

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5404388号
(P5404388)

(45) 発行日 平成26年1月29日 (2014. 1. 29)

(24) 登録日 平成25年11月8日 (2013. 11. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 9/6553 (2006. 01)

C O 7 F 9/6553 C S P

C O 7 F 9/572 (2006. 01)

C O 7 F 9/572 A

C O 7 F 9/655 (2006. 01)

C O 7 F 9/655

C O 7 F 9/6541 (2006. 01)

C O 7 F 9/6541

C O 7 F 9/6558 (2006. 01)

C O 7 F 9/6558

請求項の数 64 (全 312 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-510156 (P2009-510156)
 (86) (22) 出願日 平成19年5月9日 (2007. 5. 9)
 (65) 公表番号 特表2009-536668 (P2009-536668A)
 (43) 公表日 平成21年10月15日 (2009. 10. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/068566
 (87) 国際公開番号 W02007/134107
 (87) 国際公開日 平成19年11月22日 (2007. 11. 22)
 審査請求日 平成22年5月10日 (2010. 5. 10)
 (31) 優先権主張番号 60/799, 275
 (32) 優先日 平成18年5月10日 (2006. 5. 10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/915, 527
 (32) 優先日 平成19年5月2日 (2007. 5. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390033008
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
 ローゼ・フエンノートシャツプ
 JANSSEN PHARMACEUTI
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
 ウルンホウトセベーク30
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 コルバーン, レイモンド・ダブリュー
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州1891
 4チャルフオント・キヤスリンロード2

最終頁に続く

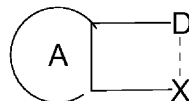
(54) 【発明の名称】 冷メントール受容体-1拮抗薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



式 (I)

〔式中、

A は、ベンゾまたはピリドであり；かつ

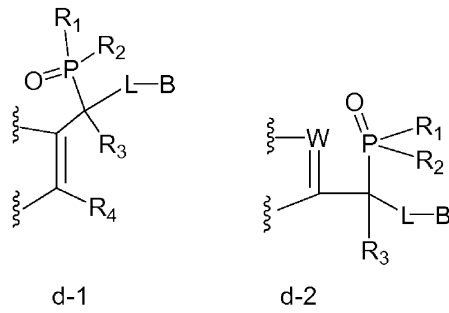
ベンゾは場合により C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、 C_{1-2} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(C_{1-2} アルキル) アミノカルボニル、ジ (C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルおよびトリフルオロメチルから成る群から選択される 1つの 置換基で置換されていてもよく；かつベンゾは場合により更にメチル、メトキシ、ヒドロキシ、フルオロおよびクロロから成る群から選択される 1つの 置換基で置換されていてもよく；かつ

ピリドは場合によりフルオロ、クロロ、ブロモおよびメチルから成る群から選択される 1つの 置換基で置換されていてもよく；かつピリドは場合により更にフルオロで置換されて

いてもよく；

Dは、d-1またはd-2

【化2】



10

であり；

Xは、O、S、S(=O)、S(O₂)またはN-R₆であり；かつR₆はフェニル、C₁₋₄アルキル、アリル、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄アルキルカルボニルまたはピリジニルであり；

Wは、C(R₄)またはNであり；

R₄は、水素；C₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルコキシ；C₁₋₆アルコキシカルボニル；クロロ；ブロモ；シアノ；トリフルオロメチル；フェニル；フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジニルおよびピリミジニルから成る群より選択されるヘテロアリール；またはC₃₋₆シクロアルキルであり；かつ

20

フェニルは場合によりアミノカルボニル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシ置換基で置換されていてもよい；或はフェニルは場合によりC₁₋₂アルキル、C₁₋₂アルコキシ、フルオロ、クロロ、ヒドロキシおよびシアノから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく；かつ

ヘテロアリールは場合によりブロモでか或はメチル、フルオロおよびクロロから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく；

R₁およびR₂は、独立して、C₁₋₈アルキル；C₁₋₈アルコキシ；-O(CH₂)_pO(CH₂)_qCH₃；-O(CH₂)_pO(CH₂)_qOCH₃；-O(CH₂)_rC(O)OCH₃；-O(CH₂)_pOC(O)CH₃；-(CH₂)_pO(CH₂)_qCH₃；フェニル(C₁₋₃)アルキル；フェニル(C₁₋₃)アルコキシ；およびC₃₋₈シクロアルキルオキシから成る群より選択され；かつ

30

pは2から6の整数であり；かつqは0から4の整数であり、その結果としてpとqの合計は6に等しいか或はそれ以下であり；かつrは1から4の整数であり；かつ

前記フェニル(C₁₋₃)アルキルおよびフェニル(C₁₋₃)アルコキシのフェニル部分は場合によりC₁₋₂アルキル、C₁₋₂アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、シアノおよびハロゲンから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく；かつ更に

R₁およびR₂のC₁₋₈アルキルおよびC₁₋₈アルコキシは場合によりヒドロキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、C₃₋₆シクロアルキル、カルボキシ、C₁₋₂アルコキシカルボニル、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノ、アミノカルボニル、(C₁₋₃アルキル)アミノカルボニルまたはジ(C₁₋₃アルキル)アミノカルボニルで置換されていてもよい；但しR₁が2-(N, N-ジメチルアミノ)-エトキシの時にはR₂が2-(N, N-ジメチルアミノ)-エトキシ以外であることを条件とし；

40

R₃は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヒドロキシであるか；或はLがアルケン=CH-の時にはR₃は存在せず；

Lは、-(CH₂)_n-、-OC₁₋₂アルキル-または=CH-であり；かつnは1または2であり；

Bは、水素、フェニル、ナフチル、またはベンゾチオフェニル、ベンゾ(1,3)ジオキサリル、オキサゾリル、チエニル、フラニルおよびベンゾフラニルから成る群より選択さ

50

れるヘテロアリアルであり；かつ

Bのフェニルは場合によりヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、フェニル、またはピリジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリルおよびチアゾリルから成る群より選択されるヘテロアリアルで置換されていてもよく；かつBのフェニルは場合により更にメチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシおよびヒドロキシから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつBのナフチルは場合により水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシルおよびジメチルアミノから成る群より選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい；或は

Bのフェニルまたはヘテロアリアル置換基は場合により C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメタンスルホニル、 C_{1-2} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(C_{1-2} アルキル)アミノカルボニルおよびジ(C_{1-2} アルキル)アミノカルボニルから成る群より独立して選択される置換基で置換されていてもよく；かつ

Bのフェニルまたはヘテロアリアル置換基は場合により更に1から2個のフルオロまたはクロロ置換基で置換されていてもよい；但し

Bが水素でありそしてLが $-(CH_2)_n-$ の時には R_1 および R_2 の中の少なくとも一方がフェニル(C_{1-6})アルキルおよびフェニル(C_{1-6})アルコキシから成る群より選択されることを条件とする]

で表される化合物およびこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および製薬学的に許容される塩であるが；但し

式(I)で表される化合物が、

Aが5-フルオロベンゾであり、Dがd-2であり、Wが $C(R_4)$ であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 および R_2 が各々イソプロピルオキシであり、 R_3 が水素であり、Lが CH_2 でありそしてBが3,4-ジフルオロフェニルである化合物でも；Aが6-トリフルオロメチルベンゾであり、Dがd-2であり、Wが $C(R_4)$ であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 および R_2 が各々エトキシであり、 R_3 が水素であり、Lが CH_2 でありそしてBが3,4-ジフルオロフェニルである化合物でもない；

ことを条件とし；かつ更に

Dがd-2であり、 R_3 が水素でありそしてLが $-(CH_2)_n-$ の時にはBが場合によりアミノカルボニルでも(C_{1-2} アルキル)アミノカルボニルでもジ(C_{1-2} アルキル)アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことも条件とする化合物。

【請求項2】

WがNであり、Xが $N-R_6$ 以外である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

Aが非置換ピリド、または場合によりトリフルオロメチル、 C_{1-2} アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモまたは C_{1-2} アルコキシで置換されていてもよくかつ場合により更にメチル、メトキシ、フルオロおよびクロロから成る群より選択される置換されていてもよいベンゾである請求項1記載の化合物。

【請求項4】

Aが場合によりトリフルオロメチル、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、フルオロ、クロロまたはブロモで置換されていてもよいベンゾである請求項3記載の化合物。

【請求項5】

Aが場合により C_{1-2} アルキル、フルオロまたはクロロで置換されていてもよいベンゾである請求項4記載の化合物。

【請求項6】

Dがd-2

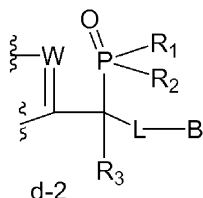
10

20

30

40

【化 3】



である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

X が O、S、S (O₂) または N-R₆ でありかつ R₆ がフェニルであるが；但し W が N の時には X が N-R₆ 以外であることを条件とする請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

X が O、S または S (O₂) である請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

X が O または S である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

W が C (R₄) である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

R₄ が水素；C₁ - 6 アルキル；クロロ；ブロモ；トリフルオロメチル；場合によりヒドロキシ、アミノカルボニルまたはフルオロで置換されていてもよいフェニル；場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；または C₃ - 6 シクロアルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

C₁ - 6 アルキルがメチル、イソプロピルまたは 2, 2-ジメチルプロピルである請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

R₄ が水素；メチル；イソプロピル；2, 2-ジメチルプロピル；クロロ；ブロモ；トリフルオロメチル；場合によりヒドロキシまたはフルオロで置換されていてもよいフェニル；場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；または C₃ - 6 シクロアルキルである請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】

C₃ - 6 シクロアルキルがシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである請求項 13 記載の化合物。

【請求項 15】

R₄ がメチル；イソプロピル；クロロ；ブロモ；トリフルオロメチル；場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；シクロプロピル；シクロブチル；またはシクロペンチルである請求項 14 記載の化合物。

【請求項 16】

R₁ および R₂ が独立して場合によりジ (C₁ - 3 アルキル) アミノで置換されていてもよい C₁ - 4 アルキル；場合によりジ (C₁ - 3 アルキル) アミノで置換されていてもよい C₁ - 5 アルコキシ；-O (CH₂)_p O (CH₂)_q CH₃；-O (CH₂)_r C (O) OCH₃；-O (CH₂)_p OC (O) CH₃；フェニル (C₁ - 3) アルキル；フェニル (C₁ - 3) アルコキシ；および C₃ - 6 シクロアルキルオキシから成る群より選択され；かつ p が 2 から 4 の整数であり、q が 0 でありそして r が 1 であり；かつ前記フェニル (C₁ - 3) アルキルおよびフェニル (C₁ - 3) アルコキシのフェニル部分が場合によりメチル、メトキシ、フルオロ、クロロおよびブロモから成る群より独立して選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよいが；但し

R₁ が 2- (N, N-ジメチルアミノ) -エトキシの時には R₂ が 2- (N, N-ジメチルアミノ) -エトキシ以外であることを条件とし；更に

10

20

30

40

50

R_1 および R_2 の中の一方のみがフェニル (C_{1-3}) アルキルまたはフェニル (C_{1-3}) アルコキシであることも条件とする；

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】

R_1 および R_2 が独立して C_{1-4} アルキル、フェニル (C_{1-3}) アルキル、 $-OCH_2C(O)OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2OC(O)CH_3$ および C_{1-4} アルコキシから成る群より選択され；かつ前記フェニル (C_{1-3}) アルキルのフェニル部分が場合によりメトキシで置換されていてもよい請求項 16 記載の化合物。

【請求項 18】

C_{1-4} アルキルがメチルまたはイソブチルである請求項 17 記載の化合物。

10

【請求項 19】

C_{1-4} アルコキシがエトキシまたはイソプロピルオキシである請求項 18 記載の化合物。

【請求項 20】

R_3 が水素、メチル、フルオロまたはブロモであるか；或は L が $=CH-$ の時には R_3 が存在しない請求項 1 記載の化合物。

【請求項 21】

R_3 が水素またはメチルであるか；或は L が $=CH-$ の時には R_3 が存在しない請求項 20 記載の化合物。

【請求項 22】

R_3 が水素またはメチルである請求項 21 記載の化合物。

20

【請求項 23】

R_3 が水素である請求項 22 記載の化合物。

【請求項 24】

L が $-(CH_2)_n-$ 、 $-OCH_2-$ または $=CH-$ でありそして n が 1 または 2 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 25】

L が $-(CH_2)_n-$ 、 $-OCH_2-$ または $=CH-$ でありそして n が 1 である請求項 24 記載の化合物。

【請求項 26】

L が $-(CH_2)_n-$ でありそして n が 1 である請求項 25 記載の化合物。

30

【請求項 27】

B がフェニル、ナフチル、またはベンゾチオフェニルおよびベンゾ (1, 3) ジオキサリルから成る群より選択されるヘテロアリールであり；かつ

B のフェニルが場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されていてもよく；かつ B のフェニルが場合により更にメチル、フルオロおよびクロロから成る群より独立して選択される置換基で置換されていてもよい；或は

B のフェニルまたはヘテロアリールが場合により C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-2} アルコシカルボニル、アミノカルボニル、(C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルおよびジ (C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつ B が場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよいが；但し

40

R_3 が水素でありそして L が $-(CH_2)_n-$ でありかつ n が 1 または 2 の時には B が場合によりアミノカルボニルでも (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルでもジ (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことを条件とする；請求項 1 記載の化合物。

【請求項 28】

B がフェニル、ナフチルまたはベンゾ (1, 3) ジオキサリルであり；かつ B のフェニルが場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されていてもよい；或はナフチル以外

50

のBが場合によりC₁₋₃アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい請求項27記載の化合物。

【請求項29】

Bが場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されていてもよいフェニルであるか；或はBが場合によりC₁₋₃アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より独立して選択される置換基で置換されていてもよいフェニルであり；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい請求項28記載の化合物。

10

【請求項30】

BがC₁₋₃アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より選択される置換基で置換されているフェニルであり；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい請求項29記載の化合物。

【請求項31】

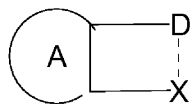
Bがフルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルから成る群より選択される置換基で置換されているフェニルであり；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい請求項30記載の化合物。

【請求項32】

20

式(I)

【化4】



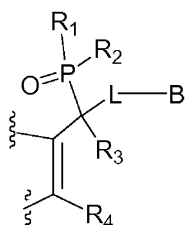
[式中、

Aは、非置換ピリド、または場合によりトリフルオロメチル、C₁₋₂アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモまたはC₁₋₂アルコキシで置換されていてもよくかつ場合により更にメチル、メトキシ、フルオロおよびクロロから成る群より選択される置換基で置換されていてもよいベンゾであり；

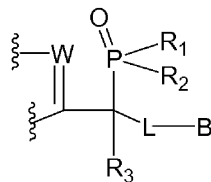
30

Dは、d-1またはd-2

【化5】



d-1



d-2

;

40

であり；

Xは、O、S、S(O₂)またはN-R₆であり、かつR₆はフェニルであるが；但しWがNの時にはXがN-R₆以外であることを条件とし；

Wは、C(R₄)またはNであるが；但しWがNの時にはXがN-R₆以外であることを条件とし；

R₄は、水素；C₁₋₆アルキル；クロロ；ブロモ；トリフルオロメチル；場合によりヒドロキシ、アミノカルボニルまたはフルオロで置換されていてもよいフェニル；場合によ

50

リフルオロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；または C_{3-6} シクロアルキルであり；

R_1 および R_2 は、独立して、場合によりジ (C_{1-3} アルキル) アミノで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル；場合によりジ (C_{1-3} アルキル) アミノで置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ； $-O(CH_2)_p O(CH_2)_q CH_3$ ； $-O(CH_2)_r C(O)OCH_3$ ； $-O(CH_2)_p OC(O)CH_3$ ；フェニル (C_{1-3}) アルキル；フェニル (C_{1-3}) アルコキシ；および C_{3-6} シクロアルキルオキシから成る群より選択され；かつ p は 2 から 4 の整数であり、 q は 0 でありそして r は 1 であり；かつ前記フェニル (C_{1-3}) アルキルおよびフェニル (C_{1-3}) アルコキシのフェニル部分は場合によりメチル、メトキシ、フルオロ、クロロおよびブロモから成る群より独立して選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよいが；但し

10

R_1 が 2- (N, N-ジメチルアミノ) -エトキシの時には R_2 が 2- (N, N-ジメチルアミノ) -エトキシ以外であることを条件とし；更に

R_1 および R_2 の中の一のみがフェニル (C_{1-3}) アルキルまたはフェニル (C_{1-3}) アルコキシであることも条件とし；

R_3 は、水素、メチル、フルオロまたはブロモであるか；或は L が $=CH-$ の時には R_3 は存在せず；

L は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-OCH_2-$ または $=CH-$ であり；そして n は 1 または 2 であり；

B は、フェニル、ナフチル、またはベンゾチオフェニルおよびベンゾ (1, 3) ジオキサリルから成る群より選択されるヘテロアリールであり；かつ

20

B のフェニルは場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されていてもよく；かつ B のフェニルは場合により更にメチル、フルオロおよびクロロから成る群より独立して選択される置換基で置換されていてもよいが；或は

B のフェニルまたはヘテロアリールは場合により C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-2} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルおよびジ (C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつ B は場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよいが；但し

30

R_3 が水素でありそして L が $-(CH_2)_n-$ でありかつ n が 1 または 2 の時には B が場合によりアミノカルボニルでも (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルでもジ (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことを条件とする] で表される化合物であるが、但し

式 (I) で表される化合物が、

A が 5-フルオロベンゾであり、 D が $d-2$ であり、 W が $C(R_4)$ であり、 R_4 がメチルであり、 X が S であり、 R_1 および R_2 が各々イソプロピルオキシであり、 R_3 が水素であり、 L が CH_2 でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でも； A が 6-トリフルオロメチルベンゾであり、 D が $d-2$ であり、 W が $C(R_4)$ であり、 R_4 がメチルであり、 X が S であり、 R_1 および R_2 が各々エトキシであり、 R_3 が水素であり、 L が CH_2 でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でもない；

40

ことを条件とし、更に

D が $d-2$ であり、 R_3 が水素でありそして L が $-(CH_2)_n-$ である時には B が場合によりアミノカルボニルでも (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルでもジ (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことも条件とする化合物。

【請求項 33】

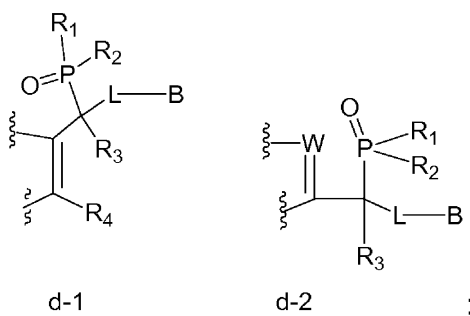
A が非置換ピリド、または場合によりトリフルオロメチル、 C_{1-2} アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモまたは C_{1-2} アルコキシで置換されていてもよくかつ場合により更

50

にメチル、メトキシ、フルオロおよびクロロから成る群より選択される置換基で置換されていてもよいベンゾであり；

Dがd-1またはd-2

【化6】



10

であり；

XがO、S、S(O₂)またはN-R₆であり；かつR₆がフェニルであるが；但しWがNの時にはXがN-R₆以外であることを条件とし；

WがC(R₄)またはNであり；

R₄が水素；C₁₋₆アルキル；クロロ；ブロモ；トリフルオロメチル；場合によりヒドロキシ、アミノカルボニルまたはフルオロで置換されていてもよいフェニル；場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；またはC₃₋₆シクロアルキルであり；

20

R₁およびR₂が独立して場合によりジ(C₁₋₃アルキル)アミノで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル；場合によりジ(C₁₋₃アルキル)アミノで置換されていてもよいC₁₋₅アルコキシ；-O(CH₂)_pO(CH₂)_qCH₃；-O(CH₂)_rC(O)OCH₃；-O(CH₂)_pOC(O)CH₃；フェニル(C₁₋₃)アルキル；フェニル(C₁₋₃)アルコキシ；およびC₃₋₆シクロアルキルオキシから成る群より選択され；かつpが2から4の整数であり、qが0でありそしてrが1であり；かつ前記フェニル(C₁₋₃)アルキルおよびフェニル(C₁₋₃)アルコキシのフェニル部分が場合によりメチル、メトキシ、フルオロ、クロロおよびブロモから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよいが；但し

30

R₁が2-(N,N-ジメチルアミノ)-エトキシの時にはR₂が2-(N,N-ジメチルアミノ)-エトキシ以外であることを条件とし；更に

R₁およびR₂の中の一方向のみがフェニル(C₁₋₃)アルキルまたはフェニル(C₁₋₃)アルコキシであることも条件とし；

R₃が水素、メチル、フルオロまたはブロモであり；

Lが-(CH₂)_n-または-OCH₂-であり；そしてnが1または2であり；

Bがフェニル、ナフチル、またはベンゾチオフェニルおよびベンゾ(1,3)ジオキサリルから成る群より選択されるヘテロアリールであり；かつ

Bのフェニルが場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されていてもよく；かつBのフェニルが場合により更にメチル、フルオロおよびクロロから成る群より独立して選択される置換基で置換されていてもよいが；或は

40

Bのフェニルまたはヘテロアリールが場合によりC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁₋₂アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(C₁₋₂アルキル)アミノカルボニルおよびジ(C₁₋₂アルキル)アミノカルボニルから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよいが；但し

R₃が水素でありそしてLが-(CH₂)_n-でありかつnが1または2の時にはBが場合によりアミノカルボニルでも(C₁₋₃アルキル)アミノカルボニルでもジ(C₁₋₃アルキル)アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことを条件とする；

50

請求項 3 2 記載の化合物であるが、但し

式 (I) で表される化合物が、

A が 5-フルオロベンゾであり、D が d-2 であり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ および R₂ が各々イソプロピルオキシであり、R₃ が水素であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でも；
A が 6-トリフルオロメチルベンゾであり、D が d-2 であり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ および R₂ が各々エトキシであり、R₃ が水素であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でもない；

ことを条件とし；かつ更に

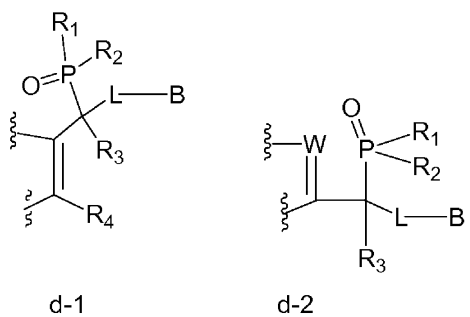
D が d-2 であり、R₃ が水素でありそして L が -(CH₂)_n- の時には B が場合によりアミノカルボニルでも (C₁₋₃ アルキル) アミノカルボニルでも (C₁₋₃ アルキル) アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことを条件とする化合物。

【請求項 3 4】

A が場合によりトリフルオロメチル、C₁₋₂ アルキル、C₁₋₂ アルコキシ、フルオロ、クロロまたはブromoで置換されていてもよいベンゾであり；

D が d-1 または d-2

【化 7】



であり；

X が O、S または S (O₂) であり；

W が C (R₄) であり；

R₄ が水素；メチル；イソプロピル；2, 2-ジメチルプロピル；クロロ；ブromo；トリフルオロメチル；場合によりヒドロキシ、アミノカルボニルまたはフルオロで置換されていてもよいフェニル；場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；または C₃₋₆ シクロアルキルであり；

R₁ および R₂ が独立して C₁₋₄ アルキル、フェニル (C₁₋₃) アルキル、-OCH₂C(O)OCH₃、-O(CH₂)₂OC(O)CH₃ および C₁₋₄ アルコキシから成る群より選択され；かつ前記フェニル (C₁₋₃) アルキルのフェニル部分が場合によりメトキシで置換されていてもよく；

R₃ が水素またはメチルであるか；或は L が =CH- の時には R₃ が存在せず；

L が -(CH₂)_n-、-OCH₂- または =CH- であり；そして n が 1 であり；

B がフェニル、ナフチルまたはベンゾ (1, 3) ジオキサリルであり；かつ B のフェニルが場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されていてもよい；或はナフチル以外の B が場合により C₁₋₃ アルキル、フルオロ、クロロ、ブromo、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつ B が場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい；

請求項 3 3 記載の化合物およびこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および製薬学的に許容される塩であるが、但し

式 (I) で表される化合物が、

A が 5-フルオロベンゾであり、D が d-2 であり、W が C (R₄) であり、R₄ がメ

10

20

30

40

50

チルであり、XがSであり、 R_1 および R_2 が各々イソプロピルオキシであり、 R_3 が水素であり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でも；
Aが6-トリフルオロメチルベンゾであり、Dがd-2であり、WがC(R_4)であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 および R_2 が各々エトキシであり、 R_3 が水素であり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でもない；

ことを条件とし、更に

Dがd-2であり、 R_3 が水素であるそしてLが $-(CH_2)_n-$ である時にはBが場合によりアミノカルボニルでも(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルでもジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことを条件とする化合物。

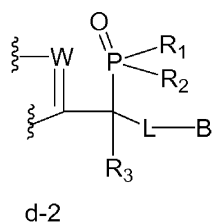
10

【請求項35】

Aが場合により C_{1-2} アルキル、フルオロまたはクロロで置換されていてもよいベンゾであり；

Dがd-2

【化8】



20

であり；

XがOまたはSであり；

WがC(R_4)であり；

R_4 がメチル；イソプロピル；クロロ；ブロモ；トリフルオロメチル；場合によりヒドロキシまたはフルオロで置換されていてもよいフェニル；場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；シクロプロピル；シクロブチル；またはシクロペンチルであり；

30

R_1 および R_2 が独立してメチル、イソブチル、エトキシおよびイソプロピルオキシから成る群より選択され；

R_3 が水素であり；

Lが $-(CH_2)_n-$ であり；そしてnが1であり；

Bが C_{1-3} アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より選択される置換基で置換されているフェニルであり；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい；

請求項34記載の化合物およびこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および製薬学的に許容される塩であるが、但し

式(I)で表される化合物が、

40

Aが5-フルオロベンゾであり、Dがd-2であり、WがC(R_4)であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 および R_2 が各々イソプロピルオキシであり、 R_3 が水素であり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである化合物以外であることを条件とする化合物。

【請求項36】

R_4 がメチル；イソプロピル；クロロ；ブロモ；トリフルオロメチル；場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル；シクロプロピル；シクロブチル；またはシクロペンチルであり；かつBが C_{1-3} アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より選択される置換基で置換されていてもよいフェニルであり；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されて

50

いてもよい請求項 35 記載の化合物。

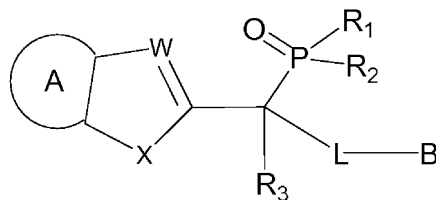
【請求項 37】

B がフルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルから成る群より選択される置換基で置換されているフェニルであり；かつ B が場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい請求項 36 記載の化合物。

【請求項 38】

式 (I a)

【化 9】



式 (Ia)

10

で表される化合物であって、

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物

20

；
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ が i-プロピルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A が 4-フルオロベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

30

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がシクロペンチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がイソブチルであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A が 7-フルオロベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

40

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が O であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 2, 3-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が O であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₃でありそしてBが

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がn-プロピルであり、R₂がn-プロピルであり、R₃がHであり、LがOCH₂であり

40

50

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がトリフルオロメチルであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4 - ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが5-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 5-ジクロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ が 2, 2-ジメチルプロピルであり、R₂ が 2, 2-ジメチルプロピルであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 6-ジクロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-トリフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₃でありそしてBが3-

50

フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニルである式 (I a) で表される化合物 ;
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ が
エトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が
2-トリフルオロメチル-フェニルである式 (I a) で表される化合物 ;
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ が
エトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が
2-フルオロ-3-メチル-6-クロロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物 ;
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ が
エトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が
2-トリフルオロメトキシ-フェニルである式 (I a) で表される化合物 ;
A が 5-メチル-ベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S で
あり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H で
あり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロ-フェニルである式 (I a) で表
される化合物 ;
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ が H であり、X が S であり、R₁ がイソ
プロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂
でありそして B が 3, 4-ジフルオロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物 ;
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がフェニルであり、X が S であり、R₁
がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B
が 3, 4-ジクロロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物 ;
A が 4-クロロ-ベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S で
あり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ であ
りそして B が 3, 4-ジクロロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物 ;
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ が
エトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が
2-ブロモ-フェニルである式 (I a) で表される化合物 ;
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ が
エトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が
2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニルである式 (I a) で表される化合物 ;
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ が H であり、X が S であり、R₁ がエト
キシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 4-
トリフルオロメチル-フェニルである式 (I a) で表される化合物 ;
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ が H であり、X が S であり、R₁ がイソ
プロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂
でありそして B が 3-トリフルオロメチル-フェニルである式 (I a) で表される化合物
;
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ が H であり、X が S であり、R₁ がエト
キシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 4-
ブロモ-フェニルである式 (I a) で表される化合物 ;
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ が
エトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が
5-クロロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-6-イルである式 (I a) で表される化合
物 ;
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ が
エトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が
3-(ピリジン-4-イル)-フェニルである式 (I a) で表される化合物 ;
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ が
エトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が
2-フルオロ-3-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニルである式 (I a) で表さ
れる化合物 ;

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁が

50

エトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが5-クロロベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がブromoであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がブromoであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がHであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2, 6-ジクロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がHであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がHであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-クロロ-4-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

20

Aがベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がHであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2, 3-ジクロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 がシクロヘキシルオキシであり、 R_2 がシクロヘキシルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がHであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 が2-(N, N-ジメチルアミノ)-エトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がメチルであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がHであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが5-クロロベンゾ [1, 3] ジオキソール-6-イルである式 (I a) で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2, 5-ジトリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R_4) 、XがSであり、 R_4 がN, N-ジメチルアミノメチルであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R_4) であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが

50

2-ビフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

Aが7-トリフルオロメチルベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

Aが6-クロロベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がシクロペンチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがS (O) であり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

10

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がシクロヘキシルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがOであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 5-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

20

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 3-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがOであり、R₁がイソブチルであり、R₂がイソブチルであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがOであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

30

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

40

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄が2-フルオロピリジン-3-イルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄が2, 2-ジメチルプロピルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

50

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メトキシフェニルである式(I a)で表される

50

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブロモであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-3-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブロモであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 2-フルオロ-4-メトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がブロモであり、X が S であり、R ₁ がエトキシであり、R ₂ がエトキシであり、R ₃ が H であり、L が C H ₂ でありそして B が 2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物
:

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブロモであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がクロロであり、X が S であり、R ₁ がイソプロピルオキシであり、R ₂ がイソプロピルオキシであり、R ₃ が H であり、L が C H ₂ でありそして B が 3 - トリフルオロメチル - 4 - クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がクロロであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がクロロであり、X が S であり、R ₁ がイソプロピルオキシであり、R ₂ がイソプロピルオキシであり、R ₃ が H であり、L が C H ₂ でありそして B が 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がクロロであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がクロロであり、X が S であり、R ₁ がイソプロピルオキシであり、R ₂ がイソプロピルオキシであり、R ₃ が H であり、L が C H ₂ でありそして B が 3, 5 - ジートリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がクロロであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化

20

30

40

50

Aが6-ブロモベンジルであり、WがC(R₄)であり、R₄がプロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がメトキシであり、R₂がメトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがOであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がs-ブチルであり、R₂がs-ブチルであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がs-ブチルであり、R₂がs-ブチルであり、R₃がHであり、LがOCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがOであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがOであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

20

Aが(2, 3-b)ピリジン-2-イルであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がチエン-3-イルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がn-ブチルオキシであり、R₂がn-ブチルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシであり、R₂が2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が3-メチルブトキシであり、R₂が3-メチルブトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がメトキシカルボニル-メトキシであり、R₂がメトキシカルボニル-メトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が2-アセトキシ-エトキシであり、R₂が2-アセトキシ-エトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がフェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄が2-ヒドロキシフェニルであり、X

50

10

20

20

20

30

30

40

40

40

40

50

50

H₂でありそしてBが2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-クロロ-5-ヒドロキシフェニルである式(I a)で表される化合物;

10

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-クロロ-5-ヒドロキシフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物である鏡像異性体A;

20

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物である鏡像異性体B;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-トリフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物である鏡像異性体A;

30

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-トリフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物である鏡像異性体B;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物である鏡像異性体A;

40

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物である鏡像異性体B;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式(I a)

50

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC

50

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がクロロであり、X が S であり、R ₁ がイソプロピルオキシであり、R ₂ がイソプロピルオキシであり、R ₃ が H であり、L が C H ₂ でありそして B が 5-クロロ-2-フルオロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 5-ジメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 5-ジヒドロキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-ヒドロキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-ヒドロキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-ヒドロキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがN(tert-ブトキカルボニル)であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがN(メチル)であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが3-トリフルオロメチル-4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがN(n-プロピル)であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが3-トリフルオロメチル-4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがN(メタンスルホニル)であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがN(メチルカルボニル)であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがN(n-プロピルスルホニル)であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃が存在せず、Lが隣接原子と一緒にアルケンを形成している=CH-でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がプロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃が存在せず、Lが隣接原子と一緒にアルケンを形成している=CH-でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がプロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；および

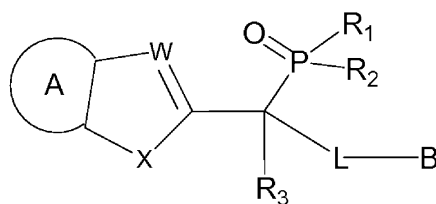
Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がプロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

から成る群より選択される化合物。

【請求項39】

式 (I a)

【化10】



式 (Ia)

で表される化合物であって、

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がi-プロピルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がシクロペンチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がイソブチルであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが7-フルオロベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-トリフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが5-クロロベンゾ[1,3]ジオキソール-6-イルである式(Ia)で表される化合

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-3-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がクロロであり、X が S であり、R ₁ がイソプロピルオキシであり、R ₂ がイソプロピルオキシであり、R ₃ が H であり、L が C H ₂ でありそして B が 3 - クロロ - 5 - フルオロ - フェニルである式 (I a) で表される化合物；

10

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-ジフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがOであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3,4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

20

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がプロモであり、X が S であり、R ₁ がイソプロピルオキシであり、R ₂ がイソプロピルオキシであり、R ₃ が H であり、L が C H ₂ でありそして B が 2 - トリフルオロメチル - 4 - フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がクロロであり、X が S であり、R ₁ がイソプロピルオキシであり、R ₂ がイソプロピルオキシであり、R ₃ が H であり、L が C H ₂ でありそして B が 3 - トリフルオロメトキシーフェニルである式 (I a) で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-メチルチオフェニルである式(I a)で表される化合物；

40

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がクロロであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチルチオフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₃でありそしてBが

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がフェニルであり、XがSであり、R₁

50

がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-メトキシカルボニルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 が2-ヒドロキシフェニルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-シアノフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物である鏡像異性体B；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-シアノフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がs-ブチルであり、 R_2 がs-ブチルであり、 R_3 がHであり、Lが OCH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 が3-メチルブトキシであり、 R_2 が3-メチルブトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがOであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-4-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリメチルチオフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がチエン-3-イルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-ブromoフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃が存在せず、Lが燐担持隣接原子と一緒にアルケンを形成している=CH-でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロ-2-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロ-5-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が

50

エトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 が2-フルオロフェニルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブromoであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシーフェニルである式(I a)で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-メトキシーフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2, 6-ジクロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

20

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブromoであり、XがSであり、 R_1 がメトキシであり、 R_2 がメトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが3-トリフルオロメチル-4-フルオロベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブromoであり、XがN(メタンスルホニル)であり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-トリフルオロメチルチオフェニルである式(I a)で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-メチルチオフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 が3-フルオロフェニルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブromoであり、XがN(メチルカルボニル)であり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃が存在せず、Lが隣接原子と一緒にアルケンを形成している=CH-でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが3-トリフルオロメチル-4-フルオロベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがN (n-プロピル) であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがN (メチル) であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が2-アセトキシエトキシであり、R₂が2-アセトキシエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄が4-フルオロフェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が

10

20

30

40

50

エトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-アミノフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 5-ジトリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物である鏡像異性体B；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 5-ジトリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物である鏡像異性体B；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-トリフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物である鏡像異性体B；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-ブロモベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がHであり、XがOであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がs-ブチルであり、 R_2 がs-ブチルであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；および

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 が3-アミノカルボニルフェニルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

10

20

30

40

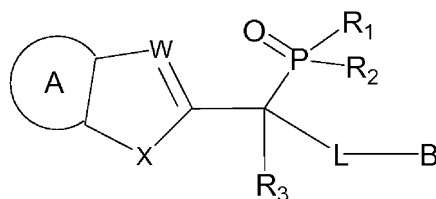
50

から成る群より選択される化合物。

【請求項 40】

式 (I a)

【化 11】



式 (Ia)

10

で表される化合物であって、

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ が i-プロピルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

20

A が 4-フルオロベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がシクロペンチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がイソブチルであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

30

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

A が 7-フルオロベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が O であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

40

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 2, 3-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が O であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物 ;

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がクロロであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-クロロ-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がトリフルオロメチルであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₃でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表

50

2-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-3-メチル-6-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₅がHであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-トリフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが5-メチルベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がフェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジクロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-クロロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジクロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

20

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-ブromoフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-ブromoフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが5-クロロベンゾ[1, 3]ジオキソール-6-イルである式(I a)で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-(ピリジン-4-イル)フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBがフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC

50

H₂でありそしてBが3-ヒドロキシーフェニルである式(I a)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが2-フルオロ-3-ヒドロキシーフェニルである式(I a)で表さ
れる化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが5-クロロ-2-フルオロフェニルである式(I a)で表される
化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3-メトキシ-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物； 10

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが3-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メトキシフェニルである
式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが2-フルオロ-4-メトキシフェニルである式(I a)で表され
る化合物； 20

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが3-クロロ-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される
化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルである式(I a)で
表される化合物； 30

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが3-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
4-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3-クロロ-5-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物； 40

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3, 5-ジメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
5-クロロ-2-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3-ヒドロキシー-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が 50

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC

50

- H₂でありそしてBが4-メチルチオフェニルである式(I a)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3-フルオロ-4-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが3-クロロ-2-フルオロフェニルである式(I a)で表される
化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが3-トリフルオロメチルチオフェニルである式(I a)で表され
る化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが2-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが5-クロロ-2-フルオロフェニルである式(I a)で表される
化合物；
Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがO
であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がH
であり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で
表される化合物；
Aが(2, 3-b)ピリジン-2-イルであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモで
あり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシで
あり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである
式(I a)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがOであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物
；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがOであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが3-クロロ-5-フルオロフェニルである式(I a)で表される
化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a

10

20

30

40

50

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がブロモであり、X が S であり、R ₁ がエトキシであり、R ₂ がエトキシであり、R ₃ が H であり、L が CH ₂ でありそして B が 3-フルオロ-4-メトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がn-ブチルオキシであり、R₂がn-ブチルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄が2-ヒドロキシフェニルであり、X

50

がSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-シアノフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物である鏡像異性体B；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-シアノフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がs-ブチルであり、 R_2 がs-ブチルであり、 R_3 がHであり、Lが OCH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 が3-メチルブトキシであり、 R_2 が3-メチルブトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがOであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 で

10

20

30

40

50

ありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが3-フルオロ-4-クロロフェニルである式(I a)で表される
化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3-トリメチルチオフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がチエン-3-イルであり、XがSであり
あり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂であり
そしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3-ブromoフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a
)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃が存在せず、Lが燐
担持隣接原子と一緒にアルケンを形成している=CH-でありそしてBが3, 4-
ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が
イソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC
H₂でありそしてBが4-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3-クロロ-2-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3-クロロ-5-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
4-トリフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが
4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物;
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁が

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが

50

2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-メトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 6-ジクロロフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がメトキシであり、R₂がメトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aが3-トリフルオロメチル-4-フルオロベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがN (メタンスルホニル) であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチルチオフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-メチルチオフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄が3-フルオロフェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがN (メチルカルボニル) であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物;

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がプロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

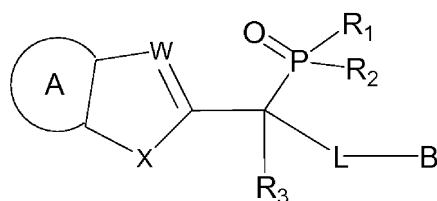
Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がプロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；および

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；から成る群より選択される化合物。

【請求項41】

式 (I a)

【化12】



式 (Ia)

で表される化合物であって、

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がi-プロピルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がシクロペンチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がイソブチルであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが7-フルオロベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがOであり、R₁が

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁が

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が

50

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がH

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₃でありそしてBが

50

Aが(2, 3-b)ピリジン-2-イルであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである

50

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-4-クロロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

50

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がクロロであり、X が S であり、R ₁ がイソプロピルオキシであり、R ₂ がイソプロピルオキシであり、R ₃ が H であり、L が C H ₂ でありそして B が 4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニルである式 (I a) で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが

50

2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニルである式 (I a) で表される化合物；
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がプロモであり、X が S であり、R₁ が
s-ブチルであり、R₂ が s-ブチルであり、R₃ が H であり、L が OCH₂ でありそし
て B が 3, 4-ジフルオロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がプロモであり、X が S であり、R₁ が
3-メチル-ブトキシであり、R₂ が 3-メチル-ブトキシであり、R₃ が H であり、L
が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロ-フェニルである式 (I a) で表される化
合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がクロロであり、X が S であり、R₁ が
イソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C
H₂ でありそして B が 3-トリフルオロメチル-4-クロロ-フェニルである式 (I a)
で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がクロロであり、X が S であり、R₁ が
イソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C
H₂ でありそして B が 3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニルである式 (I a)
) で表される化合物；

A が 4-フルオロ-ベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がプロモであり、X が O
であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ で
ありそして B が 3, 4-ジフルオロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がプロモであり、X が S であり、R₁ が
イソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C
H₂ でありそして B が 2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニルである式 (I a)
) で表される化合物；

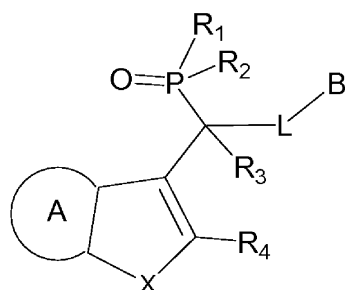
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がプロモであり、X が S であり、R₁ が
イソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C
H₂ でありそして B が 4-トリフルオロメチル-フェニルである式 (I a) で表される化
合物；および

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がプロモであり、X が S であり、R₁ が
エトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が
2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニルである式 (I a) で表される化合物；
から成る群より選択される化合物。

【請求項 4 2】

式 (I b)

【化 1 3】



式 (Ib)

で表される化合物であって、

A がベンゾであり、R₄ が H であり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエト
キシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 2-フルオロ-フェニルであ
る式 (I b) で表される化合物；

A が 5-フルオロ-ベンゾであり、R₄ が H であり、X が S であり、R₁ がエトキシであ
り、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 4-フルオロ

ーフェニルである式 (I b) で表される化合物；および
 Aが5-クロロベンゾであり、R₄がHであり、XがN（フェニル）であり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式 (I b) で表される化合物；
 から成る群より選択される化合物。

【請求項43】

製薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤と混ざり合っている請求項1記載の化合物、塩または溶媒和物を含有して成る製薬学的組成物。

【請求項44】

獣医学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤と混ざり合っている請求項1記載の化合物、塩または溶媒和物を含有して成る獣医学的組成物。

10

【請求項45】

哺乳動物におけるTRPM8の拮抗作用によって影響を受ける病気または疾患を治療または予防するための製薬学的組成物であって、請求項1記載の化合物、塩または溶媒和物を治療的に有効な量で含んで成る、上記組成物。

【請求項46】

前記治療的に有効な量が0.1mgから1,000mgの投与量範囲を包含する請求項45記載の組成物。

【請求項47】

前記治療的に有効な量が50mgから1,000mgの投与量範囲を包含する請求項46記載の組成物。

20

【請求項48】

前記治療的に有効な量が100mgから1,000mgの投与量範囲を包含する請求項47記載の組成物。

【請求項49】

TRPM8媒介障害を治療するための製薬学的組成物であって、請求項1記載の化合物、塩または溶媒和物を治療的に有効な量で含んで成る、上記組成物。

【請求項50】

前記TRPM8媒介障害が炎症性痛、炎症性過敏性疾患、神経障害性痛、不安および鬱病から成る群より選択される請求項49記載の組成物。

30

【請求項51】

前記炎症性痛が炎症性腸疾患、内臓痛、片頭痛、ヘルペス後神経痛、術後痛、変形性関節症、関節リウマチ、背痛、腰痛、関節痛、腹痛、胸痛、陣痛、筋骨格疾患、皮膚病、線維筋痛、歯痛、発熱、火傷、日焼け、蛇咬症、毒蛇咬症、蜘蛛咬症、虫刺され、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、尿路感染症、鼻炎、接触皮膚炎／過敏症、かゆみ、湿疹、咽頭炎、粘膜炎、腸炎、過敏性腸症候群、胆嚢炎、膵炎、乳房切除後痛症候群、月経、子宮内膜症、副鼻腔炎性頭痛、緊張性頭痛、片頭痛およびくも膜炎から成る群より選択される疾患または痛み状態による痛みである請求項50記載の組成物。

【請求項52】

前記炎症性痛が炎症性痛覚過敏である請求項50記載の組成物。

40

【請求項53】

前記炎症性痛覚過敏が炎症性身体的痛覚過敏または炎症性内臓痛覚過敏である請求項52記載の組成物。

【請求項54】

前記炎症性痛覚過敏が炎症；変形性関節症、関節リウマチ、背痛、関節痛、腹痛、筋骨格疾患、皮膚病、術後痛、頭痛、線維筋痛、歯痛、火傷、日焼け、虫刺され、神経因性膀胱、尿失禁、間質性膀胱炎、尿路感染症、咳、喘息、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎、接触皮膚炎、過敏症、かゆみ、湿疹、咽頭炎、腸炎、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎から成る群より選択される疾患または痛み状態による痛覚過敏である請求項52記載の組成物。

50

【請求項 5 5】

前記炎症性過敏性疾患が尿失禁、良性前立腺肥大症、咳、喘息、鼻炎性過敏症、鼻過敏症、かゆみ、接触皮膚炎、皮膚アレルギーおよび慢性閉塞性肺疾患から成る群より選択される請求項 5 0 記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記神経障害性痛が癌、神経学的障害、脊椎および末梢神経手術、脳腫瘍、外傷性脳損傷 (TBI)、脊髄損傷、慢性痛症候群、慢性疲労症候群、神経痛 (三叉神経痛、舌咽神経痛、ヘルペス後神経痛および灼熱痛)、狼瘡、サルコイドーシス、末梢神経障害、両側性末梢神経障害、糖尿病性神経障害、中心性疼痛、脊髄損傷関連神経障害、卒中、ALS、パーキンソン病または多発性硬化症、座骨神経炎、顎関節神経痛、末梢神経炎、多発性神経炎、断端痛、幻肢痛、骨折、口腔神経障害性痛、シャルコー痛、複合性局所疼痛症候群 I および II (CRPS I / II)、神経根障害、ギラン・バレー症候群、知覚異常性大腿神経痛、口腔灼熱症候群、視神経炎、発熱後神経炎、移動性神経炎、分節性神経炎、Gombault 神経炎、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭蓋神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、片頭痛様神経痛、突発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、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、脾口蓋神経痛、眼窩上神経痛およびビディアン神経痛から成る群より選択される疾患または痛み状態による痛みである請求項 5 0 記載の組成物。

10

【請求項 5 7】

前記神経障害性痛が神経障害性冷感異痛である請求項 5 0 記載の組成物。

20

【請求項 5 8】

前記神経障害性冷感異痛が神経障害性痛 (神経痛)、脊椎および末梢神経手術または外傷による痛み、外傷性脳損傷 (TBI)、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、灼熱痛、末梢神経障害、糖尿病性神経障害、中心性疼痛、卒中、末梢神経炎、多発性神経炎、複合性局所疼痛症候群 I および II (CRPS I / II) および神経根障害から成る群より選択される請求項 5 7 記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記不安が社会的不安、心的外傷後ストレス障害、恐怖症、社会恐怖症、特定恐怖症、パニック障害、強迫障害、急性ストレス障害、分離不安障害および全般性不安障害から成る群より選択される請求項 5 0 記載の組成物。

30

【請求項 6 0】

前記鬱病が大鬱病、双極性障害、季節性情動障害、出産後鬱病、躁鬱病および双極性鬱病から成る群より選択される請求項 5 0 記載の組成物。

【請求項 6 1】

熱刺激に対する過敏性が存在する炎症性身体的痛覚過敏を治療するための製薬学的組成物であって、請求項 1 記載の化合物、塩または溶媒和物を治療的に有効な量で含んで成る、上記組成物。

【請求項 6 2】

強い内臓過敏性が存在する炎症性内臓痛覚過敏を治療するための製薬学的組成物であって、請求項 1 記載の化合物、塩または溶媒和物を治療的に有効な量で含んで成る、上記組成物。

40

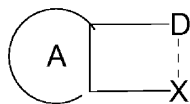
【請求項 6 3】

冷刺激に対する過敏性が存在する神経障害性冷感異痛を治療するための製薬学的組成物であって、請求項 1 記載の化合物、塩または溶媒和物を治療的に有効な量で含んで成る、上記組成物。

【請求項 6 4】

式 (I)

【化 1 4】



式 (I)

〔式中、

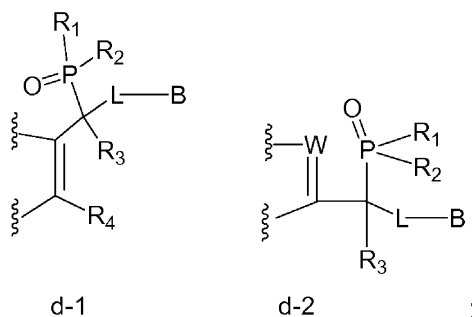
Aは、ベンゾまたはピリドであり；かつ

ベンゾは場合により水素、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、 C_{1-2} アルコシカルボニル、アミノカルボニル、(C_{1-2} アルキル) アミノカルボニル、ジ(C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルおよびトリフルオロメチルから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつベンゾは場合により更に水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、フルオロ、クロロから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつ

ピリドは場合によりフルオロ、クロロ、ブロモおよびメチルから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつピリドは場合により更にフルオロで置換されていてもよく；

Dは、 $d-1$ または $d-2$

【化 1 5】



d-1

d-2

;

であり；

Xは、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(O_2)$ または $N-R_6$ であり；かつ R_6 はフェニル、 C_{1-4} アルキル、アリル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルカルボニルまたはピリジニルであり；

Wは、 $C(R_4)$ または N であり；

R_4 は、水素； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ； C_{1-6} アルコシカルボニル；クロロ；ブロモ；シアノ；トリフルオロメチル；フェニル；フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジニルおよびピリミジニルから成る群より選択されるヘテロアリール；または C_{3-6} シクロアルキルであり；かつ

フェニルは場合によりトリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシ置換基で置換されていてもよい、或はフェニルは場合により水素、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、フルオロ、クロロ、ヒドロキシおよびシアノから成る群より独立して選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよく；かつ

ヘテロアリールは場合によりブロモでか或はメチル、フルオロおよびクロロから成る群より独立して選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよく；

R_1 および R_2 は、独立して、 C_{1-8} アルキル； C_{1-8} アルコキシ； $-O(CH_2)_pO(CH_2)_qCH_3$ ； $-(CH_2)_pO(CH_2)_qCH_3$ ；フェニル(C_{1-3}) アルキル；フェニル(C_{1-3}) アルコキシ；および C_{3-8} シクロアルキルオキシから成る群より選択され；かつ

p は 2 から 6 の整数であり；かつ q は 0 から 4 の整数であり、その結果として p と q の合

10

20

30

40

50

計は6に等しいか或はそれ以下であり；かつ

前記フェニル (C_{1-3}) アルキルおよびフェニル (C_{1-3}) アルコキシのフェニル部分は場合により C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、シアノおよびハロゲンから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてよく；かつ更に

R_1 および R_2 の C_{1-8} アルキルおよび C_{1-8} アルコキシは場合によりヒドロキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 C_{3-6} シクロアルキル、カルボキシ、 C_{1-2} アルコシカルボニル、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ、アミノカルボニル、(C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルまたはジ (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてよいが；但し R_1 が2-(N, N-ジメチルアミノ)-エトキシの時には R_2 が2-(N, N-ジメチルアミノ)-エトキシ以外であることを条件とし；

R_3 は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヒドロキシであり；

Lは、 $-(CH_2)_n-$ または $-OC_{1-2}$ アルキル-であり；かつnは1または2であり；

Bは、水素、フェニル、ナフチル、またはベンゾチオフェニル、ベンゾ(1, 3)ジオキサリル、オキサゾリル、チエニル、フラニルおよびベンゾフラニルから成る群より選択されるヘテロアリアルであり；かつ

Bのフェニルは場合によりフェニル、またはピリジニル、チエニル、フラニル、オキサゾリルおよびチアゾリルから成る群より選択されるヘテロアリアルで置換されていてよく；かつフェニルは場合により更にメチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシおよびヒドロキシから成る群より選択される置換基で置換されていてよく；かつBのナフチルは場合により水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、ヒドロキシルおよびジメチルアミノから成る群より選択される1または2個の置換基で置換されていてよい；或は

水素以外のB置換基は場合により C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトキシ、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、 C_{1-2} アルコシカルボニル、アミノカルボニル、(C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルおよびジ (C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルから成る群より独立して選択される置換基で置換されていてよく；かつBは場合により更に1から2個のフルオロまたはクロロ置換基で置換されていてよいが；但し

Bが水素でありそしてLが $-(CH_2)_n-$ の時には R_1 および R_2 の中の少なくとも一方がフェニル (C_{1-6}) アルキルおよびフェニル (C_{1-6}) アルコキシから成る群より選択される]

で表される化合物およびこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および製薬学的に許容される塩であるが、但し

式(I)で表される化合物が、

Aが5-フルオロベンゾであり、Dがd-2であり、WがC(R_4)であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 および R_2 が各々イソプロピルオキシであり、 R_3 が水素であり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でも；Aが6-トリフルオロメチルベンゾであり、Dがd-2であり、WがC(R_4)であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 および R_2 が各々エトキシであり、 R_3 が水素であり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でもないことを条件とし；かつ更に

Dがd-2であり、 R_3 が水素でありそしてLが $-(CH_2)_n-$ の時にはBが場合によりアミノカルボニルでも (C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルでもジ (C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてよいことを条件とする化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

連邦政府支援研究開発に関する記述

以下に記述する発明の研究開発は連邦政府の支援を受けていない。

【背景技術】

【0002】

過渡的受容体電位 (Transient receptor potential) (TRP) チャンネルは、いろいろな刺激によって活性化する非選択的カチオンチャンネルである。そのようなイオンチャンネルファミリーの員が今日までに数多く同定され、それには冷メントール受容体-1 (cold-menthol receptor-1) [またTRPM8とも呼ばれる] が含まれる (非特許文献1)。集合的にTRPチャンネルおよび関連したTRP様受容体は熱暴露範囲全体に対する知覚応答を伴い、有害な熱から有害な寒冷に及ぶ範囲の閾値温度ばかりでなくそのような知覚を模倣する特定の化学品にも選択的に反応する。具体的には、TRPM8は冷から寒冷温度ばかりでなくメントールおよびイシリン (icilin) によっても刺激されることが知られており、このことが、そのような作用剤によって誘発される治療的冷却感に関与している可能性がある。TRPM8は主要侵害受容ニューロン (A-デルタおよびC-ファイバー (fibers)) 上に存在しかつ炎症媒介セカンドメッセンジャーシグナルによってモジュレートされる (非特許文献2、3)。TRPM8がAδおよびC-ファイバーの両方の上に位置する場所によって病的状態の時に異常な冷えを感じる根拠がもたらされる可能性があり、その病的状態の時にそのようなニューロンが変化すると結果として痛み、しばしば灼熱性質の痛みがもたらされる可能性がある (非特許文献4、5、6)。化学的または熱的な冷却によって誘発される寒冷不耐性と矛盾灼熱感が並行して生じる酷似した症状であり、このような症状は幅広い範囲の臨床的障害に見られ、従ってTRPM8モジュレーターを新規な抗痛覚過敏薬または抗異痛薬として開発することに強力な理論的根拠を与えるものである。TRPM8はまた脳、肺、膀胱、胃腸管、血管、前立腺および免疫細胞にも発現することが知られており、このように、幅広い範囲の病気に治療的モジュレーションの可能性を与えるものである。

