

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-513452
(P2025-513452A)

(43)公表日 令和7年4月24日(2025.4.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 213/68 (2006.01)		C 0 7 D 213/68		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/4412(2006.01)		A 6 1 K 31/4412			
A 6 1 K 31/444(2006.01)		A 6 1 K 31/444			
C 0 7 D 401/04 (2006.01)		C 0 7 D 401/04			
A 6 1 K 31/4439(2006.01)		A 6 1 K 31/4439			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全410頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-562074(P2024-562074)	(71)出願人	598032106 バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド VERTEX PHARMACEUTI CALS INCORPORATED アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニ ュー 5 0		
(86)(22)出願日	令和5年4月21日(2023.4.21)	(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策		
(85)翻訳文提出日	令和6年12月19日(2024.12.19)	(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/019474	(74)代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏		
(87)国際公開番号	WO2023/205465	(74)代理人	100181641		
(87)国際公開日	令和5年10月26日(2023.10.26)				
(31)優先権主張番号	63/333,814				
(32)優先日	令和4年4月22日(2022.4.22)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES, FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV 最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 疼痛の治療のためのヘテロアリアル化合物

(57)【要約】

ナトリウムチャネルの阻害剤として有用な化合物及びその薬学的に許容される塩が提供される。また、この化合物又は薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、並びに疼痛を含む様々な障害の治療においてこの化合物、薬学的に許容される塩、及び医薬組成物を使用する方法が提供される。更に別の態様では、本発明は、化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物を対象に投与することによって、これらに限定されないが、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、腱膜瘤切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的な咳、又は心不整脈を含む様々な疾患、障害、又は状態を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法に関する。

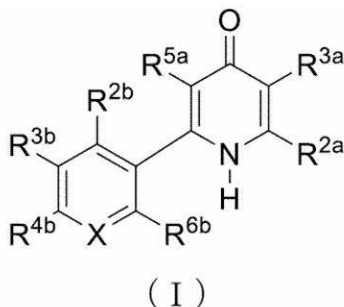
【選択図】 図なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、

【化 576】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

X が、C R^{5b} 又は N であり、R^{2a} 及び R^{3a} が、以下のように、

(i) R^{2a} が、H、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、-N (C₁ - C₆ アルキル)₂、-N (C₁ - C₆ アルキル) (C₁ - C₆ ハロアルキル)、又は -N (C₁ - C₆ ハロアルキル)₂ であり、R^{3a} が、H、ハロ、-CN、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、-OH、-NH₂、-NH (C₁ - C₆ アルキル)、-N (C₁ - C₆ アルキル)₂、-(C₁ - C₆ アルキレン) - OH、-(C₁ - C₆ アルキレン) - (C₁ - C₆ アルコキシ)、-(C₁ - C₆ アルキレン) - NH₂、-(C₁ - C₆ アルキレン) - NH (C₁ - C₆ アルキル)、-(C₁ - C₆ アルキレン) - N (C₁ - C₆ アルキル)₂、-C (O) (C₁ - C₆ アルキル)、-C (O) NH₂、-C (O) NH (C₁ - C₆ アルキル)、-C (O) N (C₁ - C₆ アルキル)₂、-C (O) O (C₁ - C₆ アルキル)、-S (O)₂ - (C₁ - C₆ アルキル)、-S (O) (NH) (C₁ - C₆ アルキル)、-CH₂ C (O) NH₂、-CH₂ C (O) NH (C₁ - C₆ アルキル)、-CH₂ C (O) N (C₁ - C₆ アルキル)₂、-NHC (O) (C₁ - C₆ アルキル)、-CH₂ NHC (O) CH (CH₃) (NH₂)、-CH₂ N (CH₃) C (O) CH (CH₃) (N (CH₃)₂)、-CH₂ CH₂ NHC (O) CH (CH₃) (NH₂)、-NHC (O) CH (CH₃) (NH₂)、-C (O) NH C (O) (C₁ - C₆ アルキル)、-NHS (O)₂ CH₃、-S (C₁ - C₆ アルキル)、C₃ - C₇ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリール、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、4 ~ 10 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクリル又はヘテロアリールが、必要に応じて 1 ~ 2 個の R^a ' で置換されている、あるいは

20

30

(ii) R^{3a} が、-S (O) R'、-S (O)₂ R'、-S (O) (NH) R'、-S (O) (N (C₁ - C₆ アルキル)) R'、又は -S (O)₂ NCH₃ R' であり、

R^{2a} 及び R' が、それらが結合する原子と一緒にあって、一緒に結合して 4 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成すると定義され、

40

R^{5a} が、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、-CH₂ OH、-CH₂ O (C₁ - C₆ アルキル)、-CH₂ O (C₁ - C₆ ハロアルキル)、-C (O) O (C₁ - C₆ アルキル)、-C (O) O (C₁ - C₆ ハロアルキル)、又は 4 ~ 10 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、必要に応じて R^a ' で置換されており、

各 R^a ' が独立して、ハロ、-CN、-OH、オキソ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、-(C₁ - C₆ アルキレン) - (C₁ - C₆ アルコキシ)、-C (O) NH₂、-C (O) OH、-S (O)₂ (C₁ - C₆ アルキル)、C₃ - C₇ シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、又は -(4 ~ 10 員ヘテロシクリル) - (C₁ - C₆ アルキル) であり、

50

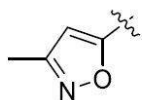
R^{2b} 、 R^{3b} 、及び R^{4b} が、以下のように、

(i) R^{2b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $-(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、 $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は

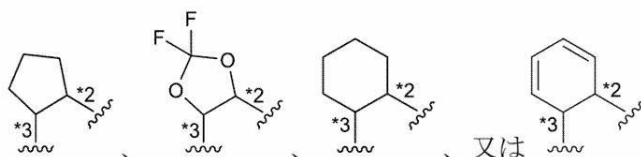
【化577】



であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

(ii) R^{2b} 及び R^{3b} が、それらが結合している炭素原子と一緒に、以下の式の環を形成し、

【化578】

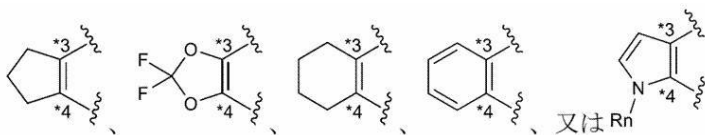


R^{4b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $-(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、前記シクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

(iii) R^{2b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b} 及び R^{4b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成すると定義され、

【化 579】



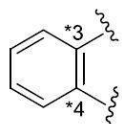
R^{5b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{6b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R_n が、H 又は C_1-C_6 アルキルであり、
但し、

(i) X が N である場合、 R^{3b} 及び R^{4b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成し、

【化 580】



(ii) R^{2a} が、H である場合、 R^{3a} が、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

(iii) R^{3a} が、 $-C(O)O(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である場合、 R^{4b} が、H、フルオロ、クロロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3

—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(i v) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの4つ以下が、Hであり、

(v) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの1つ以下が、フルオロであり、

(v i) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの1つ以下が、クロロであり、

(v i i) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちのいずれかが、ハロである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(v i i i) R^{2b}又はR^{6b}が—OCH₃であり、かつR^{3a}がHである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(i x) R^{3b}が、フルオロである場合、R^{6b}が、H、ハロ、C₁—C₆アルキル、—OH、—CH₂OH、—C(O)(C₁—C₆アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、前記C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(x) R^{5b}が、フルオロである場合、R^{2b}が、H、ハロ、C₁—C₆アルキル、—OH、—CH₂OH、—C(O)(C₁—C₆アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、前記C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(x i) R^{3b}又はR^{5b}が、—CH₃である場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(x i i) R^{3b}又はR^{5b}が、C₁ハロアルキルである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(x i i i) R^{3b}又はR^{5b}が、—OCH₃である場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(x i v) R^{4b}が、C₁ハロアルキルである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(x v) R^{4b}が、—OCH₃である場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(x v i) R^{4b}が、C₁ハロアルコキシである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(x v i i) R^{4b}が、クロロ又はブromoである場合、R^{2b}及びR^{6b}が各々独立して、H、ハロ、C₁—C₆アルキル、—OH、—CH₂OH、—C(O)(C₁—C₆アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、前記C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(x v i i i) R^{4b}及びR^{3b}が各々—OCH₃である場合、R^{2b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの2つ以下が、Hであり、

(x i x) R^{4b}及びR^{5b}が各々—OCH₃である場合、R^{2b}、R^{3b}、及びR^{6b}のうちの2つ以下が、Hであることを条件とする、式(I)の化合物、又はその薬学的に

10

20

30

40

50

許容される塩。

【請求項 2】

R^{2a} が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} が、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、

$-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、

$-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

R^{5a} が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、

$-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X が、N である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X が、 CR^{5b} であり、 R^{5b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{5b} が、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-C(O)CH_3$ である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{2a} が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{2a} が、H、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-N(CH_3)_2$ である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{3a} が、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、

C_1-C_6 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

10

20

30

40

50

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4～10員ヘテロシクリル、4～10員ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクリル又はヘテロアリールが、必要に応じて1～2個の R^a で置換されており、

各 R^a が独立して、 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、オキソ、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、

$-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、シクロプロピル、アゼチジニル、又は1-メチルアゼチジニルである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R^{3a} が、 H 、 Cl 、 Br 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、

$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、

$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、シクロプロピル、フェニル、

10

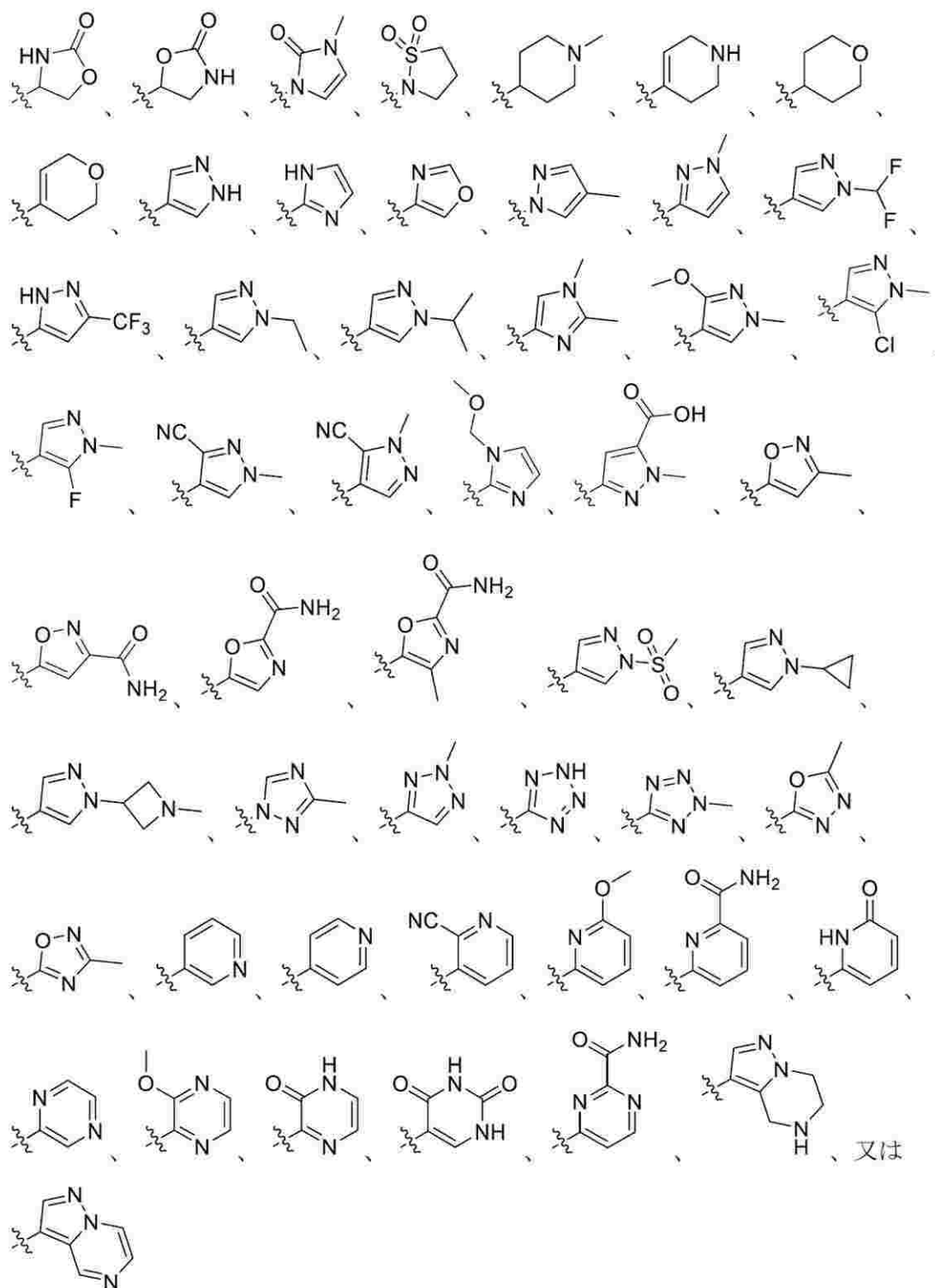
20

30

40

50

【化 5 8 1】



である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{3a} が、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、

C_1-C_6 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-OH$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-NH_2$ 、

$-C(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6アルキル)$ 、

$-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-NHC($

10

20

30

40

50

O) (C_1-C_6 アルキル)、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、
 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^{3a} が、H、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、
 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、
 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 、
 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、
 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、
 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である、請求項 10 に記載の化合物。

10

【請求項 12】

R^{3a} が、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、
 $-S(O)(NCH_3)R'$ 、又は $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、
 R^{2a} 及び R' が、それらが結合する原子と一緒にあって、一緒に結合して
6 員ヘテロシクリルを形成する、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

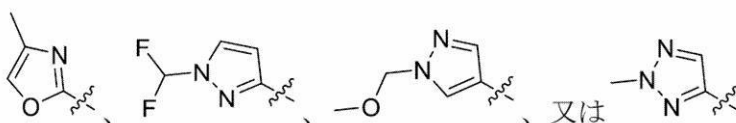
R^{5a} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、
 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)
)、4～10 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、必要に応じて R^a 'で置換されており、
 R^a 'が、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CH_2OCH_3$ である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 14】

R^{5a} が、H、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、
 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、

【化 582】



30

である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^{5a} が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、
 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6$ アルキル)、又は $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)
)である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{5a} が、H、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、
又は $-C(O)OCH_2CH_3$ である、請求項 15 に記載の化合物。

40

【請求項 17】

R^{2b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、
 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、又は $-OCH_2CH_2OCH_3$ である、
請求項 1～16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{2b} が、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_3$ 、
 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、又は $-OCH_2CH_2$

50

OCH₃である、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

R^{3b}が、H、ハロ、C₁－C₆アルキル、
C₁－C₆ハロアルキル、又はC₁－C₆アルコキシである、請求項1～18のいずれか
一項に記載の化合物。

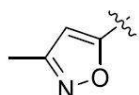
【請求項20】

R^{3b}が、H、F、Cl、－CH₃、－C(CH₃)₃、－CF₃、－OCH₃、
－OCH₂CH₃、又は－OC(CH₃)₃である、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

R^{4b}が、H、ハロ、C₁－C₆アルキル、
C₁－C₆ハロアルキル、C₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆ハロアルコキシ、C₃－C₆
シクロアルキル、(C₁－C₆アルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－、
(C₁－C₆ハロアルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－、又は
【化583】

10



であり、前記C₃－C₆シクロアルキル、

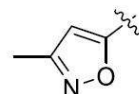
(C₁－C₆アルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－、又は(C₁－C₆ハロア
ルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以
上のハロゲンで置換されている、請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項22】

R^{4b}が、H、F、Cl、－CH₃、－CH(CH₃)₂、－C(CH₃)₃、
－C(CH₃)₂(CH₂CH₃)、－CF₃、－C(CH₃)₂(CF₃)、－OCH₃
、－OCH(CH₃)₂、－OC(CH₃)₃、－OCF₃、シクロプロピル、
1-トリフルオロメチルシクロプロピル、3,3-ジフルオロシクロブチル、3,3-
ジフルオロ-1-メチルシクロブチル、又は
【化584】

30

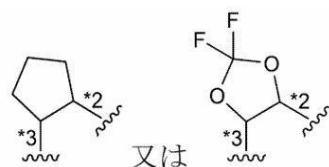


である、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

R^{2b}及びR^{3b}が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式：

【化585】



40

の環を形成する、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項24】

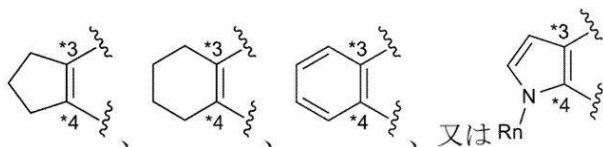
R^{4b}がHである、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

R^{3b}及びR^{4b}が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式：

50

【化 5 8 6】



の環を形成する、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R_n が、 $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R_n が $-CH_3$ である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R^{2b} が H である、請求項 2 5 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^{6b} が、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は
 $C_1 - C_6$ アルコキシである、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

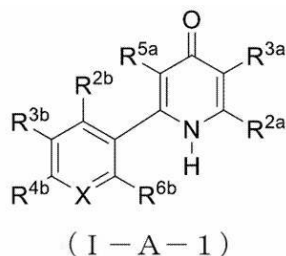
【請求項 3 0】

R^{6b} が、H、Cl、 $-CH_3$ 、又は $-OCH_3$ である、請求項 2 9 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

式 (I-A-1) の化合物、

【化 5 8 7】



又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

X が、 CR^{5b} 又は N であり、

R^{2a} 及び R^{3a} が、以下のように、

(i) R^{2a} が、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} が、H、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレン})-(C_1 - C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、4 ～ 10 員ヘテロシクリ

ル、4～10員ヘテロアリール、及びSであり、前記ヘテロシクリル又はヘテロアリールが、必要に応じて1～2個の R^a で置換されている、あるいは

(ii) R^{3a} が、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6\text{アルキル}))R'$ 、又は $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、

R^{2a} 及び R' が、それらが結合する原子と一緒にあって、一緒に結合して4～7員ヘテロシクリルを形成すると定義され、

R^{5a} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、又は4～10員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、必要に応じて R^a で置換されており、

各 R^a が独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-(C_1-C_6\text{アルコキシ})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、又は $-(4\sim10\text{員ヘテロシクリル})-(C_1-C_6\text{アルキル})$ であり、

R^{2b} 、 R^{3b} 、及び R^{4b} が、以下のように、

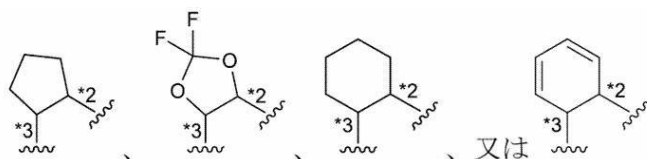
(i) R^{2b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

(ii) R^{2b} 及び R^{3b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成し、

【化588】



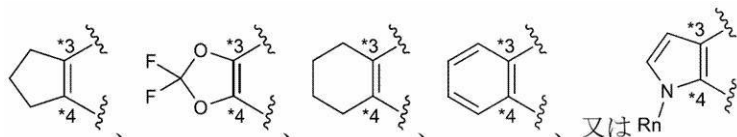
R^{4b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-$

C₆アルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ハロアルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) - であり、前記 C₃ - C₆シクロアルキル、(C₁ - C₆アルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ハロアルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) - 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

(i i i) R^{2b}が、H、ハロ、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁ - C₆アルキル)、-C(O)(C₁ - C₆ハロアルキル)、C₃ - C₆シクロアルキル、(C₁ - C₆アルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ハロアルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) - であり、前記 C₃ - C₆シクロアルキル、(C₁ - C₆アルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ハロアルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) - 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b}及びR^{4b}が、それらが結合している炭素原子と一緒に、以下の式の環を形成すると定義され、

【化589】



R^{5b}が、H、ハロ、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₁ - C₆アルコキシ、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁ - C₆アルキル)、-C(O)(C₁ - C₆ハロアルキル)、C₃ - C₆シクロアルキル、(C₁ - C₆アルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ハロアルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) - であり、前記 C₃ - C₆シクロアルキル、(C₁ - C₆アルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ハロアルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) - 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

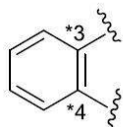
R^{6b}が、H、ハロ、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁ - C₆アルキル)、-C(O)(C₁ - C₆ハロアルキル)、C₃ - C₆シクロアルキル、(C₁ - C₆アルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ハロアルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) - であり、前記 C₃ - C₆シクロアルキル、(C₁ - C₆アルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ハロアルキル) - (C₃ - C₆シクロアルキル) - 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R_nが、H又はC₁ - C₆アルキルであり、

但し、

(i) XがNである場合、R^{3b}及びR^{4b}が、それらが結合している炭素原子と一緒に、以下の式の環を形成し、

【化590】



(i i) R^{2a}が、Hである場合、R^{3a}が、ハロ、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆ハロアルコキシ、-OH、-NH₂、-NH(C₁ - C₆アルキル)、-N(C₁ - C₆アルキル)₂、-(C₁ - C₆アルキレン) - OH、-(C₁ - C₆アルキレン) - (C₁ - C₆アルコキシ)、-(C₁ - C₆アルキレン) - NH₂、-(C₁ - C₆アルキレン) - NH(C₁ - C₆アルキル)、-(C₁ - C₆アルキレン) - N(C₁ - C₆アルキル)₂、-C(O)(C₁ - C₆アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C

$1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

(iii) R^{3a} が、 $-C(O)O(C_1-C_2$ アルキル)である場合、 R^{4b} が、H、フルオロ、クロロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

10

(iv) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの4つ以下が、Hであり、

(v) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの1つ以下が、フルオロであり、

20

(vi) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの1つ以下が、クロロであり、

(vii) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちのいずれかが、ハロである場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

(viii) R^{2b} 又は R^{6b} が $-OCH_3$ であり、かつ R^{3a} がHである場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

30

(ix) R^{3b} が、フルオロである場合、 R^{6b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(x) R^{5b} が、フルオロである場合、 R^{2b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

40

(xi) R^{3b} 又は R^{5b} が、 $-CH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

(xii) R^{3b} 又は R^{5b} が、 C_1 ハロアルキルである場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

(xiii) R^{3b} 又は R^{5b} が、 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

(xiv) R^{4b} が、 C_1 ハロアルキルである場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

(xv) R^{4b} が、 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

(xvi) R^{4b} が、 C_1 ハロアルコキシである場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

50

(x v i i) R^{4b} が、クロロ又はブロモである場合、 R^{2b} 及び R^{6b} が各々独立して、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(x v i i i) R^{4b} 及び R^{3b} が各々 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの2つ以下が、Hであり、

(x i x) R^{4b} 及び R^{5b} が各々 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、及び R^{6b} のうちの2つ以下が、Hであることを条件とする、式 (I-A-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項32】

R^{2a} が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、

$-N(C_1-C_6$ アルキル) $(C_1-C_6$ ハロアルキル)、又は $-N(C_1-C_6$ ハロアルキル) $_2$ であり、

R^{3a} が、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、

20

$-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ 、

$-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ)、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、

$-(C_1-C_6$ アルキレン) $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、

$-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(O)_2-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6$ アルキル)、

$-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、

30

$-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、

$-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

R^{5a} が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、

$-CH_2O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CH_2O(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、又は $-C(O)O(C_1-C_6$ ハロアルキル) である、

請求項31に記載の化合物。

40

【請求項33】

X が、 CR^{5b} であり、 R^{5b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル) であり、

R^{2b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、又は $-CH_2OH$ であり、

R^{4b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている

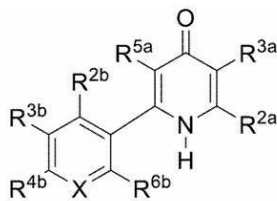
50

、請求項 3 1 又は 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

式 (I-A-2) の化合物、

【化 5 9 1】



(I-A-2)

10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

X が、C R^{5b} 又は N であり、

R^{2a} が、H、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆アルコキシ、C₁–C₆ハロアルコキシ、
–N(C₁–C₆アルキル)₂、–N(C₁–C₆アルキル)(C₁–C₆ハロアルキル)、又は–N(C₁–C₆ハロアルキル)₂であり、

R^{3a} が、H、ハロ、–CN、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、C₁–C₆アルコキシ、C₁–C₆ハロアルコキシ、–OH、–NH₂、–NH(C₁–C₆アルキル)、
–N(C₁–C₆アルキル)₂、–(C₁–C₆アルキレン)–OH、–(C₁–C₆アルキレン)–(C₁–C₆アルコキシ)、
–(C₁–C₆アルキレン)–NH₂、–(C₁–C₆アルキレン)–NH(C₁–C₆アルキル)、
–(C₁–C₆アルキレン)–N(C₁–C₆アルキル)₂、–C(O)(C₁–C₆アルキル)、–C(O)NH₂、
–C(O)NH(C₁–C₆アルキル)、–C(O)N(C₁–C₆アルキル)₂、
–C(O)O(C₁–C₆アルキル)、–S(O)₂–(C₁–C₆アルキル)、–S(O)(NH)(C₁–C₆アルキル)、
–CH₂C(O)NH₂、–CH₂C(O)NH(C₁–C₆アルキル)、–CH₂C(O)N(C₁–C₆アルキル)₂、
–NHC(O)(C₁–C₆アルキル)、–CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、–CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、
–CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、又は–NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)であり、

20

30

R^{5a} が、H、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、C₁–C₆アルコキシ、C₁–C₆ハロアルコキシ、
–CH₂OH、–CH₂O(C₁–C₆アルキル)、–CH₂O(C₁–C₆ハロアルキル)、–C(O)O(C₁–C₆アルキル)、
又は–C(O)O(C₁–C₆ハロアルキル)であり、

R^{2b}、R^{3b}、及び R^{4b} が、以下のように、

(i) R^{2b} が、H、ハロ、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆アルコキシ、–C(O)(C₁–C₆アルキル)、
–C(O)(C₁–C₆ハロアルキル)、C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、
又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–であり、前記 C₃–C₆シクロアルキル、
(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–
中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

40

R^{3b} が、H、ハロ、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、–OH、–CH₂OH、
–C(O)(C₁–C₆アルキル)、–C(O)(C₁–C₆ハロアルキル)、C₃–C₆シクロアルキル、
(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–
であり、前記 C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、
又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–中のシクロアルキルが、
必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} が、C₂–C₆アルキル、C₂–C₆ハロアルキル、–OH、–CH₂OH、–

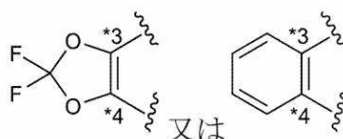
50

C(O)(C₁–C₆アルキル)、–C(O)(C₁–C₆ハロアルキル)、C₄–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–であり、前記C₄–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

(ii) R^{2b}が、H、ハロ、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆アルコキシ、–OH、–CH₂OH、–C(O)(C₁–C₆アルキル)、–C(O)(C₁–C₆ハロアルキル)、C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–であり、前記C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b}及びR^{4b}が、それらが結合している炭素原子と一緒に、以下の式の環を形成すると定義され、

【化592】



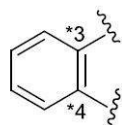
R^{5b}が、H、ハロ、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、–OH、–CH₂OH、–C(O)(C₁–C₆アルキル)、–C(O)(C₁–C₆ハロアルキル)、C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–であり、前記C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{6b}が、H、ハロ、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆アルコキシ、–OH、–CH₂OH、–C(O)(C₁–C₆アルキル)、–C(O)(C₁–C₆ハロアルキル)、C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–であり、前記C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

但し、

(i) XがNである場合、R^{3b}及びR^{4b}が、それらが結合している炭素原子と一緒に、以下の式の環を形成し、

【化593】



(ii) R^{2a}が、Hである場合、R^{3a}が、ハロ、C₁–C₆アルコキシ、C₁–C₆ハロアルコキシ、–OH、–NH₂、–NH(C₁–C₆アルキル)、–N(C₁–C₆アルキル)₂、–(C₁–C₆アルキレン)–OH、–(C₁–C₆アルキレン)–(C₁–C₆アルコキシ)、–(C₁–C₆アルキレン)–NH₂、–(C₁–C₆アルキレン)–NH(C₁–C₆アルキル)、–(C₁–C₆アルキレン)–N(C₁–C₆アルキル)₂、–C(O)(C₁–C₆アルキル)、–C(O)NH₂、–C(O)NH(C

$1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

(iii) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの1つ以下が、クロロであることを条件とする、式(I-A-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項35】

10

Xが、 CR^{5b} であり、 R^{5b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^{2b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシであり、

R^{4b} が、 C_2-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ハロアルキル、 C_4-C_6 シクロアルキル、(C_1-C_6 アルキル)-(C_3-C_6 シクロアルキル)-、又は

(C_1-C_6 ハロアルキル)-(C_3-C_6 シクロアルキル)-であり、前記 C_4-C_6 シクロアルキル、

(C_1-C_6 アルキル)-(C_3-C_6 シクロアルキル)-、又は(C_1-C_6 ハロアルキル)-(C_3-C_6 シクロアルキル)-中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、請求項34に記載の化合物。

20

【請求項36】

R^{5b} が、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、又は $-CF_3$ であり、

R^{2b} が、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-OCH_3$ であり、

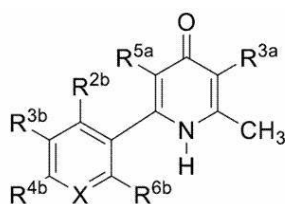
R^{4b} が、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、3,3-ジフルオロシクロブチル、又は3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルである、請求項35に記載の化合物。

【請求項37】

式(I-B-1)の化合物、

【化594】

30



(I-B-1)

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

Xが、 CR^{5b} 又はNであり、

40

R^{3a} が、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレン)- OH 、 $-(C_1-C_6$ アルキレン)-(C_1-C_6 アルコキシ)、 $-(C_1-C_6$ アルキレン)- NH_2 、 $-(C_1-C_6$ アルキレン)- $NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(C_1-C_6$ アルキレン)- $N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(O)_2-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC($

50

O) (C_1-C_6 アルキル)、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6$ アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4~10 員ヘテロシクリル、4~10 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクリル又はヘテロアリールが、必要に応じて1~2 個の R^a で置換されており、

R^{5a} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CH_2O(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ ハロアルキル)、又は4~10 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、必要に応じて R^a で置換されており、

10

各 R^a が独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-(C_1-C_6$ アルキレン)- (C_1-C_6 アルコキシ)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル、4~10 員ヘテロシクリル、又は $-(4~10$ 員ヘテロシクリル)- (C_1-C_6 アルキル)であり、

R^{2b} 、 R^{3b} 、及び R^{4b} が、以下のように、

(i) R^{2b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル)- (C_3-C_6 シクロアルキル)-、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル)- (C_3-C_6 シクロアルキル)-であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル)- (C_3-C_6 シクロアルキル)-、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル)- (C_3-C_6 シクロアルキル)-中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

20

R^{3b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル)- (C_3-C_6 シクロアルキル)-、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル)- (C_3-C_6 シクロアルキル)-であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル)- (C_3-C_6 シクロアルキル)-、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル)- (C_3-C_6 シクロアルキル)-中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

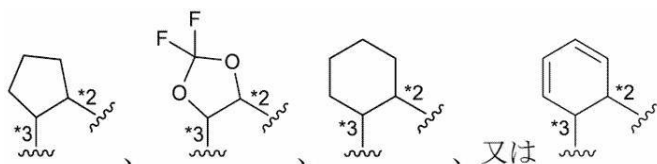
30

R^{4b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル)- (C_3-C_6 シクロアルキル)-、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル)- (C_3-C_6 シクロアルキル)-であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル)- (C_3-C_6 シクロアルキル)-、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル)- (C_3-C_6 シクロアルキル)-中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

40

(ii) R^{2b} 及び R^{3b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成し、

【化595】



R^{4b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アル

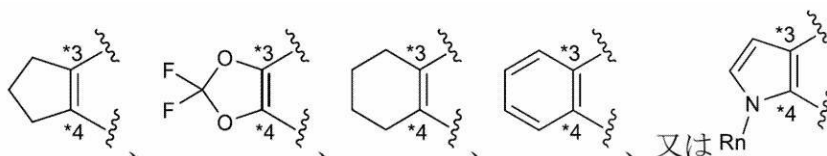
50

キル)、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

(iii) R^{2b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b} 及び R^{4b} が、それらが結合している炭素原子と一緒に、以下の式の環を形成すると定義され、

【化596】



R^{5b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

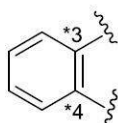
R^{6b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R_n が、H又は C_1-C_6 アルキルであり、

但し、

(i) XがNである場合、 R^{3b} 及び R^{4b} が、それらが結合している炭素原子と一緒に、以下の式の環を形成し、

【化597】



(ii) R^{3a} が、 $-C(O)O(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である場合、 R^{4b} が、H、フルオロ、クロロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

C₆シクロアルキル、(C₁－C₆アルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－、又は(C₁－C₆ハロアルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(i i i) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの4つ以下が、Hであり、

(i v) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの1つ以下が、フルオロであり、

(v) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの1つ以下が、クロロであり、

(v i) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちのいずれかが、ハロである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(v i i) R^{2b}又はR^{6b}が－OCH₃であり、R^{3a}がHである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(v i i i) R^{3b}が、フルオロである場合、R^{6b}が、H、ハロ、C₁－C₆アルキル、－OH、－CH₂OH、－C(O)(C₁－C₆アルキル)、－C(O)(C₁－C₆ハロアルキル)、C₃－C₆シクロアルキル、(C₁－C₆アルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－、又は(C₁－C₆ハロアルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－であり、前記C₃－C₆シクロアルキル、(C₁－C₆アルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－、又は(C₁－C₆ハロアルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(i x) R^{5b}が、フルオロである場合、R^{2b}が、H、ハロ、C₁－C₆アルキル、－OH、－CH₂OH、－C(O)(C₁－C₆アルキル)、－C(O)(C₁－C₆ハロアルキル)、C₃－C₆シクロアルキル、(C₁－C₆アルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－、又は(C₁－C₆ハロアルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－であり、前記C₃－C₆シクロアルキル、(C₁－C₆アルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－、又は(C₁－C₆ハロアルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(x) R^{3b}又はR^{5b}が、－CH₃である場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(x i) R^{3b}又はR^{5b}が、C₁ハロアルキルである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(x i i) R^{3b}又はR^{5b}が、－OCH₃である場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(x i i i) R^{4b}が、C₁ハロアルキルである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(x i v) R^{4b}が、－OCH₃である場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(x v) R^{4b}が、C₁ハロアルコキシである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(x v i) R^{4b}が、クロロ又はブromoである場合、R^{2b}及びR^{6b}が各々独立して、H、ハロ、C₁－C₆アルキル、－OH、－CH₂OH、－C(O)(C₁－C₆アルキル)、－C(O)(C₁－C₆ハロアルキル)、C₃－C₆シクロアルキル、(C₁－C₆アルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－、又は(C₁－C₆ハロアルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－であり、前記C₃－C₆シクロアルキル、(C₁－C₆アルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－、又は(C₁－C₆ハロアルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(x v i i) R^{4b}及びR^{3b}が各々－OCH₃である場合、R^{2b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの2つ以下が、Hであり、

(x v i i i) R^{4b}及びR^{5b}が各々、－OCH₃である場合、R^{2b}、R^{3b}、及び

R^{6b} のうちの 2 つ以下が、H であることを条件とする、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

R^{3a} が、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

$-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、

$-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

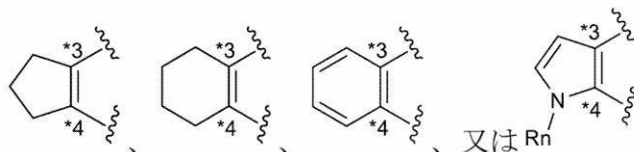
R^{5a} が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、

$-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ である、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

R^{3b} 及び R^{4b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成する、請求項 37 又は 38 に記載の化合物。

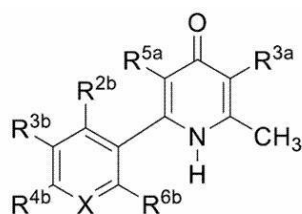
【化 598】



【請求項 40】

式 (I-B-2) の化合物、

【化 599】



(I-B-2)

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

X が、 CR^{5b} 又は N であり、

R^{3a} が、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$

、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

R^{5a} が、 H 、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ハロアルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルコキシ}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ハロアルコキシ}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ であり、

R^{2b} 、 R^{3b} 、及び R^{4b} が、以下のように、

(i) R^{2b} が、 H 、ハロ、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルコキシ}$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

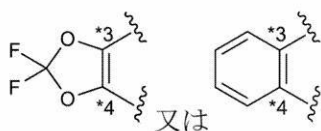
R^{3b} が、 H 、ハロ、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} が、 $C_2-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ ハロアルキル}$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_4-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 $C_4-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

(ii) R^{2b} が、 H 、ハロ、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルコキシ}$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b} 及び R^{4b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成すると定義され、

【化600】



10

20

30

40

50

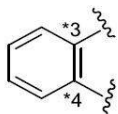
R^{5b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{6b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

但し、

(i) X が N である場合、 R^{3b} 及び R^{4b} が、それらが結合している炭素原子と一緒に、以下の式の環を形成し、

【化601】

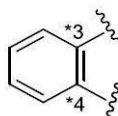


(ii) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの1つ以下が、クロロであることを条件とする、式 (I-B-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項41】

R^{3b} 及び R^{4b} が、それらが結合している炭素原子と一緒に、以下の式の環を形成する、請求項40に記載の化合物。

【化602】



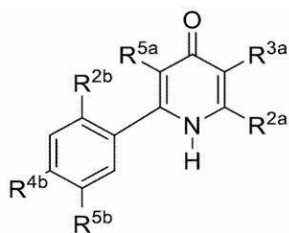
【請求項42】

R^{6b} が、H、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである、請求項40又は41に記載の化合物。

【請求項43】

式 (I-C-1) の化合物、

【化603】



(I-C-1)

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^{2a} 及び R^{3a} が、以下のように、

(i) R^{2a} が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6\text{ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} が、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-(C_1-C_6\text{アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4～10員ヘテロシクリル、4～10員ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクリル又はヘテロアリールが、必要に応じて1～2個の R^a で置換されている、あるいは

(ii) R^{3a} が、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6\text{アルキル}))R'$ 、又は $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、

R^{2a} 及び R' が、それらが結合する原子と一緒にあって、一緒に結合して4～7員ヘテロシクリルを形成すると定義され、

R^{5a} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、又は4～10員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、必要に応じて R^a で置換されており、

各 R^a が独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-(C_1-C_6\text{アルコキシ})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、又は $-(4～10\text{員ヘテロシクリル})-(C_1-C_6\text{アルキル})$ であり、

R^{2b} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{5b} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

但し、

(i) R^{2a} が、 H である場合、 R^{3a} が、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

(ii) R^{2b} 、 R^{4b} 、及び R^{5b} のうちの1つ以下が、クロロであることを条件とする、式(I-C-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項44】

R^{2a} が、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} が、 H 、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

$-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、

$-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は

$-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

R^{5a} が、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、

$-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ である、

請求項43に記載の化合物。

【請求項 45】

R^{2b} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシであり、

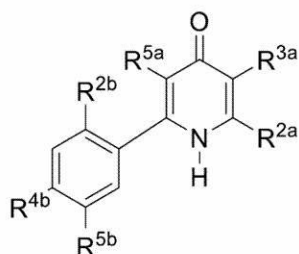
R^{4b} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_1-C_6 アルコキシであり、

R^{5b} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである、請求項 43 又は 44 に記載の化合物。

【請求項 46】

式 (I-C-2) の化合物、

【化 604】



(I-C-2)

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^{2a} が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} が、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

R^{5a} が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ であり、

R^{2b} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} が、ハロ、 C_2-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-$

C₆ハロアルキル)、C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–であり、前記C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{5b}が、ハロ、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、C₁–C₆アルコキシ、C₁–C₆ハロアルコキシ、–OH、–CH₂OH、–C(O)(C₁–C₆アルキル)、–C(O)(C₁–C₆ハロアルキル)、C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–であり、前記C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

但し、

(i) R^{2a}が、Hである場合、R^{3a}が、ハロ、C₁–C₆アルコキシ、C₁–C₆ハロアルコキシ、–OH、–NH₂、–NH(C₁–C₆アルキル)、–N(C₁–C₆アルキル)₂、–(C₁–C₆アルキレン)–OH、–(C₁–C₆アルキレン)–(C₁–C₆アルコキシ)、–(C₁–C₆アルキレン)–NH₂、–(C₁–C₆アルキレン)–NH(C₁–C₆アルキル)、–(C₁–C₆アルキレン)–N(C₁–C₆アルキル)₂、–C(O)(C₁–C₆アルキル)、–C(O)NH₂、–C(O)NH(C₁–C₆アルキル)、–C(O)N(C₁–C₆アルキル)₂、–S(O)₂–(C₁–C₆アルキル)、–S(O)(NH)(C₁–C₆アルキル)、–CH₂C(O)NH₂、–CH₂C(O)NH(C₁–C₆アルキル)、–CH₂C(O)N(C₁–C₆アルキル)₂、–NHC(O)(C₁–C₆アルキル)、–CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、–CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、–CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、–NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)であり、

(ii) R^{2b}、R^{4b}、及びR^{5b}のうちの1つ以下が、クロロであることを条件とする、式(I–C–2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項47】

R^{2b}が、C₁–C₆アルキルであり、

R^{4b}が、C₂–C₆アルキル又はC₁–C₆ハロアルキルであり、

R^{5b}が、ハロ、C₁–C₆アルキル、又はC₁–C₆ハロアルキルである、請求項46に記載の化合物。

【請求項48】

R^{2b}が、–CH₃であり、

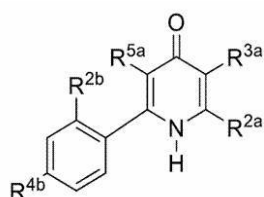
R^{4b}が、–C(CH₃)₃又は–C(CH₃)₂(CF₃)であり、

R^{5b}が、F、Cl、–CH₃、又は–CF₃である、請求項47に記載の化合物。

【請求項49】

式(I–D–1)の化合物、

【化605】



(I–D–1)

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^{2a} 及び R^{3a} が、以下のように、

(i) R^{2a} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} が、 H 、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)-C(O)NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4～10員ヘテロシクリル、4～10員ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクリル又はヘテロアリールが、必要に応じて1～2個の R^a で置換されている、あるいは

(ii) R^{3a} が、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6 \text{ アルキル}))R'$ 、又は $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、

R^{2a} 及び R' が、それらが結合する原子と一緒にあって、一緒に結合して4～7員ヘテロシクリルを形成すると定義され、

R^{5a} が、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は4～10員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、必要に応じて R^a で置換されており、

各 R^a が独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、又は $-(4\sim 10\text{員ヘテロシクリル})-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ であり、

R^{2b} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換

されており、

但し、

(i) R^{2b} 及び R^{4b} のうちの 1 つ以下が、クロロであり、

(ii) R^{4b} が、クロロ又はブromoである場合、 R^{2b} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて 1 つ以上のハロゲンで置換されていることを条件とする、式 (I-D-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 50】

R^{2a} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} が、 H 、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

$-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、

20

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、

$-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

30

R^{5a} が、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、

$-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ である、

請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 51】

R^{2b} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は $-OH$ であり、

R^{4b} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、

40

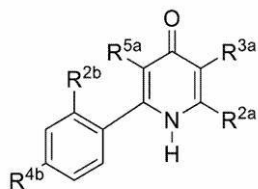
$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて 1 つ以上のハロゲンで置換されている、請求項 49 又は 50 に記載の化合物。

【請求項 52】

式 (I-D-2) の化合物、

50

【化 6 0 6】



(I-D-2)

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^{2a}が、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆アルコキシ、C₁–C₆ハロアルコキシ、
N(C₁–C₆アルキル)₂、–N(C₁–C₆アルキル)(C₁–C₆ハロアルキル)
、又は–N(C₁–C₆ハロアルキル)₂であり、

R^{3a}が、H、ハロ、–CN、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、C₁–C₆
アルコキシ、C₁–C₆ハロアルコキシ、–OH、–NH₂、–NH(C₁–C₆アル
キル)、–N(C₁–C₆アルキル)₂、–(C₁–C₆アルキレン)–OH、–(C₁
–C₆アルキレン)–(C₁–C₆アルコキシ)、–(C₁–C₆アルキレン)–NH₂
、–(C₁–C₆アルキレン)–NH(C₁–C₆アルキル)、–(C₁–C₆アルキレ
ン)–N(C₁–C₆アルキル)₂、–C(O)(C₁–C₆アルキル)、–C(O)N
H₂、–C(O)NH(C₁–C₆アルキル)、–C(O)N(C₁–C₆アルキル)₂
、–C(O)O(C₁–C₆アルキル)、–S(O)₂–(C₁–C₆アルキル)、–S
(O)(NH)(C₁–C₆アルキル)、–CH₂C(O)NH₂、–CH₂C(O)N
H(C₁–C₆アルキル)、–CH₂C(O)N(C₁–C₆アルキル)₂、–NHC(O)
(C₁–C₆アルキル)、–CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、–CH
2N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、–CH₂CH₂NHC(O)
CH(CH₃)(NH₂)、又は–NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)であり、
R^{5a}が、H、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、C₁–C₆アルコキシ、
C₁–C₆ハロアルコキシ、–CH₂OH、–CH₂O(C₁–C₆アルキル)、–CH₂
O(C₁–C₆ハロアルキル)、–C(O)O(C₁–C₆アルキル)、又は–C(O)
O(C₁–C₆ハロアルキル)であり、

R^{2b}が、ハロ、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、C₁–C₆アルコキシ
、C₁–C₆ハロアルコキシ、–OH、–CH₂OH、–C(O)(C₁–C₆アルキル)
、–C(O)(C₁–C₆ハロアルキル)、C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆
アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C
3–C₆シクロアルキル)–であり、前記C₃–C₆シクロアルキル、(C₁–C₆アル
キル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–
C₆シクロアルキル)–中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換
されており、

R^{4b}が、C₂–C₆アルキル、C₂–C₆ハロアルキル、–OH、–CH₂OH、–
C(O)(C₁–C₆アルキル)、–C(O)(C₁–C₆ハロアルキル)、C₄–C₆
シクロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C
1–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–であり、前記C₄–C₆シク
ロアルキル、(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は(C₁–
C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–中のシクロアルキルが、必要に
応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、式(I-D-2)の化合物、又はその薬学的
に許容される塩。

【請求項 53】

R^{2b}が、C₁–C₆アルキル又はC₁–C₆アルコキシであり、

R^{4b}が、C₂–C₆アルキル、C₂–C₆ハロアルキル、C₄–C₆シクロアルキル、
(C₁–C₆アルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–、又は
(C₁–C₆ハロアルキル)–(C₃–C₆シクロアルキル)–であり、前記C₄–C

6 シクロアルキル、

(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

R^{2b} が、-CH₃、-CH(CH₃)₂、又は-OCH₃であり、

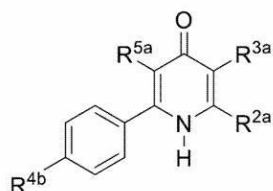
R^{4b} が、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-C(CH₃)₂(CH₂CH₃)、-C(CH₃)₂(CF₃)、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、3,3-ジフルオロシクロブチル、又は3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルである、請求項 5 3 に記載の化合物。

10

【請求項 5 5】

式 (I-E-1) の化合物、

【化 6 0 7】



(I-E-1)

20

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^{2a} が、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、-N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)(C₁ - C₆ ハロアルキル)、又は-N(C₁ - C₆ ハロアルキル)₂であり、

R^{3a} が、H、ハロ、-CN、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、-OH、-NH₂、-NH(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-(C₁ - C₆ アルキレン)-OH、-(C₁ - C₆ アルキレン)-(C₁ - C₆ アルコキシ)、-(C₁ - C₆ アルキレン)-NH₂、-(C₁ - C₆ アルキレン)-NH(C₁ - C₆ アルキル)、-(C₁ - C₆ アルキレン)-N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-C(O)(C₁ - C₆ アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ - C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-S(O)₂-(C₁ - C₆ アルキル)、-S(O)(NH)(C₁ - C₆ アルキル)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁ - C₆ アルキル)、-CH₂C(O)N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-NHC(O)(C₁ - C₆ アルキル)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)であり、

30

R^{5a} が、H、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、-CH₂OH、-CH₂O(C₁ - C₆ アルキル)、-CH₂O(C₁ - C₆ ハロアルキル)、-C(O)O(C₁ - C₆ アルキル)、又は-C(O)O(C₁ - C₆ ハロアルキル)であり、

40

R^{4b} が、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ ハロアルキル、C₂ - C₆ アルコキシ、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁ - C₆ アルキル)、-C(O)(C₁ - C₆ ハロアルキル)、C₃ - C₆ シクロアルキル、(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - であり、前記 C₃ - C₆ シクロアルキル、(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、式 (I-E-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 56】

R^{4b} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルコキシ、又は
 $-(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ であり、前記シクロアル
 キルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、請求項 55 に記載の化合物
 。

【請求項 57】

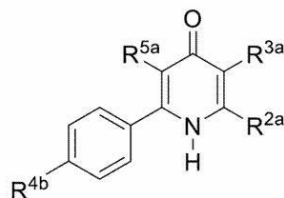
R^{4b} が、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、又は
 1-トリフルオロメチルシクロプロピルである、請求項 56 に記載の化合物。

【請求項 58】

式 (I-E-2) の化合物、

10

【化 608】



(I-E-2)

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

20

R^{2a} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} が、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

30

R^{5a} が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ であり、

40

R^{4b} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、式 (I-E-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 59】

R^{4b} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ハロアルキル、又は

50

－（ $C_1 - C_6$ ハロアルキル）－（ $C_3 - C_6$ シクロアルキル）であり、前記シクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、請求項58に記載の化合物。

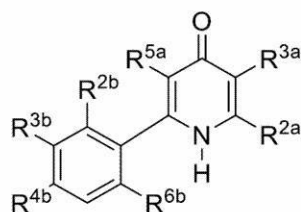
【請求項60】

R^{4b} が、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、又は1-トリフルオロメチルシクロプロピルである、請求項59に記載の化合物。

【請求項61】

式（I-F）の化合物、

【化609】



（I-F）

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^{2a} が、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} が、H、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレン})-(C_1 - C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

R^{5a} が、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-C(O)O(C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル})$ であり、

R^{2b} が、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、前記 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b} が、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、

10

20

30

40

50

3-C₆シクロアルキル)-であり、前記C₃-C₆シクロアルキル、(C₁-C₆アルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-、又は(C₁-C₆ハロアルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b}が、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆アルキル)、-C(O)(C₁-C₆ハロアルキル)、C₃-C₆シクロアルキル、(C₁-C₆アルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-、又は(C₁-C₆ハロアルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-であり、前記C₃-C₆シクロアルキル、(C₁-C₆アルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-、又は(C₁-C₆ハロアルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

10

R^{6b}が、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆アルキル)、-C(O)(C₁-C₆ハロアルキル)、C₃-C₆シクロアルキル、(C₁-C₆アルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-、又は(C₁-C₆ハロアルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-であり、前記C₃-C₆シクロアルキル、(C₁-C₆アルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-、又は(C₁-C₆ハロアルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、式(I-F)の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項62】

R^{2b}が、ハロであり、

R^{3b}が、C₁-C₆アルキルであり、

R^{4b}が、C₁-C₆アルキルであり、

R^{6b}が、C₁-C₆アルキルである、請求項61に記載の化合物。

【請求項63】

R^{2b}が、Fであり、

R^{3b}が、-CH₃であり、

R^{4b}が、-C(CH₃)₃であり、

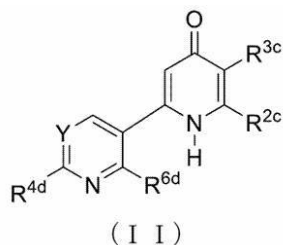
R^{6b}が、-CH₃である、請求項62に記載の化合物。

30

【請求項64】

式(II)の化合物、

【化610】



40

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

Yが、C^{R3d}又はNであり、

R^{2c}が、C₁-C₆アルキルであり、

R^{3c}が、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、-S(O)₂(C₁-C₆アルキル)、-S(O)(NH)(C₁-C₆アルキル)、又は4~10員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、必要に応じてC₁-C₆アルキルで置換されており、

R^{3d}が、ハロ、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₆ハロアルキルであり、

R^{4d}が、H、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₆ハロアルキルであり、

R^{6d}が、H、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₆アルコキシである、式(II)の

50

化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 5】

R^{3c} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は $-S(O)(NH)(C_1-C_6$ アルキル)である、請求項 6 4 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

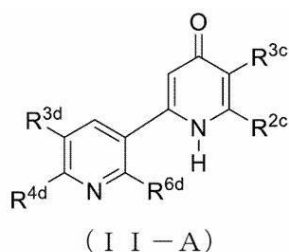
Y が、 CR^{3d} であり、 R^{3d} が、Cl、 $-CH_3$ 、又は $-CF_3$ である、請求項 6 4 又は 6 5 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

式 (I I - A) の化合物、

【化 6 1 1】

10



又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^{2c} が、 C_1-C_6 アルキルであり、

20

R^{3c} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は $-S(O)(NH)(C_1-C_6$ アルキル)であり、

R^{3d} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^{4d} が、H、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^{6d} が、H、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである、式 (I I - A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 8】

R^{3d} が、ハロ又は C_1-C_6 アルキルである、請求項 6 7 に記載の化合物。

【請求項 6 9】

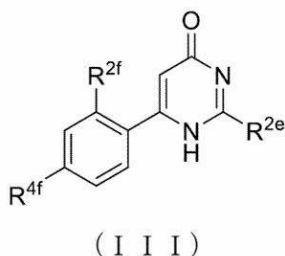
R^{4d} が、 C_1-C_6 アルキルである、請求項 6 7 又は 6 8 に記載の化合物。

30

【請求項 7 0】

式 (I I I) の化合物、

【化 6 1 2】



40

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^{2e} が、 C_1-C_6 アルキルであり、

R^{2f} が、 C_1-C_6 アルキルであり、

R^{4f} が、 C_1-C_6 アルキルである、式 (I I I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 1】

R^{2e} が、 $-CH_3$ である、請求項 7 0 に記載の化合物。

【請求項 7 2】

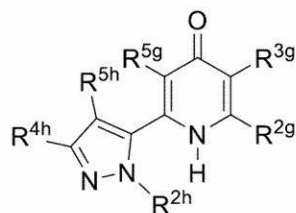
R^{4f} が、 $-C(CH_3)_3$ である、請求項 7 0 又は 7 1 に記載の化合物。

50

【請求項 73】

式 (I V) の化合物、

【化 6 1 3】



(I V)

10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^{2g} 及び R^{3g} が、以下のように、

(i) R^{2g} が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3g} が、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4~10 員ヘテロシクリル、4~10 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクリル又はヘテロアリールが、必要に応じて 1~2 個の R^g で置換されている、あるいは

20

30

(ii) R^{3g} が、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6 \text{ アルキル}))R'$ 、又は $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、

R^{2g} 及び R' が、それらが結合する原子と一緒にあって、一緒に結合して 4~7 員ヘテロシクリルを形成すると定義され、

R^{5g} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は 4~10 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、必要に応じて R^g で置換されており、

40

各 R^g が独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、4~10 員ヘテロシクリル、又は $-(4~10 \text{ 員ヘテロシクリル})-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ であり、

R^{2h} が、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロ

50

アルキル、(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - であり、前記 C₃ - C₆ シクロアルキル、(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - 中のシクロアルキルが、必要に応じて 1 つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4h} 及び R^{5h} が、以下のように、

(i) R^{4h} が、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁ - C₆ アルキル)、-C(O)(C₁ - C₆ ハロアルキル)、C₃ - C₆ シクロアルキル、(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は - (C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) であり、前記 C₃ - C₆ シクロアルキル、(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - 中のシクロアルキルが、必要に応じて 1 つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{5h} が、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁ - C₆ アルキル)、-C(O)(C₁ - C₆ ハロアルキル)、C₃ - C₆ シクロアルキル、(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は - (C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) であり、前記 C₃ - C₆ シクロアルキル、(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - 中のシクロアルキルが、必要に応じて 1 つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

(ii) R^{4h} 及び R^{5h} が、それらが結合している C 原子と一緒にあって、一緒に結合して C₅ - C₆ シクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルが、必要に応じて 1 ~ 2 個の C₁ - C₆ アルキルで置換されていると定義される、式 (IV) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 74】

R^{2g} が、C₁ - C₆ アルキルである、請求項 73 に記載の化合物。

【請求項 75】

R^{3g} が、C₁ - C₆ アルキル又は 4 ~ 10 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、必要に応じて 1 個の R^g ' で置換されており、

R^g ' が、-CH₃ である、請求項 73 又は 74 に記載の化合物。

【請求項 76】

R^{5g} が H である、請求項 73 ~ 75 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 77】

R^{2h} が、C₁ - C₆ アルキルである、請求項 73 ~ 76 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 78】

R^{4h} が、C₁ - C₆ アルキルである、請求項 73 ~ 77 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 79】

R^{5h} が、ハロ又は C₁ - C₆ アルキルである、請求項 73 ~ 78 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 80】

表 A から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 81】

表 D から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 82】

10

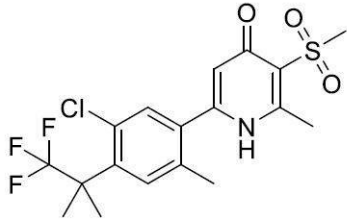
20

30

40

50

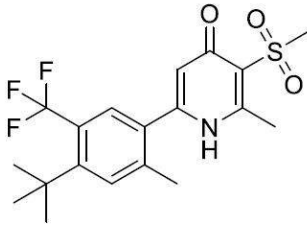
【化 6 1 4】



6 - [5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) フェニル] - 2 - メチル - 3 - メチルスルホニル - 1 H - ピリジン - 4 - オン

10

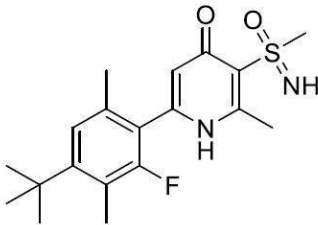
【化 6 1 5】



6 - [4 - tert - ブチル - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - メチル - 3 - メチルスルホニル - 1 H - ピリジン - 4 - オン、

20

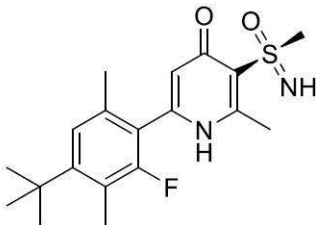
【化 6 1 6】



6 - (4 - tert - ブチル - 2 - フルオロ - 3, 6 - ジメチル - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (メチルスルホニイミドイル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン、

30

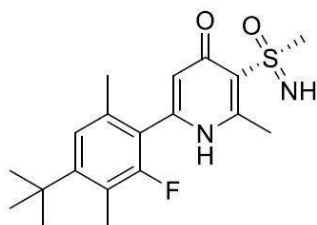
【化 6 1 7】



(S) - 6 - (4 - tert - ブチル - 2 - フルオロ - 3, 6 - ジメチル - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (メチルスルホニイミドイル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン、

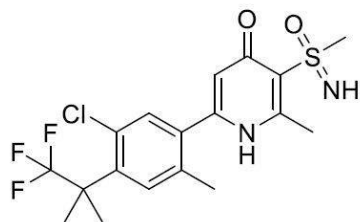
40

【化 6 1 8】



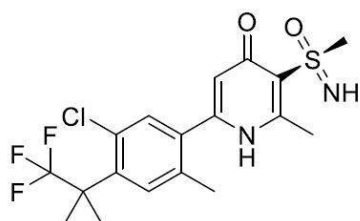
50

(R) - 6 - (4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチル-フェニル) - 2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン、
【化619】



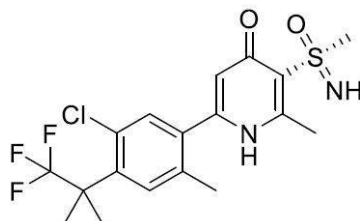
10

6 - [5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル] - 2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン、
【化620】



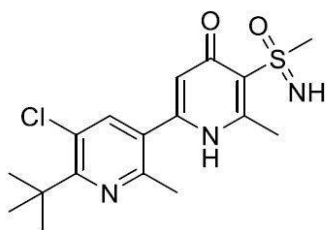
20

(S) - 6 - [5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル] - 2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン、
【化621】



30

(R) - 6 - [5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル] - 2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン、
【化622】

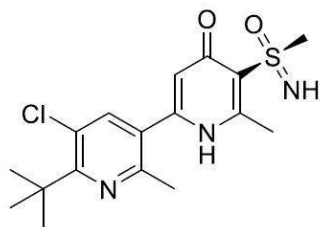


40

6 - (6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-3-ピリジル) - 2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン、

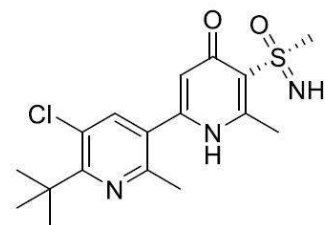
50

【化 6 2 3】



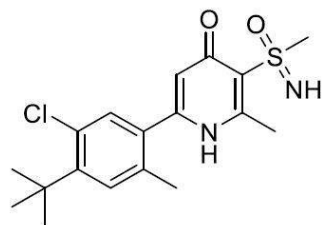
(S) - 6 - (6 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) - 2
- メチル - 3 - (メチルスルホンイミドイル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン、
【化 6 2 4】

10



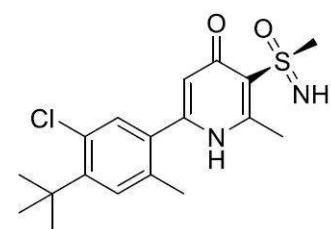
(R) - 6 - (6 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) - 2
- メチル - 3 - (メチルスルホンイミドイル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン、
【化 6 2 5】

20



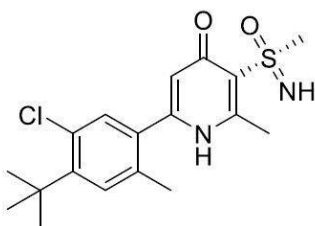
6 - (4 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - 3
- (メチルスルホンイミドイル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン、
【化 6 2 6】

30



(S) - 6 - (4 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メ
チル - 3 - (メチルスルホンイミドイル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン、
【化 6 2 7】

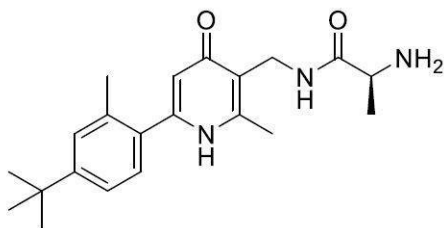
40



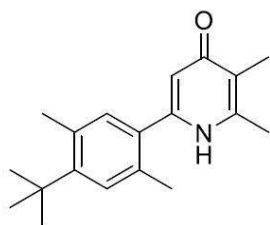
(R) - 6 - (4 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メ

50

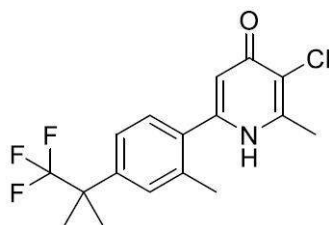
チル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン、
【化628】



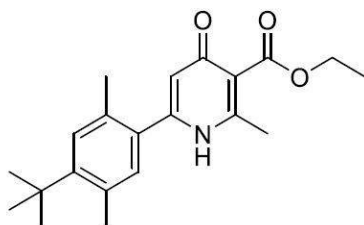
(2S)-2-amino-N-[[6-(4-tert-butyl-2-methylphenyl)-2-methyl-4-oxo-1H-pyridin-3-yl]methyl]propanamide、
【化629】 10



6-(4-tert-butyl-2,5-dimethylphenyl)-2,3-dimethyl-1H-pyridin-4-one、
【化630】 20

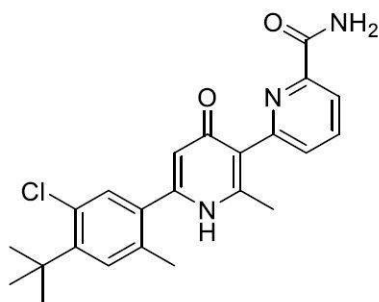


3-chloro-2-methyl-6-[[2-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-methylphenyl]-1H-pyridin-4-one、
【化631】 30



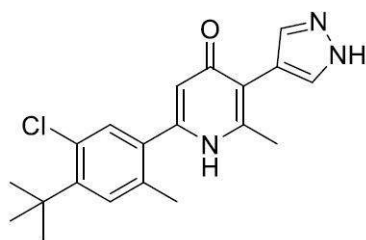
エチル 6-(4-tert-butyl-2,5-dimethylphenyl)-2-methyl-4-oxo-1H-pyridin-3-carboxylate、
40

【化 6 3 2】



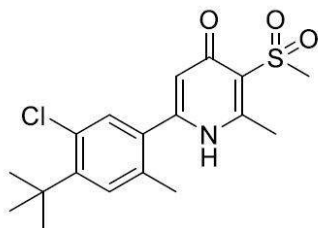
10

6 - [6 - (4 - *tert* - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド、
【化 6 3 3】



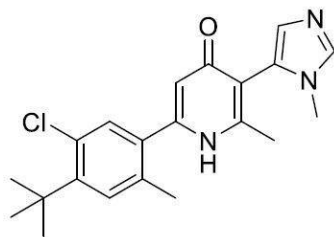
20

6 - (4 - *tert* - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン、
【化 6 3 4】



30

6 - (4 - *tert* - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - 3 - メチルスルホニル - 1 H - ピリジン - 4 - オン、
【化 6 3 5】

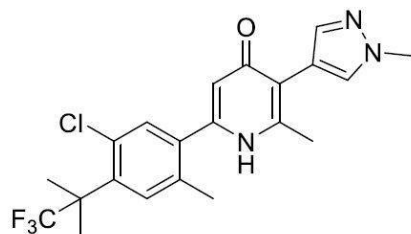


40

6 - (4 - (*tert* - ブチル) - 5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 (1 H) - オン、

50

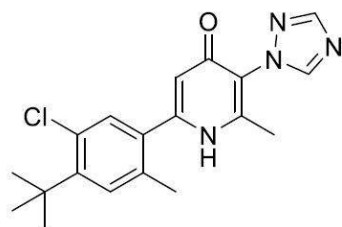
【化 6 3 6】



6 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) フェニル) - 2 - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 (1 H) - オン、及び

10

【化 6 3 7】



20

6 - (4 - (t e r t - ブチル) - 5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 (1 H) - オン、から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 3】

非塩形態である、請求項 1 ～ 8 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 4】

医薬組成物であって、治療有効量の、

i) 請求項 1 ～ 8 2 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は

i i) 請求項 8 3 に記載の化合物、又は

30

i i i) 表 B から選択される化合物、若しくはその薬学的に許容される塩と、

1 つ以上の薬学的に許容される担体又はビヒクルと、を含む、医薬組成物。

【請求項 8 5】

医薬組成物であって、

i) 請求項 1 ～ 8 2 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は

i i) 請求項 8 3 に記載の化合物、又は

i i i) 表 B から選択される化合物、若しくはその薬学的に許容される塩と、

1 つ以上の薬学的に許容される担体又はビヒクルと、を含む、医薬組成物。

【請求項 8 6】

40

対象において電位依存性ナトリウムチャネルを阻害する方法であって、前記対象に、

i) 請求項 1 ～ 8 2 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は

i i) 請求項 8 3 に記載の化合物、又は

i i i) 表 B から選択される化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は

i v) 請求項 8 4 若しくは 8 5 に記載の医薬組成物、又は

v) 表 C から選択される化合物、若しくはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 8 7】

前記電位依存性ナトリウムチャネルが、N a v 1 . 8 である、請求項 8 6 に記載の方法

50

。

【請求項 88】

慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的な咳、又は心不整脈を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法であって、有効量の、

i) 請求項 1～82 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は

ii) 請求項 83 に記載の化合物、又は

iii) 表 B から選択される化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は

iv) 請求項 84 若しくは 85 に記載の医薬組成物、又は

v) 表 C から選択される化合物、若しくはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、方法。

10

【請求項 89】

前記方法が、慢性疼痛を治療する又はその前記対象において重症度を軽減することを含む、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 90】

前記方法が、神経障害性疼痛を治療する又はその前記対象において重症度を軽減することを含む、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 91】

前記方法が、筋骨格痛を治療する又はその前記対象において重症度を軽減することを含む、請求項 88 に記載の方法。

20

【請求項 92】

前記方法が、急性疼痛を治療する又はその前記対象において重症度を軽減することを含む、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 93】

前記対象が、前記化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後に投与される 1 つ以上の追加の治療薬で治療される、請求項 88～92 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 94】

薬剤としての、

i) 請求項 1～82 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は

ii) 請求項 83 に記載の化合物、又は

iii) 表 B から選択される化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は

iv) 請求項 84 若しくは 85 に記載の医薬組成物

の使用。

30

【請求項 95】

疼痛の治療のための薬剤の製造における、

i) 請求項 1～82 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は

40

ii) 請求項 83 に記載の化合物、又は

iii) 表 B から選択される化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は

iv) 請求項 84 若しくは 85 に記載の医薬組成物

の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2022年4月22日に提出された米国仮出願第 63 / 333, 814 号の

50

優先権の利益を主張するものであり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

疼痛は、健康な動物が組織損傷を回避し、損傷組織への更なる損傷を防止することを可能にする保護機構である。それにもかかわらず、疼痛がその有用性を超えて持続する、又は患者が疼痛の抑止から利益を得るであろう多くの状態がある。神経障害性疼痛は、感覚神経の損傷によって引き起こされる慢性疼痛の一形態である (Dieleman, J. P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. 137 (3): p. 681-8)。神経障害性疼痛は、神経への全身的な代謝損傷によって引き起こされる疼痛、及び離散的神経損傷によって引き起こされる疼痛の2つのカテゴリに分けることができる。代謝性神経障害には、ヘルペス後ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、及び薬物誘発性ニューロパチーが含まれる。離散的神経損傷の適応症には、切断後疼痛、術後神経損傷疼痛、及び神経障害性背痛のような神経絞扼損傷が含まれる。

10

【0003】

電位依存性ナトリウムチャネル (Nav) は、疼痛シグナル伝達に関与する。Nav は、電気シグナル伝達の生物学的メディエーターであり、多くの興奮性細胞型 (例えば、ニューロン、骨格筋細胞、心筋細胞) の活動電位の急速な上昇行程を媒介する。正常な生理機能、ナトリウムチャネル遺伝子における変異から生じる病理学的状態、動物モデルにおける前臨床研究、及び既知のナトリウムチャネル調節剤の臨床薬理学におけるこれらのチャネルの役割についての証拠は全て、痛感におけるNavの中心的な役割を示唆している (Rush, A. M. and T. R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels. *Mol. Interv.*, 2007. 7 (4): p. 192-5)、England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin. Investig. Drugs* 17 (12), p. 1849-64 (2008)、Krafte, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Pharmacol.* 8 (1), p. 50-56 (2008))。Nav は、多くの興奮性細胞型 (例えば、ニューロン、骨格筋細胞、心筋細胞) の活動電位の急速な上昇行程を媒介し、したがって、それらの細胞におけるシグナル伝達の開始に関与する (Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001))。ニューロン信号の開始及び伝播においてNavが果たす役割のため、Nav電流を低減するアンタゴニストは、神経シグナル伝達を防止又は低減することができ、Navチャネルは、高興奮性が観察される状態において疼痛を低減する可能性が高いと考えられてきた (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 7 (2), p. 144-58 (2008))。いくつかの臨床的に有用な鎮痛剤が、Navチャネルの阻害剤として特定されている。リドカインなどの局所麻酔薬は、Navチャネルを阻害することによって疼痛を遮断し、疼痛の低減に効果的であることが証明されているカルバマゼピン、ラモトリギン、及び三環系抗うつ薬などの他の化合物も、ナトリウムチャネル阻害によって作用することが示唆されている (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of the

20

30

40

50

ir mechanisms of action. Eur. J. Pain 6 Suppl. A, p. 3–9 (2002)、Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. J. Membr. Biol. 222 (2), p. 79–90 (2008))。

【0004】

Na_v は、電位依存性イオンチャネルスーパーファミリーのサブファミリーを形成し、 $\text{Na}_v 1.1 \sim \text{Na}_v 1.9$ と称される9つのアイソフォームを含む。9つのアイソフォームの組織局在性は異なる。 $\text{Na}_v 1.4$ は骨格筋の一次ナトリウムチャネルであり、 $\text{Na}_v 1.5$ は心筋細胞の一次ナトリウムチャネルである。 $\text{Na}_v 1.7$ 、 1.8 、及び 1.9 は、主に末梢神経系に局在し、 $\text{Na}_v 1.1$ 、 1.2 、 1.3 、及び 1.6 は、中枢神経系及び末梢神経系の両方に見られるニューロンチャネルである。9つのアイソフォームの機能的挙動は類似しているが、それらの電位依存性及び動力学的挙動の詳細においては別個である (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure–function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol. Rev. 57 (4), p. 397 (2005))。

【0005】

それらの発見時に、 $\text{Na}_v 1.8$ チャネルは、鎮痛の標的である可能性が高いと特定された (Akopian, A. N., L. Sivilotti, and J. N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. Nature, 1996. 379 (6562): p. 257–62)。その後、 $\text{Na}_v 1.8$ は、侵害受容感覚ニューロンの活動電位において、小さな後根神経節 (DRG) ニューロンにおいて活動電位発火を維持するナトリウム電流の担体であることが示されている (Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)–sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. J. Neurosci., 2002. 22 (23): p. 10277–90)。 $\text{Na}_v 1.8$ は、神経障害性疼痛を引き起こすもののような、損傷したニューロンにおける自然発火に関与する (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $\text{Na}_v 1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J. Physiol., 2003. 550 (Pt 3): p. 921–6、Jarvis, M. F., et al., A-803467, a potent and selective $\text{Na}_v 1.8$ sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 2007. 104 (20): p. 8520–5、Joshi, S. K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel $\text{Na}_v 1.8$ in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. Pain, 2006. 123 (1–2): pp. 75–82、Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodoto

xin-resistant sodium channel, Nav1.8. Pain, 2002. 95 (1-2) : p. 143-52、Dong, X. W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Nav1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. Neuroscience, 2007. 146 (2) : p. 812-21、Huang, H. L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabl
e nerves. Mol. Pain, 2008. 4 : p. 33、Black, J. A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. Ann. Neurol., 2008. 64 (6) : p. 644-53、Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. Pain, 2000. 85 (1-2) : p. 41-50、Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. FEBS Lett., 2000. 467 (2-3) : p. 249-52、Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. J. Biol. Chem. 286 (46) : p. 39836-47)。Nav1.8が発現される小さなDRGニューロンは、疼痛シグナル伝達に
関与する侵害受容器を含む。Nav1.8は、後根神経節の小さなニューロンにおいて大きな振幅の活動電位を媒介する (Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. J. Neurosci., 2002. 22 (23) : p. 10277-90)。Nav1.8は、侵害受容器における急速な反復活動電位、及び損傷したニューロンの自発活動に必要である。(Choi, J. S. and S. G. Waxman, Physiological interactions between Nav1.7 and Nav1.8 sodium channels: a computer simulation study. J. Neurophysiol. 106 (6) : p. 3173-84、Renganathan, M., T. R. Cummins, and S. G. Waxman, Contribution of Na(v)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. J. Neurophysiol., 2001. 86 (2) : p. 629-40、Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J. Physiol., 2003. 550 (Pt 3) : p. 921-6)。脱分極又は損傷したDRGニューロンにおいて、Nav1.8は過剰興奮性の駆動因子であると思われる (Rush, A. M., et al., A single sodium channel muta

10

20

30

40

50

tion produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006. 103 (21) : p. 8245-50)。一部の動物疼痛モデルでは、Nav1.8 mRNA発現レベルは、DRGの増加を示している (Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. Brain, 135 (Pt 2) : p. 359-75、Strickland, I. T., et al., Changes in the expression of Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. Eur. J. Pain, 2008. 12 (5) : p. 564-72、Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. Neurosci. Lett., 512 (2) : p. 61-6)。

10

本発明者らは、一部の電位依存性ナトリウムチャネル阻害剤が、例えば、不十分な治療ウィンドウ (例えば、Navアイソフォーム選択性の欠如、低い効力、及び／又は他の理由による) に起因して、治療薬としての制限を有することを発見した。したがって、選択的Nav1.8阻害剤などの選択的電位依存性ナトリウムチャネル阻害剤を開発する必要性が依然として残っている。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Dieleman, J. P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain, 2008. 137 (3) : p. 681-8

30

【非特許文献2】Rush, A. M. and T. R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels. Mol. Interv., 2007. 7 (4) : p. 192-5

【非特許文献3】England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. Expert Opin. Investig. Drugs 17 (12), p. 1849-64 (2008)

40

【非特許文献4】Krafte, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr. Opin. Pharmacol. 8 (1), p. 50-56 (2008)

【非特許文献5】Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)

【非特許文献6】Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neu

50

rol. Disord. Drug Targets 7 (2), p. 144–58 (2008)

【非特許文献7】Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur. J. Pain 6 Suppl. A, p. 3–9 (2002)

【非特許文献8】Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ current s by antidepressant sertraline and paroxetine. J. Membr. Biol. 222 (2), p. 79–90 (2008)

【非特許文献9】Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure–function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol. Rev. 57 (4), p. 397 (2005)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0008】

別の態様では、本発明は、化合物、又はその薬学的に許容される塩と、1つ以上薬学的に許容される担体若しくはビヒクルと、を含む、医薬組成物に関する。

【0009】

更に別の態様では、本発明は、化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物を対象に投与することによって、対象において電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法に関する。

【0010】

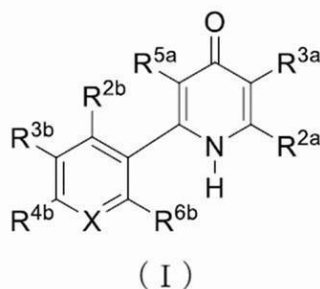
更に別の態様では、本発明は、化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物を対象に投与することによって、これらに限定されないが、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、腱膜瘤切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的な咳、又は心不整脈を含む様々な疾患、障害、又は状態を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

一態様では、本発明は、式(I)の化合物、

【化1】



又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Xは、C R^{5b}又はNであり、

R^{2a} 及び R^{3a} は、以下のように、

(i) R^{2a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、

$-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})$ 10

$-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、

$-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 20

$-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6

$-C_{10}$ アリール、4～10員ヘテロシクリル、

4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、必要に応じて1～2個の R^a で置換されている、あるいは

(ii) R^{3a} は、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6 \text{ アルキル}))R'$ 、又は $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、

R^{2a} 及び R' は、それらが結合する原子と一緒にあって、一緒に結合して

4～7員ヘテロシクリルを形成すると定義され、

R^{5a} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 30

$-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は

4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて R^a で置換されており、

各 R^a は独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、

4～10員ヘテロシクリル、又は $-(4\sim 10\text{員ヘテロシクリル})-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ であり、 40

R^{2b} 、 R^{3b} 、及び R^{4b} は、以下のように、

(i) R^{2b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、

$-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は

$(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、 50

必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、

$-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $-(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

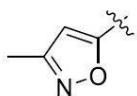
$(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、

$-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、 $(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は

【化2】

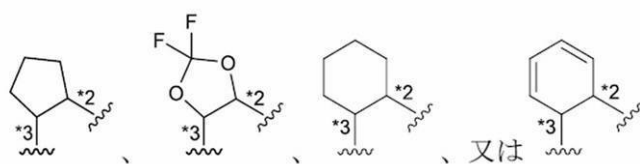


であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 又は

$(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

(ii) R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成し、

【化3】



R^{4b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、

$-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $-(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})$ であり、当該シクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

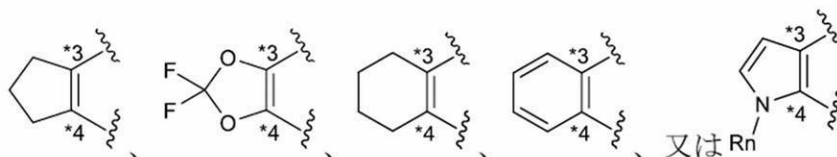
(iii) R^{2b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、

$-C(O)(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は

$(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6\text{アルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形

【化 4】



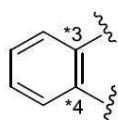
10

20

但し、

30

【化 5】



40

50

3) (NH₂) であり、

(iii) R^{3a}が、-C(O)O(C₁-C₂アルキル)である場合、R^{4b}が、H、フルオロ、クロロ、C₁-C₆アルキル、

C₁-C₆ハロアルコキシ、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆アルキル)、-C(O)(C₁-C₆ハロアルキル)、C₃-C₆シクロアルキル、

(C₁-C₆アルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-、又は(C₁-C₆ハロアルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-であり、当該C₃-C₆シクロアルキル、(C₁-C₆アルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-、又は(C₁-C₆ハロアルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(iv) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの4つ以下は、Hであり、

(v) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの1つ以下は、フルオロであり、

(vi) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの1つ以下は、クロロであり、

(vii) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちのいずれかが、ハロである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(viii) R^{2b}又はR^{6b}が-OCH₃であり、かつR^{3a}がHである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(ix) R^{3b}が、フルオロである場合、R^{6b}が、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆アルキル)、

-C(O)(C₁-C₆ハロアルキル)、C₃-C₆シクロアルキル、(C₁-C₆アルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-、又は

(C₁-C₆ハロアルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-であり、当該C₃-C₆シクロアルキル、

(C₁-C₆アルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-、又は(C₁-C₆ハロアルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(x) R^{5b}が、フルオロである場合、R^{2b}が、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆アルキル)、

-C(O)(C₁-C₆ハロアルキル)、C₃-C₆シクロアルキル、(C₁-C₆アルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-、又は

(C₁-C₆ハロアルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-であり、当該C₃-C₆シクロアルキル、

(C₁-C₆アルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-、又は(C₁-C₆ハロアルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(xi) R^{3b}又はR^{5b}が、-CH₃である場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(xii) R^{3b}又はR^{5b}が、C₁ハロアルキルである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(xiii) R^{3b}又はR^{5b}が、-OCH₃である場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(xiv) R^{4b}が、C₁ハロアルキルである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(xv) R^{4b}が、-OCH₃である場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(xvi) R^{4b}が、C₁ハロアルコキシである場合、R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}、及びR^{6b}のうちの3つ以下が、Hであり、

(xvii) R^{4b}が、クロロ又はブロモである場合、R^{2b}及びR^{6b}が各々独立して

10

20

30

40

50

、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、
 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、

(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(x v i i i) R^{4b} 及び R^{3b} が各々 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの2つ以下が、Hであり、

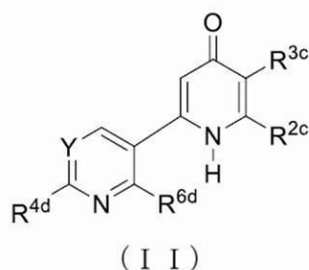
(x i x) R^{4b} 及び R^{5b} が各々 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、及び R^{6b} のうちの2つ以下が、Hであることを条件とする。

10

【0012】

一態様では、本発明は、式(II)の化合物、

【化6】



20

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Yは、 CR^{3d} 又はNであり、

R^{2c} は、 C_1-C_6 アルキルであり、

R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、又は4~10員ヘテロアリアルであり、当該ヘテロアリアルは、必要に応じて C_1-C_6 アルキルで置換されており、

30

R^{3d} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、

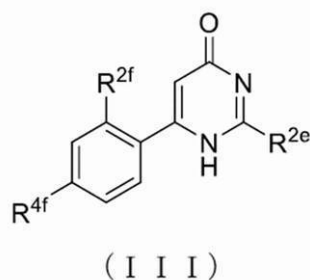
R^{4d} は、H、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^{6d} は、H、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである。

【0013】

一態様では、本発明は、式(III)の化合物、

【化7】



40

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2e} は、 C_1-C_6 アルキルであり、

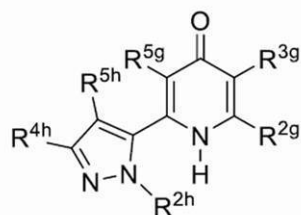
R^{2f} は、 C_1-C_6 アルキルであり、

R^{4f} は、 C_1-C_6 アルキルである。

50

【 0 0 1 4 】

一態様では、本発明は、式（I V）の化合物、
【化 8】



(I V)

10

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2g} 及び R^{3g} は、以下のように、

(i) R^{2g} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3g} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、

20

$-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

30

$-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、

$-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4～10員ヘテロシクリル、

4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、必要に応じて1～2個の R^g で置換されている、あるいは

(ii) R^{3g} は、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6 \text{ アルキル}))R'$ 、又は $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、

40

R^{2g} 及び R' は、それらが結合する原子と一緒にあって、一緒に結合して

4～7員ヘテロシクリルを形成すると定義され、

R^{5g} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、

$-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は

4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて R^g で置換されており、

各 R^g は独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、

50

— (C₁—C₆ アルキレン) — (C₁—C₆ アルコキシ)、—C(O)NH₂、—C(O)OH、—S(O)₂(C₁—C₆ アルキル)、C₃—C₇ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクリル、又は—(4～10 員ヘテロシクリル)—(C₁—C₆ アルキル)であり、

R^{2h}は、H、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ アルコキシ、—CH₂OH、—C(O)(C₁—C₆ アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ ハロアルキル)、C₃—C₆ シクロアルキル、(C₁—C₆ アルキル)—(C₃—C₆ シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ ハロアルキル)—(C₃—C₆ シクロアルキル)—であり、当該C₃—C₆ シクロアルキル、(C₁—C₆ アルキル)—(C₃—C₆ シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ ハロアルキル)—(C₃—C₆ シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

10

R^{4h}及びR^{5h}は、以下のように、

(i) R^{4h}は、H、ハロ、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ ハロアルキル、C₁—C₆ アルコキシ、—OH、—CH₂OH、

—C(O)(C₁—C₆ アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ ハロアルキル)、C₃—C₆ シクロアルキル、(C₁—C₆ アルキル)—(C₃—C₆ シクロアルキル)—、又は—(C₁—C₆ ハロアルキル)—(C₃—C₆ シクロアルキル)であり、当該C₃—C₆ シクロアルキル、

(C₁—C₆ アルキル)—(C₃—C₆ シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ ハロアルキル)—(C₃—C₆ シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

20

R^{5h}は、H、ハロ、C₁—C₆ アルキル、C₁—C₆ ハロアルキル、C₁—C₆ アルコキシ、—OH、—CH₂OH、

—C(O)(C₁—C₆ アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ ハロアルキル)、C₃—C₆ シクロアルキル、(C₁—C₆ アルキル)—(C₃—C₆ シクロアルキル)—、又は—(C₁—C₆ ハロアルキル)—(C₃—C₆ シクロアルキル)であり、当該C₃—C₆ シクロアルキル、

(C₁—C₆ アルキル)—(C₃—C₆ シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ ハロアルキル)—(C₃—C₆ シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

30

(ii) R^{4h}及びR^{5h}は、それらが結合しているC原子と一緒にあって、一緒に結合してC₅—C₆ シクロアルキルを形成し、当該シクロアルキルは、必要に応じて1～2個のC₁—C₆ アルキルで置換されている定義される。

【0015】

本発明の目的のために、化学元素は、化学・物理学ハンドブック第75版、CAS版、元素周期表に従って特定される。更に、有機化学の一般原則は、“Organic Chemistry,” Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 及び“March’s Advanced Organic Chemistry,” 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0016】

本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」という用語は、本明細書に記載される式(I)、(II)、(III)、(IV)の化合物、及びその実施形態の全て(例えば、式(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C-1)、(I-C-2)、(I-D-1)、(I-D-2)、(I-E-1)、(I-E-2)、(I-F)、(II-A)など)、並びに表A、表B、表C、及び表Dで特定される化合物を指す。

【0017】

50

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、複数の可変基（例えば、 X 、 R^{2a} 、 Y など）を含む。当業者であれば認識するであろうように、本発明によって想定される基の組み合わせは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらす組み合わせである。この文脈での「安定な」という用語は、本明細書に開示される目的のうちの1つ以上のための、それらの生成、検出、及び好ましくはそれらの回収、精製、及び使用を可能にする条件に供されたときに、実質的に変化しない化合物を指す。いくつかの実施形態では、安定な化合物又は化学的に実行可能な化合物は、水分又は他の化学的に反応性の状態の不在下で、少なくとも1週間、 40°C 以下の温度に保持されたときに実質的に変化しない化合物である。

【0018】

本明細書に図示される化学構造は、当業者によって理解されるであろうため、理解されることが意図される。例えば、化学構造において「 CF_3 」又は「 F_3C 」として示される置換基は、その描写が化学構造において現れるかどうかにかかわらず、トリフルオロメチル置換基を指す。

【0019】

本明細書で使用される場合、「ハロ」という用語は、 F 、 Cl 、 Br 、又は I を意味する。

【0020】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、炭素及び水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、指定された数の炭素原子を有する、直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖ラジカル基を指し、これは単結合によって分子の残りの部分と結合される。例えば、「 C_1-C_6 アルキル」基は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0021】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、指定された数の炭素環原子を有する、炭素原子及び水素原子のみからなる安定な非芳香族単環又は二環式（縮合、架橋、又はスピロ）飽和炭化水素ラジカルを指し、これは単結合によって分子の残りの部分と結合される。例えば、「 C_3-C_8 シクロアルキル」基は、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基である。

【0022】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、式 $-\text{OR}_a$ のラジカルを指し、式中、 R_a は、指定された数の炭素原子を有するアルキル基である。例えば、「 C_1-C_6 アルコキシ」基は、式 $-\text{OR}_a$ のラジカルであり、式中、 R_a は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0023】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、指定された数の炭素原子を有するアルコキシ基を指し、アルキル基の水素原子のうちの1個以上は、ハロ基によって置き換えられる。例えば、「 C_1-C_6 ハロアルキル」基は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基であり、アルキル基の水素原子のうちの1個以上は、ハロ基によって置き換えられる。

【0024】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」という用語は、指定された数の炭素原子を有するアルコキシ基を指し、アルキル基の水素原子のうちの1個以上は、ハロ基によって置き換えられる。

【0025】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、不飽和を含まず、かつ指定された数の炭素原子を有する、炭素及び水素原子のみからなる二価の直鎖又は分岐炭化水素鎖ラジカル基を指し、これは2個の単結合によって分子の残りの部分と結合される。例えば、「 C_1-C_6 アルキレン」基は、1～6個の炭素原子を有するアルキレン基である。

【0026】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、「ハロアルキレン」という用語は、指定された数の炭素原子を有するアルキレン基を指し、アルキレン基の水素原子のうちの1個以上は、ハロ基によって置き換えられる。例えば、「C₁ーC₆ハロアルキレン」基は、1～6個の炭素原子を有するアルキレン基であり、アルキレン基の水素原子のうちの1個以上は、ハロ基によって置き換えられる。

【0027】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」という用語は、1個以上の環原子がヘテロ原子（例えば、N、O、P、及びSから独立して選択されるヘテロ原子）であり、指定された数の環原子を有し、かつ単結合によって分子の残りの部分に結合している、安定した非芳香族単環式、二環式、又は三環式（縮合、架橋、又はスピロ）ラジカルを指す。複素環は、飽和であり得るか、又は1つ以上の二重結合若しくは三重結合を含み得る。いくつかの実施形態では、「ヘテロシクリル」基は、指定された数の環員を有し、1個以上の環員は、独立して、酸素、硫黄、窒素、及びリンから選択されるヘテロ原子であり、環系の各環は、3～7個の環員を含む。例えば、6員ヘテロシクリルは、合計6個の環員を含み、そのうち少なくとも1個は、ヘテロ原子（例えば、独立して、N、O、P、及びSから選択されるヘテロ原子）である。

10

【0028】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、指定された数の環原子を有する安定な単環式、二環式、又は三環式環ラジカルを指し、系内の少なくとも1個の環は、芳香族であり、系内の少なくとも1個の芳香族環は、1個以上のヘテロ原子（例えば、独立して、N、O、P、及びSから選択される1個以上のヘテロ原子）を含む。いくつかの実施形態では、系内の各環は、3～7個の環員を含む。例えば、6員ヘテロアリールは、合計6個の環員を含み、そのうちの少なくとも1個は、N、S、O、及びPから選択されるヘテロ原子である。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」という用語又は「ヘテロ芳香族」という用語と互換的に使用され得る。

