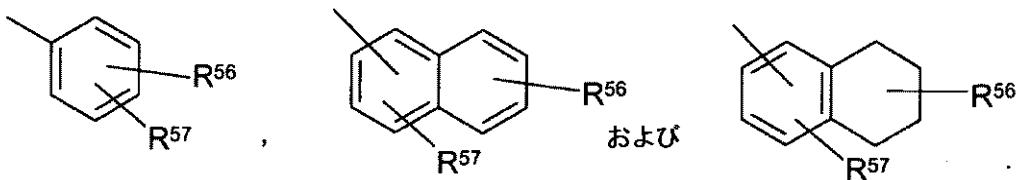
「置換されたアリール」は、本明細書中の「置換された」の定義において列挙された1つまたは複数の基で置換されたアリール基を指し、特に1個以上の置換基、例えば1から5個の置換基、特に1から3個の置換基、特に1個の置換基で場合によって置換されてもよいアリール基を指す。特に、「置換されたアリール」は、ハロ、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、C₁-C₈アルコキシおよびアミノから選択される1つまたは複数の基で置換されたアリール基を指す。30

【0087】

代表的な置換されたアリールの例は、以下を含む。

【0088】

【化3】



10

20

30

40

50

これらの式において、 $R^{5\sim 6}$ および $R^{5\sim 7}$ のうちの 1 つは、水素であってよく、 $R^{5\sim 6}$ および $R^{5\sim 7}$ のうちの少なくとも 1 つは、それぞれ独立して、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_8$ ハロアルキル、4~10 員のヘテロシクロアルキル、アルカノイル、 $C_1\sim C_8$ アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $NR^{5\sim 8}COR^{5\sim 9}$ 、 $NR^{5\sim 8}SOR^{5\sim 9}NR^{5\sim 8}SO_2R^{5\sim 9}$ 、 COO アルキル、 COO アリール、 $CONR^{5\sim 8}R^{5\sim 9}$ 、 $CONR^{5\sim 8}OR^{5\sim 9}$ 、 $NR^{5\sim 8}R^{5\sim 9}$ 、 $SO_2NR^{5\sim 8}R^{5\sim 9}$ 、S-アルキル、 SO アルキル、 SO_2 アルキル、Sアリール、 SO アリール、 SO_2 アリールから選択され、または $R^{5\sim 6}$ および $R^{5\sim 7}$ は、連結することによって、5 から 8 個の原子から環式の環（飽和または不飽和の）を形成することができ、N、O または S の群から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を場合によって含有する。
 $R^{6\sim 0}$ および $R^{6\sim 1}$ は、独立して、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ ハロアルキル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、4~10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、置換されたアリール、5~10 員のヘテロアリールである。

【0089】

「縮合したアリール」は、その環炭素のうちの 2 つを、第 2 のアリール環または脂肪族環と共有しているアリールを指す。

【0090】

「アリールアルキルオキシ」は、-O-アルキルアリール基を指し、この中で、アルキルアリールは、本明細書中で定義された通りである。

【0091】

「置換されたアリールアルキルオキシ」は、-O-アルキルアリール基を指し、この中で、アルキルアリールは、本明細書中で定義された通りであり、存在する任意のアリール基は、これら自体、非置換の $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロ、シアノ、非置換の $C_1\sim C_4$ アルコキシ、非置換の $C_1\sim C_4$ ハロアルキル、非置換の $C_1\sim C_4$ ヒドロキシアルキル、または非置換の $C_1\sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい。

【0092】

「アジド」は、基- N_3 を指す。

【0093】

「カルバモイルまたはアミド」は、基- $C(O)NH_2$ を指す。

【0094】

「置換されたカルバモイルまたは置換されたアミド」は、基- $C(O)N(R^{6\sim 2})_2$ （式中、各 $R^{6\sim 2}$ は、独立して

H、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、4~10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、アラルキル、5~10 員のヘテロアリールおよびヘテロアラルキルであるか、または

ハロもしくはヒドロキシで置換された $C_1\sim C_8$ アルキルであるか、または
 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、4~10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、アラルキル、5~10 員のヘテロアリールもしくはヘテロアラルキル（これらはそれぞれ、非置換の $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロ、非置換の $C_1\sim C_4$ アルコキシ、非置換の $C_1\sim C_4$ ハロアルキル、非置換の $C_1\sim C_4$ ヒドロキシアルキル、または非置換の $C_1\sim C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されている）であり、
 ただし、少なくとも 1 つの $R^{6\sim 2}$ は、H 以外とする）を指す。

【0095】

代表的な「置換されたカルバモイル」基は、- $C(O)NR^{6\sim 4}-C_1\sim C_8$ アルキル、- $C(O)NR^{6\sim 4}-(CH_2)_t(C_6\sim C_{10}$ アリール)、- $C(O)N^{6\sim 4}-(CH_2)_t(C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル) および - $C(O)NR^{6\sim 4}-(CH_2)_t(4\sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル)（式中、t は、0 から 4 の整数であり、各 $R^{6\sim 4}$ は、独立して、H または $C_1\sim C_8$ アルキルを表し、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、これら自体、非置換の $C_1\sim C_4$ アルキル、ハロ

10

20

30

40

50

、非置換のC₁ - C₄アルコキシ、非置換のC₁ - C₄ハロアルキル、非置換のC₁ - C₄ヒドロキシアルキル、または非置換のC₁ - C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい)である。

【0096】

「カルボキシ」は、基-C(=O)OHを指す。

【0097】

「シクロアルキル」は、3~10個の炭素原子を有する環式の非芳香族ヒドロカルビル基を指す。このようなシクロアルキル基は、例を挙げると、単一の環構造体、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロオクチルなどを含む。

【0098】

「置換されたシクロアルキル」は、本明細書中の「置換された」の定義において列挙された1つまたは複数の基で置換された、上に定義されたようなシクロアルキル基を指し、特に、1個以上の置換基、例えば1から5個の置換基、特に1から3個の置換基、特に1個の置換基を有するシクロアルキル基を指す。

【0099】

「シアノ」は、基-CNを指す。

【0100】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)およびヨード(I)を指す。特定のハロ基は、フルオロまたはクロロのいずれかである。

【0101】

化合物または化合物上に存在する基を記載するために使用される場合、「ヘテロ」は、化合物または基の中の1つまたは複数の炭素原子が、窒素、酸素、または硫黄ヘテロ原子で置き換えられていることを意味する。ヘテロは、上述した任意のヒドロカルビル基、例えば、1から5個、特に1から3個のヘテロ原子を有する、アルキル、例えばヘテロアルキルなど、シクロアルキル、例えばヘテロシクロアルキルなど、アリール、例えばヘテロアリールなど、シクロアルケニル、例えばシクロヘテロアルケニルなどへ当てはめることができる。

【0102】

「ヘテロアリール」は、1つまたは複数のヘテロ原子と、5から12環員、より一般的には5から10環員とを含む单環式または多環式の芳香環構造体を意味する。ヘテロアリール基は、例えば、縮合した5および6員環もしくは2つの縮合した6員環から形成された、または、さらなる例として、2つの縮合した5員環から形成された5員または6員の单環式環または二環式の構造体であってよい。各環は、窒素、硫黄および酸素から通常選択される4個までのヘテロ原子を含有することができる。通常、ヘテロアリール環は、4個までのヘテロ原子、より通常には3個までのヘテロ原子、より通常には、2個まで、例えば單一のヘテロ原子を含有することになる。一実施形態において、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環の中の窒素原子は、イミダゾールもしくはピリジンの場合のように、塩基性であることができ、またはインドールもしくはピロール窒素の場合のように、基本的に非塩基性であることもできる。一般的に、環の任意のアミノ基の置換基を含む、ヘテロアリール基中の塩基性窒素原子の数は5未満である。5員の单環式のヘテロアリール基の例として、これらに限らないが、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、フラザン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、トリアゾールおよびテトラゾール基が挙げられる。6員の单環式のヘテロアリール基の例として、これらに限らないが、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンおよびトリアジンが挙げられる。別の5員環に縮合した5員環を含有する二環式のヘテロアリール基の具体例として、これらに限らないが、イミダゾチアゾールおよびイミダゾイミダゾールが挙げられる。5員環に縮合した6員環を含有する二環式のヘテロアリール基の具体例として、これらに限らないが、ベンズフラン、ベンズチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、イソベンゾオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズチアゾール、ベ

10

20

30

40

50

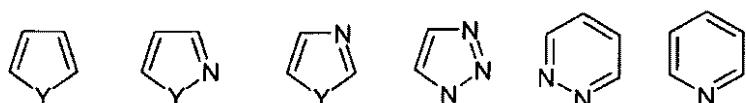
ンズイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、イソインドロン、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニンなど）、インダゾール、ピラゾロピリミジン、トリアゾロピリミジン、ベンゾジオキールおよびピラゾロピリジン基が挙げられる。2つの縮合した6員環を含有する二環式のヘテロアリール基の具体例として、これらに限らないが、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、クロマン、イソクロマン、ベンゾジオキサン、キノリジン、ベンゾオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジンおよびブテリジン基が挙げられる。特定のヘテロアリール基は、チオフェン、ピロール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾールおよびピラジンから誘導されるものである。

【0103】

代表的なヘテロアリールの例は、以下を含む

【0104】

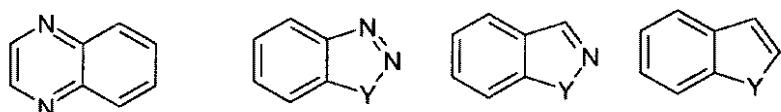
【化4】



10



20



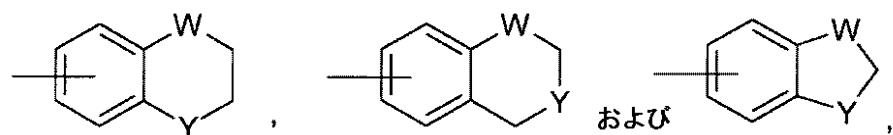
（式中、各Yは、カルボニル、N、NR⁶⁻⁵、OおよびSから選択され、R⁶⁻⁵は、独立して、水素、C₁-C₈アルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル、4~10員のヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリールおよび5~10員のヘテロアリールである）。

【0105】

置換を含有するヘテロ原子を有する代表的なアリールの例は、以下が挙げられる

【0106】

【化5】



30

（式中、各Wは、C(R⁶⁻⁶)₂、NR⁶⁻⁶、OおよびSから選択され、各Yは、カルボニル、NR⁶⁻⁶、OおよびSから選択され、R⁶⁻⁶は、独立して、水素、C₁-C₈アルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル、4~10員のヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリールおよび5~10員のヘテロアリールである）。

【0107】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、4~10員の、安定した複素環の非芳香環を指し、および/または、独立して、これに縮合しているN、OおよびSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有する環を含む。縮合した複素環式環系は、炭素環を含むことができるが、1つの複素環式環を含むことのみが必要とさ

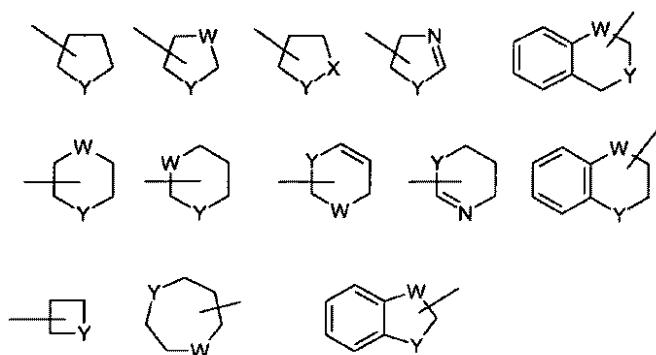
40

50

れる。複素環式環の例として、これらに限らないが、モルホリン、ピペリジン（例えば1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニルおよび4 - ピペリジニル）、ピロリジン（例えば1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニルおよび3 - ピロリジニル）、ピロリドン、ピラン（2H - ピランまたは4H - ピラン）、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピララン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサン、テトラヒドロピラン（例えば4 - テトラヒドロピラニル）、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2 - ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジンおよびN - アルキルピペラジン、例えばN - メチルピペラジンなどが挙げられる。さらなる例として、チオモルホリンおよびそのS - オキシドおよびS, S - ジオキシド（特にチオモルホリン）が挙げられる。加えてさらなる例として、アゼチジン、ピペリドン、ピペラゾンおよびN - アルキルピペリジン、例えばN - メチルピペリジンなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の具体例を、以下の例示的な例において示す

【0108】

【化6】



10

20

(式中、各Wは、 CR^{6-7} 、 $\text{C}(\text{R}^{6-7})_2$ 、 NR^{6-7} 、OおよびSから選択され、各Yは NR^{6-7} 、OおよびSから選択され、 R^{6-7} は、独立して、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 10員のヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、5 ~ 10員のヘテロアリールであり、このようなヘテロシクロアルキル環は、アシリル、アシリルアミノ、アシリルオキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル（カルバモイルまたはアミド）、アミノカルボニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、ニトロ、チオール、-S-アルキル、-S-アリール、-S(O)-アルキル、-S(O)-アリール、-S(O)₂-アルキルおよび-S(O)₂-アリールからなる群から選択される1つまたは複数の基で場合によって置換されていてもよい）。置換基は、例えば、ラクタムおよび尿素誘導体などを提供するカルボニルまたはチオカルボニルを含む。

30

【0109】

「ヒドロキシ」は、基-OHを指す。

【0110】

40

「ニトロ」は、基-NO₂を指す

「置換された」は、基の中の1つまたは複数の水素原子が、それぞれ独立して、同一または異なる置換基（複数可）により置き換えられている基を指す。典型的な置換基は、ハロゲン、-R⁶⁻⁸、-O⁻、=O、-OR⁶⁻⁸、-SR⁶⁻⁸、-S⁻、=S、-NR⁶⁻⁸R⁶⁻⁹、=NR⁶⁻⁸、-CCl₃、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)₂O⁻、-S(O)₂OH、-S(O)₂R⁶⁻⁸、-OS(O₂)O⁻、-OS(O)₂R⁶⁻⁸、-P(O)(O⁻)₂、-P(O)(O⁻R⁶⁻⁸)(O⁻)、-OP(O)(OR⁶⁻⁸)(OR⁶⁻⁹)、-C(O)R⁶⁻⁸、-C(S)R⁶⁻⁸、-C(O)OR⁶⁻⁸、-C(O)NR⁶⁻⁸R⁶⁻⁹、-C(O)O⁻、-C(S)OR⁶⁻⁸、-NR⁷⁻⁹C(O)NR⁶⁻⁸R⁶⁻⁹、-NR⁷⁻⁹C(S)NR⁶⁻⁸R⁶⁻⁹

50

、 - N R ⁷ ₁ C (N R ⁷ ₀) N R ⁶ ₈ R ⁶ ₉ および - C (N R ⁷ ₀) N R ⁶ ₈ R ⁶ ₉ 、
(式中、各 R ⁶ ₈ 、 R ⁶ ₉ 、 R ⁷ ₀ および R ⁷ ₁ は、独立して、

水素、 C ₁ - C ₈ アルキル、 C ₆ - C ₁₀ アリール、アリールアルキル、 C ₃ - C ₁₀ シクロアルキル、4 ~ 10員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 10員のヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであるか、または

ハロもしくはヒドロキシで置換された C ₁ - C ₈ アルキルであるか、または

C ₆ - C ₁₀ アリール、5 ~ 10員のヘテロアリール、C ₆ - C ₁₀ シクロアルキルまたは4 ~ 10員のヘテロシクロアルキル(これらそれが、非置換の C ₁ - C ₄ アルキル、ハロ、非置換の C ₁ - C ₄ アルコキシ、非置換の C ₁ - C ₄ ハロアルキル、非置換の C ₁ - C ₄ ヒドロキシアルキルまたは非置換の C ₁ - C ₄ ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されている)であるからなる群から選択することができる。 10

【0111】

ある特定の実施形態において、置換基は、1つまたは複数の置換基、特に1から3つの置換基、特に1つの置換基で置換されている。

【0112】

さらに特定の実施形態において、その置換基または基は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アジド、- N R ⁷ ₂ S O ₂ R ⁷ ₃ 、- S O ₂ N R ⁷ ₃ R ⁷ ₂ 、- C (O) R ⁷ ₃ 、- C (O) O R ⁷ ₃ 、- O C (O) R ⁷ ₃ 、- N R ⁷ ₂ C (O) R ⁷ ₃ 、- C (O) N R ⁷ ₃ R ⁷ ₂ 、- N R ⁷ ₃ R ⁷ ₂ 、- (C R ⁷ ₂ R ⁷ ₂) _m O R ⁷ ₂ (式中、各 R ⁷ ₃ は、独立して、H、C ₁ - C ₈ アルキル、- (C H ₂) _t (C ₆ - C ₁₀ アリール)、- (C H ₂) _t (5 ~ 10員のヘテロアリール)、- (C H ₂) _t (C ₃ - C ₁₀ シクロアルキル)および- (C H ₂) _t (4 ~ 10員のヘテロシクロアルキル) (式中、tは、0から4の整数である)から選択され、 20

存在する任意のアルキル基は、それら自体、ハロまたはヒドロキシで置換されていてもよく、

存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、それ自体非置換の C ₁ - C ₄ アルキル、ハロ、非置換の C ₁ - C ₄ アルコキシ、非置換の C ₁ - C ₄ ハロアルキル、非置換の C ₁ - C ₄ ヒドロキシアルキルまたは非置換の C ₁ - C ₄ ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい。各 R " は、独立して、HまたはC ₁ - C ₆ アルキルを表す。 30

【0113】

「置換されたスルファニル」は、基- S R ⁷ ₄ (式中、R ⁷ ₄ は、C ₁ - C ₈ アルキル、C ₃ - C ₁₀ シクロアルキル、4 ~ 10員のヘテロシクロアルキル、C ₆ - C ₁₀ アリール、アラルキル、5 ~ 10員のヘテロアリール、およびヘテロアラルキル、または

ハロ、置換もしくは非置換のアミノまたはヒドロキシで置換された C ₁ - C ₈ アルキル、または

C ₃ - C ₁₀ シクロアルキル、4 ~ 10員のヘテロシクロアルキル、C ₆ - C ₁₀ アリール、アラルキル、5 ~ 10員のヘテロアリールもしくはヘテロアラルキル(これらそれが、非置換の C ₁ - C ₄ アルキル、ハロ、非置換の C ₁ - C ₄ アルコキシ、非置換の C ₁ - C ₄ ハロアルキル、非置換の C ₁ - C ₄ ヒドロキシアルキルまたは非置換の C ₁ - C ₄ ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されている)から選択される)を指す。 40

【0114】

代表的な「置換されたスルファニル」基は、- S - (C ₁ - C ₈ アルキル)および- S - (C ₃ - C ₁₀ シクロアルキル)、- S - (C H ₂) _t (C ₆ - C ₁₀ アリール)、- S - (C H ₂) _t (5 ~ 10員のヘテロアリール)、- S - (C H ₂) _t (C ₃ - C ₁₀ シクロアルキル)および- S - (C H ₂) _t (4 ~ 10員のヘテロシクロアルキル) (式中、tは、0から4の整数であり、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、それら自体、非置換の C ₁ - C ₄ アルキル、ハロ、非置換の C ₁ - C ₄ アルコキシ、非置換の C ₁ - C ₄ ハロアルキル、非置換の C ₁ - 50

C_4 ヒドロキシアルキルまたは非置換の $C_1 - C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい)である。「置換されたスルファニル」という用語は、基「アルキルスルファニル」もしくは「アルキルチオ」、「置換されたアルキルチオ」もしくは「置換されたアルキルスルファニル」、「シクロアルキルスルファニル」もしくは「シクロアルキルチオ」、「置換されたシクロアルキルスルファニル」もしくは「置換されたシクロアルキルチオ」、「アリールスルファニル」もしくは「アリールチオ」および「ヘテロアリールスルファニル」もしくは「ヘテロアリールチオ」(以下に定義されているように)を含む。

【0115】

「アルキルチオ」または「アルキルスルファニル」は、基 - $S R^{7-5}$ (式中、 R^{7-5} は $C_1 - C_8$ アルキルまたは基であり、本明細書中に定義されている通りである)を指す。代表的な例として、これらに限らないが、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオおよびブチルチオが挙げられる。

【0116】

「置換されたアルキルチオ」または「置換されたアルキルスルファニル」は、基 - $S R^{7-6}$ (式中、 R^{7-6} は、ハロ、置換もしくは非置換のアミノ、またはヒドロキシで置換された $C_1 - C_8$ アルキルである)を指す。

【0117】

「シクロアルキルチオ」または「シクロアルキルスルファニル」は、基 - $S R^{7-7}$ (式中、 R^{7-7} は、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルまたは本明細書中に定義されているような基である)を指す。代表的な例として、これらに限らないが、シクロプロピルチオ、シクロヘキシリルチオおよびシクロペンチルチオが挙げられる。

【0118】

「置換されたシクロアルキルチオ」または「置換されたシクロアルキルスルファニル」は、基 - $S R^{7-8}$ (式中、 R^{7-8} は、ハロ、置換もしくは非置換のアミノ、またはヒドロキシで置換された $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである)を指す。

【0119】

「アリールチオ」または「アリールスルファニル」は、基 - $S R^{7-9}$ (式中、 R^{7-9} は、本明細書中に定義されているような $C_6 - C_{10}$ アリール基である)を指す。

【0120】

「ヘテロアリールチオ」または「ヘテロアリールスルファニル」は、基 - $S R^{8-0}$ (式中、 R^{8-0} は、本明細書中に定義されているような 5 ~ 10 員のヘテロアリール基である)を指す。

【0121】

「置換されたスルフィニル」は、基 - $S(O)R^{8-1}$ (式中、 R^{8-1} は、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、アラルキル、5 ~ 10 員のヘテロアリールおよびヘテロアラルキル、または

ハロ、置換もしくは非置換のアミノ、またはヒドロキシで置換された $C_1 - C_8$ アルキル、または

$C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、アラルキル、5 ~ 10 員のヘテロアリールまたはヘテロアラルキル(これらはそれぞれ、非置換の $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、非置換の $C_1 - C_4$ アルコキシ、非置換の $C_1 - C_4$ ハロアルキル、非置換の $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、または非置換の $C_1 - C_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されている)から選択される)を指す。

【0122】

代表的な「置換されたスルフィニル」基は、- $S(O) - (C_1 - C_8$ アルキル) および - $S(O) - (C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、- $S(O) - (CH_2)_t (C_6 - C_{10}$ アリール)、- $S(O) - (CH_2)_t (5 - 10$ 員のヘテロアリール)、- $S(O) - (CH_2)_t (C_3 - C_{10}$ シクロアルキル) および - $S(O) - (CH_2)_t (4$

10

20

30

40

50

～10員のヘテロシクロアルキル）（式中、tは、0から4の整数であり、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、それら自体、非置換のC₁～C₄アルキル、ハロ、非置換のC₁～C₄アルコキシ、非置換のC₁～C₄ハロアルキル、非置換のC₁～C₄ヒドロキシアルキル、または非置換のC₁～C₄ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい）である。置換されたスルフィニルという用語は、本明細書中に定義されているような「アルキルスルフィニル」、「置換されたアルキルスルフィニル」、「シクロアルキルスルフィニル」、「置換されたシクロアルキルスルフィニル」、「アリールスルフィニル」および「ヘテロアリールスルフィニル」などの基を含む。

【0123】

10

「アルキルスルフィニル」は、基-S(O)R⁸⁻²（式中、R⁸⁻²は、本明細書中に定義されているようなC₁～C₈アルキル基である）を指す。代表的な例として、これらに限らないが、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニルおよびブチルスルフィニルが挙げられる。

【0124】

「置換されたアルキルスルフィニル」は、基-S(O)R⁸⁻³（式中、R⁸⁻³は、ハロ、置換もしくは非置換のアミノ、またはヒドロキシで置換された、C₁～C₈アルキル基である）を指す。

【0125】

20

「シクロアルキルスルフィニル」は、基-S(O)R⁸⁻⁴（式中、R⁸⁻⁴は、C₃～C₁₀シクロアルキルまたは本明細書中に定義されているような基である）を指す。代表的な例として、これらに限らないが、シクロプロピルスルフィニル、シクロヘキシルスルフィニルおよびシクロペンチルスルフィニルが挙げられる。代表的な「シクロアルキルスルフィニル」基は、S(O)-C₃～C₁₀シクロアルキルである。

【0126】

「置換されたシクロアルキルスルフィニル」は、基-S(O)R⁸⁻⁵（式中、R⁸⁻⁵は、ハロ、置換もしくは非置換のアミノ、またはヒドロキシで置換されたC₃～C₁₀シクロアルキルである）を指す。

【0127】

30

「アリールスルフィニル」は、基-S(O)R⁸⁻⁶（式中、R⁸⁻⁶は、本明細書中に定義されているようなC₆～C₁₀アリール基である）を指す。

【0128】

「ヘテロアリールスルフィニル」は、基-S(O)R⁸⁻⁷（式中、R⁸⁻⁷は、本明細書中に定義されているような5～10員のヘテロアリール基である）を指す。

【0129】

「置換されたスルホニル」は、基-S(O)₂R⁸⁻⁸（式中、R⁸⁻⁸は、C₁～C₈アルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、4～10員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、アラルキル、アラルキル、5～10員のヘテロアリール、またはヘテロアラルキル、または

ハロ、置換もしくは非置換のアミノ、またはヒドロキシで置換されたC₁～C₈アルキル、またはC₃～C₁₀シクロアルキル、4～10員のヘテロシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、アラルキル、5～10員のヘテロアリール、またはヘテロアラルキル（これらはそれぞれ、非置換のC₁～C₄アルキル、ハロ、非置換のC₁～C₄アルコキシ、非置換のC₁～C₄ハロアルキル、非置換のC₁～C₄ヒドロキシアルキルまたは非置換のC₁～C₄ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されている）から選択される）を指す。

【0130】

代表的な「置換されたスルホニル」基は、-S(O)₂-（C₁～C₈アルキル）および-S(O)₂-（C₃～C₁₀シクロアルキル）、-S(O)₂-（CH₂）_t（C₆～C₁₀アリール）、-S(O)₂-（CH₂）_t（5～10員のヘテロアリール）、-

50

$S(O)_2 - (CH_2)_t (C_3 - C_{10}$ シクロアルキル) および $-S(O)_2 - (CH_2)_t$ (4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル) (式中、 t は、0 から 4 の整数であり、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、それら自体、非置換の $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、非置換の $C_1 - C_4$ アルコキシ、非置換の $C_1 - C_4$ ハロアルキル、非置換の $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルまたは非置換の $C_1 - C_4$ ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい) である。置換されたスルホニルは、アルキルスルホニル、置換されたアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、置換されたシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニルおよびヘテロアリールスルホニルなどの基が挙げられる。

【0131】

10

「アルキルスルホニル」は、基 $-S(O)_2 R^{8,9}$ (式中、 $R^{8,9}$ は、本明細書中に定義されているような $C_1 - C_8$ アルキル基である) を指す。代表的な例として、これらに限らないが、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルおよびブチルスルホニルが挙げられる。

【0132】

「置換されたアルキルスルホニル」は、基 $-S(O)_2 R^{9,0}$ (式中、 $R^{9,0}$ は、ハロ、置換もしくは非置換のアミノ、またはヒドロキシで置換された、本明細書中に定義されているような $C_1 - C_8$ アルキル基である) を指す。

【0133】

20

「シクロアルキルスルホニル」は、基 $-S(O)_2 R^{9,1}$ (式中、 $R^{9,1}$ は、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルまたは本明細書中に定義されているような基である) を指す。代表的な例として、これらに限らないが、シクロプロピルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、およびシクロペンチルスルホニルが挙げられる。

【0134】

「置換されたシクロアルキルスルホニル」は、基 $-S(O)_2 R^{9,2}$ (式中、 $R^{9,2}$ は、ハロ、置換もしくは非置換のアミノ、またはヒドロキシで置換された $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである) を指す。

【0135】

「アリールスルホニル」は、基 $-S(O)_2 R^{9,3}$ (式中、 $R^{9,3}$ は、本明細書中に定義されているような $C_6 - C_{10}$ アリール基である) を指す。

30

【0136】

「ヘテロアリールスルホニル」は、基 $-S(O)_2 R^{9,4}$ (式中、 $R^{9,4}$ は、本明細書中に定義されているような 5 ~ 10 員のヘテロアリール基である) を指す。

【0137】

「スルホ」または「スルホン酸」は、 $-SO_3H$ などの基を指す。

【0138】

「置換されたスルホ」または「スルホン酸エステル」は、基 $-S(O)_2 OR^{9,5}$ 、(式中、 $R^{9,5}$ は、

$C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、アラルキル、5 ~ 10 員のヘテロアリールおよびヘテロアラルキル、または

40

ハロ、置換もしくは非置換のアミノ、またはヒドロキシで置換された $C_1 - C_8$ アルキル、または

$C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、アラルキル、5 ~ 10 員のヘテロアリール、またはヘテロアラルキル(これらはそれぞれ、非置換の $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、非置換の $C_1 - C_4$ アルコキシ、非置換の $C_1 - C_4$ ハロアルキル、非置換の $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、または非置換の $C_1 - C_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシで置換されている)から選択される)を指す。

【0139】

代表的な「置換されたスルホ」または「スルホン酸エステル」の基は、 $-S(O)_2 -$

50

O - (C₁ - C₈ アルキル) および - S (O)₂ - O - (C₃ - C₁₀ シクロアルキル)、 - S (O)₂ - O - (CH₂)_t (C₆ - C₁₀ アリール)、 - S (O)₂ - O - (CH₂)_t (5 ~ 10 員のヘテロアリール)、 - S (O)₂ - O - (CH₂)_t (C₃ - C₁₀ シクロアルキル)、 および - S (O)₂ - O - (CH₂)_t (4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル) (式中、 t は 0 から 4 の整数であり、 存在する任意のアリール、 ヘテロアリール、 シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、 それら自体、 非置換の C₁ - C₄ アルキル、 ハロ、 非置換の C₁ - C₄ アルコキシ、 非置換の C₁ - C₄ ハロアルキル、 非置換の C₁ - C₄ ヒドロキシアルキル、 または非置換の C₁ - C₄ ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換されていてもよい) である。

【0140】

10

「チオール」は、 基 - SH を指す。

【0141】

「アミノカルボニルアミノ」は、 基 - NR⁹₆ C (O) NR⁹₆ R⁹₆ (式中、 各 R⁹₆ は、 独立して、 水素 C₁ - C₈ アルキル、 C₃ - C₁₀ シクロアルキル、 4 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 C₆ - C₁₀ アリール、 アラルキル、 5 ~ 10 員のヘテロアリールおよび本明細書中に定義されているようなヘテロアラルキルであり、 または、 2 つの R⁹₆ 基は、 同じ N に結合する場合、 結合することによってアルキレン基を形成する) を指す。

【0142】

20

「ビシクロアリール」は、 親のビシクロ芳香環系の単一の炭素原子から 1 個の水素原子を除去することによって得られる一価の芳香族炭化水素基を指す。典型的なビシクロアリール基として、これらに限らないが、インダン、インデン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレンなどから誘導される基が挙げられる。特に、アリール基は、8 から 11 個の炭素原子を含む。

【0143】

「ビシクロヘテロアリール」は、親のビシクロ芳香族複素環系の単一の原子から 1 個の水素原子を除去することによって得られる一価のビシクロヘテロ芳香族基を指す。典型的なビシクロヘテロアリール基として、これらに限らないが、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズインダゾール、ベンズジオキサン、クロメン、クロマン、シンノリン、フタラジン、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ナフチリジン、ベンゾキサジアゾール、ブテリジン、プリン、ベンゾピラン、ベンズピラジン、ピリドピリミジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、ベンゾモルファン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリンなどから誘導される基が挙げられる。好ましくは、ビシクロヘテロアリール基は、9 ~ 11 員の間のビシクロヘテロアリールであり、特に好ましいのは、5 ~ 10 員のヘテロアリールである。特定のビシクロヘテロアリール基は、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、インドール、キノリン、イソキノリン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾールおよびベンズジオキサンなどから誘導される基が挙げられる。

30

【0144】

40

「本発明の化合物」および同等の表現は、本明細書中の前に記載したような化合物、特に本明細書中に列挙および / または記載した任意の式による化合物を包含することを意味し、この表現は、内容が許すならば、プロドラッグ、薬学的に許容される塩および溶媒和物、例えば、水和物などを含む。同様に、中間体の言及は、それら自体が請求されているかどうかに関わらず、内容が許すならば、それらの塩および溶媒和物を包含することを意味する。

【0145】

50

「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル基が、アルキル基の水素原子と置き換えられている基を指す。典型的なシクロアルキルアルキル基として、これらに限らない、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシリメ

チル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシリエチル、シクロヘプチルエチルおよびシクロオクチルエチルなどが挙げられる。

【0146】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、ヘテロシクロアルキル基が、アルキル基の水素原子で置換されている基を指す。典型的なヘテロシクロアルキルアルキル基として、これらに限らない、ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、ピペラジニルエチル、モルホリニルエチルなどが挙げられる。

【0147】

「シクロアルケニル」は、3～10個の炭素原子を有し、縮合および架橋された環系を含む単一の環式環または複数の縮合した環を有し、少なくとも1つのおよび特に1～2つの部位のオレフィン不飽和を有する環状ヒドロカルビル基を指す。このようなシクロアルケニル基は、例として、単一の環構造体、例えばシクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロプロペニルなどが挙げられる。

【0148】

「置換されたシクロアルケニル」は、本明細書中の「置換された」の定義において列挙された基を指し、特に1つまたは複数の置換基、例えば1～5の置換基、特に1～3の置換基を有するシクロアルケニル基を指し、これらの置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換されたアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換されたアミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換されたチオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(0)-、アリール-S(0)-、アルキル-S(0)₂-およびアリール-S(0)₂-からなる群から選択される。

【0149】

「縮合したシクロアルケニル」は、第2の脂肪族または芳香環と共に通する2個の環炭素原子を有し、オレフィン不飽和が、シクロアルケニル環に芳香族性を与えるように位置しているシクロアルケニルを指す。

【0150】

「エテニル」は、置換もしくは非置換の-(C=C)-を指す。

【0151】

「エチレン」は、置換もしくは非置換の-(C-C)-を指す。

【0152】

「エチニル」は、-(C-C)-を指す。

【0153】

「水素結合供与体」基は、O-HまたはN-H官能性を含有する基を指す。「水素結合供与体」基の例として、-OH、-NH₂および-NH-R⁹⁻⁷(式中、R⁹⁻⁷は、アルキル、アシル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである)が挙げられる。

【0154】

「ジヒドロキシホスホリル」は、基-PO(OH)₂を指す。

【0155】

「置換されたジヒドロキシホスホリル」は、本明細書中の「置換された」の定義において列挙されたような基を指し、特に、ジヒドロキシホスホリル基(この中で、ヒドロキシリル基のうちの1つまたは両方が置換されている)を指す。適切な置換基は、以下に詳細に記載されている。

【0156】

「アミノヒドロキシホスホリル」は、基-PO(OH)NH₂を指す。

【0157】

10

20

30

40

50

「置換されたアミノヒドロキシホスホリル」は、本明細書中の「置換された」の定義において列挙されたような基を指し、特に、アミノヒドロキシホスホリル（この中でアミノ基は、1つまたは2つの置換基で置換されている）を指す。適切な置換基は、以下に詳細に記載されている。特定の実施形態において、ヒドロキシリル基も、置換されていることができる。

【0158】

「窒素含有ヘテロシクロアルキル」基は、少なくとも1個の窒素原子を含有する、4から7員の非芳香族環式の基、例えば制限なしで、モルホリン、ピペリジン（例えば2-ピペリジニル、3-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル）、ピロリジン（例えば2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル）、アゼチジン、ピロリドン、イミダゾリン、イミダゾリジノン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジンおよびN-アルキルピペラジン、例えばN-メチルピペラジンなどを意味する。具体例として、アゼチジン、ピペリドンおよびピペラゾンが挙げられる。

【0159】

「チオケト」は、基=Sを指す。

【0160】

有機物の合成の技術分野における当業者であれば、芳香族または非芳香族に関わらず、安定した、化学的に実現可能な複素環式環におけるヘテロ原子の最大数は、環の大きさ、不飽和の度合い、ヘテロ原子の原子価によって決まるることを認識するであろう。一般的に、複素環式環は、芳香族複素環が化学的に実現可能で、安定している限り、4個のヘテロ原子を有することができる。

【0161】

「薬学的に許容される」は、連邦の監督官庁もしくは州政府、または米国以外の国でのこれらに相当する機関により、認可された、または認可可能であることを意味し、または、動物、より具体的にはヒトにおいての使用に対して米国薬局方または一般的に認識されている他の薬局方に列挙されているものを意味する。

【0162】

「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、親化合物の所望の薬理学的活性を所有する本発明の化合物の塩を指す。特に、このような塩は無毒性であり、無機酸または有機酸の付加塩および塩基付加塩であってよい。具体的に、このような塩として挙げられるのは：(1)酸付加塩、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などにより形成されるもの、または有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペントンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルビシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフト酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などにより形成されるもの、または(2)以下のいずれかにより形成される塩：親化合物の中に存在する酸性プロトンが、金属イオンで置換される場合、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオン、または有機の塩基と配位結合される場合、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなど、である。例としてのみ挙げると、塩にはさらに、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどが含まれ、化合物が塩基性官能基を含有する場合、非毒性の有機または無機の酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシリ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などが含まれる。「薬学的に許容されるカチオン」という用語は、酸性官能基の許容可能なカチオン性の対イオンを指す。このような陽イオンは、ナトリウム、カリ

10

20

30

40

50

ウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどによって例示される。

【0163】

「薬学的に許容される媒体」とは、賦形剤、アジュバント、添加剤または担体を指し、これらと共に本発明の化合物は投与される。

【0164】

「プロドラッグ」は、本発明の化合物の誘導体を含む、切断可能な基を有し、加溶媒分解により、または生理的な条件下で、インビポで薬学的活性のある本発明の化合物になる化合物を指す。このような例として、これらに限らないが、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどが挙げられる。

10

【0165】

「溶媒和物」は、通常は加溶媒分解反応により、溶媒と結合する化合物の形態を指す。この物理的結合は、水素結合を含む。従来の溶媒として、水、エタノール、酢酸などが挙げられる。本発明の化合物は、例えば結晶形態で調製してもよく、溶媒和または水和していてもよい。適切な溶媒和物は、薬学的に許容される溶媒和物、例えば水和物を含み、化学量論的溶媒和物および非化学量論的溶媒和物の両方をさらに含む。ある例において、溶媒和物は、例えば1つまたは複数の溶媒分子が、結晶性固体の結晶格子に取り込まれている場合、単離が可能となる。「溶媒和物」は、溶液相および分離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的溶媒和物は、水和物、エタノレートおよびメタノレートを含む。