【0003】

置換4-ベンジルオキシフェニルメチルアミド誘導体が泌尿器系障害を治療するための冷メントール受容体-1 (CMR-1) 拮抗薬として特許文献1に開示されている。

【0004】

呼吸器系疾患または障害を治療および／または予防するための方法および製薬学的組成物が特許文献2に開示されている。

【0005】

置換4-ベンジルオキシ安息香酸アミド誘導体が泌尿器系疾患または障害、慢性痛、神経障害性痛、術後痛、関節リウマチ痛、神経痛、神経障害、痛覚、神経損傷、虚血、神経変性、卒中および炎症性障害、例えば喘息および慢性閉塞性肺 (または気道) 疾患 (COPD) を治療するための冷メントール受容体-1 (CMR-1) 拮抗薬として特許文献3に開示されている。

【0006】

置換2-ベンジルオキシ安息香酸アミド誘導体が泌尿器系疾患または障害、慢性痛、神経障害性痛、術後痛、関節リウマチ痛、神経痛、神経障害、痛覚、神経損傷、虚血、神経変性、卒中および炎症性障害、例えば喘息および慢性閉塞性肺 (または気道) 疾患 (COPD) を治療するための冷メントール受容体-1 (CMR-1) 拮抗薬として特許文献4に開示されている。

【0007】

置換ベンジルオキシフェニルメチルカルバメート誘導体が泌尿器系疾患または障害、慢性痛、神経障害性痛、術後痛、関節リウマチ痛、神経痛、神経障害、痛覚、神経損傷、虚血、神経変性、卒中および炎症性障害、例えば喘息および慢性閉塞性肺 (または気道) 疾患 (COPD) を治療するための冷メントール受容体-1 (CMR-1) 拮抗薬として特許文献5に開示されている。

【0008】

本発明の目的は、TRPM8媒介障害の治療に有用なTRPM8拮抗薬である化合物を提供することにある。本発明の別の目的は、その化合物、組成物、中間体および誘導体を製造する方法を提供することにある。本発明のさらなる目的は、慢性または急性痛、またはそのような痛みをもたらす病気および肺または血管機能障害を治療する方法を提供することにある。より詳細には、本発明の化合物は、これらに限定するものでないが、炎症性または神経障害性痛、寒冷不耐性または冷感異痛、末梢血管痛、かゆみまたは尿失禁、慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧および不安またはストレス関連障害の原因になる病気または疾患を包含するそれらの治療で用いるに有用である。

【0009】

【特許文献1】国際特許出願WO2006/040136A1、Bayer Healthcare AGのLampe、T. 他

【特許文献2】国際特許出願WO2006/040103A1、Bayer Healthcare AGのAlonso-Alija、C. 他

【特許文献3】国際特許出願WO2007/017092A1、Bayer Healthcare AGのLampe、Thomas 他

【特許文献4】国際特許出願WO2007/017093A1、Bayer Healthcare AGのLampe、Thomas 他

【特許文献5】国際特許出願WO2007/017094A1、Bayer Healthcare AGのLampe、Thomas 他

【非特許文献1】McKemy DD他、Nature 2002; 416 (6876) : 52-8

【非特許文献2】Abe J他、Neurosci Lett 2006、397 (1-2) : 140-4

【非特許文献3】Premkumar LS他、J Neurosci 2005; 25 (49) : 11322-9

【非特許文献4】Kobayashi K他、J Comp Neurol 2005; 493 (4) : 596-606

【非特許文献5】Rozsa C他、Pain 2006; 120 (1-2) : 24-35

【非特許文献6】Xing H他、J Neurophysiol 2006; 95 (2) : 1221-30

【発明の開示】

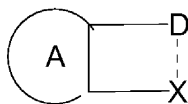
【0010】

発明の要約

本発明は、式(I)

【0011】

【化1】



式(I)

【0012】

[式中、

Aは、ベンゾまたはピリドであり；かつ

ベンゾは場合によりC₁₋₂アルキル、C₁₋₂アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁₋₂アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(C₁₋₂アルキル)アミノカルボニル、ジ(C₁₋₂アルキル)アミノカルボニルおよびトリフルオロメチルから成る群から選択される1つの置換基で置換されていてもよく；かつベンゾは場合に

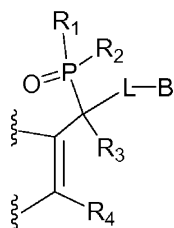
より更にメチル、メトキシ、ヒドロキシ、フルオロおよびクロロから成る群から選択される 1つの置換基で置換されていてもよく；かつ

ピリドは場合によりフルオロ、クロロ、ブロモおよびメチルから成る群から選択される 1つの置換基で置換されていてもよく；かつピリドは場合により更にフルオロで置換されていてもよく；

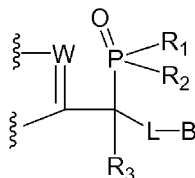
Dは、d-1 または d-2

【0013】

【化2】



d-1



d-2

;

【0014】

であり；

Xは、O、S、S(=O)、S(O₂)またはN-R₆であり；かつR₆はフェニル、C₁₋₄アルキル、アリル、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄アルキルカルボニルまたはピリジニルであり；

Wは、C(R₄)またはNであり；

R₄は、水素；C₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルコキシ；C₁₋₆アルコキシカルボニル；クロロ；ブロモ；シアノ；トリフルオロメチル；フェニル；フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジニルおよびピリミジニルから成る群より選択されるヘテロアリール；またはC₃₋₆シクロアルキルであり；かつ

フェニルは場合によりアミノカルボニル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシ置換基で置換されていてもよい；或はフェニルは場合によりC₁₋₂アルキル、C₁₋₂アルコキシ、フルオロ、クロロ、ヒドロキシおよびシアノから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく；かつ

ヘテロアリールは場合によりブロモでか或はメチル、フルオロおよびクロロから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく；

R₁およびR₂は、独立して、C₁₋₈アルキル；C₁₋₈アルコキシ；-O(CH₂)_pO(CH₂)_qCH₃；-O(CH₂)_pO(CH₂)_qOCH₃；-O(CH₂)_rC(O)OCH₃；-O(CH₂)_pOC(O)CH₃；-(CH₂)_pO(CH₂)_qCH₃；フェニル(C₁₋₃)アルキル；フェニル(C₁₋₃)アルコキシ；およびC₃₋₈シクロアルキルオキシから成る群より選択され；かつ

pは2から6の整数であり；かつqは0から4の整数であり、その結果としてpとqの合計は6に等しいか或はそれ以下であり；かつrは1から4の整数であり；かつ

前記フェニル(C₁₋₃)アルキルおよびフェニル(C₁₋₃)アルコキシのフェニル部分は場合によりC₁₋₂アルキル、C₁₋₂アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、シアノおよびハロゲンから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく；かつ更に

R₁およびR₂のC₁₋₈アルキルおよびC₁₋₈アルコキシは場合によりヒドロキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、C₃₋₆シクロアルキル、カルボキシ、C₁₋₂アルコキシカルボニル、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノ、アミノカルボニル、(C₁₋₃アルキル)アミノカルボニルまたはジ(C₁₋₃アルキル)アミノカルボニルで置換されていてもよい；但しR₁が2-(N, N-ジメチルアミノ)-エトキシの時にはR₂が2-(N, N-ジメチルアミノ)-エトキシ以外であることを条件とし；

10

20

30

40

50

R_3 は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヒドロキシであるか；或は L がアルケン $=CH-$ の時には R_3 は存在せず；

L は、存在しないか、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-OC_{1-2}$ アルキルまたは $=CH-$ であり；かつ n は 1 または 2 であり；

B は、水素、フェニル、ナフチル、またはベンゾチオフェニル、ベンゾ（1, 3）ジオキサリル、オキサゾリル、チエニル、フラニルおよびベンゾフラニルから成る群より選択されるヘテロアリアルであり；かつ

B のフェニルは場合によりヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、フェニル、またはピリジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリルおよびチアゾリルから成る群より選択されるヘテロアリアルで置換されていてもよく；かつ B のフェニルは場合により更にメチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシおよびヒドロキシから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつ B のナフチルは場合により水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシルおよびジメチルアミノから成る群より選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい；或は

B のフェニルまたはヘテロアリアル置換基は場合により C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメタンスルホニル、 C_{1-2} アルコシカルボニル、アミノカルボニル、 $(C_{1-2}$ アルキル) アミノカルボニルおよびジ $(C_{1-2}$ アルキル) アミノカルボニルから成る群より独立して選択される置換基で置換されていてもよく；かつ

B のフェニルまたはヘテロアリアル置換基は場合により更に 1 から 2 個のフルオロまたはクロロ置換基で置換されていてもよい；但し

B が水素でありそして L が存在しないか或は $-(CH_2)_n-$ の時には R_1 および R_2 の中の少なくとも一方がフェニル (C_{1-6}) アルキルおよびフェニル (C_{1-6}) アルコキシから成る群より選択されることを条件とする]

で表される化合物およびこれらの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および製薬学的に許容される塩に向けたものであるが；但し

式 (I) で表される化合物が、

A が 5-フルオロベンゾであり、 D が $d-2$ であり、 W が $C(R_4)$ であり、 R_4 がメチルであり、 X が S であり、 R_1 および R_2 が各々イソプロピルオキシであり、 R_3 が水素であり、 L が CH_2 でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でも； A が 6-トリフルオロメチルベンゾであり、 D が $d-2$ であり、 W が $C(R_4)$ であり、 R_4 がメチルであり、 X が S であり、 R_1 および R_2 が各々エトキシであり、 R_3 が水素であり、 L が CH_2 でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でもない；

ことを条件とし；かつ更に

D が $d-2$ であり、 R_3 が水素でありそして L が $-(CH_2)_n-$ の時には B が場合によりアミノカルボニルでも $(C_{1-2}$ アルキル) アミノカルボニルでもジ $(C_{1-2}$ アルキル) アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことも条件とする。

【0015】

本発明の具体例は、製薬学的に許容される担体および式 (I) で表される化合物を含有して成る製薬学的組成物である。本発明の具体例は、また、式 (I) で表される化合物と製薬学的に許容される担体を混合することを含んで成る製薬学的組成物製造方法である。

【0016】

本発明は、更に、TRPM8 媒介障害を治療または改善する方法にも向けたものである。特に、本発明の方法は、これらに限定するものでないが、炎症性痛、寒冷不耐性または冷感異痛、末梢血管痛、かゆみまたは尿失禁、慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧および不安またはストレス関連障害を包含する TRPM8 受容体媒介障害を治療または改善することに向けたものである。

【0017】

本発明は、また、本化合物およびこれの製薬学的組成物および薬剤を製造する方法にも向けたものである。

【0018】

発明の詳細な説明

置換基を言及する時に本明細書で用いる如き用語“独立して”は、そのような置換基が2個以上可能な時に前記置換基が同じまたは互いに異なってもよいことを意味する。

【0019】

本明細書で用いる如き“アルキル”は、これを単独で用いるか或は置換基の一部として用いるかに拘わらず、特に明記しない限り、炭素原子を1から8個またはこの範囲内のいずれかの数で有する直鎖および分枝炭素鎖を指す。従って、表示炭素原子数（例えばC₁₋₈）は、独立して、アルキル部分中の炭素原子数またはより大きなアルキル含有置換基のアルキル部分の炭素原子数を指す。アルキル基を多数有する置換基、例えば（C₁₋₆アルキル）₂アミノ、ジアルキルアミノのC₁₋₆アルキル基などのアルキル基は同一または異なってもよい。

【0020】

本明細書で用いる如き用語“アルコキシ”は、特に明記しない限り、-Oアルキル置換基（ここで、アルキルはこの上で定義した通りである）を指す。アルキルおよびアルコキシ鎖は炭素原子が置換可能度合にまで置換されていてもよい。

【0021】

本明細書で用いる如き用語“アルケニル”および“アルキニル”は、炭素原子数が2以上の直鎖および分枝炭素鎖を指し、ここで、アルケニル鎖は二重結合を鎖中に少なくとも1個有し、そしてアルキニル鎖は三重結合を鎖中に少なくとも1個有する。

【0022】

用語“シクロアルキル”は、炭素原子員数が3から14の飽和もしくは部分不飽和の単環式もしくは多環式炭化水素環を指す。そのような環の例には、これらに限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびアダマンチルが含まれる。同様に、“シクロアルケニル”は、二重結合を鎖中に少なくとも1個含有するシクロアルキルを指す。加うるに、“ベンゾ縮合シクロアルキル”は、ベンゼン環と縮合しているシクロアルキル環である。“ヘテロアリール縮合シクロアルキル”は、5または6員のヘテロアリール環（O、SまたはNの中の1個を含有しかつ場合により追加的窒素を1個含有していてもよい）と縮合しているシクロアルキル環である。

【0023】

用語“ヘテロシクリル”は、1から2員が窒素である5から7員の非芳香族環式環、またはゼロ、1または2員が窒素でありかつ酸素または硫黄が2員以下である5から7員の非芳香族環式環を指し、ここで、場合により、前記環が含有していてもよい不飽和結合の数はゼロから1であり、かつ場合により、前記環の員数が6または7の時にそれが含有する不飽和結合の数は2以下である。用語“ベンゾ縮合ヘテロシクリル”には、ベンゼン環と縮合している5から7員の単環式複素環式環が含まれる。用語“ヘテロアリール縮合ヘテロシクリル”は、5または6員のヘテロアリール環（O、SまたはNの中の1個を含有しかつ場合により追加的窒素を1個含有していてもよい）と縮合している5から7員の単環式複素環式環を指す。用語“シクロアルキル縮合ヘテロシクリル”は、5から7員のシクロアルキルもしくはシクロアルケニル環と縮合している5から7員の単環式複素環式環を指す。その上、用語“ヘテロシクリル縮合ヘテロシクリル”は、5から7員のヘテロシクリル環（この上に示した定義と同じであるが、さらなる縮合環の任意選択は存在しない）と縮合している5から7員の単環式複素環式環を指す。本発明の本化合物の場合、そのヘテロシクリル環を形成している炭素原子環員は完全に飽和状態である。本発明の他の化合物はある程度飽和状態のヘテロシクリル環を持ち得る。用語“ヘテロシクリル”には、また、二環式環を形成するように橋渡しされている5から7員の単環式複素環も含まれる。

そのような化合物は完全に芳香であるとは見なされず、ヘテロアリール化合物を指すものでない。ヘテロシクリル基の例には、これらに限定するものでないが、ピロリニル（2H-ピロール、2-ピロリニルまたは3-ピロリニルを包含）、ピロリジニル、2-イミダゾリニル、イミダゾリジニル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびピペラジニルが含まれる。

【0024】

用語“アリール”は、炭素員数が6の不飽和芳香単環式環または炭素員数が10から14の不飽和芳香多環式環を指す。そのようなアリール環の例には、これらに限定するものでないが、フェニル、ナフタレニルまたはアントラセニルが含まれる。本発明の実施に好適なアリール基はフェニルおよびナフタレニルである。

10

【0025】

用語“ヘテロアリール”は、環が炭素原子で構成されておりかつヘテロ原子員を少なくとも1個有する5または6員の芳香環を指す。適切なヘテロ原子には、窒素、酸素または硫黄が含まれる。5員環の場合のヘテロアリール環は、窒素、酸素または硫黄を1員含有しかつ加うるに追加的窒素を3員以下の数で含有していてもよい。6員環の場合のヘテロアリール環は窒素原子を1から3個含有していてもよい。6員環が窒素を3個有する場合、隣接して位置する窒素原子の数は多くて2である。

【0026】

場合により、前記ヘテロアリール環はベンゼン環と縮合して“ベンゾ縮合ヘテロアリール”を形成していてもよく；同様に、前記ヘテロアリール環は場合により5または6員のヘテロアリール環（O、SまたはNの中の1個を含有しかつ場合により追加的窒素を1個含有していてもよい）と縮合していることで“ヘテロアリール縮合ヘテロアリール”を形成していてもよく；同様に、前記ヘテロアリール環は場合により5から7員のシクロアルキル環または5から7員のヘテロシクロ環（この上で定義した通りであるが、さらなる縮合環の任意選択は存在しない）と縮合することで“シクロアルキル縮合ヘテロアリール”を形成していてもよい。ヘテロアリール基の例には、これらに限定するものでないが、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルが含まれ；場合により縮合していてもよいベンゼン環を有するヘテロアリール基の例には、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニルまたはキナゾリニルが含まれる。

20

30

【0027】

用語“アリールアルキル”は、アリール基で置換されているアルキル基を意味する（例えば、ベンジル、フェネチル）。同様に、用語“アリールアルコキシ”は、アリール基で置換されているアルコキシ基を表す（例えばベンジルオキシ）。

【0028】

用語“ハロゲン”は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。複数のハロゲンで置換されている置換基は、安定な化合物がもたらされるような様式で置換されている。

40

【0029】

用語“アルキル”または“アリール”またはこれらの接頭根のいずれかが置換基の名称の中に現れる場合（例えばアリールアルキル、アルキルアミノ）にはいつでも、その名称にこの上で“アルキル”および“アリール”に関して示した制限を包含させると解釈されるべきである。指定炭素原子数（例えばC₁ - C₆）は独立してアルキル部分、アリール部分またはアルキルが接頭根として現れる大きな置換基のアルキル部分の炭素原子数を指す。アルキルおよびアルコキシ置換基の場合の指定炭素原子数には、指定した所定範囲内に含まれる独立した員の全部が含まれる。例えばC₁ - C₆アルキルには、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルが個別に含まれるばかりでなくそれらの副

50

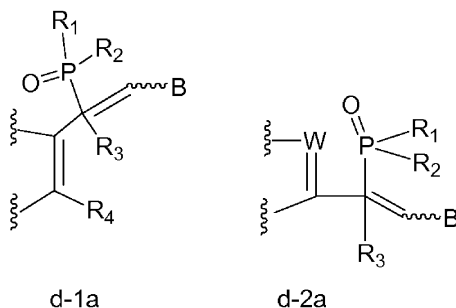
次的組み合わせ（例えば $C_1 - 2$ 、 $C_1 - 3$ 、 $C_1 - 4$ 、 $C_1 - 5$ 、 $C_2 - 6$ 、 $C_3 - 6$ 、 $C_4 - 6$ 、 $C_5 - 6$ 、 $C_2 - 5$ など）も含まれるであろう。

【0030】

本明細書で用いる如き式（I）で表される化合物における L が “=CH-” である場合の L は、リン原子と結合している炭素原子と B の間のアルケンを表し、以下に例示するように、それらが一緒になって d-1 a または d-2 a を形成している：

【0031】

【化3】



10

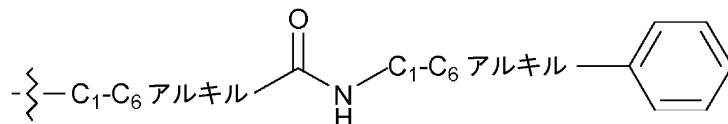
【0032】

一般に、本開示の全体に渡って用いる標準的命名規則下では、指定側鎖の末端部分を最初に記述した後に隣接して位置する官能を記述しそして結合点に向かって記述する。このように、例えば “フェニル- $C_1 - 6$ アルキルアミド $C_1 - 6$ アルキル” 置換基は式：

20

【0033】

【化4】



【0034】

で表される基を指す。

【0035】

30

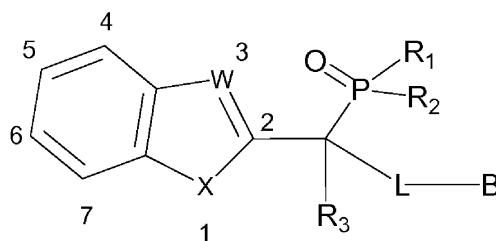
特に明記しない限り、本発明の環 A の置換基に名称を以下に示す番号付けシステムに従って付け、ここでは、“X” を位置 1 と標識する。

【0036】

例えば、A がベンゾの場合、下記の番号付けシステムを適用する：

【0037】

【化5】



40

【0038】

特に明記しない限り、ある分子における個々の位置のいずれかの置換基または変項の定義はその分子内の他の如何なる場所の定義からも独立していることを意図する。当技術分野の通常の技術者は化学的に安定でありかつ当技術分野で公知の技術ばかりでなく本明細書に示す方法を用いて容易に合成可能な化合物がもたらされるように本発明の化合物に持たせる置換基および置換パターンを選択することができると理解する。

【0039】

50

本明細書で用いる如き用語“被験体”は、治療、観察または実験の対象である動物、好適には哺乳動物、最も好適には人を指す。

【0040】

本明細書で用いる如き用語“鏡像異性体過剰度”は、一方の鏡像異性体がもう一方の鏡像異性体よりも多い量で存在している度合を指す。そのような2種類の鏡像異性体の混合物は、ラセミ混合物とは異なり、正味の旋光度を示すであろう。そのような混合物が示す比旋光度を高純度の鏡像異性体が生ずる比旋光度を知ることで決定することができ、その後、鏡像異性体過剰度（ ee ）を下記の式（1）を用いて決定することができる：

$$ee = ([\alpha]_{obs} / [\alpha]_{max}) \times 100\% \quad (1)$$

【0041】

当技術分野の技術者は、キラル固定相が備わっているHPLCを用いて各鏡像異性体の具体的量を決定することができるであろう。各鏡像異性体の量が既知の場合、鏡像異性体過剰度は下記の式（2）：

$$ee = ((R - S) / (R + S)) \times 100\% \quad (2)$$

[式中、

RおよびSは、 $R + S = 1$ であるように混合物中に存在する鏡像異性体の個々の分率である]

を用いて決定可能である。

【0042】

本明細書で用いる如き用語“治療的に有効な量”は、研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求している活性化合物または薬剤が組織系、動物または人に生物学的もしくは医薬的反応（治療すべき病気または障害の症状の軽減またはある程度の軽減を包含）を引き出す量を意味する。

【0043】

用語“組成物”を本明細書で用いる場合、これに、指定材料を治療的に有効な量で含んで成る製品ばかりでなく指定材料を指定量で組み合わせる結果として直接または間接的にもたらされる如何なる生成物も包含させることを意図する。

【0044】

本発明の目的で、TRPM8イオンチャネルの機能的拮抗作用を状況に応じてもたらし得る化合物を指す目的で用語“拮抗薬”を用い、それには、これらに限定するものではないが、競合的拮抗薬、非競合的拮抗薬、脱感作作動薬および部分作動薬が含まれる。

【0045】

本発明の目的で、炎症の1つ以上の顕著な特徴および／または1種または2種以上の刺激（これらに限定するものではないが、熱、機械的および／または化学的刺激を包含）に対する生理学的または病生理学的反応が過剰であることで特徴づけられる疾患を指す目的で用語“炎症性／過敏性”を用い、それには、これらに限定するものではないが、浮腫、紅斑、異常高熱および痛みが含まれる。

【0046】

本発明の1つの態様は、哺乳動物における片頭痛、ヘルペス後神経痛、外傷後神経痛、化学療法後神経痛、複合性局所疼痛症候群IおよびII（CRPS I／II）、線維筋痛、炎症性腸疾患、掻痒、喘息、慢性閉塞性肺疾患、歯痛、骨痛または発熱を治療または予防する方法であり、この方法は、そのような治療または予防を必要としている哺乳動物にTRPM8拮抗薬を治療的に有効な量で投与することを含んで成る。

【0047】

本発明の別の態様は、哺乳動物における高血圧、末梢血管障害、レイノー病、再かん流傷害または凍傷を治療または予防する方法であり、この方法は、そのような治療または予防を必要としている哺乳動物にTRPM8拮抗薬を治療的に有効な量で投与することを含んで成る。

【0048】

本発明のさらなる態様は、哺乳動物における麻酔後回復または低体温後回復を速める方

10

20

30

40

50

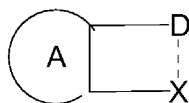
法であり、この方法は、そのような治療を必要としている哺乳動物に T R P M 8 拮抗薬を治療的に有効な量で投与することを含んで成る。

【0049】

本発明の1つの態様は、式(I)

【0050】

【化6】



式(I)

10

【0051】

[式中、

Aは、ベンゾまたはピリドであり；かつ

ベンゾは場合により水素、C₁ - 2 アルキル、C₁ - 2 アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、C₁ - 2 アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(C₁ - 2 アルキル) アミノカルボニル、ジ(C₁ - 2 アルキル) アミノカルボニルおよびトリフルオロメチルから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつベンゾは場合により更に水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、フルオロ、クロロから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつ

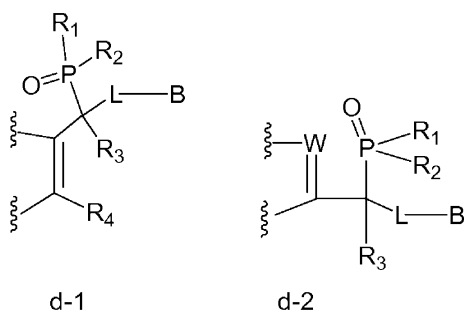
20

ピリドは場合によりフルオロ、クロロ、ブロモおよびメチルから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつピリドは場合により更にフルオロで置換されていてもよく；

Dは、d - 1 または d - 2

【0052】

【化7】



30

【0053】

であり；

Xは、O、S、S(=O)、S(O₂)またはN-R₆であり；かつR₆はフェニル、C₁ - 4 アルキル、アリル、C₁ - 4 アルキルスルホニル、C₁ - 4 アルキルカルボニルまたはピリジニルであり；

40

Wは、C(R₄)またはNであり；

R₄は、水素；C₁ - 6 アルキル；C₁ - 6 アルコキシ；C₁ - 6 アルコキシカルボニル；クロロ；ブロモ；シアノ；トリフルオロメチル；フェニル；フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジニルおよびピリミジニルから成る群より選択されるヘテロアリール；またはC₃ - 6 シクロアルキルであり；かつ

フェニルは場合によりトリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシ置換基で置換されていてもよい、或はフェニルは場合により水素、C₁ - 2 アルキル、C₁ - 2 アルコキシ、フルオロ、クロロ、ヒドロキシおよびシアノから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく；かつ

50

ヘテロアリールは場合によりブロモでか或はメチル、フルオロおよびクロロから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく；

R_1 および R_2 は、独立して、 C_{1-8} アルキル； C_{1-8} アルコキシ； $-O(CH_2)_pO(CH_2)_qCH_3$ ； $-(CH_2)_pO(CH_2)_qCH_3$ ；フェニル (C_{1-3}) アルキル；フェニル (C_{1-3}) アルコキシ；および C_{3-8} シクロアルキルオキシから成る群より選択され；かつ

p は2から6の整数であり；かつ q は0から4の整数であり、その結果として p と q の合計は6に等しいか或はそれ以下であり；かつ

前記フェニル (C_{1-3}) アルキルおよびフェニル (C_{1-3}) アルコキシのフェニル部分は場合により C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、シアノおよびハロゲンから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく；かつ更に

R_1 および R_2 の C_{1-8} アルキルおよび C_{1-8} アルコキシは場合によりヒドロキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 C_{3-6} シクロアルキル、カルボキシ、 C_{1-2} アルコシカルボニル、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ、アミノカルボニル、(C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルまたはジ (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよいが；但し R_1 が2- (N, N-ジメチルアミノ) -エトキシの時には R_2 が2- (N, N-ジメチルアミノ) -エトキシ以外であることを条件とし；

R_3 は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヒドロキシであり；

L は、存在しないか、 $-(CH_2)_n-$ または $-OC_{1-2}$ アルキルであり；かつ n は1または2であり；

B は、水素、フェニル、ナフチル、またはベンゾチオフェニル、ベンゾ (1, 3) ジオキサリル、オキサゾリル、チエニル、フラニルおよびベンゾフラニルから成る群より選択されるヘテロアリールであり；かつ

B のフェニルは場合によりフェニル、またはピリジニル、チエニル、フラニル、オキサゾリルおよびチアゾリルから成る群より選択されるヘテロアリールで置換されていてもよく；かつフェニルは場合により更にメチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシおよびヒドロキシから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつ

B のナフチルは場合により水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、ヒドロキシルおよびジメチルアミノから成る群より選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい；或は

水素以外の B 置換基は場合により C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトキシ、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、 C_{1-2} アルコシカルボニル、アミノカルボニル、(C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルおよびジ (C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルから成る群より独立して選択される置換基で置換されていてもよく；かつ B は場合により更に1から2個のフルオロまたはクロロ置換基で置換されていてもよいが；但し

B が水素でありそして L が存在しないか或は $-(CH_2)_n-$ の時には R_1 および R_2 の中の少なくとも一方がフェニル (C_{1-6}) アルキルおよびフェニル (C_{1-6}) アルコキシから成る群より選択される]

で表される化合物およびこれらの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および製薬学的に許容される塩に向けたものであるが、但し

式 (I) で表される化合物が、

A が5-フルオロベンゾであり、 D が $d-2$ であり、 W が $C(R_4)$ であり、 R_4 がメチルであり、 X が S であり、 R_1 および R_2 が各々イソプロピルオキシであり、 R_3 が水素であり、 L が CH_2 でありそして B が3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でも；

A が6-トリフルオロメチルベンゾであり、 D が $d-2$ であり、 W が $C(R_4)$ であり、 R_4 がメチルであり、 X が S であり、 R_1 および R_2 が各々エトキシであり、 R_3 が水素であり、 L が CH_2 でありそして B が3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でもな

10

20

30

40

50

い；

ことを条件とし、かつ更に

Dがd-2であり、 R_3 が水素でありそしてLが $-(CH_2)_n-$ の時にはBが場合によりアミノカルボニルでも(C_{1-2} アルキル)アミノカルボニルでもジ(C_{1-2} アルキル)アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことも条件とする。

【0054】

本発明の態様は、

a) Aが場合によりトリフルオロメチル、 C_{1-2} アルキルまたは C_{1-2} アルコキシで置換されていてもよくかつ場合により更にメチル、メトキシ、フルオロおよびクロロから成る群より選択される置換基で置換されていてもよいベンゾである；

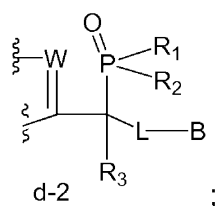
b) Aが場合によりトリフルオロメチル、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、フルオロまたはクロロで置換されていてもよいベンゾである；

c) Aが場合により C_{1-2} アルキル、フルオロまたはクロロで置換されていてもよいベンゾである；

d) Dがd-2

【0055】

【化8】



【0056】

である；

e) XがO、S、 $S(O_2)$ または $N-R_6$ であり；かつ R_6 がフェニルである；

f) XがO、Sまたは $S(O_2)$ である；

g) XがOまたはSである；

h) Wが $C(R_4)$ である；

i) R_4 が水素、 C_{1-6} アルキル、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、フェニル、場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル、または C_{3-6} シクロアルキルである；

j) R_4 が水素、メチル、イソプロピル、2,2-ジメチルプロピル、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、フェニル、場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル、または C_{3-6} シクロアルキルである；

k) R_4 が水素、メチル、イソプロピル、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである；

l) R_4 がメチル、イソプロピル、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである；

m) R_1 および R_2 が独立して場合によりジ(C_{1-3} アルキル)アミノで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、場合によりジ(C_{1-3} アルキル)アミノで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、 $-O(CH_2)_pO(CH_2)_qCH_3$ 、フェニル(C_{1-3})アルキル、フェニル(C_{1-3})アルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキルオキシから成る群より選択され；かつpが2から4の整数でありかつqが0であり；かつ前記フェニル(C_{1-3})アルキルおよびフェニル(C_{1-3})アルコキシのフェニル部分が場合によりメチル、メトキシ、フルオロ、クロロおよびブロモから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよいが；但し

R_1 が2-(N,N-ジメチルアミノ)-エトキシの時には R_2 が2-(N,N-ジメチ

ルアミノ) -エトキシ以外であることを条件とし; 更に

R₁ および R₂ の中の一方のみがフェニル (C₁ - 3) アルキルまたはフェニル (C₁ - 3) アルコキシであることを条件とする;

n) R₁ および R₂ が独立して C₁ - 4 アルキル、フェニル (C₁ - 3) アルキル および C₁ - 4 アルコキシから成る群より選択され; かつ前記フェニル (C₁ - 3) アルキルのフェニル部分が場合によりメトキシで置換されているいてもよい;

o) R₁ および R₂ が独立してメチル、イソブチル、エトキシおよびイソプロピル オキシから成る群より選択される;

p) R₃ が水素、メチル、フルオロまたはブロモである;

q) R₃ が水素またはメチルである;

r) R₃ が水素である;

s) L が存在しないか、- (CH₂)_n - または -OCH₂- であり; かつ n が 1 または 2 である;

t) L が - (CH₂)_n - または -OCH₂- であり; かつ n が 1 である;

u) L が - (CH₂)_n - であり; かつ n が 1 である;

v) B がフェニル、ナフチル、ベンゾチオフェニルおよびベンゾ (1, 3) ジオキサリルから成る群より選択されるヘテロアリールであり; かつ

B のフェニルが場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されているいてもよく; かつ B のフェニルが場合により更にメチル、フルオロおよびクロロから成る群より独立して選択される置換基で置換されているいてもよい; 或は

B が場合により C₁ - 3 アルキル、C₁ - 3 アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - 2 アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(C₁ - 2 アルキル) アミノカルボニルおよびジ (C₁ - 2 アルキル) アミノカルボニルから成る群より選択される置換基で置換されているいてもよく; かつ

B が場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されているいてもよい; 但し

R₃ が水素でありそして L が - (CH₂)_n - でありかつ n が 1 または 2 の時には B が場合によりアミノカルボニルでも (C₁ - 3 アルキル) アミノカルボニルでもジ (C₁ - 3 アルキル) アミノカルボニルでもない置換基で置換されているいてもよい;

w) B がフェニル、ナフチルまたはベンゾ (1, 3) ジオキサリルであり; かつ B のフェニルが場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されているいてもよい; 或は

B が場合により C₁ - 3 アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より選択される置換基で置換されているいてもよく; かつ B が場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されているいてもよい;

x) B が場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されているいてもよいフェニルであるか; 或は

B が場合により C₁ - 3 アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より独立して選択される置換基で置換されているいてもよいフェニルであり; かつ B が場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されているいてもよい;

y) B が C₁ - 3 アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より選択される置換基で置換されているフェニルであり; かつ B が場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されているいてもよい; および

z) B がフルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルから成る群より選択される置換基で置換されているフェニルであり; かつ B が場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されているいてもよい; および

この上に示した態様 a) から z) の任意組み合わせであるが、但し同じ置換基の異なる態様が組み合わせられている組み合わせは排除されると理解することを条件とする;

式 (I) で表される化合物を包含する。

10

20

30

40

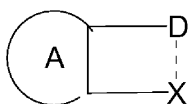
50

【0057】

本発明の別の態様は、式 (I)

【0058】

【化9】



式 (I)

10

【0059】

[式中、

Aは、ベンゾまたはピリドであり；かつ

ベンゾは場合により C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、 C_{1-2} アルコシカルボニル、アミノカルボニル、(C_{1-2} アルキル) アミノカルボニル、ジ (C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルおよびトリフルオロメチルから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつベンゾは場合により更にメチル、メトキシ、ヒドロキシ、フルオロおよびクロロから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつ

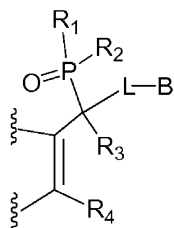
ピリドは場合によりフルオロ、クロロ、ブロモおよびメチルから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつピリドは場合により更にフルオロで置換されていてもよく；

20

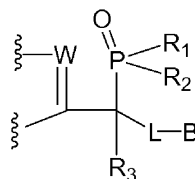
Dは、 $d-1$ または $d-2$

【0060】

【化10】



d-1



d-2

;

30

【0061】

であり；

Xは、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(O_2)$ または $N-R_6$ であり；かつ R_6 はフェニル、 C_{1-4} アルキル、アリル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルカルボニルまたはピリジニルであるが；但し W が N の時には X が $N-R_6$ 以外であることを条件とし；Wは、 $C(R_4)$ または N であり；

40

R_4 は、水素； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ； C_{1-6} アルコシカルボニル；クロロ；ブロモ；シアノ；トリフルオロメチル；フェニル；フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジニルおよびピリミジニルから成る群より選択されるヘテロアリール；または C_{3-6} シクロアルキルであり；かつ

フェニルは場合によりアミノカルボニル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシ置換基で置換されていてもよい；或はフェニルは場合により C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、フルオロ、クロロ、ヒドロキシおよびシアノから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく；かつ

ヘテロアリールは場合によりブロモでか或はメチル、フルオロおよびクロロから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく；

50

R_1 および R_2 は、独立して、 C_{1-8} アルキル； C_{1-8} アルコキシ； $-O(CH_2)_p O(CH_2)_q CH_3$ ； $-O(CH_2)_p O(CH_2)_q OCH_3$ ； $-O(CH_2)_r C(O)OCH_3$ ； $-O(CH_2)_p OC(O)CH_3$ ； $-(CH_2)_p O(CH_2)_q CH_3$ ；フェニル (C_{1-3}) アルキル；フェニル (C_{1-3}) アルコキシ；および C_{3-8} シクロアルキルオキシから成る群より選択され；かつ

p は 2 から 6 の整数であり；かつ q は 0 から 4 の整数であり、その結果として p と q の合計は 6 に等しいか或はそれ以下であり；かつ r は 1 から 4 の整数であり；かつ

前記フェニル (C_{1-3}) アルキルおよびフェニル (C_{1-3}) アルコキシのフェニル部分は場合により C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、シアノおよびハロゲンから成る群より独立して選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよく；かつ更に

R_1 および R_2 の C_{1-8} アルキルおよび C_{1-8} アルコキシは場合によりヒドロキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 C_{3-6} シクロアルキル、カルボキシ、 C_{1-2} アルコキシカルボニル、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ、アミノカルボニル、(C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルまたはジ (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよいが；但し

R_1 が 2- (N, N-ジメチルアミノ) -エトキシの時には R_2 が 2- (N, N-ジメチルアミノ) -エトキシ以外であることを条件とし；

R_3 は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヒドロキシであるか；或は L がアルケン= $CH-$ の時には R_3 は存在せず；

L は、存在しないか、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-OC_{1-2}$ アルキル-または= $CH-$ であり；かつ n は 1 または 2 であり；

B は、水素、フェニル、ナフチル、またはベンゾチオフェニル、ベンゾ (1, 3) ジオキサリル、オキサゾリル、チエニル、フラニルおよびベンゾフラニルから成る群より選択されるヘテロアリアルであり；かつ

B のフェニルは場合によりヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、フェニル、またはピリジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリルおよびチアゾリルから成る群より選択されるヘテロアリアルで置換されていてもよく；かつ

B のフェニルは場合により更にメチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシおよびヒドロキシから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつ

B のナフチルは場合により水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシおよびジメチルアミノから成る群より選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいが；或は

B のフェニルまたはヘテロアリアル置換基は場合により C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメタンスルホニル、 C_{1-2} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルおよびジ (C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルから成る群より独立して選択される置換基で置換されていてもよく；かつ

B のフェニルまたはヘテロアリアル置換基は場合により更に 1 から 2 個のフルオロまたはクロロ置換基で置換されていてもよいが；但し

B が水素でありそして L が存在しないか或は $-(CH_2)_n-$ の時には R_1 および R_2 の中の少なくとも一方がフェニル (C_{1-6}) アルキルおよびフェニル (C_{1-6}) アルコキシから成る群より選択されることを条件とする]

で表される化合物およびこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および製薬学的に許容される塩を包含するが、但し

式 (I) で表される化合物が、

A が 5-フルオロベンゾであり、D が d-2 であり、W が $C(R_4)$ であり、 R_4 がメチルであり、X が S であり、 R_1 および R_2 が各々イソプロピルオキシであり、 R_3 が水

10

20

30

40

50

素であり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でも；
Aが6-トリフルオロメチルベンゾであり、Dがd-2であり、WがC(R₄)であり、
R₄がメチルであり、XがSであり、R₁およびR₂が各々エトキシであり、R₃が水
素であり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でもな
い；

ことを条件とし、かつ更に

Dがd-2であり、R₃が水素でありそしてLが-(CH₂)_n-の時にはBが場合によ
りアミノカルボニルでも(C₁₋₂アルキル)アミノカルボニルでもジ(C₁₋₂アルキ
ル)アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことも条件とする。

【0062】

本発明のさらなる態様は、

a) Aが非置換ピリド、または場合によりトリフルオロメチル、C₁₋₂アルキル
、フルオロ、クロロ、ブromoまたはC₁₋₂アルコキシで置換されていてもよくかつ場合
により更にメチル、メトキシ、フルオロおよびクロロから成る群より選択される置換基で
置換されていてもよいベンゾである；

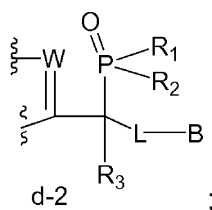
b) Aが場合によりトリフルオロメチル、C₁₋₂アルキル、C₁₋₂アルコキシ
、フルオロ、クロロまたはブromoで置換されていてもよいベンゾである；

c) Aが場合によりC₁₋₂アルキル、フルオロまたはクロロで置換されていても
よいベンゾである；

d) Dがd-2

【0063】

【化11】



【0064】

である；

e) XがO、S、S(O₂)またはN-R₆であり；かつR₆がフェニルであるが
；但しWがNの時にはXがN-R₆以外であることを条件とする；

f) XがO、SまたはS(O₂)である；

g) XがOまたはSである；

h) WがC(R₄)である；

i) R₄が水素；C₁₋₆アルキル；クロロ；ブromo；トリフルオロメチル；場合
によりヒドロキシ、アミノカルボニルまたはフルオロで置換されていてもよいフェニル；
場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；またはC₃₋₆シク
ロアルキルである；

j) R₄が水素；メチル；イソプロピル；2, 2-ジメチルプロピル；クロロ；
ブromo；トリフルオロメチル；場合によりヒドロキシ、アミノカルボニルまたはフルオロ
で置換されていてもよいフェニル；場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニ
ル；チエニル；またはC₃₋₆シクロアルキルである；

k) R₄が水素；メチル；イソプロピル；クロロ；ブromo；トリフルオロメチル；場
合によりヒドロキシまたはフルオロで置換されていてもよいフェニル；場合によりフルオ
ロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；シクロプロピル；シクロブチル；また
はシクロペンチルである；

l) R₄がメチル；イソプロピル；クロロ；ブromo；トリフルオロメチル；場合
によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；シクロプロピル；シクロブ

10

20

30

40

50

チル；またはシクロペンチルである；

m) R_1 および R_2 が独立して場合によりジ (C_{1-3} アルキル) アミノで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル；場合によりジ (C_{1-3} アルキル) アミノで置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ； $-O(CH_2)_pO(CH_2)_qCH_3$ ； $-O(CH_2)_rC(O)OCH_3$ ； $-O(CH_2)_pOC(O)CH_3$ ；フェニル (C_{1-3}) アルキル；フェニル (C_{1-3}) アルコキシ；および C_{3-6} シクロアルキルオキシから成る群より選択され；かつ p が 2 から 4 の整数であり、 q が 0 でありそして r が 1 であり；かつ前記フェニル (C_{1-3}) アルキルおよびフェニル (C_{1-3}) アルコキシのフェニル部分が場合によりメチル、メトキシ、フルオロ、クロロおよびブromoから成る群より独立して選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよいが；但し R_1 が 2- (N, N-ジメチルアミノ) -エトキシの時には R_2 が 2- (N, N-ジメチルアミノ) -エトキシ以外であることを条件とし；更に R_1 および R_2 の中の方のみがフェニル (C_{1-3}) アルキルまたはフェニル (C_{1-3}) アルコキシであることを条件とする；

n) R_1 および R_2 が独立して C_{1-4} アルキル、フェニル (C_{1-3}) アルキル、 $-OCH_2C(O)OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2OC(O)CH_3$ および C_{1-4} アルコキシから成る群より選択され；かつ前記フェニル (C_{1-3}) アルキルのフェニル部分が場合によりメトキシで置換されていてもよい；

o) R_1 および R_2 が独立してメチル、イソブチル、エトキシおよびイソプロピルオキシから成る群より選択される；

p) R_3 が水素、メチル、フルオロまたはブromoであるか；或は L が $=CH-$ の時には R_3 が存在しない；

q) R_3 が水素またはメチルであるか；或は L が $=CH-$ の時には R_3 が存在しない；

r) R_3 が水素である；

s) L が存在しないか、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-OCH_2-$ または $=CH-$ であり；かつ n が 1 または 2 である；

t) L が $-(CH_2)_n-$ 、 $-OCH_2-$ または $=CH-$ であり；かつ n が 1 である；

u) L が $-(CH_2)_n-$ であり；かつ n が 1 である；

v) B がフェニル、ナフチル、またはベンゾチオフェニルおよびベンゾ (1, 3) ジオキサリルから成る群より選択されるヘテロアリールであり；かつ B のフェニルが場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されていてもよく；かつ B のフェニルが場合により更にメチル、フルオロまたはクロロから成る群より独立して選択される置換基で置換されていてもよい；或は B のフェニルまたはヘテロアリールが場合により C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブromo、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-2} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルおよびジ (C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつ B が場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよいが；但し R_3 が水素でありそして L が $-(CH_2)_n-$ でありかつ n が 1 または 2 の時には B が場合によりアミノカルボニルでも (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルでもジ (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよい；

w) B がフェニル、ナフチルまたはベンゾ (1, 3) ジオキサリルであり；かつ B のフェニルが場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されていてもよい；或はナフチル以外の B が場合により C_{1-3} アルキル、フルオロ、クロロ、ブromo、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつ B が場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい；

x) B が場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されていてもよいフェニルであるか；或は B が場合により C_{1-3} アルキル、フルオロ、クロロ、ブromo、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より独立して選択される置換基で置換さ

10

20

30

40

50

れていてもよいフェニルであり；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい；

y) BがC₁ - 3 アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より選択される置換基で置換されているフェニルであり；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい；および

z) Bがフルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルから成る群より選択される置換基で置換されているフェニルであり；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい；および

この上に示した態様a) からz) の任意組み合わせであるが、但し同じ置換基の異なる態様が組み合わされている組み合わせは排除されると理解することを条件とする；

式(I)で表される化合物を包含する。

【0065】

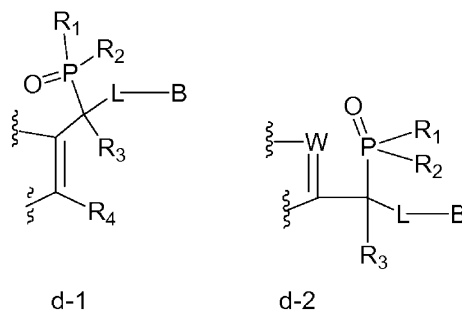
本発明のさらなる態様は、

Aが非置換ピリド、または場合によりトリフルオロメチル、C₁ - 2 アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモまたはC₁ - 2 アルコキシで置換されていてもよくかつ場合により更にメチル、メトキシ、フルオロおよびクロロから成る群より選択される置換基で置換されていてもよいベンゾであり；

Dがd - 1 または d - 2

【0066】

【化12】



【0067】

であり；

XがO、S、S(O₂)またはN-R₆であり；かつR₆がフェニルであるが；但しWがNの時にはXがN-R₆以外であることを条件とし；

WがC(R₄)またはNであり；

R₄が水素；C₁ - 6 アルキル；クロロ；ブロモ；トリフルオロメチル；場合によりヒドロキシ、アミノカルボニルまたはフルオロで置換されていてもよいフェニル；場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；またはC₃ - 6 シクロアルキルであり；

R₁およびR₂が独立して場合によりジ(C₁ - 3 アルキル)アミノで置換されていてもよいC₁ - 4 アルキル；場合によりジ(C₁ - 3 アルキル)アミノで置換されていてもよいC₁ - 5 アルコキシ；-O(CH₂)_pO(CH₂)_qCH₃；-O(CH₂)_rC(O)OCH₃；-O(CH₂)_pOC(O)CH₃；フェニル(C₁ - 3)アルキル；フェニル(C₁ - 3)アルコキシ；およびC₃ - 6 シクロアルキルオキシから成る群より選択され；かつpが2から4の整数であり、qが0でありそしてrが1であり；かつ前記フェニル(C₁ - 3)アルキルおよびフェニル(C₁ - 3)アルコキシのフェニル部分が場合によりメチル、メトキシ、フルオロ、クロロおよびブロモから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよいが；但し

R₁が2-(N, N-ジメチルアミノ)-エトキシの時にはR₂が2-(N, N-ジメチルアミノ)-エトキシ以外であることを条件とし；更に

R_1 および R_2 の中の一方のみがフェニル (C_{1-3}) アルキルまたはフェニル (C_{1-3}) アルコキシであることも条件とし；

R_3 が水素、メチル、フルオロまたはブロモであるか；或は L が $=CH-$ の時には R_3 が存在せず；

L が存在しないか、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-OCH_2-$ または $=CH-$ であり；かつ n が 1 または 2 であり；

B がフェニル、ナフチル、またはベンゾチオフェニルおよびベンゾ (1, 3) ジオキサリルから成る群より選択されるヘテロアリールであり；かつ

B のフェニルが場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されていてもよく；かつ B のフェニルが場合により更にメチル、フルオロまたはクロロから成る群より独立して選択される置換基で置換されていてもよい；或は

10

B のフェニルまたはヘテロアリールが場合により C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-2} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルおよびジ (C_{1-2} アルキル) アミノカルボニルから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつ B が場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよいが；但し

R_3 が水素でありそして L が $-(CH_2)_n-$ でありかつ n が 1 または 2 の時には B が場合によりアミノカルボニルでも (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルでもジ (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことを条件とする；

20

式 (I) で表される化合物に向けたものであるが、但し

式 (I) で表される化合物が、

A が 5-フルオロベンゾであり、 D が $d-2$ であり、 W が $C(R_4)$ であり、 R_4 がメチルであり、 X が S であり、 R_1 および R_2 が各々イソプロピルオキシであり、 R_3 が水素であり、 L が CH_2 でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でも；
 A が 6-トリフルオロメチルベンゾであり、 D が $d-2$ であり、 W が $C(R_4)$ であり、 R_4 がメチルであり、 X が S であり、 R_1 および R_2 が各々エトキシであり、 R_3 が水素であり、 L が CH_2 でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でもない；

ことを条件とし、かつ更に

30

D が $d-2$ であり、 R_3 が水素でありそして L が $-(CH_2)_n-$ の時には B が場合によりアミノカルボニルでも (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルでもジ (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことも条件とする。

【0068】

本発明のさらなる態様は、

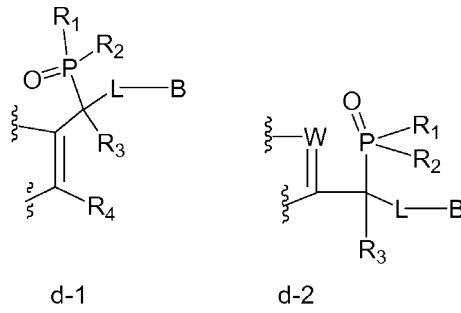
A が非置換ピリド、または場合によりトリフルオロメチル、 C_{1-2} アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモまたは C_{1-2} アルコキシで置換されていてもよくかつ場合により更にメチル、メトキシ、フルオロおよびクロロから成る群より選択される置換基で置換されていてもよいベンゾであり；

D が $d-1$ または $d-2$

40

【0069】

【化 1 3】



10

【0070】

であり；

XがO、S、S(O₂)またはN-R₆であり；かつR₆がフェニルであるが；但しWがNの時にはXがN-R₆以外であることを条件とし；

WがC(R₄)またはNであり；

R₄が水素；C₁₋₆アルキル；クロロ；ブromo；トリフルオロメチル；場合によりヒドロキシ、アミノカルボニルまたはフルオロで置換されていてもよいフェニル；場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；またはC₃₋₆シクロアルキルであり；

R₁およびR₂が独立して場合によりジ(C₁₋₃アルキル)アミノで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル；場合によりジ(C₁₋₃アルキル)アミノで置換されていてもよいC₁₋₅アルコキシ；-O(CH₂)_pO(CH₂)_qCH₃；-O(CH₂)_rC(O)OCH₃；-O(CH₂)_pOC(O)CH₃；フェニル(C₁₋₃)アルキル；フェニル(C₁₋₃)アルコキシ；およびC₃₋₆シクロアルキルオキシから成る群より選択され；かつpが2から4の整数であり、qが0でありそしてrが1であり；かつ

20

前記フェニル(C₁₋₃)アルキルおよびフェニル(C₁₋₃)アルコキシのフェニル部分が場合によりメチル、メトキシ、フルオロ、クロロおよびブromoから成る群より独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよいが；但し

R₁が2-(N, N-ジメチルアミノ)-エトキシの時にはR₂が2-(N, N-ジメチルアミノ)-エトキシ以外であることを条件とし；更に

30

R₁およびR₂の中の一方向のみがフェニル(C₁₋₃)アルキルまたはフェニル(C₁₋₃)アルコキシであることも条件とし；

R₃が水素、メチル、フルオロまたはブromoであり；

Lが存在しないか、-(CH₂)_n-または-OCH₂-であり；かつnが1または2であり；

Bがフェニル、ナフチル、またはベンゾチオフェニルおよびベンゾ(1, 3)ジオキサリルから成る群より選択されるヘテロアリールであり；かつ

Bのフェニルが場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されていてもよく；かつBのフェニルが場合により更にメチル、フルオロまたはクロロから成る群より独立して選択される置換基で置換されていてもよいが；或は

40

Bのフェニルまたはヘテロアリールが場合によりC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブromo、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁₋₂アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(C₁₋₂アルキル)アミノカルボニルおよびジ(C₁₋₂アルキル)アミノカルボニルから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよいが；但し

R₃が水素でありそしてLが-(CH₂)_n-でありかつnが1または2の時にはBが場合によりアミノカルボニルでも(C₁₋₃アルキル)アミノカルボニルでもジ(C₁₋₃アルキル)アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことを条件とする；

式(I)で表される化合物に向けたものであるが、但し

50

式 (I) で表される化合物が、

A が 5-フルオロベンゾであり、D が d-2 であり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ および R₂ が各々イソプロピルオキシであり、R₃ が水素であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でも；
A が 6-トリフルオロメチルベンゾであり、D が d-2 であり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ および R₂ が各々エトキシであり、R₃ が水素であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でもないことを条件とし；かつ更に

D が d-2 であり、R₃ が水素でありそして L が -(CH₂)_n- の時には B が場合によりアミノカルボニルでも (C₁₋₃ アルキル) アミノカルボニルでもジ (C₁₋₃ アルキル) アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてもよいことも条件とする。

10

【0071】

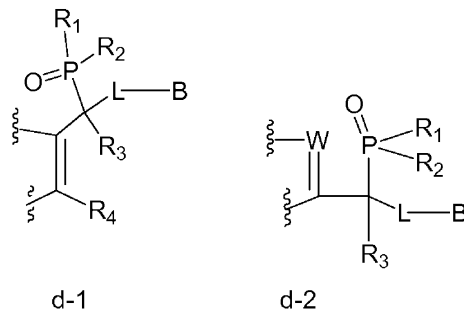
本発明のさらなる態様は、

A が場合によりトリフルオロメチル、C₁₋₂ アルキル、C₁₋₂ アルコキシ、フルオロ、クロロまたはブロモで置換されていてもよいベンゾであり；

D が d-1 または d-2

【0072】

【化14】



20

【0073】

であり；

X が O、S または S (O₂) であり；

30

W が C (R₄) であり；

R₄ が水素；メチル；イソプロピル；2, 2-ジメチルプロピル；クロロ；ブロモ；トリフルオロメチル；場合によりヒドロキシ、アミノカルボニルまたはフルオロで置換されていてもよいフェニル；場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；または C₃₋₆ シクロアルキルであり；

R₁ および R₂ が独立して C₁₋₄ アルキル、フェニル (C₁₋₃) アルキル、-OCH₂C(O)OCH₃、-O(CH₂)₂OC(O)CH₃ および C₁₋₄ アルコキシから成る群より選択され；かつ前記フェニル (C₁₋₃) アルキルのフェニル部分が場合によりメトキシで置換されていてもよく；

R₃ が水素またはメチルであるか；或は L が =CH- の時には R₃ が存在せず；

40

L が -(CH₂)_n-、-OCH₂- または =CH- であり；かつ n が 1 であり；

B がフェニル、ナフチルまたはベンゾ (1, 3) ジオキサリルであり；かつ B のフェニルが場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されていてもよい；或は

ナフチル以外の B が場合により C₁₋₃ アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より選択される置換基で置換されていてもよく；かつ B が場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい；

式 (I) で表される化合物およびこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および製薬学的に許容される塩に向けたものであるが、但し

式 (I) で表される化合物が、

50

Aが5-フルオロベンゾであり、Dがd-2であり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁およびR₂が各々イソプロピルオキシであり、R₃が水素であり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でも；
Aが6-トリフルオロメチルベンゾであり、Dがd-2であり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁およびR₂が各々エトキシであり、R₃が水素であり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである化合物でもない；

ことを条件とし、かつ更に

Dがd-2であり、R₃が水素でありそしてLが-(CH₂)_n-の時にはBが場合によりアミノカルボニルでも(C₁-₃アルキル)アミノカルボニルでもジ(C₁-₃アルキル)アミノカルボニルでもない置換基で置換されていてよいことも条件とする。