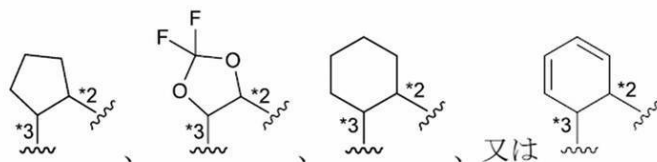
20

【0029】

本明細書で使用される場合、以下の構造のものなどの「*2」及び「*3」などの標識は、対応するR基（この場合、それぞれ、R^{2b}基及びR^{3b}基）が結合している炭素原子を指定する：

【化9】

30

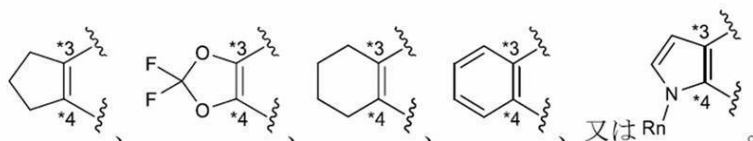


【0030】

同様に、以下の構造における「*3」及び「*4」は、それぞれ、R^{3b}基及びR^{4b}基が結合している炭素原子を指定する：

40

【化10】



【0031】

別段の指定がない限り、本発明の化合物は、化学名又は化学構造によって特定されるかどうかにかかわらず、本明細書に提供される化学名及び化学構造によって特定される化

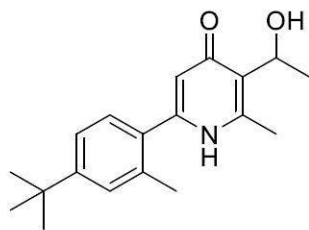
50

物の全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー及びジアステレオマー）、二重結合異性体（例えば、（Z）及び（E））、立体構造異性体、及び互変異性体を含む。更に、単立体異性体、二重結合異性体、立体構造異性体、及び互変異性体、並びに立体異性体、二重結合異性体、立体構造異性体、及び互変異性体の混合物は、本発明の範囲内である。

【0032】

本明細書で使用される場合、任意の化学構造又は式において、以下の式中的ような、化合物の立体中心に結合した太線ではない直線の結合は、

【化11】



10

立体中心の立体配置が不特定であることを示す。化合物は、立体中心に、任意の立体配置、又は立体配置の混合物を有し得る。

【0033】

本明細書で使用される場合、接頭辞「rac-」は、キラル化合物に関連して使用される場合、化合物のラセミ混合物を指す。

20

【0034】

本明細書で使用される場合、接頭辞「rel-」は、キラル化合物に関連して使用される場合、未知の絶対配置の単一のエナンチオマーを指す。「rel-」接頭辞を有する化合物では、化学名の（R）-及び（S）-の指定子は、化合物の相対立体化学を反映するが、必ずしも化合物の絶対立体化学を反映するわけではない。所与の立体中心の相対立体化学が未知である場合、立体化学指定子は提供されない。

【0035】

本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、本発明の化合物に言及する場合、分子の構成原子間に同位体変動が存在し得ることを除いては、同一の化学構造を有する分子の集合を指す。「化合物」という用語は、分子の集合を含む所与の試料の純度に関係なく、こうした分子の集合を含む。したがって、「化合物」という用語は、純粋な形態の、1つ以上の他の物質との混合物（例えば、溶液、懸濁液、コロイド、又は医薬組成物、又は剤形）中の、又は水和物、溶媒和物、若しくは共結晶の形態の分子のこうした集合を含む。

30

【0036】

本明細書及び特許請求の範囲において、別段の指定がない限り、本発明の任意の化合物の特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、指定された元素の任意の安定同位体を表すことが意図される。実施例において、原子が本発明の任意の化合物の特定の同位体として具体的に指定されていない場合、特定の同位体中のその原子を濃縮するための努力は行われず、したがって、当業者であれば、こうした原子が、指定された元素のおよそ天然存在度の同位体組成で存在した可能性が高いことを理解するであろう。

40

【0037】

本明細書で使用される場合、「安定な」という用語は、同位体を指す場合、同位体が自発的な放射性崩壊を受けることが知られていないことを意味する。安定な同位体としては、V. S. Shirley & C. M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides* (January 1980) において崩壊モードが特定されない同位体が挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0038】

本明細書及び特許請求の範囲において本明細書で使用される場合、「H」は水素を指し、水素の任意の安定同位体、すなわち ^1H 及びDを含む。実施例において、原子が「H」として指定される場合、水素の特定の同位体中のその原子を濃縮する試みは行われず、したがって、当業者であれば、こうした水素原子が、水素のおよそ天然存在量同位体組成で存在した可能性が高いことを理解するであろう。

【0039】

本明細書で使用される場合、「 ^1H 」は、プロチウムを指す。本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩中の原子がプロチウムとして指定される場合、プロチウムは、指定位置において、少なくともプロチウムの天然存在比濃度で存在する。

10

【0040】

本明細書で使用される場合、「D」、「d」、及び「 ^2H 」は、重水素を指す。

【0041】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物及びその薬学的に許容される塩は、指定された要素のおよそ天然存在量同位体組成で各構成原子を含む。

【0042】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物及びその薬学的に許容される塩は、指定された元素（「同位体標識」化合物及び塩）の最も豊富な同位体の原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する1つ以上の原子を含む。市販されており、本発明に適した安定同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、及びリンの同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、及び ^{31}P が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0043】

同位体標識化合物及び塩は、薬剤としてを含む、いくつかの有益な方法で 사용할ことができる。いくつかの実施形態では、同位体標識化合物及び塩は、重水素（ ^2H ）標識されている。例えば、重水素（ ^2H ）標識化合物及び塩が治療上有益であり、非 ^2H 標識化合物よりも潜在的な治療上の利点を有する。概して、重水素（ ^2H ）標識化合物及び塩は、以下に記載の速度論的同位体効果のため、同位体標識されていないものと比較してより高い代謝安定性を有し得る。より高い代謝安定性は、インビボ半減期の増加又はより低い投与量に直接変換され、これはほとんどの状況下で本発明の好ましい実施形態を表す。同位体標識化合物及び塩は、通常、合成スキーム、実施例、及び関連する説明に開示される手順を実施し、非同位体標識反応物を容易に入手可能な同位体標識反応物に置き換えることによって調製することができる。

30

【0044】

重水素（ ^2H ）標識化合物及び塩は、一次速度論的同位体効果によって、化合物の酸化的代謝速度を操作することができる。一次動力学的同位体効果とは、同位体核の交換から生じる化学反応の速度の変化であり、これは、次いで、反応に関与する共有結合の基底状態エネルギーの変化によって引き起こされる。より重い同位体の交換は、通常、化学結合の基底状態エネルギーの低下をもたらす、それゆえに、律速結合切断の減少をもたらされる。結合切断が多生成物反応の配位に沿って鞍点領域内又はその近くで生じる場合、生成物分布比が大幅に変化し得る。例えば、重水素が炭素原子に非交換可能位置で結合している場合、 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ の速度差=2~7が典型的である。更なる考察のために、参照により全体が本明細書に組み込まれる、S. L. Harbeson and R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417を参照されたい。

40

【0045】

本発明の同位体標識化合物又はその薬学的に許容される塩の所与の位置に組み込まれた同位体（例えば、重水素）の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本明細書で使用される場合、「同位体濃縮係数」という用語は、同位体標識化合物（又は塩）中の所

50

与の位置での同位体の存在量と同位体の天然存在量との間の比を意味する。

【0046】

本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩中の原子が重水素として指定される場合、かかる化合物（又は塩）は、少なくとも3000（約45%の重水素組み込み）のかかる原子に対する同位体濃縮係数を有する。いくつかの実施形態では、同位体濃縮係数は、少なくとも3500（約52.5%の重水素組み込み）、少なくとも4000（約60%の重水素組み込み）、少なくとも4500（約67.5%の重水素組み込み）、少なくとも5000（約75%の重水素組み込み）、少なくとも5500（約82.5%の重水素組み込み）、少なくとも6000（約90%の重水素組み込み）、少なくとも6333.3（約95%の重水素組み込み）、少なくとも6466.7（約97%の重水素組み込み）、少なくとも6600（約99%の重水素組み込み）、又は少なくとも6633.3（約99.5%の重水素組み込み）である。

10

【0047】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、

20

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

30

R^{5a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ である。

【0048】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、Xは、Nである。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、Xは、 CR^{5b} である。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、Xは、 CR^{5b} であり、 R^{5b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は

40

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関

50

し、式中、Xは、 CR^{5b} であり、 R^{5b} は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-C(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、Hである。他の実施形態では、 R^{5b} は、Fである。他の実施形態では、 R^{5b} は、Clである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-CF_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-C(O)CH_3$ である。

【0049】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2a} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{2a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-N(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、Hである。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-CF_3$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-N(CH_3)_2$ である。

【0050】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-NH_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4~10員ヘテロシクリル、4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、必要に応じて1~2個の R^a で置換されており、各 R^a は独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、シクロプロピル、アゼチジニル、又は1-メチルアゼチジニルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-NH_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4~10員ヘテロシクリル、4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、必要に応じて1~2個の R^a で置換されており、各 R^a は独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、シクロプロピル、アゼチジニル、又は1-メチルアゼチジニルである。

C(O)CH(CH₃)(NH₂)、又は-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)である。他の実施形態では、R^{3a}は、ハロゲンである。他の実施形態では、R^{3a}は、C₁-C₆アルキルである。他の実施形態では、R^{3a}は、C₁-C₆アルコキシである。他の実施形態では、R^{3a}は、-N(C₁-C₆アルキル)₂である。他の実施形態では、R^{3a}は、

- (C₁-C₆アルキレン)-OHである。他の実施形態では、R^{3a}は、- (C₁-C₆アルキレン)-NH₂である。他の実施形態では、R^{3a}は、-C(O)(C₁-C₆アルキル)である。他の実施形態では、R^{3a}は、-C(O)NH₂である。他の実施形態では、R^{3a}は、

-C(O)O(C₁-C₆アルキル)である。他の実施形態では、R^{3a}は、-S(O)₂-(C₁-C₆アルキル)である。他の実施形態では、R^{3a}は、

-S(O)(NH)(C₁-C₆アルキル)である。他の実施形態では、R^{3a}は、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆アルキル)である。他の実施形態では、R^{3a}は、-NHC(O)(C₁-C₆アルキル)である。他の実施形態では、R^{3a}は、-C(O)NHC(O)CH₃である。他の実施形態では、R^{3a}は、-NHS(O)₂CH₃である。

他の実施形態では、R^{3a}は、-S(C₁-C₆アルキル)である。他の実施形態では、R^{3a}は、C₃-C₇シクロアルキルである。他の実施形態では、R^{3a}は、C₆-C₁₀アリールである。他の実施形態では、R^{3a}は、4~10員ヘテロシクリルであり、当該ヘテロシクリルは、必要に応じて1~2個のR^aで置換されており、各R^aは独立して

、F、Cl、-CN、-OH、オキソ、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CF₃、-OCH₃、

-CH₂OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂CH₃、シクロプロピル、アゼチジニル、又は1-メチルアゼチジニルである。他の実施形態では、R^{3a}は、4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて

1~2個のR^aで置換されており、各R^aは独立して、F、Cl、-CN、-OH、オキソ、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂CH₃、シクロプロピル、アゼチジニル、又は

1-メチルアゼチジニルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{3a}は、H、Cl、Br、-CN、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-OCH₃、

-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)、-C(CH₃)₂(OH)、-CH₂NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、

-C(O)OCH₂CH₃、-S(O)₂-(CH₃)、-S(O)₂CH(CH₃)₂、-S(O)(NH)(CH₃)、-S(O)(NH)CH(CH₃)₂、

-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、

-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、

-C(O)NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-SCH₃、シクロプロピル、フェニル、

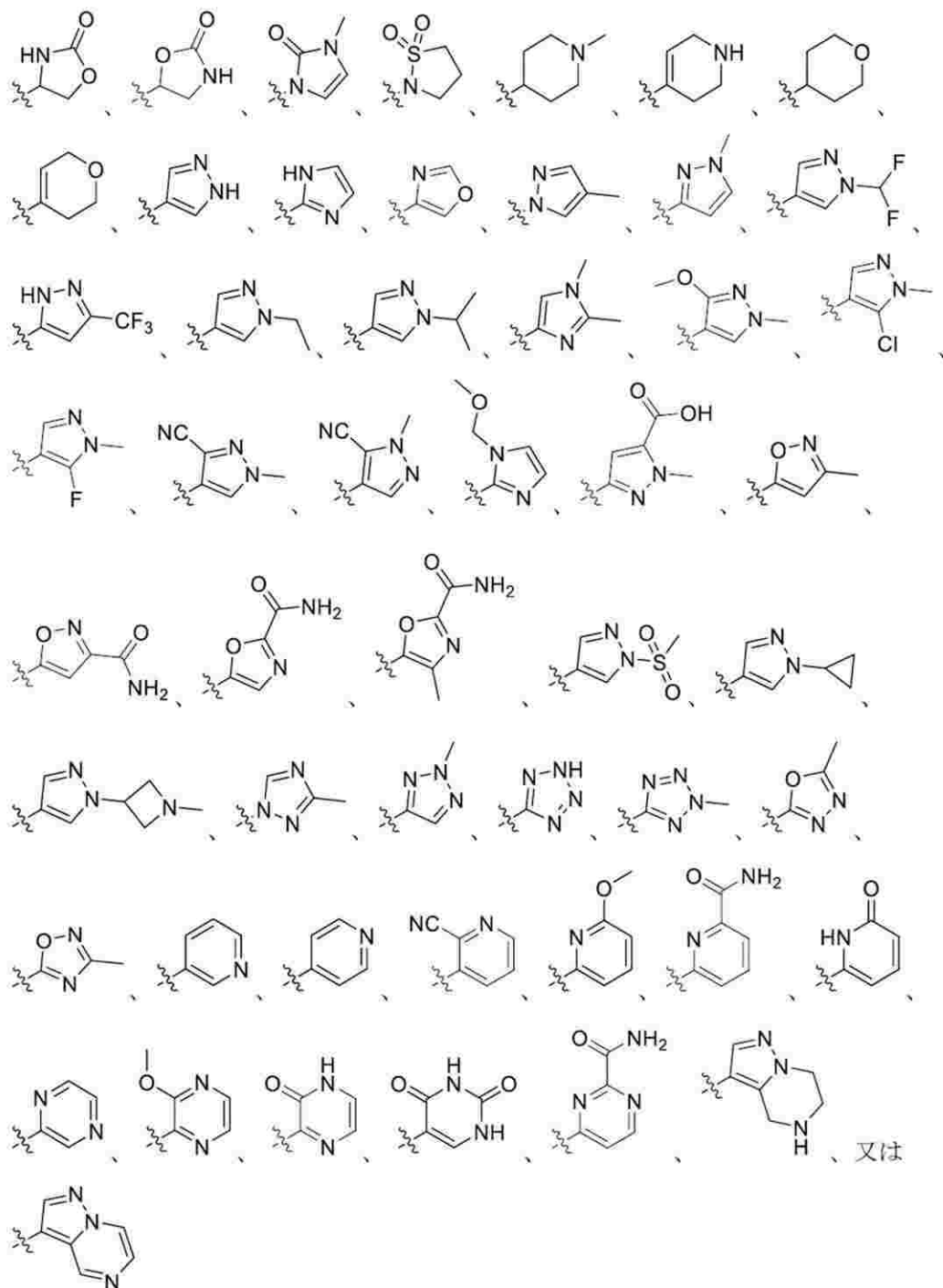
10

20

30

40

【化 1 2】



10

20

30

40

50

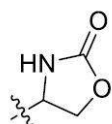
である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 H である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 Cl である

。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CN$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-N(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH(CH_3)(OH)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(CH_3)_2(OH)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2-(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2C(O)NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHC(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 Br である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHS(O)_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-SCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、シクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、フェニルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、

10

20

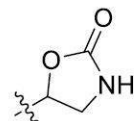
【化13】



30

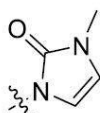
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化14】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

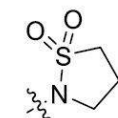
【化15】



40

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

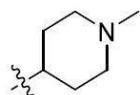
【化16】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

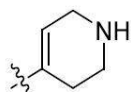
50

【化 1 7】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

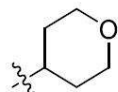
【化 1 8】



10

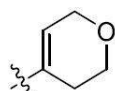
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 9】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

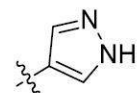
【化 2 0】



20

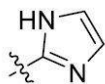
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 2 1】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

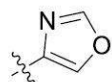
【化 2 2】



30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

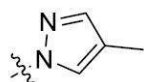
【化 2 3】



40

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

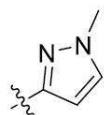
【化 2 4】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

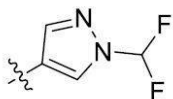
50

【化 2 5】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

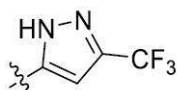
【化 2 6】



10

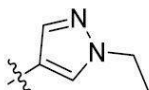
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 2 7】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

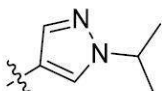
【化 2 8】



20

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

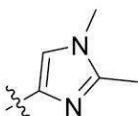
【化 2 9】



30

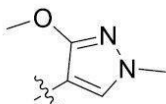
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 3 0】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

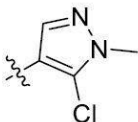
【化 3 1】



40

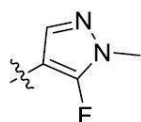
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 3 2】

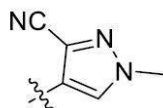


50

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 3 3】

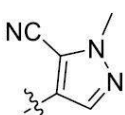


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 3 4】

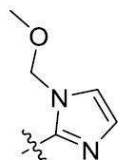


10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 3 5】

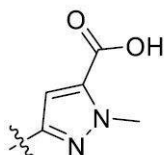


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 3 6】



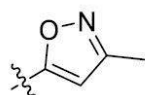
20

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 3 7】



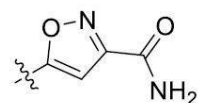
30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 3 8】



40

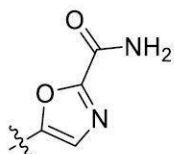
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 3 9】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

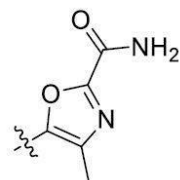
50

【化 4 0】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

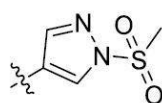
【化 4 1】



10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

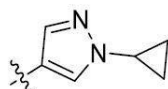
【化 4 2】



20

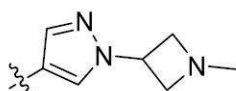
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 4 3】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

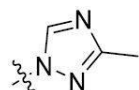
【化 4 4】



30

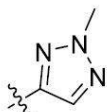
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 4 5】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

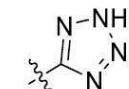
【化 4 6】



40

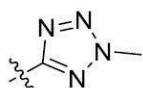
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 4 7】

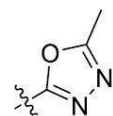


50

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 48】

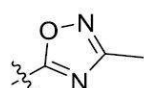


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 49】



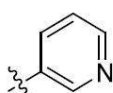
10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 50】

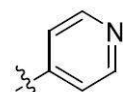


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 51】

20

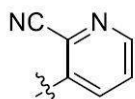


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 52】



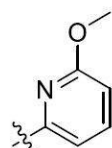
30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 53】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 54】

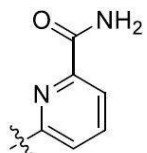
40



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

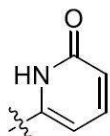
50

【化 5 5】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

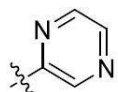
【化 5 6】



10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

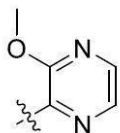
【化 5 7】



20

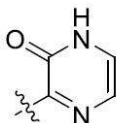
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 5 8】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

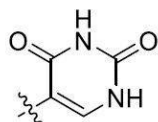
【化 5 9】



30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

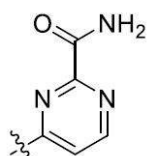
【化 6 0】



40

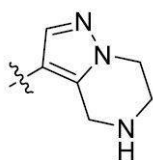
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 6 1】

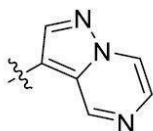


50

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化62】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化63】



である。

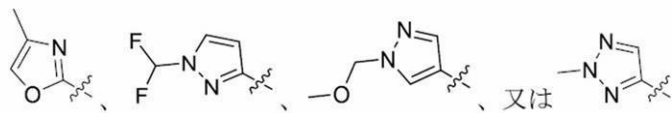
【0051】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(NCH_3)R'$ 、又は $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、 R^{2a} 及び R' は、それらが結合する原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)R'$ であり、 R^{2a} 及び R' は、それらが結合している原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 $R^{3a}-S(O)_2R'$ 、並びに R^{2a} 及び R' は、それらが結合する原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 $R^{3a}-S(O)(NH)R'$ 、並びに R^{2a} 及び R' は、それらが結合している原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 $R^{3a}-S(O)(NCH_3)R'$ 、並びに R^{2a} 及び R' は、それらが結合する原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 $R^{3a}-S(O)_2NCH_3R'$ 、並びに R^{2a} 及び R' は、それらが結合する原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。

【0052】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、又は4~10員ヘテロアリアルであり、当該ヘテロアリアルは、必要に応じて R^a で置換されており、 R^a は、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CH_2OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6$ アルキル)、又は $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2O(C_1-C_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{5a} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{5a} は、4~10員ヘテロアリアルであり、当該ヘテロアリアルは、必要に応じて R^a で置換されており、 R^a は、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CH_2OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、

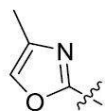
【化 6 4】



である。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、又は $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 H である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 Br である。他の実施形態では、 R^{5a} は、

10

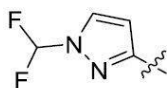
【化 6 5】



である。他の実施形態では、 R^{5a} は、

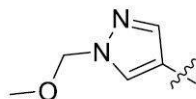
20

【化 6 6】



である。他の実施形態では、 R^{5a} は、

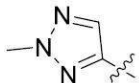
【化 6 7】



30

である。他の実施形態では、 R^{5a} は、

【化 6 8】



である。

【0053】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、又は $-OCH_2CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、又は $-OCH_2CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 H である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 F である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 Cl である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-O$

40

50

CH_3 である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-\text{OH}$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ である。

【0054】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{3b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3b} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{3b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} は、H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、Hである。他の実施形態では、 R^{3b} は、Fである。他の実施形態では、 R^{3b} は、Clである。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-\text{CF}_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-\text{OCH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ である。

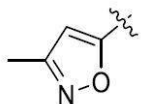
10

【0055】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は

20

【化69】



であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_3-C_6 シクロアルキルであり、当該シクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ であり、当該 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、

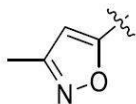
30

$(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ であり、当該 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、シクロプロピル、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、3,3-ジフルオロシクロブチル、3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル、又は

40

50

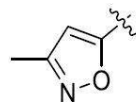
【化 7 0】



である。他の実施形態では、 R^{4b} は、Hである。他の実施形態では、 R^{4b} は、Fである。他の実施形態では、 R^{4b} は、Clである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-CF_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-OCH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-OC(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-OCF_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、シクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、1-トリフルオロメチルシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、3,3-ジフルオロシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、

10

【化 7 1】



20

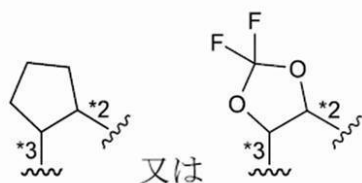
である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 $-C(CD_3)_3$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 $-C(CD_3)(CH_3)(CF_3)$ である。

【0056】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

30

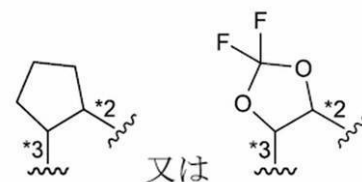
【化 7 2】



の環を形成する。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

40

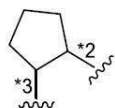
【化 7 3】



の環を形成し、 R^{4b} は、Hである。他の実施形態では、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

50

【化 7 4】



の環を形成する。他の実施形態では、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

【化 7 5】



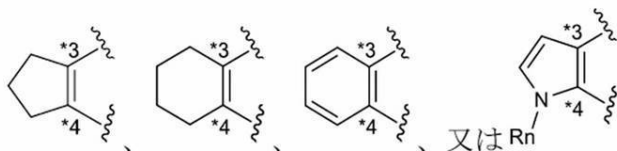
10

の環を形成する。

【0057】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

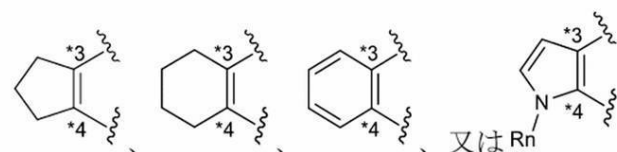
【化 7 6】



20

の環を形成する。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

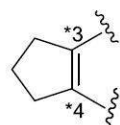
【化 7 7】



30

の環を形成し、 R^{2b} は、Hである。他の実施形態では、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

【化 7 8】

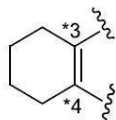


40

の環を形成する。他の実施形態では、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

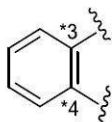
50

【化 7 9】



の環を形成する。他の実施形態では、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式

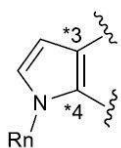
【化 8 0】



10

の環を形成する。他の実施形態では、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式

【化 8 1】



20

の環を形成する。

【0058】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R_n は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R_n は、 $-CH_3$ である。

【0059】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6b} は、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである。他の実施形態では、 R^{6b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{6b} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。他の実施形態では、 R^{6b} は、 $C_1 - C_6$ アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6b} は、H、Cl、 $-CH_3$ 、又は $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{6b} は、H である。他の実施形態では、 R^{6b} は、Cl である。他の実施形態では、 R^{6b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{6b} は、 $-OCH_3$ である。

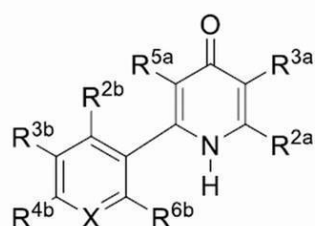
30

【0060】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、

40

【化 8 2】



(I-A-1)

10

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Xは、 CR^{5b} 又はNであり、

R^{2a} 及び R^{3a} は、以下のように、

(i) R^{2a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、

$-N(C_1-C_6アルキル)(C_1-C_6ハロアルキル)$ 、又は $-N(C_1-C_6ハロアルキル)_2$ であり、

R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-OH$ 、

20

$-(C_1-C_6アルキレン)-(C_1-C_6アルコキシ)$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、

$-(C_1-C_6アルキレン)-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6アルキル)$ 、

$-C(O)N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6アルキル)$ 、

$-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、

$-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、

30

$-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、

$-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6アルキル)$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4～10員ヘテロシクリル、

4～10員ヘテロアリール、及びSであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、必要に応じて1～2個の R^a で置換されている、あるいは

(ii) R^{3a} は、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6アルキル))R'$ 、又は $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、

R^{2a} 及び R' は、それらが結合する原子と一緒にあって、一緒に結合して

40

4～7員ヘテロシクリルを形成すると定義され、

R^{5a} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、

$-CH_2O(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6ハロアルキル)$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6ハロアルキル)$ 、又は

4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて R^a で置換されており、

各 R^a は独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、

$-(C_1-C_6アルキレン)-(C_1-C_6アルコキシ)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)$

50

) OH、 $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、
4～10員ヘテロシクリル、又は $-(4\sim 10 \text{ 員ヘテロシクリル})-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ であり、

R^{2b} 、 R^{3b} 、及び R^{4b} は、以下のように、

(i) R^{2b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、
 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は

$(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

10

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要

20

に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、

$-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、

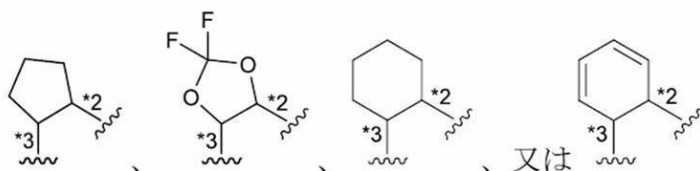
$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は

$(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

30

(ii) R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成し、

【化83】



40

R^{4b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、

$-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は

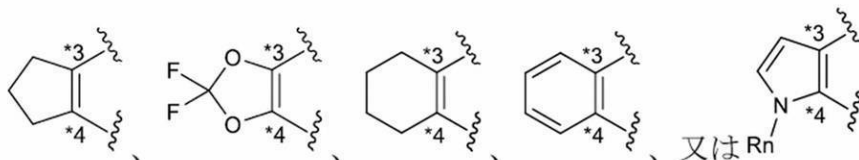
$(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

50

(iii) R^{2b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、

$-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は
 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、
 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、
 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成すると定義され、
 【化84】

10

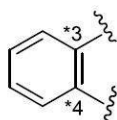


R^{5b} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は
 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、
 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、
 R^{6b} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は
 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、
 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、
 R_n は、 H 又は C_1-C_6 アルキルであり、
 但し、
 (i) X が N である場合、 R^{3b} 及び R^{4b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成し、
 【化85】

20

30

40



(ii) R^{2a} が、 H である場合、 R^{3a} が、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、
 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ})$ 、

50

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、
 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、
 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、
 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

10

$(iii) R^{3a}$ が、 $-C(O)O(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である場合、 R^{4b} が、H、フルオロ、クロロ、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、

$C_1-C_6 \text{ ハロアルコキシ}$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

20

$(iv) R^{2b}$ 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの4つ以下が、Hであり、

$(v) R^{2b}$ 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの1つ以下が、フルオロであり、

$(vi) R^{2b}$ 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの1つ以下が、クロロであり、

$(vii) R^{2b}$ 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちのいずれかが、ハロである場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

$(viii) R^{2b}$ 又は R^{6b} が $-OCH_3$ であり、かつ R^{3a} がHである場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

$(ix) R^{3b}$ が、フルオロである場合、 R^{6b} が、H、ハロ、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

30

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は

$(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

$(x) R^{5b}$ が、フルオロである場合、 R^{2b} が、H、ハロ、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

40

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は

$(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 $C_3-C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

$(xi) R^{3b}$ 又は R^{5b} が、 $-CH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

$(xii) R^{3b}$ 又は R^{5b} が、 $C_1 \text{ ハロアルキル}$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、

50

R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

(x i i i) R^{3b} 又は R^{5b} が、 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

(x i v) R^{4b} が、 C_1 ハロアルキルである場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

(x v) R^{4b} が、 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

(x v i) R^{4b} が、 C_1 ハロアルコキシである場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

(x v i i) R^{4b} が、クロロ又はブロモである場合、 R^{2b} 及び R^{6b} が各々独立して、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、

$-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

(x v i i i) R^{4b} 及び R^{3b} が各々 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの2つ以下が、Hであり、

(x i x) R^{4b} 及び R^{5b} が各々 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、及び R^{6b} のうちの2つ以下が、Hであることを条件とする。

【0061】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、

$-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、

$-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

R^{5a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、

$-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ である。

【0062】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、X は、N である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、X は、 CR^{5b} である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、X は、 CR^{5b} であり、 R^{5b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル) である。他の実施形態では、 R^{5b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル) である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、X は、 CR^{5b} であり、 R^{5b} は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-C(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、H である。他の実施形態では、 R^{5b} は、F である。他の実施形態では、 R^{5b} は、Cl である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-CF_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-C(O)CH_3$ である。

10

[0063]

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2a} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{2a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-N(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、H である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-CF_3$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-N(CH_3)_2$ である。

20

30

[0064]

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-NH_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(O)_2-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6$ アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4~10 員ヘテロシクリル、4~10 員ヘテロアリールであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、必要に応じて 1~2 個の R^a で置換されており、各 R^a は独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、シクロプロピル、アゼチジニル、又は

40

50

1-メチルアゼチジニルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-NH_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

$-(C_1-C_6\text{アルキレン})-OH$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

$-S(O)_2-(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHS(O)_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_3-C_7 シクロアルキルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_6-C_{10} アリールである。他の実施形態では、 R^{3a} は、4~10員ヘテロシクリルであり、当該ヘテロシクリルは、必要に応じて1~2個の R^a で置換されており、各 R^a は独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、

$-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、シクロプロピル、アゼチジニル、又は1-メチルアゼチジニルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて1~2個の R^a で置換されており、各 R^a は独立して、F、Cl、 $-CN$ 、

$-OH$ 、オキソ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、シクロプロピル、アゼチジニル、又は1-メチルアゼチジニルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、Cl、Br、

$-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 、 $-S(O)(NH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)(CH_3)$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、シクロプロピル、フェニル、

10

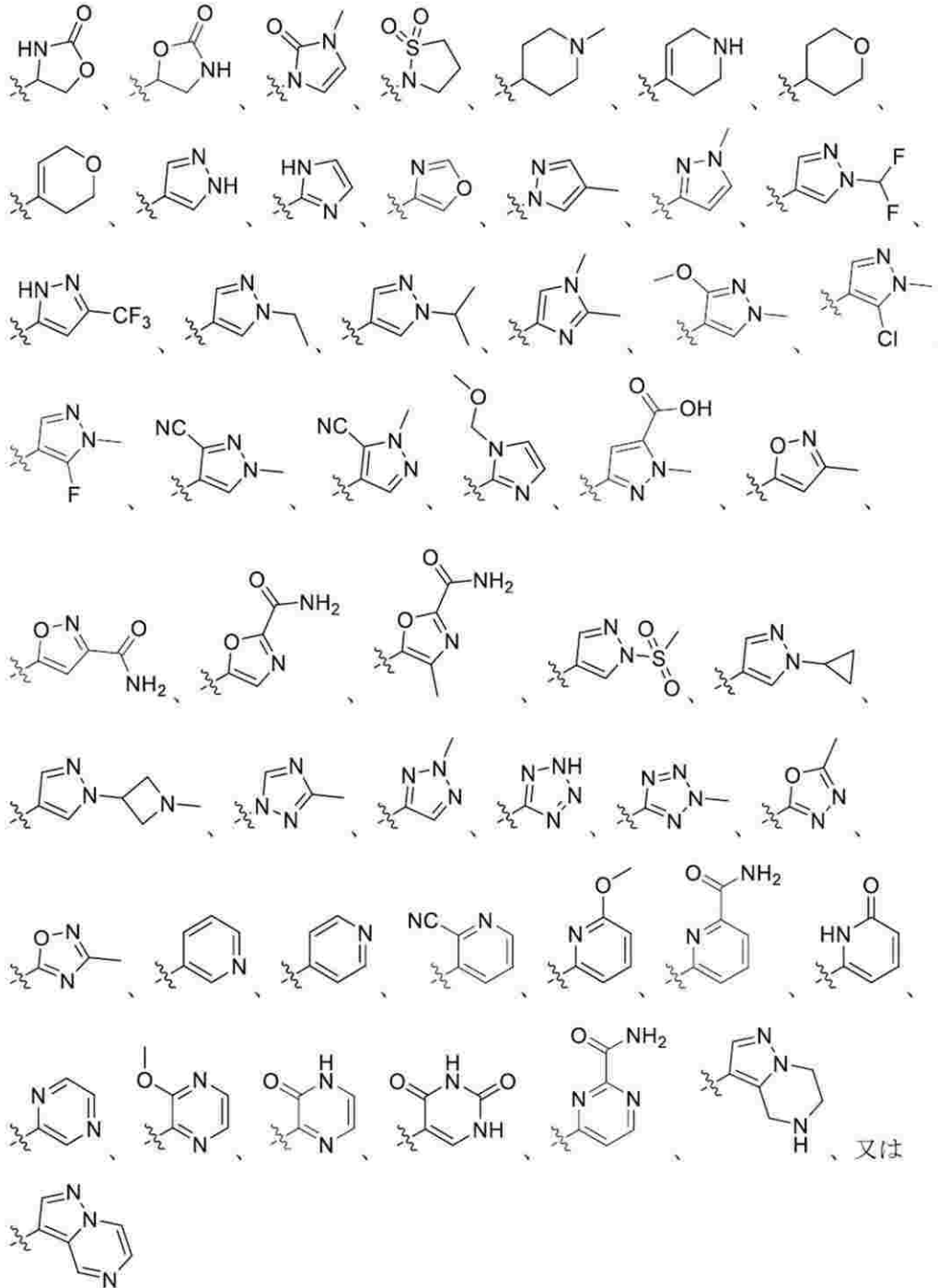
20

30

40

50

【化 8 6】



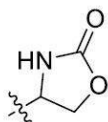
である。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(OH)-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)(CH_3)$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 H である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 Cl である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CN$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_3$

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{OCH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{NH}_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{CH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 Br である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{SCH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、シクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、フェニルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、

10

20

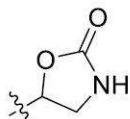
【化87】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

30

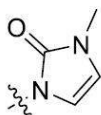
【化88】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

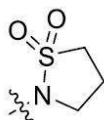
40

【化89】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

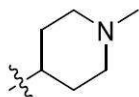
【化90】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

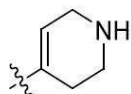
50

【化 9 1】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

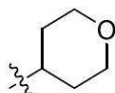
【化 9 2】



10

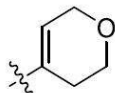
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 9 3】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

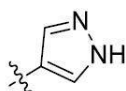
【化 9 4】



20

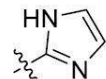
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 9 5】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

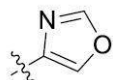
【化 9 6】



30

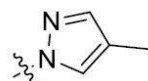
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 9 7】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 9 8】

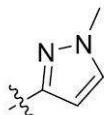


40

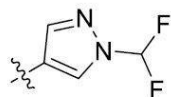
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

50

【化 9 9】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

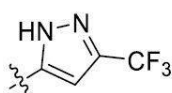
【化 1 0 0】



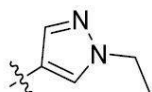
10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 0 1】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

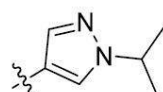
【化 1 0 2】



20

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

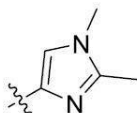
【化 1 0 3】



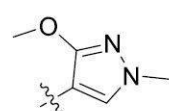
30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 0 4】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

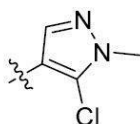
【化 1 0 5】



40

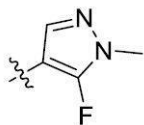
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 0 6】

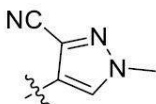
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

50

【化 1 0 7】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

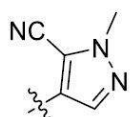
【化 1 0 8】



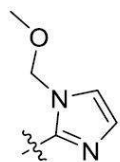
10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 0 9】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

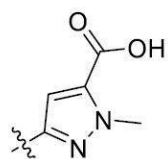
【化 1 1 0】



20

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

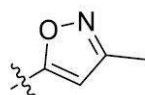
【化 1 1 1】



30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

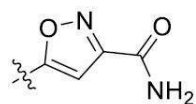
【化 1 1 2】



40

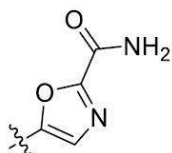
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 1 3】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

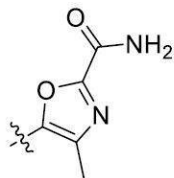
50

【化 1 1 4】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

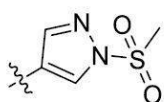
【化 1 1 5】



10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

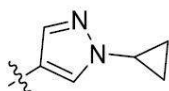
【化 1 1 6】



20

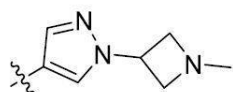
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 1 7】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

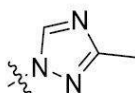
【化 1 1 8】



30

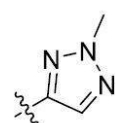
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 1 9】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

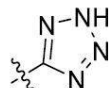
【化 1 2 0】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

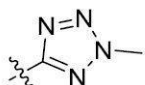
50

【化 1 2 1】



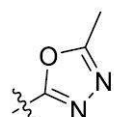
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 2 2】



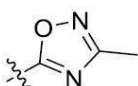
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 2 3】



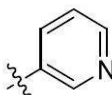
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 2 4】



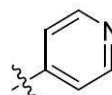
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 2 5】



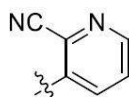
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 2 6】



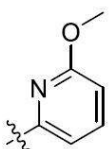
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 2 7】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 2 8】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

10

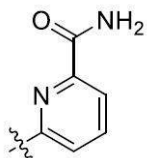
20

30

40

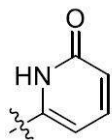
50

【化 1 2 9】



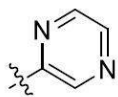
である。他の実施形態では、R^{3a}は、
【化 1 3 0】

10

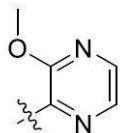


である。他の実施形態では、R^{3a}は、
【化 1 3 1】

20

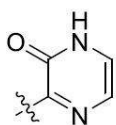


である。他の実施形態では、R^{3a}は、
【化 1 3 2】



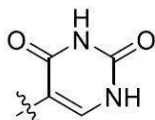
である。他の実施形態では、R^{3a}は、
【化 1 3 3】

30

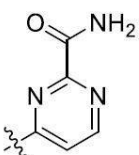


である。他の実施形態では、R^{3a}は、
【化 1 3 4】

40



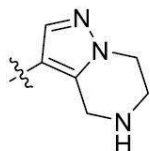
である。他の実施形態では、R^{3a}は、
【化 1 3 5】



である。他の実施形態では、R^{3a}は、

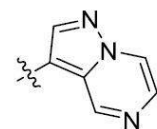
50

【化 1 3 6】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 3 7】



である。

【0065】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(NCH_3)R'$ 、又は $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、 R^{2a} 及び R' は、それらが結合する原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)R'$ であり、 R^{2a} 及び R' は、それらが結合している原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2R$ であり、 R^{2a} 及び R' は、それらが結合する原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)R'$ であり、 R^{2a} 及び R' は、それらが結合している原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NCH_3)R'$ であり、 R^{2a} 及び R' は、それらが結合する原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、 R^{2a} 及び R' は、それらが結合している原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。

【0066】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて R^a で置換されており、 R^a は、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CH_2OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6$ アルキル)、又は $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2O(C_1-C_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{5a} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{5a} は、4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて R^a で置換されており、 R^a は、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CH_2OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、

10

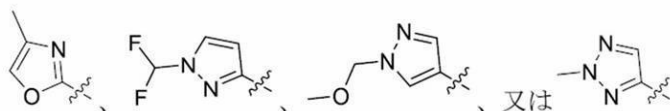
20

30

40

50

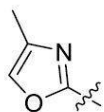
【化 1 3 8】



である。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、又は $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 H である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 Br である。他の実施形態では、 R^{5a} は、

10

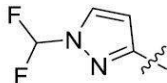
【化 1 3 9】



20

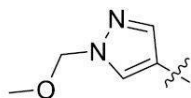
である。他の実施形態では、 R^{5a} は、

【化 1 4 0】



である。他の実施形態では、 R^{5a} は、

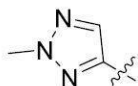
【化 1 4 1】



30

である。他の実施形態では、 R^{5a} は、

【化 1 4 2】



である。

【0 0 6 7】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、又は $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、

40

$-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、又は $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 H である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 F である。他の

50

実施形態では、 R^{2b} は、 Cl である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-OH$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH_2OH$ である。
【0068】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は

C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{3b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3b} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{3b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-OC(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 H である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 F である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 Cl である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-CF_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OC(CH_3)_3$ である。
【0069】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、

C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は

(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_3-C_6 シクロアルキルであり、当該シクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、

(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -であり、当該(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、

(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -であり、当該

(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 H 、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 、 $-CF_3$ 、

$-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OCF_3$ 、シクロプロピル、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、

3, 3-ジフルオロシクロブチル、又は3, 3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 H である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 F である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 Cl である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-CH_3$ で

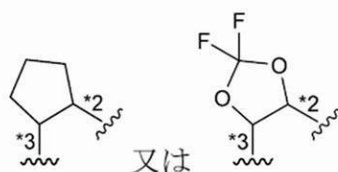
ある。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{CF}_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{OCH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{OCF}_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、シクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、1-トリフルオロメチルシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、3,3-ジフルオロシクロブチルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルである。

10

【0070】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

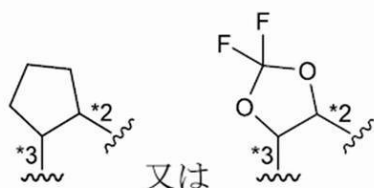
【化143】



20

の環を形成する。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

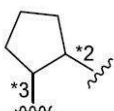
【化144】



30

の環を形成し、 R^{4b} は、Hである。他の実施形態では、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

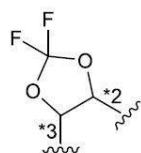
【化145】



40

の環を形成する。他の実施形態では、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

【化146】



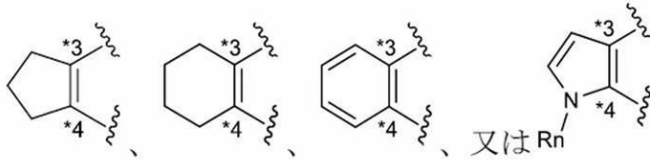
の環を形成する。

【0071】

50

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

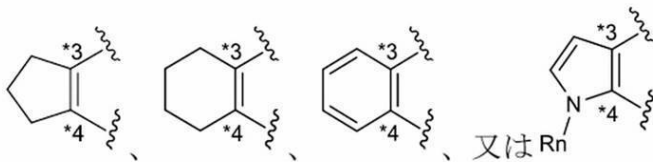
【化 1 4 7】



10

の環を形成する。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

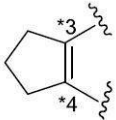
【化 1 4 8】



20

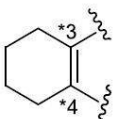
の環を形成し、 R^{2b} は、Hである。他の実施形態では、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

【化 1 4 9】



の環を形成する。他の実施形態では、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

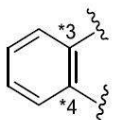
【化 1 5 0】



30

の環を形成する。他の実施形態では、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

【化 1 5 1】

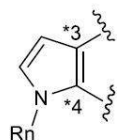


40

の環を形成する。他の実施形態では、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

50

【化 1 5 2】



の環を形成する。

【0072】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R_n は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R_n は、

$-CH_3$ である。

【0073】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{6b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{6b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{6b} は、

C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6b} は、H、Cl、 $-CH_3$ 、又は $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{6b} は、Hである。他の実施形態では、 R^{6b} は、Clである。他の実施形態では、 R^{6b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{6b} は、 $-OCH_3$ である。

【0074】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Xは、 CR^{5b} であり、 R^{5b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は $-C(O)(C_1-C_6アルキル)$ であり、

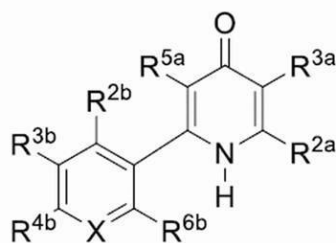
R^{2b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、又は $-CH_2OH$ であり、

R^{4b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6アルキル)-(C_3-C_6シクロアルキル)-$ 、又は $(C_1-C_6ハロアルキル)-(C_3-C_6シクロアルキル)-$ であり、当該 $C_3-C_6シクロアルキル$ 、 $(C_1-C_6アルキル)-(C_3-C_6シクロアルキル)-$ 、又は $(C_1-C_6ハロアルキル)-(C_3-C_6シクロアルキル)-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

【0075】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-2）の化合物、

【化 1 5 3】



(I-A-2)

10

20

30

40

50

キル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

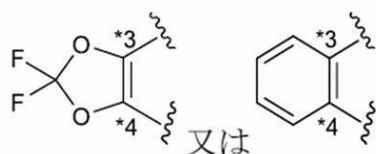
(i i) R^{2b} は、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁ - C₆ アルキル)、
-C(O)(C₁ - C₆ ハロアルキル)、C₃ - C₆ シクロアルキル、(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は

(C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - であり、当該 C₃ - C₆ シクロアルキル、

(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成すると定義され、

【化154】



R^{5b} は、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁ - C₆ アルキル)、

-C(O)(C₁ - C₆ ハロアルキル)、C₃ - C₆ シクロアルキル、(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は

(C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - であり、当該 C₃ - C₆ シクロアルキル、

(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{6b} は、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁ - C₆ アルキル)、

-C(O)(C₁ - C₆ ハロアルキル)、C₃ - C₆ シクロアルキル、(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は

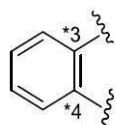
(C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - であり、当該 C₃ - C₆ シクロアルキル、

(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

但し、

(i) X が N である場合、R^{3b} 及び R^{4b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成し、

【化155】



(i i) R^{2a} が、H である場合、R^{3a} が、ハロ、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、-OH、-NH₂、

-NH(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-(C₁ - C₆ アルキル)

レン) -OH、- (C₁-C₆ アルキレン) - (C₁-C₆ アルコキシ)、
 - (C₁-C₆ アルキレン) -NH₂、- (C₁-C₆ アルキレン) -NH (C₁-C₆
 アルキル)、- (C₁-C₆ アルキレン) -N (C₁-C₆ アルキル)₂、
 -C (O) (C₁-C₆ アルキル)、-C (O) NH₂、-C (O) NH (C₁-C₆ ア
 ルキル)、-C (O) N (C₁-C₆ アルキル)₂、-S (O)₂ - (C₁-C₆ アルキ
 ル)、
 -S (O) (NH) (C₁-C₆ アルキル)、-CH₂C (O) NH₂、-CH₂C (O)
) NH (C₁-C₆ アルキル)、-CH₂C (O) N (C₁-C₆ アルキル)₂、
 -NHC (O) (C₁-C₆ アルキル)、-CH₂NHC (O) CH (CH₃) (NH₂
)、-CH₂N (CH₃) C (O) CH (CH₃) (N (CH₃)₂)、
 -CH₂CH₂NHC (O) CH (CH₃) (NH₂)、又は-NHC (O) CH (CH
 3) (NH₂) であり、
 (i i i) R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}、及び R^{6b} のうちの1つ以下が、クロロであることを
 条件とする。

10

【0076】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-2) の化合物、又はその薬学的に許
 容される塩に関し、式中、X は、N である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I
 -A-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、X は、C R^{5b} であ
 る。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-2) の化合物、又はその薬学的に
 許容される塩に関し、式中、X は、C R^{5b} であり、R^{5b} は、H、ハロ、C₁-C₆ ア
 ルキル、又は C₁-C₆ ハロアルキルである。他の実施形態では、R^{5b} は、ハロである
 。他の実施形態では、R^{5b} は、C₁-C₆ アルキルである。他の実施形態では、R^{5b}
 は、

20

C₁-C₆ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-2)
 の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、X は、C R^{5b} であり、R^{5b}
 は、H、F、Cl、-CH₃、又は -CF₃ である。他の実施形態では、R^{5b} は、H で
 ある。他の実施形態では、R^{5b} は、F である。他の実施形態では、R^{5b} は、Cl であ
 る。他の実施形態では、R^{5b} は、-CH₃ である。他の実施形態では、R^{5b} は、-C
 F₃ である。

【0077】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-2) の化合物、又はその薬学的に許
 容される塩に関し、式中、R^{2a} は、H、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ アルコキシ、
 又は

-N (C₁-C₆ アルキル)₂ である。他の実施形態では、R^{2a} は、C₁-C₆ アルキ
 ルである。他の実施形態では、R^{2a} は、C₁-C₆ アルコキシである。他の実施形態で
 は、R^{2a} は、-N (C₁-C₆ アルキル)₂ である。いくつかの実施形態では、本発明
 は、式 (I-A-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{2a} は
 、H、-CH₃、

-OCH₃、又は -N (CH₃)₂ である。他の実施形態では、R^{2a} は、H である。他
 の実施形態では、R^{2a} は、-CH₃ である。他の実施形態では、R^{2a} は、-OCH₃
 である。他の実施形態では、R^{2a} は、-N (CH₃)₂ である。

40

【0078】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-2) の化合物、又はその薬学的に許
 容される塩に関し、式中、R^{3a} は、H、ハロ、-CN、C₁-C₆ アルキル、C₁-C
 6 アルコキシ、-NH₂、-N (C₁-C₆ アルキル)₂、- (C₁-C₆ アルキレン)
 -OH、- (C₁-C₆ アルキレン) -NH₂、-C (O) (C₁-C₆ アルキル)、-
 C (O) NH₂、-C (O) O (C₁-C₆ アルキル)、-S (O)₂ - (C₁-C₆ ア
 ルキル)、-S (O) (NH) (C₁-C₆ アルキル)、-CH₂C (O) NH₂、-C
 H₂C (O) NH (C₁-C₆ アルキル)、-NHC (O) (C₁-C₆ アルキル)、-
 CH₂NHC (O) CH (CH₃) (NH₂)、-CH₂N (CH₃) C (O) CH (C

50

H_3) ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、又は
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、ハ口
 である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、
 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6$
 アルキル) $_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキレン) $-\text{OH}$
 である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキレン) $-\text{NH}_2$ である。他
 の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)である。他の実施形態で
 は、 R^{3a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{3a}
 は、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{S}$
 ($\text{O})(\text{NH})(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2$
 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{NHC}(\text{O})$
 (C_1-C_6 アルキル)である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-
 2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、 H 、 Cl 、 $-\text{C}$
 N 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$
 OH 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$
 CH_3 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_3)$ 、
 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}$
 $3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{CH}_2$
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$
 ($\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、又は $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ である
 。他の実施形態では、 R^{3a} は、 H である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 Cl である。
 他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CN}$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_3$
 である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。他の実施形態では、 R
 ^{3a} は、 $-\text{OCH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{NH}_2$ である。他の実施形
 態では、 R^{3a} は、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2\text{O}$
 H である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})$ である。他の実施形
 態では、 R^{3a} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2$
 NH_2 である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ である。他の実施
 形態では、 R^{3a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{C}(\text{O})$
 OCH_2CH_3 である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ である。
 他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{CH}_3)$ である。他の実施形態では、
 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2\text{C}$
 ($\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_3)$
 である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$
 である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)($
 $\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}$
 $\text{H}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{C}$
 $\text{H}_3)(\text{NH}_2)$ である。

10

20

30

40

50

【0079】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-2)の化合物、又はその薬学的に許
 容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、
 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)、又は $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6$ アル
 キル)である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態
 では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-\text{CH}_2$
 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-$
 C_6 アルキル)である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-2)の化合物
 、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ で
 ある。他の実施形態では、 R^{5a} は、 H である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-\text{CH}_3$
 である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-\text{OCH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は

、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である。

【0080】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、又は $-\text{OCH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、Hである。他の実施形態では、 R^{2b} は、Fである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-\text{OCH}_3$ である。

10

【0081】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} は、H又は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3b} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} は、H又は $-\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、Hである。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-\text{CH}_3$ である。

20

【0082】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 C_2-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ハロアルキル、 C_4-C_6 シクロアルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ であり、当該 C_4-C_6 シクロアルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_2-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_2-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_4-C_6 シクロアルキルであり、当該シクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ であり、当該 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ であり、当該 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、3,3-ジフルオロシクロブチル、又は3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、1-トリフルオロメチルシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、3,3-ジフルオロシクロブチルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルである。

30

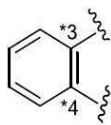
40

【0083】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

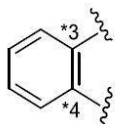
50

【化 1 5 6】



の環を形成する。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-2）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

【化 1 5 7】



の環を形成し、 R^{2b} は、H である。

【0084】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-2）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6b} は、H、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{6b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{6b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-2）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6b} は、H、 $-CH_3$ 、又は $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{6b} は、H である。他の実施形態では、 R^{6b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{6b} は、 $-OCH_3$ である。

【0085】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-2）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

X は、 CR^{5b} であり、 R^{5b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^{2b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシであり、

R^{4b} は、 C_2-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ハロアルキル、 C_4-C_6 シクロアルキル、（ C_1-C_6 アルキル）-（ C_3-C_6 シクロアルキル）-、又は

（ C_1-C_6 ハロアルキル）-（ C_3-C_6 シクロアルキル）-であり、当該 C_4-C_6 シクロアルキル、

（ C_1-C_6 アルキル）-（ C_3-C_6 シクロアルキル）-、又は（ C_1-C_6 ハロアルキル）-（ C_3-C_6 シクロアルキル）-中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

【0086】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-2）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{5b} は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、又は $-CF_3$ であり、

R^{2b} は、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-OCH_3$ であり、

R^{4b} は、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、3,3-ジフルオロシクロブチル、又は3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルである。

【0087】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、

10

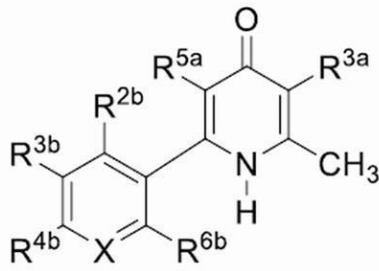
20

30

40

50

【化 1 5 8】



(I-B-1)

10

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Xは、C R^{5b}又はNであり、

R^{3a}は、H、ハロ、-CN、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、-OH、-NH₂、

-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-(C₁-C₆アルキレン)-OH、-(C₁-C₆アルキレン)-(C₁-C₆アルコキシ)、

-(C₁-C₆アルキレン)-NH₂、-(C₁-C₆アルキレン)-NH(C₁-C₆アルキル)、-(C₁-C₆アルキレン)-N(C₁-C₆アルキル)₂、

-C(O)(C₁-C₆アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆アルキル)、-C(O)N(C₁-C₆アルキル)₂、-C(O)O(C₁-C₆アルキル)、

-S(O)₂-(C₁-C₆アルキル)、-S(O)(NH)(C₁-C₆アルキル)、

-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆アルキル)、

-CH₂C(O)N(C₁-C₆アルキル)₂、-NHC(O)(C₁-C₆アルキル)

、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、

-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、

-C(O)NHC(O)(C₁-C₆アルキル)、-NHS(O)₂CH₃、-S(C₁-C₆アルキル)、C₃-C₇シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、

4~10員ヘテロシクリル、4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、必要に応じて1~2個のR^aで置換されており、

R^{5a}は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、-CH₂OH、

-CH₂O(C₁-C₆アルキル)、-CH₂O(C₁-C₆ハロアルキル)、-C(O)O(C₁-C₆アルキル)、-C(O)O(C₁-C₆ハロアルキル)、又は

4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じてR^aで置換されており、

各R^aは独立して、ハロ、-CN、-OH、オキソ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、

-(C₁-C₆アルキレン)-(C₁-C₆アルコキシ)、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂(C₁-C₆アルキル)、C₃-C₇シクロアルキル、

4~10員ヘテロシクリル、又は-(4~10員ヘテロシクリル)-(C₁-C₆アルキル)であり、

R^{2b}、R^{3b}、及びR^{4b}は、以下のように、

(i) R^{2b}は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆アルキル)、

-C(O)(C₁-C₆ハロアルキル)、C₃-C₆シクロアルキル、(C₁-C₆アルキル)-(C₃-C₆シクロアルキル)-、又は

4~10員ヘテロシクリル、4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、必要に応じて1~2個のR^aで置換されており、

20

30

40

50

(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は (C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、

$-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は (C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - であり、当該

C_3-C_6 シクロアルキル、(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は (C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、

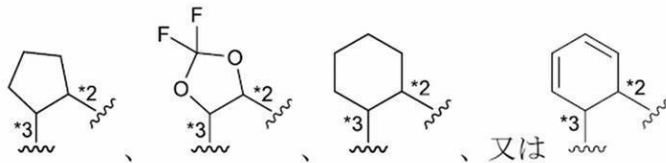
$-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、

(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は (C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は

(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

(i i) R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成し、

【化159】



R^{4b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、

$-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、

(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は (C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は

(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

(i i i) R^{2b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、

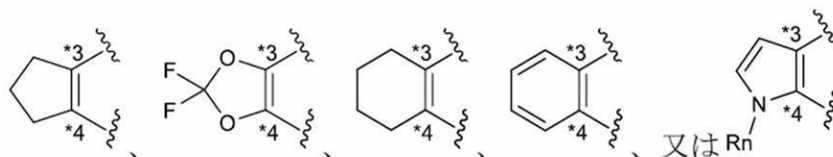
$-C(O)(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 C_3-C_6 シクロアルキル、(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は

(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - であり、当該

C_3-C_6 シクロアルキル、(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は (C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成すると定義され、

【化 1 6 0】



R^{5b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、
 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は

10

$(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該
 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、
 又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{6b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は

20

$(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

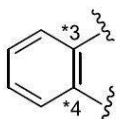
R_n は、H又は C_1-C_6 アルキルであり、

但し、

(i) X が N である場合、 R^{3b} 及び R^{4b} が、それらが結合している炭素原子と一緒に
 なって、以下の式の環を形成し、

【化 1 6 1】

30



(ii) R^{3a} が、 $-C(O)O(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ である場合、 R^{4b} が、H、フルオロ、クロロ、 C_1-C_6 アルキル、

C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、
 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

40

(iii) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの4つ以下が、Hであり、

(iv) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの1つ以下が、フルオロであり、

(v) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの1つ以下が、クロロであり、

(vi) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちのいずれかが、ハロである場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの3つ以下が、Hであり、

50

(v i i) R^{2b} 又は R^{6b} が $-OCH_3$ であり、 R^{3a} が H である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの 3 つ以下が、H であり、

(v i i i) R^{3b} が、フルオロである場合、 R^{6b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は

$(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて 1 つ以上のハロゲンで置換されており、

10

(i x) R^{5b} が、フルオロである場合、 R^{2b} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は

$(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて 1 つ以上のハロゲンで置換されており、

20

(x) R^{3b} 又は R^{5b} が、 $-CH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの 3 つ以下が、H であり、

(x i) R^{3b} 又は R^{5b} が、 C_1 ハロアルキルである場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの 3 つ以下が、H であり、

(x i i) R^{3b} 又は R^{5b} が、 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの 3 つ以下が、H であり、

(x i i i) R^{4b} が、 C_1 ハロアルキルである場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの 3 つ以下が、H であり、

(x i v) R^{4b} が、 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの 3 つ以下が、H であり、

30

(x v) R^{4b} が、 C_1 ハロアルコキシである場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの 3 つ以下が、H であり、

(x v i) R^{4b} が、クロロ又はブロモである場合、 R^{2b} 及び R^{6b} が各々独立して、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて 1 つ以上のハロゲンで置換されており、

40

(x v i i) R^{4b} 及び R^{3b} が各々 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの 2 つ以下が、H であり、

(x v i i i) R^{4b} 及び R^{5b} が各々、 $-OCH_3$ である場合、 R^{2b} 、 R^{3b} 、及び R^{6b} のうちの 2 つ以下が、H であることを条件とする。

【0088】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

50

$-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ})$ 、
 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、

$-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、
 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、又は $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ であり、

10

R^{5a} は、 H 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルコキシ}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、

$-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ である。

【0089】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、Xは、Nである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、Xは、 CR^{5b} である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、Xは、 CR^{5b} であり、 R^{5b} は、 H 、ハロ、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、又は $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、Xは、 CR^{5b} であり、 R^{5b} は、 H 、 F 、 Cl 、

20

$-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 H である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 F である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 Cl である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-\text{CF}_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-\text{OCH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ である。

30

【0090】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、 H 、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $\text{C}_3-\text{C}_7\text{シクロアルキル}$ 、 $\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{アリール}$ 、4～10員ヘテロシクリル、4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリ

40

50

ールは、必要に応じて1～2個の R^a で置換されており、各 R^a は独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、シクロプロピル、アゼチジニル、又は1-メチルアゼチジニルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-NH_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-OH$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHS(O)_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_3-C_7 シクロアルキルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_6-C_{10} アリールである。他の実施形態では、 R^{3a} は、4～10員ヘテロシクリルであり、当該ヘテロシクリルは、必要に応じて1～2個の R^a で置換されており、各 R^a は独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、シクロプロピル、アゼチジニル、又は1-メチルアゼチジニルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて1～2個の R^a で置換されており、各 R^a は独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、シクロプロピル、アゼチジニル、又は1-メチルアゼチジニルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 、 $-S(O)(NH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)-C(O)NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、シクロプロピル、フェニル、

10

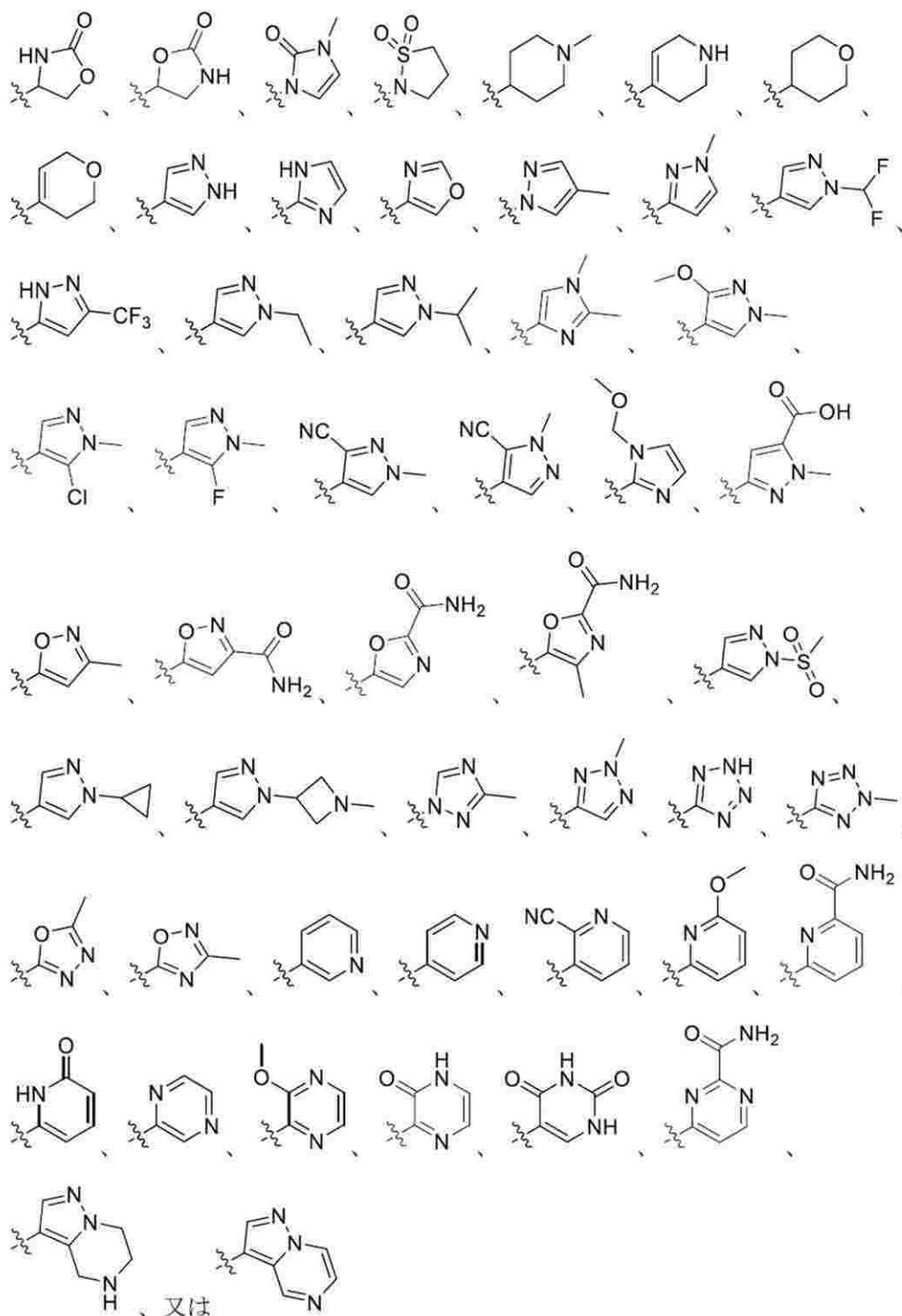
20

30

40

50

【化 1 6 2】



である。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、Hである。他の実施形態では、 R^{3a} は、Clである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C$

10

20

30

40

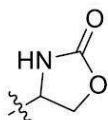
50

Nである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-N(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH(CH_3)(OH)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(CH_3)_2(OH)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2-(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2C(O)NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHC(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、Brである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHS(O)_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-SCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、シクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、フェニルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、

10

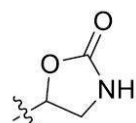
20

【化163】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

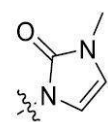
【化164】



30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

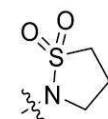
【化165】



40

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

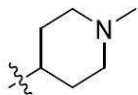
【化166】



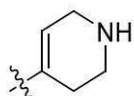
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

50

【化 1 6 7】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

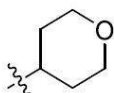
【化 1 6 8】



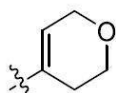
10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 6 9】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

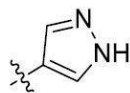
【化 1 7 0】



20

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 7 1】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

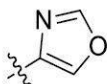
【化 1 7 2】



30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

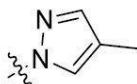
【化 1 7 3】



40

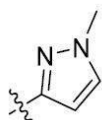
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 7 4】

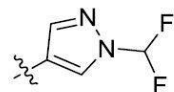
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

50

【化 1 7 5】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

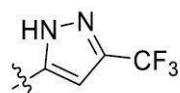
【化 1 7 6】



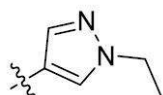
10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 7 7】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

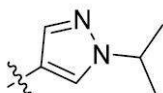
【化 1 7 8】



20

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

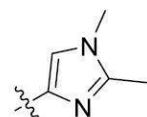
【化 1 7 9】



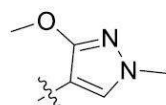
30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 8 0】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

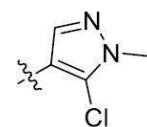
【化 1 8 1】



40

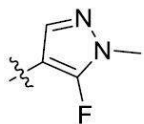
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 8 2】

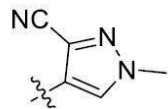


50

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化183】

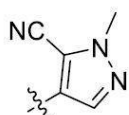


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化184】



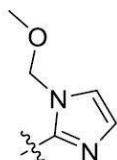
10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化185】

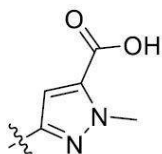


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化186】

20

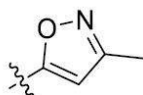


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化187】



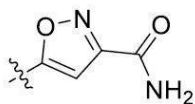
30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化188】



40

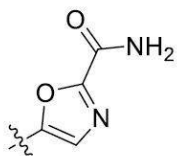
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化189】



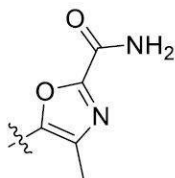
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

50

【化 1 9 0】

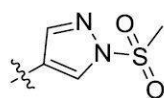


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 1 9 1】



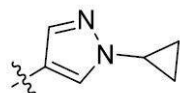
10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 1 9 2】

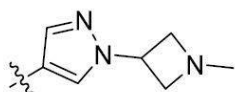


20

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 1 9 3】

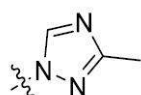


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 1 9 4】



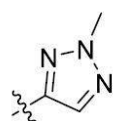
30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 1 9 5】



40

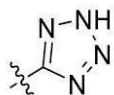
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 1 9 6】



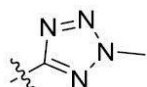
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

50

【化 1 9 7】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

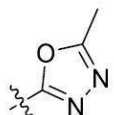
【化 1 9 8】



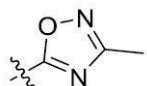
10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 1 9 9】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

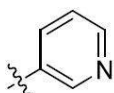
【化 2 0 0】



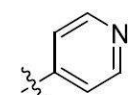
20

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 2 0 1】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

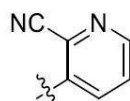
【化 2 0 2】



30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

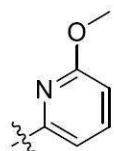
【化 2 0 3】



40

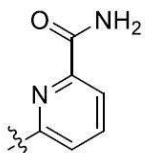
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 2 0 4】

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

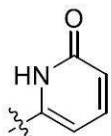
50

【化 2 0 5】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

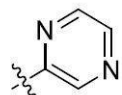
【化 2 0 6】



10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

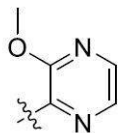
【化 2 0 7】



20

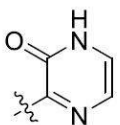
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 2 0 8】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

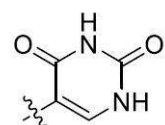
【化 2 0 9】



30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

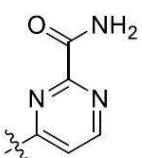
【化 2 1 0】



40

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

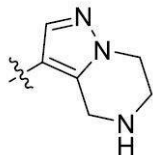
【化 2 1 1】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

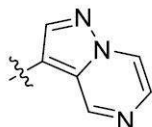
50

【化 2 1 2】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 2 1 3】



10

である。

【0091】

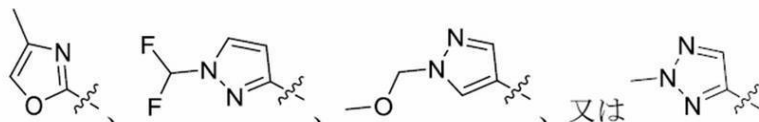
いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ (C_1-C_6 アルキル)、又は $-C(O)O$ (C_1-C_6 アルキル)、4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて R^a 'で置換されており、 R^a 'は、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CH_2OCH_3$ である。

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ (C_1-C_6 アルキル)、又は $-C(O)O$ (C_1-C_6 アルキル) である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2O$ (C_1-C_6 アルキル) である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-C(O)O$ (C_1-C_6 アルキル) である。他の実施形態では、 R^{5a} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{5a} は、4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて R^a 'で置換されており、 R^a 'は、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CH_2OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、

20

30

【化 2 1 4】

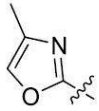


である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、又は $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、Hである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、Brである。他の実施形態では、 R^{5a} は、

40

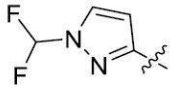
50

【化 2 1 5】



である。他の実施形態では、 R^{5a} は、

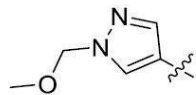
【化 2 1 6】



10

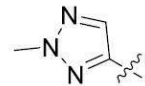
である。他の実施形態では、 R^{5a} は、

【化 2 1 7】



である。他の実施形態では、 R^{5a} は、

【化 2 1 8】



20

である。

【0 0 9 2】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、又は $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、又は $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、Hである。他の実施形態では、 R^{2b} は、Fである。他の実施形態では、 R^{2b} は、Clである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-OH$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH_2OH$ である。

30

【0 0 9 3】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{3b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3b} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{3b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-OC(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、Hである。他の実施形態では、 R^{3b} は、Fである。他の実施形態では、 R^{3b} は、Clである。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-CF_3$

40

50

である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3b} は、 $-OC(CH_3)_3$ である。

【0094】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $- (C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は

$(C_1-C_6$ ハロアルキル) $- (C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、当該 C_3-C_6

シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $- (C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$

ハロアルキル) $- (C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルは、必要

に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、ハロであ

る。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b}

は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルコ

キシである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施

形態では、 R^{4b} は、 C_3-C_6 シクロアルキルであり、当該シクロアルキルは、必要に

に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $(C_1-C_6$

アルキル) $- (C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、当該 $(C_1-C_6$ アルキル) $-$

$(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲ

ンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $- (C_3-C_6$

シクロアルキル) $-$ であり、当該 $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $- (C_3-C_6$ シ

クロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されて

いる。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-1)の化合物、又はその薬学的

に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$

、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$

、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OCF_3$ 、シクロ

プロピル、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、3,3-ジフルオロシクロブチル、

又は3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルである。他の実施形態では、 R^{4b} は

、Hである。他の実施形態では、 R^{4b} は、Fである。他の実施形態では、 R^{4b} は、C

lである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は

、 $-CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。

他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ である。他の実施形態

では、 R^{4b} は、 $-CF_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$

である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b}

は、 $-OCH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-OC(CH_3)_3$

である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-OCF_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は

、シクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、1-トリフルオロメチルシクロ

プロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、3,3-ジフルオロシクロブチルである

。他の実施形態では、 R^{4b} は、3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルである。

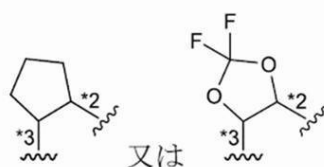
【0095】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-1)の化合物、又はその薬学的に許

容される塩に関し、式中、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に

なって、式

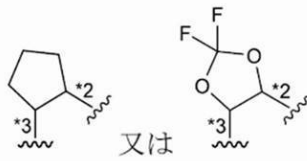
【化219】



の環を形成する。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-1)の化合物、又は

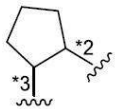
その薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

【化 2 2 0】



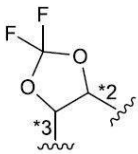
の環を形成し、 R^{4b} は、H である。他の実施形態では、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

【化 2 2 1】



の環を形成する。他の実施形態では、 R^{2b} 及び R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

【化 2 2 2】

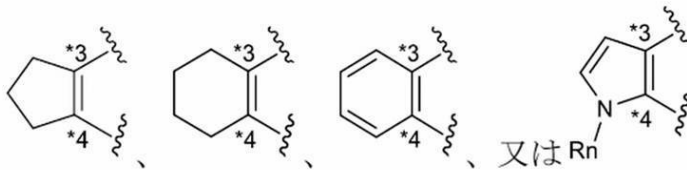


の環を形成する。

【0 0 9 6】

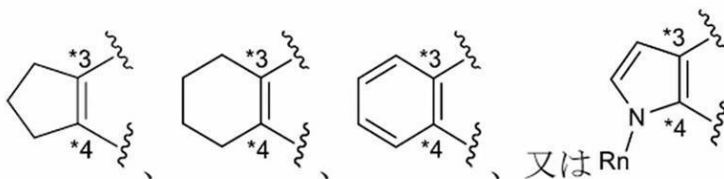
いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

【化 2 2 3】



の環を形成する。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

【化 2 2 4】



の環を形成し、 R^{2b} は、H である。他の実施形態では、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

10

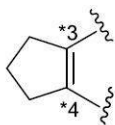
20

30

40

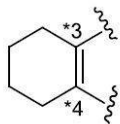
50

【化 2 2 5】



の環を形成する。他の実施形態では、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

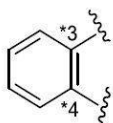
【化 2 2 6】



10

の環を形成する。他の実施形態では、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

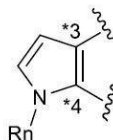
【化 2 2 7】



20

の環を形成する。他の実施形態では、 R^{3b} 及び R^{4b} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式

【化 2 2 8】



の環を形成する。

30

【0 0 9 7】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R_n は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R_n は、 $-CH_3$ である。

【0 0 9 8】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{6b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{6b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{6b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6b} は、H、Cl、 $-CH_3$ 、又は $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{6b} は、H である。他の実施形態では、 R^{6b} は、Cl である。他の実施形態では、 R^{6b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{6b} は、 $-OCH_3$ である。

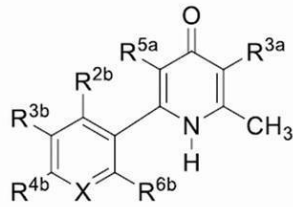
40

【0 0 9 9】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-2) の化合物、

50

【化 2 2 9】



(I-B-2)

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

10

Xは、 CR^{5b} 又はNであり、

R^{3a} は、H、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、

$-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ})$ 、

$-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、

$-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、

20

$-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$

、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、

$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、又は $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ であり、

R^{5a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、

$-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ であり、

30

R^{2b} 、 R^{3b} 、及び R^{4b} は、以下のように、

(i) R^{2b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は

$(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、

40

$-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は

$(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} は、 C_2-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、

50

—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₄—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は

(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、当該C₄—C₆シクロアルキル、

(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている、あるいは

(i i) R^{2b}は、H、ハロ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆アルコキシ、—OH、—CH₂OH、—C(O)(C₁—C₆アルキル)、

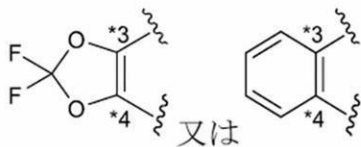
—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は

(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、当該C₃—C₆シクロアルキル、

(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b}及びR^{4b}は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成すると定義され、

【化230】



R^{5b}は、H、ハロ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、—OH、—CH₂OH、—C(O)(C₁—C₆アルキル)、

—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は

(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、当該C₃—C₆シクロアルキル、

(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{6b}は、H、ハロ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆アルコキシ、—OH、—CH₂OH、—C(O)(C₁—C₆アルキル)、

—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は

(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、当該C₃—C₆シクロアルキル、

(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

但し、

(i) XがNである場合、R^{3b}及びR^{4b}が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の式の環を形成し、

10

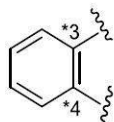
20

30

40

50

【化 2 3 1】



(i i) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 、及び R^{6b} のうちの 1 つ以下が、クロロであることを条件とする。

【0100】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、X は、N である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、X は、 CR^{5b} である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、X は、 CR^{5b} であり、 R^{5b} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b} は、

C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b} は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、又は $-CF_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、H である。他の実施形態では、 R^{5b} は、F である。他の実施形態では、 R^{5b} は、Cl である。他の実施形態では、 R^{5b} は、

$-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-CF_3$ である。

【0101】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)$

) (N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、又は-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)である。他の実施形態では、R^{3a}は、Hである。他の実施形態では、R^{3a}は、Clである。他の実施形態では、R^{3a}は、-CNである。他の実施形態では、R^{3a}は、-CH₃である。他の実施形態では、R^{3a}は、-CH(CH₃)₂である。他の実施形態では、R^{3a}は、-OCH₃である。他の実施形態では、R^{3a}は、-NH₂である。他の実施形態では、R^{3a}は、-N(CH₃)₂である。他の実施形態では、R^{3a}は、-CH₂OHである。他の実施形態では、R^{3a}は、-CH(CH₃)(OH)である。他の実施形態では、R^{3a}は、-C(CH₃)₂(OH)である。他の実施形態では、R^{3a}は、-CH₂NH₂である。他の実施形態では、R^{3a}は、-C(O)CH₃である。他の実施形態では、R^{3a}は、-C(O)OCH₂CH₃である。他の実施形態では、R^{3a}は、-S(O)₂-(CH₃)である。他の実施形態では、R^{3a}は、-S(O)(NH)(CH₃)である。他の実施形態では、R^{3a}は、-CH₂C(O)NH₂である。他の実施形態では、R^{3a}は、-CH₂C(O)NH(CH₃)である。他の実施形態では、R^{3a}は、-NHC(O)CH₃である。他の実施形態では、R^{3a}は、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)である。他の実施形態では、R^{3a}は、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)である。他の実施形態では、R^{3a}は、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)である。他の実施形態では、R^{3a}は、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)である。

10

20

30

40

50

【0102】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{5a}は、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆アルキル)、又は-C(O)O(C₁-C₆アルキル)である。他の実施形態では、R^{5a}は、C₁-C₆アルキルである。他の実施形態では、R^{5a}は、C₁-C₆アルコキシである。他の実施形態では、R^{5a}は、-CH₂O(C₁-C₆アルキル)である。他の実施形態では、R^{5a}は、-C(O)O(C₁-C₆アルキル)である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{5a}は、H、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、又は-C(O)OCH₂CH₃である。他の実施形態では、R^{5a}は、Hである。他の実施形態では、R^{5a}は、-CH₃である。他の実施形態では、R^{5a}は、-OCH₃である。他の実施形態では、R^{5a}は、-OCH₂CH₃である。他の実施形態では、R^{5a}は、-CH₂OHである。他の実施形態では、R^{5a}は、-CH₂OCH₃である。他の実施形態では、R^{5a}は、-C(O)OCH₂CH₃である。

【0103】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{2b}は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₆アルコキシである。他の実施形態では、R^{2b}は、ハロである。他の実施形態では、R^{2b}は、C₁-C₆アルキルである。他の実施形態では、R^{2b}は、C₁-C₆アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{2b}は、H、F、-CH₃、-CH(CH₃)₂、又は-OCH₃である。他の実施形態では、R^{2b}は、Hである。他の実施形態では、R^{2b}は、Fである。他の実施形態では、R^{2b}は、-CH₃である。他の実施形態では、R^{2b}は、-CH(CH₃)₂である。他の実施形態では、R^{2b}は、-OCH₃である。

【0104】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{3b}は、H又はC₁-C₆アルキルである。他の実施形態では、R^{3b}は、C₁-C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{3b}は、H又は-CH₃である。他の実施形態では、R^{3b}は、Hである。他の実施形態では、R^{3b}は、

—CH₃である。

【0105】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-2）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{4b}は、C₂—C₆アルキル、C₂—C₆ハロアルキル、C₄—C₆シクロアルキル、（C₁—C₆アルキル）—（C₃—C₆シクロアルキル）—、又は（C₁—C₆ハロアルキル）—（C₃—C₆シクロアルキル）—であり、当該C₄—C₆シクロアルキル、（C₁—C₆アルキル）—（C₃—C₆シクロアルキル）—、又は（C₁—C₆ハロアルキル）—（C₃—C₆シクロアルキル）—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、R^{4b}は、C₂—C₆アルキルである。他の実施形態では、R^{4b}は、C₂—C₆ハロアルキルである。他の実施形態では、R^{4b}は、C₄—C₆シクロアルキルであり、当該シクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、R^{4b}は、（C₁—C₆アルキル）—（C₃—C₆シクロアルキル）—であり、当該（C₁—C₆アルキル）—（C₃—C₆シクロアルキル）—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、R^{4b}は、（C₁—C₆ハロアルキル）—（C₃—C₆シクロアルキル）—であり、当該（C₁—C₆ハロアルキル）—（C₃—C₆シクロアルキル）—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-2）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{4b}は、—CH（CH₃）₂、—C（CH₃）₃、—C（CH₃）₂（CH₂CH₃）、—C（CH₃）₂（CF₃）、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、3,3-ジフルオロシクロブチル、3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルである。他の実施形態では、R^{4b}は、—CH（CH₃）₂である。他の実施形態では、R^{4b}は、—C（CH₃）₃である。他の実施形態では、R^{4b}は、—C（CH₃）₂（CH₂CH₃）である。他の実施形態では、R^{4b}は、—C（CH₃）₂（CF₃）である。他の実施形態では、R^{4b}は、1-トリフルオロメチルシクロプロピルである。他の実施形態では、R^{4b}は、3,3-ジフルオロシクロブチルである。他の実施形態では、R^{4b}は、3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルである。

10

20

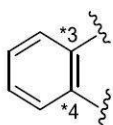
30

【0106】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-2）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{3b}及びR^{4b}は、それらが結合している炭素原子と一緒に

なって、式

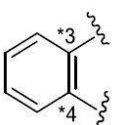
【化232】



の環を形成する。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-2）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{3b}及びR^{4b}は、それらが結合している炭素原子と一緒に

なって、式

【化233】



の環を形成し、R^{2b}は、Hである。

【0107】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-2）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{6b}は、H、C₁—C₆アルキル、又はC₁—C₆アルコキシである。他の実施形態では、R^{6b}は、C₁—C₆アルキルである。他の実施形態では

40

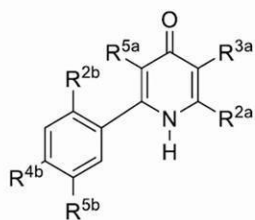
50

、 R^{6b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-2）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6b} は、 H 、 $-CH_3$ 、又は $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{6b} は、 H である。他の実施形態では、 R^{6b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{6b} は、 $-OCH_3$ である。

【0108】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C-1）の化合物、

【化234】



(I-C-1)

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2a} 及び R^{3a} は、以下のように、

(i) R^{2a} は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-N(C_1-C_6アルキル)(C_1-C_6ハロアルキル)$ 、又は $-N(C_1-C_6ハロアルキル)_2$ であり、

R^{3a} は、 H 、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-OH$ 、

$-(C_1-C_6アルキレン)-(C_1-C_6アルコキシ)$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、

$-(C_1-C_6アルキレン)-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6アルキル)$ 、

$-C(O)N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6アルキル)$ 、

$-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、

$-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、

$-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、

$-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6アルキル)$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4～10員ヘテロシクリル、

4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールが、必要に応じて1～2個の R^a で置換されている、あるいは

(ii) R^{3a} は、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6アルキル))R'$ 、又は $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、

R^{2a} 及び R' は、それらが結合する原子と一緒にあって、一緒に結合して

4～7員ヘテロシクリルを形成すると定義され、

R^{5a} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、

$-CH_2O(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6ハロアルキル)$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6ハロアルキル)$ 、又は

4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて R^a で置換さ

10

20

30

40

50

れており、

各 R^a は独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、

4～10 員ヘテロシクリル、又は $-(4\sim 10 \text{ 員ヘテロシクリル})-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ であり、

R^{2b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は
 $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は
 $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{5b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は
 $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

但し、

(i) R^{2a} が、Hである場合、 R^{3a} が、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

$-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、

$-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

(i i) R^{2b} 、 R^{4b} 、及び R^{5b} のうちの1つ以下が、クロロであることを条件とする。

【0109】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

$-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、

$-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

R^{5a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、

$-CH_2O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ である。

【0110】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

【0111】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、H 又は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2a} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、H 又は $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、H である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-CH_3$ である。

【0112】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-C(O)NH_2$

10

20

30

40

50

、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4～10員ヘテロシクリル、4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、必要に応じて1～2個の R^a で置換されており、各 R^a は独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、シクロプロピル、アゼチジニル、又は1-メチルアゼチジニルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、又は $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHS(O)_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_3-C_7 シクロアルキルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_6-C_{10} アリールである。他の実施形態では、 R^{3a} は、4～10員ヘテロシクリルであり、当該ヘテロシクリルは、必要に応じて1～2個の R^a で置換されており、各 R^a は独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、シクロプロピル、アゼチジニル、又は1-メチルアゼチジニルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて1～2個の R^a で置換されており、各 R^a は独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、シクロプロピル、アゼチジニル、又は1-メチルアゼチジニルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 、 $-S(O)(NH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、シクロプロピル、フェニル、

10

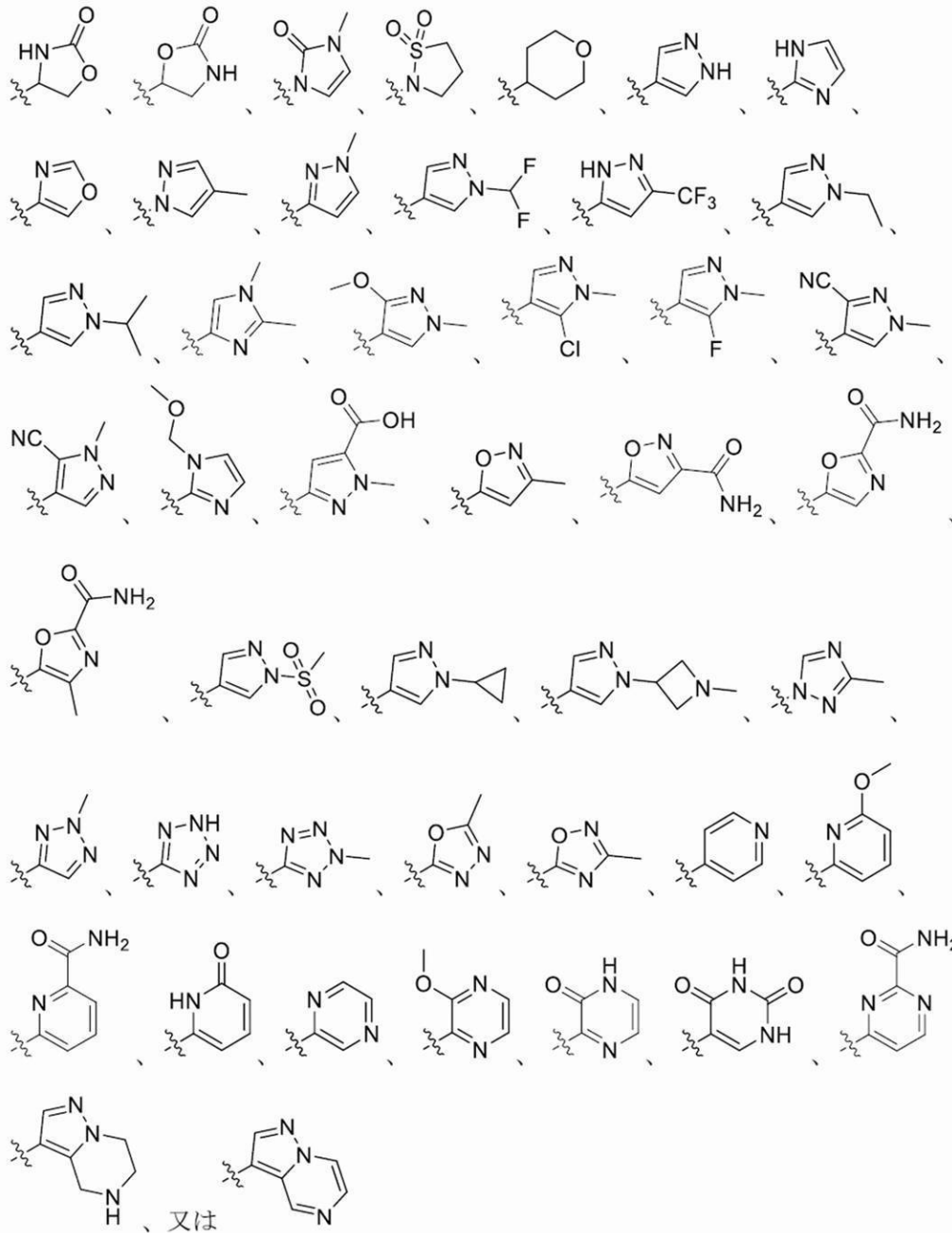
20

30

40

50

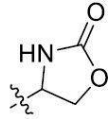
【化 2 3 5】



である。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、又は
 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 H である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 Cl である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CN$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2-(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2C(O)NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ である。他の実施形態