【0166】

20

「被験体」は、ヒトを含む。「ヒト」、「患者」および「被験体」という用語は、本明細書中では互換的に使用される。

【0167】

「治療有効量」は、疾患を治療するために被験体に投与した場合、疾患に対するそのような治療を達成するのに十分な化合物の量を意味する。この「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに治療される被験体の年齢、体重などに応じて異なり得る。

【0168】

「予防する」または「予防」は、疾患または障害を取得または発症するリスクを減少させること（すなわち、疾患を引き起こす物質に曝し得る被験体において、疾患の発症前にも、疾患の臨床症状の少なくとも1つが発現しないようにさせる、または疾患に罹りやすくさせないなど）を指す。

30

【0169】

「予防法」という用語は、「予防」に関連し、疾患を治療または直すというよりもむしろ予防する目的の対策または手順を指す。予防対策の非限定的な例として、ワクチンを投与すること、例えば不動化により、血栓症の恐れがあるため、病院患者へ低分子ヘパリンを投与すること、マラリアが風土病である、またはマラリアに罹るリスクが高い地理的な領域への訪問の前に、抗マラリア薬剤、例えばクロロキンを投与することなどを挙げることができる。

【0170】

40

任意の疾患または障害を「治療する」またはその「治療」とは、一実施形態において、疾患または障害を改善すること（すなわち、疾患を抑える、またはその臨床症状の少なくとも1つの発現、程度または重症度を低下させること）を指す。別の実施形態において「治療する」または「治療」は、少なくとも1つの物理的なパラメータを改善することを指し、これは、被験体により識別可能ではない可能性もある。さらに別の実施形態において、「治療する」または「治療」は、物理的（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的（例えば、物理的パラメータの安定化）のいずれかまたは両方において、疾患または障害を調整することを指す。さらなる実施形態において、「治療する」または「治療」は、疾患の進行の減速に関する。

【0171】

50

「本発明の化合物」および同等の表現は、本明細書中の前に記載した式（複数可）の化合物を包含することを意味し、この表現は、文脈が許すならば、プロドラッグ、薬学的に許容される塩および溶媒和物、例えば、水和物を含む。同様に、中間体の言及は、それら自体が請求されているかどうかに関わらず、文脈が許すなら、これらの塩および溶媒和物を包含することを意味する。

【0172】

本明細書中で範囲について言及された場合、例えば制限なしで、C₁ - C₈アルキルの場合、範囲の引用は、前記範囲の各構成要素の提示と考えられるべきである。

【0173】

本発明の化合物の他の誘導体は、酸および酸誘導体の形態の両方において活性を有するが、酸感受性形態は、哺乳動物生体内で、溶解度、組織適合性、または遅延性放出という利点を提供することが多い(Bundgaard, H., Design of Prodrugs, 7~9頁, 21~24頁, Elsevier, Amsterdam, 1985年を参照)。プロドラッグとして挙げられるのは、当分野の開業医に周知の酸誘導体、例えば、親酸を適切なアルコールと反応させて調製したエステル、または親酸化合物を、置換もしくは非置換のアミンと反応させて調製したアミド、または酸無水物、または混合無水物などである。本発明の化合物上にぶら下がった酸性基から誘導されるシンプルな脂肪族または芳香族のエステル、アミドおよび無水物は、特定のプロドラッグである。場合によつては、二重重エステル型プロドラッグ、例えば(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルを調製することが望ましく、特に本発明の化合物のC₁からC₈アルキル、C₂ - C₈アルケニル、アリール、C₇ - C₁₂置換されたアリール、およびC₇ - C₁₂アリールアルキルエステルが望ましい。

10

20

30

【0174】

本明細書で使用する場合、「同位体の変異体」という用語は、そのような化合物を構成する1つまたは複数の原子の箇所で不自然な割合の同位体を含有する化合物を指す。例えば、化合物の「同位体の変異体」は、1つまたは複数の非放射性同位元素、例えば、ジュウテリウム(²HまたはD)、炭素-13(¹³C)、窒素-15(¹⁵N)などを含有することができる。そのような同位体の置換が行われた化合物において、以下の原子は、存在する箇所により異なり得るので、例えば、任意の水素は、²H/Dとなり、任意の炭素は¹³Cとなり、または任意の窒素は¹⁵Nとなることができ、そのような原子の存在および配置は、当技術分野の範囲内で決定し得るということを理解されたい。同様に、本発明は、放射性同位体を用いた同位体の変異体の調製を含むことができ、この例において、例えば、生成した化合物を薬剤および/または基質組織分布の研究に使用することができる。放射性同位元素であるトリチウム、すなわち³H、および炭素-14、すなわち¹⁴Cは、組み込みが簡単であることおよび検出手段が手軽であることを考慮すると、この目的のために特に有用である。さらに、例えば¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³Nなどのポジトロン放出同位体で置換した化合物を調製することもでき、これらの化合物は、基質受容体占有を研究するためのポジトロン放出トポグラフィー(PET)研究において有用である。

【0175】

40

本明細書中に提供されている化合物のすべての同位体の変異体は、放射性であろうとなかろうと、本発明の範囲内に包含されることを意図する。

【0176】

同じ分子式を有するが、これらの原子の結合の性質もしくは順序または空間におけるこれらの原子の配列が異なる化合物は、「異性体」と名付けられていることも理解されている。空間におけるこれらの原子の配列が異なる異性体は、「立体異性体」と名付けられている。

【0177】

互いに鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と名付けられ、互いに重ねることが出来ない鏡像であるものは、「鏡像異性体」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有す

50

る場合、例えば、これが4つの異なる基と結合している場合、一対の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置によって特徴づけることができ、CahnおよびPrelogのR-およびS-シーケンシング規定により記載され、または分子が極性化した光の面を回転する方式により記載され、右旋性のまたは左旋性（すなわち、それぞれ(+)または(-)異性体として）と命名される。キラルな化合物は、個々の鏡像異性体またはこれらの混合物のいずれかとして存在することができる。同じ割合の鏡像異性体を含有する混合物を「ラセミ混合物」と呼ぶ。

【0178】

「互変異性体」は、ある特定の化合物の構造の互換性の形態であり、水素原子および電子の配置が異なる化合物を指す。したがって、2つの構造体は、電子および原子（通常H）の動作を介して平衡状態にあってよい、例えば、エノールおよびケトンは、互変異性体である。なぜなら、これらは、酸または塩基のいずれかで処理することによって、急速に相互変換する。互変異性の別の例は、フェニルニトロメタンのaci-およびニトロ-形態であり、これらは酸または塩基での処理によって同様に形成される。

10

【0179】

互変異性の形態は、目的化合物の最適な化学的反応性および生物活性の達成に関連し得る。

【0180】

本明細書で使用する場合、純粋な鏡像異性の化合物は、化合物の他の鏡像異性体または立体異性体を実質的に含まない（すなわち鏡像体過剰である）。換言すれば、化合物の「S」形態は、化合物の「R」形態を実質的に含まず、したがって、「R」形態は、鏡像体過剰である。「鏡像異性的に純粋」または「純粋な鏡像異性体」という用語は、この化合物は、75重量%より多い、80重量%より多い、85重量%より多い、90重量%より多い、91重量%より多い、92重量%より多い、93重量%より多い、94重量%より多い、95重量%より多い、96重量%より多い、97重量%より多い、98重量%より多い、98.5重量%より多い、99重量%より多い、99.2重量%より多い、99.5重量%より多い、99.6重量%より多い、99.7重量%より多い、99.8重量%より多い、99.9重量%より多い鏡像異性体を含むことを意味する。特定の実施形態において、重量は、化合物のすべての鏡像異性体または立体異性体の総重量に基づく。

20

【0181】

本明細書で使用する場合および特に指定しない限り、「鏡像異性的に純粋なR-化合物」という用語は、少なくとも約80重量%のR-化合物と多くとも約20重量%のS-化合物、少なくとも約90重量%のR-化合物と多くとも約10重量%のS-化合物、少なくとも約95重量%のR-化合物と多くとも約5重量%のS-化合物、少なくとも約99重量%のR-化合物と多くとも約1重量%のS-化合物、少なくとも約99.9重量%のR-化合物または多くとも約0.1重量%のS-化合物を指す。特定の実施形態において、重量は、化合物の総重量に基づく。

30

【0182】

本明細書で使用する場合および特に指定しない限り、「鏡像異性的に純粋なS-化合物」または「S-化合物」という用語は、少なくとも約80重量%のS-化合物と多くとも約20重量%のR-化合物、少なくとも約90重量%のS-化合物と多くとも約10重量%のR-化合物、少なくとも約95重量%のS-化合物と多くとも約5重量%のR-化合物、少なくとも約99重量%のS-化合物と多くとも約1重量%のR-化合物または少なくとも約99.9重量%のS-化合物と多くとも約0.1重量%のR-化合物を指す。特定の実施形態において、重量は、化合物の総重量に基づく。

40

【0183】

本明細書中に提供されている組成物において、鏡像異性的に純粋な化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグは、他の活性のあるまたは不活性な成分と共に存在することができる。例えば、鏡像異性的に純粋なR-化合物を含む医薬組成物は、例えば、約90%の添加剤および約10%の鏡像異性的に純粋なR-化

50

合物を含むことができる。特定の実施形態において、そのような組成物における鏡像異性的に純粋な R - 化合物は、例えば、化合物の総重量に対して、少なくとも約 95 重量 % の R - 化合物および多くとも約 5 重量 % の S - 化合物を含むことができる。例えば、鏡像異性的に純粋な S - 化合物を含む医薬組成物は、例えば、約 90 % の添加剤および約 10 % の鏡像異性的に純粋な S - 化合物を含むことができる。特定の実施形態において、そのような組成物における鏡像異性的に純粋な S - 化合物は、例えば、化合物の総重量に対して少なくとも約 95 重量 % の S - 化合物および多くとも約 5 重量 % の R - 化合物を含むことができる。特定の実施形態において、有効成分は、わずかな添加剤もしくは担体と一緒に配合することができ、添加剤もしくは担体を全く配合しないこともできる。

【0184】

10

本発明の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を所有することができ、したがってこのような化合物は、個々の (R) - または (S) - 立体異性体またはこれらの混合物として生産ことができる。他に示されていない限り、明細書および特許請求の範囲の中のある特定の化合物の記載または命名は、ラセミであろうとなかろうと、個々の鏡像異性体とその混合物の両方を含むことを意図する。立体化学の測定およびその立体異性体の分離のための方法は、当分野で周知である。

【0185】

化合物

ある態様において、広範囲の状態、中でも、関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、脳卒中、ぶどう膜炎、喘息、心筋梗塞を予防および/または治療するため、哺乳動物における、疼痛症候群（急性および慢性または神経因性）、外傷性脳損傷、急性脊椎損傷、神経変性障害、脱毛症（毛髪脱落）、炎症性腸疾患および自己免疫障害または状態の治療および予防のために有用な化合物が本明細書中に提供される。

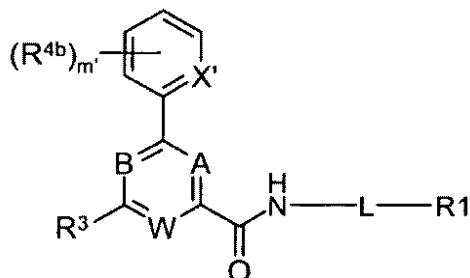
20

【0186】

一態様において、本明細書中で提供されるのは、式 1 による化合物

【0187】

【化 7】



30

1

(式中、

A、B および W のそれぞれは、独立して、CR⁴ および N から選択され、ただし、すべての A、B および W が、同時に N とは限らず、

40

X' は、CR^{4a} および N から選択され、

L は、置換または非置換の C₁ ~ C₉ アルキレンまたは C₁ ~ C₉ ヘテロアルキレンであり、

R¹ は、置換または非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、

R³ は、置換または非置換の 6 ~ 10 員のアリール、または置換もしくは非置換の 6 ~ 10 員のヘテロアリールであるか、または

R³ は、置換または非置換の N 含有ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、前記 N を介してコアの基に結合しており、

各 R⁴ は、独立して、H、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置

50

換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、置換または非置換のアミノ、置換または非置換のアリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルホニル、置換されたスルフィニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ニトロ、およびチオールから選択され、

各 R^4 ^a および R^4 ^b は、独立して、H、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換のアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、置換または非置換のアリールアルキルオキシ、置換または非置換のアミノ、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルホニル、置換または非置換のスルフィニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、およびチオールから選択され、および下付き文字m'は、0～4から選択され、

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体である。

【0188】

一実施形態において、式1に関して、 R^1 は、置換または非置換の4～7員のヘテロシクロアルキルから選択される。

【0189】

一実施形態において、式1に関して、 R^1 は、置換または非置換のアルキルから選択される。

【0190】

一実施形態において、式1に関して、 R^1 は、置換または非置換のシクロアルキルから選択される。

【0191】

一態様において、式1に関して、 R^4 は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ以外である。わかりやすいように、本発明は、 R^4 がヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシまたはヘテロアリールオキシである化合物を含まない。

【0192】

一実施形態において、式1に関して、A、BおよびWのうちの1つはNであり、残りは、独立して、 CR^4 から選択される。

【0193】

別の実施形態において、式1に関して、各A、BおよびWは、独立して、 CR^4 から選択される。

【0194】

ある特定の実施形態において、式1に関して、各A、BおよびWは、CHである。

【0195】

ある特定の実施形態において、式1に関して、 R^1 は、置換または非置換の4～7員のヘテロシクロアルキルから選択される。

【0196】

一実施形態において、式1に関して、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和

10

20

30

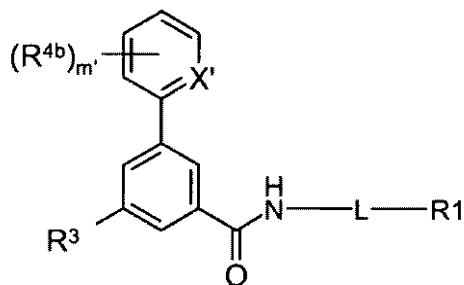
40

50

物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式 2 による

【0197】

【化8】



2

(式中、

X'、L、R¹、R³、R^{4a}、R^{4b} およびm' は、式1に対して記載の通りである)
。

【0198】

一実施形態において、式1および2に関して、Lは、-CH₂-、-CHMe-、-CMe₂-、-(CH₂)₂-、-CMe₂-CH₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-CH(CH₃)CH₂-、-(CH₂)₂SCH₂-、-(CH₂)₂-SO₂CH₂-、-CH(CH₂CH₃)CH₂OCH₂-、-CH₂CHF-、-CH₂CF₂-、-CH₂CH(OH)-、-CH(CH₂OH)-、-CH(CH₂CH₂OH)-、および-CH₂CO-から選択される。 20

【0199】

別の実施形態において、式1および2に関して、Lは、-CH₂-、-CHMe-、-CMe₂-、-(CH₂)₂-、-CMe₂-CH₂-) -、-CH(CH₂OH)-、-CH(CH₂CH₂OH)- および-(CH₂)₃-から選択される。

【0200】

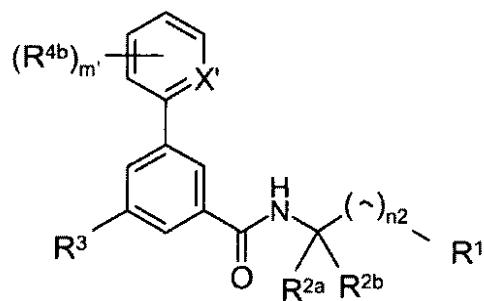
ある特定の実施形態において、式1および2に関して、Lは、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CHMe- および-C(Me)H-CH₂-から選択される。 30

【0201】

別の態様において、本明細書中で提供されるのは、式2aによる化合物

【0202】

【化9】



2a

(式中、

X' は、CR^{4a} およびNから選択され、

R¹ は、置換または非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、

50

R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ハロアルキルおよびハロから選択されるか、または R^{2a} および R^{2b} は、一緒に結合することによって、3 ~ 7 個の原子のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、

R^3 は、置換もしくは非置換の6 ~ 10員のアリール、または置換もしくは非置換の6 ~ 10員のヘテロアリールであり、 R^3 が6, 5縮合二環式ヘテロアリールの場合、 R^3 は、6員環を介してコアの基に結合しており、

R^3 は、N含有ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つまたは複数の基で置換されており、前記ヘテロシクロアルキルは、前記Nを介してコアの基に結合しており

各 R^{4a} および R^{4b} は、独立して、H、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換のアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、置換または非置換のアリールアルキルオキシ、置換または非置換のアミノ、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルホニル、置換されたスルフィニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択され、下付き文字m'は、0 ~ 4から選択され、下付き文字n2は0または1である)、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体であって、ただし、

a) n2が0の場合、 R^1 は、M e以外であるか、または

b) i) 3, 5-ジ(4-フルオロフェニル)安息香酸N-[1-メチル-2-[4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エチル]アミド；

i i) 3, 5-ジ(4-フルオロフェニル)安息香酸N-[1-メチル-2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エチル]アミド；

i i i) 3-(3-フルオロ-2-ピリジニル)-N-[2-ヒドロキシ-1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル]-5-(5-メチル-2-ピリジニル)-ベンズアミド；

i v) 3-(5-メチル-2-ピリジニル)-5-(1-ピペリジニル)-N-[(1S)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)エチル]-ベンズアミド；

v) N-[(1R)-1-(3-フルオロ-2-ピリジニル)エチル]-3-(5-メチル-2-ピリジニル)-5-(1-ピペリジニル)-ベンズアミド；

v i i) 5-(2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2'-フルオロ-4'-メチル-N-(1-メチルエチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド；v i i i) N-(3, 3-ジメチルブチル)-ヒドロキシ-メチル-[-[(5-(2-オキソ-1-ピロリジニル)[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルボニル]アミノ]-,(R, S, S)-ベンゼンヘキサンアミド；

i x) 2-[3'-(2R)-2-[ジメチルアミノ)カルボニル]-1-ピロリジニル]-5'-[[[(1S)-1-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-フェニルエチル]アミノ]カルボニル]-2-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-5-(ヒドロキシメチル)-N-[(1S, 2S, 3S, 5R)-2, 6, 6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-

10

20

40

50

3 - イル] - , (3S, 4R, 5R) - 3 - イソオキサゾリジンカルボキサミド ; または
 x) N - (3, 3 - ジメチルブチル) - - ヒドロキシ - - メチル - - [[5 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル] カルボニル] アミノ] - (R, S, S) - ベンゼンヘキサンアミド

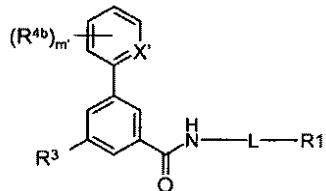
以外である化合物。

【0203】

別の態様において、本明細書中で提供されるのは、式2aaによる化合物

【0204】

【化10】



10

2aa

(式中、

X'、L、R¹、R^{4a}、R^{4b}およびm'は、式1に対して記載の通りであり、R³は置換または非置換のN含有ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、Nを介してコアの基に結合している)である。

20

【0205】

一実施形態において、式2aaに関して、Lは、-CH₂-、-CHMe-、-CMe₂-、-(CH₂)₂-、-CMe₂-CH₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-CH(CH₃)CH₂-、-(CH₂)₂SCH₂-、-(CH₂)₂-SO₂CH₂-、-CH(CH₂CH₃)CH₂OCH₂-、-CH₂CHF-、-CH₂CF₂-、-CH₂CH(OH)-、-CH(CH₂OH)-、-CH(CH₂CH₂OH)-、および-CH₂CO-から選択される。

【0206】

別の実施形態において、式2aaに関して、Lは、-CH₂-、-CHMe-、-CMe₂-、-(CH₂)₂-、-CMe₂-CH₂-)、-CH(CH₂OH)-、-CH(CH₂CH₂OH)-および-(CH₂)₃-から選択される。

30

【0207】

ある特定の実施形態において、式2aaに関して、Lは、-CH₂-および-CHMe-から選択される。

【0208】

一実施形態において、式2aaに関して、R³は、置換または非置換のアゼチジン、ピロリジン、ピペリジニル、モルホリニル、1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニル、ピペラジニルまたはアゼピニルである。

40

【0209】

別の実施形態において、式2aaに関して、R³は、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジニル、モルホリニル、1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニル、ピペラジニルまたはアゼピニルであり、これらは、非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つまたは複数の基で置換されている。

【0210】

別の実施形態において、式2aaに関して、R³は、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジニル、モルホリニル、1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニル、ピペラジニルまたはアゼピニルであり、これらはオキソで置換されている。

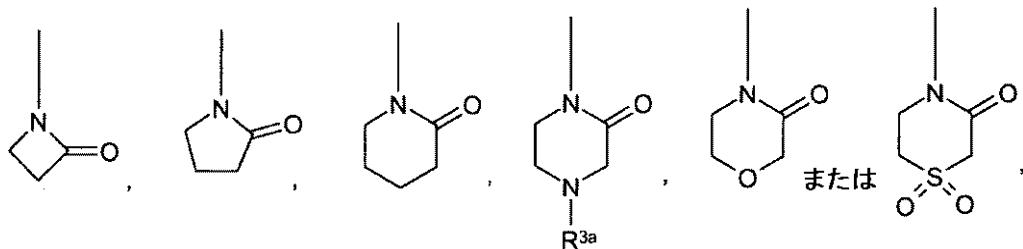
【0211】

50

別の実施形態において、式 2 a a について、R³ は、

【0212】

【化11】



10

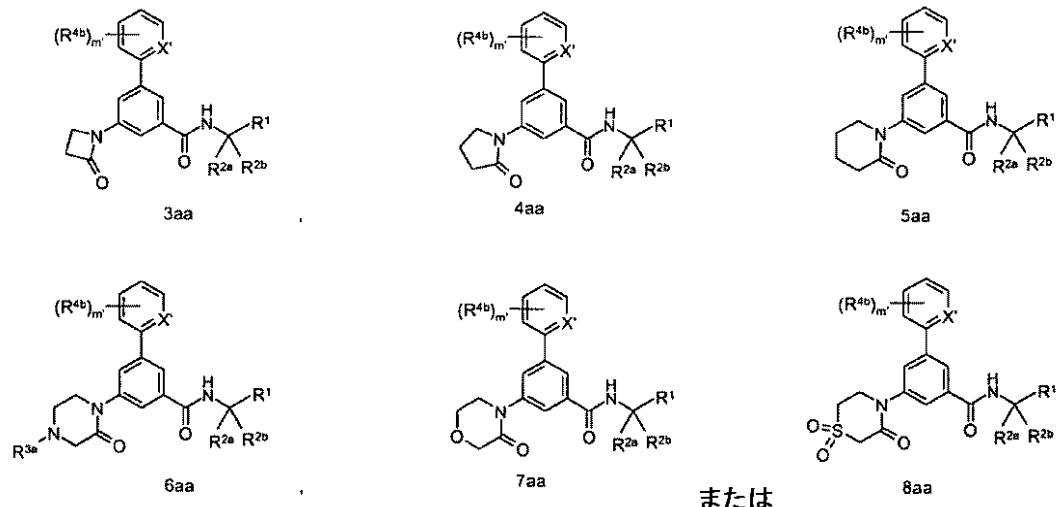
であり、R^{3a} は、独立して、水素、または置換もしくは非置換のアルキルから選択される。

【0213】

別の実施形態において、式 2 a a について、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式 3 a a、4 a a、5 a a、6 a a、7 a a または 8 a a による

【0214】

【化12】



20

または

30

(式中、

X'、R¹、R^{2a} および R^{2b} および m' は、式 1 に対して記載の通りであり、R^{3a} は、上に記載の通りであり、

R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキルもしくはハロから選択されるか、または R^{2a} および R^{2b} は、一緒に結合することによって、3 ~ 7 個の原子のシクロアルキルもしくはシクロヘテロアルキル環を形成する)。

【0215】

一実施形態において、式 2 a a ~ 8 a a について、下付き文字 m' は 1、2 または 3 である。

40

【0216】

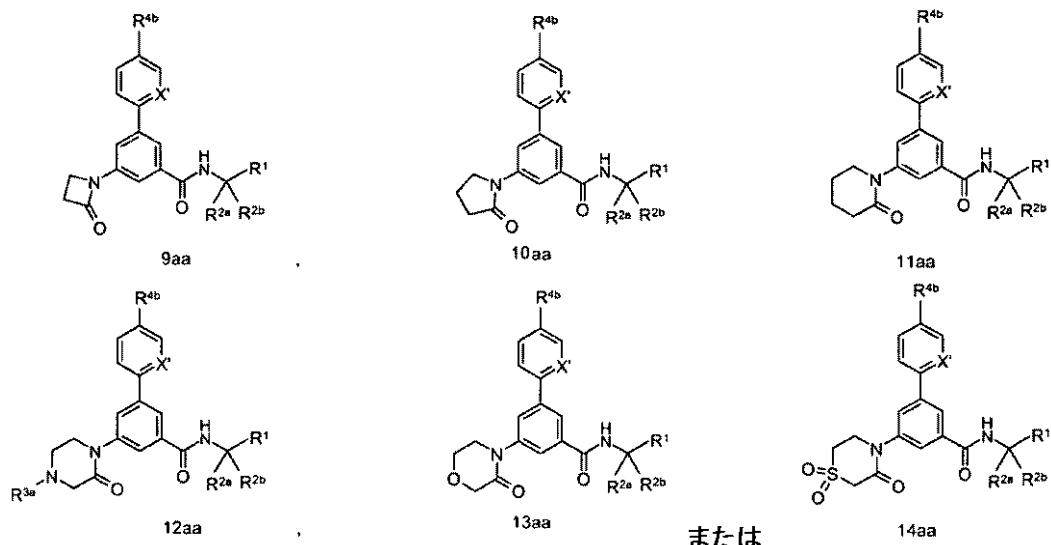
別の実施形態において、式 2 a a ~ 8 a a について、その下付き文字 m' は 1 である。

【0217】

別の実施形態において、式 2 a a について、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式 9 a a、10 a a、11 a a、12 a a、13 a a または 14 a a による

【0218】

【化13】



(式中、

X' 、 R^1 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、および m' は、式1に対して記載された通りであり、 R^3 ^aは上述の通りであり、

R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、水素、 C_1 - C_4 アルキルまたはハロから選択され、または R^{2a} および R^{2b} は、一緒に結合することによって、シクロアルキルまたは3~7個の原子のシクロヘテロアルキル環を形成する)。

【0219】

一実施形態において、式2aaa~14aaaに関して、 R^3 ^aはHまたはアルキルである。

【0220】

別の実施形態において、式2aaa~14aaaに関して、 R^3 ^aはH、Me、Etまたはi-Prである。

【0221】

一実施形態において、式2aaa~14aaaに関して、 X' はCR^{4a}である。

30

【0222】

別の実施形態において、式2aaa~14aaaに関して、 X' は、Nである。

【0223】

一実施形態において、式2aaa~14aaaに関して、 X' は、CR^{4a}であり、 R^{4a} は、独立して、H、 C_1 ~ C_4 アルキル、ハロ C_1 ~ C_4 アルキル、CN、NO₂またはハロである。

【0224】

一実施形態において、式2aaa~14aaaに関して、 X' は、CR^{4a}であり、 R^{4a} は、H、Me、CF₃、Cl、F、CNまたはNO₂である。

【0225】

別の実施形態において、式2aaa~14aaaに関して、 X' は、CR^{4a}であり、 R^{4a} は、ClまたはCNである。

40

【0226】

一実施形態において、式2aaa~14aaaに関して、 R^{4b} は、H、 C_1 ~ C_4 アルキルもしくはハロ C_1 ~ C_4 アルキルまたはハロである。

【0227】

別の実施形態において、式2aaa~14aaaに関して、 R^{4b} は、H、Me、CF₃、ClまたはFである。

【0228】

一実施形態において、式3aaa~14aaaに関して、 R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは

50

、水素である。

【0229】

一実施形態において、式3aaa～14aaaに関して、R^{2a}およびR^{2b}のうちの1つは、メチル、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルである。

【0230】

一実施形態において、式3aaa～14aaaに関して、R^{2a}およびR^{2b}のそれぞれは、メチルである。

【0231】

一実施形態において、式3aaa～14aaaに関して、R^{2a}およびR^{2b}は、一緒に結合することによって、シクロアルキル環を形成する。

10

【0232】

一実施形態において、式3aaa～14aaaに関して、R^{2a}およびR^{2b}は、一緒に結合することによって、シクロプロピル環を形成する。

【0233】

一実施形態において、式3aaa～14aaaに関して、R^{2a}は、Me、Et、n-Pr、t-Bu、CF₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂OAc、CH₂(CH₂)₂OH、CH₂CH₂NHMe、CH₂NMe₂、CH₂CH₂NMe₂、CH₂CONH₂、CH₂CONMe₂、CH₂COOH、CH₂CH₂COOH、CH₂(CH₂)₂COOH、CH₂OMe、およびCH₂CH₂OMeから選択され、R^{2b}はHである。

20

【0234】

一実施形態において、式3aaa～14aaaに関して、R^{2a}は、CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}から選択され、R^{2'}およびR^{2''}は、一緒に結合することによって、複素環を形成することができ、R^{2b}はHである。

【0235】

一実施形態において、式3aaa～14aaaに関して、R^{2a}は、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルから選択され、R^{2b}はHである。

【0236】

一実施形態において、式3aaa～14aaaに関して、R^{2a}は、CH₂OHまたはCH₂CH₂OHであり、R^{2b}はHである。

30

【0237】

一実施形態において、式2aaa～14aaaに関して、R¹は、置換または非置換のアルキルである。

一実施形態において、式2aaa～14aaaに関して、R¹は、Me、Et、i-Prまたはt-Buである。

【0238】

ある実施形態において、式2aaa～14aaaに関して、R¹は、置換もしくは非置換のアリールまたはヘテロアリールである。

【0239】

40

ある実施形態において、式2aaa～14aaaに関して、R¹は置換もしくは非置換のビシクロアリール、ビシクロアルキルまたはビシクロヘテロアリールである。

【0240】

ある特定の実施形態において、式2aaa～14aaaに関して、R¹は置換または非置換のフェニルである。

【0241】

ある実施形態において、式2aaa～14aaaに関して、R¹は置換もしくは非置換のビリジル、ビリミジニルまたはピラジニルである。

【0242】

ある実施形態において、式2aaa～14aaaに関して、R¹は置換または非置換のキノ

50

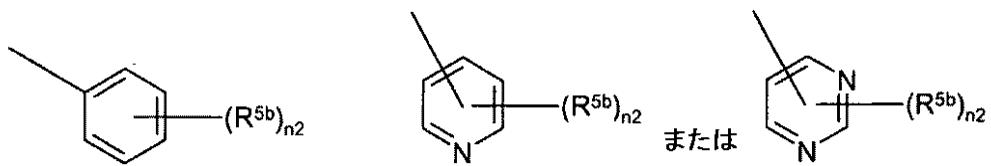
リニル、イソキノリニル、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンズオキサゾリルおよびインドリルから選択される。

【0243】

ある実施形態において、式2aaa～14aaaに関して、R¹は、

【0244】

【化14】



10

である

(式中、下付き文字n2は、1～5から選択され、各R^{5b}は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキカルボニル、置換されたアルコキカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、置換または非置換のスルフィニル、置換または非置換のスルホニル、置換または非置換のスルファンイル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、スルホン酸、スルホン酸エステル、置換または非置換のジヒドロキシホスホリル、置換または非置換のアミノジヒドロキシホスホリル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のシクロヘテロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択される)。

【0245】

ある実施形態において、式2aaa～14aaaに関して、R¹は上述の通りであり、下付き文字n2は1、2または3である。

20

【0246】

ある実施形態において、式2aaa～14aaaに関して、R¹は上述の通りであり、下付き文字n2は1または2である。

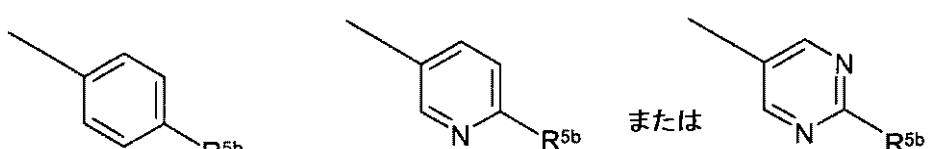
30

【0247】

ある特定の実施形態において、式2aaa～14aaaに関して、R¹は、

【0248】

【化15】



40

である

(式中、R^{5b}は上述の通りである)。

【0249】

一実施形態において、式2aaa～14aaaに関して、各R^{5b}は、独立して、H、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシおよびハロアルキルから選択される。

【0250】

一実施形態において、式2aaa～14aaaに関して、R¹は、上に記載の通りであり、各R^{5b}は、独立して、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Ph、Cl、F、Br、

50

C N、O H、O M e、O E t、O P h、C O P h、C O₂ M e、C H₂-N-モルホリノ、C H₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、N H₂、C O N H₂、C F₃、C H F₂、O C F₃、O C H F₂、t-B u、S M e、C H=C H-C O₂ H、S O M e、S O₂ M e、S O₂ C F₃、S O₂ N H₂、S O₃ H、S O₃ M e、シクロプロピル、トリアゾリル、モルホリニル、およびピリジルから選択される。

【0251】

一実施形態において、式2a a～14a aに関して、各R^{5 b}は、独立して、H、C1、F、M e、またはC F₃から選択される。

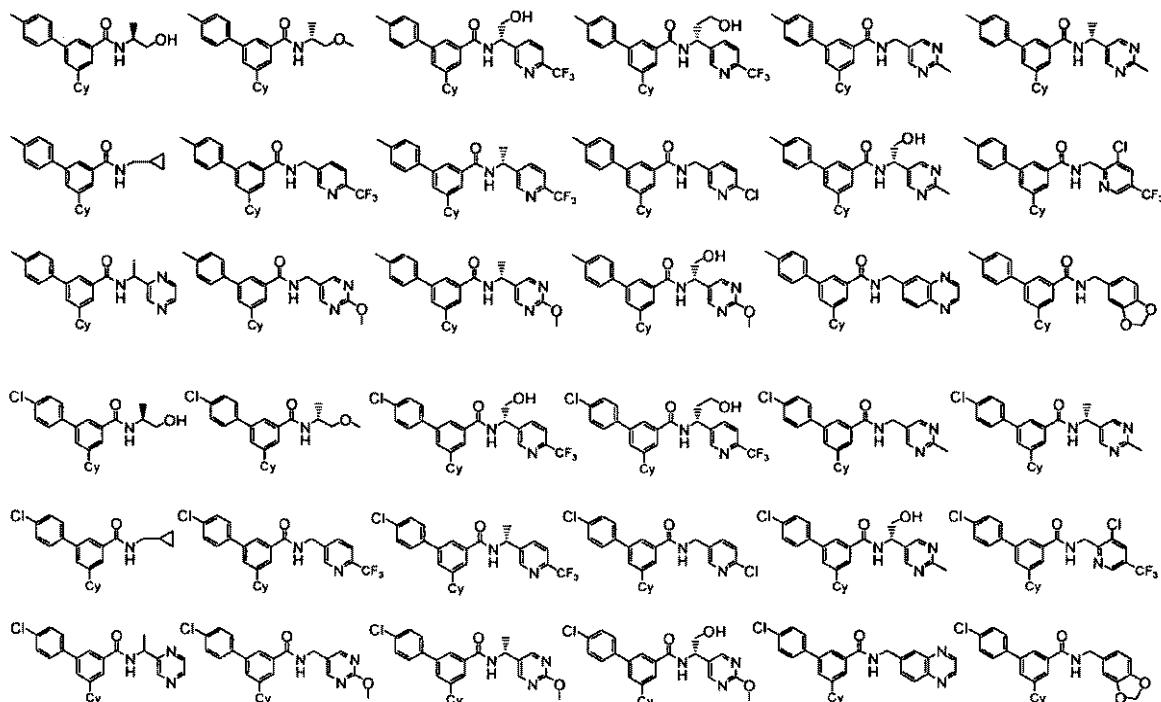
【0252】

式2a aに関して、ある実施形態において、化合物は、

10

【0253】

【化16】



20

からなる群から選択され、C yはR³であり、R³は、式2a aに対して定義された通りである。本明細書中に提供された範囲内のさらなる実施形態は、本明細書中の他の箇所および実施例において、制限なしに記載されている。これらの実施例は、例示目的のみであり、どんな形式であれ、制限すると解釈されるものではないことを理解されたい。

【0254】

一実施形態において、式1、2および2aに関して、R³は、置換または非置換の6～10員のアリールである。

【0255】

別の実施形態において、式1、2および2aに関して、R³は、置換または非置換の6～10員のヘテロアリールである。わかりやすいように、本発明は、5員のヘテロアリール、例えばピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリルなどは含まない。

40

【0256】

別の実施形態において、式1、2および2aに関して、R³は、置換または非置換のビシクロアリール、ビシクロアルキルまたはビシクロヘテロアリールである。

【0257】

別の実施形態において、式1、2および2aに関して、R³は、置換または非置換のフェニルである。

【0258】

50

別の実施形態において、式1、2および2aに関して、R³は、置換または非置換のピリジル、ピラジニルまたは非置換のピリミジニルである。

【0259】

別の実施形態において、式1、2および2aに関して、R³は、置換または非置換のキノリニル、イソキノリニル、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンズオキサゾリルおよびインドリルから選択される。

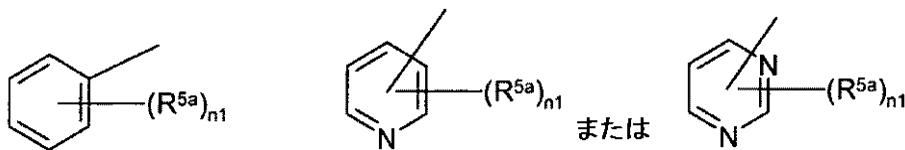
【0260】

別の実施形態において、式1、2および2aに関して、R³は、

【0261】

【化17】

10



であり、下付き文字n1は、1～5から選択され、各R^{5a}は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキカルボニル、置換されたアルコキカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルフィニル、置換されたスルホニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシリ、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択される。

20

【0262】

一実施形態において、式1、2または2aに関して、R¹は、非置換のヘテロシクロアルキルである。

30

【0263】

一実施形態において、式1、2または2aに関して、R¹は、置換されたヘテロシクロアルキルである。

【0264】

一実施形態において、式1、2または2aに関して、R¹は、ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つまたは複数の基で置換されている。

40

【0265】

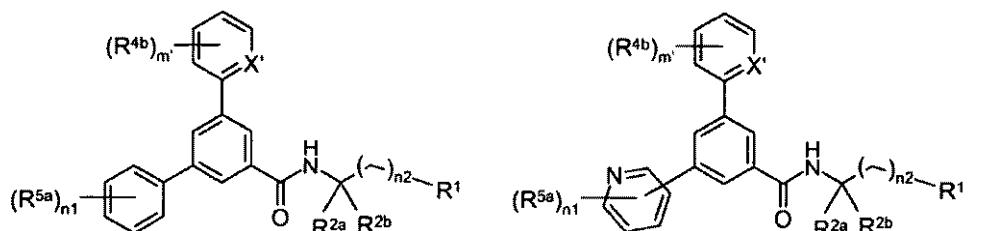
一実施形態において、式1、2または2aに関して、R¹は、ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つまたは複数の基で置換されている。