10

【0074】

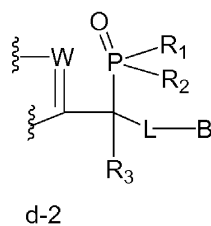
本発明のさらなる態様は、

Aが場合によりC₁-₂アルキル、フルオロまたはクロロで置換されていてよいベンゾであり；

Dがd-2

【0075】

【化15】



20

【0076】

であり；

XがOまたはSであり；

WがC(R₄)であり；

R₄が水素；メチル；イソプロピル；クロロ；ブロモ；トリフルオロメチル；場合によりヒドロキシまたはフルオロで置換されていてよいフェニル；場合によりフルオロで置換されていてよいピリジニル；チエニル；シクロプロピル；シクロブチル；またはシクロペンチルであり；

30

R₁およびR₂が独立してメチル、イソブチル、エトキシおよびイソプロピルオキシから成る群より選択され；

R₃が水素であり；

Lが-(CH₂)_n-であり；かつnが1であり；

Bが場合によりフェニルまたはピリジニルで置換されていてよいフェニルであるか；或は

Bが場合によりC₁-₃アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より独立して選択される置換基で置換されていてよいフェニルであり；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてよい；

40

式(I)で表される化合物およびこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および製薬学的に許容される塩に向けたものであるが、但し

式(I)で表される化合物が、

Aが5-フルオロベンゾであり、Dがd-2であり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁およびR₂が各々イソプロピルオキシであり、R₃が水素であり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである化合物以外であることを条件とする。

50

【0077】

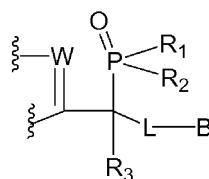
本発明のさらなる態様は、

Aが場合によりC₁₋₂アルキル、フルオロまたはクロロで置換されていてもよいベンゾであり；

Dがd-2

【0078】

【化16】



d-2

；

10

【0079】

であり；

XがOまたはSであり；

WがC(R₄)であり；

R₄がメチル；イソプロピル；クロロ；ブromo；トリフルオロメチル；場合によりヒドロキシまたはフルオロで置換されていてもよいフェニル；場合によりフルオロで置換されていてもよいピリジニル；チエニル；シクロプロピル；シクロブチル；またはシクロペンチルであり；

20

R₁およびR₂が独立してメチル、イソブチル、エトキシおよびイソプロピルオキシから成る群より選択され；

R₃が水素であり；

Lが-(CH₂)_n-であり；かつnが1であり；

BがC₁₋₃アルキル、フルオロ、クロロ、ブromo、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから成る群より選択される置換基で置換されているフェニルであり；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい；

式(I)で表される化合物およびこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および製薬学的に許容される塩に向けたものであるが、但し

30

式(I)で表される化合物が、

Aが5-フルオロベンゾであり、Dがd-2であり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁およびR₂が各々イソプロピルオキシであり、R₃が水素であり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである化合物以外であることを条件とする。

【0080】

本発明のさらなる態様は、

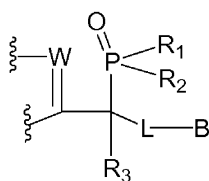
Aが場合によりC₁₋₂アルキル、フルオロまたはクロロで置換されているベンゾであり；

40

Dがd-2

【0081】

【化17】



d-2

；

50

【0082】

であり；

XがOまたはSであり；

WがC (R₄) であり；

R₄がメチル；イソプロピル；クロロ；ブロモ；トリフルオロメチル；ピリジニル；シクロプロピル；シクロブチル；またはシクロペンチルであり；かつピリジニルが場合によりフルオロで置換されていてもよく；

R₁およびR₂が独立してメチル、イソブチル、エトキシおよびイソプロピルオキシから成る群より選択され；

R₃が水素であり；

Lが-(CH₂)_n-であり；かつnが1であり；

Bがフルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルから成る群より選択される置換基で置換されているフェニルであり；かつBが場合により更にクロロまたはフルオロ置換基で置換されていてもよい；

式(I)で表される化合物およびこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体および製薬学的に許容される塩に向けたものであるが、但し

式(I)で表される化合物が、

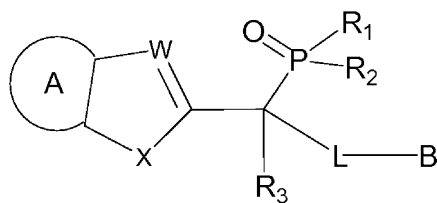
Aが5-フルオロベンゾであり、Dがd-2であり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁およびR₂が各々イソプロピルオキシであり、R₃が水素であり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである化合物以外であることを条件とする。

【0083】

本発明のさらなる態様は、式(Ia)

【0084】

【化18】



式(Ia)

【0085】

で表される化合物に向けたものであり、ここでは、それを

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がi-プロピルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がシクロペンチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそ

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がシクロプロピルであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表され

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がイソブチルであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-ブロモフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが5-クロロベンゾ[1, 3]ジオキソール-6-イルである式(I a)で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-(ピリジン-4-イル)フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBがフェニルである式(I a)で表される化合物；

20

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 4-ジクロロ-5-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-ピフェニルである式(I a)で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジクロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がCH₃であり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

40

Aが6-メトキシベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBがナフタレン-2-イルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-トリフルオロメチルベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、L

50

がCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがOであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSO₂であり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;

10

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-メチルフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBがベンゾチオフェン-2-イルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物;

20

Aが5-クロロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がブromoであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂が2, 6-ジクロロフェニルメトキシであり、R₃がHであり、Lが存在せずそしてBがHである式(I a)で表される化合物;

30

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 6-ジクロロフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-クロロ-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;

40

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 3-ジクロロフェニルである式(I a)で表される化合物;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がシクロヘキシルオキシであり、R₂がシクロヘキシルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物;

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂が2-(N, N-ジメチルアミノ)-エトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂が2-メチルフェニルメトキシであり、R₃がHであり、Lが存在せずそしてBがHである式(I a)で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂が2-クロロフェニルメトキシであり、R₃がHであり、Lが存在せずそしてBがHである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がメチルであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂が4-フルオロフェニルメトキシであり、R₃がHであり、Lが存在せずそしてBがHである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂が2-フルオロフェニルメトキシであり、R₃がHであり、Lが存在せずそしてBがHである式(I a)で表される化合物；

20

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂が2-ブロモフェニルメトキシであり、R₃がHであり、Lが存在せずそしてBがHである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がフェニルメトキシであり、R₃がHであり、Lが存在せずそしてBがHである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが5-クロロベンゾ[1, 3]ジオキサール-6-イルである式(I a)で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 5-ジ-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)、XがSであり、R₄がN, N-ジメチルアミノメチルであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-ピフェニルである式(I a)で表される化合物；

40

Aが7-トリフルオロメチルベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが6-クロロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がシクロペンチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがS(O)であり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそし

50

Aが(2, 3-b)ピリジン-2-イルであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₃でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される

50

10

20

30

40

50

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が

50

s-ブチルであり、R₂がs-ブチルであり、R₃がHであり、LがOCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがOであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがOであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが(2, 3-b)ピリジン-2-イルであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がチエン-3-イルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がn-ブチルオキシであり、R₂がn-ブチルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が2-(2-メトキシエトキシ)-エトキシであり、R₂が2-(2-メトキシエトキシ)-エトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が3-メチルブトキシであり、R₂が3-メチルブトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がメトキシカルボニル-メトキシであり、R₂がメトキシカルボニル-メトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が2-アセトキシエトキシであり、R₂が2-アセトキシエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がフェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄が2-ヒドロキシフェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄が2-フルオロフェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄が3-フルオロフェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄が3-アミノカルボニル-フェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

10

20

30

40

50

合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄が3-メトキシカルボニルフェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄が4-フルオロフェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

10

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

20

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-ヒドロキシー-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-4-ヒドロキシーフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-4-ヒドロキシーフェニルである式(I a)で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシーフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシーフェニルである式(I a)で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-3-ヒドロキシーフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-クロロ-5-ヒドロキシーフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が

50

10

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブロモであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 4-トリフルオロメトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物である鏡像異性体 B :

20

30

40

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

H₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が

50

2-ヒドロキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが4-ヒドロキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが3-ヒドロキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが4-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがN (t-ブトキカルボニル) であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがN (メチル) であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが3-トリフルオロメチル-4-フルオロベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがN (n-プロピル) であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

20

Aが3-トリフルオロメチル-4-フルオロベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがN (メタンスルホニル) であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがN (メチルカルボニル) であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがN (n-プロピルスルホニル) であり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃が存在せず、Lが隣接原子と一緒にアルケンを形成している=CH-でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃が存在せず、Lが隣接原子と一緒にアルケンを形成している=CH-でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；および

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが4-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化

50

合物；

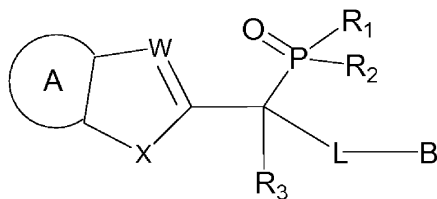
から成る群より選択する。

【0086】

本発明のさらなる態様も式 (I a)

【0087】

【化19】



式 (Ia)

10

【0088】

で表される化合物に向けたものであり、ここでは、それを

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

20

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がi-プロピルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がシクロペンチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がイソブチルであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが7-フルオロベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がメチルであり、XがOであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 3-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がメチルであり、XがOであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-メチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がn-プロピルであり、R₂がn-プロピルであり、R₃がHであり、LがOCH₂であり、そしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエト

50

10

20

30

40

50

4-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが5-クロロベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がブロモであり、LがCH₂ でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂が2, 6-ジクロロフェニルメトキシであり、R₃がHであり、Lが存在せずそしてBがHである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが2, 6-ジクロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが3, 5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが2-クロロ-4-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが2, 3-ジクロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がシクロヘキシルオキシであり、R₂がシクロヘキシルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが2-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂が2-(N, N-ジメチルアミノ)-エトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂が2-メチルフェニルメトキシであり、R₃がHであり、Lが存在せずそしてBがHである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂が2-クロロフェニルメトキシであり、R₃がHであり、Lが存在せずそしてBがHである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がメチルであり、R₃がHであり、LがCH₂ でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂が4-フルオロフェニルメトキシであり、R₃がHであり、Lが存在せずそしてBがHである式 (I a) で表される化合物；

10

20

30

40

50

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブロモであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 3 - メトキシ - 4 - フルオロ - フェニルである式 (I a) で表される化合物；

10

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブロモであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₃でありそしてBが3-ヒドロキシーフェニルである式(I a)で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブロモであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 2-フルオロ-3-ヒドロキシーフェニルである式 (I a) で表される化合物；

20

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がブロモであり、X が S であり、R ₁ がイソプロピルオキシであり、R ₂ がイソプロピルオキシであり、R ₃ が H であり、L が C H ₂ でありそして B が 5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-メトキシ-4-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

30

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブロモであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メトキシーフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がブロモであり、X が S であり、R ₁ がイソプロピルオキシであり、R ₂ がイソプロピルオキシであり、R ₃ が H であり、L が C H ₂ でありそして B が 2 - フルオロ - 4 - メトキシーフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がブロモであり、X が S であり、R ₁ がイソプロピルオキシであり、R ₂ がイソプロピルオキシであり、R ₃ が H であり、L が C H ₂ でありそして B が 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルである式 (I a) で表される化合物；

40

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブロモであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがOであり、R₁が

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₃でありそしてBが

50

50

4-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がフェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-メトキシカルボニルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄が2-ヒドロキシフェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

20

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-シアノフェニルである式 (I a) で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物である鏡像異性体B；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-シアノフェニルである式 (I a) で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁が

50

s-ブチルであり、R₂がs-ブチルであり、R₃がHであり、LがOCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が3-メチルブトキシであり、R₂が3-メチルブトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがOであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

20

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-4-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリメチルチオフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がチエン-3-イルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-ブromoフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃が存在せず、Lが隣接原子と一緒にアルケンを形成している=CH-でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロ-2-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄が3-フルオロフェニルであり、Xが

50

Sであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがN(メチルカルボニル)であり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

20

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がHであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 が存在せず、Lが隣接原子と一緒にアルケンを形成している $=CH-$ でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが3-トリフルオロメチル-4-フルオロベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがN(n-プロピル)であり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがN(メチル)であり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 が2-アセトキシエトキシであり、 R_2 が2-アセトキシエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 が

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁が

50

s-ブチルであり、 R_2 がs-ブチルであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；およびAがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 が3-アミノカルボニルフェニルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

から成る群より選択する。

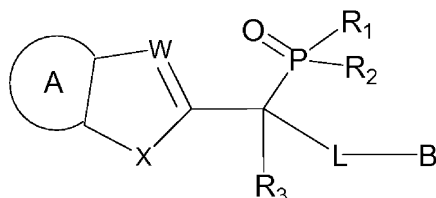
【0089】

本発明のさらなる態様も式(Ia)

【0090】

【化20】

10



式 (Ia)

【0091】

20

で表される化合物に向けたものであり、ここでは、それを

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がi-プロピルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-クロロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がシクロペンチルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がイソブチルであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-フルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

Aが7-フルオロベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がメチルであり、XがOであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がメチルであり、XがSであり、 R_1 が

50

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がシクロブチルであり、XがSであり、

50

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がトリフルオロメチルであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4 - ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBがナフタレン-2-イルである式(I a)で表される化合物；

20

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁が2, 2-ジメチル-プロピルであり、R₂が2, 2-ジメチル-プロピルであり、R₃がHであり、LがCH₃でありそしてBが3, 4-ジフルオロ-フェニルである式 (I a)

40

で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC（R₄）であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁が
エトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが

2, 6-ジクロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ が
エトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₃ でありそして B が

4-トリフルオロメトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物；
A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ が
エトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が

3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニルである式(Ia)で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁が

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-(ピリジン-4-イル)-フェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₃でありそしてBが

40

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 5-ジメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-4-クロロフェニルである式(I a)で表される

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がブロモであり、XがOであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC

50

10

20

30

40

50

エトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-メトキシカルボニルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 が2-ヒドロキシフェニルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-シアノフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-トリフルオロメチルスルホニルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物である鏡像異性体B；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-シアノフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がs-ブチルであり、 R_2 がs-ブチルであり、 R_3 がHであり、Lが OCH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 が3-メチルブトキシであり、 R_2 が3-メチルブトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニルである式(I a)

10

20

30

40

50

で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがOであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-4-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリメチルチオフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がチエン-3-イルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-ブロモフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃が存在せず、Lが隣担持隣接原子と一緒にアルケンを形成している=CH-でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロ-2-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロ-5-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がメトキシカルボニル-メトキシであり、R₂がメトキシカルボニル-メトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(Ia)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-メチルチオフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-クロロ-5-ヒドロキシーフェニルである式(I a)で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブロモであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 4-トリフルオロメトキシフェニルである式 (I a) で表される化合物である鏡像異性体 A ;

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄が2-フルオロフェニルであり、Xが

50

Sであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2, 6-ジクロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がメトキシであり、 R_2 がメトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

20

Aが3-トリフルオロメチル-4-フルオロベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがN(メタンスルホニル)であり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3-トリフルオロメチルチオフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がクロロであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-メチルチオフェニルである式(I a)で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 が3-フルオロフェニルであり、XがSであり、 R_1 がエトキシであり、 R_2 がエトキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがN(メチルカルボニル)であり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R_4)であり、 R_4 がブロモであり、XがSであり、 R_1 がイソプロピルオキシであり、 R_2 がイソプロピルオキシであり、 R_3 がHであり、Lが CH_2 でありそしてBが2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ヒドロキシフェニルであ

50

る式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がクロロであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がクロロであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 4-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブromoであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

10

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブromoであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 4-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；および

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がクロロであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；から成る群より選択する。

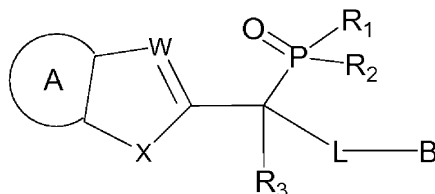
【0092】

20

本発明のさらなる態様も式 (I a)

【0093】

【化21】



式 (Ia)

30

【0094】

で表される化合物に向けたものであり、ここでは、それを

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ が i-プロピルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

40

A が 4-フルオロベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3-クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がシクロペンチルであり、X が S であり、R₁ がエトキシであり、R₂ がエトキシであり、R₃ が H であり、L が CH₂ でありそして B が 3, 4-ジフルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がメチルであり、X が S であり、R₁ が

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁が

50

50

2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニルである式 (I a) で表される化合物；
Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がシクロペンチルであり、XがSであり、
R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、
LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、
R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がメチルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、
R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-ブromo-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がシクロブチルであり、XがSであり、
R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、
R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-メトキシ-4-フルオロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、
R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-ヒドロキシ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

20

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、
R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、
R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-ヒドロキシ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、
R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、
R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが5-クロロ-2-フルオロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、
R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-メトキシ-4-フルオロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、
R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、
R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メトキシ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がブromoであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、
R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-メトキシ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-ブロモフェニルである式(I a)で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がクロロであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-ヒドロキシーフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-3-メトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R ₄) であり、R ₄ がブロモであり、X が S であり、R ₁ がイソプロピルオキシであり、R ₂ がイソプロピルオキシであり、R ₃ が H であり、L が C H ₂ でありそして B が 3 - フルオロ - 4 - クロロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がクロロであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 3-クロロ-4-フルオロ-フェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブロモであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 3 - フルオロ - 4 - メトキシーフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

A がベンゾであり、W が C (R₄) であり、R₄ がブロモであり、X が S であり、R₁ がイソプロピルオキシであり、R₂ がイソプロピルオキシであり、R₃ が H であり、L が C H₂ でありそして B が 3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式 (I a) で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロ-4-フルオロ-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC

50

H₂でありそしてBが5-クロロ-2-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがOであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが(2, 3-b)ピリジン-2-イルであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

10

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがOであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがOであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

20

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-クロロ-5-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

30

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-ジフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がメチルであり、XがOであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

40

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメトキシフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

Aがベンゾであり、WがC (R₄) であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁が

Aがベンゾであり、WがC (R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがC

50

H₂でありそしてBが2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-トリフルオロメチル-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-クロロ-3-フルオロ-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロ-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-トリフルオロメチル-4-フルオロ-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がフェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロ-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシ-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-メトキシカルボニル-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄が2-ヒドロキシ-フェニルであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロ-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-メトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシ-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-シアノ-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-トリフルオロメチルスルホニル-フェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がブロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-フルオロ-フェニルである式(I a)で表される化合物である鏡像異性体B；

10

20

30

40

50

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がプロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-シアノフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がプロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がプロモであり、XがSであり、R₁がs-ブチルであり、R₂がs-ブチルであり、R₃がHであり、LがOCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がプロモであり、XがSであり、R₁が3-メチルブトキシであり、R₂が3-メチルブトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がクロロであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aが4-フルオロベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がプロモであり、XがOであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが3, 4-ジフルオロフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がプロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がプロモであり、XがSであり、R₁がイソプロピルオキシであり、R₂がイソプロピルオキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；および

Aがベンゾであり、WがC(R₄)であり、R₄がプロモであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニルである式(I a)で表される化合物；から成る群より選択する。

【0095】

本発明のさらなる態様は式(I b)

【0096】

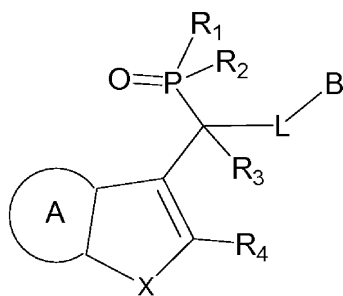
10

20

30

40

【化 2 2】



式 (Ib)

【0097】

で表される化合物に向けたものであり、ここでは、それを

Aがベンゾであり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが2-フルオロフェニルである式(Ib)で表される化合物；

Aが5-フルオロベンゾであり、R₄がHであり、XがSであり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(Ib)で表される化合物；および

Aが5-クロロベンゾであり、R₄がHであり、XがN(フェニル)であり、R₁がエトキシであり、R₂がエトキシであり、R₃がHであり、LがCH₂でありそしてBが4-フルオロフェニルである式(Ib)で表される化合物；

から成る群より選択する。

【0098】

本発明の化合物の塩を薬剤で用いる場合、これは無毒の「製薬学的に許容される塩」を指す。しかしながら、本発明に従う化合物またはこれらの製薬学的に許容される塩を調製する時に他の塩を用いることも有用である。本化合物の適切な製薬学的に許容される塩には酸付加塩が含まれ、これらは、例えば本化合物の溶液を製薬学的に許容される酸、例えば塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、こはく酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸などの溶液と一緒に混合することで調製可能である。更に、本発明の化合物が酸性部分を持つ場合、これらの適切な製薬学的に許容される塩には、アルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム塩など、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩など、そして適切な有機配位子と一緒にした時に生じる塩、例えば第四級アンモニウム塩などが含まれ得る。このように、代表的な製薬学的に許容される塩には下記が含まれる：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート(esylate)、フマル酸塩、グルセプテート(gluceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート(glycollylarsanilate)、ヘキシルレゾルシネート(hexylresorcinate)、ヒドラバミン(hydrabamine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、パモ酸塩(エンボネート)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/二リン酸塩、ポリガラクトロネート、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、こはく酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート(teoclolate)、トシル酸塩、トリエチオジド(triethiodide)および吉草酸塩。

10

20

30

40

50

【0099】

製薬学的に許容される塩を調製する時に使用可能な代表的酸および塩基には下記が含まれる：酢酸、2, 2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、(+)-樟脳酸、樟脳スルホン酸、(+)-(1S)-樟脳-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸、蟻酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、 α -オキソ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシー-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、しゅう酸、パルミチン酸、パモ酸、燐酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、こはく酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸およびウンデシレン酸を包含する酸、およびアンモニア、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リシン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、第二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび水酸化亜鉛を包含する塩基。

10

20

【0100】

本発明は、本発明の化合物のプロドラッグを本発明の範囲内に包含する。そのようなプロドラッグは、一般に、生体内で必要な化合物に容易に変化し得る前記化合物の機能的誘導体である。このように、本発明の治療方法では、用語“投与する”に、具体的に開示した化合物を用いるか或は具体的には開示することができなかったが患者に投与した後に生体内で指定化合物に変化する化合物を用いて記述したいろいろな障害を治療することを包含させる。適切なプロドラッグ誘導体を選択および調製する通常の手順は、例えば“Design of Prodrugs”、H. Bundgaard編集、Elsevier、1985などに記述されている。

30

【0101】

本発明に従う化合物がキラル中心を少なくとも1つ有する場合、それらはそれに応じて鏡像異性体として存在し得る。本化合物がキラル中心を2つ以上有する場合、それらは追加的にジアステレオマーとしても存在し得る。そのような異性体およびこれらの混合物の全部を本発明の範囲内に包含させると理解されるべきである。その上、本化合物が示す結晶形態のいくつかは多形として存在する可能性があり、このように、それらも本発明に包含させることを意図する。加うるに、本化合物の数種は水と一緒に溶媒和物（即ち水化物）または一般的有機溶媒と一緒に溶媒和物を形成する可能性があり、そのような溶媒和物もまた本発明の範囲内に包含させることを意図する。

40

【0102】

本発明に従う化合物を生じさせる過程で立体異性体の混合物がもたらされる場合には、通常の技術、例えば調製用クロマトグラフィーなどを用いてそのような異性体を分離することができる。このような化合物はラセミ形態で調製可能であるか、或は鏡像特異的合成または分割のいずれかを用いて個々の鏡像異性体を生じさせることも可能である。標準的技術、例えば光活性酸、例えば(-)-ジ-p-トルオイル-d-酒石酸および/または(+)-ジ-p-トルオイル-l-酒石酸などを用いて塩を生じさせた後に分別結晶化を行いそして遊離塩基を再生させてジアステレオマー対を生じさせることなどで、そのような化合物を例えばそれらの成分である鏡像異性体に分割することも可能である。また、ジ

50

アステレオマーであるエステルまたはアミドを生じさせた後にクロマトグラフィーによる分離を行いそしてキラル補助剤を除去することで、そのような化合物の分割を行うことも可能である。別法として、キラルHPLCカラムを用いてそのような化合物の分割を行うことも可能である。

【0103】

本発明の1つの態様は、式(I)で表される化合物の右旋性鏡像異性体を含有して成る組成物(この組成物は前記化合物の左旋性異性体を実質的に含有しない)に向けたものである。これに関連して、実質的に含有しないは、左旋性異性体が下記

【0104】

【数1】

10

$$\text{左旋体\%} = \frac{(\text{左旋体質量})}{(\text{右旋体質量}) + (\text{左旋体質量})} \times 100$$

【0105】

の如く計算して25%未満、好適には10%未満、より好適には5%未満、更により好適には2%未満、更により好適には1%未満であることを意味する。

【0106】

本発明の別の態様は、式(I)で表される化合物の左旋性鏡像異性体を含有して成る組成物(この組成物は前記化合物の右旋性異性体を実質的に含有しない)である。これに関連して、実質的に含有しないは、右旋性異性体が下記

20

【0107】

【数2】

$$\text{右旋体\%} = \frac{(\text{右旋体質量})}{(\text{右旋体質量}) + (\text{左旋体質量})} \times 100$$

【0108】

の如く計算して25%未満、好適には10%未満、より好適には5%未満、更により好適には2%未満、更により好適には1%未満であることを意味する。

【0109】

本発明の化合物を調製する過程のいずれかを実施する時、関係する分子のいずれかが有する敏感もしくは反応性基を保護する必要があるとして／またはその方が望ましい可能性がある。これは通常の前置基、例えば Protective groups in Organic Chemistry、J. F. W. McOmie 編集、Plenum Press、1973；および T. W. Greene & P. G. M. Wuts、Protective groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、1991などに記述されている如きそれらを用いて達成可能である。そのような保護基は当技術分野で公知の方法を用いて後の便利な段階で除去可能である。

30

【0110】

本発明の化合物(これらの製薬学的に許容される塩および製薬学的に許容される溶媒和物を包含)を単独で投与することも可能ではあるが、これらを一般的には意図した投与経路および標準的な製薬学的もしくは獣医学的実施に関して選択した製薬学的担体、賦形剤または希釈剤と混合した状態で投与する。従って、本発明は、式(I)で表される化合物および1種または2種以上の製薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含有して成る製薬学的および獣医学的組成物に向けたものである。

40

【0111】

例として、本発明の製薬学的および獣医学的組成物では、本発明の化合物を適切な結合剤1種または2種以上、滑剤1種または2種以上、懸濁剤1種または2種以上、被覆剤1種または2種以上および／または可溶化剤1種または2種以上のいずれかと混合してもよい。

50

【0112】

本化合物の錠剤またはカプセルは適宜一度に1個または2個以上投与可能である。また、本化合物を徐放製剤として投与することも可能である。

【0113】

別法として、一般式(I)で表される化合物を吸入(気管内または鼻内)または座薬もしくはベッサリーの形態で投与することも可能であるか、或はそれらをローション、溶液、クリーム、軟膏または散布剤の形態で局所的に投与することも可能である。代替経皮投与手段は皮膚パッチを用いることによる手段である。例えば、それらをポリエチレングリコールまたは液状パラフィンが入っている水性エマルジョンで構成させたクリームなどの中に混合してもよい。また、それらを白蠟または白色の軟質パラフィン基材と必要に応じて前記安定剤および防腐剤と一緒に構成させた軟膏の中に1から10重量%の範囲の濃度で混合することも可能である。

10

【0114】

ある用途では、本組成物を好適には賦形剤、例えば澱粉またはラクトースなどを含有させておいた錠剤の形態でか或はカプセルまたはオビュール(ovules)として単独でか或は賦形剤と混合した状態で経口投与するか或は風味剤または着色剤を含有させておいたエリキシル、溶液または懸濁液の形態で経口投与する。

【0115】

本組成物(ばかりでなく本化合物単独)をまた非経口注入、例えば海綿体内、静脈内、筋肉内、皮下、皮内または髄腔内などに注入することも可能である。この場合には、本組成物に適切な担体または希釈剤を含有させる。

20

【0116】

非経口投与の場合、本組成物を無菌の水溶液の形態で最良に用いるが、その溶液に他の物質、例えばその溶液と血液が等張性になるに十分な量の塩または単糖などを入れることも可能である。

【0117】

口腔または舌下投与の場合、本組成物を錠剤またはロゼンジの形態で投与してもよく、それらを通常様式で調製してもよい。

【0118】

さらなる例として、本明細書に記述する本発明の1種以上の化合物を有効成分として含有する製薬学および獣医学的組成物の調製は、本化合物1種または2種以上を通常の製薬学的配合技術に従って製薬学的担体と密に混合することで実施可能である。そのような担体は所望投与経路(例えば経口、非経口など)に応じて幅広く多様な形態を取り得る。このように、液状の経口用製剤、例えば懸濁液、エリキシルおよび溶液などに適した担体および添加剤には、水、グリコール、油、アルコール、風味剤、防腐剤、安定剤、着色剤などが含まれ、固体状の経口用製剤、例えば粉末、カプセルおよび錠剤などに適した担体および添加剤には、澱粉、糖、希釈剤、顆粒剤、滑剤、結合剤、崩壊剤などが含まれる。また、固体状の経口用製剤に被覆を糖または腸溶性被膜などの如き物質を用いて受けさせることで主要な吸収部位を変えることも可能である。非経口投与の場合の担体は一般に無菌水で構成されるが、溶解性または防腐性を向上させる他の材料を添加することも可能である。また、水性担体を適切な添加剤と一緒に用いることで注射可能な懸濁液または溶液を調製することも可能である。

30

40

【0119】

本発明の化合物は有利に1日1回の投与で投与可能であるか、或は1日当たりの投薬量全体を1日当たり2回、3回または4回に分割した用量で投与することも可能である。更に、本発明の化合物を適切な鼻内媒体を局所的に用いることによる鼻内形態で投与するか或は当技術分野の技術者に良く知られた経皮皮膚パッチを用いて投与することも可能である。

【0120】

また、本発明の活性化合物またはこれの製薬学的組成物の治療的に有効な量は所望効果

50

に応じて多様であることも当技術分野の技術者は理解するであろう。従って、投与すべき最適な投薬量を容易に決定することができ、これは使用する個々の化合物、投与の様式、製剤の濃度および病気の症状の進行に伴って変わるであろう。加うるに、治療を受けさせる個々の被験体に関連した要因の結果として適切な治療レベルが達成されるように投薬量を調節する必要もあり、そのような要因には、被験体の年齢、体重、食事および投与時期が含まれる。従って、この上に示した投薬量は平均的ケースの例である。勿論、投薬量の範囲を高くするか或は低くする方が有利である個々の場合も存在する可能性があり、それらも本発明の範囲内である。

【0121】

本発明の化合物は、本発明の化合物を鎮痛薬として用いる必要がある被験体がそれを要求する時にはいつでもこの上に示した組成物および投薬計画のいずれかにか或は当技術分野で確立された組成物および投薬計画を用いることで投与可能である。

10

【0122】

本発明は、また、本発明の製薬学および獣医学的組成物に含める材料の中の1種以上を充填しておいた容器を1個以上含有して成る製薬学的もしくは獣医学的パックまたはキットも提供する。場合により、前記容器1個または2個以上と一緒に注意書きを薬剤または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府機関が規定する形態に入れてもよく、そのような注意書きは、政府機関がヒト投与用として製造、使用および販売を認可したことを示すものである。

【0123】

20

式(I)で表される化合物は、哺乳動物におけるTRPM8イオンチャネルの拮抗薬としてTRPM8受容体のモジュレーションによって影響を受ける病気または疾患を治療または予防する方法で用いるに有用である。前記方法は、そのような治療または予防を必要としている哺乳動物に式(I)で表される化合物、塩または溶媒和物を治療的に有効な量で投与することを含んで成る。特に、式(I)で表される化合物は、慢性もしくは急性痛またはそのような痛みまたは疾患の原因になる病気、肺または血管機能障害の予防または治療で用いるに有用である。より詳細には、式(I)で表される化合物は、炎症性痛、炎症性過敏性疾患、神経障害性痛、不安および鬱病の予防または治療で用いるに有用であり、ここでは、それを必要としている被験体に式(I)で表される化合物を治療的に有効な量で投与することで予防または治療を実施する。

30

【0124】

炎症性痛の例には、炎症性腸疾患、内臓痛、片頭痛、ヘルペス後神経痛、術後痛、変形性関節症、関節リウマチ、背痛、腰痛、関節痛、腹痛、胸痛、陣痛、筋骨格疾患、皮膚病、線維筋痛、歯痛、発熱、火傷、日焼け、蛇咬症、毒蛇咬症、蜘蛛咬症、虫刺され、神経性／過活動膀胱、間質性膀胱炎、尿路感染症、鼻炎、接触皮膚炎／過敏症、かゆみ、湿疹、咽頭炎、粘膜炎、腸炎、過敏性腸症候群、胆嚢炎、膵炎、乳房切除後痛症候群、月経、子宮内膜症、副鼻腔炎性頭痛、緊張性頭痛、片頭痛およびくも膜炎から成る群より選択される疾患または痛み状態による痛みが含まれる。

【0125】

ある種の炎症性痛は炎症性痛覚過敏であり、これは更に炎症性身体的痛覚過敏または炎症性内臓痛覚過敏としても区別可能である。炎症性身体的痛覚過敏は、熱、機械的および／または化学的刺激に対する過敏性が存在する炎症性痛覚過敏状態の存在によって特徴づけ可能である。炎症性内臓痛覚過敏もまた炎症性痛覚過敏状態の存在によって特徴づけ可能であるが、しかしながら、この状態の時には強い内臓過敏性が存在する。

40

【0126】

炎症性痛覚過敏の例には、炎症、変形性関節症、関節リウマチ、背痛、関節痛、腹痛、筋骨格疾患、皮膚病、術後痛、頭痛、線維筋痛、歯痛、火傷、日焼け、虫刺され、神経因性膀胱、尿失禁、間質性膀胱炎、尿路感染症、咳、喘息、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎、接触皮膚炎／過敏症、かゆみ、湿疹、咽頭炎、腸炎、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎などから成る群より選択される疾患または痛み状態が含ま

50

れる。

【0127】

本発明の1つの態様は、熱、機械的および／または化学的刺激に対する過敏性が存在する炎症性身体的痛覚過敏を治療する方法に向けたものであり、この方法は、そのような治療を必要としている哺乳動物に式（I）で表される化合物、塩または溶媒和物を治療的に有効な量で投与する段階を含んで成る。

【0128】

本発明のさらなる態様は、強い内臓過敏が存在する炎症性内臓痛覚過敏を治療する方法に向けたものであり、この方法は、そのような治療を必要としている哺乳動物に式（I）で表される化合物、塩または溶媒和物を治療的に有効な量で投与する段階を含んで成る。

10

【0129】

本発明のさらなる態様は、冷刺激に対する過敏性が存在する神経障害性冷感異痛を治療する方法に向けたものであり、この方法は、そのような治療を必要としている哺乳動物に式（I）で表される化合物、塩または溶媒和物を治療的に有効な量で投与する段階を含んで成る。

【0130】

炎症性過敏性疾患の例は、尿失禁、良性前立腺肥大症、咳、喘息、鼻炎および／または鼻過敏症、かゆみ、接触皮膚炎および／または皮膚アレルギーおよび慢性閉塞性肺疾患である。

【0131】

20

神経障害性痛には、癌、神経学的障害、脊椎および末梢神経手術、脳腫瘍、外傷性脳損傷（TBI）、脊髄損傷、慢性痛症候群、慢性疲労症候群、神経痛（三叉神経痛、舌咽神経痛、ヘルペス後神経痛および灼熱痛）、狼瘡、サルコイドーシス、末梢神経障害、両側性末梢神経障害、糖尿病性神経障害、中心性疼痛、脊髄損傷関連神経障害、卒中、ALS、パーキンソン病または多発性硬化症、坐骨神経炎、顎関節神経痛、末梢神経炎、多発性神経炎、断端痛、幻肢痛、骨折、口腔神経障害性痛、シャルコー痛、複合性局所疼痛症候群IおよびII（CRPS I／II）、神経根障害、ギラン・バレー症候群、知覚異常性大腿神経痛、口腔灼熱症候群、視神経炎、発熱後神経炎、移動性神経炎、分節性神経炎、Gombault神経炎、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭蓋神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、片頭痛様神経痛、突発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、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、脾口蓋神経痛、眼窩上神経痛およびビデオン神経痛から成る群より選択される疾患または痛み状態による痛みが含まれる。

30

【0132】

ある種の神経障害性痛は神経障害性冷感異痛であり、これは冷刺激に対する過敏性が存在する神経障害関連異痛状態の存在によって特徴付け可能である。神経障害性冷感異痛の例には、神経障害性痛（神経痛）、脊椎および末梢神経手術または外傷による痛み、外傷性脳損傷（TBI）、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、灼熱痛、末梢神経障害、糖尿病性神経障害、中心性疼痛、卒中、末梢神経炎、多発性神経炎、複合性局所疼痛症候群IおよびII（CRPS I／II）および神経根障害から成る群より選択される疾患による異痛が含まれる。

40

【0133】

不安の例は、社会的不安、心的外傷後ストレス障害、恐怖症、社会恐怖症、特定恐怖症、パニック障害、強迫障害、急性ストレス障害、分離不安障害および全般性不安障害から成る群より選択される不安である。

【0134】

鬱病の例は、大鬱病、双極性障害、季節性情動障害、出産後鬱病、躁鬱病および双極性鬱病から成る群より選択される鬱病である。

【0135】

本発明の1つの態様は、哺乳動物における片頭痛、予防的片頭痛または高血圧を治療ま

50

たは予防する方法に向けたものであり、この方法は、そのような治療または予防を必要としている哺乳動物に T R P M 8 拮抗薬を治療的に有効な量で投与することを含んで成る。

【0136】

本化合物またはこれの製薬学的組成物の治療的に有効な使用量には、日に約 1 から 4 回の計画で平均的 (70 kg) ヒトの場合の有効成分が約 0.1 mg から約 3000 mg、特に約 1 mg から約 1000 mg、より特別には約 10 mg から約 500 mg の投薬範囲が含まれるが、本発明の活性化合物の治療的に有効な量は治療すべき病気に伴って変わることは当技術分野の技術者に明らかであろう。

【0137】

T R P M 8 媒介障害を治療または予防する目的で投与すべき式 (I) で表される化合物の最適な投薬量を当技術分野の技術者は容易に決定することができ、これは使用する個々の化合物、投与の様式、製剤の濃度および病気の症状の進行に伴って変わるであろう。加うるに、治療を受けさせる個々の患者に関連した要因の結果として投薬量を調整する必要もあり、そのような要因には、患者の年齢、体重、食事および投与時期が含まれる。

【0138】

経口投与の場合、製薬学的組成物を好適には治療すべき被験体の症状に応じて投薬量を調整して有効成分含有量が 0.01、10.0、50.0、100、150、200、250 および 500 ミリグラムの錠剤の形態で提供する。

【0139】

一般的合成方法

本発明の代表的化合物の合成は、以下に記述する一般的合成方法に従って実施可能であり、これらを以下のスキームに例示する。本スキームは例示であることから、本発明をその示す化学反応および条件で限定すると解釈されるべきでない。本スキームで用いるいろいろな出発材料の調製は当技術分野に精通している人の技術の十分に範囲内である。

【0140】

本明細書、特に本スキームおよび実施例で用いる省略形は下記の通りである：

[α]	比旋光度	
A c O H	氷酢酸	
A I B N	2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル	
B n または B z l	ベンジル	30
B C T C	4-(3-クロロピリジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 (4-tert-ブチルフェニル)-アミド	
B u L i	ブチルリチウム	
C p d	化合物	
D A S T	三フッ化 (ジエチルアミノ) 硫黄	
D C E	1, 2-ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン	
D D Q	2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン	
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	40
D I E A	ジイソプロピルエチルアミン	
d p p f	1, 1'-ビス (ビフェニルホスフィン) フェロシン	
E D T A	エチレンジアミンテトラ酢酸	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
h	時	
H E K	ヒト胚腎臓	
H P L C	高圧液クロ	
H E P E S	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジン-エタンスル	50

	ホン酸	
K O t B u	カリウム t-ブトキシaid	
L A H	水素化リチウムアルミニウム	
M e	メチル	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
M e	メチル	
M n O ₂	酸化マンガン (I V)	
m p k	1 キログラム当たりのミリグラム	
M S N T	1 - (メシチレン-2-スルホニル) - 3 - ニトロ - 1, 2, 4 - トリアゾール	10
N B S	N-ブロモスクシニミド	
N T	試験せず	
o x o n e	過硫酸カリウム	
P h	フェニル	
P d / C	活性炭に担持されているパラジウム	
P d C l ₂ (d b f p)	1, 1' - ビス (ジ- t-ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド	
P d (O A c) ₂	酢酸パラジウム (I I)	
P h ₃ P	トリフェニルホスフィン	20
P P A	ポリリン酸	
r t	室温	
T E A / E t ₃ N	トリエチルアミン	
T H F	テトラヒドロフラン	
T M S	テトラメチルシラン	
T M S - B r	臭化トリメチルシリル	

【0141】

一般的合成方法

本発明の代表的化合物の合成は、以下に記述する一般的合成方法に従って実施可能であり、これらを以下のスキームにより詳細に例示する。本スキームは例示であることから、本発明をその示す化学反応および条件で限定すると解釈されるべきでない。本スキームで用いるいろいろな出発材料の調製は当技術分野に精通している人の技術の十分に範囲内である。

30

【0142】

単に例示の目的で、以下のスキームに示す中間体は式 (I) の D が d - 2 である中間体である。また、式 (I) の D が d - 1 である化合物の調製も適切な出発材料を用いることで本明細書に記述する一般的方法を用いて実施可能である。

【0143】

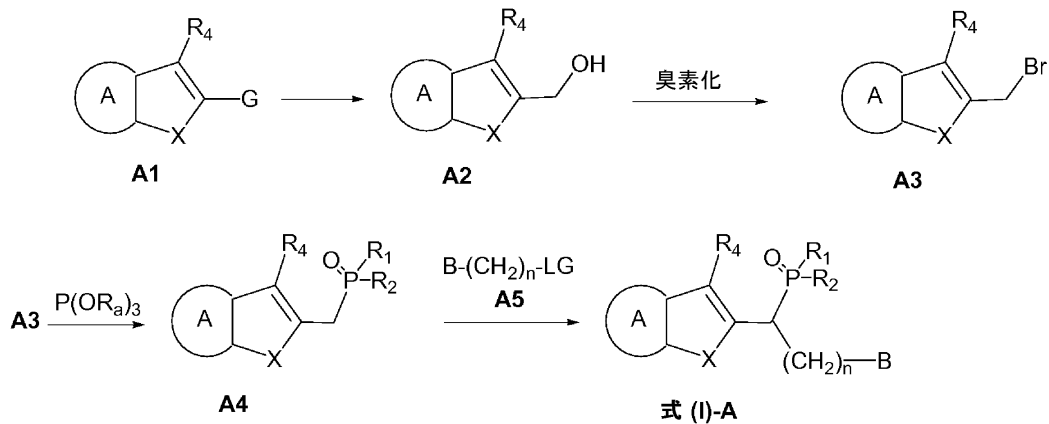
スキーム A に、A、D および W が式 (I) で定義した通り、より具体的には W が C (R₄) でありそして R₄ が水素またはメチルでありそして X が O または S である式 (I) で表される化合物の合成を例示する。スキーム A の R_a は R₁ または R₂ であり、かつ R₁ および R₂ は各々 C_{1 - 8} アルコキシでありそして L は (C H₂)_n である。

40

【0144】

【化 2 3】

スキーム A

 $R_4 = \text{H}$ または Me

【0145】

式 A 1 で表される化合物は、商業的に入手可能であるか或は科学文献に記述されている公知方法を用いて調製可能である。式 A 1 で表される化合物の置換基 G は、容易にメチルアルコールに変化する官能基、例えばアルデヒド、エステル、無水物またはカルボン酸などである。式 A 1 で表される化合物から式 A 2 で表される化合物を生じさせる変換を当技術分野の技術者に公知の反応体および方法を用いて実施する。式 A 2 で表される化合物のアルコール官能基から式 A 3 の相当する臭化物を生じさせる変換は三臭化燐などを用いて実施可能である。式 A 3 で表される化合物とトリアルコキシホスファイトを反応させることで式 A 4 で表される化合物を生じさせることができる。式 A 4 で表される化合物に有機金属塩基、例えば n -ブチルリチウムまたはビス-リチウム (トリメチルシリル) アミドなどを用いた処理を受けさせた後に式 A 5 (式中、B は本明細書で定義した如き C_{6-10} アリールまたはヘテロアリールである) で表される化合物を用いたアルキル化を受けさせることで式 (I) - A で表される化合物を生じさせる。式 A 5 で表される化合物は商業的に入手可能であるか或は科学文献に記述されている公知方法を用いて調製可能である。式 A 5 の LG 基は適切な脱離基、例えばクロライド、ブロマイドなどである。

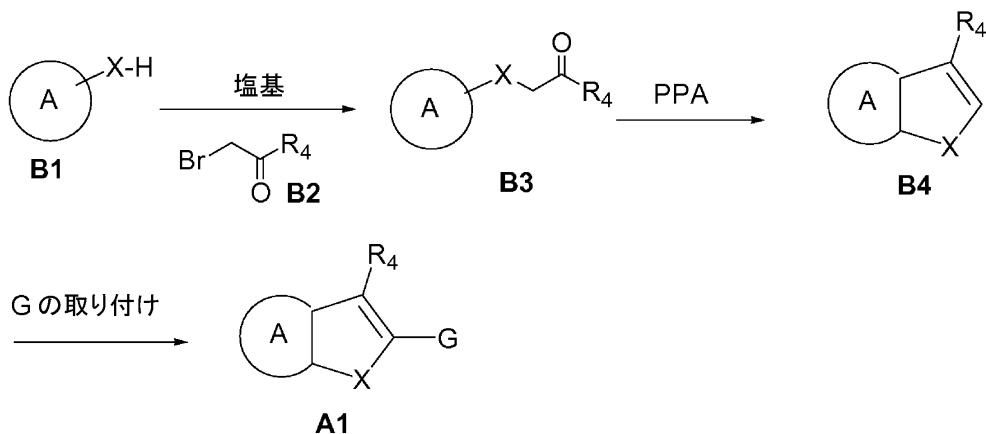
【0146】

スキーム B に、 R_4 が水素または C_{1-6} アルキルである式 A 1 で表される特定の中間体を生じさせるに適した代替経路を例示する。

【0147】

【化 2 4】

スキーム B



10

20

30

40

50

【0148】

式B1 (XがOまたはSである) で表されるアルコールまたはチオールにアルキル化を塩基および式B2で表される化合物の存在下で受けさせることで式B3で表される化合物を生じさせることができる。式B1のXが酸素の時の適切な塩基は水素化ナトリウムであり、同様にXが硫黄の時の適切な塩基はピリジンまたは他の第三級アミンである。式B3で表される化合物にPPA (ポリリン酸) を用いた処理を受けさせることで式B4で表される環化した化合物を生じさせる。Gの取り付けは当技術分野の技術者に公知の反応体および方法を用いることで達成可能である。例えば、NBSまたは臭素を酢酸中で用いることでXに隣接して位置するビニル炭素原子に臭素化を受けさせることができる。その後、その臭化ビニルにn-ブチルリチウムおよびDMFを用いた処理を受けさせることでGがアル

10

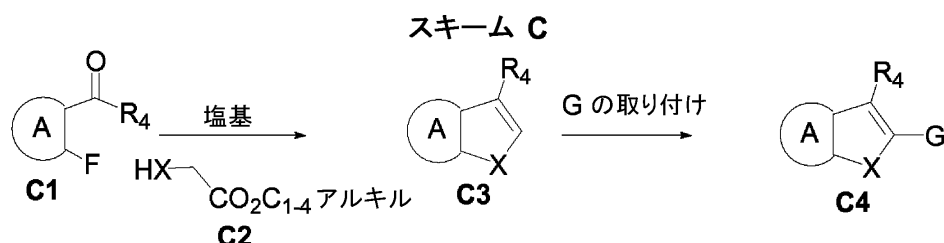
【0149】

スキームCに、WがC(R₄)でありそしてR₄がC₁-6アルコキシでもC₁-6アルコシカルボニルでもない式C4で表される中間体を合成するに適した代替経路を例示する。スキームCにおけるXはOまたはSでありそしてGはエステルである。

20

【0150】

【化25】



30

【0151】

式C1で表される化合物は商業的に入手可能であるか或は科学文献に記述されている公知方法を用いて調製可能である。式C1で表される化合物に塩基、例えば水素化ナトリウム (またはR₄がトリフルオロメチルの時にはTEA) などを用いた処理を受けさせた後に式C2で表されるα-ヒドロキシもしくはα-チオール置換エステルを添加することで式C3で表される化合物を生じさせることができる。式C3で表される化合物を更に本明細書の上に記述した合成方法を用いて反応させることで式C4で表される化合物を生じさせることができる。

【0152】

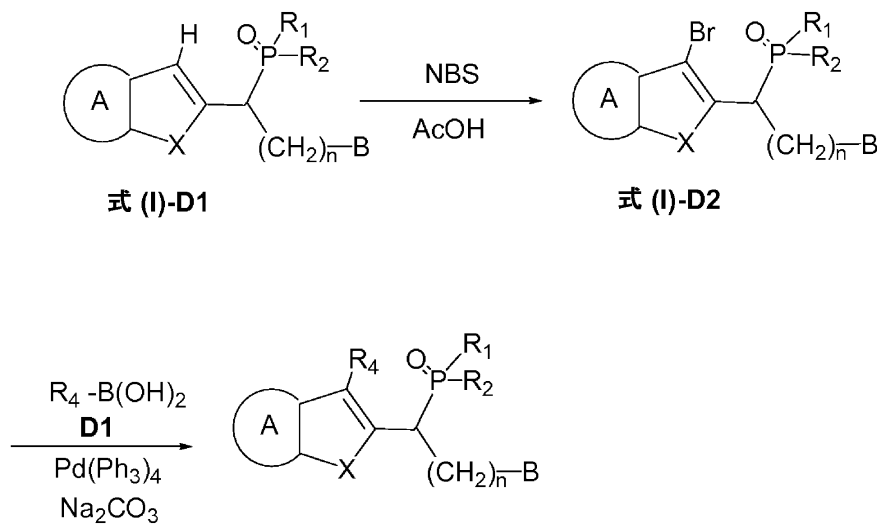
スキームDに、AおよびDが本明細書に定義した如くであり、特にWがC(R₄)でありそしてR₄がブromo、クロロ、C₆-10アリールまたはヘテロアリールであり；XがOまたはSであり；R₁およびR₂が各々C₁-8アルコキシまたはC₁-8アルキルでありそしてLが(CH₂)_nである式(I)で表される特定の化合物の合成を例示する。

40

【0153】

【化 2 6】

スキーム D



式 (I)-D3,
 ここで、 R_4 はフェニル
 またはヘテロアリールである

10

20

【0154】

R_4 が水素である式 (I) - D 1 で表される化合物に N-ブロモスクシニミドを用いた処理を受けさせることで R_4 がブロモである式 (I) - D 2 で表される化合物を生じさせることができる。同様に、式 (I) - D 1 で表される化合物から式 (I) - D 2 で表される化合物 (R_4 がクロロである) を生じさせる変換もそれに塩素化剤、例えば N-クロロスクシニミドなどを用いた処理を受けさせることで実施可能である。式 (I) - D 2 で表される化合物と式 D 1 (式中、 R_4 は本明細書で定義した如きフェニルまたはヘテロアリールである) で表されるホウ素酸のクロスカップリングを炭酸塩アニオンおよびパラジウム触媒の存在下で起こさせることで式 (I) - D 3 で表される化合物を生じさせることができる。また、 R_4 がブロモである式 (I) - D 2 で表される化合物は R_4 が C_{1-6} アルコキシカルボニルまたはシアノである化合物を生じさせる時の中間体として用いるにも有用である。 R_4 が C_{1-6} アルコキシカルボニルである式 (I) で表される化合物の調製は、パラジウム触媒を用いたアルコキシカルボニル化をアルコール系溶媒、例えばメタノール、エタノールなどの存在下で行うことで実施可能である。同様に、 R_4 がシアノである式 (I) で表される化合物の調製もパラジウム触媒を用いた反応をシアン化亜鉛 (I I) の存在下で行うことで実施可能である。

30

【0155】

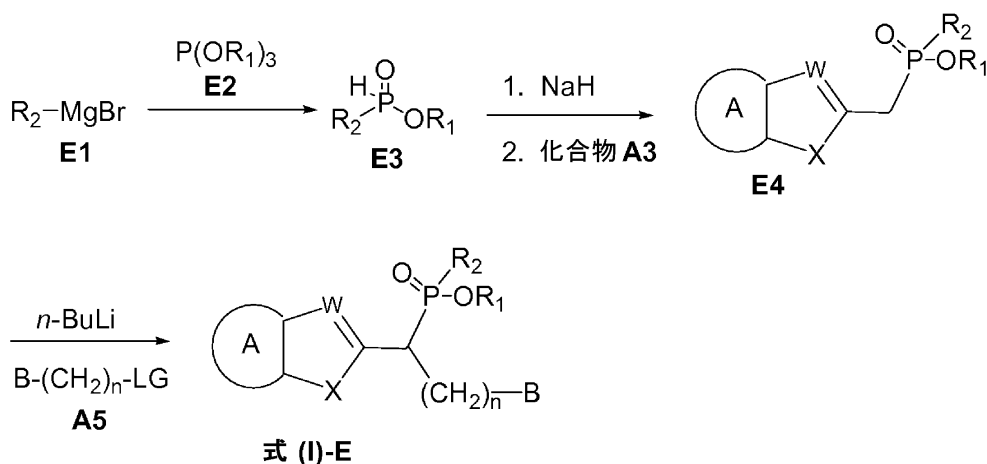
スキーム E に、X が O または S でありそして R_1 および R_2 が各々 C_{1-8} アルキルである式 (I) で表される化合物の合成を例示する。

【0156】

40

【化 2 7】

スキーム E



10

【0157】

式 E 1 で表される化合物は商業的に入手可能であるか或は科学文献で公知の方法を用いて調製可能である。式 E 2 で表されるトリアルコキシホスファイトに式 E 1 で表される化合物を用いた処理を受けさせることで式 E 3 で表される化合物を生じさせることができる。E 3 で表される化合物のリン原子の所に脱プロトンを起こさせた後、それに式 A 3 で表される化合物を用いたアルキル化を受けさせることで式 E 4 で表される化合物を生じさせることができる。式 E 4 で表される化合物に有機金属塩基、例えば *n*-ブチルリチウムなどを用いた処理を受けさせた後に式 A 5 で表される化合物を用いたアルキル化を受けさせることで式 (I) - E で表される化合物を生じさせることができる。

20

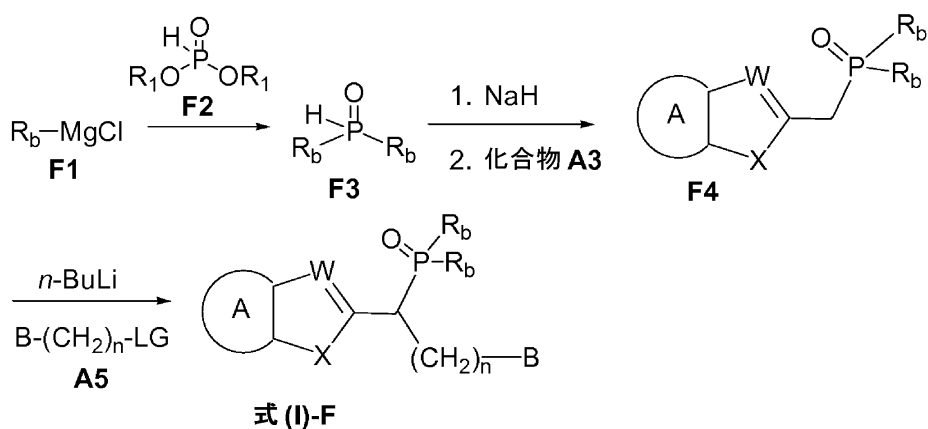
【0158】

スキーム F に、X が O または S でありそして R_1 および R_b が各々 C_{1-8} アルキルである式 (I) で表される化合物の合成を例示する。

【0159】

【化 2 8】

スキーム F



30

40

 $R_b = C_{1-8}$ アルキル

【0160】

式 F 1 (式中、 R_b は C_{1-8} アルキルである) で表される化合物に式 F 2 で表される化合物を用いた処理を炭酸塩アニオンが入っている水溶液の存在下で受けさせることで式 F 3 で表される化合物を生じさせることができる。式 F 3 で表される化合物に強塩基を用いた脱プロトンを受けさせた後に式 A 3 で表される化合物を用いた処理を受けさせること

50

で式 F 4 で表される化合物を生じさせることができる。式 F 4 で表される化合物に脱プロトンを受けさせた後に式 A 3 で表される化合物を用いたアルキル化を本明細書に記述したようにして受けさせることで式 (I) - F で表される化合物を生じさせることができる。