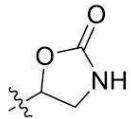
では、 R^{3a} は、Brである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHS(O)_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-SCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、シクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、フェニルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化236】

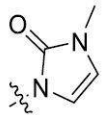


10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化237】

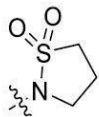


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化238】



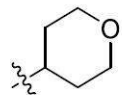
20

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化239】

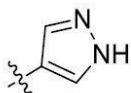


30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化240】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化241】



40

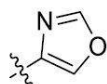
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化242】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

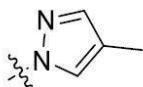
50

【化 2 4 3】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

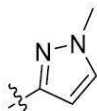
【化 2 4 4】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

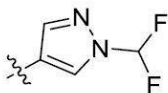
10

【化 2 4 5】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

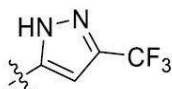
【化 2 4 6】



20

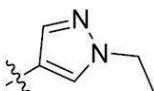
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 2 4 7】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

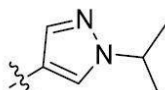
【化 2 4 8】



30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

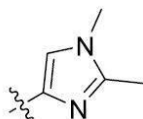
【化 2 4 9】



40

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

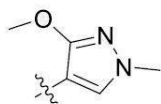
【化 2 5 0】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

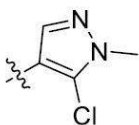
50

【化 2 5 1】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

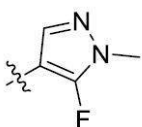
【化 2 5 2】



10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

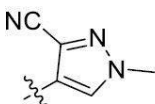
【化 2 5 3】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

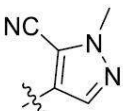
20

【化 2 5 4】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

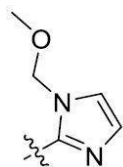
【化 2 5 5】



30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

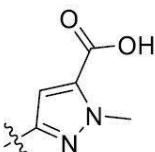
【化 2 5 6】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

40

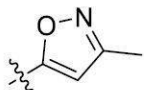
【化 2 5 7】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

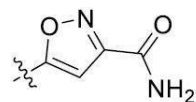
50

【化 2 5 8】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

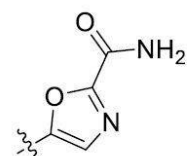
【化 2 5 9】



10

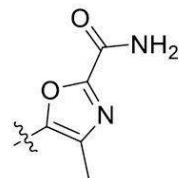
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 2 6 0】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

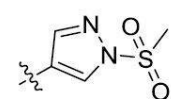
【化 2 6 1】



20

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

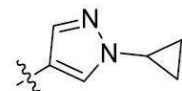
【化 2 6 2】



30

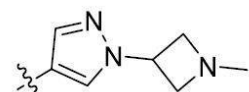
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 2 6 3】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

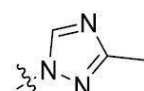
【化 2 6 4】



40

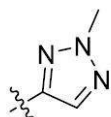
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 2 6 5】

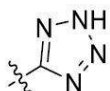


50

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 2 6 6】

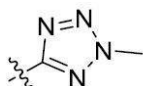


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 2 6 7】



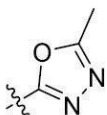
10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 2 6 8】

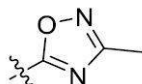


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 2 6 9】

20

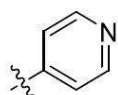


である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 2 7 0】

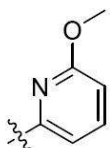


30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 2 7 1】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、
【化 2 7 2】

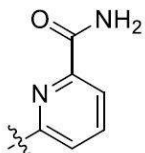


40

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

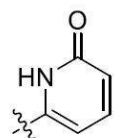
50

【化 2 7 3】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

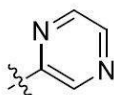
【化 2 7 4】



10

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

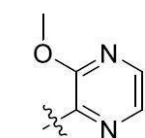
【化 2 7 5】



20

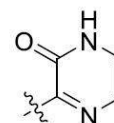
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 2 7 6】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

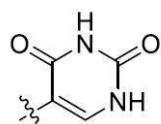
【化 2 7 7】



30

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

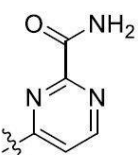
【化 2 7 8】



40

である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

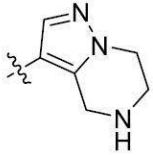
【化 2 7 9】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

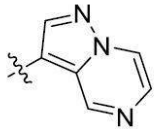
50

【化 2 8 0】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化 2 8 1】



である。

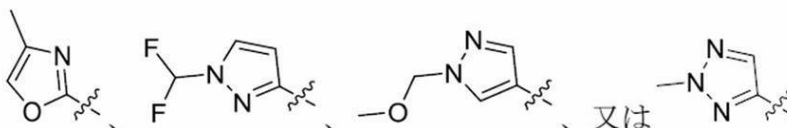
【0 1 1 3】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(NCH_3)R'$ 、又は $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、 R^{2a} 及び R' は、それらが結合する原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)R'$ であり、 R^{2a} 及び R' は、それらが結合している原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2R$ であり、 R^{2a} 及び R' は、それらが結合する原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)R'$ であり、 R^{2a} 及び R' は、それらが結合している原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NCH_3)R'$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2NCH_3R'$ であり、 R^{2a} 及び R' は、それらが結合している原子と一緒に、一緒に結合して6員ヘテロシクリルを形成する。

【0 1 1 4】

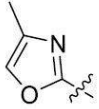
いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、又は4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて R^a で置換されており、 R^a は、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CH_2OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H又は $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{5a} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5a} は、4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて R^a で置換されており、 R^a は、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CH_2OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、H、Br、 $-CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、

【化 2 8 2】



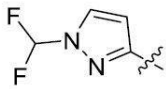
である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-1) の化合物、又はその薬学

的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、 H 又は $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 H である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 Br である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、
【化283】

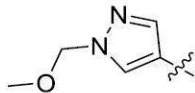


10

である。他の実施形態では、 R^{5a} は、
【化284】

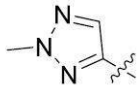


である。他の実施形態では、 R^{5a} は、
【化285】



20

である。他の実施形態では、 R^{5a} は、
【化286】



である。

30

【0115】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、ハ口、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2b} は、ハ口である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、又は $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 F である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 Cl である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-OCH_3$ である。

40

【0116】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハ口アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 ハ口アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、又は $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ である。他の実施形態で

50

は、 R^{4b} は、 $-OCH_3$ である。

【0117】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{5b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b} は、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、又は $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、F である。他の実施形態では、 R^{5b} は、Cl である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-CF_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-OCH_3$ である。

10

【0118】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシであり、

R^{4b} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_1-C_6 アルコキシであり、

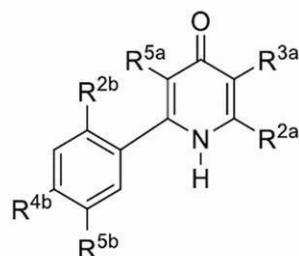
R^{5b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである。

20

【0119】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-2) の化合物、

【化287】



(I-C-2)

30

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

$-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、

40

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、

50

—CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、—CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、又は—NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)であり、

R^{5a}は、H、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、—CH₂OH、

—CH₂O(C₁—C₆アルキル)、—CH₂O(C₁—C₆ハロアルキル)、—C(O)O(C₁—C₆アルキル)、又は—C(O)O(C₁—C₆ハロアルキル)であり、

R^{2b}は、ハロ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、—OH、—CH₂OH、

—C(O)(C₁—C₆アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、当該C₃—C₆シクロアルキル、

(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b}は、ハロ、C₂—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₁—C₆ハロアルコキシ、—OH、—CH₂OH、—C(O)(C₁—C₆アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は

(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、当該C₃—C₆シクロアルキル、

(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{5b}は、ハロ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、—OH、—CH₂OH、

—C(O)(C₁—C₆アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は

(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、当該C₃—C₆シクロアルキル、

(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

但し、

(i) R^{2a}が、Hである場合、R^{3a}が、ハロ、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、—OH、—NH₂、

—NH(C₁—C₆アルキル)、—N(C₁—C₆アルキル)₂、—(C₁—C₆アルキレン)—OH、—(C₁—C₆アルキレン)—(C₁—C₆アルコキシ)、

—(C₁—C₆アルキレン)—NH₂、—(C₁—C₆アルキレン)—NH(C₁—C₆アルキル)、—(C₁—C₆アルキレン)—N(C₁—C₆アルキル)₂、

—C(O)(C₁—C₆アルキル)、—C(O)NH₂、—C(O)NH(C₁—C₆アルキル)、—C(O)N(C₁—C₆アルキル)₂、—S(O)₂—(C₁—C₆アルキル)、

—S(O)(NH)(C₁—C₆アルキル)、—CH₂C(O)NH₂、—CH₂C(O)NH(C₁—C₆アルキル)、—CH₂C(O)N(C₁—C₆アルキル)₂、

—NHC(O)(C₁—C₆アルキル)、—CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、—CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、

—CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、又は—NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)であり、

(i i) R^{2b} 、 R^{4b} 、及び R^{5b} のうちの1つ以下が、クロロであることを条件とする。

【0120】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

10

【0121】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

20

【0122】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、 H 又は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2a} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、 H 又は $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 H である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-CH_3$ である。

【0123】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、 H 、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、又は $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 H である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 Cl である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CN$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2-(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2C(O)NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ である。

30

40

50

$\text{H}_3) \text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ である。

【0124】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、 H 又は $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、 H 又は $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 H である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である。

【0125】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、 $-\text{CH}_3$ である。

【0126】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 $\text{C}_2-\text{C}_6\text{アルキル}$ 又は $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $\text{C}_2-\text{C}_6\text{アルキル}$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 又は $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ である。

【0127】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b} は、ハロ、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、又は $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b} は、 F 、 Cl 、 $-\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CF}_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 F である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 Cl である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b} は、 $-\text{CF}_3$ である。

【0128】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2b} は、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ であり、

R^{4b} は、 $\text{C}_2-\text{C}_6\text{アルキル}$ 又は $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ であり、

R^{5b} は、ハロ、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、又は $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ である。

【0129】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2b} は、 $-\text{CH}_3$ であり、

R^{4b} は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 又は $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ であり、

R^{5b} は、 F 、 Cl 、 $-\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CF}_3$ である。

【0130】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-1)の化合物、

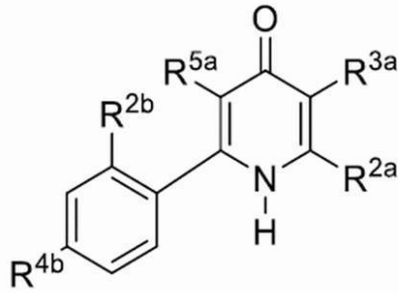
10

20

30

40

【化 2 8 8】



(I-D-1)

10

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2a}及びR^{3a}は、以下のように、

(i) R^{2a}は、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆ハロアルキル、C₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆ハロアルコキシ、－N(C₁－C₆アルキル)₂、

－N(C₁－C₆アルキル)(C₁－C₆ハロアルキル)、又は－N(C₁－C₆ハロアルキル)₂であり、

R^{3a}は、H、ハロ、－CN、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆ハロアルキル、C₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆ハロアルコキシ、－OH、－NH₂、－NH(C₁－C₆アルキル)、－N(C₁－C₆アルキル)₂、－(C₁－C₆アルキレン)－OH、

20

－(C₁－C₆アルキレン)－(C₁－C₆アルコキシ)、－(C₁－C₆アルキレン)－NH₂、－(C₁－C₆アルキレン)－NH(C₁－C₆アルキル)、

－(C₁－C₆アルキレン)－N(C₁－C₆アルキル)₂、－C(O)(C₁－C₆アルキル)、－C(O)NH₂、－C(O)NH(C₁－C₆アルキル)、

－C(O)N(C₁－C₆アルキル)₂、－C(O)O(C₁－C₆アルキル)、－S(O)₂－(C₁－C₆アルキル)、－S(O)(NH)(C₁－C₆アルキル)、

－CH₂C(O)NH₂、－CH₂C(O)NH(C₁－C₆アルキル)、－CH₂C(O)N(C₁－C₆アルキル)₂、－NHC(O)(C₁－C₆アルキル)、

－CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、－CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、

30

－CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、又は－NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)－C(O)NHC(O)(C₁－C₆アルキル)、

－NHS(O)₂CH₃、－S(C₁－C₆アルキル)、C₃－C₇シクロアルキル、C₆－C₁₀アリール、4～10員ヘテロシクリル、

4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、必要に応じて1～2個のR^aで置換されている、あるいは

(ii) R^{3a}は、－S(O)R'、－S(O)₂R'、－S(O)(NH)R'、－S(O)(N(C₁－C₆アルキル))R'、又は－S(O)₂NCH₃R'であり、

R^{2a}及びR'は、それらが結合する原子と一緒にあって、一緒に結合して

40

4～7員ヘテロシクリルを形成すると定義され、

R^{5a}は、H、ハロ、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆ハロアルキル、C₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆ハロアルコキシ、－CH₂OH、

－CH₂O(C₁－C₆アルキル)、－CH₂O(C₁－C₆ハロアルキル)、－C(O)O(C₁－C₆アルキル)、又は－C(O)O(C₁－C₆ハロアルキル)、又は

4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じてR^aで置換されており、

各R^aは独立して、ハロ、－CN、－OH、オキソ、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆ハロアルキル、C₁－C₆アルコキシ、

－(C₁－C₆アルキレン)－(C₁－C₆アルコキシ)、－C(O)NH₂、－C(O)

50

) OH、 $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_3-C_7 シクロアルキル、
4～10員ヘテロシクリル、又は $-(4\sim 10\text{員ヘテロシクリル})-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ であり、

R^{2b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、
 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、
 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、
 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は
 $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、
 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、
 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、
 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は
 $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

但し、

(i) R^{2b} 及び R^{4b} のうちの1つ以下が、クロロであり、

(ii) R^{4b} が、クロロ又はブromoである場合、 R^{2b} が、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、
 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、
 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は
 $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルが、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されていることを条件とする。

【0131】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2a} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

$-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、

$-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、
 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、又は $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ であり、

R^{5a} は、 H 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルコキシ}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ である。

【0132】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、ハロ、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ 、 $\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は

$(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ であり、当該 $\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル}$ 、

$(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 、又は $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

【0133】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、又は

$-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、

$\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、

$-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、又は $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-\text{CH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-\text{CF}_3$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-\text{OCH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0134】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、 H 、ハロ、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、

$-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、4~10員ヘテロシクリル、又は4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、必要に応じて R^a で置換されており、 R^a は、 $-\text{CN}$ 又は $-\text{CH}_3$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、

H 、ハロ、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})$

$-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、4~10員ヘテロシクリル、又は4~10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、必要に応じて R^a で置換されており、 R^a は、 $-\text{CN}$ 又は $-\text{CH}_3$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、

H 、ハロ、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})$

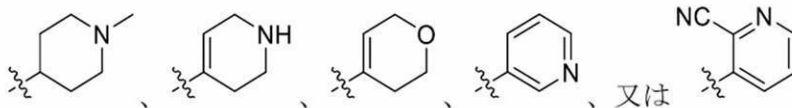
$2 - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

$C_1 - C_6 \text{ アルコキシ}$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

$-(C_1 - C_6 \text{ アルキレン}) - OH$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレン}) - NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2 - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHC(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHS(O)_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、4

～10員ヘテロシクリルであり、当該ヘテロシクリルは、必要に応じて R^a で置換されており、 R^a は、 $-CN$ 又は $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて R^a で置換されており、 R^a は、 $-CN$ 又は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2 - (CH_3)$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)(CH_3)$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、

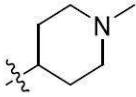
【化289】



である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2 - (CH_3)$ 、 $-NHC(O)(CH_3)$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、Hである。他の実施形態では、 R^{3a} は、Clである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-N(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH(CH_3)(OH)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(CH_3)_2(OH)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2 - (CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHC(O)(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ である。他

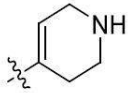
の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NH S(O)_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化290】



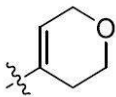
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化291】



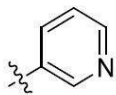
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化292】



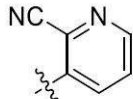
である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化293】



である。他の実施形態では、 R^{3a} は、

【化294】



である。

【0135】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6アルキル)$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6アルキル)$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2O(C_1-C_6アルキル)$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-C(O)O(C_1-C_6アルキル)$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、又は $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 H である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。

【0136】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ

10

20

30

40

50

、又は－OHである。他の実施形態では、 R^{2b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-D-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、F、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は－OHである。他の実施形態では、 R^{2b} は、Fである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、－OHである。

【0137】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-D-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、当ギア C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_3-C_6 シクロアルキルであり、当該シクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、当該 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、当該 $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-D-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、シクロプロピル、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、3,3-ジフルオロシクロプロピル、又は3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、Clである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-CF_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-OCF_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、シクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、1-トリフルオロメチルシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、3,3-ジフルオロシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロピルである。

【0138】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-D-1）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は－OHであり、

R^{4b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、

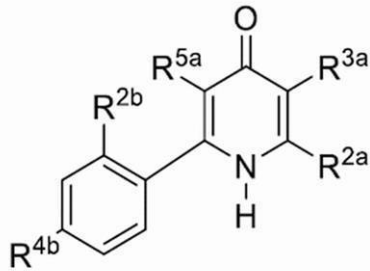
$(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル

) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

【0139】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-D-2) の化合物、

【化295】



(I-D-2)

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2a} は、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、-N (C₁ - C₆ アルキル)₂、

-N (C₁ - C₆ アルキル) (C₁ - C₆ ハロアルキル)、又は -N (C₁ - C₆ ハロアルキル)₂ であり、

R^{3a} は、H、ハロ、-CN、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、-OH、-NH₂、

-NH (C₁ - C₆ アルキル)、-N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- (C₁ - C₆ アルキレン) - OH、- (C₁ - C₆ アルキレン) - (C₁ - C₆ アルコキシ)、

- (C₁ - C₆ アルキレン) - NH₂、- (C₁ - C₆ アルキレン) - NH (C₁ - C₆ アルキル)、- (C₁ - C₆ アルキレン) - N (C₁ - C₆ アルキル)₂、

-C (O) (C₁ - C₆ アルキル)、-C (O) NH₂、-C (O) NH (C₁ - C₆ アルキル)、-C (O) N (C₁ - C₆ アルキル)₂、-C (O) O (C₁ - C₆ アルキル))、

-S (O)₂ - (C₁ - C₆ アルキル)、-S (O) (NH) (C₁ - C₆ アルキル)、

-CH₂ C (O) NH₂、-CH₂ C (O) NH (C₁ - C₆ アルキル)、

-CH₂ C (O) N (C₁ - C₆ アルキル)₂、-NH C (O) (C₁ - C₆ アルキル)

、-CH₂ NH C (O) CH (CH₃) (NH₂)、

-CH₂ N (CH₃) C (O) CH (CH₃) (N (CH₃)₂)、-CH₂ CH₂ NH C (O) CH (CH₃) (NH₂)、又は -NH C (O) CH (CH₃) (NH₂) であり、

R^{5a} は、H、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、-CH₂ OH、

-CH₂ O (C₁ - C₆ アルキル)、-CH₂ O (C₁ - C₆ ハロアルキル)、-C (O) O (C₁ - C₆ アルキル)、又は -C (O) O (C₁ - C₆ ハロアルキル) であり、

R^{2b} は、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、-OH、-CH₂ OH、

-C (O) (C₁ - C₆ アルキル)、-C (O) (C₁ - C₆ ハロアルキル)、C₃ - C₆ シクロアルキル、(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は

(C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - であり、当該 C₃ - C₆ シクロアルキル、

(C₁ - C₆ アルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) -、又は (C₁ - C₆ ハロアルキル) - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b} は、 C_2-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_4-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_4-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

【0140】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-D-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は

$(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、

$(C_1-C_6 \text{ アルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 、又は $(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

【0141】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-D-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-D-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-N(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2a} は、

$-N(CH_3)_2$ である。

【0142】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-D-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-NH_2$ 、

$-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、

$-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、

$-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-D-2) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、 H 、 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、

10

20

30

40

50

$-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-NHC(O)(CH_3)$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、
 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、Hである。他の実施形態では、 R^{3a} は、Clである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-N(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH(CH_3)(OH)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(CH_3)_2(OH)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-S(O)_2-(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHC(O)(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ である。

10

【0143】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6$ アルキル)、又は $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2O(C_1-C_6$ アルキル)である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)である。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、又は $-C(O)OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、Hである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-C(O)OCH_2CH_3$ である。

20

30

【0144】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2b} は、 $-OCH_3$ である。

40

【0145】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 C_2-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ハロアルキル、 C_4-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ であり、当該 C_4-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6$ アルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 、又は $(C_1-C_6$ ハロアルキル) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハ

50

ロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_2-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_2-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_4-C_6 シクロアルキルであり、当該シクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、

(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - であり、当該(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、

(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - であり、当該(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 $-CH(CH_3)_2$ である。

$-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、3,3-ジフルオロシクロブチル、又は3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-CH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、1-トリフルオロメチルシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、3,3-ジフルオロシクロブチルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルである。

【0146】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2b} は、 C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 アルコキシであり、

R^{4b} は、 C_2-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ハロアルキル、 C_4-C_6 シクロアルキル、(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は

(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - であり、当該 C_4-C_6 シクロアルキル、

(C_1-C_6 アルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) -、又は(C_1-C_6 ハロアルキル) - (C_3-C_6 シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

【0147】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-D-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2b} は、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、又は $-OCH_3$ であり、

R^{4b} は、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、3,3-ジフルオロシクロブチル、又は3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチルである。

【0148】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-E-1)の化合物、

10

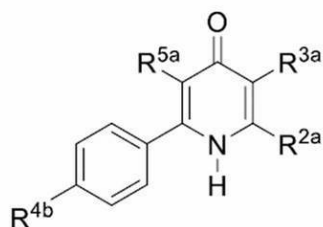
20

30

40

50

【化 2 9 6】



(I-E-1)

10

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2a}は、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆ハロアルキル、C₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆ハロアルコキシ、－N(C₁－C₆アルキル)₂、

－N(C₁－C₆アルキル)(C₁－C₆ハロアルキル)、又は－N(C₁－C₆ハロアルキル)₂であり、

R^{3a}は、H、ハロ、－CN、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆ハロアルキル、C₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆ハロアルコキシ、－OH、－NH₂、

－NH(C₁－C₆アルキル)、－N(C₁－C₆アルキル)₂、－(C₁－C₆アルキレン)－OH、－(C₁－C₆アルキレン)－(C₁－C₆アルコキシ)、

－(C₁－C₆アルキレン)－NH₂、－(C₁－C₆アルキレン)－NH(C₁－C₆アルキル)、

－(C₁－C₆アルキレン)－N(C₁－C₆アルキル)₂、

－C(O)(C₁－C₆アルキル)、－C(O)NH₂、－C(O)NH(C₁－C₆アルキル)、

－C(O)N(C₁－C₆アルキル)₂、－S(O)₂－(C₁－C₆アルキル)、

－S(O)(NH)(C₁－C₆アルキル)、－CH₂C(O)NH₂、－CH₂C(O)NH(C₁－C₆アルキル)、

－CH₂C(O)N(C₁－C₆アルキル)₂、

－NHC(O)(C₁－C₆アルキル)、－CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、

－CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、

－CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、又は－NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)であり、

R^{5a}は、H、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆ハロアルキル、C₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆ハロアルコキシ、－CH₂OH、

－CH₂O(C₁－C₆アルキル)、－CH₂O(C₁－C₆ハロアルキル)、－C(O)O(C₁－C₆アルキル)、

又は－C(O)O(C₁－C₆ハロアルキル)であり、

R^{4b}は、C₁－C₆アルキル、C₂－C₆ハロアルキル、C₂－C₆アルコキシ、－OH、

－CH₂OH、－C(O)(C₁－C₆アルキル)、

－C(O)(C₁－C₆ハロアルキル)、C₃－C₆シクロアルキル、(C₁－C₆アルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－、又は

(C₁－C₆ハロアルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－であり、当該C₃－C₆シクロアルキル、

(C₁－C₆アルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－、又は(C₁－C₆ハロアルキル)－(C₃－C₆シクロアルキル)－中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

30

40

【0149】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-E-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{2a}は、C₁－C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-E-1)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2a}は、

－CH₃である。

【0150】

50

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-E-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H 又は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-E-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H 又は $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、H である。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_3$ である。

【0151】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-E-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H 又は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-E-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H 又は $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、H である。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_3$ である。

【0152】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-E-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルコキシ、又は $-(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ であり、当該シクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_2-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_2-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{4b} は、

$-(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ であり、当該シクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-E-1) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、又は 1-トリフルオロメチルシクロプロピルを含むである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、

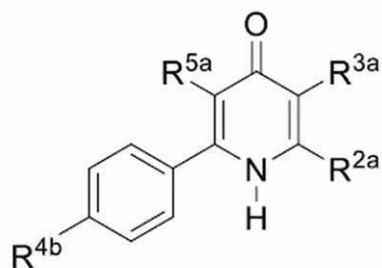
$-C(CH_3)_2(CF_3)$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-OC(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、

1-トリフルオロメチルシクロプロピルである。

【0153】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-E-2) の化合物、

【化297】



(I-E-2)

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2a} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

$-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、
 $-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-OH$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-(C_1-C_6アルコキシ)$ 、
 $-(C_1-C_6アルキレン)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、
 $-C(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6アルキル)$ 、
 $-S(O)(NH)(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、
 $-NHC(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、
 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、
 R^{5a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、
 $-CH_2O(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6ハロアルキル)$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6アルキル)$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6ハロアルキル)$ であり、
 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)(C_1-C_6ハロアルキル)$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6アルキル)-(C_3-C_6シクロアルキル)-$ 、又は $(C_1-C_6ハロアルキル)-(C_3-C_6シクロアルキル)-$ であり、当該 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(C_1-C_6アルキル)-(C_3-C_6シクロアルキル)-$ 、又は $(C_1-C_6ハロアルキル)-(C_3-C_6シクロアルキル)-$ 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

【0154】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-E-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-E-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、
 $-CH_3$ である。

【0155】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-E-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H又は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-E-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、H又は $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3a} は、Hである。他の実施形態では、 R^{3a} は、 $-CH_3$ である。

【0156】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-E-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H又は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-E-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H又は $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5a} は、Hである。他の実施形態では、 R^{5a} は、 $-CH_3$ である。

【0157】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-E-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ハロアルキル、又は $-(C_1-C_6ハロアルキル)-(C_3-C_6シクロアルキル)-$ であり、当該シクロアル

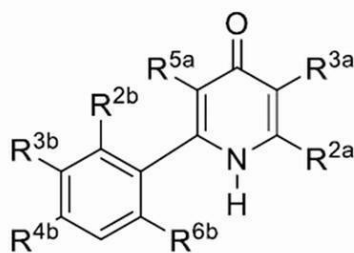
キルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 C_2-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-(C_1-C_6 \text{ハロアルキル})-(C_3-C_6 \text{シクロアルキル})$ であり、当該シクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-E-2)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、又は1-トリフルオロメチルシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ である。他の実施形態では、 R^{4b} は、1-トリフルオロメチルシクロプロピルである。

10

【0158】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式(I-F)の化合物、

【化298】



(I-F)

20

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-N(C_1-C_6 \text{アルキル})_2$ 、

$-N(C_1-C_6 \text{アルキル})(C_1-C_6 \text{ハロアルキル})$ 、又は $-N(C_1-C_6 \text{ハロアルキル})_2$ であり、

R^{3a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

30

$-NH(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{アルキレン})-(C_1-C_6 \text{アルコキシ})$ 、

$-(C_1-C_6 \text{アルキレン})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{アルキレン})-NH(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{アルキレン})-N(C_1-C_6 \text{アルキル})_2$ 、

$-C(O)(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、

$-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、

$-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、

40

$-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ であり、

R^{5a} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-CH_2OH$ 、

$-CH_2O(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ハロアルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、又は $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ハロアルキル})$ であり、

R^{2b} は、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、

50

—C(O)(C₁—C₆アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、当該C₃—C₆シクロアルキル、

(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{3b}は、ハロ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、—OH、—CH₂OH、

—C(O)(C₁—C₆アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、当該C₃—C₆シクロアルキル、

(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{4b}は、ハロ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、—OH、—CH₂OH、

—C(O)(C₁—C₆アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、当該C₃—C₆シクロアルキル、

(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されており、

R^{6b}は、ハロ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆ハロアルコキシ、—OH、—CH₂OH、

—C(O)(C₁—C₆アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、当該C₃—C₆シクロアルキル、

(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

【0159】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I—F)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{2b}は、ハロ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆アルコキシ、—OH、—CH₂OH、—C(O)(C₁—C₆アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は

(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—であり、当該C₃—C₆シクロアルキル、

(C₁—C₆アルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—、又は(C₁—C₆ハロアルキル)—(C₃—C₆シクロアルキル)—中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

【0160】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I—F)の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{3b}は、ハロ、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₁—C₆アルコキシ、—OH、—CH₂OH、—C(O)(C₁—C₆アルキル)、—C(O)(C₁—C₆ハロアルキル)、C₃—C₆シクロアルキル、

($C_1 - C_6$ アルキル) - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) -、又は ($C_1 - C_6$ ハロアルキル) - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - であり、当該 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、($C_1 - C_6$ アルキル) - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) -、又は ($C_1 - C_6$ ハロアルキル) - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

【0161】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6b} は、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、-OH、-CH₂OH、-C(O)($C_1 - C_6$ アルキル)、-C(O)($C_1 - C_6$ ハロアルキル)、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、($C_1 - C_6$ アルキル) - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) -、又は

10

($C_1 - C_6$ ハロアルキル) - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - であり、当該 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、

($C_1 - C_6$ アルキル) - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) -、又は ($C_1 - C_6$ ハロアルキル) - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - 中のシクロアルキルは、必要に応じて1つ以上のハロゲンで置換されている。

【0162】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2a} は、

20

-CH₃ である。

【0163】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、-S(O)(NH)($C_1 - C_6$ アルキル) である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3a} は、-S(O)(NH)(CH₃) である。

【0164】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5a} は、H である。

30

【0165】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、ハロである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2b} は、F である。

【0166】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3b} は、

-CH₃ である。

40

【0167】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b} は、

-C(CH₃)₃ である。

【0168】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6b} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-F) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6b}

50

は、

—CH₃である。

【0169】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I—F）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2b}は、ハロであり、

R^{3b}は、C₁—C₆アルキルであり、

R^{4b}は、C₁—C₆アルキルであり、

R^{6b}は、C₁—C₆アルキルである。

【0170】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I—F）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2b}は、Fであり、

R^{3b}は、—CH₃であり、

R^{4b}は、—C(CH₃)₃であり、

R^{6b}は、—CH₃である。

【0171】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（II）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{3c}は、H、ハロ、C₁—C₆アルキル、又は—S(O)(NH)(C₁—C₆アルキル)である。

【0172】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（II）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、Yは、Nである。いくつかの実施形態では、本発明は、式（II）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、Yは、CR^{3d}である。いくつかの実施形態では、本発明は、式（II）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、Yは、CR^{3d}であり、R^{3d}は、ハロ、C₁—C₆アルキル、又はC₁—C₆ハロアルキルである。他の実施形態では、R^{3d}は、ハロである。他の実施形態では、R^{3d}は、C₁—C₆アルキルである。他の実施形態では、R^{3d}は、C₁—C₆ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式（II）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、Yは、CR^{3d}であり、R^{3d}は、Cl、—CH₃、又は—CF₃である。他の実施形態では、R^{3d}は、Clである。他の実施形態では、R^{3d}は、—CH₃である。他の実施形態では、R^{3d}は、—CF₃である。

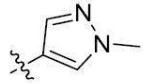
【0173】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（II）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{2c}は、—CH₃である。

【0174】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（II）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{3c}は、H、ハロ、C₁—C₆アルキル、—S(O)₂(C₁—C₆アルキル)、—S(O)(NH)(C₁—C₆アルキル)、又は4～10員ヘテロアリアルであり、当該ヘテロアリアルは、必要に応じてC₁—C₆アルキルで置換されている。いくつかの実施形態では、本発明は、式（II）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{3c}は、H、ハロ、C₁—C₆アルキル、又は—S(O)(NH)(C₁—C₆アルキル)である。他の実施形態では、R^{3c}は、ハロである。他の実施形態では、R^{3c}は、C₁—C₆アルキルである。他の実施形態では、R^{3c}は、—S(O)(NH)(C₁—C₆アルキル)である。他の実施形態では、R^{3c}は、—S(O)₂(C₁—C₆アルキル)である。他の実施形態では、R^{3c}は、4～10員ヘテロアリアルであり、当該ヘテロアリアルは、必要に応じてC₁—C₆アルキルで置換されている。いくつかの実施形態では、本発明は、式（II）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{3c}は、H、Cl、—CH₃、—S(O)₂CH₃、—S(O)(NH)(CH₃)、又は

【化 2 9 9】

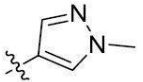


である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3c} は、 H 、 Cl 、 $-CH_3$ 、又は $-S(O)(NH)(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3c} は、 H である。他の実施形態では、 R^{3c} は、 Cl である。他の実施形態では、 R^{3c} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3c} は、

10

$-S(O)(NH)(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3c} は、 $-S(O)_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3c} は、

【化 3 0 0】



である。

【0 1 7 5】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4d} は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4d} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4d} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4d} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、又は $-CF_3$ である。他の実施形態では、 R^{4d} は、 H である。他の実施形態では、 R^{4d} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{4d} は、 $-C(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{4d} は、 $-CF_3$ である。

20

【0 1 7 6】

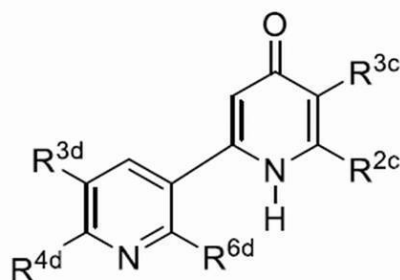
いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6d} は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{6d} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{6d} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6d} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、又は $-OCH(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{6d} は、 H である。他の実施形態では、 R^{6d} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{6d} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{6d} は、 $-OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{6d} は、 $-OCH(CH_3)_2$ である。

30

【0 1 7 7】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I I - A) の化合物、

【化 3 0 1】



(I I - A)

40

50

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^{2c} は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^{3c} は、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $-S(O)(NH)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ であり、

R^{3d} は、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

R^{4d} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

R^{6d} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシである。

【0178】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (II-A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} は、 $-CH_3$ である。

【0179】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (II-A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3c} は、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $-S(O)(NH)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{3c} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 $-S(O)(NH)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (II-A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3c} は、Cl、 $-CH_3$ 、又は $-S(O)(NH)(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{3c} は、Cl である。他の実施形態では、 R^{3c} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3c} は、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ である。

【0180】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (II-A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3d} は、ハロ又は $C_1 - C_6$ アルキルである。他の実施形態では、 R^{3d} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3d} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (II-A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3d} は、Cl 又は $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3d} は、Cl である。他の実施形態では、 R^{3d} は、 $-CH_3$ である。

【0181】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (II-A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4d} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (II-A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4d} は、 $-C(CH_3)_3$ である。

【0182】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (II-A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6d} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式 (II-A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6d} は、 $-CH_3$ である。

【0183】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (III) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2e} は、 $-CH_3$ である。

【0184】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (III) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2f} は、 $-CH_3$ である。

【0185】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (III) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4f} は、 $-C(CH_3)_3$ である。

【0186】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (IV) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2g} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、本

10

20

30

40

50

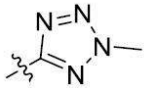
発明は、式（ⅠⅤ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2g} は、 $-CH_3$ である。

【0187】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（ⅠⅤ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3g} は、 C_1-C_6 アルキル又は4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて1個の R^g で置換されており、 R^g は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3g} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3g} は、4～10員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、必要に応じて1個の R^g で置換されており、 R^g は、 $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、本発明は、式（ⅠⅤ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3g} は、 $-CH_3$ 又は

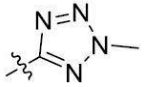
10

【化302】



である。他の実施形態では、 R^{3g} は、 $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3g} は、

【化303】



20

である。

【0188】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（ⅠⅤ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5g} は、 H である。

【0189】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（ⅠⅤ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2h} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式（ⅠⅤ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2h} は、 $-CH_3$ である。

30

【0190】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（ⅠⅤ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4h} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式（ⅠⅤ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4h} は、 $-C(CH_3)_3$ である。

【0191】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（ⅠⅤ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5h} は、ハロ又は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5h} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{5h} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、本発明は、式（ⅠⅤ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5h} は、 Cl 又は $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5h} は、 Cl である。他の実施形態では、 R^{5h} は、 $-CH_3$ である。

40

【0192】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（ⅠⅤ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4h} 及び R^{5h} は、それらが結合しているC原子と一緒に、一緒に結合して C_5-C_6 シクロアルキルを形成し、当該シクロアルキルは、必要に応じて1～2個の C_1-C_6 アルキルで置換されている。他の実施形態では、 R^{4h} 及び R^{5h} は、それらが結合しているC原子と一緒に、一緒に結合して C_6 シクロアルキルを形成し、当該シクロアルキルは、2個のメチルで置換されている。

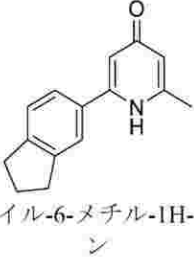
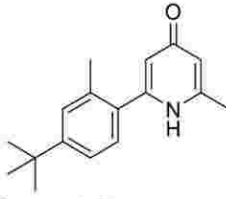
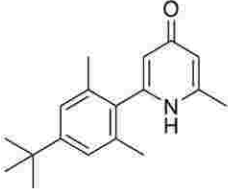
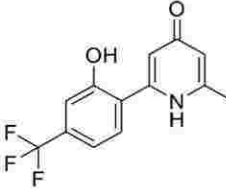
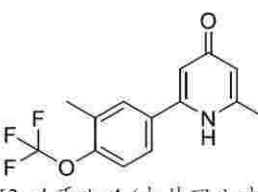
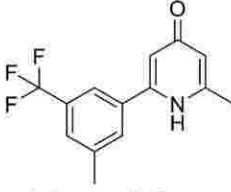
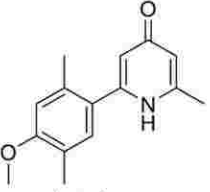
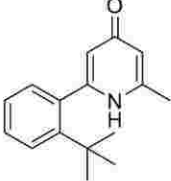
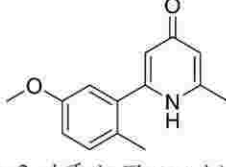
【0193】

50

いくつかの実施形態では、本発明は、表 A から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、表 A から選択される化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【表 A - 1】

表 A. 化合物の構造及び名称。

 2-インダン-5-イル-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(4-tert-ブチル-2,6-ジメチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-メチル-6-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン
 2-メチル-6-[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	 2-(4-メトキシ-2,5-ジメチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(2-tert-ブチルフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(5-メトキシ-2-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン

10

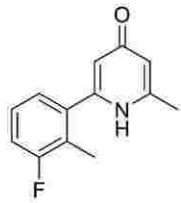
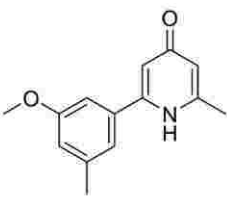
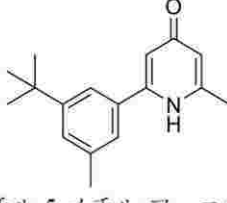
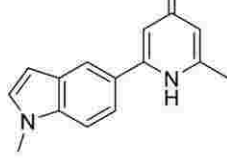
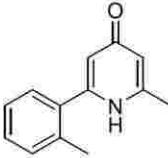
20

30

40

50

【表 A - 2】

 2-(3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(3-メトキシ-5-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(3-tert-ブチル-5-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(4-tert-ブトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-[2-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(3-エトキシ-2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-[2-エトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-メチル-6-(1-メチルインドール-5-イル)-1H-ピリジン-4-オン	 2-メチル-6-(o-トリル)-1H-ピリジン-4-オン

10

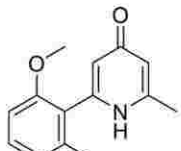
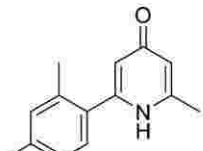
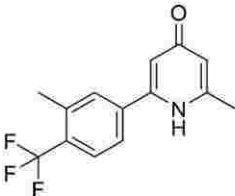
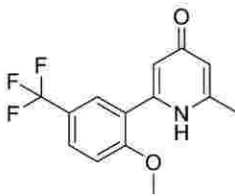
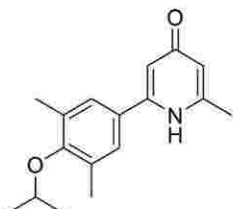
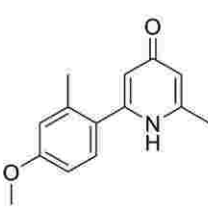
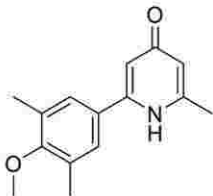
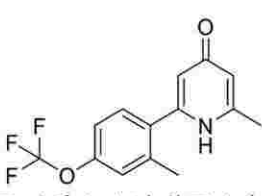
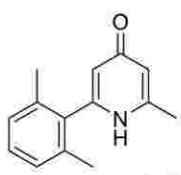
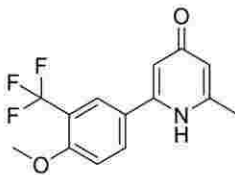
20

30

40

50

【表 A - 3】

 2-(2-メトキシ-6-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-メチル-6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	 2-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(4-メトキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-メチル-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン
 2-(2,6-ジメチルフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン

10

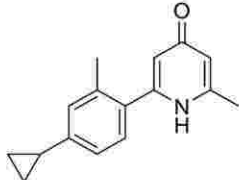
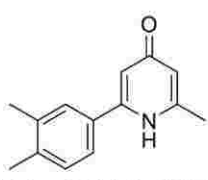
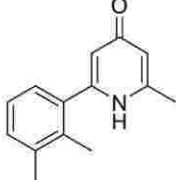
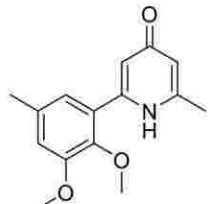
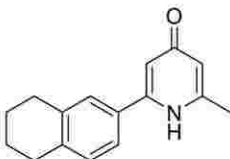
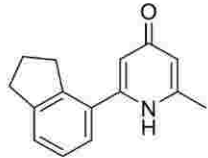
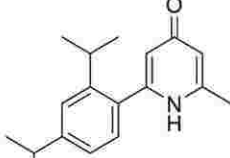
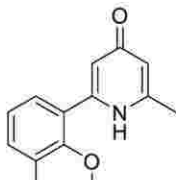
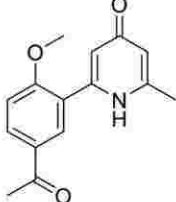
20

30

40

50

【表 A - 4】

 2-(4-シクロプロピル-2-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(3,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(2,3-ジメトキシ-5-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-メチル-6-テトラリン-6-イル-1H-ピリジン-4-オン
 2-インダン-4-イル-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(2,4-ジイソプロピルフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(5-アセチル-2-メトキシ-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン

10

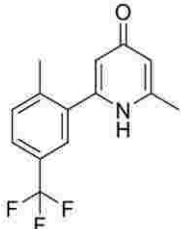
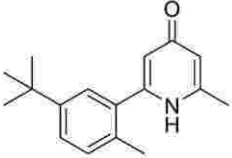
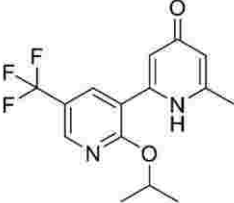
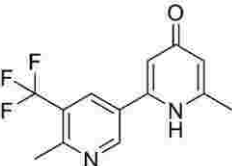
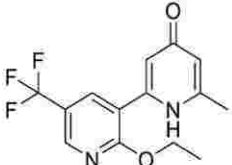
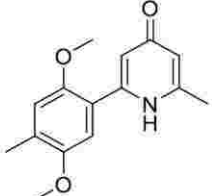
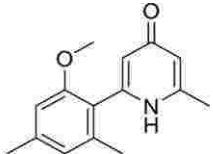
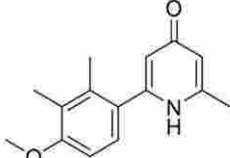
20

30

40

50

【表 A - 5】

 2-メチル-6-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	 2-(4-シクロプロピル-2-フルオロ-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(5-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-[2-イソプロポキシ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-メチル-6-[6-メチル-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1H-ピリジン-4-オン	 2-メチル-6-[5-メチル-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1H-ピリジン-4-オン
 2-[2-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(2,5-ジメトキシ-4-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(2-メトキシ-4,6-ジメチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(4-メトキシ-2,3-ジメチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン

10

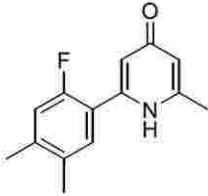
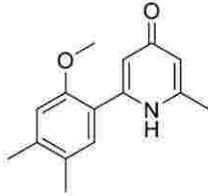
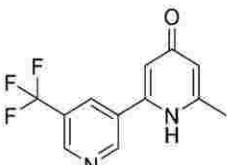
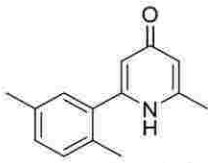
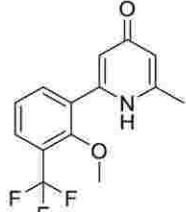
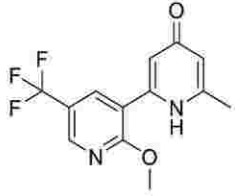
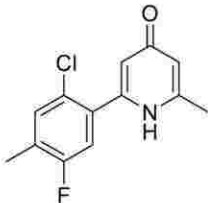
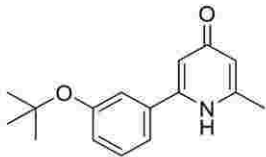
20

30

40

50

【表 A - 6】

 2-(2-フルオロ-4,5-ジメチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(2-メトキシ-4,5-ジメチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-メチル-6-[5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1H-ピリジン-4-オン	 2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(2,5-ジメチルフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(3-tert-ブトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン

10

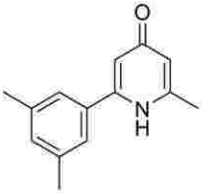
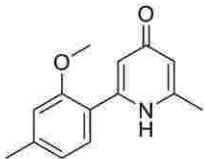
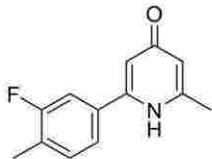
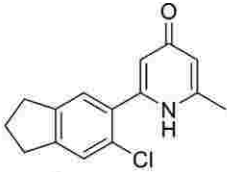
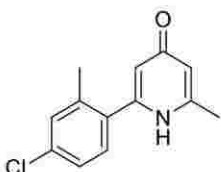
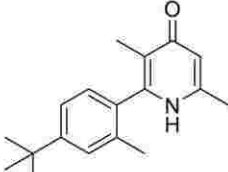
20

30

40

50

【表 A - 7】

 2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(2-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(3,5-ジメチルフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(2-メトキシ-4-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(6-クロロインダン-5-イル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(3-クロロ-2,4-ジメチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン

10

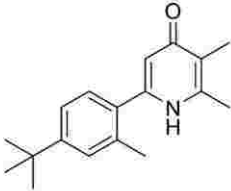
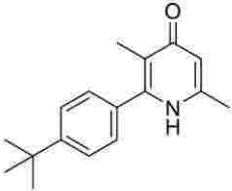
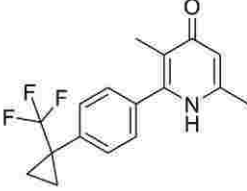
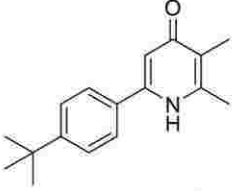
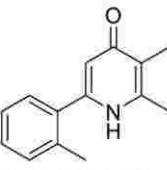
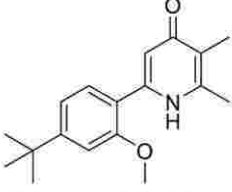
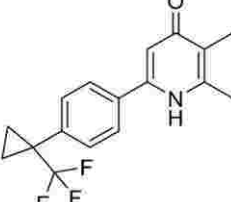
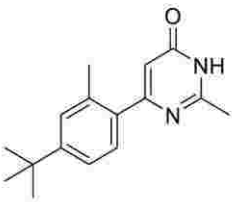
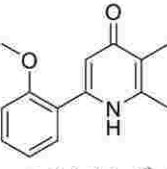
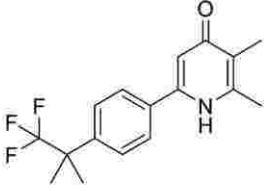
20

30

40

50

【表 A - 8】

 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(4-tert-ブチルフェニル)-3,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン
 3,6-ジメチル-2-[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチルフェニル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン
 2,3-ジメチル-6-(o-トリル)-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン
 2,3-ジメチル-6-[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	 4-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-1H-ピリミジン-6-オン
 6-(2-メトキシフェニル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	 2,3-ジメチル-6-[4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン

10

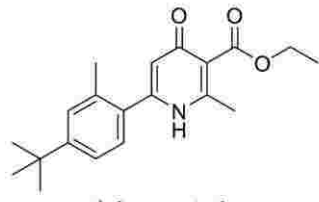
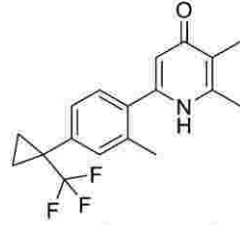
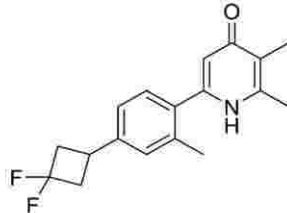
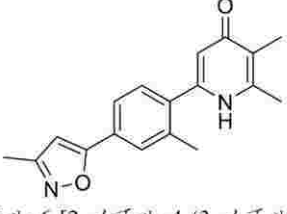
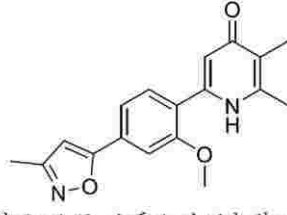
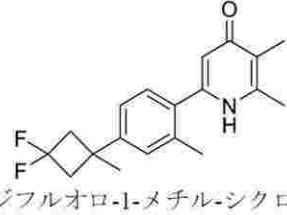
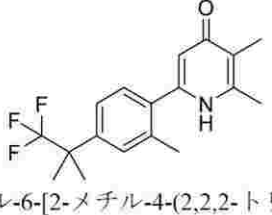
20

30

40

50

【表 A - 9】

 エチル 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート	 2,3-ジメチル-6-[2-メチル-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]-1H-ピリジン-4-オン
 6-[4-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-2-メチル-フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	 2,3-ジメチル-6-[2-メチル-4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン
 6-[2-メトキシ-4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-[4-(1,1-ジメチルプロピル)-2-メチル-フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン
 6-[4-(3,3-ジフルオロ-1-メチル-シクロプロチル)-2-メチル-フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	 2,3-ジメチル-6-[2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン

10

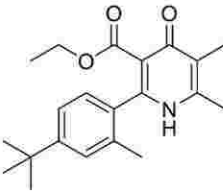
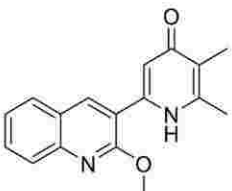
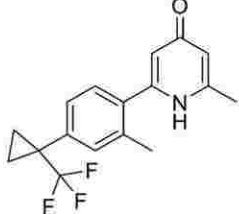
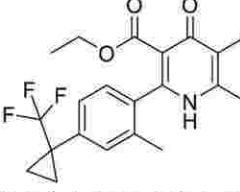
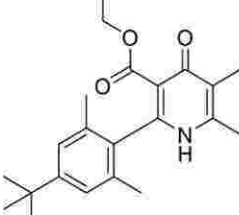
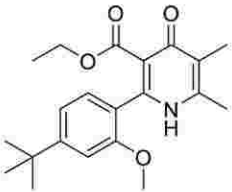
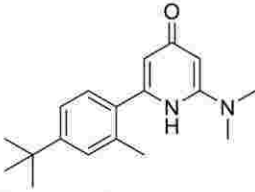
20

30

40

50

【表 A - 10】

 エチル 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート	 6-(2-メトキシ-3-キノリル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン
 エチル 5,6-ジメチル-2-[2-メチル-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	 エチル 5,6-ジメチル-2-[2-メチル-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート
 エチル 2-(4-tert-ブチル-2,6-ジメチル-フェニル)-5,6-ジメチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート	 エチル 2-(4-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-5,6-ジメチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート
 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-6-(ジメチルアミノ)-1H-ピリジン-4-オン	 2-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピリジン-4-オン

10

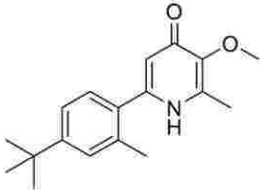
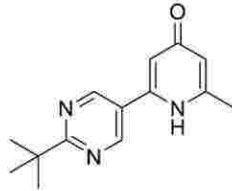
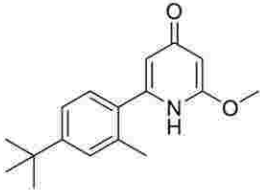
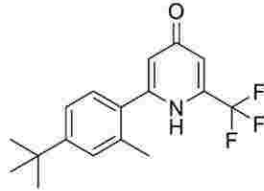
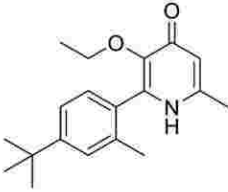
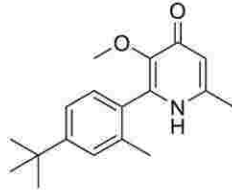
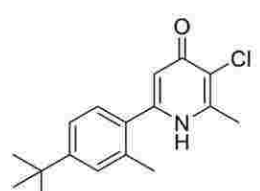
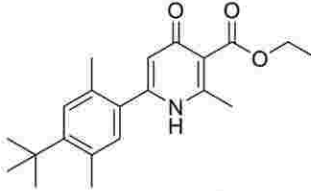
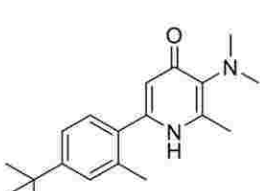
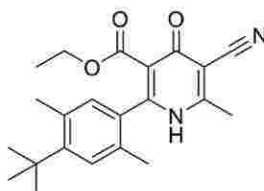
20

30

40

50

【表 A - 1 1】

 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-メトキシ- 2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(2-tert-ブチルピリミジン-5-イル)-6-メチル- 1H-ピリジン-4-オン
 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-6-メトキシ- 1H-ピリジン-4-オン	 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-6-(トリフル オロメチル)-1H-ピリジン-4-オン
 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-エトキシ- 6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-メトキシ- 6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-クロロ-2- メチル-1H-ピリジン-4-オン	 エチル 6-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)- 2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレ ート
 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(ジメチル アミノ)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 エチル 2-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)- 5-シアノ-6-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カ ルボキシレート

10

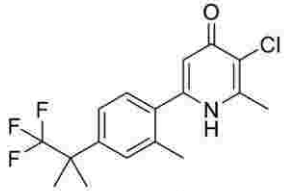
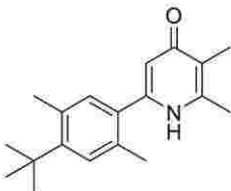
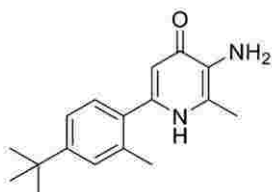
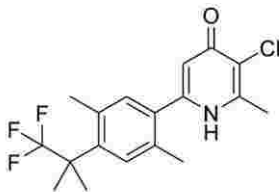
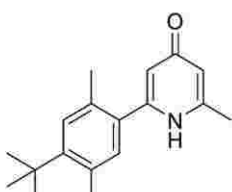
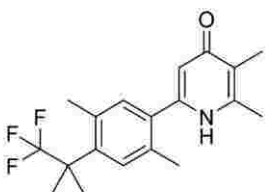
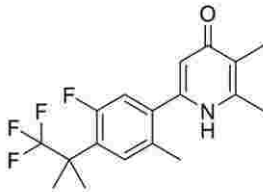
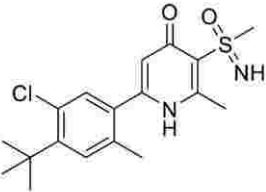
20

30

40

50

【表 A - 1 2】

 3-クロロ-2-メチル-6-[2-メチル-4-(2,2,2-トリフル オロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-1H-ピリジ ン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-2,3-ジメ チル-1H-ピリジン-4-オン
 3-アミノ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2- メチル-1H-ピリジン-4-オン	 3-クロロ-6-[2,5-ジメチル-4-(2,2,2-トリフルオロ- 1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-1H-ピ リジン-4-オン
 2-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-6-メチ ル-1H-ピリジン-4-オン	 6-[2,5-ジメチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメ チル-エチル)フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジ ン-4-オン
 6-[5-フルオロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ- 1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2,3-ジメチル- 1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2- メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリ ジン-4-オン

10

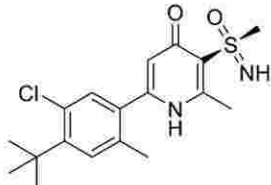
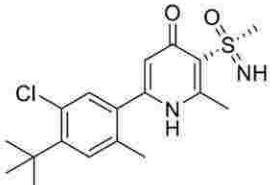
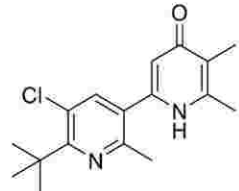
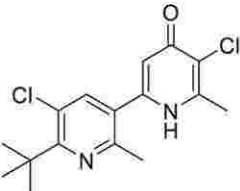
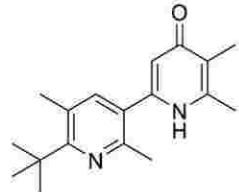
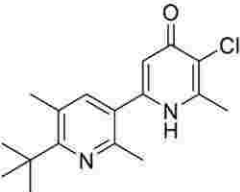
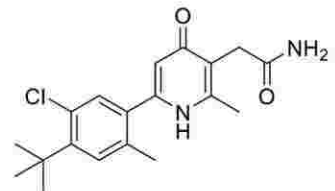
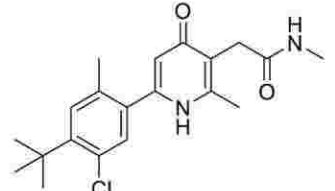
20

30

40

50

【表 A - 1 3】

 (S)-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホニイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン	 (R)-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホニイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン
 6-(6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-3-クロロ-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 6-(6-tert-ブチル-2,5-ジメチル-3-ピリジル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(6-tert-ブチル-2,5-ジメチル-3-ピリジル)-3-クロロ-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]アセトアミド	 2-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-N-メチル-アセトアミド

10

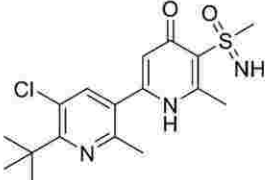
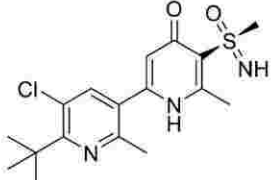
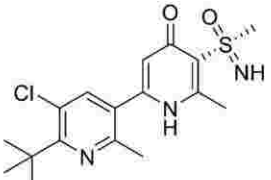
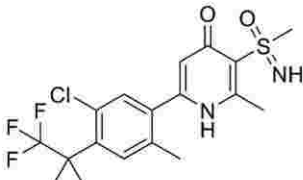
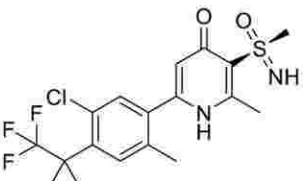
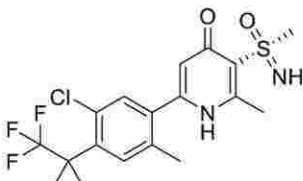
20

30

40

50

【表 A - 1 4】

 6-(6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)- 2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピ リジン-4-オン	 (S)-6-(6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-3-ピリジ ル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)- 1H-ピリジン-4-オン
 (R)-6-(6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-3-ピリジ ル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)- 1H-ピリジン-4-オン	 6-[5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1- ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-3-(メチル スルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン
 (S)-6-[5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ- 1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-3-(メ チルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン	 (R)-6-[5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ- 1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-3-(メ チルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチル-フェニ ル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)- 1H-ピリジン-4-オン	 (S)-6-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチル-フ ェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイ ル)-1H-ピリジン-4-オン

10

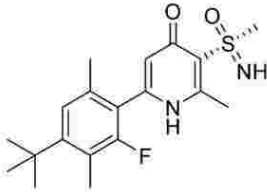
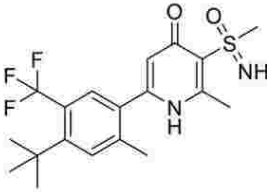
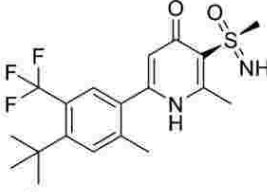
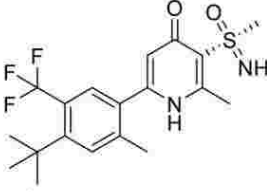
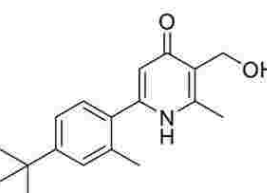
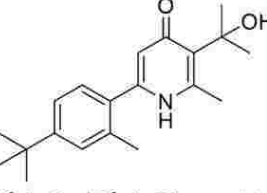
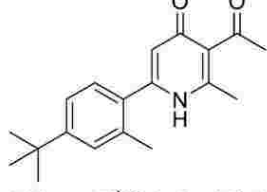
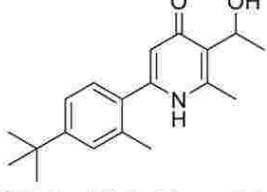
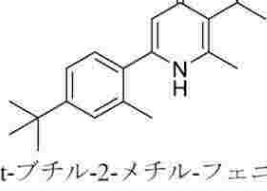
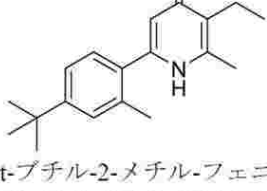
20

30

40

50

【表 A - 1 5】

 (R)-6-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチル-フェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホニイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン	 6-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-3-(メチルスルホニイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン
 (S)-6-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-3-(メチルスルホニイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン	 (R)-6-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-3-(メチルスルホニイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(1-ヒドロキシメチル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 3-アセチル-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 (S)-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 (R)-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン

10

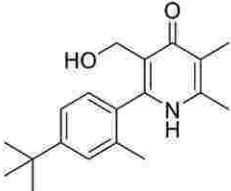
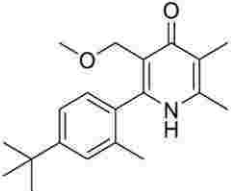
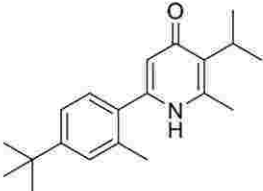
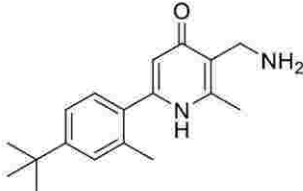
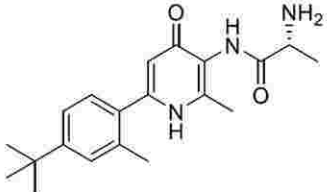
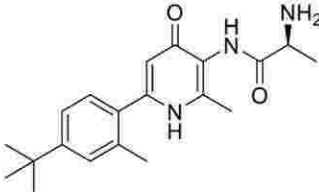
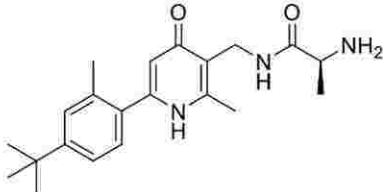
20

30

40

50

【表 A - 1 6】

 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(メトキシメチル)-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-イソプロピル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 3-(アミノメチル)-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 (2R)-2-アミノ-N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]プロパンアミド	 (2S)-2-アミノ-N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]プロパンアミド
 N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]アセトアミド	 (2S)-2-アミノ-N-[[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]メチル]プロパンアミド

10

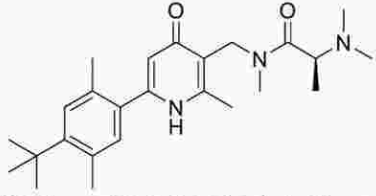
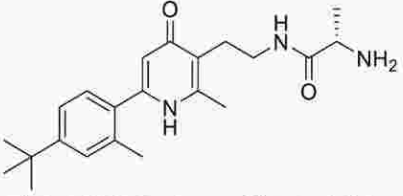
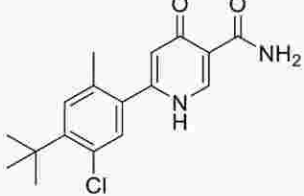
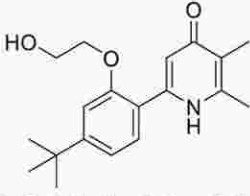
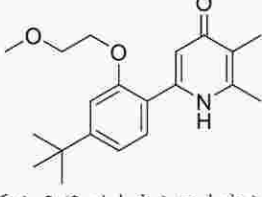
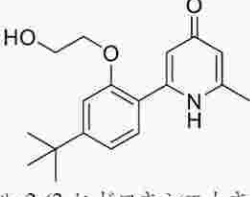
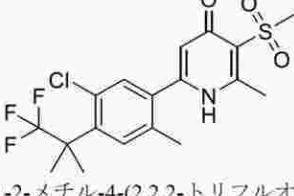
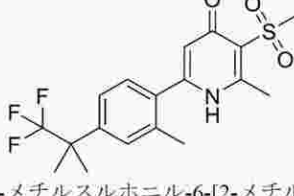
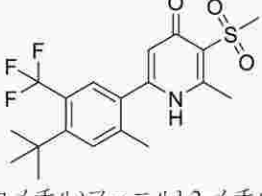
20

30

40

50

【表 A - 17】

 (2S)-N-[[6-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]メチル]-2-(ジメチルアミノ)-N-メチル-プロパンアミド	 (2S)-2-アミノ-N-[[2-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]エチル]プロパンアミド
 6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	 6-[4-tert-ブチル-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン
 6-[4-tert-ブチル-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-[4-tert-ブチル-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 6-[5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジン-4-オン	 2-メチル-3-メチルスルホニル-6-[2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン
 6-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジン-4-オン	

【0194】

いくつかの実施形態では、本発明は、表 B から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、表 B から選択される化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

10

20

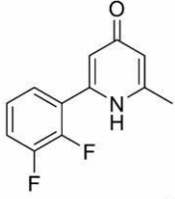
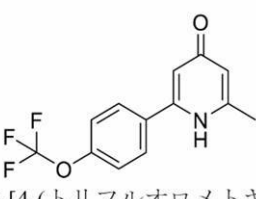
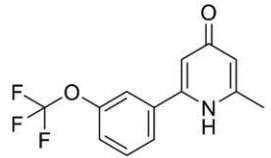
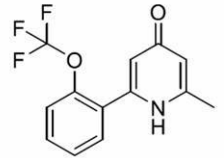
30

40

50

【表 B】

表B. 化合物の構造及び名称。

 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン
 2-メチル-6-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	 2-メチル-6-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン

10

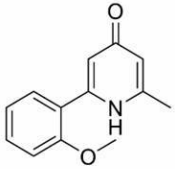
【0195】

いくつかの実施形態では、本発明は、表Cから選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、表Cから選択される化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

20

【表 C】

表C. 化合物の構造及び名称。

 2-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン

30

【0196】

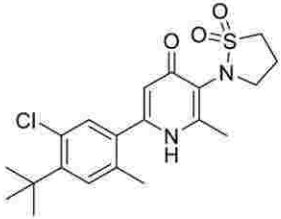
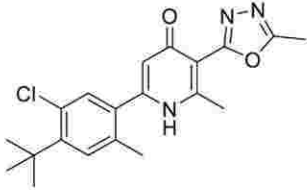
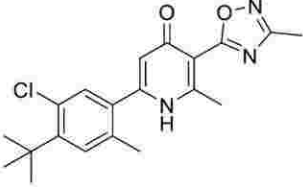
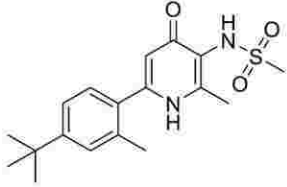
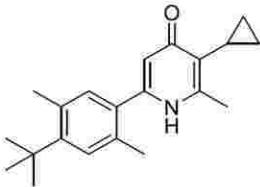
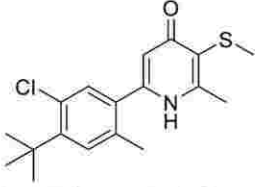
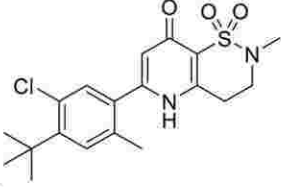
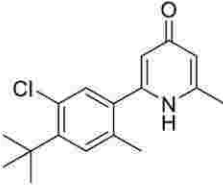
いくつかの実施形態では、本発明は、表Dから選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、表Cから選択される化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

40

50

【表 D - 1】

表D. 化合物の構造及び名称。

 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(1,1-ジオキソ-1,2-チアゾリジン-2-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピリジン-4-オン	 N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド
 6-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-3-シクロプロピル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-メチルスルファニル-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-1,1-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピリド[2,3-c]チアジン-8-オン	 2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン

10

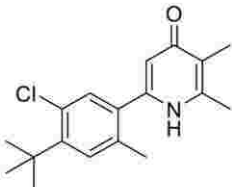
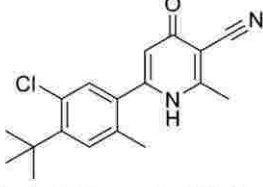
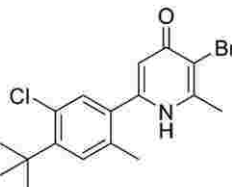
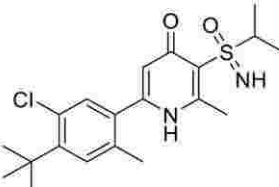
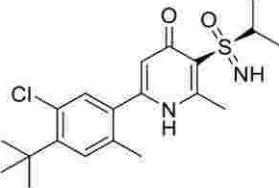
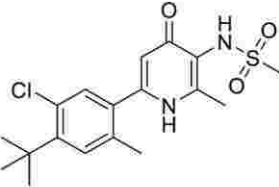
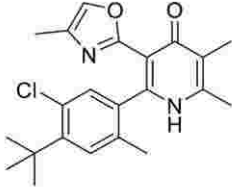
20

30

40

50

【表 D - 2】

 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)- 2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2- メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニトリ ル
 3-ブromo-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3- (イソプロピルスルホンイミドイル)-2-メチル- 1H-ピリジン-4-オン
 (S)-6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-(プロパン-2-イルスルホンイミドイル)ピリジン-4(1H)-オン	 (R)-6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-(プロパン-2-イルスルホンイミドイル)ピリジン-4(1H)-オン
 N-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]メ タンスルホンアミド	 2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)- 5,6-ジメチル-3-(4-メチルオキサゾール-2-イル)- 1H-ピリジン-4-オン

10

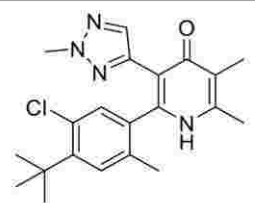
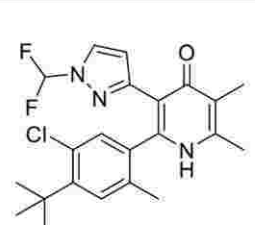
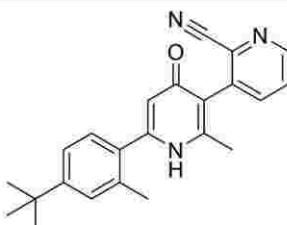
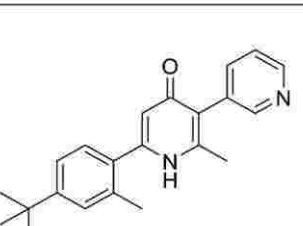
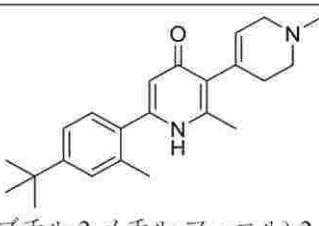
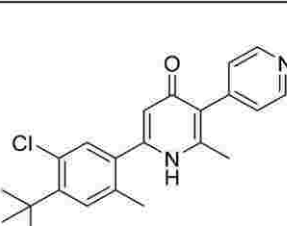
20

30

40

50

【表 D - 3】

 2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-3-(2-メチルトリアゾール-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン	 2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-[1-(メトキシメチル)ピラゾール-4-イル]-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	 3-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリル
 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(3-ピリジル)-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(4-ピリジル)-1H-ピリジン-4-オン

10

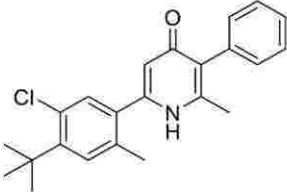
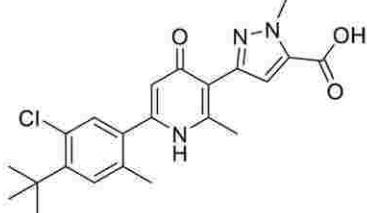
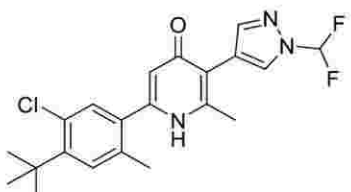
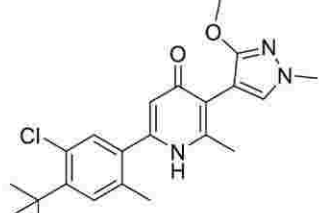
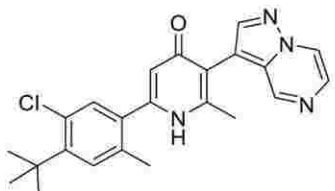
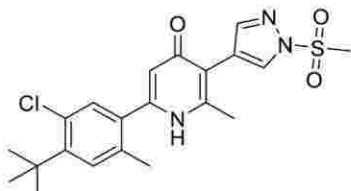
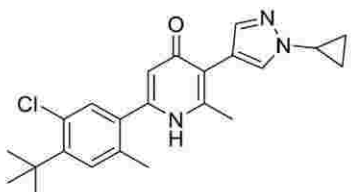
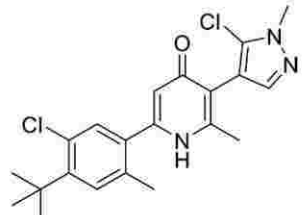
20

30

40

50

【表 D - 4】

 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-フェニル-1H-ピリジン-4-オン	 5-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-2-メチル-ピラゾール-3-カルボン酸
 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(3-メトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1-メチルスルホニルピラゾール-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(1-シクロプロピルピラゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン

10

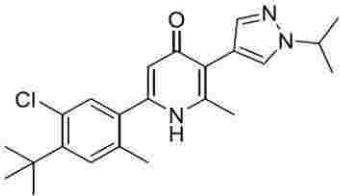
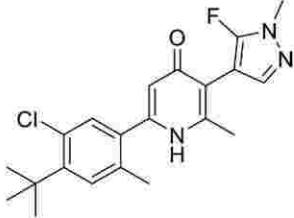
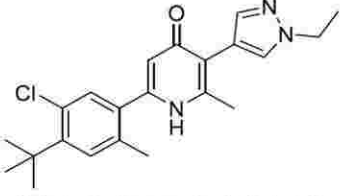
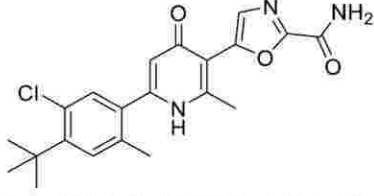
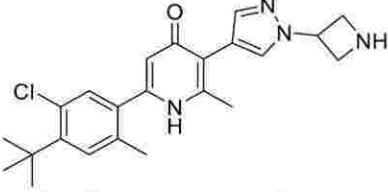
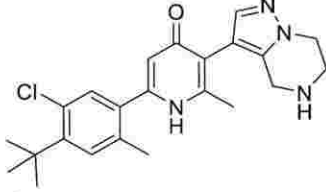
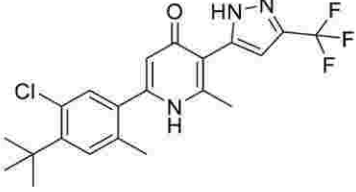
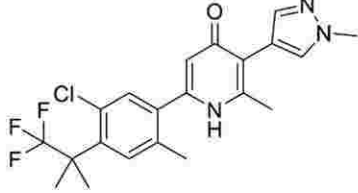
20

30

40

50

【表 D - 5】

 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(1-イソプロピルピラゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(1-エチルピラゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 5-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]オキサゾール-2-カルボキサミド
 3-[1-(アゼチジン-3-イル)ピラゾール-4-イル]-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-ピリジン-4-オン	 6-(5-クロロ-2-メチル-4-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4(1H)-オン

10

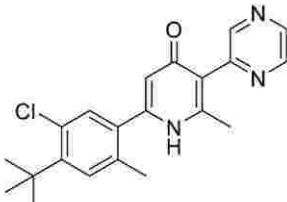
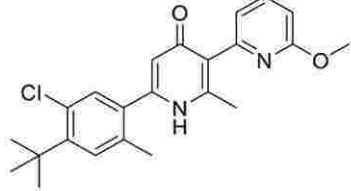
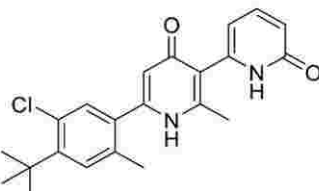
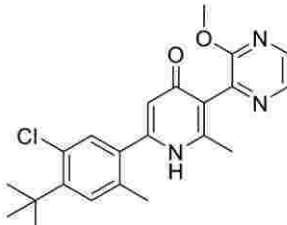
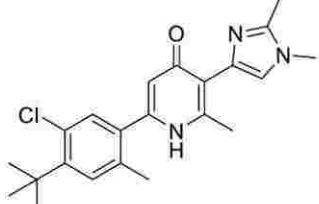
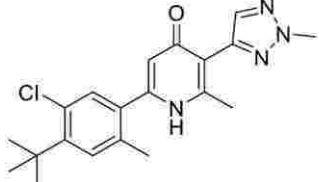
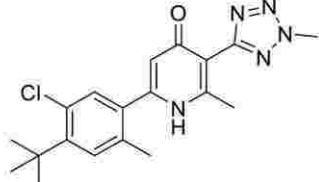
20

30

40

50

【表 D - 6】

 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピラジン-2-イル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(6-メトキシ-2-ピリジル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(6-オキソ-1H-ピリジン-2-イル)-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(3-メトキシピラジン-2-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(1,2-ジメチルイミダゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1-メチルピラゾール-3-イル)-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(2-メチルトリアゾール-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(2-メチルトetraゾール-5-イル)-1H-ピリジン-4-オン

10

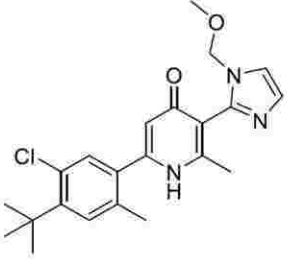
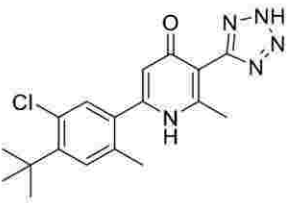
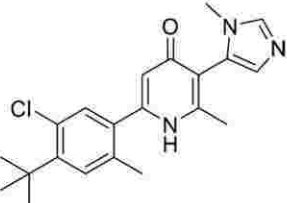
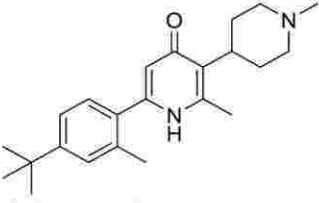
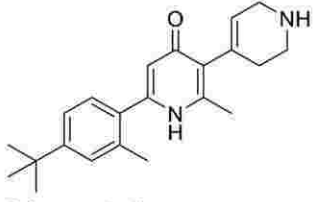
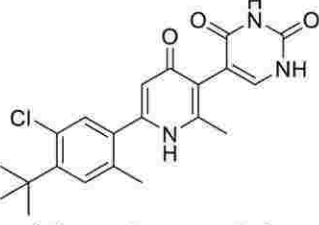
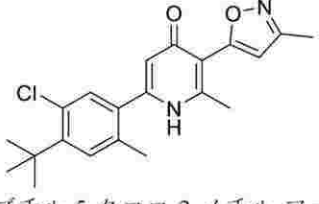
20

30

40

50

【表 D - 7】

 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-[1-(メトキシメチル)イミダゾール-2-イル]-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-4(1H)-オン	 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1-メチル-4-ピペリジル)-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン	 5-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン
 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-1H-ピリジン-4-オン	 4-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-2-メチル-ピラゾール-3-カルボニトリル

10

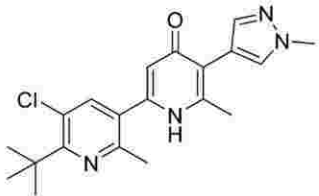
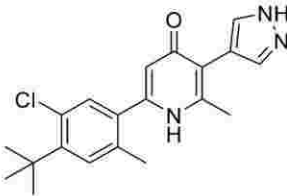
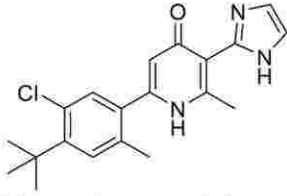
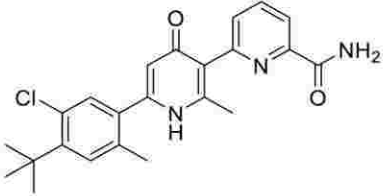
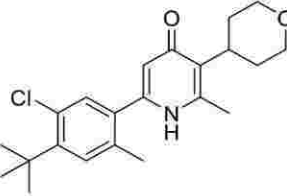
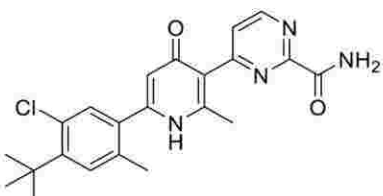
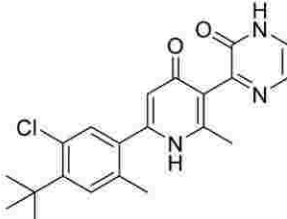
20

30

40

50

【表 D - 8】

 6-(6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)- 2-メチル-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1H-ピ リジン-4-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2- メチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピリジン- 4-オン
 4-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)- 2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-1-メチ ル-ピラゾール-3-カルボニトリル	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3- (1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチル-1H-ピリジ ン-4-オン
 6-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)- 2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリジ ン-2-カルボキサミド	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2- メチル-3-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピリ ジン-4-オン
 4-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)- 2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリミ ジン-2-カルボキサミド	 3-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)- 2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-1H-ピ ラジン-2-オン

10

20

30

40

50

10

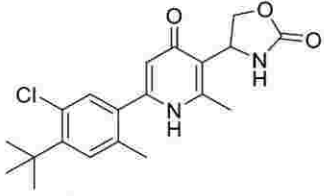
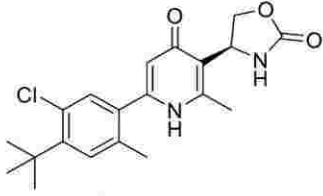
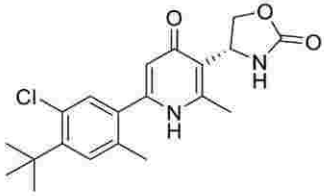
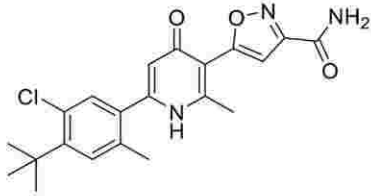
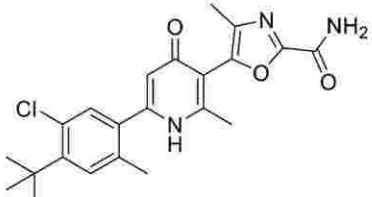
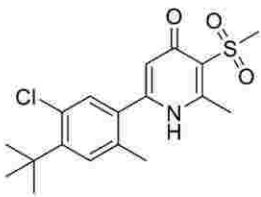
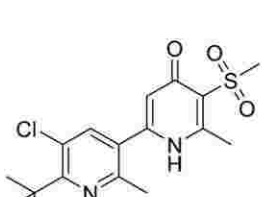
20

30

40

50

【表 D - 10】

 4-(6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン	 (S)-4-(6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン
 (R)-4-(6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン	 5-[6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]イソキサゾール-3-カルボキサミド
 5-[6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-4-メチル-オキサゾール-2-カルボキサミド	 6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピラゾール-4-イル]-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジン-4-オン	 6'-(tert-ブチル)-5'-クロロ-2',6'-ジメチル-5-(メチルスルホニル)-[2,3'-ビピリジン]-4(1H)-オン

10

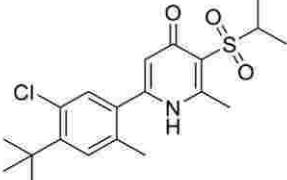
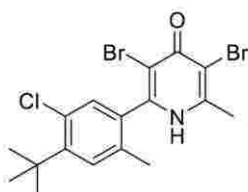
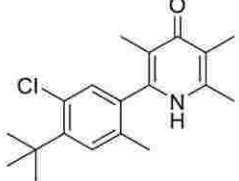
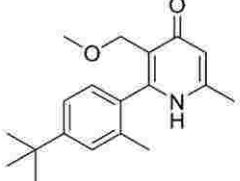
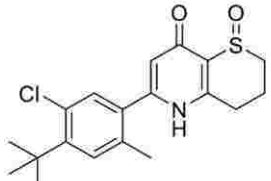
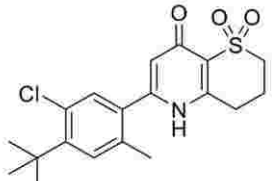
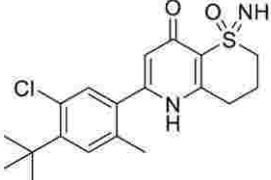
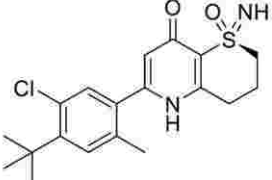
20

30

40

50

【表 D - 1 1】

 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-イソプロピルスルホニル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	 3,5-ジブロモ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3,5,6-トリメチル-1H-ピリジン-4-オン	 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(メトキシメチル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン
 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン	 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン
 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-イミノ-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン	 (S)-6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イミノ-1,3,4,5-テトラヒドロ-1H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン-8(2H)-オン 1-オキシド

10

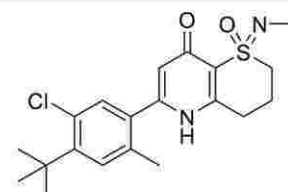
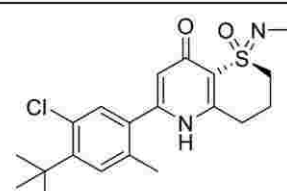
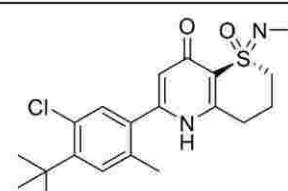
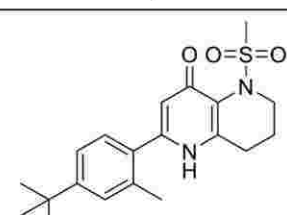
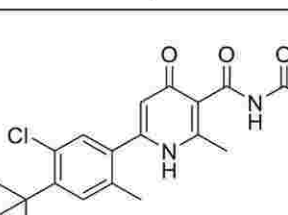
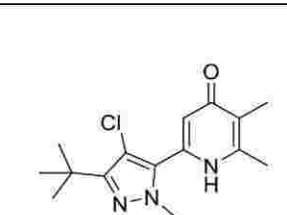
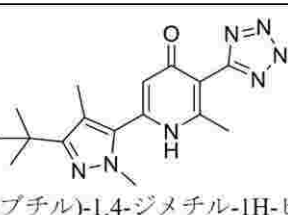
20

30

40

50

【表 D - 1 2】

 (R)-6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イミノ-1,3,4,5-テトラヒドロ-114-チオピラノ[3,2-b]ピリジン-8(2H)-オン 1-オキシド	 6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-(メチルイミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロ-114-チオピラノ[3,2-b]ピリジン-8(2H)-オン 1-オキシド
 (S)-6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-(メチルイミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロ-114-チオピラノ[3,2-b]ピリジン-8(2H)-オン 1-オキシド	 (R)-6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-(メチルイミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロ-114-チオピラノ[3,2-b]ピリジン-8(2H)-オン 1-オキシド
 2-(4-(tert-ブチル)-2-メチルフェニル)-5-メチルスルホニル-1,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-オン	 N-アセチル-6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド
 6-(3-(tert-ブチル)-4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,3-ジメチルピリジン-4(1H)-オン	 6-(3-(tert-ブチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-4(1H)-オン

10

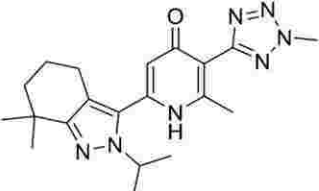
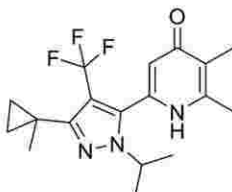
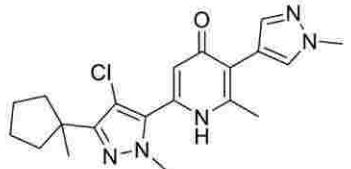
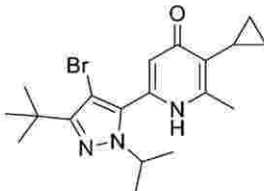
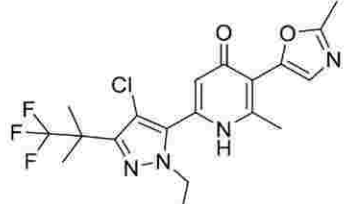
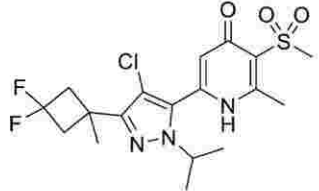
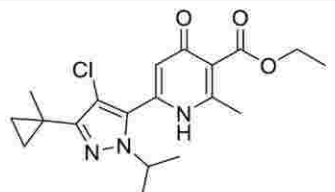
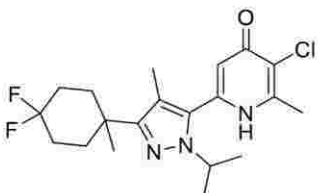
20