【0266】

別の態様において、本明細書中で提供されるのは、式3、4または5による化合物

【0267】

【化18】

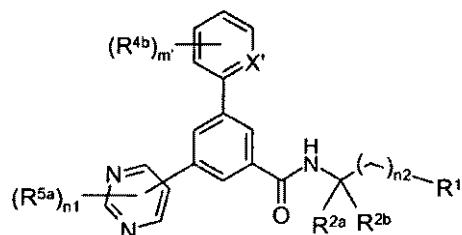


3

4

または

10



5

20

(式中、

X'は、C R^{4a}およびNから選択され、R¹は、置換または非置換のアリール、およびヘテロアリールから選択されるか、または
R¹は、置換または非置換のシクロアルキルであるか、またはR¹は、アルキルおよびヒドロキシアルキルから選択されるか、またはR¹は、ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つまたは複数の基で置換されており、R^{2a}およびR^{2b}のそれぞれは、独立して、水素、C₁~C₄アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ハロアルキルおよびハロから選択されるか、またはR^{2a}およびR^{2b}は、一緒に結合することによって、3~7個の原子のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、各R^{4a}およびR^{4b}は、独立して、H、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換のアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、置換または非置換のアリールアルキルオキシ、置換または非置換のアミノ、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルホニル、置換されたスルフィニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択され、下付き文字m'は、0~4から選択され、各R^{5a}は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換されたアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ

30

40

50

、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルフィニル、置換されたスルホニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシリ、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択され、前記下付き文字 n_1 は、1 ~ 5 から選択され、前記下付き文字 n_2 は 0 または 1 である）、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体であって、

ただし、

- a) n_2 が 0 の場合、 R^1 は、Me 以外であるか、または
- b) i) 3 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジニル) - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロピル] - 5 - (5 - メチル - 2 - ピリジニル) - ベンズアミド

以外である化合物。

【0268】

一実施形態において、式 3、4 および 5 について、下付き文字 m' は、1、2 または 3 である。

10

【0269】

一実施形態において、式 3、4 および 5 について、下付き文字 m' は、1 である。

【0270】

一実施形態において、式 3、4 および 5 について、 R^1 は、置換もしくは非置換のアリール、およびヘテロアリールから選択されるか、または

R^1 は、置換もしくは非置換のシクロアルキルであるか、または

R^1 は、アルキルおよびヒドロキシアルキルから選択されるか、または

R^1 は、ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される 1 つもしくは複数の基で置換されている。

20

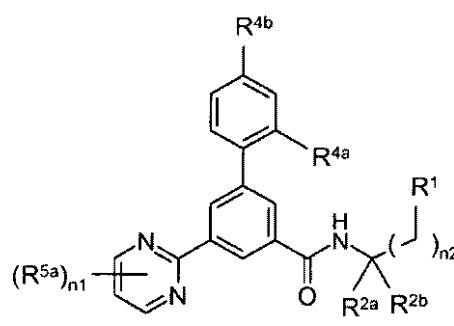
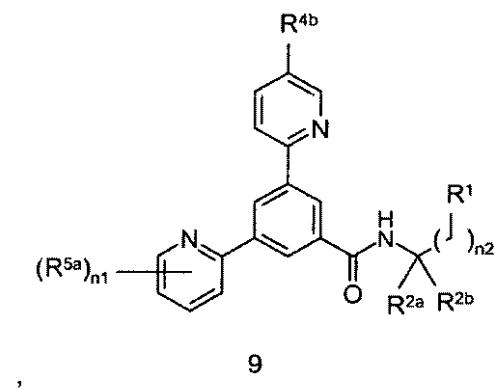
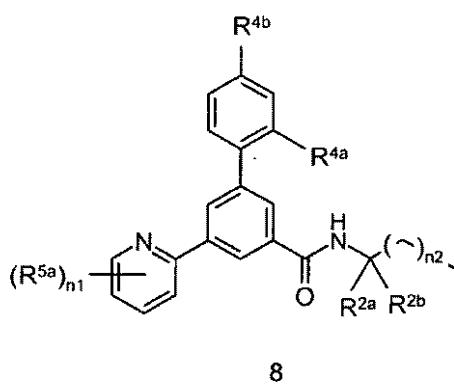
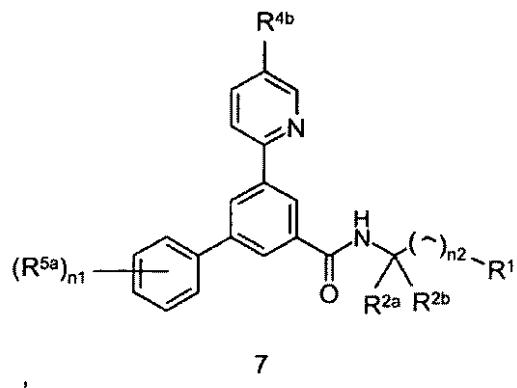
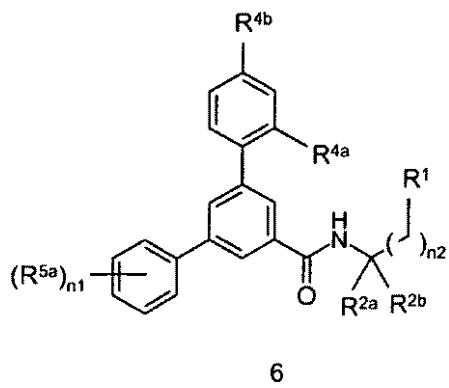
【0271】

別の実施形態において、式 2a について、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式 6、7、8、9、10 または 11 による

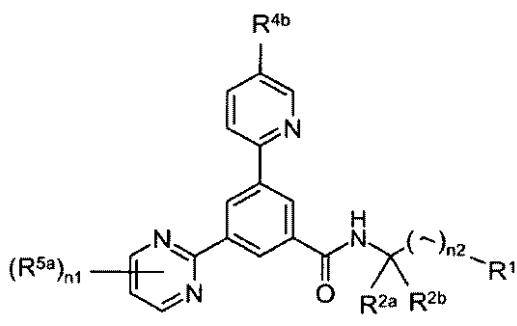
【0272】

30

【化19】



または



(式中、

R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、n1およびn2は、式3～5に対して記載の通りである)。

【0273】

一実施形態において、式3～11について、下付き文字n2は、0である。

【0274】

別の実施形態において、式3～11について、下付き文字n2は、1である。

【0275】

別の実施形態において、式3～6、8および10について、各R^{4a}は、独立して、H、C₁～C₄アルキル、ハロC₁～C₄アルキル、CN、NO₂またはハロである。

【0276】

一実施形態において、式3～6、8および10について、各R^{4a}は、H、Me、CF₃、Cl、F、CNまたはNO₂である。

【0277】

一実施形態において、式3～6、8および10について、R^{4a}は、ClまたはCNで

10

20

30

40

50

ある。

【0278】

一実施形態において、式1～11に関して、R^{4 b}は、H、C₁～C₄アルキルまたはハロC₁～C₄アルキルまたはハロである。

【0279】

一実施形態において、式1～11に関して、R^{4 b}は、H、Me、CF₃、ClまたはFである。

【0280】

一実施形態において、式3～11に関して、下付き文字n1は、1、2または3である。

10

【0281】

一実施形態において、式3～11に関して、下付き文字n1は、1または2である。

【0282】

一実施形態において、式3～11に関して、下付き文字n1は、1である。

【0283】

一実施形態において、式3～11に関して、各R^{5 a}は、独立して、H、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、およびハロアルキルから選択される。

【0284】

一実施形態において、式3～11に関して、各R^{5 a}は、独立して、H、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CO₂Me、CH₂-N-モルホリノ、CH₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、NH₂、CONH₂、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃Me、シクロプロピル、トリアゾリル、モルホリニルおよびピリジルから選択される。

20

【0285】

一実施形態において、式3～11に関して、各R^{5 a}は、独立して、H、Cl、F、Me、またはCF₃から選択される。

【0286】

一実施形態において、式3～11に関して、各R^{5 a}は、Hである。

30

【0287】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、置換または非置換のアリール、およびヘテロアリールから選択される。

【0288】

一実施形態において、式3～11に関して、置換または非置換のシクロアルキル。

【0289】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、アルキルおよびヒドロキシアルキルから選択されるか、またはR¹は、ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つもしくは複数の基で置換されている。

40

【0290】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、ヘテロシクロアルキル、非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つもしくは複数の基で置換されている。

【0291】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、アリールまたはヘテロアリール以外である。

【0292】

50

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、非置換のアリールまたはヘテロアリールである。

【0293】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、置換または非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される。

【0294】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、置換または非置換のアルキルである。

【0295】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、アルキルである。 10

【0296】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、ヒドロキシアルキルである。

【0297】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、非置換のヘテロシクロアルキルである。

【0298】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、またはアルキル、ハロアルキルおよびオキソから選択される1つもしくは複数の基で置換されている。 20

【0299】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、アルコキシアルキル、アミノアルキルおよびジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルならびにオキソから選択される1つまたは複数の基で置換されている。

【0300】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、アルキルスルホニルアルキルで置換されている。

【0301】

一実施形態において、式3～11に関して、R^{2a}およびR^{2b}のそれぞれは、独立して、水素、C₂～C₄アルキル、ヒドロキシアルキルおよびハロから選択される。別の実施形態において、R^{2a}およびR^{2b}のそれぞれは、独立して、水素、C₂～C₄アルキルおよびヒドロキシアルキルから選択される。 30

【0302】

一実施形態において、式3～11に関して、R^{2a}およびR^{2b}は、一緒に結合することによって、3～7個の原子のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0303】

一実施形態において、式3～11に関して、R^{2a}およびR^{2b}は、一緒に結合することによって、3～7個の原子のシクロアルキル環を形成する。 40

【0304】

一実施形態において、式3～11に関して、R^{2a}およびR^{2b}は、一緒に結合することによって、シクロプロピル環を形成する。

【0305】

一実施形態において、式3～11に関して、下付き文字n2は1であり、R¹は、非置換のヘテロシクロアルキルである。

【0306】

一実施形態において、式3～11に関して、下付き文字n2は1であり、R¹は、置換されたヘテロシクロアルキルである。

【0307】

10

20

30

40

50

一実施形態において、式3～11に関して、下付き文字n2は1であり、R¹はヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つもしくは複数の基で置換されている。

【0308】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つまたは複数の基で置換されている。 10

【0309】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、およびアゼピニルから選択され、これらは非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つもしくは複数の基で置換されている。

【0310】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼピニルから選択され、これらはオキソで置換されている。 20

【0311】

一実施形態において、式3～11に関して、R¹は、モルホリニルおよび1,1-ジオキソ-チオモルホリニルから選択される。

【0312】

一実施形態において、式3～11に関して、下付き文字n2は1であり、R¹は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼピニルから選択され、これらは非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つもしくは複数の基で置換されている。 30

【0313】

一実施形態において、式3～11に関して、下付き文字n2は1であり、R¹は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼピニルから選択され、これらは、非置換であるか、またはアルキルで置換されている。

【0314】

一実施形態において、式3～11に関して、下付き文字n2は1であり、R¹は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼピニルから選択され、これらは、オキソで置換されている。

【0315】

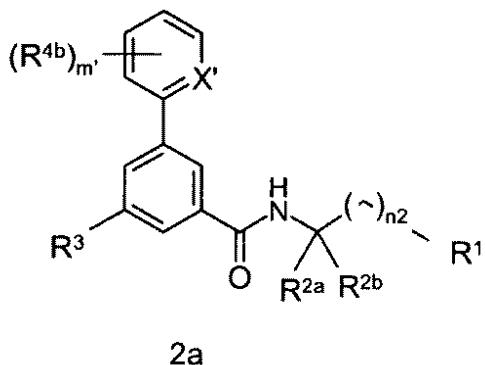
一実施形態において、式3～11に関して、下付き文字n2は1であり、R¹は、モルホリニルおよび1,1-ジオキソ-チオモルホリニルから選択される。 40

【0316】

さらに別の態様において、本明細書中で提供されるのは、式2aによる化合物

【0317】

【化 20】



(式中、

X' は、 C R^{4 a} および N から選択され、R¹ は、 置換または非置換のアルキル、 シクロアルキル、 ヘテロシクロアルキル、 アリールおよびヘテロアリールから選択され、R^{2 a} および R^{2 b} のそれぞれは、 独立して、 水素、 C₁ ~ C₄ アルキル、 ヒドロキシアルキル、 アルコキシアルキル、 アミノアルキル、 アルキルアミノアルキル、 ジアルキルアミノアルキル、 ハロアルキルおよびハロから選択されるか、 または R^{2 a} および R^{2 b} は、 一緒に結合することによって、 3 ~ 7 個の原子のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、R³ は、 N 含有ヘテロシクロアルキルであり、 前記ヘテロシクロアルキルは、 非置換であるか、 またはアルキル、 ハロ、 ハロアルキル、 ヒドロキシアルキル、 アルコキシアルキル、 アミノアルキル、 ジアルキルアミノアルキル、 アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される 1 つもしくは複数の基で置換されており、 前記ヘテロシクロアルキルは、 前記 N を介してコアの基に結合しており、各 R^{4 a} および R^{4 b} は、 独立して、 H、 置換または非置換のアルキル、 置換または非置換のアシル、 置換または非置換のアシルアミノ、 置換または非置換のアルキルアミノ、 置換または非置換のアルキルチオ、 置換または非置換のアルコキシ、 置換または非置換のアルコキシカルボニル、 置換または非置換のアルキルアリールアミノ、 置換または非置換のアリールアルキルオキシ、 置換または非置換のアミノ、 置換または非置換のアリール、 置換または非置換のアリールアルキル、 スルホ、 置換されたスルホ、 置換されたスルホニル、 置換されたスルフィニル、 置換されたスルファニル、 置換または非置換のアミノスルホニル、 置換または非置換のアルキルスルホニル、 置換または非置換のアリールスルホニル、 アジド、 置換または非置換のカルバモイル、 カルボキシル、 シアノ、 置換または非置換のシクロアルキル、 置換または非置換のヘテロシクロアルキル、 置換または非置換のジアルキルアミノ、 ハロ、 ヘテロアリールオキシ、 置換または非置換のヘテロアリール、 置換または非置換のヘテロアルキル、 ヒドロキシ、 ニトロおよびチオールから選択され、 下付き文字 m' は、 0 ~ 4 から選択され、 前記下付き文字 n₂ は、 0 または 1 である）、 または薬学的に許容されるその塩、 溶媒和物、 プロドラッグ、 立体異性体、 互変異性体もしくは同位体の変異体であって、

ただし、

i) 3 - (5 - メチル - 2 - ピリジニル) - 5 - (1 - ピペリジニル) - N - [(1 S) - 1 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル] - ベンズアミド；

i i) N - [(1 R) - 1 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジニル) エチル] - 3 - (5 - メチル - 2 - ピリジニル) - 5 - (1 - ピペリジニル) - ベンズアミド；

i i i) 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル) - 2 ' - フルオロ - 4 ' - メチル - N - (1 - メチルエチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド；

i v) N - (3 , 3 - ジメチルブチル) - - ヒドロキシ - - メチル - - [[5 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル] カルボニル] アミノ] - , (R , S , S) - ベンゼンヘキサンアミド；

10

20

30

40

50

v) 2 - [[3 ' - [(2 R) - 2 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 1 - ピロリジニル] - 5 ' - [[(1 S) - 1 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 2 - フェニルエチル] アミノ] カルボニル] - 2 - メトキシ [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル] メチル] - 4 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシエチル] - 5 - (ヒドロキシメチル) - N - [(1 S , 2 S , 3 S , 5 R) - 2 , 6 , 6 - トリメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタ - 3 - イル] - , (3 S , 4 R , 5 R) - 3 - イソオキサゾリジンカルボキサミド ; または
v i) N - (3 , 3 - ジメチルブチル) - - ヒドロキシ - - メチル - - [[5 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル] カルボニル] アミノ] - (R , S , S) - ベンゼンヘキサンアミド

以外である化合物。

10

【 0 3 1 8 】

一実施形態において、式 2 a について、R³ は、非置換の N 含有ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、N を介してコアの基に結合している。

【 0 3 1 9 】

一実施形態において、式 2 a について、R³ は、N 含有ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される 1 つまたは複数の基で置換されており、このヘテロシクロアルキルは、N を介してコアの基に結合している。

【 0 3 2 0 】

20

一実施形態において、式 2 a について、R³ は、N 含有ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される 1 つまたは複数の基で置換されている。

【 0 3 2 1 】

一実施形態において、式 2 a について、R³ は、N 含有ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシアルキルで置換されている。

【 0 3 2 2 】

一実施形態において、式 2 a について、R³ は、N 含有ヘテロシクロアルキルであり、このヘテロシクロアルキルは、オキソで置換されている。

30

【 0 3 2 3 】

一実施形態において、式 2 a について、R³ は、非置換のアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリニル、ピペラジニルまたはアゼピニルである。

【 0 3 2 4 】

別の実施形態において、式 2 a について、R³ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリニル、ピペラジニルまたはアゼピニルであり、これらは、非置換であるか、またはヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキル、およびオキソから選択される 1 つもしくは複数の基で置換されている。

40

【 0 3 2 5 】

別の実施形態において、式 2 a について、R³ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリニル、ピペラジニルまたはアゼピニルであり、これらはヒドロキシアルキルおよびオキソから選択される 1 つまたは複数の基で置換されている。

【 0 3 2 6 】

別の実施形態において、式 2 a について、R³ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリニル、ピペラジニルまたはアゼピニルであり、これらはオキソで置換されている。

【 0 3 2 7 】

50

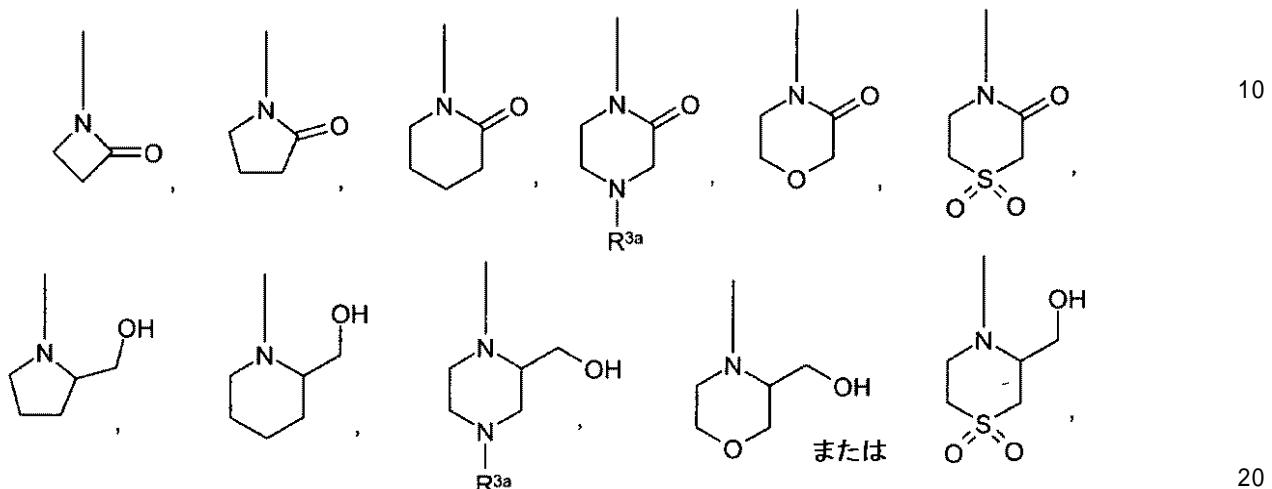
別の実施形態において、式2aに関して、R³は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ピペラジニルまたはアゼピニルであり、これらはヒドロキシアルキルで置換されている。

【0328】

別の実施形態において、式2aに関して、R³は、

【0329】

【化21】



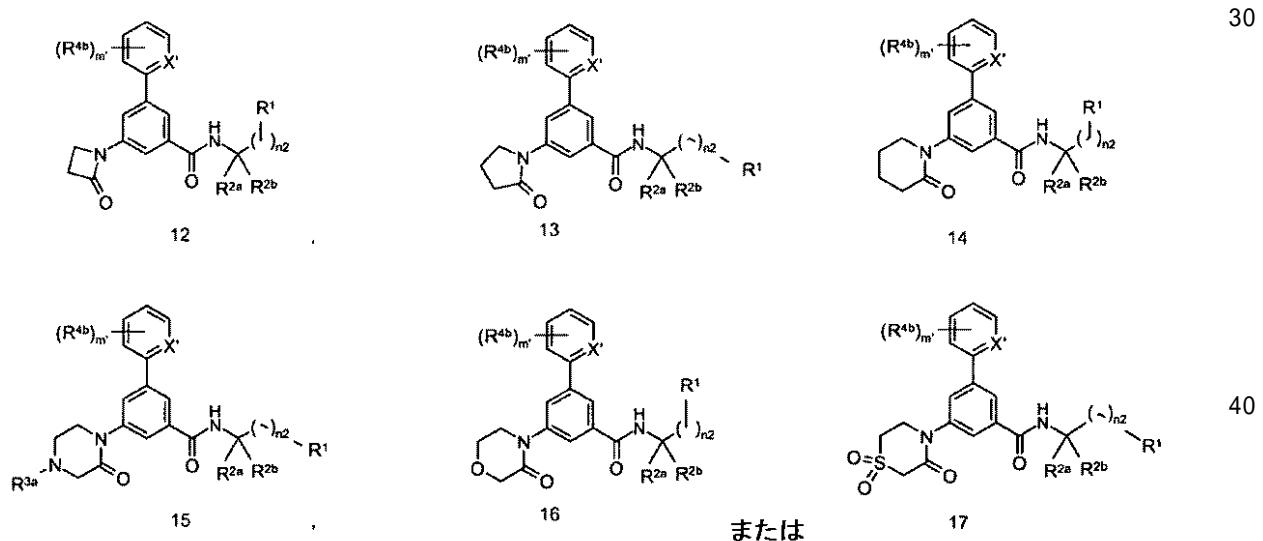
であり、R^{3a}は、独立して、水素または置換もしくは非置換のアルキルから選択される。

【0330】

別の実施形態において、式2aに関して、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式12、13、14、15、16または17による

【0331】

【化22】



(式中、X'、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{4b}、m'およびn2は、式2aに対して記載された通りである)。

【0332】

一実施形態において、式1～8に関して、下付き文字m'は、1、2または3である。

【0333】

【0343】

一実施形態において、式3～23に関して、R^{2-a}およびR^{2-b}は、一緒に結合することによって、シクロアルキル環を形成する。

【0344】

一実施形態において、式3～23に関して、R^{2-a}およびR^{2-b}は、一緒に結合することによって、シクロプロピル環を形成する。

【0345】

一実施形態において、式3～23に関して、R^{2-a}は、Me、Et、n-Pr、t-Bu、CF₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂(CH₂)₂OH、CH₂CH₂NHMe、CH₂NMe₂、CH₂CH₂NMe₂、CH₂OMeおよびCH₂CH₂OMeから選択され、R^{2-b}はHである。
10

【0346】

一実施形態において、式3～23に関して、R^{2-a}は、Me、Et、n-Pr、t-Buから選択され、R^{2-b}はHである。

【0347】

一実施形態において、式3～23に関して、R^{2-a}は、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂(CH₂)₂OH、CH₂OMeおよびCH₂CH₂OMeから選択され、R^{2-b}はHである。

【0348】

一実施形態において、式3～23に関して、R^{2-a}は、CF₃およびCH₂CF₃から選択され、R^{2-b}はHである。
20

【0349】

一実施形態において、式3～23に関して、R^{2-a}は、CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}から選択され、R^{2'}およびR^{2''}は、一緒に結合することによって、複素環を形成することができ、R^{2-b}はHである。

【0350】

一実施形態において、式3～23に関して、R^{2-a}は、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルから選択され、R^{2-b}はHである。

【0351】

一実施形態において、式3～23に関して、R^{2-a}は、CH₂OHまたはCH₂CH₂OHであり、R^{2-b}はHである。
30

【0352】

一実施形態において、式12～23に関して、下付き文字n₂は0である。

【0353】

別の実施形態において、式12～23に関して、下付き文字n₂は1である。

【0354】

一実施形態において、式15または21に関して、R^{3-a}は、Hまたはアルキルである。
40

【0355】

別の実施形態において、式15または21に関して、R^{3-a}は、H、Me、Etまたはi-Prである。

【0356】

一実施形態において、式1～23に関して、X'はCR^{4-a}である。

【0357】

別の実施形態において、式1～23に関して、X'はNである。

【0358】

一実施形態において、式1～23に関して、X'はCR^{4-a}であり、R^{4-a}は、独立して、H、C₁～C₄アルキル、ハロC₁～C₄アルキル、CN、NO₂またはハロである。
50

【0359】

一実施形態において、式1～23に関して、X'はCR^{4-a}であり、R^{4-a}は、H、Me、CF₃、Cl、F、CNまたはNO₂である。

【0360】

別の実施形態において、式1～23に関して、X'はCR^{4-a}であり、R^{4-a}は、ClまたはCNである。

【0361】

一実施形態において、式1～23に関して、R^{4-b}はH、C₁～C₄アルキルまたはハロC₁～C₄アルキルまたはハロである。

【0362】

別の実施形態において、式1～23に関して、R^{4-b}はH、Me、CF₃、ClまたはFである。

10

【0363】

一実施形態において、式12～23に関して、R¹は、アリールまたはヘテロアリール以外である。

【0364】

一実施形態において、式12～23に関して、R¹は、アリールまたはヘテロアリールである。

【0365】

一実施形態において、式12～23に関して、R¹は、置換または非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される。

20

【0366】

一実施形態において、式12～23に関して、R¹は、置換または非置換のアルキルである。

【0367】

一実施形態において、式12～23に関して、R¹は、ヒドロキシアルキルである。

【0368】

一実施形態において、式12～23に関して、R¹は、アルキルである。

【0369】

一実施形態において、式12～23に関して、R¹は、Et、i-Prまたはt-Buである。

30

【0370】

一実施形態において、式12～23に関して、R¹は、置換または非置換のシクロアルキルである。

【0371】

一実施形態において、式12～23に関して、R¹は、置換または非置換のヘテロシクロアルキルである。

【0372】

一実施形態において、式12～23に関して、R¹は、置換または非置換のピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼピニルから選択される。

40

【0373】

一実施形態において、式12～23に関して、R¹は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼピニルから選択され、これらは非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つもしくは複数の基で置換されている。

【0374】

一実施形態において、式12～23に関して、R¹は、ピロリジニル、ピペリジニル、

50

モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼピニルから選択され、これらは、オキソで置換されている。

【0375】

一実施形態において、式12～23に関して、R¹は、モルホリニルおよび1,1-ジオキソ-チオモルホリニルから選択される。

【0376】

一実施形態において、式12～23に関して、下付き文字n2は1であり、R¹は、置換または非置換のピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼピニルから選択される。

【0377】

一実施形態において、式12～23に関して、下付き文字n2は1であり、R¹は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼピニルから選択され、これらは非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つもしくは複数の基で置換されている。

【0378】

一実施形態において、式12～23に関して、下付き文字n2は1であり、R¹は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼピニルから選択され、これらはオキソで置換されている。

【0379】

一実施形態において、式12～23に関して、下付き文字n2は1であり、R¹は、モルホリニルおよび1,1-ジオキソ-チオモルホリニルから選択される。

【0380】

一実施形態において、式1～23に関して、R¹は、置換または非置換のビシクロアリール、ビシクロアルキルまたはビシクロヘテロアリールから選択される。

【0381】

一実施形態において、式1～23に関して、R¹は、置換または非置換のピリジル、ピラジニルまたは非置換のピリミジニルから選択される。

【0382】

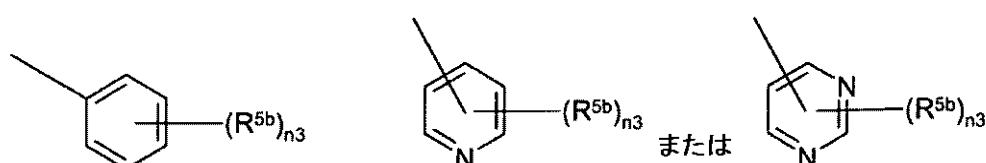
一実施形態において、式1～23に関して、R¹は、置換または非置換のキノリニル、イソキノリニル、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンズオキサゾリルおよびインドリルから選択される。

【0383】

一実施形態において、式1～23に関して、R¹は、

【0384】

【化24】



であり、下付き文字n2は、1～5から選択され、各R5bは、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシリル、置換または非置換のアシリルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換されたアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルフィニル、置換されたスルホニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカル

10

20

30

40

50

バモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択される。

【0385】

一実施形態において、式1～23に関して、下付き文字n3は、1、2または3である。
。

【0386】

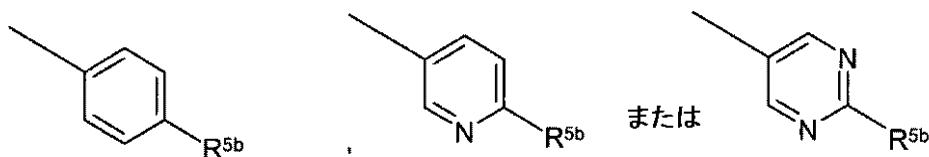
一実施形態において、式1～23に関して、下付き文字n3は、1または2である。

【0387】

一実施形態において、式1～23に関して、R¹は、

【0388】

【化25】



であり、R^{5b}は、上に記載の通りである。

【0389】

一実施形態において、式1～23に関して、各R^{5b}は、独立して、H、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシおよびハロアルキルから選択される。

【0390】

一実施形態において、式1～23に関して、各R^{5b}は、独立して、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CO₂Me、CH₂-N-モルホリノ、CH₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、NH₂、CONH₂、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃Me、シクロプロピル、トリアゾリル、モルホリニル、およびピリジルから選択される。

【0391】

一実施形態において、式1～23に関して、各R^{5b}は、独立して、H、Cl、F、MeまたはCF₃から選択される。

【0392】

別の実施形態において、式1に関して、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式3a、4aまたは5aによる

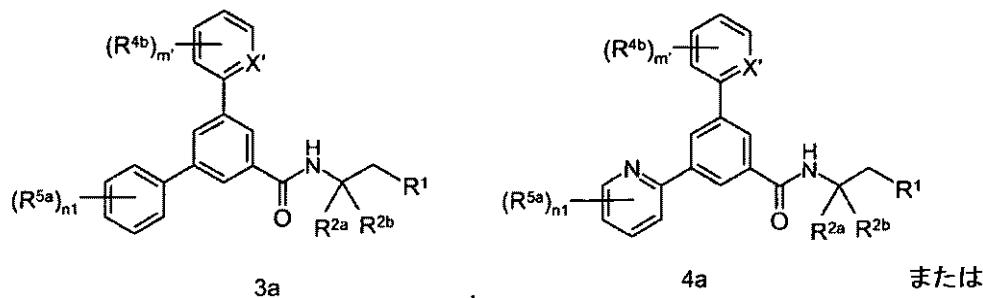
【0393】

10

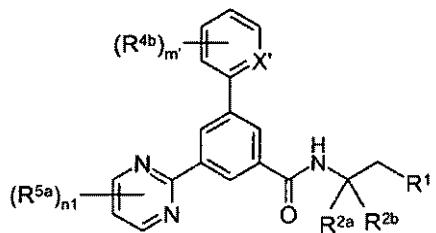
20

30

【化 2 6】



10



5a ,

20

(式中、

X' 、 R^1 、 R^{4b} および m' は、式1に対して記載の通りであり、 R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、水素、C₁～C₄アルキルおよびハロから選択されるか、または R^{2a} および R^{2b} は、一緒に結合することによって、3～7個の原子のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、各 R^{5a} は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキカルボニル、置換されたアルコキカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルフィニル、置換されたスルホニル、置換されたスルファンイル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択され、下付き文字n1は、1～5から選択される)。

【0394】

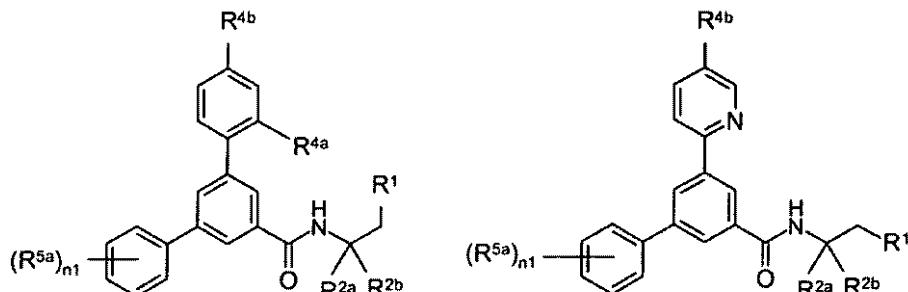
別の実施形態において、式1に関して、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式6a、7a、8a、9a、10aまたは11aによる

【0395】

30

40

【化27】

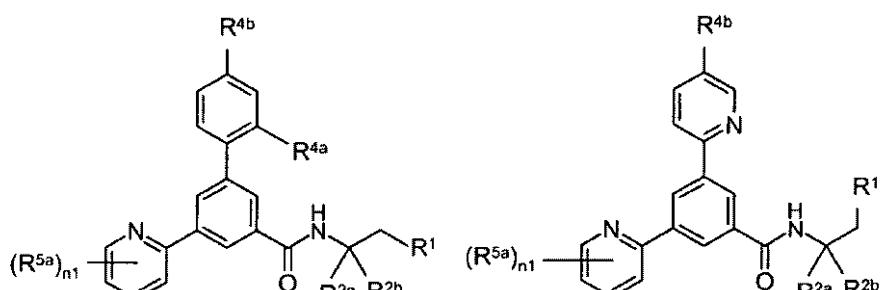


6a

,

7a

10

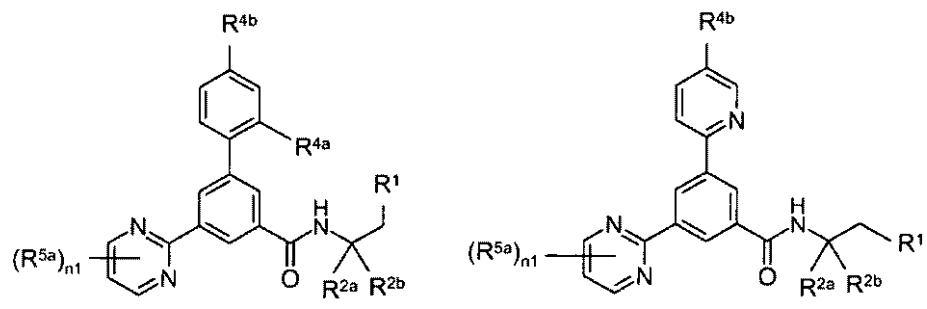


8a

,

9a

20



10a

または

11a

30

(式中、

X'、R¹、R^{4b}およびm'は、式1に対して記載の通りであり、R^{2a}およびR^{2b}のそれぞれは、独立して、水素、C₁～C₄アルキルおよびハロから選択されるか、またはR^{2a}およびR^{2b}は、一緒に結合することによって、3～7個の原子のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、各R^{5a}は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換されたアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、スルホ、置換されたスルホ、置換されたスルフィニル、置換されたスルホニル、置換されたスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアルキルスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシリ、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択され、下付き文字n1は、1～5から選択される)

40

50

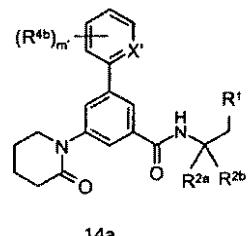
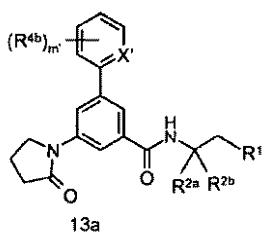
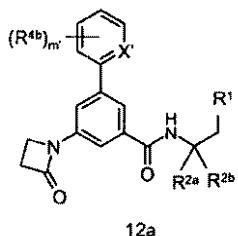
。

【0396】

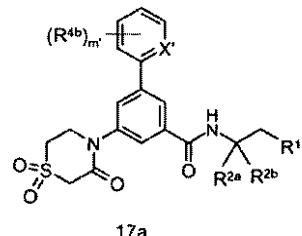
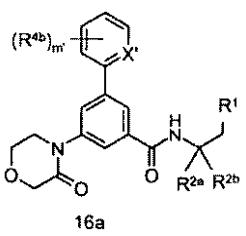
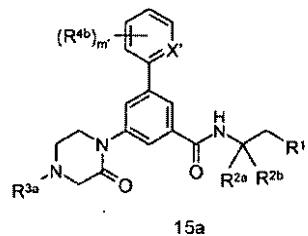
別の実施形態において、式1に関して、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式12a、13a、14a、15a、16a、17aまたは18aによる

【0397】

【化28】



10



20

または

(式中、

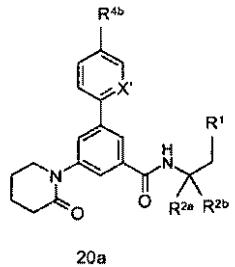
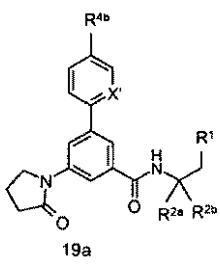
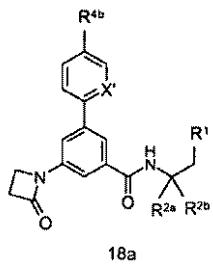
X' 、 R^1 、 R^{4b} および m' は、式1に対して記載の通りであり、 R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、水素、C₁～C₄アルキルおよびハロから選択されるか、または R^{2a} および R^{2b} は、一緒に結合することによって、3～7個の原子のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、 R^{3a} は、上に記載の通りであり、下付き文字n1は、1～5から選択される)。

【0398】

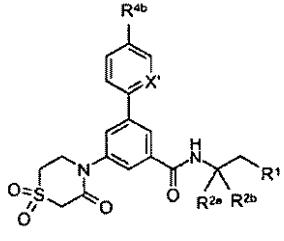
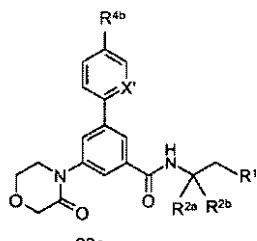
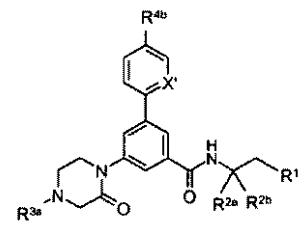
別の実施形態において、式1に関して、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式18a、19a、20a、21a、22aまたは23aによる

【0399】

【化29】



30



40

または

(式中、

50

X' 、 R^1 、 R^{4b} および m' は、式1に対して記載の通りであり、 R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよびハロから選択されるか、または R^{2a} および R^{2b} は、一緒に結合することによって、3~7個の原子のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、 R^{3a} は、上に記載の通りである)。