【0161】

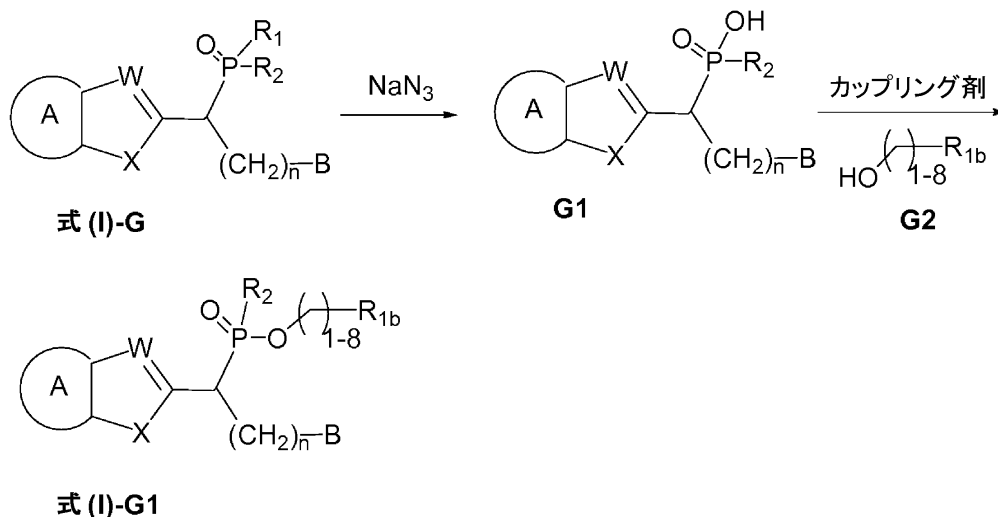
スキーム G に、X が O または S でありそして R_1 が C_{1-8} アルコキシでありそして R_2 が C_{1-8} アルコキシまたは C_{1-8} アルキルである式 (I) で表される化合物の合成を例示する。より具体的には、スキーム G に、 R_1 が式 (I) で定義した如き適切な置換基で置換されている C_{1-8} アルコキシである化合物の調製を記述する。

【0162】

【化 29】

10

スキーム G



20

$R_{1b} = R_1$ の置換基であるアルコキシまたはアルキル

【0163】

式 (I) - G で表される化合物にアジ化ナトリウムを用いた処理を受けさせることで式 G 1 で表される化合物を生じさせることができる。式 G 1 のヒドロキシ置換基と式 G 2 の R_{1b} - 置換アルコールのカップリングを標準的カップリング剤、例えば M S N T などの存在下で起こさせることで式 (I) - G 1 で表される化合物を生じさせることができる。

30

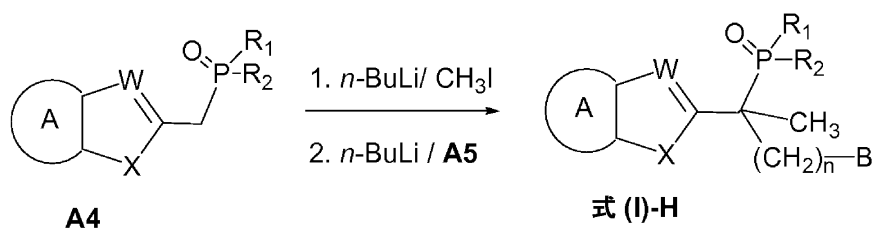
【0164】

スキーム H に、 R_3 がメチルでありそして D が d - 1 または d - 2 である式 (I) で表される化合物の合成を例示する。

【0165】

【化 30】

スキーム H



40

【0166】

式 A 4 で表される化合物に塩基、例えば n - ブチルリチウムなどを用いた処理を受けさせた後にメチル化剤、例えばヨウ化メチルなどを添加することで R_3 のメチル基を取り付けることができる。その後、2 番目の 1 当量の n - ブチルリチウムを用いた処理を行った後に式 A 5 で表される化合物を用いたアルキル化を実施することで式 (I) - H で表され

50

る化合物を生じさせる。

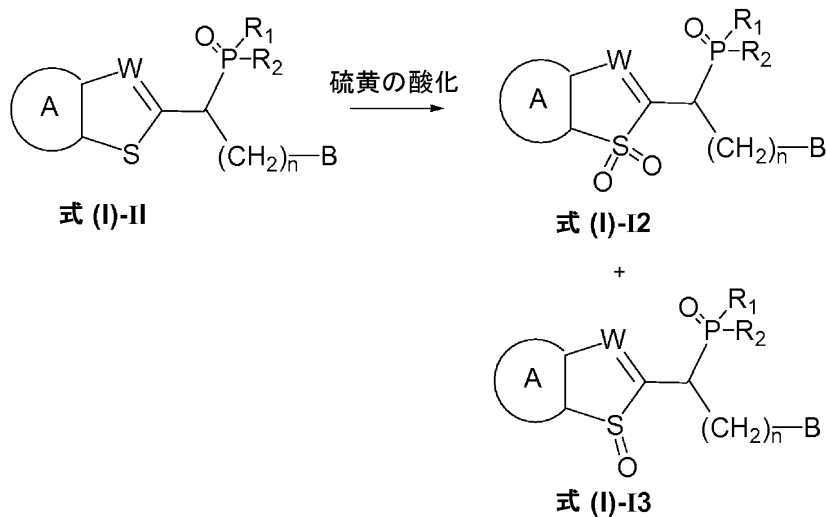
【0167】

スキーム I に、X が S (=O) または S (O₂) でありそして D が d-1 または d-2 である式 (I) で表される化合物の合成を例示する。

【0168】

【化31】

スキーム I



【0169】

X が硫黄である式 (I) - I1 で表される化合物に酸化剤、例えばオキソン (oxone)、過酸化水素、次亜塩素酸ナトリウムなどを用いた処理を受けさせることで式 (I) - I2 で表される化合物と式 (I) - I3 で表される化合物の混合物を生じさせることができる。その混合物に当技術分野の技術者に公知の技術を用いた分離を受けさせることで化合物を単離状態で得ることができる。

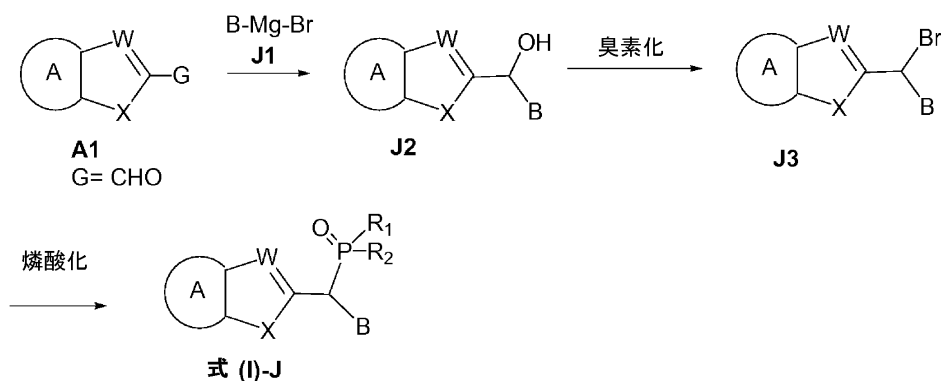
【0170】

スキーム J に、L が存在せず、R₃ が水素でありそして D が d-1 または d-2 である式 (I) で表される化合物の合成を例示する。

【0171】

【化32】

スキーム J



【0172】

G がアルデヒドである式 A1 で表される化合物に式 J1 で表される B-置換グリニヤール試薬を用いた処理を受けさせることで式 J2 で表されるアルコールを生じさせることができる。そのアルコールに臭素化剤、例えば三臭素燐などを用いた処理を受けさせることで式 J3 で表される化合物を生じさせ、それに燐酸化を本明細書に記述する方法に従って

受けさせることで式 (I) - J で表される化合物を生じさせることができる。

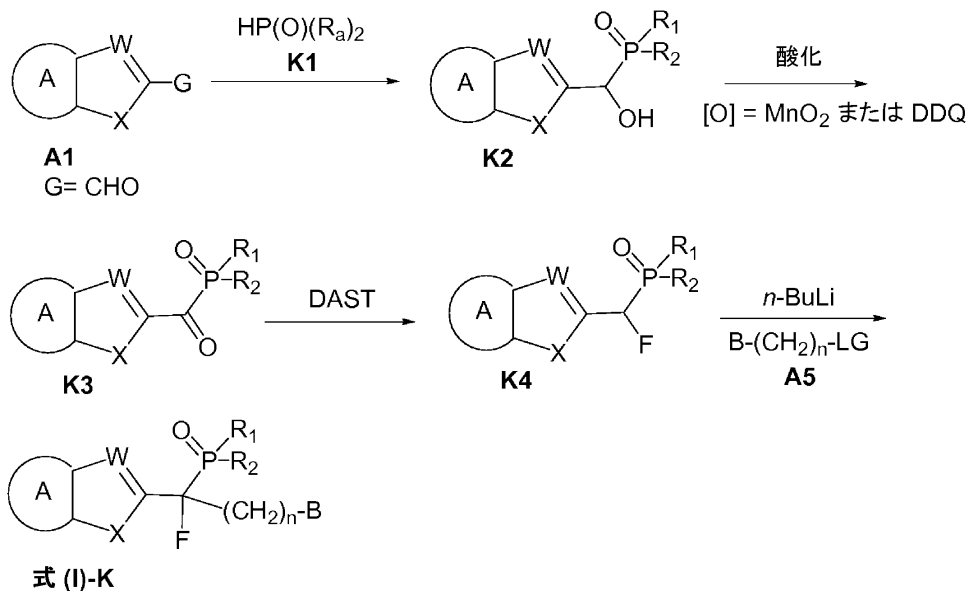
【0173】

スキーム K に、 R_3 がフルオロであり、 R_1 および R_2 が C_{1-6} アルコキシでありそして D が $d-1$ または $d-2$ である式 (I) で表される化合物の調製を例示する。

【0174】

【化 33】

スキーム K



$R_a = R_1 \text{ または } R_2$

【0175】

G がアルデヒドである式 A 1 で表される化合物に式 K 1 で表されるリン酸化剤を用いた処理を受けさせることで式 K 2 で表されるアルコールを生じさせることができる。その式 K 2 で表されるアルコールに適切な酸化剤、例えば酸化マンガン (IV) または DDQ などを用いた酸化を受けさせることで相当する式 K 3 で表されるカルボニル化合物を生じさせることができる。式 K 3 で表される化合物に DAST (三フッ化 (ジエチルアミノ) 硫黄) を用いた処理を受けさせることで式 K 4 で表されるフッ素化された化合物を生じさせる。式 K 4 で表される化合物に有機金属塩基、例えば n -ブチルリチウムなどを用いた処理を受けさせた後に式 A 5 で表される化合物を用いたアルキル化を受けさせることで式 (I) - K で表される化合物を生じさせる。

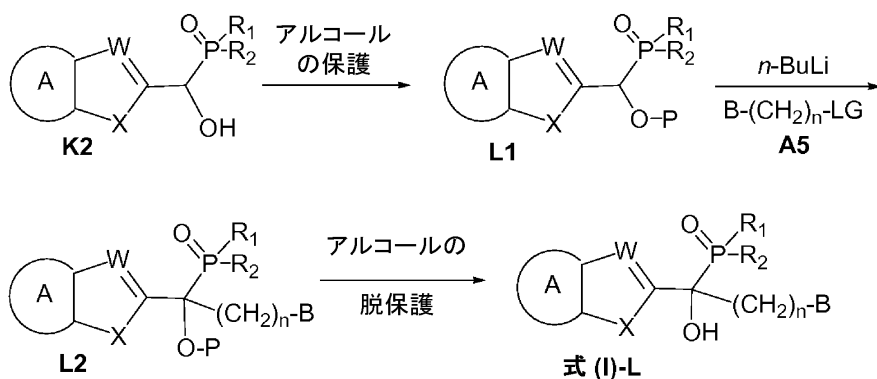
【0176】

スキーム L に、 R_1 および R_2 が C_{1-6} アルコキシであり、 R_3 がヒドロキシでありそして D が $d-1$ または $d-2$ である本発明の化合物の調製を記述する。

【0177】

【化 3 4】

スキーム L



10

【0178】

式 K 2 で表される化合物に O-保護を通常の方法および方法（ここで、P はヒドロキシ保護基である）を用いて受けさせることで式 L 1 で表される化合物を生じさせることができる。式 L 1 で表される化合物に有機金属塩基を用いた処理を受けさせた後に式 A 5 で表される化合物を用いたアルキル化を受けさせることで式 L 2 で表される化合物を生じさせる。ヒドロキシ保護基 P の除去を通常の方法を用いて達成することで式 (I) - L で表される化合物を生じさせることができる。

20

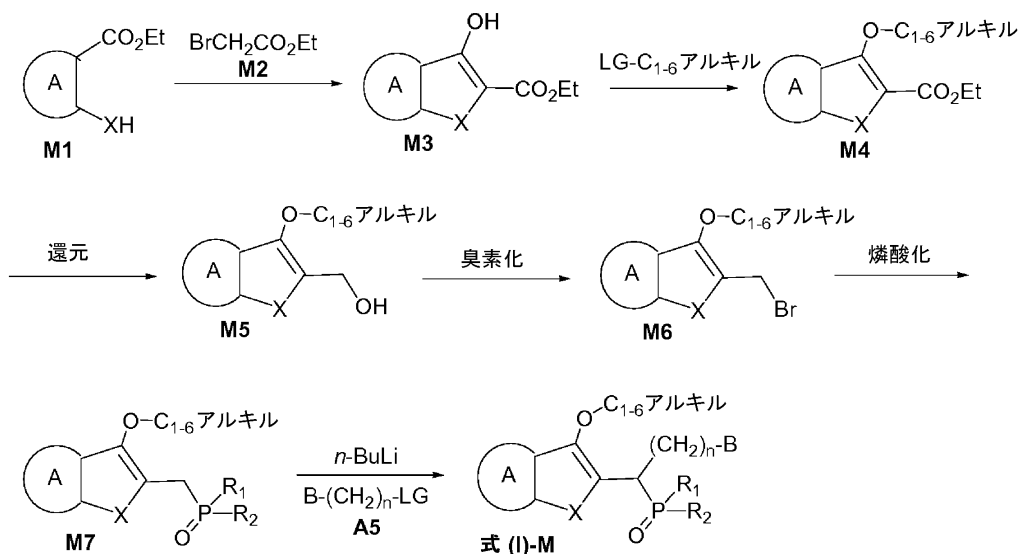
【0179】

スキーム M に、W が C (R₄) でありそして R₄ が C₁₋₆ アルコキシであり、X が O、S または N-R₆ でありそして環 A がベンゾであり、D が d-1 または d-2 である式 (I) で表される特定の化合物の調製を記述する。

【0180】

【化 3 5】

スキーム M



30

40

【0181】

式 M 1 で表される化合物に式 M 2 で表される化合物を用いた環化を受けさせることで式 M 3 で表される縮合環系を生じさせることができる。M 3 のヒドロキシ置換基に標準的アルキル化剤（ここで、L G は本明細書で定義したそれである）を用いたアルキル化を受けさせることで式 M 4 の R₄-アルコキシ置換基を生じさせることができる。式 M 4 で表される化合物のエステル基に還元をボラン錯体、水素化リチウムアルミニウムなどを用いて

50

受けさせることで式M5で表される第一級アルコールを生じさせ、それから相当する臭化物を生じさせる変換を本明細書に教示する反応体および方法を用いて起こさせることができる。次に、その臭化物に燐酸化を受けさせた後、式A5で表される化合物を用いたアルキル化を受けさせることで式(I)－Mで表される化合物を生じさせることができる。

【0182】

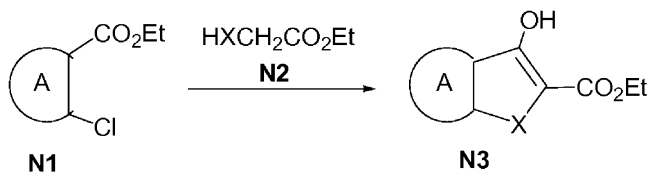
スキームNに、WがC(R₄)でありそしてR₄がC₁－₆アルコキシであり、XがO、SまたはN－R₆でありそして環Aがピリドであり、Dがd－1またはd－2である式(I)で表される化合物を生じさせる時の特定の間体の調製を記述する。

【0183】

【化36】

10

スキーム N



【0184】

式N1で表される化合物に式N2（式中、XはS、OまたはN－R₆である）で表される化合物を用いた環化を受けさせることで式N3で表される縮合環系を生じさせることができる。式N3で表される化合物にさらなる合成を式M3で表される化合物に関して記述した合成手順を用いて受けさせることで式(I)で表される化合物を生じさせることができる。

20

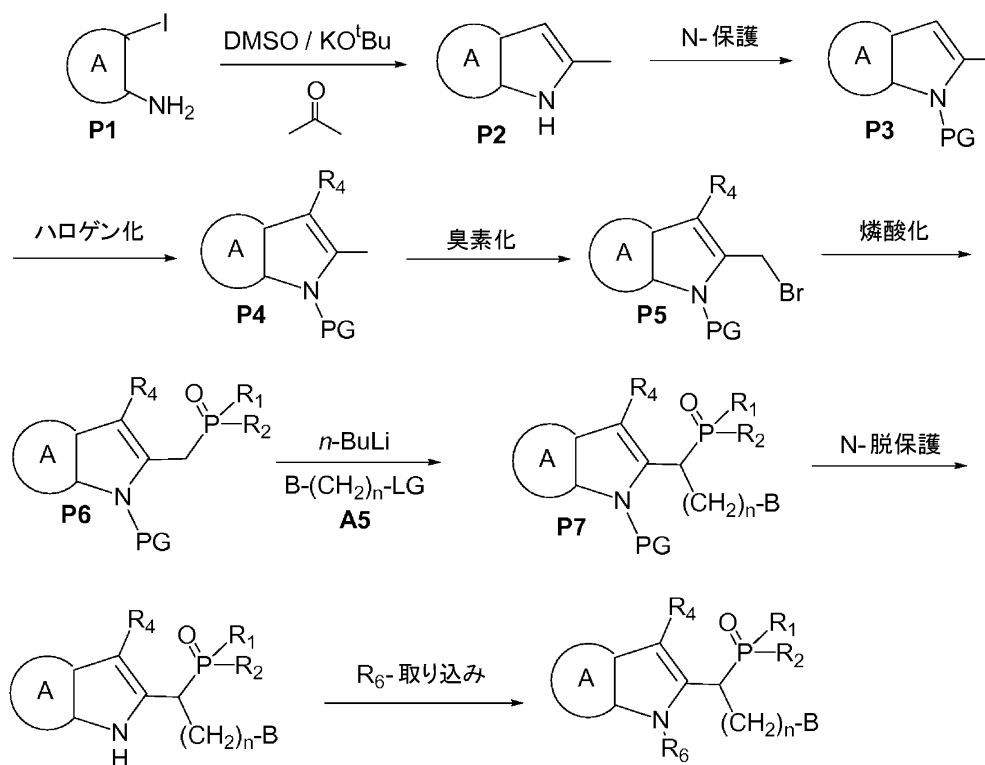
【0185】

スキームPに、R₄がブromoまたはクロロであり、XがN－H（ここで、R₆はHである）でありそして環Aがベンゾであり、Dがd－1またはd－2である式(I)で表される特定の化合物の調製を記述する。

【0186】

【化 3 7】

スキーム P

R₄= ブロモまたはクロロR₄= ブロモまたはクロロ

【0187】

式 P 1 で表される化合物に DMSO、カリウム *t*-ブトキシドおよびアセトンを用いた処理を受けさせることで式 P 2 で表される 2-メチル置換インドールを生じさせることができる。そのインドールの窒素に保護を標準的窒素保護基 (PG) を用いて受けさせることで式 P 3 で表される化合物を生じさせることができる。そのインドールの 3 位に塩素化または臭素化をそれぞれ N-クロロスクシニミドまたは N-ブロモスクシニミドを用いて受けさせることで式 P 4 (式中、R₄ はクロロまたはブロモである) で表される化合物を生じさせることができる。式 P 4 で表される化合物のメチル基から臭化メチルを生じさせる変換を臭素化剤、例えば N-ブロモスクシニミドなどを用いて起こさせることで式 P 5 で表される化合物を生じさせることができ、それは燐酸化を本明細書に記述する方法に従って容易に受け、それによって式 P 6 で表される化合物が生じる。式 A 5 で表される化合物を用いたアルキル化を実施することで式 P 7 で表される化合物を生じさせ、その窒素保護基 PG を除去すると式 (I) - P で表される化合物が生じる。そのインドールのアミノ基 (ここで、X = NH) に本発明の他の R₆ 置換基を用いた置換を通常の方法および反応体を用いて受けさせることで式 (I) - P 1 で表される化合物を生じさせることができる。例えば、ハロゲン化アルキル、臭化アリル、酸クロライドまたは塩化スルホンルなどを用いて個々の R₆ 基を取り付けることができる。インドールのアミンのアリール化を求核性芳香置換で達成することで R₆ がフェニルである化合物を生じさせることができる。インドールのアミンに強塩基、例えば水素化ナトリウムなどを用いた処理を受けさせた後にフルオロー置換ピリジニルを添加することで R₆ がピリジニルである式 (I) で表される化合物を生じさせる。

【0188】

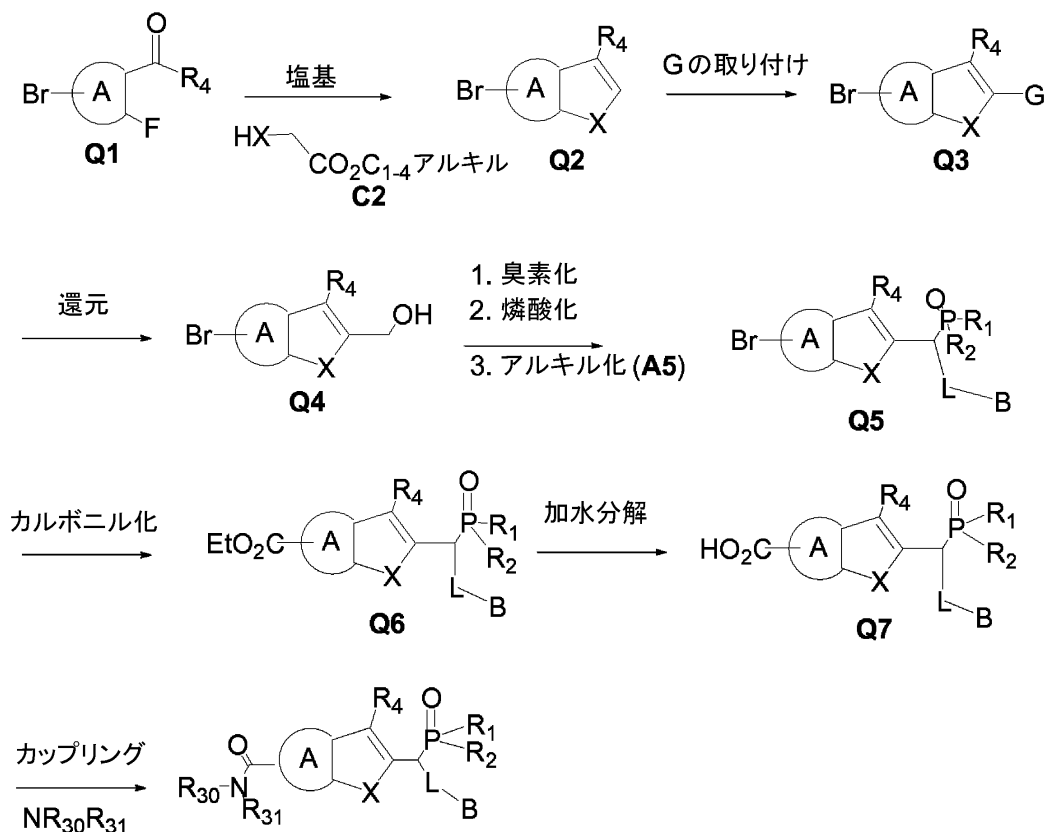
スキーム Q に、W が C (R₄) であり、X が O、S または N-R₆ でありそして環 A がアミノカルボニル、(C₁₋₂ アルキル) アミノカルボニルもしくはジ (C₁₋₂ アルキ

ル) アミノカルボニルで置換されているベンゾである式 (I) で表される特定の化合物の調製を記述する。スキーム Q における D は d-1 または d-2 でありそして R₃₀ および R₃₁ は水素または C₁₋₂ アルキルである。

【0189】

【化38】

スキーム Q



式 (I)-Q

【0190】

式 Q 1 で表される化合物に式 C 2 で表される化合物を用いた還元を受けさせることで式 Q 2 で表される縮合環系を生じさせることができる。本明細書のスキーム B に記述した化学を用いることで式 Q 2 で表される化合物を式 Q 3 で表される化合物に変化させることができる。式 Q 3 で表される化合物の置換基 G に還元を水素化物源、ボラン錯体、水素化リチウムアルミニウムなどを用いて受けさせることで式 Q 4 で表される第一アルコールを生じさせる。式 Q 4 で表される化合物から相当する臭化物を生じさせる変換は本明細書に教示する反応体および方法を用いて実施可能である。次に、その臭化物に燐酸化を受けさせた後に式 A 5 で表される化合物を用いたアルキル化を受けさせることで式 Q 5 で表される化合物を生じさせることができる。式 Q 5 で表される化合物から式 Q 6 で表される化合物を生じさせるカルボニル化は、パラジウム源、例えばジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) など、一酸化炭素および適切なアルコール系溶媒、例えばエタノールまたはメタノールなどを用いて達成可能である。その後、式 Q 6 で表される化合物のエステルの加水分解を科学文献で公知の方法を用いて達成することで式 Q 7 で表される化合物を生じさせることができ、それと式 HNR₃₀R₃₁ で表される化合物のカップリングを科学文献で公知の方法を用いて起こさせることで式 (I) - Q で表される化合物を生じさせることができる。

【0191】

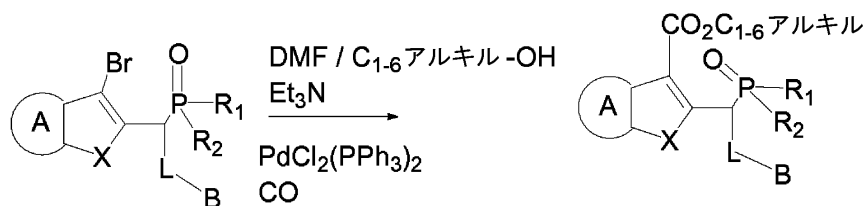
スキーム R に、W が C (R₄) でありそして R₄ が C₁₋₆ アルコキシカルボニル置換

基であり、XがO、SまたはN-R₆でありそして環Aがベンゾまたはピリドであり、Dがd-1またはd-2である式(I)で表される特定の化合物の調製を記述する。

【0192】

【化39】

スキーム R



式 (I)-D2

式 (I)-R

10

【0193】

式(I)-D2で表される化合物から式(I)-Rで表される化合物を生じさせるカルボニル化はパラジウム源、例えばジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)など、一酸化炭素および適切なアルコール系溶媒(C₁-6アルキル-OH)を用いることで達成可能である。

【0194】

スキームSに、WがC(R₄)でありかつR₄がシアノであり、XがO、SまたはN-R₆でありそして環Aがベンゾまたはピリドであり、Dがd-1またはd-2である式(I)-Sで表される特定の化合物の調製を記述する。

【0195】

【化40】

スキーム S



式 (I)-D2

式 (I)-S

30

【0196】

式(I)-D2で表される化合物から式(I)-Sで表される化合物を生じさせるシアノ化はシアニ化物源、例えばシアニ化亜鉛、シアニ化銅(II)またはシアニ化ナトリウムなどおよび適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジンまたはジメチルアセトアミド(DMA)などを用いることで達成可能である。

【0197】

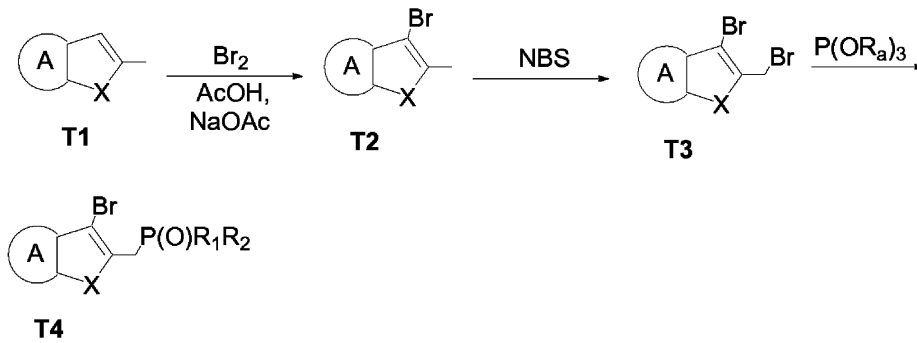
スキーム T

スキームTに、WがC(R₄)であり、R₄がブromoであり、XがO、SまたはN-R₆でありそして環Aがベンゾまたはピリドであり、Dがd-1またはd-2である中間体T3の調製を例示する。

【0198】

40

【化 4 1】



10

【0199】

式 T1 で表される 2-メチル置換化合物に臭素および酢酸ナトリウムを用いた処理を酢酸中で受けさせることで R₄ がプロモである式 T2 で表される化合物を生じさせることができる。式 T2 で表される化合物の 2-メチル置換基から相当する 2-メチルブロマイド T3 を生じさせる変換は N-ブロモスクシニミドを用いることで実施可能である。式 T3 で表される化合物から式 (I) で表される特定の化合物を生じさせる変換は式 A3 で表される化合物から式 (I) で表される化合物を生じさせることに関して記述した化学と同様な化学を用いることで実施可能である。

【0200】

20

別法として、式 T3 で表される化合物から相当する式 T4 で表される化合物を生じさせる磷酸化を式 A3 で表される化合物から式 A4 で表される化合物を生じさせる変換に関してスキーム A に記述した条件に従って実施することも可能である。その後、式 A4 で表される化合物から式 (I) - A で表される化合物を生じさせる変換に関してスキーム A に記述した反応条件の代わりにカリウム t-ブトキサイドを THF / ジエチルエーテルに入れて約 55℃ で用いることで、式 T4 で表される化合物から式 (I) で表される化合物を生じさせることができる。

【0201】

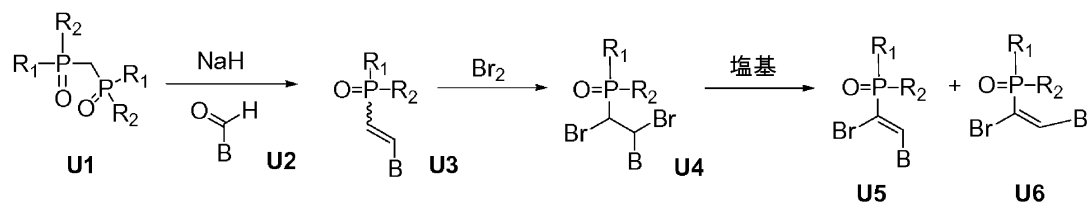
スキーム U

スキーム U に、L が =CH- でありそして R₃ が存在せず；W が C (R₄) であり；R₄ が本明細書に記述する通りであり；X が O、S または N-R₆ であり；そして環 A がベンゾまたはピリドであり、D が d-1 または d-2 でありそして R₁ および R₂ が各々 C₁-8 アルコキシである式 (I) で表される化合物の合成を例示する。

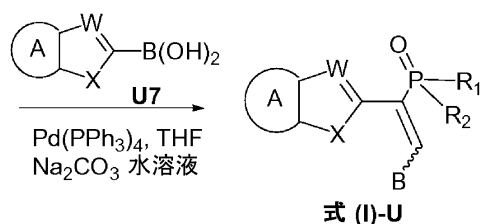
30

【0202】

【化 4 2】



40



【0203】

50

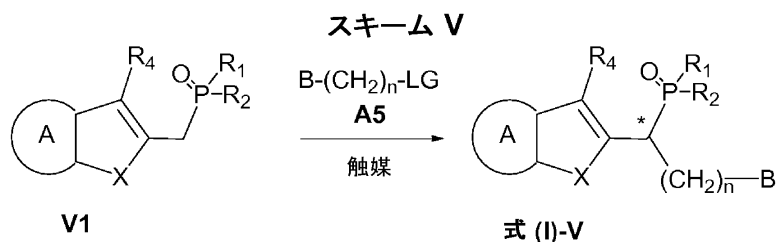
化合物U 1 の溶液に塩基性条件下で式U 2 で表されるアルデヒドを加える。加熱すると式U 3 で表される化合物が生じ、その結果として生じたアルケニル官能性に臭素を用いた臭素化を酸性条件下で受けさせることで式U 4 で表される二臭素化物を生じさせることができる。塩基、例えば第三級アミンなどを添加すると式U 5 とU 6 で表されるアルケンの混合物が生じ得る。次に、そのアルケンと式U 7 で表されるハウ素酸のカップリングを遷移金属触媒下の塩基性条件下で起こさせることで式 (I) - U で表される化合物を生じさせることができる。

【0204】

式 (I) で表される化合物の鏡像異性体選択的調製は式V 1 で表される化合物と式A 5 で表される化合物をキラル触媒である (R, R) - 2, 6 - ビス (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 3, 3', 5, 5' - テトラヒドロ - 4, 4' - スピロビ [ジナフト [2, 1 - c : 1', 2' - e] アゼピン] - 4 - イウムブロマイドまたは (S, S) - 2, 6 - ビス (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 3, 3', 5, 5' - テトラヒドロ - 4, 4' - スピロビ [ジナフト [2, 1 - c : 1', 2' - e] アゼピン] - 4 - イウムブロマイドの存在下の塩基性条件下で反応させて式 (I) - V で表される適切なキラル生成物を生じさせることで実施可能である。

【0205】

【化43】



【実施例】

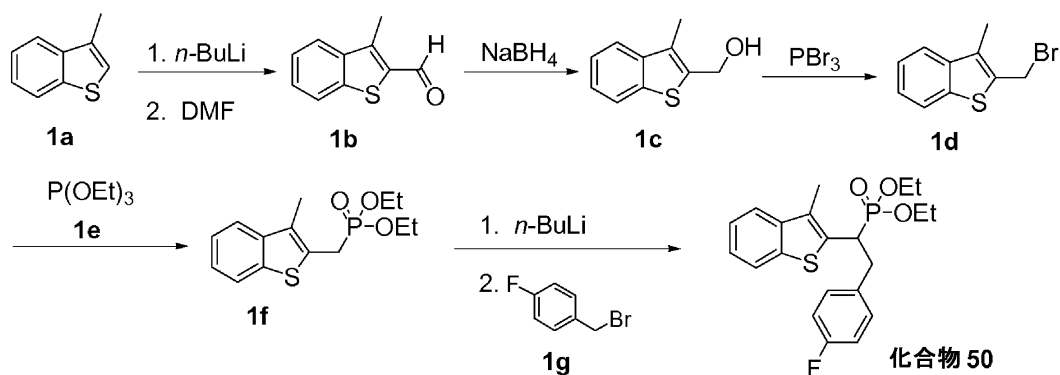
【0206】

具体的実施例

実施例 1

【0207】

【化44】



【0208】

A. 3 - メチルーベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサルデヒド.

3 - メチルーベンゾ [b] チオフェン (化合物 1 a) (4. 87 g ; 30. 1 ミリモル) を無水 T H F (50 m L) に入れることで生じさせた溶液を - 69 °C に冷却して、これにヘキサン中 2. 5 M の n - ブチリチウム溶液 (14. 4 m L ; 36. 0 ミリモル) を滴下した。その反応物を - 69 °C で 1 時間攪拌した後、無水 D M F (5. 0 m L ; 64. 5 ミリモル) を滴下した。その反応物を周囲温度に温めた後、1 時間還流させた。その時点で、その反応物を冷却し、E t O A c で希釈、逐次的に H₂ O そして食塩水で洗浄した

後、 Na_2SO_4 で乾燥させた。その混合物を濾過した後、溶媒を減圧下で蒸発させることで化合物1bを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 DMSO-d_6) : δ 10.34 (s、1H)、7.85–7.90 (m、2H)、7.42–7.53 (m、2H)、2.79 (s、3H)。

B. (3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -メタノール。

化合物1b (2.3g ; 13.0ミリモル) を MeOH (30mL) に入れることで生じさせた溶液を周囲温度で攪拌しながらこれにホウ水素化ナトリウム (1.0g ; 26.4モル) を等しく3分割して加えた。その反応混合物を室温で18時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させた。その結果として得た残留物を EtOAc と H_2O の間で分離させることで層分離を起こさせた。その有機相を逐次的に H_2O そして食塩水で洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させた。その混合物を濾過した後、溶媒を減圧下で除去することで化合物1cを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.08–8.10 (d、1H)、7.89–7.91 (d、1H)、7.49–7.59 (m、2H)、5.72–5.75 (t、1H)、4.92–4.94 (d、2H)、2.53 (s、3H)。

C. 2-ブロモメチル-3-メチルベンゾ [b] チオフェン。

化合物1c (2.19g、12.3ミリモル) を無水エーテル (40mL) に溶解させて、これに周囲温度で三臭化リン (0.583mL ; 18.4ミリモル) を滴下した。その反応物を周囲温度で1時間攪拌し、 EtOAc で希釈し、逐次的に飽和 NaHCO_3 、 H_2O そして食塩水で洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させた。その混合物を濾過した後、その濾液に減圧下で蒸発を受けさせることで化合物1dを得た。(注：材料が不安定であることから直ちに次の段階で用いる)。

D. (3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル) -ホスホン酸ジエチルエステル。

化合物1d (2.76g ; 11.5ミリモル) をトルエン (15mL) に入れることで生じさせた溶液にトリエチルホスファイト化合物1e (2.2mL ; 12.6ミリモル) を加えた後、その反応物を18時間還流させた。その反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮した後、その結果として得た残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2) にかけてヘキサン- EtOAc の勾配で溶離させて精製することで化合物1fを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) : δ 7.75–7.77 (d、1H)、7.62–7.64 (d、1H)、7.27–7.37 (m、2H)、4.04–4.14 (q、4H)、3.38–3.44 (d、2H)、2.36–2.37 (d、3H)、1.25–1.36 (t、6H) ; LC/MS : $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{PS}$: m/z 299.0 ($\text{M}+1$)。

E. 化合物50 : [2-(4-フルオロフェニル) -1-(3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -エチル] -ホスホン酸ジエチルエステル。

化合物1f (0.2g ; 0.671ミリモル) を THF (3.0mL) に入れることで生じさせた溶液を -70°C に冷却した後、これにヘキサン中2.5Mの n -ブチルリチウム溶液 (0.332mL ; 0.805ミリモル) を滴下した。その反応混合物を -70°C で30分間攪拌した後、化合物1g (0.092mL ; 0.739ミリモル) を THF (0.7mL) に入れることで生じさせた溶液を滴下した。その反応混合物を周囲温度になるまでゆっくり温めて更に30分間攪拌した後、飽和 NH_4Cl 水溶液 (1.0mL) で反応を消滅させた。その混合物を EtOAc で希釈し、 H_2O に続いて食塩水で洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させた。次に、その混合物を濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その結果として得た残留物を逆相半調製用 HPLC にかけて55%から75%の $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ に至る勾配で溶離させて精製することで化合物50を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) : δ 7.77–7.79 (m、1H)、7.53–7.55 (m、1H)、7.28–7.35 (m、2H)、6.96–7.01 (m、2H)、6.78–6.84 (m、2H)、4.10–4.19 (m、3H)、3.91–4.09 (m、1H)、3.77–3.86 (m、1H)、3.46–3.53 (m、1H)

)、3.08-3.16 (m、1H)、2.00-2.01 (d、3H)、1.29-1.33 (t、3H)、1.22-1.25 (t、3H) ; LC/MS : $C_{21}H_{24}FO_3$ PS : m/z 406.8 (M+1) .

【0209】

この上の実施例1に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した：

【0210】

【表 1】

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
1	452.9	452.1	63	438.9	438.1
4	452.9	422.1	66	468.7	466.0
7	406.8	406.1	67	474.8	474.1
9	409.8	408.1	68	442.8	442.1
10	424.8	424.1	69	470.9	470.1
11	437.1	436.2	70	453.8	452.0
14	424.8	424.1	71	466.8	466.1
17	424.8	424.1	73	508.8	508.1
18	402.9	402.1	74	374.9	374.1
21	458.7	456.0	75	411.0	410.1
22	406.8	406.1	76	474.8	474.0
23	440.7	440.1	78	442.6	442.0
25	440.1	439.1	80	393.9	392.1
26	402.9	402.1	81	490.8	490.1
27	440.7	440.1	83	424.8	424.1
28	458.7	458.1	85	410.9	408.1
31	474.8	474.1	87	377.0	376.1
32	418.8	418.1	89	388.8	388.1
35	458.7	456.0	90	430.8	430.1
37	474.8	474.1	91	456.7	456.1
39	442.8	442.1	92	487.0	486.1
40	468.7	466.0	95	444.7	442.0
46	438.9	438.1	96	510.8	510.1
47	458.7	456.0	98	426.7	426.1
48	422.9	422.1	99	490.8	490.1
49	490.8	490.1	100	444.7	442.0
50	406.8	406.1	101	532.8	532.2

【 0 2 1 1 】

【表 2】

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
51	392.9	392.1	102	442.8	442.1
52	456.7	456.1	112	452.7	452.1
53	508.8	508.2	113	524.7	524.1
54	456.7	456.0	115	464.9	464.2
55	472.8	472.1	120	423.1	422.1
56	474.8	474.1	121	439.0	438.1
57	472.8	472.1	122	439.0	438.1
58	461.1	460.1	125	489.1	488.1
59	456.7	456.1	126	523.0	522.1
60	454.8	454.1	133	421.2	420.1
61	472.8	472.1	134	437.1	436.1
62	467.2	466.2	202	455.1	454.42
			265	394.35	395.1

【0212】

化合物 9：[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-メチルベンゾフラン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル。

化合物 9 の調製を実施例 1 の方法に従うが段階 A で 3-メチルベンゾフランを化合物 1 a の代わりに用いることで実施した。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.43-7.48 (m、2H)、7.14-7.32 (m、4H)、6.96-6.99 (m、1H)、3.92-4.10 (m、5H)、3.26-3.30 (t、2H)、2.02-2.03 (d、3H)、1.21-1.24 (t、3H)、1.12-1.15 (t、3H) ; LC/MS : C₂₁H₂₃F₂O₄P : m/z 409.8 (M+1)。

化合物 14：[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル。

化合物 14 の調製を実施例 1 の方法に従うが段階 E で 3,4-ジフルオロベンジルブロマイドを化合物 1 g の代わりに用いることで実施した。¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 7.76-7.78 (m、1H)、7.54-7.56 (m、1H)、7.28-7.35 (m、2H)、6.86-6.93 (m、2H)、6.73-6.76 (m、1H)、4.03-4.18 (m、3H)、3.89-4.01 (m、1H)、3.74-3.88 (m、1H)、3.45-3.51 (m、1H)、3.08-3.16 (m、1H)、2.07 (s、3H)、1.30-1.33 (t、3H)、1.18-1.22 (t、3H) ; LC/MS : C₂₁H₂₃F₂O₃PS : m/z 424.8 (M+)。

化合物 25：[1-ベンゾチアゾール-2-イル-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル。

化合物 25 の調製を実施例 1 の方法に従うが段階 B でベンゾチアゾール-2-カルボアルデヒドを化合物 1 b の代わりに用いかつ段階 E で 3,4-ジフルオロベンジルブロマイ

ドを化合物 1 g の代わりに用いることで実施した。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.02–8.04 (t、1H)、7.91–7.93 (d、1H)、7.29–7.59 (m、3H)、7.12–7.29 (m、1H)、6.88–7.12 (m、1H)、4.10–4.97 (m、3H)、3.24–3.52 (m、2H)、1.12–1.38 (m、9H)、1.00–1.12 (m、3H) ; LC/MS : $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{NO}_3\text{PS}$: m/z 440.1 (M+1).

化合物 53 : [2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ビス-(2,2-ジメチルプロピル) エステル.

化合物 53 の調製を実施例 1 の方法に従うが段階 D でトリネオペンチルホスファイトを化合物 1 e の代わりに用いかつ段階 E で 3,4-ジフルオロベンジルブロマイドを化合物 1 g の代わりに用いることで実施した。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CD_3OD) : δ 7.79–7.81 (m、1H)、7.57–7.59 (m、1H)、7.30–7.33 (m、2H)、7.00–7.02 (m、1H)、6.72–6.93 (m、1H)、3.92–4.23 (m、1H)、3.69–3.75 (m、3H)、3.54–3.57 (m、1H)、3.42–3.53 (m、1H)、2.78–3.21 (m、1H)、2.08–2.09 (d、3H)、0.865–0.933 (m、18H) ; LC/MS : $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{O}_3\text{PS}$: m/z 508.8 (M+).

化合物 62 : 2-(3,4-ジフルオロフェニル)-[1-(3,5-ジメチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物 62 の調製を実施例 1 の方法に従うが段階 A で 3,5-ジメチルベンゾ [b] チオフェンを化合物 1 a の代わりに用い ; 段階 D でトリイソプロピルホスファイトを化合物 1 e の代わりに用いかつ段階 E で 3,4-ジフルオロベンジルブロマイドを化合物 1 g の代わりに用いることで実施した。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) : δ 7.64–7.66 (d、1H)、7.32 (s、1H)、7.12–7.14 (d、1H)、6.82–6.91 (m、2H)、6.69–6.72 (m、1H)、4.72–4.77 (m、1H)、4.60–4.65 (m、1H)、3.66–3.75 (m、1H)、3.41–3.44 (m、1H)、3.06–3.11 (m、1H)、2.44 (s、3H)、2.29–2.30 (d、3H)、1.29–1.32 (m、9H)、1.02–1.04 (d、3H) ; LC/MS : $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{O}_3\text{PS}$: m/z 467.2 (M+1).

化合物 63 : [1-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物 63 の調製を実施例 1 の方法に従うが段階 B でベンゾ [b] チオフェン-2-カルボアルデヒドを化合物 1 b の代わりに用い ; 段階 D でトリイソプロピルホスファイトを化合物 1 e の代わりに用いかつ段階 E で 3,4-ジフルオロベンジルブロマイドを化合物 1 g の代わりに用いることで実施した。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 7.84–7.86 (m、1H)、7.70–7.72 (m、1H)、7.16–7.32 (m、5H)、6.72–7.10 (m、1H)、4.61–4.65 (m、1H)、4.47–4.51 (m、1H)、3.90–4.23 (m、1H)、3.20–3.49 (m、1H)、2.92–3.20 (m、1H)、1.20–1.27 (m、9H)、1.01–1.03 (d、3H) ; LC/MS : $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{O}_3\text{PS}$: m/z 438.9 (M+1).

化合物 78 : [1-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 78 の調製を実施例 1 の方法に従うが段階 A でベンゾ [b] チオフェンを化合物 1 a の代わりに用いかつ段階 E で 3,4-ジクロロベンジルブロマイドを化合物 1 g の代わりに用いることで実施した。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 7.85–7.87 (d、1H)、7.71–7.73 (d、1H)、7.55–7.56 (d、1H)、7.40–7.42 (d、1H)、7.19–7.32 (m、4H)、4

10

20

30

40

50

. 18-4.28 (m, 1H)、3.87-4.09 (m, 4H)、3.32-3.45 (m, 1H)、3.10-3.19 (m, 1H)、1.21-1.24 (t, 3H)、1.10-1.14 (t, 3H); LC/MS: $C_{20}H_{21}Cl_2O_3PS$: m/z 442.6 (M+1).

化合物87: [1-ベンゾフラン-2-イル-2-(4-フルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物87の調製を実施例1の方法に従うが段階Bでベンゾフラン-2-カルボアルデヒドを化合物1bの代わりに用いることで実施した。 ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.48-7.53 (m, 2H)、7.11-7.25 (m, 4H)、6.97-7.01 (t, 2H)、6.73-6.74 (d, 1H)、4.00-4.10 (m, 5H)、3.19-3.31 (m, 2H)、1.21-1.24 (t, 3H)、1.12-1.16 (t, 3H); LC/MS: $C_{20}H_{22}FO_4P$: m/z 377.0 (M+1).

10

化合物92: [1-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物92の調製を実施例1の方法に従うが段階Aで5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェンを化合物1aの代わりに用い; 段階Dでトリイソプロピルホスファイトを化合物1eの代わりに用いかつ段階Eで3,4-ジフルオロベンジルブロマイドを化合物1gの代わりに用いることで実施した。 ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.89-7.91 (d, 1H)、7.67-7.68 (d, 1H)、7.14-7.32 (m, 3H)、6.95-6.98 (m, 1H)、4.63-4.68 (m, 1H)、4.48-4.53 (m, 1H)、4.09-4.18 (m, 1H)、3.34-3.39 (m, 1H)、2.99-3.05 (m, 1H)、2.10-2.11 (d, 3H)、1.24-1.27 (m, 6H)、1.20-1.22 (d, 3H)、0.962-0.977 (d, 3H); LC/MS: $C_{23}H_{26}ClF_2O_3PS$: m/z 487.0 (M+1).

20

化合物101: [2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジシクロヘキシルエステル.

化合物101の調製を実施例1の方法に従うが段階Dでトリシクロヘキシルホスファイトを化合物1eの代わりに用いかつ段階Eで3,4-ジフルオロベンジルブロマイドを化合物1gの代わりに用いることで実施した。 ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.84-7.86 (m, 1H)、7.58-7.61 (m, 1H)、7.24-7.33 (m, 3H)、7.13-7.20 (m, 1H)、6.95-6.97 (m, 1H)、4.30-4.40 (m, 2H)、4.09-4.14 (m, 1H)、3.37-3.39 (m, 1H)、2.82-3.10 (m, 1H)、2.10-2.11 (d, 3H)、1.80 (m, 3H)、1.15-1.64 (m, 18H); LC/MS: $C_{29}H_{35}F_2O_3PS$: m/z 532.8 (M+).

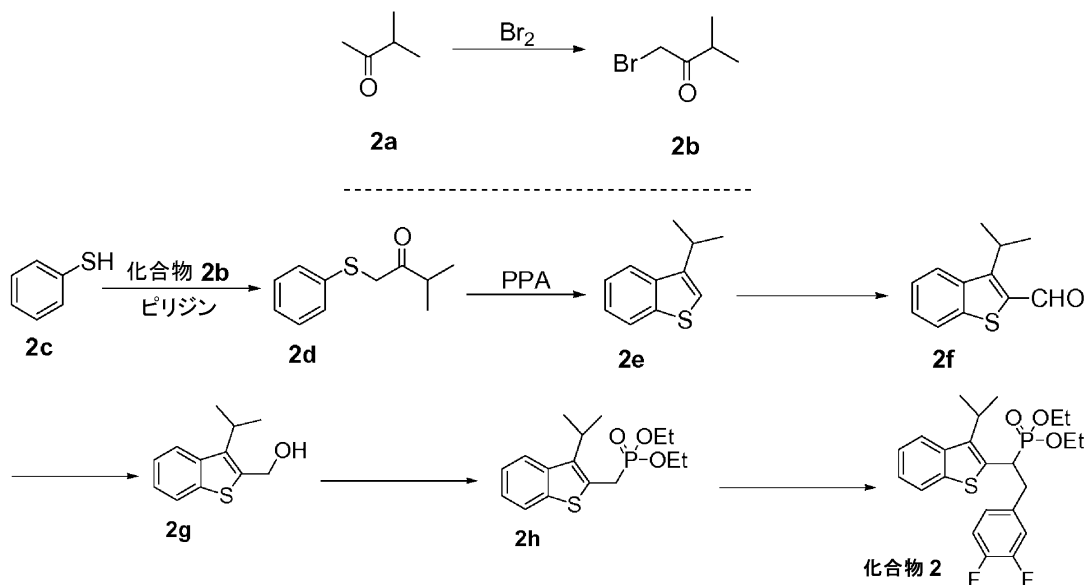
30

【0213】

実施例2

40

【化 4 5】



10

【0 2 1 4】

A. 1-ブromo-3-メチル-ブタン-2-オン.

3-メチル-2-ブタノン (6.0 g; 69.7 ミリモル) を MeOH (40 mL) に溶解させることで生じさせた溶液を 0℃ に冷却して、これに臭素 (3.56 mL; 69.7 ミリモル) を内部温度が 10℃ を超えないような速度で加えた。その反応物を 5-10℃ で 45 分間攪拌した後、これに H₂O (20 mL) を加えて、その反応物を周囲温度で更に 18 時間攪拌した。その反応混合物に水を加えた後、それにジエチルエーテルを用いた抽出を受けさせた。そのエーテル抽出液を一緒にして逐次的に 10% の NaHCO₃ 水溶液、H₂O そして食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、その濾液に減圧下で蒸発を受けさせることで化合物 2b を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.98 (s, 2H), 2.95-3.02 (m, 1H), 1.10-1.17 (d, 6H).

20

B. 3-メチル-1-フェニルスルファニル-ブタン-2-オン.

チオフェノール (2c) (4.44 mL; 43.4 ミリモル) をジエチルエーテル (29 mL) に入れることで生じさせた溶液に周囲温度でピリジン (17.2 mL; 0.21 モル) を加えた後に化合物 2b (7.18 g; 43.5 ミリモル) をジエチルエーテル (15 mL) に入れることで生じさせた溶液を滴下した後、その反応物を 72 時間攪拌した。その反応物を EtOAc で希釈し、2N HCl、H₂O そして食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂) にかけてヘプタン-EtOAc の勾配で溶離させて精製することで化合物 2d を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.18-7.35 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 2.90-2.97 (m, 1H), 1.09-1.10 (d, 6H).

30

40

C. 3-イソプロピル-ベンゾ [b] チオフェン.

PPA (8.2 g) をクロロベンゼン (50 mL) に入れることで生じさせた熱溶液 (136℃) に化合物 2d (4.34 g; 22.4 ミリモル) をクロロベンゼン (35 mL) に入れることで生じさせた溶液を加える。その反応物を 136℃ で 18 時間攪拌し、周囲温度になるまで冷却し、EtOAc で希釈し、H₂O で反応を消滅させ、EtOAc 層を H₂O そして食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂) にかけてヘプタン-EtOAc の勾配で溶離させて精製することで化合物 2e を得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.95-7.97 (m, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 3.26-3.31 (m,

50

1 H)、1.31-1.33 (d、6 H) ; LC/MS : C₁₅H₂₂NO₃PS : m/z 328.0 (M+1).

D. 3-イソプロピル-ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサルデヒド.

化合物 2 f の調製を実施例 1 の段階 A に記述した方法に従うが化合物 2 e を化合物 1 a の代わりに用いることで実施した。

E. (3-イソプロピル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -メタノール.

化合物 2 g の調製を実施例 1 の段階 B に記述した方法に従うが化合物 2 f を化合物 1 b の代わりに用いることで実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂) による精製でヘプタン-EtOAc の勾配を用いた溶離を実施することで化合物 2 g を得た。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 7.85-7.88 (m、1 H)、7.26-7.34 (m、1 H)、5.61-5.64 (t、1 H)、4.76-4.77 (d、1 H)、3.38-3.42 (m、1 H)、1.35-1.37 (d、6 H).

F. (3-イソプロピル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル) -ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 2 h の調製を実施例 1 の段階 C および D に記述した方法に従うが化合物 2 g を化合物 1 c の代わりに用いることで実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂) による精製でヘプタン-EtOAc の勾配を用いた溶離を実施することで化合物 2 h を得た。¹H-NMR (300 MHz、CD₃OD) : δ 7.93-7.95 (d、1 H)、7.75-7.77 (d、1 H)、7.25-7.30 (m、2 H)、4.05-4.13 (m、4 H)、3.51-3.56 (d、2 H)、3.43-3.47 (m、1 H)、1.46-1.48 (d、6 H)、1.27-1.31 (t、6 H) ; LC/MS : C₁₆H₂₃O₃PS : m/z 326.9 (M+1).

化合物 2 : [2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-イソプロピル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -エチル] -ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 2 の調製を実施例 1 の段階 E に記述した方法に従うが化合物 2 h を化合物 1 f の代わりに用いかつ 3,4-ジフルオロベンジルブロマイドを化合物 1 g の代わりに用いることで実施した。¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.82-7.88 (m、2 H)、7.16-7.29 (m、4 H)、6.81-7.06 (m、1 H)、3.90-4.11 (m、5 H)、3.14-3.54 (m、2 H)、2.85-3.14 (m、1 H)、0.97-1.31 (m、12 H) ; LC/MS : C₂₃H₂₇F₂O₃PS : m/z 452.9 (M+1).