30

40

50

【表 D - 1 3】

 6-(2-イソプロピル-7,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-メチル-3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-4(1H)-オン	 6-(1-イソプロピル-3-(1-メチルシクロプロピル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,3-ジメチルピリジン-4(1H)-オン
 6-(4-クロロ-1-メチル-3-(1-メチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4(1H)-オン	 6-(4-ブロモ-3-(tert-ブチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-シクロプロピル-2-メチルピリジン-4(1H)-オン
 6-(4-クロロ-1-エチル-3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-3-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-4(1H)-オン	 6-(4-クロロ-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロピル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-3-(メチルスルホニル)ピリジン-4(1H)-オン
 エチル 6-(4-クロロ-1-イソプロピル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート	 3-クロロ-6-(3-(4,4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチルピリジン-4(1H)-オン

10

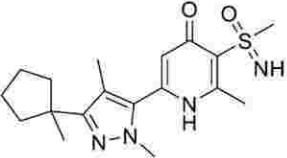
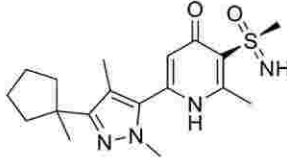
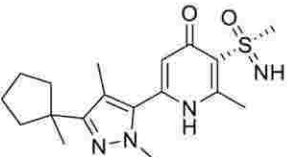
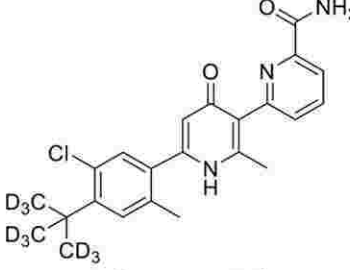
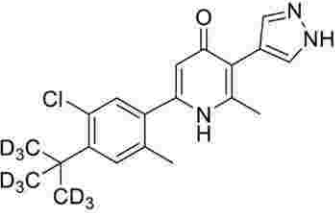
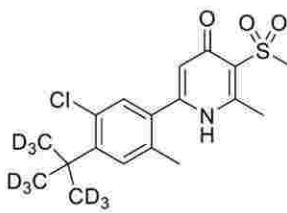
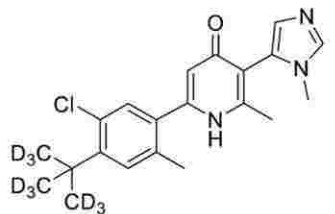
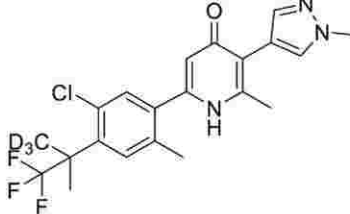
20

30

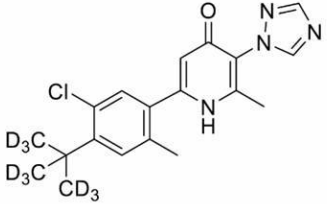
40

50

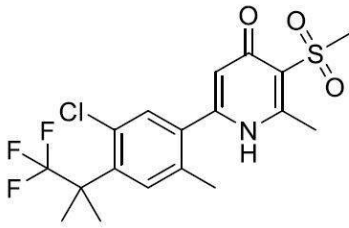
【表 D - 1 4】

 6-(1,4-ジメチル-3-(1-メチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-3-(S-メチルスルホンイミドイル)ピリジン-4(1H)-オン	 (S)-6-(1,4-ジメチル-3-(1-メチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-3-(S-メチルスルホンイミドイル)ピリジン-4(1H)-オン
 (R)-6-(1,4-ジメチル-3-(1-メチルシクロペンチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-3-(S-メチルスルホンイミドイル)ピリジン-4(1H)-オン	 6'-(5-クロロ-2-メチル-4-(2-(メチル-d3)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)フェニル)-2'-メチル-4'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-[2,3'-ビピリジン]-6-カルボキサミド
 6-(5-クロロ-2-メチル-4-(2-(メチル-d3)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)フェニル)-2-メチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4(1H)-オン	 6-(5-クロロ-2-メチル-4-(2-(メチル-d3)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)フェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホニル)ピリジン-4(1H)-オン
 6-(5-クロロ-2-メチル-4-(2-(メチル-d3)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)フェニル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-4(1H)-オン	 6-(5-クロロ-2-メチル-4-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル-3,3,3-d3)フェニル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4(1H)-オン

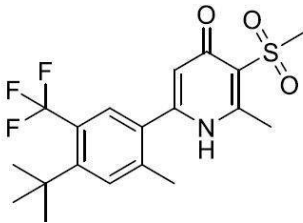
【表 D - 1 5】

 6-(5-クロロ-2-メチル-4-(2-(メチル-d3)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)フェニル)-2-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-4(1H)-オン

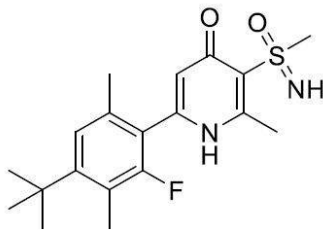
いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、
【化 3 0 4】



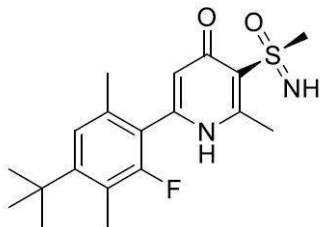
6-[5-chloro-2-methyl-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)phenyl]-2-methyl-3-methylsulfonyl-1H-pyridin-4-one、
【化 3 0 5】



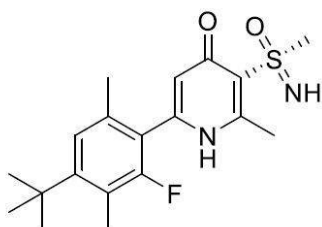
6-[4-tert-butyl-2-methyl-5-(trifluoromethyl)phenyl]-2-methyl-3-methylsulfonyl-1H-pyridin-4-one、
【化 3 0 6】



6-(4-tert-butyl-2-fluoro-3,6-dimethylphenyl)-2-methyl-3-(methylsulfonylimidoyl)-1H-pyridin-4-one、
【化 3 0 7】



(S)-6-(4-tert-butyl-2-fluoro-3,6-dimethylphenyl)-2-methyl-3-(methylsulfonylimidoyl)-1H-pyridin-4-one、
【化 3 0 8】



10

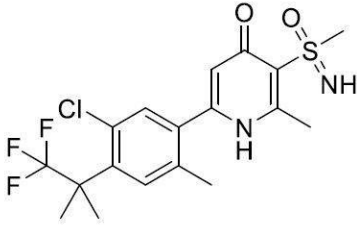
20

30

40

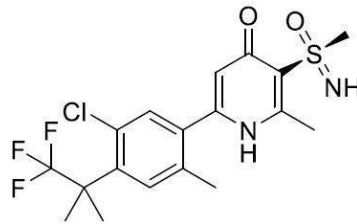
50

(R) - 6 - (4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチル-フェニル) - 2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル) - 1H-ピリジン-4-オン、
【化309】



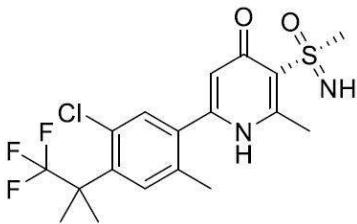
10

6 - [5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル] - 2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル) - 1H-ピリジン-4-オン、
【化310】



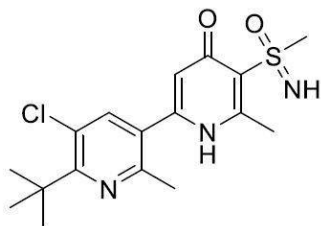
20

(S) - 6 - [5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル] - 2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル) - 1H-ピリジン-4-オン、
【化311】



30

(R) - 6 - [5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル] - 2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル) - 1H-ピリジン-4-オン、
【化312】

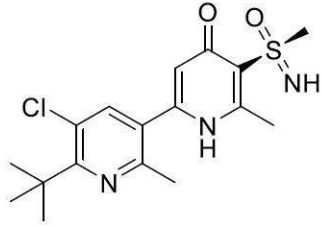


40

6 - (6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-3-ピリジル) - 2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル) - 1H-ピリジン-4-オン、

50

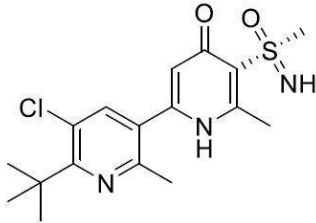
【化 3 1 3】



(S) - 6 - (6 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) - 2 -
メチル - 3 - (メチルスルホンイミドイル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン、

10

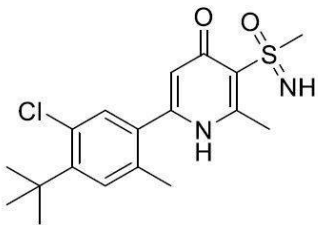
【化 3 1 4】



(R) - 6 - (6 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) - 2 -
メチル - 3 - (メチルスルホンイミドイル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン、

20

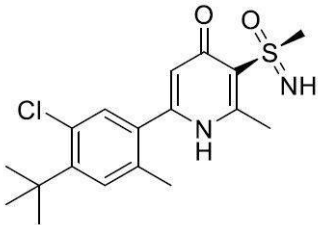
【化 3 1 5】



6 - (4 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - 3 -
(メチルスルホンイミドイル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン、

30

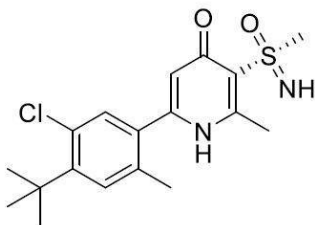
【化 3 1 6】



(S) - 6 - (4 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メチ
ル - 3 - (メチルスルホンイミドイル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン、

40

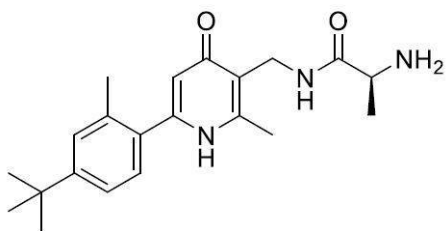
【化 3 1 7】



(R) - 6 - (4 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メチ

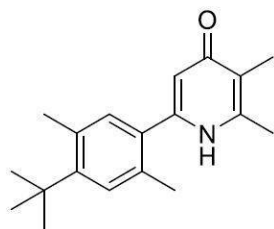
50

ル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン、
【化318】



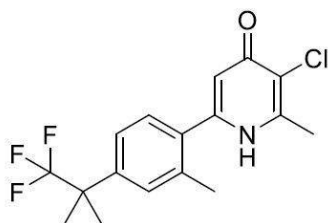
10

(2S)-2-amino-N-[[6-(4-tert-butyl-2-methylphenyl)-2-methyl-4-oxo-1H-pyridin-3-yl]methyl]propanamide、
【化319】



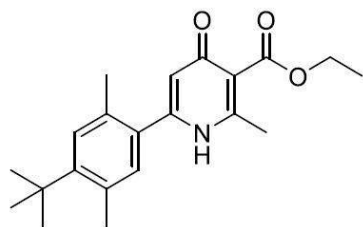
20

6-(4-tert-butyl-2,5-dimethylphenyl)-2,3-dimethyl-1H-pyridin-4-one、
【化320】



30

3-chloro-2-methyl-6-[[2-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,1-dimethyl-ethyl]phenyl]-1H-pyridin-4-one、
【化321】

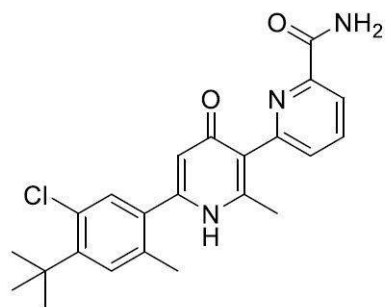


40

エチル 6-(4-tert-butyl-2,5-dimethylphenyl)-2-methyl-4-oxo-1H-pyridin-3-carboxylate、

50

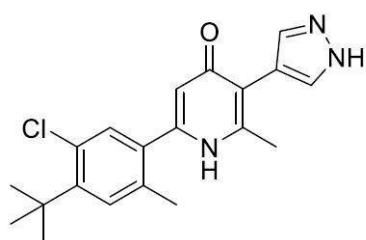
【化 3 2 2】



10

6 - [6 - (4 - *tert* - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

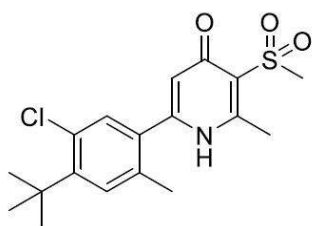
【化 3 2 3】



20

6 - (4 - *tert* - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン、

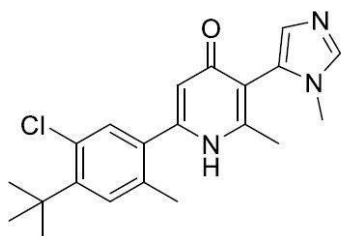
【化 3 2 4】



30

6 - (4 - *tert* - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - 3 - メチルスルホニル - 1 H - ピリジン - 4 - オン、

【化 3 2 5】

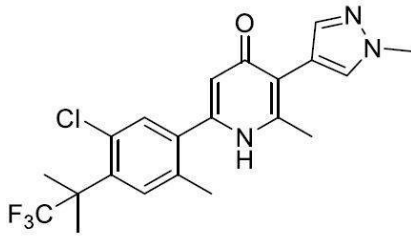


40

6 - (4 - (*tert* - ブチル) - 5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 (1 H) - オン、

50

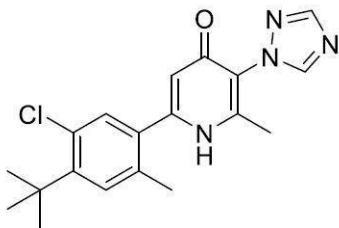
【化 3 2 6】



6-((5-クロロ-2-メチル-4-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-メチル-3-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4(1H)-オン、及び

10

【化 3 2 7】



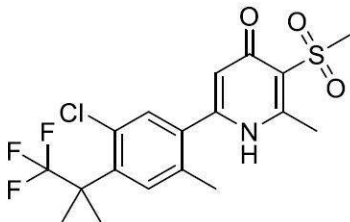
20

6-((4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-4(1H)-オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0198】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 3 2 8】



30

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0199】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 6-[[5-クロロ-2-メチル-4-((2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジン-4-オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

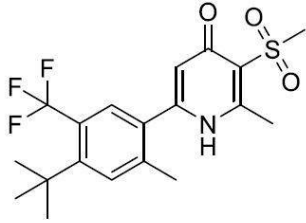
40

【0200】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

50

【化 3 2 9】



又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

10

【0201】

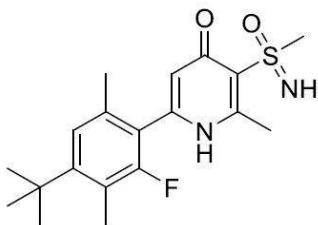
いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 6-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジン-4-オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0202】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

20

【化 3 3 0】



又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

30

【0203】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 6-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0204】

いくつかの実施形態では、本発明は、立体異性体が適切な分離技術を使用して分離される場合の、化合物

40

6-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オンの第1の溶出異性体、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0205】

いくつかの実施形態では、本発明は、立体異性体が適切な分離技術を使用して分離される場合の、化合物

6-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル)-2-メチ

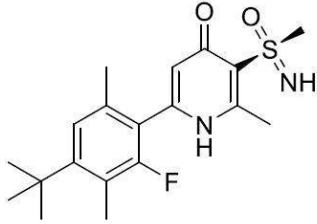
50

ル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オンの第2の溶出異性体、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0206】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化331】



10

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0207】

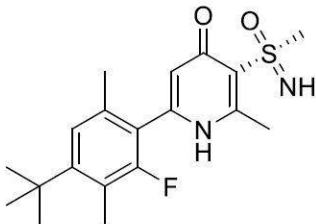
いくつかの実施形態では、本発明は、化合物(S)-6-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

20

【0208】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化332】



30

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0209】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物(R)-6-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

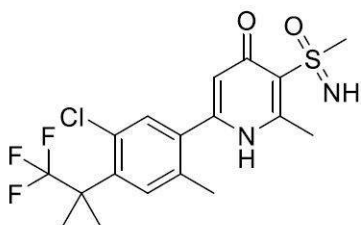
40

【0210】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

50

【化 3 3 3】



10

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0 2 1 1】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 6 - [5-クロロ-2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

20

【0 2 1 2】

いくつかの実施形態では、本発明は、立体異性体が適切な分離技術を使用して分離される場合の、化合物

6 - [5-クロロ-2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オンの第1の溶出異性体、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0 2 1 3】

いくつかの実施形態では、本発明は、立体異性体が適切な分離技術を使用して分離される場合の、化合物

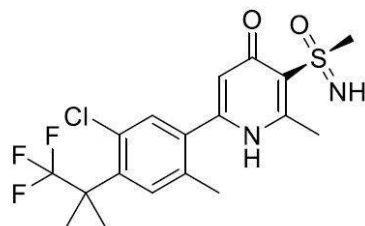
6 - [5-クロロ-2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オンの第2の溶出異性体、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

30

【0 2 1 4】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 3 3 4】



40

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

50

【0215】

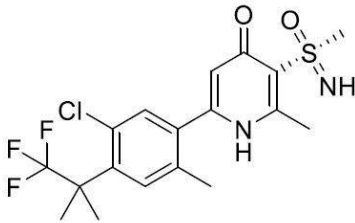
いくつかの実施形態では、本発明は、化合物（S）－6－〔5－クロロ－2－メチル－4－（2，2，2－トリフルオロ－1，1－ジメチル－エチル）フェニル〕－2－メチル－3－（メチルスルホンイミドイル）－1H－ピリジン－4－オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0216】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化335】

10



又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

20

【0217】

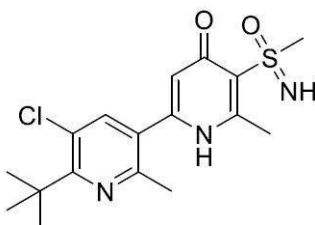
いくつかの実施形態では、本発明は、化合物（R）－6－〔5－クロロ－2－メチル－4－（2，2，2－トリフルオロ－1，1－ジメチル－エチル）フェニル〕－2－メチル－3－（メチルスルホンイミドイル）－1H－ピリジン－4－オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0218】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化336】

30



又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

40

【0219】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物6－（6－tert－ブチル－5－クロロ－2－メチル－3－ピリジル）－2－メチル－3－（メチルスルホンイミドイル）－1H－ピリジン－4－オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0220】

いくつかの実施形態では、本発明は、立体異性体が適切な分離技術を使用して分離され

50

る場合の、化合物 6 - (6 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) - 2 - メチル - 3 - (メチルスルホンイミドイル) - 1 H - ピリジン - 4 - オンの第 1 の溶出異性体、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

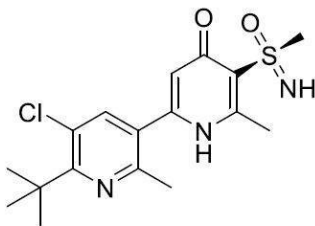
【 0 2 2 1 】

いくつかの実施形態では、本発明は、立体異性体が適切な分離技術を使用して分離される場合の、化合物 6 - (6 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) - 2 - メチル - 3 - (メチルスルホンイミドイル) - 1 H - ピリジン - 4 - オンの第 2 の溶出異性体、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【 0 2 2 2 】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【 化 3 3 7 】



又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

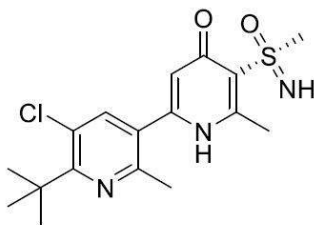
【 0 2 2 3 】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 (S) - 6 - (6 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) - 2 - メチル - 3 - (メチルスルホンイミドイル) - 1 H - ピリジン - 4 - オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【 0 2 2 4 】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【 化 3 3 8 】



又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【 0 2 2 5 】

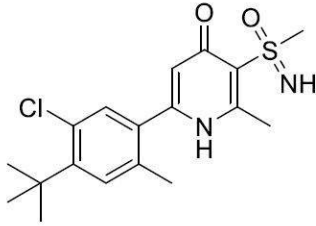
いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 (R) - 6 - (6 - t e r t - ブチル - 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) - 2 - メチル - 3 - (メチルスルホンイミドイル

)-1H-ピリジン-4-オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0226】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化339】



10

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0227】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

20

【0228】

いくつかの実施形態では、本発明は、立体異性体が適切な分離技術を使用して分離される場合の、化合物6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オンの第1の溶出異性体、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

30

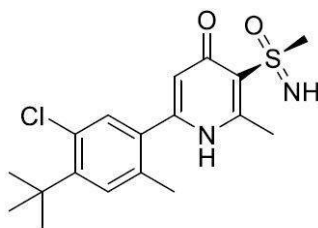
【0229】

いくつかの実施形態では、本発明は、立体異性体が適切な分離技術を使用して分離される場合の、化合物6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オンの第2の溶出異性体、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0230】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化340】



40

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述

50

の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

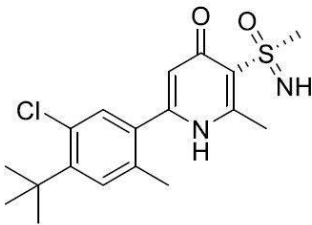
【0231】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物（S）－6－（4－tert－ブチル－5－クロロ－2－メチルフェニル）－2－メチル－3－（メチルスルホンイミドイル）－1H－ピリジン－4－オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0232】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、
【化341】

10



20

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

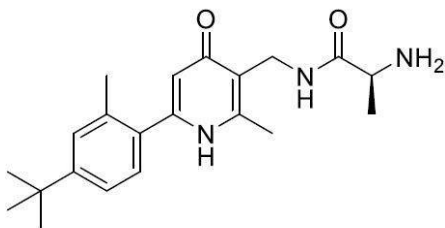
【0233】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物（R）－6－（4－tert－ブチル－5－クロロ－2－メチルフェニル）－2－メチル－3－（メチルスルホンイミドイル）－1H－ピリジン－4－オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0234】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、
【化342】

30



40

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0235】

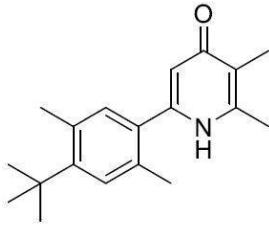
いくつかの実施形態では、本発明は、化合物（2S）－2－アミノ－N－[[6－（4－tert－ブチル－2－メチルフェニル）－2－メチル－4－オキソ－1H－ピリジン－3－イル]メチル]プロパンアミド、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

50

【 0 2 3 6 】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 3 4 3】



10

,

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【 0 2 3 7 】

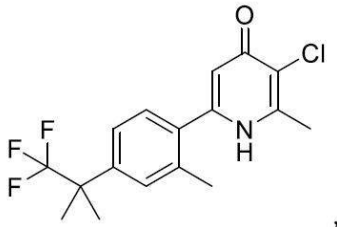
いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 6 - (4 - t e r t - ブチル - 2 , 5 - ジメチル - フェニル) - 2 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリジン - 4 - オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

20

【 0 2 3 8 】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 3 4 4】



30

,

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【 0 2 3 9 】

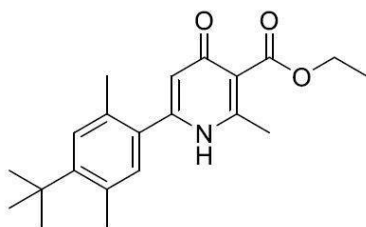
いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 3 - クロロ - 2 - メチル - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) フェニル] - 1 H - ピリジン - 4 - オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

40

【 0 2 4 0 】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 3 4 5】



50

,

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

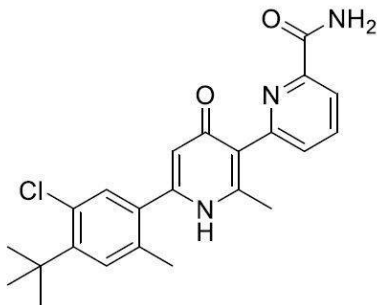
【0241】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物エチル 6-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

10

【0242】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、
【化346】



20

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

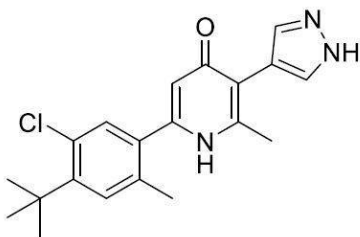
【0243】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 ethyl 6-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

30

【0244】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、
【化347】



40

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0245】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発

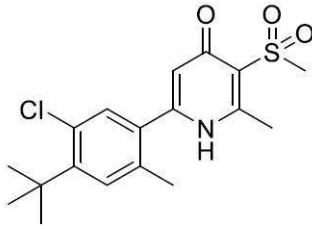
50

明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0246】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化348】



10

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0247】

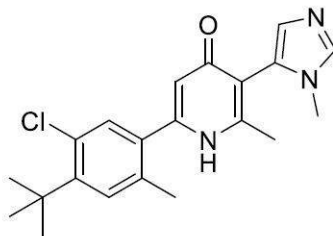
いくつかの実施形態では、本発明は、化合物6-(4-(tert-butyl)-5-chloro-2-methylphenyl)-2-methyl-3-methylsulfonyl-1H-pyridin-4-one、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

20

【0248】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化349】



30

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0249】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物6-(4-(tert-butyl)-5-chloro-2-methylphenyl)-2-methyl-3-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)pyridin-4(1H)-one、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

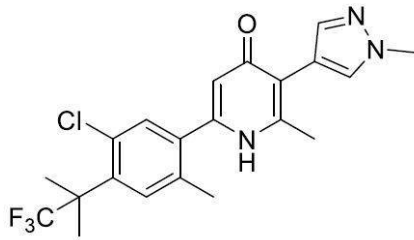
40

【0250】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

50

【化 3 5 0】



又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

10

【0 2 5 1】

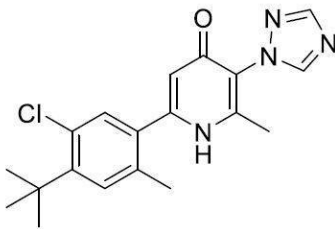
いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 6 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - (1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) フェニル) - 2 - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 (1 H) - オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0 2 5 2】

20

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 3 5 1】



又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

30

【0 2 5 3】

いくつかの実施形態では、本発明は、化合物 6 - (4 - (tert - ブチル) - 5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 (1 H) - オン、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、本明細書で使用される用語の通りに、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0 2 5 4】

塩、組成物、使用、製剤、投与、及び追加の薬剤

40

薬学的に許容される塩及び組成物

本明細書で議論されるように、本発明は、電位依存性ナトリウムチャネルの阻害剤である、化合物及びその薬学的に許容される塩を提供し、したがって、本化合物及びその薬学的に許容される塩は、これらに限定されないが、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、腫瘍切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的な咳、又は心不整脈を含む疾患、障害、及び状態の治療に有用である。したがって、本発明の別の態様では、医薬組成物が提供され、これらの組成物は、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含み、必要に応じて、薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルを含む

50

。特定の実施形態では、これらの組成物は、必要に応じて、1つ以上の追加の治療薬を更に含む。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

【0255】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしにヒト及び下等動物の組織と接触しての使用に好適であり、かつ合理的な利益／リスク比に見合った塩を指す。本発明の化合物の「薬学的に許容される塩」は、レシピエントへの投与時に、本開示の化合物又は阻害活性代謝物若しくはその残基を直接的又は間接的のいずれかで提供することが可能である、任意の非毒性の塩を含む。塩は、純粋な形態、1つ以上の他の物質との混合物（例えば、溶液、懸濁液、又はコロイド）、又は水和物、溶媒和物、若しくは共結晶の形態であってもよい。本明細書で使用される場合、「阻害活性代謝物又はその残基」という用語は、代謝物又はその残基が電位依存性ナトリウムチャンネルの阻害剤でもあることを意味する。

【0256】

薬学的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、S. M. Berge, et al. は、参照により本明細書に組み込まれる J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 に詳細に薬学的に許容される塩を記載する。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、好適な無機及び有機酸並びに塩基に由来するものを含む。薬学的に許容される無毒の酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸などの有機酸で形成されるか、又はイオン交換などの当該技術分野で使用されている他の方法を使用することによって形成される、アミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩 (camphorate)、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基に由来する塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩を含む。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。更なる薬学的に許容される塩には、適切である場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリアルスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される無毒のアンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。

【0257】

本明細書で使用される場合、本発明の薬学的に許容される組成物は、加えて、本明細書で使用されるように、望まれる特定の剤形に適した、あらゆる全ての溶媒、希釈剤、又は他の液体ビヒクル、分散補助剤若しくは懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤若しくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などを含む、薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、薬学的に許容される組成物の製剤化に使用される様々な担体及びその調製のための既知の技術を開示する。任意の従来 of 担体媒体が、例えば、任意の望ましくない生物学的効果をもたらす

か、又はそうでなければ薬学的に許容される組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することなどによって、本発明の化合物と不適合性になる場合を除いて、その使用が本開示の範囲内であることが企図される。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例としては、これらに限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、及びソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、又は電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、羊毛脂、糖（例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース）、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン）、セルロース及びその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース）、粉末トラガント、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤（例えば、ココアバター及び座薬ワックス）、油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油）、グリコール（例えば、プロピレングリコール及びポリエチレングリコール）、エステル（例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル）、寒天、緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム）、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張生理食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝溶液、並びに他の非毒性の適合性滑沢剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム）、並びに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤、及び芳香剤が挙げられ、保存剤及び抗酸化剤もまた、配合者の判断に従って組成物中に存在し得る。

10

20

【0258】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物を特徴とする。

【0259】

別の態様では、本発明は、治療有効量の化合物又はその薬学的に許容される塩と、1つ以上の薬学的に許容される担体又はビヒクルと、を含む、医薬組成物を特徴とする。

【0260】

化合物及び薬学的に許容される塩及び組成物の使用

30

別の態様では、本発明は、対象において電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法を特徴とし、方法は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を対象に投与することを含む。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルは、N a v 1 . 8 である。

【0261】

更に別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、腱膜瘤切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的な咳、又は心不整脈を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とし、方法は、有効量の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

40

【0262】

更に別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、又は心不整脈を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とし、方法は、有効量の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0263】

更に別の態様では、本発明は、腸の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とし、腸の疼痛は、炎症性腸疾患疼痛、クローン病の疼痛、過敏性腸症候

50

群、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣疾患、卵管炎、子宮頸管炎、又は間質性膀胱炎の疼痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0264】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、神経障害性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、小径線維ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、又は特発性小径線維ニューロパチーを含む。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、糖尿病性ニューロパチー（例えば、糖尿病性末梢ニューロパチー）を含む。本明細書で使用される場合、「特発性小径線維ニューロパチー」という語句は、任意の小径線維ニューロパチーを含むと理解されるものとする。

10

【0265】

更に別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とし、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経痛、痛みを伴うHIV関連感覚ニューロパチー、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断手術後の疼痛、幻肢痛、痛みを伴う神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼損傷、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛；神経引き抜き損傷、腕神経叢引き抜き損傷；複合性局所疼痛症候群、薬物療法誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛、HIV誘発性神経障害；脊髄損傷後の疼痛、脊柱管狭窄の疼痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチー、又は三叉神経・自律神経性頭痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

20

【0266】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、筋骨格痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、筋骨格痛は、変形性関節症の疼痛を含む。

【0267】

更に別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とし、筋骨格系疼痛は、変形性関節症の疼痛、背痛、冷痛、熱傷疼痛、又は歯痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

30

【0268】

更に別の態様では、本発明は、炎症性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛、強直性脊椎炎、又は外陰痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0269】

更に別の態様では、本発明は、炎症性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

40

【0270】

更に別の態様では、本発明は、特発性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とし、特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0271】

更に別の態様では、本発明は、特発性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽

50

減する方法を特徴とし、特発性疼痛は、反射性交感神経性ジストロフィーの疼痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0272】

更に別の態様では、本発明は、病的な咳を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とし、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0273】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、急性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、急性疼痛は、急性術後の疼痛を含む。

10

【0274】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、開胸術後の疼痛、乳房切除術後の疼痛、痔核切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とする。

【0275】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、腱膜瘤切除術の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とする。

20

【0276】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、肩関節形成術の疼痛又は肩関節鏡検査の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とする。

【0277】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、ヘルニア縫合術の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とする。

30

【0278】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、腹壁形成術の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とする。

【0279】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、内臓痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、内臓痛は、腹壁形成術による内臓痛を含む。

【0280】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、神経変性疾患を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、神経変性疾患は、多発性硬化症を含む。いくつかの態様では、神経変性疾患は、ピット・ホプキンス症候群（P T H S）を含む。

40

【0281】

更に別の態様では、本発明は、対象が、有効量の化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後に投与される1つ以上の追加の治療薬で治療される方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

50

【0282】

別の態様では、本発明は、生体試料を、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物と接触させることを含む、生体試料中の電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法を特徴とする。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルは、 $Na_v1.8$ である。

【0283】

別の態様では、本発明は、急性疼痛、亜急性及び慢性疼痛、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、痛覚変調性疼痛、関節炎、片頭痛、群発頭痛、緊張性頭痛、全ての他の頭痛形態、三叉神経痛、带状疱疹神経痛、一般的な神経痛、てんかん、てんかんの状態、神経変性障害、精神科障害、不安、うつ病、双極性障害、筋強直症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調症、多発性硬化症の中枢性神経障害性疼痛及び過敏性腸症候群、失禁、病的な咳、内臓痛、変形性関節症の疼痛、疱疹症後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根痛、坐骨神経痛、背痛、不特定の慢性背痛、頭痛、頸部痛、中等度の疼痛、重度の疼痛、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、開胸術後の疼痛、乳房切除術後の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、慢性がん疼痛及びがん突出痛を含むがん疼痛、脳卒中（例えば、脳卒中後の中枢性神経障害性疼痛）、外傷性頸部症候群、脆弱性骨折、脊椎骨折、強直性脊椎炎、天疱瘡、レイノー病、強皮症、全身性エリテマトーデス、表皮水疱症、痛風、若年性特発性関節炎、流膿骨症、リウマチ性多発筋痛症、壊疽性膿皮症、慢性的な広範囲の疼痛、びまん性特発性骨増殖症、椎間板変性症／ヘルニア痛、神経根障害、椎間関節症候群、脊椎手術失敗症候群、熱傷、手根管症候群、パジェット病の疼痛、脊柱管狭窄症、脊椎椎間板炎、横断性脊髄炎、エーラス・ダンロス症候群、ファブリー病、肥満細胞症、神経線維腫症、眼神経障害性疼痛、サルコイドーシス、脊椎分離症、脊椎すべり症、化学療法誘発性口腔粘膜炎症、シャルコー関節症、顎関節症、痛みを伴う人工膝関節置換術、非心臓性胸痛、陰部神経痛、腎疝痛、胆道疾患、血管性下肢潰瘍、パーキンソン病での疼痛、アルツハイマー病での疼痛、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、又は異常な胃腸運動を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とし、方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0284】

別の態様では、本発明は、大腿骨がんの疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；変形性関節症；脊髄狭窄症；神経障害性腰痛；筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；顎関節痛；慢性内臓痛、腹部痛；脾臓の疼痛；IBSの疼痛；慢性及び急性頭痛の疼痛；片頭痛；緊張性頭痛；群発頭痛；慢性及び急性神経障害性疼痛、带状疱疹後神経痛；糖尿病性ニューロパチー；HIV関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経損傷；痛みを伴う神経腫；異所性の近位及び遠位分泌物；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；持続性／慢性の術後の疼痛（例えば、切断手術後、開胸術後、心臓手術後）、乳房切除後の疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷の疼痛；脳卒中後の疼痛；視床痛；幻肢痛（例えば、下肢、上肢、乳房の切除後）；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後の疼痛；急性筋骨格痛；関節痛；機械性腰痛；頸部痛；腱鞘炎；損傷の疼痛；運動の疼痛；急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤の疼痛、腎疝痛の疼痛、急性産科痛、陣痛；帝王切開の疼痛；急性炎症性疼痛、熱傷の疼痛、外傷性疼痛；急性間欠性疼痛、子宮内膜症；急性带状疱疹の疼痛；鎌状赤血球症；急性膀胱炎；突出痛；口腔顔面痛；副鼻腔炎の疼痛；歯痛；多発性硬化症（MS）の疼痛；うつ病での疼痛；ハンセン病の疼痛；ベーチェット病の疼痛；有痛脂肪症；静脈炎の疼痛；ギラン・バレー症候群の疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグルンド症候群；肢端紅痛症の疼痛；ファブリー病の疼痛；膀胱及び泌尿生殖器疾患；尿失禁、病的な咳；過活動膀胱；膀胱痛症候群；間質性膀胱炎（IC）；前立腺炎；局所疼痛症候群（CRPS）I型、複合性局所疼痛症候群（CRPS

10

20

30

40

50

）ⅠⅠ型；広範囲の疼痛、発作性激痛、掻痒症、耳鳴り、又は狭心症誘発性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とし、方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0285】

別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、三叉神経痛、ボトックスで治療された片頭痛、頸椎症性神経根症、後頭神経痛、腋窩ニューロパチー、橈骨ニューロパチー、尺骨ニューロパチー、腕神経叢障害、胸椎神経根障害、肋間神経痛、腰仙部神経根障害、腸骨鼠径神経痛、陰部神経痛、大腿ニューロパチー、感覚異常性大腿痛、伏在ニューロパチー、坐骨ニューロパチー、腓骨ニューロパチー、脛骨ニューロパチー、腰仙部神経叢障害、外傷性神経腫の断端痛、又は切断手術後の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法を特徴とする。

10

【0286】

使用のための化合物、薬学的に許容される塩、及び組成物

別の態様では、本発明は、薬剤として使用するための本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0287】

別の態様では、本発明は、対象における電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルは、 $Na_v1.8$ である。

20

【0288】

別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的な咳、又は心不整脈を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を特徴とする。

【0289】

別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、又は心不整脈を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を特徴とする。

30

【0290】

別の態様では、本発明は、腸の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、腸の疼痛は、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛、過敏性腸症候群、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣疾患、卵管炎、子宮頸管炎、又は間質性膀胱炎の疼痛を含む。

【0291】

別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、小径線維ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、又は特発性小径線維ニューロパチーを含む。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、糖尿病性ニューロパチー（例えば、糖尿病性末梢ニューロパチー）を含む。本明細書で使用される場合、「特発性小径線維ニューロパチー」という語句は、任意の小径線維ニューロパチーを含むと理解されるものとする。

40

【0292】

別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽

50

減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を特徴とし、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経痛、痛みを伴うHIV関連感覚ニューロパチー、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断手術後の疼痛、幻肢痛、痛みを伴う神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼損傷、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛；神経引き抜き損傷、腕神経叢引き抜き損傷；複合性局所疼痛症候群、薬物療法誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛、HIV誘発性神経障害；脊髄損傷後の疼痛、脊柱管狭窄症の疼痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチー、又は三叉神経・自律神経性頭痛を含む。

【0293】

10

別の態様では、本発明は、筋骨格痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、筋骨格痛は、変形性関節症の疼痛を含む。

【0294】

別の態様では、本発明は、筋骨格痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、筋骨格痛は、変形性関節症の疼痛、背痛、冷痛、熱傷の疼痛、又は歯痛を含む。

【0295】

別の態様では、本発明は、炎症性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛、強直性脊椎炎、又は外陰痛を含む。

20

【0296】

別の態様では、本発明は、炎症性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含む。

【0297】

別の態様では、本発明は、特発性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含む。

30

【0298】

別の態様では、本発明は、特発性疼痛を治療する又はその対象におけるその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、特発性疼痛が、反射性交感神経性ジストロフィーの疼痛を含む。

【0299】

別の態様では、本発明は、病的な咳を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0300】

40

別の態様では、本発明は、急性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、急性疼痛は、急性術後の疼痛を含む。

【0301】

別の態様では、本発明は、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、開胸術後の疼痛、乳房切除術後の疼痛、痔核切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を特徴とする。

【0302】

50

別の態様では、本発明は、腱膜瘤切除術の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0303】

別の態様では、本発明は、肩関節形成術の疼痛又は肩関節鏡検査の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0304】

別の態様では、本発明は、ヘルニア縫合術の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0305】

別の態様では、本発明は、腹壁形成術の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0306】

別の態様では、本発明は、内臓痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、内臓痛は、腹壁形成術による内臓痛を含む。

【0307】

別の態様では、本発明は、神経変性疾患を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、神経変性疾患は、多発性硬化症を含む。いくつかの態様では、神経変性疾患は、ピット・ホプキンス症候群（P T H S）を含む。

【0308】

別の態様では、本発明は、対象は、有効量の化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後に投与される1つ以上の追加の治療薬で治療される方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

【0309】

別の態様では、本発明は、生体試料中の電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、方法は、生体試料を、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物と接触させることを含む。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルは、 $Na_v 1.8$ である。

【0310】

別の態様では、本発明は、急性疼痛、亜急性及び慢性疼痛、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、痛覚変調性疼痛、関節炎、片頭痛、群発頭痛、緊張性頭痛、全ての他の頭痛形態、三叉神経痛、带状疱疹神経痛、一般的な神経痛、てんかん、てんかんの状態、神経変性障害、精神科障害、不安、うつ病、双極性障害、筋強直症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調症、多発性硬化症の中枢性神経障害性疼痛及び過敏性腸症候群、失禁、病的な咳、内臓痛、変形性関節症の疼痛、疱疹症後神経痛、糖尿病性神経障害、神経根痛、坐骨神経痛、背痛、不特定の慢性背痛、頭痛、頸部痛、中等度の疼痛、重度の疼痛、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、開胸術後の疼痛、乳房切除術後の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、慢性がん疼痛及びがん突出痛を含むがん疼痛、脳卒中（例えば、脳卒中後の中枢性神経障害性疼痛）、外傷性頸部症候群、脆弱性骨折、脊椎骨折、強直性脊椎炎、天疱瘡、レイノー病、強皮症、全身性エリテマトーデス、表皮水疱症、痛風、若年性特発性関節炎、流蝕骨症、リウマチ性多発筋痛症、壊疽性

10

20

30

40

50

膿皮症、慢性的な広範囲の疼痛、びまん性特発性骨増殖症、椎間板変性症／ヘルニア痛、神経根障害、椎間関節症候群、脊椎手術失敗症候群、熱傷、手根管症候群、パジェット病の疼痛、脊柱管狭窄症、脊椎椎間板炎、横断性脊髄炎、エーラス・ダンロス症候群、ファブリー病、肥満細胞症、神経線維腫症、眼神経障害性疼痛、サルコイドーシス、脊椎分離症、脊椎すべり症、化学療法誘発性口腔粘膜炎、シャルコー関節症、顎関節症、痛みを伴う人工膝関節置換術、非心臓性胸痛、陰部神経痛、腎疝痛、胆道疾患、血管性下肢潰瘍、パーキンソン病での疼痛、アルツハイマー病での疼痛、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、又は異常な胃腸運動を治療する又はその対象におけるその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

10

【0311】

別の態様では、本発明は、大腿骨がんの疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；変形性関節症；脊髄狭窄症；神経障害性腰痛；筋膜炎疼痛症候群；線維筋痛症；顎関節痛；慢性内臓痛、腹部痛；脾臓の疼痛；IBSの疼痛；慢性及び急性頭痛の疼痛；片頭痛；緊張性頭痛；群発頭痛；慢性及び急性神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛；糖尿病性ニューロパチー；HIV関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経損傷；痛みを伴う神経腫；異所性の近位及び遠位分泌物；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；持続性／慢性の術後の疼痛（例えば、切断手術後、開胸術後、心臓手術後）、乳房切除後の疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷の疼痛；脳卒中後の疼痛；視床痛；幻肢痛（例えば、下肢、上肢、乳房の切除後）；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後の疼痛；急性筋骨格痛；関節痛；機械性腰痛；頸部痛；腱鞘炎；損傷の疼痛；運動の疼痛；急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤の疼痛、腎疝痛の疼痛、急性産科痛、陣痛；帝王切開の疼痛；急性炎症性疼痛、熱傷の疼痛、外傷性疼痛；急性間欠性疼痛、子宮内膜症；急性帯状疱疹の疼痛；鎌状赤血球症；急性肺炎；突出痛；口腔顔面痛；副鼻腔炎の疼痛；歯痛；多発性硬化症（MS）の疼痛；うつ病での疼痛；ハンセン病の疼痛；ベーチェット病の疼痛；有痛脂肪症；静脈炎の疼痛；ギラン・バレー症候群の疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグルンド症候群；肢端紅痛症の疼痛；ファブリー病の疼痛；膀胱及び泌尿生殖器疾患；尿失禁、病的な咳；過活動膀胱；膀胱痛症候群；間質性膀胱炎（IC）；前立腺炎；局所疼痛症候群（CRPS）I型、複合性局所疼痛症候群（CRPS）II型；広範囲の疼痛、発作性激痛、掻痒症、耳鳴り、又は狭心症誘発性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

20

30

【0312】

別の態様では、本発明は、三叉神経痛、ボトックスで治療された片頭痛、頸椎症性神経根症、後頭神経痛、腋窩ニューロパチー、橈骨ニューロパチー、尺骨ニューロパチー、腕神経叢障害、胸椎神経根障害、肋間神経痛、腰仙部神経根障害、腸骨鼠径神経痛、陰部神経痛、大腿ニューロパチー、感覚異常性大腿痛、伏在ニューロパチー、坐骨ニューロパチー、腓骨ニューロパチー、脛骨ニューロパチー、腰仙部神経叢障害、外傷性神経腫の断端痛、又は切断手術後の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

40

【0313】

薬剤の製造

別の態様では、本発明は、薬剤の製造のための本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物の使用を提供する。

【0314】

別の態様では、本発明は、電位依存性ナトリウムチャネルの阻害に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャネルは、Na_v1.8である。

50

【0315】

更に別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的な咳、又は心不整脈を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0316】

更に別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、又は心不整脈を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

10

【0317】

更に別の態様では、本発明は、腸の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本明細書に記載の化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物の使用を提供し、腸の疼痛は、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛、過敏性腸症候群、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣疾患、卵管炎、子宮頸管炎、又は間質性膀胱炎の疼痛を含む。

20

【0318】

更に別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を提供する。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、小径線維ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、又は特発性小径線維ニューロパチーを含む。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、糖尿病性ニューロパチー（例えば、糖尿病性末梢ニューロパチー）を含む。

【0319】

更に別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経痛、痛みを伴うHIV関連感覚ニューロパチー、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断手術後の疼痛、幻肢痛、痛みを伴う神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼損傷、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛；神経引き抜き損傷、腕神経叢引き抜き損傷；複合性局所疼痛症候群、薬物療法誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛，HIV誘発性神経障害；脊髄損傷後の疼痛、脊柱管狭窄の疼痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチー、又は三叉神経・自律神経性ニューロパチーを含む。

30

【0320】

更に別の態様では、本発明は、筋骨格痛を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様では、筋骨格痛は、変形性関節症の疼痛を含む。

40

【0321】

更に別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、筋骨格系疼痛は、変形性関節症の疼痛、背痛、冷痛、熱傷の疼痛、又は歯痛を含む。

【0322】

更に別の態様では、本発明は、炎症性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽

50

減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛、強直性脊椎炎、又は外陰痛を含む。

【0323】

更に別の態様では、本発明は、炎症性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含む。

【0324】

更に別の態様では、本発明は、特発性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含む。

10

【0325】

更に別の態様では、本発明は、特発性疼痛を治療する又はその対象におけるその重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、特発性疼痛が、反射性交感神経性ジストロフィーの疼痛を含む。

【0326】

更に別の態様では、本発明は、病的な咳を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

20

【0327】

更に別の態様では、本発明は、急性疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様では、急性疼痛は、急性術後の疼痛を含む。

【0328】

更に別の態様では、本発明は、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、開胸術後の疼痛、乳房切除術後の疼痛、痔核切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

30

【0329】

更に別の態様では、本発明は、ヘルニア縫合術の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0330】

更に別の態様では、本発明は、腱膜瘤切除術の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0331】

更に別の態様では、本発明は、肩関節形成術の疼痛又は肩関節鏡検査の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

40

【0332】

更に別の態様では、本発明は、腹壁形成術の疼痛を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0333】

更に別の態様では、本発明は、内臓痛を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩

50

、又はその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様では、内臓痛は、腹壁形成術による内臓痛を含む。

【0334】

別の態様では、本発明は、神経変性疾患を治療する又はその対象において重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、神経変性疾患は、多発性硬化症を含む。いくつかの態様では、神経変性疾患は、ピット・ホプキンス症候群（P T H S）を含む。

【0335】

更に別の態様では、本発明は、化合物又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後に投与される1つ以上の追加の治療薬と組み合わせて使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

【0336】

別の態様では、本発明は、急性疼痛、亜急性及び慢性疼痛、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、痛覚変調性疼痛、関節炎、片頭痛、群発頭痛、緊張性頭痛、全ての他の頭痛形態、三叉神経痛、带状疱疹神経痛、一般的な神経痛、てんかん、てんかんの状態、神経変性障害、精神科障害、不安、うつ病、双極性障害、筋強直症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調症、多発性硬化症の中枢性神経障害性疼痛及び過敏性腸症候群、失禁、病的な咳、内臓痛、変形性関節症の疼痛、疱疹症後神経痛、糖尿病性神経障害、神経根痛、坐骨神経痛、背痛、不特定の慢性背痛、頭痛、頸部痛、中等度の疼痛、重度の疼痛、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、開胸術後の疼痛、乳房切除術後の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、慢性がん疼痛及びがん突出痛を含むがん疼痛、脳卒中（例えば、脳卒中後の中枢性神経障害性疼痛）、外傷性頸部症候群、脆弱性骨折、脊椎骨折、強直性脊椎炎、天疱瘡、レイノー病、強皮症、全身性エリテマトーデス、表皮水疱症、痛風、若年性特発性関節炎、流涎骨症、リウマチ性多発筋痛症、壊疽性膿皮症、慢性的な広範囲の疼痛、びまん性特発性骨増殖症、椎間板変性症／ヘルニア痛、神経根障害、椎間関節症候群、脊椎手術失敗症候群、熱傷、手根管症候群、パジェット病の疼痛、脊柱管狭窄症、脊椎椎間板炎、横断性脊髄炎、エーラス・ダンロス症候群、ファブリー病、肥満細胞症、神経線維腫症、眼神経障害性疼痛、サルコイドーシス、脊椎分離症、脊椎すべり症、化学療法誘発性口腔粘膜炎、シャルコー関節症、顎関節症、痛みを伴う人工膝関節置換術、非心臓性胸痛、陰部神経痛、腎疝痛、胆道疾患、血管性下肢潰瘍、パーキンソン病での疼痛、アルツハイマー病での疼痛、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、又は異常な胃腸運動を治療する又はその対象におけるその重症度を軽減するのに使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0337】

別の態様では、本発明は、大腿骨がんの疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；変形性関節症；脊髄狭窄症；神経障害性腰痛；筋膜炎疼痛症候群；線維筋痛症；顎関節痛；慢性内臓痛、腹部痛；脾臓の疼痛；IBSの疼痛；慢性及び急性頭痛の疼痛；片頭痛；緊張性頭痛；群発頭痛；慢性及び急性神経障害性疼痛、带状疱疹後神経痛；糖尿病性ニューロパチー；HIV関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経損傷；痛みを伴う神経腫；異所性の近位及び遠位分泌物；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；持続性／慢性の術後疼痛（例えば、切断手術後、開胸術後、心臓手術後）、乳房切除後の疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷の疼痛；脳卒中後の疼痛；視床痛；幻肢痛（例えば、下肢、上肢、乳房の切除後）；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格痛；関

10

20

30

40

50

節痛；機械性腰痛；頸部痛；腱鞘炎；損傷の疼痛；運動の疼痛；急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤の疼痛、腎臓痛の疼痛、急性産科痛、陣痛；帝王切開の疼痛；急性炎症性疼痛、熱傷の疼痛、外傷性疼痛；急性間欠性疼痛、子宮内膜症；急性帯状疱疹の疼痛；鎌状赤血球症；急性脾炎；突出痛；口腔顔面痛；副鼻腔炎の疼痛；歯痛；多発性硬化症（MS）の疼痛；うつ病での疼痛；ハンセン病の疼痛；ベーチェット病の疼痛；有痛脂肪症；静脈炎の疼痛；ギラン・バレー症候群の疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグルンド症候群；肢端紅痛症の疼痛；ファブリー病の疼痛；膀胱及び泌尿生殖器疾患；尿失禁、病的な咳；過活動膀胱；膀胱痛症候群；間質性膀胱炎（IC）；前立腺炎；局所疼痛症候群（CRPS）Ⅰ型、複合性局所疼痛症候群（CRPS）Ⅱ型；広範囲の疼痛、発作性激痛、掻痒症、耳鳴り、又は狭心症誘発性疼痛の重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

10

【0338】

別の態様では、本発明は、三叉神経痛、ボトックスで治療された片頭痛、頸椎症性神経根症、後頭神経痛、腋窩ニューロパチー、橈骨ニューロパチー、尺骨ニューロパチー、腕神経叢障害、胸椎神経根障害、肋間神経痛、腰仙部神経根障害、腸骨鼠径神経痛、陰部神経痛、大腿ニューロパチー、感覚異常性大腿痛、伏在ニューロパチー、坐骨ニューロパチー、腓骨ニューロパチー、脛骨ニューロパチー、腰仙部神経叢障害、外傷性神経腫の断端痛、又は切断手術後の疼痛の重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

20

化合物、薬学的に許容される塩、及び組成物の投与

【0339】

本発明の特定の実施形態では、「有効量」の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物は、上記に列挙される状態のうちの1つ以上を治療又はその重症度を軽減するのに有効な量のものである。

【0340】

本発明の方法による化合物、塩、及び組成物は、本明細書に列挙される疼痛又は非疼痛疾患のうちの1つ以上を治療又はその重症度を軽減するのに有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して投与され得る。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、及び一般的な状態、状態の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて、対象間で変化する。本発明の化合物、塩、及び組成物は、好ましくは、投与の容易さ及び投与量の均一性のために、単位剤形で製剤化される。本明細書で使用される場合、「単位剤形」という表現は、治療される対象に適切である物理的に個別の薬剤単位を指す。しかしながら、本発明の化合物、塩、及び組成物の1日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の対象又は生物に対する特定の有効用量レベルは、治療される障害及び障害の重症度；用いられる特定の化合物又は塩の活性；用いられる特定の組成物；対象の年齢、体重、一般健康、性別、及び食事；用いられる特定の化合物又は塩の投与時間、投与経路、及び排泄速度；治療期間；用いられる特定の化合物又は塩と組み合わせて又はそれらと同時に使用される薬剤、並びに医療技術分野で周知の同様の要因を含む様々な要因に依存するであろう。本明細書で使用される場合、「対象」又は「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、及び最も好ましくはヒトを意味する。

30

40

【0341】

本発明の薬学的に許容される組成物は、治療されている状態の重症度に応じて、ヒト及び他の動物に、経口的、直腸的、非経口的、大槽内、腔内、腹腔内、局所的（粉末、軟膏、又は液滴によって）、経口又は鼻腔スプレーとして頬側などに投与することができる。特定の実施形態では、本発明の化合物、塩、及び組成物は、所望の治療効果を得るために有効である、約0.001mg/kg～約1000mg/kgの投与量レベルで、1日1回以上、経口投与又は非経口投与され得る。

【0342】

50

経口投与用の液体剤形としては、これらに限定されないが、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルが挙げられる。活性化合物又は塩に加えて、液体剤形は、例えば、水又は他の溶媒などの当該技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステルなどの可溶化剤及び乳化剤、並びにそれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、並びに芳香剤などのアジュバントも含み得る。 10

【0343】

注射可能な調製物、例えば、滅菌注射可能な水性又は油性懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、公知の技術に従って製剤化されてもよい。滅菌注射用調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液、又はエマルジョンであってもよい。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒の中でも、水、リンゲル溶液（米国薬局方）、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。更に、滅菌固定油は、従来、溶媒又は懸濁媒体として用いられている。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の無刺激固定油を用いることができる。更に、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。 20

【0344】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通した濾過によって、又は使用前に滅菌水若しくは他の滅菌注射用媒体中に溶解若しくは分散され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0345】

本発明の化合物の効果を延長するために、多くの場合、皮下注射又は筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性が乏しい結晶性又は非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、次いで溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与化合物形態の吸収の遅延は、化合物を油ビヒクル中に溶解又は懸濁することによって達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。化合物対ポリマーの比率及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合性のあるリポソーム又はマイクロエマルジョンに化合物を閉じ込めることによって調製される。 30

【0346】

直腸投与又は膣投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物又は塩を、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、かつしたがって直腸又は膣腔内で溶解し、活性化合物を放出する、好適な非刺激性賦形剤又は担体、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、又は座薬ワックスと混合することによって調製され得る座薬である。 40

【0347】

経口投与のための固体剤形には、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、及び顆粒が含まれる。かかる固形剤形において、活性化合物又は塩は、少なくとも1つの不活性の薬学的に許容される賦形剤若しくは担体、例えば、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウム、並びに／又はa) 充填剤若しくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシアなど、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、 50

ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、e) 溶液遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなど、h) 吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土、i) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。

【0348】

類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング及び医薬製剤技術において周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルで調製することができる。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含んでもよく、必要に応じて、遅延様式で、腸管のある特定の部分においてのみ、又は優先的に、活性成分を放出する組成物のものであってもよい。使用され得る埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

10

【0349】

活性化合物又は塩はまた、上述の1つ以上の賦形剤を含むマイクロカプセル形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び医薬製剤技術において周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルで調製することができる。かかる固体剤形において、活性化合物又は塩は、スクロース、ラクトース、又はデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合されてもよい。かかる剤形はまた、通常の慣行であるように、不活性希釈剤、例えば、打錠用滑沢剤並びにステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースなどの他の打錠用補助剤以外の追加の物質を含んでもよい。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよい。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含んでもよく、必要に応じて、遅延様式で、腸管のある特定の部分においてのみ、又は優先的に、活性成分を放出する組成物のものであってもよい。使用され得る埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

20

30

【0350】

本発明の化合物又は塩の局所投与又は経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、又はパッチが挙げられる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要とされ得る場合に任意の必要な防腐剤又は緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳薬、及び点眼薬もまた、本発明の範囲内であるとして企図される。更に、本発明は、経皮パッチの使用を企図し、これは、化合物の体内への制御送達を提供するという追加的な利点を有する。かかる剤形は、化合物を適切な媒体中に溶解又は分散することによって調製される。吸収促進剤を使用して、皮膚にわたる化合物の流動を増加させることもできる。速度は、速度制御膜を提供することによって、又は化合物をポリマーマトリックス若しくはゲル中に分散させることによって制御することができる。

40

【0351】

概して上述されるように、本発明の化合物は、電位依存性ナトリウムチャネルの阻害剤として有用である。一実施形態では、化合物は、 Na v 1.8 の阻害剤であり、したがって、いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、化合物、塩、及び組成物は、 Na v 1.8 の活性化又は過活性が疾患、状態、又は障害に関連する疾患、状態、又は障害を治療又はその重症度を軽減するために特に有用である。 Na v 1.8 の活性化又は過活性が特定の疾患、状態、又は障害に関連する場合、疾患、状態、又は障害はまた、 Na v 1.8 媒介性疾患、状態、又は障害と称され得る。したがって、別の態

50

様では、本発明は、N a v 1 . 8 の活性化又は過活性が疾患状態に關与する疾患、状態、又は障害を治療又はその重症度を軽減するための方法を提供する。

【0352】

N a v 1 . 8 の阻害剤として本発明で利用される化合物の活性は、国際公開第2014/120808 A 9号及び米国公開第2014/0213616 A 1号（それらの両方は、参照によりそれらの全体が組み込まれる）、本明細書に記載される方法、並びに当業者に既知でありかつ利用可能である他の方法に概して記載される方法に従ってアッセイされてもよい。

【0353】

追加の治療薬

本発明の化合物、塩、及び薬学的に許容される組成物は、併用療法で用いることができ、すなわち、化合物、塩、及び薬学的に許容される組成物は、1つ以上の他の所望の治療又は医療処置と同時に、その前に、又はその後に投与することができることも理解されよう。併用レジメンで用いられる療法（治療又は処置）の特定の組み合わせは、所望の治療薬及び／又は処置の適合性、並びに達成される所望の治療効果を考慮に入れる。また当然のことながら、用いられる療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成し得る（例えば、本発明の化合物は、同じ障害を治療するために使用される別の薬剤と同時に投与され得る）か、又は異なる効果を達成し得る（例えば、任意の有害作用の制御）。本明細書で 사용되는場合、特定の疾患又は状態を治療又は予防するために通常投与される追加の治療薬は、「治療されている疾患又は状態に適切であると知られている。例えば、例示的な追加の治療薬としては、これらに限定されないが、非オピオイド鎮痛剤（インドール、例えば、エトドラク、インドメタシン、スリンダック、トルメチン；ナフチルアルカノン、例えば、ナブメトン；オキシカム、例えば、ピロキシカム；パラアミノフェノール誘導体、例えば、アセトアミノフェン；プロピオン酸、例えば、フェノプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン；サリチル酸塩、例えば、アスピリン、トリサリチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル；フェナメート、例えば、メクロフェナム酸、メフェナム酸；及びピラゾール、例えば、フェニルブタゾン）、又はオピオイド（麻酔薬）アゴニスト（例えば、コデイン、フェンタニル、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、プロポキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン、及びペンタゾシン）が挙げられる。更に、非薬物鎮痛アプローチは、本発明の1つ以上の化合物の投与と併せて利用され得る。例えば、麻酔薬（脊髄注入、神経遮断）、神経外科手術（CNS経路の神経溶解）、神経刺激（経皮的電気神経刺激、背側柱刺激）、物理学（理学療法、オルソティックデバイス、ジアテルミー）、又は精神学（認知法－肺機能、バイオフィードバック、又は行動法）アプローチも利用され得る。追加の適切な治療薬又はアプローチは、一般に、The Merck Manual, Nineteenth Edition, Ed. Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp. (Merck & Co., Inc. の子会社) 2011、及び食品医薬品局（ウェブサイトwww.fda.gov）に記載されており、その内容全体は、

【0354】

別の実施形態では、追加的な適切な治療薬は、以下から選択される：

【0355】

(1) オピオイド鎮痛剤、例えば、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボルファノール、レバロールファン、メタドン、メペリジン、フェンタニル、コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、プロポキシフェン、ナルメフェン、ナロールフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブタファンノール、ナルブフィン、ペンタゾシン、又はジフェリケファリン、

(2) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、例えば、アスピリン、ジクロフェナク

10

20

30

40

50

、ジフルニサル、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン（静脈内イブプロフェン（例えば、Caldolor（登録商標））、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク（ケトロラクトロメタミン（例えば、Toradol（登録商標）が挙げられるが、限定されない）、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、IVメロキシカム（例えば、Anjeso（登録商標））、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダック、トルメチン又はゾメピラック、

（３）バルビツール酸塩の鎮静剤、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタルビタール、メホバルビタール、メトハービタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、

（４）鎮静作用を有するベンゾジアゼピン、例えば、クロルジアゼポキシド、クロラゼパチン酸塩、ジアゼパム、フラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、又はトリアゾラム、

（５）鎮静作用を有するヒスタミン（ H_1 ）アンタゴニスト、例えば、ジフェンヒドラミン、ピラミン、プロメタジン、クロルフェニラミン、又はクロルシクリジン、

（６）鎮静剤、例えば、グルテチミド、メプロバメート、メタクアローン、又はジクロルフェナゾン、

（７）骨格筋弛緩剤、例えば、バクロフェン、カリソプロドル、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモール、又はオルフェナドリン、

（８）NMDA受容体アンタゴニスト、例えば、デキストロメトルファン（（+）-3-ヒドロキシ-N-メチルモルヒナン）又はその代謝物デキストロメトルファン（（+）-3-ヒドロキシ-N-メチルモルヒナン）、ケタミン、メマンチン、ピロロキノリンキニン、シス-4-（ホスホノメチル）-2-ピペリジンカルボン酸、ブジピン、EN-3231（MorphiDex（登録商標））、モルヒネ及びデキストロメトルファンの組み合わせ製剤）、トピラマート、NR2Bアンタゴニストを含むネラメキサン又はパージンフォテル、例えば、イフェンプロジル、トラキソプロジル又は（-）-（R）-6-〔2-〔4-（3-フルオロフェニル）-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル〕-1-ヒドロキシエチル-3, 4-ジヒドロ-2（LH）-キノリノン、

（９）アルファアドレナリン、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デキセメトミジン、モダフィニル、又は4-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2-（5-メタン-スルホンアミド-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル）-5-（2-ピリジル）キナゾリン、

（１０）三環式抗うつ薬、例えば、デシプラミン、イミプラミン、アミトリプチリン、又はノルトリプチリン、

（１１）抗痙攣剤、例えば、カルバマゼピン（Tegretol（登録商標））、ラモトリギン、トピラマート、ラコサミド（Vimpat（登録商標））、又はバルプロ酸、

（１２）タキキニン（NK）アンタゴニスト、特にNK-3、NK-2又はNK-1アンタゴニスト、例えば、（アルファR, 9R）-7-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル〕-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-9-メチル-5-（4-メチルフェニル）-7H-〔1, 4〕ジアゾシノ〔2, 1-g〕〔1, 7〕-ナフチリジン-6-13-ジオン（TAK-637）、5-〔（2R, 3S）-2-〔（1R）-1-〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕エトキシ-3-（4-フルオロフェニル）-4-モルホリニル〕-メチル〕-1, 2-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン（MK-869）、沈殿剤、ランエピタント、ダピタント又は3-〔〔2-メトキシ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕-メチルアミノ〕-2-フェニルピペリジン（2S, 3S）、

（１３）ムスカリンアンタゴニスト、例えば、オキシブチニン、トルテロジン、プロピベリン、塩化トロブシウム、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリン、及びイプラトロピウム、

10

20

30

40

50

(14) COX-2 選択的阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、又はルミラコキシブ、

(15) コールタール鎮痛剤、特にパラセタモール、

(16) 神経遮断薬、例えば、ドロペリドール、クロルプロマジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、チオリダジン、メソリダジン、トリフルオペラジン、フルフェナジン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、ジプラシドン、クエチアピン、セルチンドール、アリピプラゾール、ソネピプラゾール、ブロナンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、ラクロブリド、ゾテピン、ピフェブルノックス、アセナピン、ルラシドン、アミスルプリド、バラペリドン、パリンドール (palindore)、エプリバンセリン、オサネタント、リモナバン、メクリネルタント、Miraxion (登録商標)、又はサリゾタン、

(17) バニロイド受容体アゴニスト (例えば、レジンフェラトキシシン又はシボアミド) 又はアンタゴニスト (例えば、カブサゼピン、GRC-15300)、

(18) プロプラノロールなどのベータアドレナリン、

(19) メキシレチンなどの局所麻酔剤、

(20) デキサメタゾンなどのコルチコステロイド、

(21) 5-HT 受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、特に、エレクトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾリトリプタン、又はリザトリプタンなどの 5-HT_{1B/1D} アゴニスト、

(22) R(+)-アルファ-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニルエチル)]-4-ピペリジンエタノール (MDL-100907) などの 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト、

(23) イソプロニクリン (TC-1734)、(E)-N-メチル-4-(3-ピリジニル)-3-ブテン-1-アミン (RJR-2403)、(R)-5-(2-アゼチジニルメトキシ)-2-クロロピリジン (ABT-594)、又はニコチンなどのコリン性 (ニコチン性) 鎮痛剤、

(24) ترامadol (登録商標)、トラマドル ER (Ultram ER (登録商標))、IV トラマドル、タペンタゾール ER (Nucynta (登録商標))、

(25) 5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニル-スルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (シルデナフィル)、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]-ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン (IC-351 又はタダラフィル)、2-[2-エトキシ-5-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン (ワルデナフィル)、5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-(5-アセチル-2-プロボキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-イソプロピル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド、3-(1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-4-プロボキシベンゼンスルホンアミドなどの PDE5 阻害剤、

(26) ガバペンチン (Neurontin (登録商標))、ガバペンチン GR (Gralise (登録商標))、ガバペンチン、エナカルビル (Horizant (登録商標

10

20

30

40

50

))、ブレガバリン (Lyrica (登録商標))、3-メチルガバペンチン、(L [アルファ], 3 [アルファ], 5 [アルファ]) (3-アミノ-メチル-ピシクロ [3.2.0] ヘプタ-3-イル)-酢酸、(3S, 5R)-3-アミノメチル-5-メチル-ヘプタン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、(2S, 4S)-4-(3-クロロフェノキシ)プロリン、(2S, 4S)-4-(3-フルオロベンジル)-プロリン、[(LR, 5R, 6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ [3.2.0] ヘプタ-6-イル]酢酸、3-(L-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン、C-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、(3S, 4S)-(L-アミノメチル-3, 4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、(3S, 5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、(3R, 4R, 5R)-3-アミノ-4, 5-ジメチル-ヘプタン酸及び(3R, 4R, 5R)-3-アミノ-4, 5-ジメチル-オクタン酸などのアルファ-2-デルタリガンド、

(27) KHK-6188などのカンナビノイド、

(28) 代謝グルタミン酸サブタイプ1受容体 (mGluR1) アンタゴニスト、

(29) セルトラリン、セルトラリン代謝物デメチルセルトラリン、フルオキシセチン、ノルフルオキシセチン (フルオキシセチンデスメチル代謝物)、フルボキサミン、パロキシセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝物デスメチルシタロプラム、エシタロプラム、d, L-フェンフルアミン、フェモキシセチン、イオキシセチン、シアノドチエピン、リトキシセチン、ダボキシセチン、ネファゾドン、セリカミン、及びトラゾドンなどのセロトニン再取り込み阻害剤、

(30) マプロチリン、ロフェブラミン、ミルタゼピン、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキシセチン、ミアンセリン、ブプロピオン、ブプロピオン代謝産物ヒドロキシブプロピオン、ノミフェンシン、及びピロキサジン (ビバラン (登録商標)) などのノルアドレナリン (ノルエピネフリン) 再取り込み阻害剤、特にレボキシセチン、特に (S, S)-レボキシセチンなどの選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、

(31) ベンラファキシン、ベンラファキシン代謝産物O-デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝産物デスメチルクロミプラミン、デュロキシセチン (Cymbalta (登録商標))、ミルナシプラン、及びイミプラミンなどの二重セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、

(32) S-[2-[(L-イミノエチル)アミノ]エチル]-L-ホモシステイン、S-[2-[(L-イミノエチル)-アミノ]エチル]-4, 4-ジオキソ-L-システイン、S-[2-[(L-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイン、(2S, 5Z)-2-アミノ-2-メチル-7-[(L-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプタン酸、2-[[[(LR, 3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-S-クロロ-S-ピリジンカルボニトリル、2-[[[(LR, 3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-4-クロロベンゾニトリル、(2S, 4R)-2-アミノ-4-[[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ]-5-チアゾールブタノール、2-[[[(LR, 3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-5-クロロベンゾニトリル、N-[4-[2-(3-クロロベンジルアミノ)エチル]フェニル]チオフエン-2-カルボキサミジン、NXN-462、又はグアニジノエチルジスルフィドなどの誘導性一酸化窒素合成酵素 (iNOS) 阻害剤、

(33) ドネペジルなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、

(34) N-[({2-[4-(2-エチル-4, 6-ジメチル-LH-イミダゾ [4, 5-c]ピリジン-L-イル)フェニル]エチル} アミノ)-カルボニル]-4-メチ

10

20

30

40

50

ルベンゼンスルホンアミド又は4-[(15)-l-({[5-クロロ-2-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]安息香酸などのプロスタグランジンE2サブタイプ4(EP4)アンタゴニスト、

(35) l-(3-ビフェニル-4-イルメチル-4-ヒドロキシ-クロマン-7-イル)-シクロペンタンカルボン酸(CP-105696)、5-[2-(2-カルボキシエチル)-3-[6-(4-メトキシフェニル)-5E-ヘキセニル]オキシフェノキシ]-吉草酸(ONO-4057)又はDPC-11870などのロイコトリエンB4アンタゴニスト、

(36) ジレウトン、6-[(3-フルオロ-5-[4-メトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル])フェノキシ-メチル]-1-メチル-2-キノロン(ZD-2138)、又は2,3,5-トリメチル-6-(3-ピリジルメチル)-1,4-ベンゾキノン(CV-6504)などの5-リポキシゲナーゼ阻害剤、

(37) ナトリウムチャネル遮断薬、例えば、リドカイン、リドカイン+テトラカインクリーム(ZRS-201)又はエスリカルバゼピンアセテート、

(38) Nav1.7遮断薬、例えば、XEN-402、XEN403、TV-45070、PF-05089771、CNV1014802、GDC-0276、RG7893 BII B-074(ビキソトリギン)、BII B-095、ASP-1807、DSP-3905、OLP-1002、RQ-00432979、FX-301、DWP-1706、DWP-17061、IMB-110、IMB-111、IMB-112、及びWO2011/140425(US2011/306607); WO2012/106499(US2012/196869); WO2012/112743(US2012/245136); WO2012/125613(US2012/264749)、WO2012/116440(US2014/187533)、WO2011026240(US2012220605)、US8883840、US8466188、WO2013/109521(US2015/005304)、CN111217776、WO2020/117626、WO2021/252822、WO2021/252818、WO2021/252820、WO2014/201173、WO2012/125973、WO2013/086229、WO2013/134518、WO2014/201206、又はWO2016/141035に開示されるもの(各出願の全内容が参照により本明細書に組み込まれる)、

(38a) Nav1.7遮断薬、例えば、(2-ベンジルスピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル)メタノン、2,2,2-トリフルオロ-1-[1'-[3-メトキシ-4-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]ベンゾイル]-2,4-ジメチル-スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-6-イル]エタノン、[8-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)メタノン、1-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)-3-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エトキシ]プロパン-2-オール、(4-ブトキシ-3-メトキシ-フェニル)-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン、[8-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(5-イソプロポキシ-6-メチル-2-ピリジル)メタノン、(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル)-[2-メチル-6-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン、5-[2-メチル-4-[2-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロアセチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル]フェニル]ピリジン-2-カルボニトリル、(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル)-[6-(ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロ-2H-ピロロ[1,2-a]ピラジン-
 1,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン、2,2,2-トリフルオロ-1-[1'-
 -[3-メトキシ-4-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]ベンゾイル]-2-
 メチル-スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジ
 ン]-6-イル]エタノン、2,2,2-トリフルオロ-1-[1'-(5-イソプロポ
 キシ-6-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-3,3-ジメチル-スピロ[2,4-
 ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-6-イル]エタノン
 、2,2,2-トリフルオロ-1-[1'-(5-イソペンチルオキシピリジン-2-カ
 ルボニル)-2-メチル-スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1
 ,4'-ピペリジン]-6-イル]エタノン、(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フ
 ェニル)-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ
 [1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン、2,2,2-
 トリフルオロ-1-[1'-(5-イソペンチルオキシピリジン-2-カルボニル)-2
 ,4-ジメチル-スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-
 ピペリジン]-6-イル]エタノン、1-[(3S)-2,3-ジメチル-1'-[4-
 (3,3,3-トリフルオロプロポキシメチル)ベンゾイル]スピロ[3,4-ジヒドロ
 ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-6-イル]-2,2,2-トリ
 フルオロ-エタノン、[8-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピ
 ロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イ
 ル]-[3-メトキシ-4-[(1R)-1-メチルプロポキシ]フェニル]メタノン、
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1'-(5-イソプロポキシ-6-メチル-ピリジン
 -2-カルボニル)-2,4-ジメチル-スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a
]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-6-イル]エタノン、1-[1'-[4-メトキシ
 -3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-メチル-スピロ[3,4-ジヒドロピ
 ロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-6-イル]-2,2-ジメチル
 -プロパン-1-オン、(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル)-[2-メチル
 -6-(トリフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン
 -1,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン、[2-メチル-6-(1-メチルシク
 ロプロパンカルボニル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,
 4'-ピペリジン]-1'-イル]-[4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシメチル
)フェニル]メタノン、4-プロモ-N-(4-プロモフェニル)-3-[(1-メチル
 -2-オキソ-4-ピペリジル)スルファモイル]ベンズアミド又は(3-クロロ-4-
 イソプロポキシ-フェニル)-[2-メチル-6-(1,1,2,2,2-ペンタフルオ
 ロエチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリ
 ジン]-1'-イル]メタノン、

(39) Na_v1.8遮断薬、例えば、PF-04531083、PF-063728
 65、並びに例えば、WO2008/135826(US2009/048306)、W
 O2006/011050(US2008/312235)、WO2013/06120
 5(US2014/296313)、US2013/0303535、WO2013/1
 31018、US8466188、WO2013/114250(US2013/274
 243)、WO2014/120808(US2014/213616)、WO2014
 /120815(US2014/228371)、WO2014/120820(US2
 014/221435)、WO2015/010065(US2016/0152561
)、WO2015/089361(US2015/0166589)、WO2019/0
 14352(US2019/0016671)、WO2018/213426、WO20
 20/146682、WO2020/146612、WO2020/014243、WO
 2020/014246、WO2020/092187、WO2020/092667(
 US2020/140411)、WO2020/144375、WO2020/2611
 14、WO2020/140959、WO2020/151728、WO2021/03
 2074、WO2021/047622(CN112479996)、WO2021/2

57490, WO/2021/257420、WO2021/257418、WO2022/263498、WO2022/235558、WO2022/235859、CN112390745、CN111808019、CN112225695、CN112457294、CN112300051、CN112300069、CN112441969、及びCN114591293に開示されるもの（各出願の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる）、

(39a) Nav1.8遮断薬、例えば、4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド、4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、4,5-ジクロロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、4-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシベンジル)オキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(オートリルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、[4-[2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-2-オキソ-1-ピリジル]リン酸二水素メチル、2-(4-フルオロ-2-(メチル-d₃)フェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、(4-(2-(4-フルオロ-2-(メチル-d₃)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)リン酸メチル二水素、3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3

10

20

30

40

50

- (4-クロロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (3-スルファモイルフェニル) キノキサリン-2-カルボキサミド、4- (3- (4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) キノキサリン-2-カルボキサミド) ピコリン酸、2- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) - N - (3-スルファモイルフェニル) キノリン-3-カルボキサミド、2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (3-スルファモイルフェニル) キノリン-3-カルボキサミド、3- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) - N - (3-スルファモイルフェニル) キノキサリン-2-カルボキサミド、N - (3-スルファモイルフェニル) - 2- (4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) キノリン-3-カルボキサミド、N - (3-スルファモイルフェニル) - 3- (4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) キノキサリン-2-カルボキサミド、3- (4-クロロ-2-メチルフェノキシ) - N - (3-スルファモイルフェニル) キノキサリン-2-カルボキサミド、5- (3- (4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) キノキサリン-2-カルボキサミド) ピコリン酸、3- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) キノキサリン-2-カルボキサミド、3- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (ピリジン-4-イル) キノキサリン-2-カルボキサミド、3- (4-フルオロフェノキシ) - N - (3-スルファモイルフェニル) キノキサリン-2-カルボキサミド、N - (3-シアノフェニル) - 3- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) キノキサリン-2-カルボキサミド、N - (4-カルバモイルフェニル) - 3- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) キノキサリン-2-カルボキサミド、4- (3- (4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) キノキサリン-2-カルボキサミド) 安息香酸、N - (4-シアノフェニル) - 3- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) キノキサリン-2-カルボキサミド、5- (4, 5-ジクロロ-2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、5- (2- (2, 4-ジメトキシフェノキシ) - 4, 6-ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピコリン酸、4- (4, 5-ジクロロ-2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) ベンズアミド) 安息香酸、5- (2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - 4, 6-ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピコリン酸、4- (2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - 4- (ペルフルオロエチル) ベンズアミド) 安息香酸、5- (2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - 4- (ペルフルオロエチル) ベンズアミド) ピコリン酸、4- (2- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) - 4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド) 安息香酸、5- (4, 5-ジクロロ-2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、4- (2- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) - 4- (ペルフルオロエチル) ベンズアミド) 安息香酸、4- (2- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) - 4- (ペルフルオロエチル) ベンズアミド) 安息香酸、4- (4, 5-ジクロロ-2- (4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) ベンズアミド) 安息香酸、4- (4, 5-ジクロロ-2- (4-クロロ-2-メチルフェノキシ) ベンズアミド) 安息香酸、5- (4- (tert-ブチル) - 2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、5- (4, 5-ジクロロ-2- (4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、4- (4, 5-ジクロロ-2- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) ベンズアミド) 安息香酸、5- (4, 5-ジクロロ-2- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、4- (4, 5-ジクロロ-2- (4-クロロ-2-メトキシフェノキシ) ベンズアミド) 安息香酸、5- (4, 5-ジクロロ-2- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、2- (4-フルオロフェノキシ) - N - (3-スルファモイルフェニル) - 5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、2- (4-フルオロフェノキシ) - N - (3-スルファモイルフェニル) - 4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、2- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) - N - (3-スルファモイルフェニル) - 5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

10

20

30

40

50

2 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) - 4 - (トリフル
 フルオロメチル) ベンズアミド、2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - N - (3
 - スルファモイルフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、2 - (2 - ク
 ロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - 5 - (ジフルオロメチル) - N - (3 - スルファモイ
 ルフェニル) ベンズアミド、2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (ペルフルオロエチ
 ル) - N - (3 - スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2 - (4 - クロロ - 2 - メト
 キシフェノキシ) - 4 - (ペルフルオロエチル) - N - (3 - スルファモイルフェニル)
 ベンズアミド、2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (3 - スルファモ
 イルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、5 - クロロ - 2 - (4 - フ
 ルオロ - 2 - メチルフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) ベンズアミド、
 4, 5 - ジクロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (3 - スルファ
 モイルフェニル) ベンズアミド、2, 4 - ジクロロ - 6 - (4 - クロロ - 2 - メトキシ
 フェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2, 4 - ジクロロ -
 6 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) ベ
 ンズアミド、2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (3 - スルファモイ
 ルフェニル) - 4, 6 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド、2 - (4 - フルオロ
 - 2 - メチルフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) - 4, 6 - ビス (トリ
 フルオロメチル) ベンズアミド、5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキ
 シ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2 - (4 - フルオロ - 2 - メ
 トキシフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) - 4 - (トリフルオロメトキ
 シ) ベンズアミド、2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (3 - スルファ
 モイルフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、4, 5 - ジクロロ - 2
 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2
 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - 4 - (ペルフルオロエチル) - N - (3
 - スルファモイルフェニル) ベンズアミド、5 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メ
 チルフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2 - (2 - クロ
 ロ - 4 - フルオロフェノキシ) - 4 - シアノ - N - (3 - スルファモイルフェニル) ベン
 ズアミド、N - (3 - スルファモイルフェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ)
 フェノキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、N - (3 - カルバモイル - 4
 - フルオロ - フェニル) - 2 - フルオロ - 6 - [2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4
 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、
 N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フルオロ - 6 - [2 - メトキ
 シ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズア
 ミド、N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロ - フェ
 ニル) - 2 - フルオロ - 6 - [2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロ
 メトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド、4 - [[2 - フ
 ルオロ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリ
 フルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、4 - [[3 - ク
 ロロ - 2 - フルオロ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ]
 ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、4 - [[2 - フルオロ - 6 - [2
 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (ト
 リフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、N - (3 -
 カルバモイル - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ -
 6 - [2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンズアミド、4 - [
 [2 - フルオロ - 6 - [2 - (トリジュウテリオメトキシ) - 4 - (トリフルオロメトキ
 シ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 -
 カルボキサミド、N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロ - フェニル) - 6 - [2 - クロ
 ロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメ
 チル) ベンズアミド、N - (3 - カルバモイル - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - フルオ
 ロ - 6 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 3 - (トリフルオ

10

20

30

40

50

ロメチル) ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2,3,4-トリフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド、N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド、4-[6-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、4-[2-フルオロ-6-[2-(トリジウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)ベンズアミド、4-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、4-[4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、5-[2-フルオロ-6-[2-(トリジウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、又は4-[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

(40) Na_v1.7及びNa_v1.8遮断薬の組み合わせ、例えば、DSP-2230、Lohocla201又はBL-1021、

(41) オンダンセトロンなどの5-HT₃アンタゴニスト、

(42) カブサイシン(Neuroges X(登録商標)、Qutenza(登録商標))などのTPRV1受容体アゴニスト、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物、

(43) バレニクリンなどのニコチン受容体アンタゴニスト、

(44) Z-160などのN型カルシウムチャネルアンタゴニスト、

(45) タンネズマブなどの神経成長因子アンタゴニスト、

(46) センレポターゼなどのエンドペプチダーゼ刺激剤、

(47) EMA-401などのアンジオテンシンIIアンタゴニスト、

(48) アセトアミノフェン(静脈内アセトアミノフェン(例えば、Ofirmev(登録商標))を含むが、これらに限定されない)、

(49) プピバカイン(プピバカインリポソーム注射用懸濁液(例えば、Exparel(登録商標))プピバカインER(Posimir)、プピバカインコラーゲン(Xaracol)、及び経皮プピバカイン(Eladur(登録商標))を含むが、これら

に限定されない)、並びに

(50) ブピバカイン及びメロキシカムの組み合わせ(例えば、HTX-011)。

【0356】

一実施形態では、追加の適切な治療薬は、V-116517、プレガバリン、徐放性プレガバリン、エゾガビン(Potiga(登録商標))から選択される。ケタミン/アミトリプチリン局所用クリーム(Amiket(登録商標))、AVP-923、Perampanel(E-2007)、ルフィンアミド、経皮ブピバカイン(Eladur(登録商標))、CNV1014802、JNJ-10234094(Carisbamate)、BMS-954561又はARC-4558。

【0357】

別の実施形態では、追加の適切な治療剤は、N-(6-アミノ-5-(2,3,5-トリクロロフェニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド、N-(6-アミノ-5-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、又は3-(4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)オキセタン-3-アミンから選択される。

【0358】

別の実施形態では、追加の治療剤は、GlyT2/5HT2阻害剤から選択され、例えば、オブレネリン(VVZ149)、CA008などのTRPV変調器と、CMX-020、NEO6860、FTABS、CNTX4975、MCP101、MDR16523、又はMDR652、プリボグリド(AYX1)などのEGFR阻害剤、タネズマブなどのNGF阻害剤、ファシヌマブ、ASP6294、MEDI7352、セブラノパドールなどのMuオピオイドアゴニスト、NKTR181(オキシコデゴル)、NEO1940(AZN1940)などのCB-1アゴニスト、CR4056などのイミダゾリン12アゴニスト、又はLEVI-04などのp75NTR-Fc調節因子から選択される。

【0359】

別の実施形態では、追加的な治療薬は、オリセリジン又はロピバカイン(TLC590)である。

【0360】

別の実施形態では、追加の治療薬は、Nav1.7遮断薬、例えば、ST-2427、又はST-2578、並びに/又はWO2010/129864、WO2015/157559、WO2017/059385、WO2018/183781、WO2018/183782、WO2020/072835、及び/又はWO2022/036297に開示されるもの(各出願の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)である。

【0361】

別の実施形態では、追加の治療薬は、ASP18071、CC-8464、ANP-230、ANP-231、NOC-100、NTX-1175、ASN008、NW3509、AM-6120、AM-8145、AM-0422、BL-017881、NTM-006、オピランセリン(Unafra(商標))、プリボリジド、SR419、NRD-E1、LX9211、LY3016859、ISC-17536、NFX-88、LAT-8881、AP-235、NYX 2925、CNTX-6016、S-600918、S-637880、RQ-00434739、KLS-2031、MEDI 7352、又はXT-150である。

【0362】

別の実施形態では、追加の治療薬は、Olinvyk、Zynrelef、Seglentis、Neumentum、Nevakar、HTX-034、CPL-01、ACP-044、HRS-4800、Tarlige、BAY2395840、LY3526318、Eliapixant、TRV045、RTA901、NRD1355-E1、MT-8554、LY3556050、AP-325、テトロドトキシン、Otenaproxesul、CFTX-1554、Funapide、iN1011-N17、JMKX000623/ODM-111、ETX-801、OLP-1002、ANP-23

10

20

30

40

50

0 / DSP-2230、iN1011-N17、DSP-3905、又はACD440である。

【0363】

別の実施形態では、追加の治療薬は、上記で特定されたNav1.7及びNav1.8遮断薬などのナトリウムチャネル阻害剤（ナトリウムチャネル遮断薬としても知られる）である。

【0364】

本発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、唯一の活性剤としてその治療剤を含む組成物中で通常投与される量以下であってもよい。本開示の組成物中の追加の治療薬の量は、唯一の治療活性剤としてその剤を含む組成物中に通常存在する量の約10%~100%の範囲であり得る。

10

【0365】

本発明の化合物及び塩又はその薬学的に許容される組成物はまた、人工器官、人工弁、血管グラフト、ステント、及びカテーテルなどの埋め込み型医療装置をコーティングするための組成物に組み込まれてもよい。したがって、本発明は、別の態様では、概して上述される本発明の化合物又は塩、並びに本明細書のクラス及びサブクラス、並びに当該埋め込み型装置をコーティングするのに好適な担体を含む、埋め込み型装置をコーティングするための組成物を含む。更に別の態様では、本発明は、概して上述される本発明の化合物又は塩、並びに本明細書のクラス及びサブクラス、並びに当該埋め込み型装置をコーティングするのに好適な担体を含む組成物でコーティングされた埋め込み型装置を含む。好適なコーティング及びコーティングされた埋め込み型装置の一般的な調製は、米国特許第6,099,562号、同第5,886,026号、及び同第5,304,121号に記載されている。コーティングは、典型的には、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテート、及びそれらの混合物などの生体適合性ポリマー材料である。コーティングは、必要に応じて、フルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質、又はそれらの組み合わせの好適なトップコーティングによって更に覆われて、組成物中に徐放性の特性を付与し得る。

20

【0366】

本発明の別の態様は、生体試料又は対象においてNav1.8活性を阻害することに関し、この方法は、対象に投与すること、又は当該生体試料を本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、若しくはその医薬組成物と接触させることを含む。本明細書で使用される場合、「生体試料」という用語は、限定されないが、細胞培養物又はその抽出物、哺乳動物又はその抽出物から得られた生検材料、並びに血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、又は他の体液若しくはその抽出物を含む。

30

【0367】

生体試料中のNav1.8活性の阻害は、当業者に既知の様々な目的に有用である。かかる目的の例としては、これらに限定されないが、生物学的及び病理学的現象におけるナトリウムチャネルの研究、並びに新しいナトリウムチャネル阻害剤の比較評価が挙げられる。

40

【0368】

本発明の化合物の合成

本発明の化合物は、実施例に記載の方法、他の類似の方法、及び当業者に既知の他の方法によって、既知の材料から調製することができる。当業者であれば理解するであろうように、以下に記載の方法における中間化合物の官能基は、好適な保護基によって保護される必要があり得る。保護基は、当業者に周知の標準的な技術に従って付加又は除去されてもよい。保護基の使用は、T. G. M. Wuts et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed., 2006) に詳細に記載されている。

【0369】

50

本発明の化合物の放射標識類似体

別の態様では、本発明は、本発明の化合物の放射性標識された類似体に関する。本明細書で使用される場合、「本発明の化合物の放射性標識された類似体」という用語は、1つ以上の原子が本発明の化合物中に存在する原子の放射性同位体で置き換えられていることを除いて、その全ての実施形態を含む、本明細書に記載の本発明の化合物と同一である化合物を指す。

【0370】

本明細書で使用される場合、「放射性同位体」という用語は、自発的な放射性崩壊を受けることが知られている元素の同位体を指す。放射性同位体の例としては、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl など、並びに V. S. Shirley & C. M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (January 1980) において崩壊モードが特定される同位体が挙げられる。

10

【0371】

放射標識類似体は、基質組織分布アッセイなどの様々なタイプのアッセイを含む、多くの有益な方法で 사용할 ことができる。例えば、トリチウム (^3H) 標識及び／又は炭素-14 (^{14}C) 標識化合物は、比較的単純な調製及び優れた検出能のため、基質組織分布アッセイなどの様々なタイプのアッセイに特に有用である。

20

【0372】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載される実施形態のいずれかによる、放射標識類似体の薬学的に許容される塩に関する。

【0373】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載される実施形態のいずれかによる、放射標識類似体又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルを含む医薬組成物に関する。

【0374】

別の態様では、本発明は、電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法、並びに本発明の化合物に関連して本明細書に記載される実施形態のいずれかによる、有効量の放射標識類似体、その薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物を投与することを含む、対象において、疼痛を含む様々な疾患及び障害を治療又はその重症度を軽減する方法に関する。

30

【0375】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載される実施形態のいずれかに従って使用するための、放射標識類似体、その薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物に関する。

【0376】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載される実施形態のいずれかによる、薬剤の製造のための、放射標識類似体又はその薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物の使用に関する。

40

【0377】

別の態様では、放射標識類似体、その薬学的に許容される塩、及びそれらの医薬組成物は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載される実施形態のいずれかに従って、併用療法で用いられ得る。

【実施例】

【0378】

一般的な方法。 ^1H NMR スペクトルを、ジメチルスルホキシド- d_6 ($\text{DMSO}-d_6$) などの適切な重水素化溶媒中の溶液として得た。

【0379】

LCMS 法。化合物純度、保持時間、及びエレクトロスプレー質量分析 (ESI-MS

50

データ、LC/MS分析によって決定した。LC/MS決定は、別段の示唆がない限り、以下のクロマトグラフィー条件のうちの1つを使用して実施された：

1) Waters BEH C₈ (1.7 μm、2.1×50 mm)、水 (10 mM ギ酸アンモニウム、pH 9) 中 2-98% アセトニトリル、45℃、流量=5.0 分かけて 0.6 mL/分；

2) Kinetex EVO C₁₈ (2.6 μm、2.1×50 mm)、水中 2-98% アセトニトリル (10 mM ギ酸アンモニウム、pH 9)、45℃、流量=4.0 分かけて 0.7 mL/分；

3) Kinetex EVO C₁₈ (2.6 μm 2.1×50 mm)、水 (10 mM ギ酸アンモニウム、pH 9) 中 2-98% アセトニトリル、45℃、流量=1.5 分かけて 1.0 mL/分；

4) Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ (1.7 μm、30×2.1 mm)、水 (0.05% TFA) 中 1-99% アセトニトリル (0.035% TFA)、60℃、流量=3 分かけて 1.5 mL/分；

5) Kinetex Polar C₁₈ (2.6 μm、3.0×50 mm)、水 (0.1% ギ酸) 中 5-95% アセトニトリル、流量=6 分かけて 1.2 mL/分；

6) SunFire C₁₈ (3.5 μm、75×4.6 mm)、1分にわたって初期水 (0.1% ギ酸) 中 5-95% アセトニトリル勾配、その後、5分にわたって 95% アセトニトリルに線形勾配、45℃、流量=6 分かけて 1.5 mL/分；

7) XBridge C₁₈ (5 μm、4.6×75 mm)、初期 5-95% アセトニトリル (NH₄HCO₃) 勾配、0~3分にわたって 95% アセトニトリルで 1分平衡勾配、その後、3分保持で 6分ラン、流量=1.5 mL/分；

8) Waters CSH C₁₈ (1.7 μm、2.1×50 mm)、水 (0.1% TFA、pH 2) 中 2-98% アセトニトリル、45℃、流量=5.0 分かけて 0.6 mL/分；

9) Waters CSH C₁₈ (1.7 μm、2.1×50 mm)、水 (0.1% ギ酸) 中 2-95% アセトニトリル、40℃、流量=4.6 分かけて 0.8 mL/分；

10) Waters BEH C₁₈ (2.5 μm、2.1×50 mm)、水 (0.1% NH₃) 中 2-95% アセトニトリル、40℃、流量=4.6 分かけて 0.8 mL/分；

11) Waters BEH C₁₈ (3.5 μm、75×4.6 mm)、初期水 (0.1% ギ酸) 中 5-95% アセトニトリル勾配、その後、4分にわたって 95% アセトニトリルに線形勾配、95% アセトニトリルで 2分保持、45℃、流量=6 分かけて 1.5 mL/分；

12) Waters BEH C₁₈ (2.5 μm、2.1×50 mm)、水 (0.1% NH₃) 中 2-50% アセトニトリル、40℃、流量=4.6 分かけて 0.8 mL/分；

13) Waters CSH C₁₈ (1.7 μm、2.1×50 mm)、水 (0.1% TFA) 中 2-98% アセトニトリル、45℃、流量=1.5 分かけて 1.0 mL/分；

14) Waters CSH C₁₈ (1.7 μm、2.1×50 mm)、水 (0.1% ギ酸) 中 2-95% アセトニトリル、40℃、流量=1.4 分かけて 0.8 mL/分；

15) YMC Triart C₁₈ (3 μm、33×2.1 mm)、水 (5 mM NH₄OAc) 中 2-98% アセトニトリル、流量=3 分かけて 1.0 mL/分；

16) Waters BEH C₁₈ (2.5 μm、2.1×50 mm)、水 (0.1% NH₃) 中 2-95% アセトニトリル、40℃、流量=1.4 分かけて 0.8 mL/分；

17) Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ (1.7 μm、30×2.1 mm)、水 (0.05% TFA) 中 1-99% アセトニトリル (0.035% TFA)、60℃、流量=5 分かけて 1.5 mL/分；

10

20

30

40

50

18) Waters BEH C₁₈ (2.5 μm、2.1×50mm)、水 (0.1% NH₃) 中 20–70% アセトニトリル、40℃、流量 = 4.60 分かけて 0.8 mL / 分 ;

19) Kinetex Polar C₁₈ (2.6 μm、3.0×50mm)、水 (0.1% ギ酸) 中 5–95% アセトニトリル、流量 = 3 分かけて 1.2 mL / 分 ;

20) Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ カラム (1.7 μm、30×2.1mm)、水 (0.05% TFA) 中 1–99% アセトニトリル (0.035% TFA)、60℃、流量 = 1 分かけて 1.5 mL / 分 ;

21) YMC Triart C₁₈ (3 μm、33×2.1mm)、水 (0.05% ギ酸) 中 2–98% アセトニトリル、流量 = 3 分かけて 1.0 mL / 分 ;

22) Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ (1.7 μm、30×2.1mm)、水 (0.05% ギ酸アンモニウム) 中 1–99% アセトニトリル (0.05% ギ酸アンモニウム)、60℃、流量 = 5 分かけて 1.5 mL / 分 ;

23) Waters CSH C₁₈ (1.7 μm、2.1×50mm)、水 (0.1% TFA) 中 2–98% アセトニトリル、45℃、流量 = 4.0 分かけて 0.6 mL / 分 ;

24) Acquity BEH C₈ (1.7 μm、50×2.1mm)、2–98% 90 : 10 アセトニトリル : 水 (0.05% ギ酸)、流量 = 3 分かけて 0.8 mL / 分 ;

25) XBridge C₁₈ (5 μm、50×4.6mm)、水 (10mM NH₄OAc) 中 10–90% アセトニトリル、流量 = 6 分かけて 1.2 mL / 分 ;

26) YMC Triart C₁₈ (3 μm、33×2.1mm)、水 (0.05% ギ酸) 中 5–95% アセトニトリル、流量 = 12 分かけて 1.0 mL / 分 ;

27) Waters BEH C₈ (1.7 μm、2.1×50mm)、水 (0.1% NH₃) 中 50–95% アセトニトリル、40℃、流量 = 1.4 分かけて 0.8 mL / 分 ;

。

【0380】

略語

別段の記載がない限り、又は文脈が別段に指示する場合、以下の略語は、以下の意味を有すると理解されるべきである。

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

略語	意味	
NMR	核磁気共鳴	
ESI-MS	エレクトロスプレー質量分析	
LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析	
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー	
HPLC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析	
IS	内部標準	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	10
kg	キログラム	
g	グラム	
mg	ミリグラム	
L	リットル	
mL	ミリリットル	
μL	マイクロリットル	
nL	ナノリットル	
mol	モル	
mmol	ミリモル	
hr, h	時間	
min	分	20
ms	ミリ秒	
mm	ミリメートル	
μm	マイクロメートル	
nm	ナノメートル	
MHz	メガヘルツ	
Hz	ヘルツ	
N	規定(濃度)	
M	モル(濃度)	
mM	ミリモル(濃度)	
μM	マイクロモル(濃度)	
ppm	百万分率	
% w/v	重量-体積濃度	30
% w/w	重量-重量濃度	
Ac ₂ O	無水酢酸	
BnBr	臭化ベンジル	
t-BuOH	Tert-ブチルアルコール	
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール	
DAST	(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド	
DCM	ジクロロメタン	
DCE	ジクロロエタン	
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート	
DIBAL	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DIEA, DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	40

【表 1 1 - 2】

DMA	N,N-ジメチルアセトアミド	
DMAP	ジメチルアミノピリジン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DRG	後根神経節	
EtOH	エタノール	
EtOAc	酢酸エチル	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピ リジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	10
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
T3P	プロピルホスホン酸無水物、すなわち、2,4,6-トリプロピル- 1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン 2,4,6-トリオキシド	
mCPBA	メタ-クロロ過安息香酸	
MeOH	メタノール	
MsCl	メタンスルホンクロリド	
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
NMP	N-メチルピロリドン	
PdCl ₂ (dtbpf)	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 ロリド	20
PTSA	パラ-トルエンスルホン酸	
STAB	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TBSOTf	Tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート	
TCFH	クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフル オロホスフェート	
THF	テトラヒドロフラン	
TEA	トリエチルアミン	
Tf ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TMSCl	トリメチルシリルクロリド	
TMSCN	トリメチルシリルシアニド	30
RB	丸底(フラスコ)	
RT	室温	
ca.	約(およそ)	
E-VIPR	電気刺激電圧イオンプローブリーダー	
HEK	ヒト胎児腎臓	
KIR2.1	内向き整流カリウムイオンチャネル 2.1	
DMEM	ダルベッコ変法イーグル培地	
FBS	ウシ胎児血清	
NEAA	非必須アミノ酸	
HEPES	2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸	
DiSBAC ₆ (3)	ビス-(1,3-ジヘキシル-チオバルビツール酸)トリメチンオキシノ ール	40

【表 1 1 - 3】

CC2-DMPE	クロコマリリン-2-ジミリストイルホスファチジルエタノールア ミン
VABSC-1	電圧アッセイバックグラウンド抑制化合物
HS	ヒト血清
BSA	ウシ血清アルブミン

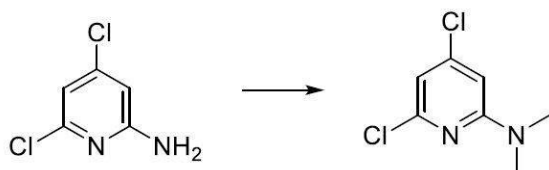
実施例 1－中間体 A－1～A－20 の調製

中間体 A－1

4－ベンジルオキシ－6－クロロ－N，N－ジメチル－ピリジン－2－アミン

ステップ 1：4，6－ジクロロ－N，N－ジメチル－ピリジン－2－アミン

【化 3 5 2】



10

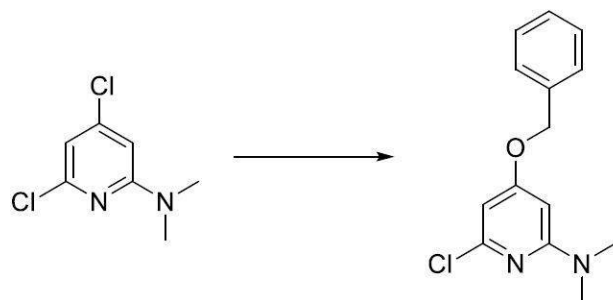
THF（5 mL）中の 4，6－ジクロロピリジン－2－アミン（300 mg、1.84 mmol）の溶液を、0℃で、水素化ナトリウム（60% w/w の 300 mg、7.50 mmol）で処理した。ヨウ化メチル（732 mg、5.16 mmol）を添加し、混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、ヘキサン中 0－30% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4，6－ジクロロ－N，N－ジメチル－ピリジン－2－アミン（220 mg、63%）を得た。ESI-MS m/z 計算値 190.01、実測値 191.1 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.55 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 3.07 (s, 6H) ppm.