【0400】

一実施形態において、式3a~23aに関して、 R^1 は、置換または非置換のピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼピニルから選択される。

【0401】

一実施形態において、式3a~23aに関して、 R^1 は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼピニルから選択され、これらは、非置換であるか、またはアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニルアルキルおよびオキソから選択される1つもしくは複数の基で置換されている。 10

【0402】

一実施形態において、式3a~23aに関して、 R^1 は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルおよびアゼピニルから選択され、これらは、オキソで置換されている。

【0403】

一実施形態において、式3a~23aに関して、 R^1 は、モルホリニルおよび1,1-ジオキソ-チオモルホリニルから選択される。 20

【0404】

一実施形態において、式15aまたは21aに関して、 R^{3a} は、Hまたはアルキルである。

【0405】

別の実施形態において、式15aまたは21aに関して、 R^{3a} は、H、Me、Etまたはi-Prである。 20

【0406】

一実施形態において、式3a~23aに関して、 X' はCR^{4a}である。

【0407】

別の実施形態において、式3a~23aに関して、 X' はNである。 30

【0408】

一実施形態において、式3a~23aに関して、 X' はCR^{4a}であり、 R^{4a} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_4$ アルキル、CN、NO₂またはハロである。

【0409】

一実施形態において、式3a~23aに関して、 X' はCR^{4a}であり、 R^{4a} はH、Me、CF₃、Cl、F、CNまたはNO₂である。

【0410】

別の実施形態において、式3a~23aに関して、 X' はCR^{4a}であり、 R^{4a} はC1またはCNである。 40

【0411】

一実施形態において、式3a~23aに関して、 R^{4b} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキルもしくはハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロである。

【0412】

別の実施形態において、式3a~23aに関して、 R^{4b} は、H、Me、CF₃、ClまたはFである。

【0413】

一実施形態において、式3a~23aに関して、 R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、水素である。 50

【0414】

一実施形態において、式3a～11aに関して、R^{2a}およびR^{2b}のそれぞれは、水素である。

【0415】

一実施形態において、式3a～23aに関して、R^{2a}およびR^{2b}のうちの1つは、メチル、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルである。

【0416】

一実施形態において、式3a～23aに関して、R^{2a}およびR^{2b}のそれぞれは、メチルである。

【0417】

一実施形態において、式3a～23aに関して、R^{2a}およびR^{2b}は、一緒に結合することによって、シクロアルキル環を形成する。

【0418】

一実施形態において、式3a～23aに関して、R^{2a}およびR^{2b}は、一緒に結合することによって、シクロプロピル環を形成する。

【0419】

一実施形態において、式3a～23aに関して、R^{2a}は、Me、Et、n-Pr、t-Bu、CF₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂OAc、CH₂(CH₂)₂OH、CH₂CH₂NHMe、CH₂NMe₂、CH₂CH₂NMe₂、CH₂CO₂H₂、CH₂CONMe₂、CH₂COOH、CH₂CH₂COOH、CH₂(CH₂)₂COOH、CH₂OMEおよびCH₂CH₂OMEから選択され、R^{2b}はHである。
。

【0420】

一実施形態において、式3a～23aに関して、R^{2a}は、CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}から選択され、R^{2'}およびR^{2''}は、一緒に結合することによって、複素環を形成することができ、R^{2b}はHである。

【0421】

一実施形態において、式3a～23aに関して、R^{2a}は、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルから選択され、R^{2b}はHである。

【0422】

一実施形態において、式3a～23aに関して、R^{2a}は、CH₂OHまたはCH₂CH₂OHであり、R^{2b}はHである。

【0423】

一実施形態において、式1～23および3a～23aに関して、R¹は、Me、Et、i-Prまたはt-Buである。

【0424】

一実施形態において、式1～2に関して、R¹は、置換もしくは非置換のアリールまたはヘテロアリールである。

【0425】

別の実施形態において、式1に関して、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式3b、4b、5b、6b、7bまたは8bによる

【0426】

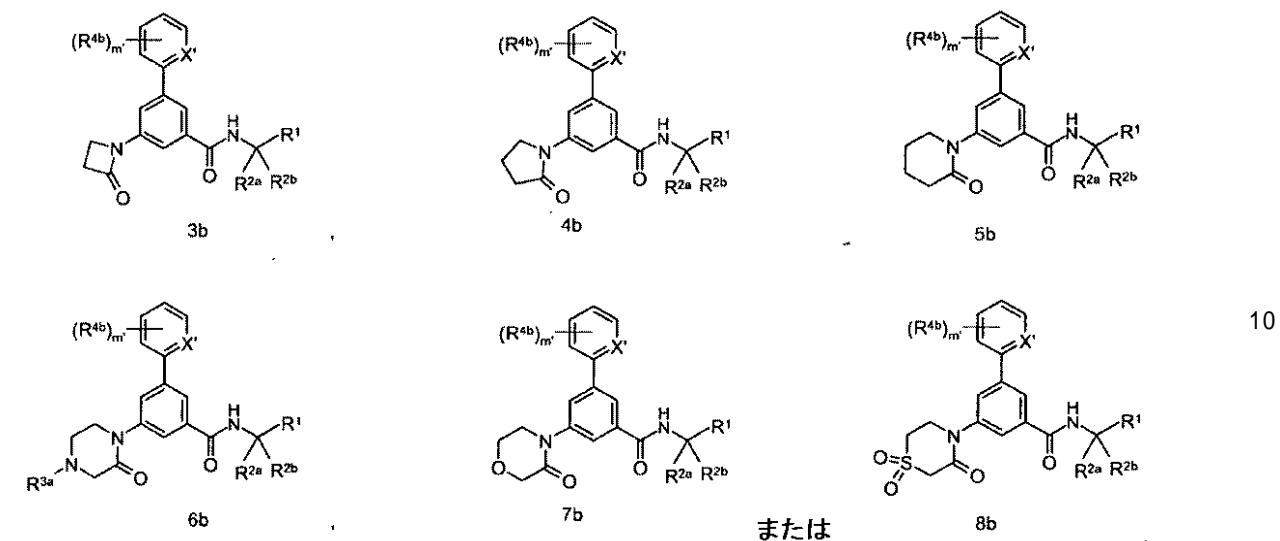
10

20

30

40

【化30】



(式中、

X' 、 R^1 、 R^{4a} および m' は、式1に対して記載の通りであり、 R^{3a} は、上に記載の通りであり、

R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルもしくはハロから選択されるか、または R^{2a} および R^{2b} は、一緒に結合することによって、3～7個の原子のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成する)。 20

【0427】

一実施形態において、式1b～8bに関して、下付き文字 m' は、1、2または3である。

【0428】

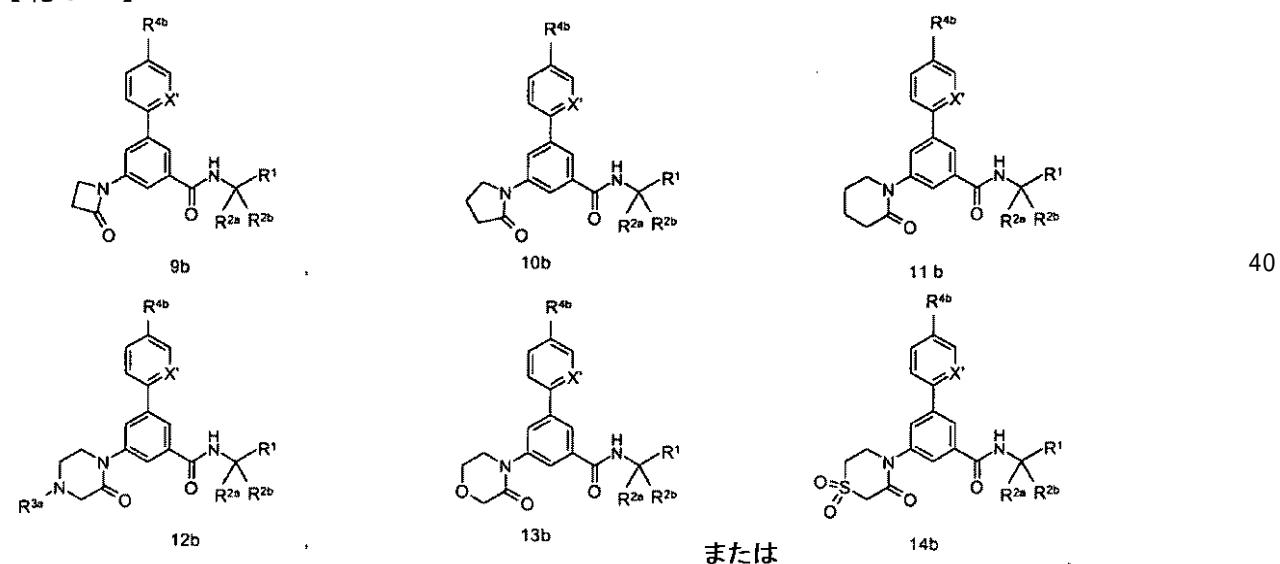
別の実施形態において、式1b～8bに関して、下付き文字 m' は、1である。

【0429】

別の実施形態において、式1に関して、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式9b、10b、11b、12b、13bまたは14bによる 30

【0430】

【化31】



(式中、

X' 、 R^1 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、および m' は、式1に対して記載の通りであり、 R^{3a} は 50

、上に記載の通りであり、

R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルもしくはハロから選択されるか、または R^{2a} および R^{2b} は、一緒に結合することによって、3 ~ 7 個の原子のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成する)。

【0431】

一実施形態において、式 6 b または 12 b について、 R^{3a} は、H またはアルキルである。

【0432】

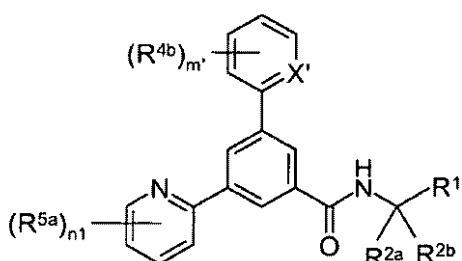
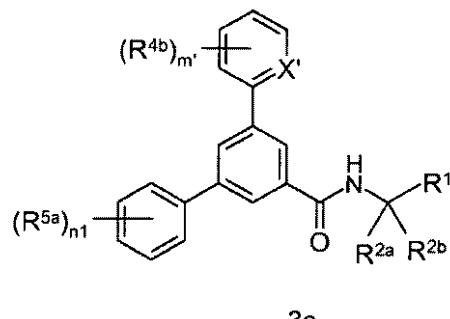
別の実施形態において、式 6 b または 12 b について、 R^{3a} は、H、Me、Et または i - Pr である。 10

【0433】

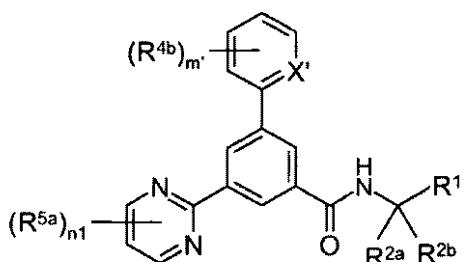
別の実施形態において、式 1 について、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式 3c、4c または 5c による

【0434】

【化32】



または



(式中、

R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルもしくはハロから選択されるか、または R^{2a} および R^{2b} は、一緒に結合することによって、3 ~ 7 個の原子のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、 20

X' 、 R^1 、 R^{4b} および m' は、式 1 に対して記載の通りであり、 R^{5a} および n_1 は、上に記載の通りである)。

【0435】

別の実施形態において、式 3c、4c および 5c について、下付き文字 m' は、1、2 または 3 である。

【0436】

別の実施形態において、式 3c、4c および 5c について、下付き文字 m' は 1 である。

【0437】

別の実施形態において、式 1 について、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒

10

20

30

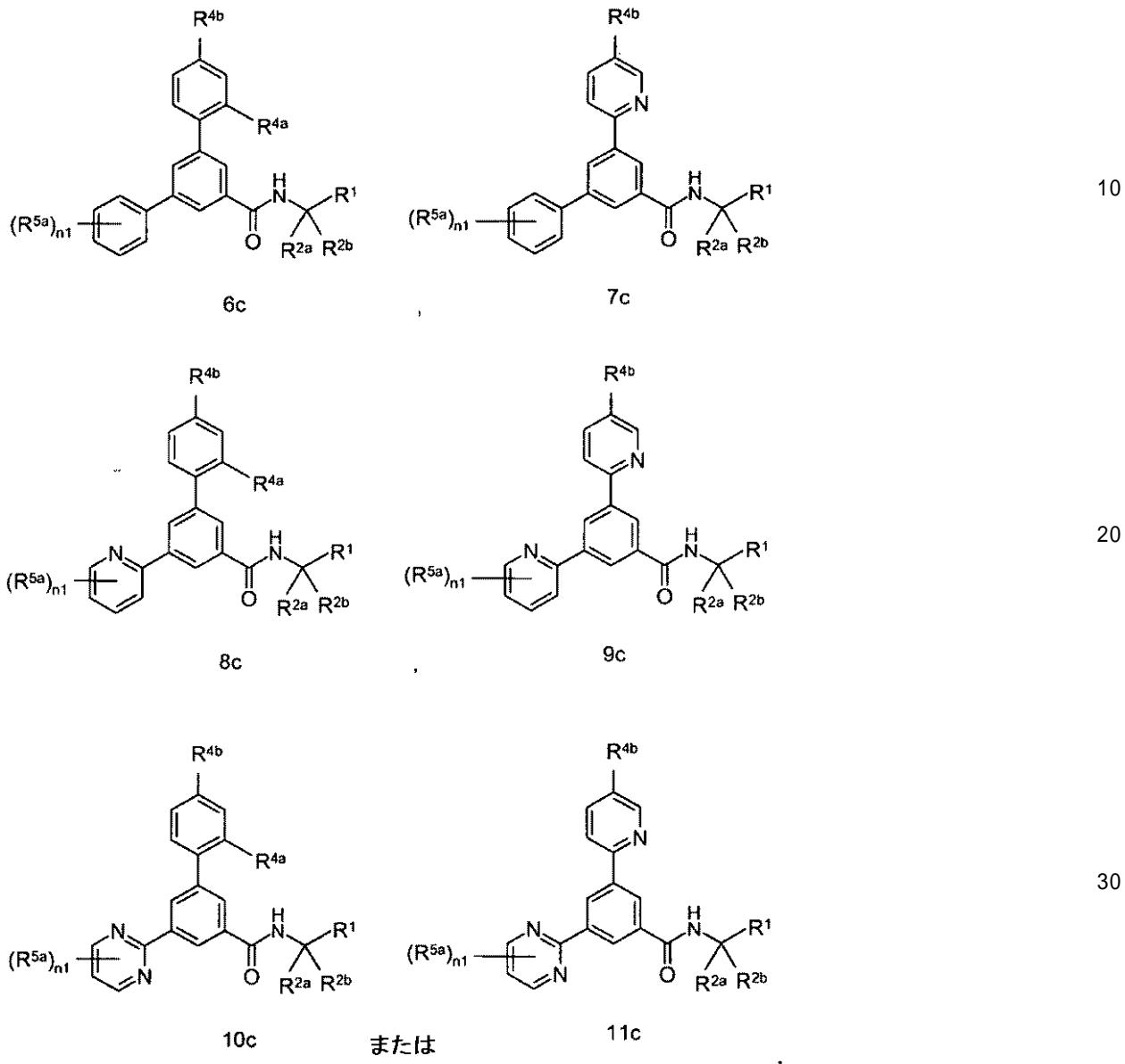
40

50

和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、式 6 c、7 c、8 c、9 c、10 c または 11 c による

【0438】

【化33】



(式中、

R^{2a} および R^{2b} のそれぞれは、独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキルもしくはハロから選択されるか、または R^{2a} および R^{2b} は、一緒に結合することによって、3 ~ 7 個の原子のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成し、

X' 、 R^1 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、および m' は、式 1 に対して記載の通りであり、 R^{5a} および n_1 は、上に記載の通りである)。

【0439】

一実施形態において、式 3 b ~ 14 b について、 X' は、CR^{4a} である。

【0440】

別の実施形態において、式 3 b ~ 14 b について、 X' は、N である。

【0441】

一実施形態において、式 3 b ~ 14 b について、 X' は、CR^{4a} であり、 R^{4a} は、独立して、H、C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ C₁ ~ C₄ アルキル、CN、NO₂ またはハロである。

【0442】

一実施形態において、式3b～14bに関して、X'は、CR^{4a}であり、R^{4a}は、H、Me、CF₃、Cl、F、CNまたはNO₂である。

【0443】

別の実施形態において、式3b～14bに関して、X'は、CR^{4a}であり、R^{4a}は、ClまたはCNである。

【0444】

一実施形態において、式3b～14bおよび3c～11cに関して、R^{4b}は、H、C₁～C₄アルキルもしくはハロC₁～C₄アルキルまたはハロである。

【0445】

別の実施形態において、式3b～14bおよび3c～11cに関して、R^{4b}は、H、Me、CF₃、ClまたはFである。

10

【0446】

一実施形態において、式3b～14bおよび3c～11cに関して、R^{2a}およびR^{2b}のそれぞれは、水素である。

【0447】

一実施形態において、式3b～14bおよび3c～11cに関して、R^{2a}およびR^{2b}のうちの1つは、メチル、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルである。

【0448】

一実施形態において、式3b～14bおよび3c～11cに関して、R^{2a}およびR^{2b}のそれぞれは、メチルである。

20

【0449】

一実施形態において、式3b～14bおよび3c～11cに関して、R^{2a}およびR^{2b}は、一緒に結合することによって、シクロアルキル環を形成する。

【0450】

一実施形態において、式3b～14bおよび3c～11cに関して、R^{2a}およびR^{2b}は、一緒に結合することによって、シクロプロピル環を形成する。

【0451】

一実施形態において、式3b～14bおよび3c～11cに関して、R^{2a}は、Me、Et、n-Pr、t-Bu、CF₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂OA_c、CH₂(CH₂)₂OH、CH₂CH₂NHMe、CH₂NMe₂、CH₂CH₂NMe₂、CH₂CONH₂、CH₂CONMe₂、CH₂COOH、CH₂CH₂COOH、CH₂(CH₂)₂COOH、CH₂OMe、およびCH₂CH₂OMeから選択され、R^{2b}はHである。

30

【0452】

一実施形態において、式3b～14bおよび3c～11cに関して、R^{2a}は、CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}から選択され、R^{2'}およびR^{2''}は、一緒に結合することによって、複素環を形成することができ、R^{2b}はHである。

【0453】

40

一実施形態において、式3b～14bおよび3c～11cに関して、R^{2a}は、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルから選択され、R^{2b}はHである。

【0454】

一実施形態において、式3b～14bおよび3c～11cに関して、R^{2a}は、CH₂OHまたはCH₂CH₂OHであり、R^{2b}はHである。

【0455】

一実施形態において、式1～23、3b～14bおよび3c～11cに関して、R¹は、置換または非置換のビシクロアリール、ビシクロアルキルまたはビシクロヘテロアリールである。

【0456】

50

一実施形態において、式1～23、3b～14bおよび3c～11cに関して、R¹は置換または非置換のフェニルである。

【0457】

一実施形態において、式1～23、3b～14bおよび3c～11cに関して、R¹は置換または非置換のピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルである。

【0458】

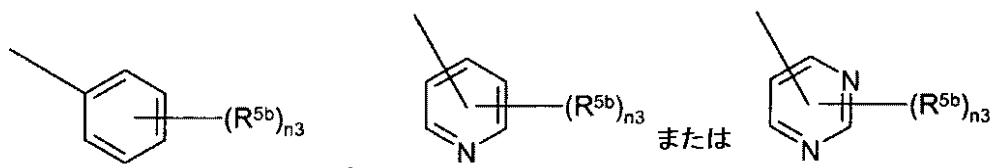
一実施形態において、式1～23、3b～14bおよび3c～11cに関して、R¹は置換または非置換のキノリニル、イソキノリニル、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンズオキサゾリルおよびインドリルから選択される。

【0459】

一実施形態において、式1～23、3b～14bおよび3c～11cに関して、R¹は

【0460】

【化34】



であり、下付き文字n3は、1～5から選択され、各R^{5b}は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換されたアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、置換または非置換のスルフィニル、置換または非置換のスルホニル、置換または非置換のスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアリールスルホニル、スルホン酸、スルホン酸エステル、置換または非置換のジヒドロキシホスホリル、置換または非置換のアミノジヒドロキシホスホリル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシリ、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択される。

【0461】

一実施形態において、式1～23、3b～14bおよび3c～11cに関して、R¹は上に記載の通りであり、下付き文字n3は、1、2または3である。

【0462】

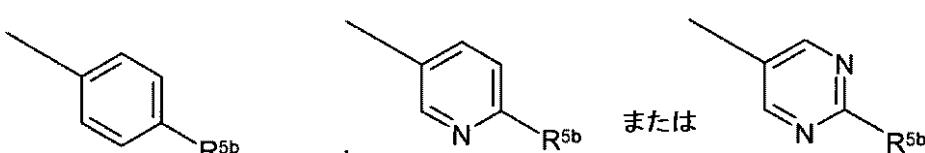
一実施形態において、式1～23、3b～14bおよび3c～11cに関して、R¹は上に記載の通りであり、下付き文字n3は、1または2である。

【0463】

一実施形態において、式1～23、3b～14bおよび3c～11cに関して、R¹は

【0464】

【化35】



であり、R^{5b}は、上に記載の通りである。

10

20

30

40

50

【0465】

一実施形態において、式1～23、3b～14bおよび3c～11cに関して、各R^{5b}は、独立して、H、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシおよびハロアルキルから選択される。

【0466】

一実施形態において、式1～23、3b～14bおよび3c～11cに関して、R¹は、上に記載の通りであり、各R^{5b}は、独立してH、Me、Et、Pr、iso-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CO₂Me、CH₂-N-モルホリノ、CH₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、NH₂、CONH₂、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃Me、シクロプロピル、トリアゾリル、モルホリニル、およびピリジルから選択される。 10

【0467】

一実施形態において、式1～23、3b～14bおよび3c～11cに関して、各R^{5b}は、独立して、H、Cl、F、MeまたはCF₃から選択される。

【0468】

一実施形態において、式3～23に関して、下付き文字n₂は0であり、R¹は、置換もしくは非置換のアリールまたはヘテロアリールである。

【0469】

一実施形態において、式3～23に関して、下付き文字n₂は0であり、R¹は、置換もしくは非置換のビシクロアリール、ビシクロアルキルまたはビシクロヘテロアリールである。 20

【0470】

一実施形態において、式3～23に関して、下付き文字n₂は0であり、R¹は、置換または非置換のフェニルである。

【0471】

一実施形態において、式3～23に関して、下付き文字n₂は0であり、R¹は、置換または非置換のピリジル、ピリミジニルまたはピラジニルである。

【0472】

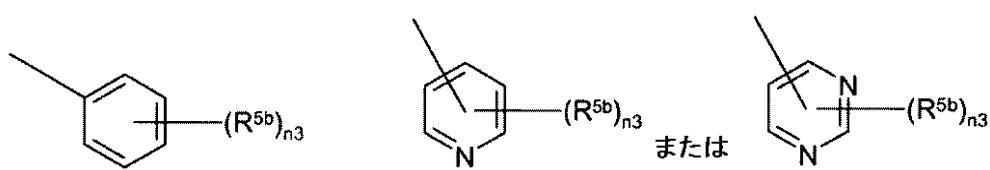
一実施形態において、式3～23に関して、下付き文字n₂は0であり、R¹は、置換または非置換のキノリニル、イソキノリニル、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンズオキサゾリルおよびインドリルから選択される。 30

【0473】

一実施形態において、式3～23に関して、下付き文字n₂は0であり、R¹は、

【0474】

【化36】



であり、下付き文字n₃は、1～5から選択され、各R^{5b}は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシリル、置換または非置換のアシリルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換されたアルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換されたアリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、置換または非置換のスルフィニル、置換または非置換のスルホニル、置換または非置換のスルファニル、置換または非置換のアミノスルホニル、置換または非置換のアリールス 40

ルホニル、スルホン酸、スルホン酸エステル、置換または非置換のジヒドロキシホスホリル、置換または非置換のアミノジヒドロキシホスホリル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシリ、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択される。

【0475】

一実施形態において、式3～23に関して、下付き文字n2は0であり、R¹は、上に記載の通りであり、下付き文字n3は、1、2または3である。

【0476】

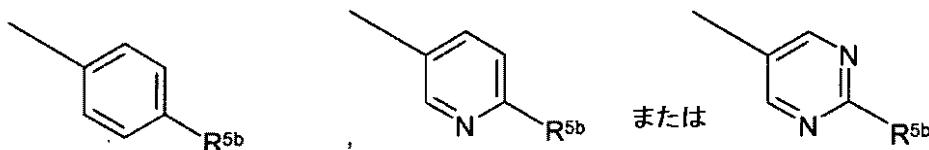
一実施形態において、式3～23に関して、下付き文字n2は0であり、R¹は、上に記載の通りであり、下付き文字n3は、1または2である。

【0477】

一実施形態において、式3～23に関して、下付き文字n2は0であり、R¹は、

【0478】

【化37】



10

20

であり、R^{5b}は、上に記載の通りである。

【0479】

一実施形態において、式3～23に関して、下付き文字n2は0であり、各R^{5b}は、独立して、H、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシおよびハロアルキルから選択される。

【0480】

一実施形態において、式3～23に関して、下付き文字n2は0であり、R¹は、上に記載の通りであり、各R^{5b}は、独立して、H、Me、Et、Pr、iso-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CO₂Me、CH₂-N-モルホリノ、CH₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、NH₂、CONH₂、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃Me、シクロプロピル、トリアゾリル、モルホリニル、およびピリジルから選択される。

30

【0481】

一実施形態において、式3～23に関して、下付き文字n2は0であり、各R^{5b}は、独立して、H、Cl、F、MeまたはCF₃から選択される。

【0482】

一般的に、本明細書中に示されている任意の式に対して、R¹が定義されている場合、R¹が置換または非置換のヘテロシクロアルキルとするならば、前記ヘテロシクロアルキルは、モルホリノまたはピペリジン以外であることが好ましく、R¹は、置換または非置換のヘテロシクロアルキル以外であることがさらに好ましい。

40

【0483】

式1に関して、ある実施形態では、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、表1に例示された化合物から選択される。

【0484】

式1に関して、ある実施形態では、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、

4'-メチル-5-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-ビフェニル-3-カルボン酸

50

(2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミド ;
 4' - メチル - 5 - ピリミジン - 2 - イル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (2 - メチル -
 ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミド ;
 4 , 4' , - ジメチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル - 5' - カルボン酸 (6 -
 メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2' , - メトキシ - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル - 5' - カル
 ボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2' , 4' , - ジフルオロ - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル -
 5' - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2' , - フルオロ - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル - 5' - カル
 ボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 4' , - メトキシ - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル - 5' - カル
 ボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2' , - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル - 5
 ' - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2' , 4' , - ジメトキシ - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル -
 5' - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 3' , 4' , - ジメトキシ - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル -
 5' - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 3' , - メトキシ - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル - 5' - カル
 ボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 5 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 4' - メチル - ビフェニル - 3 - カルボ
 ナ酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2' - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 -
 カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 2' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル -
 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2' - フルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン
 酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 3 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル
) - N - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - ベンズアミド ;
 2' - シアノ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸
 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2' - メトキシ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン
 酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 3 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチ
 尔) - 5 - ピリジン - 4 - イル - ベンズアミド ;
 3 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチ
 尔) - 5 - ピリジン - 3 - イル - ベンズアミド ;
 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル -
 ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 4' - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル -
 ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 3' , - ジメチルアミノ - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル - 5'
 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 4' , - シアノ - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル - 5' - カルボ
 ナ酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 3' , 4' , - ジフルオロ - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル -
 5' - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 4' , - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル - 5 50

' - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2 ' ' - シアノ - 4 - メチル - [1 , 1 ' ; 3 ' , 1 ' '] テルフェニル - 5 ' - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2 ' - ジメチルアミノメチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 3 , 5 - ビス - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - ベンズアミド ;
 4 - メチル - 2 ' ' - トリフルオロメチル - [1 , 1 ' ; 3 ' , 1 ' '] テルフェニル - 5 ' - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2 ' - シアノ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 10
 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド ;
 3 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - ピリジン - 2 - イル - ベンズアミド ;
 2 ' , 3 ' - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2 ' - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド ;
 2 ' - シアノ - 4 ' - メチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2 ' , 3 ' - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド ;
 4 ' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 4 ' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミド ;
 4 ' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド ;
 4 ' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド ;
 3 - (5 - アミノ - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 30
 N - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - ベンズアミド ;
 3 - (2 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) -
 N - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - ベンズアミド ;
 2 ' - シアノ - 5 - ピリジン - 2 - イル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド ;
 2 ' - ヒドロキシメチル - 5 - ピリジン - 2 - イル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド ;
 2 ' - メトキシメチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド ;
 3 - (4 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 40
 N - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - ベンズアミド ;
 5 ' - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 2 , 3 ' - ジカルボン酸 2 -
 アミド 3 ' - { [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミ
 ド } ;
 4 ' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン
 酸 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド ;
 4 ' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン
 酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 4 ' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン
 酸 (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミド ; 50

4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン
酸 [(R) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド ;
2' - シアノ - 3' - フルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル
- 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - ア
ミド ;
2' - メトキシメチル - 5 - ピリジン - 2 - イル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R)
- 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド ;
5' - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 2 , 3' - ジカルボン酸 2 -
ジメチルアミド 3' - { [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル
] - アミド } ;
3 - (4 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) -
N - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - ベンズアミド ;
3 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジ
ン - 5 - イル) - エチル] - 5 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - ベンズアミド
;
3 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジ
ン - 5 - イル) - エチル] - 5 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - ベンズアミド
;
3 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジ
ン - 5 - イル) - エチル] - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンズアミド
;
5 - ((S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 4' - メチル - ビフェ
ニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン
酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド ;
4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン
酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
5 - ((R) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 4' - メチル - ビフェ
ニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
3 - ((R) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (5 - メチル - ピ
リジン - 2 - イル) - N - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - ベンズアミド ;
2' - シアノ - 4' - メチル - 5 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - ビフェニル
- 3 - カルボン酸 (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミド ;
2' - シアノ - 4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - ビフェニル
- 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
2' - シアノ - 4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - ビフェニル
- 3 - カルボン酸 (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミド ;
2' - シアノ - 4' - メチル - 5 - (4 - メチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル)
- ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
4' - メチル - 5 - (4 - メチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - ビフェニル -
3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
2' , 3' - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 -
カルボン酸 (1 - メトキシメチル - プロピル) - アミド ;
2' , 3' - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 -
カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド ;
2' - シアノ - 5' - メチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル -
3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド ;
6' - シアノ - 2' - メチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル -
3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド ;
2' - シアノ - 5' - メチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 50

3 - カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミド ;
 2' - シアノ - 5' - メチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル -
 3 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1 - メトキシメチル - エチル) - アミド ;
 2' - シアノ - 5' - メチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル -
 3 - カルボン酸 (1 - メトキシメチル - プロピル) - アミド ;
 4' - シアノ - 2' - メチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル -
 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド ;
 2' , 3' - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 -
 カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミド ;
 2' , 3' - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 -
 カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1 - メトキシメチル - エチル) - アミド ;
 2' - シアノ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5' - トリフルオロメチル -
 ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド
 ;
 2' - シアノ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5' - トリフルオロメチル -
 ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル)
) - アミド ;
 N - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 3 - (5 - メチル - ピリジン -
 2 - イル) - 5 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ベンズアミド ;
 2' - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 -
 カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド ;
 2' - フルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 6' - トリフルオロメチル -
 ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチ
 ル) - アミド ;
 3 - (4 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - N - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル
 - エチル) - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ベンズアミド ;
 2 - シアノ - 2' , 3' - ジフルオロ - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テ
 ルフェニル - 5' - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミ
 ド ;
 2' - シアノ - 5 - (4 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 4' - メチル - ビフェニル -
 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド ;
 2' - シアノ - 5 - (4 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 4' - メチル - ビフェニル -
 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミド ;
 および
 2 - シアノ - 2' , 3' - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テ
 ルフェニル - 5' - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド
 ;

から選択される。

【0485】

式1に関して、ある実施形態では、化合物は、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、
 2' - シアノ - 5' - メチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル -
 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミド ;
 2' , 3' - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 -
 カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミド ;
 2' - シアノ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5' - トリフルオロメチル -
 ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル)
) - アミド ;
 2' - フルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 6' - トリフルオロメチル -
 ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチ
 ル) - アミド ;
 2' - フルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 6' - トリフルオロメチル -
 ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチ
 ル) - アミド ;

ル) - アミド；および

2' - シアノ - 5 - (4 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 4' - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミド；
から選択される (R¹ = ヘテロシクロアルキル)。

【0486】

式1に関して、ある実施形態では、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、

4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド；

2' , 3' - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (1 - メトキシメチル - プロピル) - アミド； 10

2' , 3' - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド；

2' - シアノ - 5' - メチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド；

6' - シアノ - 2' - メチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド；

2' - シアノ - 5' - メチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1 - メトキシメチル - エチル) - アミド；

2' - シアノ - 5' - メチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (1 - メトキシメチル - プロピル) - アミド； 20

4' - シアノ - 2' - メチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド；

2' , 3' - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1 - メトキシメチル - エチル) - アミド；

2' - シアノ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド；
；

N - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 3 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ベンズアミド； 30

2' - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド；

3 - (4 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - N - ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ベンズアミド；

2 - シアノ - 2' , 3' - ジフルオロ - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル - 5' - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド；

2' - シアノ - 5 - (4 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 4' - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド；および

2 - シアノ - 2' , 3' - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - [1 , 1' ; 3' , 1''] テルフェニル - 5' - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド；
；

から選択される (R¹ = アルキル)。

【0487】

式1に関して、ある実施形態では、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体の変異体は、

4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド；

4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミド； 50

4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド ;
 4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド ;
 4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド ;
 4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミド ;
 4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミド ;
 3 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - 5 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - ベンズアミド ;
 3 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - 5 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - ベンズアミド ;
 3 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンズアミド ;
 5 - ((S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 4' - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 5 - ((R) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 4' - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 3 - ((R) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - ベンズアミド ;
 2' - シアノ - 4' - メチル - 5 - (3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミド ;
 2' - シアノ - 4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 2' - シアノ - 4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミド ;
 2' - シアノ - 4' - メチル - 5 - (4 - メチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 4' - メチル - 5 - (4 - メチル - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド ;
 から選択される (R³ = ヘテロシクロアルキル) 。
 40

【0488】

本明細書中に提供されている範囲内での追加の実施形態は、非限定的な方式で、本明細書中の他の部分において、および実施例において記述されている。これら実施例は例示的目的のみのためであり、いかなる方法によっても制限すると解釈されるものではないことを理解されたい。

【0489】

ある態様において、本明細書中に提供されるのは、上記の式による化合物のプロドラッグおよび誘導体である。プロドラッグは、本明細書中に提供されている化合物の誘導体であり、代謝により切断可能な基を有し、加溶媒分解により、または生理的な条件下で、インビオで薬学的活性のある、本明細書中に提供されている化合物となる。このような例と

10

20

30

40

50

して、これらに限らないが、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどが挙げられる。

【0490】

本明細書中に提供されているある化合物は、これらの酸および酸誘導体の両形態において活性を有するが、酸感受性形態は、哺乳動物生体内で溶解度、組織適合性または遅延性放出という利点を提供することが多い(Bundgaard, H., Design of Prodrugs, 7~9頁, 21~24頁, Elsevier, Amsterdam 1985年を参照)。プロドラッグとして挙げられるのは、当分野の開業医に周知の酸誘導体、例えば、親酸を適切なアルコールと反応させて調製したエステル、または親酸化合物を、置換もしくは非置換のアミンと反応させて調製したアミド、または酸無水物、または混合無水物などである。本明細書中に提供されている化合物上にぶら下がった酸性基から誘導されるシンプルな脂肪族または芳香族のエステル、アミドおよび無水物は、好ましいプロドラッグである。場合によっては二重エステル型プロドラッグ、例えば(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルを調製することが望ましい。好ましいのは、本明細書中に提供されている化合物のC₁からC₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、アリール、C₇-C₁₂置換されたアリールおよびC₇-C₁₂アリールアルキルエステルである。

【0491】

医薬組成物

製薬として使用する場合、本明細書中に提供されている化合物は、通常医薬組成物の形態で投与される。このような組成物は、製薬分野において周知の方法で調製することができ、少なくとも1つの活性化合物を含む。

【0492】

一般的に、本明細書中に提供されている化合物は、治療有効量で投与される。実際に投与する化合物の量は通常、治療する状態、選択された投与経路、実際の投与化合物、個々の患者の年齢、重量および反応、患者の症状の重症度などを含む、関連する状況を考慮して、医師により決定されることになる。

【0493】

本明細書中に提供されている医薬組成物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内および鼻腔内を含む様々な経路により投与することができる。意図した送達経路に応じて、本明細書中に提供されている化合物は、好ましくは注射用もしくは経口用組成物のいずれかで調合されるか、または軟膏として、ローションとしてまたはパッチとして、これらはすべてが経皮投与用に調合される。

【0494】

経口投与用の組成物は、バルク液体溶液または懸濁剤、またはバルク散剤の形態を取ることができる。しかしながら一般には、組成物は、正確な投薬を促進するために単位剤形で提示される。「単位剤形」という用語は、ヒト被験体および他の哺乳動物に対する単位用量として適切な、物理的に個別の単位を指し、各単位は、適切な薬学的添加剤に関連して、所望の治療効果を生成するために計算された所定の量の活性物質を含有する。典型的な単位剤形は、事前に充填された、事前に計量された液体の組成物のアンプルもしくはシリング、または固体組成物の場合には、ピル剤、錠剤、カプセル剤などを含む。このような組成物において、フランスルホン酸化合物は、通常少量の成分(約0.1から約50重量%、または好ましくは約1から約40重量%)であり、残りは所望の投薬形態を形成するために役立つ様々なビヒクルもしくは担体および加工助剤である。

【0495】

経口投与に適した液体形態として、緩衝化剤、懸濁化剤および分散化剤、着色剤、香味剤などを有する適切な水性または非水性ビヒクルを挙げることができる。固体形態として、例えば、以下の成分のいずれか、または同様の性質の化合物を挙げることができる:結合剤、例えば微結晶性セルロース、ガムトラガカントもしくはゼラチンなど; 添加剤、例えばデンプンもしくはラクトースなど; 崩壊剤、例えばアルギン酸、Primogelも

10

20

30

40

50

しくはコーンスタークなど；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムなど；流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素など；甘味剤、例えばスクロースもしくはサッカリンなど；または香味剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチルもしくはオレンジフレーバーなど。

【0496】

注射用の組成物は通常、注射用無菌の生理食塩水またはリン酸緩衝食塩水または当分野で公知の他の注射用の担体である。上記のように、このような組成物中の活性化合物は通常、少量の成分であり、多くの場合約0.05から10重量%であり、残りは、注射用の担体などである。

【0497】

経皮用組成物は通常、一般的に約0.01から約20重量%、好ましくは約0.1から約20重量%、好ましくは約0.1から約10重量%、より好ましくは約0.5から約15重量%の範囲の量で有効成分（複数可）を含有する局所用軟膏剤またはクリーム剤として調合される。軟膏剤として調合される場合、有効成分は通常、パラフィン性もしくは水混和性のいずれかの軟膏基剤と組み合わせることになる。あるいは、有効成分は、例えば水中油型クリーム基剤を用いてクリーム剤に調合することもできる。そのような経皮製剤は、当分野で周知であり、一般的には、有効成分または製剤の皮膚透過の安定度を強化するために追加成分を含む。そのような公知の経皮製剤および成分はすべて、本明細書中に提供されている範囲内に含まれる。

【0498】

本明細書中に提供されている化合物は、経皮用器具により投与することもできる。したがって、経皮投与は、リザーバもしくは多孔性膜型または固体マトリックス種のいずれかのパッチを用いて遂行できる。

【0499】

経口的に投与可能な、注射用または局所的に投与可能な組成物のための上述した成分は、単に代表的なものに過ぎない。他の物質ならびに加工処理技術などは、本明細書に参照により組み込まれているPart 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、1985年、Mack Publishing Company、Easton、Pennsylvaniaに記述されている。

【0500】

経口的に投与可能な、注射用または局所的に投与可能な組成物のための上述した成分は、単に代表的なものに過ぎない。他の物質ならびに加工処理技術などは、本明細書に参照により組み込まれているPart 8 of Remington's The Science and Practice of Pharmacy、第21版、2005年、Publisher: Lippincott Williams & Wilkinsに記述されている。

【0501】

本発明の化合物は、徐放性形態で、または徐放性薬物送達システムから投与することもできる。代表的な徐放性物質の記載は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに見出すことができる。

【0502】

以下の製剤の例は、本発明により調製し得る代表的な医薬組成物を例示している。しかし本発明は、以下の医薬組成物に限定されない。

【0503】

製剤1 - 錠剤

本発明の化合物は、およそ1:2の重量比で乾燥ゼラチン結合剤を有する乾燥散剤として混和することができる。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加えることができる。この混合物を打錠機で240～270mgの錠剤（1錠剤当たり80～90mgの活性アミド化合物）に形成する。

【0504】

10

20

30

40

50

製剤 2 - カプセル剤

本発明の化合物は、およそ 1 : 1 の重量比でデンプン賦形剤を有する乾燥散剤として混和することができる。この混合物を 250 mg カプセル剤に充填することができる（1 カプセル剤当たり 125 mg の活性アミド化合物）。

【0505】

製剤 3 - 液剤

本発明の化合物（125 mg）、スクロース（1.75 g）およびキサンタンガム（4 mg）は、スクロース（1.75 g）およびキサンタンガム（4 mg）と混和し、生成した混合物をブレンドし、10番メッシュ U.S. シーブに通し、次いで以前に生成した微結晶性のセルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロース（11:89、50 mg）の水中溶液と混合することができる。安息香酸ナトリウム（10 mg）、香味剤および色剤を水で希釈し、攪拌しながら加える。次いで十分な水を加えることによって、総容積 5 mL を生成する。

【0506】

製剤 4 - 錠剤

本発明の化合物は、およそ 1 : 2 重量比で、乾燥ゼラチン結合剤を有する乾燥散剤と混和することができる。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として加える。この混合物を打錠機で 450 ~ 900 mg の錠剤（150 ~ 300 mg の活性アミド化合物）に形成する。

【0507】

製剤 5 - 注射剤

本発明の化合物は、約 5 mg / mL の濃度になるよう、緩衝された無菌の生理食塩水の注射用水性媒体内に溶解または懸濁させることができる。

【0508】

製剤 6 - 局所剤

ステアリルアルコール（250 g）および白色ワセリン（250 g）を約 75 % で溶融させ、次いで水（約 370 g）中に溶解した、本発明の化合物（50 g）、メチルパラベン（0.25 g）、プロピルパラベン（0.15 g）、ナトリウムラウリル硫酸塩（10 g）およびプロピレングリコール（120 g）の混合物を加え、生成した混合物を、これが凝固するまで攪拌する。

【0509】

治療方法

本発明の化合物は、哺乳動物における状態を治療するための治療薬として用いる。したがって、本明細書中に提供されている化合物および医薬組成物は、ヒトおよび非ヒトの哺乳動物を含む哺乳動物における神経変性、自己免疫性および炎症性の状態を予防および/または治療するための治療剤としての使用を見出している。したがって、前に述べたように、本発明は、列挙した治療の方法ならびにそのような方法のための化合物、そのような方法に有用な薬物の調製のためのそのような化合物の使用を、その範囲内で含み、拡大される。

【0510】

治療態様のある方法において、本明細書中に提供されているのは、関節炎、喘息、心筋梗塞、炎症性腸疾患および自己免疫障害に関連する状態の影響を受けやすい、または罹患している哺乳動物を治療するための方法であって、直前に記載されている 1 つまたは複数の医薬組成物の有効量を投与するステップを含む方法である。

【0511】

治療態様のまた別の方法において、本明細書中に提供されているのは、疼痛反応を発生させる状態または感覚神経の基礎活性の維持における不均衡に関する状態の影響を受けやすい、または罹患している哺乳動物を治療するための方法である。本発明の化合物は、様々な起源または原因の疼痛、例えば急性の、炎症性疼痛（例えば骨関節炎および関節リウマチに伴う疼痛）；様々な神経障害性疼痛症候群（例えばヘルペス後神経痛、三叉神経痛

10

20

30

40

50

、反射性交感神経性ジストロフィー、糖尿病性ニューロパチー、ギランバレー症候群、線維筋痛、幻肢痛、乳房切除後の疼痛、末梢性ニューロパチー、HIVニューロパチーおよび化学療法誘発性および他の医原性ニューロパチー）；内臓痛（例えば胃食道逆流症、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎および様々な婦人科および泌尿器科の障害に伴うもの）、歯痛および頭痛（例えば片頭痛、群発頭痛および緊張性頭痛）などを治療するための鎮痛剤としての使用を有する。

【0512】

治療態様の追加の方法において、本明細書中に提供されているのは、神經変性疾患および障害、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症など；神經炎症によって媒介されるもしくは結果として神經炎症を生じる疾患および障害、例えば脳炎など；中枢神經により媒介される神經精神性疾患および障害、例えば、うつ病、そう病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害、てんかんおよび発作性障害など；前立腺、膀胱および腸の機能不全、例えば、尿失禁、排尿困難、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患など；呼吸器および気道の疾患および障害、例えば、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患ならびに慢性閉塞性肺疾患など；炎症によって媒介される、もしくは結果として炎症を生じる疾患および障害、例えば関節リウマチおよび骨関節炎など；心筋梗塞；様々な自己免疫性疾患および障害；そう痒／そう痒症、例えば、乾癬など；肥満；脂質障害；癌および腎障害の影響を受けやすい、または罹患している哺乳動物を治療する方法であって、直前に記載されている1つまたは複数の医薬組成物の、状態の治療に有効な量または状態の予防に有効な量を投与するステップを含む方法である。10

【0513】

さらなる態様として、特に上述の状態および疾患の治療または予防において製薬として使用される本発明の化合物が提供される。本発明者らはまた、上述の状態および疾患のうちの1つを治療または予防するための薬物の製造においての本発明の化合物の使用も提供する。20

【0514】

注射の用量レベルは、約0.1mg/kg/時間から少なくとも10mg/kg/時間の範囲であり、すべての場合、約1から約120時間、特に24から96時間に渡る。約0.1mg/kgから約10mg/kg以上の充填ボーラスを投与することによって、十分に定常状態レベルを達成することもできる。最大総用量は、約2g/日40から80kgのヒト患者に対して約2g/日を超えないことが予想されている。30

【0515】

神經変性および自己免疫性の状態など、長期に渡る状態を予防および/または治療するためには、治療レジメンは通常、多くの月数または年数に渡るので、患者の便宜性および許容性のためにも、経口投薬が好ましい。経口投薬については、一日当たり1から5回、特に2から4回、通常3回の経口投与が代表的なレジメンである。このような投薬パターンを用いて、各投与では、約0.01から約20mg/kgの本明細書中に提供されている化合物が提供され、好ましい用量は、それぞれ約0.1から約10mg/kg、特に約1から約5mg/kgが提供される。40

【0516】

経皮の投与は、一般的に、注射の投与を用いて達成される濃度と同様のまたはそれよりも低い血中濃度を提供するよう選択される。

【0517】

神經変性、自己免疫性または炎症性の状態の開始を予防するために使用される場合、本明細書中に提供されている化合物は、その状態を発症するリスクのある患者には、通常、上述した用量レベルで、医師のアドバイスのもと、または医師の監督下で投与されることになる。ある特定の状態を発症するリスクのある患者とは、一般的に、その状態の家族歴を有する患者、またはその状態を特に発症しやすいことが遺伝子検査またはスクリーニングによって確認されているような患者を含む。50

【0518】

本明細書中に提供されている化合物は、単独の活性薬剤として投与でき、または他の活性のあるアミンおよび誘導体を含む他の物質と組み合わせて投与することができる。組み合わせての投与は、例えば、分離、逐次、同時および交互の投与を含む、当業者には明らかな任意の技法により進めることができる。

【0519】**一般的合成法**

本明細書中に提供されている化合物は、以下の一般的な方法および手順を用いて、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。例えば、以下の図1および合成スキーム1-10を参照されたい。典型的または好ましい工程条件（すなわち、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合、特に明記しない限り、他の工程条件も使用できることを認識されたい。最適な反応条件は、使用されている特定の反応体または溶媒により異なり得るが、そのような条件は、日常的な最適化手順で当業者により決定することができる。10

【0520】

さらに、当業者には明らかであるように、ある官能基が望まない反応の対象となるのを回避するために、従来の保護基が必要となり得る。ある特定の官能基に対する適切な保護基ならびに保護および脱保護に対する適切な条件の選択は、当分野では周知である。例えば、多数の保護基ならびにこれらの導入および除去は、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、第2版、Wiley、New York、1991年およびこの中で引用されている参考文献に記載されている。20

【0521】

本明細書中に提供されている化合物は、例えば、クロロ誘導体を、適切に置換されたアミンと反応させ、生成物を単離し、公知の標準的な手順で精製することによって調製することができる。そのような手順は、（これらに限らないが）再結晶、カラムクロマトグラフィーまたはHPLCを含む。以下のスキームは、本明細書中に列挙されている、代表的な縮合複素環の調製に関して、詳細に提示している。本明細書中に提供されている化合物は、有機合成の分野の当業者によって、公知または市販の出発物質および試薬から調製することができる。30

【0522】

本明細書中に提供されている鏡像異性的に純粋な化合物は、当業者に公知の任意の技法に従い調製することができる。例えば、これらは、適切な光学的に純粋な前駆体からキラルまたは不斉合成により調製することができ、または任意の従来の技法、例えば、キラルカラム、TLCを用いたクロマトグラフィーによる分割によるラセミ体から、またはジアステレオ異性体の調製、その分離および所望の鏡像異性体の再生などにより得ることができる。例えば、J. Jacques、A. Collet、およびS. H. Wilenによる「Enantiomers, Racemates and Resolutions」(Wiley-Interscience、New York、1981年)、S. H. Wilen、A. ColletおよびJ. Jacques、*Tetrahedron*、2725巻(1977年)、E. L. Eliel *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill、NY、1962年)およびS. H. Wilen、*Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E. L. Eliel編、Univ. of Notre Dame Press、Notre Dame、IN、1972年)、*Stereochemistry of Organic Compounds*、Ernest L. Eliel、Samuel H. WilenおよびLewis N. Manda(1994年、John Wiley & Sons, Inc.)、ならびに*Stereoselective Synthesis A Practical Approach*、Mihaly Nogradi(1995年、VCH Publishers4050

r s、Inc.、NY、NY)を参照されたい。

【0523】

特定の実施形態において、式1の鏡像異性的に純粋な化合物は、ラセミ体と適切な光学活性な酸または塩基を反応させることによって得ることができる。適切な酸または塩基は、その全体の内容が参考により本明細書に組み込まれている、Bighleyら、1995年、Salt Forms of Drugs and Adsorption, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology、第13巻、Swarbrick & Boylan編、Marcel Dekker、New York、ten Hoeve & H. Wynberg、1985年、Journal of Organic Chemistry 50: 4508~4514頁、Dale & Mosher、1973年、J. Am. Chem. Soc. 95: 512巻、およびCRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formationに記載されているものを含む。

【0524】

鏡像異性的に純粋な化合物は、使用した特定の酸分割剤および使用した特定の酸鏡像異性体の溶解度特性に応じて、ジアステレオマーまたはその母液のいずれかを晶出させることによって回収することもできる。このように回収した特定の化合物識別情報および光学純度は、当分野で公知の旋光分析または他の分析法により求めることができる。次いでこのジアステレオ異性体は、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶で分離することができ、適切な塩基または酸で処理することによって、所望の鏡像異性体に再生される。もう一方の鏡像異性体は、同様の方法により、または最初の分離の溶液からのワークアップによって、ラセミ体から得ることができる。

【0525】

特定の実施形態において、鏡像異性的に純粋な化合物は、キラルクロマトグラフィーによりラセミ化合物から分離することができる。鏡像異性体の分離における使用のための様々なキラルカラムおよび溶離液が入手可能であり、分離に適した条件は、当業者に公知の方法により経験に基づき決定することができる。本明細書中に提供されている鏡像異性体の分離における使用のために入手可能な代表的なキラルカラムとして、これらに限らないが、CHIRALCEL(登録商標)OB、CHIRALCEL(登録商標)OB-H、CHIRALCEL(登録商標)OD、CHIRALCEL(登録商標)OD-H、CHIRALCELL(登録商標)OF、CHIRALCEL(登録商標)OG、CHIRALCEL(登録商標)OJおよびCHIRALCEL(登録商標)OKが挙げられる。

【0526】

以下に記載の一般的手順または合成スキームを用いて、様々な本発明の化合物を調製することができる。

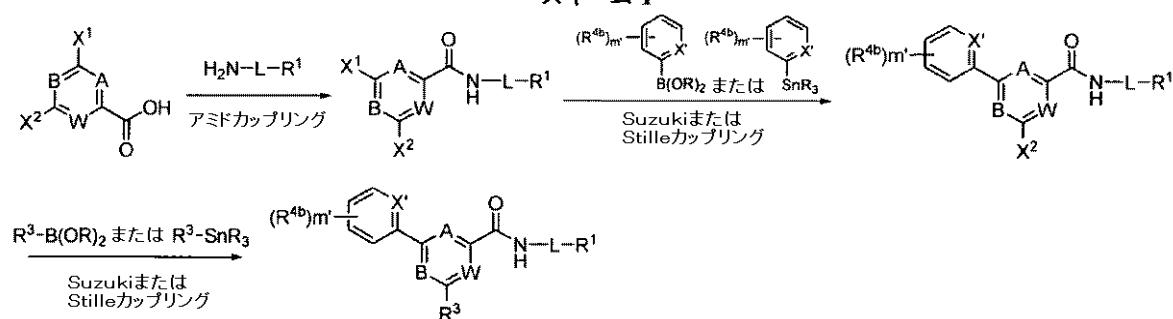
【0527】

合成スキーム

【0528】

【化38】

スキーム1



10

20

30

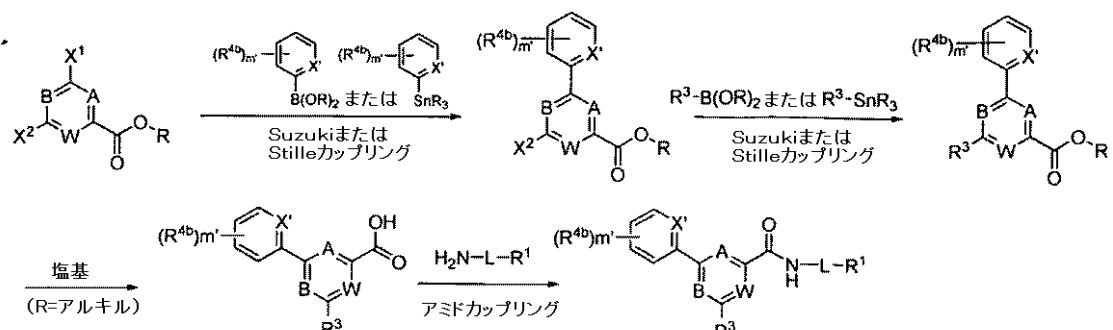
30

40

50

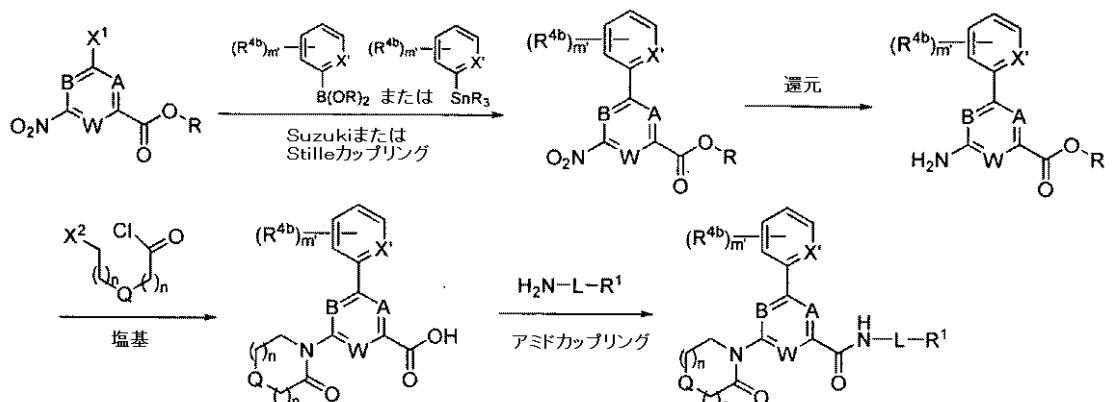
【0529】
【化39】

スキーム2



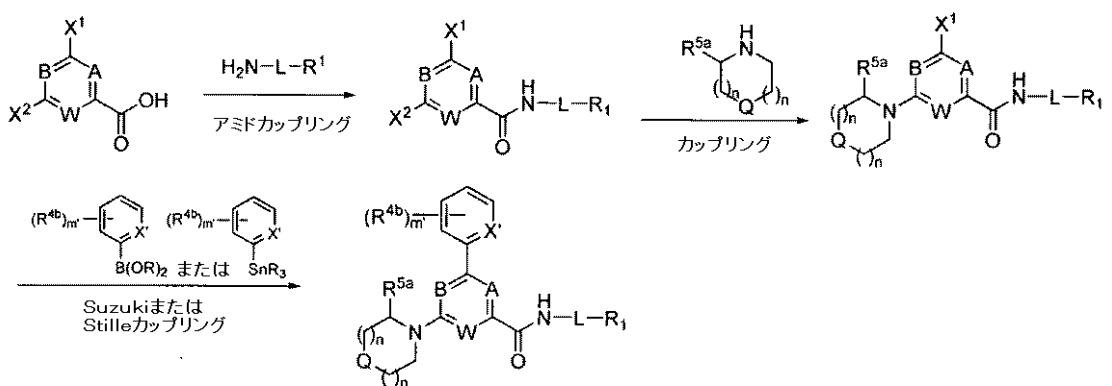
10

スキーム3



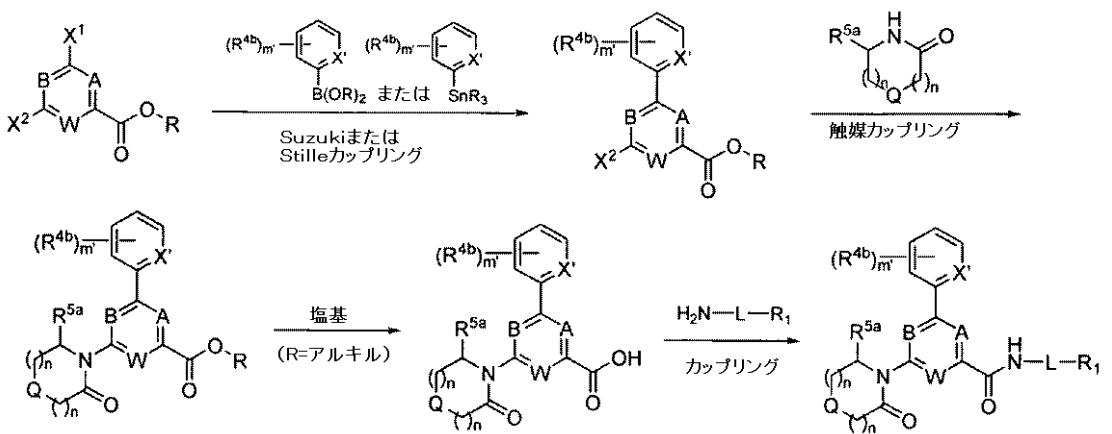
20

スキーム4



30

スキーム5



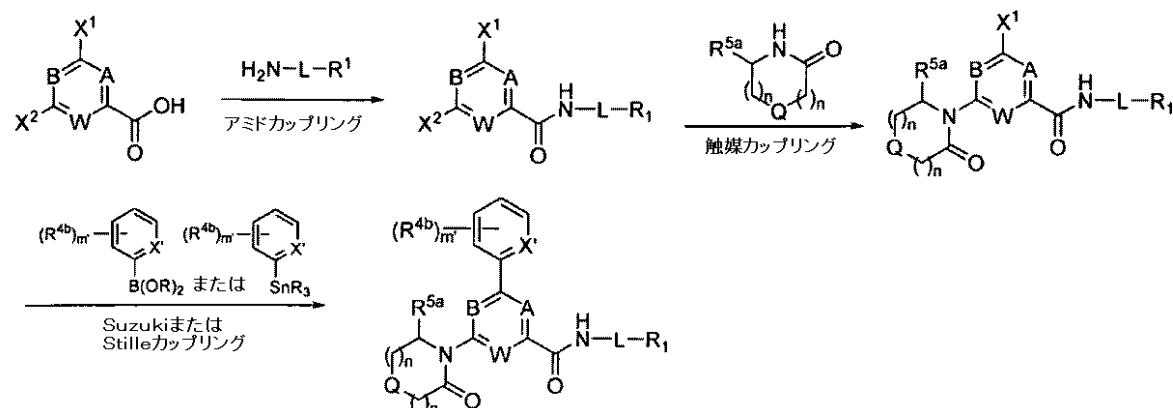
40

50

【0530】

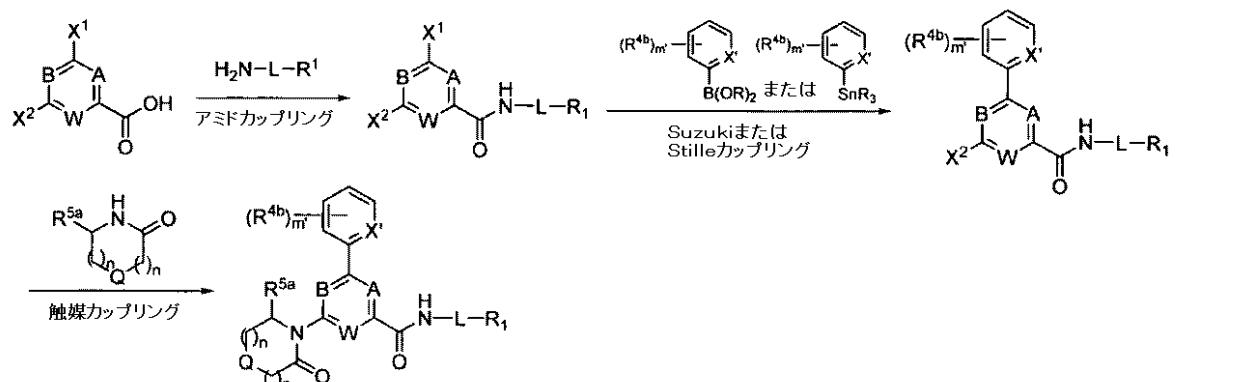
【化40】

スキーム6



10

スキーム7



20

上記スキーム1 - 11において、 X^1 および X^2 のそれぞれは、独立して、F、C1、Br、IおよびOTfから選択され、Rは、H、C₁~C₆アルキルおよびベンジルから選択され、n = 0、1または2であり、Q = 置換または非置換のC、N、O、S(O)_nであり、A、B、W、X'、L、R¹、R³、R^{4c}、R^{4d}、R^{5a}、Lおよびm'は、本明細書に記載の通りである。

30

【実施例】

【0531】

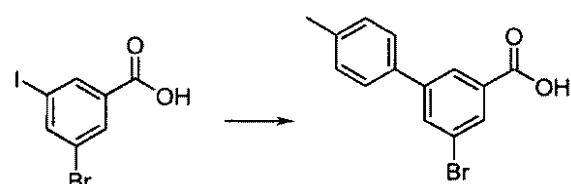
中間体の合成

中間体A

5-ブロモ-4'-メチルビフェニル-3-カルボン酸

【0532】

【化41】



40

圧力バイアルに、3-ブロモ-5-ヨード-安息香酸(7.60 g、23.2 mmol)、p-トリルボロン酸(3.16 g、23.2 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.34 g、1.16 mmol)、炭酸セシウム(8.33 g、25.6 mmol)、トルエン(99.0 mL、930 mmol)、エタノール(27.1 mL、465 mmol)および水(12.6 mL、697 mmol)を仕込み、この反応物を85℃で一晩攪拌した。この反応混合物をセライト上で濾過し、溶媒を取

50

り除くことによって、褐色の固体として、粗生成物を得た。

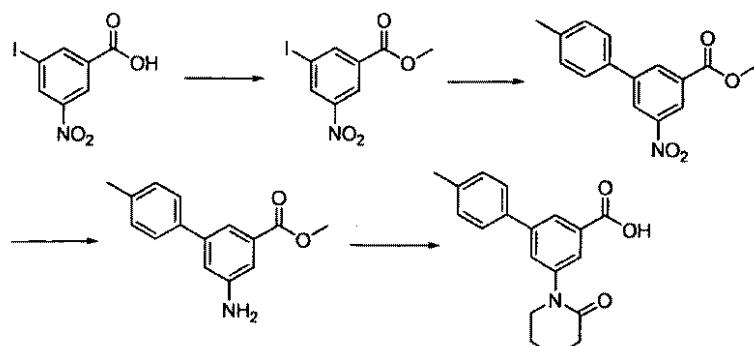
L C / M S m / e 289.7 (M - H⁺)

中間体 B

4' - メチル - 5 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル) ビフェニル - 3 - カルボン酸

【0533】

【化42】



10

A) メチル 3 - ヨード - 5 - ニトロベンゾエート

3 - ヨード - 5 - ニトロ安息香酸 (15.1 g、0.049 mol) のメタノール (151 mL、3.73 mol) 中攪拌溶液に、塩化チオニル (15.1 mL、0.205 mol) を 0 度滴下した。この混合物を 2 時間加熱還流した。溶媒を真空で取り除いた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって (0 ~ 100% EtOAc / ヘキサン)、白色固体が生じた。

20

【0534】

B) メチル 4' - メチル - 5 - ニトロビフェニル - 3 - カルボキシレート

メチル 3 - ヨード - 5 - ニトロベンゾエート (7.76 g、24 mmol) および p - トリルボロン酸 (3.94 g、28 mmol) のトルエン (576 mL) 中攪拌溶液に、水 (7.8 mL) 中の炭酸セシウム (9.4 g、28 mmol) を加えた。この混合物を窒素でバージし、次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (860 mg、0.74 mmol) を室温で加えた。この反応混合物を 3 日間加熱還流した。冷却後、この混合物を、セライトを介して濾過し、濾液を濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、白色固体が生じた。

30

【0535】

C) メチル 5 - アミノ - 4' - メチルビフェニル - 3 - カルボキシレート

メチル 4' - メチル - 5 - ニトロビフェニル - 3 - カルボキシレート (4.58 g、16 mmol) のメタノール (130 mL) 中攪拌溶液に、二塩化スズ (12.56 g、64.2 mmol) を室温で加えた。この混合物を 3 時間加熱還流した。冷却後、この混合物を真空で濃縮した。残留物を水で処理し、Na₂CO₃ の添加により pH = 9 に塩基化し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、白色固体が生じた。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.85 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 3.90 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

【0536】

D) 4' - メチル - 5 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル) ビフェニル - 3 - カルボン酸

メチル 5 - アミノ - 4' - メチルビフェニル - 3 - カルボキシレート (410 mg、1.7 mmol) の CH₂Cl₂ (30 mL) および N,N - デイソプロピルエチルアミン (0.44 mL、2.5 mmol) 中攪拌溶液に、5 - ブロモペンタノイルクロリド (370 mg、1.9 mmol) を 0 度加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、

50

Na_2CO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物を THF (30 mL) 中に溶解し、0 に冷却した。ナトリウム *tert*-ブトキシド (200 mg, 2.0 mmol) を加え、この混合物を室温で 3 時間攪拌した。LC-MS が、環化反応の終了を示した。MeOH (20 mL) および水 (10 mL) を加え、続いて、水酸化リチウム (120 mg, 5.1 mmol) を加えた。この混合物を室温でもう 3 時間攪拌し、LC-MS がけん化の終了を示した。この混合物を真空で濃縮した。残留物を水で処理し、1N HCl を用いて pH 2 ~ 3 に酸性化し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮することによって、白色固体が生じた。LC-MS : 310.1 [M + 1]⁺。

【0537】

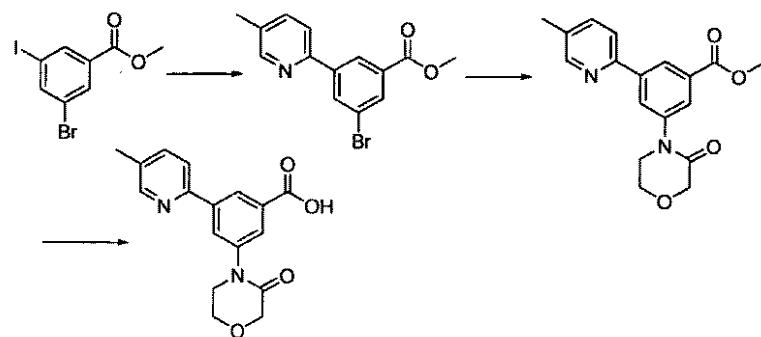
10

中間体 C

3 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 5 - (3 - オキソモルホリノ) 安息香酸

【0538】

【化43】



20

A) メチル 3 - ブロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゾエート

マイクロ波用バイアルに、メチル 3 - ブロモ - 5 - ヨードベンゾエート (2.00 g, 5.87 mmol)、5 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル) ピリジン (2.24 g, 5.87 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (33.9 mg, 0.29 mmol) および 1,4 - ジオキサン (30 mL) を仕込んだ。この反応混合物に 120 で 1 時間マイクロ波照射を施した。この反応物を、セライトを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、白色固体として生成物が生じた。¹H NMR (400 Hz, DMSO-d₆) : 8.64 (t, J = 1.51 Hz, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.52 (t, J = 1.89 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 1.89 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.31 & 2.27 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.36 (s, 1H)。

30

【0539】

B) メチル 3 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 5 - (3 - オキソモルホリノ) ベンゾエート

マイクロ波用バイアルに、メチル 3 - ブロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゾエート (100 mg, 0.33 mmol)、モルホリン - 3 - オン (42 mg, 0.41 mmol)、酢酸パラジウム (4 mg)、炭酸セシウム (169 mg, 0.52 mmol)、キサントホス (3 mg) および 1,4 - ジオキサン (1 mL) を仕込んだ。この反応混合物に、110 で 15 分間マイクロ波照射を施した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。生成した残留物を分取 HPLC で精製することによって、黄色の固体として生成物を得た。

40

【0540】

C) 3 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 5 - (3 - オキソモルホリノ) 安息香酸

丸底フラスコに、メチル 3 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 5 - (3 - オキソモルホリノ) ベンゾエート (50 mg, 0.15 mmol)、メタノール (1.2 mL) お

50

および水酸化リチウム(11mg、0.46mmol)を仕込み、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物をpH=5に酸性化し、減圧下で濃縮することによって、白色固体として、表題化合物、LiCl混合物を得た。

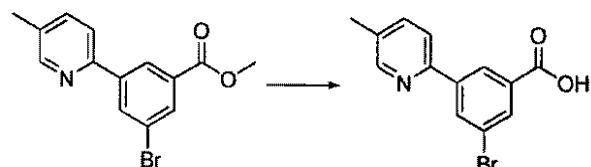
【0541】

中間体D

3-プロモ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)安息香酸

【0542】

【化44】



10

丸底フラスコに、メチル3-プロモ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンゾエート(300mg、0.98mmol)、テトラヒドロフラン(15mL)および水酸化リチウム(70mg、2.94mmol)を仕込み、この反応混合物を50℃で一晩攪拌した。冷却後、この反応混合物をpH=5に酸性化し、減圧下で濃縮することによって、表題化合物、LiCl混合物を得た。

【0543】

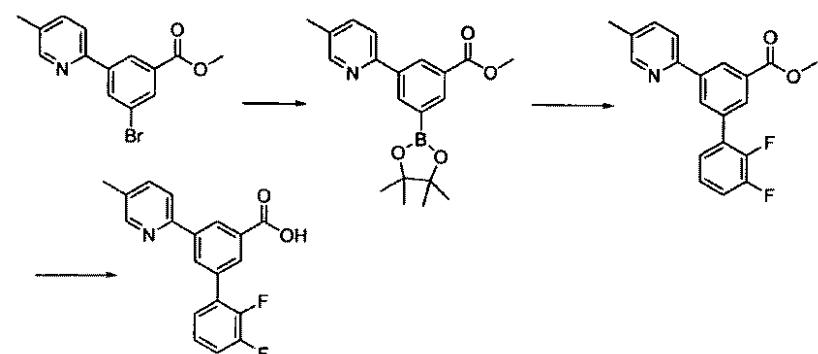
中間体E

20

2',3'-ジフルオロ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

【0544】

【化45】



30

A) メチル3-(5-メチルピリジン-2-イル)-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)ベンゾエート

メチル3-プロモ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンゾエート(901mg、2.94mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.1g、4.4mmol)、酢酸カリウム(1.445g、14.72mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.63mL、8.1mmol)の混合物に、[1,1'-ジス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体(1:1)(2.16mg、0.26mmol)をアルゴン下で加えた。この混合物を、アルゴン下、80℃で一晩加熱し、次いで室温まで冷却した。水(50mL)を加え、この混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライൻで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムで精製することによって(0~50% EtOAc-ヘキサン)、薄緑色の固体を生成した。

40

【0545】

B) メチル2',3'-ジフルオロ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボキシレート

5mLマイクロ波用バイアルに、メチル3-(5-メチルピリジン-2-イル)-5-

50

(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(250mg、0.71mmol)、1-ブロモ-2,3-ジフルオロベンゼン(273mg、1.42mmol)、炭酸セシウム(1.15g、3.54mmol)、テトラ-n-ブチルヨウ化アンモニウム(261mg、0.71mmol)、POPD(35mg、0.071mmol)、水(0.5mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)を仕込んだ。この反応混合物に、150で10分間マイクロ波照射を施した。冷却後、この反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブライൻで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮することによって、残留物を得た。これをシリカゲルカラムで精製することによって、表題化合物を生成した。

【0546】

10

C) 2',3'-ジフルオロ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸

丸底フラスコに、メチル2',3'-ジフルオロ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボキシレート(297mg、0.87mmol)、炭酸カリウム(303mg、2.19mmol)およびメタノール(5mL)、ならびに数滴の水を仕込んだ。この反応物を室温で24時間攪拌し、次いでpH=5に酸性化し、減圧下で濃縮することによって、表題化合物、LiCl混合物が生じた。

【0547】

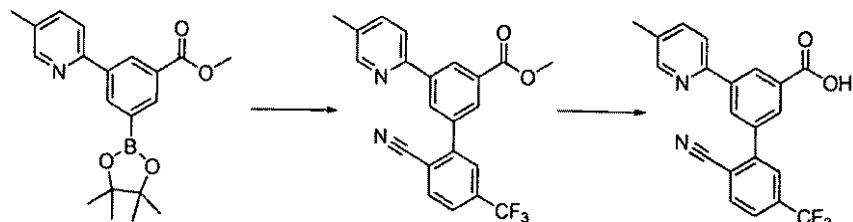
中間体F

2'-シアノ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルボン酸

20

【0548】

【化46】



30

A) メチル2'-シアノ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルボキシレート

5mLマイクロ波用バイアルに、メチル3-(5-メチルピリジン-2-イル)-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)ベンゾエート(300mg、0.85mmol)、2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(425mg、1.70mmol)、炭酸セシウム(1.38g、4.25mmol)、テトラ-n-ブチルヨウ化アンモニウム(314mg、0.85mmol)、POPD(43mg、0.085mmol)、水(0.6mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)を仕込んだ。この反応混合物に、150で10分間マイクロ波照射を施した。冷却後、この反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブライൻで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮することによって、残留物が生じた。これをシリカゲルカラムで精製することによって、表題化合物を生成した。

40

【0549】

B) 2'-シアノ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルボン酸

丸底フラスコに、メチル2'-シアノ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルボキシレート(106mg、0.27mmol)、水酸化リチウム(19mg、0.81mmol)、メタノール(4.0mL)および数滴の水を仕込んだ。この反応物を室温で1日攪拌し、次いでpH=5に酸性化し、減圧下で濃縮することによって、表題化合物、LiCl混合物が生じた。

50

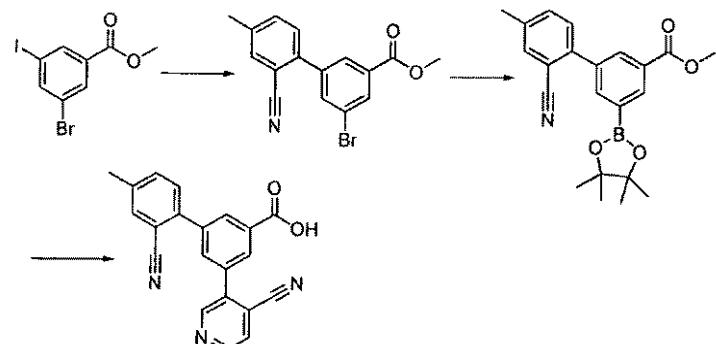
【0550】

中間体 G

2' - シアノ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 5' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - カルボン酸