【0215】

この上の実施例 2 に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した：

【0216】

【表 3】

化合物	MS 実測値	MS 計算値
19	480.7	480.2

【0217】

実施例 3

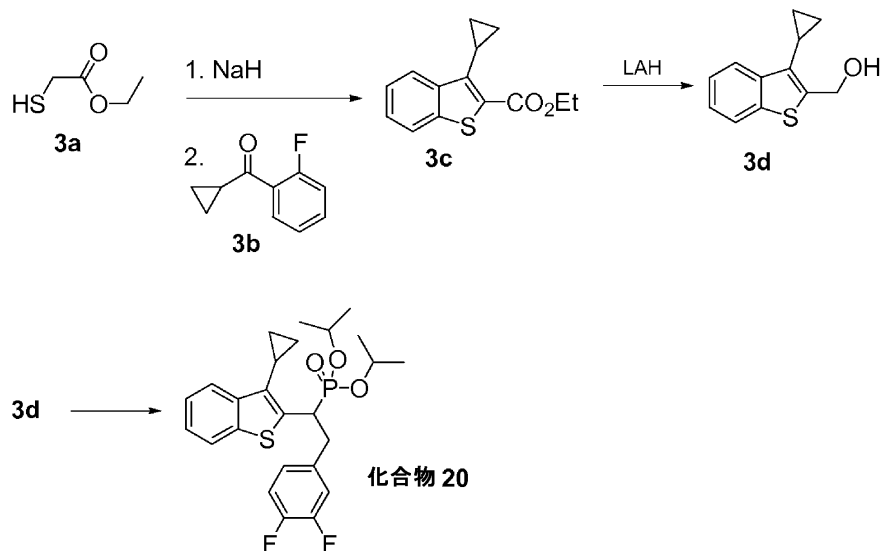
10

20

30

40

【化 4 6】



10

【0218】

A. 3-シクロプロピル-ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチルエステル.

60%のNaH (0.26g; 7.74ミリモル)をTHF (10mL)に入れることで生じさせた周囲温度の懸濁液にチオグリコール酸エチル (化合物3a) (0.86g; 7.14ミリモル)を滴下した後、その反応物を周囲温度で30分間攪拌した。シクロプロピル- (2-フルオロフェニル)-メタノン (化合物3b) (0.98g; 5.96ミリモル)を一度に加えた。その反応物を18時間還流させた後、冷却し、EtOAcで希釈し、逐次的に1N NaOH、H₂Oそして食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂) にかけてヘプタン-EtOAcの勾配で溶離させて精製することで0.484g (33%)の化合物3cを得た。¹H-NMR (300MHz、DMSO-d₆): δ 7.99-8.05 (m、2H)、7.64-7.75 (m、1H)、7.32-7.54 (m、2H)、4.31-4.37 (q、2H)、2.36-2.51 (m、1H)、1.32-1.36 (t、3H)、1.08-1.16 (m、4H); LC/MS: C₁₄H₁₄O₂S: m/z 247.1 (M+1).

20

30

B. (3-シクロプロピル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-メタノール.

1Mの水素化リチウムアルミニウム-THF溶液 (23mL; 23ミリモル)を0℃に冷却して、これに化合物3c (1.88g; 7.65ミリモル)をTHF (25. mL)に入れることで生じさせた溶液を内部温度が0-5℃の範囲に維持されるように滴下した。その反応物を0℃で更に1時間攪拌した。飽和NH₄Clで反応を消滅させた後、それに3N NaOHを加えた。層分離を起こさせた後、その有機相を逐次的にH₂Oそして食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮することで化合物3dを得た。¹H-NMR (300MHz、DMSO-d₆): δ 3.55-3.74 (m、2H)、7.34-7.38 (m、1H)、7.27-7.31 (m、1H)、5.57-5.60 (t、1H)、4.83-4.85 (m、2H)、1.75-1.81 (m、1H)、0.965-0.996 (m、2H)、0.581-0.620 (m、2H).

40

C. 化合物20: [1-(3-シクロプロピル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物20の調製を実施例1に記述した方法に従うが段階Cで化合物3dを化合物1cの代わりに用い、段階Dでトリイソプロピルホスファイトを化合物1eの代わりに用いかつ段階Eで3,4-ジフルオロベンジルブロマイドを化合物1gの代わりに用いることで実施した。¹H-NMR (300MHz、CDCl₃): δ 7.83-7.85 (m、

50

1 H)、7.76-7.78 (m、1 H)、7.26-7.33 (m、2 H)、6.84-6.91 (m、2 H)、6.70-6.73 (m、1 H)、4.73-4.78 (m、1 H)、4.62-4.66 (m、1 H)、4.14-4.24 (m、1 H)、3.41-3.48 (m、1 H)、3.03-3.11 (m、1 H)、1.24-1.36 (m、10 H)、0.840-0.976 (m、5 H)、0.644-0.681 (m、1 H)、0.49-0.82 (m、1 H) ; LC/MS $C_{25}H_{29}F_2O_3PS$: m/z 479.1 (M+1) .

【0219】

この上の実施例3に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した：

【0220】

【表4】

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
5	479.1	478.2	65	459.0	458.1
20	479.1	478.2	82	455.1	454.1
29	451.1	450.1	84	493.0	492.1
38	507.1	506.2	116	493.0	492.1
41	465.1	464.1	117	513.2	512.1
45	443.1	442.1	119	493.2	492.2
			129	465.1	480.2

【0221】

化合物41：[1-(3-シクロブチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル。

化合物41の調製を実施例3に記述した方法に従うが段階Aでシクロブチル-(2-フルオロフェニル)-メタノン化合物3bの代わりに用いることで実施した。 ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) : δ 7.93-7.95 (m、1 H)、7.79-7.81 (m、1 H)、7.26-7.33 (m、2 H)、6.94-7.04 (m、2 H)、6.82-6.85 (m、1 H)、3.90-4.20 (m、5 H)、3.68 (m、1 H)、3.39-3.47 (m、1 H)、3.03-3.25 (m、1 H)、2.54-2.59 (m、1 H)、2.30-2.37 (m、1 H)、1.94-2.13 (m、3 H)、1.32-1.36 (t、3 H)、1.14-1.17 (t、3 H) ; LC/MS : $C_{24}H_{27}F_2O_3PS$: m/z 465.1 (M+1) .

化合物45：[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(5-フルオロ-3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル。

化合物45の調製を実施例3に記述した方法に従うが段階Aで1-(2,5-ジフルオロフェニル)-エタノン化合物3bの代わりに用いることで実施した。 ^1H NMR (300 MHz、 $DMSO-d_6$) : δ 7.87-7.91 (m、1 H)、7.42-7.45 (m、1 H)、7.31-7.36 (m、1 H)、7.14-7.22 (m、2 H)、7.00-7.01 (m、1 H)、4.20-4.30 (m、1 H)、4.03-4.08 (m、2 H)、3.87-3.99 (m、2 H)、3.35-3.40 (m、1 H)、3.01-3.08 (m、1 H)、2.12-2.13 (m、3 H)、1.22-1.26 (t、3 H)、1.09-1.12 (t、3 H) ; LC/MS $C_{21}H_{22}F_3O_3PS$: m/z 443.1 (M+1) .

化合物 65 : [1-(4-クロロ-3-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 65 の調製を実施例 3 に記述した方法に従うが段階 A で 1-(2-フルオロ-6-フルオロ-フェニル)-エタノンを化合物 3 b の代わりに用いることで実施した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.85-7.87 (m, 1H)、7.33-7.38 (m, 2H)、7.17-7.27 (m, 2H)、7.01 (m, 1H)、4.04-4.11 (m, 1H)、3.91-3.95 (m, 2H)、3.91-3.94 (m, 2H)、3.03-3.10 (m, 1H)、2.43-2.49 (d, 3H)、1.23-1.26 (t, 3H)、1.10-1.14 (t, 3H); LC/MS: C₂₁H₂₂ClF₂O₃PS: m/z 459.0 (M+1).

10

化合物 82 : [2-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-1-[6-メトキシ-3-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 82 の調製を実施例 3 に記述した方法に従うが段階 A で 1-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-エタノンを化合物 3 b の代わりに用いることで実施した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.45-7.47 (d, 1H)、7.34-7.35 (m, 1H)、6.87-7.03 (m, 4H)、3.90-4.17 (m, 5H)、3.83 (s, 3H)、3.37-3.59 (m, 1H)、2.91-3.16 (m, 1H)、2.03-2.04 (m, 3H)、1.31-1.35 (t, 3H)、1.15-1.19 (t, 3H); LC/MS: C₂₂H₂₅F₂O₄PS: m/z 455.1 (M+1).

20

化合物 84 : [2-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-(3-メチル)-4-トリフルオロメチル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 84 の調製を実施例 3 に記述した方法に従うが段階 A で 1-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-フェニル)-エタノンを化合物 3 b の代わりに用いることで実施した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.14-8.40 (m, 1H)、7.63-8.02 (m, 1H)、7.41-7.62 (m, 1H)、7.26-7.41 (m, 1H)、7.11-7.26 (m, 1H)、6.89-7.11 (m, 1H)、4.26-4.58 (m, 1H)、4.02-4.22 (m, 2H)、3.74-4.02 (m, 2H)、3.38-3.58 (m, 1H)、3.04-3.16 (m, 1H)、2.07-2.30 (s, 3H)、1.15-1.38 (t, 3H)、1.03-1.15 (t, 3H); LC/MS: C₂₂H₂₂F₅O₃PS: m/z 493.0 (M+1).

30

化合物 117 : [1-(6-クロロ-3-シクロペンチル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 117 の調製を実施例 3 に記述した方法に従うが段階 A で (4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-シクロペンチル-メタノンを化合物 3 b の代わりに用いることで実施した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (m, 1H)、7.63-7.65 (m, 1H)、7.25-7.28 (m, 1H)、7.00-7.04 (m, 2H)、6.83-6.99 (m, 1H)、3.92-4.21 (m, 5H)、3.42-3.48 (m, 1H)、3.04-3.24 (m, 2H)、1.62-1.94 (m, 7H)、1.15-1.36 (m, 7H); LC/MS: C₂₅H₂₈ClF₂O₃PS: m/z 513.2 (M+1).

40

化合物 119 : [1-(3-シクロヘキシル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 119 の調製を実施例 3 に記述した方法に従うが段階 A で シクロヘキシル-(2-フルオロ-フェニル)-メタノンを化合物 3 b の代わりに用いることで実施した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.89-7.91 (m, 1H)、7.78-7.81 (m, 1H)、7.25-7.29 (m, 2H)、6.96-7.05 (m

50

、2 H)、6. 83-6. 86 (m、1 H)、3. 92-4. 21 (m、5 H)、3. 43-3. 49 (m、1 H)、3. 07-3. 11 (m、1 H)、2. 45 (m、1 H)、1. 15-1. 85 (m、17 H) ; LC/MS : C₂₆H₃₁F₂O₃PS : m/z 493. 2 (M+1) .

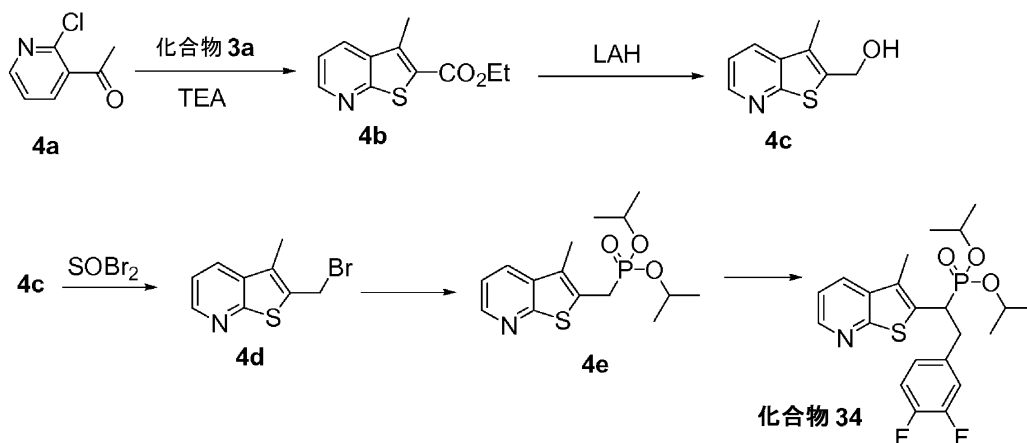
化合物129 : [2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-[3-(2, 2-ジメチルプロピル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物129の調製を実施例3に記述した方法に従うが段階Aで1-(2-フルオロフェニル)-3, 3-ジメチルブタン-1-オンを化合物3bの代わりに用いることで実施した. ¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) : δ 7. 93-7. 95 (m、1 H)、7. 79-7. 81 (m、1 H)、7. 26-7. 33 (m、2 H)、6. 94-7. 04 (m、2 H)、6. 82-6. 85 (m、1 H)、3. 90-4. 20 (m、5 H)、3. 68 (m、1 H)、3. 39-3. 47 (m、1 H)、3. 03-3. 25 (m、1 H)、2. 54-2. 59 (m、1 H)、2. 30-2. 37 (m、1 H)、1. 94-2. 13 (m、3 H)、1. 32-1. 36 (t、3 H)、1. 14-1. 17 (t、3 H) ; LC/MS : C₂₄H₂₇F₂O₃PS : m/z 465. 1 (M+1) .

【0222】

実施例4

【化47】



【0223】

A. 3-メチルーチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル.

化合物4a (0. 637 g ; 4. 1ミリモル)をMeCN (3. 0 mL)に溶解させることで生じさせた周囲温度の溶液にTEA (0. 743 mL ; 5. 3ミリモル)に続いて化合物3a (0. 542 g ; 4. 5ミリモル)を加えた後、その反応物をマイクロ波照射下で180℃に20分間加熱した。その粗反応物をEtOAcで希釈し、逐次的に3N NaOH、H₂Oそして食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂)にかけてヘプタン-EtOAcの勾配で溶離させて精製することで化合物4bを得た。 ¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 8. 72-8. 74 (m、1 H)、8. 28-8. 42 (m、1 H)、7. 36-7. 67 (m、1 H)、4. 21-4. 49 (q、2 H)、1. 21-1. 36 (t、3 H) ; LC/MS : C₁₁H₁₁NO₂S : m/z 222. 0 (M+1) .

B. (3-メチルーチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)-メタノール.

THF中1. 0MのLAH溶液 (8. 6 mL)を0℃に冷却して、これに化合物4b (0. 632 g ; 2. 85ミリモル)をTHF (10 mL)に溶解させることで生じさせた溶液を滴下した後、その反応物を0℃で2時間攪拌した。H₂Oで反応を消滅させ、Et

OAcを用いた抽出を実施した後、その有機相を逐次的にH₂Oそして食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮することで化合物4cを得た。

C. 2-ブロモメチル-3-メチル-チエノ[2, 3-b]ピリジン.

化合物4c (0.210g; 1.17ミリモル)をDCE (3.0mL)に入れることで生じさせた周囲温度の溶液に臭化チオニル (0.182mL; 2.34ミリモル)を加えた。その反応物を3時間還流させ、冷却し、EtOAcで希釈した後、逐次的に10%

NaHCO₃、H₂Oそして食塩水で洗浄した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮することで化合物4dを得た。

D. (3-メチル-チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イルメチル)-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物4dをトルエン (9.0mL)に入れることで生じさせた溶液にトリイソプロピルホスファイト (0.731mL; 3.51ミリモル)を加えた後、その反応物を18時間還流させた。その反応物を冷却し、減圧下で濃縮した後、その粗残留物を逆相半調製用HPLCにかけて25-45%のMeCN-H₂Oに至る勾配で溶離させて精製することで化合物4eを得た。¹H-NMR (300MHz、DMSO-d₆): δ 8.48-8.50 (m、1H)、8.08-8.11 (m、1H)、7.39-7.43 (m、1H)、4.55-4.60 (m、2H)、3.48-3.53 (d、2H)、2.23 (s、3H)、2.46-2.50 (d、3H)、1.86-1.93 (d、3H); LC/MS: C₁₅H₂₂NO₃PS: m/z 328.0 (M+1).

E. 化合物34: [2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-メチル-チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物34の調製を実施例1の段階Eに記述した方法に従うが化合物4eを化合物1fの代わりに用いかつ3,4-ジフルオロベンジルブロマイドを化合物1gの代わりに用いることで実施した。¹H-NMR (300MHz、DMSO-d₆): δ 9.27-9.28 (m、1H)、8.81-8.83 (m、1H)、8.13-8.19 (m、2H)、7.97-8.02 (m、1H)、7.81-7.83 (m、1H)、5.46-5.50 (m、1H)、5.34-5.38 (m、1H)、4.94-5.02 (m、1H)、4.17-4.22 (m、3H)、3.81-3.88 (m、1H)、2.94-2.95 (d、3H)、2.04-2.09 (m、9H)、1.82-1.83 (m、3H); LC/MS: C₂₂H₂₆F₂NO₃PS: m/z 454.1 (M+1).

【0224】

この上の実施例4に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した:

【0225】

【表5】

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
3	443.1	442.1	34	454.1	453.1
8	443.1	442.1	43	507.1	506.1
16	443.1	442.1	131	412.0	411.1

【0226】

化合物3: [2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(4-フルオロ-3-メチル-ベンゾ[b]-チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物3の調製を実施例4に記述した方法に従うが段階Aで1-(2,6-ジフルオロフェニル)-エタノンを化合物4aの代わりに用いることで実施した。¹H-NMR (

10

20

30

40

50

300 MHz, CDCl_3) : δ 7.50–7.52 (d, 1H), 7.18–7.23 (m, 1H), 6.86–6.97 (m, 3H), 6.75–6.78 (m, 1H), 3.92–4.17 (m, 4H), 3.74–3.84 (m, 1H), 3.45–3.51 (m, 1H), 3.05–3.13 (m, 1H), 2.22–2.24 (m, 3H), 1.31–1.35 (t, 3H), 1.20–1.24 (t, 3H); LC/MS $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{O}_3\text{PS}$: m/z 443.1 (M+1).

化合物 8 : [2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(7-フルオロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 8 の調製を実施例 4 に記述した方法に従うが段階 A で 1-(2,3-ジフルオロフェニル)-エタノンを化合物 4a の代わりに用いることで実施した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.44–7.49 (m, 2H), 7.05–7.10 (m, 1H), 6.84–6.95 (m, 2H), 6.73–6.76 (m, 1H), 3.93–4.17 (m, 4H), 3.72–3.81 (m, 1H), 3.43–3.50 (m, 1H), 3.04–3.13 (m, 1H), 2.03–2.04 (d, 3H), 1.30–1.34 (t, 3H), 1.20–1.24 (t, 3H); LC/MS $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{O}_3\text{PS}$: m/z 443.1 (M+1).

化合物 16 : [2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(6-フルオロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 16 の調製を実施例 4 に記述した方法に従うが段階 A で 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-エタノンを化合物 4a の代わりに用いることで実施した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.28–7.25 (m, 2H), 6.85–7.03 (m, 3H), 6.74–6.77 (m, 1H), 3.98–4.17 (m, 4H), 3.76–3.86 (m, 1H), 3.47–3.53 (m, 1H), 3.07–3.15 (m, 1H), 2.06–2.07 (d, 3H), 1.30–1.33 (t, 3H), 1.24–1.27 (t, 3H); LC/MS $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{O}_3\text{PS}$: m/z 443.1 (M+1).

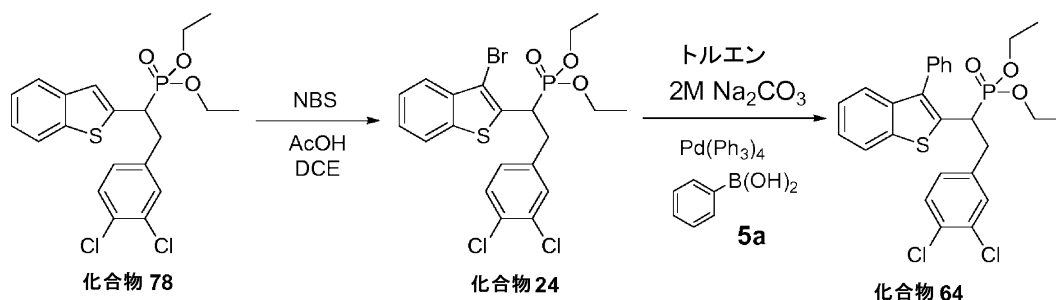
化合物 43 : [2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物 43 の調製を実施例 4 に記述した方法に従うが段階 A で 2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)-エタノンを化合物 4a の代わりに用いることで実施した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.79–7.81 (m, 2H), 7.37–7.41 (m, 2H), 6.85–6.96 (m, 2H), 6.74–6.77 (m, 1H), 4.74–4.79 (m, 1H), 4.62–4.66 (m, 1H), 4.22–4.28 (m, 1H), 3.49–3.55 (m, 1H), 3.09–3.16 (m, 1H), 1.29–1.34 (m, 9H), 1.01–1.03 (d, 3H); LC/MS $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{O}_3\text{PS}$: m/z 507.1 (M+1).

【0227】

実施例 5

【化 48】



【0228】

10

20

30

40

50

A. 化合物 24 : [1-(3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

実施例 1 の化合物 78 (0.36 g ; 0.814 ミリモル) を DCE (4.3 mL) に入れることで生じさせた溶液に AcOH (4.3 mL) に続いて N-ブロモスクシニミド (0.188 g ; 1.05 ミリモル) を加えた後、その反応物を 18 時間還流させた。その反応物を冷却し、EtOAc で希釈した後、H₂O をして食塩水で洗浄した。その有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物を逆相半調製用 HPLC にかけて 65% から 85% の MeCN/H₂O に至る勾配で溶離させて精製することで化合物 24 を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 7.75-7.77 (t、1H)、7.68-7.70 (m、1H)、7.34-7.42 (m、2H)、7.18-7.24 (m、2H)、6.89-6.92 (m、1H)、3.91-4.23 (m、5H)、3.49-3.55 (m、1H)、3.09-3.18 (m、1H)、1.30-1.33 (t、3H)、1.20-1.23 (t、3H) ; LC/MS C₂₀H₂₀BrCl₂O₃PS : m/z 522.6 (M+1).

10

B. 化合物 64 : [2-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3-フェニルベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 24 (0.266 g ; 0.509 ミリモル) をトルエン (2.5 mL) に入れることで生じさせた溶液に 2M の Na₂CO₃ 水溶液 (1.0 mL)、フェニル-ハウ素酸 (化合物 5a) (0.124 g ; 1.01 ミリモル) およびパラジウムトリフェニルホスフィン (0.005 g ; 0.004 ミリモル) を加えた後、その反応物を 16 時間還流させた。その時点で、その反応物を冷却し、EtOAc で希釈した後、H₂O をして食塩水で洗浄した。その有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物を逆相半調製用 HPLC にかけて 70% から 90% の MeCN/H₂O に至る勾配で溶離させて精製することで化合物 64 を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 7.82-7.84 (d、1H)、7.23-7.46 (m、7H)、7.09-7.11 (d、2H)、6.90-6.91 (d、1H)、6.65-6.67 (m、1H)、6.41-6.42 (m、1H)、4.01-4.20 (m、4H)、3.72-3.81 (m、1H)、3.02-3.35 (m、2H)、1.32-1.35 (t、3H)、1.24-1.28 (t、3H) ; LC/MS C₂₆H₂₅Cl₂O₃PS : m/z 518.7 (M+).

20

30

【0229】

この上の実施例 5 に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した :

【0230】

【表 6】

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
12	472.8	472.1	194	519.0	517.37
15	518.7	516.0	195	603.0	601.83
24	522.6	519.9	196	501.0	499.37
64	518.7	518.1	197	501.0	499.37
93	596.5	593.9	198	579.0	578.27
124	501.1	500.1	199	579.0	578.27
127	491.1	488.0	200	579.0	578.27
143	518.7	517/519	205	521.1	519.29
144	518.7	519.0	206	493.0	491.24
166	515.83	516.9	266	473.0/475.0	473.25
192	501.0	499.38	267	533.0/535.0	533.8
193	517.0	517.37			

【0231】

化合物 12：[1-(3-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル。

化合物 12 の調製を化合物 63（実施例 1 に従って調製）を用いて実施例 5 に記述した方法に従いかつ N-ブロモスクシニミドの代わりに N-クロロスクシニミドを用いることで実施した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆)：δ 7.99-8.01 (t、1H)、7.63-7.65 (m、1H)、7.42-7.45 (m、2H)、7.17-7.20 (m、2H)、6.79-7.05 (m、1H)、4.67-4.69 (m、1H)、4.50-4.52 (m、1H)、3.95-4.28 (m、1H)、3.25-3.56 (m、1H)、2.89-3.21 (m、1H)、1.27-1.28 (d、6H)、1.22-1.23 (d、3H)、1.00-1.01 (d、3H)；LC/MS C₂₂H₂₄ClF₂O₃PS：m/z 472.8 (M+1)。

化合物 15：[1-(3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル；および化合物 93：[1-ブロモ-1-(3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル。

化合物 15 の調製を化合物 63（実施例 1 に従って調製）を用いて実施例 5 に記述した方法に従うことで実施した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆)：δ 7.99-8.02 (m、1H)、7.61-7.63 (m、1H)、7.42-7.47 (m、2H)、7.15-7.25 (m、2H)、6.93-6.94 (m、1H)、4.66-4.71 (m、1H)、4.48-4.53 (m、1H)、4.05-4.12 (m、1H)、3.34-3.43 (m、1H)、2.89-3.13 (m、1H)、1.27-1.29 (d、6H)、1.21-1.23 (d、3H)、0.980-0.995 (d、3H)；LC/MS C₂₂H₂₄BrF₂O₃PS：m/z 518.7 (M+1)。

化合物 93 を化合物 15 の精製中に副生成物として単離した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆)：δ 8.09-8.11 (m、1H)、7.73-7.79 (m、2H)、7.46-7.56 (m、4H)、5.65-5.69 (m、1H)、4.

10

20

30

40

50

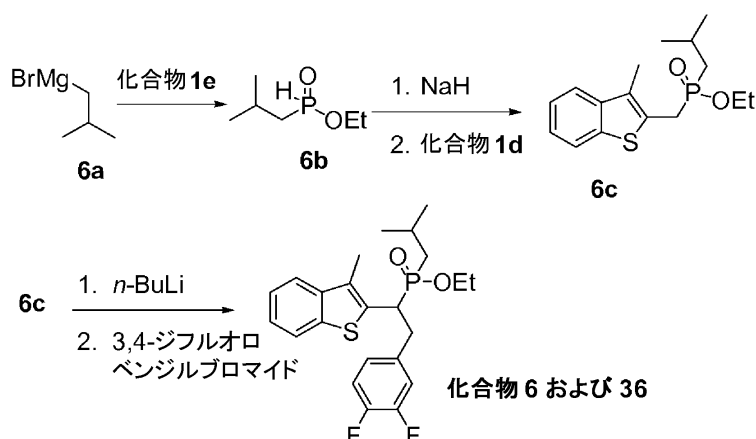
5.7-4.66 (m, 1H)、4.25-4.37 (m, 2H)、1.06-1.09 (d, 6H)、0.915-0.930 (d, 3H)、0.765-0.780 (d, 3H) ; LC/MS $C_{22}H_{23}Br_2F_2O_3PS$: m/z 596.5 (M+1).
 化合物127 : [1-(3-ブromo-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸dエチルエステル.

化合物127の調製を化合物75 (実施例1に従って調製) を用いて実施例5に記述した方法に従うことで実施した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 7.99-8.01 (m, 1H)、7.62-7.64 (m, 1H)、7.41-7.48 (m, 2H)、7.16-7.32 (m, 2H)、6.94-6.98 (m, 1H)、3.90-4.26 (m, 5H)、3.41-3.47 (m, 1H)、3.06-3.14 (m, 1H)、1.25-1.28 (t, 3H)、1.09-1.13 (t, 3H) ; LC/MS $C_{20}H_{20}BrF_2O_3PS$: m/z 491.1 (M+1).

【0232】

実施例6

【化49】



【0233】

A. イソブチル-ホスフィン酸エチルエステル.

エーテル中2.0Mのイソブチルマグネシウムブロマイド (化合物6a) 溶液 (10 mL ; 20ミリモル) に窒素下周囲温度でトリエチルホスファイト (化合物1e、4.2 mL ; 24.1ミリモル) を滴下した後、その反応物を周囲温度で6時間攪拌した。その粗混合物をEtOAcで希釈し、 H_2O そして食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、その濾液に蒸発を減圧下で受けさせた。その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2) にかけてヘプタン-EtOAcの勾配 (ニンヒドリンで染色) で溶離させて精製することで化合物6bを得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.81-7.82 (m, 0.5H, P-H)、6.49-6.50 (m, 0.5H, P-H)、4.01-4.21 (m, 2H)、2.09-2.18 (m, 1H)、1.66-1.74 (m, 2H)、1.34-1.38 (m, 3H)、1.03-1.07 (d, 6H).

B. イソブチル-(3-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル)-ホスフィン酸エチルエステル.

60%のNaH (0.208 g ; 5.21ミリモル) をトルエン (20 mL) に入れることで生じさせた懸濁を0℃に冷却して、これに化合物6b (0.837 g ; 5.57ミリモル) をトルエン (5 mL) に入れることで生じさせた溶液を滴下した。その反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、それに化合物1d (0.662 g ; 3.71ミリモル) をトルエン (5 mL) に入れることで生じさせた溶液を滴下した。その反応物を3時間還流させ、冷却し、EtOAcで希釈し、 H_2O そして食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、その濾液に蒸発を減圧下で受けさせた。その粗残留物を逆相半調製

用HPLCにかけて50%から70%のMeCN-H₂Oに至る勾配で溶離させて精製することで化合物6cを得た。¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) : δ 7.87-7.89 (d、1H)、7.68-7.70 (d、1H)、7.30-7.39 (m、2H)、3.89-3.99 (m、2H)、3.46-3.51 (m、2H)、2.32-2.33 (d、3H)、1.97-2.00 (m、1H)、1.63-1.68 (m、2H)、1.16-1.20 (t、3H)、0.965-0.982 (d、6H) ; LC/MS C₁₆H₂₃O₂PS : m/z 311.0 (M+).

C. 化合物6および36 : [2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エチル]-イソブチル-ホスホン酸エチルエステル.

10

化合物6および36の調製を実施例1の段階Eに記述した方法に従うが化合物6cを化合物1fの代わりに用いかつ3,4-ジフルオロベンジルブロマイドを化合物1gの代わりに用いることで実施した。前記化合物の混合物を逆相半調製用HPLC (J球、ODS-H80カラム ; 100 x 30mm I.D. ; S-4 μM) にかけて60%から80%のMeCN-H₂Oに至る勾配で溶離させて精製かつ分離することでジアステレオマーを得た。

化合物6 : 早く溶離してきたピーク ; ¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) : δ 7.85-7.87 (m、1H)、7.59-7.61 (m、1H)、7.27-7.32 (m、3H)、7.16-7.18 (m、1H)、6.82-7.06 (m、1H)、4.06-4.13 (m、3H)、3.23-3.33 (m、1H)、2.86-3.09 (m、1H)、2.10-2.11 (d、3H)、1.76-1.99 (m、1H)、1.59-1.65 (m、2H)、1.26-1.30 (t、3H)、0.900-0.933 (t、6H) ; LC/MS C₂₃H₂₇F₂O₂PS : m/z 436.8 (M+).

20

化合物36 : 遅く溶離してきたピーク ; ¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) : δ 7.85-7.87 (m、1H)、7.59-7.61 (m、1H)、7.26-7.34 (m、3H)、7.14-7.21 (m、1H)、6.96-6.97 (m、1H)、4.08-4.14 (m、3H)、3.89-3.95 (m、1H)、3.71-3.77 (m、1H)、3.33 (m、1H)、2.92-3.09 (m、1H)、2.11-2.12 (d、3H)、2.01-2.03 (m、1H)、1.68-1.73 (m、2H)、1.06-1.09 (t、3H)、0.976-0.992 (t、6H) ; LC/MS C₂₃H₂₇F₂O₂PS : m/z 436.8 (M+).

30

【0234】

この上の実施例6に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した :

化合物135および136 : [2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エチル]-[3-(4-メトキシフェニル)-プロピル]-ホスホン酸エチルエステル.

化合物135および136の調製を実施例6に記述した方法を用いるが段階Cで [3-(4-メトキシフェニル)-プロピル]- (3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)-ホスフィン酸エチルエステル (米国特許出願US20050176769に記述されている手順に従って調製) を化合物6cの代わりに用いることで実施した。ジアステレオマーを逆相半調製用HPLC (J球、ODS-H80カラム ; 100 x 30mm I.D. ; S-4 μM) にかけて60%から80%のMeCN-H₂Oに至る勾配で溶離させることで分離させた。

40

化合物135 : 早く溶離してきたピーク ; ¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) : δ 7.84-7.86 (m、1H)、7.59-7.61 (d、1H)、7.30-7.34 (m、3H)、7.15-7.18 (m、1H)、6.88-6.90 (m、3H)、6.68-6.70 (m、2H)、4.04-4.11 (m、3H)、3.66

50

(s、3H)、2.84–3.08 (m、3H)、2.43–2.49 (m、1H)、2.08–2.09 (d、3H)、1.61–1.63 (m、4H)、1.24–1.28 (t、3H)；LC/MS $C_{29}H_{31}F_2O_3PS$ ： m/z 528.7 (M⁺)。化合物136：遅く溶離してきたピーク；¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆)：δ 7.72–8.06 (m、1H)、7.47–7.72 (m、1H)、7.29–7.31 (m、3H)、7.09–7.23 (m、1H)、7.00–7.02 (m、3H)、6.75–6.77 (m、2H)、3.98–4.30 (m、1H)、3.85–3.98 (m、1H)、3.56–3.85 (m、4H)、3.17 (m、1H)、2.81–3.09 (m、1H)、2.28–2.32 (m、1H)、2.10–2.11 (d、3H)、1.72–1.73 (m、4H)、1.07–1.11 (t、3H)；LC/MS $C_{29}H_{31}F_2O_3PS$ ： m/z 528.7 (M⁺)。

化合物30および106：[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エチル]-メチルホスホン酸エチルエステル。

化合物30および106の調製を実施例6に記述した方法を用いるが段階Bでメチルホスフィン酸エチルエステルを化合物6bの代わりに用いることで実施した。ジアステレオマー30および106をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂)にかけてヘプタン-EtOAcの勾配で溶離させることで分離させた。

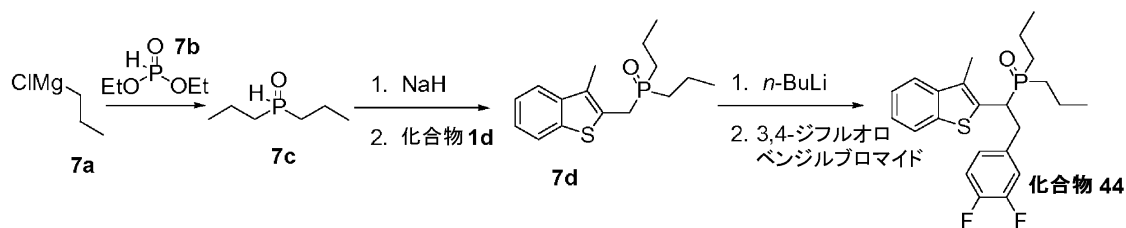
化合物30：早く溶離してきたピーク；¹H NMR (300MHz、CD₃OD)：δ 7.78–7.81 (m、1H)、7.58–7.60 (m、1H)、7.28–7.35 (m、2H)、6.96–7.06 (m、2H)、6.86–6.89 (m、1H)、3.93–4.12 (m、4H)、3.47–3.53 (m、1H)、3.03–3.11 (m、1H)、2.08–2.09 (d、3H)、1.54–1.57 (d、3H)、1.24–1.28 (t、3H)；LC/MS $C_{20}H_{21}F_2O_2PS$ ： m/z 394.8 (M⁺)。

化合物106：遅く溶離してきたピーク；LC/MS $C_{20}H_{21}F_2O_2PS$ ： m/z 394.8 (M⁺)。

【0235】

実施例7

【化50】



【0236】

A. 1-プロピルホスフィノイルプロパン。

ジエチルエーテル中2.0Mのプロピルマグネシウムクロライド(7a)溶液(58mL；116ミリモル)を氷浴で冷却しながらこれに窒素下でジエチルホスフェート(7b)(5.0mL；39ミリモル)を温度が20–30℃に維持されるような速度で滴下した。その反応物を周囲温度で1時間攪拌した後、それにK₂CO₃(16.0g；116ミリモル)をH₂O(20mL)に入れることで生じさせた冷溶液を滴下した。その結果として得た混合物を濾過し、EtOH(4 x 100mL)で洗浄し、そのEtOH洗浄液を一緒にした後、減圧下で濃縮した。その結果として得た残留物をジエチルエーテルで取り上げた後、固体を濾過で除去した。その濾液を減圧下で濃縮することで化合物7cを得た。¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆)：δ 7.28 (m、0.5H、P-H)、6.18 (m、0.5H、P-H)、1.68–1.76 (m、4H)、1.48–1.59 (m、4H)、0.972–1.00 (t、6H)。

B. 2-（ジプロピルホスフィノイルメチル）-3-メチルベンゾ [b] チオフェン.

表題の化合物 7 d の調製を実施例 6 の段階 B に記述した方法に従うが化合物 7 c を化合物 6 b の代わりに用いることで実施した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.76-7.78 (d, 1H)、7.64-7.66 (d, 1H)、7.32-7.42 (m, 2H)、3.52-3.55 (d, 2H)、2.37-2.38 (d, 3H)、1.77-1.87 (m, 4H)、1.62-1.74 (m, 4H)、1.03-1.07 (m, 6H)、0.965-0.982 (d, 6H); LC/MS C₁₆H₂₃OPS: m/z 295.1 (M+).

C. 化合物 44: 2-[2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-(ジプロピルホスフィノイルエチル)-3-メチルベンゾ [b] チオフェン.

化合物 44 の調製を実施例 6 の段階 C に記述した方法に従うが化合物 7 d を化合物 6 c の代わりに用いることで実施した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.78-7.81 (m, 1H)、7.54-7.57 (m, 2H)、7.32-7.38 (m, 2H)、6.82-6.93 (m, 2H)、6.71-6.74 (m, 1H)、3.67-3.75 (m, 8H)、0.998-1.03 (m, 6H); LC/MS C₂₃H₂₇F₂OPS: m/z 421.1 (M+1).

化合物 42: 2-[(3, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-(ジプロピルホスフィノイルメチル)-3-メチルベンゾ [b] チオフェン.

化合物 42 を化合物 44 の合成中に副生成物として単離した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81-7.83 (d, 1H)、7.70-7.72 (d, 1H)、7.35-7.43 (m, 2H)、7.12-7.19 (m, 2H)、7.00-7.03 (m, 1H)、5.23-5.26 (d, 1H)、4.70-4.73 (d, 1H)、4.35-4.37 (d, 1H)、2.40-2.41 (d, 3H)、1.70-1.92 (m, 5H)、1.51-1.61 (m, 3H)、1.03-1.07 (t, 3H)、0.962-1.00 (t, 3H); LC/MS C₂₃H₂₇F₂O₂PS: m/z 437.1 (M+1).

【0237】

この上の実施例 7 に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した:

【0238】

【表 7】

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
13	464.1	464.2	123	499.0	496.1
33	449.2	448.2	203	515.1	513.43
42	437.1	436.1	204	531.0	529.42
44	421.1	420.1			

【0239】

化合物 33: 2-[2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-(ジイソブチルホスフィノイルエチル)-3-メチルベンゾ [b] チオフェン.

化合物 33 の調製を実施例 7 の段階 A に記述した方法に従うが 6 a を化合物 7 a の代わりに用いることで実施した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.86-7.88 (m, 1H)、7.58-7.60 (m, 1H)、7.13-7.34 (m, 4H)、6.92-6.95 (m, 1H)、3.95-3.96 (m, 1H)、3.39-3.42 (m, 1H)、3.01-3.02 (m, 1H)、2.08-2.12 (

m、4H)、1.72-1.98 (m、3H)、1.50-1.55 (m、2H)、1.05-1.07 (d、6H)、0.867-0.884 (d、3H)、0.817-0.833 (d、3H) ; LC/MS $C_{25}H_{31}F_2O_2PS$: m/z 449.2 (M+1) .

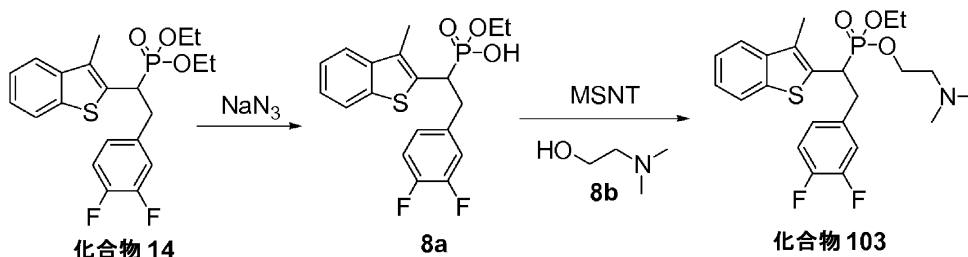
化合物13 : 2-[(3,4-ジフルオロベンジルオキシ) -(ジイソブチルホスフィノイル) -メチル] -3-メチルベンゾ [b] チオフェン .

化合物13を化合物33の合成中に副生成物として単離した。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 7.95-7.97 (m、1H)、7.77-7.79 (d、1H)、7.36-7.49 (m、4H)、7.17-7.21 (m、1H)、5.31-5.34 (d、1H)、4.60-4.63 (d、1H)、4.45-4.48 (d、1H)、2.38-2.39 (d、3H)、1.75-1.80 (m、2H)、1.59-1.73 (m、4H)、1.00-1.01 (d、3H)、0.954-0.970 (d、3H)、0.901-0.923 (m、6H) ; LC/MS $C_{25}H_{31}F_2O_2PS$: m/z 464.1 (M+1) .

【0240】

実施例8

【化51】



【0241】

A. [2-(3,4-ジフルオロフェニル) -1-(3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -エチル] -ホスホン酸モノエチルエステル .

実施例1の化合物14 (0.309 g ; 0.728ミリモル) をDMF (20 mL) に入れることで生じさせた周囲温度の溶液に NaN_3 (0.331 g ; 5.09ミリモル) を一度に加えた。その反応物を100℃で18時間攪拌し、冷却し、EtOAcで希釈し、逐次的に1N HCl、 H_2O そして食塩水で洗浄した。その有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物を逆相半調製用HPLCにかけて40%から60%のMeCN : H_2O に至る勾配で溶離させて精製することで化合物8aを得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD) : δ 7.77-7.79 (m、1H)、7.56-7.58 (m、1H)、7.25-7.33 (m、2H)、6.95-7.01 (m、2H)、6.83-6.86 (m、1H)、3.86-4.10 (m、3H)、3.45-3.51 (m、1H)、3.05-3.13 (m、1H)、2.05-2.06 (d、3H)、1.22-1.25 (t、3H) ; LC/MS $C_{19}H_{19}F_2O_3PS$: m/z 396.7 (M+) .

B. 化合物103 : [2-(3,4-ジフルオロフェニル) -1-(3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -エチル] -ホスホン酸2-ジメチルアミノエチルエステルエチルエステル .

化合物8a (0.131 g ; 0.463ミリモル) をピリジン (4.0 mL) に入れることで生じさせた周囲温度の溶液にMSNT (0.822 g ; 2.77ミリモル) を一度に加えた後、ジメチルアミノエタノール (化合物8b) (0.103 mL ; 1.02ミリモル) を加えて、その反応物を周囲温度で48時間攪拌した。追加的に2.0当量の化合物8bを前記反応混合物に加えた後、その溶液を周囲温度で更に72時間攪拌した。その反応物をEtOAcで希釈し、逐次的に1N HCl、 H_2O そして食塩水で洗浄した。その有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その

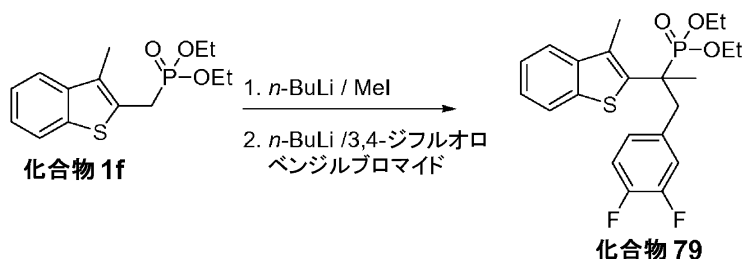
粗残留物を逆相半調製用HPLCにかけて30%から50%のMeCN:H₂Oに至る勾配で溶離させて精製することで化合物103を得た。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) : δ 7.79–7.83 (m、1H)、7.59–7.63 (m、1H)、7.31–7.37 (m、2H)、6.97–7.08 (m、2H)、6.87–6.90 (m、1H)、4.41–4.45 (m、1H)、4.01–4.33 (m、4H)、3.34 (m、2H)、3.12–3.28 (m、2H)、2.92 (s、3H)、2.75 (s、3H)、2.10–2.11 (d、3H)、1.37–1.41 (t、3H)、1.17–1.20 (m、3H) ; LC/MS C₂₃H₂₈F₂NO₃PS : m/z 467.9 (M+).

【0242】

10

実施例9

【化52】



20

【0243】

化合物79 : [2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1-(3-メチルベンゾ[*b*]-チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物1f (0.100 g ; 0.336ミリモル)をTHF (1.0 mL)に入れることで生じさせた溶液を-78℃に冷却して、これに2.5 Mの*n*-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (0.175 mL ; 0.438ミリモル)を滴下した。その溶液を-70℃で30分間攪拌した。その時点で、ヨードメタン (0.072 g ; 0.507ミリモル)をTHF (0.5 mL)に入れることで生じさせた溶液を加えた。その反応物を-70℃で30分間攪拌した。その時点で、更に1.3当量のヘキサン中2.5 Mの*n*-ブチルリチウム (0.175 mL)を滴下した後、3,4-ジフルオロベンジルブロマイド (0.139 g ; 0.671ミリモル)をTHF (1.0 mL)に入れることで生じさせた溶液を滴下した。その反応物を周囲温度に温めて18時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液で反応を消滅させ、EtOAcを用いた希釈を実施した後、H₂Oそして食塩水を用いた洗浄を実施した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物を逆相半調製用HPLCにかけて45%から65%のMeCN:H₂Oに至る勾配で溶離させて精製することで化合物79を得た。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) : δ 7.75–7.79 (t、1H)、7.32–7.42 (m、2H)、6.97–7.04 (m、1H)、6.85–6.90 (m、1H)、6.77–6.80 (m、1H)、4.10–4.16 (m、2H)、3.87–3.96 (m、2H)、3.63–3.69 (m、1H)、3.15–3.20 (m、1H)、2.77–2.78 (d、3H)、1.63–1.67 (d、3H)、1.28–1.35 (t、3H)、1.06–1.10 (t、3H) ; LC/MS C₂₂H₂₅F₂O₃PS : m/z 438.7 (M+).

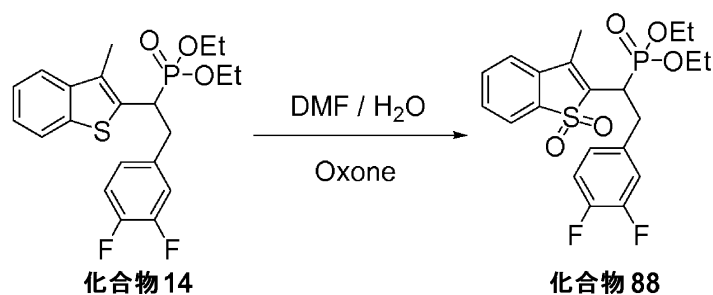
30

40

【0244】

実施例10

【化 5 3】



10

【0 2 4 5】

化合物88：[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-メチル-1,1-ジオキソ-1H-1λ⁶-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル。

実施例1の化合物14(0.136g; 0.320ミリモル)をDMF(3.5mL)とH₂O(1.7mL)に入れることで生じさせた周囲温度の溶液にオキソン(1.18g; 1.92ミリモル)を一度に加えた。その反応物を周囲温度で18時間攪拌し、その時点で、その反応混合物をEtOAcで希釈した後、H₂Oそして食塩水で洗浄した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物を逆相半調製用HPLCにかけて40%から60%のMeCN:H₂Oに至る勾配で溶離させて精製することで化合物88を得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆): δ 7.76-7.78(m, 1H)、7.57-7.72(m, 3H)、7.35-7.40(m, 1H)、7.21-7.28(m, 1H)、7.07-7.09(m, 1H)、3.99-4.11(m, 4H)、3.41(m, 1H)、3.24-3.29(m, 2H)、2.27(s, 3H)、1.22-1.25(t, 3H)、1.15-1.18(t, 3H); LC/MS C₂₁H₂₃F₂O₅PS: m/z 456.7(M⁺)。

20

【0 2 4 6】

この上の実施例10に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した：

30

【0 2 4 7】

【表 8】

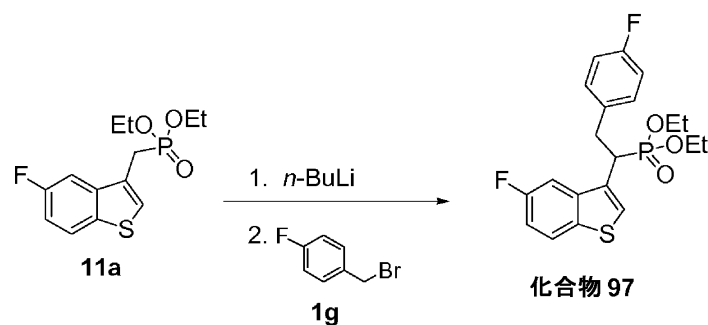
化合物	MS 実測値	MS 計算値
118	440.9	440.1

【0 2 4 8】

実施例11

40

【化 5 4】



10

【0 2 4 9】

化合物 97： [1-（5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-3-イル）-2-（4-フルオロフェニル）-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル。

化合物 11a（米国特許出願 US 20050176769 に記述されている手順に従って調製）（0.38 g；1.26 ミリモル）を THF（2.0 mL）に入れることで生じさせた -70℃ の溶液にヘキサン中 1.6 M の *n*-ブチルリチウム溶液（1.0 mL；1.6 ミリモル）を滴下した。その反応混合物を -70℃ で 30 分間攪拌した後、それに化合物 1g（0.2 mL；1.6 ミリモル）を THF（0.7 mL）に入れることで生じさせた溶液を滴下した。その反応混合物を周囲温度になるまでゆっくり温めて更に 30 分間攪拌した後、飽和 NH₄Cl 水溶液（1.0 mL）で反応を消滅させた。その混合物を EtOAc で希釈し、H₂O として次に食塩水で洗浄した。その有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その結果として得た残留物を逆相半調製用 HPLC にかけて 55% から 75% の MeCN-H₂O に至る勾配で溶離させて精製することで化合物 97 を得た。¹H-NMR（300 MHz、CDCl₃）：δ 7.70-7.73（m、1H）、7.58-7.59（m、1H）、7.27-7.30（m、2H）、6.96-7.09（m、3H）、6.76-6.82（m、2H）、4.03-4.13（m、2H）、3.83-3.91（m、1H）、3.47-3.69（m、3H）、3.19-3.28（m、1H）、1.26-1.29（t、3H）、0.955-0.990（t、3H）；LC/MS：C₂₀H₂₁F₂O₃PS：m/z 410.9（M⁺）。

20

30

【0 2 5 0】

この上の実施例 11 に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した：

【0 2 5 1】

【表 9】

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
86	393.9	392.1	97	410.9	410.1
			108	485.9	485.1

40

【0 2 5 2】

実施例 12

ジオキサン
 Cs_2CO_3
 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$
 12a

化合物 127

化合物 128

10

【 0 2 5 3 】

化合物 128: {2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル]}-エチル}-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 127 (実施例 5 に従って調製) (0.061 g; 0.125 ミリモル) を窒素でパージ洗浄しておいたマイクロ波槽に入れて、これに化合物 12a (0.045 g; 0.319 ミリモル)、ジオキサン (3.0 mL)、Cs₂CO₃ (0.081 g; 0.249 ミリモル) および PdCl₂(dppf) (0.012 g; 0.016 ミリモル) を加えた。その反応混合物を窒素でパージ洗浄した後、マイクロ波照射下で 180 °C に 30 分間加熱した。その反応混合物を EtOAc で希釈した後、H₂O そして食塩水で洗浄した。その有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗反応混合物を逆相半調製用 HPLC にかけて 55 % から 75 % の MeCN/H₂O に至る勾配で溶離させて精製することで化合物 128 を得た。LC/MS C₂₅H₂₃F₂NO₂PS:m/z 506.1 (M+1).

20

【 0 2 5 4 】

この上の実施例 1 2 に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した：

化合物 130: {2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-[3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル]}-エチル}-ホスホン酸ジエチルエステル.

30

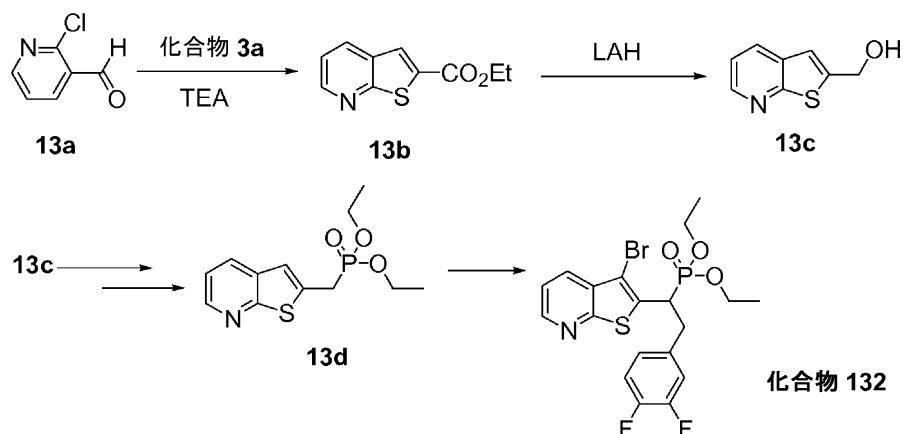
化合物 130 の調製を化合物 127（実施例 5 に従って調製）を用いて実施例 12 に記述した方法に従うが 2-フルオロピリジル-5-ホウ素酸を化合物 12a の代わりに用いることで実施した。¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.01-8.03（m、1H）、6.99-7.40（m、7H）、6.73-6.75（m、1H）、4.00-4.13（m、4H）、3.26-3.31（m、1H）、2.98-3.07（m、1H）、1.26-1.29（t、3H）、1.14-1.17（t、3H）；LC/MS C₂₅H₂₃F₃NO₃PS：m/z 506.1（M+1）。

【 0 2 5 5 】

实施例 13

40

【化 5 6】



10

【0 2 5 6】

化合物 132 : 1-[(3-ブロモチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル。

化合物 132 の調製を化合物 13a を用いて実施例 4 の段階 A および B に記述した方法に従うが 2-クロロ-3-ピリジンカルボキサルデヒドを化合物 4a の代わりに用いかつ実施例 5 の段階 A に記述した方法に従うが化合物 13d を化合物 78 の代わりに用いること
 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 8.54–8.56 (m, 1H)、8.02–8.04 (m, 1H)、7.46–7.49 (m, 1H)、6.98–7.13 (m, 3H)、4.04–4.34 (m, 5H)、3.50–3.56 (m, 1H)、3.11–3.19 (m, 1H)、1.33–1.36 (t, 3H)、1.22–1.26 (t, 3H) ; LC/MS $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrF}_2\text{NO}_3\text{PS}$: m/z 492.0 ($\text{M}+1$) .

20

【0 2 5 7】

この上の実施例 13 に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した：

30

【0 2 5 8】

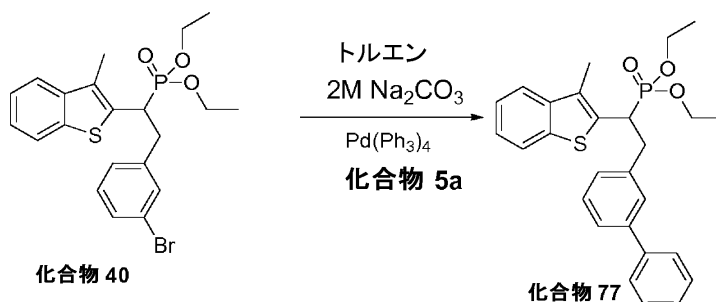
【表 10】

化合物	MS 実測値	MS 計算値
207	520.0	518.36

【0 2 5 9】

実施例 14

【化 5 7】



40

【0 2 6 0】

50

化合物 77: [2-(ビフェニル-3-イル-1-(3-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-エチル)-ホスホン酸ジエチルエステル、

実施例 1 の化合物 40 (0.111 g; 0.237 ミリモル) をトルエン (1.0 mL) に入れることで生じさせた溶液に 2 M の Na_2CO_3 水溶液 (0.474 mL; 0.948 ミリモル)、フェニル-ホウ素酸 (化合物 5a) (0.058 g; 0.475 ミリモル) およびパラジウムトリフェニルホスフィン (0.0065 g; 0.0043 ミリモル) を加えた後、その反応物を 18 時間還流させた。その時点で、その反応物を冷却し、EtOAc で希釈した後、 H_2O をして食塩水で洗浄した。その有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物を逆相半調製用 HPLC にかけて 60% から 80% の MeCN/ H_2O に至る勾配で溶離させて精製することで化合物 77 を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.82–7.86 (m, 1H)、7.52–7.56 (m, 1H)、7.30–7.34 (m, 3H)、7.09–7.24 (m, 5H)、3.94–4.23 (m, 5H)、3.48–3.54 (m, 1H)、3.11–3.20 (m, 1H)、1.94–1.95 (d, 3H)、1.33–1.37 (t, 3H)、1.18–1.21 (t, 3H); LC/MS $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_3$ PS: m/z 464.9 (M+).