20

【0382】

ステップ 2：4－ベンジルオキシ－6－クロロ－N，N－ジメチル－ピリジン－2－アミン（中間体 A－1）

【化 3 5 3】



30

DMF（3 mL）中の水素化ナトリウム（66 mg of 60% w/w, 1.65 mmol）の懸濁液に、4，6－ジクロロ－N，N－ジメチル－ピリジン－2－アミン（220 mg、1.15 mmol）及びベンジルアルコール（137 mg、1.27 mmol）の溶液を滴加した。混合物を一晩攪拌し、水でクエンチした。混合物を酢酸エチル（3×15 mL）で抽出し、蒸発させ、ヘキサン中 0－10% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4－ベンジルオキシ－6－クロロ－N，N－ジメチル－ピリジン－2－アミン（中間体 A－1、170 mg、53%）を得た。ESI-MS m/z 計算値 262.09、実測値 263.3 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41－7.32 (m, 5H), 6.26 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.03 (s, 6H) ppm.

40

【0383】

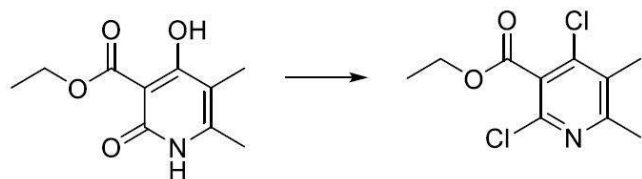
中間体 A－2

エチル 4－ベンジルオキシ－2－クロロ－5，6－ジメチル－ピリジン－3－カルボキシレート

50

ステップ 1：エチル 2，4-ジクロロ-5，6-ジメチル-ピリジン-3-カルボキシレート

【化 3 5 4】



【0384】

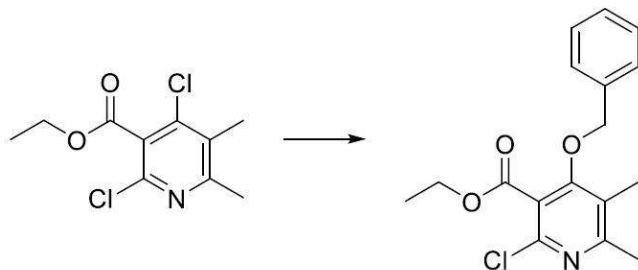
エチル 4-ヒドロキシ-5，6-ジメチル-2-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート（500mg、2.37mmol）を、 POCl_3 （1.5mL、16.1mmol）中に溶解し、溶液を105℃で14時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を氷に注ぎ、30分間撹拌した。残渣を酢酸エチル中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（3×5mL）で慎重に洗浄し、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中0-30%酢酸エチルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル 2，4-ジクロロ-5，6-ジメチル-ピリジン-3-カルボキシレート（494mg、83%）を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 247.02、実測値 248.1 ($M+1$)⁺。

10

【0385】

ステップ 2：エチル 4-ベンジルオキシ-2-クロロ-5，6-ジメチル-ピリジン-3-カルボキシレート（中間体 A-2）

【化 3 5 5】



20

30

【0386】

撹拌バーを備えた丸底フラスコに、DMF（100mL）を充填し、0℃に冷却した。次いで、ベンジルアルコール（1.160mL、11.21mmol）を添加し、続いて水素化ナトリウム（60%w/wの490mg、12.25mmol）を添加し、反応物を室温まで温め、30分間撹拌させた。次いで、反応物を-40℃まで冷却し、エチル 2，4-ジクロロ-5，6-ジメチル-ピリジン-3-カルボキシレート（3g、11.97mmol）を添加した。反応物を室温まで徐々に加温し、一晚撹拌した。混合物を0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、ジエチルエーテル（3回）で抽出し、水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中0-30%酢酸エチルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル 4-ベンジルオキシ-2-クロロ-5，6-ジメチル-ピリジン-3-カルボキシレート（中間体 A-2、1.495g、41%）を灰色がかった白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 319.1、実測値 320.0 ($M+1$)⁺。

40

【0387】

中間体 A-3

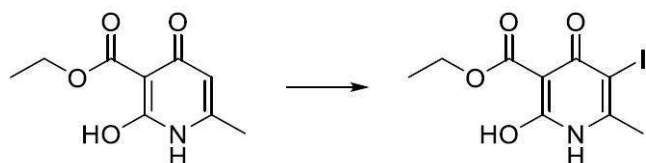
エチル 4-ベンジルオキシ-2-クロロ-5-シアノ-6-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート

ステップ 1：エチル 2-ヒドロキシ-5-ヨード-6-メチル-4-オキソ-1H-ピリ

50

ジン-3-カルボキシレート

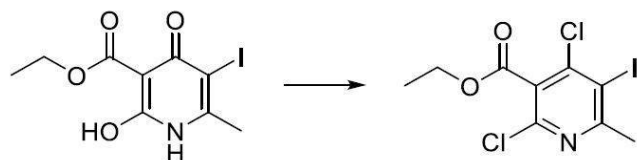
【化356】



水 (10 mL) 中のエチル 2-ヒドロキシ-6-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート (1 g、5.07 mmol) 及び炭酸カリウム (700 mg、5.06 mmol) の懸濁液を、100℃まで加熱した。ヨウ素 (1.29 g、5.08 mmol) を10分にわたって少しずつ添加した。30分後、反応物を室温まで冷却し、重亜硫酸カリウム水溶液を添加した。得られた固体を吸引濾過によって収集し、1:1 エーテル/アセトニトリルで洗浄して、エチル 2-ヒドロキシ-5-ヨード-6-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート (1.434 g、83%) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 322.99、実測値 323.84 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.44 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm. 【0388】

ステップ2: エチル 2,4-ジクロロ-5-ヨード-6-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート

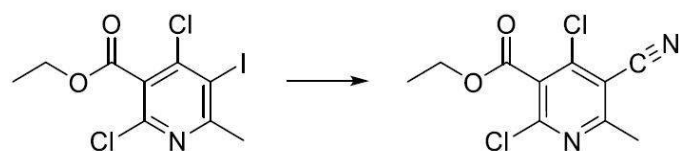
【化357】



POCl₃ (16.45 g、10 mL、107.28 mmol) 中のエチル 2-ヒドロキシ-5-ヨード-6-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート (1.43 g、4.22 mmol) の懸濁液を、120℃で2時間加熱し、濃縮し、次いで、トルエン (2回) で共沸した。残渣を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で中和し、酢酸エチル (2回) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘプタン中0-10%酢酸エチルを使用したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル 2,4-ジクロロ-5-ヨード-6-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート (1.15 g、73%) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 358.9、実測値 359.79 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.46 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.40 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm. 【0389】

ステップ3: エチル 2,4-ジクロロ-5-シアノ-6-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート

【化358】



エチル 2,4-ジクロロ-5-ヨード-6-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート

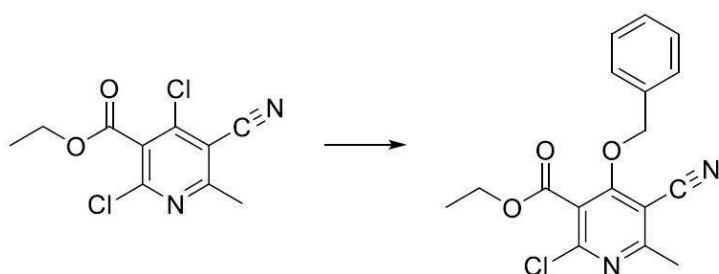
(100 mg、0.28 mmol)、CuCN (28 mg、0.3126 mmol)、及びNMP (1 mL)を充填したマイクロ波バイアルを、窒素雰囲気下で脱気した。バイアルを密封し、100℃で16時間加熱した。混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液をブライン (3回) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中0-10%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、エチル 2, 4-ジクロロ-5-シアノ-6-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート (49 mg、68%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 258.0、実測値 259.1 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.17, 162.35, 149.23, 144.89, 127.34, 114.01, 110.57, 63.79, 24.26, 14.24 ppm.

10

【0390】

ステップ4：エチル 4-ベンジルオキシ-2-クロロ-5-シアノ-6-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート (中間体 A-3)

【化359】



20

攪拌バーを備えた丸底フラスコに、ベンジルアルコール (170 μL、1.64 mmol)、THF (4 mL)、及びDMF (150 μL)を充填した。混合物を0℃まで冷却し、水素化ナトリウム (60% w/wの70 mg、1.75 mmol)を添加した。混合物を室温まで温め、30分間攪拌した。混合物を、再度0℃まで冷却し、エチル 2, 4-ジクロロ-5-シアノ-6-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート (395 mg、1.52 mmol)をTHF (2 mL)中の溶液として滴加した。反応物を室温まで温め、16時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、水層を酢酸エチル (3回)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中0-10%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介した精製、続いて5 mM HClを含む水中1-99%アセトニトリルを使用した逆相カラムクロマトグラフィー (C₁₈)を介した第2の精製により、エチル 4-ベンジルオキシ-2-クロロ-5-シアノ-6-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート (中間体 A-3、120 mg、24%)を得た。ESI-MS m/z 計算値 330.08、実測値 331.2 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.51-7.35 (m, 5H), 5.47 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

30

40

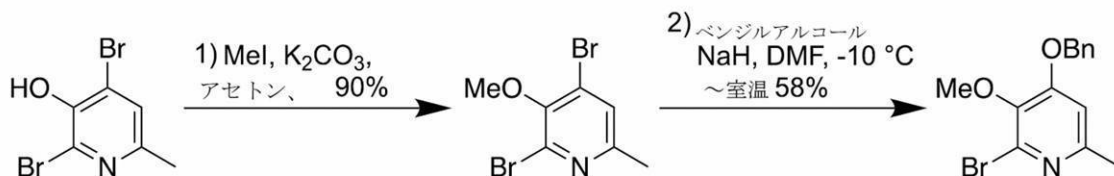
【0391】

中間体 A-4

4-(ベンジルオキシ)-2-ブロモ-3-メトキシ-6-メチルピリジン

50

【化 3 6 0】



ステップ 1：2，4－ジブロモ－3－メトキシ－6－メチルピリジン

室温の水浴に浸した 2 L の丸底フラスコ中で、ヨードメタン（37.61 g、16.50 mmol、265 mmol）を、アセトン（1.24 L）中の 2，4－ジブロモ－6－メチルピリジン－3－オール（50 g、178 mmol）及び炭酸カリウム（36.90 g、267 mmol）の攪拌懸濁液に、シリンジを介してゆっくりと添加した（発熱なし）。懸濁液を周囲温度で 2 日間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをアセトンで洗浄した。茶色の濾液を収集し、40 °C で、真空中で濃縮した。残渣を、MTBE（400 mL）と水（400 mL）との間で分配し、周囲温度で攪拌した。固体を濾過し、水（200 mL）ですすいで、2，4－ジブロモ－3－メトキシ－6－メチルピリジン（49.72 g、90%）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 7.67（s，1H），3.82（s，3H），2.41（s，3H）ppm。ESI-MS m/z calc. 280.89，found 281.8（M+1）⁺。

【0392】

ステップ 2：4－（ベンジルオキシ）－2－ブロモ－3－メトキシ－6－メチルピリジン（中間体 A－4）

水素化ナトリウム（525 mg、鉍油中 60% 分散液、13.08 mmol）を、－10 °C で DMF（24 mL）中のベンジルアルコール（1.35 g、12.5 mmol）の攪拌溶液に添加し、混合物を 1 時間攪拌した。DMF（5 mL）中の 2，4－ジブロモ－3－メトキシ－6－メチルピリジン（3.5 g、12.4 mmol）の溶液を添加した。混合物を－10 °C で 1 時間攪拌し、次いで、30 分にわたって周囲温度まで温めた。混合物を更に 1 時間、周囲温度で攪拌した。混合物を水（75 mL）と酢酸エチル（100 mL）との間で分配し、層を分離した。有機相を、水（3×75 mL）及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘプタン中 0－40% 酢酸エチルを使用したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、4－（ベンジルオキシ）－2－ブロモ－3－メトキシ－6－メチルピリジン（中間体 A－4、2.25 g、58%）を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.42－7.33（m，5H），6.69（s，1H），5.14（s，2H），3.85（s，3H），2.43（s，3H）ppm。ESI-MS m/z calc. 307.02，found 308.0（M+1）⁺。

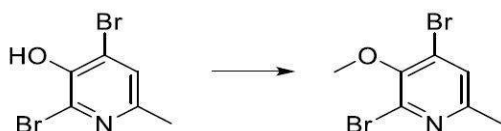
【0393】

代替的に、4－（ベンジルオキシ）－2－ブロモ－3－メトキシ－6－メチルピリジン（中間体 A－4）は、以下の方法を介して調製され得る：

【0394】

ステップ 1：2，4－ジブロモ－3－メトキシ－6－メチルピリジン

【化 3 6 1】



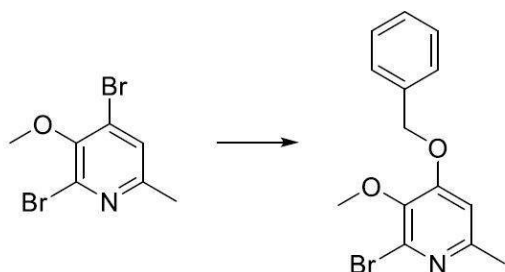
アセトン（26 mL）中の 2，4－ジブロモ－6－メチルピリジン－3－オール（1 g、3.56 mmol）に、炭酸カリウム（738 mg、5.34 mmol）及びヨードメタン（752 mg、0.33 mL、5.3 mmol）を添加した。反応物を室温で 16

時間攪拌し、酢酸エチル（40 mL）で希釈し、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。ヘプタン中0-50%酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、2,4-ジブロモ-3-メトキシ-6-メチル-ピリジン（820 mg、82%）を黄色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値 278.89、実測値 279.75 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H) ppm.

【0395】

ステップ2：4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-3-メトキシ-6-メチル-ピリジン（中間体A-4）

【化362】



2-MeTHF（10 mL）中のベンジルアルコール（600 μ L、5.8 mmol）の氷冷溶液に、水素化ナトリウム（200 mg、5 mmol）を添加し、この混合物を、周囲温度で、10分間5℃で攪拌させ、その後、2-MeTHF（10 mL）中の2,4-ジブロモ-3-メトキシ-6-メチル-ピリジン（2.569 g、4.024 mmol）の溶液を滴加し、周囲温度で更に10分間攪拌させ、次いで、混合物を、80℃で20時間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、次いで、氷浴中で冷却した。別個のフラスコに、2-MeTHF（10 mL）中のベンジルアルコール（600 μ L、5.798 mmol）の溶液を添加し、それを5℃まで冷却し、次いで、水素化ナトリウム（200 mg、5.000 mmol）を少しずつ添加し、その後、この冷却された混合物を、5℃で主な混合物にゆっくりと添加した。混合物を5℃で20分間攪拌し、周囲温度まで温めた。次いで、それを80℃まで20時間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、水（10 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（3×25 mL）で抽出した。有機物をブライン（25 mL）で洗浄し濾過し、真空中で濃縮した。ヘプタン中0-100%酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-3-メトキシ-6-メチル-ピリジン（中間体A-4、1.76 g、85%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (ddt, J=7.4, 1.3, 0.7 Hz, 2H), 7.34-7.21 (m, 3H), 6.86-6.80 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.30 (d, J=0.6 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 307.02、実測値 308.1 ($M+1$)⁺.

【0396】

中間体A-5

（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）-イミノ-メチル-オキソ- λ 6-スルファン

10

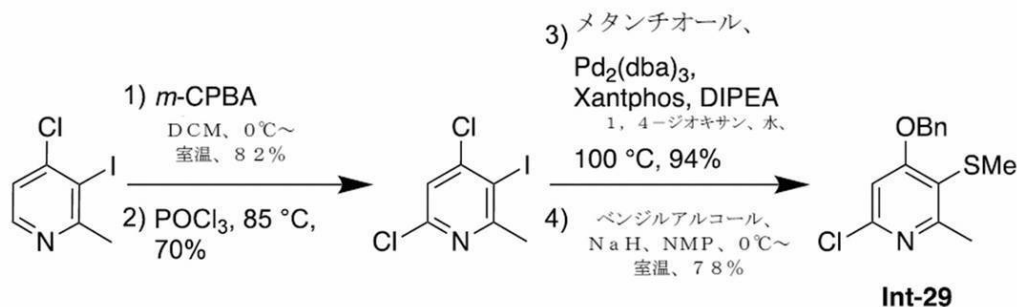
20

30

40

50

【化 3 6 3】



10

ステップ 1：4-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン1-オキシド

m-CPBA (23.4 g、水中70~75% w/w、102 mmol) を、DCM (250 mL) 中の4-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン (17.2 g、67.8 mmol) の溶液に0°Cで少しずつ添加した。混合物を周囲温度まで温め、一晩攪拌した。混合物をDCM (250 mL) で希釈し、水 (250 mL) で洗浄した。層を分離し、水層をDCM (200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をメタノール (2×30 mL) から粉碎し、濾過し、乾燥させて、4-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン1-オキシド (15 g、82%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J=6.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値268.91、実測値269.78 (M+1)⁺.

20

【0397】

ステップ 2：4, 6-ジクロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン

POCl₃ (16.45 g、10 mL、107.28 mmol) 中の4-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン1-オキシド (1.75 g、6.45 mmol) の溶液を85°Cで5時間加熱した。冷却時に、混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 mL) と水 (20 mL) との間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4, 6-ジクロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン (2.5 g、70%) を茶色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値286.88、実測値287.73 (M+1)⁺.

30

【0398】

ステップ 3：4, 6-ジクロロ-2-メチル-3-(メチルチオ)ピリジン

1, 4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.2 mL) の混合物中の4, 6-ジクロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン (212 mg、0.71 mmol)、ナトリウムメタンチオレート (50 mg、0.70 mmol)、Pd₂(dba)₃ (16 mg、0.02 mmol)、キサントホス (20 mg、0.04 mmol)、及びDIPEA (185 mg、250 µL、1.42 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下で、100°Cで1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。水相を分離し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘプタン中20%酢酸エチルを使用したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、4, 6-ジクロロ-2-メチル-3-(メチルチオ)ピリジン (186 mg、94%) を淡い黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値206.97、実測値207.94 (M+1)⁺.

40

【0399】

ステップ 4：4-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2-メチル-3-(メチルチオ)ピリジン

50

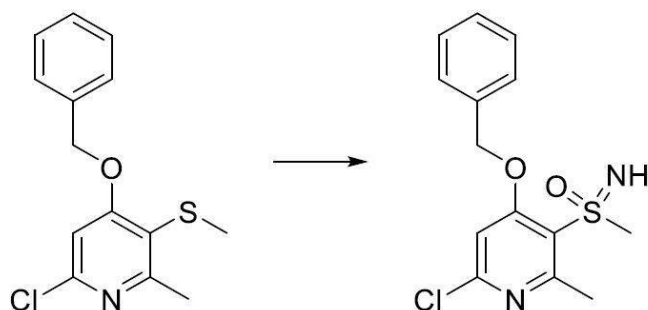
ベンジルアルコール（160 μ L、1.55 mmol）を、NMP（3.0 mL）中の水素化ナトリウム（88 mg、 γ -油中60%分散液、2.2 mmol）の攪拌懸濁液に0℃で滴加し、混合物を周囲温度で15分間攪拌した。NMP（3.0 mL）中の4,6-ジクロロ-2-メチル-3-（メチルチオ）ピリジン（305 mg、1.47 mmol）の溶液を0℃で添加した。混合物を周囲温度まで温め、更に1時間攪拌した。混合物を、飽和NH₄Cl溶液（5 mL）の添加によりクエンチし、水（50 mL）に注いだ。混合物を酢酸エチル（50 mL）で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル（20 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘプタン中0-30%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、4-（ベンジルオキシ）-6-クロロ-2-メチル-3-（メチルチオ）ピリジン（319 mg、78%）を黄色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.47-7.35（m, 5H）, 6.76（s, 1H）, 5.18（s, 2H）, 2.69（s, 3H）, 2.30（s, 3H）ppm。ESI-MS m/z 計算値279.05、実測値280.4（M+1）⁺。

10

【0400】

ステップ5：rac-（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）-イミノ-メチル-オキソ- λ 6-スルファン（中間体A-5）

【化364】



20

4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-メチルスルファニル-ピリジン（2.0 g、7.15 mmol）を、DCM（20 mL）及びメタノール（20 mL）中に溶解し、0℃まで冷却した。アンモニウムカルバメート（837 mg、10.72 mmol）及び（ジアセトキシヨード）ベンゼン（4.61 g、14.31 mmol）を添加し、混合物を室温まで温め、2時間攪拌させた。追加の（ジアセトキシヨード）ベンゼン（1.15 g、3.570 mmol）及びアンモニウムカルバメート（223 mg、2.856 mmol）を添加し、得られた混合物を、室温で1.5時間攪拌させた。混合物を真空中で濃縮し、ヘプタン中0-100%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）-イミノ-メチル-オキソ- λ 6-スルファン（中間体A-5、1.314 g、59%）を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値310.05、実測値311.2（M+1）⁺。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆） δ 7.56-7.54（m, 2H）, 7.45-7.40（m, 2H）, 7.39-7.35（m, 2H）, 5.39（d, J=2.0 Hz, 2H）, 4.59（s, 1H）, 3.17（d, J=1.2 Hz, 3H）, 2.74（s, 3H）ppm。

30

40

【0401】

ステップ6：（S）-（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）-イミノ-メチル-オキソ- λ 6-スルファン及び（R）-（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）-イミノ-メチル-オキソ- λ 6-スルファン（中間体A-5A及びA-5B）

エナンチオマーを、Nexera UC Prep（Shimadzu）を使用して、40℃でChiralPak IC（250×20mm）、5 μ m（Daicel Co

50

r p.) カラムを使用するキラル SFC によって分離した。分離は、移動相が 100 mL / 分の流量で 20% メタノール (20 mM NH₃)、80% CO₂ であるアイソクラティック法を使用して達成した。試料の濃度はメタノール中 30 mg / mL であった。注入体積は 400 μ L であった。出口圧力は 100 bar であった。検出波長は 215 nm であった。ピーク 1 の保持時間は 4.38 分であり、ピーク 2 は 5.47 分であった。

【0402】

ピーク 1: (4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-イミノ-メチル-オキソ- λ 6-スルファン (中間体 A-5A、561 mg、51%)、ESI-MS m/z 計算値 310.05、実測値 311.1 (M+1)⁺. 98.1% ee.

【0403】

ピーク 2: (4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-イミノ-メチル-オキソ- λ 6-スルファン (中間体 A-5B、523 mg、47%)、ESI-MS m/z 計算値 310.05、実測値 311.1 (M+1)⁺. 91.1% ee.

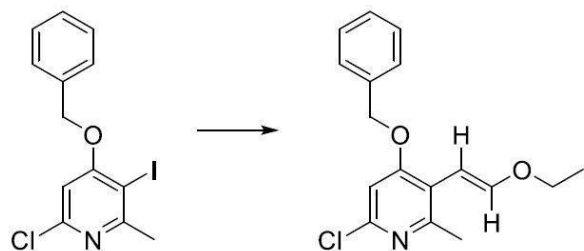
【0404】

中間体 A-6

2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)アセトアミド

ステップ 1: 4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-[(E)-2-エトキシビニル]-2-メチル-ピリジン

【化 365】



マイクロ波バイアルに、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-ヨード-2-メチル-ピリジン (314 mg、0.87 mmol)、2-[(E)-2-エトキシビニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (173 mg、0.87 mmol)、PdCl₂(dtpf) (66 mg、0.1 mmol)、リン酸カリウム (550 mg、2.6 mmol)、1,4-ジオキサン (3 mL)、及び水 (1 mL) を充填した。混合物を 5 分間脱気し、窒素雰囲気下に置いた。チューブを密封し、反応物を 110 °C で 20 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及び次いでブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中 0-50% の酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-[(E)-2-エトキシビニル]-2-メチル-ピリジン (188 mg、71%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 303.10、実測値 304.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.32 (m, 5H), 7.13 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.81 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

【0405】

ステップ 2: 2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)アセトアルデヒド

10

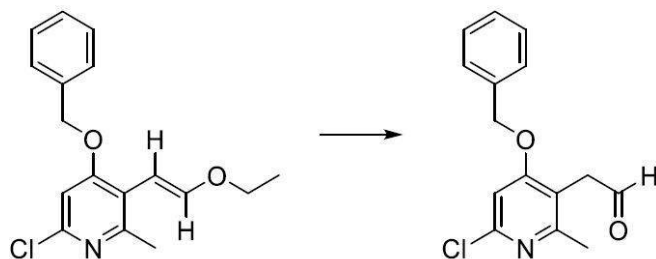
20

30

40

50

【化 3 6 6】



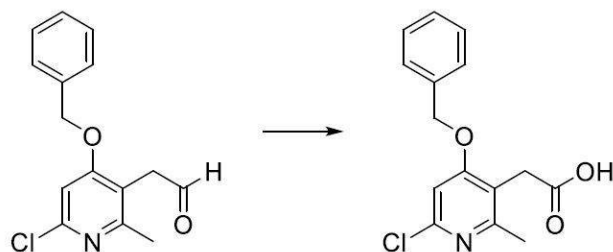
10

アセトン（2 mL）中の 4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-[(E)-2-エトキシビニル]-2-メチル-ピリジンの溶液に、HCl（1 M の 2 mL、2 mmol）を添加し、混合物を 65℃ で 3 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及び次いでブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、次いで、減圧下で濃縮して、2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)アセトアルデヒドを得た。

【0406】

ステップ 3：2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)酢酸
【化 3 6 7】

20



ステップ 2 からの粗 2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)アセトアルデヒドを、DMF（2 mL）中に溶解し、次いで、OXONE（登録商標）（545 mg、0.89 mmol）を添加し、混合物を室温で 1 時間撹拌し、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及び次いでブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘプタン中 0-70% の酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)酢酸（125 mg、49%）を得た。ESI-MS m/z 計算値 291.07、実測値 292.3 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.45 (br s, 1H), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.36 (s, 3H) ppm.

30

【0407】

40

ステップ 4：2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)アセトアミド（中間体 A-6）

2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)酢酸（55 mg、0.19 mmol）を、DMF（550 μL）中に溶解し、次いで、メタノール（7 M の 150 μL、1.05 mmol）中の HATU（80 mg、0.21 mmol）、DIPEA（50 μL、0.29 mmol）、及び NH₃ を添加し、得られた混合物を 30 分間撹拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及び次いでブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中 0-100% の酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-

50

3-ピリジル) アセトアミド (中間体

A-6、47 mg、81%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 290.08、実測値 291.3 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.50–7.28 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.34 (s, 3H) ppm.

【0408】

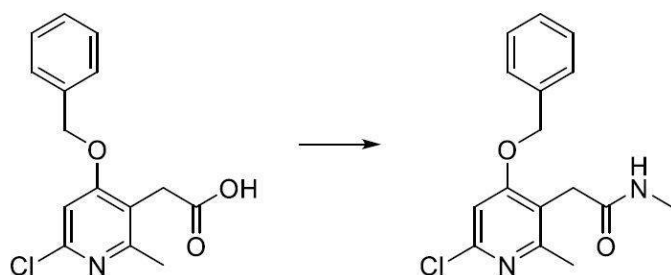
中間体 A-7

2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-N-メチル-アセトアミド

ステップ1: 2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-N-メチル-アセトアミド (中間体 A-7)

10

【化368】



20

2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)酢酸 (73.2 mg、0.25 mmol) (中間体 A-6、ステップ3) を、DMF (750 μL) 中に溶解し、次いで、HATU (110 mg、0.29 mmol)、DIPEA (65 μL、0.37 mmol)、及び EtOH (33% w/v の 120 μL、1.28 mmol) 中のメチルアミンを添加し、得られた混合物を30分間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及び次いでブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中0–100%の酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-N-メチル-アセトアミド (中間体 A-7、70.1 mg、92%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 304.1、実測値 305.3 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.45–7.29 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.56 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm.

30

【0409】

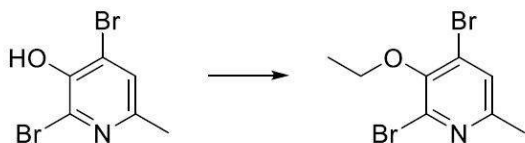
中間体 A-8

4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-3-エトキシ-6-メチル-ピリジン

ステップ1: 2, 4-ジブロモ-3-エトキシ-6-メチル-ピリジン

【化369】

40



DMF (70 mL) 中の 2, 4-ジブロモ-6-メチル-ピリジン-3-オール (7 g、25.34 mmol) に、炭酸カリウム (10.5 g、75.97 mmol) 及び ブロモエタン (4.2 g、38.54 mmol) を添加した。反応物を 70 °C で 90 分間攪拌し、次いで、30 分間にわたって室温まで冷却した。混合物を水 (200 mL) と酢酸エ

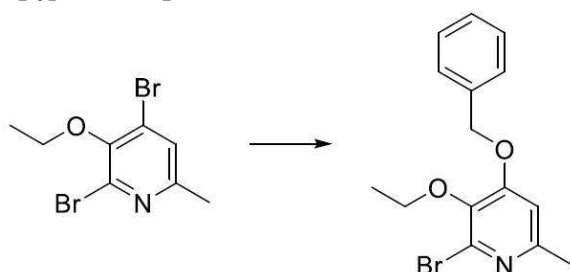
50

チル (200 mL) との間で分配し、層を分離した。有機層を水 (3 × 200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘプタン中 0–50% 酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、生成物 2, 4-ジブロモ-3-エトキシ-6-メチル-ピリジン (6.65 g、89%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (s, 1H), 4.08 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 292.91、実測値 293.88 (M+1)⁺.

【0410】

ステップ2: 4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-3-エトキシ-6-メチル-ピリジン (10
中間体 A-8)

【化370】



アルゴンガス下及び -10℃ での DMF (44 mL) 中のベンジルアルコール (2.4 g、22.19 mmol) に、水素化ナトリウム (鉱油上で 60%) (950 mg、60% w/w、23.68 mmol) を添加した。反応物を -10℃ で 1 時間攪拌し、次いで、DMF (5 mL) 中の 2, 4-ジブロモ-3-エトキシ-6-メチル-ピリジン (6.7 g、22.71 mmol) を添加した。反応物を -10℃ で更に 1 時間攪拌し、30 分間にわたって室温まで徐々に温め、16 時間、一晚攪拌した。混合物を水 (75 mL) と酢酸エチル (100 mL) との間で分配した。層を分離し、有機層を水 (3 × 75 mL)、ブライン (75 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘプタン中 0–40% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、生成物 4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-3-エトキシ-6-メチル-ピリジン (中間体 A-8、4.396 g、60%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.33 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.08 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 321.04、実測値 322.1 (M+1)⁺.

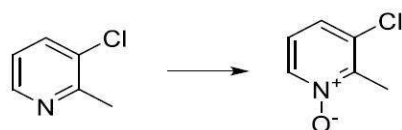
【0411】

中間体 A-9

4-ベンジルオキシ-3, 6-ジクロロ-2-メチル-ピリジン

ステップ1: 3-クロロ-2-メチル-1-オキシド-ピリジン-1-イウム

【化371】



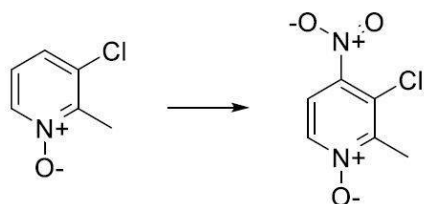
DCM (20 mL) 中の 3-クロロ-2-メチル-ピリジン (1 g、7.84 mmol) の攪拌溶液に、m-CPBA (2 g、11.6 mmol) を、アルゴン雰囲気下で、0℃ で添加し、混合物を 12 時間攪拌した。混合物をチオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、3-クロロ-2-メチル-1-オキシド-ピリ

ジン-1-イウム (1 g、89%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H) ppm.

【0412】

ステップ2: 3-クロロ-2-メチル-4-ニトロ-1-オキシド-ピリジン-1-イウム

【化372】



10

【0413】

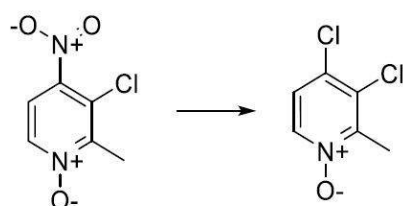
0℃での硫酸 (91.5 g、50 mL、933 mmol) 中の 3-クロロ-2-メチル-1-オキシド-ピリジン-1-イウム (10 g、69.65 mmol) の溶液に、硝酸 (発煙) (45.3 g、30 mL、719 mmol) を滴加した。溶液を 95℃で4時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を 0℃まで冷却し、10N NaOH 溶液 (pH 約10) で処理し、過剰 DCM (400 mL) で希釈した。層を分離し、有機層を減圧下で蒸発させて、粗 3-クロロ-2-メチル-4-ニトロ-1-オキシド-ピリジン-1-イウム (8 g、54%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 188、実測値 189.0 ($M+1$) $^+$.

20

【0414】

ステップ3: 3,4-ジクロロ-2-メチル-1-オキシド-ピリジン-1-イウム

【化373】



30

EtOH (15 mL) 中の 3-クロロ-2-メチル-4-ニトロ-1-オキシド-ピリジン-1-イウム (800 mg、4.24 mmol) の溶液に、塩化アセチル (883 mg、0.8 mL、11.25 mmol) を滴加した。溶液を 65℃で3時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、水及び DCM (100 mL) で希釈した。NaOH 水溶液 (50%) を滴加した (pH 約10)。層を分離し、有機層をブライン溶液 (2×20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、3,4-ジクロロ-2-メチル-1-オキシド-ピリジン-1-イウム (700 mg、92%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 176.97、実測値 178.0 ($M+1$) $^+$.

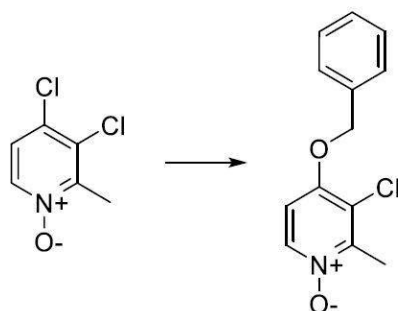
40

【0415】

ステップ4: 4-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-メチル-1-オキシド-ピリジン-1-イウム

50

【化 3 7 4】



10

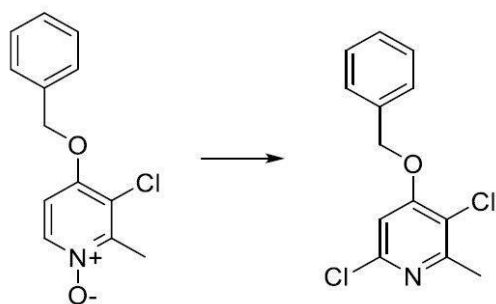
DMF (7 mL) 中のベンジルアルコール (520 mg、0.5 mL、4.81 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (236 mg、60% w/w、5.9 mmol) を 0℃ で添加した。10 分後、3,4-ジクロロ-2-メチル-1-オキシド-ピリジン-1-イウム (700 mg、3.93 mmol) を添加し、反応物を 80℃ で 2 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。DCM 中 0-10% メタノールを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、4-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-メチル-1-オキシド-ピリジン-1-イウム (700 mg、66%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 249.06、実測値 250.0 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 6.74 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.68 (s, 3H) ppm.

20

【0416】

ステップ 5: 4-ベンジルオキシ-3,6-ジクロロ-2-メチル-ピリジン (中間体 A-9)

【化 3 7 5】



30

4-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-メチル-1-オキシド-ピリジン-1-イウム (1.2 g、4.81 mmol)、POCl₃ (14.8 g、9 mL、96.56 mmol)、及びピリジン (195.60 mg、0.2 mL、2.47 mmol) の混合物を 90℃ で 4 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、反応物を水及び酢酸エチルで希釈した。NaHCO₃ 溶液を滴加した (pH 約 10)。層を分離し、有機層をブライン溶液 (2×20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 10-20% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、4-ベンジルオキシ-3,6-ジクロロ-2-メチル-ピリジン (中間体 A-9、646 mg、44%) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 267.02、実測値 268.0 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50-7.33 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.48 (s, 3H) ppm.

40

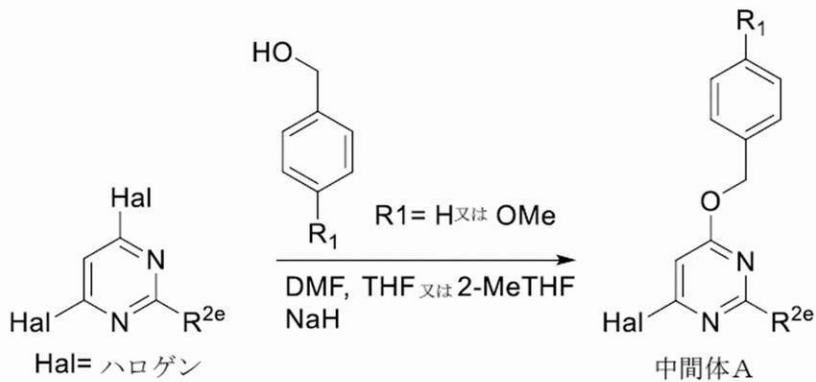
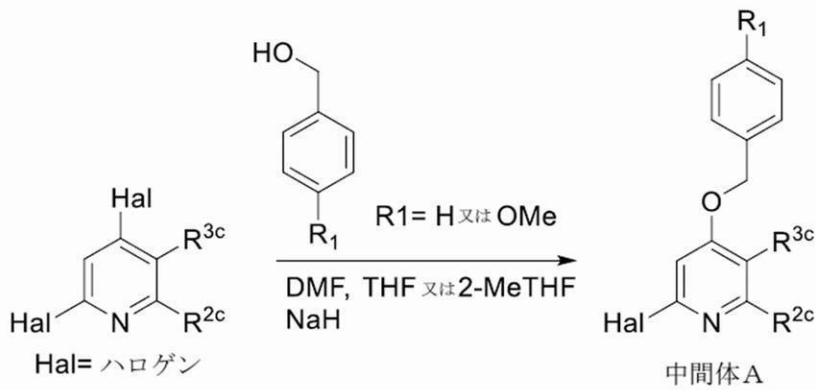
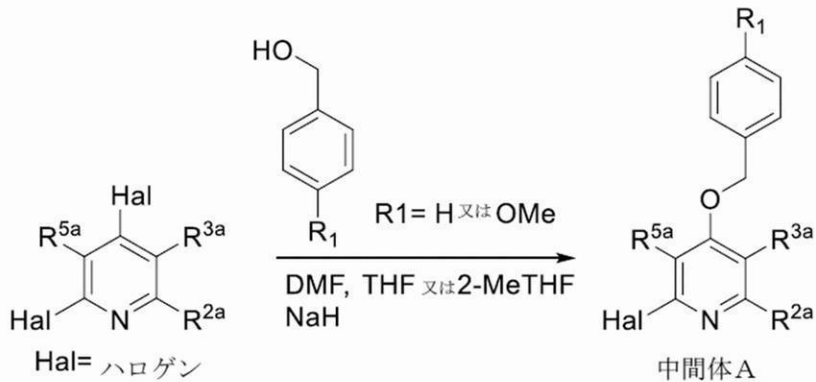
【0417】

50

中間体 A-10 ~ A-20

中間体 A-10 ~ A-20 (表 1 を参照されたい) を、適切なジハローピリジン及び中間体 A-1、ステップ 2 に類似した手順を使用して調製した。ジクロロピリジンを商業的供給源から入手した。ベンジルアルコール又は 2-メトキシベンジルアルコールを使用することができる。DMF、THF、又は 2-メチル THF を適切な溶媒として使用することができる。

【化 376】



10

20

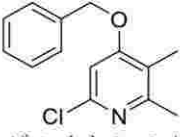
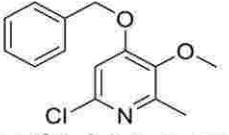
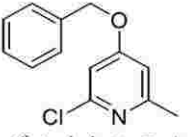
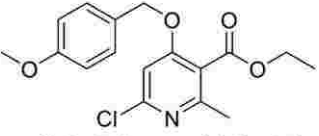
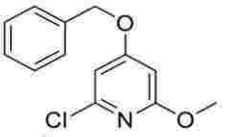
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1.

中間体	化合物名/構造	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 M+H	NMR(ppm でのシフト)
中間体 A-10	 4-ベンジルオキシ-6-クロロ- 2,3-ジメチル-ピリジン	174.99 176	^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.21(s, 1H), 2.53(s, 3H), 2.31(s, 3H).
中間体 A-11	 4-ベンジルオキシ-6-クロロ- 3-メトキシ-2-メチル-ピリジ ン	263.07 264.2	^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.34(m, 5H), 6.78(s, 1H), 5.13(s, 2H), 3.82(s, 3H), 2.44(s, 3H).
中間体 A-12	 4-ベンジルオキシ-2-クロロ- 6-メチル-ピリジン	233.06 234.1	^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.34(m, 5H), 6.76(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.68(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 5.09(s, 2H), 2.48(s, 3H).
中間体 A-13	 エチル 6-クロロ-4-[(4-メト キシフェニル)メトキシ]-2- メチル-ピリジン-3-カルボキ シレート	335.09 336.2	^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.40-7.32(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.02-6.92(m, 2H), 5.21(s, 2H), 4.29(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.76(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.21(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).
中間体 A-14	 4-ベンジルオキシ-2-クロロ- 6-メトキシ-ピリジン	249.05 250.2	^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.40(d, $J=5.8\text{Hz}$, 5H), 6.58(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.19(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 5.06(s, 2H), 3.91(s, 3H).

10

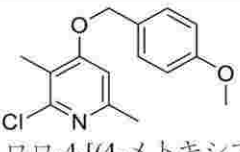
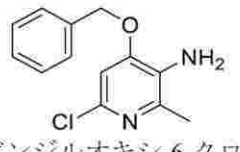
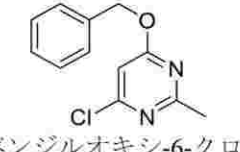
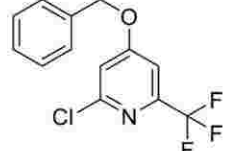
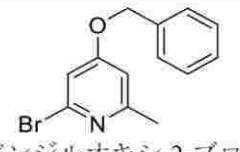
20

30

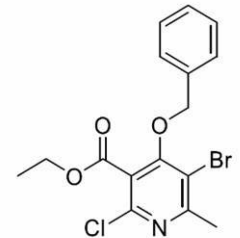
40

50

【表 1 - 2】

中間体	化合物名/構造	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 M+H	NMR(ppm でのシフト)
中間体 A-15	 2-クロロ-4-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-3,6-ジメチル-ピリジン	277.08 278.4	¹ H NMR(500MHz,CDCl ₃)δ 7.36-7.29(m,2H),6.97-6.90(m,2H),6.64(s,1H),5.03(s,2H),3.83(s,3H),2.46(s,3H),2.23(s,3H).
中間体 A-16	 4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-アミン	248.07 249.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 7.53-7.45(m,2H),7.45-7.38(m,2H),7.37-7.30(m,1H),6.90(s,1H),5.22(s,2H),4.71(s,2H),2.24(s,3H).
中間体 A-17	 4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリミジン	234.06 235.1	¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃)δ 7.48-7.31(m,5H),6.63(s,1H),5.43(s,2H),2.63(s,3H).
中間体 A-18	 4-ベンジルオキシ-2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン	287.03 288	¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃)δ 7.49-7.37(m,5H),7.22(d,J=2.0Hz,1H),7.06(d,J=1.7Hz,1H),5.17(s,2H). ¹⁹ F NMR(377MHz,CDCl ₃)δ -68.39(s,3F).
中間体 A-19	 4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-6-メチル-ピリジン		¹ H NMR(400MHz,CDCl ₃)δ 7.43-7.33(m,5H),6.90(s,1H),6.68(s,1H),5.06(s,2H),2.46(s,3H).

【表 1 - 3】

中間体	化合物名/構造	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 M+H	NMR(ppm でのシフト)
中間体 A-20	 エチル 4- (ベンジルオキシ)-5-ブロモ-2-クロロ-6-メチルニコチン塩酸	430.98 432	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 7.53-7.32(m,5H),5.10(s,2H),4.35(q,J=7.1Hz,2H),2.71(s,3H),1.26(t,J=7.1Hz,3H).

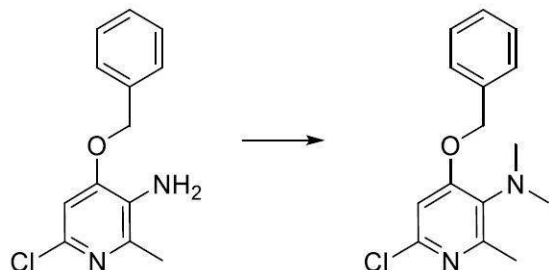
【0418】

中間体 A-21

4-ベンジルオキシ-6-クロロ-N,N,2-トリメチル-ピリジン-3-アミン

ステップ1: 4-ベンジルオキシ-6-クロロ-N,N,2-トリメチル-ピリジン-3-アミン (中間体 A-20)

【化377】



10

1 ドラムバイアル中で、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-アミン (塩酸塩) (中間体 A-16、130.2 mg、0.46 mmol) を、AcOH (500 μ L) と混合し、それにホルムアルデヒド水溶液 (250 μ L、9.07 mmol) を添加した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (110.5 mg、1.758 mmol) を、3分にわたって少しずつ添加した。得られた白色のスラリーを、2.5 時間空気下で、室温で激しく攪拌した。次いで、それを、メタノール (2 mL) で希釈し、濾過し、逆相 HPLC (C18、1-70% アセトニトリル / 5 mM HCl) によって精製して、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-N,N,2-トリメチル-ピリジン-3-アミン (塩酸塩) (中間体 A-20、86.0 mg、45%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 276.10、実測値 277.2 ($M+1$)⁺.

20

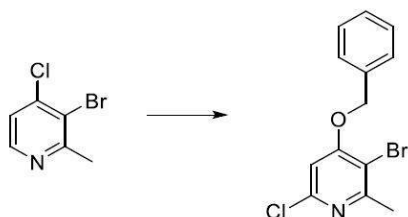
【0419】

中間体 A-22

4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-シクロプロピル-2-メチル-ピリジン

ステップ1: 4-ベンジルオキシ-3-ブromo-6-クロロ-2-メチル-ピリジン

【化378】



30

4-ベンジルオキシ-3-ブromo-6-クロロ-2-メチル-ピリジンを、中間体 A-9 (ステップ1~ステップ5) で見られる手順に類似した手順を使用して3-ブromo-4-クロロ-2-メチル-ピリジンから調製した。ESI-MS m/z 計算値 310.97、実測値 314.0 ($M+3$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52-7.46 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).

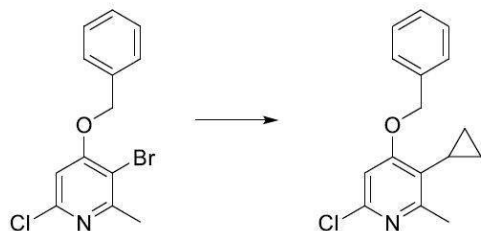
40

【0420】

ステップ2: 4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-シクロプロピル-2-メチル-ピリジン (中間体 A-22)

50

【化 3 7 9】



4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン (200 mg、0.64 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (60 mg、0.7 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (30 mg、0.4 mmol)、K₂CO₃ (2 M の 800 μL、1.600 mmol)、及び 1,2-ジメトキシエタン (2 mL) を充填したマイクロ波バイアルを密封し、100℃で16時間マイクロ波照射に供した。反応混合物を濾過し、溶媒を蒸発させた。粗物質を、5 mM 塩酸を含む水中40-70%アセトニトリルを使用した逆相分取クロマトグラフィー (C₁₈) によって精製して、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-シクロプロピル-2-メチル-ピリジン (中間体 A-22、75.1 mg、41%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.65-1.53 (m, 1H), 0.98-0.85 (m, 2H), 0.68-0.56 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算値 273.09、実測値 274.0 (M+1)⁺。

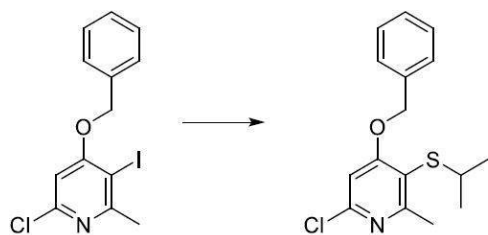
【0421】

中間体 A-23

(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)(イミノ)(イソプロピル)-l6-スルファノン

ステップ1: 4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-イソプロピルスルファニル-2-メチル-ピリジン

【化 3 8 0】



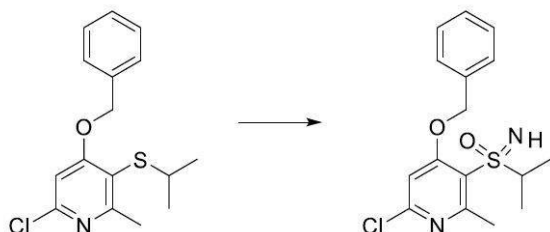
ジオキサン (23 mL) 中の 4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-ヨード-2-メチル-ピリジン (850 mg、2.34 mmol) 及びプロパン-2-チオール (ナトリウムイオン (1)) (464 mg、4.68 mmol) の脱気した溶液に、キサントホス (135 mg、0.23 mmol)、Pd₂(dba)₃ (107 mg、0.12 mmol)、及び DIPEA (890 mg、1.2 mL、6.9 mmol) を添加した。反応混合物を 100℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液 (30 mL) 及び水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (2×40 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水 (40 mL) 及びブライン (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中5-10% EtOAc を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-イソプロピルスルファニル-2-メチル-ピリジン (680 mg、90%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 307.07、実測値 308.03 (M+1)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.33 (5H, m), 6.

7.6 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.42–3.35 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

【0422】

ステップ2：(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)(イミノ)(イソプロピル)-l 6-スルファノン(中間体A-23)

【化381】



10

(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)(イミノ)(イソプロピル)-l 6-スルファノン(中間体A-23)を、中間体A-5(ステップ5)で見られる手順に類似した手順を使用して、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-イソプロピルスルファニル-2-メチル-ピリジンから調製した。ESI-MS m/z 計算値338.08、実測値339.07 (M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42–7.30 (m, 4H), 5.35 (J = 12.2 Hz, 2H), 4.48 (br s, 1H), 3.62–3.55 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.10 (dd, J = 45.4, 6.5 Hz, 6H).

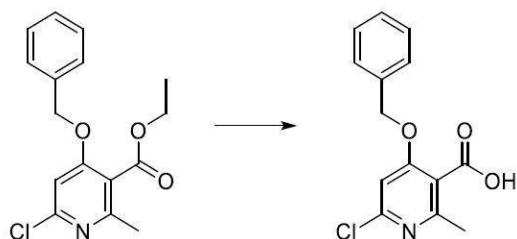
20

【0423】

中間体A-24

5-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)オキサゾリジン-2-オン

ステップ1：4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸【化382】



30

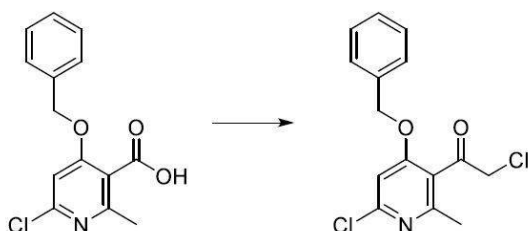
THF (10 mL) 及びメタノール (10 mL) 中のエチル 4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート (1 g、3.24 mmol) の溶液に、水 (10 mL) 中の水酸化リチウム (700 mg、16.68 mmol) の溶液を室温で添加し、混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。別の分量の水 (10 mL) 中の水酸化リチウム (700 mg、16.68 mmol) を室温で添加し、混合物を 50 °C で 4 日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、残渣を水 (20 mL) 中に溶解し、塩酸の 1 M 水溶液で pH 約 3 / 4 まで酸性化した。次いで、沈殿物を濾過し、水 (50 mL) ですすぎ、高真空下で乾燥させて、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸 (1 g、104%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.49 (br. s, 1H), 7.44–7.32 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). ESI-MS m/z 計算値277.05、実測値278.2 (M+1)⁺.

40

【0424】

50

ステップ 2 : 1 - (4 - ベンジルオキシ - 6 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) - 2 - クロロ - エタノン
 【化 3 8 3】



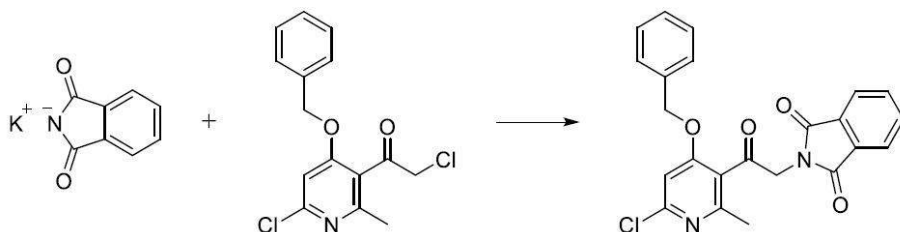
10

ジクロロメタン (7 m L) 中の 4 - ベンジルオキシ - 6 - クロロ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - カルボン酸 (8 6 0 m g 、 2 . 9 m m o l) 及び D M F (1 9 m g 、 2 0 μ L 、 0 . 2 6 m m o l) の攪拌溶液に、0℃で、塩化オキサリル (1 . 4 5 g 、 1 m L 、 1 1 . 4 6 m m o l) を滴加した。反応物を室温まで温め、18時間攪拌した。混合物を濃縮し、次いで、残渣を T H F (7 m L) 中に取り、0℃まで冷却し、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中)(2Mの4.3mL、8.6mmol)を滴加した。反応混合物を室温まで徐々に温め、20時間攪拌した。追加の(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中)(2Mの1mL、2mmol)を0℃で添加し、反応物を室温まで温め、18時間攪拌した。それを濃縮し、残渣を T H F (7 m L) 中に再溶解し、0℃まで冷却し、ジオキサン中の塩酸(4Mの1mL、4mmol)を滴加した。反応混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル(50mL)と飽和炭酸水素ナトリウム(50mL)との間で分配した。有機相をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘプタン中0-20%酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、1-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2-クロロ-エタノン(396mg、42%)を灰色がかった白色の固体として得た。E S I - M S m / z 計算値 3 0 9 . 0 3 、実測値 3 0 9 . 9 7 (M + 1) ⁺ . ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 7 . 4 6 - 7 . 3 6 (m , 5 H) , 6 . 8 6 (s , 1 H) , . 1 5 (s , 2 H) , 4 . 3 8 (s , 2 H) , 2 . 4 6 (s , 3 H) .

20

30

【 0 4 2 5 】
 ステップ 3 : 2 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 6 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) - 2 - オキソ - エチル] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン
 【化 3 8 4】



40

D M F (2 0 0 m L) 中の 1 - (4 - ベンジルオキシ - 6 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) - 2 - クロロ - エタノン (9 . 1 8 g 、 2 8 . 1 5 m m o l) 及びフタルイミドカリウム塩 (5 . 7 5 g 、 3 1 m m o l) の混合物を、室温で48時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(800mL)と水(800mL)との間で分配した。有機相を水(2×600mL)、次いで、ブライン(350mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下での溶媒の濾過及び除去により粗生成物を得ると、それをジエチルエーテル(2×100mL)を使用して粉碎した。得られた沈殿物を濾過によって分離し、減圧下で乾燥させて(50℃)、2-[2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2-オキソ-エチル]イソインドリン-1,3-ジオン(

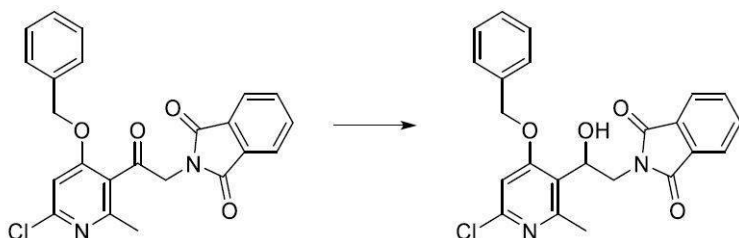
50

9.77 g、81%)を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 420.08、実測値 421. (M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92–7.83 (m, 2H), 7.80–7.69 (m, 2H), 7.47–7.36 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

【0426】

ステップ4：2-[2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-エチル]イソインドリン-1,3-ジオン

【化385】



10

酢酸 (5 mL) 中の 2-[2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2-オキソ-エチル]イソインドリン-1,3-ジオン (50 mg、0.11 mmol) の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (14 mg、0.22 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。追加のシアノ水素化ホウ素ナトリウム (164 mg、2.62 mmol) を添加し、混合物3日間攪拌した。反応物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) を使用してクエンチし、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。0.1%ギ酸を含む水中20–80%アセトニトリルを使用した逆相クロマトグラフィー (C₁₈) による精製によって、2-[2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-エチル]イソインドリン-1,3-ジオン (30 mg、61%) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 422.10、実測値 423.13 (M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83–7.80 (m, 2H), 7.74–7.69 (m, 2H), 7.54–7.40 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 5.35–5.14 (m, 3H), 4.28–4.15 (m, 1H), 3.91 (dd, J=13.7, 5.3 Hz, 1H), 3.35 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H).

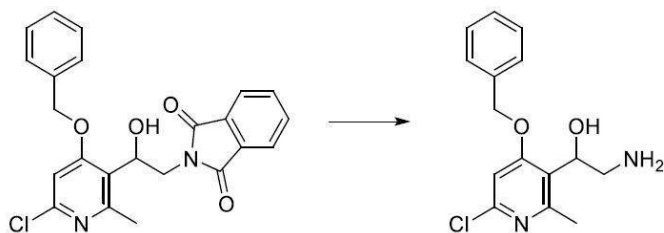
20

30

【0427】

ステップ5：2-アミノ-1-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)エタノール

【化386】



40

エタノール (100 mL) 中の 2-[2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-エチル]イソインドリン-1,3-ジオン (2.47 g、5.45 mmol) の溶液に、ヒドラジン水和物 (2.73 g、2.65 mL、54.5 mmol) を添加した。混合物を室温で週末にわたって攪拌した。沈殿物を濾過により除去し、残渣を減圧下で濃縮した。粗生成物を、水中20–70%アセトニトリル

50

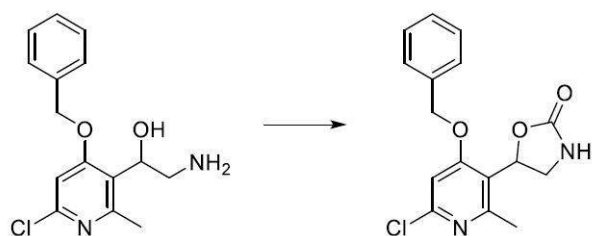
ル（０．１％アンモニア）を使用した逆相クロマトグラフィー（ C_{18} ）によって精製して、２－アミノ－１－（４－ベンジルオキシ－６－クロロ－２－メチル－３－ピリジル）エタノール（１．６５ｇ、８７％）を得た。ESI-MS m/z 計算値 292.09、実測値 293.05 ($M+1$)⁺. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51–7.31 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 5.22–5.17 (m, 2H), 5.16–5.11 (m, 1H), 3.13–3.00 (m, 1H), 2.80–2.70 (m, 1H), 2.56 (s, 3H). (OH及びNH₂の交換可能なプロトンは観察されず。)

【0428】

ステップ６：５－（４－ベンジルオキシ－６－クロロ－２－メチル－３－ピリジル）オキサゾリジン－２－オン（中間体 A－２４）

10

【化387】



20

DCM (25 mL) 中の２－アミノ－１－（４－ベンジルオキシ－６－クロロ－２－メチル－３－ピリジル）エタノール（１．５５ｇ、４．４３mmol）の溶液に、を、CDI (755 mg、4.65 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。有機相を DCM (250 mL) と水 (100 mL) との間で分配した。有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、DCM 中 0–3 % MeOH を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－（４－ベンジルオキシ－６－クロロ－２－メチル－３－ピリジル）オキサゾリジン－２－オン（中間体 A－２４、762 mg、53 %）を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 318.07、実測値 319.03 ($M+1$)⁺. ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.61 (s, 1H), 7.44–7.42 (m, 2H), 7.38–7.28 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.89 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.31–5.21 (m, 2H), 3.72 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.48–3.43 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).

30

【0429】

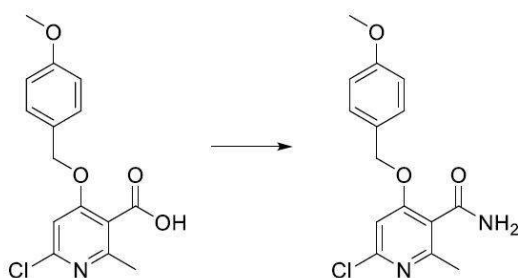
中間体 A－２５

６－クロロ－４－〔（４－メトキシフェニル）メトキシ〕－２－メチル－ピリジン－３－カルボニトリル

ステップ１：６－クロロ－４－〔（４－メトキシフェニル）メトキシ〕－２－メチル－ピリジン－３－カルボキサミド

【化388】

40



DCM (30 mL) 及び DMF (5 mL) 中の ６－クロロ－４－〔（４－メトキシフェ

50

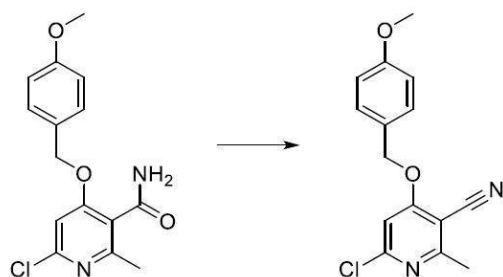
ニル) メトキシ] - 2 - メチル - ピリジン - 3 - カルボン酸 (1 g、3.2496 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (1.1 g、1.5 mL、10.76 mmol) を添加し、続いて、HATU (1.9 g、5 mmol) 及び塩化アンモニウム (550 mg、10.28 mmol) を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水 (80 mL) でクエンチし、DCM (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗 6 - クロロ - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メトキシ] - 2 - メチル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (1.4 g、89%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 306.07、実測値 307.16 ($M+1$)⁺.

【0430】

10

ステップ2: 6 - クロロ - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メトキシ] - 2 - メチル - ピリジン - 3 - カルボニトリル (中間体 A - 25)

【化389】



20

DCM (30 mL) 中の 6 - クロロ - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メトキシ] - 2 - メチル - ピリジン - 3 - カルボキサミド (4 g、13.04 mmol) の攪拌溶液に、TEA (4 g、5.5 mL、39.46 mmol) を添加し、0℃で30分間攪拌した。次いで、トリクロロアセチルクロリド (4.86 g、3 mL、26.73 mmol) を 0℃で添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。それを水 (50 mL) で希釈し、DCM (2 × 20 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中10 - 15% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、6 - クロロ - 4 - [(4 - メトキシフェニル) メトキシ] - 2 - メチル - ピリジン - 3 - カルボニトリル (中間体 A - 25、2.1 g、55%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

30

【0431】

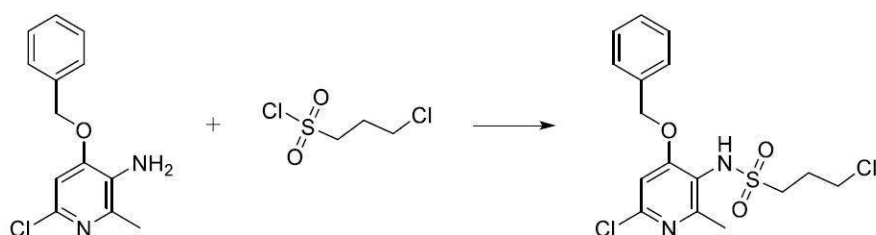
中間体 A - 26

2 - (4 - ベンジルオキシ - 6 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) - 1, 2 - チアゾリジン 1, 1 - ジオキシド

ステップ1: N - (4 - ベンジルオキシ - 6 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピリジル) - 3 - クロロプロパン - 1 - スルホンアミド

40

【化390】



DCM (14 mL) 中の 4 - ベンジルオキシ - 6 - クロロ - 2 - メチル - ピリジン - 3

50

ーアミン（365mg、1.40mmol）の溶液に、0℃で、DIPEA（890mg、1.2mL、6.89mmol）、続いて3-クロロプロパン-1-スルホニルクロリド（291mg、200μL、1.64mmol）を添加した。更なる分量の3-クロロプロパン-1-塩化スルホニル（291mg、200μL、1.64mmol）を添加し、続いて1時間後に別の分量の3-クロロプロパン-1-スルホニルクロリド（291mg、200μL、1.64mmol）を添加したときに攪拌を0℃で1時間継続した。更に1時間後、反応物を、飽和塩化アンモニウム水溶液（20mL）及び水（40mL）の添加によりクエンチした。反応混合物をDCM（2×40mL）で抽出し、水（40mL）及びブライン（40mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。それをジオキサン（14mL）中に取り、攪拌混合物にNaOH水溶液（2Mの700μL、1.4mmol）を添加した。1時間後、反応物を、飽和塩化アンモニウム水溶液（20mL）及び水（40mL）の添加によりクエンチした。反応混合物をDCM（2×40mL）で抽出し、水（40mL）及びブライン（40mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、N-（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）-3-クロロプロパン-1-スルホンアミド（848mg、100%）ESI-MS m/z 計算値388.04、実測値389.07（M+1）⁺を得た。

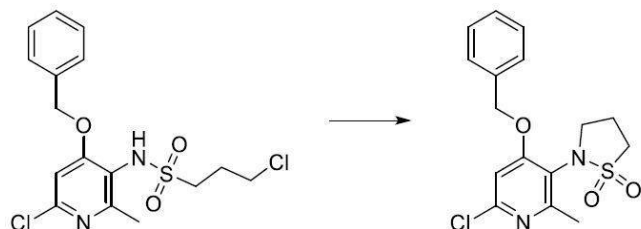
10

【0432】

ステップ2：2-（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）-1,2-チアゾリジン1,1-ジオキシド（中間体A-26）

20

【化391】



DMF（14mL）中の粗N-（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）-3-クロロプロパン-1-スルホンアミド（848mg、1.40mmol）に、アルゴン下、0℃で、油中のNaH（168mg、60%w/w、4.2mmol）を添加した。得られた混合物を1時間にわたって室温まで温めた。次いで、混合物を50℃で1時間加熱した。冷却時に、反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（30mL）の添加によりクエンチした。次いで、それを水（20mL）で希釈し、EtOAc（2×35mL）で抽出した。合わせた有機層を、水（35mL）、ブライン（35mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、ヘプタン中40-80%EtOAcを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して2回の連続した精製によって精製して、2-（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）-1,2-チアゾリジン1,1-ジオキシド（中間体A-26、129mg、24%）を得た。ESI-MS m/z 計算値352.06、実測値353.09（M+1）⁺。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.47-7.39（m, 5H），6.85（s, 1H），5.09（ABq, J=10.8 Hz, 2H），3.58-3.55（m, 2H），3.11（dq, J=11.8, 3.4 Hz, 1H），2.80（dt, J=11.6, 7.9 Hz, 1H），2.58（s, 3H），2.53-2.41（m, 1H），2.32-2.26（m, 1H）。

30

40

【0433】

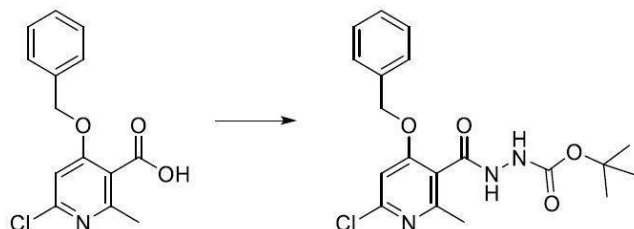
中間体A-27

2-（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

ステップ1：tert-ブチルN-〔（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル）アミノ〕カルバメート

50

【化 3 9 2】

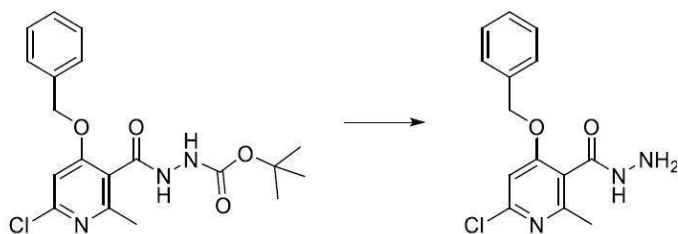


ジクロロメタン（10 mL）中の4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸（1 g、2.85 mmol）及びDMF（95 mg、100 μ L、1.3 mmol）の攪拌溶液に、0℃で、塩化オキサリル（1.45 g、1 mL、11.46 mmol）を滴加した。混合物を室温まで温め、18時間攪拌した。反応物を濃縮し、次いで、ジクロロメタン（10 mL）中に再溶解し、ジクロロメタン（10 mL）中のヒューニツヒ塩（1.11 g、1.5 mL、8.61 mmol）及びtert-ブチルカルバゼート（420 mg、3.18 mmol）の溶液に0℃で滴加した。反応物を室温まで温め、5時間攪拌した。追加のヒューニツヒ塩（1.11 g、1.5 mL、8.61 mmol）及びtert-ブチルカルバゼート（420 mg、3.18 mmol）を添加し、反応混合物を18時間攪拌した。反応物を水（100 mL）で希釈し、酢酸エチル（100 mL）で抽出した。有機層を1M HCl（100 mL）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）、水（100 mL）、及びブライン（100 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘプタン中0-50%酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、tert-ブチルN-[(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル)アミノ]カルバメート（808 mg、70%）を薄い黄色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値391.13、実測値392.15 ($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (br s, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

【0434】

ステップ2：4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボヒドラジド

【化 3 9 3】

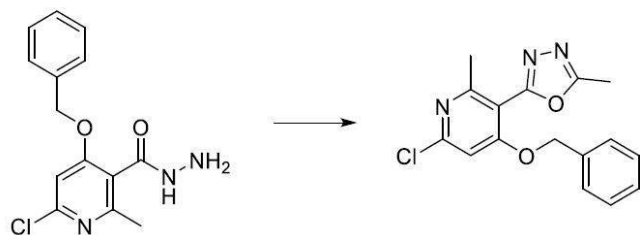


ジオキサン中のHCl（4Mの10 mL、40 mmol）中tert-ブチルN-[(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニル)アミノ]カルバメート（808 mg、1.98 mmol）の溶液を室温で4日間攪拌した。ジエチルエーテルで希釈し、固体を濾過し、乾燥させて、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボヒドラジド（二塩酸塩）（722 mg、95%）を淡い黄色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値291.07、実測値292.04 ($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

【0435】

ステップ3：2-（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール（中間体A-27）

【化394】



10

オルト酢酸トリエチル（885 mg、1 mL、5.45 mmol）中の4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボヒドラジド（100 mg、0.27 mmol）の溶液を、120℃で1時間マイクロ波照射に供した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル（10 mL）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）との間で分配した。有機層を分離し、ブライン（10 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。0.1%ギ酸を含む水中5-95%アセトニトリルを使用した逆相カラムクロマトグラフィー（C₁₈）による精製によって、2-（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール（中間体A-27、45 mg、44%）を得た。ESI-MS m/z 計算値315.07、実測値316.04 ($M+1$)⁺。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.39-7.30（m, 5H）, 6.86（s, 1H）, 5.15（s, 2H）, 2.58（s, 3H）, 2.52（s, 3H）。

20

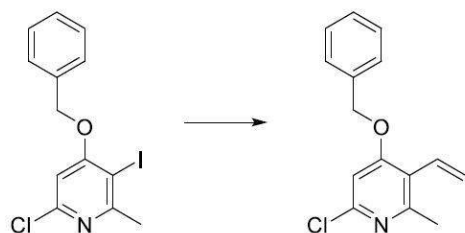
【0436】

中間体A-28

4-（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）オキサゾリジン-2-オン

ステップ1：4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ビニル-ピリジン

【化395】



30

ジオキサン（60 mL）中の4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-ヨード-2-メチル-ピリジン（7.13 g、19.44 mmol）、ビニルボロン酸ピナコールエステル（3.63 g、4 mL、23.58 mmol）、Pd（dppf）Cl₂（1.43 g、1.95 mmol）、及び炭酸ナトリウム水溶液（2 Mの30 mL、60 mmol）の溶液を、アルゴン下、70℃で20時間攪拌した。冷却し、酢酸エチル（200 mL）と水（200 mL）との間で分配し、水層を酢酸エチル（100 mL）で更に抽出した。合わせた有機層をブライン（200 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘプタン中0-5%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ビニル-ピリジン（4.79 g、75%）を黄色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値259.07、実測値260.03 ($M+1$)⁺。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.48-7.35（m, 5H）, 6.78（s, 1H）, 6.72-6.62

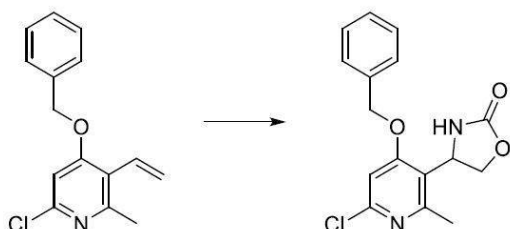
40

50

(m, 1H), 5.75 (dd, J=17.9, 1.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, J=11.4, 1.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).
【0437】

ステップ2：4-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)オキサゾリジン-2-オン(中間体A-28)

【化396】



10

ジオキサン(1mL)中のジフェニルジセレニド(120mg、0.38mmol)、過硫酸アンモニウム(105mg、0.46mmol)、及びトリフリン酸(57.664mg、34μL、0.3842mmol)の溶液に、ジオキサン(1mL)中の4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル-2-メチル-5-ビニル-ピリジン(100mg、0.38mmol)及びエチルカルバメート(102mg、1.14mmol)の溶液を添加した。反応物を100℃まで温め、18時間撹拌した。追加のジフェニルジセレニド(120mg、0.38mmol)、過硫酸アンモニウム(105mg、0.46mmol)、及びトリフリン酸(58mg、34μL、0.38mmol)を、ジオキサン(1mL)中で合わせ、反応混合物に添加し、これを100℃で更に18時間撹拌した。追加の過硫酸アンモニウム(105mg、0.46mmol)を添加し、反応物を更に3時間撹拌した。室温まで冷却し、酢酸エチル(20mL)と水(20mL)との間で分配し、有機層を分離し、ブライン(20mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。0.1%ギ酸を含む水中5-80%アセトニトリルを使用した逆相カラムクロマトグラフィー(C₁₈)による精製によって、4-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)オキサゾリジン-2-オン(中間体A-28、20mg、14%)を得た。ESI-MS m/z 計算値318.07、実測値319.07(M+1)⁺。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.36(m, 5H), 6.84(s, 1H), 5.37(dd, J=10.1, 6.0 Hz, 1H), 5.18(s, 2H)。

20

30

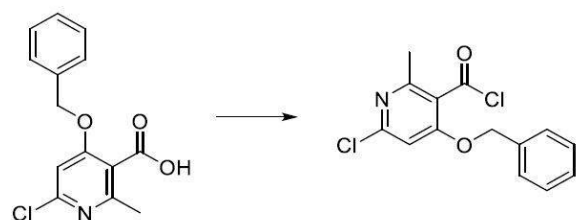
【0438】

中間体A-29

5-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール

ステップ1：4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニルクロリド

【化397】



40

DCM(2mL)中の4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸(200mg、0.67mmol)の溶液に、0℃で、塩化オキサリル(10

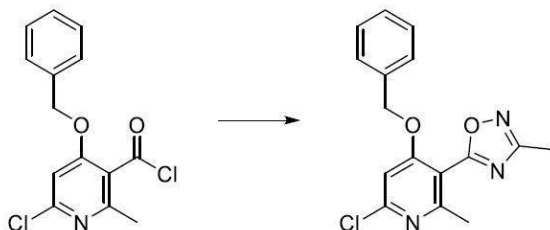
50

2 mg、0.07 mL、0.8 mmol) 及び DMF (11 mg、12 μ L、0.15 mmol) を添加し、混合物を室温まで4時間温めた。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCM (3 $\times$ 10 mL) と共蒸発させて、粗4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニルクロリド (200 mg、100%) を黄色の油として得た。

【0439】

ステップ2: 5-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール (中間体 A-29)

【化398】



10

DMF (20 mL) 中の4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニルクロリド (2.22 g、6.37 mmol)、炭酸カリウム (2.65 g、19.17 mmol)、及びアセトアミドオキシム (710 mg、9.58 mmol) の混合物を室温で3日間攪拌した。追加のアセトアミドオキシム (350 mg、4.7245 mmol) 及び炭酸カリウム (1.3 g、9.4062 mmol) を添加し、反応物を100℃まで加熱し、3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) との間で分配した。層を分離し、有機層を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。水中5-95%アセトニトリル (0.1%ギ酸) を使用した逆相カラムクロマトグラフィー (C₁₈) による精製によって、5-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール (中間体 A-29、383 mg、18%) を灰色がかった白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 315.07、実測値 316.06 (M+)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.32 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

20

30

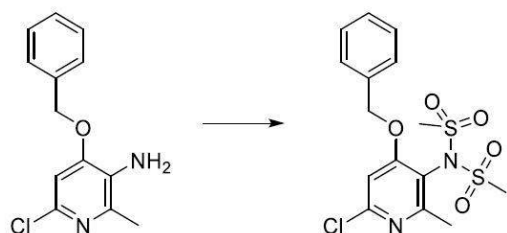
【0440】

中間体 A-30

N-ベンジル-N-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メタンスルホンアミド

ステップ1: N-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-N-メチルスルホン-メタンスルホンアミド

【化399】



40

DCM (10 mL) 中の4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-アミン (514 mg、2 mmol) に、0℃で、DIPEA (890 mg、1.2 mL、6.9 mmol)、続いて、MsCl (266 mg、180 μ L、2.33 mmol) を添加した。得られた混合物をこの温度で2時間攪拌し、追加のMsCl (222 mg、

50

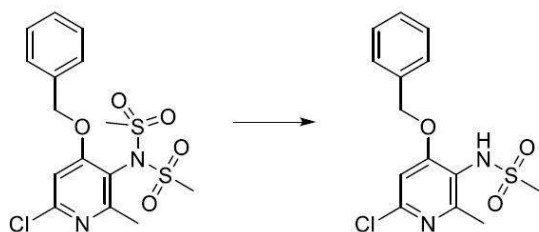
150 μ L、1.94 mmol) を添加した。1 時間攪拌した後、反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) 及び水 (40 mL) の添加によりクエンチした。反応混合物を DCM (2 $\times$ 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (40 mL) 及びブライン (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質を、ヘプタン中 20–80% EtOAc を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-N-メチルスルホニル-メタンスルホンアミド (503 mg、54%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 404.03、実測値 405.06 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49–7.36 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.58 (s, 3H)

10

【0441】

ステップ2: N-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メタンスルホンアミド

【化400】



20

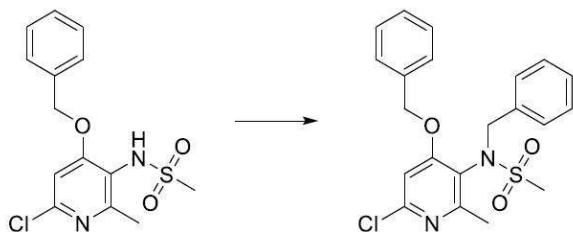
ジオキサン (10 mL) 中の N-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-N-メチルスルホニル-メタンスルホンアミド (495 mg、1.06 mmol) に、NaOH (2 M の 4.3 mL、8.6 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、2 N HCl で pH 5 に酸性化した。それを水 (30 mL) で希釈し、次いで、DCM (2 $\times$ 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メタンスルホンアミド (419 mg、96%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 326.05、実測値 327.02 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.37 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

30

【0442】

ステップ3: N-ベンジル-N-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メタンスルホンアミド (中間体 A-30)

【化401】



40

DMF (10 mL) 中の N-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メタンスルホンアミド (419 mg、1.03 mmol) の溶液に、0℃で、油中の NaH (50 mg、60% w/w、1.25 mmol) を添加した。混合物をこの温度で 20 分間攪拌し、臭化ベンジル (259.20 mg、180 μ L、1.5155 mmol) を添加した。攪拌を 0℃で更に 1 時間継続し、次いで、反応物を、飽和塩化アンモ

50

ニウム水溶液（10 mL）の添加によってクエンチした。反応混合物を水（30 mL）で希釈し、EtOAc（2×35 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（30 mL）及びブライン（30 mL）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空中で濃縮した。粗物質を、ヘプタン中20–80% EtOAcを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-ベンジル-N-（4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル）メタンスルホンアミド（中間体A-30、275 mg、62%）を得た。ESI-MS m/z 計算値416.09、実測値417.15 (M+1)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47–7.37 (m, 5H), 7.29–7.19 (m, 3H), 7.18–7.13 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.80 & 4.37 (ABq, J=13.7 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

10

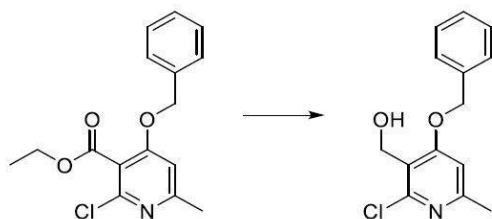
【0443】

中間体A-31

（4-ベンジルオキシ-2-クロロ-6-メチル-3-ピリジル）メタノール

ステップ1：（4-ベンジルオキシ-2-クロロ-6-メチル-3-ピリジル）メタノール（中間体A-31）

【化402】



20

エチル4-ベンジルオキシ-2-クロロ-6-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート（150 mg、0.5 mmol）を、THF（1.5 mL）中に溶解し、0℃まで冷却した。THF中のLiAlH₄（1Mの490 μL、0.49 mmol）を添加し、得られた溶液を0℃で4時間攪拌し、室温まで徐々に温めた。得られた溶液をEtOAc（20 mL）で希釈し、酒石酸カリウムナトリウム（ロッシェル塩）の飽和溶液及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、水中10–99%アセトニトリル（5 mM HCl）を使用した逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、（4-ベンジルオキシ-2-クロロ-6-メチル-3-ピリジル）メタノール（中間体A-31、126.3 mg、98%）を白色の固体ESI-MS m/z 計算値263.07、実測値164.122 (M+1)⁺として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.44–7.39 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

30

【0444】

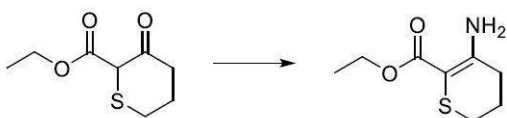
中間体A-32

8-ベンジルオキシ-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラン[3,2-b]ピリジン

40

ステップ1：エチル5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラン-6-カルボキシレート

【化403】



エタノール（15 mL）中のエチル3-オキソテトラヒドロチオピラン-2-カルボキ

50

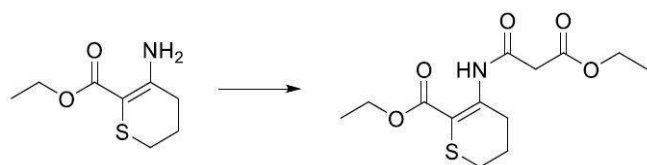
シレート (850 mg、3.94 mmol) に、酢酸アンモニウム (1 g、12.97 mmol) を添加し、反応混合物を2時間還流させた。反応物を減圧下で濃縮した。それを EtOAc (10 mL) 中に取り、水 (3×5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラン-6-カルボキシレート (702 mg、82%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 187.06、実測値 188.06 ($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.32 (br s, 2H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.09–2.03 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

【0445】

10

ステップ2：エチル5-[(3-エトキシ-3-オキソプロパノイル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラン-6-カルボキシレート

【化404】



ジクロロメタン (2 mL) 中のエチル5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラン-6-カルボキシレート (127 mg、0.58 mmol) に、0℃で、重炭酸カリウム (300 mg、3 mmol) を添加した。反応混合物を5分間攪拌し、ジクロロメタン (500 μL) 中のエチル3-クロロ-3-オキソプロパノエート (130 mg、0.86 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、エチル5-[(3-エトキシ-3-オキソプロパノイル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラン-6-カルボキシレート (190 mg、87%) を黄色のガムとして得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.66 (br s, 1H), 4.30–4.22 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.09 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 2.83–2.80 (m, 2H), 2.10–2.04 (m, 2H), 1.37–1.30 (m, 6H).