【0551】

【化47】



10

A) メチル 5 - ブロモ - 2' - シアノ - 4' - メチルピフェニル - 3 - カルボキシレート

マイクロ波用バイアルに、メチル 3 - ブロモ - 5 - ヨードベンゾエート (1 . 3 g、3 . 8 mmol)、5 - メチル - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾニトリル (1 . 1 g、4 . 6 mmol)、炭酸セシウム (3 . 1 g、9 . 5 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (44 q mg、0 . 38 mmol)、水 (3 mL) ならびにトルエン (8 mL) を仕込んだ。この反応混合物に、100 °C で 1 時間マイクロ波照射を施した。冷却後、この反応物を濾過濃縮した。残留物を逆相 HPLC (アセトニトリル : 水勾配) で精製して、白色固体として表題化合物を生成した。LC - MS : 331 . 1 [M + 1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8 . 16 (s , 1 H) , 8 . 03 (t , J = 1 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 76 (t , J = 1 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 53 (s , 1 H) , 7 . 33 (dd , J = 1 . 6 , 9 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 25 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 3 . 93 (s , 3 H) , 2 . 43 (s , 3 H)。

20

【0552】

B) メチル 2' - シアノ - 4' - メチル - 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) ピフェニル - 3 - カルボキシレート

メチル 5 - ブロモ - 2' - シアノ - 4' - メチルピフェニル - 3 - カルボキシレート (1 . 0 g、3 . 0 mol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (1 . 1 g、4 . 5 mmol)、酢酸カリウム (1 . 486 g、15 . 1 mmol) および N , N - ジメチルホルムアミド (12 mL) の混合物に、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I)、ジクロロメタンとの錯体 (1 : 1) (223 mg、0 . 27 mmol) をアルゴン下で加えた。この混合物を、アルゴン下、80 °C で一晩加熱し、次いで室温まで冷却した。水 (50 mL) を加え、この混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライൻで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムで精製することによって (0 ~ 50 % EtOAc - ヘキサン)、白色固体を得た。

30

【0553】

C) 2' - シアノ - 5 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 4' - メチルピフェニル - 3 - カルボン酸

5 mL マイクロ波用バイアルに、メチル 2' - シアノ - 4' - メチル - 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) ピフェニル - 3 - カルボキシレート (150 mg、0 . 36 mmol)、3 - ブロモイソニコチノニトリル (131 mg、0 . 72 mmol)、炭酸セシウム (583 mg、1 . 79 mmol)、テ

40

50

トライ - n - ブチルヨウ化アンモニウム (132 mg、0.36 mmol)、POPD (18 mg、0.036 mmol)、水 (0.3 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (1 mL) を仕込んだ。この反応混合物に、150 °C で 10 分間マイクロ波照射を施した。この反応混合物を HPLC で精製することによって、表題化合物が生じた。

【0554】

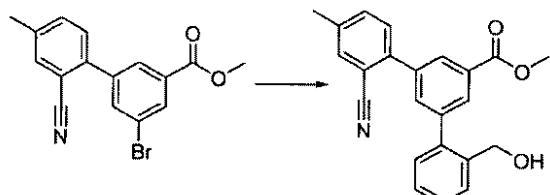
中間体 H

2 - シアノ - 2' , ' - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - [1,1'; 3', 1'] テルフェニル - 5' - カルボン酸メチルエステル

【0555】

【化48】

10



5 mL マイクロ波用バイアルに、メチル 5 - プロモ - 2' - シアノ - 4' - メチルビフェニル - 3 - カルボキシレート (95 mg、0.29 mmol)、2 - (ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸 (87 mg、0.57 mmol)、炭酸セシウム (466 mg、1.43 mmol)、テトラ - n - ブチルヨウ化アンモニウム (106 mg、0.29 mmol)、POPD (14 mg、0.029 mmol)、水 (0.2 mL) および N,N -ジメチルホルムアミド (1 mL) を仕込んだ。この反応混合物に、150 °C で 10 分間マイクロ波照射を施した。冷却後、この反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮することによって、残留物を得た。これを HPLC で精製することによって、表題化合物を生成した。

20

【0556】

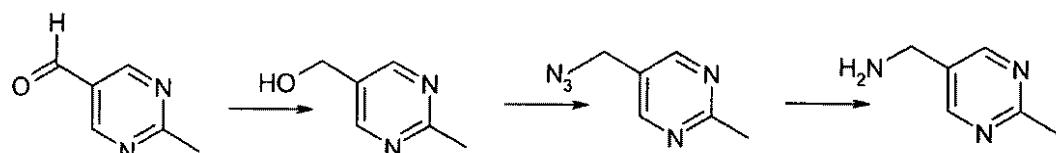
中間体 J

(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタンアミン

【0557】

【化49】

30



a. (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタノール

2 - メチルピリミジン - 5 - カルバルデヒド (7.5 g、0.058 mol) のメタノール (370 mL、9.1 mol) 中溶液を、0 °C に冷却し、ナトリウムテトラヒドロボレート (3.4 g、0.090 mol) で処理した。30 分後、この反応物を eq. H₂O (200 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮することによって、黄色の固体として表題化合物を得た。

40

【0558】

b. 5 - (アジドメチル) - 2 - メチルピリミジン

(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタノール (0.82 g、6.6 mmol) のトルエン (30 mL、300 mmol) および 塩化メチレン (40 mL、600 mmol) 中溶液を、0 °C で、ジフェニルホスホン酸アジド (2.8 mL、13 mmol) で処理し、続いて 1,8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (2.0 mL、13 mmol) で処理し、0 °C で 2 時間攪拌した。室温で 16 時間さらに攪拌後、この反応混合物を水 (50 mL) および DCM (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブラインで

50

洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮した。残留物をカラムで精製することによって、無色の油として生成物を得た。

L C / M S m / e 148.0 ($M - H^+$)

(2-メチルピリミジン-5-イル)メタンアミン

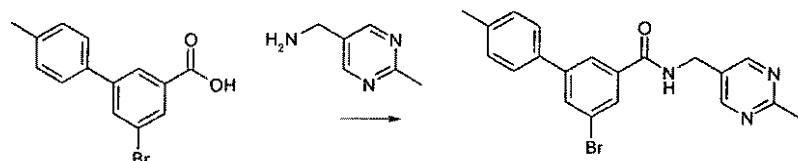
5-(アジドメチル)-2-メチルピリミジン (55 mg, 0.00037 mol) の酢酸エチル (20 mL, 0.2 mol) および 10% Pd-C (70 mg) 中混合物を、 H_2 (1 気圧) 下で 2 時間攪拌した。触媒を濾過して取り除き、濾液を真空で濃縮することによって、白色固体が生じた。L C / M S m / e 124.3 ($M + H^+$)

中間体 K

5-ブロモ-4'-メチル-N-((2-メチルピリミジン-5-イル)メチル)ビフェニル-3-カルボキサミド 10

【0559】

【化50】



丸底フラスコに、5-ブロモ-4'-メチルビフェニル-3-カルボン酸 (1.00 g, 2.75 mmol)、(2-メチルピリミジン-5-イル)メタンアミン (0.406 g, 3.30 mmol)、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウム (uronium h) (2.40 g, 6.32 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.91 mL, 11.0 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL, 100 mmol) を仕込み、この反応物を 3 時間攪拌した。次いでこの反応物を水でクエンチし、酢酸エチル (ethyl acetate) で抽出し、ブライൻで洗浄した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、続いて分取 HPLC で精製することによって、薄黄色の固体として生成物を得た。

1H NMR (DMSO-d₆): 9.27 (t, $J = 5.62$ Hz, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.12 (t, $J = 1.57$ Hz, 1H), 8.00 (t, $J = 1.84$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 1.84$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.13$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.15$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 5.69$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。 30

【0560】

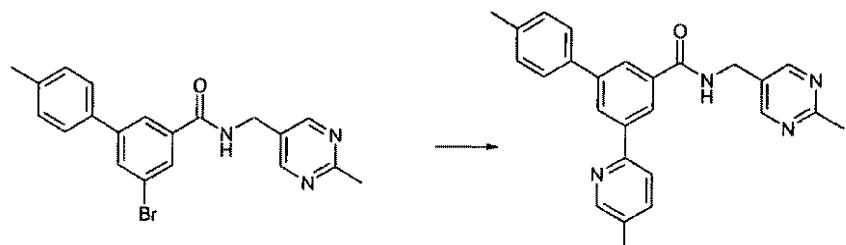
代表的化合物の合成

化合物 1

4'-メチル-5-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-ビフェニル-3-カルボン酸 (2-メチル-ピリミジン-5-イルメチル)-アミド

【0561】

【化51】



5-ブロモ-4'-メチル-N-((2-メチルピリミジン-5-イル)メチル)ビフェニル-3-カルボン酸 (2-メチル-ピリミジン-5-イルメチル)-アミド 50

エニル - 3 - カルボキサミド (4 0 . 0 0 m g、 0 . 0 9 0 8 4 m m o l) 、 5 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル) ピリジン (0 . 0 5 g、 0 . 0 0 0 1 m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 m g、 0 . 0 0 0 0 0 2 m o l) およびトルエン (0 . 4 m L、 0 . 0 0 4 m o l) の混合物を、マイクロ波内で、 1 2 0 で 1 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、この反応混合物をセライト上で濾過し、溶媒を減圧下で取り除いた。残留物を分取 H P L C で精製することによって、白色固体として生成物を得た。

L C / M S m / e = 4 0 9 . 4 。

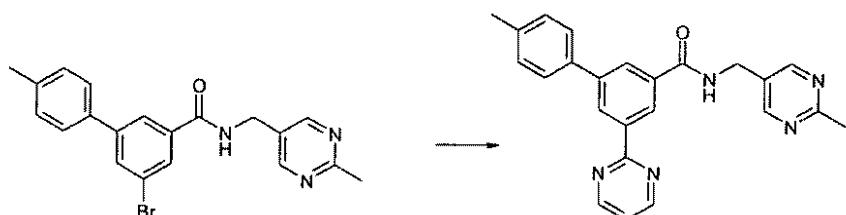
【 0 5 6 2 】

化合物 2

4 ' - メチル - 5 - ピリミジン - 2 - イル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミド

【 0 5 6 3 】

【 化 5 2 】



10

20

5 - ブロモ - 4 ' - メチル - N - ((2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル) ビフェニル - 3 - カルボキサミド (1 0 0 m g、 0 . 0 0 0 2 m o l) 、 2 - (トリブチルスタンニル) ピリミジン (0 . 1 g、 0 . 0 0 0 3 m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (6 m g、 0 . 0 0 0 0 0 5 m o l) およびトルエン (1 m L、 0 . 0 0 9 m o l) の混合物を、マイクロ波内で、 1 2 0 で 1 時間加熱した。 L C / M S が所望の生成物、 L C / M S m / e = 3 9 6 . 3 を示した。この混合物を室温に冷却し、この反応混合物をセライト上で濾過し、溶媒を減圧下で取り除いた。残留物を逆相分取 H P L C で精製することによって、白色固体として生成物を得た。

¹ H N M R (D M S O - d 6) : 9 . 2 3 (t , J = 1 . 4 5 H z , 1 H) , 8 . 9 7 (d , J = 4 . 7 0 H z , 2 H) , 8 . 8 7 (t , J = 1 . 4 5 H z , 1 H) , 8 . 7 7 (t , J = 1 . 4 5 H z , 1 H) , 8 . 7 0 (s , 2 H) , 8 . 2 9 (t , J = 1 . 4 5 H z , 1 H) , 7 . 7 1 (d , J = 8 . 3 8 H z , 2 H) , 7 . 6 5 - 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (d , J = 7 . 7 4 H z , 2 H) , 4 . 5 2 (d , J = 4 . 8 4 H z , 2 H) , 2 . 6 0 (s , 3 H) , 2 . 3 7 (s , 3 H) 。

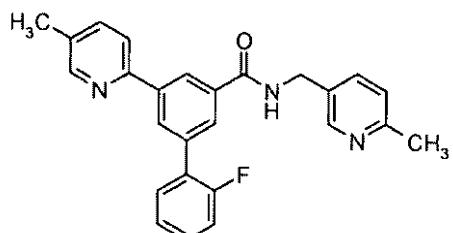
【 0 5 6 4 】

化合物 1 5

2 ' - フルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド

【 0 5 6 5 】

【 化 5 3 】



30

40

a . 3 - ブロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド

50

丸底フラスコに、3 - ブロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) 安息香酸(450.00mg、1.5404mmol)、(6 - メチルピリジン - 3 - イル)メタンアミン(225.83mg、1.8485mmol)、N,N,N',N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1171.4mg、3.0808mmol)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン(0.93910mL、5.3915mmol)およびN,N - ジメチルホルムアミド(5.00mL、64.6mmol)を仕込み、この反応物を室温で1時間攪拌した。この反応物をブラインの中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出することによって、褐色の固体として生成物を得た。

【0566】

b. 2' - フルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸(6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド

5mLマイクロ波用バイアル内で、3 - ブロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル)メチル)ベンズアミド(20mg、0.05mmol)、2 - フルオロフェニルボロン酸(14.16mg、0.1012mmol)、炭酸セシウム(82.42mg、0.2530mmol)、テトラ - n - プチルヨウ化アンモニウム(18.69mg、0.05060mmol)およびPOPd(2.538mg、0.005060mmol)を、水(0.04mL、2mmol)およびN,N - ジメチルホルムアミド(0.2mL、2mmol)中に溶解した。この反応混合物に、150度で20分間マイクロ波加熱を行った。この反応物を、pH10で、そのまま逆相HPLC(アセトニトリル : 水勾配)により精製した。合わせた純粋な画分を真空中で還元することによって、無色の油として表題化合物が生じた。

¹H NMR(DMSO-d6) : 9.28(t, J = 5.77Hz, 1H), 8.58(t, J = 1.91Hz, 1H), 8.55(bs, 1H), 8.45-9bs, 1H), 8.37(q, J = 1.76Hz, 1H), 8.07(q, J = 1.76Hz, 1H), 8.02(d, J = 8.34Hz, 1H), 7.75(dd, J = 7.85 & 2.02Hz, 1H), 7.70-7.63(m, 2H), 7.51-7.46(m, 1H), 7.39-7.34(m, 2H), 7.22(d, J = 7.96Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.66Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.36(s, 3H)。

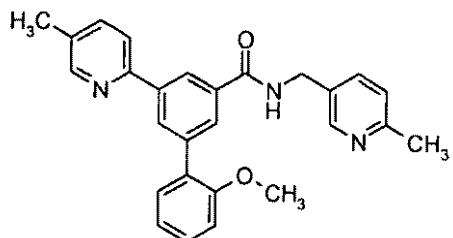
【0567】

化合物18

2' - メトキシ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸(6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド

【0568】

【化54】



5mLマイクロ波用バイアル内で、3 - ブロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル)メチル)ベンズアミド(20mg、0.05mmol)、2 - メトキシフェニルボロン酸(15.38mg、0.1012mmol)、炭酸セシウム(82.42mg、0.2530mmol)、テトラ - n - プチルヨウ化アンモニウム(18.69mg、0.05060mmol)およびPOPd(2.538mg、0.005060mmol)を、水(0.04mL、2mmol)およびN,N - ジメチルホルムアミド(0.2mL、2mmol)中に溶解した。この反応混合物に、150度で20分間マイクロ波加熱を行った。この反応物を、pH10で、そのまま逆相

10

20

30

40

50

HPLC(アセトニトリル：水勾配)により精製した。合わせた純粋な画分を真空中で還元することによって、無色の油として表題化合物が生じた。

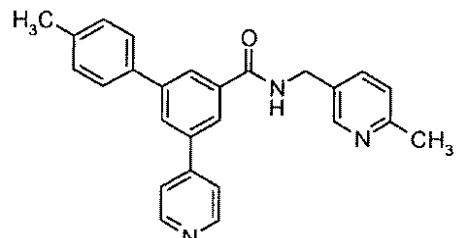
【0569】

化合物22

4' - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド

【0570】

【化55】



10

5 mLマイクロ波用バイアル内で、5 - ブロモ - 4' - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド (20 mg、0.05 mmol)、ピリジン - 4 - ボロン酸 (12.44 mg、0.1012 mmol)、炭酸セシウム (82.42 mg、0.2530 mmol)、テトラ - n - プチルヨウ化アンモニウム (18.69 mg、0.05060 mmol) および P O P d (2.538 mg、0.05060 mmol) を、水 (0.04 mL、2 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (0.2 mL、2 mmol) 中に溶解した。この反応混合物に、150度で20分間マイクロ波加熱を行った。この反応物を、pH 10で、そのまま逆相HPLC(アセトニトリル：水勾配)により精製した。合わせた純粋な画分を真空中で還元することによって、オフホワイト色の固体として表題化合物が生じた。

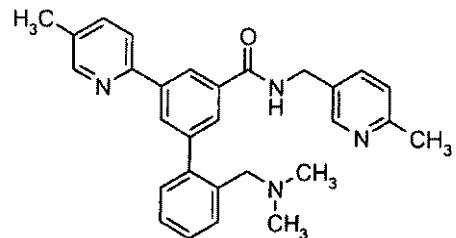
【0571】

化合物28

2' - ジメチルアミノメチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド

【0572】

【化56】



30

5 mLマイクロ波用バイアル内で、3 - ブロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル)メチル)ベンズアミド (15.00 mg、0.03785 mmol)、不特定の物質 (13.55 mg、0.07570 mmol)、炭酸セシウム (61.66 mg、0.1892 mmol)、テトラ - n - プチルヨウ化アンモニウム (13.98 mg、0.03785 mmol) および P O P d (1.899 mg、0.003785 mmol) を、水 (0.03 mL、2 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (0.1 mL、2 mmol) 中に溶解した。この反応混合物に、150度で20分間マイクロ波加熱を行った。この反応物を、pH 10で、そのまま逆相HPLC(アセトニトリル：水勾配)により精製した。合わせた純粋な画分を真空中で還元することによって、無色の油として表題化合物が生じた。

1 H NMR (DMSO - d₆) : 9.21 (t, J = 5.83 Hz, 1 H), 8.57 (t, J = 1.72 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 2.12 Hz, 1 H), 8.44

40

50

(d , J = 2 . 1 2 H z , 1 H) , 8 . 2 8 (t , J = 1 . 5 5 H z , 1 H) , 7 . 9 7
 (d , J = 8 . 2 2 H z , 1 H) , 7 . 9 3 (t , J = 1 . 5 5 H z , 1 H) , 7 . 7 4
 (d d , J = 8 . 0 6 & 2 . 0 2 H z , 1 H) , 7 . 6 4 (d d , J = 8 . 0 6 &
 2 . 2 4 H z , 1 H) , 7 . 5 2 (d , J = 6 . 9 4 H z , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 3
 4 (m , 3 H) , 7 . 2 1 (d , J = 8 . 0 6 H z , 1 H) , 4 . 4 8 (d , J = 6 . 2
 2 H z , 2 H) , 2 . 4 3 (s , d 3 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) , 2 . 0 7 (s , 6 H
)。

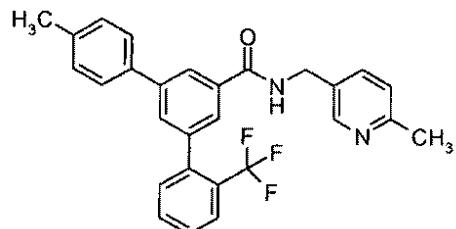
【0573】

化合物30

4 - メチル - 2 ' , - トリフルオロメチル - [1 , 1 ' ; 3 ' , 1 ' '] テルフェニル 10
 - 5 ' - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド

【0574】

【化57】



20

5 mLマイクロ波用バイアル内で、5 - ブロモ - 4 ' - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド (3 0 . 0 0 m g 、 0 . 0 7 5 8 9 m m o l) 、 2 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸 (2 8 . 8 3 m g 、 0 . 1 5 1 8 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 2 3 . 6 m g 、 0 . 3 7 9 5 m m o l) 、 テトラ - n - プチルヨウ化アンモニウム (2 8 . 0 3 m g 、 0 . 0 7 5 8 9 m m o l) および P O P d (3 . 8 0 8 m g 、 0 . 0 0 7 5 8 9 m m o l) を、水 (0 . 0 6 m L 、 3 m m o l) および N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 3 m L 、 4 m m o l) 中に溶解した。この反応混合物に、150度で20分間マイクロ波加熱を行った。この反応物をそのまま逆相クロマトグラフィーで精製した。

【0575】

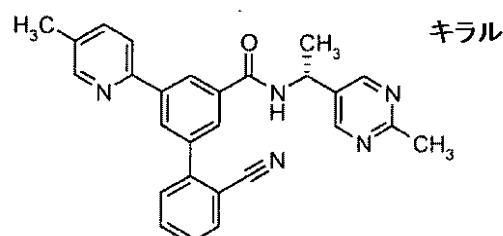
30

化合物31

2 ' - シアノ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド

【0576】

【化58】



40

5 mLマイクロ波用バイアル内で、(R) - 3 - ブロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - (1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エチル) ベンズアミド (5 0 . 0 0 m g 、 0 . 1 2 1 6 m m o l) 、 2 - シアノフェニルボロン酸 (3 5 . 7 2 m g 、 0 . 2 4 3 1 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 9 8 . 0 m g 、 0 . 6 0 7 8 m m o l) 、 テトラ - n - プチルヨウ化アンモニウム (4 4 . 9 0 m g 、 0 . 1 2 1 6 m m o l) および P O P d (6 . 1 0 0 m g 、 0 . 0 1 2 1 6 m m o l) を、水 (0 . 0 9 m L 、 5 m m o l) および N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 4 m L 、 6 m m o l) 中に溶解した。この反応混合物に、150度で20分間マイクロ波加熱を行った。この反応物を、pH 1 50

0で、そのまま逆相HPLC(アセトニトリル：水勾配)により精製した。合わせた純粋な画分を真空中で還元することによって、白色固体として表題化合物が生じた。

¹H NMR(DMSO-d₆) : 9.13(d, J = 7.43 Hz, 1H), 8.74(s, 2H), 8.64(t, J = 1.75 Hz, 1H), 8.56(d, J + 2.18 Hz, 1H), 8.42(t, J = 1.44 Hz, 1H), 8.09(t, J = 1.60 Hz, 1H), 8.02(t, J = 8.17 Hz, 2H), 7.86(t, J = 7.64 Hz, 1H), 7.80 - 7.76(m, 2H), 7.65(t, J = 7.81 Hz, 1H), 5.26 - 5.19(m, 1H), 2.59(s, 3H), 2.36(s, 3H), 1.56(d, J = 7.02 Hz, 3H)。

【0577】

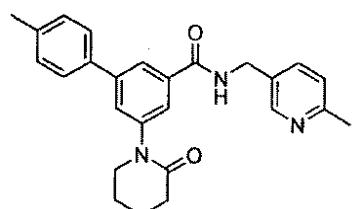
10

化合物37

4' - メチル - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 5 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル)ビフェニル - 3 - カルボキサミド

【0578】

【化59】



20

4' - メチル - 5 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル)ビフェニル - 3 - カルボン酸(45mg、0.14mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩(56mg、0.29mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(22mg、0.14mmol)およびCH₂Cl₂(3mL)の混合物に、(6 - メチルピリジン - 3 - イル)メタンアミン(27mg、0.22mmol)およびN, N - ディイソプロピルエチルアミン(51μL、0.29mmol)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残留物を分取HPLC(100 × 20.2mm、C18カラム；30 ~ 80% CH₃CN - 水[10 mM Et₂NH])で精製することによって、白色の泡が生じた。LC-MS : 414.5 [M + 1]⁺;

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 9.19(t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.43(d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.03(t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.72(d, 2H, J = 1.6 Hz), 7.65 - 7.60(m, 3H), 7.30(d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.21(d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.47(d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.69(t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.44(s, 3H), 2.41(t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.36(s, 3H), 1.94 - 1.80(m, 4H)。

30

【0579】

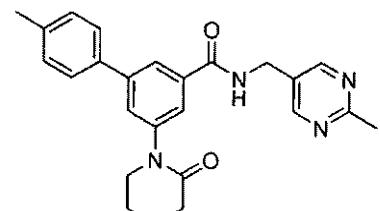
化合物38

4' - メチル - N - ((2 - メチルピリミジン - 5 - イル)メチル) - 5 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル)ビフェニル - 3 - カルボキサミド

40

【0580】

【化60】



50

4' - メチル - 5 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル) ビフェニル - 3 - カルボン酸 (45 mg、0.14 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (56 mg、0.29 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (22 mg、0.14 mmol) および CH₂Cl₂ (3 mL) の混合物に、(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタンアミン (27 mg、0.22 mmol) および N, N - デイソプロピルエチルアミン (51 μL、0.29 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残留物を分取 HPLC (100 × 20.2 mm、C18 カラム；30 ~ 80% CH₃CN - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することによって、白色の泡が生じた。LC-MS : 415.2 [M + 1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.21 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 8.67 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.48 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 3.69 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.59 (s, 3H), 2.42 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.36 (s, 3H), 1.95 - 1.80 (m, 4H)。

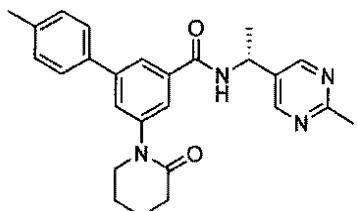
【0581】

化合物39

(R) - 4' - メチル - N - (1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エチル) - 5 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル) ビフェニル - 3 - カルボキサミド

【0582】

【化61】



4' - メチル - 5 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル) ビフェニル - 3 - カルボン酸 (45 mg、0.14 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (56 mg、0.29 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (22 mg、0.15 mmol) および CH₂Cl₂ (3 mL) の混合物に、(R) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミン (30 mg、0.22 mmol) および N, N - デイソプロピルエチルアミン (51 μL、0.29 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残留物を分取 HPLC (100 × 20.2 mm、C18 カラム；30 ~ 80% CH₃CN - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することによって、白色の泡が生じた。

LC-MS : 429.1 [M + 1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.99 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.72 (s, 2H), 8.01 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.72 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.70 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 5.20 (m, 1H), 3.69 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.59 (s, 3H), 2.42 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.36 (s, 3H), 1.95 - 1.80 (m, 4H), 1.55 (d, 3H, J = 7.2 Hz)。

【0583】

化合物40

(R) - 4' - メチル - N - (1 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) エチル) - 5 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル) ビフェニル - 3 - カルボキサミド

【0584】

10

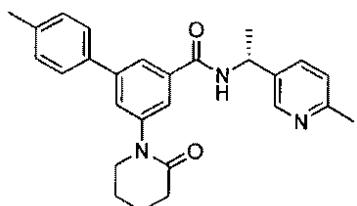
20

30

40

50

【化62】



4' - メチル - 5 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル) ピフェニル - 3 - カルボン酸 (45 mg、0.14 mmol) 、 N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (56 mg、0.29 mmol) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (22 mg、0.14 mmol) および CH₂Cl₂ (3 mL) の混合物に、 (R) - 1 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) エタンアミン塩酸塩 (38 mg、0.22 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (51 μL、0.29 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残留物を分取 HPLC (100 × 20.2 mm、C18カラム；30 ~ 80% CH₃CN - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することによって、白色の泡が生じた。

LC-MS : 428.0 [M + 1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.95 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.02 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 1.2 Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.20 (m, 1H), 3.69 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.42 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.36 (s, 3H), 1.95 - 1.80 (m, 4H), 1.52 (d, 3H, J = 7.2 Hz)。

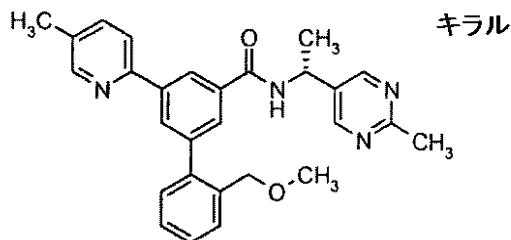
【0585】

化合物45

2' - メトキシメチル - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド

【0586】

【化63】



5 mLマイクロ波用バイアル内で、(R) - 3 - ブロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - (1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エチル) ベンズアミド (50.00 mg、0.1216 mmol) 、 2 - (メトキシメチル) フェニルボロン酸 (40.36 mg、0.2431 mmol) 、 炭酸セシウム (198.0 mg、0.6078 mmol) 、 テトラ - n - ブチルヨウ化アンモニウム (44.90 mg、0.1216 mmol) および POPd (6.100 mg、0.01216 mmol) を、水 (0.09 mL、5 mmol) および N , N - ジメチルホルムアミド (0.4 mL、6 mmol) 中に溶解した。この反応混合物に、150度で20分間マイクロ波加熱を行った。この反応物を、pH 1.0で、そのまま逆相 HPLC (アセトニトリル : 水勾配) により精製した。合わせた純粋な画分を真空中で還元することによって、白色固体として表題化合物が生じた。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 9.06 (d, J = 7.66 Hz, 1H), 8.73

(s , 2 H) , 8 . 5 6 - 8 . 5 4 (m , 2 H) , 8 . 2 2 (t , J = 1 . 4 9 H z , 1 H) , 8 . 0 1 (d , J = 8 . 0 6 H z , 1 H) , 7 . 9 3 (t , J = 1 . 4 9 H z , 1 H) , 7 . 7 4 (dd , J = 8 . 3 6 & 2 . 3 9 H z , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 4 0 (m , 3 H) , 5 . 2 2 (q t , J = 8 . 2 4 H z , 1 H) , 4 . 2 9 (s , 2 H) , 3 . 2 2 (s , 3 H) , 2 . 5 9 (s , 3 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) , 1 . 5 5 (d , J = 7 . 2 9 H z , 3 H) 。

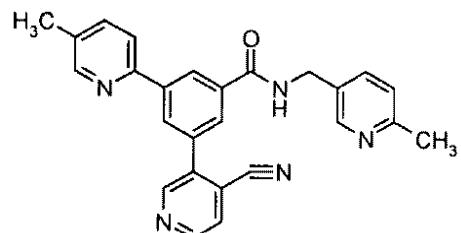
【 0 5 8 7 】

化合物 4 6

3 - (4 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - ベンズアミド 10

【 0 5 8 8 】

【 化 6 4 】



5 ml マイクロ波用バイアル内で、3 - ブロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド (2 5 . 0 0 m g 、 0 . 0 6 3 0 9 m m o l) 3 - (5 , 5 - ジメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボリナン - 2 - イル) - イソニコチノニトリル (2 0 . 4 m g 、 0 . 0 9 4 6 m m o l) 、 炭酸カリウム (2 6 . 2 m g 、 0 . 1 8 9 m m o l) P O P d (3 . 1 6 m g 、 0 . 0 0 6 3 1 m m o l) およびイソプロピルアルコール (0 . 4 8 3 m L 、 6 . 3 1 m m o l) を合わせた。この混合物を、マイクロ波照射を介して、150度で10分間加熱した。この混合物を、pH 1.0で、そのまま逆相 HPLC (アセトニトリル : 水勾配) により精製した。合わせた純粋な画分を真空中で還元することによって、表題化合物が生じた。 20

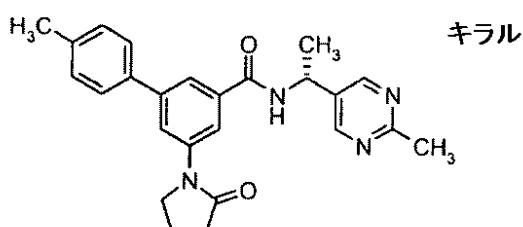
【 0 5 8 9 】

化合物 4 8

4 ' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミド 30

【 0 5 9 0 】

【 化 6 5 】



4 ' - メチル - 5 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ビフェニル - 3 - カルボン酸 (5 8 . 0 m g 、 0 . 0 0 0 1 6 7 m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L 、 0 . 0 1 m o l) 中溶液に、(R) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミン (5 0 . 0 m g 、 0 . 0 0 0 3 6 4 m o l) 、 N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1 5 0 . 0 m g 、 0 . 0 0 0 3 9 4 5 m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 5 0 . 0 u L 、 0 . 0 0 0 8 6 1 2 m o l) を加えた。この反応混合物を 2 5 で 1 6 時間攪拌した。LC / MS を確認したところ、反応は完了していた。DMF 反応溶液をそのまま分取 HPLC にかけた。最終生成物は、薄色の泡であった。 40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.00 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.72 (s, 2H), 8.11 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 7.99 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.89 (t, 1H, J = 1.4 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 5.19 (m, 1H), 3.94 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.59 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.55 (d, 3H, J = 7.1 Hz)。

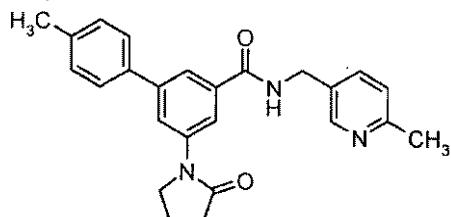
【0591】

化合物49

4' - メチル - 5 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド 10

【0592】

【化66】



4' - メチル - 5 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ビフェニル - 3 - カルボン酸 (53.0 mg、0.000152 mol) のN,N - ジメチルホルムアミド(1 mL、0.01 mol) 中溶液に、(6 - メチルピリジン - 3 - イル) メタンアミン(45.0 mg、0.000368 mol)、N,N,N',N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(150.0 mg、0.0003945 mol) およびN,N - ジイソプロピルエチルアミン(150.0 uL、0.0008612 mol) を加えた。この反応混合物を25 ℃で16時間攪拌した。LC/MSを確認したところ、反応は終了していた。DMF反応溶液をそのまま分取HPLCにかけた。最終生成物は、薄色の泡であった。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.18 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.44 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.13 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 8.02 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.90 (bs, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 3H), 7.31 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.48 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.94 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.53 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.09 (m, 2H)。 30

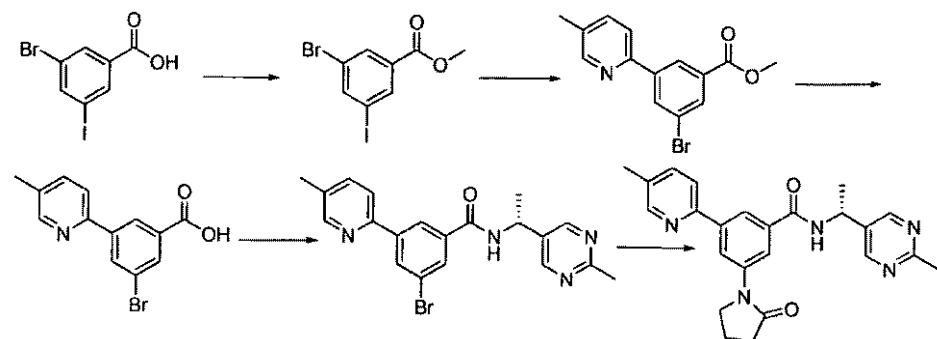
【0593】

化合物58

(R) - 3 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - (1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)エチル) - 5 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)ベンズアミド

【0594】

【化67】



A) メチル 3 - プロモ - 5 - ヨードベンゾエート

丸底フラスコに、3 - プロモ - 5 - ヨード - 安息香酸(8.00 g、24.5 mmol)およびメタノール(50 mL)を仕込んだ。塩化チオニル(5.36 mL、73.4 mol)をゆっくりと加え、この反応混合物を65°で1時間加熱した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物を酢酸エチル中に溶解し、水性NaHCO₃で洗浄した。減圧下で溶媒を取り除くことによって、白色固体として生成物を得た。

【0595】

B) メチル 3 - プロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゾエート

マイクロ波用バイアルに、メチル 3 - プロモ - 5 - ヨードベンゾエート(2.00 g、5.87 mmol)、5 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル) ピリジン(2.24 g、5.87 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(340 mg、0.30 mmol)および1,4 - ジオキサン(30 mL)を仕込んだ。この反応混合物に、120°で1時間マイクロ波照射を施した。冷却後、この混合物を、セライトを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、白色固体として生成物が生じた。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 8.64(t, J = 1.51 Hz, 1H), 8.55(m, 1H), 8.52(t, J = 1.89 Hz, 1H), 8.07(t, J = 1.89 Hz, 1H), 8.03(d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.31 & 2.27 Hz, 1H), 3.91(s, 1H), 2.36(s, 1H)。

【0596】

C) 3 - プロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) 安息香酸

丸底フラスコに、メチル 3 - プロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゾエート(300 mg、0.98 mmol)、テトラヒドロフラン(15 mL)および水酸化リチウム(70 mg、2.94 mmol)を仕込んだ。この反応混合物を50°で一晩攪拌し、次いで硫酸ナトリウムを介して濾過した。濾液を減圧下で濃縮することによって、白色固体として生成物が生じた。

【0597】

D) (R) - 3 - プロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - (1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エチル) ベンズアミド

丸底フラスコに、3 - プロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) 安息香酸(250 mg、0.86 mmol)、(R) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミン(141 mg、1.03 mmol)、N,N,N',N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(651 mg、1.71 mmol)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン(0.60 mL、3.42 mmol)およびN,N - ジメチルホルムアミド(6 mL)を仕込んだ。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いでブライൻで洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で乾燥させ、濃縮することによって、薄褐色の油が生じた。

【0598】

E) (R) - 3 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - (1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エチル) - 5 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) ベンズアミド

5 mLマイクロ波用バイアル内に、(R) - 3 - プロモ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - (1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エチル) ベンズアミド(20 mg、0.05 mmol)、2 - ピロリジノン(7 mg、0.08 mmol)キサントホス(3 mg、0.005 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(2 mg、0.002 mmol)、炭酸セシウム(50 mg、0.1 mmol)、および1,4 - ジオキサン(0.8 mL)を仕込んだ。この混合物に、130°で10分間マイクロ波照射を施した。冷却した混合物を3 mLのメタノールで希釈し、逆相HPLCで精製することによって、表題化合物が生じた。

【0599】

10

20

30

40

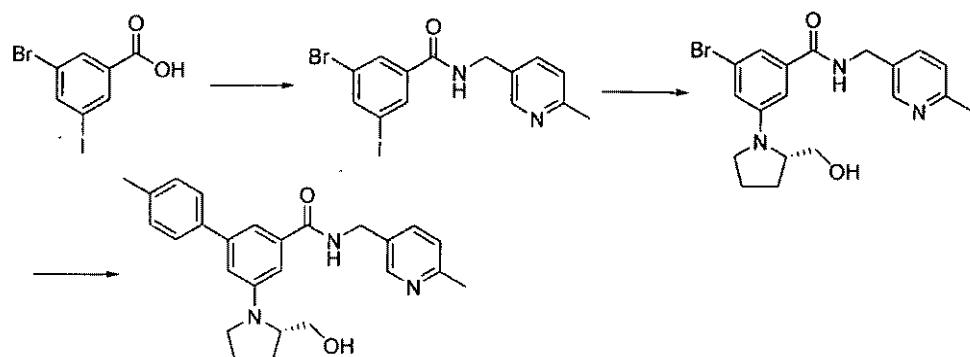
50

化合物 5 9

(S) - 5 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4' - メチル - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) ビフェニル - 3 - カルボキサミド