【0261】

この上の実施例 14 に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した:

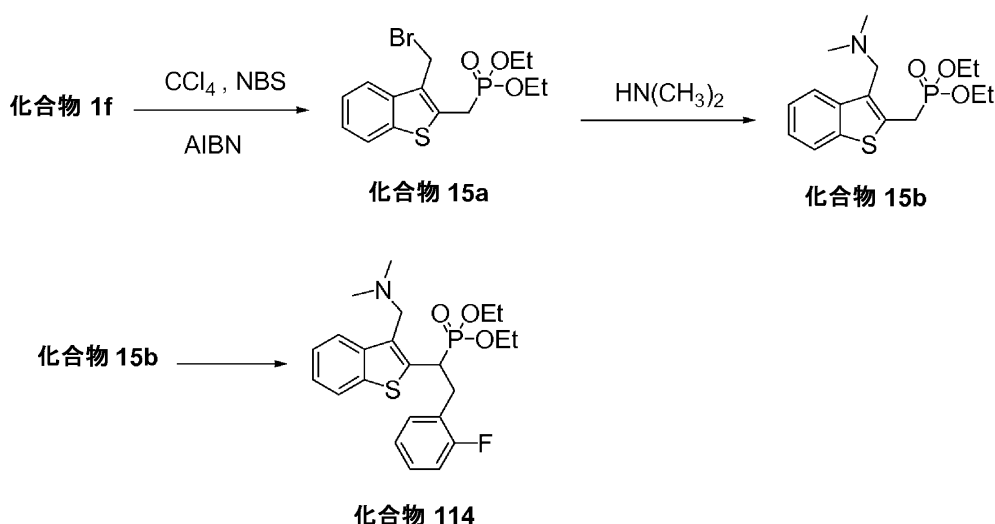
化合物 72: [1-(3-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(3-ピリジン-4-イル-フェニル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル。

化合物 72 の調製を化合物 40 (実施例 1 に従って調製) を用いて実施例 14 の段階 A に記述した方法に従うが 4-ピリジルホウ素酸を化合物 5a の代わりに用いることで実施した。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.50–8.60 (m, 2H)、7.82–7.86 (m, 2H)、7.40–7.54 (m, 3H)、7.25–7.35 (m, 5H)、4.15–4.23 (m, 2H)、3.95–4.12 (m, 2H)、3.53–3.69 (m, 1H)、3.12–3.25 (m, 3H)、1.97 (s, 3H)、1.34–1.37 (t, 3H)、1.18–1.22 (t, 3H); LC/MS $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ PS: m/z 465.8 (M+).

【0262】

実施例 15

【化 58】



【0263】

A. (3-ブロモメチル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル)-ホスホン酸ジエ

チルエステル.

実施例1の化合物1f (0.215g; 0.721ミリモル)をCCl₄ (3.0mL)に入れることで生じさせた溶液にN-ブロモスクシニミド (0.133g; 0.747ミリモル)に続いて2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (0.018g; 0.109ミリモル)を加えた後、その反応物を照射下で18時間還流させた。その反応物を冷却し、EtOAcで希釈した後、H₂Oそして食塩水で洗浄した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂) にかけてヘプタン-EtOAcの勾配で溶離させて精製することで化合物15aを得た。¹H NMR (300MHz、CDCl₃): δ 7.77-7.80 (m, 2H)、7.33-7.45 (m, 2H)、4.77-4.80 (s, 2H)、4.06-4.14 (m, 4H)、3.28-3.52 (d, 2H)、1.28-1.32 (t, 6H).

10

B. [1-(3-ジメチルアミノメチル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル)-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物15a (0.139g; 0.368ミリモル)をMeOH (2.0mL)に入れることで生じさせた溶液にメタノール中2Mのジメチルアミン溶液 (5.0mL)を加えた後、その反応物を圧力管内で65℃に加熱した。その反応物を冷却し、EtOAcで希釈した後、10% NaOH、H₂Oそして食塩水で洗浄した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂) にかけてヘプタン-EtOAcの勾配で溶離させて精製することで化合物15bを得た。LC/MS C₁₆H₂₄NO₃PS: m/z 341.9 (M+).

20

C. 化合物114: [1-(3-ジメチルアミノメチル-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(2-フルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

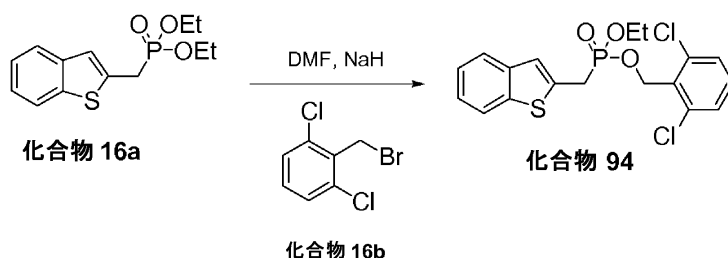
化合物114の調製を実施例1の段階Eに記述した方法に従うが15bを化合物1fの代わりに用いかつ2-フルオロベンジルブロマイドを化合物1gの代わりに用いることで実施した。LC/MS C₂₃H₂₉FN₃O₃PS: m/z 449.9 (M+1).

【0264】

実施例16

【化59】

30



【0265】

A. 化合物94: ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル-ホスホン酸2, 6-ジクロロベンジルエステルエチルエステル.

40

実施例1の化合物16a (0.138g、0.484ミリモル)をDMF (1.0mL)に入れることで生じさせた溶液に60%のNaH (0.019g; 0.726ミリモル)を加えた後、その懸濁液を周囲温度で1時間攪拌した。2, 6-ジクロロベンジルブロマイド (化合物16b) (0.127g; 0.532ミリモル)を一度に加えた後、その懸濁液を周囲温度で18時間攪拌した。その反応物をEtOAcで希釈した後、H₂Oそして食塩水で洗浄した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物を逆相半調製用HPLCにかけて55%から75%のMeCN:H₂Oに至る勾配で溶離させて精製することで化合物94を得た。¹H NMR (300MHz、CD₃OD): δ 7.75-7.77 (m, 1H)、7.67-7.

50

6.9 (m, 1H)、7.21–7.41 (m, 6H)、5.32–5.41 (m, 2H)、4.10–4.17 (m, 2H)、3.59–3.64 (d, 2H)、1.26–1.30 (t, 3H) ; LC/MS $C_{18}H_{17}Cl_2O_3PS$: m/z 416.7 (M+).

【0266】

この上の実施例16に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した：

【0267】

【表11】

10

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
94	416.7	414.0	107	364.8	364.1
104	360.9	360.1	109	364.8	364.1
105	380.9	380.0	110	426.7	424.0
			111	347.0	346.1

20

【0268】

化合物104：ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチルーホスホン酸エチルエステル2-メチルーベンジルエステル。

化合物104の調製を実施例16の段階Aに記述した方法に従うが2-メチルベンジルブロマイドを化合物16bの代わりに用いることで実施した。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7.76–7.78 (m, 1H)、7.67–7.69 (m, 1H)、7.11–7.33 (m, 7H)、5.09–5.17 (m, 2H)、4.81–4.88 (m, 2H)、4.00–4.08 (m, 2H)、2.21–2.32 (s, 3H)、1.21–1.25 (t, 3H) ; LC/MS $C_{19}H_{21}O_3PS$: m/z 360.9 (M+).

30

化合物109：ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチルーホスホン酸エチルエステル2-フルオロベンジルエステル。

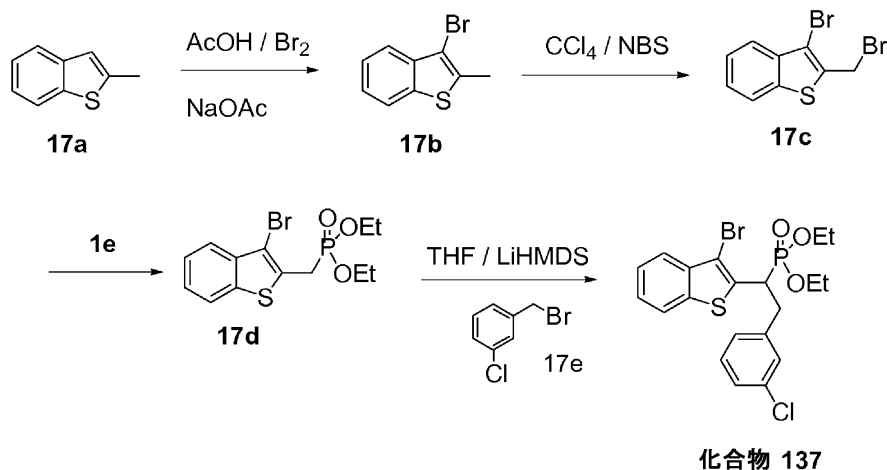
化合物109の調製を実施例16の段階Aに記述した方法に従うが2-フルオロベンジルブロマイドを化合物16bの代わりに用いることで実施した。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7.76–7.78 (m, 1H)、7.67–7.69 (m, 1H)、7.28–7.40 (m, 4H)、7.18–7.19 (m, 1H)、7.07–7.12 (m, 2H)、5.12–5.15 (m, 2H)、4.03–4.11 (m, 2H)、3.57–3.62 (d, 2H)、1.23–1.27 (t, 3H) ; LC/MS $C_{18}H_{18}FO_3PS$: m/z 364.8 (M+).

【0269】

40

実施例17

【化 6 0】



10

【0 2 7 0】

A. 3-ブロモ-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン.

化合物 17a (10.0 g ; 67.4 ミリモル) および無水 NaOAc (6.74 g ; 82.2 ミリモル) を AcOH (100 mL) に入れることで生じさせた周囲温度の混合物に Br₂ を滴下した後、その反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。その反応混合物を H₂O の中に注ぎ込み、CHCl₃ で数回抽出した後、その抽出液を一緒にして逐次的に H₂O、1 N NaOH、H₂O で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させた。その混合物を濾過した後、溶媒を減圧下で蒸発させることで化合物 17b を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.95-7.97 (m、1 H)、7.64-7.67 (m、1 H)、7.46-7.50 (m、1 H)、7.39-7.43 (m、1 H)、2.52 (s、3 H)。LC/MS C₉H₇BrS : m/z 227.0 (M⁺)

20

B. 3-ブロモ-2-ブロモメチル-ベンゾ [b] チオフェン.

化合物 17b (15.6 g ; 69 ミリモル) を CCl₄ (200 mL) に入れることで生じさせた溶液に N-ブロモスクシニミド (14.7 g ; 83 ミリモル) を加えた後、その反応物を 24 時間還流させた。その反応物を冷却した後、減圧下で濃縮した。その結果として得た残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂) にかけてヘプタン-EtOAc の勾配で溶離させて精製することで化合物 17c を得た。

30

C. (3-ブロモ-ベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル) -ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 17c (22.0 g ; 72 ミリモル) をトルエン (100 mL) に入れることで生じさせた溶液にトリエチルホスファイト化合物 1e (38.0 mL ; 216.0 ミリモル) を加えた後、その反応物を 24 時間還流させた。その反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮した後、その結果として得た残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂) にかけてヘキサン-EtOAc の勾配で溶離させて精製することで化合物 17d を得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 8.00-8.02 (d、1 H)、7.70-7.72 (d、1 H)、7.45-7.52 (m、2 H)、3.98-4.00 (q、4 H)、3.62-3.68 (d、2 H)、1.19-1.24 (t、6 H) ; LC/MS : C₁₃H₁₆BrO₃PS : m/z 365.0 (M+1)。

40

D. 化合物 137 : [1-(3-ブロモ-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) 2-(3-クロロフェニル) -エチル] -ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 17d (0.188 g ; 0.518 ミリモル) を THF (2.0 mL) に入れることで生じさせた溶液を -70 °C に冷却して、これに THF 中 1.0 M のリチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (0.673 mL ; 0.673 ミリモル) を滴下した。その反応混合物を -70 °C で 30 分間攪拌した後、それに化合物 17e (0.138 g ; 0

50

． 673 ミリモル）を THF（1.0 mL）に入れることで生じさせた溶液を滴下した。その反応混合物を周囲温度になるまでゆっくり温めて更に 18 時間攪拌した後、飽和 NH_4Cl 水溶液（1.0 mL）で反応を消滅させた。その混合物を EtOAc で希釈し、 H_2O そして食塩水で洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させた。次に、その混合物を濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その結果として得た残留物を逆相半調製用 HPLC にかけて 55% から 75% の MeCN- H_2O に至る勾配で溶離させて精製することで化合物 137 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz、 CDCl_3 ）： δ 8.00–8.02（m、1 H）、7.60–7.64（m、2 H）、7.41–7.51（m、4 H）、4.21–4.30（m、1 H）、4.08–4.15（m、2 H）、3.91–4.03（m、2 H）、3.49–3.55（m、1 H）、3.16–3.25（m、1 H）、1.24–1.27（t、3 H）、1.09–1.13（t、3 H）；LC/MS： $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrClO}_3$ PS： m/z 489.0（ $M+1$ ）。

【0271】

この上の実施例 17 に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した：

【0272】

【表 1 2】

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
137	489.0	487.7	250	580.9	580.0
138	541.0	539.3	251	526.9	526.0
139	557.0	555.8	252	559	558.0
140	539.0	539.3	253	489	488.1
141	523.0	521.3	254	545.0 (M+Na ⁺)	522.1
142	540.9	539.3	255	537.0	536.1
143	507.0	505.8	256	483.1	482.1
144	541.0	539.3	257	486.9	486.0
145	539.0	537.3	258	504.9	504.0
146	540.9	539.3	259	504.8	504.0
147	489.0	487.8	260	520.9	520.0
148	557.0	555.8	261	588.9	588.0
149	540.9	571.8	262	584.8	584.0
150	572.9	539.3	263	612.7	612.0
151	557.0	555.8	264	568.9	568.1
152	553.0	551.4	268	583.0/585.0	583.8
153	555.0	553.4	269	445.0/443.0	443.3
154	523.0	521.3	270	493.0/495.0	492.8
155	537.0	537.3	271	527.0/529.0	527.3
156	503.0	501.4	272	461.0/463.0	461.3
157	531.0	529.4	273	495.0	494.8
158	503.0	501.4	274	511.0/513.0	511.3
159	531.0	529.4	275	486.9/489.0	487.7
160	557.0	555.3	276	461.0/463.0	461.3
161	585.0	583.4	277	493.0/495.0	492.8
162	503.0	501.4	278	495.0/497.0	494.8
163	531.0	529.4	279	477.0/479.1	476.8

10

20

30

40

【 0 2 7 3 】

【表 1 3】

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
164	537.0	535.8	280	511.0/513.0	511.3
165	565.0	563.9	281	495.0/497.0	494.8
167	539.0	539.3	282	545.0/547.0	544.8
168	523.0	522.9	283	509.0/511.0	508.9
169	523.0	522.9	284	427.0/429.0	426.8
170	505.0	504.9	285	477.0/479.0	476.8
171	573.2	572.9	286	495.0/497.1	494.8
172	523.0	522.9	287	511.0/513.0	511.3
173	505.0	504.9	288	515.0/516.9	515.8
174	523.0	522.9	289	567.0/569.0	567.3
175	505.0	504.9	290	443.0/445.0	443.3
176	535.2	534.9	291	495.0/497.0	494.8
177	539.1	539.3	292	507.0/509.1	506.9
178	539.1	539.3	293	443.0/445.0	443.3
179	437.1	436.9	294	495.0/497.0	494.8
180	471.1	471.3	295	533.0/534.9	532.2
181	471.1	471.3	296	509.0/511.0	508.9
182	515.1	515.8	297	461.0/463.0	461.3
183	505.0	505.8	298	495.0/497.0	494.8
184	555.0	555.3	299	455.0/457.0	454.9
185	489.0	489.3	300	541.0/543.0	540.9
186	489.0	489.3	301	521.0/523.0	520.9
187	521.1	520.9	302	489.0/491.1	489.3
188	523.0	522.9	303	489.0/491.0	489.3
189	461.0	461.3	304	537.0/539.1	537.0
190	533.0	533.8	305	461.0/463.0	461.3
191	523.1	522.9	306	455.1/457.0	454.9
201	461.0	461.2	307	507.0/504.9	505.7

【 0 2 7 4 】

【表 1 4】

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
234	519.0	517.3	308	534.9/533.0	533.8
235	519.0	517.3	309	480.0/478.0	478.3
236	537.0	537.3	310	520.0/518.0	518.4
237	537.1	537.3	311	521.0/519.0	519.3
238	471.1	470.1	312	477.9/480.0	478.3
239	471.0	470.1	313	511.0/513.0	511.3
240	471.0	470.1	314	485.0/483.0	483.3
241	567.0 / 569.0	567.4	315	500.0/498.0	498.3
242	567.0 / 569.0	567.4	317	511.0/513.0	511.4
243	567.0 / 569.0	567.4	319	513.0/515.0	513.3
244	504.0	504.9	320	483.0/485.0	483.3
245	538.0	538.9	321	483.0/485.0	483.3
246	552.0	552.9	326	579.0/581.0	579.4
247	498.0	498.9	335	567.0/569.0	567.38
248	532.0	532.9	336	551.0/549.0	549.39
249	566.0	567.0			

【0 2 7 5】

化合物 1 5 5 : [1 - (3 - ブロモベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - エチル] - ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物 1 5 5 の調製を実施例 1 7 の方法に従うが段階 D で 4 - トリフルオロメトキシベンジルブロマイドを化合物 1 7 e の代わりに用いることで実施した。¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : δ 7.76 - 7.79 (m、1H)、7.67 - 7.70 (m、1H)、7.35 - 7.44 (m、2H)、7.12 (d、2H)、7.00 (d、2H)、3.92 - 4.28 (m、5H)、3.52 - 3.60 (m、1H)、3.12 - 3.24 (m、1H)、1.31 (t、3H)、1.23 (t、3H) ; LC / MS C₂₁H₂₁BrF₃O₄PS : m / z 537.0 (M + 1).

化合物 2 4 1 : [1 - (3 - ブロモベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - エチル] - ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物 2 4 1 の調製を実施例 1 7 の方法に従うが段階 D で 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンジルブロマイドを化合物 1 7 e の代わりに用いることで実施した。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : δ 7.99 - 8.02 (m、1H)、7.61 - 7.63 (m、1H)、7.40 - 7.59 (m、4H)、7.25 - 7.32 (m、1H)、4.65 - 4.74 (m、1H)、4.43 - 4.63 (m、1H)、4.

0.9–4.22 (m, 1H)、3.45–3.53 (m, 1H)、3.00–3.21 (m, 1H)、1.27–1.33 (d, 6H)、1.14–1.23 (d, 3H)、0.98–1.08 (d, 3H); LC/MS $C_{23}H_{24}BrF_4O_3PS$: m/z 567.0/569.0 (M/M+2).

化合物238: [1-(3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

化合物238の調製を実施例17の方法に従うが段階Dで4-フルオロベンジルブロマイドを化合物17eの代わりに用いることで実施した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.05–7.97 (m, 1H)、7.66–7.58 (m, 1H)、7.50–7.39 (m, 2H)、7.17 (dd, 2H)、6.98 (t, 2H)、4.23–3.84 (m, 5H)、3.50–3.38 (m, 1H)、3.15–3.01 (m, 1H)、1.26 (t, 3H)、1.11 (t, 3H); LC/MS $C_{20}H_{21}BrFO_3PS$: m/z 471.1 (M+1); 下記として計算した分析値: $C_{20}H_{21}BrFO_3PS$; C、50.97; H、4.50; 測定値: C、51.01; H、4.54.

化合物234: (S)-[1-(3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル; および化合物235: (R)-[1-(3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物15をChiralpak ADカラム (1000 g; 1000 Å; 10 μ M; 34 cm x 80 mm; l=254 nm) 使用キラルクロマトグラフィーにかけてヘプタン-EtOHで溶離させて分離させることで化合物234および化合物235を得た. 化合物234: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.99–8.02 (m, 1H)、7.61–7.63 (m, 1H)、7.42–7.45 (m, 2H)、7.17–7.22 (m, 2H)、6.69–7.05 (m, 1H)、4.59–4.83 (m, 1H)、4.34–4.53 (m, 1H)、3.90–4.15 (m, 1H)、3.34–3.43 (m, 1H)、2.87–3.13 (m, 1H)、1.27–1.29 (d, 6H)、1.21–1.23 (d, 3H)、0.980–0.995 (d, 3H); LC/MS $C_{22}H_{24}BrF_2O_3PS$: m/z 517.0/519.0 (M+1); 下記として計算した分析値: $C_{22}H_{24}BrF_2O_3PS$; C、51.07; H、4.68; F、7.34; P、5.99. 測定値: C、50.7; H、4.84; F、7.12; P、5.71. $[\alpha]_D^{25} + 89.8^\circ$ (c 1.04, MeOH).

化合物235: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.00–8.02 (m, 1H)、7.61–7.63 (m, 1H)、7.40–7.47 (m, 2H)、7.15–7.26 (m, 2H)、6.92–6.94 (m, 1H)、4.64–4.72 (m, 1H)、4.46–4.54 (m, 1H)、4.04–4.14 (m, 1H)、3.35–3.45 (m, 1H)、3.02–3.11 (m, 1H)、1.27–1.29 (d, 6H)、1.21–1.23 (d, 3H)、0.978–0.993 (d, 3H); LC/MS $C_{22}H_{24}BrF_2O_3PS$: m/z 519.0 (M+1); $[\alpha]_D^{25} - 93.3^\circ$ (c 1.05, MeOH).

化合物242: (S)-[1-(3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル; および化合物243: (R)-[1-(3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物241をChiralpak ADカラム (500 g; 1000 Å; 20 μ M; 17 cm x 80 mm; l=220 nm) 使用キラルクロマトグラフィーにかけて95:5 ヘプタン-EtOHで溶離させて分離させることで化合物242および化合物243を得た.

10

20

30

40

50

化合物 242: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76–7.78 (m, 1H)、7.65–7.67 (m, 1H)、7.32–7.45 (m, 3H)、7.17–7.22 (m, 1H)、6.90–6.95 (m, 1H)、4.78–4.85 (m, 1H)、4.63–4.69 (m, 1H)、4.08–4.18 (m, 1H)、3.53–3.55 (m, 1H)、3.14–3.17 (m, 1H)、1.33–1.41 (m, 9H)、1.01–1.18 (d, 3H); LC/MS $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrF}_4\text{O}_3\text{PS}$: m/z 567.0/569.0 (M/M+2); 下記として計算した分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrF}_4\text{O}_3\text{PS}$; C、48.69; H、4.26; F、13.39; 測定値: C、47.95; H、4.07; F、13.45. (0.5 eq H_2O); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 94.6^\circ$ (c 1.03, MeOH).

10

化合物 243: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76–7.78 (m, 1H)、7.65–7.67 (m, 1H)、7.31–7.38 (m, 3H)、7.17–7.26 (m, 1H)、6.90–6.95 (m, 1H)、4.80–4.85 (m, 1H)、4.66–4.79 (m, 1H)、4.11–4.19 (m, 1H)、3.53–3.55 (m, 1H)、3.14–3.17 (m, 1H)、1.33–1.41 (m, 9H)、1.10–1.18 (d, 3H); LC/MS $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrF}_4\text{O}_3\text{PS}$: m/z 567.0/569.0 (M/M+2); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 96.9^\circ$ (c 1.02, MeOH).

化合物 239: (S) – [1 – (3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル) – 2 – (4-フルオロフェニル) – エチル] – ホスホン酸ジイソプロピルエステル; および
化合物 240: (R) – [1 – (3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル) – 2 – (4-フルオロフェニル) – エチル] – ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

20

化合物 238 を OS-A カラム (1000 g; 1000 Å; 10 μM ; 34 cm x 80 mm; $l = 254 \text{ nM}$) 使用キラルクロマトグラフィーにかけてヘプタン-EtOH (80:20) で溶離させて分離させることで化合物 239 および化合物 240 を得た。
化合物 239: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.04–7.96 (m, 1H)、7.65–7.58 (m, 1H)、7.49–7.39 (m, 2H)、7.17 (dd, 2H)、6.98 (t, 2H)、4.23–3.85 (m, 5H)、3.50–3.38 (m, 1H)、3.14–3.00 (m, 1H)、1.26 (t, 3H)、1.11 (t, 3H); LC/MS $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrFO}_3\text{PS}$: m/z 471.0 (M+1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 110.1^\circ$ (c 1.00, MeOH).

30

化合物 240: LC/MS $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrFO}_3\text{PS}$: m/z 471.0 (M+1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 111.1^\circ$ (c 1.00, MeOH).

化合物 236: (S) – [1 – (3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル) – 2 – (4-トリフルオロメトキシフェニル) – エチル] – ホスホン酸ジイソプロピルエステル; および化合物 237: (R) – [1 – (3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル) – 2 – (4-トリフルオロメトキシフェニル) – エチル] – ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物 155 を Chiralpak AS カラム (1000 g; 1000 Å; 10 μM ; 34 cm x 80 mm; $l = 254 \text{ nM}$) 使用キラルクロマトグラフィーにかけてアセトニトリル (100%) で溶離させて分離させることで化合物 236 および化合物 237 を得た.

40

化合物 236: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.76–7.79 (m, 1H)、7.66–7.69 (m, 1H)、7.34–7.43 (m, 2H)、7.10–7.13 (m, 2H)、6.99 (d, 2H)、3.90–4.25 (m, 5H)、3.52–3.60 (m, 1H)、3.13–3.24 (m, 1H)、1.31 (t, 3H)、1.22 (t, 3H); LC/MS $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrF}_3\text{O}_4\text{PS}$: m/z 537 (M+1); 下記として計算した分析値: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrF}_3\text{O}_4\text{PS}$; C、46.94; H、3.94; Br、14.87; F、10.61; P、5.76; S、5.97. 測定値: C、46.56; H、3.82; Br、14.96; F、10.35; P

50

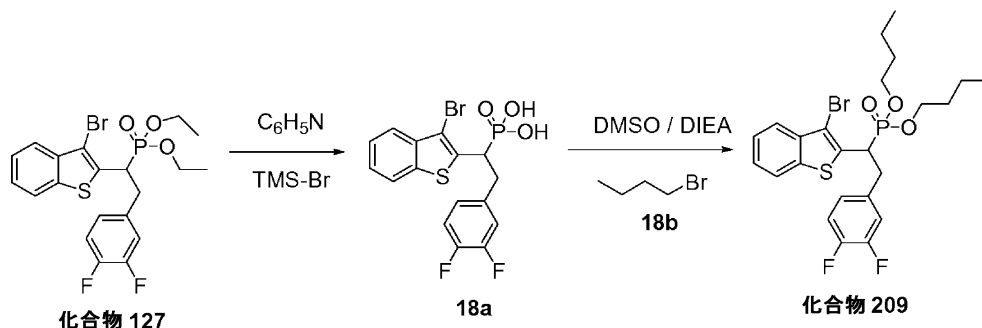
、5.95；S、5.35。[α]_D²⁵+92.7°（c 1.04、MeOH）。
 化合物237：¹H NMR（300MHz、CDCl₃）： δ 7.76–7.79（m、1H）、7.67–7.70（m、1H）、7.34–7.43（m、2H）、7.10–7.13（m、2H）、6.99（d、2H）、3.90–4.25（m、5H）、3.53–3.62（m、1H）、3.13–3.24（m、1H）、1.31（t、3H）、1.22（t、3H）；LC/MS C₂₁H₂₁BrF₃O₄PS：m/z 537.1（M+1）；[α]_D²⁵–93.7°（c 1.05、MeOH）。

【0276】

実施例18

【化61】

10



20

【0277】

A. [1-(3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸。

実施例5の化合物127（1.25g；2.55ミリモル）をピリジン（8.0mL）に入れることで生じさせた周囲温度の溶液にトリメチルシリルプロマイド（0.55mL；4.23ミリモル）を等しく3分割して15分の間隔で滴下した。その反応物を周囲温度で72時間攪拌し、EtOAcで希釈した後、逐次的に1N HCl、H₂Oそして食塩水で洗浄した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮することで化合物18aを得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）： δ 11.42–11.46（m、1H）、7.95–7.97（m、1H）、7.57–7.59（m、1H）、7.37–7.45（m、2H）、7.10–7.21（m、2H）、6.86–6.89（m、1H）、3.88–3.97（m、1H）、3.16–3.56（m、1H）、2.97–3.05（m、1H）。

30

B. 化合物209：[1-(3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジブチルエステル。

化合物18a（0.050g；0.116ミリモル）をDMSO（0.5mL）に入れることで生じさせた溶液にDIEA（0.101mL；0.582ミリモル）に続いて1-ブロモブタン（化合物18b）を加えた後、その反応物をマイクロ波照射下で100℃に10分間加熱した。その粗材料を逆相半調製用HPLCにかけて70%から90%のMeCN：H₂Oに至る勾配で溶離させて精製することで化合物209を得た。¹H NMR（400MHz、CD₃OD）： δ 7.86–7.88（m、1H）、7.66–7.68（m、1H）、7.38–7.45（m、2H）、6.97–7.07（m、2H）、6.87–6.90（m、1H）、4.21–4.30（m、1H）、3.90–4.05（m、4H）、3.45–3.52（m、1H）、3.09–3.18（m、1H）、1.61–1.68（m、2H）、1.22–1.52（m、6H）、0.890–0.933（t、3H）、0.755–0.792（t、3H）；LC/MS C₂₄H₂₈BrF₂O₃PS：m/z 547.0（M+1）。

40

【0278】

この上の実施例18に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施

50

した：

【0279】

【表15】

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
209	547.0	545.42	211	575.1	573.47
210	639.0	637.48	212	576.9	577.33
				627.0	
			213	(+ Na)	605.39

10

【0280】

化合物212：{[1-(3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-メトキシカルボニルメトキシ-ホスフィノイルオキシ}-酢酸メチルエステル。

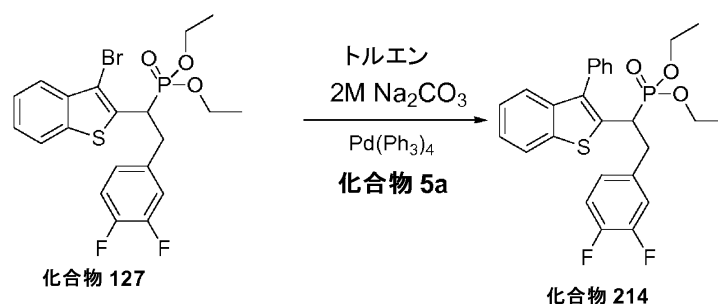
化合物212の調製を実施例18の方法に従うが段階BでトルエンをDMSOの代わりに用いかつプロモ酢酸メチルエステルを1-ブロモブタンの代わりに用いそしてその反応物を150℃に20分間加熱することで実施した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD)：δ 7.86-7.88 (m、1H)、7.66-7.68 (m、1H)、7.40-7.44 (m、2H)、6.91-7.01 (m、3H)、4.49-4.83 (m、5H)、3.71-3.80 (m、7H)、3.29 (m、1H)；LC/MS：C₂₂H₂₀BrF₂O₇PS：m/z 576.9 (M+1)。

20

【0281】

実施例19

【化62】



30

【0282】

化合物214：[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-フェニルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル。

実施例5の化合物127 (0.045 g；0.093ミリモル)をトルエン (1.0 mL)に入れることで生じさせた溶液に2 MのNa₂CO₃水溶液 (0.186 mL)、フェニル-ホウ素酸 (化合物5a) (0.023 g；0.186ミリモル)およびPd (PPh₃)₄ (0.0034 g；0.0029ミリモル)を加えた後、その反応物をマイクロ波照射下で150℃に10分間加熱した。その時点で、その反応物を冷却し、EtOAcで希釈した後、H₂Oそして食塩水で洗浄した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物を逆相半調製用HPLCにかけて60%から80%のMeCN/H₂Oに至る勾配で溶離させて精製することで化合物214を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：δ 7.99-8.01 (d、1H)、7.10-7.53 (m、8H)、6.81-6.87 (m、1H)、6.66-6.67 (m、1H)、6.50 (bs、1H)、3.92-4.10 (m、4H)、3.59-3.72 (m、1H)、3.23-3.28 (m、1H)、2.99-

40

50

3.06 (m, 1H)、1.24–1.28 (t, 3H)、1.12–1.15 (t, 3H) ; LC/MS $C_{26}H_{25}F_2O_3PS$: m/z 487.0 (M+1) .

【0283】

この上の実施例19に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した：

【0284】

【表16】

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
214	487.0	486.51	217	505.0	504.50
215	503.1	502.51	218	530.0	529.54
216	505.0	504.50	219	545.1	544.55
			220	505.0	504.50

10

【0285】

化合物217：{2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[3-(3-フルオロフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル。

20

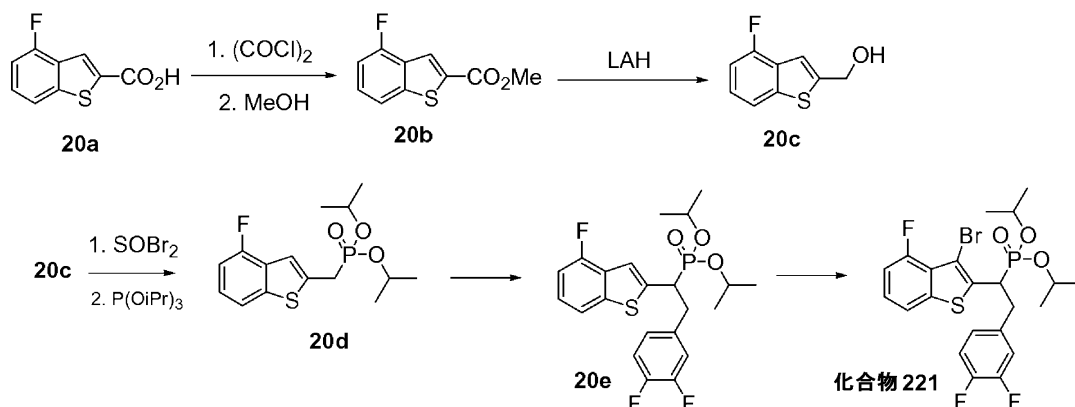
化合物217の調製を実施例19の方法に従うが段階Aで1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロライド($PdCl_2(dbpf)$)をパラジウムトリフェニルホスフィンの代わりに用い；ジオキサンをトルエンの代わりに用いそしてマイクロ波照射下で110℃に10分間加熱することで実施した。LC/MS： $C_{26}H_{24}F_3O_3PS$: m/z 505.0 (M+1) .

【0286】

実施例20

【化63】

30



40

【0287】

A. 4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル。

化合物20a (5.0g ; 25.4ミリモル)を CH_2Cl_2 (20mL)に入れることで生じさせた周囲温度の懸濁液に塩化オクザリル (2.44mL ; 28ミリモル)に続いて触媒量のDMF (0.1mL)を加えた後、その反応物を周囲温度で18時間攪拌した。メタノール (20mL)を前記反応混合物に滴下した後、その反応物を周囲温度で更に18時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2) にかけてヘプタン-EtOAcの勾配で溶離させて精製す

50

ることで化合物20bを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.14 (s、1H)、7.93–7.95 (m、1H)、7.55–7.61 (m、1H)、7.29–7.33 (m、1H)、3.91 (s、3H)。

B. (4-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -メタノール。

THF中1.0MのLAH溶液(37.5 mL)を0℃に冷却して、これに化合物20b(2.63 g; 12.5ミリモル)をTHF(15 mL)に溶解させることで生じさせた溶液を滴下した後、その反応物を0℃で1時間攪拌した。 H_2O で反応を消滅させ、EtOAcを用いた抽出を実施した後、その有機相を逐次的に H_2O そして食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2)にかけてヘプタン-EtOAcの勾配で溶離させて精製することで化合物20cを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 8.14 (s、1H)、7.76–7.78 (d、1H)、7.30–7.35 (m、2H)、7.13–7.18 (m、1H)、5.73–5.76 (t、1H)、4.76–4.77 (q、2H) ; LC/MS : $\text{C}_9\text{H}_7\text{FOS}$: m/z 165.0 (M+1) - H_2O 。

C. (4-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル) -ホスホン酸ジイソプロピルエステル。

化合物20c(0.71 g; 3.81ミリモル)をジエチルエーテル(6.5 mL)に入れることで生じさせた周囲温度の溶液に三臭化リン(0.181 mL; 2.42ミリモル)を加えた後、その反応物を1時間攪拌した。その反応物をEtOAcで希釈し、10%飽和 NaHCO_3 (2X)、 H_2O そして食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮することでブロモメチル中間体を得た。その粗材料をトルエン(5 mL)に溶解させ、それにトリイソプロピルホスファイト(2.63 mL; 11.44ミリモル)を加えた後、その反応物を72時間還流させた。その反応物を冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた後、その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2)にかけてヘプタン-EtOAcの勾配で溶離させて精製しそして次に逆相半調製用HPLCにかけて50–70%の $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ に至る勾配で溶離させて精製することで化合物20dを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 7.76–7.78 (d、1H)、7.32–7.35 (m、2H)、7.13–7.18 (m、1H)、4.56–4.61 (m、2H)、3.58–3.64 (d、2H)、1.23–1.25 (d、3H)、1.18–1.19 (d、3H) ; LC/MS : $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FO}_3\text{PS}$: m/z 331.0 (M+1)。

D. 化合物20e : [2-(3, 4-ジフルオロフェニル) -1-(4-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -エチル] -ホスホン酸ジイソプロピルエステル。

化合物20eの調製を実施例1の段階Eに記述した方法に従うが化合物20dを化合物1fの代わりに用い、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドをn-ブチルリチウムの代わりに用いかつ3, 4-ジフルオロベンジルブロマイドを化合物1gの代わりに用いることで実施した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) : δ 7.58–7.60 (m、1H)、7.24–7.29 (m、2H)、6.89–7.09 (m、4H)、4.71–4.76 (m、1H)、4.57–4.62 (m、1H)、3.83–3.93 (m、1H)、3.42–3.48 (m、1H)、3.08–3.17 (m、1H)、1.29–1.35 (m、9H)、1.09–1.11 (d、3H) ; LC/MS : $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{O}_3\text{PS}$: m/z 457.0 (M+1)。

E. 化合物221 : [1-(3-ブロモ-4-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -2-(3, 4-ジフルオロフェニル) -エチル] -ホスホン酸ジイソプロピルエステル。

化合物221の調製を実施例5の段階Aに記述した方法に従うが化合物20eを化合物1fの代わりに用いることで実施した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 DMSO-d_6) : δ 7.87–7.89 (m、1H)、7.39–7.44 (m、1H)、7.18–7.27 (m、4H)、6.93–6.94 (m、1H)、4.66–4.71 (m、1

10

20

30

40

50

H)、4.49-4.53 (m、1H)、4.06-4.16 (m、1H)、3.40-3.41 (m、1H)、3.04-3.08 (m、1H)、1.21-1.30 (m、9H)、1.01-1.02 (d、3H) ; LC/MS : $C_{22}H_{23}BrF_3O_3PS$: m/z 537.0 (M+1) .

【0288】

この上の実施例20に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した：

【0289】

【表17】

10

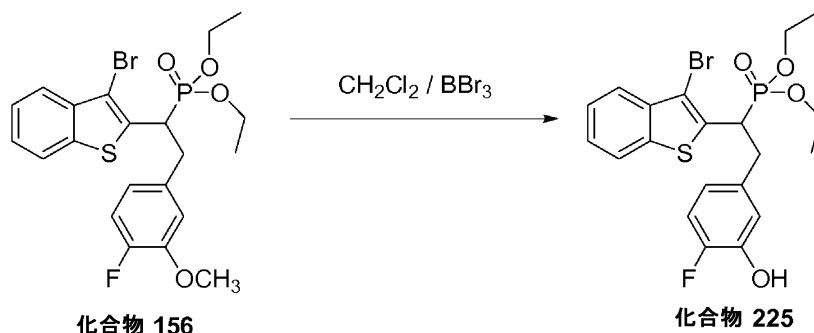
化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
221	537.0	535.36	223	558.92	557.31
222	587.0	585.36	224	507.0	507.31

【0290】

実施例21

【化64】

20



30

【0291】

A. 化合物225 : [1-(3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル.

実施例17で調製した化合物156 (0.118 g ; 0.235ミリモル) を CH_2Cl_2 (10 mL) に入れることで生じさせた溶液を $-40^\circ C$ に冷却して、これに CH_2Cl_2 中 1.0 M の三臭化ホウ素溶液 (1.4 mL ; 1.41ミリモル) を滴下した後、その反応物を $5^\circ C$ になるまで2時間かけて温めた。飽和 $NaHCO_3$ で反応混合物の反応を消滅させ、それを CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で除去した。その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2) にかけてヘプタン-EtOAc の勾配で溶離させて精製することで化合物225を得た。 ^1H-NMR (400 MHz、 $DMSO-d_6$) : δ 9.79 (s、1H)、7.99-8.01 (m、1H)、7.62-7.64 (m、1H)、7.42-7.46 (m、2H)、6.86-6.89 (m、1H)、6.69-6.71 (m、1H)、6.37-6.59 (m、1H)、4.07-4.11 (m、5H)、2.80-3.12 (m、1H)、1.24-1.27 (t、3H)、1.08-1.12 (t、3H) ; LC/MS : $C_{20}H_{21}BrFO_4PS$: m/z 489.0 (M+1) .

40

【0292】

この上の実施例21に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した：

50

【0293】

【表18】

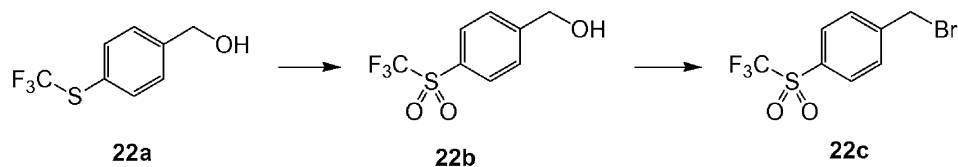
化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
225	489.0	487.32	232	549.82	551.0
226	489.0	487.32	233	537.33	539.0
227	517.0	515.37	316	471.0/469.0	469.3
228	543.0	541.29	322	485.0/486.9	485.3
229	571.0	569.35	323	469.0/471.0	469.3
230	517.0	515.37	324	469.0/471.0	469.3
231	522.9	521.77	325	497.0/499.0	497.4

10

【0294】

実施例22

【化65】



20

【0295】

A. (4-トリフルオロメタンスルホニルフェニル)ーメタノール.

化合物22a (2.08 g、10.0ミリモル)をトリフルオロ酢酸 (25 mL)に入れることで生じさせた溶液に30%の H_2O_2 (5 mL)を加えた後、その反応物を5日間攪拌した。その反応混合物を氷水 (125 mL)で希釈し、10% Pd/C (0.225 g)を加えた後、18時間攪拌した。その反応混合物にジエチルエーテル (3 x 50 mL)を用いた抽出を受けさせ、その有機物を一緒にして飽和 $NaHCO_3$ (4 x 50 mL)で洗浄した後、固体状 $NaHCO_3$ で中和するまで処理した。層分離を起こさせた後、その有機相を10%の Na_2SO_3 (50 mL)で処理し、食塩水 (50 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、真空下で蒸発させることで化合物22bを得た。 ^1H-NMR (400 MHz、 $DMSO-d_6$) : δ 8.10 (d、2H)、7.80 (d、2H)、5.62 (br s、1H)、4.70 (s、2H)。

30

B. 1-ブromo-4-トリフルオロメタンスルホニルベンゼン.

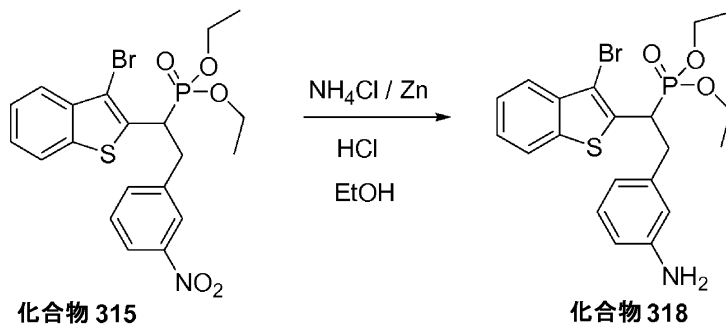
化合物22b (2.178 g、9.05ミリモル)をジエチルエーテル (25 mL)に入れることで生じさせた溶液に PBr_3 (1.3 mL、13.7ミリモル)を加えた後、その反応物を窒素雰囲気下で3日間攪拌した。その反応混合物をジエチルエーテル (100 mL)で希釈し、水 (2 x 50 mL)、飽和 $NaHCO_3$ (50 mL)そして食塩水 (50 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、その濾液に蒸発を減圧下で受けさせることで化合物22cを得た。 ^1H-NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : 8.03 (d、2H)、7.69 (d、2H)、4.53 (s、2H)。

40

【0296】

実施例23

【化 6 6】



10

【0297】

化合物 318：[2-(3-アミノフェニル)-1-(3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル。

化合物 315 (実施例 17 に示した方法に従って調製) (0.5 g; 1.0 ミリモル) をエタノール (20 mL) に入れることで生じさせた溶液に塩化アンモニウム (0.1 g; 2.0 ミリモル)、1 N の HCl 水溶液 (20 mL; 20.0 ミリモル) および亜鉛粉末 (0.30 g; 4.6 ミリモル) を加えた後、その反応物を周囲温度で 48 時間攪拌した。その反応物を冷却し、飽和 NaHCO₃ を滴下して中和した後、酢酸エチルを用いた抽出を実施した。その有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残留物を逆相半調製用 HPLC にかけて 20-40 % の MeCN/H₂O に至る勾配で溶離させて精製することで化合物 318 を得た。¹H

20

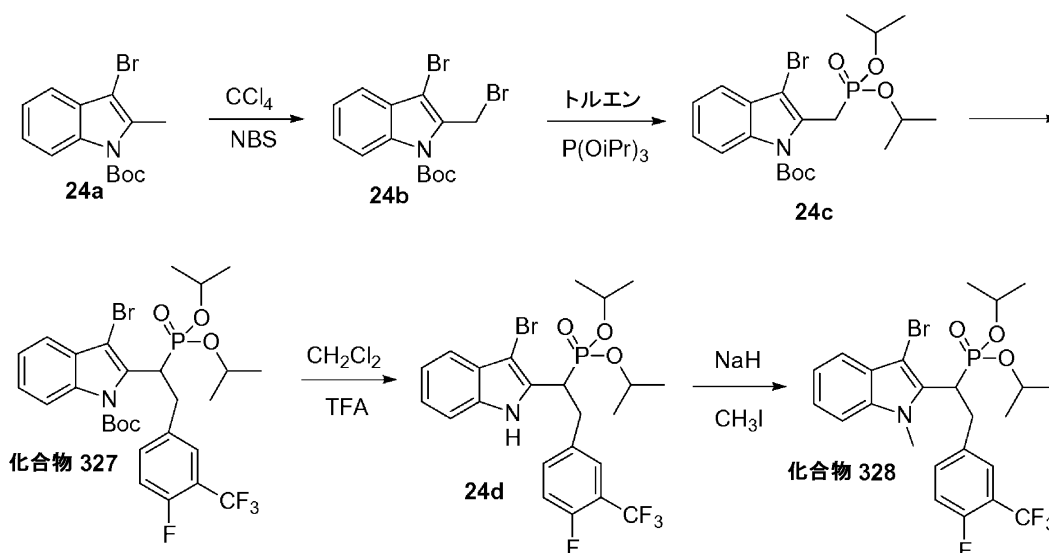
NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.72-7.78 (m, 1H)、7.65-7.70 (m, 1H)、7.30-7.40 (m, 2H)、7.08-7.18 (m, 2H)、6.90-7.00 (m, 2H)、4.14-4.28 (m, 1H)、3.88-4.08 (m, 4H)、3.40-3.52 (m, 1H)、3.10-3.22 (m, 1H)、1.14-1.22 (m, 6H); LC/MS C₂₀H₂₃BrNO₃PS : m/z 468.0/470.0 (M/M+2)。

【0298】

実施例 24

30

【化 6 7】



40

【0299】

A. 3-ブロモ-2-ブromoメチル-インドール-1-カルボン酸 t-ブチルエステル。

3-ブロモ-2-メチル-インドール-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (化合物 2

50

4 a) (1.07 g; 3.45ミリモル)を四塩化炭素(10 mL)に入れることで生じさせた周囲温度の溶液にn-ブロモスクシニミド(0.737 g; 4.13ミリモル)を加えた後、その反応物を72時間還流させた。その溶液を冷却し、CH₂Cl₂で希釈し、H₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、溶媒を減圧下で蒸発させることで化合物24bを得て、それをそのまま段階Bで用いた。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃): δ 8.31 (d、1H)、7.62–7.76 (m、1H)、7.47–7.62 (m、1H)、7.36–7.46 (m、1H)、5.07 (s、2H)、1.73 (s、9H)。

B. 3-ブromo-2-(ジイソプロポキシ-ホスホリルメチル)-インドール-1-カルボン酸t-ブチルエステル。

化合物24b(1.64 g; 3.45ミリモル)をトルエン(10 mL)に入れることで生じさせた溶液にトリイソプロピルホスファイト(1.39 mL; 10.3ミリモル)を加えた後、その反応物を24時間還流させた。その反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮した後、その結果として得た残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂)にかけてヘキサン-EtOAcの勾配で溶離させて精製することに続いて逆相半調製用HPLCにかけて50%から70%のMeCN-H₂Oに至る勾配で溶離させて精製することで化合物24cを得た。¹H-NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.06–8.08 (d、1H)、7.19–7.64 (m、3H)、4.51–4.53 (m、2H)、3.75–3.80 (d、2H)、1.66 (s、9H)、1.20–1.21 (d、6H)、1.09–1.10 (d、6H); LC/MS: C₂₀H₂₉BrNO₅ P:m/z 476.1 (M+1)。

C. 化合物327: 3-ブromo-2-[1-(ジイソプロポキシ-ホスホリル)-2-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-インドール-1-カルボン酸t-ブチルエステル。

化合物24c(1.08 g; 2.27ミリモル)をTHF(10.0 mL)に入れることで生じさせた溶液を-70℃に冷却して、これにTHF中1.0Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(2.50 mL; 2.50ミリモル)を滴下した。その反応混合物を-70℃で30分間攪拌した後、それに4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジルブロマイド(0.758 g; 2.95ミリモル)をTHF(10.0 mL)に入れることで生じさせた溶液を滴下した。その反応混合物を周囲温度になるまでゆっくり温めて更に18時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液(1.0 mL)で反応を消滅させた。その混合物をEtOAcで希釈し、H₂Oそして食塩水で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥させた。次に、その混合物を濾過した後、その濾液を減圧下で濃縮した。その結果として得た残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂)にかけてヘプタン-EtOAcの勾配で溶離させて精製することに続いて逆相半調製用HPLCにかけて70%から90%のMeCN-H₂Oに至る勾配で溶離させて精製することで化合物327を得た。¹H-NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 7.89–7.92 (m、1H)、7.53–7.67 (m、2H)、7.24–7.44 (m、4H)、5.19–5.53 (m、1H)、4.52–4.62 (m、2H)、4.33–4.53 (m、1H)、3.78–4.07 (m、1H)、3.34–3.57 (m、1H)、1.62 (s、9H)、1.15–1.22 (m、9H)、0.81–0.83 (d、3H); LC/MS: C₂₈H₃₃BrF₄NO₅ P:m/z 652.0 (M+1)。

D. [1-(3-ブromo-1H-インドール-2-イル)-2-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル。

化合物327(1.06 g; 1.63ミリモル)をCH₂Cl₂(0.5 mL)に入れることで生じさせた周囲温度の溶液にトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加えた後、その反応物を30分間攪拌した。その反応混合物を3NのNaOHで洗浄し、EtOAcで抽出し、その有機相をH₂Oそして食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、溶媒を減圧下で蒸発させることで化合物24dを得た。LC/MS: C₂₃H₂₅BrF₄NO₃ P:m/z 552.0 (M+1)。

10

20

30

40

50

E. 化合物 328: [1-(3-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-2-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物 24d (25.4 mg; 0.046 mmol) を DMF (0.5 mL) に入れることで生じさせた周囲温度の溶液に 60% の NaH (2.5 mg; 0.060 mmol) を加えた後、その懸濁液を 30 分間攪拌した。ヨードメタン (0.004 mL; 0.055 mmol) を滴下した後、その反応物を周囲温度で 18 時間攪拌した。その混合物の反応を 3N NaOH で消滅させ、EtOAc を用いた抽出を実施し、その有機抽出液を H₂O として食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂) にかけてヘプタン-EtOAc の勾配で溶離させて精製することで化合物 328 を得た。LC/MS: C₂₄H₂₇BrF₄NO₃P: m/z 564.0 (M+).

【0300】

この上の実施例 24 に記述した手順に従いかつ当技術分野の技術者に公知の適切な反応体、出発材料および精製方法を代わりに用いることで下記の本発明の化合物の調製を実施した:

【0301】

【表 19】

化合物	MS 実測値	MS 計算値	化合物	MS 実測値	MS 計算値
329	592.41	592.0	331	591.0	592.08
330	628.0 / 630.0	627.05	332	656.1 / 658.0	656.4

【0302】

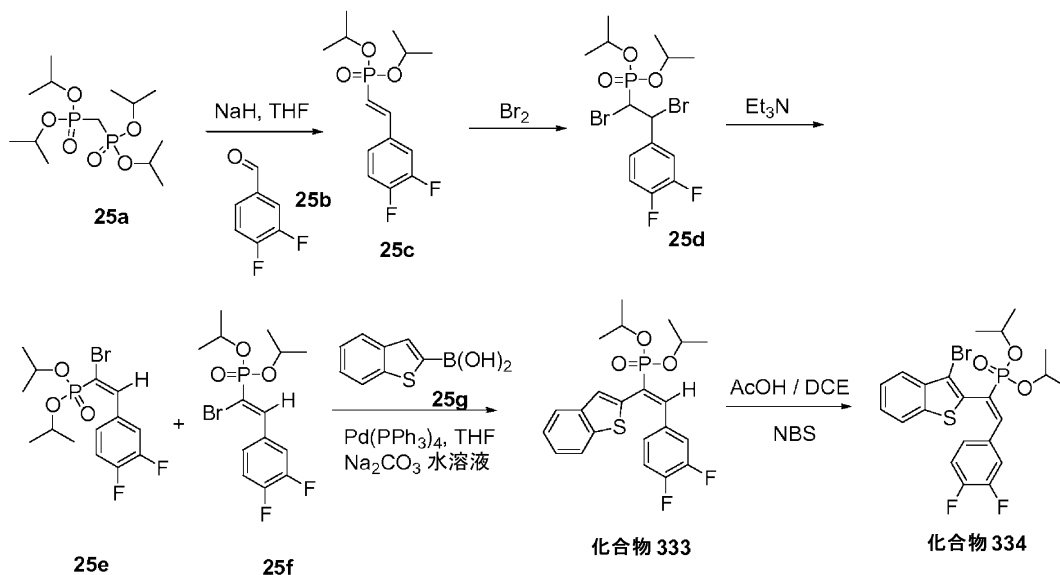
化合物 330: [1-(3-ブロモ-1-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-2-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物 330 の調製を実施例 24 の方法に従うが段階 E でメタンスルホンクロライドをヨードメタンの代わりに用いることで実施した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.87-7.89 (m, 1H)、7.53-7.58 (m, 2H)、7.39-7.46 (m, 4H)、5.02-5.11 (m, 1H)、4.57-4.66 (m, 2H)、3.82-3.85 (m, 1H)、3.53-3.60 (m, 1H)、3.32-3.37 (m, 3H)、1.19-1.31 (m, 9H)、1.03-1.05 (m, 3H); LC/MS: C₂₄H₂₇BrF₄NO₅PS: m/z 628.0 / 630.0 (M+ / M+2).

【0303】

実施例 25

【化 6 8】



10

【0304】

A. (E)-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

20

60%のNaH(0.35g、8.7ミリモル)をTHF(8.7mL)に入れることで生じさせた周囲温度の懸濁液にジイソプロピルメチレンジホスホネート(化合物25a)(3.0g、8.7ミリモル)を滴下し、少量のTHFを用いて完全に移した。この滴下は5分間で完了し、そして温度が若干上昇することを観察した(18℃から25℃にまで)。その反応物を最低で25分間から長く1時間攪拌した。3,4-ジフルオロベンズアルデヒド(化合物25b)(0.96mL、8.7ミリモル)をTHF(1mL)に入れることで生じさせた溶液を3分かけて加えた。内部反応温度が45℃に上昇しそして1時間で55℃になった。その反応物を室温に冷却し、H₂O(10mL)で反応を消滅させ、エーテル(2x10mL)そして酢酸エチル(1x10mL)を用いた抽出を実施し、その有機物を一緒にしてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、溶媒を減圧下で蒸発させることで粗油を得た。その結果として得た残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂)にかけて酢酸エチル-CH₂Cl₂で溶離させて精製することで化合物25cを得た。¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): δ 7.41-7.11(m、4H)、6.18(t、J=16Hz、1H)、4.72(m、2H)、1.37(d、6H)、1.32(d、6H)。

30

B. [1,2-ジブromo-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル。

化合物25c(1.76g、5.78ミリモル)を四塩化炭素(20mL)に入れることで生じさせた溶液を0℃に冷却して、これに臭素(0.16mL; 3.11ミリモル)を加えた後、その混合物を周囲温度で1時間攪拌した。その反応物を0℃に冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム(20mL)を加え、層分離を起こさせた後、その水相にCH₂Cl₂(2x20mL)を用いた抽出を受けさせた。その抽出液を一緒にし、MgSO₄で乾燥させ、濾過した後、溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂)にかけてEtOAc-CH₂Cl₂で溶離させて精製することで化合物25dを異性体の混合物(1.7/1)として得た。LC/MS: C₁₄H₁₉Br₂F₂O₃P: m/z 463/465/467.0(M+1、1:2:1のアイソトープ比)。

40

C. (E)-[1-ブromo-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル(化合物25e)および(Z)-[1-ブromo-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル。

50

化合物 25 d (1.67 g; 3.59 ミリモル) を CH_2Cl_2 (30 mL) に入れることで生じさせた溶液を 0 から 5 °C (氷浴) に冷却して、これにトリエチルアミン (1.0 mL; 7.2 ミリモル) を加えた後、その混合物を 40 °C に 3 時間温めた。その反応混合物を 7 °C に冷却し、これに 1 N の HCl (20 mL) を加えた後、その水層に CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) を用いた抽出を受けさせた。その抽出液を一緒にして食塩水 (1 x 20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗油をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2) にかけて $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶離させて精製することで化合物 25 e (1 番目の溶離物) および化合物 25 f (2 番目の溶離物) を得た。

化合物 25 e : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.71 (d, $J=3$ 7 Hz, H-P カップリング, E-トランス, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 1.31 (d, 6H), 1.27 (d, 6H).