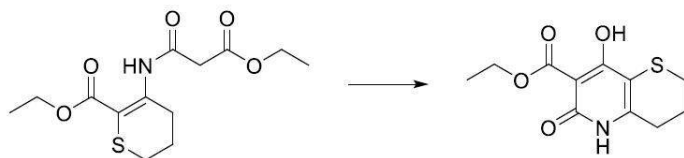
20

【0446】

30

ステップ3：エチル8-ヒドロキシ-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボキシレート

【化405】



エタノール (120 mL) 中のエチル5-[(3-エトキシ-3-オキソプロパノイル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラン-6-カルボキシレート (12.1 g、37.95 mmol) に、ナトリウムエトキシド (13.6 g、199.85 mmol) を少しずつ添加した。反応物を70℃で1時間攪拌し、次いで、0℃まで冷却し、2モルのHCl水溶液を使用してpH4にした。反応混合物を濾過し、沈殿物を冷水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、エチル8-ヒドロキシ-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-7-カルボキシレート (10.2 g、100%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 255.05、実測値 256.01 ($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.67 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 4.31 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.92–2.89 (m, 2H), 2.60 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.04–1.98 (m,

40

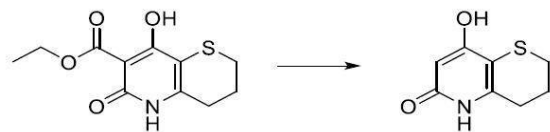
50

2 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

【0447】

ステップ4: 8-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロチオピラノ [3, 2-b] ピリジン-6-オン

【化406】



10

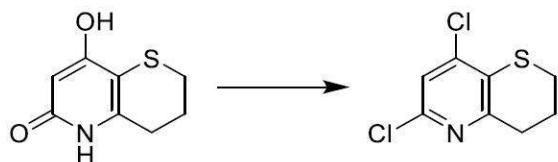
水酸化ナトリウム水溶液 (2 M の 3.1 mL、6.2 mmol) 中のエチル 8-ヒドロキシ-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロチオピラノ [3, 2-b] ピリジン-7-カルボキシレート (160 mg、0.58 mmol) を、3 時間還流させた。反応物を 5℃ まで冷却し、クエン酸水溶液を使用して pH 7 に調整した。反応混合物を濾過し、沈殿物を冷水で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗 8-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロチオピラノ [3, 2-b] ピリジン-6-オン (106.97 mg、100%) を灰色がかった白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 183.03、実測値 184.0 (M+1)⁺.

【0448】

ステップ5: 6, 8-ジクロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-チオピラノ [3, 2-b] ピリジン

20

【化407】



オキシ塩化リン (197.40 g、120 mL、1.29 mol) に、8-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロチオピラノ [3, 2-b] ピリジン-6-オン (6.9445 g、37.901 mmol) を少しずつ添加した。反応物を還流で 16 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、トルエン (2 × 15 mL) で共沸させた。粗混合物を、氷水 (100 mL) に少しずつ添加し、次いで、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。ヘプタン中 0-100% EtOAc を使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、6, 8-ジクロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-チオピラノ [3, 2-b] ピリジン (4.25 g、42%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (s, 1H), 3.10-3.07 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H).

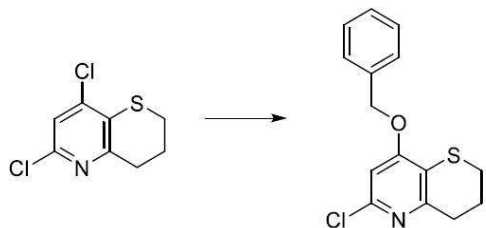
30

【0449】

ステップ6: 8-ベンジルオキシ-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-チオピラノ [3, 2-b] ピリジン (中間体 A-32)

40

【化408】



乾燥 DMF (20 mL) に、アルゴンガス下で、ベンジルアルコール (490 mg、4

50

．53 mmol) を添加した。溶液を0℃まで冷却し、水素化ナトリウム (鉱油上で60%) (183 mg、4.57 mmol) を添加した。混合物を1時間攪拌し、次いで、6,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ [3,2-b] ピリジン (950 mg、4.25 mmol) を添加した。反応混合物を0℃で4時間攪拌した。反応物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (40 mL) で抽出し、水 (3×30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘプタン中0-20% EtOAc を使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、生成物 8-ベンジルオキシ-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ [3,2-b] ピリジン (中間体 A-32、900 mg、72%) を灰色がかった白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 291.05、実測値 292.03 (M+1)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.43 (m, 4H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.97 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算値 291.05、実測値 292.03 (M+1)⁺。

10

【0450】

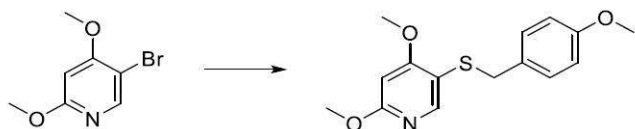
中間体 A-33

8-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3,4-ジヒドロピリド [2,3-e] チアジン 1,1-ジオキソ

ステップ1: 2,4-ジメトキシ-5-[(4-メトキシフェニル)メチルスルファニル]ピリジン

20

【化409】



炎乾燥したフラスコ中のジオキサン (120 mL) 中の 5-ブロモ-2,4-ジメトキシピリジン (6.04 g、27.67 mmol)、キサントホス (640 mg、1.11 mmol)、DIPEA (11.13 g、15 mL、86.12 mmol)、及び (4-メトキシフェニル)メタンチオール (5.56 g、5 mL、36.05 mmol) の混合物を、窒素で10分間バブリングした。Pd₂(dba)₃ (508 mg、0.55 mmol) を添加し、反応混合物を Vigreux カラムを用いて100℃で17時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (250 mL) で希釈した。有機層を水 (3×75 mL) 及びブライン (75 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘプタン中0-40% EtOAc を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、2,4-ジメトキシ-5-[(4-メトキシフェニル)メチルスルファニル]ピリジン (8.34 g、98%) をオレンジ色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値 291.09、実測値 292.2 (M+1)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

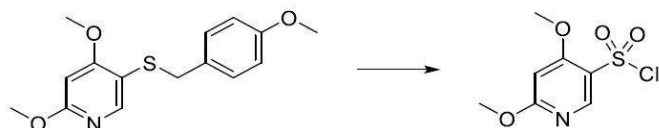
30

40

【0451】

ステップ2: 4,6-ジメトキシピリジン-3-スルホニルクロリド

【化410】



50

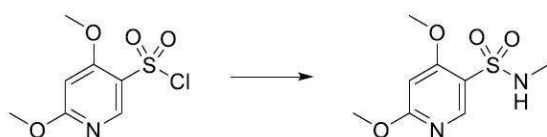
NCS (7 g、52.42 mmol) を、酢酸 (70 mL) 及び水 (17 mL) 中の 2,4-ジメトキシ-5-[(4-メトキシフェニル)メチルスルファニル]ピリジン (3.95 g、12.55 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、酢酸エチル (400 mL) で希釈した。有機層を、水 (2×100 mL)、水/ブライン 1/1 (200 mL)、飽和 KHC₃O₃ 水溶液 (3×100 mL)、飽和 KHC₃O₃ 水溶液/10% Na₂S₂O₃ 水溶液 1/1 (100 mL)、及びブライン

(100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘプタン中 0-50% 酢酸エチルを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製、続いて、ヘプタン/MTBE 9/1 (10 mL) での粉碎によって、4,6-ジメトキシピリジン-3-スルホンクロリド (2.51 g、84%) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 236.98、実測値 238.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H)。

【0452】

ステップ3: 4,6-ジメトキシ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド

【化411】

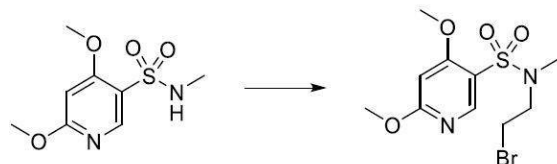


ジクロロメタン (25 mL) 中の 4,6-ジメトキシピリジン-3-スルホンクロリド (1 g、4.19 mmol) の溶液に、メチルアミン (テトラヒドロフラン) (2 M の 6.5 mL、13 mmol) を添加し、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。それをジクロロメタン (100 mL) で希釈した。有機層を水 (2×30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、4,6-ジメトキシ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド (920 mg、94%) を灰色がかった白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 232.05、実測値 233.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.63 (q, J=5.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.62 (d, J=5.4 Hz, 3H)。

【0453】

ステップ4: N-(2-ブロモエチル)-4,6-ジメトキシ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド

【化412】



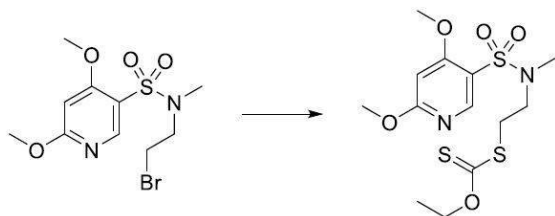
アセトニトリル (40 mL) 中の 4,6-ジメトキシ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド (1 g、4.31 mmol)、1,2-ジブロモエタン (12.21 g、5.6 mL、64.98 mmol)、及び炭酸カリウム (1.8 g、13.024 mmol) の混合物を 120 °C で 27 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘプタン中 0-40% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、N-(2-ブロモエチル)-4,6-ジメトキシ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド (1.12 g、72%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 337.99、実測値 339.0 (M+1)

+ . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.60–3.52 (m, 2H), 3.51–3.44 (m, 2H), 2.90 (s, 3H).

【0454】

ステップ5：O-エチル2-[(4,6-ジメトキシ-3-ピリジル)スルホニル-メチル-アミノ]エチルスルファニルメタンチオエート

【化413】



10

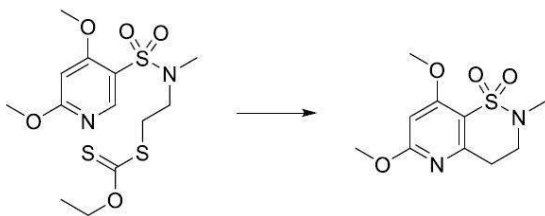
アセトン中のN-(2-ブロモエチル)-4,6-ジメトキシ-N-メチル-ピリジン-3-スルホンアミド(4.67 g、13.57 mmol)及びエトキシカルボチオイルスルファニルカリウム(3.26 g、20.34 mmol)の混合物を室温で21時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を酢酸エチル(200 mL)で希釈した。有機層を水(100 mL)及びブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘプタン中0-40%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、O-エチル2-[(4,6-ジメトキシ-3-ピリジル)スルホニル-メチル-アミノ]エチルスルファニルメタンチオエート(4.3 g、82%)を得た。ESI-MS m/z 計算値380.05、実測値381.1 (M+1)⁺. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.64 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.50–3.42 (m, 2H), 3.35–3.28 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.1 Hz, 3H).

20

【0455】

ステップ6：6,8-ジメトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-e]チアジン1,1-ジオキシド

【化414】



30

酢酸エチル(40 mL)中のO-エチル2-[(4,6-ジメトキシ-3-ピリジル)スルホニル-メチル-アミノ]エチルスルファニルメタンチオエート(1 g、2.5 mmol)及びTFA(740 mg、0.5 mL、6.5 mmol)の溶液を、15分間還流させた。過酸化ラウロイル(1.96 g mg、4.9 mmol)を4時間にわたって少しずつ添加した。最後の添加から1時間後、反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をアセトニトリル(75 mL)で希釈し、ヘプタン(3×50 mL)で洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗物質を、ヘプタン中0-50% EtOAcを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、6,8-ジメトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-e]チアジン1,1-ジオキシド(305 mg、46%)を得た。ESI-MS m/z 計算値258.06、実測値259.1 (M+1)⁺. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.16 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.99–2.94

40

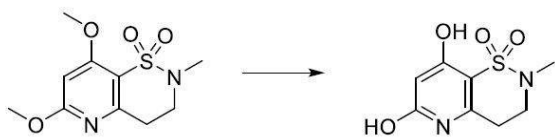
50

(m, 5 H) .

【 0 4 5 6 】

ステップ 7 : 2-メチル-1, 1-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-e] チアジン-6, 8-ジオール

【 化 4 1 5 】



10

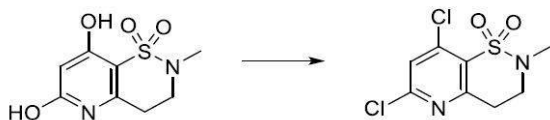
6, 8-ジメトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-e] チアジン 1, 1-ジオキシド (20 mg、0.07 mmol) 及び HBr (水中) (745 mg、48 % w/v の 0.5 mL、2.96 mmol) の混合物を 100 °C で 23 時間攪拌した。それを室温まで冷却し、固体水酸化ナトリウム (170 mg) を少しずつ添加した。数滴の 2 N NaOH 水溶液を、pH 3 ~ 4 に到達するまで添加した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をトルエン (2 × 3 mL) で共蒸発させ、高真空下で乾燥させて、2-メチル-1, 1-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-e] チアジン-6, 8-ジオール (615 mg、100 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 230.03、実測値 231.1 (M+1)⁺ .

【 0 4 5 7 】

20

ステップ 8 : 6, 8-ジクロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-e] チアジン-1, 1-ジオキシド

【 化 4 1 6 】



攪拌した POCl₃ (82.25 g、50 mL、536.42 mmol) に、40 °C で、粗 2-メチル-1, 1-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-e] チアジン-6, 8-ジオール (10.9 g、1.85 mmol) を少しずつ添加した。反応混合物を 70 °C で 3.5 時間及び 100 °C で 2.5 時間攪拌した。それを室温まで冷却し、過剰 POCl₃ を減圧下で除去した。残渣をトルエン (25 mL) で共蒸発させ、酢酸エチル (100 mL)、水 (200 mL)、及び炭酸ナトリウム (20 g) の攪拌混合物上に注いだ。層を分離した。水層を酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、ヘプタン中 0-50 % 酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、6, 8-ジクロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-e] チアジン-1, 1-ジオキシド (288 mg、49 %) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 265.97、実測値 267.0 (M+1)⁺ .

30

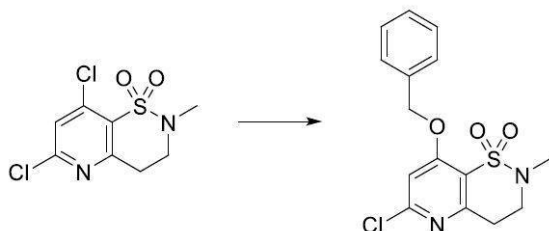
【 0 4 5 8 】

40

ステップ 9 : 8-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-e] チアジン-1, 1-ジオキシド (中間体 A-33)

50

【化 4 1 7】



THF (6 mL) 及び水 (1.5 mL) 中の 6,8-ジクロロ-2-メチル-3,4-ジヒドロピリド [2,3-e] チアジン-1,1-ジオキシド (288 mg、0.90 mmol) 及びフェニルメタノール (1.25 g、1.2 mL、11.6 mmol) の溶液に、水酸化リチウム-水和物 (47 mg、1.12 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 72 時間撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (10 mL) 及び水 (10 mL) で希釈した。この水層を MTBE (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、0.1% ギ酸を含む水中 5-100% のアセトニトリルを使用した逆相クロマトグラフィーによって精製して、8-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3,4-ジヒドロピリド [2,3-e] チアジン 1,1-ジオキシド (中間体 A-33、46 mg、13%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.49 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 156.5, 154.4, 134.1, 128.9, 128.6, 126.8, 122.6, 107.7, 71.4, 46.0, 35.2, 26.3. ESI-MS m/z 計算値 338.05、実測値 339.1 (M+1)⁺.

【0459】

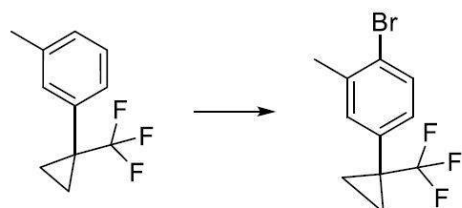
実施例 2-中間体 B-1 ~ B-17 の調製

中間体 B-1

4,4,5,5-テトラメチル-2-[2-メチル-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]-1,3,2-ジオキサボロラン

ステップ 1: 1-ブロモ-2-メチル-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ベンゼン

【化 4 1 8】



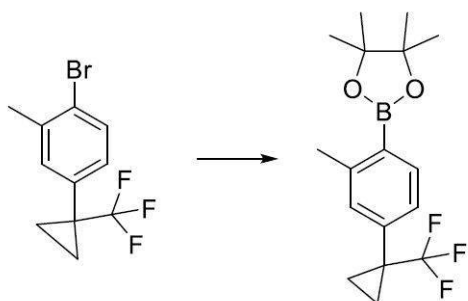
不活性雰囲気下で、酢酸 (10 mL) を 50 mL のフラスコに入れ、1-メチル-3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ベンゼン (1 g、5 mmol) を添加した。次いで、臭素 (310 µL、6 mmol) を添加し、混合物を 15~20 °C で 18 時間撹拌した。混合物を氷に添加し、20 分間撹拌した。酢酸エチルを添加し、層を分離した。有機層を重炭酸ナトリウム (3 回) で洗浄し、続いて、水 (2 回) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中 0-5% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-ブロモ-2-メチル-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ベンゼン (1.12 g

、80%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.36–1.31 (m, 2H), 1.03–0.96 (m, 2H) ppm.

【0460】

ステップ2: 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[2-メチル-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]-1, 3, 2-ジオキサボロラン (中間体B-1)

【化419】



1-ブロモ-2-メチル-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ベンゼン (3.1 g、11.11 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (8.7 g、34.26 mmol)、酢酸カリウム (2.3 g、23.20 mmol)、Pd(dppf) $_2\text{Cl}_2\text{DCM}$ (910 mg、1.11 mmol)、及び1, 4-ジオキサン (30 mL) を充填したマイクロ波バイアルを窒素下で脱気し、密封し、90℃で16時間加熱した。混合物をCelite (登録商標) のプラグに通して濾過し、溶媒を蒸発させ、粗物質を、ヘキサン中0–10%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体として4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[2-メチル-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]-1, 3, 2-ジオキサボロラン (中間体B-1、2.86 g、79%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.26–7.24 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.36–1.30 (m, 14H), 1.04–0.98 (m, 2H) ppm.

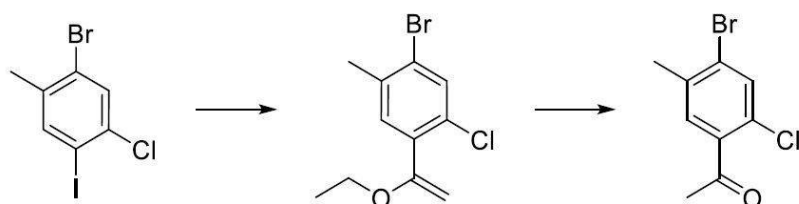
【0461】

中間体B-2

2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

ステップ1: 1-(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)エタノン

【化420】



1, 4-ジオキサン (105 mL) 中の1-ブロモ-5-クロロ-4-ヨード-2-メチルベンゼン (21 g、63.37 mmol) 及びトリブチル(1-エトキシビニル)スタナン (21.4 mL、63.34 mmol) の溶液を含むマイクロ波バイアルに、PdCl $_2$ (PPh $_3$) $_2$ (2.25 g、3.21 mmol) を添加した。混合物を窒素で30–60秒間脱気し、密封し、100℃で17時間加熱した。混合物を室温まで冷却し

、水でクエンチした。水層をDCM（3回）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-ブロモ-5-クロロ-4-（1-エトキシビニル）-2-メチル-ベンゼンを得た。ESI-MS m/z 計算値273.98、実測値277.07 ($M+2$)⁺。

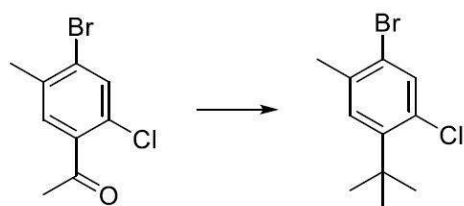
【0462】

上記の中間体をTHF（100mL）中に取り込み、HCl（95mL 1M、95mmol）を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。水層をDCM（3回）で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中0-15%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、1-（4-ブロモ-2-クロロ-5-メチル-フェニル）エタノン（12.62g、80%）を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値247.94、実測値248.95 ($M+1$)⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.83（s, 1H）, 7.74（s, 1H）, 2.58（s, 3H）, 2.38（s, 3H）ppm。

10

【0463】

ステップ2：1-ブロモ-4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-ベンゼン
【化421】



20

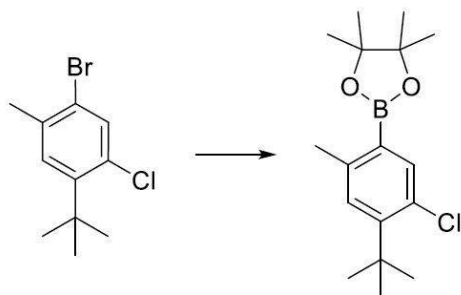
四塩化チタン／トルエン溶液（50mL 1M、50mmol）のDCM（35mL）溶液に、ジメチル亜鉛／トルエン溶液（33mL 2M、66mmol）を-40℃でゆっくりと添加し、温度を-40℃（内部温度）未満で維持した。混合物を-40℃で30分間攪拌し、その後、1-（4-ブロモ-2-クロロ-5-メチル-フェニル）エタノン（6.3g、25.45mmol）のDCM（10mL）溶液を滴加し、内部温度を-40℃未満で維持した。混合物を室温まで徐々に加温し、2時間攪拌した。混合物を氷及び飽和重炭酸ナトリウム溶液中にゆっくりと注いでクエンチした。水相を濃縮HClで酸性化し、その後、DCMで抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を、ヘキサンを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-ブロモ-4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-ベンゼン（5.8g、87%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.60（s, 1H）, 7.42（s, 1H）, 2.33（s, 3H）, 1.41（s, 9H）ppm。

30

【0464】

ステップ3：2-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（中間体B-2）

【化422】



40

2-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル）-4,4,5,5

50

ーテトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (中間体 B-2) を、淡い黄色の固体として、中間体 B-1、ステップ 2 で見られる手順に類似した手順を使用して、1-ブromo-4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-ベンゼンから調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (s, 12H) ppm.

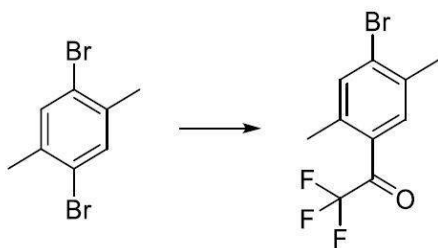
【0465】

中間体 B-3

2-[2, 5-ジメチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

ステップ 1: 1-(4-ブromo-2, 5-ジメチル-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン

【化 4 2 3】



20

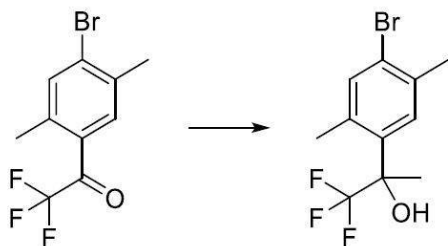
窒素雰囲気下で -78°C に冷却したテトラヒドロフラン (180 mL) 中の 1, 4-ジブromo-2, 5-ジメチル-ベンゼン (9.5 g、36 mmol) の溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン中 2.5 M) (2.5 M の 16 mL、40 mmol) を 40 分にわたって滴加した。混合物を -74°C で 40 分間攪拌した。エチル 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (5.73 g、4.8 mL、40.34 mmol) を 15 分にわたって滴加し、混合物を、 -74°C で更に 30 分間攪拌した。混合物を、 -78°C に事前冷却した塩酸 (37 % w/v の 8.9 mL、90 mmol) 及びエタノール (6 mL) の混合物の滴加によって慎重にクエンチした。20 分間攪拌した後、混合物を室温まで温めた。混合物を水 (100 mL) で希釈した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、100 % ヘプタンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製して、無色の油として 1-(4-ブromo-2, 5-ジメチル-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン (8.55 g、79 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -71.21 (s, 3F) ppm.

30

【0466】

ステップ 2: 2-(4-ブromo-2, 5-ジメチル-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-オール

【化 4 2 4】



40

0°C まで冷却した 1-(4-ブromo-2, 5-ジメチル-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン (945 mg、3.36 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、臭化メチルマグネシウム/ジエチルエーテル溶液 (3.3 mL 3 M、9.

50

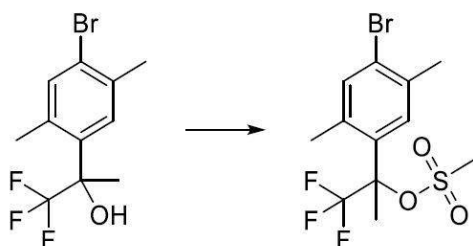
9 mmol) をゆっくりと添加し、混合物を 50 °C で 1 時間攪拌した。混合物を 0 °C まで冷却し、水でゆっくりとクエンチし、その後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。ヘプタン中 0–10 % 酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-(4-ブロモ-2,5-ジメチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (812 mg、78 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 296、実測値 279.0 (M-17) +. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 1H) 1.87–1.84 (m, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -80.01 (s, 3F) ppm.

10

【0467】

ステップ3: [1-(4-ブロモ-2,5-ジメチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]メタンスルホネート

【化425】



20

2-(4-ブロモ-2,5-ジメチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (2 g、6.32 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液を、水素化ナトリウム鉱油分散物 (770 mg、60 w/w %、19.25 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 懸濁液に室温で滴加した。混合物を 40 °C で 90 分間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、メタンスルホンクロリド (2.22 g、1.5 mL、19.38 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液を滴加した。混合物を 40 °C で加熱し、90 分間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を、水 (20 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をアセトニトリル (100 mL) とヘプタン (100 mL) との間で分配し、ヘプタン層をアセトニトリル (50 mL) で抽出した。合わせたアセトニトリル層を減圧下で濃縮して、粗 [1-(4-ブロモ-2,5-ジメチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]メタンスルホネート (2.75 g、96 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 373.98、実測値 279.2 (M-95) +. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (d, J = 0.7 Hz, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -79.08 (s, 3F) ppm.

30

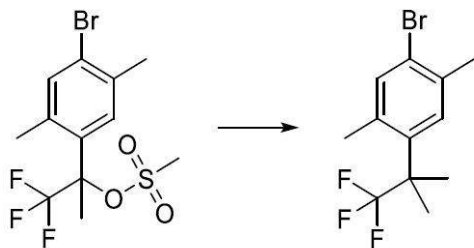
40

【0468】

ステップ4: 1-ブロモ-2,5-ジメチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)ベンゼン

50

【化 4 2 6】

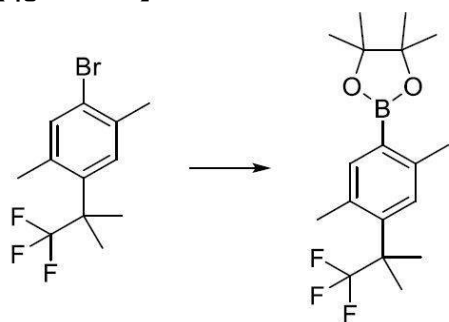


0℃で冷却したDCM（40mL）中の〔1-（4-ブロモ-2,5-ジメチルフェニル）-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル〕メタンスルホネート（2.75g、6.08mmol）の溶液に、トリメチルアルミニウム（ヘキサン中2M）（2Mの8.2mL、16.4mmol）の溶液を5分間の期間にわたって滴加した。混合物を室温まで徐々に温め、2時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（60mL）でゆっくりとクエンチし、ブライン（60mL）とDCM（60mL）との間で分配した。層を分離し、水層をDCM（2×100mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の液体を得た。粗生成物を、ヘプタンを使用したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1-ブロモ-2,5-ジメチル-4-（2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル）ベンゼン（1.48g、79%）を黄色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.35（s, 1H）, 7.31（s, 1H）, 2.50（s, 3H）, 2.38（s, 3H）, 1.67（s, 6H）ppm. ¹⁹F NMR（377 MHz, CDCl₃）δ -75.18（s, 3F）ppm.

【0469】

ステップ5：2-〔2,5-ジメチル-4-（2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル）フェニル〕-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（中間体B-3）

【化 4 2 7】



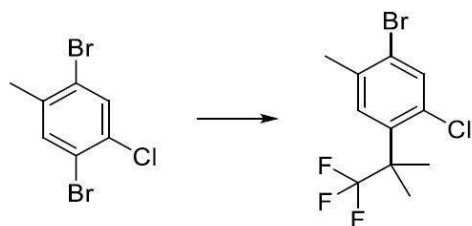
2-〔2,5-ジメチル-4-（2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル）フェニル〕-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（中間体B-3）を、中間体B-1、ステップ2で見られる手順に類似した手順を使用して、1-ブロモ-2,5-ジメチル-4-（2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル）ベンゼンから調製した。ESI-MS m/z 計算値342.19、実測値343.2（M+1）⁺. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.42（s, 1H）, 7.28（s, 1H）, 2.45（s, 3H）, 2.42（s, 3H）, 1.65（s, 6H）, 1.29（s, 12H）ppm. ¹⁹F NMR（377 MHz, DMSO-d₆）δ -73.86（s, 3F）ppm.

【0470】

中間体B-4

2-〔5-クロロ-2-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル）フェニル〕-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

エチル) フェニル] - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン
 ステップ1: 1-ブロモ-5-クロロ-2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) ベンゼン
 【化428】



10

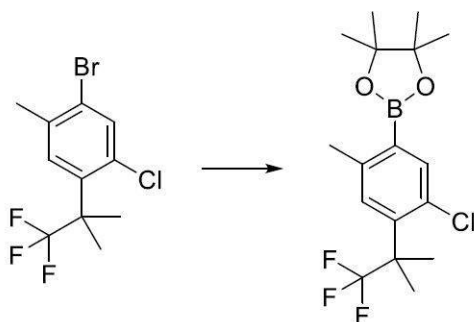
1-ブロモ-5-クロロ-2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) ベンゼンを、中間体B-3 (ステップ1~ステップ4) で見られる手順と類似した手順を使用して、1, 4-ジブロモ-2-クロロ-5-メチル-ベンゼンから調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.75 (s, 6H) ppm.

【0471】

ステップ2: 2-[5-クロロ-2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) フェニル] - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (中間体B-4)

20

【化429】



30

2-[5-クロロ-2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) フェニル] - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (中間体B-4) を、中間体B-1、ステップ2で見られる手順に類似した手順を使用して、灰色がかった白色の固体として調製した。ESI-MS m/z 計算値362.14、実測値363.2 (M+1)+. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.34 (s, 12H) ppm. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -73.72 (s, 3F) ppm.

40

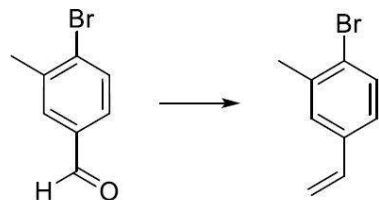
【0472】

中間体B-5

2-[4-(3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 2-メチル-フェニル] - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン
 ステップ1: 1-ブロモ-2-メチル-4-ビニル-ベンゼン

50

【化 4 3 0】

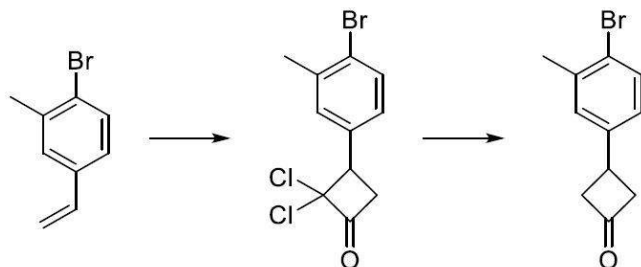


THF (100 mL) 中のメチル (トリフェニル) ホスホニウムブロミド (14.5 g、40.59 mmol) の溶液に、*n*-BuLi (2.5 M の 16 mL、40 mmol) を滴加し、窒素流下で、0℃で90分間攪拌した。THF (10 mL) 中の4-ブロモ-3-メチル-ベンズアルデヒド (5 g、25.12 mmol) を-20℃で滴加し、混合物を2時間攪拌した。混合物を室温まで加温し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。水層を酢酸エチル (3回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中0-30%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-ブロモ-2-メチル-4-ビニル-ベンゼン (2.1 g、42%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.73 (dd, J=17.6, 0.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, J=10.9, 0.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm.

【0 4 7 3】

ステップ2: 3-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル) シクロブタノン

【化 4 3 1】

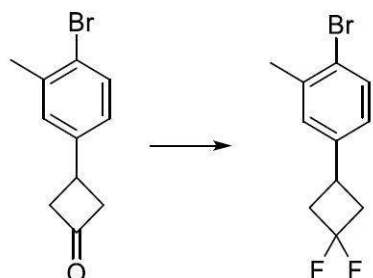


活性化銅-亜鉛 (3.5 g、27.14 mmol) 及び1-ブロモ-2-メチル-4-ビニル-ベンゼン (2.1 g、10.66 mmol) の乾燥エーテル (30 mL) 攪拌懸濁液に、2,2,2-トリクロロアセチルクロリド (2.4 mL、21.50 mmol) 及びPOCl₃ (2 mL、21.46 mmol) のエーテル (15 mL) 溶液を、添加漏斗を介して滴加した。懸濁液を一晩還流攪拌した。混合物を室温まで冷却し、Celite (登録商標) のパッドに通して濾過した。濾液を水中にゆっくりと注いでクエンチした。層を分離し、有機層を重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、3-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-2,2-ジクロロ-シクロブタノンを得て、これを酢酸 (7 mL) 中に溶解させた。亜鉛 (3.15 g、48.16 mmol) を少量ずつに分けてゆっくりと添加し、スラリーを室温で30分間攪拌し、続いて、115℃で16時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、Celite (登録商標) に通して濾過し、濃縮した。得られた油を、ヘプタン中0-25%酢酸エチルで溶出することによるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製、続いて、逆相精製 (HCl 修飾剤を含む1-70%アセトニトリル/水) によって精製して、3-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル) シクロブタノン (620 mg、24%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 237.99、実測値 238.95 (M+1)⁺.

【0474】

ステップ3：1-ブロモ-4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-ベンゼン

【化432】



10

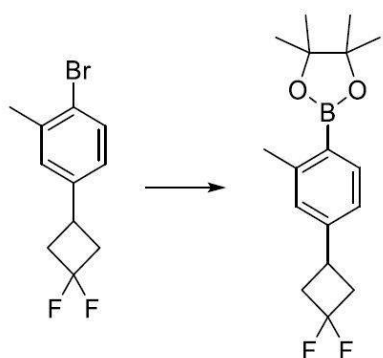
3-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)シクロブタノン(620mg、2.59mmol)のDCM(15mL)溶液を-70℃(外部温度)まで冷却し、DAST(2mL、15.14mmol)をゆっくりと添加した。混合物を室温まで徐々に温め、3日間攪拌した。1N水酸化ナトリウムを添加し(20mL)、混合物を30分間激しく攪拌した。DCMを添加し、層を分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中0-10%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-ブロモ-4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-ベンゼン(400mg、59%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.48(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.09(d, J=2.3 Hz, 1H), 6.92(dd, J=8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.38-3.24(m, 1H), 3.05-2.92(m, 2H), 2.71-2.55(m, 2H), 2.39(s, 3H) ppm.

20

【0475】

ステップ4：2-[4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体B-5)

【化433】



30

2-[4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体B-5)を、中間体B-1、ステップ2で見られる手順に類似した手順を使用して、1-ブロモ-4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-ベンゼンから調製した。Pd(dppf)Cl₂・DCMを触媒として使用した。ESI-MS m/z 計算値308.18、実測値309.17(M+1)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.68(m, 1H), 7.06-6.99(m, 2H), 3.41-3.27(m, 1H), 3.05-2.91(m, 2H), 2.78-2.59(m, 2H), 2.53(s, 3H), 1.33(s, 12H) ppm.

40

【0476】

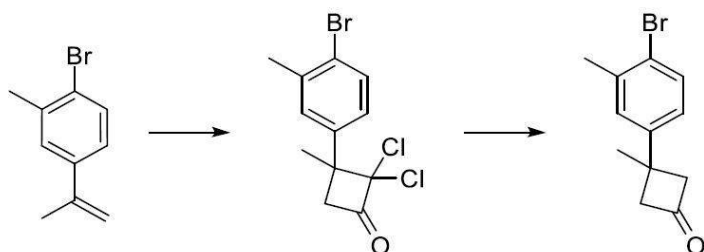
50

中間体 B-6

2-[4-(3,3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチル)-2-メチル-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

ステップ1: 3-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-2,2-ジクロロ-3-メチル-シクロブタノン及び3-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-シクロブタノン

【化434】

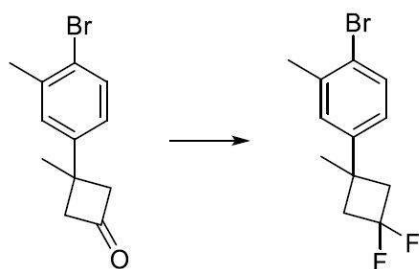


乾燥 Et_2O (50 mL) 中の活性化銅-亜鉛 (5.75 g、44.8 mmol) 及び 1-ブロモ-4-イソプロペニル-2-メチル-ベンゼン (中間体 B-5、ステップ1に類似したプロセスを介して1-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)エタノンから調製、3.68 g、17.43 mmol) の攪拌懸濁液に、エーテル (25 mL) 中の2,2,2-トリクロロアセチルクロリド (4 mL、35.84 mmol) 及び POCl_3 (3.3 mL、35.40 mmol) の溶液を、添加漏斗を介して滴加した。懸濁液を一晩還流攪拌した。混合物を室温まで冷却し、次いで、Celite (登録商標) のパッドに通して濾過し、水にゆっくりと注ぐことによってクエンチした。水層を除去し、残っている有機層を、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、3-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-2,2-ジクロロ-3-メチル-シクロブタノンを得た。それを酢酸 (13 mL) 中に溶解し、次いで、亜鉛 (5.2 g、79.50 mmol) を少量でゆっくりと添加した。スラリーを室温で30分間攪拌し、次いで、115℃まで16時間加熱した。その時間の後、反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、Celite (登録商標) に通して濾過し、濃縮した。得られた油を、酢酸エチル中0-20%ヘプタンで溶出することによるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、3-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-シクロブタノン (2.03 g、46%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 252.015、実測値 254.98 ($M+1$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=8.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.50-3.33 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.59 (s, 3H) ppm.

【0477】

ステップ2: 1-ブロモ-4-(3,3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチル)-2-メチル-ベンゼン

【化435】



10

20

30

40

50

DCM (50 mL) 中の 3-(4-ブromo-3-メチルフェニル)-3-メチルシクロブタノン (2 g、7.901 mmol) の溶液を -70℃ (外部温度) まで冷却し、DAST (6 mL、45.41 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を室温まで徐々に温め、3日間攪拌した。1N NaOH を添加し (20 mL)、混合物を 30 分間激しく攪拌した。DCM を添加し、層を分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 0-10% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介した精製によって、1-ブromo-4-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)-2-メチルベンゼン (515 mg、24%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=8.2, 2.5 Hz, 1H), 3.00-2.81 (m, 2H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.50 (d, J=1.3 Hz, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -84.43 (dtt, J=195.9, 12.9, 6.2 Hz), -91.91 (dp, J=195.9, 15.2 Hz) ppm.

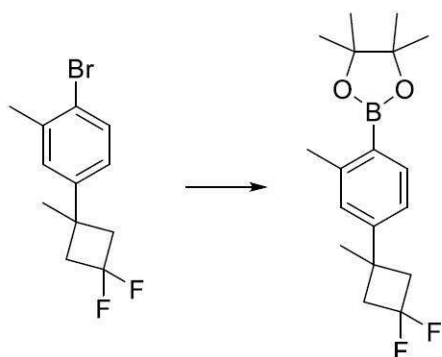
10

【0478】

ステップ3: 2-[4-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)-2-メチルフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (中間体 B-6)

【化436】

20



30

2-[4-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)-2-メチルフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (中間体 B-6、506 mg、85%) を、中間体 B-1、ステップ2で見られる手順に類似した手順を使用して調製した。ESI-MS m/z 計算値 322.19、実測値 323.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.72 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.53-1.48 (m, 3H), 1.33 (s, 12H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -83.95 (td, J=12.9, 6.5 Hz), -84.48 (tt, J=12.9, 5.8 Hz), -91.71 (p, J=15.6 Hz), -92.23 (p, J=15.6 Hz) ppm.

40

【0479】

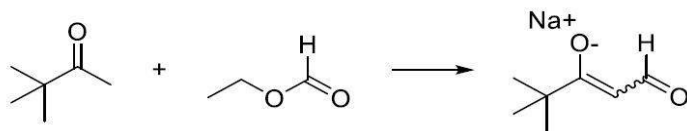
中間体 B-7

2-tert-ブチル-3,6-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

ステップ1: 4,4-ジメチル-1-オキソペンタ-2-エン-3-オレイン酸ナトリウム

50

【化 4 3 7】

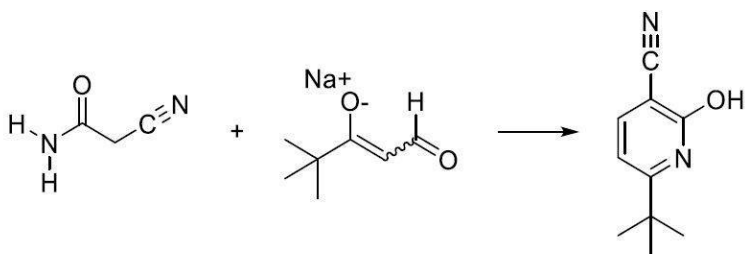


ジエチルエーテル（120 mL）中の鉱油中水素化ナトリウム（8.4 g、60 % w/w、210.02 mmol）の懸濁液に、0℃で、ジエチルエーテル（30 mL）中の3,3-ジメチルブタン-2-オン（20.83 g、26 mL、207.93 mmol）及びエチルホルメート（15.47 g、16.8 mL、208.87 mmol）の溶液を35分にわたって滴加した。混合物を室温まで徐々に温め、一晚攪拌した。それをジエチルエーテル（250 mL）で希釈し、30分間激しく攪拌し、濾過し、ジエチルエーテル（2×500 mL）ですすぎ、空気乾燥させて、4,4-ジメチル-1-オキソペンタ-2-エン-3-オレイン酸ナトリウム（16.05 g、49 %）のZ/E異性体の3.7 : 1の粗混合物を灰色がかった白色の固体として得た。主な異性体：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.05 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.77 (d, J=9.5 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H) ppm. Minor isomer: ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.21 (d, J=3.9 Hz, 1H), 4.82 (d, J=3.9 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H) ppm. 【0480】

10

20

ステップ2：6-tert-ブチル-2-ヒドロキシピリジン-3-カルボニトリル
【化 4 3 8】



30

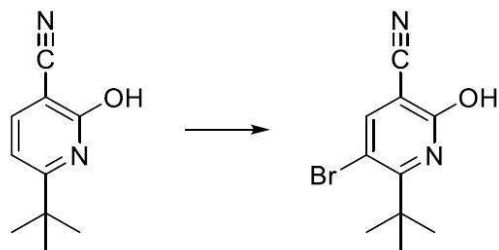
酢酸ピペリジン（8.85 g、60.95 mmol）の水（6.1 mL）溶液を、4,4-ジメチル-1-オキソペンタ-2-エン-3-オレイン酸ナトリウム（16.05 g、101.55 mmol）及び2-シアノアセトアミド（8.54 g、101.57 mmol）の水（85 mL）溶液に室温で添加した。溶液を5時間還流で攪拌した。混合物を室温まで冷却し、氷酢酸で酸性化した（pH 4）。結果として得られた沈殿物を濾過し、水（3×500 mL）ですすぎ、高真空下で乾燥させて、6-tert-ブチル-2-ヒドロキシピリジン-3-カルボニトリル（10.9 g、61 %）を薄い黄色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値176.09、実測値177.2 (M+1)⁺. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.18 (br s, 1H), 8.06 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.24 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H) ppm. ESI-MS m/z 計算値176.09、実測値177.2 (M+1)⁺. 【0481】

40

ステップ3：5-ブロモ-6-tert-ブチル-2-ヒドロキシピリジン-3-カルボニトリル

50

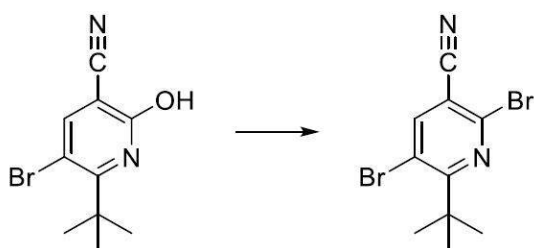
【化 4 3 9】



6-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-ピリジン-3-カルボニトリル (430 mg、2.44 mmol) 及び NBS (651 mg、3.66 mmol) の無水 1,2-ジクロロエタン (5 mL) 溶液を 2.5 時間還流撹拌した。これを室温まで冷却した後、水 (10 mL) を添加し、水層を DCM (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、DCM 中 0-10% メタノールを使用したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油として 5-ブロモ-6-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-ピリジン-3-カルボニトリル (480 mg、77%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 254.0、実測値 255.0 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (s, 1H), 1.45 (s, 9H) ppm.

【0482】

ステップ 4: 2,5-ジブロモ-6-tert-ブチル-ピリジン-3-カルボニトリル
【化 440】



5-ブロモ-6-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-ピリジン-3-カルボニトリル (16.11 g、61.76 mmol) のトルエン (200 mL) 撹拌懸濁液に、オキシ臭化リン (26.6 g、92.79 mmol) を添加した。混合物を 95℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、水 (800 mL) でクエンチし、酢酸エチル (500 mL) 及びブライン (200 mL) で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2×400 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (400 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中 0-10% 酢酸エチルを使用したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2,5-ジブロモ-6-tert-ブチル-ピリジン-3-カルボニトリル (15.44 g、79%) をオレンジ色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 254.01、実測値 255.0 ($M+1$)⁺.

【0483】

ステップ 5: 6-tert-ブチル-2,5-ジメチル-ピリジン-3-カルボニトリル

10

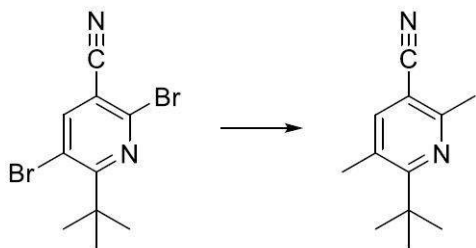
20

30

40

50

【化 4 4 1】



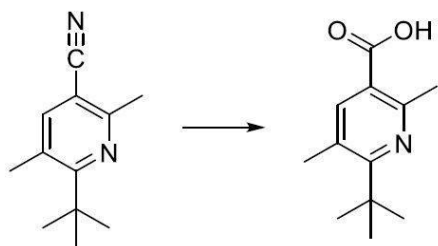
10

無水 1, 4-ジオキサン (20 mL) 中の 2, 5-ジブロモ-6-tert-ブチル-ピリジン-3-カルボニトリル (2 g、6.28 mmol)、トリメチルボロキシ (2.42 g、2.7 mL、19.31 mmol)、及び炭酸カリウム (5.21 g、37.7 mmol) の懸濁液を、窒素で 10 分間パージし、Pd(dppf)₂Cl₂·DCM (515 mg、0.63 mmol) を混合物に添加し、それを窒素で更に 10 分間パージした。混合物を 100 °C で加熱し、一晚攪拌した。それを室温まで冷却し、Celite (登録商標) を通して濾過し、メタノール (150 mL) ですすぎ、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、逆相クロマトグラフィー (C₁₈、0.1% ギ酸を含む 0-100% アセトニトリル/水) によって精製して、6-tert-ブチル-2, 5-ジメチル-ピリジン-3-カルボニトリル (841 mg、71%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 188.13、実測値 189.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm.

20

【0484】

ステップ 6: 6-tert-ブチル-2, 5-ジメチル-ピリジン-3-カルボン酸
【化 4 4 2】



30

6-tert-ブチル-2, 5-ジメチル-ピリジン-3-カルボニトリル (840 mg、4.46 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、NaOH 水溶液 (5 mL 10 M、50 mmol) を添加した。混合物を 100 °C で加熱し、一晚攪拌した。混合物を室温まで冷却し、エタノールを減圧下で除去した。6 M HCl 水溶液を添加した (pH 7)。水性混合物を水 (150 mL) で希釈し、それを 2-MeTHF (10×150 mL) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、逆相クロマトグラフィー (C₁₈、0.1% ギ酸を含む 5-45% アセトニトリル/水) によって精製して、6-tert-ブチル-2, 5-ジメチル-ピリジン-3-カルボン酸 (851 mg、92%) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 207.13、実測値 208.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm.

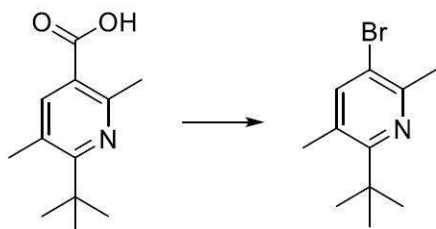
40

【0485】

ステップ 7: 5-ブロモ-2-tert-ブチル-3, 6-ジメチル-ピリジン

50

【化 4 4 3】



アセトニトリル（120 mL）中の6-tert-ブチル-2,5-ジメチル-ピリジン-3-カルボン酸（5.62 g、27.09 mmol）、三臭化テトラブチルアンモニウム（39.9 g、82.75 mmol）、及びリン酸カリウム（5.86 g、27.61 mmol）の懸濁液を、窒素で20分間パージした。混合物を100℃で加熱し、48時間攪拌し、続いて、室温で72時間攪拌した。混合物を濾過し、アセトニトリル（200 mL）ですすぎ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中0-5%酢酸エチルを使用したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、5-ブロモ-2-tert-ブチル-3,6-ジメチル-ピリジン（3.91 g、59%）を薄い黄色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値241.05、実測値242.1 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm.

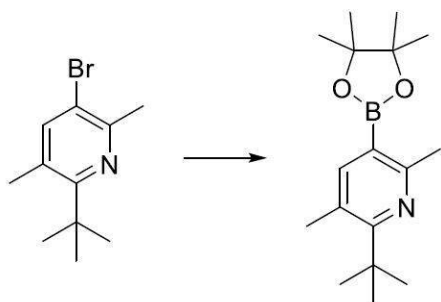
10

20

【0486】

ステップ8: 2-tert-ブチル-3,6-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン（中間体B-7）

【化 4 4 4】



30

2-tert-ブチル-3,6-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン（中間体B-7）を、中間体B-1、ステップ2で見られる手順に類似した手順を使用して、5-ブロモ-2-tert-ブチル-3,6-ジメチル-ピリジンから調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.34 (s, 12H) ppm.

40

【0487】

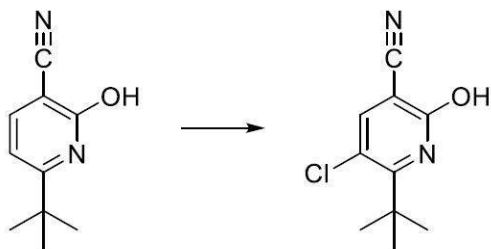
中間体B-8

2-tert-ブチル-3-クロロ-6-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

ステップ1: 6-tert-ブチル-5-クロロ-2-ヒドロキシ-ピリジン-3-カルボニトリル

50

【化 4 4 5】



10

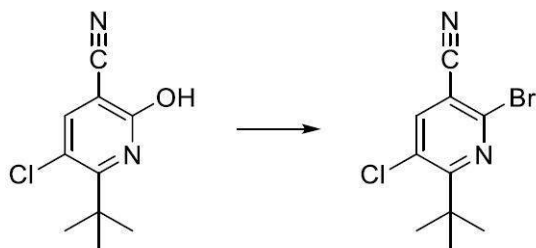
6-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-ピリジン-3-カルボニトリル (5 g、28.35 mmol) 及び NCS (4.7 g、35.2 mmol) の無水 1,2-ジクロロエタン (25 mL) 溶液を 80℃ で 4 時間攪拌した。室温まで冷却した時点で、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で処理した。これを水 (100 mL) で希釈し、水層を DCM (2×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、6-tert-ブチル-5-クロロ-2-ヒドロキシ-ピリジン-3-カルボニトリル (5.99 g、100%) をベージュ色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 210.06、実測値 211.2 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 1.53 (s, 9H) ppm.

20

【0488】

ステップ 2: 2-ブロモ-6-tert-ブチル-5-クロロ-ピリジン-3-カルボニトリル

【化 4 4 6】



30

6-tert-ブチル-5-クロロ-2-ヒドロキシ-ピリジン-3-カルボニトリル (5.9 g、27.98 mmol) のトルエン (90 mL) 攪拌懸濁液に、オキシ臭化リン (11 g、38.37 mmol) を添加した。混合物を 95℃ で 16 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した後、それを、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL) をゆっくりと添加することによってクエンチした。混合物を分液漏斗中に注ぎ、水 (200 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中 0-10% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、2-ブロモ-6-tert-ブチル-5-クロロ-ピリジン-3-カルボニトリル (6.29 g、82%) を暗いオレンジ色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値 271.97、実測値 273.0 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 1.48 (s, 9H) ppm.

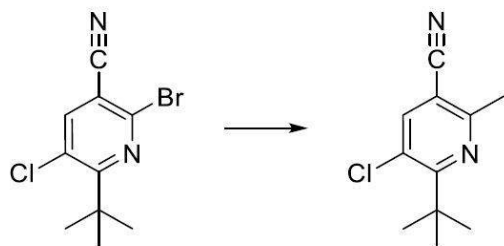
40

【0489】

ステップ 3: 6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニトリル

50

【化 4 4 7】

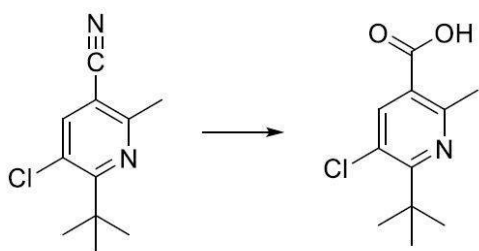


1, 4-ジオキサン (50 mL) 中の 2-ブロモ-6-tert-ブチル-5-クロロ-ピリジン-3-カルボニトリル (3.85 g、14.1 mmol) の溶液を窒素で 10 分間スパージし、次いで、2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリポリナン (1.8 g、2 mL、14.3 mmol)、炭酸カリウム (5.8 g、42 mmol)、及び Pd(dppf)Cl₂·DCM (580 mg、0.710 mmol) を添加した。混合物を 100℃で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、真空下で、シリカゲル上で吸着し、シリカゲルクロマトグラフィー (80 g のシリカ、5-70% 酢酸エチル/ヘプタン) によって精製して、6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニトリル及び 2-ブロモ-6-tert-ブチル-5-クロロ-ピリジン-3-カルボニトリル出発物質の混合物を得た。混合物を、上記の反応条件及び精製に再度供して、6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニトリルを得た。ESI-MS m/z 計算値 208.07、実測値 209.2 (M+1)⁺。

【0490】

ステップ 4: 6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸

【化 4 4 8】



6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボニトリル (2.09 g、10 mmol) のエタノール (32 mL) 溶液に、NaOH 水溶液 (15 mL 10 M、150 mmol) を添加した。淡い黄色の溶液を密封管中で、100℃で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣水溶液を水 (100 mL) で希釈した。沈殿した白色の不溶固体物が生じ、これを濾過により除去し、水 (50 mL) ですすいだ。濾液を MTBE (2×50 mL) で洗浄した。3 M HCl 水溶液 (約 15 mL) を添加して pH を約 4 に調整し、水層を DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色の固体として粗 6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸 (2.13 g、93%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 227.07、実測値 228.2 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.50 (s, 9H) ppm。

【0491】

ステップ 5: 5-ブロモ-2-tert-ブチル-3-クロロ-6-メチル-ピリジン

10

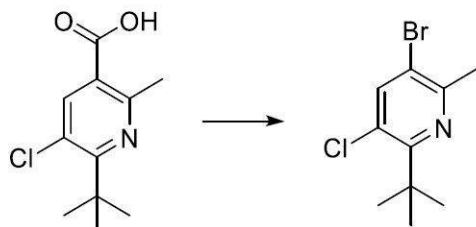
20

30

40

50

【化 4 4 9】



火力乾燥丸底フラスコに、6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸 (2.02 g、8.86 mmol)、三塩基性リン酸カリウム (3.7 g、17.43 mmol)、三臭化テトラブチルアンモニウム (19 g、39.41 mmol)、及び無水アセトニトリル (40 mL) を充填した。結果として得られた混合物を 100 °C で 95 時間還流させた。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 0-15% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色の油として 5-ブロモ-2-tert-ブチル-3-クロロ-6-メチル-ピリジン (1.24 g、53%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm.

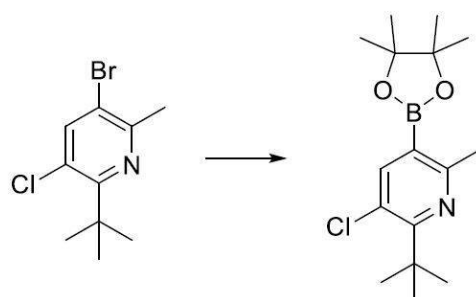
10

【0 4 9 2】

ステップ 6: 2-tert-ブチル-3-クロロ-6-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (中間体 B-8)

20

【化 4 5 0】



2-tert-ブチル-3-クロロ-6-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (中間体 B-8) を、白色の固体として、中間体 B-1、ステップ 2 で見られる手順に類似した手順を使用して、5-ブロモ-2-tert-ブチル-3-クロロ-6-メチル-ピリジンから調製した。ESI-MS m/z 計算値 309.17、実測値 310.1 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.33 (s, 12H) ppm.

30

【0 4 9 3】

中間体 B-9

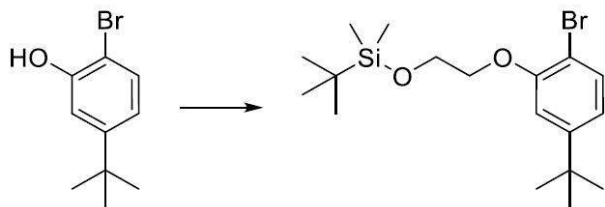
tert-ブチル-[2-[5-tert-ブチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エトキシ]-ジメチルシラン

40

ステップ 1: 2-(2-ブロモ-5-tert-ブチル-フェノキシ)エトキシ-tert-ブチル-ジメチルシラン

50

【化 4 5 1】



2-ブロモエトキシ-tert-ブチルジメチルシラン (95 mg、0.4 mmol) を充填した 20 mL のバイアルに、を、added 2-ブロモ-5-tert-ブチルフェノール (74 mg、0.32 mmol)、炭酸カリウム (106 mg、0.77 mmol)、及び DMF (2 mL) を添加した。バイアルをキャップをし、混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、粗混合物を、DCM (約 40 mL) で希釈し、水 (約 10 mL)、ブライン (約 10 mL) で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘキサン中 0-30% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、2-(2-ブロモ-5-tert-ブチルフェノキシ)エトキシ-tert-ブチルジメチルシラン (104 mg、83%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 388.13、実測値 389.4 (M+1)⁺。

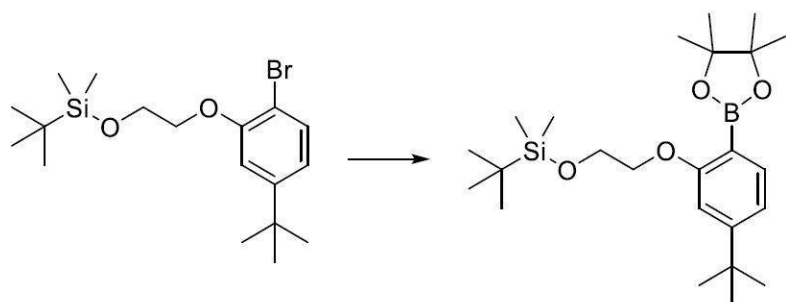
10

【0494】

ステップ 2: tert-ブチル-[2-[5-tert-ブチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エトキシ]-ジメチルシラン (中間体 B-9)

20

【化 4 5 2】



30

tert-ブチル-[2-[5-tert-ブチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エトキシ]-ジメチルシラン (中間体 B-9) を、中間体 B-1、ステップ 2 の手順と類似した手順を使用して合成した。その後、それを精製することなく使用した。

【0495】

中間体 B-10

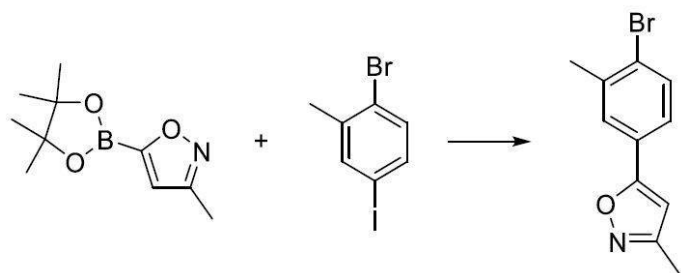
3-メチル-5-[3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]イソキサゾール

40

ステップ 1: 5-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-3-メチルイソキサゾール

50

【化 4 5 3】



10

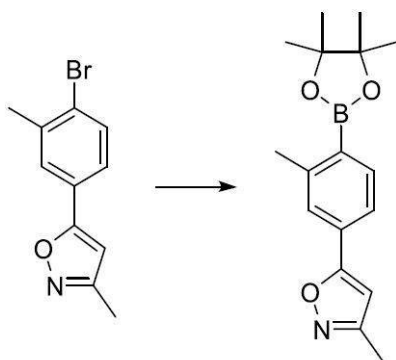
1-ブromo-4-ヨード-2-メチル-ベンゼン (590 mg、2 mmol) を充填した 20 mL のバイアルに、3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキサゾール (201 mg、0.96 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂・DCM (65 mg、0.08 mmol)、炭酸カリウム (402 mg、2.9 mmol)、1,4-ジオキサン (5 mL)、及び水 (1 mL) を添加した。反応物を窒素で 30 秒間パージし、キャップをし、混合物を 50℃ で 18 時間攪拌した。室温まで冷却した後、水 (約 10 mL) を添加した。水層を DCM (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ濾過し、真空中で濃縮した。ヘキサン中 0-10% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、5-(4-ブromo-3-メチル-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール (34 mg、14%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 250.99、実測値 252.2 (M+1)⁺。

20

【0496】

ステップ 2：3-メチル-5-[3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] イソキサゾール (中間体 B-10)

【化 4 5 4】



30

3-メチル-5-[3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] イソキサゾール (中間体 B-10) を、中間体 B-1、ステップ 2 に類似した手順を使用して調製した。中間体 B-10 を更に精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値 299.17、実測値 300.5 (M+1)⁺。

40

【0497】

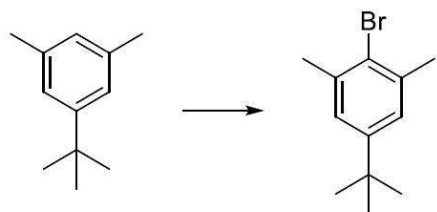
中間体 B-11

2-(4-tert-ブチル-2,6-ジメチル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

ステップ 1：2-ブromo-5-tert-ブチル-1,3-ジメチル-ベンゼン

50

【化 4 5 5】



不活性雰囲気下で、酢酸（30 mL）をフラスコに入れ、1-tert-ブチル-3,5-ジメチルベンゼン（3 g、18.49 mmol）を添加し、続いて、臭素（1.25 mL、24.26 mmol）を添加した。混合物を周囲温度で3時間攪拌し、水（500 mL）を添加した。生成物が破碎し、これを濾過し、水（2×250 mL）で洗浄した。ヘキサン中0-30%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介した精製によって、2-ブロモ-5-tert-ブチル-1,3-ジメチルベンゼン（3.97 g、89%）を得た。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 7.19（s, 2H）, 2.35（s, 6H）, 1.26（s, 9H）ppm.

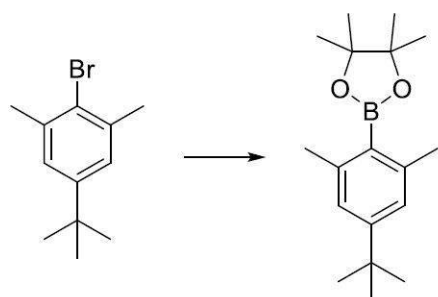
10

【0498】

ステップ2：2-（4-tert-ブチル-2,6-ジメチルフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（中間体B-11）

20

【化 4 5 6】



30

2-（4-tert-ブチル-2,6-ジメチルフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（中間体B-11）を、中間体B-1、ステップ2に類似した手順を使用して調製した。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 6.96（s, 2H）, 2.31（s, 6H）, 1.32（s, 12H）, 1.24（s, 9H）ppm.

【0499】

中間体B-12

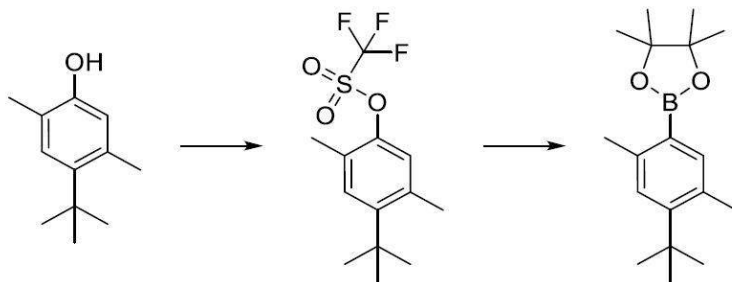
2-（4-tert-ブチル-2,5-ジメチルフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

ステップ1：（4-tert-ブチル-2,5-ジメチルフェニル）トリフルオロメタンスルホネート及び2-（4-tert-ブチル-2,5-ジメチルフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（中間体B-12）

40

50

【化 4 5 7】



4-tert-ブチル-2,5-ジメチルフェノール (2.568 g、14.41 mmol) の DCM (29 mL) 溶液に、ピリジン (2.33 mL、28.81 mmol) を添加し、混合物を 0℃ まで冷却した。トリフルオロメタンスルホネート (2.9 mL、17.24 mmol) を滴加し、反応物を室温まで徐々に温めた。室温で 1.5 時間攪拌した後、混合物をエーテルで希釈し、1 N HCl で洗浄した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (3 回) 及びブラインで更に洗浄した。有機層を単離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗物質を、ヘキサン中 0-10% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。中間体トリフラートを、透明な油として回収し、更に精製することなく次のステップに使用した。

【0500】

反応バイアル中で、ステップ 1 からの中間体 (4-tert-ブチル-2,5-ジメチルフェニル) トリフルオロメタンスルホネート (4.223 g) を、1,4-ジオキサン (68 mL) 中のトリエチルアミン (5.7 mL、40.82 mmol) 及びピナコールボラン (5.9 mL、40.83 mmol) と混合した。混合物を窒素でパージし、Pd(dppf)Cl₂ (300 mg、0.41 mmol) を添加した。混合物を一晩還流させた。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 5-20% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、2-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (中間体 B-12、2.31 g、56%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.32 (s, 12H) ppm.

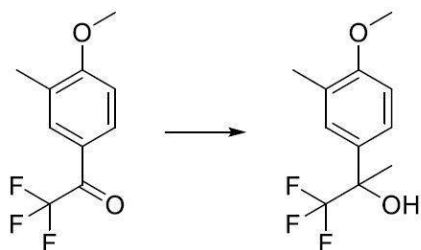
【0501】

中間体 B-13

4,4,5,5-テトラメチル-2-[2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1,3,2-ジオキサボロラン

ステップ 1: 1,1,1-トリフルオロ-2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)プロパン-2-オール

【化 4 5 8】



0℃ まで冷却したテトラヒドロフラン (28 mL) 中の 2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)エタノン (1.7 g、7.79 mmol) の

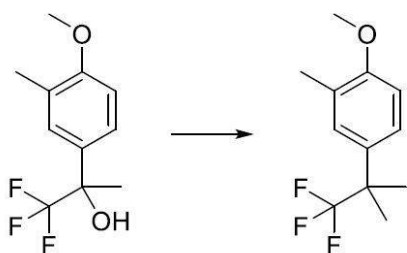
溶液に、ジエチルエーテル中の溶液として臭化メチルマグネシウム（7.8 mL 3 M、23.4 mmol）をゆっくりと添加し、混合物を50℃で2時間攪拌した。混合物を0℃まで冷却し、水及び飽和塩化アンモニウム溶液でゆっくりとクエンチした。層を分離し、水層を酢酸エチル（3×25 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、高真空下で乾燥させて、1,1,1-トリフルオロ-2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)プロパン-2-オール（1.81 g、98%）を薄いオレンジ色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値234.09、実測値216.4 (M-18)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.64 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -79.85 (s, 3F) ppm.

10

【0502】

ステップ2：1-メトキシ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)ベンゼン

【化459】



20

0℃まで冷却したDCM（108 mL）中の1,1,1-トリフルオロ-2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)プロパン-2-オール（2.7 g、11.53 mmol）の溶液に、トルエン中の塩化チタン（IV）の溶液（1 Mの11.9 mL、11.9 mmol）を添加し、混合物を同じ温度で2時間攪拌した。氷冷水及びDCMを添加し、層を分離した。水層をDCM（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を、重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をDCM（108 mL）中に溶解し、-70℃まで冷却し、トルエン中の塩化チタン（IV）の溶液（1 Mの11.9 mL、11.9 mmol）を滴加し、続いて、トルエン中のジメチル亜鉛（2 Mの9.8 mL、19.6 mmol）の溶液を滴加した。混合物を室温まで徐々に温め、68時間攪拌した。氷冷水及びDCMを添加し、混合物をセライト（登録商標）で濾過した。層を分離し、水層をDCM（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を、重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、高真空下で乾燥させて、粗1-メトキシ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)ベンゼン（2.55 g、44%）をオレンジ色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.24 (m, 2H), 6.84-6.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.56 (s, 6H) ppm. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -76.41 (s, 3F) ppm.

30

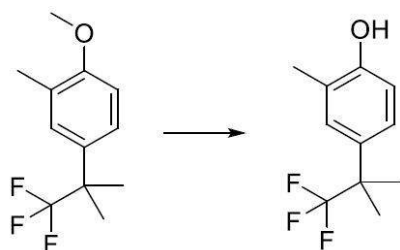
40

【0503】

ステップ3：2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)フェノール

50

【化 4 6 0】



10

0℃まで冷却したDCM（34 mL）中の1-メトキシ-2-メチル-4-（2，2，2-トリフルオロ-1，1-ジメチル-エチル）ベンゼン（2.18 g、5.39 mmol）の溶液に、DCM中の三臭化ホウ素の溶液（1 Mの5.4 mL、5.4 mmol）を滴加した。混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。溶液を再度0℃まで冷却し、追加のDCM中の三臭化ホウ素の溶液（1 Mの5.4 mL、5.4 mmol）を添加した。室温で16時間攪拌した後、混合物を再度0℃まで冷却し、DCM中の三臭化ホウ素の溶液（1 Mの2.7 mL、2.7 mmol）を添加した。混合物を室温まで温め、0.5時間攪拌した。混合物を0℃まで冷却し、水（50 mL）をゆっくりと添加してクエンチした。層を分離し、水層をDCM（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。ヘプタン中0-5%酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製、続いて、逆相クロマトグラフィー（C18、0.1%ギ酸を含む5-100%メタノール／水）を使用した第2の精製によって、2-メチル-4-（2，2，2-トリフルオロ-1，1-ジメチル-エチル）フェノール（1.21 g、99%）を茶色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値 218.09、実測値 219.1 (M+)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.17 (m, 2H), 6.76 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.84 (br. s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.55 (s, 6H) ppm. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -76.43 (s, 3F) ppm.

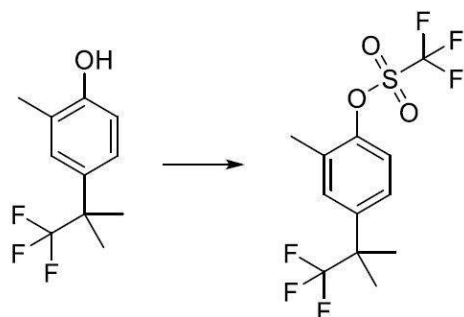
20

【0504】

ステップ4：[2-メチル-4-（2，2，2-トリフルオロ-1，1-ジメチル-エチル）フェニル] トリフルオロメタンスルホネート

30

【化 4 6 1】



40

-50℃で冷却したDCM（25 mL）中の2-メチル-4-（2，2，2-トリフルオロ-1，1-ジメチル-エチル）フェノール（1.21 g、5.35 mmol）及びピリジン（850.86 mg、0.87 mL、10.76 mmol）の溶液に、窒素雰囲気下で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（2 g、1.2 mL、7.1 mmol）を滴加した。混合物を1時間にわたって室温まで温めた。混合物を水（25 mL）及び1 N HCl水溶液（25 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘプタン中0-20%酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、[2-メチル-4-（2，2，2-トリフルオロ-1，1-ジメチル-エチル）フェニル] トリフルオロメタンスルホネートを得た。

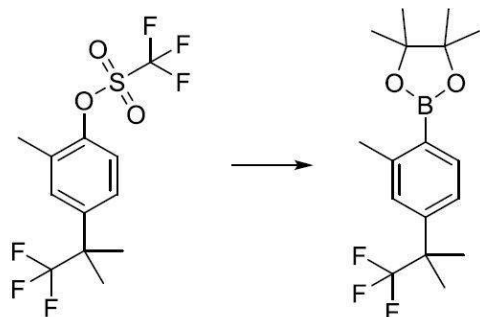
50

ルーエチル) フェニル] トリフルオロメタンスルホネート (1.68 g、89%) を黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.36 (m, 2H), 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.58 (s, 6H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -73.85 (s, 3F), -76.15 (s, 3F) ppm.

【0505】

ステップ5: 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) フェニル]-1, 3, 2-ジオキサボロラン (中間体B-13)

【化462】



1, 4-ジオキサン (35 mL) 中の [2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) フェニル] トリフルオロメタンスルホネート (5.94 g、16.941 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラート) ジボロン (5.2 g、20.47 mmol) 及び酢酸カリウム (5 g、50.95 mmol) を添加した。混合物を窒素で10分間脱気し、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (1.4 g、1.71 mmol) を添加し、得られた混合物を、窒素下で更に10分間脱気した。チューブを密封し、120°Cで2時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、Celite (登録商標) に通して濾過した。飽和塩化アンモニウム溶液 (25 mL) を添加し、層を分離した。水層を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘプタンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) フェニル]-1, 3, 2-ジオキサボロラン (中間体B-13、4.42 g、79%) を白色の粉末として得た。ESI-MS m/z 計算値328.18、実測値329.2 ($M+1$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.35–7.29 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.29 (s, 12H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -74.75 (s, 3F) ppm.

【0506】

中間体B-14

2-[4-(1, 1-ジメチルプロピル)-2-メチル-フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

ステップ1: 2-[4-(1, 1-ジメチルプロピル)-2-メチル-フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (中間体B-14)

10

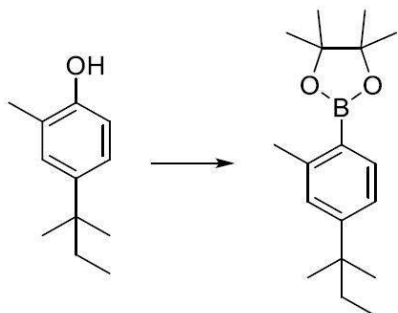
20

30

40

50

【化 4 6 3】



10

2-[4-(1,1-ジメチルプロピル)-2-メチルフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体B-14)を、マイクロ波照射を120℃で1時間使用して、中間体B-13(ステップ4及びステップ5)で見られる手順に類似した手順を使用して、2-メチル-4-(tert-ペンチル)フェノールから調製した。NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64-7.45(m, 1H), 7.11(d, J=7.5 Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 1.60(q, J=7.4 Hz, 2H), 1.28(s, 12H), 1.21(s, 6H), 0.60(t, J=7.4 Hz, 3H) ppm.

20

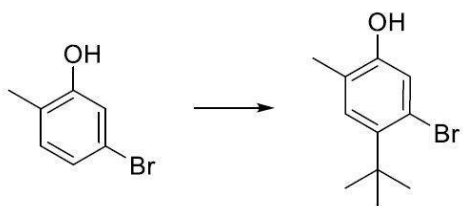
【0507】

中間体B-15

2-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

ステップ1: 5-ブロモ-4-tert-ブチル-2-メチルフェノール

【化 4 6 4】



30

0℃まで冷却したヘプタン(5 mL)中の5-ブロモ-2-メチルフェノール(1 g、5.35 mmol)及び2-メチルプロパン-2-オール(1.6 mL、16.73 mmol)の溶液に、硫酸(570 μL、10.69 mmol)を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、酢酸エチルを添加した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2回)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中0-5%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介した精製によって、5-ブロモ-4-tert-ブチル-2-メチルフェノール(760 mg、58%)を得た。ESI-MS m/z 計算値242.03、実測値243.0(M+1)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.01(s, 1H), 2.07(s, 3H), 1.41(s, 9H) ppm.

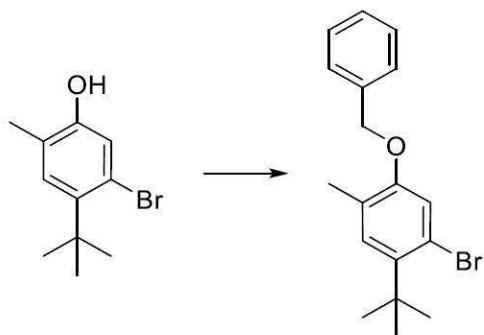
40

【0508】

ステップ2: 1-ベンジルオキシ-5-ブロモ-4-tert-ブチル-2-メチルベンゼン

50

【化 4 6 5】



10

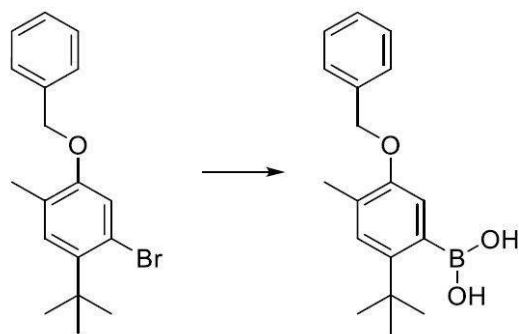
アセトニトリル（7 mL）中の5-ブロモ-4-tert-ブチル-2-メチルフェノール（658 mg、2.706 mmol）、臭化ベンジル（355 μ L、2.99 mmol）、及び炭酸カリウム（450 mg、3.26 mmol）の溶液を16時間還流で加熱した。混合物を水でクエンチし、水層をDCM（3回）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサンを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介した精製によって、1-ベンジルオキシ-5-ブロモ-4-tert-ブチル-2-メチルベンゼン（750 mg、83%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.48–7.37 (m, 4H), 7.36–7.30 (m, 1H), 7.25 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (s, 9H) ppm.

20

【0509】

ステップ3：（5-ベンジルオキシ-2-tert-ブチル-4-メチルフェニル）ボロン酸

【化 4 6 6】



30

チューブに、1-ベンジルオキシ-5-ブロモ-4-tert-ブチル-2-メチルベンゼン（100 mg、0.27 mmol）、XPhos Pd G4（20 mg、0.02 mmol）、XPhos（22 mg、0.05 mmol）、次ホウ酸（102 mg、1.14 mmol）、酢酸カリウム（115 mg、1.17 mmol）、及びエタノール（2 mL）を充填した。溶液に窒素を5分間バブリングし、密封し、85℃で18時間攪拌した。粗物質を、水（20 mL）と酢酸エチル（20 mL）との間で分配した。水相を酢酸エチル（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、逆相クロマトグラフィー（C₁₈、0.1%ギ酸を含む2–60%アセトニトリル／水）によって精製して、（5-ベンジルオキシ-2-tert-ブチル-4-メチルフェニル）ボロン酸（62 mg、74%）を白色の固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, CD₃OD） δ 7.51–7.43 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 2H), 7.34–7.27 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.23 (

40

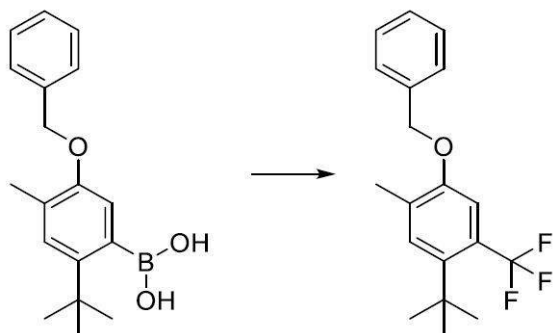
50

s, 3 H), 1.39 (s, 9 H) ppm.

【0510】

ステップ4：1-ベンジルオキシ-4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン

【化467】



10

メタノール (21 mL)、DCM (21 mL) 及び水 (17 mL) の混合物中の (5-ベンジルオキシ-2-tert-ブチル-4-メチル-フェニル) ボロン酸 (1.58 g、5.29 mmol)、塩化銅 (I) (580 mg、5.86 mmol)、及びトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム (2.7 g、17.3 mmol) の溶液に、室温で、水中のtert-ブチルヒドロペルオキシド (70% w/v の4.3 mL、33.4 mmol) をゆっくりと添加し、反応物を室温で18時間攪拌した。追加の水中のtert-ブチルヒドロペルオキシド (70% w/v の2 mL、15.54 mmol)、塩化銅 (I) (270 mg、2.73 mmol)、及びトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム (1.7 g、10.89 mmol) を添加し、反応物を更に18時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘプタンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-ベンジルオキシ-4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.01 g、58%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51–7.31 (m, 6 H), 7.23 (s, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H) ppm. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -52.61 (s, 3 F) ppm.

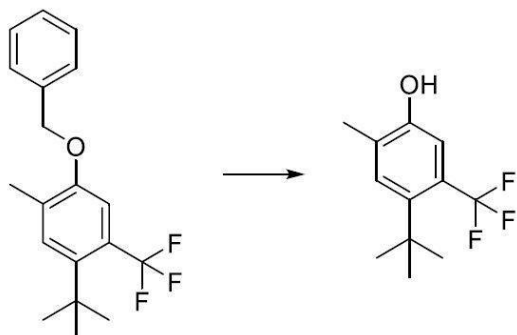
20

30

【0511】

ステップ5：4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェノール

【化468】



40

メタノール (5 mL) 中の1-ベンジルオキシ-4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン (210 mg、0.65 mmol) の溶液を、10% Pd/C (69 mg、0.065 mmol) で処理し、水素で1時間スパージした。混

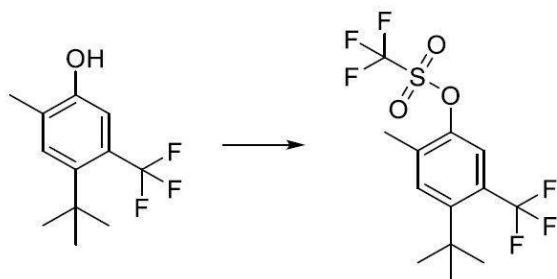
50

合物を濾過し、濃縮して、4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェノール (150 mg、99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.41 (s, 9H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -52.94 ppm.

【0512】

ステップ6: [4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル] トリフルオロメタンスルホネート

【化469】

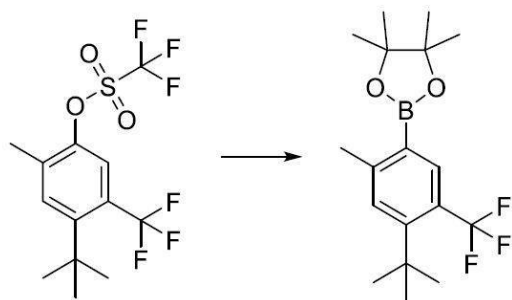


DCM (15 mL) 中の4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェノール (500 mg、2.15 mmol) 及びピリジン (530 μL、6.55 mmol) の混合物を、0℃で、トリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート (550 μL、3.27 mmol) で慎重に処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、水及びDCMでクエンチした。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。得られた物質を、ヘキサン中0-5%酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル] トリフルオロメタンスルホネート (732 mg、93%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -53.38, -73.62 ppm.

【0513】

ステップ7: 2-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (中間体B-15)

【化470】



[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル] トリフルオロメタンスルホネート (730 mg、2.004 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (82 mg、0.1 mmol)、Et₃N (850 μL、6.1 mmol)、及び1,4-ジオキサン (10 mL) を充填したマイクロ波反応バイアルを窒素でパージし、ピナコールボラン (870 μL、6 mmol) を窒素雰囲気下で添加し、バイアルを密封した。混合物をマイクロ波照射に140℃で1時間供した。混合物を水でクエンチし

、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサンを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体B-15、500mg、69%)を黄色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値342.19、実測値343.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (s, 12H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -52.36 ppm.

【0514】

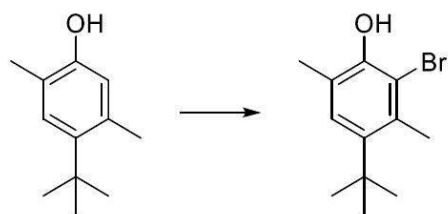
10

中間体B-16

2-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

ステップ1: 2-ブロモ-4-tert-ブチル-3,6-ジメチルフェノール

【化471】



20

アセトニトリル(100mL)中の4-tert-ブチル-2,5-ジメチルフェノール(10.1g、48.16mmol)の溶液に、NBS(11g、61.80mmol)を添加した。混合物を室温で17時間攪拌した。追加のNBS(8g、44.95mmol)を添加した。混合物を室温で6時間攪拌した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム(100mL)、チオ硫酸ナトリウム(100mL)、及びMTBE(200mL)の攪拌混合物に注いだ。層を分離し、有機層をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をヘプタン(30mL)で粉碎した。固体を濾過により除去し、ヘプタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0-10%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-ブロモ-4-tert-ブチル-3,6-ジメチルフェノール(12.3g、99%)を薄い黄色の固体として得た。GCMS m/z 計算値256.04、実測値255.80 (M). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07-7.04 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.99 (d, J=1.3 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H) ppm.

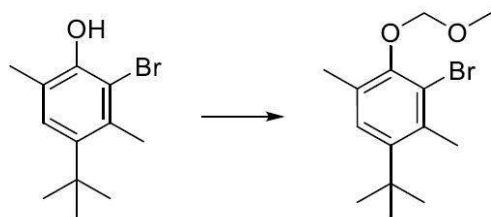
30

【0515】

ステップ2: 3-ブロモ-1-tert-ブチル-4-(メトキシメトキシ)-2,5-ジメチルベンゼン

【化472】

40



DCM(2mL)中の2-ブロモ-4-tert-ブチル-3,6-ジメチルフェノール(66mg、0.26mmol)及びDIPEA(103.88mg、0.14mL

50

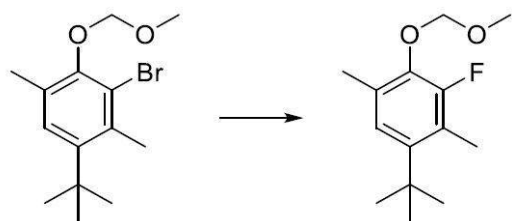
、0.80 mmol)の溶液に、クロロメチルメチルエーテル(53 mg、0.05 mL、0.66 mmol)を添加した。混合物を室温で21時間攪拌し、DCM(80 mL)で希釈した。有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、3-ブロモ-1-tert-ブチル-4-(メトキシメトキシ)-2,5-ジメチルベンゼン(70 mg、80%)を茶色の油として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.13(s, 1H), 5.04(s, 2H), 3.66(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.40(s, 9H) ppm.

【0516】

ステップ3: 1-tert-ブチル-3-フルオロ-4-(メトキシメトキシ)-2,5-ジメチルベンゼン

10

【化473】



20

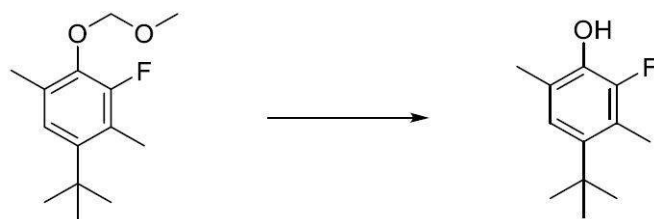
THF(20 mL)中の3-ブロモ-1-tert-ブチル-4-(メトキシメトキシ)-2,5-ジメチルベンゼン(1.09 g、3.61 mmol)の溶液に、-78℃で、ヘキサン中のn-BuLi(2.5 Mの1.7 mL、4.25 mmol)の溶液を窒素雰囲気下でゆっくりと添加した。次いで、混合物をこの温度で30分間攪拌し、その後、THF(20 mL)中のN-フルオロベンゼンスルホンイミド(1.3 g、4.12 mmol)の溶液を20分にわたって滴加した。得られた混合物を-78℃で1時間攪拌した。混合物を室温まで温め、水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×40 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(40 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中0-20%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-tert-ブチル-3-フルオロ-4-(メトキシメトキシ)-2,5-ジメチルベンゼン(827 mg、72%)を透明な油として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 6.93(s, 1H), 5.10(s, 2H), 3.62(s, 3H), 2.39(d, J=3.6 Hz, 3H), 2.29(s, 3H), 1.40(s, 9H) ppm. ¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -131.65(s, 1F) ppm.