【0600】

【化68】



10

A) 3 - ブロモ - 5 - ヨード - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド

3 - ブロモ - 5 - ヨード - 安息香酸 (1 . 4 g、4 . 4 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 . 7 g、8 . 8 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0 . 20 g、1 . 3 mmol) および CH₂C₁₂ (50 mL) の攪拌混合物に、(6 - メチルピリジン - 3 - イル) メタンアミン (0 . 65 g、5 . 3 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 5 mL、8 . 8 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで真空で濃縮した。沈殿した固体を水およびエチルエーテルで洗浄し、乾燥させることによって、白色固体として生成物が生じた。LC - MS : 432 . 7 [M + 1]⁺。

【0601】

B) (S) - 3 - ブロモ - 5 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド

3 - ブロモ - 5 - ヨード - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド (250 mg、0 . 58 mmol)、L - プロリノール (88 mg、0 . 87 mmol)、炭酸カリウム (160 mg、1 . 2 mmol)、L - プロリン (13 mg、0 . 12 mmol) およびヨウ化銅 (I) (11 mg、0 . 058 mmol) のジメチルスルホキシド (2 mL) 中混合物を、窒素下、90 °C で 10 時間攪拌した。冷却した混合物を水と酢酸エチルの間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン : 0 ~ 100 %) で精製することによって、白色の泡が生じた。

LC - MS : 405 . 8 [M + 1]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 9 . 01 (t, 1 H, J = 6 . 0 Hz), 8 . 39 (d, 1 H, J = 1 . 6 Hz), 7 . 59 (dd, 1 H, J = 8 . 0, 2 . 4 Hz), 7 . 21 (d, 1 H, J = 8 . 0 Hz), 7 . 20 (s, 1 H), 7 . 04 (t, 1 H, J = 1 . 6 Hz), 6 . 87 (t, 1 H, J = 1 . 6 Hz), 4 . 83 (t, 1 H, J = 6 . 0 Hz), 4 . 41 (d, 2 H, J = 6 . 0 Hz), 3 . 74 (m, 1 H), 3 . 41 (m, 2 H), 3 . 20 (m, 1 H), 3 . 08 (m, 1 H), 2 . 43 (s, 3 H), 2 . 03 - 1 . 80 (m, 4 H)。

30

【0602】

C) (S) - 5 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4' - メチル - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) ビフェニル - 3 - カルボキサミド (S) - 3 - ブロモ - 5 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド (65 mg、0 . 16 mmol)、p - トリルボロン酸 (24 mg、0 . 18 mmol)、トルエン (4 mL)、炭酸セ

40

50

シウム(57mg、0.18mmol)および水(0.2mL)の混合物に、アルゴン下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(9.2mg、0.0080mmol)を加えた。この反応混合物を5時間加熱還流した。冷却後、この混合物を、セライトを介して濾過し、濾過ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。残留物を分取HPLCで精製することによって(100×21.2mm C18カラム、30~80% CH₃CN/水[10mM Et₂NH])、白色の泡が生じた。

LC-MS: 416.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 9.01(t, 1H, J=6.0Hz), 8.42(d, 1H, J=2.0Hz), 7.61(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 7.58(d, 2H, J=8.4Hz), 7.34(s, 1H), 7.27(d, 2H, J=8.0Hz), 7.21(d, 1H, J=8.4Hz), 7.05(s, 1H), 6.92(s, 1H), 4.83(t, 1H, J=6.0Hz), 4.45(d, 2H, J=6.0Hz), 3.81(m, 1H), 3.57-3.42(m, 2H), 3.26-3.09(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.10-1.80(m, 4H)。

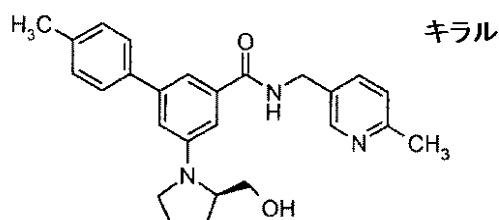
【0603】

化合物62

5-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-4'-メチル-ビフェニル-3-カルボン酸(6-メチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミド

【0604】

【化69】



(R)-3-ブロモ-5-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ベンズアミド(45mg、0.11mmol)、p-トリルボロン酸(16mg、0.12mmol)、トルエン(3mL、30mmol)、炭酸セシウム(4.0Et₁mg、0.12mmol)および水(0.2mL、8mmol)の混合物に、アルゴン下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(6.4mg、0.0055mmol)を加えた。この混合物を5時間加熱還流した。冷却後、この混合物を、セライトを介して濾過し、濾過ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。残留物を分取HPLCで精製することによって(100×21.2mm C18カラム、30~80% CH₃CN/水[10mM Et₂NH])、白色の泡が生じた。LC-MS: 2.09min、416.5 [M+1]⁺; HPLC: 9.12min。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 9.01(t, 1H, J=6.0Hz), 8.42(d, 1H, J=1.6Hz), 7.61(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 7.58(d, 2H, J=8.0Hz), 7.34(s, 1H), 7.27(d, 2H, J=7.6Hz), 7.21(d, 1H, J=8.0Hz), 7.05(s, 1H), 6.92(s, 1H), 4.83(t, 1H, J=5.6Hz), 4.45(d, 2H, J=6.0Hz), 3.81(m, 1H), 3.57-3.42(m, 2H), 3.26-3.09(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.10-1.80(m, 4H)。

【0605】

化合物63

10

20

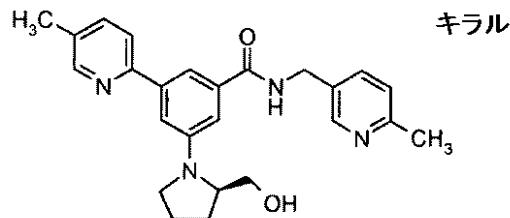
40

50

3 - ((R) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - N - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - ベンズアミド

【0606】

【化70】



10

(R) - 3 - ブロモ - 5 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) ベンズアミド (55 mg、0.14 mmol)、5 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル) ピリジン (65 mg、0.16 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (7.8 mg、0.0068 mmol) およびトルエン (1.5 mL、14 mmol) の混合物に、アルゴン下、160 °C で 1 時間マイクロ波照射を施した。この混合物を室温に冷却した。溶媒を真空で取り除き、残留物をヘキサンですすぎ、次いで MeOH 中に溶解し、濾過した。濾液を分取 HPLC で精製することによって (100 × 21.2 mm C18 カラム、20 ~ 70 % CH3CN / 水 [10 mM Et2NH]) 白色の泡が生じた。LC-MS : 1.64 min、417.3 [M+1] + ; HPLC : 6.76 min。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : 9.05 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.62 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.12 (s, 1H), 4.84 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 4.45 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.83 (m, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.10 - 1.80 (m, 4H)。

【0607】

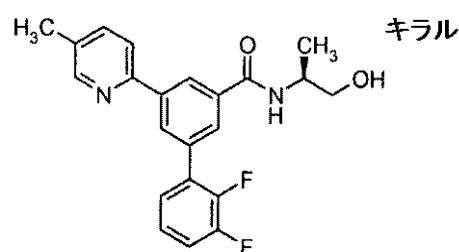
30

化合物70

2',3' - ジフルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド

【0608】

【化71】



40

A. 2',3' - ジフルオロ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ビフェニル - 3 - カルボン酸

5 mL マイクロ波用バイアル内で、メチル 3 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 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) ベンゾエート (250 mg、0.71 mmol)、1 - ブロモ - 2,3 - ジフルオロベンゼン (273.2 mg、1.416 mmol)、炭酸セシウム (1153 mg、3.539 mmol)、テトラ-n - プチルヨウ化アンモニウム (261.4 mg、0.7078 mmol) および POPd (35.51 mg、0.07078 mmol) を水 (0.5 mL、3

50

0 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL、30 mmol) 中に溶解した。この反応混合物に 150 度で 10 分間マイクロ波加熱を行った。この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで繰り返し洗浄した。溶媒を減圧下で取り除き、さらなる精製なしに次の反応で使用した。

【0609】

B. 2',3'-ジフルオロ - 5-(5-メチル - ピリジン - 2-イル) - ビフェニル - 3-カルボン酸 ((S)-2-ヒドロキシ - 1-メチル - エチル) - アミド

丸底フラスコに、2',3'-ジフルオロ - 5-(5-メチルピリジン - 2-イル)ビフェニル - 3-カルボン酸 (30.00 mg、0.09222 mmol)、(2S)-2-アミノプロパン - 1-オール (8.3119 mg、0.11066 mmol)、N,N',N'-テトラメチル - O-(7-アザベンゾトリアゾール - 1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.087662 g、0.23055 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.064252 mL、0.36888 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.157 mL、2.03 mmol) を仕込み、反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物を分取 HPLC で精製することによって、白色固体として化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.58 (t, J = 1.670 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.87 Hz, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 2H), 8.06 (d, J = 1.47 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.27 Hz, & 2.23 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 4.76 (t, J = 6.75 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.75 Hz, 3H)。

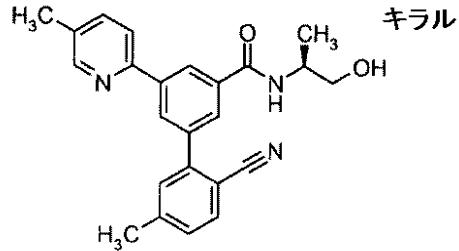
【0610】

化合物 71

2'-シアノ - 5'-メチル - 5-(5-メチル - ピリジン - 2-イル) - ビフェニル - 3-カルボン酸 ((S)-2-ヒドロキシ - 1-メチル - エチル) - アミド

【0611】

【化72】



丸底フラスコに、2'-シアノ - 5'-メチル - 5-(5-メチルピリジン - 2-イル)ビフェニル - 3-カルボン酸 (30.0 mg、0.0914 mmol)、(2S)-2-アミノプロパン - 1-オール (13.724 mg、0.18272 mmol)、N,N',N'-テトラメチル - O-(7-アザベンゾトリアゾール - 1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.14474 g、0.38068 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.10609 mL、0.60908 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.260 mL、3.35 mmol) を仕込み、反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物を分取 HPLC で精製することによって、白色固体として化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.61 (t, J = 1.670 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.57 Hz, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 2H), 8.05 - 8.02 (m, 2H) 8.16 (t, J = 1.40 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.

20

30

40

50

6.9 Hz, 1 H), 7.86 (t, J = 1.62 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 7.96 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 8.44 Hz, & 2.17 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 7.72 Hz, 1 H), 4.76 (t, J = 6.75 Hz, 1 H), 4.12 - 4.02 (m, 1 H), 3.52 - 3.47 (m, 1 H), 3.41 - 3.35 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.16 (d, J = 6.75 Hz, 3 H)。

【0612】

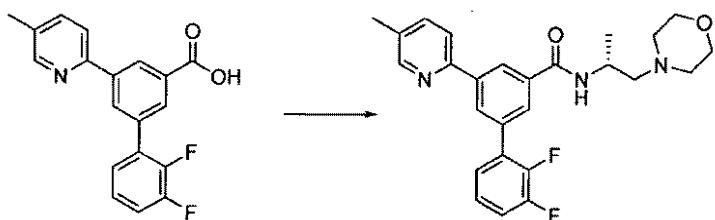
化合物77

(R)-2',3'-ジフルオロ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)-N-(1-モルホリノプロパン-2-イル)ビフェニル-3-カルボキサミド

10

【0613】

【化73】



丸底フラスコに、2',3'-ジフルオロ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)ビフェニル-3-カルボン酸(30 mg、0.092 mmol)、(R)-1-モルホリノプロパン-2-アミン塩酸塩(20 mg、0.11 mmol)、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(88 mg、0.23 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(64 μL、0.37 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)を仕込み、反応物を室温で一晩攪拌した。この混合物をHPLCで精製することによって、薄オレンジ色の固体として、表題化合物が生じた。

LC-MS: 452.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.56 (t, J = 1.46 Hz, 2 H), 8.42 - 8.37 (m, 2 H), 8.05 - 8.02 (m, 2 H) 7.77 (dd, J = 8.30 Hz, & 2.43 Hz, 1 H), 7.52 - 7.48 (m, 2 H), 7.40 - 7.33 (m, 1 H) 4.31 - 4.23 (m, 1 H), 3.55 (t, J = 4.57 Hz, 4 H), 2.43 - 2.40 (m, 4 H) 2.37 (s, 3 H), 1.91 (d, J = 6.97 Hz, 3 H)。

20

【0614】

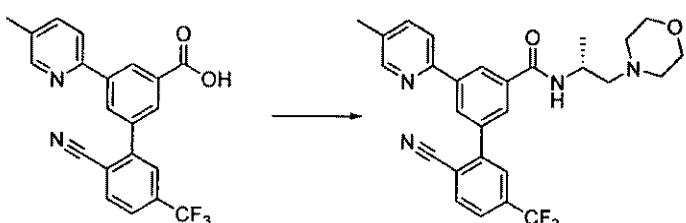
化合物80

(R)-2'-シアノ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)-N-(1-モルホリノプロパン-2-イル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルボキサミド

【0615】

【化74】

30



丸底フラスコに、2'-シアノ-5-(5-メチルピリジン-2-イル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルボン酸(30 mg、0.078 mmol)、(R)-1-モルホリノプロパン-2-アミン塩酸塩(33 mg、0.18 mmol)、N

40

, N , N' , N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (145 mg, 0 . 38 mmol) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (106 μL, 0 . 61 mmol) 、 N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 mL) を仕込み、反応物を室温で一晩攪拌した。この混合物を HPLC で精製することによって、薄オレンジ色の固体として、表題化合物が生じた。

L C - M S : 509 . 2 [M + 1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d6)
 : 8 . 65 (t , J = 1 . 62 Hz , 1 H) , 8 . 57 (d , J = 2 . 56 Hz , 1 H)
 , 8 . 46 (t , J = 2 . 13 Hz , 1 H) , 8 . 40 (d , J = 8 . 10 Hz , 1 H)
 , 8 . 28 (d , J = 8 . 10 Hz , 1 H) , 8 . 14 (s , 1 H) , 8 . 1 (t , J =
 1 . 67 Hz , 1 H) , 8 . 06 - 8 . 02 (m , 2 H) , 7 . 78 (dd , J = 8 . 0
 7 & 2 . 31 Hz , 1 H) , 4 . 32 - 4 . 24 (m , 1 H) , 3 . 55 (t , J =
 4 . 37 Hz , 4 H) , 3 . 18 - 3 . 13 (m , 1 H) , 2 . 43 - 2 . 42 (m , 4
 H) , 2 . 37 (s , 3 H) , 2 . 35 - 2 . 30 (m , 1 H) , 1 . 19 (d , J = 6
 . 44 Hz , 3 H) 。 10

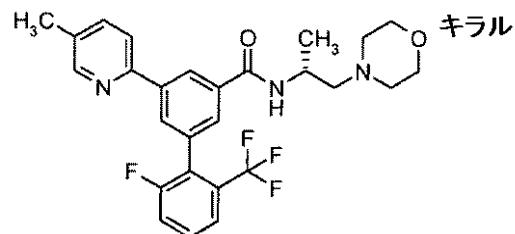
【 0616 】

化合物 83

2 ' - フルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 6 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミド 20

【 0617 】

【 化 75 】



A . メチル 2 ' - フルオロ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 6 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - カルボキシレート 30

5 mL マイクロ波用バイアル内で、メチル 3 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 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) ベンゾエート (300 . 0 mg, 0 . 8493 mmol) 、 2 - プロモ - 1 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (412 . 8 mg, 1 . 699 mmol) 、炭酸セシウム (1384 mg, 4 . 247 mmol) 、テトラ - n - ブチルヨウ化アンモニウム (313 . 7 mg, 0 . 8493 mmol) および P O P d (42 . 61 mg, 0 . 08493 mmol) を、水 (0 . 6 mL, 40 mmol) および N , N - ジメチルホルムアミド (3 mL, 40 mmol) 中に溶解した。この反応混合物に、150 度で 10 分間マイクロ波加熱を行った。この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで繰り返し洗浄した。溶媒を減圧下で取り除き (黄色の油) 、さらなる精製なしで次の反応に使用した。 40

【 0618 】

B . 2 ' - フルオロ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 6 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - カルボン酸

丸底フラスコに、メチル 2 ' - フルオロ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 6 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - カルボキシレート (200 . 00 mg, 0 . 51368 mmol) 、テトラヒドロフラン (7 . 8 mL, 97 mmol) および水酸化リチウム (36 . 906 mg, 1 . 5410 mmol) を仕込み、反応物を室温で一晩攪拌し、50 ℃ で 2 日間攪拌した。この反応混合物を硫酸ナトリウム上で濾過し、溶媒を減圧下で取り除くことによって、褐色の固体として酸を得た。

【 0619 】

C . 2 ' - フルオロ - 5 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 6 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミド

丸底フラスコに、2' - フルオロ - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 6 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - カルボン酸 (100.00 mg, 0.26644 mmol)、(S) - 1 - モルホリノプロパン - 2 - アミン塩酸塩 (112.10 mg, 0.62047 mmol)、N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.49150 g, 1.2926 mmol)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.36025 mL, 2.0682 mmol)、N , N - ジメチルホルムアミド (0.882 mL, 11.4 mol) を仕込み、反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物を分取HPLCで精製することによって、白色固体として化合物を得た。

1H NMR (DMSO - d 6) 8.60 (bs , 1 H) , 8.54 (d , J = 2.3 5 Hz , 1 H) , 8.38 (d , J = 8.63 Hz , 1 H) , 8.16 (bs , 1 H) , 7.98 (d , J = 7.97 Hz , 1 H) , 7.82 (bs , 1 H) , 7.77 - 7.72 (m , 3 H) , 4.30 - 4.22 (m , 1 H) , 3.54 (m , 3 H) , 2.40 (m , 3 H) , 2.35 (s , 3 H) , 1.17 (d , J = 6.20 Hz , 3 H) 10 。

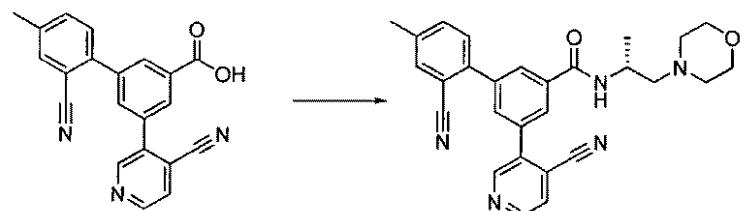
【0620】

化合物87

(R) - 2 ' - シアノ - 5 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 4 ' - メチル - N - (1 - モルホリノプロパン - 2 - イル) ビフェニル - 3 - カルボキサミド 20

【0621】

【化76】



30

丸底フラスコに、2' - シアノ - 5 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 4 ' - メチルビフェニル - 3 - カルボン酸 (20 mg, 0.059 mmol)、(R) - 1 - モルホリノプロパン - 2 - アミン塩酸塩 (112 mg, 0.62 mmol)、N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (49 mg, 0.13 mmol)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (360 μL, 2.1 mmol)、N , N - ジメチルホルムアミド (0.555 mL) を仕込み、反応物を室温で一晩攪拌した。この混合物をHPLCで精製することによって、薄黄色の固体として表題化合物を得た。LC - MS : 466.1 [M + 1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d 6) 9.06 (d , J = 0.7 Hz , 1 H) , 8.90 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 8.39 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 8.20 (dt , J = 10.7 , 1.6 Hz , 2 H) , 8.08 - 8.01 (m , 2 H) , 7.86 (s , 1 H) , 7.73 - 7.65 (m , 2 H) , 4.27 (dt , J = 14.1 , 6.9 Hz , 1 H) , 3.54 (t , J = 4.6 Hz , 4 H) , 2.47 - 2.36 (m , 8 H) , 2.31 (dd , J = 12.3 , 6.6 Hz , 1 H) , 1.18 (d , J = 6.6 Hz , 3 H) 40 。

【0622】

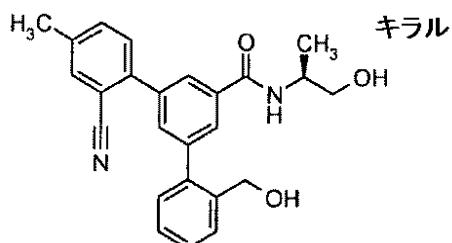
化合物88

2 - シアノ - 2 ' , - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - [1 , 1 ' ; 3 ' , 1 ' '] テルフェニル - 5 ' - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド

50

【0623】

【化77】



10

反応バイアルに、2 - シアノ - 2 ' , ' - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - [1 , 1 ' ; 3 ' , 1 ' , '] テルフェニル - 5 ' - カルボン酸 (5 0 . 0 0 m g 、 0 . 1 4 5 6 m m o l) 、 (2 S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オール (1 3 . 1 2 m g 、 0 . 1 7 4 7 m m o l) 、 N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1 1 0 . 7 m g 、 0 . 2 9 1 2 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 6 3 4 1 m L 、 0 . 3 6 4 0 m m o l) および N , N - ジメチルホルムアミド (5 . 0 m L 、 6 4 m m o l) を仕込み、反応物を室温で一晩攪拌した。次いでこの反応混合物を分取 H P L C で精製することによって、白色固体として化合物を得た。

1 H N M R (D M S O - d 6) : 8 . 2 7 (d , J = 7 . 4 4 H z , 1 H) , 8 . 0 1 (t , J = 1 . 6 4 H z , 1 H) , 7 . 9 0 (t , J = 1 . 6 4 H z , 1 H) , 7 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 7 2 (t , J = 1 . 6 4 H z , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 5 9 (m , 3 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 2 (m , 3 H) , 5 . 1 7 (t , J = 5 . 6 5 H z , 1 H) , 4 . 7 4 (t , J = 5 . 6 5 H z , 1 H) , 4 . 4 5 (d , J = 5 . 1 2 H z , 1 H) , 4 . 0 5 (q t , J = 7 . 3 2 H z , 1 H) , 3 . 5 0 - 3 . 4 3 (m , 1 H) , 3 . 3 8 - 3 . 3 3 (m , 1 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) , 1 . 1 3 (d , J = 6 . 5 6 H z , 3 H) 。

20

【0624】

代表的な本発明の化合物の合成は、上に記述された方法に従い、当業者に公知の適切な試薬、開始物質、および精製方法を用いて行うことができる。

30

【0625】

アッセイ

本明細書中に提供されている化合物は、例えばカルシウム流入または電気生理学的アッセイなどの細胞系アッセイを用いて、例えば P 2 X ₂ および P 2 X ₃ 受容体への結合実験などの生化学的試験法を用いて評価することができ、または疼痛もしくは尿機能の動物モデルにおいて評価することができる。アッセイの例を以下に記載する。

【0626】

プリンレセプター P 2 X ₂ および P 2 X ₃ は、様々な感覚および交感神経節を含む多種の組織、例えばその後根 (D R G) 、結節 (N D) 、三叉神経 (T G) および上頸神経節 (S C G) 、さらに平滑筋細胞などにも発現する (Burnstock, Trends Pharmacol. Sci. 27 卷 : 166 ~ 76 頁、 2006 年) 。いくつかの領域において、 P 2 X ₂ および P 2 X ₃ 受容体は、共発現し、機能の研究により、いずれのホモマーの受容体の特性と異なる特性を有するヘテロマーの P 2 X ₂ / ₃ 受容体の存在が実証されている。加えて、 P 2 X ₃ の第 1 膜貫通ドメインに縮合した P 2 X ₂ の N 末端の細胞質ドメインを含有するキメラの P 2 X ₂ / ₃ 受容体について記載された。このようなキメラチャネルは、ホモマー P 2 X ₃ 受容体の薬理学的なプロファイルを保持する一方で、非脱感作の表現型のホモマー P 2 X ₂ 受容体を得ている (Neelandsら、 Br. J. Pharmacol. 140 卷 : 202 ~ 10 頁、 2003 年) 。キメラ受容体の非脱感作の挙動は、スクリーニングに特に有用である。

40

【0627】

50

P₂Xファミリーのメンバーは、電気生理学的方法を用いて、またはカルシウム感受性蛍光色素を用いてカルシウムイオン流入を測定することによって特性づけることができる活性を有する、リガンド開口型の非選択的なカチオンチャネルである。アゴニストを適用するにより、例えばATP、またはATP類似体、例えば、-メチレンエチレンアデノシン5'-三リン酸(MeATP、Sigma-Aldrich)がチャネル開口を起こし、その結果、電流の流れおよびカルシウム流入が生じる(Bianchiら、Eur. J. Pharmacol.、376巻：127～38頁、1999年)。

【0628】

本明細書中に提供されている化合物の、P₂X₃およびP₂X₂/₃受容体でのアンタゴニスト活性は、ATP、MeATP、または他のアゴニストによるチャネル開口に影響を与えるこれらの能力を測定することにより試験することができる。受容体活性の機能検査として挙げられるのは、これらに限らないが：(i)カルシウム感受性染料の蛍光により測定されるカルシウムイオン流入および(ii)電気生理学的方法により測定される、チャネル開口から生じるイオン流出である。関連受容体が哺乳動物または両生類細胞において異種的に発現している場合、チャネル機能を評価するためにこれらの方法を使用することができる。これらの方法を使用して、目的の受容体を通常発現する、げっ歯類一次ニューロンおよび他の哺乳動物の一次細胞および一次細胞株において、本明細書中に提供されている化合物を評価することもできる。

【0629】

化合物のP₂X₃およびP₂X₂/₃受容体への結合能力は、生化学的アプローチを用いて、さらに評価することができる。

【0630】

化合物は、受容体がある役割を果たしていることが公知である(例えば、膀胱求心性神経シグナル伝達、感覺神経痛覚)感覺系および自律神経系のシグナル伝達を修正するその能力についても、評価することもできる。最後に、本明細書中に提供されている化合物は、当業者には公知の関連動物モデルにおいて、例えば、神経因性疼痛、炎症性疼痛または内臓痛のモデル、または尿失禁のモデルにおいてインピボで試験することができる。

【0631】

以下の生物学的な例は、本明細書中に提供されている化合物、医薬組成物および方法を例示するために提供されているもので、その範囲を制限するものと解釈されるものでは決してない。

【0632】

カルシウム取り込みアッセイ

クローンおよび細胞株：

ヒトのP₂X₃(受託番号NM_002559)、P₂X₂(受託番号NM_170682)およびラットP₂X₃(受託番号NM_031075)およびP₂X₂(受託番号NM_053656)を、哺乳動物の発現ベクター(例えば、pcDNA5/T0またはpcDNA3 Invitrogen)へとクローン化した。Neelandsらが記載の通り、ヒトP₂X₂/₃キメラクローンを生成し、次いで上記の発現ベクターへとクローン化した。標準的なリビド媒介トランスフェクションを用いた一過性のトランスフェクションを介して、または各受容体に対して安定したトランスフェクタントを創成することによって、受容体が細胞(例えば、HEK293または1321N1(ECACCから入手))において発現する。P₂X₂/₃ヘテロマーの受容体の発現のため、P₂X₃発現ベクターを、P₂X₂をすでに安定して発現している細胞株へ安定的にトランスフェトする。P₂X₂/₃ヘテロマー作用は、薬理学的方法を用いて単離する。細胞株は、DMEM+5%Glutamax中で、適切な濃度の選択性抗生素、および10%加熱で不活化したFBSと共に維持した。

【0633】

P₂Xアンタゴニストアッセイ：

P₂Xレセプターでの化合物の機能活性を、アゴニスト誘発性カルシウム流入を阻害す

10

20

30

40

50

るその能力を測定することにより求める。P₂X₂/₃キメラ、P₂X₃ホモマーまたはP₂X₂/₃ヘテロマーに対する化合物のアンタゴニスト活性を試験する。各スクリーニング日の開始時点で、アゴニストEC₅₀を決定する。事前に決定されたアゴニスト濃度（細胞株に応じてEC₅₀-₉₀）を刺激として用いて化合物阻害%またはIC₅₀が続いて決定される。使用したアゴニストは、MeATP、ATP、または他のATP類似体である。化合物は1pMから10μMの濃度の範囲で試験することができる。

【0634】

アンタゴニスト活性を試験するため、適切な受容体を発現している細胞を、アッセイの18~24時間前に、96または384ウェルプレートに播種する。アッセイ当日に、Hank's Buffered Salt Solution (HBSS) 中で、カルシウム感受性蛍光色素（例えば、Fluo-4洗浄試薬なし-Invitrogen、cat # F36206、またはBD（商標）PBX、Calcium Assay Kit-BD、cat # 640175）を、10mMまでの追加のCaCl₂と共に細胞に添加する。プレートを37℃でインキュベートし、次いで室温と平衡化させる。アゴニスト誘発性カルシウム流入のアンタゴニズムを、蛍光画像プレートリーダー（例えばFLIPR^TE_TR_A、Molecular Devices、Sunnyvale、CA）を用いて測定する。アッセイは、前処理段階、続いて処理段階の2段階を含む。化合物は以下の通り試験することができる。前処理段階として、50μLの3×濃度のHBSS中試験化合物を100μLの染料添加媒体を含有する細胞に加えることによって、最終濃度の1×試験化合物を達成する。その処理段階として、前処理（1~30分間）後の設定された間隔において、50μLの1×試験化合物プラス4×アゴニスト溶液を加え、これにより最終濃度の1×化合物および1×アゴニストが生じる。494nM励起波長および励起波長515nMを用いて、0.1~3秒の間隔で蛍光を測定する。（アゴニスト添加後のピーク蛍光）マイナス（処理前のベースライン蛍光）として反応を測定する。阻害率を以下の通り計算する：

【0635】

【数1】

$$\text{阻害率} = 1 - \frac{\text{(化合物の反応 - 対照の反応)}}{\text{(アゴニスト反応 - 対照の反応)}} \times 100$$

GraphPad Prismを用いて、4つのパラメータロジスティックフィットにおける投与反応データを分析することによって、IC₅₀を求める。

【0636】

電気生理的実験

全細胞パッチクランプ：

MultiClamp 700Aパッチクランプ増幅器およびClampex取得プログラム（Molecular Devices Corporation）を用いて全細胞記録を行う。全細胞の記録は、P₂X₃および/またはP₂X₂発現ベクターで安定的または一過性でトランスフェクトした1321N1またはHEK細胞から得る。溶液は、1から3秒の間、重力流により、8-バルブデリバリーシステムで適用するか、または急速変化式Dynaflowパーフュージョンシステム（Celllectricon Inc.）を用いてミリ秒の間適用する。ピペットの内部溶液は、140mMのCesium-Chloride、10mMのEGTAおよび5mMのHepesをpH7.2で含み得る。規定の外部液は、140mMのNaCl、5mMのKCl、1mMのCaCl₂、2mMのMgCl₂、25mMのHepesおよび10mMのグルコースである。1~3分の間隔をあけてアゴニストを短時間適用し、これらの間隔の間、標準外部液を灌流し、この適用に対しての反応における電流を記録することで濃度反応曲線を得る。阻害曲線を得るために、アゴニスト+アンタゴニストの短時間の適用の前に、ある決められた期間の間、アンタゴニストを事前に細胞に適用する。アンタゴニストの事前の適用期間およびアゴニ

10

20

30

40

50

スト + アンタゴニストの適用期間は、一連の試験濃度全体において一定とする。 - 60 または - 80 ミリボルトで電圧を固定した細胞においてアゴニスト誘発された電流を測定する。 Graph Pad Prism または Origin を用いて、4つのパラメータロジスティックフィットにおける投与反応データを分析することによって、IC₅₀ 値を求める。

【0637】

自動化した 2 電極電圧固定記録 :

コラゲナーゼ (Worthington, 2 mg / ml) を用いて、酵素的解離によりツメガエル (Xenopus) 卵母細胞 (Nasco) を単離した。次いで卵母細胞に、P_{2X}₃、P_{2X}₂、または P_{2X}₂ および P_{2X}₃ mRNA の組合せを個々に注入する。各卵母細胞には、約 64 nL の RNA 水溶液を約 0.01 μg / μl 濃度で与える。注入した卵母細胞は、(単位 mM で) 96 の NaCl、2 の KCl、1 の MgCl₂、1 ~ 5 の CaCl₂ および 50 μg / ml の Gentamicin を 16 で含有する標準的な卵母細胞インキュベーション溶液、ND96 中に保存する。P_{2X} チャネル開口により引き起こされたアゴニスト誘導電流が、注入後 1 ~ 5 日卵母細胞において観察される。自動記録のため、8 つの卵母細胞は、記録チャンバー内に配置する。3 M の KCl 溶液を充填した場合、0.5 から 1 M Ohm の抵抗を有する 2 つのガラス電極を各卵母細胞に固定する。電極の上昇および卵母細胞の固定は、ソフトウェアの制御下にある (Opus Xpress 1.1, Molecular devices Corporation)。この溶液を 96 ウェルプレート内で調製し、8 チャネルピッパーにより、ロボット制御によって、卵母細胞記録チャンバーに入れる。アンタゴニストによる阻害は、アゴニスト単独で存在する場合のピーク電流と比較して、試験化合物の存在下でアゴニストにより卵母細胞が刺激された場合の残っている電流 % を計算することによって求める。卵母細胞への溶液の適用の順序は、以下の通りである。特定の濃度 (例えば、EC₅₀、EC₈₀、または EC₉₀) のアゴニストをまず加えることによって、最大の反応を引き出す。パルスの後、卵母細胞を ND96 で数分間洗浄する。次いで試験化合物がある特定の濃度で加え、続いて同じ濃度の化合物をアゴニストと共に加える。化合物の濃度は、0.3 から 10,000 nM の範囲であってよい。Graph Pad Prism または Origin ソフトウェアを用いて、4 つのパラメータロジスティックフィットを用いて、投与反応データを分析することによって、IC₅₀ 値を求める。

【0638】

手作業による 2 電極電位固定 :

個々の卵母細胞に 2 つ電極を手作業で固定し、Oocyte クランプ増幅器 (Warner Instrument Corp.) および Clampex (Molecular Devices Corporation) の取得ソフトウェアを用いて、アゴニストで誘導電流を測定する。溶液は、重力流を用いて送達し、上記のように適用する。そのアゴニスト誘導電流は、アンタゴニストの非存在下および存在下で測定する。アンタゴニストは一連の濃度で試験することによって、上述のような阻害曲線を得る。

【0639】

選択性スクリーニング

P_{2X}₃ および / または P_{2X}_{2,3} の活性化を阻害する化合物の、他の P_{2X} レセプターに対する活性を試験することによって、特定の P_{2X} ファミリーメンバーに対するこれらの選択性を求める。アッセイを行う受容体のリストには、これらに限定されないが、P_{2X}₁、P_{2X}₂、P_{2X}₄、P_{2X}₅、P_{2X}₆ および P_{2X}₇ が含まれる。選択性測定に使用されるアッセイの種類は、以下を含む：1) 関連する受容体を異種的に発現する細胞におけるアゴニスト誘発性カルシウム流入、2) 目的の受容体を異種的に発現する哺乳動物細胞またはツメガエル (Xenopus) 卵母細胞のいずれかにおける受容体阻害の電気生理学的測定。方法およびデータ解析は、P_{2X}₃ および P_{2X}_{2,3} に対して上述したものと同様である。

【0640】

10

20

30

40

50

放射リガンド結合：

放射リガンド実験は、 P_{2X_3} ホモマーおよび $P_{2X_2/3}$ ヘテロマーの受容体に対する試験化合物の親和性を求めるために行う。このような試験はまた、アンタゴニズムの作用メカニズムへの価値ある洞察力を提供する。 P_{2X_3} および $P_{2X_2/3}$ 受容体に対する放射リガンド結合実験に使用される一般的な方法は、Jarvisら、J. Pharm col. Exp. Ther. 10巻：407～16頁、2004年に記載されている。

【0641】

簡潔に述べると、 P_{2X_3} または $P_{2X_2/3}$ 受容体を一過性にまたは安定して発現する細胞から細胞膜を調製する。細胞は、集密して増殖させ、洗浄し、単離し、使用時までペレットとして -80°C で保存する。試験によっては、膜調製の間、ATPで媒介される受容体脱感作を最小化するために、膜調製の間、アピラーゼまたはヘキソキナーゼ (Sigm-a-1 d r i c h) の添加を必要とし得るものもある。膜は、均質緩衝液中に細胞ペレットを再懸濁し、ホモジナイズし、遠心分離することにより調製して、膜ペレットを得る。総タンパク質濃度を、標準的な方法を用いて求める。

【0642】

置換結合試験を、Jarvisらから適応した手順を用いて行う。最適化された条件下、リガンド競合実験を放射リガンド ([3H] A-317491、Abbott)、または他の高親和性放射リガンドおよび結合緩衝液中の一連の異なる濃度試験化合物を用いて行う。リガンド飽和試験は、一連の濃度の放射リガンドを用いて行う。すべての結合反応を、ガラス纖維フィルタを介した急速濾過により終了させる。膜を洗浄し、シンチラント中でインキュベートし、シンチレーションカウンターでカウントする。4-パラメータロジスティックの Hill 方程式を用いて $I_{C_{50}}$ 値を求める。

【0643】

薬物代謝および薬動学

Caco-2 透過性：

Yee、Pharm. Res. 14巻：763～6頁、1997年に記載された方法に従い、Caco-2 透過性を測定する。Caco-2 細胞は、14日間、フィルタ支持体 (Falicon HTS マルチウェルインサートシステム) 上で増殖させる。培地を頂端膜および側底膜区画の両方から取り除き、単分子膜を、予め温めておいた 0.3 ml 頂端膜緩衝液および 1.0 ml の側底膜緩衝液と一緒に、50 サイクル / 分で、37°C のシェーカー-ウォーターバス中、0.75 時間プレインキュベートする。頂端膜緩衝液は、Hanks 平衡塩類溶液、25 mM の D-グルコース-水和物、20 mM の MES 生物学的緩衝液、1.25 mM の CaCl_2 および 0.5 mM の MgCl_2 (pH 6.5) からなる。側底膜緩衝液は、Hanks 平衡塩類溶液、25 mM の D-グルコース-水和物、20 mM の HEPES 生物学的緩衝液、1.25 mM の CaCl_2 および 0.5 mM の MgCl_2 (pH 7.4) からなる。プレインキュベーションの終了時に、培地を取り除き、緩衝液中の試験化合物溶液 (10 μM) を頂端膜区画に加える。新鮮な側底膜緩衝液を含有するウェルに挿入物を移し、1時間インキュベートする。緩衝液中の薬物濃度は、LC/MS 分析により測定する。

【0644】

流動速度 (F、質量 / 時間) を、レシーバ側の基質の累積出現の勾配から計算し、見掛けの透過係数 (Papp) を以下の方程式から計算する：

$$\text{Papp} (\text{cm} / \text{秒}) = (F * VD) / (SA * MD)$$

(式中、SA は移送 (0.3 cm²) のための表面積であり、VD はドナー容量 (0.3 ml) であり、MD は t = 0 でのドナー側の薬物の総量である)。すべてのデータは、2 つの挿入物の平均値を表している。単分子膜の完全性は、Lucifer Yellow 輸送によって決定する。