化合物 25 f : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.95 (d, $J=3$ 7 Hz, H-P カップリング, Z-シス, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.48 (br d, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 1.27 (d, 6H), 1.24 (d, 6H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) : δ -133.7, -136.4 ppm; $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) : δ 7.63 ppm. LCMS : $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrF}_2\text{O}_3\text{P}$: m/z 384/386 (M+1). (化合物 25 e を室温で貯蔵すると異性化して化合物 25 f になった)。

D. 化合物 333 : (E) - [1-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-ビニル] -ホスホン酸ジイソプロピルエステル。

化合物 25 e (759 mg, 1.98 ミリモル) を DME (23 mL) に入れることで生じさせた溶液をアルゴンガスで 15 分間パージ洗浄した後、それに $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (114 mg, 0.1 ミリモル) を加えた。その反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した後、それにベンゾ [b] チオフェン-2-イルホウ素酸 (423 mg, 2.38 ミリモル)、炭酸ナトリウム (210 mg, 1.98 ミリモル) および H_2O (4.5 mL) を加えた。その反応物を 70 °C に 2 時間加熱し、45 °C に冷却した後、食塩水 (25 mL) を加えた。その混合物に酢酸エチル (25 mL) を用いた抽出を受けさせた後、その水層に追加的酢酸エチル (2 x 15 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機物を一緒にして食塩水 (25 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を減圧下で除去した。その褐色の油をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2) にかけてヘプタン-EtOAc で溶離させて精製することで化合物 333 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.76 (m, 2H), 7.66 (d, $J=24$ Hz, 1H), 7.51-7.30 (m, 2H), 7.10-6.96 (m, 3H), 7.47 (m, 2H), 1.34 (d, 6H), 1.28 (d, 6H); $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) : δ 16.24 ppm. HPLC : 11.256 分, 94.4%. 元素分析 : 下記として計算した値 : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{SF}_2\text{O}_3\text{P}$: C 60.54, H 5.31, F 8.71; 測定値 : C 60.54, H 5.25, F 9.06. LCMS : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{O}_3\text{P}$: m/z 437 (M+1); 融点 93.5-95 °C.

E. 化合物 334 : (E) - [1-(3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-ビニル] -ホスホン酸ジイソプロピルエステル。

化合物 333 (52.4 mg, 0.120 ミリモル) を DCE (0.5 mL) および AcOH (0.5 mL) に入れることで生じさせた溶液に N-ブロモスクシニミド (32 mg; 0.180 ミリモル) を加えた後、その反応物を 24 時間還流させた。その反応物を冷却し、減圧下で濃縮した後、その結果として得た残留物を逆相半調製用 HPLC にかけて 60% から 80% の $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ に至る勾配で溶離させて精製することで化合物 334 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.10-8.14 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7

10

20

30

40

50

. 27-7.39 (m, 2H)、7.04-7.06 (m, 1H)、1.14-1.31 (m, 12H); LCMS: $C_{22}H_{22}BrF_2O_3PS$: m/z 517.0 ($M+2$).

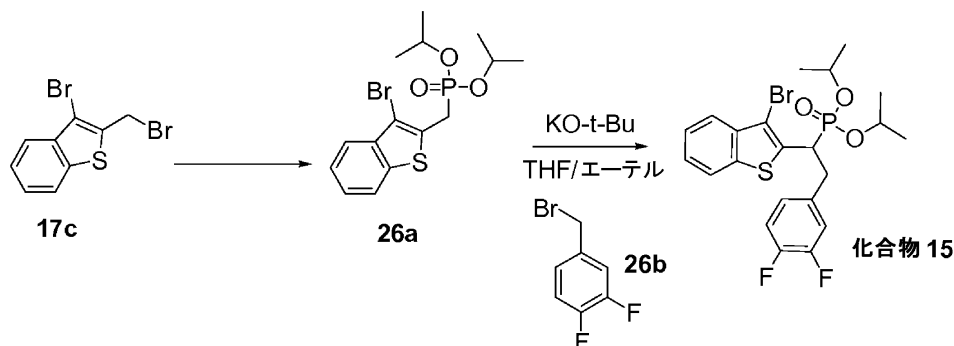
【0305】

実施例 26

本発明の化合物を生じさせる代替経路を本明細書に示す

【0306】

【化69】



10

【0307】

A. (3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

20

化合物 17c (100g、326.8ミリモル)とトリイソプロピルホスファイト (76.7mL、326.8ミリモル)の混合物を55℃に2時間加熱した。冷却すると化合物 26a がいくらか沈澱し、それを濾過で単離した。その濾液に蒸発を減圧下で受けさせた。その濾過した固体および濾液の各々を個別にフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2) にかけてヘプタン-EtOAcの勾配を用いることで精製した。所望画分を一緒にし、ヘプタン (100mL) に入れて音波処理を伴わせてスラリー状にし、濾過した後、ヘプタン (3 x 20mL) で洗浄した。その固体を最初に空気で乾燥させた後、真空オーブンに移して40℃ (20mm) で乾燥させた。所望の化合物 26a を白色の固体として得た。

30

B. 化合物 15: [1-(3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

化合物 26a (72g、184.0ミリモル)をジエチルエーテル (1.44L) に入れることで生じさせた溶液にTHF中1Mのカリウムt-ブトキシド (202.4mL、202.4ミリモル)を加えた後、その反応物を周囲温度で15分間攪拌した。その結果として生じた褐色の懸濁液に3,4-ジフルオロベンジルブロマイド (23.6mL、184.0ミリモル)を周囲温度で滴下した後、その反応物を16時間攪拌した。その反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (3000mL)の中に注ぎ込み、EtOAc (2 x 2500mL)を用いた抽出を実施し、その有機抽出液を一緒にして $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、EtOAc (3 x 50mL)で濯いだ後、溶媒を減圧下で蒸発させた。その結果として得た残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2) にかけてヘプタン-EtOAcの勾配で溶離させて精製することで化合物 15を得た。

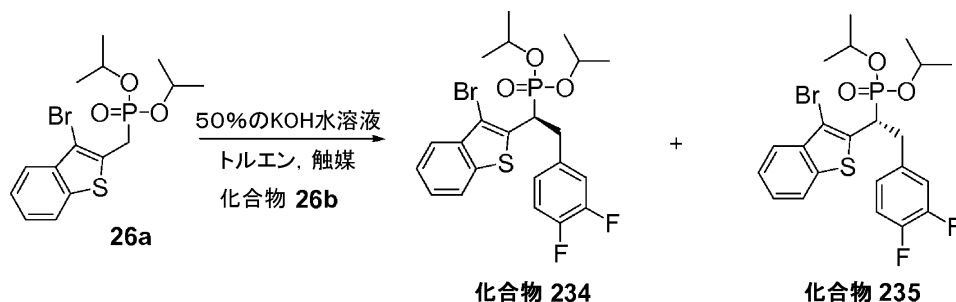
40

【0308】

実施例 27

本発明の化合物を生じさせる鏡像異性体選択的経路

【化 7 0】



10

【0309】

A. 化合物 235: (R) - (3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル) - ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

小さい攪拌子を入れておいた 5 mL の瓶に化合物 26a (80 mg、0.20 ミリモル) をトルエン (1.2 mL) に入れて加え、(R, R) - 2,6-ビス (3,4,5-トリフルオロフェニル) - 3,3',5,5'-テトラヒドロ-4,4'-スピロビ [ジナフト [2,1-c:1',2'-e] アゼピン] - 4-イウムブロマイド (5 mg、0.005 ミリモル) および 50% の KOH (291 mg の KOH を 0.29 mL の H₂O に入れた) を加えた後、その反応混合物を 0℃ で激しく攪拌した。シリンジを用いて化合物 26b (28 μL、0.22 ミリモル) を 1 分かけて加えた後、激しい攪拌を 0℃ で 3.5 時間実施した。追加的に化合物 26b (14 μL、0.11 ミリモル) を加えた後、その反応物を周囲温度で 60 時間攪拌した。その反応物のトルエン層を分離した後、その水層に HCl (1 N、1 mL) を添加して中和することによる処理を実施した。その水層に CH₂Cl₂ (3 x 1 mL) を用いた抽出を受けさせた後、その有機層を一緒にして Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を減圧下で蒸発させた。その粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂) にかけて EtOAc-CH₂Cl₂ の勾配で溶離させて精製することで化合物 235 を得た。鏡像異性体過剰度の測定を Chiralpak AD カラム (20% IPA hex、254 nm) を用いて実施した。(S) - 異性体 (化合物 234) (13.9%) が 5.74 分で溶離し、そして (R) - 異性体 (化合物 235) (81.5%) が 7.61 分で溶離してきた。% ee は 68% であった。

20

30

B. 化合物 234: (S) - (3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル) - ホスホン酸ジイソプロピルエステル.

小さい攪拌子を入れたおいた 5 mL の瓶に化合物 26a (80 mg、0.20 ミリモル)、トルエン (1.2 mL)、(S, S) - 2,6-ビス (3,4,5-トリフルオロフェニル) - 3,3',5,5'-テトラヒドロ-4,4'-スピロビ [ジナフト [2,1-c:1',2'-e] アゼピン] - 4-イウムブロマイド (5 mg、0.005 ミリモル) および 50% の KOH (291 mg の KOH を 0.29 mL の水に入れた) を加えた後、その反応混合物を 0℃ で激しく攪拌した。シリンジを用いて化合物 26b (28 μL、0.22 ミリモル) を 30 秒かけて滴下した後、30 分経過した時点で反応物の検定をキラル HPLC を用いて実施した。HPLC による分析の結果 (100 に正規化)、化合物 234: 化合物 235: 残存する化合物 26a の比率は 20.9%: 2.6%: 74.6% であった。計算した % ee は 77% であった。

40

【0310】

絶対的立体化学測定

化合物 234 の絶対的立体化学の測定を Vibrational Circular Dichroism 技術 (VCD; BioTools, Inc.) を用いて実施した。実験 VCD データと非経験 DFT 計算値を比較することで化合物 234 の絶対的立体化学の割り当ては (S) であると結論付ける。同様に、化合物 236、化合物 239 および化合物 242 の絶対的立体化学は (S) - 立体化学であると割り当てそして化合物 235、化

50

合物 2 3 7、化合物 2 4 0 および化合物 2 4 3 のそれは (R) - 立体化学であると割り当てた。

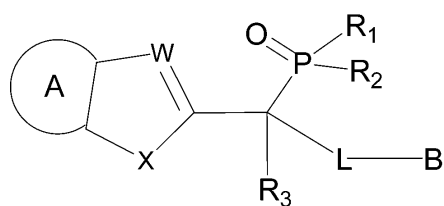
【0 3 1 1】

本スキームおよび具体的実施例に記述した方法およびこれらの適用形を用いることで R₃ が H である式 (I a) で表される化合物の調製を実施し、それらを表 1 に示す。

【0 3 1 2】

【表 20】

表 1



式(Ia)

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
1	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
2	ベンゾ	C(R ₄)	n-プロピル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
3	4-フルオロ -ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
4	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-クロロ- フェニル
5	ベンゾ	C(R ₄)	シクロ ペンチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
6	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	イソブチル	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
7	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-フルオロ- フェニル
8	7-フルオロ -ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
9	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	O	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
10	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2,3-ジフルオロ -フェニル
11	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	O	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
12	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル

【0313】

10

20

30

40

【表 2 1】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
13	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	イソブチル	イソブチル	OCH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
14	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
15	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
16	6-フルオロ -ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
17	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,5-ジフルオロ -フェニル
18	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-メチル- フェニル
19	ベンゾ	C(R ₄)	イソプロピル	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
20	ベンゾ	C(R ₄)	シクロ プロピル	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
21	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジクロロ- フェニル
22	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ- フェニル
23	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-3- クロロ-フェニル
24	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジクロロ- フェニル
25	ベンゾ	N	na	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
26	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-メチル- フェニル
27	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-クロロ- 4-フルオロ- フェニル

【0 3 1 4】

【表 2 2】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
28	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-クロロ- 3,5-ジフルオロ -フェニル
29	ベンゾ	C(R ₄)	シクロ プロピル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
29 ジマス テレオ マー30	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	メチル	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
31	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチル-4-フル オロ-フェニル
32	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-メトキシ- フェニル
33	ベンゾ (2,3- <i>b</i>)	C(R ₄)	メチル	S	イソブチル	イソブチル	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
34	ピリジン-2- イル	C(R ₄)	メチル	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
35	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2,3-ジクロロ- フェニル
35 ジマス テレオ マー36	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	イソブチル	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
37	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-3- トリフルオロメ チル-フェニル
38	ベンゾ	C(R ₄)	シクロ ペンチル	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
39	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-トリフル オロメチル- フェニル
40	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-ブロモ- フェニル
41	ベンゾ	C(R ₄)	シクロ ブチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル

10

20

30

40

【 0 3 1 5 】

【表 2 3】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
42	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	<i>n</i> -プロピル	<i>n</i> -プロピル	OCH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
43	ベンゾ	C(R ₄)	トリフルオロ メチル	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
44	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	<i>n</i> -プロピル	<i>n</i> -プロピル	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
45	5-フルオロ -ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
46	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	ナフタレン- 2-イル
47	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2,5-ジクロロ- フェニル
48	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-クロロ- フェニル
49	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチル-4-クロ ロ-フェニル
50	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-フルオロ- フェニル
51	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-フルオロ- フェニル
52	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-トリフル オロメチル- フェニル
53	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	2,2-ジメチル -プロピル	2,2-ジメチル -プロピル	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
54	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2,6-ジクロロ- フェニル
55	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-トリフル オロメトキシ- フェニル

【 0 3 1 6 】

【表 2 4】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
56	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル
57	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-トリフルオロメトキシ-フェニル
58	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル
59	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-トリフルオロメチル-フェニル
60	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-3-メチル-6-クロロ-フェニル
61	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-トリフルオロメトキシ-フェニル
62	5-メチル-ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	イソプロピルオキシ	イソプロピルオキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ-フェニル
63	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	イソプロピルオキシ	イソプロピルオキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ-フェニル
64	ベンゾ	C(R ₄)	フェニル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジクロロ-フェニル
65	4-クロロ-ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジクロロ-フェニル
66	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-ブロモ-フェニル
67	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル

【 0 3 1 7 】

【表 2 5】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
68	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メチル-フェニル
69	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチル-フェニル
70	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-ブromo- フェニル
71	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	5-クロロ-ベン ゾ[1,3]ジオキソ ール-6-イル
72	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-(ピリジン-4- イル)-フェニル
73	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-3- クロロ-5-トリフ ルオロメチル- フェニル
74	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	フェニル
75	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
76	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2,4-ジクロロ -5-フルオロ- フェニル
77	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-ビフェニル
78	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジクロロ- フェニル
80	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ- フェニル
81	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-クロロ-3-トリ フルオロメチル -フェニル
82	6-メトキシ- ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル

10

20

30

40

【表 2 6】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
83	ベンゾ 4-トリフル オロメチル	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	ナフタレン- 2-イル
84	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
85	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-クロロ- フェニル
87	ベンゾ	C(R ₄)	H	O	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-フルオロ- フェニル
88	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	SO ₂	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
89	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-メチル- フェニル
90	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	ベンゾチオフエ ン-2-イル
91	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メチル-フェニル
92	5-クロロ- ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
94	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	2,6-ジクロロ- フェニル メトキシ	存在 せず	H
95	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2,6-ジクロロ- フェニル
96	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,5-トリフルオ ロメチル- フェニル
98	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-クロロ-4- フルオロ- フェニル
99	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-クロロ-5-トリ フルオロメチル -フェニル

10

20

30

40

【 0 3 1 9 】

【表 2 7】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
100	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2,3-ジクロロ- フェニル
101	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	シクロヘキシ ルオキシ	シクロヘキシ ルオキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
102	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-トリフルオロ メチル-フェニル
103	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	2-(<i>N,N</i> -ジメ チルアミノ)- エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
104	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	2-メチル-フェ ニルメトキシ	存在 せず	H
105 ジマス テレオ マー	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	2-クロロ-フェ ニルメトキシ	存在 せず	H
106	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	メチル	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
107	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	4-フルオロ- フェニル メトキシ	存在 せず	H
109	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	2-フルオロ- フェニル メトキシ	存在 せず	H
110	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	2-ブロモ-フェ ニルメトキシ	存在 せず	H
111	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	フェニル メトキシ	存在 せず	H
112	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	5-クロロ-ベン ゾ[1,3]ジオキシ ール-6-イル
113	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2,5-ジトリフル オロメチル- フェニル

10

20

30

40

【 0 3 2 0 】

【表 2 8】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
114	ベンゾ	C(R ₄)	<i>N,N</i> -ジメチルアミノメチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-フェニル
115	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-ビフェニル
116	7-トリフルオロメチル-ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ-フェニル
117	6-クロロ-ベンゾ	C(R ₄)	シクロペンチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ-フェニル
118	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S(O)	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ-フェニル
119	ベンゾ	C(R ₄)	シクロヘキシル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ-フェニル
120	ベンゾ	C(R ₄)	H	O	イソプロピルオキシ	イソプロピルオキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ-フェニル
121	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	イソプロピルオキシ	イソプロピルオキシ	CH ₂	3,5-ジフルオロ-フェニル
122	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	イソプロピルオキシ	イソプロピルオキシ	CH ₂	2,3-ジフルオロ-フェニル
123	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	O	<i>s</i> -ブチル	<i>s</i> -ブチル	CH ₂	3,4-ジフルオロ-フェニル
124	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	O	イソプロピルオキシ	イソプロピルオキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ-フェニル
125	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	イソプロピルオキシ	イソプロピルオキシ	CH ₂	3-トリフルオロメチル-4-フルオロ-フェニル
126	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	イソプロピルオキシ	イソプロピルオキシ	CH ₂	2-フルオロ-3-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル
127	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ-フェニル

【 0 3 2 1 】

【表 2 9】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
128	ベンゾ	C(R ₄)	2-フルオロ- ピリジン-3- イル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
129	ベンゾ	C(R ₄)	2,2-ジメチ ル-プロピル 2-フルオロ- ピリジン-5- イル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
130	ベンゾ (2,3- <i>b</i>) ピリジン-2- イル	C(R ₄)	イル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
131	(2,3- <i>b</i>) ピリジン-2- イル	C(R ₄)	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
132	イル	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
133	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-フルオロ- フェニル
134	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-クロロ- フェニル
135	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	3-(4-メトキシ -フェニル)- プロピル	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
136	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	3-(4-メトキシ -フェニル)- プロピル	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
137	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-クロロ- フェニル
138	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-フルオロ-3- トリメチル- フェニル
139	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-クロロ-3-トリ フルオロメチル -フェニル
140	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-フルオロ-5- トリフルオロ メチル-フェニル

10

20

30

40

【 0 3 2 2 】

【表 3 0】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
141	ベンゾ	C(R ₄)	ブromo	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチル-フェニル
142	ベンゾ	C(R ₄)	ブromo	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-3- トリフルオロ メチル-フェニル
143	ベンゾ	C(R ₄)	ブromo	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-3- クロロ-フェニル
144	ベンゾ	C(R ₄)	ブromo	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-フルオロ-4- トリフルオロ メチル-フェニル
145	ベンゾ	C(R ₄)	ブromo	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メトキシ- フェニル
146	ベンゾ	C(R ₄)	ブromo	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-5- トリフルオロ メチル-フェニル
147	ベンゾ	C(R ₄)	ブromo	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-クロロ- フェニル
148	ベンゾ	C(R ₄)	ブromo	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-クロロ-5-トリ フルオロメチル -フェニル
149	ベンゾ	C(R ₄)	ブromo	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-クロロ-4-トリ フルオロメトキ シ-フェニル
150	ベンゾ	C(R ₄)	ブromo	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-4- トリフルオロ メチル-フェニル
151	ベンゾ	C(R ₄)	ブromo	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-クロロ-3-トリ フルオロメチル -フェニル
152	ベンゾ	C(R ₄)	ブromo	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチル-4-メトキ シ-フェニル

10

20

30

40

【 0 3 2 3 】

【表 3 1】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
153	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メチルチオ- フェニル
154	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メチル-フェニル
155	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メトキシ- フェニル
156	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-メトキシ- 4-フルオロ- フェニル
157	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-メトキシ-4- フルオロ- フェニル
158	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-フルオロ- 4-メトキシ- フェニル
159	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-フルオロ- 4-メトキシ- フェニル
160	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2,3,5,6-テトラフ ルオロ-4-メト キシ-フェニル
161	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2,3,5,6-テトラフ ルオロ-4-メト キシ-フェニル
162	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ- 3-メトキシ- フェニル
163	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ- 4-メトキシ- フェニル

10

20

30

40

【 0 3 2 4 】

【表 3 2】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
164	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシ-フェニル
165	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ-4-クロロ-5-メトキシ-フェニル
166	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-クロロ-フェニル
167	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-トリフルオロメチル-4-クロロ-フェニル
168	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル
169	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル
170	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-トリフルオロメチル-フェニル
171	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,5-ジ-トリフルオロメチル-フェニル
172	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル
173	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-トリフルオロメチル-フェニル
174	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル
175	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-トリフルオロメチル-フェニル

10

20

30

40

【 0 3 2 5 】

【表 3 3】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
176	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチル-4-メトキ シ-フェニル
177	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-クロロ-3-トリ フルオロメチル -フェニル
178	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-クロロ-5-トリ フルオロメチル -フェニル
179	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	フェニル
180	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-クロロ- フェニル
181	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-クロロ- フェニル
182	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-ブromo- フェニル
183	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2,6-ジクロロ- フェニル
184	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-クロロ-4-トリ フルオロメトキ シ-フェニル
185	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ-3- クロロ-フェニル
186	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-クロロ- 5-フルオロ- フェニル
187	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メトキシ- フェニル
188	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチル-4-フル オロ-フェニル

【 0 3 2 6 】

【表 3 4】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
189	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-フルオロ-4- クロロ-フェニル
190	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-フルオロ-4- クロロ-フェニル
191	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ-4- トリフルオロ メチル-フェニル
192	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-フルオロ- フェニル
193	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,5-ジフルオロ -フェニル
194	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2,3-ジフルオロ -フェニル
195	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ-3- クロロ-5-トリフ ルオロメチル- フェニル
196	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ- フェニル
197	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-フルオロ- フェニル
198	4-ブロモ- ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ- フェニル
199	6-ブロモ- ベンジル	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ- フェニル
200	6-ブロモ- ベンジル	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-フルオロ- フェニル
201	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	メキシ	メキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
202	4-フルオロ -ベンゾ	C(R ₄)	メチル	O	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル

【 0 3 2 7 】

【表 3 5】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
203	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	s-ブチル	s-ブチル	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
204	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	s-ブチル	s-ブチル	OCH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
205	4-フルオロ -ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	O	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
206	4-フルオロ -ベンゾ (2,3-b)	C(R ₄)	ブロモ	O	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
207	ピリジン-2- イル	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
208	ベンゾ	C(R ₄)	チエン-3- イル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
209	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	n-ブチル オキシ	n-ブチル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
210	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	2-(2-メトキシ -エトキシ)- エトキシ	2-(2-メトキシ -エトキシ)- エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
211	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	3-メチル- ブトキシ	3-メチル- ブトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
212	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	メトキシ カルボニ- メトキシ	メトキシ カルボニ- メトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
213	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	2-アセトキシ -エトキシ	2-アセトキシ -エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
214	ベンゾ	C(R ₄)	フェニル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
215	ベンゾ	C(R ₄)	2-ヒドロキシ -フェニル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
216	ベンゾ	C(R ₄)	2-フルオロ- フェニル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル

【 0 3 2 8 】

【表 3 6】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
217	ベンゾ	C(R ₄)	3-フルオロ- フェニル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
218	ベンゾ	C(R ₄)	3-アミノ カルボニル- フェニル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
219	ベンゾ	C(R ₄)	3-メトキシ カルボニル- フェニル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
220	ベンゾ	C(R ₄)	4-フルオロ- フェニル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
221	4-フルオロ -ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
222	4-フルオロ -ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチル-4-フル オロ-フェニル
223	4-フルオロ -ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチル-4-フル オロ-フェニル
224	4-フルオロ -ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
225	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-ヒドロキシ- 4-フルオロ- フェニル
226	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-フルオロ- 4-ヒドロキシ- フェニル
227	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-フルオロ- 4-ヒドロキシ- フェニル
228	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2,3,5,6-テトラ フルオロ-4- ヒドロキシ- フェニル

【 0 3 2 9 】

【表 3 7】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
229	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2,3,5,6-テトラ フルオロ-4- ヒドロキシ- フェニル
230	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ- 3-ヒドロキシ- フェニル
231	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-4- クロロ-5-ヒドロ キシ-フェニル
232	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ-4- クロロ-5-ヒドロ キシ-フェニル
233	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチル-4-ヒドロ キシ-フェニル
鏡像異 性体 A 234	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
鏡像異 性体 B 235	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
鏡像異 性体 A 236	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メトキシ- フェニル
鏡像異 性体 B 237	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メトキシ- フェニル
238	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-フルオロ- フェニル
鏡像異 性体 A 239	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-フルオロ- フェニル

【 0 3 3 0 】

【表 3 8】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
鏡像異性体 B 240	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-フルオロ-フェニル
241	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチル-4-フル オロ-フェニル
鏡像異性体 A 242	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチル-4-フル オロ-フェニル
鏡像異性体 B 243	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチル-4-フル オロ-フェニル
244	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-クロロ-4-フル オロ-フェニル
245	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-トリフルオロ メチル-4-フル オロ-フェニル
246	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-トリメチル チオ-フェニル
247	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-メチル チオ-フェニル
248	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-クロロ-4-フル オロ-フェニル
249	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-トリフルオロ メチル-4-フル オロ-フェニル
250	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチルチオ- フェニル
251	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-メチルチオ- フェニル

【 0 3 3 1 】

【表 3 9】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
252	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-メチル スルホニル- フェニル
253	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-クロロ-4- フルオロ- フェニル
254	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-トリフルオロ メチル-4-フル オロ-フェニル
255	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチルチオ- フェニル
256	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-メチル チオ-フェニル
257	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-クロロ- フェニル
258	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-フルオロ-4- クロロ-フェニル
259	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-クロロ- 5-フルオロ- フェニル
260	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-トリフルオロ メチル-フェニル
261	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,5-ジ-トリフル オロメチル- フェニル
262	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メチルスルホニ ル-フェニル
263	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メチルスルホニ ル-フェニル

10

20

30

40

【 0 3 3 2 】

【表 4 0】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
264	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メチルスルホニ ル-フェニル
265	ベンゾ	C(R ₄)	H	O	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
266	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	O	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,4-ジフルオロ -フェニル
267	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-クロロ- 2-フルオロ- フェニル
268	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-クロロ-3-トリ フルオロメチル -フェニル
269	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-クロロ- フェニル
270	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メトキシ- フェニル
271	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-クロロ-4-トリ フルオロメトキ シ-フェニル
272	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-クロロ- 2-フルオロ- フェニル
273	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-フルオロ-4- トリフルオロ メチル-フェニル
274	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-クロロ-5-トリ フルオロメチル -フェニル
275	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-ブロモ- フェニル

10

20

30

40

【 0 3 3 3 】

【表 4 1】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B	
276	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-クロロ- 5-フルオロ- フェニル	10
277	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メトキシ- フェニル	
278	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-フルオロ-5- トリフルオロ メチル-フェニル	
279	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-トリフルオロ メチル-フェニル	
280	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-クロロ-3-トリ フルオロメチル -フェニル	20
281	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-3- トリフルオロ メチル-フェニル	
282	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,5-ジ-トリフル オロメチル- フェニル	
283	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メチルチオ- フェニル	
284	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-フルオロ- フェニル	30
285	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メチル-フェニル	
286	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-5- トリフルオロ メチル-フェニル	
287	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-クロロ-3-トリ フルオロメチル -フェニル	

【 0 3 3 4 】

【表 4 2】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
288	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-クロロ- フェニル
289	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ-4- トリフルオロ メチル-フェニル
290	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-クロロ- フェニル
291	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ-4- トリフルオロ メチル-フェニル
292	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-メトキシ-3- トリフルオロ メチル-フェニル
293	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-クロロ- フェニル
294	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-フルオロ-3- トリフルオロ メチル-フェニル
295	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-ブロモ- フェニル
296	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メチルチオ- フェニル
297	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-クロロ-4- フルオロ- フェニル
298	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-フルオロ-3- トリフルオロ メチル-フェニル
299	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-メチルチオ- フェニル

【 0 3 3 5】

10

20

30

40

【表 4 3】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B	
300	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メチルスルホニ ル-フェニル	10
301	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-トリフルオロ メトキシ- フェニル	
302	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-クロロ-3- フルオロ- フェニル	
303	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	5-クロロ-2- フルオロ- フェニル	20
304	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メチルチオ- フェニル	
305	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	5-クロロ-2- フルオロ- フェニル	
306	ベンゾ	C(R ₄)	クロロ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-フルオロ- フェニル	30
307	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	5-クロロ-2- フルオロ- フェニル	
308	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	5-クロロ-2- フルオロ- フェニル	
309	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-シアノ- フェニル	40
310	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-ピロール-1- イル-フェニル	
311	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-ジフルオロ メトキシ- フェニル	

【 0 3 3 6 】

【表 4 4】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
312	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-シアノ- フェニル
313	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-メトキシ カルボニル- フェニル
314	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-メトキシ- フェニル
315	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-ニトロ- フェニル
316	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-ヒドロキシ- フェニル
317	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-メトキシ- フェニル
318	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3-アミノ- フェニル
319	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,5-ジメトキシ- フェニル
320	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-メトキシ- フェニル
321	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-メトキシ- フェニル
322	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	3,5-ジヒドロキ シ-フェニル
323	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-ヒドロキシ- フェニル
324	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-ヒドロキシ- フェニル
325	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	3-ヒドロキシ- フェニル

10

20

30

40

【 0 3 3 7 】

【表 4 5】

化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
326	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-メトキシ-3- トリフルオロ メチル-フェニル
327	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	N(<i>t</i> -ブトキシ カルボニル)	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-フルオロ-3- トリフルオロ メチル-フェニル
328	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	N(MeI)	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-フルオロ-3- トリフルオロ メチル-フェニル
329	3-トリフル オロメチル -4-フルオ ロ-ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	N(<i>n</i> -プロ ピル)	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-フルオロ-3- トリフルオロ メチル-フェニル
330	3-トリフル オロメチル -4-フルオ ロ-ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	N(メタンスル ホニル)	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-フルオロ-3- トリフルオロ メチル-フェニル
331	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	N(メチル カルボニル)	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-フルオロ-3- トリフルオロ メチル-フェニル
332	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	N(<i>n</i> -プロ ピルスルホ ニル)	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-フルオロ-3- トリフルオロ メチル-フェニル
333	ベンゾ	C(R ₄)	H	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH	3,4-ジフルオロ -フェニル
334	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH	3,4-ジフルオロ -フェニル
335	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	2-フルオロ-5- トリフルオロ メチル-フェニル
336	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	CH ₂	4-トリフルオロ メチル-フェニル

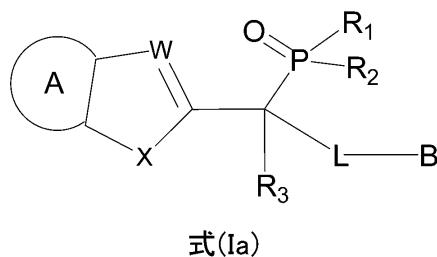
【0338】

本スキームおよび具体的実施例に記述した方法およびこれらの適用形を用いることで式(I a)で表される化合物の調製を実施し、それらを表2に示す。

【0339】

【表 4 6】

表 2



化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	R ₃	L	B
79	ベンゾ	C(R ₄)	メチル	S	エトキシ	エトキシ	CH ₃	CH ₂	3,4-ジフルオ ロ-フェニル
93	ベンゾ	C(R ₄)	ブロモ	S	イソプロピル オキシ	イソプロピル オキシ	ブロモ	CH ₂	3,4-ジフルオ ロ-フェニル

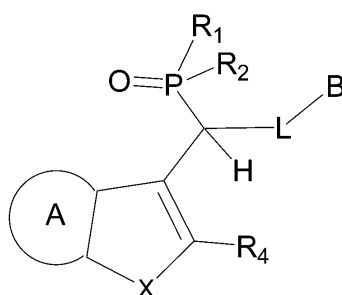
【0340】

本スキームおよび具体的実施例に記述した方法およびこれらの適用形を用いることでR₃がHである式(Ib)で表される化合物の調製を実施し、それらを表3に示す。

【0341】

【表 4 7】

表 3



化合物	A	W	R ₄	X	R ₁	R ₂	L	B
86	ベンゾ	na	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	2-フルオロ- フェニル
97	5-フルオロ- ベンゾ	na	H	S	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-フルオロ- フェニル
108	5-クロロ- ベンゾ	na	H	N(フェニル)	エトキシ	エトキシ	CH ₂	4-フルオロ- フェニル

【0342】

生物学的実施例

実施例 1

インビトロイヌTRPM8機能的検定

式(I)で表される化合物が示す機能的活性の測定を Ca^{2+} 感受性蛍光色素を用いて細胞内カルシウム濃度の変化を測定することで実施した。蛍光シグナルの変化を蛍光プレートリーダー、即ちFLIPRTM (Molecular Devices) またはFDSS (Hamamatsu) のいずれかを用いて監視した。細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇はイシリンを用いた活性化で容易に検出された。

【0343】

イヌTRPM8を安定に発現するHEK293細胞を10%のFBS、1mMのL-グルタミン、100単位/mLのペニシリン、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のストレプトマイシンおよび400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のG418を補充しておいたダルベッコ最小必須培地内で単層として常規通り増殖させた。細胞を5%の CO_2 下37℃で維持した。検定の24時間前に細胞を透明な基部をポリ-D-リシンで被覆しておいた384穴プレート (BD Biosciences, NJ, 米国) に穴1個当たりの培養培地中の細胞数が5,000個の密度になるように接種した後、5%の CO_2 下37℃で一晩増殖させた。検定日に増殖用培地を除去した後、細胞をカルシウム3色素 (Molecular Devices) と一緒に充填して5%の CO_2 下37℃に35分間置きそして次に大気下室温に25分間置いた。その後、細胞に作動薬誘発細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に関する試験をFLIPRTMまたはFDSSを用いて受けさせた。細胞に式(I)で表される化合物 (いろいろな濃度) を用いたチャレンジを受けさせ、細胞内 Ca^{2+} を5分間測定した後、イシリンをあらゆる穴に最大反応の約80%をもたらす最終濃度が達成されるように添加した。本発明の化合物が示す EC_{50} または IC_{50} 値を8点用量反応検定で決定し、そしてそれらはそれぞれ最大反応の50%を引き出すか或は抑制するに要する化合物濃度に相当する。

【0344】

イシリン添加後に達成された最大蛍光強度 (FI) をFLIPRまたはFDSSソフトウェアからエクスポートした後、GraphPad Prism 3.02 (GraphPad Software Inc., CA, 米国) を用いたさらなる分析を実施した。基礎FIを差し引いた後、データを最大反応に対するパーセントに正規化した。各データ点毎に4個1組の穴の平均を用いて曲線を作成し、S字形用量反応またはS字形用量反応 (可変スロープ) のいずれかの非線形回帰を用いて分析した。最後に EC_{50} および IC_{50} 値の計算を最も良好に適合する用量曲線をGraphPad Prismで決定することで実施した。その結果として得たデータを表4に示す。

【0345】

10

20

30

【表 4 8】

表 4

化合物 番号	濃度	TRPM8 選別				
		抑制% (10 μ M)	抑制% (5 μ M)	抑制% (1 μ M)	抑制% (0.5 μ M)	IC50 (μ M)
1	1			100, 101		0.0020, 0.0013, 0.069
2	1			100	0.0040, 0.015, 0.017	0.0040, 0.015, 0.017
3	1			100		0.012, 0.051
4	1			100		0.022
5	1			100		0.026
6	1			100		0.028
7	1			100		0.031
8	1			100		0.037
9	1			100		0.041
10	1			100		0.043
11	1			99, 103		0.043, 0.047
12	1			100		0.043, 0.13
13	1			100		0.046
14	1			100, 101, 102		0.047, 0.080
15	1			99, 100, 103		0.029, 0.048, 0.105
16	1			100		0.057, 0.064
17	1			100		0.058
18	1			100		0.065
19	1			100		0.068
20	1			100		0.070
21	1			100		0.088
22	1			100, 100		0.090, 0.101, 0.152
23	1			100		0.096
24	1			100		0.107

【 0 3 4 6 】

【表 4 9】

化合物 番号	TRPM8 選別					
	濃度	抑制% (10 μ M)	抑制% (5 μ M)	抑制% (1 μ M)	抑制% (0.5 μ M)	IC50 (μ M)
25	1			101		0.12, 0.19
26	1			100		0.108
27	1			99		0.110
28	1			100		0.110
29	1			100		0.116
30	1			100, 99		0.12, 0.20
31	1			100		0.12
32	1			100		0.121
33	1			101		0.123
34	1			100, 101, 101		0.12, 0.15, 0.20
35	1			100		0.125
36	1			100		0.126
37	1			100		0.127
38	1			99		0.14
39	1			100		0.141
40	1			100		0.145
41	1			100		0.146
42	1			100, 100		0.15, 0.14
43	1			100		0.16
44	1			100, 100		0.16, 0.17
45	1			100		0.164
46	1			99		0.167
47	1			100		0.167
48	1			100		0.169
49	1			100		0.171
50	1			99		0.184
51	5		101, 101			0.20, 0.30
52	1			99		0.22, 0.056

【 0 3 4 7 】

【表 5 0】

化合物 番号	TRPM8 選別					
	濃度	抑制% (10 μ M)	抑制% (5 μ M)	抑制% (1 μ M)	抑制% (0.5 μ M)	IC50 (μ M)
53	1			100, 97		0.22, 0.26
54	1			100		0.23
55	1			100		0.24
56	1			103		0.24
57	1			100		0.26
58	1			100		0.27
59	1			99		0.27
60	1			100		0.28
61	1			100		0.28
62	1			95		0.29
63	1			100		0.30
64	1			64		0.30
65	1			100		0.30
66	1			100		0.33
67	1			100		0.33
68	1			96		0.34
69	1			99		0.35
70	1 と 5		99	82		0.35
71	1			98		0.36
72	1			99		0.36
73	1			100		0.36
74	1			92		0.38
75	1			100		0.39
76	1			100		0.40
77	1			98		0.41
78	1			95		0.43
79	1			88		0.43
80	1 と 5		100	93		0.43
81	1			100, 87		0.44, 0.61
82	1			87		0.44
83	1			84		0.45
84	1			97		0.46
85	1 と 5		100	90		0.48

【 0 3 4 8 】

【表 5 1】

化合物 番号	TRPM8 選別					
	濃度	抑制% (10 μ M)	抑制% (5 μ M)	抑制% (1 μ M)	抑制% (0.5 μ M)	IC50 (μ M)
86	5		101			0.50
87	1			93		0.50
88	1			80, 89		0.50, 0.54
89	1 と 5		100	91		0.52
90	1			89		0.54
91	1			100		0.57, 0.16
92	1			91		0.58
93	1			80		0.58
94	1 と 5		98	79		0.60
95	1 と 5		100	89		0.60
96	1			92		0.64
97	5		100			0.70
98	1			79		0.71
99	1			100		0.72
100	1			82		0.73
101	1			55		0.75
102	1			86		0.75
103	1			60		0.93
104	1 と 5		99	53		0.96
105	1 と 5		100	48		1.01
106	1			32		1.26
107	5		99			1.30
108	5		86			1.40
109	1 と 5		98	17		1.47
110	1 と 5		96	11		2.32
111	1			14		---
112	1			42		---
113	1			25		---
114	1			15		---
115	1			69		---
116	1			64		---
117	1			28		---
118	1			23		---

【 0 3 4 9 】

【表 5 2】

化合物 番号	TRPM8 選別					
	濃度	抑制% (10 μ M)	抑制% (5 μ M)	抑制% (1 μ M)	抑制% (0.5 μ M)	IC50 (μ M)
119	1			95		0.35
120	1			102		0.39
121	1			103		0.35
122	1			102		0.35
123	1			103		0.28
124	1			103		0.049
125	1			103		0.39
126	1			100		0.41
127	1			100		0.052
128	1			100		0.020
129	1			102		0.27
130	1			100		0.11
131	1			28		---
132	1			102		0.11
133	1			101		0.34
134	1			101		0.34
ジアステ レオマー A、135				90		0.41
ジアステ レオマー B、136				91		0.42
137	0.5				102	0.024
138	0.5				102	0.044
139	0.5				102	0.06
140	0.5				102	0.056
141	0.5				100	0.051
142	0.5				101	0.054
143	0.5				101	0.067
144	0.5				101	0.058
145	0.5				103, 102	0.119, 0.116
146	0.5				103	0.100

【 0 3 5 0 】

【表 5 3】

化合物 番号	TRPM8 選別					
	濃度	抑制% (10 μ M)	抑制% (5 μ M)	抑制% (1 μ M)	抑制% (0.5 μ M)	IC50 (μ M)
147	0.5				103	0.125
148	0.5				103	0.172
149	0.5				103	0.060
150	0.5				103	0.090
151	0.5				103	0.120
152	0.5				102, 92	0.054, 0.050
153	0.5				103	0.043
154	0.5				103	0.027
155	0.5				104, 101, 102	0.046, 0.12, 0.09
156	0.5				103, 98	0.015, 0.032
157	0.5				103, 98	0.003, 0.017
158	0.5				101	0.059
159	0.5				103	0.036
160	0.5				87	0.060
161	0.5				103	0.019
162	0.5				103	0.032
163	0.5				103	0.020
164	0.5				94	0.082
165	0.5				102	0.086
166	0.5			103	102	0.018, 0.014
167	0.5				104	0.097
168	0.5				104	0.076
169	0.5				104	0.096
170	0.5				103	0.073
171	0.5				95	0.221
172	0.5				104	0.105
173	0.5				103	0.140
174	0.5				104	0.089
175	0.5				104	0.072
176	0.5				104	0.131
177	0.5				96	0.139
178	0.5				79	0.355

【0 3 5 1】

10

20

30

40

【表 5 4】

化合物 番号	TRPM8 選別					
	濃度	抑制% (10 μ M)	抑制% (5 μ M)	抑制% (1 μ M)	抑制% (0.5 μ M)	IC50 (μ M)
179	0.5				103	0.068
180	0.5				103	0.075
181	0.5				103	0.112
182	0.5				104	0.075
183	0.5				103	0.131
184	0.5				104	0.057
185	0.5				103	0.071
186	0.5				104	0.051
187	0.5				103	0.062
188	0.5				103	0.064
189	0.5				103	0.122
190	0.5				104	0.102
191	0.5				104	0.125
192	0.5			103		0.038
193	0.5			103		0.059
194	0.5			103		0.041
195	0.5			103		0.061
196	0.5			100		0.048
197	0.5			100	102	0.045, 0.020
198	0.5			98		0.357
199	0.5			81		
200	0.5			81		
201	0.5			100		0.133
202	0.5			103		0.053
203	0.5			96		0.457
204	0.5			100		0.092
205	0.5			101		0.050
206	0.5			100		0.098
207	0.5				99	0.051
208	0.5				104	0.104
209	0.5				104	0.071
210	0.5				62	
211	0.5				97	0.095

【 0 3 5 2 】

10

20

30

40

【表 5 5】

化合物 番号	TRPM8 選別					
	濃度	抑制% (10 μ M)	抑制% (5 μ M)	抑制% (1 μ M)	抑制% (0.5 μ M)	IC50 (μ M)
212	0.5				102	0.119
213	0.5				100	0.202
214	0.5				101	0.08
215	0.5				101	0.085
216	0.5				100	0.126
217	0.5				100	0.142
218	0.5				79	0.483
219	0.5				68	
220	0.5				101	0.207
221	0.5				102	0.032
222	0.5				103	0.033
223	0.5				102	0.052
224	0.5				102	0.044
225	0.5				103	0.027
226	0.5				34	
227	0.5				52	
228	0.5				94	0.129
229	0.5				95	0.156
230	0.5				97	0.01
231	0.5				98	0.122
232	0.5				99	0.063
233	0.5				70	
234	0.5				104	0.029
235	0.5				93, 56	0.253
236	0.5				103, 103	0.122, 0.099, 0.035, 0.124
237	0.5				96, 70	0.307, 0.338 0.147, 0.121
238	0.5				104	0.044
239	0.5				103, 103	0.037, 0.027, 0.031
240	0.5				98, 77	0.225, 0.057
241	0.5			103	102	0.038

【 0 3 5 3 】

10

20

30

40

【表 5 6】

化合物 番号	TRPM8 選別					
	濃度	抑制% (10 μ M)	抑制% (5 μ M)	抑制% (1 μ M)	抑制% (0.5 μ M)	IC50 (μ M)
242	0.5				103	0.009
243	0.5				80, 64	0.089
244	0.5				103	0.028
245	0.5				103	0.124
246	0.5				104	0.102
247	0.5				103	0.121
248	0.5				104	0.021
249	0.5				103	0.054
250	0.5				103	0.048
251	0.5				103	0.045
252	0.5				44	
253	0.5				103	0.034
254	0.5				103	0.079
255	0.5				103	0.058
256	0.5				103	0.056
257	0.5				101	0.026
258	0.5				102	0.045
259	0.5				103	0.023
260	0.5				103	0.077, 0.056
261	0.5				102	0.073, 0.077
262	0.5				103	0.066
263	0.5				103	0.022
264	0.5				103	0.029
265	1			95		0.409
266	1			103		0.051
267	1			101, 102		0.047, 0.029
268	0.5				104	0.034
269	0.5				102	0.162
270	0.5				102	0.202
271	0.5				103	0.104
272	0.5				103	0.114
273	0.5				103	0.116
274	0.5				95	0.301

【 0 3 5 4 】

【表 5 7】

化合物 番号	TRPM8 選別					
	濃度	抑制% (10 μ M)	抑制% (5 μ M)	抑制% (1 μ M)	抑制% (0.5 μ M)	IC50 (μ M)
275	0.5				103	0.104
276	0.5				103	0.114
277	0.5				103	0.116
278	0.5				103	0.159
279	0.5				97	0.291
280	0.5				101	0.227
281	0.5				102	0.131
282	0.5				100	0.235
283	0.5				103	0.125
284	0.5				103, 102	0.079, 0.065
285	0.5				103	0.125
286	0.5				102	0.127
287	0.5				103	0.124
288	0.5				103	0.065
289	0.5				103	0.051
290	0.5				103	0.115
291	0.5				103	0.156
292	0.5				99	0.216
293	0.5				103	0.156
294	0.5				103	0.118
295	0.5				102, 103	0.031, 0.016
296	0.5				102	0.137
297	0.5				103	0.040
298	0.5				99	0.085
299	0.5				101	0.141
300	0.5				103	0.089
301	0.5				102	0.054
302	0.5				103	0.079
303	0.5				102	0.049
304	0.5				102	0.028
305	0.5				102	0.070
306	0.5				101, 102	0.066, 0.031
307	0.5				103	0.026

【 0 3 5 5 】

10

20

30

40

【表 5 8】

化合物 番号	TRPM8 選別					
	濃度	抑制% (10 μ M)	抑制% (5 μ M)	抑制% (1 μ M)	抑制% (0.5 μ M)	IC50 (μ M)
308	0.5				103	0.017
309	0.5				103	0.088
310	0.5				102	0.042
311	0.5				102	0.053
312	0.5				102	0.089
313	0.5				102	0.083
314	0.5				103, 104	0.029, 0.021
315	0.5				103	0.041
316	0.5				103, 104	0.032, 0.020
317	0.5				102	0.021
318	0.5				100	0.211
319	0.5				103	0.026
320	0.5				103	0.028
321	0.5				102	0.043
322	0.5				45	
323	0.5				104	0.009
324	0.5				54	
325	0.5				97	0.010
326	0.5				103, 102	0.086, 0.051
327	0.5				44	
328	0.5				102	0.193
329	0.5				100	0.177
330	0.5				103	0.137
331	0.5				101	0.152
332	0.5				72	
333	0.5				95	0.176
334	0.5				97	0.110
335	0.5				102	0.035
336	0.5				102	0.043

【0 3 5 6】

インビボモデル

実施例 2

齧歯類におけるイシリン誘発動作の抑制

イシリンは最初に Delmar Chemicals Ltd によって“過冷却”用化合物として開発された。その後、それは TRPM8 の最も効力のある既知作動薬の中の 1

10

20

30

40

50

つであることが示され (McKemy DD他、Nature 2002、416 (6876) : 52-8)、TRPM8トランスフェクト細胞 (Behrendt HJ他、Brit J Pharmacol 2004、141 (4) : 737-45) へのカルシウムイオン流入刺激においてそれが示すEC₅₀は0.2 μMであった。イシリンの最初のインビボ試験でラットに“激しい”震えを起こさせることが示された。また、マウス、ウサギ、ネコ、イヌおよびサルにも同様な震えまたは跳躍運動が見られた。ヒトでは、イシリンを粘膜と接触させると冷感をもたらされ、それを0.1 mgの量で舌の上に落下させると刺すような冷感をもたらされそしてそれを5-10 mgの量で経口摂取すると口、咽喉頭および胸に30-60分間持続する冷感をもたらされた (Wei ET、Seid DA、J Pharm Pharmacol. 1983、35、110)。齧歯類におけるイシリン誘発震え動作の抑制は、TRPM8が媒介する影響をインビボでモジュレートしようとする時に式 (I) で表されるTRPM8拮抗薬が有用であることの証拠を与えるものである。

【0357】

(実施例2a)

ラットにおけるイシリン誘発“激しい”震えの抑制

オスSprague Dawleyラット (275-500 g、Charles River Labs、n=4-6/処置) にイシリンをPEG-400に入れて1.0 mg/kgの量でi.p.投与した。2個の小型容器を用いて自然発生的“激しい”震えの数をイシリンを与えてから30分間に渡って数えた。イシリンを投与する15分前に式 (I) で表される選択した化合物をi.p.投与することで、それがそのような自然発生的“激しい”震え (WDS) 現象を抑制 (媒体による前処置を受けさせた場合に比べて) する能力を評価した。抑制パーセントを下記として計算した：抑制% = [1 - (処置後のWDS数/媒体投与後のWDS数)] × 100。その結果として得たデータを表5に示す。

【0358】

【表59】

表5

化合物	用量 (mg/kg)	経路	イシリン 投与前	抑制%	ED50 mg/kg
1	30	i.p.	15'	22.6	
2	30	i.p.	15'	88.9	
14	30	i.p.	15'	73.1	
15	30	i.p.	15'	71.1	
34	30	i.p.	15'	28.8	
42	30	i.p.	15'	70.6	
53	30	i.p.	15'	65.6	
234	10	p.o.	15'	14.2	
234	30	p.o.	15'	68.0	
234	100	p.o.	15'	92.9	24.3

【0359】

(実施例2b)

ラットにおけるイシリン誘発動作を回復に向かわせる

式 (I) で表される化合物がイシリン誘発“激しい”震え動作の開始を抑制する能力の

さらなる評価をそれらが現存のインスリン誘発“激しい”震え動作を回復に向かわせる能力に関して実施することができる。このパラダイムでは、インスリン誘発震えの数を10分間数えた後に式（I）で表される化合物を投与した。震え動作の減少を試験化合物を投与しない時のインスリン誘発震えを基準にした抑制パーセントとして表すが、それは下記の式で記述する如くである：抑制% = $[1 - (\text{試験化合物投与後のWDS数} / \text{化合物投与前のWDS数})] \times 100$ 。その結果として得たデータを表6に示す。

【0360】

【表60】

表 6

化合物	用量(mg/kg)	経路	インスリン 投与後	抑制%	ED50 mg/kg
14	30	i.p.	14'	93.6	
234	10	p.o.	1 h	24.4	
234	30	p.o.	1 h	56.1	
234	100	p.o.	1 h	75.1	28.5
236	30	p.o.	1 h	36.8	
239	30	p.o.	1 h	48.4	
242	30	p.o.	1 h	79.9	

【0361】

実施例 3

慢性炎症性痛を完全フロインドアジュバント（CFA）で誘発させた痛覚過敏のインビボモデル

齧歯類の足底に完全フロインドアジュバント（CFA）を注射すると熱および機械的刺激の両方に顕著な過敏性を示すことで特徴づけられる長期の炎症反応がもたらされる。そのような過敏性は注射後24〜72時間の間にピークになりそして数週間持続し得る。式（I）で表される試験化合物が既に存在する過敏性を回復に向かわせるか否かを評価する目的でCFA（熱で死滅させたヒト結核菌と食塩水を1：1で鉱油に入れることで生じさせた乳液に懸濁させた）をSprague-Dawleyラット（典型的に150〜350gの範囲のオス）の片方の後足の足底に100μLの注射量で注射した。このパラダイムをまた複数回の投与でか或は痛覚過敏発症過程が改変するように考案した予防的投与計画で実施することも可能である。このような試験でNSAIDs、例えばアセトアミノフェン、アスピリンおよびイブプロフェンなどおよびオピオイド、例えばモルヒネなどを包含するいろいろな有効な臨床薬が示す鎮痛、抗異痛および抗痛覚過敏効果の予測を行う。

【0362】

（実施例 3a）

CFA誘発足輻射熱過敏性

各ラットを試験室の中の温かいガラス表面の上に置いて約10分間慣れさせた。次に、輻射熱刺激（光線）の焦点をガラスに通して各後足の足底面に順に当てた。足を動かすか或はカットオフ時間（〜5アンペアの輻射熱の場合には20秒間）に到達した時点で熱による刺激を光電リレーで自動的に止めた。熱刺激に対する初期（ベースライン）の反応潜伏期間を各動物毎に記録した後、CFAを注射した。次に、CFAを足底に注射してから24時間後に動物が熱刺激に対して示す反応潜伏期間を再評価して、その動物のベースライン反応時間と比較した。少なくとも25%の反応潜伏期間短縮（即ち痛覚過敏）を示したラットのみをさらなる分析に含めた。CFA投与後の潜伏期間の評価を行った後直ちに試験化合物または媒体（通常はソルトール（Solutol）、ヒドロキシプロピルメチ

ルセルローズ、ヒドロキシプロピルベーターシクロデキストリンまたはPEG-400)をラットにi.p.またはp.o.投与した。化合物による処置を受けさせた後に引込み潜伏期間を固定した時間的間隔、典型的には30、60および120毎に評価した。過敏性の回復パーセント(%R)を下記の式に従って計算した:

回復% = (処置後の反応 - CFA投与後の反応) / (ベースライン反応 - CFA投与後の反応) × 100。

【0363】

結果として得たデータを表7に示す。

【0364】

【表61】

10

表7

化合物	用量 (mg/kg)	経路	回復%	時間	ED ₅₀
2	30	i.p.	74	1時間	
5	30	i.p.	38	30'	
12	30	i.p.	105	1時間	
14	30	i.p.	40	30', 1時間, 2時間	
14	30	i.p.	63	1時間	20.7
	30	p.o.	47	2時間	---
15	30	i.p.	95	1時間	
	30	p.o.	82	1時間	
53	30	i.p.	77	30'	
	30	p.o.	44	2時間	
127	30	p.o.	88	1	5.2
137	30	p.o.	34	1	
155	30	p.o.	138	1	
190	30	p.o.	45	1	
197	30	p.o.	23	2	
234	30	p.o.	56	2	6.6
	30	p.o.	75	1	
235	30	p.o.	45	1	
236	30	p.o.	25	2	
238	30	p.o.	56	2	
239	30	p.o.	36	2	
241	30	p.o.	72	1	
244	30	p.o.	45	2	
298	30	p.o.	20	1	
299	30	p.o.	23	1	
335	30	p.o.	0	1	
336	30	p.o.	64	1	

20

30

40

【0365】

50

10 % のソルトールである媒体を用いた C F A 誘発足輻射熱モデルにおける 3 点用量反応検定値を得た。痛覚過敏が用量に依存して回復に向かうことを観察し、化合物 15 および 127 が 1 時間の時間点の時に示した経口 E D₅₀ 値はそれぞれ 11.4 mg/kg および 5.2 mg/kg であった。

【0366】

(実施例 3a)