30

【0517】

ステップ4: 4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチルフェノール

【化474】



40

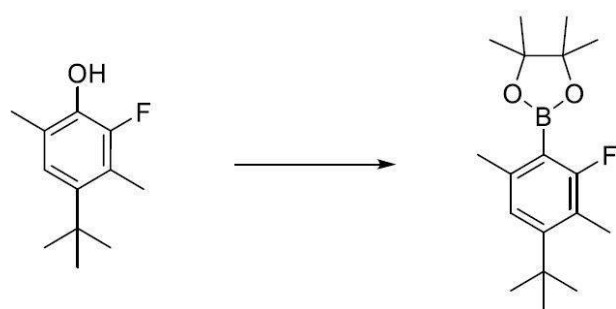
塩酸(6 Mの3 mL、18 mmol)を、テトラヒドロフラン(10 mL)中の1-tert-ブチル-3-フルオロ-4-(メトキシメトキシ)-2,5-ジメチルベンゼン(827 mg、2.62 mmol)の溶液に添加し、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を水(50 mL)で希釈し、MTBE(3×50 mL)を使用して抽出した。有

50

機層を合わせ、ブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中0-20%酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチルフェノール（508 mg、99%）を透明な油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 6.89（s, 1H）, 4.95（d, J=5.7 Hz, 1H）, 2.40（d, J=3.4 Hz, 3H）, 2.25（s, 3H）, 1.39（s, 9H）ppm. ¹⁹F NMR（376 MHz, CDCl₃）δ -142.65（s, 1F）ppm.

【0518】

ステップ5：2-（4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（中間体B-16）
【化475】

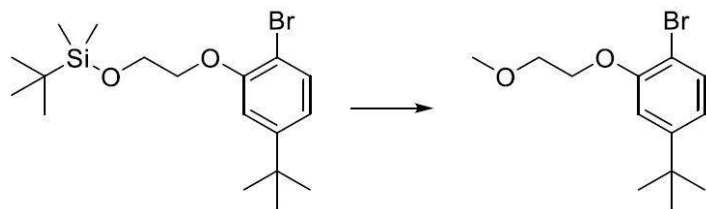


2-（4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（中間体B-16）を、中間体B-12で見られる手順に類似した手順を使用して、4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチルフェノールから調製した。ESI-MS m/z 計算値306.22、実測値307.3（M+1）⁺. ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 6.96（s, 1H）, 2.42（s, 3H）, 2.36（d, J=3.4 Hz, 3H）, 1.43-1.38（m, 21H）ppm.

【0519】

中間体B-17

2-[4-tert-ブチル-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン
ステップ1：1-ブロモ-4-tert-ブチル-2-(2-メトキシエトキシ)ベンゼン
【化476】



DCM（4 mL）中の2-（2-ブロモ-5-tert-ブチルフェノキシ）エトキシ-tert-ブチルジメチルシラン（93 mg、0.24 mmol）の混合物を、フッ化テトラブチルアンモニウム（THF中1 Mの1 mL、1 mmol）の溶液で処理し、室温で2時間、密封されたバイアル中で撹拌した。混合物を水（約10 mL）で希釈し、DCM（2×30 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、2-（2-ブロモ-5-tert-ブチルフェノキシ）エタノールを得た。2-（2-ブロモ-5-tert-ブチルフェノキシ）エタノールを、THF（4 mL）中に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。NaH（50 mg、60%

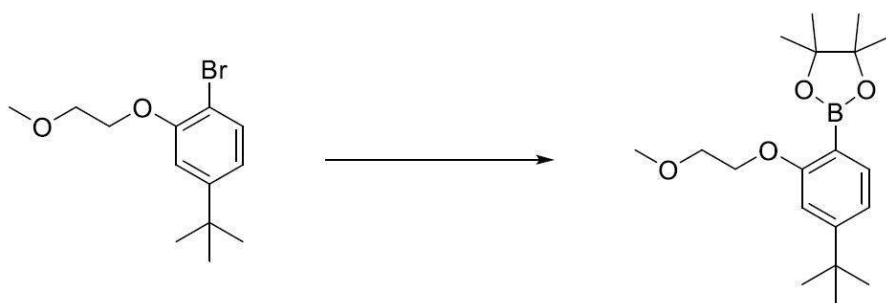
w/w、1.3 mmol) を添加し、混合物を 0℃で 15 分間攪拌した。ヨードメタン (50 μ L、0.80 mmol) を滴加し、混合物を 0℃で 30 分間攪拌し、次いで、室温まで温め、1.5 時間攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (約 10 mL) でクエンチし、DCM (3 $\times$ 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0–30% 酢酸エチル/ヘキサン) による精製によって、1-ブロモ-4-tert-ブチル-2-(2-メトキシエトキシ)ベンゼン (45 mg、65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 4.23–4.15 (m, 2H), 3.72–3.64 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.27 (s, 9H) ppm.

10

【0520】

ステップ 2: 2-[4-tert-ブチル-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (中間体 B-17)

【化 477】



20

1,4-ジオキササン (5 mL) 中の 1-ブロモ-4-tert-ブチル-2-(2-メトキシエトキシ)ベンゼン (45 mg、0.16 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (85 mg、0.34 mmol)、酢酸カリウム (90 mg、0.92 mmol)、及び Pd(dppf)Cl₂·DCM (34 mg、0.042 mmol) の混合物を含むバイアルを、窒素で 30 秒間フラッシュし、キャップをし、85℃で 2.5 時間攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム飽和水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、2-[4-tert-ブチル-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (中間体 B-17) を得た。ESI-MS m/z 計算値 334.2、実測値 335.4 (M+1)⁺.

30

【0521】

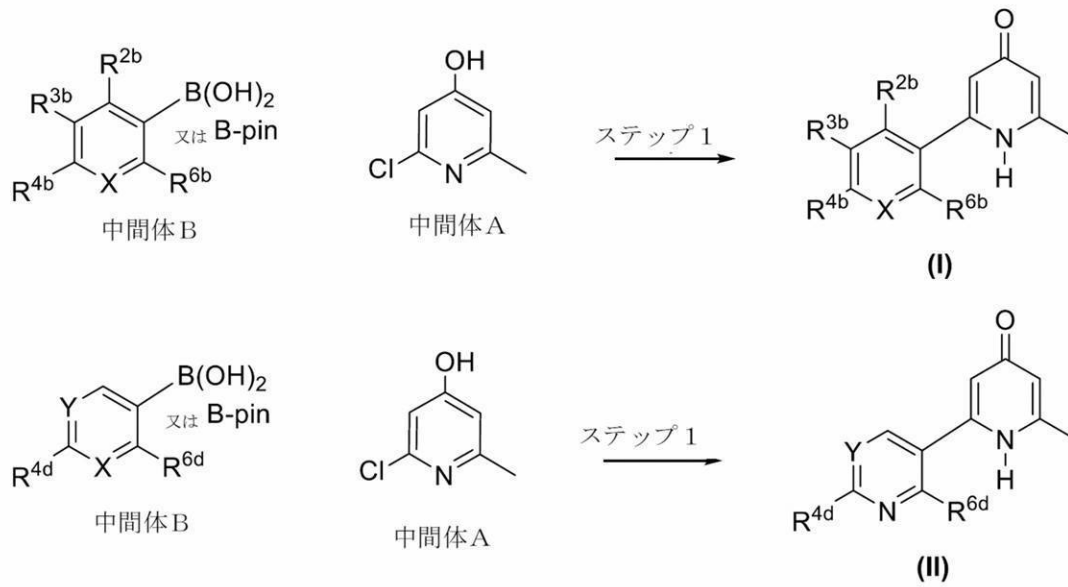
実施例 3

2-クロロ-6-メチルピリジン-4-オールと中間体 B との鈴木カップリングの一般的な手順

方法-A

40

【化 4 7 8】



中間体 A (1 当量)、中間体 B (1 ~ 2 当量、特注又は市販のボロン酸又はボロン酸エステル)、XPhos Pd G3 (1 ~ 5 mol %)、X-Phos (1 ~ 10 mol %)、炭酸カリウム (2 ~ 3 当量)、エタノール、及び水を充填したマイクロ波バイアルを、窒素雰囲気下で 1 ~ 2 分間脱気した。バイアルを密封し、マイクロ波照射に 100 ~ 120 °C で 30 分間供すか、又は 60 ~ 100 °C で 16 時間熱的に加熱した。混合物を濾過し、逆相 HPLC を介して精製して、所望の生成物を得た。

【0522】

以下の化合物 (表 2) を、市販のボロン酸又はボロン酸エステルを使用した方法 A を介して合成した。

【表 2 - 1】

表 2.

化合物 番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
1	2-インダン-5-イル-6-メチル-1H-ピ リジン-4-オン	225.29 226.17	
2	2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)- 6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	255.35 256.3	
3	2-(4-tert-ブチル-2,6-ジメチル-フェニ ル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	269.38 270.28	¹ H NMR(500MHz,CD ₃ OD)δ 7.30(s,2H),7.11(d,J=2.4Hz,1H),6.98(d,J=2. 4Hz,1H),2.65(s,3H),2.16(s,6H),1.36(s,9H).
4	2-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメ チル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジ ン-4-オン	269.22 269.98	
5	2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチ ル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン -4-オン	283.25 284.33	
6	2-メチル-6-[3-メチル-4-(トリフルオ ロメトキシ)フェニル]-1H-ピリジン- 4-オン	283.25 284.38	
7	2-メチル-6-[3-メチル-5-(トリフルオ ロメチル)フェニル]-1H-ピリジン-4- オン	267.25 268.33	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.98(s,1H),8.04(s,1H),8.02(s,1H),7.77(s,1 H),7.39(s,1H),7.10(s,1H),2.63(s,3H),2.51(s ,3H).
8	2-(4-メトキシ-2,5-ジメチル-フェニ ル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	243.3 244.42	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.98(s,1H),7.23(s,1H),7.10(s,1H),7.07(s,1 H),6.99(s,1H),3.86(s,3H),2.59(s,3H),2.27(s ,3H),2.17(s,3H).
9	2-(2-tert-ブチルフェニル)-6-メチル- 1H-ピリジン-4-オン	241.33 242.42	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 14.32(s,1H),7.71- 7.64(m,1H),7.55(t,1H),7.36(t,1H),7.22(d,1 H),7.18(s,2H),2.58(s,3H),1.18(s,9H).
10	2-(5-メトキシ-2-メチル-フェニル)- 6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	229.27 230.1	
11	2-(3-フルオロ-2-メチル-フェニル)- 6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	217.24 218.02	
12	2-(3-メトキシ-5-メチル-フェニル)- 6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	229.27 230.1	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.35(s,1H),7.35(d,J=2.4Hz,1H),7.25(d,J= 2.9Hz,2H),7.12(d,J=2.3Hz,1H),7.05- 6.99(m,1H),3.85(s,3H),2.65(s,3H),2.39(s,3 H).
13	2-(3-tert-ブチル-5-メチル-フェニル)- 6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	255.35 256.47	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.86(s,1H),7.61(s,1H),7.48(s,2H),7.35(d,1 H),7.13(d,1H),2.67(s,3H),2.42(s,3H),1.35(s ,9H).

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

化合物 番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
14	2-(2-メトキシフェニル)-6-メチル- 1H-ピリジン-4-オン	215.25 216.02	
15	2-(4-tert-ブトキシフェニル)-6-メチル- 1H-ピリジン-4-オン	257.33 258.07	
16	2-[2-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフル オロメチル)フェニル]-6-メチル- 1H-ピリジン-4-オン	283.25 283.98	
17	2-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキ ソール-4-イル)-6-メチル-1H-ピリジ ン-4-オン	265.21 265.93	
18	2-(3-エトキシ-2-フルオロ-5-メチル- フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4- オン	261.29 262.43	
19	2-[2-エトキシ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン -4-オン	297.27 298.29	
20	2-メチル-6-(1-メチルインドール-5- イル)-1H-ピリジン-4-オン	238.28 239	
21	2-メチル-6-(o-トリル)-1H-ピリジン- 4-オン	199.25 200.43	
22	2-(2-メトキシ-6-メチル-フェニル)- 6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	229.27 230.18	
23	2-(2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル- 1H-ピリジン-4-オン	213.28 214	
24	2-メチル-6-[3-メチル-4-(トリフルオ ロメチル)フェニル]-1H-ピリジン-4- オン	267.25 268.33	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ 13.42(s,1H),7.99(s,1H),7.87(q,2H),7.34(s,1 H),7.05(s,1H),2.62(s,3H),2.55(s,3H).
25	2-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン -4-オン	283.25 284.28	
26	2-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル- 1H-ピリジン-4-オン	221.2 221.97	
27	2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメチル- フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4- オン	271.35 272.43	
28	2-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)- 6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	229.27 230.37	
29	2-(4-メトキシ-3,5-ジメチル-フェニ ル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	243.3 244.07	

【表 2 - 3】

化合物 番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
30	2-メチル-6-[2-メチル-4-(トリフルオ ロメトキシ)フェニル]-1H-ピリジン- 4-オン	283.25 284.33	
31	2-(2,6-ジメチルフェニル)-6-メチル- 1H-ピリジン-4-オン	213.27 214.07	
32	2-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチ ル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン -4-オン	283.25 284.28	
33	2-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキ シ)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	269.22 270.03	
34	2-(4-シクロプロピル-2-メチル-フェ ニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	239.31 240.42	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 14.02(s,1H),7.31(d,1H),7.20(s,2H),7.13(s,1 H),7.08(d,1H),2.62(s,3H),2.25(s,3H),2.03- 1.92(m,1H),1.05-0.95(m,2H),0.78- 0.67(m,2H).
35	2-(3,4-ジメチルフェニル)-6-メチル- 1H-ピリジン-4-オン	213.28 214.07	
36	2-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチ ル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン -4-オン	271.21 272.28	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.57(s,1H),8.33(d,1H),8.29- 8.20(m,1H),7.75(t,1H),7.42(d,J=2.4Hz,1H) ,7.15(d,J=2.3Hz,1H),2.65(s,3H).
37	2-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メチル- 1H-ピリジン-4-オン	213.28 214.07	
38	2-メチル-6-[3-(トリフルオロメトキ シ)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	269.22 270.33	
39	2-メチル-6-[2-(トリフルオロメトキ シ)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	269.22 269.98	
40	2-(2,3-ジメトキシ-5-メチル-フェニ ル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	259.3 260.13	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.88(s,1H),7.27(d,J=2.4Hz,1H),7.18(d,J= 2.4Hz,1H),7.15(s,1H),6.92(s,1H),3.88(s,3H ,3.66(s,3H),2.62(s,3H),2.35(s,3H).
41	2-メチル-6-テトラリン-6-イル-1H- ピリジン-4-オン	239.31 240.42	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.15(s,1H),7.58(s,1H),7.56(d,1H),7.24(d,J =7.9Hz,1H),7.15(d,J=2.3Hz,1H),6.89(s,1H ,2.85-2.75(m,4H),2.56(s,3H),1.83- 1.72(m,J=3.8,3.1Hz,4H).
42	2-インダン-4-イル-6-メチル-1H-ピ リジン-4-オン	225.29 226.07	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.75(s,1H),7.47(d,1H),7.42- 7.31(m,2H),7.17(d,J=2.4Hz,1H),7.08(d,J=2 ,4Hz,1H),2.96(q,J=7.7Hz,4H),2.60(s,3H),2. 04(p,J=7.4Hz,2H).

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

化合物 番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
43	2-(2,4-ジイソプロピルフェニル)-6- メチル-1H-ピリジン-4-オン	269.38 270.5	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.86(s,1H),7.39(d,J=1.6Hz,1H),7.32- 7.20(m,2H),7.09- 6.97(m,2H),2.99(hept,J=6.9Hz,1H),2.84- 2.73(m,1H),2.55(s,3H),1.25(d,J=6.9Hz,6H) ,1.17(d,J=6.8Hz,6H).
44	2-(2-メトキシ-3-メチル-フェニル)- 6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	229.27 230.07	
45	2-(5-アセチル-2-メトキシ-フェニ ル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	257.28 257.97	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 14.05(s,1H),8.23- 8.17(m,1H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.37(d,1H ,7.24(d,J=2.4Hz,1H),7.11(d,J=2.4Hz,1H), 3.93(s,3H),2.62(s,3H),2.59(s,3H).
46	2-メチル-6-[2-メチル-5-(トリフルオ ロメチル)フェニル]-1H-ピリジン-4- オン	267.25 268.38	
47	2-(4-シクロプロピル-2-フルオロ-フ ェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オ ン	243.28 244.02	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.74(s,1H),7.62(t,1H),7.24(s,1H),7.18(s,1 H),7.17-7.09(m,2H),2.61(s,3H),2.12- 2.02(m,1H),1.13-1.02(m,2H),0.87- 0.78(m,2H).
48	2-(5-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)- 6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	255.35 256.47	
49	2-[2-イソプロポキシ-5-(トリフルオ ロメチル)-3-ピリジル]-6-メチル-1H- ピリジン-4-オン	312.29 313.56	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.76(s,1H),8.76(s,1H),8.45(d,J=2.4Hz,1H ,7.39(d,J=2.4Hz,1H),7.07(s,1H),5.44(hept, J=6.1Hz,1H),2.60(s,3H),1.35(d,J=5.9Hz,6 H).
50	2-メチル-6-[6-メチル-5-(トリフルオ ロメチル)-3-ピリジル]-1H-ピリジン -4-オン	268.23 269.51	
51	2-メチル-6-[5-メチル-6-(トリフルオ ロメチル)-3-ピリジル]-1H-ピリジン -4-オン	268.23 269.51	
52	2-[2-エトキシ-5-(トリフルオロメチ ル)-3-ピリジル]-6-メチル-1H-ピリジ ン-4-オン	298.26 299.53	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.57(s,1H),8.77(s,1H),8.45(d,J=2.5Hz,1H ,7.43(d,J=2.4Hz,1H),7.16(d,J=2.4Hz,1H), 4.49(q,2H),2.63(s,3H),1.34(t,J=7.0Hz,3H).
53	2-(2,5-ジメトキシ-4-メチル-フェニ ル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	259.3 260.54	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.82(s,1H),7.26(d,J=2.5Hz,1H),7.13(s,1H ,7.12(d,J=2.4Hz,1H),7.11(s,1H),3.82(s,3H ,3.79(s,3H),2.63(s,3H),2.25(s,3H).
54	2-(2-メトキシ-4,6-ジメチル-フェニ ル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	243.3 244.59	

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

化合物 番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
55	2-(4-メトキシ-2,3-ジメチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	243.3 244.59	
56	2-(2-フルオロ-4,5-ジメチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	231.27 232	
57	2-(2-メトキシ-4,5-ジメチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	243.3 244.59	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.70(s,1H),7.30(s,1H),7.20(d,J=2.4Hz,1H), 7.08(dd,J=2.4,0.7Hz,1H),7.07(s,1H),3.81(s,3H), 2.60(s,3H),2.32(s,3H),2.23(s,3H).
58	2-メチル-6-[5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1H-ピリジン-4-オン	254.21 255.48	
59	2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	271.21 272.2	
60	2-(2,5-ジメチルフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	213.27 214	
61	2-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	271.21 272.2	
62	2-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	283.25 284.3	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 14.30(s,1H),7.92(d,J=1.6Hz,1H),7.90(d,J=1.6Hz,1H), 7.53(t,1H),7.36(d,J=2.4Hz,1H),7.24(d,J=2.4Hz,1H), 3.52(s,3H),2.65(s,3H).
63	2-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	284.23 284	
64	2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	251.68 252.1	
65	2-(3-tert-ブトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	257.33 258.2	
66	2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	201.22 202.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.84(s,1H),7.51(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.44-7.37(m,1H), 7.28(d,J=2.4Hz,1H),7.12-7.04(m,2H),6.99(td,J=7.5,1.1Hz,1H), 2.59(s,3H).
67	2-(2-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	217.24 218.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.70(s,1H),7.58-7.48(m,2H), 7.31(t,J=7.7Hz,1H),7.12(s,1H),7.00(s,1H), 2.57(s,3H),2.33(s,3H).
68	2-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	271.21 272.1	

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

化合物 番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
69	2-(3,5-ジメチルフェニル)-6-メチル- 1H-ピリジン-4-オン	213.27 214.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.68(s,1H),7.47(s,2H),7.27(s,2H),7.06(s,1 H),2.62(d,J=3.0Hz,3H),2.38(d,J=3.0Hz,6H).
70	2-(2-メトキシ-4-メチル-フェニル)- 6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	229.27 230.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.78(s,1H),7.41(d,J=7.7Hz,1H),7.20(d,J= 2.4Hz,1H),7.10(t,J=2.3Hz,2H),6.97(dd,J=7 .8,1.1Hz,1H),3.83(s,3H),2.60(s,3H),2.41(s, 3H).
71	2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)- 6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	217.24 218.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.80(s,1H),7.79-7.70(m,1H),7.67- 7.58(m,1H),7.52(t,J=7.9Hz,1H),7.35(d,J=2. 2Hz,1H),7.10(s,1H),2.64(s,3H),2.33(s,3H).
72	2-(6-クロロインダン-5-イル)-6-メチ ル-1H-ピリジン-4-オン	259.73 260.2	
73	2-(3-クロロ-2,4-ジメチル-フェニ ル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	247.72 248.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 14.16(s,1H),7.42(d,J=7.9Hz,1H),7.34(d,J= 7.8Hz,1H),7.14(s,1H),7.09(s,1H),2.59(s,3H),2.44(s,3H),2.27(s,3H).
74	2-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-6- メチル-1H-ピリジン-4-オン	233.69 234.1	

10

20

【 0 5 2 3 】

実施例 4

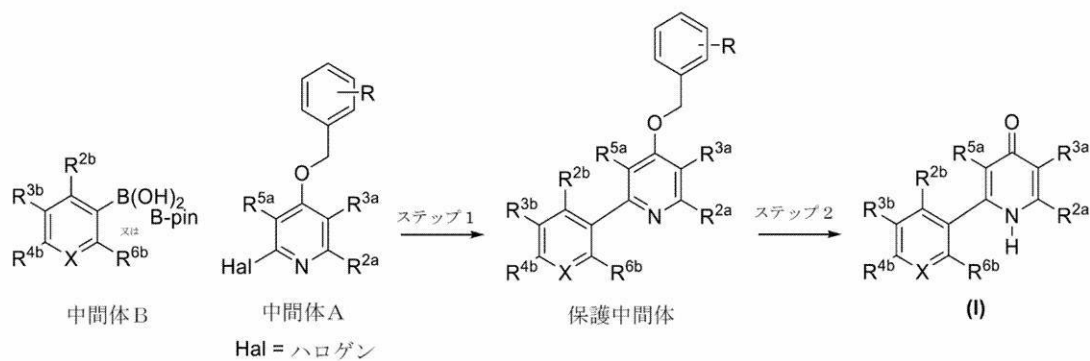
ベンジル保護中間体 A と中間体 B との鈴木カップリングの一般的な手順
方法 C :

30

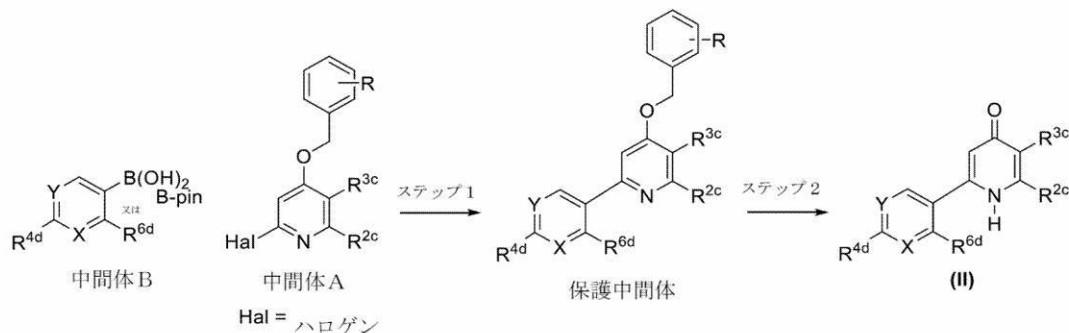
40

50

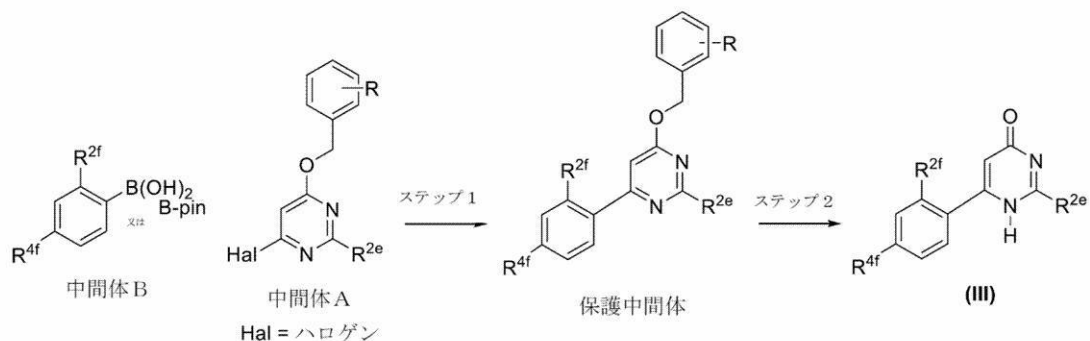
【化 4 7 9】



10



20



30

ステップ 1： 有機溶媒（例えば、1，4-ジオキサン、DMSO、トルエン）及び水中の中間体 A（1 当量）、中間体 B（1～2 当量、特注又は市販のボロン酸又はボロン酸エステル）、パラジウム源（1～5 mol %、例えば、PdCl₂(dppf) 又は PdCl₂(dtbpf)、塩基（2～3 当量、例えば、リン酸カリウム）の混合物を、窒素でバブリングして脱気し、室温から 120℃ の範囲の温度で、素雰囲気下で攪拌した。混合物を濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー又は逆相 HPLC を介して精製して、示される保護中間体を得る。

【0524】

ステップ 2： 保護中間体及び Pd/C の混合物を、水素雰囲気下で、適切な溶媒（例えば、メタノール、エタノール、又は酢酸エチル）中で攪拌する。混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー又は逆相カラムクロマトグラフィーを介して精製して、表 3 に概説される式 (I)、(II)、又は (III) の所望の生成物を得る。

40

【0525】

代替的に、適切な溶媒（DCM、1，4-ジオキサン、又はトルエン）中の保護中間体の溶液を、酸（例えば、HCl 又は TFA）で処理し、室温又は 60～70℃ で攪拌し、その後混合物を中和し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー又は逆相カラムクロマトグラフィーを介して精製して、表 3 に概説される式 (I)、(II)、又は (III) の所望の生成物を得る。

50

【表 3 - 1】

表 3.

化合物番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
75	2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	269.38 270.3	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆)δ 11.05(s,1H),7.39(d,J=2.1Hz,1H),7.34(dd,J=8.0,2.1Hz,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),5.91(s,1H),2.16(s,3H),2.13(s,3H),1.55(s,3H),1.32(s,9H).
76	6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	269.38 270.4	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆)δ 7.45(d,J=2.1Hz,1H),7.41(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.20(s,1H),2.57(s,3H),2.27(s,3H),2.13(s,3H),1.33(s,9H).
77	2-(4-tert-ブチルフェニル)-3,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	255.35 256.3	
78	3,6-ジメチル-2-[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	307.31 308.3	
79	6-(4-tert-ブチルフェニル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	255.35 256.32	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆)δ 13.85(s,1H),7.80-7.72(m,2H),7.69-7.61(m,2H),7.48(s,1H),2.67(s,3H),2.16(s,3H),1.35(s,9H).
80	2,3-ジメチル-6-(o-トリル)-1H-ピリジン-4-オン	213.27 214.3	
81	6-(4-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	285.38 286.3	
82	2,3-ジメチル-6-[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	307.31 308.46	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆)δ 14.02(s,1H),7.88-7.81(m,2H),7.72(d,J=8.0Hz,2H),7.58(s,1H),2.69(s,3H),2.17(s,3H),1.42(t,J=3.5Hz,2H),1.27-1.19(m,2H).
83	4-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-1H-ピリミジン-6-オン	256.34 257.5	
84	6-(2-メトキシフェニル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	229.27 230.23	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆)δ 14.20(s,1H),7.52(td,J=7.2,2.0Hz,1H),7.47-7.39(m,3H),7.37(s,1H),2.63(s,3H),2.27(s,3H),2.18(s,3H).
85	2,3-ジメチル-6-[4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	309.33 310.33	

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

化合物番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
86	エチル 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート	327.42 328.36	
87	2,3-ジメチル-6-[2-メチル-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	321.34 322.55	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 11.14(s,1H),7.45(s,1H),7.40(d,J=7.8Hz,1H),7.31(d,J=7.7Hz,1H),5.87(s,1H),2.26(s,3H),2.23(s,3H),1.86(s,3H),1.40-1.32(m,2H),1.15(s,2H).
88	6-[4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	303.35 304.28	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 11.09(s,1H),7.28(d,J=7.9Hz,1H),7.25(d,J=2.4 Hz,2H),5.88-5.83(m,1H),3.44(p,J=8.6Hz,1H),3.10-2.94(m,2H),2.76-2.63(m,2H),2.25(s,3H),2.23(s,3H),1.86(s,3H).
89	2,3-ジメチル-6-[2-メチル-4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	294.35 295.4	
90	6-[2-メトキシ-4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	310.35 311.4	
91	6-[4-(1,1-ジメチルプロピル)-2-メチル-フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	283.41 284.2	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.35-7.27(m,2H),7.24(d,J=8.0Hz,1H),6.29(s,1H),2.38(s,3H),2.29(s,3H),2.07(s,3H),1.70(q,J=7.4Hz,2H),1.31(s,6H),0.69(t,J=7.4Hz,3H).
92	6-[4-(3,3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチル)-2-メチル-フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	317.37 318.5	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ δ 11.09(s,1H),7.28-7.10(m,3H),5.87(d,J=1.6Hz,1H),3.02-2.88(m,2H),2.85-2.71(m,2H),2.26(s,3H),2.23(s,2H),1.86(s,3H),1.48(s,3H).
93	2,3-ジメチル-6-[2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	323.35 324.02	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.54-7.46(m,2H),7.33(d,J=8.1Hz,1H),6.29(s,1H),2.38(s,3H),2.31(s,3H),2.07(s,3H),1.65-1.53(m,6H).
94	エチル 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート	341.44 342.3	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.37(d,J=2.0Hz,1H),7.34-7.25(m,1H),7.16(d,J=8.1Hz,1H),4.0-3.90(m,2H),2.39-2.27(m,3H),2.23(s,3H),2.12-2.03(m,3H),1.33(s,9H),0.81(t,J=7.1Hz,3H).

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

化合物番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
95	6-(2-メトキシ-3-キノリル)- 2,3-ジメチル-1H-ピリジン- 4-オン	280.32 281.4	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 8.60(s,1H),8.02(dd,J=8.1,1.4Hz,1H),7.89(d,J=8.9Hz,1H),7.82(ddd,J=8.4,6.8,1.5Hz,1H),7.56(ddd,J=8.1,6.8,1.3Hz,1H),7.26(s,1H),4.05(s,3H),2.61(s,3H),2.18(s,3H).N-H プロトンが欠損／溶媒と重複。
96	2-メチル-6-[2-メチル-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	307.31 308.4	
97	エチル 5,6-ジメチル-2-[2-メチル-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート	393.4 394.6	
98	エチル 2-(4-tert-ブチル-2,6-ジメチル-フェニル)-5,6-ジメチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート	355.47 356.98	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 11.35(s,1H),7.14(s,2H),3.81(q,J=7.1Hz,2H),2.24(s,3H),2.10(s,6H),1.88(s,3H),1.27(s,9H),0.65(t,J=7.1Hz,3H).
99	エチル 2-(4-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-5,6-ジメチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート	357.44 358.7	
100	2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-6-(ジメチルアミノ)-1H-ピリジン-4-オン(塩酸塩)	284.4 285.6	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 12.46(s,1H),12.00(s,1H),7.43-7.31(m,3H),6.43(s,1H),6.31(s,1H),3.14(s,6H),2.29(s,3H),1.32(s,9H).
101	2-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピリジン-4-オン	255.2 256.1	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 9.39(s,2H),7.46-7.37(m,1H),7.18-7.09(m,1H),2.71(d,J=7.1Hz,3H).
102	6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-メトキシ-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	285.38 286.6	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 14.03(s,1H),7.48-7.39(m,2H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.17(d,J=4.1Hz,1H),3.88(s,3H),2.52(s,3H),2.27(s,3H),1.32(s,9H).
103	2-(2-tert-ブチルピリミジン-5-イル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	243.3 244.2	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 9.12(s,2H),7.38(d,J=2.4Hz,1H),7.14(d,J=2.4Hz,1H),2.72(s,3H),1.46(s,9H). ¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 14.40(s,1H),9.21(s,2H),7.46(d,J=2.4Hz,1H),7.19(d,J=2.3Hz,1H),2.66(s,3H),1.42(s,9H).
104	2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-6-メトキシ-1H-ピリジン-4-オン	271.35 272.5	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 7.36-7.29(m,3H),6.71(s,1H),6.45(s,1H),3.93(s,3H),2.31(s,3H),1.31(s,9H).

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

化合物番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
105	2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-4-オン	309.33 310.3	
106	2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-エトキシ-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	299.41 300.5	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.97(s,1H),7.45(d,J=1.9Hz,1H),7.41(dd,J=8.1,2.0Hz,1H),7.34(d,J=8.1Hz,1H),7.23(s,1H),2.52(s,3H),2.51-2.50(m,2H),2.18(s,3H),1.33(s,9H),0.95(t,J=7.0 Hz,3H).
107	2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-メトキシ-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	285.38 286.1	
108	6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-クロロ-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	289.8 290.3	
109	エチル 6-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート	341.44 342.6	
110	6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	298.42 299.4	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 14.06-13.61(br s,1H),7.45(d,J=1.9Hz,1H),7.41(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.08(s,1H),2.85(s,6H),2.58(s,3H),2.27(s,3H),1.32(s,9H)
111	エチル 2-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-5-シアノ-6-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート	366.45 367.5	
112	3-クロロ-2-メチル-6-[2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン	343.77 344.4	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 12.28(s,1H),7.55(s,1H),7.51(d,J=8.1Hz,1H),7.38(d,J=8.1Hz,1H),6.36(s,1H),2.44(s,3H),2.30(s,3H),1.59(s,6H).
113	6-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	283.41 284.3	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.81(s,1H),7.36(s,1H),7.18(s,1H),7.13(s,1H),2.58(s,3H),2.54(s,3H),2.23(s,3H),2.16(s,3H),1.42(s,9H).
114	3-アミノ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	270.37 271.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.80(s,1H),7.43(d,J=2.0Hz,1H),7.39(dd,J=8.1,2.0Hz,1H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.08(d,J=1.6 Hz,1H),2.47(s,3H),2.24(s,3H),1.32(s,9H).
115	3-クロロ-6-[2,5-ジメチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	357.8 358.3	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 7.50(s,1H),7.21(s,1H),6.39(s,1H),2.52(s,3H),2.45(s,3H),2.25(s,3H),1.70(s,6H).N-H プロトンが欠損。

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

化合物番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
116	2-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	269.38 270.5	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 7.32(s,1H),7.16(s,1H),6.76(s,1H),6.74(s,1H),2.51(s,3H),2.46(s,3H),2.23(s,3H),1.39(s,9H).
117	6-[2,5-ジメチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	337.38 338.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 7.47(s,1H),7.19(s,1H),6.38(s,1H),2.53(s,3H),2.37(s,3H),2.25(s,3H),1.99(s,3H),1.71(s,6H).
118	6-[5-フルオロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	341.34 342.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 14.00(s,1H),7.60(d,J=8.1Hz,1H),7.44-7.36(m,1H),7.10(s,1H),2.58(s,3H),2.27(s,3H),2.17(s,3H),1.69(s,6H).
119	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホニイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン	366.91 367.4	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 11.68(s,1H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),6.33(s,1H),4.20(s,1H),2.68(s,3H),2.29(s,3H),1.47(d,J=2.6Hz,9H).
120	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホニイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン	366.91 367.35	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 11.66(s,1H),7.54-7.28(m,2H),6.33(s,1H),2.66(s,3H),2.29(s,3H),1.47(s,9H).
121	6-(6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	304.81 305.3	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 14.24(s,1H),8.02(s,1H),7.31(s,1H),2.62(s,3H),2.43(s,3H),2.19(s,3H),1.50(s,9H).
122	6-(6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-3-クロロ-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	325.23 325.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 7.88(s,1H),6.63(s,1H),2.48(s,3H),2.44(s,3H),1.48(s,9H).
123	6-(6-tert-ブチル-2,5-ジメチル-3-ピリジル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	284.4 285.4	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 14.25(s,1H),7.62(s,1H),7.34(s,1H),2.62(s,3H),2.53(s,3H),2.40(s,3H),2.18(s,3H),1.43(s,9H).
124	6-(6-tert-ブチル-2,5-ジメチル-3-ピリジル)-3-クロロ-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	304.81 305.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 7.61(s,1H),6.80(s,1H),2.54(s,3H),2.52(s,3H),2.43(s,3H),1.43(s,9H).
125	2-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]アセトアミド	346.85 347.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.45(s,1H),7.35(s,1H),6.30(s,1H),3.54(s,2H),2.41(s,3H),2.29(s,3H),1.50(s,9H).

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

化合物番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
126	2-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-N-メチル-アセトアミド	360.88 361.4	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 11.31(br s,1H),7.69(br s,1H),7.43(s,1H),7.35(s,1H),6.01(s,1H),3.26(s,2H),2.55(d,J=4.5Hz,3H),2.29-2.24(m,6H),1.47(s,9H).
127	6-(6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン	367.89 368.3	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.75(s,1H),6.47(s,1H),3.38(s,3H),2.76(s,3H),2.47(s,3H),1.51(s,9H).
128	6-(6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン	367.89 368.5	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.75(s,1H),6.47(s,1H),3.38(s,3H),2.76(s,3H),2.47(s,3H),1.51(s,9H).
129	6-[5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン	420.88 421.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 12.72(s,1H),9.72(s,1H),7.68(s,1H),7.55(s,1H),6.53(s,1H),3.93(s,3H),2.70(s,3H),2.32(s,3H),1.79(s,6H).
130	6-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-3,6-ジメチル-フェニル)-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン	364.48 365.9	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.19(s,1H),6.38(s,1H),3.38(s,3H),2.74(s,3H),2.42(d,J=3.5Hz,3H),2.23(s,3H),1.44(s,9H).
131	6-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン	400.46 401.3	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 12.72(s,1H),9.66(s,1H),7.76(s,1H),7.70(s,1H),6.54(s,1H),3.93(s,3H),2.69(s,3H),2.38(s,3H),1.45(s,9H).
132	6-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-3-(メチルスルホンイミドイル)-1H-ピリジン-4-オン	400.46 401.3	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 12.30(s,1H),9.52(s,1H),7.76(s,1H),7.71(s,1H),6.55(s,1H),3.80(s,3H),2.68(s,3H),2.38(s,3H),1.45(s,9H).
133	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(1,1-ジオキソ-1,2-チアゾリジン-2-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	408 13 409	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 11.73(s,1H),7.43(s,1H),7.39(s,1H),6.23(s,1H),3.74(s,1H),3.47(s,1H),3.30(d,J=7.3Hz,4H),2.36(s,3H),2.26(s,3H),1.47(s,9H).

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

化合物番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
134	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾ1-2-イル)-1H-ピリジン-4-オン	371.4 372.4	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD)δ 7.48(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.39(s, 1H), 2.62(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.51(s, 9H).
135	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾ1-5-イル)-1H-ピリジン-4-オン	371.4 372.5	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD)δ 7.53(s, 1H), 7.51(s, 1H), 6.89(br s, 1H), 2.66(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.52(s, 9H).
136	N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド	348.15 349	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ 12.17(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.39(d, J=2.0Hz, 1H), 7.36(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.30(d, J=7.8Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 3.05(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.32(s, 9H).
137	6-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-3-シクロプロピル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	309.21 310.3	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ 13.49(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.86(s, 1H), 2.64(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.68-1.59(m, 1H), 1.41(s, 9H), 1.02-0.96(m, 2H), 0.83-0.78(m, 2H).
138	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-メチルスルファニル-1H-ピリジン-4-オン	335.11 336.3	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ 12.45(br s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.43(s, 1H), 2.57(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.47(s, 9H).
139	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-1,1-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピリド[2,3-c]チアジン-8-オン	394.11 395.1	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ 8.54(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.24(s, 1H), 5.95(s, 1H), 3.54(t, J=6.1Hz, 2H), 2.73(s, 3H), 2.70(t, J=6.1Hz, 2H), 2.29(s, 3H), 1.45(s, 9H).
140	2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン	289.12 290.3	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD)δ 7.53(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.06(d, J=2.4Hz, 1H), 7.02(d, J=2.4Hz, 1H), 2.64(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.52(s, 9H).
141	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	303.14 304.3	
142	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボニトリル	314.12 315.3	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD)δ 7.49(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.52(s, 1H), 2.64(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.51(s, 9H).

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

化合物番号	化学名	LC/MS (m/z 計算値)、 実測値 (m+H)	NMR(ppm でのシフト)
143	3-ブromo-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	367.03 368.19	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD)δ 7.45(s, 1H), 7.37(s, 1H), 6.32(s, 1H), 2.56(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.50(s, 9H).
144	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(イソプロピルスルホニイミドイル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	394.15 395	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ 10.92(s, 1H), 7.40(d, J=3.6Hz, 2H), 6.46(s, 1H), 3.70(p, J=6.8Hz, 1H), 2.67(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.47(s, 9H), 1.23(d, J=7.0Hz, 3H), 1.17(d, J=6.8Hz, 3H)
145	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(イソプロピルスルホニイミドイル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	394.15 395	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ 11.10(s, 1H), 7.40(d, J=3.6Hz, 2H), 6.45(s, 1H), 3.77- 3.62(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.47(s, 9H), 1.24(s, 3H), 1.17(d, J=6.8Hz, 3H).
146	N-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]メタンサルホンアミド	382.11 383	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ 12.70(s, 1H), 8.80(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.46(s, 1H), 6.65(s, 1H), 3.07(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.48(s, 9H).

10

20

【0526】

化合物119及び化合物120について、ラセミOBn前駆体[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]-イミノ-メチル-オキソ-λ6-スルファンを、キラルSFC(Chiralpak ICカラム、250×21.2mm、5μmの粒子サイズ、9分にわたってアイソクラティック70%CO₂/30%MeOH(20mM NH₃)、流量=70mL/分、カラム温度=40℃)によって精製して、分離されたOBn保護エナンチオマーを得た：

30

ピーク1(保持時間5.5分間)を単離し、標準的な水素化条件を使用して脱ベンジルして、化合物119を得た。

ピーク2(保持時間7.0分間)を単離し、標準的な水素化条件を使用して脱ベンジルして、化合物120を得た。

【0527】

化合物127を、中間体A-5Aから調製し、化合物128を、中間体A-5Bから調製した。

【0528】

化合物129を、中間体A-5Aから調製した。

【0529】

化合物130を、中間体A-5Aから調製した。

40

【0530】

化合物131及び化合物132について、ラセミOBn前駆体[4-ベンジルオキシ-6-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-3-ピリジル]-イミノ-メチル-オキソ-λ6-スルファンを、キラルSFC(Chiralpak ICカラム、250×21.2mm、5μmの粒子サイズ、10分にわたってアイソクラティック82%CO₂/18%MeOH(20mM NH₃)、流量=70mL/分、カラム温度=40℃)によって精製して、分離されたOBn保護エナンチオマーを得た：

ピーク1(保持時間6.0分間)を単離し、標準的な水素化条件を使用して脱ベンジルして、化合物131を得た。

50

ピーク 2（保持時間 7.9 分間）を単離し、標準的な水素化条件を使用して脱ベンジルして、化合物 132 を得た。

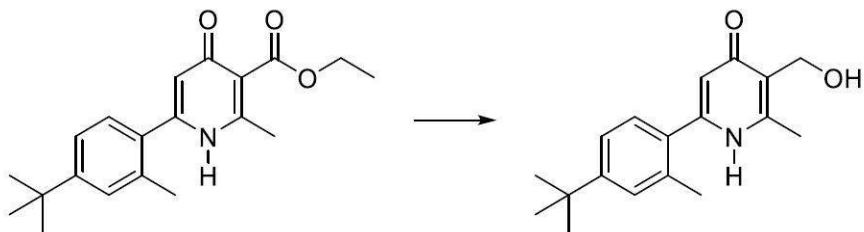
【0531】

実施例 5

6-（4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル）-3-（ヒドロキシメチル）-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン（147）

ステップ 1：6-（4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル）-3-（ヒドロキシメチル）-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン（147）

【化 480】



10

THF（2 mL）中のエチル 6-（4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル）-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート（15 mg、0.05 mmol）の溶液に、固体 LiBH₄（10 mg、0.46 mmol）を 0℃で添加した。混合物を室温まで徐々に温め、16 時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、水層を DCM で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、水中 1-60% アセトニトリルを使用した逆相 HPLC（C₁₈）を介して精製して、6-（4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル）-3-（ヒドロキシメチル）-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン（147、6 mg、46%）を得た。ESI-MS m/z 計算値 285.17、実測値 286.15 (M+1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H), 7.37 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm.

20

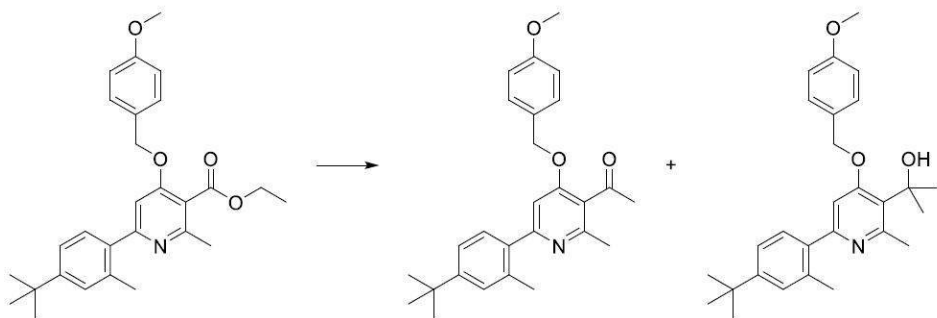
【0532】

実施例 6

6-（4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル）-3-（1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン（148）

ステップ 1：2-〔6-（4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル）-4-〔（4-メトキシフェニル）メトキシ〕-2-メチル-3-ピリジル〕プロパン-2-オール

【化 481】



40

THF（5 mL）中のエチル 6-（4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル）-4-〔（4-メトキシフェニル）メトキシ〕-2-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート（250 mg、0.56 mmol）の溶液を、0℃で、窒素雰囲気下で、臭化メチルマグネシウム（3 M の 600 μL、1.8 mmol）で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層

50

を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、0-20%酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2つの生成物1-[6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-4-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-2-メチル-3-ピリジル]エタノン(89.7mg、38%)、¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.26(m, 5H), 6.91(d, J=8.7 Hz, 2H), 6.86(s, 1H), 5.07(s, 2H), 3.82(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.33(s, 9H) ppm. ESI-MS m/z 計算値417.23、実測値418.7(M+1)⁺及び2-[6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-4-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-2-メチル-3-ピリジル]プロパン-2-オール(86.0mg、36%)、¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.34(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.30-7.26(m, 3H), 6.93(d, J=8.7 Hz, 2H), 6.89(s, 1H), 5.07(s, 2H), 4.36(s, 1H), 3.83(s, 3H), 2.74(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.71(s, 6H), 1.33(s, 9H) ppm. ESI-MS m/z 計算値433.26、実測値434.7(M+1)⁺を得た。

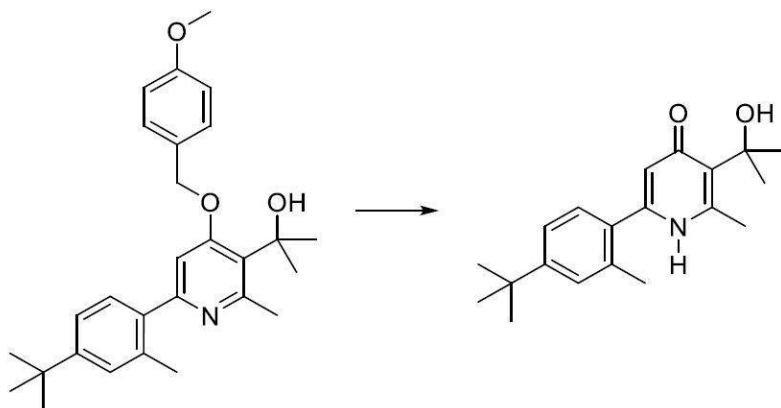
10

【0533】

ステップ2: 6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン(148)

【化482】

20



30

メタノール(1.5mL)中の2-[6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-4-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-2-メチル-3-ピリジル]プロパン-2-オール(20mg、0.05mmol)及び10%Pd/C(5mg、0.005mmol)の溶液を、50℃で30分間、水素スパージした。次いで、混合物を濾過し、5mM HClを含む水中1-99%アセトニトリルを使用した逆相HPLC(C₁₈)によって精製して、6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン(148、8.2mg、56%)を得た。ESI-MS m/z 計算値313.20、実測値314.5(M+1)⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.59(s, 1H), 7.46(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.42(dd, J=8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.36(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 2.81(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.64(s, 6H), 1.32(s, 9H) ppm.

40

【0534】

実施例7

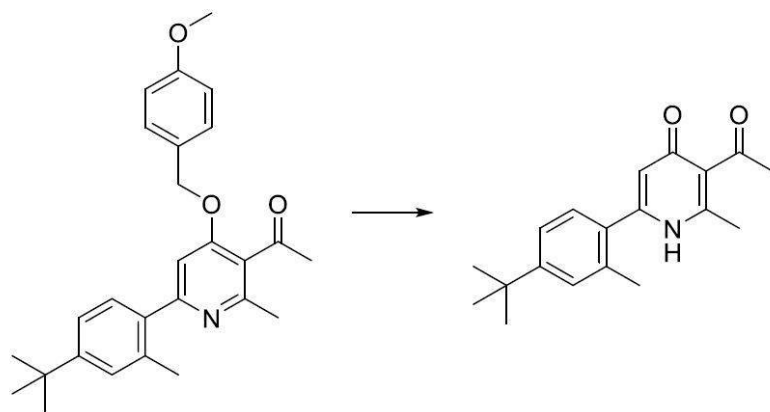
3-アセチル-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン(149)

ステップ1: 3-アセチル-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2

50

ーメチルー1Hーピリジンー4ーオン (149)

【化483】



10

メタノール (1.5 mL) 中の 1- [6- (4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-4- [(4-メトキシフェニル) メトキシ]-2-メチル-3-ピリジル] エタノン (17 mg、0.04 mmol) 及び Pd/C (10% w/w の 5 mg、0.005 mmol) の溶液を、50℃で30分間、水素ガス (10 mg、4.96 mmol) でスパージした。次いで、混合物を濾過し、5 mM HCl を含む水中1-99%アセトニトリルを使用した逆相HPLC (C₁₈) によって精製して、3-アセチル-6- (4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (149、6.8 mg、56%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 297.17、実測値 298.5 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.16 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) ppm.

20

【0535】

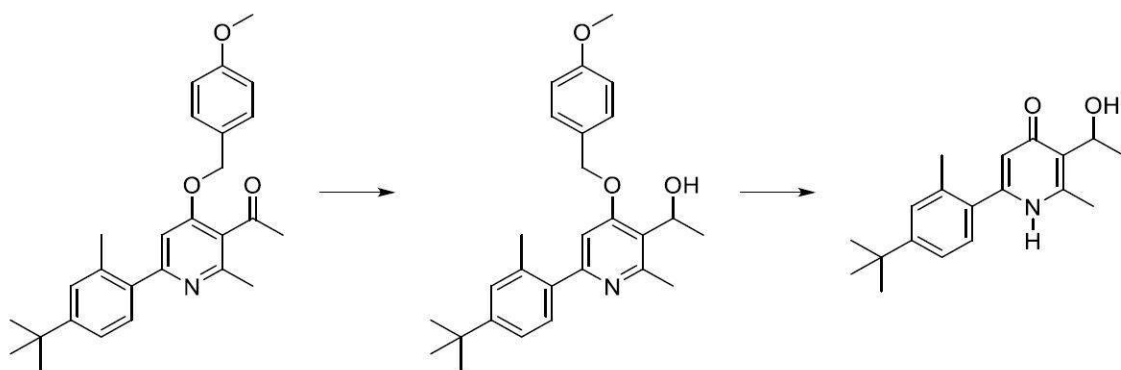
実施例 8

rac-6- (4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-3- (1-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (150)

30

ステップ1: rac-6- (4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-3- (1-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (150)

【化484】



40

メタノール (5 mL) 中の 1- [6- (4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-4- [(4-メトキシフェニル) メトキシ]-2-メチル-3-ピリジル] エタノン (66 mg、0.16 mmol) の溶液を、水素化ホウ素ナトリウム (6 mg、0.16 mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を蒸発させ、5 mM HCl を含む水中1-99%アセトニトリルを使用した逆相HPLC (C₁₈) によって精製して、1- [6- (4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-4- [(4-メトキシ

50

シフェニル) メトキシ] - 2 - メチル - 3 - ピリジル] エタノール (52.3 mg、79%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 419.24、実測値 420.8 ($M+1$)⁺。得られた中間体 (13 mg、0.03 mmol) を、メタノール (2 mL) 中の Pd/C (10% w/w の 8.5 mg、0.008 mmol) で処理し、水素雰囲気下で、50℃で20分間攪拌した。混合物を濾過し、5 mM HCl を含む水中 1-99% アセトニトリルを使用した逆相 HPLC (C₁₈) によって精製して、rac-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (150、5.3 mg、11%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 299.18、実測値 300.5 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.81 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H) ppm.

10

【0536】

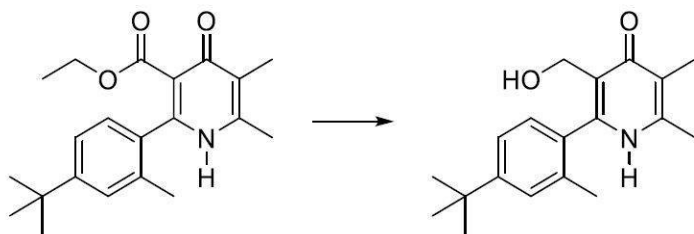
実施例 9

2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン (151)

ステップ1: 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン (151)

【化485】

20



THF (1.1 mL) 中のエチル 2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキシレート (40 mg、0.12 mmol) の溶液を 0℃まで冷却し、続いて、LiBH₄ (18 mg、0.83 mmol) を添加した。反応物を室温まで一晩温めた。反応物を 0℃まで冷却し戻し、水、次いで、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチル (3回) で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物を、5 mM HCl を含む水中 1-60% アセトニトリルを使用した逆相 HPLC (C₁₈) によって精製、続いて、DCM 中 0-20% メタノールを使用したシリカゲルクロマトグラフィーを使用する第2の精製によって、2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン (151、4.6 mg、13%) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 299.19、実測値 300.5 ($M+1$)⁺。

30

【0537】

実施例 10

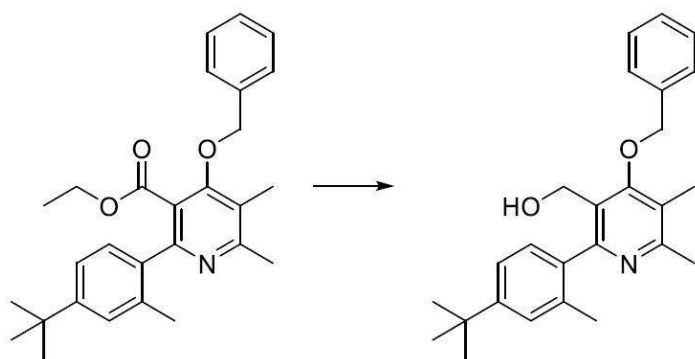
2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(メトキシメチル)-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン (152)

ステップ1: [4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-3-ピリジル] メタノール

40

50

【化 4 8 6】



10

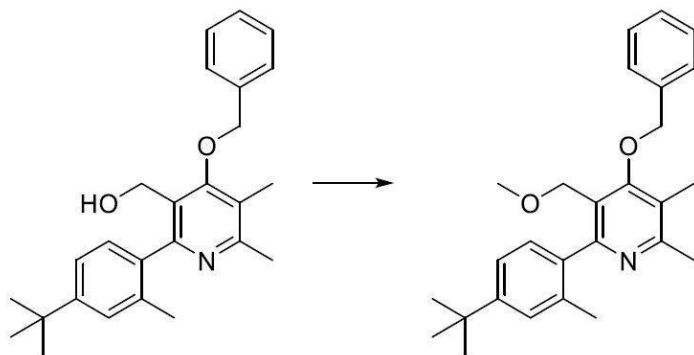
攪拌バーを備えたバイアルに、エチル 4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-5,6-ジメチルピリジン-3-カルボキシレート (85 mg、0.2 mmol) 及び THF (2.0 mL) を充填し、次いで、-40℃まで冷却した。LiAlH₄ (2.0 M の 400 μL、0.8 mmol) を滴加し、反応物を室温まで徐々に温め、5 時間攪拌した。反応物を 0℃まで冷却し、水 (30 μL)、次いで、4 M NaOH (30 μL)、次いで、水 (90 μL) の添加によってクエンチし、室温で 15 分間攪拌させた。次いで、反応物を酢酸エチルを用いて Celite (登録商標) で濾過し、真空中で濃縮した。ヘキサン中 0-40% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、[4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-5,6-ジメチル-3-ピリジル]メタノール (47 mg、58%) を透明な油として得た。ESI-MS m/z 計算値 389.23、実測値 390.5 (M+1)⁺。

20

【0538】

ステップ 2：4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-3-(メトキシメチル)-5,6-ジメチルピリジン

【化 4 8 7】



30

DMF (1.2 mL) 中の [4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-5,6-ジメチル-3-ピリジル]メタノール (47 mg、0.11 mmol) の溶液に、0℃で、水素化ナトリウム (60% w/w の 6.9 mg、0.17 mmol) を添加し、混合物を室温まで 30 分間温めた。次いで、反応物を 0℃まで冷却し、ヨードメタン (22 μL、0.35 mmol) を添加した。反応物を室温まで徐々に加温し、一晩攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチル (3 回) で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中 0-30% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-3-(メトキシメチル)-5,6-ジメチルピリジン (39.4 mg、85%) を透明な油として得た。ESI-MS m/z 計算値 403.25、実測値 404.0 (M+1)⁺。

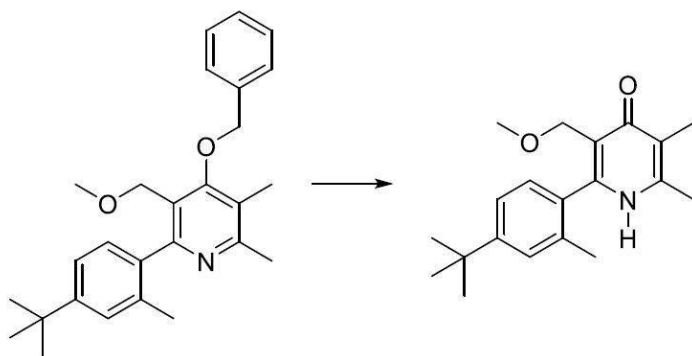
40

50

【0539】

ステップ3：2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(メトキシメチル)-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(152)

【化488】



10

パラジウム炭素(10%w/wの6.5mg、0.006mmol)を、メタノール(1.0mL)中の4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(メトキシメチル)-5,6-ジメチル-ピリジン(40mg、0.1mmol)の溶液に窒素下で添加し、次いで、反応物を水素で5分間スパージし、水素雰囲気下で20分間攪拌させた。反応物をCelite(登録商標)を通して濾過し、メタノールですすぎ、真空中で濃縮した。粗物質を、DCM中0-15%メタノールを使用したシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(メトキシメチル)-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(152、25mg、81%)を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値313.20、実測値314.6(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.02(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.31(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.17(d, J=7.9 Hz, 1H), 4.00(d, J=9.8 Hz, 1H), 3.74(d, J=9.8 Hz, 1H), 3.01(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.88(s, 3H), 1.31(s, 9H) ppm.

20

30

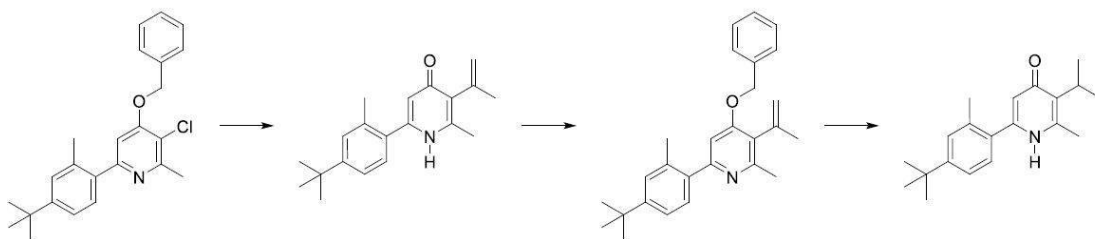
【0540】

実施例11

6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-イソプロピル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン(153)

ステップ1：6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-イソプロピル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン(153)

【化489】



40

2mLのマイクロ波バイアルで、EtOH(1mL)及び水(0.3μL)中の4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-クロロ-2-メチル-ピリジン(40mg、0.11mmol)、炭酸カリウム(44mg、0.32mmol)、2-イソプロペニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(27mg、0.16mmol)、及びSphosパラダサイクル第3世代

50

(9 mg、0.01 mmol) の溶液を窒素でスパージし、密封し、100℃で10分間照射した。混合物を濾過し、5 mM HClを含む水中2-80%アセトニトリルを使用した逆相HPLC (C₁₈) によって精製して、6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-3-イソプロペニル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (10.6 mg、34%)、ESI-MS m/z 計算値295.19、実測値296.6 (M+1)⁺ 及び4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-3-イソプロペニル-2-メチル-ピリジン (15.0 mg、37%)、ESI-MS m/z 計算値385.24、実測値386.7 (M+1)⁺ を得た。得られた中間体をメタノール (3 mL) 中で合わせ、Pd/C (10% w/w の12 mg、0.01 mmol) で処理し、水素ガスでスパージした。混合物を、水素雰囲気下で、50℃で1時間攪拌した。混合物を濾過し、5 mM HClを含む水中1-99%アセトニトリルを使用した逆相HPLC (C₁₈) によって精製して、6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-3-イソプロピル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (153.14 mg、46%) を得た。ESI-MS m/z 計算値297.21、実測値298.5 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.86 (s, 1H), 7.46 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.26 (q, J=7.0 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (d, J=2.6 Hz, 12H) ppm.

10

20

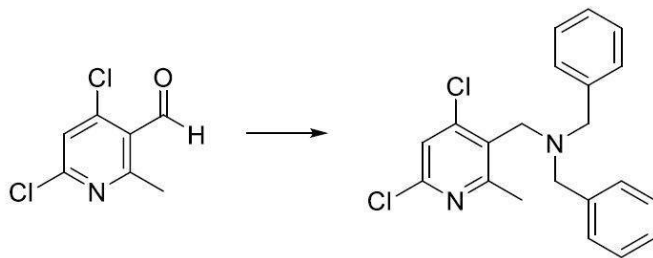
【0541】

実施例12

3-(アミノメチル)-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (154)

ステップ1: N-ベンジル-N-[(4,6-ジクロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-1-フェニルメタンアミン

【化490】



30

DCE (5 mL) 中の4,6-ジクロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルバルデヒド (680 mg、3.58 mmol) 及びN-ベンジル-1-フェニルメタンアミン (1.5 g、7.60 mmol) の溶液を、室温で30分間攪拌した。メタノール (10 mL) を添加し、混合物を氷浴を使用して冷却した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.3 g、10.85 mmol) を少しずつ添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。それを、ヘキサン中0-10%酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、N-ベンジル-N-[(4,6-ジクロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-1-フェニルメタンアミン (208 mg、16%) を得た。ESI-MS m/z 計算値370.10、実測値373.2 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.31 (m, 10H), 7.26 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.55 (s, 3H) ppm.

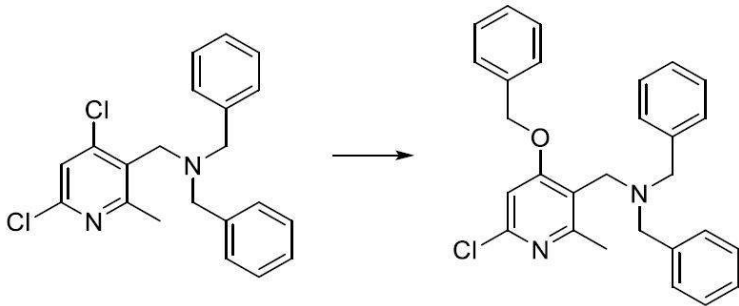
40

【0542】

ステップ2: N-ベンジル-N-[(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-1-フェニルメタンアミン

50

【化 4 9 1】



10

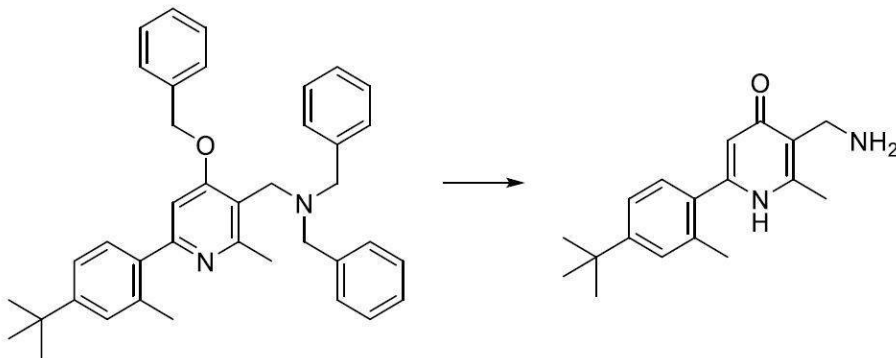
DMF (3 mL) 中の水素化ナトリウム (33 mg of 60 % w/w, 0.8 mmol) の溶液を、少量の DMF 中の N-ベンジル-N-[(4,6-ジクロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-1-フェニルメタンアミン (205 mg, 0.55 mmol) 及びベンジルアルコール (78 mg, 0.72 mmol) の溶液で処理した。混合物を室温で2時間攪拌し、少量のメタノールでクエンチし、濾過し、5 mM HCl を含む水中1-99%アセトニトリルを使用した逆相 HPLC (C₁₈) によって精製して、N-ベンジル-N-[(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-1-フェニルメタンアミン (140 mg, 57%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 442.18、実測値 444.4 (M+2)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.37 (m, 5H), 7.27-7.19 (m, 10H), 6.66 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.46 (s, 4H), 2.36 (s, 3H) ppm.

20

【0543】

ステップ3: 3-(アミノメチル)-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (154)

【化 4 9 2】



30

EtOH (1.5 mL) 中の N-ベンジル-N-[(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-1-フェニルメタンアミン (15 mg, 0.03 mmol)、ギ酸アンモニウム (15 mg, 0.24 mmol)、及び Pd/C (10 % w/w の 5 mg, 0.005 mmol) を 80 °C で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、5 mM HCl を含む水中1-99%アセトニトリルを使用した逆相 HPLC (C₁₈) によって精製して、3-[(ベンジルアミノ)メチル]-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (塩酸塩) (15.4 mg, 12%)、ESI-MS m/z 計算値 374.23、実測値 375.6 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.49-7.35 (m, 5H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1

40

50

・ 31 (s, 9H)、及び3-(アミノメチル)-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン(塩酸塩)(154、8mg、77%)、ESI-MS m/z 計算値284.19、実測値285.3 (M+1)⁺を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.24 (br s, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。

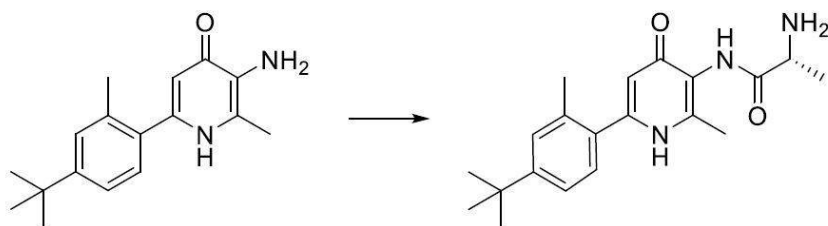
【0544】

実施例13

(2R)-2-アミノ-N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]プロパンアミド(155)

ステップ1: (2R)-2-アミノ-N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]プロパンアミド(155)

【化493】



DMF (1mL) 中の3-アミノ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン(50mg、0.19mmol)、(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸(35mg、0.19mmol)、DIEA(48mg、65μL、0.37mmol)、及びHATU(92mg、0.24mmol)を充填したバイアル。水層をDCM(2回)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を1,4-ジオキサン中のDCM及びHCl(4Mの230μL、0.92mmol)中に取り、1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗物質をDMSO中に取り、5mM HClを含む水中1-99%アセトニトリルを使用した逆相HPLC(C₁₈)を介して精製して、(2R)-2-アミノ-N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]プロパンアミド(塩酸塩)(155、35mg、55%)を得た。ESI-MS m/z 計算値341.21、実測値342.2 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51-7.43 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.71 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H) ppm。

【0545】

実施例14

(2S)-2-アミノ-N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]プロパンアミド(156)

ステップ1: (2S)-2-アミノ-N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]プロパンアミド(156)

10

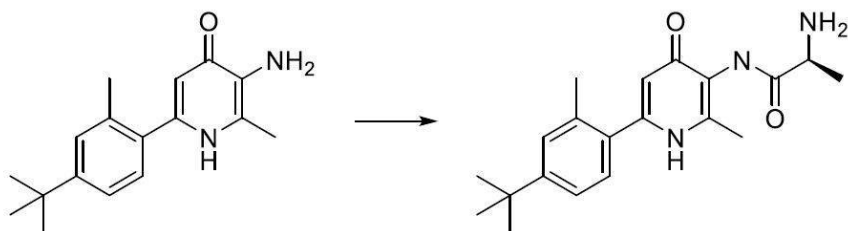
20

30

40

50

【化 4 9 4】



(2S)-2-アミノ-N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]プロパンアミド(塩酸塩)(156)を、実施例13で見られる手順と類似した手順を使用して、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸から調製した。ESI-MS m/z 計算値 341.21、実測値 342.2 (M+1)⁺.

10

【0546】

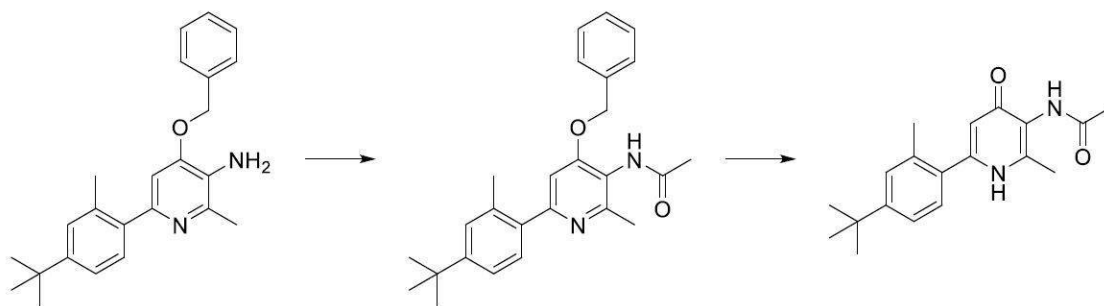
実施例 15

N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]アセトアミド(157)

ステップ1: N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]アセトアミド(157)

【化 4 9 5】

20



DCM中の塩化アセチル(1Mの100μL、0.1mmol)を、乾燥氷浴で冷却したDCM(1mL)中の4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン-3-アミン(化合物114のOBn前駆体、30mg、0.08mmol)の溶液に滴加した。冷浴を除去し、溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、残渣を水(5mL)に注ぎ、酢酸エチル(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して油を得ると、それを、ヘキサン中0-30%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、N-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]アセトアミド(20mg、60%)を得た。

30

【0547】

40

次いで、N-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]アセトアミドを、エタノール(1mL)中に取り、水素雰囲気下で30分間、Pd/C(6mg、0.06mmol)で攪拌した。混合物を、Celite(登録商標)のプラグを通して濾過し、メタノールで洗浄した。5mM HClを含む水中1-99%アセトニトリルを使用した逆相クロマトグラフィー(C18)による精製によって、N-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]アセトアミド(157、11mg、41%)を得た。ESI-MS m/z 計算値 312.18、実測値 313.13 (M+1)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.17(s, 1H), 9.74(s, 1H), 7.50-7.36(m, 3H), 7.21(s, 1H),

50

2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm.

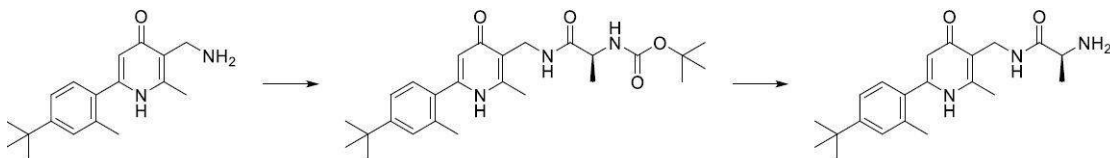
【0548】

実施例 16

(2S)-2-アミノ-N-[[6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]メチル]プロパンアミド (158)

ステップ1: (2S)-2-アミノ-N-[[6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]メチル]プロパンアミド (158)

【化496】



DMF (1 mL) 中の (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸 (17 mg, 0.09 mmol)、DIPEA (25 mg, 0.19 mmol)、及び HATU (40 mg, 0.1 mmol) の溶液を室温で 10 分間攪拌し、それを 3-(アミノメチル)-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (塩酸塩) (29 mg, 0.09 mmol) に添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濾過し、5 mM HCl を含む水中 1-99% アセトニトリルを使用した逆相 HPLC (C₁₈) によって精製して、tert-ブチル N-[(1S)-2-[[6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]メチルアミノ]-1-メチル-2-オキソエチル]カルバメート (4.7 mg, 12%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 455.28、実測値 456.5 (M+1)⁺。

【0549】

得られた物質を、HCl の 1, 4-ジオキサン溶液 (6 M の 500 µL, 3 mmol) 及びメタノール (1 mL) で処理した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、5 mM HCl を含む水中 1-99% アセトニトリルを使用した逆相 HPLC (C₁₈) によって精製して、(2S)-2-アミノ-N-[[6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]メチル]プロパンアミド (塩酸塩) (158, 20.0 mg, 56%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 355.23、実測値 356.4 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.76 (s, 1H), 8.80 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J=5.4 Hz, 3H), 7.47 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 3.83 (t, J=6.3 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) ppm.

【0550】

実施例 17

(2S)-N-[[6-(4-tert-ブチル-2, 5-ジメチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]メチル]-2-(ジメチルアミノ)-N-メチルプロパンアミド (159)

ステップ1: N-[(4, 6-ジクロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-1-フェニルメタンアミン

10

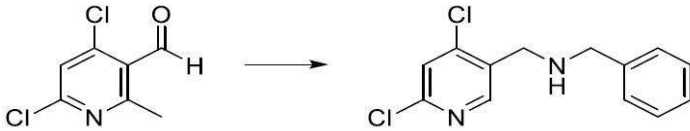
20

30

40

50

【化 4 9 7】



DCE (3 mL) 中の 4, 6-ジクロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルバルデヒド (300 mg、1.58 mmol) 及びベンジルアミン (220 mg、2.05 mmol) の溶液を室温で 30 分間撹拌した。メタノール (5 mL) を添加し、混合物を、氷浴を使用して冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。有機層硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、5 mM HCl を含む水中 1-99% アセトニトリルを使用した逆相 HPLC (C₁₈) によって精製して、N-[(4, 6-ジクロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-1-フェニルメタンアミン (塩酸塩) (133.1 mg、27%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 280.05、実測値 281.0 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 3H), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H) ppm.

10

20

【0551】

ステップ 2: N-[(4, 6-ジクロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-N-メチル-1-フェニルメタンアミン

【化 4 9 8】



DMF (3 mL) 中の N-[(4, 6-ジクロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-1-フェニルメタンアミン (133 mg、0.47 mmol) の溶液を、水素化ナトリウム (60% w/w の 38 mg、0.94 mmol)、続いて MeI (90 μL、1.42 mmol) で、0°C で処理した。混合物を 60°C で 1 時間撹拌し、少量のメタノールでクエンチし、濾過し、5 mM HCl を含む水中 1-99% アセトニトリルを使用した逆相 HPLC (C₁₈) によって精製して、N-[(4, 6-ジクロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-N-メチル-1-フェニルメタンアミン (103.3 mg、74%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 294.07、実測値 295.1 (M+1)⁺.

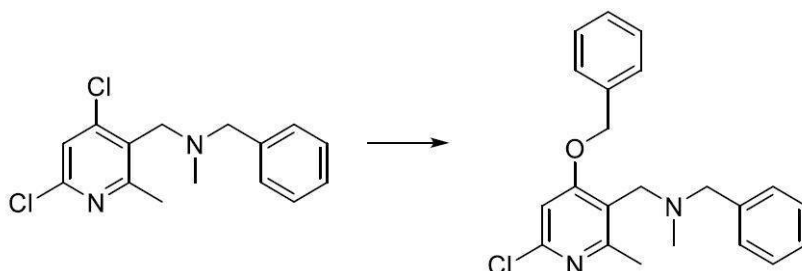
30

【0552】

ステップ 3: N-[(4-ベンジロキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-N-メチル-1-フェニルメタンアミン

40

【化 4 9 9】



50

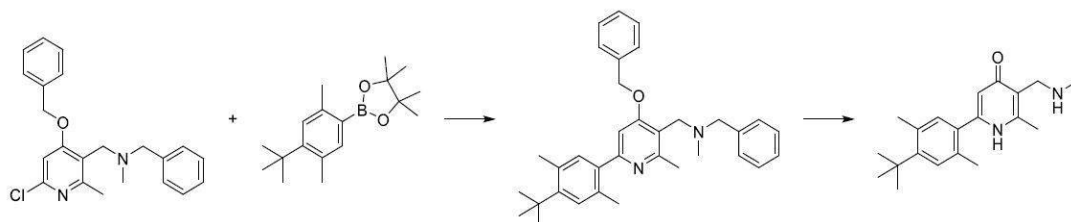
DMF (1.5 mL) 中の水素化ナトリウム (60% w/w の 22 mg、0.55 mmol) の懸濁液に、N-[(4,6-ジクロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-N-メチル-1-フェニル-メタンアミン (103 mg、0.35 mmol) 及びベンジルアルコール (51 mg、0.47 mmol) の溶液を 0℃ で滴加した。次いで、混合物を 70℃ で 2 時間攪拌し、少量のメタノールでクエンチし、濾過し、5 mM HCl を含む水中 1-99% アセトニトリルを使用した逆相 HPLC (C₁₈) によって精製して、N-[(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-N-メチル-1-フェニル-メタンアミン (52.3 mg、41%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 366.15、実測値 367.3 (M+1)⁺。

【0553】

10

ステップ 4: 6-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-2-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-ピリジン-4-オン

【化500】



20

2 mL マイクロ波バイアルで、EtOH (1 mL) 及び水 (0.3 mL) 中の N-[(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)メチル]-N-メチル-1-フェニル-メタンアミン (52 mg、0.14 mmol)、炭酸カリウム (41 mg、0.3 mmol)、2-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (63 mg、0.22 mmol)、及び Pd(dppf)Cl₂·DCM (6 mg、0.007 mmol) の溶液を窒素でスパージし、密封し、100℃ で 10 分間照射した。混合物を濾過し、5 mM HCl を含む水中 1-99% アセトニトリルを使用した逆相 HPLC (C₁₈) によって精製して、N-[[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]メチル]-N-メチル-1-フェニル-メタンアミン (34.2 mg、49%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 492.31、実測値 493.6 (M+1)⁺。

30

【0554】

得られた物質を、EtOH (3 mL) 及び Pd/C (10% w/w の 16 mg、0.015 mmol) 中に溶解し、ギ酸アンモニウム (35 mg、0.55 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、6-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-2-メチル-3-(メチルアミノメチル)-1H-ピリジン-4-オン (20 mg、45%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 312.22、実測値 313.6 (M+1)⁺。

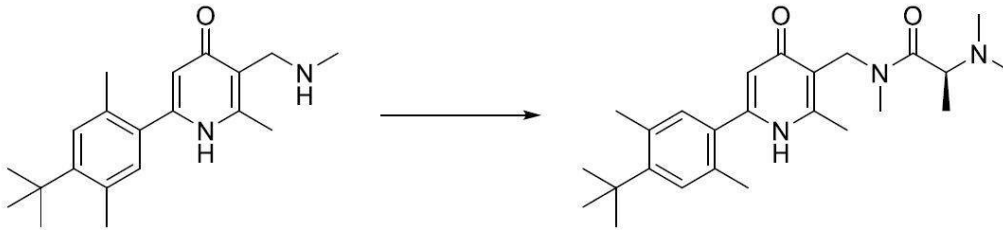
【0555】

40

ステップ 5: (2S)-N-[[6-(4-tert-ブチル-2,5-ジメチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]メチル]-2-(ジメチルアミノ)-N-メチル-プロパンアミド (159)

50

【化501】



DMF (1 mL) 中の (2S) - 2 - (ジメチルアミノ) プロパン酸 (5 mg、0.043 mmol)、DIPEA (12 mg、0.09 mmol)、及び HATU (14 mg、0.04 mmol) の溶液を室温で10分間攪拌し、6 - (4-tert-ブチル-2,5-ジメチルフェニル) - 2-メチル-3-(メチルアミノメチル) - 1H-ピリジン-4-オン (10 mg、0.032 mmol) に添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、濾過し、5 mM HCl を含む水中1-99%アセトニトリルを使用した逆相HPLC (C₁₈) によって精製して、(2S) - N - [[6 - (4-tert-ブチル-2,5-ジメチルフェニル) - 2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル] メチル] - 2 - (ジメチルアミノ) - N-メチルプロパンアミド (塩酸塩) (159、6.2 mg、42%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 411.29、実測値 412.6 (M+1)⁺。

10

20

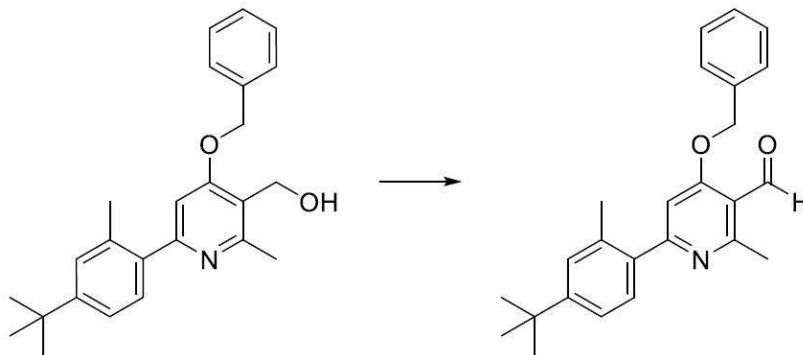
【0556】

実施例18

(2S) - 2 - アミノ - N - [[2 - [6 - (4-tert-ブチル-2-メチルフェニル) - 2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル] エチル] プロパンアミド (160)

ステップ1：4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチルピリジン-3-カルバルデヒド

【化502】



30

酢酸エチル (3 mL) 中の [4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル) - 2-メチル-3-ピリジル] メタノール (化合物160のOBn前駆体、580 mg、0.21 mmol) の溶液に、2-ヨードキシ安息香酸 (304 mg、1.08 mmol) を添加し、反応物を80℃で2時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (10 mL) で希釈し、Celite (登録商標) を通して濾過し、酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。溶液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル) - 2-メチルピリジン-3-カルバルデヒド (68 mg、84%) を薄い黄色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 373.20、実測値 374.4 (M+1)⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.33-7

40

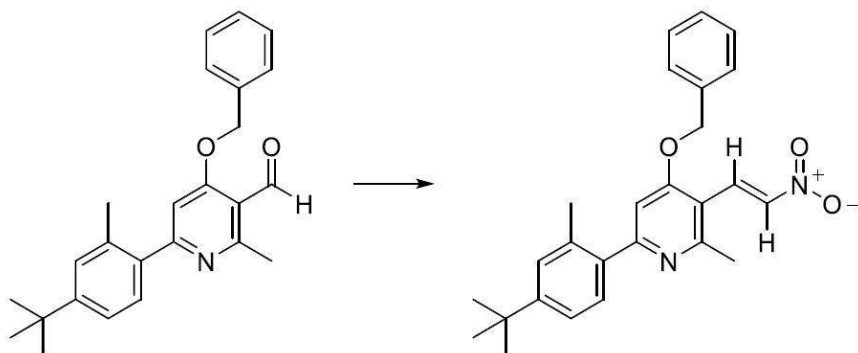
50

. 28 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm.

【0557】

ステップ2：4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-[(E)-2-ニトロビニル]ピリジン

【化503】



10

フラスコに、4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルバルデヒド (780mg、1.97mmol)、ニトロメタン (18.03g、16mL、295.41mol)、及び酢酸アンモニウム (156mg、2.02mmol) を窒素雰囲気下で、室温で充填し、90分間攪拌した。次いで、それを50℃で1時間加熱し、続いて、70℃で90分間加熱した。混合物を、水 (30mL) と酢酸エチル (30mL) との間で分配した。有機層を、水 (20mL)、ブライン (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。ヘプタン中0-10%酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-[(E)-2-ニトロビニル]ピリジン (780mg、90%) を黄色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値416.21、実測値417.4 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J=13.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J=13.7 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 5H), 7.33-7.28 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.34 (s, 9H) ppm.

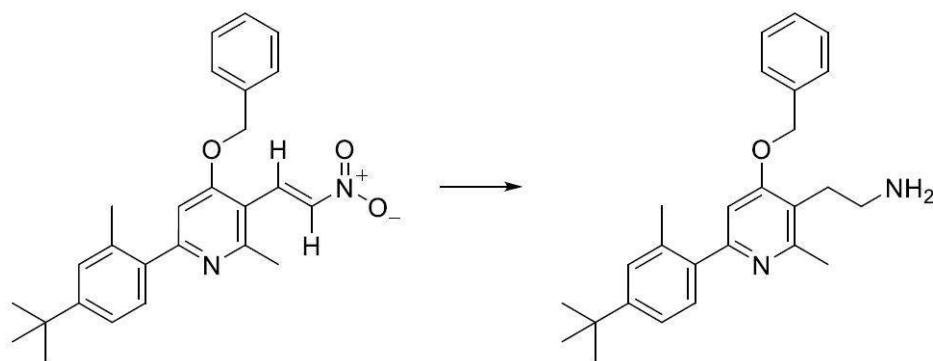
20

30

【0558】

ステップ3：2-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]エタンアミン

【化504】



40

THF (1mL) 中の4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-[(E)-2-ニトロビニル]ピリジン (50mg、0

50

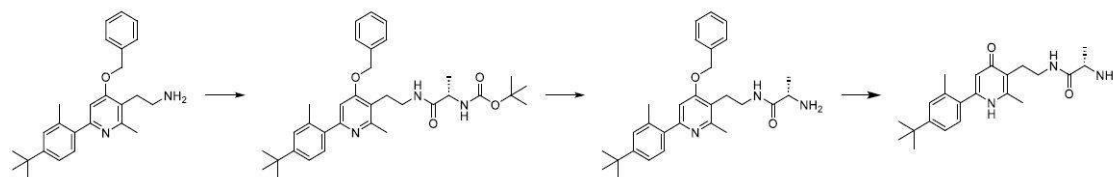
． 1154 mmol) の 0℃ の溶液に、THF 中の LiAlH₄ (2 M の 0.12 mL、0.24 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 5 分間、次いで、室温で 1 時間攪拌した。混合物を DCM (30 mL) 及び水 (30 mL) で希釈した。層を分離し、有機層を、5% クエン酸水溶液 / 1 M HCl (30 mL)、水 (30 mL)、及びブライン (30 mL) の 1:1 溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。5 mM HCl を含む水中 1-99% アセトニトリルを使用した逆相カラムクロマトグラフィー (C₁₈) による精製によって、2-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル] エタンアミン (20 mg、44%) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 388.25、実測値 389.2 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.60-7.52 (m, 3H), 7.50-7.37 (m, 6H), 5.52 (s, 2H), 3.18 (s, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm.

10

【0559】

ステップ 4: (2S)-2-アミノ-N-[2-[6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル] エチル] プロパンアミド (160)

【化505】



20

DMF (1 mL) 中の (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸 (15 mg、0.079 mmol)、DIPEA (20 mg、0.15 mmol)、及び HATU (30 mg、0.08 mmol) の溶液を室温で 10 分間攪拌し、それを 2-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル] エタンアミン (塩酸塩) (30 mg、0.07 mmol) に添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濾過し、5 mM HCl を含む水中 1-99% アセトニトリルを使用した逆相 HPLC (C₁₈) によって精製して、tert-ブチル N-[(1S)-2-[2-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル] エチルアミノ]-1-メチル-2-オキソ-エチル] カルバメート (26.7 mg、68%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 559.34、実測値 560.9 (M+1)⁺。それを HCl の 1, 4-ジオキサン溶液 (6 M の 1 mL、6 mmol) で処理し、室温で 2 時間攪拌した。それを蒸発させて、(2S)-2-アミノ-N-[2-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル] エチル] プロパンアミド (塩酸塩) (23 mg、66%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 459.29、実測値 460.7 (M+1)⁺。それを、メタノール (2 mL) 中に溶解し、Pd/C (60% w/w の 3 mg、0.017 mmol) を添加した。混合物を攪拌し、水素ガスで 30 分間スパージした。混合物を濾過し、5 mM HCl を含む水中 1-99% アセトニトリルを使用した逆相 HPLC (C₁₈) によって精製して、(2S)-2-アミノ-N-[2-[6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル] エチル] プロパンアミド (塩酸塩) (160、12.3 mg、42%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 369.24、実測値 370.5 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.98 (s, 1H), 8.73 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.1-8.3 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.79 (t, J=6.2 Hz, 1H),

30

40

50

3.2-3.33 (m, 2H), 2.81 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.31 (s, 3H) ppm.