【0645】

ヒトDフェチリド結合：

HERG 生成物を発現する HEK-293 細胞の細胞ペーストは、1 mM の MgCl_2

10

20

30

40

50

、10 mMのKClを含有する2MのHClを用いて25でpH7.5に調整した10倍容量の50mMのトリス緩衝液中に懸濁させることができる。細胞を、Polytronホモジナイザーを用いて(最大出力で20秒間)ホモジナイズし、4で、20分間48,000gで遠心分離する。ペレットを同じ方法でもう一度再懸濁させ、ホモジナイズし、遠心分離する。生成した上清を廃棄し、最終のペレットを再懸濁させ(10倍容量の50mMトリス緩衝液)、最大出力で20秒間ホモジナイズする。膜ホモジネートからアリコート作製し、使用時まで-80で保存する。アリコートは、Protein Assay Rapid KitおよびARVO SXプレートリーダー(Wallac)を用いてのタンパク質濃度測定のために使用する。すべての操作、保存液および装置は、常に氷上で維持する。飽和アッセイについては、実験は総量200μl中で行う。飽和は、20μlの[³H]-ドフェチリドおよび160μlの膜ホモジネート(1ウェル当たり20~30μgのタンパク質)を、60分間室温で、全結合もしくは非特異的結合に対し、最終濃度(20μl)で、10μMドフェチリドの非存在下でまたは存在下で、それぞれインキュベートすることによって決定する。すべてのインキュベーションは、Skatron細胞採取器を用いた、ポリエーテルイミド(PET)に浸漬したガラス纖維製ろ紙に通した高速真空濾過、これに続く50mMのトリス緩衝液(25でpH7.5)を用いた2回の洗浄によって終了する。受容体結合放射能は、Packard LSカウンターを用いた液体シンチレーション計数によって定量化する。

【0646】

競合アッセイのため、化合物を半対数フォーマットで4点希釈として96ウェルのポリプロピレン製プレート内で希釈する。すべての希釈は、最初にDMSO中で実施し、次いで最終DMSO濃度が1%に等しくなるように、1mMのMgCl₂、10mMのKClを含有する50mMのトリス緩衝液(25でpH7.5)内に移す。化合物を3つの組でアッセイプレート(4μl)に分配する。全結合および非特異的結合ウェルは、それぞれ最終濃度のビヒクルおよび10μMドフェチリドとして6ウェルにセットする。放射性リガンドは5.6×の最終濃度で調製した。この溶液を各ウェルに添加する(36μL)。アッセイは、YSiポリ-L-リシンScintillation Proximity Assay(SPA)ビーズ(50μL、1mg/ウェル)および膜(110μL、20μg/ウェル)の添加によって開始する。インキュベーションを室温で60分間継続する。プレートをさらに3時間室温でインキュベートしてビーズを安定させる。受容体結合放射能は、Wallac MicroBetaプレートカウンターで計数することによって定量化する。

【0647】

HERGアッセイ：

電気生理学的試験のために、HERGカリウムチャネルを安定して発現するHEK293細胞を使用する。HEK細胞内のこのチャネルの安定したトランスフェクションのための方法は、他で見い出すことができる(Zhouら、Biophys. J. 74巻:230~41頁、1998年)。実験の前日、培養フラスコから細胞を採取し、10%ウシ胎児血清(FCS)を含む標準最小必須培地(MEM)中のガラス製カバースリップ上にプレーティングする。プレーティングした細胞は、95%のO₂/5%のCO₂の大気下で維持した37のインキュベーター内に保存する。細胞は採取から15~28時間の間に試験する。

【0648】

HERG電流は、全細胞モードで標準パッチクランプ法を用いて試験する。実験中、細胞は、以下の組成(mM)(NaCl、130; KCl、4; CaCl₂、2; MgCl₂、1;グルコース、10; HEPES、5; NaOHを用いてpH7.4とする)の標準外部溶液を用いて灌流する。全細胞は、以下の組成((mM); KCl、130; MgATP、5; MgCl₂、1.0; HEPES、10; EGTA5; KOHを用いてpH7.2とする)の内部標準溶液を充填すると、1~3Mの抵抗を有するパッチクランプ增幅器およびパッチピペットを用いて記録する。その後の実験に受け入れできるのは、1

5 M オーム未満のアクセス抵抗および > 1 G オームのシール抵抗を有する細胞だけである。直列抵抗補正は最高 80 %まで適用する。漏出減算は実施しない。しかし、許容可能なアクセス抵抗は、記録された電流の大きさおよび安全に使用できる直列抵抗補正レベルに依存する。全細胞立体配置が達成され、ピペット溶液 (> 5 分間) を用いた細胞透析のための十分な時間をおいた後に、細胞が膜電流を誘発するための標準電位プロトコールが適用される。電位プロトコルは以下の通りである。膜は、1000 ms に渡り、-80 mV から +40 mV の保持電位から脱分極する。その後、保持電位まで電圧を徐々に下げた(速度 0.5 mV/ms - 1)。この電圧プロトコールは、全実験を通して 4 秒毎に持続的に細胞に適用する (0.25 Hz)。電圧を徐々に下げる間、約 -40 mV で誘発されたピーク電流の振幅を測定する。安定した、誘起電流反応が外部標準溶液中で入手されると、ビヒクル(外部標準溶液中の 0.5 % DMSO)を蠕動ポンプによって 10 ~ 20 分間に渡って適用する。ビヒクルコントロール条件において誘導された電流反応の振幅の変化が最小であることを前提にして、0.3、1、3、10 mM のいずれかの試験化合物を 10 分の間適用する。この 10 分の間には、その間に供給溶液がポンプを介して溶液リザーバから記録チャンバーへとチューブを通過して流れる時間が含まれた。細胞の化合物溶液への曝露時間は、チャンバーウェル内の薬物濃度が規定濃度に到達してから 5 分間を超えた。続いて可逆性を評価するための 10 ~ 20 分間の洗浄期間が存在する。最後に、細胞は、非感受性の内因性電流を評価するために、特異的 IKr ブロッカーである高用量のドフェチリド (5 mM) に曝露させる。

【0649】

すべての実験は、室温 (23 ± 1) で実施する。誘発された膜電流はコンピュータでオンラインで記録し、500 ~ 1 KHz (Bessel - 3 dB) でフィルタリングし、パッチクランプ増幅器および特異的データ分析ソフトウェアを用いて 1 ~ 2 KHz でサンプリングする。約 -40 mV で発生したピーク電流振幅は、コンピュータによりオフラインで測定する。

【0650】

振幅の 10 回の数値の相加平均はビヒクルコントロール条件下および薬物の存在下で計算する。各実験における IN の減少率 (%) は、以下の式 : $IN = (1 - ID / IC) \times 100$ (式中、ID は薬物の存在下での平均電流値であり、IC はコントロール条件下での平均電流値である) を用いて正規化された電流値によって得られる。各薬物濃度もしくは時間適合コントロールについて個別実験を実施し、各実験における相加平均を試験の結果として定義する。

【0651】

ヒトの肝ミクロソーム (HLM) 中の半減期 :

試験化合物 (1 μM) は、37 の 96 ディープウェルプレート上で、100 mM のリン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) 中の 3.3 mM の MgCl₂ および 0.78 mg/mL の HLM (HL101) と共にインキュベートする。反応混合物を非 P450 群および P450 群の 2 つの群に分割する。NADPH は、P450 群の反応混合物にのみ加える。P450 群の試料のアリコートを 0、10、30、および 60 分の時点で回収するが、この場合の 0 分という時点は、NADPH が P450 群の反応混合物に加えられた時点を示す。非 P450 群の試料のアリコートを、-10 分および 65 分後の時点で回収する。回収したアリコートは、内標準を含有するアセトニトリル溶液で抽出する。沈殿したタンパク質を遠心分離 (2000 rpm、15 分) で沈降させる。上清の化合物濃度を LC/MS/MS システムで測定する。時間に対する化合物 / 内標準のピーク面積比の自然対数をプロットすることによって半減期値を得る。点を通る最良適合の線の傾斜から、代謝速度 (k) が得られる。これは、以下の方程式

$$\text{半減期} = \ln 2 / k.$$

を用いて半減期値に変換する。

【0652】

インビボ効力アッセイ

10

20

30

40

50

P₂X₃、P₂X₂/₃アンタゴニストは、ヒト疾患の様々な動物モデルにおいて試験することができ、これらのモデルには、神経因性疼痛、炎症性疼痛および内臓疼痛のモデル、ならびに膀胱機能のモデルが含まれる。P₂X₃アンタゴニストは、その特定のモデルおよびその化合物のPK特性に応じて、モデルの誘導前または誘導後に投与してもよい。投与経路としては、腹腔内(i.p.)、皮下(s.c.)、経口の(p.o.)、静脈内(i.v.)、くも膜下腔内(i.t.)または足底内を挙げることができる。これら試験の終了点としては、以下で記載されたモデルに対して適切であるような、機械的異痛症、熱的痛覚過敏、冷感異痛症、ホルマリン誘発性疼痛反応の減少、苦悶および収縮の減少または膀胱圧感覚の変化を挙げることができる。

【0653】

10

ホルマリンモデル：

ホルマリンを足底内投与する前の様々な時点で試験化合物を投与する。ホルマリン希薄溶液(25~50 μLの1~2.5%ホルムアルデヒドホルム/生理食塩水)を、軽く拘束した状態で左後足の足底表面にs.c.投与する。注射の直後、試験の間動物が自由に動くことができる程度の大きさの、透明な観察用チャンバー内のメッシュスタンドに動物を配置する。手動スコアリングまたは自動スコアリングを用いて、拳動を採点する。

【0654】

20

手動スコアリング：観察者は、3チャネルタイマーを用いて、体重負荷の減少(t₁)、足の引っ込み(t₂)およびなめる/かむ/震える(t₃)の時間(t：単位は秒)を記録する。式t₁+2t₂+3t₃/180(式中、180は、各増加に対する評価時間である)を用いて、DubuissonおよびDennis、Pain、4巻：161~174頁、1977年の方法に従い、結果を検討する。開始時間=0分から、3分間増加を交互に行い(すなわち0~3分間、6~9分間など)、60分で終了するまで、拳動を取得する。

【0655】

30

自動スコアリング：0.5gの重さの小さい金属バンドを左足に配置する。ホルマリンを投与し、この動物を拘束せずに、電磁検出器システム(Automated Nociception Analyzer、University of California、San Diego)の上の観察チャンバー内に配置する。足を引き込む回数を電子的に記録する。

【0656】

40

ATPおよびメチレンメチレンATP(meATP)誘発性炎症性疼痛：

ラットに、最大1μモルのmeATP、ATP、アデノシンまたはPBSを、最大100 μLまでの容量で後足の背側表面に皮下投与する。注射の直後、動物が自由に動くことができる程度の大きさの透明な観察用チャンバー内のスタンドに動物を配置する。引き込み、およびなめている時間を20分間隔で記録することにより、侵害防御機構の行動を評価する。ホルマリン試験に対して上記に記載された、手動の方法または自動の方法のいずれかを用いて、反応を測定する。追加の拳動試験として、機械的異痛症および熱痛覚過敏の評価を挙げることができる。試験のため、アゴニスト注射の前に化合物を投与する。

【0657】

Freundの完全アジュvantモデル(CFA)：

イソフルラン麻酔下で、100 μgの結核菌(Mycobacterium tuberculosis)のH37Ra株を含有する100 μLの完全Freundアジュvantを、動物の右後足の足底表面にs.c.注射する。膨張および炎症が投与後1時間以内に見られる。侵害受容性試験をCFA投与の24時間後に開始することができる。一般的に、化合物は、試験の0.5~12時間前に投与する。

【0658】

50

カラギナン誘発性急性疼痛：

イソフルラン麻酔下で、100 μLの2%カラゲナンを、動物の右後足の足底表面に皮

下注射する。膨張および炎症が投与後1時間以内に見られる。侵害受容性試験をカラギナン投与の3~24時間後に開始することができる。(Hargreavesら、Pain、32巻：77~88頁、1988年)。一般的に、化合物は、試験の0.5~12時間前に投与する。

【0659】

慢性絞窄損傷モデル(CCIまたはBennettモデル)：

CCIモデルを、BennettおよびXie、Pain、33巻：87~107頁、1988年に記載の方法に従って実施する。簡潔に述べると、イソフルラン麻酔下で、鈍的切開により大腿二頭筋を介して大腿の中間のレベルで右坐骨神を露出させる。坐骨神経の分岐点に近位の約7mmの神経を接着組織から離し、4.0クロムガットで神経の周りを4カ所緩く結紮する。結紮の間隔は約1mmである。層の中で傷を閉じ、皮膚をステープルまたは縫合糸で閉じる。偽手術動物した動物は、坐骨神経を結紮しないことを除いて全く同じに処置する。手術の7~21日後に侵害受容性試験を行うことができる。一般的に、化合物は、試験の0.5~12時間前に投与する。

【0660】

脊髄神経離断(SNTまたはChungモデル)：

麻酔下で、ラットを平坦な無菌の表面の上に腹臥位で配置する。L4-S2から正中切開を行い、棘状突起から左傍脊椎筋を離す。KimおよびChung、Pain、50巻：355~363頁、1992年に記載の方法に従い、L5およびL6脊髄神経を4-0ケイ素処理縫合糸できつく結紮する。このL4脊髄神経を外科的な損傷から慎重に保護する。皮膚を傷クリップで閉じ、動物をホームケージに戻す。術後神経性欠陥が持続するラットまたは毛づくろいの少ないラットは実験から排除する。動物の手術前の侵害受容性の反応(ベースライン)、次いで試験化合物投与後の様々な時点における反応を評価する。手術の7~21日後に侵害受容性試験を行うことができる。一般的に、化合物は、試験の0.5~12時間前に投与する。

【0661】

化学療法誘発性有痛性ニューロパシー：

1日一度、4隔日、1mg/kgタキソール(総用量=4mg/kg)をi.p.投与することによって、化学療法ニューロパシーを誘発する(Polomanoら、Pain、94巻：293~304頁、2001年)。タキソール投与開始の9~30日後に侵害受容性試験を行うことができる。一般的に、化合物は、試験の0.5~12時間前に投与する。

【0662】

侵害受容性試験

機械的異痛症：機械的な異痛症試験は、Dixon、Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20巻：441~462頁、1980年のアップダウン法を使用し、Chaplanら、J. Neurosci. Methods、53巻：55~63頁、1994年で機械的閾値に対して修正を行い実施する。触覚異痛症を評価するため、ラットをワイヤーメッシュ床の透明なプレキシガラス区画内に配置し、少なくとも15分間の間慣らすために放置する。慣らした後、一連のvon Freyモノフィラメントを、各ラットの左足(手術した方)の足底表面に差し出す。各差し出しは、4~8秒の間または侵害受容性離脱行動が観察されるまで続ける。足を引き込む、足を引っ込めるまたは足をなめる行動は、侵害受容性行動反応と考えられる。50%の引っ込め閾値をChaplanら、J. Neurosci. Methods、53巻：55~63頁、1994年に記載の方法を用いて計算する。

【0663】

熱痛覚過敏：侵害性の熱刺激に対する後足の引っ込め潜時を、Hargreavesら、Pain、32巻：77~88、1988年により記載の技法に従い、足底試験装置(Ugo Basile)を用いて測定する。放射熱源の焦点を同側の足の足底表面にあて、足の引っ込め潜時を測定する。足の引っ込め潜時が増加することは、痛覚過敏の逆転を

10

20

30

40

50

実証する。

【 0 6 6 4 】

機械的痛覚過敏：機械的痛覚過敏を評価するために、足圧力アッセイを使用することができる。本アッセイでは、侵害性機械的刺激に対する後足の引っ込め閾値（PWT）を、Steinら、Pharmacol. Biochem. Behav. 31巻：451～455頁、1988年に記載されているように痛覚メータ（Ugo Basile）を用いて測定する。後足にかけることができる最大重量を250gに設定し、エンドポイントを、完全な足の引っ込めとする。各ラットにつき各時点でPWTを1回測定する。

【 0 6 6 5 】

冷異痛症：冷異痛症を測定するために、50μLのHamiltonシリンジを用いて、動物が静置している格子の底面から1滴のアセトンを足底の表面に適用する。この工程をそれぞれ3分間隔で5回実施する。激しい身震いを陽性の反応として記録し、身震いしている時間を記録する。あるいは、1.5～2.0cmの深さ、温度摂氏3～4度の水の入った冷水浴中に動物を配置し、足を上げた回数を数える冷水浴法を用いて、冷異痛症を試験してもよい。

【 0 6 6 6 】

結腸直腸の膨満（CRD）：

このモデルを誘導する前に、モデル誘導前の16時間、動物に食料を与えないが、水は自由に摂取できるようにした。5cmラテックスバルーンを、流量計および圧力調節プログラムから構成されるバロスタットシステムに、管の長さ分取り付けた。イソフルラン麻酔下で、このバルーンを、肛門を介して、肛門から5cmの距離の遠位結腸に挿入し、尾の基部にテープで貼り留める。麻酔の後、この動物を清潔なポリプロピレンケージに拘束せずに配置し、30分間順化させる。このバルーンを0～75mmHgで、30秒毎に5mmずつ徐々に膨らませる。結腸の反応閾値を最初の腹部収縮を誘発する圧力と定義する。内臓痛を示す腹部収縮は、体を丸めること、背中を曲げること、下腹部をなめること、同側の後肢を内向きに曲げながら同側の斜め筋系の収縮の波が繰り返されること、伸ばすこと、下腹部を床に押し付けることと関連する（Wesselmann、Neurosci. Lett.、246巻：73～76頁、1998年）。あるいは、腹部の収縮の電気筋運動記録のために電極を外腹斜筋の筋系に配置してもよい。この場合、EMG活性は、結腸のバルーン膨張中に定量化される。一般的に、化合物は、試験の0.5～12時間前に投与する。

【 0 6 6 7 】

酢酸苦悶試験：

酢酸の0.6%溶液（10ml/kg）をラットにi.p.投与し、30分間の腹部収縮の回数を数える。一般的に、化合物は、試験の0.5～12時間前に投与する。

【 0 6 6 8 】

膀胱求心性神経記録：

排尿反応におけるP_{2X}₃およびP_{2X}_{2/3}受容体の阻害の正確な役割を判定するため、試験化合物の、膀胱からの求心性シグナル伝達を調節する能力について調べる。Vilaskovskaら、J. Neuroscience、21巻：5670～7頁、2001年、およびCockayneら、J. Physiol. 567巻：621～39、2005年に記載された膀胱/骨盤の神経調製物において化合物を評価する。簡潔に述べると、下部椎骨および周囲組織に付着している全尿路をひとまとめにして単離し、酸素を含んだ（5%CO₂および95%O₂）Krebs溶液で記録チャンバー内において灌流する。腔内注入のために、尿道を介して膀胱にカテーテルを挿入する。2つ目の二重管カテーテルを膀胱に挿入することにより、腔内圧を測定し、膀胱から排出させる。膀胱の準備が終わったら、椎骨に存在する骨盤の神経を切開し、吸引ガラス電極を刺入する。標準的な電気生理学的方法を用いて、神経活性を測定する。60分間安定化させた後、求心性反応が安定化するまで、電圧の増減を繰り返し行う。この安定化した求心性反応を用いることによって、異なる処置群との間の膀胱求心性神経の機械的感受性を比較した。

10

20

30

40

50

【0669】

等容性膀胱収縮アッセイ：

メスの Sprague Dawley ラットに麻酔をかけ、気管切開し、頸動脈および大腿静脈にカニューレを挿入する。腹部切開によって膀胱まで到達し、尿管を結紮し、切除する。輸液および圧力測定のため、膀胱にカニューレを挿入する。

【0670】

外科術後、安定した容積誘導性の膀胱収縮が誘発されるまで、膀胱に食塩水を注入する。安定した容量閾値および収縮頻度が得られたら、動物に化合物を投与し、収縮頻度を測定する。

【0671】

膀胱機能の再充填および膀胱炎モデル：

動物に麻酔をかけ、以前に記載されているように (Dmitrievaら、Neuroscience, 78巻: 449~59頁、1997年、Cockayneら、Nature, 407巻: 1011~5頁、2000年) 経尿道の閉鎖系の膀胱内圧測定を行った。PE-10ポリプロピレンカテーテルを経尿道的に膀胱に挿入する。各膀胱内圧測定は、経尿道カテーテルを介して規定生理食塩水でゆっくりと膀胱を満たすこと、次いで、充填に伴う圧力を、圧力変換器を介して記録することからなる。所定の閾値よりも大きい収縮は、排尿収縮と解釈される。各膀胱内圧測定では、活発な収縮が生じた容量(排尿閾値)および膀胱内圧測定1回当たりの収縮の回数を記録する。次いで化合物の効果を判定する。

10

【0672】

膀胱内圧測定図はまた、膀胱内圧測定から24時間前のシクロホスファミド(150mg/kg, i.p.)の注射によって、または膀胱内圧測定中に最大1%酢酸の注入によって、膀胱を刺激する動物膀胱炎モデルにおいて得ることもできる。

【0673】

本願に記載されている合成実施例および生物学的実施例は、本明細書中に提供されている化合物、医薬組成物および方法を例示するために提供されるものであり、これらの範囲を限定すると決して解釈されるべきでない。実施例において、すべての温度は、摂氏温度である(特に指定しない限り)。本明細書中に提供されている方法に従って調製した化合物を、生物学的活性データと共に以下の表に示す。これら代表的な化合物の合成は、上に記述の方法に従って行われる。

20

【0674】

本明細書中に提供されている代表的な化合物

以下の化合物は、本明細書に記載されている合成方法に従って調製されてきたか、または調製することができる。カルシウム取り込みアッセイを上述のように実施し、各化合物の活性を以下の通り示す。

30

【0675】

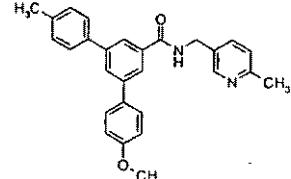
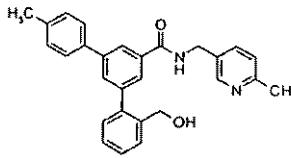
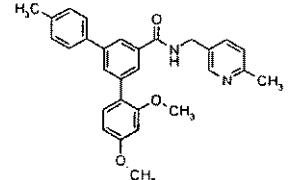
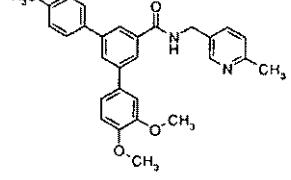
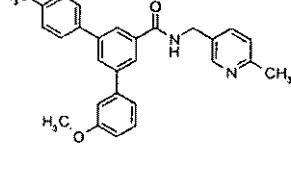
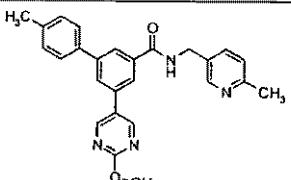
【表1 - 1】

表1:代表的化合物のCa流入IC₅₀

ID	構造	MW (計算値)	MW (実測値)	IC ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	IC ₅₀ hP2X ₃ (nM)
1		408.5	409.2	87.6	58.8
2		395.46	396.3	406.6	78.5
3		406.53	406.7		
4		422.53	423.2	1062.0	305.6
5		428.48	428.8	8305.0	1960.0
6		410.49	411	417.6	341.6

【0 6 7 6】

【表 1 - 2】

ID	構造	MW (計算値)	MW (実測値)	IC ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	IC ₅₀ hP2X ₃ (nM)
7		422.53	423.2	9197.0	2456.0
8		422.53	423.2	115.8	182.4
9		452.55	453.2	415.4	483.8
10		452.55	453.2	1269.0	759.1
11		422.53	423.8	1062.0	484.9
12		424.5	424.9	291.0	291.6

【0677】

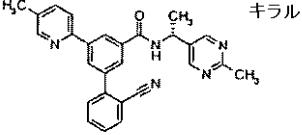
【表 1 - 3】

ID	構造	MW (計算値)	MW (実測値)	IC ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	IC ₅₀ hP2X ₃ (nM)
13		423.51	424.2	12.9	9.0
14		477.48	478.2	171.9	317.9
15		411.48	412.2	54.9	73.2
16		425.49	426.2	268.7	95.6
17		418.5	419.2	24.5	21.6
18		423.51	424.3	70.9	53.5
19		394.48	395.4	238.0	61.4

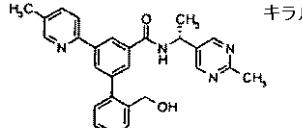
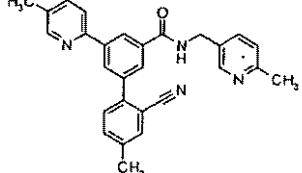
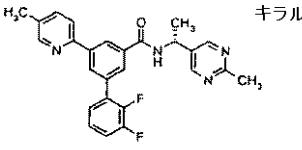
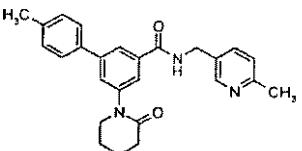
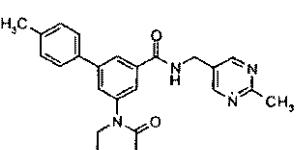
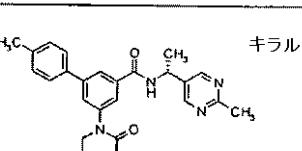
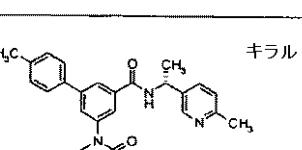
【表 1 - 4】

ID	構造	MW (計算値)	MW (実測値)	IC ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	IC ₅₀ hP2X ₃ (nM)
20		394.48	395.4	70.5	38.5
21		393.49	394.2	913.6	192.4
22		393.49	394.2	142.6	191.1
23		435.57	435.8	4161.0	430.8
24		417.51	417.2		625.8
25		428.48	429.2		
26		422.53	423.2	503.2	309.2

【表 1 - 5】

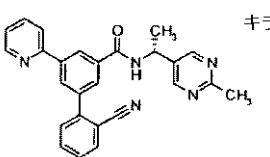
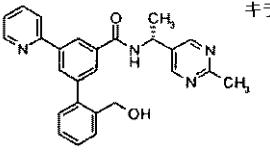
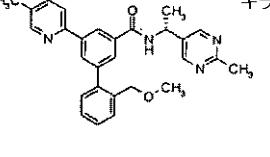
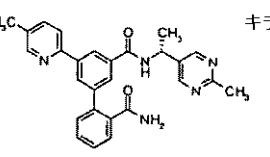
ID	構造	MW (計算値)	MW (実測値)	IC ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	IC ₅₀ hP2X ₃ (nM)
27		417.51	416.4	142.3	195.3
28		450.58	451.3	83.5	66.0
29		409.49	410.3	219.3	25.8
30		460.5	461.1		
31		433.51	434.4	17.6	14.2
32		394.48	395.4	996.6	58.0
33		429.47	430.3	98.7	122.0

【表 1 - 6】

ID	構造	MW (計算値)	MW (実測値)	IC ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	IC ₅₀ hP2X ₃ (nM)
34	 キラル	438.53	439.3	18.4	21.1
35	 10	432.52	433.3	35.6	50.8
36	 キラル 20	444.48	445.2	32.8	65.4
37	 30	413.52	414.5	122.1	48.6
38	 30	414.51	415.2	226.2	80.7
39	 40	428.53	429.1	82.0	38.8
40	 40	427.55	428	52.7	26.3

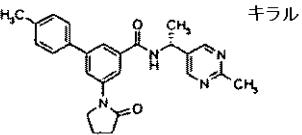
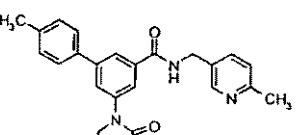
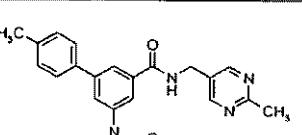
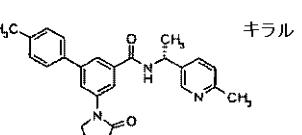
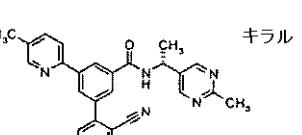
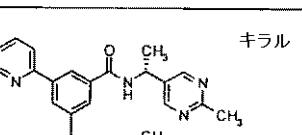
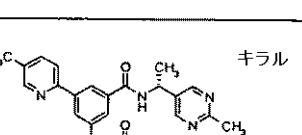
【0681】

【表 1 - 7】

ID	構造	MW (計算値)	MW (実測値)	IC ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	IC ₅₀ hP2X ₃ (nM)
41		410.48	411.1	169.4	23.8
42		419.49	420.1	50.5	15.1
43		419.49	420.1	126.5	24.1
44		424.5	425.2	292.6	91.6
45		452.56	453.2	13.4	14.6
46		419.49	420.1	8.8	7.3
47		451.53	452.3	36.8	29.1

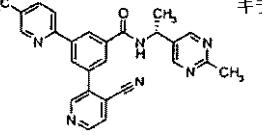
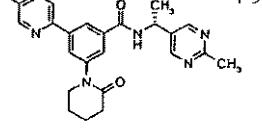
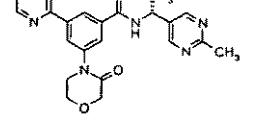
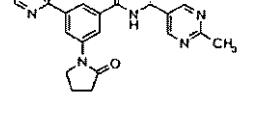
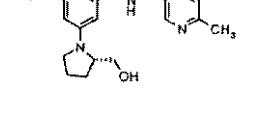
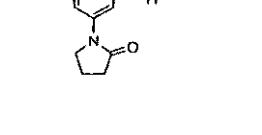
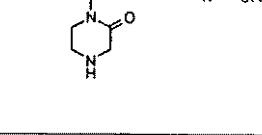
【0682】

【表 1 - 8】

ID	構造	MW (計算値)	MW (実測値)	IC ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	IC ₅₀ hP2X ₃ (nM)
48	 キラル	414.51	415.2	33.2	16.5
49		399.49	400.2	205.4	34.1
50		400.48	401.4	428.4	25.9
51	 キラル	413.52	414.1	37.0	23.8
52	 キラル	451.5	452.1	37.5	26.2
53	 キラル	438.53	439.3	295.3	62.6
54	 キラル	479.58	480.2	509.3	55.2

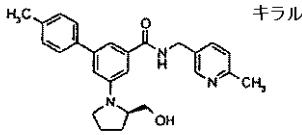
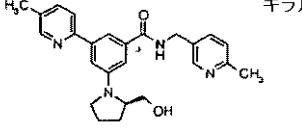
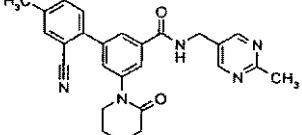
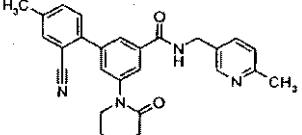
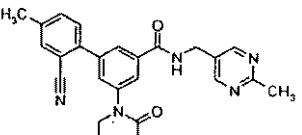
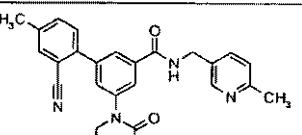
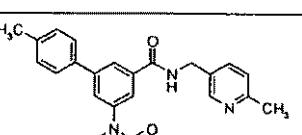
【0683】

【表 1 - 9】

ID	構造	MW (計算値)	MW (実測値)	IC ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	IC ₅₀ hP2X ₃ (nM)
55	 キラル	434.5	435.2	27.5	12.7
56	 キラル	429.52	430.1	418.4	95.9
57	 キラル	431.49	432.1	527.0	89.2
58	 キラル	415.49	416.2	193.6	35.3
59	 キラル	415.53	416.2	127.1	65.8
60	 キラル	352.43	353.3	8681.0	206.8
61	 キラル	414.51	415.4	2352.0	268.5

【0684】

【表 1 - 10】

ID	構造	MW (計算値)	MW (実測値)	IC ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	IC ₅₀ hP2X ₃ (nM)
62	 キラル	415.53	416.5	47.4	45.7
63	 キラル	416.52	417.3	25.7	11.8
64	 キラル	441.49	442.2	254.5	33.2
65	 キラル	439.52	439.8	1063.0	117.4
66	 キラル	440.5	441.2	728.6	85.8
67	 キラル	453.54	454	667.4	101.5
68	 キラル	428.53	429	1386.0	370.5

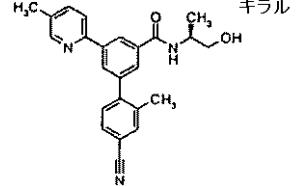
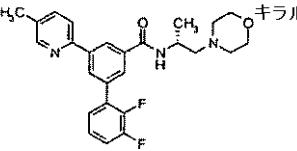
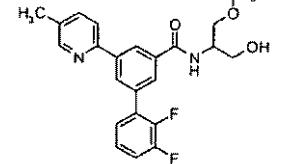
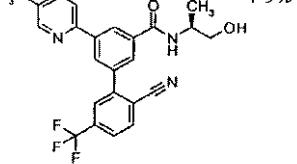
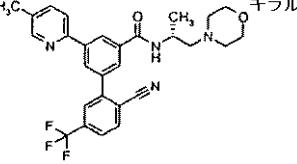
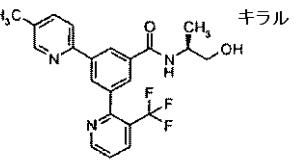
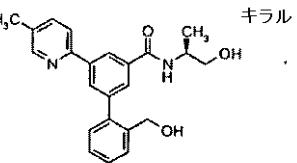
【0685】

【表 1 - 11】

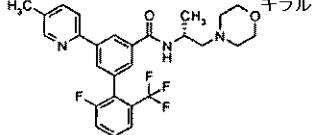
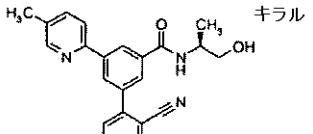
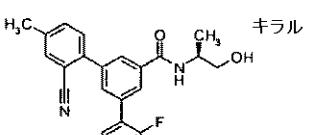
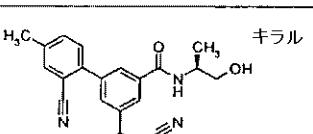
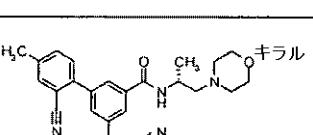
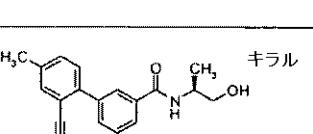
ID	構造	MW (計算値)	MW (実測値)	IC ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	IC ₅₀ hP2X ₃ (nM)
69		410.46	411.3		
70	 キラル	382.41	383.2		43.2
71	 キラル	385.46	386.3	240.0	43.6
72	 キラル	385.46	386.5		59.4
73	 キラル	454.57	455.4	339.7	103.8
74	 キラル	415.49	416.3	5582.0	138.1
75	 キラル	413.52			

【0686】

【表 1 - 12】

ID	構造	MW (計算値)	MW (実測値)	IC ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	IC ₅₀ hP2X ₃ (nM)
76	 キラル	385.46	386.4		77.7
77	 キラル	451.51	452.1	372.9	99.5
78	 キラル	412.43	413.2	7169.0	220.9
79	 キラル	439.44	440.3	444.4	71.8
80	 キラル	508.54	509.2	217.9	351.1
81	 キラル	415.41	416.3	1224.0	48.7
82	 キラル	376.45	377.2		33.2

【表 1 - 13】

ID	構造	MW (計算値)	MW (実測値)	IC ₅₀ hP2X _{2/3} H (nM)	IC ₅₀ hP2X ₃ (nM)
83		501.52	502.3	26.0	72.1
84		372.43	373.2	850.0	10.3
85		406.43	407.2	1355.0	31.9
86		396.45	397.2	28.1	2.2
87		465.55	466.1	18.6	22.2
88		400.48	401.1		7.1

前述の記載から、本明細書中に提供されている組成物および方法において様々な改変および変更が当業者に出現することになる。付随する請求項の範囲内で起こるそのような改変はすべて、それらの中に含められることが意図される。

【0688】

本明細書中で引用されたすべての出版物、例えば、これだけに限らないが、特許および特許出願などは、各刊行物が完全に記述されたかのように、本明細書中で参考として組み込まれると明示的かつ個別に示されているかの如く、本明細書中に参考として組み込まれている。

【 0 6 8 9 】

本願において与えられ、記述されている本発明の化合物の化学名の少なくともいくつかは、市販の化学物質命名ソフトウェアプログラムを用いて自動的に生成されたものであり、独立して実証されていない。この機能を実行する代表的なプログラムとしては、Open Eye Software, Inc. が販売する Lexicheck 命名ツールおよび MDL, Inc. が販売する Autonom Software ツールが挙げられる。示された化学名と表示された構造体とが異なる場合は、表示された構造体に従う。

【 0 6 9 0 】

本明細書中に示されている化学構造体は、ISIS (登録商標) / DRAW を用いて作成された。本明細書中の構造体の炭素、酸素または窒素原子上に出現する任意の空原子価は、水素原子の存在を示す。構造体内にキラル中心が存在するが、このキラル中心に対して特定の立体化学が示されていない場合、キラル構造体に関連する両方の鏡像異性体は、この構造体に包含される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 7/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/12
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/10
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
	A 6 1 P 17/02

(31)優先権主張番号 61/180,915

(32)優先日 平成21年5月25日(2009.5.25)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ゴウルガリ，スミスラ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94403，サンマテオ，エスオー・デラウェアス

トリート 2021 アパートメント 2
 (72)発明者 カウブ, カール
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94402, サン マテオ, ウエスト 4ティーエイチ
 アベニュー 40, アパートメント 104
 (72)発明者 ワン, チャン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306, パロ アルト, アラストラディロ ロード
 580 ナンバー204
 (72)発明者 カオ, イェユ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティー, コンパス レーン
 1131, ナンバー110
 (72)発明者 キンケイド, ジヨン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94114, サン フランシスコ, 24ティーエイチ ス
 トリート 4451 エー

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特開昭64-013083 (JP, A)
 特表2006-506326 (JP, A)
 特表2000-503203 (JP, A)
 特表2005-514373 (JP, A)
 特表2011-502148 (JP, A)
 国際公開第2007/020194 (WO, A1)
 国際公開第2008/055840 (WO, A1)
 国際公開第2004/052921 (WO, A1)
 国際公開第2007/061930 (WO, A1)
 国際公開第2006/114774 (WO, A1)
 国際公開第2008/044217 (WO, A1)
 国際公開第2008/023159 (WO, A1)
 国際公開第2005/113514 (WO, A1)
 国際公開第2008/011131 (WO, A1)
 米国特許第04916145 (US, A)
 米国特許第02731469 (US, A)
 特表2012-530748 (JP, A)
 特表2012-507533 (JP, A)
 特表2009-541415 (JP, A)
 Myakushkene, G. et al, Pharmaceutical Chemistry Journal (Translation of Khimiko-Farmat sevticheskii Zhurnal), 1999年, Vol.33(1), pp.24-26
 Giardina, G. A. M. et al, IL FARMACO, 1999年, Vol.54(6), pp.364-374
 Miyasaka, T. et al, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1986年, Vol.1986, No.3, pp.479-482
 Carrion, F. et al, Tetrahedron, 2006年, Vol.63(1), pp.215-223
 Severina, I. S. et al, European Journal of Pharmacology, 2004年, Vol.483 No.2-3, pp.127-132

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)