C F A 誘発足冷過敏性

マウスの足底に C F A を注射する前に、マウスを個別にワイヤーメッシュ床が備わっている高架観察室の中に入れた。複数回投与用シリンジデバイスを用いてアセトンの前記メッシュ床に通して足底に噴霧することによる一連の 3 回塗布 (0.04 mL/塗布) を実施した。積極的な反応は足を急速に引っ込めかつなめる形態を取った。なめる累積期間を 3 回の試験毎に記録した後、平均を取ることで個々の反応を得た。C F A を注射してから 24 時間後にアセトンをなめる時間が顕著に長くなり、このことは、冷却に対する過敏性が存在することを暗示していた。式 (I) で表される試験化合物を全身投与した後にそれがアセトンで誘発されて足をなめる時間を C F A 投与前のレベル (典型的にはゼロに近い) にまで戻す能力に関して評価した。抑制パーセントを抑制% = $[1 - (\text{処置後のなめる時間} / \text{媒体投与後のなめる時間})] \times 100$ として計算した。その結果として得たデータを表 8 に示す。

【0367】

【表 62】

化合物	用量 (mg/kg)	経路	抑制%	時間
242	60	p.o.	84	30'

【0368】

実施例 4

化学的に誘発させた内臓痛の腹部刺激剤モデル

化学的刺激剤 (例えば酢酸、カオリン、ブラジキニン、フェニルー p - (ベンゾ) キニン、プロモアセチルコリンまたはザイモサン) をマウスの腹腔内に注射することで腹部筋肉組織の収縮を起こさせるが、これは体を後足にまで伸ばすことで特徴づけられる。そのような反応の回数を量化し、そしてその回数は鎮痛薬で前以て処置しておくことで減少し、このようにして選別試験の基礎を生じさせる (Collier HO 他、Br J Pharmacol Chemother 1968, 32 (2): 295-310)。この種類の腹部刺激試験を用いていろいろな臨床的に有効な薬剤が示す鎮痛効果を予測するが、そのような腹部刺激試験でそれが示す効力は、臨床的痛みの軽減に必要な投与量に匹敵する。

【0369】

化学的に誘発させる内臓痛の腹部刺激モデルの 1 つの修飾形は、腹腔内注射 (例えば LPS、ザイモサンまたはチオグリコレート) を行った後に炎症反応を誘発することが知られている薬剤を用いて動物を前以て処置しておくモデルである。そのような炎症原 (inflammogen) を少量腹腔内投与してから数時間または数日後に化学的刺激剤による急性チャレンジを受けさせると観察される腹部収縮の数が増加することが示されている (Ribeiro RA 他、Eur J Pharmacol 2000, 387 (1): 111-8)。ある種の鎮痛薬は急性の化学的内臓痛覚の軽減に有効である一方、他の薬剤、特に受容体誘導に依存する薬剤は、前処理による炎症刺激によって引き起こされる挙動反応増強を防止するか或は回復に向かわせるにより有効である。TRPM8 受容体は炎症時に上方調節されることから、平均収縮数を減少させるに有効な TRPM8 拮抗薬はヒト臨床使用で抗炎症作用を示すと予測される。

【0370】

前処理によって炎症刺激を与えておいた後に化学的刺激剤で誘発させる腹部収縮を式（I）で表される化合物が軽減する能力を試験した。チオグリコレート（3%、重量/体積、2-3 mL i. p.）をオスCD1マウス（20-40 g、Charles River Labs）に80 mL/kgの最大投与体積で注射することで腹腔炎症を誘発した。24時間の炎症前期間後のマウスに式（I）で表される化合物（30 mg/kg；n=10）または媒体（Tween 80が2%のHPMC；n=9）を経口投与してから1時間後に酢酸（1%、10 mL/kg、i. p.）による内臓刺激チャレンジを受けさせた。酢酸を注射した後直ちにマウスを個別にガラス製ベルジャー（直径が約15 cm）に入れて、次の15分間に渡って腹部収縮の数を数えた。各処置グループ毎に腹部収縮の総数を合計しそして下記の式で用いることで抑制パーセント（抑制%）を計算した：

$$\text{抑制\%} = [1 - (\text{試験化合物投与後の収縮数} / \text{媒体投与後の収縮数})] \times 100。$$

【0371】

その結果として得たデータを表9に示す。

【0372】

【表63】

表9: チオグリコレートによる24時間の前処理を伴う酢酸による段階的腹部刺激試験

化合物	用量 (mg/kg)	経路	抑制%	時間
15	30	p.o.	33	1時間

【0373】

実施例5

神経障害性痛のインビボモデル

座骨神経が（後）脚および足の主要な感覚運動神経支配体である。座骨神経またはこれの構成要素である脊髄神経が損傷を受けると結果としてしばしば痛みに関連した動作がもたらされる。ラットおよびマウスでは、L5脊髄神経を絹縫合糸できつく結紮するか、座骨神経を絹縫合糸である程度きつく結紮するか或は座骨神経をクロムガット縫合糸で緩く結紮すると、それらの各々でヒトにおける神経障害性痛を連想させる動作がもたらされる。そのような病変（動物一匹当たり1つ）を麻酔をかけておいた齧歯類に外科的に生じさせた。脊髄神経および座骨神経両方の病変の結果として異痛、即ち通常は無害な刺激に対する痛み反応、および痛覚過敏、即ち通常は有害な刺激に対する過度の反応がもたらされる。痛みに関連したそのような動作の両方を試験手順によって起こさせそして時々起こる足の“防御”を除いて足の通常の使用（例えば歩行）は相対的に障害がないことを注目することは重要である。影響を与えた足の過敏性（この上で定義した如き）を除いて、手術後の被験体の機能、例えばグルーミング、摂食行動および体重上昇は通常通りである。

【0374】

神経障害痛は、偶然の外傷または外科手術の結果として神経が損傷を受けることで誘発されることに加えて、また、糖尿病（Fox、A他、Pain 81：307-316、1999）または化学療法薬、例えばパクリタキセルまたはビンクリスチンなどによる処置（Yaksh、TL他、Pain 93：69-76、2001）によっても誘発され得る。

【0375】

また、臨床的に神経障害性痛を和らげる薬剤も齧歯類神経障害性痛モデルで有効である。そのような薬剤には、最近認可されたシンバルタ（Duloxetine、Iyengar、S. 他、JPET 2004 311：576-584）、モルヒネ（Suzuk

i、R他、Pain 1999 80:215-228) およびガバペンチン (Hunter、JC他、Eur J Pharmacol. 1997 324:153-160) が含まれる。TRPV1/TRPM8の二重受容体拮抗薬であるBCTCは、長期締め付け損傷齧歯類神経障害性痛モデルにおける機械的痛覚過敏および触知性異痛を軽減した (Pomonis、JD他、JPET. 2003 306:387-393; Behrendt、H他、Brit J Pharm. 2004 141:737)。冷感異痛が特に神経障害性痛状態の衰弱性症状である (Jorum E他 Pain. 2003 101:229-235)。

【0376】

(実施例5a)

10

長期締め付け損傷 (CCI) 誘発神経障害性痛モデルーアセトン誘発過敏性

Bennet他 (Bennett GJ、Xie YK. Pain 1988、33 (1):87-107) に記述されているようにして、オスSDラット (175-325g) を吸入で麻酔下に置いて、その左座骨神経の回りに緩く4本の4-0クロムガット縫合糸を外科的に位置させた。長期の座骨神経締め付け損傷 (CCI) 手術を受けさせてから7から21日後の被験体をワイヤーメッシュ床材が備わっている高架観察室に入れた。複数回投与用シリンジデバイスを用いてアセトンを前記メッシュ床に通して足底に噴霧することによる一連の5回塗布 (0.05mL/塗布) を実施した。積極的な反応は足を急速に引っ込めるか或は持ち上げる形態を取った。5回の試験で得た積極的な反応のパーセントが個々の全体的反応に相当し、その後、処置グループ全体の平均を取った。式 (I) で表される試験化合物を全身投与した後にそれがアセトンに反応する頻度を病変前のレベル (典型的にはゼロ) に戻す能力に関して評価した。試験化合物を連続的投与量で加えた後に挙動を再評価することによって、用量を多くした時に起こる反応の関係 (以下の表10に示す如き) を作成した。試験化合物を投与した後に起こる積極的な反応の数を試験化合物を用いた処置を行う前の積極的な反応の数に対するパーセントとして記録した。その結果として得たデータを表10に示す。

20

【0377】

【表 6 4】

表 10

化合物 番号	用量 (mg/kg)	経路	preRx	異痛ベースラインに 対する%	ED50 (mg/kg)
14	10	s.c.	20'	47.7	
	30			31.8	
	100			40.9	
234	3	p.o.	1 時間	16.7	
	10			51.7	
	30			59.6	
	100			83.1	
	3	p.o.	2 時間	10.0	
	30			56.7	
	100			93.3	
		p.o.	1 時間		
					14.8
235	30	p.o.	1 時間	34.3	
236	30	p.o.	4 時間	28.6	
	100			68.8	
239	30	p.o.	1 時間	29.4	
242	30	i.p.	2 時間	63.3	
	3	p.o.	3 時間	15.0	
	10			30.0	
	30			66.7	
	100			86.7	
		p.o.	3 時間		
					18.0

【0 3 7 8】

(実施例 5 b)

長期締め付け損傷 (CCI) 誘発神経障害性痛モデルー冷プレート誘発過敏性

Bennet 他 (Bennett GJ、Xie YK. Pain 1988、33 (1) : 87-107) に記述されているようにして、オスSDラット (175-325 g) を吸入で麻酔下に置いて、その左座骨神経の回りに4本の4-0クロムガット縫合糸を外科的に緩く位置させた。長期の座骨神経締め付け損傷 (CCI) 手術を受けさせてから7から21日後の被験体をペルチェ素子で表面温度が1℃に維持されるように冷却しておいた商業的冷プレートの上に置いた。各被験体に6分間の調整期間を与えた後、3分間の評価期間を設け、その間に後足を持ち上げる総時間を記録した。薬剤を全身投与する前と後で前記手順を数回の間隔で繰り返した。式 (I) で表される試験化合物に評価をこれが足を持ち上げる時間を病変前のレベルにまで戻す能力に関して受けさせた。試験化合物を投与してから3分間の試験期間の間に足を持ち上げる時間を試験化合物で処置する前の3分間の試験期間の間に足を持ち上げる時間に対するパーセントとして示した。その結果として得たデータを表11に示す。

【0 3 7 9】

【表 6 5】

表 11

化合物	用量 (mg/kg)	経路	投与後	異痛ベース ラインに 対する%
14	30	i.p.	60'	79.6
		p.o.	60'	68.5
		p.o.	120'	61.8

10

【0380】

実施例 6

炎症性物質誘発発熱／抗発熱モデル

式（I）で表される化合物に発熱の動物モデルを用いた試験を以前に文書化された有効な方法、例えば Kozak 他（Kozak W、Fraifeld V. Front Biosci 2004、9：3339－55）が記述した方法などに従って受けさせることができる。炎症病に付随してしばしば発熱が起こる。動物モデルでは酵母菌および他の炎症性物質が示す発熱特性が用いられ、酵母菌懸濁液または他の物質を皮下注射することが行われる（Tomazetti J 他 J Neurosci Methods 2005、147（1）：29－35）；Van Miert AS、Van Duin CT. Eur J Pharmacol 1977、44（3）：197－204）。例えばオスウィスター系ラット（75－100g）を4匹が1グループの状態で温度が制御（ $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ）されているケージの中に入れて12時間の明：12時間の暗サイクル（07：00時に明かるくする）下に置きそして実験室用の標準的餌および水道水を随意に与えてもよい。温度を全部08：00から19：00の間に測ってもよい。各動物を1種類のみで検定で用いてもよい。滑剤を付着させておいたサーミスタプローブ（外径：3mm）を動物の直腸の中に2.8cm挿入することで直腸の温度（TR）を測定してもよい。前記プローブをデジタルデバイスにつなげてよく、そのデバイスで前記プローブの先端部の温度を0.1℃の精度で表示させかつ値の記録を経時的につけてもよい。初期の基礎直腸温度を測定した後直ぐの動物に市販の乾燥パン酵母（サッカロマイセス・セレビシエ）〔発熱物質が入っていない0.9%のNaCl（0.05－0.25g/kg、i.p.）または0.9%のNaCl（10ml/kg）に入れて懸濁させておいた〕を注射してもよい。TRの変化を12時間に及んで1時間毎に記録してもよくそして基礎値からの差として表してもよい。取り扱いおよび温度測定に関連したストレスによって直腸の温度が変化することが以前に報告されていることから、実験を実施する前の2日間に渡って動物を注射および測定手順に慣れさせておいてもよい。このようなセッションを行う時、動物に上述した温度測定手順と同じ手順を受けさせてもよくそして0.9%のNaCl（10ml/kg）を腹腔内（i.p.）注射してもよい。

20

30

【0381】

40

潜在的抗発熱性化合物が基礎直腸温度に対して示す効果を評価する目的で、試験動物にTR測定を4時間受けさせてもよくそして4回目のTR測定を受けさせた後の動物に媒体（例えば無菌水中10%のソルトール、5ml/kg）または媒体中で調製した式（I）で表される化合物を皮下（s.c.）注射してもよい。次に、化合物を注射してから8時間に及んでTRを1時間毎に記録してもよい。式（I）で表される化合物がパン酵母誘発異常高熱に対して示す効果を評価する目的で、試験動物の基礎TRを測定した後、パン酵母を発熱量（例えば0.135g/kg）で注射してもよい。TRの変化を4時間に及んで1時間毎に記録してもよく、その時点で潜在的抗発熱剤、例えば式（I）で表される抗発熱剤などを投与する。その後、次の8時間に渡って直腸の温度を監視してもよい。基礎直腸温度および直腸温度の変化を07：00時のTRからの差の平均 $\pm$ S.E.M.とし

50

て表してもよい。データの分析を二元分散分析 (ANOVA) を用いて実施してもよく、測定時間を実験計画に応じて被験体の要因の範囲内であるとして取り扱ってもよい。事後解析を簡単な効果の場合にはF-検定で実施しかつ適宜Student-Newman-Keuls検定で実施してもよい。P<0.05の値は統計学的に有意であると見なすことができるであろう。

【0382】

また、治療薬によって起こる後の発熱反応の変化を直腸遠隔測定または他の体温測定で監視することも可能である。このようなモデルで数種の臨床的に関連した薬剤、例えばアセトアミノフェン、アスピリンおよびイブプロフェンなどが発熱を軽減する。

【0383】

実施例7

CFA誘発関節リウマチモデル

式(I)で表される化合物に関節リウマチの動物モデルを用いた試験を以前に文書化された有効な方法、例えばNagakura他(Nagakura Y他J Pharmacol Exp Ther 2003, 306(2):490-7)が記述した方法などに従って受けさせることができる。例えば、ラット(オスLewisラット、150-225g; Charles River)にCFAを接種することで関節炎を誘発することができる。簡単に述べると、100mgのミコバクテリウム・ブチリウム(Mycobacterium butyricum)(Difco, Detroit, MI)を20mLのパラフィン油と一緒にして徹底的に混合してもよい。次に、混合物を120℃のオートクレーブに20分間かけてもよい。各ラットの右足底(後足)に吸入による麻酔下で前記混合物を0.1mLの体積で注射してもよい。対照として用いるラットには0.1mLの食塩水を注射してもよい。CFA-または食塩水で処置したラットに関して、接種直前または接種してから28日間に及んで痛みおよび他の病気の発症のパラメーターを測定してもよい。痛みパラメーターに関する測定を機械的および熱(灼熱または寒冷)評価項目の両方に関して実施してもよい。機械的異痛の測定をvon Frey毛(Semmes-Weinstein Monofilaments, Stoelting Co., IL)を用いて実施してもよく、その場合には実験を開始する前にラットを底がワイヤメッシュのケージに慣れさせておいてもよい。静的異痛の試験では、拘束していないラットの後足の足底表面をvon Frey毛に6秒間に及んでか或は足を引っ込める反応が明らかに現れ得るまで力を順に大きくしながら(1.2、1.5、2.0、3.6、5.5、8.5、12、15、29および76g)接触させることで試験を実施してもよい。反応が現れるに必要な最低の力を引っ込め閾値としてlog gで記録してもよい。熱痛覚過敏の評価では、ガラス表面の上にラットを位置させて前記ガラス表面の下に可動輻射熱源を置く輻射熱試験を用いて評価を実施してもよい。光線の焦点を後足に当ててもよく、そして足を引っ込める潜伏期間をラットが後足を前記熱源から移動させるに要する時間として定義する。関節痛覚過敏の測定では、以前に報告された方法(Rupniak N MJ他Pain. 1997, 71:89-97)を修飾した方法を用いて測定を実施してもよい。各ラットの胴体を背中から左手で抱いてもよくそして右指を用いて足関節をこれが動く限界の範囲内で曲げて伸ばす(一方の足の後にもう一方の足そして各方向に5回)ことを実施してもよい。この操作(曲げ伸ばしを各方向に5回)の後に発する声の総数を各足毎に記録してもよい(最大スコアを各足毎に10にする)。

【0384】

Butler他(Butler SH他1992 Pain 48:73-81)が報告した評価スケールを修飾したスケールを用いて移動性の等級付けを実施してもよい:スコア6、正常な歩行;スコア5、同側後足を保護するような歩行(同側後足が完全に床に触れた状態);スコア4、同側後足を保護するような歩行(同側後足のつま先のみが床に触れた状態);スコア3、両後足を保護するような歩行(対側後足が完全に床に触れた状態);スコア2、両後足を保護するような歩行(対側後足のつま先のみが床に触れた状態);スコア1、前足のみを用いて這う;およびスコア0、動かない。市販のプレシスモメ

10

20

30

40

50

ーター (plethysmometer) 装置を用いて電解質溶液の押しのけ体積を用いて足の体積を測定することができる。後足を有毛皮膚の分岐点まで浸漬してもよく、そしてその体積をデジタルディスプレイで読み取ってもよい。関節の堅さの等級付けを下記のようにして実施することができる：ラットの胴体を背中から左手で抱いてもよくそして右指を用いて足関節をこれが動く限界の範囲内で曲げて伸ばす（各方向に1回）ことを実施してもよい。実験未使用のラットに曲げ伸ばし操作を受けさせて足関節の動きに制限がないことを前以て立証しておいてもよく、そして等級付けをButler他（1992）が報告した評価スケールに従って実施してもよい：スコア2、曲げと伸ばしの両方に関して足関節の動きが全範囲に渡って制限されている；スコア1、曲げまたは伸ばしに関して足関節の動きが全範囲に渡って制限されている；およびスコア0、制限が全くない。足の体積および関節の堅さの測定を両後足に関して実施してもよい。

10

【0385】

式（I）で表される化合物に抗痛覚過敏効力に関する評価を下記のようにして受けさせることができる：CFAで処置した32匹のラット（用量毎に8匹のラットおよび化合物当たり4種類の用量）および実験未使用対照としての別の8匹のラットを各薬剤評価毎に用いてもよい。接種してから9日目に鎮痛効果を評価してもよく、その時点で同側足の機械的異痛、熱痛覚過敏、関節痛覚過敏および関節の堅さがほぼ最大値に到達しているが、対側足の前記パラメーターの変化は僅かのみでありかつ運動性スコアの変化で示される全身の障害も小さい。化合物の評価で用いる32匹のラットに関して、評価前日に体重、機械的異痛、熱痛覚過敏および関節痛覚過敏を測定してもよい。そのラットをグループ間の前記パラメーターの差が平均として小さくなるように4グループ（1グループ当たり8匹のラット）に割り当てる。薬剤処置を伏せておいた観察者によって鎮痛効果の評価および挙動観察の全部を実施してもよい。

20

【0386】

データを平均 $\pm$ SEMとして表してもよい。機械的異痛、熱痛覚過敏、関節痛覚過敏、体重および足体積の経時的曲線に事後t検定を用いた二元繰返し測定分散分析を受けさせてもよい。式（I）で表される化合物を評価する実験では、媒体で処置したグループおよび実験未使用対照グループの間のスコアの差にスチューデントt検定による分析を受けさせることで同側足における痛みのパラメーターの変化が有意であることを立証してもよい。鎮痛効果にダネットt検定による分析を受けさせてもよく、各場合とも、薬剤で処置したグループを媒体で処理したグループと比較してもよい。各統計学的分析において、相当する側の足毎に比較を実施してもよい。P<0.05は統計学的に有意であると見なす。

30

【0387】

実施例8

関節炎のインビボモデル：炎症原誘発膝関節痛覚過敏

式（I）で表される化合物に変形性関節症動物モデルを用いた試験を以前に文書化された有効な方法、例えばSluka他（Sluka KA, Westlund KN, Pain 1993, 55（3）：367-77）が記述した如き方法に従って受けさせることができる。例えば、体重が225から350gのオスSprague-Dawleyラット（Harlan, Indianapolis, IN）にハロタン蒸気で麻酔を短時間かけた後、3%のカラギナンと3%のカオリンの混合物（0.9%の無菌食塩水中100 μ L）を一方の膝の関節空洞部に注射してもよい。注射後の動物をケージに戻して、試験時まで入れておいてもよい。挙動試験では、動物を高架ワイヤーメッシュ表面の上に置いた個々の透明プラスチック製ケージの中に入れることで動きを制限してもよい。その動物を試験に先立って約1時間に渡って慣れさせておくべきである。次に、この上に記述した如きVon Freyフィラメントを用いて、機械的刺激に対する反応が大きくなるか否かの試験を実施してもよい。前記フィラメントをワイヤーメッシュに通して3番目と4番目の指骨の柔らかい部分の間の足底表面に対して垂直に連続的に加えてもよい。機械的刺激に対する反応閾値を膝関節に炎症を起こさせる前に測定しておいてもよく、炎症を起こ

40

50

させてから4時間後に測定を実施することで痛覚過敏の発症を立証し、試験化合物、例えば式(I)で表される化合物などを投与した後直ぐ、即ち炎症を起こさせてから5時間後、そして炎症を起こさせてから8、12および24時間後に測定を実施してもよい。

【0388】

Kruskal-Wallis検定、即ちノンパラメトリック検定を用いてベースライン時、炎症を起こさせてから4時間後および化合物で処置した後（炎症を起こさせてから5時間、8時間、12時間および24時間後）に機械的刺激に対する反応の頻度、強度およびグループ毎の効果を分析してもよい。グループ間のさらなる事後検定をMann-Whitneyの符号付き順位検定で実施してもよい。データを第一四分位数および第三四分位数を用いて中央値として表してもよい。有意さは $P \leq 0.05$ である。

10

【0389】

加うるに、動物の歩行または他の痛み関連動作のスコアを関節炎の痛みが動物の活動に対して示す影響に依存する尺度として付けることも可能である(Hallas B、Lehman S、Bosak A他J Am Osteopath Assoc 1997、97(4):207-14)。試験薬剤が動物の正常な行動に対して示す効果をゼロ（反応無しを意味する）から3（身体を自由を奪う障害）で量化することができる。有効な鎮痛治療薬には、臨床的に用いられるインドメタシンが含まれる(Motta AF他Life Sci 2003、73(15):1995-2004)。

【0390】

実施例9

20

肉腫細胞誘発骨癌痛モデル

式(I)で表される化合物に骨癌痛動物モデルを用いた試験を以前に文書化された有効な方法、例えば科学文献(El Mouedden M、Meert TF、Pharmacol Biochem Behav 2005、82(1):109-19; Ghilardi JR他J Neurosci 2005、25(12):3126-31)に記述されている方法などに従って受けさせることができる。細胞接種および腫瘍誘発に関する調製では、溶骨性マウス肉腫細胞(NCTC 2472、American Type Culture Collection(ATCC)、Rockville、MD、米国)をNCTC 135培地(Invitrogen)〔ウマ血清(Gibco)を10%含有〕に入れて培養しそしてATCC指針に従って週に2回継代させてもよい。それらの投与では、細胞をかき落とした後、1000x gの遠心分離にかけてもよい。その沈澱物を新鮮なNCTC 135培地に入れて懸濁(2.5×10^6 個の細胞/20 μ L)させた後、大腿髄内接種で用いてもよい。この実験でオスC3H/HeNCr1マウス(25-30g、Charles River Labs)を用いてもよい。キシラジン(10mg/kg i.p.)とケタミン(100mg/kg i.p.)を用いて全身麻酔を誘発した後、左後足の毛を剃りそしてポビドン-ヨウ素に続いて70%のエタノールで消毒してもよい。次に、膝蓋骨の上を覆っている膝の表面に1cmの切開傷を生じさせてもよい。次に、膝蓋靭帯を切断することで大腿遠位骨顆を露出させてもよい。23ゲージの針を顆間切痕の高さの所に挿入しそして大腿髄内管に細胞を注入する空洞部を作り出してもよい。次に、20ミクロリットルの媒体(病気模擬動物)または腫瘍細胞含有媒体(約 2.5×10^6 個の細胞)をシリンジで前記骨空洞部の中に注入してもよい。細胞が骨の外側に漏れないように注入部位を歯科用アクリル樹脂で密封しかつ創傷を皮膚パッチで封鎖してもよい。

30

40

【0391】

自然発生的に持ち上げる動作で評価することで痛覚過敏を示すことを立証した骨腫瘍マウスと病気模擬マウスの個別のグループ(n=6)に関して痛み動作を評価することができる。腫瘍を接種する前の3週間および接種後に動物を動作に関して試験することができる。一般的健康状態を監視する手助けとしてマウスの体重を実験期間全体に渡って記録してもよい。自然発生的な持ち上げを評価する目的で、動物を水平表面の上に置いた直径が20cmの透明なアクリル樹脂製シリンダーの中に入れて慣れさせた後、左後足を自然発

50

生的に持ち上げる動作を4分間に渡って観察してもよい。自然発生的に持ち上げる動作を評価した後直ちに動物を速度が16rpmのマウス回転ロッド(mouse rotarod)(例えばENV-575M\、Med Associates Inc.、GA、米国)の上に2分間置いて、強制歩行中の肢使用に下記の等級を付ける: 4=正常; 3=跛行; 2=左後足をあまり使用しない; 1=左後足を実質的に使用しない; 0=左後足を使用しない。冷感異痛の評価では、マウスの同側後足にアセトン(20μL)を繰り返し5回塗布した後に持ち上げ/嘗めの頻度および/または期間を量化することで評価を実施することができる。骨崩壊の死体解剖評価では、ACT処置に続いて小型動物断層撮影用Skyscan 1076マイクロトモグラフィ装置(Skyscan 1076\、Skyscan、Aartselaar、ベルギー)の如き装置を用いる走査することで評価を実施してもよい。その後、骨崩壊の測定組織形態計測パラメーターと動作評価項目を相互に関係付けることができる。

10

【0392】

そのような骨癌痛マウスモデルを個別のグループ(n=用量グループ当たり6)で用いて化合物、例えば式(I)で表される化合物などが示す抗痛覚過敏、抗異痛および病気改善効果を試験することができる。アセトンで誘発されてか或は自然発生的に持ち上げることで評価することで痛覚過敏を示すことを立証した動物に動作に関する試験を例えば媒体(例えば無菌水中10%のソルトール)または式(I)で表される化合物を全身投与する前および全身投与してから1時間後に腫瘍を遠位大腿に接種してから15および22日後などに実施してもよい。統計学的分析を一元ANOVAで実施することで実験グループ間の動作測定値および骨パラメーターを比較してもよい。病気模擬動物および腫瘍を持つ動物の間の動作測定値および骨パラメーターを比較する目的でMann-Whitney U検定を用いてもよい。P<0.05(両側)であるならば結果は統計学的に有意であると見なす。データを平均+/-S.E.M.として表す。

20

【0393】

ヒトでは骨の癌によって強い痛みが引き起こされ、これを齧歯類における骨癌痛動物モデル、例えばこの上に記述した如きモデルで模擬することができる。このようなモデルを用いた時に有効な鎮痛治療薬には、COX-2阻害剤(Sabino MA、Ghilar di JR、Jongen JL他、Cancer Res 2002、62(24): 7343-9)および高用量のモルヒネ(Luger NM他、Pain. 2002、99(3): 397-406)、骨癌痛に苦しんでいる患者の痛みを和らげる目的で臨床的に用いられる薬剤が含まれる。

30

【0394】

実施例10

呼吸刺激誘発咳モデル

式(I)で表される化合物に鎮咳作用動物モデルを用いた試験を以前に文書化された有効な方法、例えばTanaka、M. およびMaruyama、K. J. Pharmacol. Sci. 2005、99(1)、77-82; Trevisani、M. 他、Throax 2004、59(9)、769-72; およびHall、E. 他、J. Med. Microbiol. 1999、48: 95-98に記述されている方法などに従って受けさせることができる。試験を400mL/分の一定空気流れによる排気が備わっている透明なチャンバ内で実施する。咳誘発物質(0.25Mのクエン酸または30mMのカプサイシン)を出量が0.4mL/分のミニ超音波噴霧器で霧状にしてもよい。ネクタイピンマイクロホンを用いて咳の発生を検出することができそして動物の特徴的な姿勢でそれを立証することができる。咳の音を記録しかつデジタル的に保存することができる。その後、内容を伏せておいた観察者によって、現れる咳作用の数を数える。ある場合には、動物を前以て特定の作用剤、例えばオポアルブミンなどに接触させることで感作させておいてもよい。刺激剤で誘発させた咳がピークの時に試験化合物を投与することで前記化合物が示す鎮咳効果を評価することができる。加うるに、予防的または複数回投与計画を用いて試験化合物に刺激剤で誘発させた咳の開始および持続期間の変化に関する評価を受け

40

50

させることも可能である。そのような試験変法を用いて有効な臨床薬が示す鎮咳効果を予測し、そのような臨床薬には、NMDA拮抗薬、例えばデキストロルファン (dextrorphan) およびデキストロメトルファン (dextromethorphan) など、オピオイド、例えばコデインなど、ベータ2作動薬、例えばサルブタモール (salbutamol) などおよび抗ムスカリン薬、例えばイプラトロピウムなどが含まれる (Bolser, D. C. 他, Eur. J. Pharmacol. 1995, 277 (2-3), 159-64; Braga, P. C. Drugs Exper. Clin. Res. 1994, 20, 199-203)。

【0395】

実施例11

化学的刺激剤誘発かゆみ、接触皮膚炎、湿疹および他の皮膚アレルギー、過敏症および／または炎症兆候モデル

式 (I) で表される化合物に接触皮膚炎またはかゆみの動物モデルを用いた試験を以前に文書化された有効な方法、例えば科学文献 (Saint-Mezard 他 Eur J Dermatol. 2004, 14 (5): 284-95; Thomsen J. S. 他 J. Exp Dermatol. 2002, 11 (4): 370-5; Weisshaar 他 Arch Dermatol Res 1998, 290 (6): 306-11; Wille JJ 他 Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 1999, 12 (1-2): 18-27) に記述された方法などに従って受けさせることができる。マウス (またはモルモットまたはラットの如き種) の毛を剃った背面皮膚に 25mL の 0.5% ジニトロフルオロベンゼン溶液 (投与直前に 4:1 のアセトン: オリーブ油で希釈した DNFB、または他のハプテン、例えば 12-ミリステート-13 アセテート、ピクリルクロライド、オキサゾロン、カプサイシン、アラキドン酸、乳酸、トランス-レチン酸またはラウリル硫酸ナトリウム) を塗布することで感作を受けさせるか或は未処置のままにしてもよい (対照)。5 日後に 10mL の 0.2% DNFB (刺激を与えない量) を右耳の両側に付着させそして同じ量の溶媒を単独で左耳に付着させてもよい。耳の厚みをキャリパーで毎日監視してもよい。式 (I) で表される化合物を炎症がピークの時に投与することで前記化合物が示す抗アレルギー作用を評価してもよい。加うるに、予防的または複数回投与計画を用いて試験化合物に抗アレルギー作用の開始および持続期間の変化に関する評価を受けさせることも可能である。そのような試験変法を用いて有効な臨床薬が示す抗アレルギーおよび抗かゆみ作用を予測することができる。セロトニンが異種間でかゆみを誘発し得ること (Weisshaar E, Gollnick H. Skin Therapy Lett 2000, 5 (5): 1-2, 5) は、そのようなモデルを用いてヒトの皮膚病に対して化合物が示す治療効果を予測することができることを裏付けしている。加うるに、そのようなモデルにおいて商業的に重要な薬剤が示す接触感作特性およびイオンチャネルモジュレーターが皮膚感作を予防および治療する能力に関しては Kydonieus A 他, Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials 24th: 23-24, 1997 も参照のこと。

【0396】

実施例12

化学的刺激剤誘発鼻炎および他の鼻過敏症および／または炎症兆候モデル

式 (I) で表される化合物に鼻炎の動物モデルを用いた試験を以前に文書化された有効な方法、例えば科学文献 (Hirayama Y 他 Eur J Pharmacol. 2003, 467 (1-3): 197-203; Magyar T 他 Vaccine 2002, 20 (13-14): 1797-802; Tiniakov RL 他 J Appl Physiol 2003, 94 (5): 1821-8) に記述されている方法などに従って受けさせることができる。1 種以上の刺激、例えば冷氣、カプサイシン、ブラジキニン、ヒスタミン、花粉、硫酸デキストラン、2, 4-トリレンジイソシアネート、気管

10

20

30

40

50

支敗血症菌、パスツレラ・ムルトジカ (*Pasteurella multodica*) または酢酸などによる鼻内チャレンジに反応するマウス、モルモット、イヌまたはヒトに関して試験を実施することができる。ある場合には、動物を前以て特定の作用剤に接触させることで感作を受けさせておくことも可能であり、そのような作用剤には、これらに限定するものでないが、ブタクサまたはオボアルブミンが含まれる。刺激剤を投与する前または後に試験被験体に式 (I) で表される化合物または媒体対照を用いた予防的または治療的投与のそれぞれを腸内または非経口経路で 1 回以上受けさせてもよい。試験化合物で処置した被験体 が示す鼻炎または感作を媒体処置被験体のそれと比べた時に有意な差があることが示されたならば、これは抗鼻炎作用の証拠であると見なすことができる。独立変項には、投与量、頻度および経路、試験化合物を予防または治療で投与する時間的間隔および刺激剤によるチャレンジばかりでなく試験被験体の性および性以外の遺伝子型が含まれる。

10

【0397】

実施例 13

葛藤で誘発させる不安、パニック障害および他の非適応ストレスまたは驚動反応モデル

式 (I) で表される化合物に不安、パニック障害および他の非適応反応の動物モデルを用いた試験を以前に文書化された有効な方法、例えば *Cryan* および *Holmes* (*Cryan JF, Holmes A. Nat Rev Drug Discov* 2005、4 (9) : 775-90) または *Braw* 他 (*Y. Braw 他 Behavioural Brain Research* 2006、167 : 261-269) に記述されている方法などに従って受けさせることができる。具体的には、ラットを用いた試験の場合には下記の装置を用いることができる：不透明な壁 (高さ 30 cm) で囲まれたオープンフィールド活動領域 (62 cm×62 cm) および 2 個の開放アーム (50 cm×10 cm) と屋根が開放状態の 2 個の封鎖アーム (50 cm×10 cm×40 cm) で構成させた十字迷路を各種の 2 個のアームが互いに相対するように配置する。その迷路を高さ 70 cm の高架式にする。封鎖アームの壁は黒色のプレキシガラス製である一方、床は白色のプレキシガラス製である。ビデオテープによる記録を 'Observer' 装置 (*Noldus Information Technology*) で分析してもよい。被験体ラットをホームケージから取り出して体重を測定した後、オープンフィールド活動領域の中心部に優しく置く。そのラットがオープンフィールドを自由に探検することができるようにしながらその挙動を 5 分間ビデオテープに撮る。その後、それを十字迷路に移しそして封鎖アームに面するように中心部に置く。そのラットの挙動を再びビデオテープに 5 分間撮った後、それをホームケージに戻してもよい。その装置をラットとラットの間で 70 % のエタノール溶液で洗浄してもよい。

20

30

【0398】

オープンフィールド測定と十字迷路測定を 2 種類の挙動、即ち '不安様挙動' と '活動的' に分類分けしてもよい。オープンフィールド挙動の測定に下記を含めてもよい；1) 不安尺度：中心の広場に居る時間 (%)、中心広場に入る回数 (%) (広場に入った総数から)、動きを止める時間 (%)、最初に動きを止めるまでの時間 (被験体が少なくとも 3 秒間に渡って不動状態の時に動きを止めると等級付けする)；および 2) 活動の尺度：広場に入る総数、立ち上がり (2 本の後足で立つ) の回数、最初に立ち上がるまでの時間。十字迷路測定に下記を含めてもよい；1) 不安：開放アーム内に居る時間 (%)、開放アームに入る回数 (%) (入った総数から)、保護なしに頭を傾ける回数、開放アームに入るまでの時間；および 2) 活動：あらゆるアームに入る総数。不安様挙動および活動を一元 ANOVA を用いて測定 of 各々に関して分析することで各々の被験体間比較を行うことができる。十字迷路分析も同様な様式で実施することができる。

40

【0399】

また、他の嫌悪環境刺激からの回避を測定する試験をマウスまたはラットを用いて同様な様式で実施することも可能であり、例えば *Geller* または *Vogel* 抗葛藤試験、明／暗試験およびホールボード (*hole-board*) 試験などを実施することも可能

50

である (Cryan JF、Holmes A. Nat Rev Drug Discov 2005、4 (9) : 775-90 を参照)。そのような環境にさらす前の試験被験体に、式 (I) で表される化合物または媒体対照 (例えば無菌水中 10 % のソルトール) を腸内または非経口経路で 1 回以上予防的に投与してもよい。嫌悪挙動の状態では消費する累積時間または回数を測定してもよい。試験化合物で処置した被験体が前記測定の中の 1 つ以上で媒体処置被験体と比較して有意な差が存在する場合、それを不安的行動の証拠として採用してもよい。そのようなモデルは臨床的に有用な抗不安薬の有効性によって薬理学的に確認されている (Cryan JF、Holmes A. Nat Rev Drug Discov 2005、4 (9) : 775-90)。

【0400】

10

実施例 14

膀胱圧誘発および肥大誘発尿失禁モデル

式 (I) で表される化合物に尿失禁の動物モデルを用いた試験を以前に文書化された有効な方法、例えば科学文献 [Kaiser S、Plath T、(Metagen Pharmaceuticals GmbH、ドイツ)、2003 年の De 特許 10215321 ; McMurray G 他 Br J Pharmacol 2006、147 Suppl 2 : S62-79] に記述されている方法などに従って受けさせることができる。TRPM8 はヒト前立腺、睪丸、細精管、陰囊の皮膚および炎症を起こした膀胱に発現する (Stein RJ 他 J Urol. 2004、172 (3) : 1175-8) ; (Stein RJ 他 J Urol. 2004、172 (3) : 1175-8 ; Mukerji 他 BMC Urology 2006、6 : 6)。冷却またはメントールを塗布することで TRPM8 受容体を興奮させると膀胱の収縮が引き起こされかつ排尿閾値体積が減少する (Tsukimi Y、Mizuyachi K 他 Urology. 2005、65 (2) : 406-10)。式 (I) で表される化合物に潜在的尿失禁作用に関する評価を受けさせる目的で、Sprague-Dawley ラットに膀胱カテーテルを外科的に移植することで流体 (典型的には食塩水) の送達および圧力の監視 (圧力変換装置を用いた) ができるようにした。膀胱内圧測定記録をポリグラフで監視することで排尿間隔、圧力閾値、膀胱容量、膀胱コンプライアンスおよび自然発生的膀胱収縮の数を評価することができる。例えば、膀胱カテーテルを Harvard 注入ポンプにつなげそして膀胱に食塩水を用いた灌流を 2 mL / 時で一晩受けさせてもよい。次の朝に膀胱カテーテルを Statham 圧力変換装置 (Model P23Db) および Harvard 注入ポンプに取り付けてもよい (“T” 字形連結器で)。力変位変換器 (Grass FTO3) に取り付けおいたプラスチック製ビーカーをラットのケージの下に位置させることで尿を集めかつその体積を記録してもよい。食塩水を灌流 (20 mL / 時) させることで膀胱内圧計を用いた膀胱機能評価を開始しそして最初の排尿後に灌流を 20 分間維持する。最初の膀胱内圧測定期間から 2 時間後のラットに式 (I) で表される試験化合物を経口投与してもよく、そして試験化合物を投与してから 30 分から 4 時間の間に 2 回目の膀胱内圧測定を実施する。対照として用いるグループのラットにも同様に適切な媒体 (例えば無菌水中 10 % のソルトール) を投与してもよく、そして膀胱内圧測定を同じ個々の時間点で実施してもよい。

20

30

40

【0401】

また、本発明の化合物に評価を膀胱肥大および不安定状態下で受けさせることも可能である。麻酔下で齧歯類の近位尿道の回りを絹縫合糸で締め付けることで部分的な出口閉塞を生じさせると 6-9 週内に膀胱肥大が発症する (Woods M. 他、J. Urology. 2001、166 : 1142-47)。次に、膀胱内圧測定記録を上述したようにして評価することができる。そのような臨床前手順は尿失禁治療に臨床的有用性を有する化合物に敏感である (Soulard C 他 J Pharmacol Exp Ther 1992、260 (3) : 1152-8)。

【0402】

実施例 15

50

冷増強中心性疼痛状態のインビボモデル

脳または脊髄の損傷、例えば外傷、血流離断または神経変性病によって引き起こされる損傷などがしばしば中心性疼痛状態に関与する。そのような損傷はある程度ではあるが冷刺激に過敏性を示すことを特徴とし、その例には多発性硬化症 (Morin C他Clin J Pain. 2002、18(3):191-5; Svendsen KB他Pain. 2005、114(3):473-81)、卒中または脳虚血 (Greenspan JD他Pain. 2004、109(3):357-66) および脊髄損傷 (Defrin R、Ohry A、Blumen N、Urcu G. Pain 2001、89(2-3):253-63; Defrin R他Brain 2002、125(Pt 3):501-10; Finnerup NB他Anesthesiology 2005、102(5):1023-30) が含まれる。式 (I) で表される化合物がそのような過敏性状態を和らげる能力に関する評価を実施しようとする時、そのような疾患の各々の動物モデルを容易に得ることができる。例えば脊髄損傷 (SCI) の場合、手術時の体重が150-200gの成Sprague-Dawleyラットを用いることでそれを実施することができる (Erichsen他Pain 2005、116:347-358)。そのラットに麻酔を抱水クロラル (300mg/kg、i.p.、Sigma、米国) を用いてかけた後、カテーテルを頸静脈の中に挿入してもよい。次に、背中の中心に沿って皮膚を切開することでT11-L2脊椎を露出させてもよい。その動物を調節可能なアルゴンイオンレーザー (Innovaモデル70、Coherent Laser Products Division、CA、米国) 下に置いて、そのレーザーを514nmの波長において0.17Wの平均電力で操作してもよい。そのレーザー光の焦点を単一T13脊椎を覆っている薄いビーム (thin beam) に当てて10分間照射してもよい。照射直前にエリトロシンB (Aldrich、0.9%の食塩水に32.5mg/kg溶解) を頸静脈カテーテルで静脈内に注入しておいてもよい。エリトロシンBは急速に代謝されることから、その注入を5分後に繰り返すことで適切な血中濃度を維持してもよい。照射中に加熱用パッドを用いて体中心部の温度を37-38℃に維持してもよい。照射後に創傷を層の状態で密封した後、皮膚と一緒に縫合してもよい。

【0403】

SCIラットに痛み様挙動の存在に関する試験を手術してから3-4週後から常規通り受けさせてもよい。皮膚受容体の感作を回避する目的で、皮膚痛覚閾値を検査する少なくとも1日前に動物の毛を剃っておいてもよい。試験中、ラットを実験者が立位に優しく保持しそして脇腹領域および後肢を知覚刺激に対する過敏性に関して検査してもよい。薬剤を試験する当日、SCIラットに薬剤を実験計画に従って投与してもよく、そして痛み様挙動の過程を測定してもよい。冷感異痛の存在を検査する場合、塩化エチルまたはアセトンを実験動物の皮膚に噴霧してもよいが、その場合、しばしば、von Fryフィラメント試験で機械的刺激に対する感受性を前以て測定しておく。その結果として起こる冷刺激に対する反応を観察して、下記のスケールに従って等級付けしてもよい：0、目に見える反応無し；1、発声を伴わない局所的な反応（皮膚が引きつる）；2、一時的発声；3、持続的発声。ランク付けに関してKruskal Wallis ANOVAを用いることで、式 (I) で表される化合物または媒体のいずれかを前以て処置しておいた後の冷刺激に対する反応で得られたノンパラメトリックデータの全体的効果を分析してもよい。

【0404】

実施例16

麻酔後振戦のインビボモデル

麻酔から覚める時に振戦に似た自然発生的麻酔後震えが起こるのが一般的である。術後患者が被る危険性には、代謝率が400%にまで上昇すること、低酸素血症、創傷離開、歯損傷および繊細な外科的修復の障害が含まれる。自然発生的な麻酔後震えの病因は最も一般的には手術中の低体温に反応して起こる正常な体温調節振戦に起因する。大部分の手術および回復用部屋では、加湿器の使用、温めるためのブランケットおよび加湿加熱酸素

の吸入で振戦を制御することが行われる。しかしながら、薬理的制御が有効な代替処置法である (Bhatnagar S 他 Anaesth Intensive Care 2001、29 (2) : 149-54 ; Tsai YC、Chu KS. Anesth Analg 2001、93 (5) : 1288-92)。式 (I) で表される化合物にこれが麻酔後誘発振戦を軽減する能力に関する評価を動物モデル、例えば Nikki 他 (Nikki P、Tammisto T. Acta Anaesthesiol Scand 1968、12 (3) : 125-34 および Grahn (Grahn、DA 他 J Applied Physiology. 1996、81 : 2547-2554) が記述した動物モデルなどを用いて受けさせることができる。例えば、ウィスター系ラット (オス、体重 250-450 g ;) に EEG/EMG 記録用アレイを外科的に移植することを通して麻酔後振戦作用を評価してもよい。その EEG 電極を中心線から横方向に 2 mm それかつブレグマおよびラムダ (lambda) に隣接するように位置させる。1 週間の回復期間後、前頭-後頭 EEG、生 EMG および積分 EMG 活性ばかりでなく麻酔後の 3 カ所の温度 (麻酔中の皮膚、直腸および水ブランクットの温度) および周囲温度を実験全体に渡って銅-コンスタンチン熱電対を用いて監視してもよい。その EEG および EMG シグナルをポリグラフ紙 (5 mm/秒、Grass モデル 7E ポリグラフ) で記録してもよく、麻酔から覚める間の EEG をコンピューターで 10 秒エポックとして徐波睡眠 (SWS 様) の特徴である同期 : 高振幅 (、100 μ V)、低周波数 (1-4 Hz 優勢) 活動としてか或は覚醒およびレム睡眠 (W 様) の特徴である脱同期 : 低振幅 (、75 μ V)、高周波数 (5-15 Hz 優勢) のいずれかとして等級付ける。生 EMG シグナルを積分装置 (Grass モデル 7P3、0.5 秒の時間定数) で処理することで平均化した合計の電圧/時間的間隔として EMG 活性を量化することができる。実験日に動物を小型のアクリル樹脂製箱 (15 x 15 x 15 cm) に入れてハロタン蒸気-空気混合物 (ハロタンが 4%) にさらしてもよい。麻酔薬を導入した後直ちに動物を囲いから取り出して、ノーズコーンで麻酔をかけてもよい。麻酔停止後の回復を下記の 2 段階で判断してもよい : 麻酔からの覚醒および行動活動の回復 (行動回復)。麻酔からの覚醒はトニック EMG 活性が高くなりかつ EEG が SWS 様パターンから W 様パターンに変わるとして定義可能である。動物が腹臥位から立ち上がりかつ協調運動を開始した時に行動的回復が起こる。麻酔から覚め終わる時期と行動回復の間の時間的間隔をあらゆる動物に関して測定してもよい。時間的間隔データに反復測定分散分析を受けさせてもよくそして Scheffe 方法を用いて 2 種類の手段の間の差を検定してもよい。

【0405】

実施例 17

TRPM8 パッチクランプ検定

パッチクランプ実験では、イヌ TRPM8 によるトランスフェクションを安定に受けさせておいた HEK293 細胞を DMEM (10% のウシ胎仔血清、100 単位/ml のペニシリン、100 μ g/ml のストレプトマイシンおよび 1 mg/ml の G418 を補充) 中で培養した。細胞を 37°C において 5% の CO₂ 下で維持した。

【0406】

細胞外溶液に下記を含有させた (mM で表す) : NaCl、132 ; EGTA、1 ; KCl、5.4 ; MgCl₂、0.8 ; HEPES、10 ; グルコース、10 (pH = 7.4)。細胞をガラスカバースリップ上で単一細胞記録に適切な密度になるように平板培養してから 1-2 日後に通常的全細胞パッチクランプ技術を用いて記録を実施した。パッチクランプ増幅器を用いて電流を増幅させそして 2 kHz のフィルター (Axopatch 200B、Molecular Devices、Union City、CA) にかけた。重力供給型灌流装置を用いてメントール (100 μ M) を前記細胞に 0.5 ml/分の割合で加えた。メントールによる活性化に関係した記録を 22°C で実施した。

【0407】

温度を変える実験では、灌流液を温度制御装置 (Model CL-100、Warner Instruments) で制御されているインライン冷却装置 (Model S

10

20

30

40

50

C-20、Warner Instruments、Hamden、CT)で冷却することで温度傾斜を生じさせた。監視用温度計 (Model TH-8、Physitemp、Clifton、NJ)につなげた特注の小型サーモマイクロプローブを用いてその記録する細胞の近くの温度を測定し、そしてその時点で電流を全細胞パッチクランプモードで測定しながらDigidata 1322AおよびpClamp 9.0 (Molecular Devices)を用いてサンプリングを実施した。保持電位を-60mVにして電流のサンプリングを連続的 (100Hzで)に実施した。

【0408】

化合物を10mMのDMSOストック (-20℃で貯蔵)で希釈することでメントール含有量が100μMの細胞外溶液を生じさせるか或は化合物に冷却を受けさせた。化合物の濃度を高くしながら細胞に累積様式で加えそして100μMのメントールまたは10℃への冷却のいずれかで定常状態の活性化を達成した後に濃度依存反応を測定した。実験終了時に標準拮抗薬を飽和濃度で加え (100μMのメントールの存在下または10℃の温度のいずれか)ることでベースラインを確立し、それから他の測定値の全部を差し引いた。

【0409】

化合物による抑制パーセントを下記として計算した：

$$100 \times (1 - I_{c o m p} / I_0)$$

ここで、 $I_{c o m p}$ および I_0 は、ある濃度の当該化合物の存在有り無しにおける定常状態の電流振幅である。濃度-反応データを下記の如きロジスティック関数と適合させた：

$$R = 100 / (1 + c / IC_{50})^p$$

ここで、Rは抑制パーセントであり、pはHill係数であり、そしてcは試験化合物の濃度である。その結果として得たデータを表11に示す。

【0410】

【表66】

表 11

化合物	活性化の様式		化合物	活性化の様式	
	メントール (100 μM) IC ₅₀ (μM)	冷却 (10℃) IC ₅₀ (μM)		メントール (100 μM) IC ₅₀ (μM)	冷却 (10℃) IC ₅₀ (μM)
155	0.0125		238	0.00053	
234	0.0047	0.0016	239	0.0030	0.0058
235	0.0592		241	0.0016	
236	0.0014	0.0029	242	0.0004	

【0411】

実施例 18

インビトロラットおよびヒトTRPM8機能的検定

TRPM8の機能的発現に関しては、ヒトおよびラットTRPM8をコードする全長cDNAsをpC1-NEO哺乳動物発現ベクターにサブクローン化した。FuGENE 6トランスフェクション試薬^(R) (ROCHE)の使用説明書に従って前記発現構築物をHEK293細胞の中に導入する過渡的トランスフェクションを実施した。HEK293細胞をダルベッコ最小必須培地 (10%のFBS、1mMのL-グルタミン、100単位/mLのペニシリンおよび100ug/mLのストレプトマイシンを補充) 中で単層として常規通り増殖させた。細胞を5%のCO₂下37℃で維持した。24時間以内に、過渡的トランスフェクションを受けさせたヒトおよびラットTRPM8を透明な基部をポリ-D-リシンで被覆しておいた384穴プレート (BD Biosciences、NJ、

米国)に穴1個当たりの培養培地中の細胞数が10,000個の密度になるように接種した後、一晚増殖させた。次の日に培地を全部除去した後、細胞を52μLの0.5Xカルシウム3色素(Molecular Devices) [完全検定用緩衝液(20mMのHEPES、0.1%のBSAおよび2.5mMのプロベンシドを含有)中で調製]と一緒にして37℃で35分間インキュベートした。次に、細胞を室温で更に15分間インキュベートした後、実験を開始した。インキュベーション後、プレートをFDSS装置に挿入して、その中で細胞に式(I)で表される化合物(いろいろな濃度)を用いたチャレンジを受けさせ、そして細胞内Ca²⁺を5分間測定した後、100nMのイシリンを添加した。本発明の化合物が示すIC₅₀値を8点用量-反応検定で測定した。

【0412】

イシリンを添加した時に達成される最大蛍光強度(FI)をFDSSからエクスポートした後、GraphPad Prism 3.02(GraphPad Software Inc.、CA、米国)を用いたさらなる分析を実施した。基礎FIを差し引いた後、データを最大反応に対するパーセントに正規化した。各データ点毎に4個1組の穴の平均を用いて用量反応曲線を作成し、S字形用量反応またはS字形用量反応(可変スロープ)のいずれかの非線形回帰を用いて分析した。最後にIC₅₀値の計算を最も良好に適合する用量曲線をPrismで決定することで実施した。その結果として得たデータを表12に示す。

【0413】

【表67】

表 12

化合物	受容体サブタイプ		化合物	受容体サブタイプ	
	rTRPM8 IC ₅₀ (nM)	hTRPM8 IC ₅₀ (nM)		rTRPM8 IC ₅₀ (nM)	hTRPM8 IC ₅₀ (nM)
234	0.053	0.054	239	0.052	0.044
236	0.140	0.126	242	0.056	0.049

【0414】

実施例19

寒冷昇圧試験

式(I)で表される化合物に動物およびヒトに冷暴露によって引き起こした心臓血管昇圧反応を軽減する能力に関する試験を受けさせることができる。臨床的寒冷昇圧試験では、片方の手を冷水に2-3分間浸漬している間の血圧(BP)および冷痛知覚の変化を評価する。この試験を利用して鎮痛性化合物の特徴付け(Koltzenberg M他Pain. 2006、126(1-3):165-74)および冷感過敏性の評価(Desmeules JA他Arthritis Rheum. 2003、48(5):1420-9)を行うことができる。式(I)で表される化合物に麻酔をかけたラットを用いた寒冷昇圧パラダイムに関する試験を受けさせることでTRPM8拮抗薬が前足の冷刺激に対する血圧上昇反応を防止するか否かを測定した。オスSprague-Dawleyラット(300-450g)にナトリウムペントバルビタールで麻酔をかけ、頸静脈カテーテルおよび留置頸動脈圧力変換器を取り付けた。媒体(水中10%のソルトール)または試験化合物を前記静脈カテーテルに通して1分間灌流(1mL/kg)させた。10分後に両前肢を碎氷の中に5分間入れた。媒体および試験化合物による前処置を受けさせた時にそのような冷刺激に反応することで起こる平均動脈圧が変化するパーセントを計算した。次に、試験化合物による処置に起因する抑制パーセントを下記の式を用いて決定した：

抑制% = [1 - (試験化合物投与後に寒冷によって起こさせるBPが変化した% / 媒体投与後に寒冷によって起こさせるBPが変化した%)] x 100。その結果として得たデータを表13に示す。

【0415】

【表68】

表 13: 麻酔をかけたラットにおける寒冷誘発昇圧反応の抑制

化合物	用量 (mg/kg)	経路	抑制%	時間
242	6	i.v.	54	10'

10

【0416】

この上に示した明細に説明の目的で与えた実施例を伴わせて本発明の原理を教示してきたが、本発明の実施は本請求項およびこれらの相当物の範囲内に入る如き通常の変形、適用形および／または修飾形の全部を包含することは理解されるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 F	9/6561	(2006.01)	C 0 7 F	9/6561	Z
A 6 1 K	31/662	(2006.01)	A 6 1 K	31/662	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	17/16	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	17/16	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	11/14	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/08	
			A 6 1 P	9/12	

(72)発明者 ダックス, スコット・エル

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19350ランデンバーグ・クエイルドライブ3

(72)発明者 フロレス, クリストファー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19446ランスデイル・ベロニカレーン107

(72)発明者 マシューズ, ジェイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19446ランスデイル・ウォルデンレーン305

(72)発明者 シン, ニング

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19422ブルーベル・キンバートンドライブ201

(72)発明者 ヤングマン, マーク・エイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州18974ウォーミンスター・ナンバー1218・イーストストリートロード675

(72)発明者 テレハ, クリストファー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19034フォートワシントン・ドレシヤータウンロード542

(72)発明者 リーニー, ローラ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州18951クエーカータウン・アパートメント18・グレンウツ

ドアベニュー 3 3 3

審査官 小久保 敦規

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 5 / 0 7 3 2 1 4 (WO, A 2)

Tetrahedron, Vol.24, No.13, p.4725-4731 (1968).

YOUNES S, EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, フランス, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELS
EVIER, 1 9 9 3 年, V28, P943-948

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 F 9 / 0 0 - 1 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)