【0560】

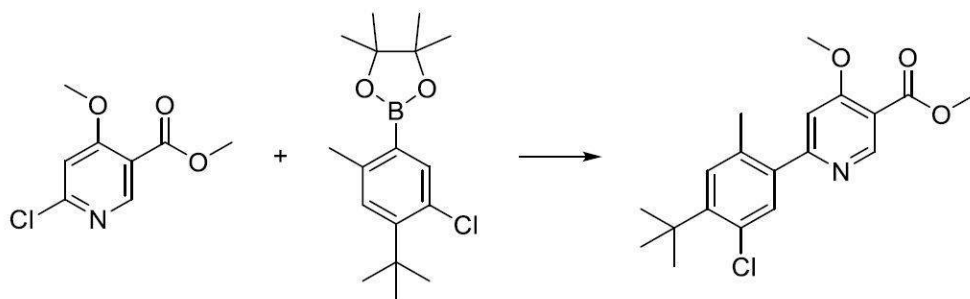
実施例 19

6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (161)

ステップ1: メチル 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-メトキシ-ピリジン-3-カルボキシレート (161)

【化506】

10



20

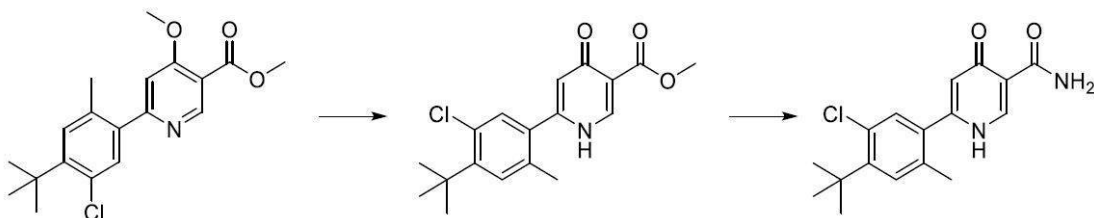
メチル 6-クロロ-4-メトキシ-ピリジン-3-カルボキシレート (80 mg、0.39 mmol)、2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (中間体 B-2、100 mg、0.32 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (10.6 mg、0.016 mmol)、及びリン酸カリウム (1Mの1 mL、1 mmol) の1,4-ジオキサン (9 mL) 溶液を、窒素で5分間スパージし、次いで、室温で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘキサン中0-30%酢酸エチルを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、メチル 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-メトキシ-ピリジン-3-カルボキシレート (60 mg、53%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 347.13、実測値 348.2 (M+1)⁺。

30

【0561】

ステップ2: 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド (161)

【化507】



40

DCM (250 μL) 中のメチル 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-メトキシ-ピリジン-3-カルボキシレート (12 mg、0.03 mmol) の溶液を、乾燥氷-アセトン浴中で冷却し、DCM中の三臭化ホウ素 (1Mの100 μL、0.1 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。5分後、浴を除去し、混合物を15分間攪拌した。混合物をメタノールでゆっくりとクエンチした。溶媒を蒸発させ、粗物質を、DCM中0-10%メタノールを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、ピリドンエステル中間体を得ると、それをNH₃ (7Mの1 mL、

50

7 mmol) (メタノール溶液) で処理し、60℃で16時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、5 mM HClを含む水中1-100%アセトニトリルを使用した逆相HPLC (C₁₈) によって精製して、6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド (161、1.1 mg、10%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 318.11、実測値 319.2 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.51 (s, 9H) ppm.

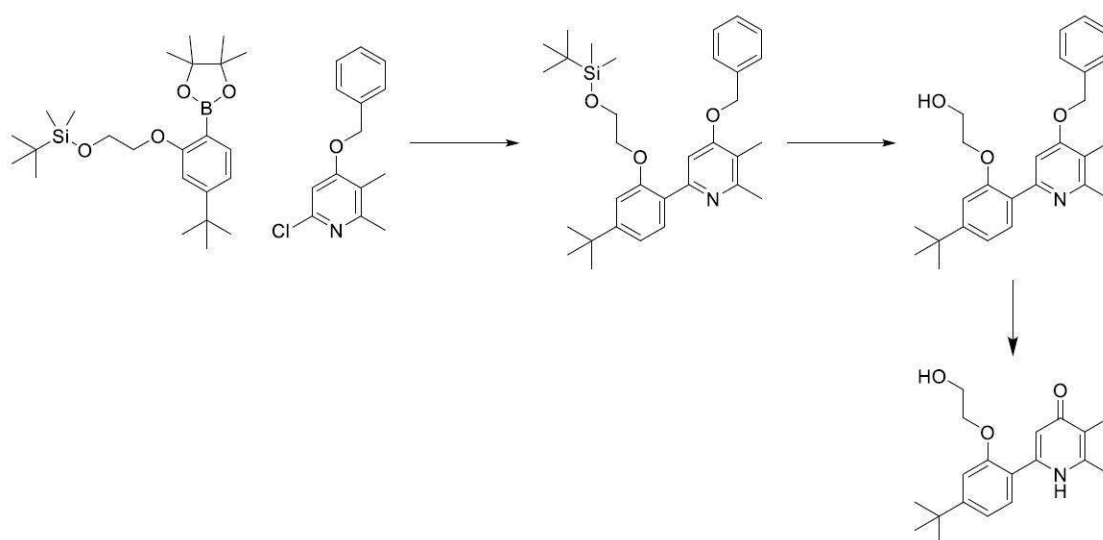
【0562】

実施例 20

6-[4-tert-ブチル-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン (162)

ステップ1: 6-[4-tert-ブチル-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン (162)

【化508】



粗tert-ブチル-[2-[5-tert-ブチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エトキシ]-ジメチルシランに、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2,3-ジメチルピリジン (106 mg、0.43 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (39 mg、0.03 mmol)、炭酸カリウム (134 mg、0.97 mmol)、1,4-ジオキサン (5 mL)、及び水 (1 mL) を添加した。反応物を窒素で30秒間パージし、キャップをし、95℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、粗混合物をDCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (約10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4-(ベンジルオキシ)-6-(4-(tert-ブチル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)フェニル)-2,3-ジメチルピリジンを得た。

【0563】

粗4-(ベンジルオキシ)-6-(4-(tert-ブチル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)フェニル)-2,3-ジメチルピリジンを、DCM (5 mL) 及びTFA (250 μL、3.24 mmol) 中に取り、混合物を室温で4時間攪拌した。揮発物を真空中で除去し、それにパラジウム炭素 (10% w/w の38 mg、0.036 mmol) 及び酢酸エチル (10 mL) を添加した。混合物を水素で5分間スパージし、混合物を水素雰囲気下で12時間、室温で攪拌した。固体をCelite (登録商標) で濾過し、得られた溶液を真空中で濃縮した。5 mM HClを含む水中1-99%アセトニトリルを使用したHPLC精製 (C₁₈) によって、6-[4

10

20

30

40

50

－tert－ブチル－2－（2－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－2，3－ジメチル－1H－ピリジン－4－オン（162、2mg、2％）を得た。ESI－MS m/z 計算値315.18、実測値316.4（M+1）⁺。

【0564】

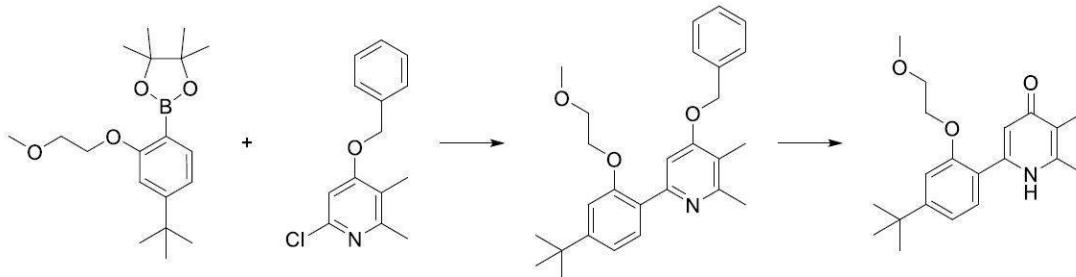
実施例21

6－[4－tert－ブチル－2－（2－メトキシエトキシ）フェニル］－2，3－ジメチル－1H－ピリジン－4－オン（163）

ステップ1：6－[4－tert－ブチル－2－（2－メトキシエトキシ）フェニル］－2，3－ジメチル－1H－ピリジン－4－オン（163）

【化509】

10



バイアルに、4－ベンジルオキシ－6－クロロ－2，3－ジメチル－ピリジン（中間体A－10、38mg、1mmol）、粗2－[4－tert－ブチル－2－（2－メトキシエトキシ）フェニル］－4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン（中間体B－17）、XPhos Pd G2（12mg、0.02mmol）、XPhos（12mg、0.03mmol）、炭酸カリウム（75mg、0.54mmol）、EtOH（4mL）、及び水（1mL）を充填した。反応物を窒素で30秒間パージし、キャップをし、混合物を95℃で18時間攪拌した。室温まで冷却した後、揮発物を真空中で除去し、酢酸エチルを添加した。有機層を水（10mL）及びブライン（10mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4－ベンジルオキシ－6－[4－tert－ブチル－2－（2－メトキシエトキシ）フェニル］－2，3－ジメチル－ピリジンを得た。それに、Pd/C（10%w/wの30mg、0.03mmol）及び酢酸エチル（10mL）を添加した。混合物を水素ガスで1分間スパージし、混合物を水素雰囲気下で16時間攪拌した。反応物をCelite（登録商標）で濾過し、真空中で濃縮した。5mM HClを含む水中1－99%アセトニトリルを使用したHPLC（C₁₈）による精製によって、6－[4－tert－ブチル－2－（2－メトキシエトキシ）フェニル］－2，3－ジメチル－1H－ピリジン－4－オン（163、6mg、12％）を得た。ESI－MS m/z 計算値329.2、実測値330.4（M+1）⁺。

20

30

【0565】

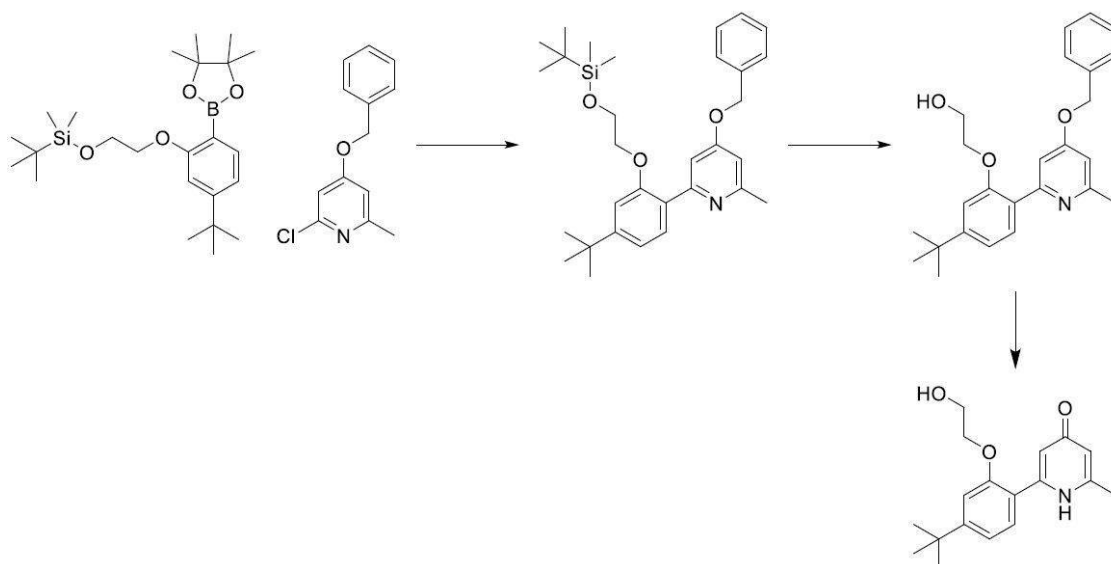
実施例22

2－[4－tert－ブチル－2－（2－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－6－メチル－1H－ピリジン－4－オン（164）

ステップ1：2－[4－tert－ブチル－2－（2－ヒドロキシエトキシ）フェニル］－6－メチル－1H－ピリジン－4－オン（164）

40

【化 5 1 0】



10

20 mL のバイアル中の粗 *tert*-ブチル-[2-[5-*tert*-ブチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エトキシ]-ジメチルシラン (中間体 B-9) に、4-ベンジルオキシ-2-クロロ-6-メチルピリジン (中間体 A-12、95 mg、0.41 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (35 mg、0.03 mmol)、炭酸カリウム (185 mg、1.339 mmol)、1,4-ジオキサン (4 mL)、及び水 (1 mL) を添加した。混合物を窒素で 30 秒間バージし、キャップをし、95℃で 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、粗混合物を DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (約 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗 4-(ベンジルオキシ)-2-(4-(*tert*-ブチル)-2-(2-(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)フェニル)-6-メチルピリジンを得た。

20

【0566】

粗 4-(ベンジルオキシ)-2-(4-(*tert*-ブチル)-2-(2-(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)フェニル)-6-メチルピリジンを、DCM (5 mL) 及び TFA 中に取り、室温で 4 時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、2-[2-(4-ベンジルオキシ-6-メチル-2-ピリジル)-5-*tert*-ブチルフェノキシ]エタノールを得た。それを、酢酸エチル中の溶液 (10 mL) としてパラジウム炭素 (10% w/w の 55 mg、0.05 mmol) を充填したフラスコに添加した。混合物を水素で 5 分間スパージし、混合物を水素雰囲気下で 12 時間、室温で攪拌した。それを Celite (登録商標) で濾過し、真空中で濃縮した。5 mM HCl を含む水中 1-99% アセトニトリルを使用した逆相 HPLC (C₁₈) による精製によって、2-[4-*tert*-ブチル-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン (164、2 mg、2%) を得た。ESI-MS *m/z* 計算値 301.17、実測値 302.4 (M+1)⁺。

30

【0567】

実施例 23

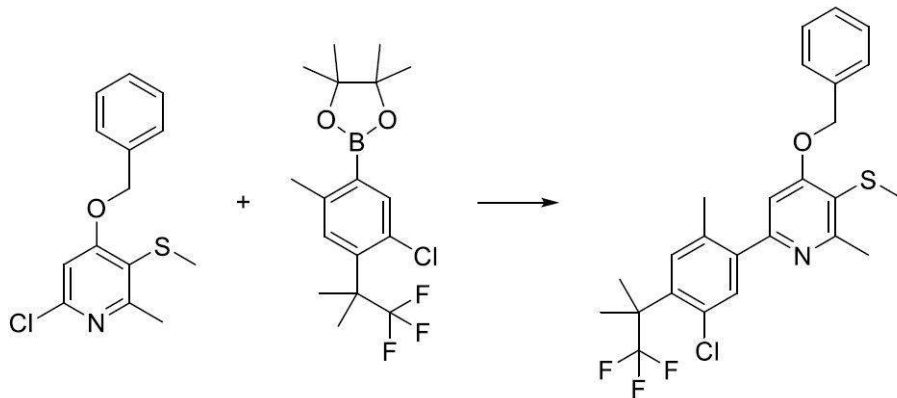
6-[5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジン-4-オン (165) 及び

2-メチル-3-メチルスルホニル-6-[2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン (166)

ステップ 1: 4-ベンジルオキシ-6-[5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-メチル-3-メチルスル

50

アニル-ピリジン
【化 5 1 1】

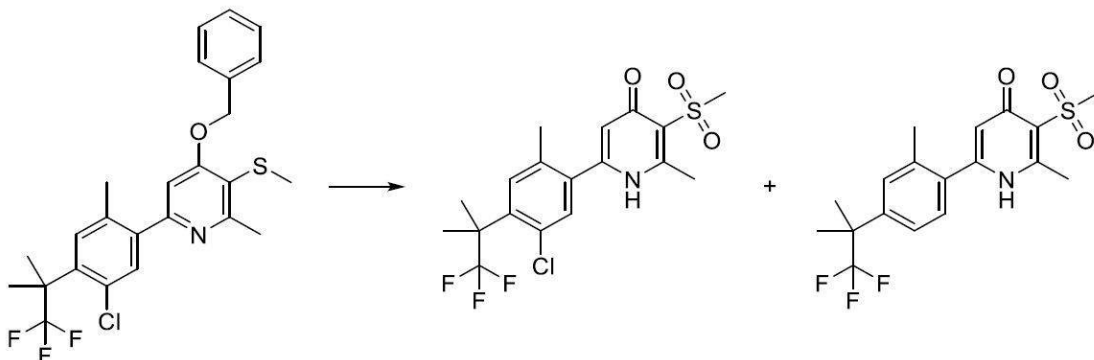


4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-メチルスルファニル-ピリジン (中間体 A-5、ステップ 4、135 mg、0.46 mmol)、2-[5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (中間体 B-4、180 mg、0.5 mmol)、及びリン酸カリウム水溶液 (1 M の 1.5 mL、1.5 mmol) を 1,4-ジオキサン (3 mL) 中で合わせ、窒素で 5 分間パージした。PdCl₂(dtbpf) (32 mg、0.05 mmol) を添加し、反応物を、窒素で更に 5 分間パージした。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗物質を、ヘキサン中 0-8% 酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、4-ベンジルオキシ-6-[5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-3-メチルスルファニル-ピリジン (107.7 mg、48%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 479.13、実測値 480.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.40 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.76 (s, 6H) ppm。 ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -73.84 ppm。

【0568】

ステップ 2: 6-[5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジン-4-オン (165) 及び 2-メチル-3-メチルスルホニル-6-[2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン (166)

【化 5 1 2】



DCM (4 mL) 中の 4-ベンジルオキシ-6-[5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-3-メチルスルホニル-ピリジン (100 mg、0.21 mmol) の溶液に、m-CPBA (100 mg、0.45 mmol) を 0℃ で、1つの分量で添加し、反応物をこの温度で 2 時間攪拌した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 mL) でクエンチした。混合物を DCM (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をメタノール (5 mL) 中に溶解し、10% Pd/C (20 mg、0.19 mmol) を添加した。混合物を水素雰囲気下で、室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、濾過し、5 mM HCl を含む水中 20-60% アセトニトリルを使用した逆相クロマトグラフィー (C₁₈) によって精製して、6-[5-クロロ-2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジン-4-オン (165、45.5 mg、52%)、ESI-MS m/z 計算値 421.07、実測値 422.2 (M+1)⁺、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.86 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.78 (s, 6H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -70.72 ppm、及び 2-メチル-3-メチルスルホニル-6-[2-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]-1H-ピリジン-4-オン (166、3.8 mg、5%)、ESI-MS m/z 計算値 387.11、実測値 388.2 (M+1)⁺、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (s, 1H), 7.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.59 (s, 6H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74.67 ppm. を得た。

10

20

30

40

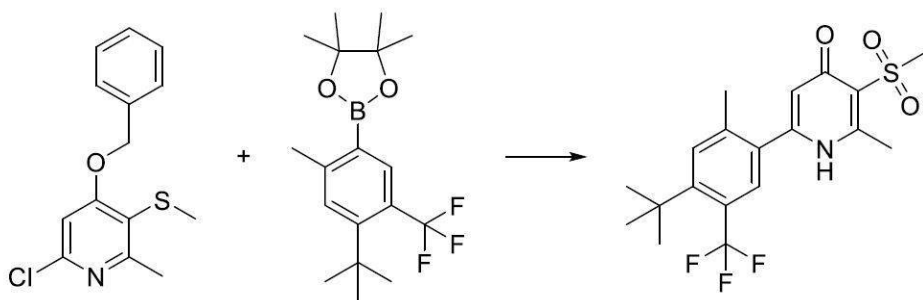
50

【0569】

実施例 24

6-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジン-4-オン (167)

【化513】



6-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジン-4-オン (167、13.8 mg、35%) を、2-[4-tert-ブチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (中間体 B-15) を使用して、実施例 23 (ステップ 1 及びステップ 2) に類似した手順を使用して調製した。ESI-MS m/z 計算値 401.13、実測値 402.3 (M+1)⁺、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.29 (d, J=1.8 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -51.53 ppm.

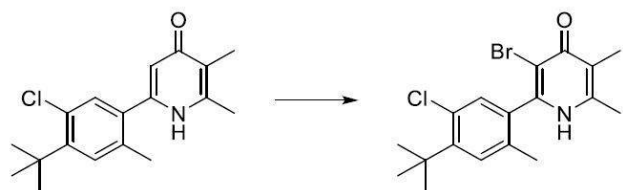
【0570】

実施例 25

2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-3-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピリジン-4-オン(168)

ステップ1: 3-ブロモ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン

【化514】



10

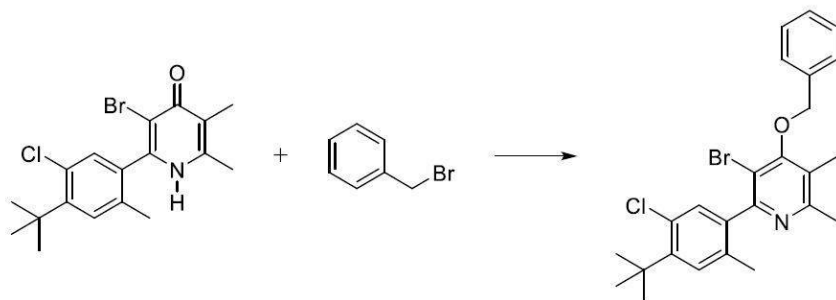
6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2,3-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(465mg、1.53mmol)をDCM(9.3mL)中に溶解した。それに、NBS(300mg、1.69mmol)を添加し、室温で一晩攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、ヘキサン中0-100%EtOAcを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介した精製によって、3-ブロモ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(480mg、82%)を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値381.05、実測値382.2(M+1)⁺。

20

【0571】

ステップ2: 4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-ピリジン

【化515】



30

3-ブロモ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(130mg、0.34mmol)をTHF(10mL)中に溶解した。攪拌溶液に、ブロモメチルベンゼン(581mg、4.04.0μL、3.4mmol)及び炭酸カリウム(470mg、3.4mmol)を添加し、45℃まで2時間加熱した。揮発物を減圧下で除去し、粗残渣を、ヘキサン中0-100%DCMを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-ピリジン(155mg、97%)を透明な無色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値471.09、実測値472.4(M+1)⁺。

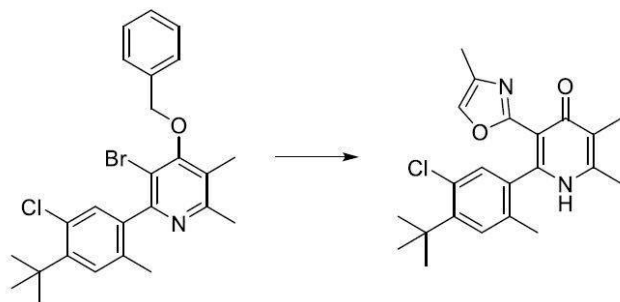
40

【0572】

ステップ3: 2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-3-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピリジン-4-オン(168)

50

【化 5 1 6】



10

マイクロ波バイアルに、4-ベンジルオキシ-3-ブromo-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-ピリジン(32mg、0.07mmol)、トリブチル-(4-メチルオキサゾール-2-イル)スタナン(76mg、0.20mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(10mg、0.013mmol)、及びヨウ化銅(I)(13mg、0.07mmol)を充填した。トルエン(640μL)を添加粗、反応混合物を窒素下で脱気した。チューブを密封し、110℃で20時間撹拌した。5mM塩酸を含む水中1-100%ACNを使用した高圧逆相クロマトグラフィーを使用する精製によって、2-[4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-3-ピリジル]-4-メチル-オキサゾールを黄色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値474.20、実測値475.77(M+1)⁺。それをエタノール(4mL)中に溶解し、それにPd/C(10%w/wの10mg、0.009mmol)を添加した。反応混合物を水素雰囲気下で10分間撹拌した。反応混合物を濾過し、5mM塩酸を含む水中1-100%ACNを使用した高圧逆相クロマトグラフィーを介して精製して、2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-3-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピリジン-4-オン(168、1.7mg、6%)を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値384.16、実測値385.41(M+1)⁺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.54(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.33(s, 1H), 2.53(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.15(d, J=1.2 Hz, 3H), 2.10(s, 3H), 1.50(s, 9H)。

20

30

【0573】

以下の化合物を、適切な複素環式スタナンを使用して、実施例25(ステップ1及びステップ2)に示される経路を使用して合成した。スティルカップリングとそれに続く脱保護により以下の化合物を得た。

【表 4】

表 4.

化合物 番号	化合物名	LC/MS (m/z 計算値) 実測値 [M+H] ⁺	NMR(ppmでのシフト)
169	2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-3-(2-メチルトリアゾール-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン	384.17 385.6	

40

【0574】

実施例 26

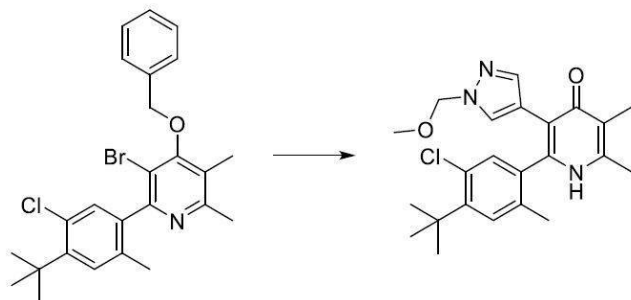
2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-[1-(メトキシメチル)ピラゾール-4-イル]-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(

50

170)

ステップ1: 2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-[1-(メトキシメチル)ピラゾール-4-イル]-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(170)

【化517】



10

マイクロ波バイアルに、4-ベンジルオキシ-3-ブromo-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-5,6-ジメチルピリジン(25mg、0.05mmol)、[1-(メトキシメチル)ピラゾール-4-イル]ボロン酸(18mg、0.12mmol)、PdCl₂(dtbpf)(10mg、0.015mmol)、及びリン酸カリウム(46mg、0.22mmol)を充填した。ジオキサン(1mL)及び水(290 μL)を添加し、反応混合物を窒素下で5分間脱気した。チューブを密封し、45℃で30分間撹拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。DCM中0-20%メタノールを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-[1-(メトキシメチル)ピラゾール-4-イル]-5,6-ジメチルピリジンを得た。ESI-MS m/z 計算値503.23、実測値504.5 (M+1)⁺。それをエタノール(4mL)中に溶解し、Pd/C(10%w/wの10mg、0.009mmol)を添加した。反応混合物を水素雰囲気下で10分間撹拌した。反応混合物を濾過し、水中1-100%ACN(5mM塩酸)を使用した高圧逆相クロマトグラフィーを介して精製して、2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-[1-(メトキシメチル)ピラゾール-4-イル]-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(170、3mg、13%)を透明な無色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値413.187、実測値414.5 (M+1)⁺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.71(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.15(s, 1H), 5.26(s, 2H), 3.10(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.48(s, 9H)。

20

30

【0575】

以下の化合物を、適切な複素環式ボロネートを使用して、実施例26(ステップ1及びステップ2)に示される経路を使用して合成した。鈴木カップリングとそれに続く脱保護により以下の化合物を得た。

40

【表 5】

表 5.

化合物 番号	化合物名	LC/MS(m/z 計算値)、 実測値[M+H] ⁺	NMR(ppm でのシフト)
171	2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン	419.16 420.36	

10

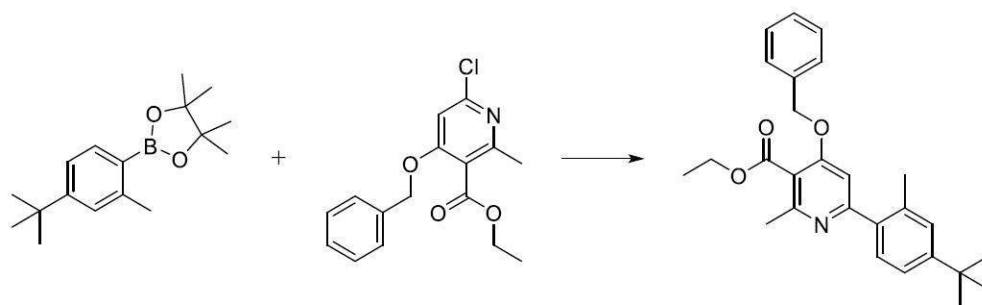
【0576】

実施例 27

3-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキシ-1H-ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリル(172)

ステップ1: エチル 4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート

【化518】



20

密封したチューブで、2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(524mg、1.91mmol)、エチル 4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート(630mg、1.88mmol)、重炭酸ナトリウム水溶液(1.1Mの7.9mL、8.69mmol)、及びジオキサン(10mL)の混合物を、窒素で5分間バブリングした。Pd(dppf)Cl₂·DCM(160mg、0.2mmol)を添加し、反応混合物を窒素で10分間パージした。チューブを密封し、反応混合物を110℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈した。有機層を水(2×30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘプタン中0-20%酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、エチル 4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート(702mg、89%)を無色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値417.23、実測値418.4(M+1)⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.31(m, 5H), 7.30-7.24(m, 3H), 6.82(s, 1H), 5.18(s, 2H), 4.44(q, J=7.1 Hz, 2H), 2.58(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.37(t, J=7.2 Hz, 3H), 1.33(s, 9H)。

30

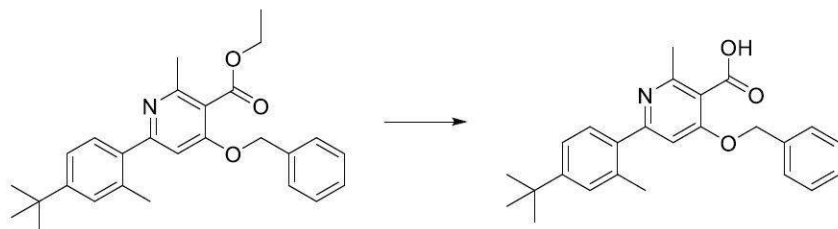
40

【0577】

ステップ2: 4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸

50

【化519】

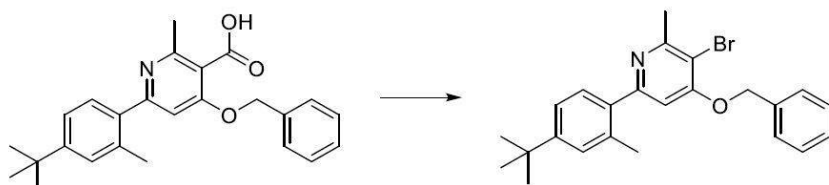


THF (18 mL) 及びメタノール (6 mL) 中のエチル 4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート (2.64 g、6.32 mmol) の懸濁液に、室温で、水 (6 mL)、続いて、NaOH (1.27 g、31.75 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物を、5%クエン酸水溶液で pH = 4 までクエンチし、水層を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸 (2.39 g、93%) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 389.19、実測値 390.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.28 (br. s, 1H), 7.45–7.37 (m, 4H), 7.36–7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

【0578】

ステップ3: 4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン

【化520】



4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン-3-カルボン酸 (50 mg、0.13 mmol)、リン酸三カリウム (29 mg、0.14 mmol)、及び三臭化テトラブチルアンモニウム (98 mg、0.20 mmol) を充填したバイアルにキャップをし、窒素でパージした。反応バイアルに、シリンジを介してアセトニトリル (1 mL) を添加し、反応物を 100 °C で3時間攪拌した。反応混合物を MeOH (3 mL) で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン (80 mg、100%) をオレンジ色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 423.12、実測値 424.2 (M+1)⁺.

【0579】

ステップ4: 3-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]ピリジン-2-カルボニトリル

10

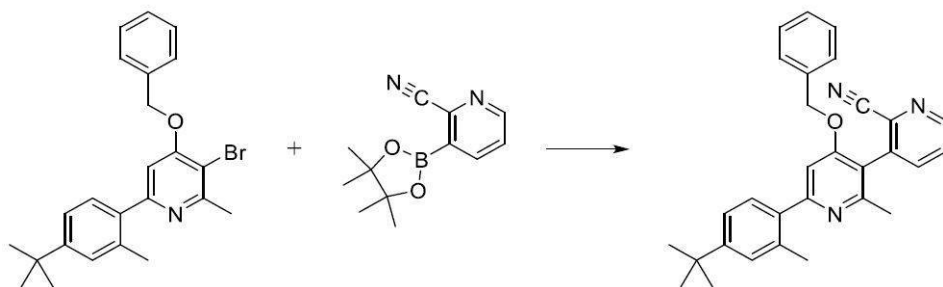
20

30

40

50

【化 5 2 1】



10

バイアルに、4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチルピリジン (20 mg、0.047 mmol)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル (21 mg、0.09 mmol)、SPhos Pd G3 (8 mg、0.01 mmol)、リン酸三カリウム (33 mg、0.15 mmol)、ジオキサン (600 μ L)、及び水 (60 μ L) を添加した。得られた混合物を窒素下で脱気し、バイアルを密封し、80℃で16時間攪拌した。それを室温まで冷却し、その時に第2の分量の3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル (21 mg、0.09 mmol) 及び SPhos Pd G3 (8 mg、0.01 mmol) を添加した。この混合物を80℃で3日間攪拌した。次いで、それを室温まで冷却し、EtOAc (2 mL) で希釈した。この混合物を、水 (1 mL) 及びブライン (1 mL) で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、3-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル]ピリジン-2-カルボニトリル (3.2 mg、15%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 447.23、実測値 448.5 (M+1)⁺。

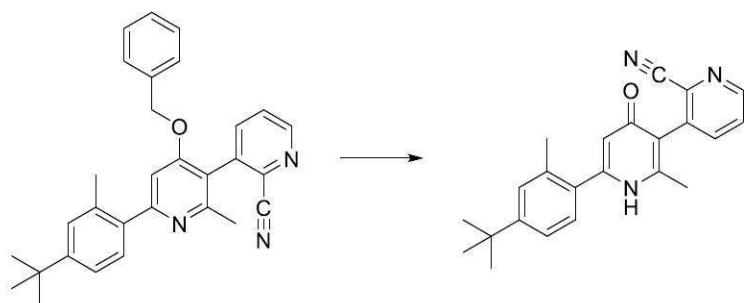
20

【0580】

ステップ5：3-[6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリル (172)

【化 5 2 2】

30



40

3-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル]ピリジン-2-カルボニトリル (14 mg、0.03 mmol) 及びパラジウム炭素、ウェット、Degussa (10% w/w の 11 mg、0.01 mmol) を、EtOH (1 mL) 中にとった。反応混合物を真空下で脱気し、水素を充填したバルーンをフラスコ上に置き、反応混合物を水素雰囲気下で15分間攪拌した。反応混合物をセライトのプラグに通して濾過し、メタノールで洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗物質を、DCM中0-5% MeOHを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、3-[6-(4-tert-ブチル-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリル (172、7 mg、61%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 357.18、実測値 358

50

. 2 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 8.71 (dd, J=4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

【0581】

以下の化合物を、必要な場合、保護基と適切なボロン酸塩を使用して、実施例27（ステップ1～ステップ5）に示される経路を使用して合成した。鈴木カップリングとそれに続く脱保護により以下の化合物を得た。

【表6-1】

表6.

化合物 番号	化合物名	LC/MS (m/z 計算 値)、 実測値 [M+H] ⁺	NMR(ppm でのシフト)
173	6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(3-ピリジル)-1H-ピリジン-4-オン	332.19 333.3	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.73(s,1H),8.73(dd,J=5.0,1.6Hz,1H),8.69(d,J=2.1Hz,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),7.71(dd,J=7.9,5.1Hz,1H),7.49(d,J=1.9Hz,1H),7.46(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.11(s,1H),2.40(s,3H),2.37(s,3H),1.36(s,9H).
174	6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン	350.24 351.3	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 13.56(s,1H),7.45(s,1H),7.44-7.39(m,1H),7.35(d,J=8.0Hz,1H),6.98(s,1H),5.76(s,1H),4.05-3.84(m,2H),3.82-3.68(m,2H),3.56(s,3H),2.88(s,3H),2.82-2.68(m,2H),2.31(s,3H),1.34(s,9H).
175	6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	337.2 338.5	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 14.03(s,1H),7.47(s,1H),7.43(dd,J=8.1,2.0Hz,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.14(s,1H),5.84(s,1H),4.21(d,J=2.8Hz,2H),3.84(t,J=5.4Hz,2H),2.53(s,3H),2.29(s,3H),2.27-2.24(m,2H),1.32(s,9H).
176	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(4-ピリジル)-1H-ピリジン-4-オン	366.15 367.2	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 11.57(s,1H),8.60(d,J=5.0Hz,2H),7.45(s,1H),7.42(s,1H),7.32(d,J=5.6Hz,2H),6.20(s,1H),2.32(s,3H),2.16(s,3H),1.48(s,9H).
177	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-フェニル-1H-ピリジン-4-オン	365.15 366.1	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆)δ 11.42(s,1H),7.50-7.36(m,4H),7.31(t,J=7.3Hz,1H),7.25(s,1H),7.23(s,1H),6.11(s,1H),2.33(s,3H),2.12(s,3H),1.48(s,9H).[1]
178	5-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-2-メチル-ピラゾール-3-カルボン酸	413.15 414.4	
179	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	405.14 406.3	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 8.29(s,1H),7.91(s,1H),7.53(t,J=59.7Hz,1H),7.48(s,1H)and 7.41(s,1H),6.49(s,1H),2.46(s,3H),2.32(s,3H),1.52(s,9H).

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

化合物 番号	化合物名	LC/MS (m/z 計算 値)、 実測値 [M+H] ⁺	NMR(ppm でのシフト)
180	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(3-メトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	399.17 400.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.63(s,1H),7.54(s,1H),7.51(s,1H),7.02(s,1H),3.93(s,3H),3.84(s,3H),2.54(s,3H),2.33(s,3H),1.53(s,9H).
181	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル-1H-ピリジン-4-オン	406.16 407.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 9.05(d,J=1.4Hz,1H),8.76(dd,J=4.8,1.4Hz,1H),8.31(s,1H),8.02(d,J=4.9Hz,1H),7.58(s,2H),7.18(s,1H),2.63(s,3H),2.41(s,3H),1.54(s,9H).
182	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1-メチルスルホニルピラゾール-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン	433.12 434.3	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 8.39(s,1H),8.06(s,1H),7.49(s,1H),7.42(s,1H),6.56(s,1H),3.47(s,3H),2.48(s,3H),2.33(s,3H),1.52(s,9H).
183	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(1-シクロプロピルピラゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	395.18 396.5	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.95(s,1H),7.67(s,1H),7.50(s,1H),7.44(s,1H),6.70(s,1H),3.78-3.68(m,1H),2.52(s,3H),2.32(s,3H),1.52(s,9H),1.21-1.03(m,4H).
184	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	404.12 404.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.64(s,1H),7.54(s,1H),7.53(s,1H),7.01(s,1H),3.95(s,3H),2.50(s,3H),2.35(s,3H),1.53(s,9H).
185	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(1-イソプロピルピラゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	397.19 398.5	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 8.01(s,1H),7.76(s,1H),7.55(s,1H),7.52(s,1H),7.05(s,1H),4.63(hept,J=6.6Hz,1H),2.66(s,3H),2.34(s,3H),1.56(d,J=6.7Hz,6H),1.53(s,9H).
186	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(5-フルオロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	387.15 388.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.57(d,J=3.1Hz,1H),7.53(s,1H),7.50(s,1H),6.91(s,1H),3.83(d,J=1.2Hz,3H),2.55(s,3H),2.34(s,3H),1.52(s,9H).
187	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(1-エチルピラゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	383.18 384.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 8.01(s,1H),7.76(s,1H),7.55(s,1H),7.52(s,1H),7.07(s,1H),4.29(q,J=7.3Hz,2H),2.67(s,3H),2.34(s,3H),1.57-1.48(m,12H).

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

化合物 番号	化合物名	LC/MS (m/z 計算 値)、 実測値 [M+H] ⁺	NMR(ppm でのシフト)
188	5-[6-(4-tert-ブチル-5-クロ ロ-2-メチル-フェニル)-2- メチル-4-オキシ-1H-ピリ ジン-3-イル]オキサゾー ル-2-カルボキサミド	399.13 400.55	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.80(s,1H),7.47(s,1H),7.40(s,1H),6.3 8(s,1H),2.61(s,3H),2.32(s,3H),1.51(s, 9H).
189	3-[1-(アゼチジン-3-イル) ピラゾール-4-イル]-6-(4- tert-ブチル-5-クロロ-2-メ チル-フェニル)-2-メチル -1H-ピリジン-4-オン	410.19 411.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 8.10(s,1H),7.98(s,1H),7.55(s,1H),7.5 3(s,1H),7.13(s,1H),5.56(p,J=7.3Hz,1 H),4.68- 4.55(m,4H),2.69(s,3H),2.34(s,3H),1.5 3(s,9H).
190	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ- 2-メチル-フェニル)-2-メ チル-3-(4,5,6,7-テトラヒ ドロピラゾロ[1,5-a]ピラ ジン-3-イル)-1H-ピリジ ン-4-オン	410.19 411.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.77(s,1H),7.55(s,1H),7.51(s,1H),7.0 2(s,1H),4.55(t,J=5.9Hz,2H),4.47(s,2H ,3.89(t,J=5.9Hz,2H),2.59(s,3H),2.36(s,3H),1.53(s,9H).
191	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ- 2-メチル-フェニル)-2-メ チル-3-[3-(トリフルオロ メチル)-1H-ピラゾール- 5-イル]-1H-ピリジン-4- オン	423.13 424.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.50(s,1H),7.43(s,1H),6.79(s,1H),6.5 7(s,1H),2.48(s,3H),2.33(s,3H),1.52(s, 9H).
192	6-(5-クロロ-2-メチル-4- (1,1,1-トリフルオロ-2-メ チルプロパン-2-イル)フェ ニル)-2-メチル-3-(1-メ チル-1H-ピラゾール-4-イ ル)ピリジン-4(1H)-オン	423.13 424.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.98(s,1H),7.76(s,1H),7.70(s,1H),7.6 4(s,1H),7.15(s,1H),4.00(s,3H),2.69(s, 3H),2.36(s,3H),1.84(s,6H).

10

20

30

【0582】

実施例 28

6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-
ピラジン-2-イル-1H-ピリジン-4-オン(193)

ステップ1: 4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-ヨード-2-メチル-ピリジン

【化523】

40



無水アセトニトリル(0.6mL)中の4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-
ピリジン-3-カルボン酸(25mg、0.09mmol)、ヨウ素(91mg、0.
36mmol)、及びリン酸カリウム(19mg、0.09mmol)の混合物を、10
0℃で2日間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をチオ硫酸ナトリウムの10%
水溶液で希釈し、DCM(2回)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸

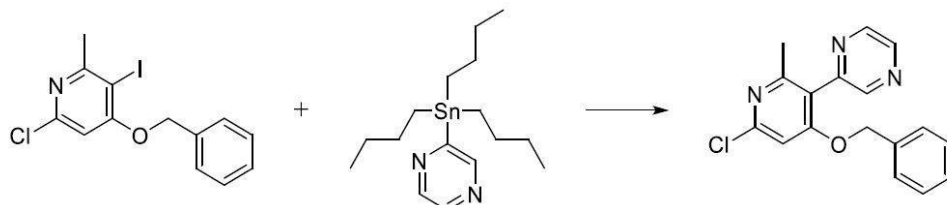
50

マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-ヨード-2-メチル-ピリジンを得た。ESI-MS m/z 計算値 358.95、実測値 359.9 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.28 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.74 (s, 3H)。

【0583】

ステップ2：2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)ピラジン

【化524】

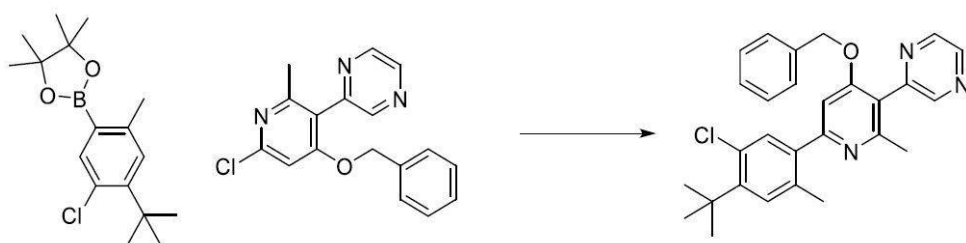


4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-ヨード-2-メチル-ピリジン (50 mg、0.14 mmol)、トリブチル(ピラジン-2-イル)スタナン (66 mg、0.18 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (30 mg、0.026 mmol) 並びに CuI (15 mg、0.08 mmol) 及びトルエン (1.5 mL) を充填したマイクロ波バイアルを、窒素雰囲気下で 30~60 秒間脱気した。バイアルを密封し、110℃で 20 時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及び次いで、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中 0-50% EtOAc を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)ピラジン (38 mg、88%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 311.08、実測値 312.3 ($M+1$)⁺。

【0584】

ステップ3：2-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]ピラジン

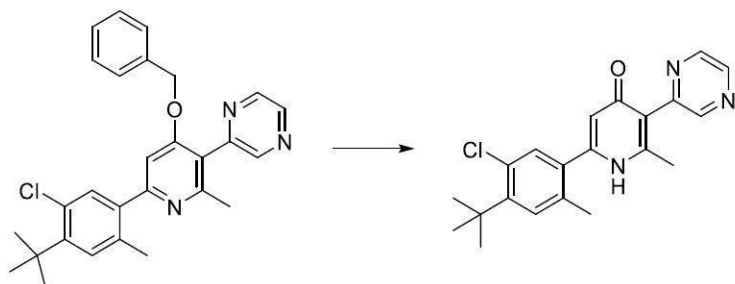
【化525】



2-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)ピラジン (37 mg、0.12 mmol)、2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (40 mg、0.13 mmol)、及びリン酸三カリウム (1 M の 350 μ L、0.35 mmol) をジオキサン (1 mL) 中で合わせ、窒素で 1 分間パージした。PdCl₂(dtbpf) (16 mg、0.02 mmol) を添加し、反応物を、窒素で更に 1 分間パージし、次いで、密封し、室温で 30 分間攪拌した。反応物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機物を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中 0-30% EtOAc を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、2-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]ピラジン (27 mg、50%)

)を得た。ESI-MS m/z 計算値 457.19、実測値 458.5 ($M+1$)⁺.
【0585】

ステップ4: 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピラジン-2-イル-1H-ピリジン-4-オン(193)
【化526】



EtOH (1 mL) 中の 2-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル]ピラジン (37 mg、0.08 mmol) の溶液に、Pd/C、ウェット、Degussa (10% w/w の 18 mg、0.017 mmol) を添加し、反応混合物を真空下で脱気し、窒素を充填し戻した。反応混合物を、バルーンを使用して水素雰囲気下で 10 分間攪拌した。反応混合物をセライトのプラグに通して濾過し、メタノールで洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗物質を、DCM 中 0-5% MeOH を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピラジン-2-イル-1H-ピリジン-4-オン (193、29 mg、94%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 367.14、実測値 368.1 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

【0586】

以下の化合物を、適切なスタナンを使用して、実施例 28 (ステップ 2~ステップ 4) に示される経路と類似した経路を使用して合成した。スティルカップリングとそれに続く鈴木カップリング及び脱保護により以下の化合物を得た。

【表 7 - 1】

表 7.

化合物 番号	化合物名	LC/MS (m/z 計算 値)、 実測値 [M+H] ⁺	NMR(ppm でのシフト)
194	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(6-メトキシ-2-ピリジル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	396.16 397.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.76(dd,J=8.4,7.3Hz,1H),7.49(s,1H),7.42(s,1H),7.08(dd,J=7.3,0.8Hz,1H),6.79(dd,J=8.4,0.8Hz,1H),6.49(s,1H),3.92(s,3H),2.35(s,3H),2.30(s,3H),1.52(s,9H)
195	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(6-オキノ-1H-ピリジン-2-イル)-1H-ピリジン-4-オン	382.14 383.3	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.85(dd,J=9.2,6.9Hz,1H),7.57(s,1H),7.54(s,1H),7.15(s,1H),6.78(dd,J=9.2,1.0Hz,1H),6.69(dd,J=6.9,1.0Hz,1H),2.58(s,3H),2.36(s,3H),1.53(s,9H)
196	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(3-メトキシピラジン-2-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	397.16 398.5	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 8.34-8.27(m,2H),7.53(s,1H),7.52(s,1H),6.81(s,1H),3.99(s,3H),2.36(s,3H),2.31(s,3H),1.53(s,9H).
197	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(1,2-ジメチルイミダゾール-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	383.18 384.52	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.80(s,1H),7.57(s,1H),7.56(s,1H),7.19(s,1H),3.91(s,3H),2.73(s,3H),2.71(s,3H),2.36(s,3H),1.53(s,9H).
198	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1-メチルピラゾール-3-イル)-1H-ピリジン-4-オン	369.16 370.5	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.85(d,J=2.4Hz,1H),7.58-7.53(m,2H),7.23(s,1H),6.72(d,J=2.4Hz,1H),4.04(s,3H),2.76(s,3H),2.35(s,3H),1.53(s,9H).
199	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(2-メチルトリアゾール-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン	370.16 371.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 8.02(s,1H),7.51(s,1H),7.47(s,1H),6.75(s,1H),4.26(s,3H),2.61(s,3H),2.33(s,3H),1.52(s,9H).
200	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)-1H-ピリジン-4-オン	371.15 372.5	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.51(s,1H),7.48(s,1H),6.65(s,1H),4.47(s,3H),2.40(s,3H),2.35(s,3H),1.52(s,9H)

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

化合物 番号	化合物名	LC/MS (m/z 計算 値)、 実測値 [M+H] ⁺	NMR(ppm でのシフト)
201	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-[1-(メトキシメチル)イミダゾール-2-イル]-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	399.17 400.66	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD)δ 7.95(d, J=2.1Hz, 1H), 7.82(d, J=2.1Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.47(s, 1H), 6.53(s, 1H), 5.44(s, 2H), 3.40(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.52(s, 9H).
202	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-1H-ピリジン-4-オン	357.14 358.4	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD)δ 7.49(s, 1H), 7.44(s, 1H), 6.49(s, 1H), 2.79(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.52(s, 9H).
203	6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-4(1H)-オン	369.16 370.4	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD)δ 9.13(d, J=2.2Hz, 1H), 7.74(d, J=1.5Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.51(s, 1H), 6.86(s, 1H), 3.80(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.53(s, 9H).

10

20

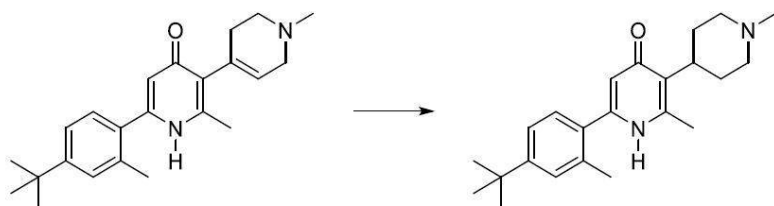
【0587】

実施例 29

6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1-メチル-4-ピペリジル)-1H-ピリジン-4-オン (204)

ステップ1: 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1-メチル-4-ピペリジル)-1H-ピリジン-4-オン (204)

【化527】



30

メタノール (5 mL) 中の 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン (15 mg、0.04 mmol) の攪拌溶液に、Pd/C (10% w/v の 5 mg) を添加した。反応混合物を、バルーンを使用して、水素雰囲気下で、室温で3日間攪拌した。反応混合物を濾過し、5 mM 塩酸を含む水中 5-50% アセトニトリルを使用した逆相分取クロマトグラフィー (C₁₈) によって精製して、6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1-メチル-4-ピペリジル)-1H-ピリジン-4-オン (204、およそ 11.3 mg、75%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 352.25、実測値 353.4 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.50 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.77 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.70 (d, J=3.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.78 (d, J=13.9 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H)。

40

50

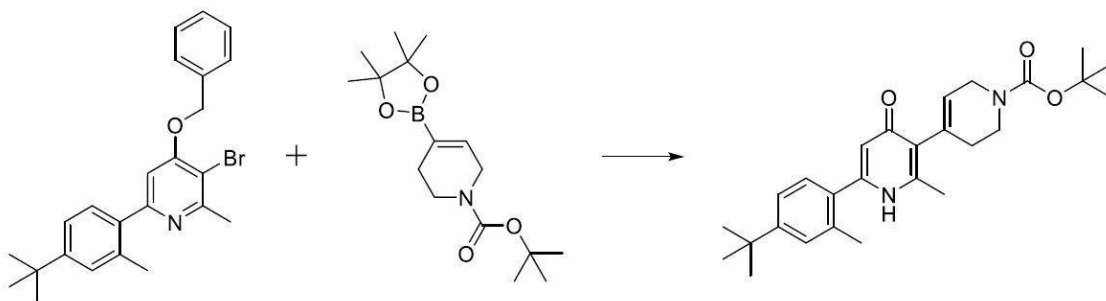
【0588】

実施例30

6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン(205)

ステップ1: tert-ブチル 4-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

【化528】



10

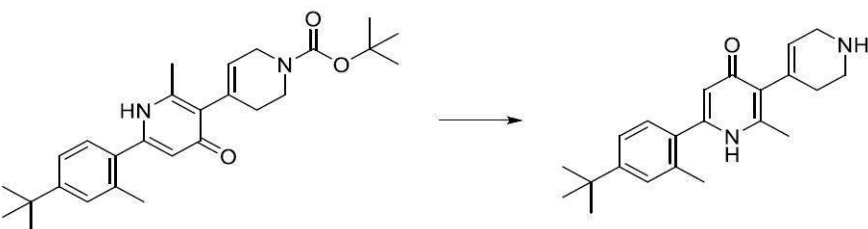
tert-ブチル 4-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレートを、実施例27(ステップ4及びステップ5)で見られる手順と類似した手順を使用して、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレートから調製した。ESI-MS m/z 計算値 526.32、実測値 527.0 ($M+1$)⁺.

20

【0589】

ステップ2: 6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン(205)

【化529】



30

tert-ブチル 4-[6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(20mg、0.045mmol)に、DCM中のTFA(1:1)(5mL)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。反応物を濃縮し、5mM塩酸を含む水中5-40%アセトニトリルを使用した逆相分取クロマトグラフィー(C₁₈)によって精製して、6-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン(205、2.3mg、7%)を得た。¹H NMR(400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.52-7.41(m, 2H), 7.40-7.31(m, 1H), 6.94(s, 1H), 5.90(s, 1H), 3.90(s, 2H), 3.52(t, J=6.2 Hz, 3H), 2.66(s, 2H), 2.61(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.36(d, J=1.8 Hz, 9H). ESI-MS m/z c

40

50

alc. 336.22, found 337.3 (M+1)⁺.

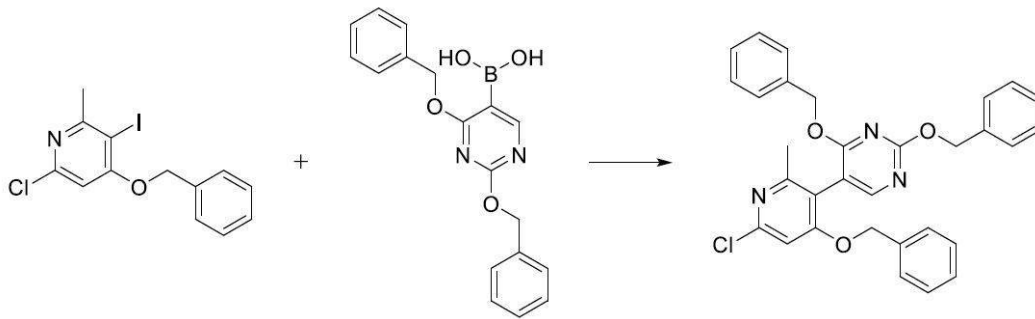
【0590】

実施例 31

5-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキシ-1H-ピリジン-3-イル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(206)

ステップ1: 2,4-ジベンジルオキシ-5-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)ピリミジン

【化530】



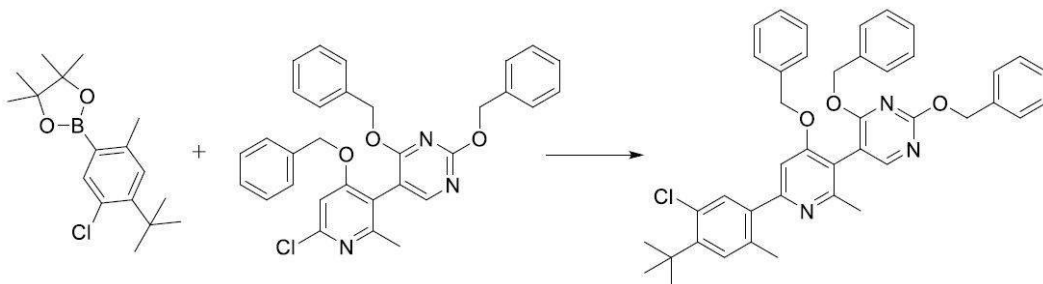
マイクロ波バイアルに、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-ヨード-2-メチル-ピリジン(115mg、0.32mmol)、(2,4-ジベンジルオキシピリミジン-5-イル)ボロン酸(125mg、0.35mmol)、PdCl₂(dtbpf)(38mg、0.06mmol)、及びリン酸カリウム(325mg、1.53mmol)を充填した。ジオキサン(3mL)及び水(1mL)を添加し、反応混合物を窒素下で脱気した。チューブを密封し、

45℃で7時間撹拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及び次いで、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中0-50%EtOAcを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、2,4-ジベンジルオキシ-5-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)ピリミジン(120mg、65%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.15(s, 1H), 7.48-7.43(m, 2H), 7.39-7.32(m, 3H), 7.29-7.20(m, 8H), 7.20-7.13(m, 2H), 7.08(s, 1H), 5.48-5.38(m, 4H), 5.15(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.06(d, J=12.2 Hz, 1H), 2.20(s, 3H). ESI-MS m/z 計算値523.16、実測値524.6 (M+1)⁺.

【0591】

ステップ2: 2,4-ジベンジルオキシ-5-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]ピリミジン

【化531】



10

20

30

40

50

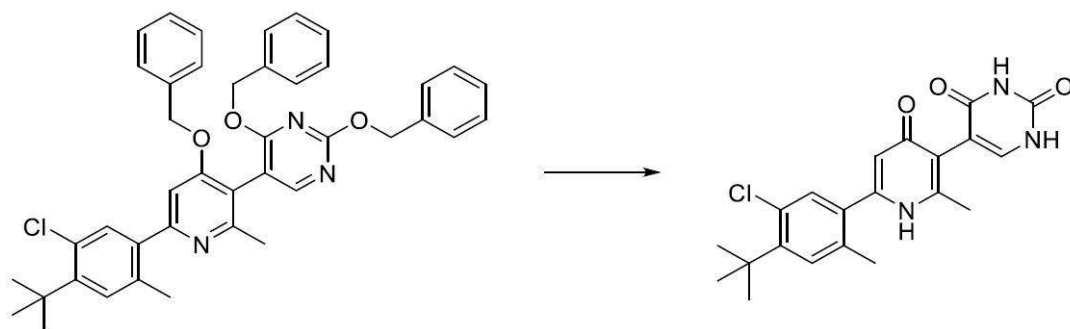
マイクロ波バイアルに、2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(20mg、0.06mmol)、2,4-ジベンジルオキシ-5-(4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル)ピリミジン(30mg、0.05mmol)、PdCl₂(dtbpf)(7mg、0.01mmol)、及びリン酸カリウム(55mg、0.26mmol)を充填した。次いで、ジオキサン(1μL)及び水(300μL)を添加し、反応混合物を窒素下で脱気した。チューブを密封し、45℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及び次いでブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中0-70%EtOAcを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、2,4-ジベンジルオキシ-5-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]ピリミジンを得た。ESI-MS m/z 計算値669.27、実測値670.8(M+1)⁺.

10

【0592】

ステップ3: 5-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(206)

【化532】



20

2,4-ジベンジルオキシ-5-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]ピリミジンを、MeOH(4mL)中に溶解した。次いで、パラジウム炭素10%(ウェット)(8mg、0.004mmol)を添加し、得られた混合物を、水素雰囲気下に置き、25℃で15分間攪拌した。溶媒を除去し、反応混合物を、5mM HClを含む水中10-99%アセトニトリルを使用した逆相HPLC(C₁₈)によって精製して、5-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(206、12mg、58%)を得た。ESI-MS m/z 計算値399.13、実測値400.4(M+1)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.53(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.46(s, 1H), 6.78(s, 1H), 2.43(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.52(s, 9H).

30

40

【0593】

以下の化合物を、必要な場合、保護基と適切なボロン酸塩を使用して、実施例31(ステップ1~ステップ3)に示される経路と類似した経路を使用して合成した。鈴木カップリングとそれに続く第2の鈴木カップリング及び脱保護により以下の化合物を得た。

50

【表 8】

表 8.

化合物 番号	化合物名	LC/MS (m/z 計算 値)、 実測値 [M+H] ⁺	NMR(ppm でのシフト)
207	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-1H-ピリジン-4-オン	370.14 371.5	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.47(s,1H),7.40(s,1H),6.75(s,1H),6.37(s,1H),2.50(s,3H),2.36(s,3H),2.32(s,3H),1.51(s,9H)
208	4-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-2-メチル-ピラゾール-3-カルボニトリル	394.16 395.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.64(s,1H),7.47(s,1H),7.42(s,1H),6.37(s,1H),4.10(s,3H),2.35(s,3H),2.33(s,3H),1.51(s,9H)
209	6-(6-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2-メチル-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン	370.16 371.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.99(s,1H),7.92(s,1H),7.77(s,1H),7.19(s,1H),4.00(s,3H),2.70(s,3H),2.52(s,3H),1.54(s,9H).
210	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピリジン-4-オン	355.15 356.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.88(s,2H),7.52(s,1H),7.47(s,1H),6.80(s,1H),2.57(s,3H),2.33(s,3H),1.52(s,9H)
211	4-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-1-メチル-ピラゾール-3-カルボニトリル	394.16 395.3	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.81(s,1H),7.47(s,1H),7.41(s,1H),6.37(s,1H),4.02(s,3H),2.35-2.30(m,6H),1.51(s,9H)
212	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン	355.15 356.52	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.78(s,2H),7.54(s,1H),7.52(s,1H),6.87(s,1H),2.57(s,3H),2.36(s,3H),1.53(s,9H).

【0594】

実施例 32

6-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(213)

ステップ1: 6-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリル

10

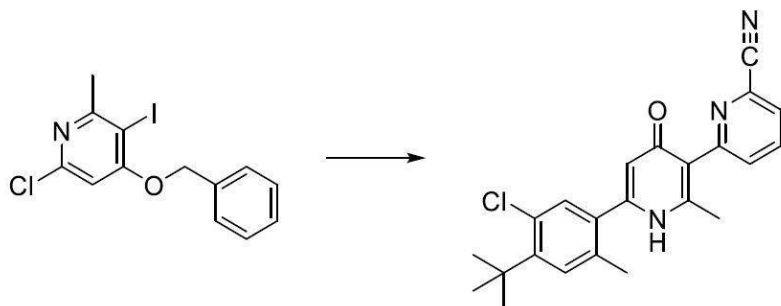
20

30

40

50

【化 5 3 3】



10

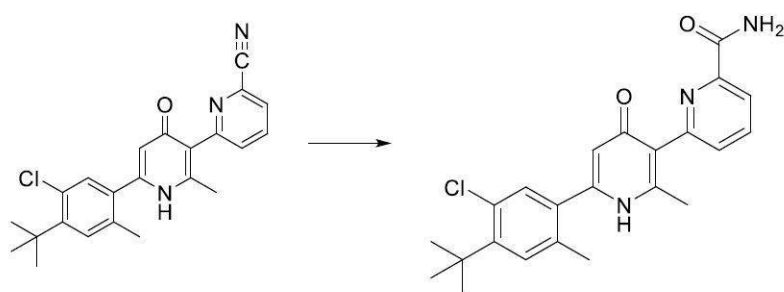
6-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリルを、実施例31(ステップ1～ステップ3)で見られる手順と類似した手順を使用して、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリルから調製した。

【0595】

ステップ2: 6-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(213)

20

【化 5 3 4】



30

6-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリルを、DMSO(875 μ L)中に溶解し、炭酸カリウム(43mg、0.31mmol)及び過酸化水素(30%w/vの150 μ L、1.32mmol)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。5mM塩酸を含む水中1-100%ACNを使用した高圧逆相クロマトグラフィー(C₁₈)による精製によって、6-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(213、6mg、19%)を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値409.15、実測値410.7(M+1)⁺。¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.23(dd, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 8.16(t, J=7.7 Hz, 1H), 7.82(dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.19(s, 1H), 2.55(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.54(s, 9H)。

40

【0596】

実施例33

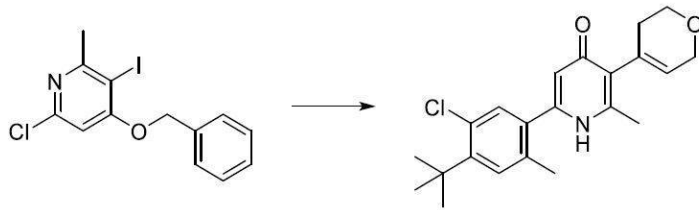
6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピリジン-4-オン(214)

ステップ1: 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オ

50

ン

【化 5 3 5】

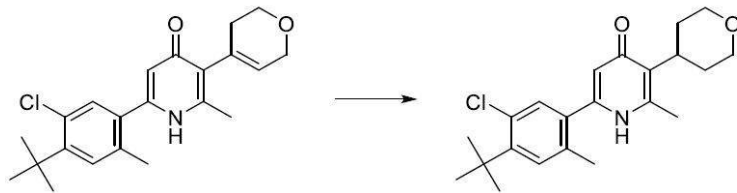


6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンを、実施例 31 (ステップ 1~ステップ 3) で見られる手順と類似した手順を使用して、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランから調製した。ESI-MS m/z 計算値 371.16、実測値 372.6 ($M+1$)⁺.

【0597】

ステップ 2: 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピリジン-4-オン (214)

【化 5 3 6】



6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-ピリジン-4-オン (214) を、実施例 29 で見られる手順と類似した手順を使用して、6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンから調製した。ESI-MS m/z 計算値 373.18、実測値 374.4 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.06 (dd, $J=11.4, 4.4$ Hz, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

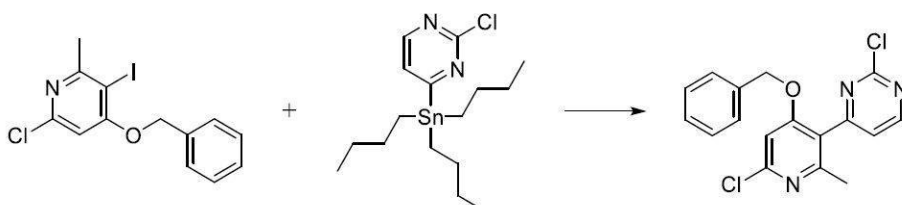
【0598】

実施例 34

4-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-カルボキサミド (215)

ステップ 1: 4-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2-クロロ-ピリミジン

【化 5 3 7】



10

20

30

40

50

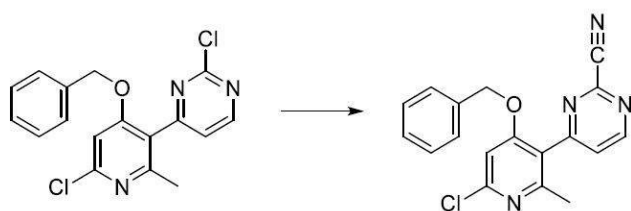
マイクロ波バイアルに、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-ヨード-2-メチル-ピリジン (200 mg、0.55 mmol)、トリブチル- (2-クロロピリミジン-4-イル) スタナン (293 mg、0.72 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (115 mg、0.1 mmol)、CuI (22 mg、0.11 mmol)、及びトルエン (6 mL) を充填した。反応混合物を窒素雰囲気下で30~60秒間脱気した。バイアルを密封し、110℃で20時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中0-50% EtOAcを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、所望の生成物4-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2-クロロ-ピリミジン (126 mg、65%) を得た。ESI-MS m/z 計算値345.04、実測値348.2 (M+3)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 6H), 5.26 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。

10

【0599】

ステップ2：4-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル) ピリミジン-2-カルボニトリル

【化538】



20

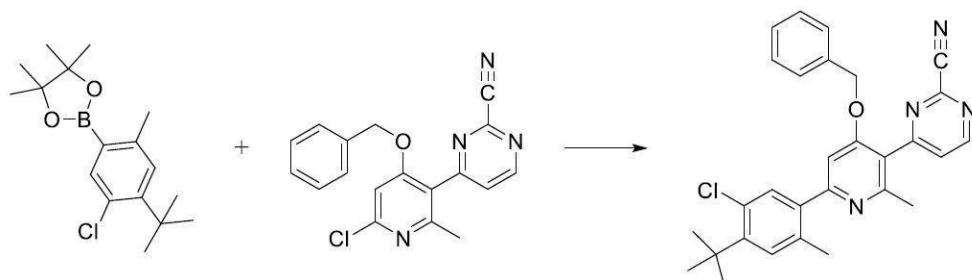
4-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル)-2-クロロ-ピリミジン (110 mg、0.32 mmol)、シアン化ナトリウム (25 mg、0.51 mmol)、DABCO (5 mg、0.04 mmol)、DMSO (500 μL)、及び水 (250 mL) を充填したバイアルを室温で16時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、水層を酢酸エチル (2回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中0-50% EtOAcを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、4-(4-ベンジルオキシ-6-クロロ-2-メチル-3-ピリジル) ピリミジン-2-カルボニトリル (93 mg、87%) を得た。ESI-MS m/z 計算値336.07、実測値338.3 (M+1)⁺。

30

【0600】

ステップ3：4-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル] ピリミジン-2-カルボニトリル

【化539】



40

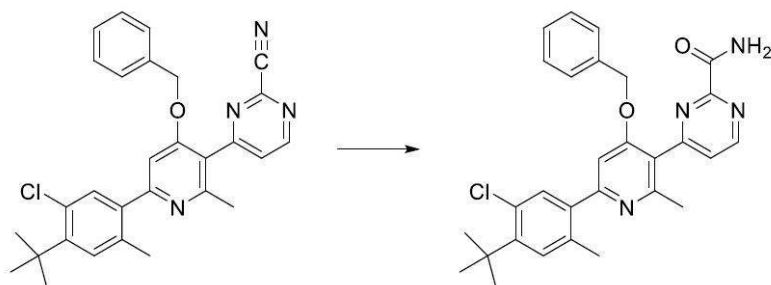
4-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル] ピリミジン-2-カルボニトリルを、実施例28 (ステップ3) で見られる手順と類似した手順を使用して、2-(4-tert-ブチ

50

ル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランから調製した。ESI-MS m/z 計算値 482.18、実測値 483.5 ($M+1$)⁺。

【0601】

ステップ4：4-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]ピリミジン-2-カルボキサミド
【化540】



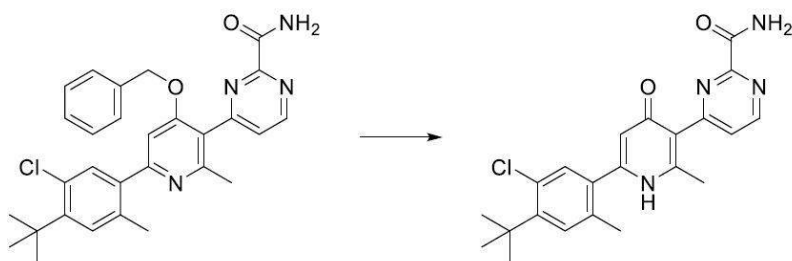
10

DMSO (1 mL) 中の 4-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]ピリミジン-2-カルボニトリル (50 mg、0.10 mmol) 及び炭酸カリウム (45 mg、0.32 mmol) の溶液に、水中の過酸化水素 (30% w/v の 160 μ L、1.41 mmol) を添加した。得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中 0-100% EtOAc を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製して、4-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]ピリミジン-2-カルボキサミド (37 mg、71%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 500.19、実測値 501.5 ($M+1$)⁺。

20

【0602】

ステップ5：4-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-カルボキサミド (215)
【化541】



40

4-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-カルボキサミド (215) を、実施例 28 (ステップ4) に類似した手順を使用して、4-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]ピリミジン-2-カルボキサミドから調製した。ESI-MS m/z 計算値 410.15、実測値 411.5 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.91 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.81 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

50

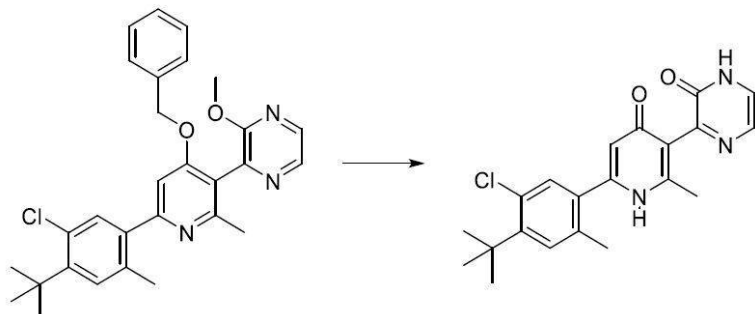
【0603】

実施例35

3-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-1H-ピラジン-2-オン(216)

ステップ1: 3-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-1H-ピラジン-2-オン(216)

【化542】



10

2-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル]-3-メトキシ-ピラジンを、1,4-ジオキサン(1mL)中に溶解し、HCl水溶液(1Mの1.5mL、1.5mmol)を添加し、得られた混合物を100℃で一晩攪拌した。部分的に完了した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、塩基性化し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及び次いで、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。水(HCl修飾剤)中10-99%アセトニトリルを使用した逆相HPLC(C₁₈)による精製によって、3-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]-1H-ピラジン-2-オン(216、4mg、14%)を得た。ESI-MS m/z 計算値397.15、実測値398.5(M+1)+. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.68(d, J=4.0 Hz, 1H), 7.60(d, J=4.0 Hz, 1H), 7.57-7.53(m, 2H), 7.09(s, 1H), 2.49(s, 3H), 2.36(s, 3H), 1.53(s, 9H). ESI-MS m/z calc. 397.15, found 398.5(M+1)+.

20

30

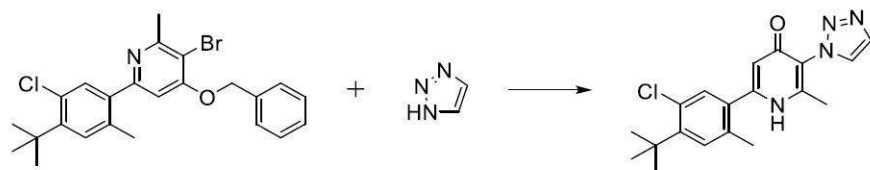
【0604】

実施例36

6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(トリアゾール-1-イル)-1H-ピリジン-4-オン(217)

ステップ1: 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-(トリアゾール-1-イル)-1H-ピリジン-4-オン(217)

【化543】



40

マイクロ波バイアルに、4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン(45mg、0.1mmol)、1H-トリアゾール(30μL)、CuI(19mg、1mmol)、N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(30μL、0.28mmol)、及びDMSO

50

(1 μL) を充填した。次いで、反応混合物を窒素下で5分間脱気した。チューブを密封し、150℃で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、5 mM HClを含む水中10-99%アセトニトリルを使用した逆相HPLC (C₁₈) によって2回精製して、6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-(トリアゾール-1-イル)-1H-ピリジン-4-オン (217、5 mg、14%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 356.14, found 357.3 (M+1)⁺.

10

【0605】

以下の化合物を、適切な複素環を使用して、実施例36に示される経路と類似した経路を使用して合成した。ウルマンカップリングにより以下の化合物を得た。(N, N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン又は炭酸セシウムを塩基として使用した)。

【表9】

表9.

化合物 番号	化合物名	LC/MS (m/z 計算 値)、 実測値 [M+H] ⁺	NMR(ppm でのシフト)
218	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソイミダゾール-1-イル)-1H-ピリジン-4-オン	385.16 386.46	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD)δ 7.55(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.13(s, 1H), 6.75(d, J=3.0Hz, 1H), 6.61(d, J=3.0Hz, 1H), 3.36(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.53(s, 9H).
219	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-(4-メチルピラゾール-1-イル)-1H-ピリジン-4-オン	369.16 370.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆)δ 13.50-12.50(br s, 1H), 7.61(br s, 1H), 7.53(br s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.47(s, 1H), 6.64(s, 1H), 2.31(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.49(s, 9H).
220	6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-1H-ピリジン-4-オン	370.16 371.2	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD)δ 8.89(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.47(s, 1H), 6.69(s, 1H), 2.51(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.52(s, 9H).
221	6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-4(1H)-オン	356.14 357.12	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD)δ 8.89(br s, 1H), 8.38(br s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.51(s, 1H), 6.88(s, 1H), 2.40(s, 3H), 2.36(s, 3H), 1.53(s, 9H).

20

30

40

【0606】

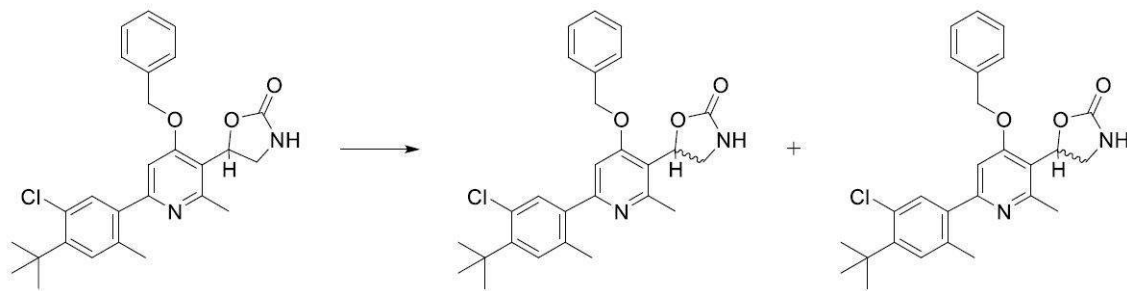
実施例37

rel-(S)-5-(6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン (222) 及び rel-(R)-5-(6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン (223)

ステップ1: SFC分離: rac-5-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル]オキサゾリジン-2-オン

50

【化 5 4 4】



10

rac-5-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル]オキサゾリジン-2-オンを、以下の条件を使用してSFC分離に供した：ChiralPak IGカラム5 μ m、(250 $\times$ 21.2 mm) 40 $^{\circ}$ C、溶出：28% MeOH (20 mM NH₃)、72% CO₂、流量：70 mL/分、濃度：メタノール（修飾剤なし）中26.7 mg/mL、注入体積：500 μ L、圧力：152 bar、波長：210 nm、10分間実行。エナンチオマーの保持時間を、これらの条件に基づいて決定した。

【0607】

ピーク1（エナンチオマー1）：rel-(S)-5-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル]オキサゾリジン-2-オン。ESI-MS m/z 計算値464.18、実測値465.28 (M+1)⁺；保持時間：6.17分。

20

【0608】

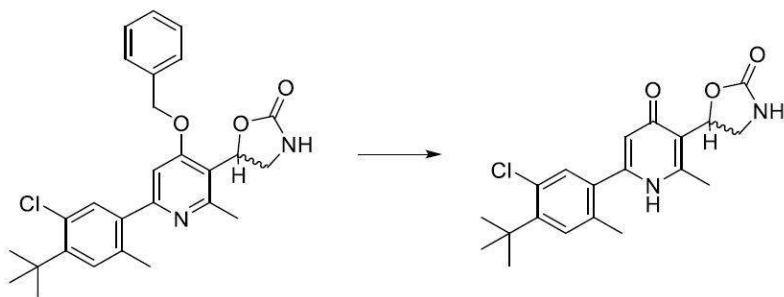
ピーク2（エナンチオマー2）：rel-(R)-5-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル]オキサゾリジン-2-オンESI-MS m/z 計算値464.18、実測値465.27 (M+1)⁺；保持時間：7.27分。

【0609】

ステップ2a：rel-(S)-5-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]オキサゾリジン-2-オン(222)

30

【化 5 4 5】



40

rel-(S)-5-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]オキサゾリジン-2-オン(222)を、実施例31（ステップ3）で見られる手順と類似した手順を使用して、rel-(S)-5-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル]オキサゾリジン-2-オンから調製した。ESI-MS m/z 計算値374.14、実測値375.4 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.00 (dd, J=9.6, 8.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, J=9.7, 8.4 Hz, 1H), 3.74 (t, J

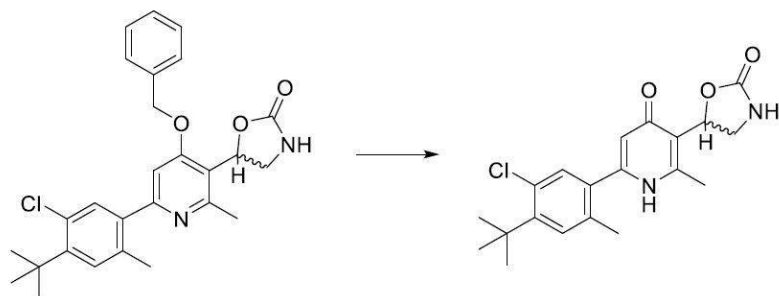
50

= 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

【0610】

ステップ2b: rel-(R)-5-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]オキサゾリジン-2-オン(223)

【化546】



10

rel-(R)-5-[6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル]オキサゾリジン-2-オン(223)を、実施例31(ステップ3)で見られる手順と類似した手順を使用して、rel-(R)-5-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル]オキサゾリジン-2-オンから調製した。ESI-MS m/z 計算値374.14、実測値375.4 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.00 (dd, J=9.6, 8.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, J=9.7, 8.4 Hz, 1H), 3.74 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

20

【0611】

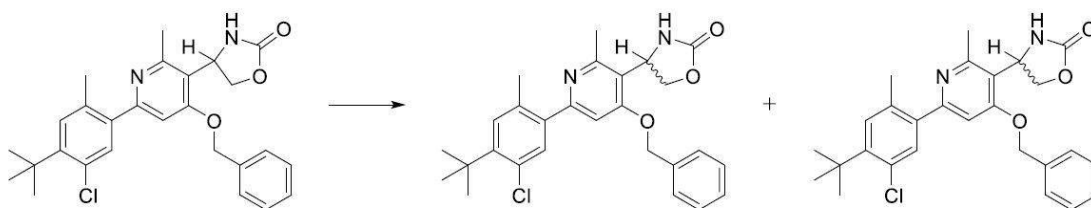
実施例38

rel-(S)-4-(6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン(224)及びrel-(R)-4-(6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル)オキサゾリジン-2-オン(225)

30

ステップ1: SFC分離: rac-4-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル]オキサゾリジン-2-オン

【化547】



40

rac-4-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3-ピリジル]オキサゾリジン-2-オンを、以下の条件を使用してSFC分離に供した: Chiral Pak IGカラム5 μm、(250 × 21.2 mm) 40 °C、5-80% MeOH (20 mM NH₃) を使用、流量: 変動、濃度: メタノール(修飾剤なし)中24 mg/mL、注入体積: 500 μL、圧力:

50

変動、波長：210 nm、10 分間実行。エナンチオマーの保持時間を、これらの条件に基づいて決定した。

【0612】

ピーク1（エナンチオマー1）：rel-（S）-4-〔4-ベンジルオキシ-6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル）-2-メチル-3-ピリジル〕オキサゾリジン-2-オン（18 mg、99%）。ESI-MS m/z 計算値 464.18、実測値 465.27 (M+1)⁺；保持時間：5.43 分間。

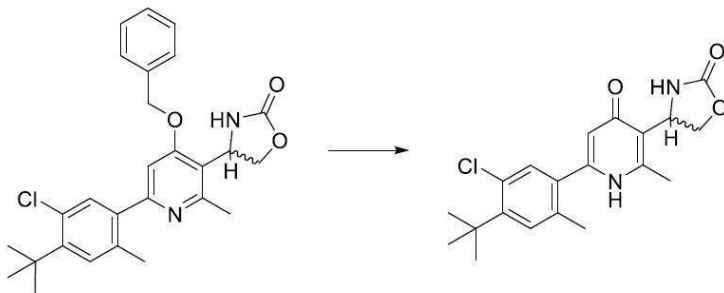
【0613】

ピーク2（エナンチオマー2）：rel-（R）-4-〔4-ベンジルオキシ-6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル）-2-メチル-3-ピリジル〕オキサゾリジン-2-オン（18 mg、99%）ESI-MS m/z 計算値 464.18、実測値 465.27 (M+1)⁺；保持時間：8.52。

【0614】

ステップ2a：rel-（S）-4-〔6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル）-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル〕オキサゾリジン-2-オン（224）

【化548】



rel-（S）-4-〔6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル）-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル〕オキサゾリジン-2-オン（224）を、実施例31（ステップ3）で見られる手順と類似した手順を使用して、rel-（S）-4-〔4-ベンジルオキシ-6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル）-2-メチル-3-ピリジル〕オキサゾリジン-2-オン（ピーク1）から調製した。ESI-MS m/z 計算値 374.14、実測値 375.4 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.44 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.34 (dd, J=10.0, 6.0 Hz, 1H), 4.69 (dd, J=10.0, 8.3 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=8.2, 6.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

【0615】

ステップ2b：rel-（R）-4-〔6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル）-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル〕オキサゾリジン-2-オン（225）

10

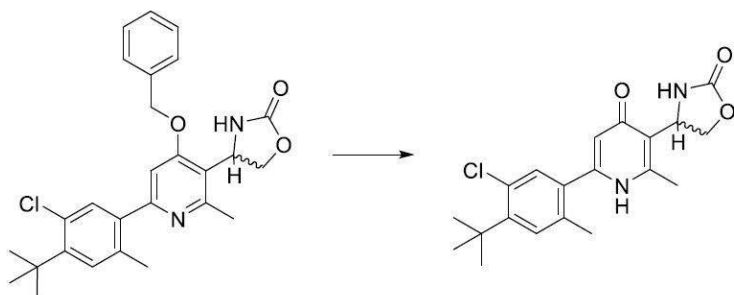
20

30

40

50

【化 5 4 9】



10

rel-(R)-4-[6-(4-tert-butyl-5-chloro-2-methylphenyl)-2-methyl-4-oxo-1H-pyridin-3-yl]オキサゾリジン-2-オン(225)を、実施例31(ステップ3)で見られる手順と類似した手順を使用して、rel-(R)-4-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-butyl-5-chloro-2-methylphenyl)-2-methyl-3-pyridyl]オキサゾリジン-2-オン(ピーク2)から調製した。ESI-MS m/z 計算値374.14、実測値375.4 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.44 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.34 (dd, $J=10.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J=10.0, 8.3$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J=8.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

20

【0616】

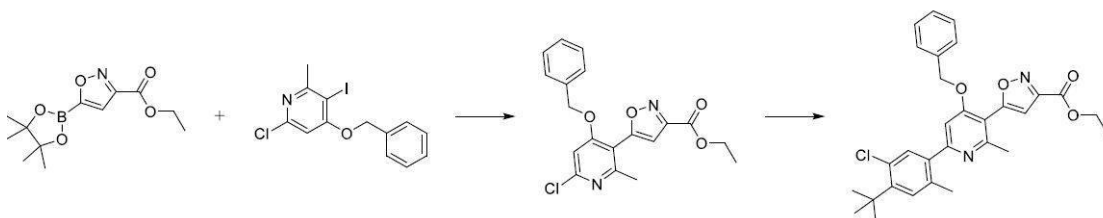
実施例39

5-[6-(4-tert-butyl-5-chloro-2-methylphenyl)-2-methyl-4-oxo-1H-pyridin-3-yl]イソキサゾール-3-カルボキサミド(226)

ステップ1: エチル5-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-butyl-5-chloro-2-methylphenyl)-2-methyl-3-pyridyl]イソキサゾール-3-カルボキシレート

30

【化 5 5 0】



エチル5-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-butyl-5-chloro-2-methylphenyl)-2-methyl-3-pyridyl]イソキサゾール-3-カルボキシレートを、実施例31(ステップ1及びステップ2)で見られる手順と類似した手順を使用して、4-ベンジルオキシ-6-chloro-3-yodo-2-methylpyridine及びエチル5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxisaborolan-2-yl)イソキサゾール-3-カルボキシレートから調製した。ESI-MS m/z 計算値518.19、実測値519.5 ($M+1$)⁺.

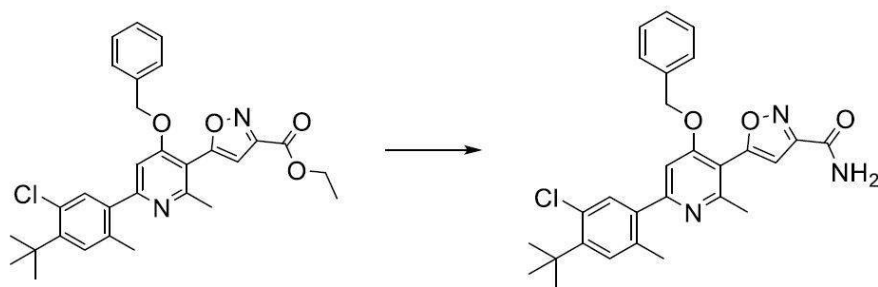
40

【0617】

ステップ2: 5-[4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-butyl-5-chloro-2-methylphenyl)-2-methyl-3-pyridyl]イソキサゾール-3-カルボキサミド

50

【化 5 5 1】

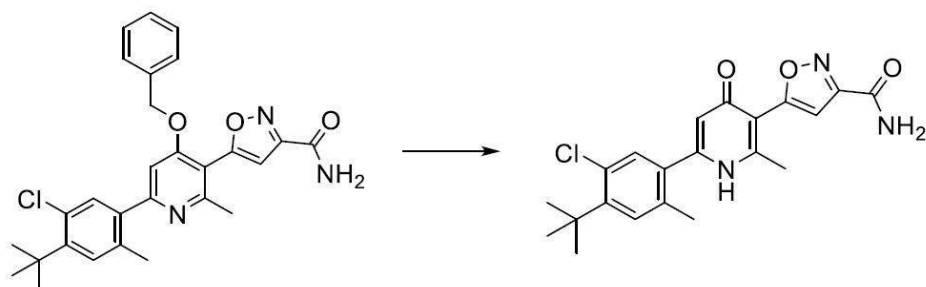


エチル 5-〔4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル〕イソキサゾール-3-カルボキシレート
を、1, 4-ジオキサン (550 μ L) 及び MeOH (550 μ L) の混合物、続いて、
NH₄OH (30% w/v の 600 μ L、5.13 mmol) 中に溶解し、45℃で35
分間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及
び次いで、ブラインで洗浄した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、
減圧下で濃縮して、5-〔4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-ピリジル〕イソキサゾール-3-カルボ
キサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値 489.18、実測値 490.5 (M+1)
+.

【0618】

ステップ3：5-〔6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル〕イソキサゾール-3-カルボキサ
ミド (226)

【化 5 5 2】



5-〔6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-4-オキソ-1H-ピリジン-3-イル〕イソキサゾール-3-カルボキサミド (2
26) を、実施例 31 (ステップ 3) で見られる手順と類似した手順を使用して、5-〔
4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)
)-2-メチル-3-ピリジル〕イソキサゾール-3-カルボキサミドから調製した。E
SI-MS m/z 計算値 399.13、実測値 400.3 (M+1)⁺. ¹H NMR
(400 MHz, CD₃OD) δ 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7
.21 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3
H), 1.51 (s, 9H).

【0619】

以下の化合物を、適切なボロン酸塩を使用して、実施例 39 (ステップ 1～ステップ 3
) に示される手順と類似した手順を使用して合成した。鈴木カップリングとそれに続く加
水分解及び脱保護により以下の化合物を得た。

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10.

化合物 番号	化合物名	LC/MS (m/z 計算 値)、 実測値 [M+H] ⁺	NMR(ppm でのシフト)
227	5-[6-(4-tert-ブチル-5-クロ ロ-2-メチル-フェニル)-2- メチル-4-オキソ-1H-ピリ ジン-3-イル]-4-メチル-オ キサゾール-2-カルボキ サミド	413.15 414.4	¹ H NMR(400MHz,CD ₃ OD)δ 7.48(s,1H),7.42(s,1H),6.37(s,1H),2.3 3(s,3H),2.31(s,3H),2.16(s,3H),1.51(s, 9H).

10

【0620】

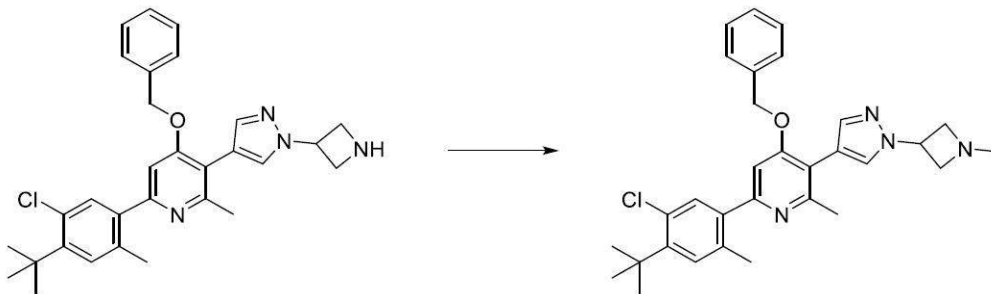
実施例 40

6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピラゾール-4-イル]-1H-ピリジン-4-オン(二塩酸塩)(228)

ステップ1: 4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピラゾール-4-イル]ピリジン

20

【化553】



30

マイクロ波バイアルに、3-[1-(アゼチジン-3-イル)ピラゾール-4-イル]-4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-ピリジン(117mg、0.2335mmol)、ホルムアルデヒド(36mg、1.2mmol)、及びMeOH(5mL)を充填し、シアノボラミド(ナトリウム塩)(32mg、0.51mmol)を添加し、続いて、AcOH(30μL、0.52mmol)を添加した。チューブを密封し、25℃で24時間攪拌した。追加のホルムアルデヒド(36mg、1.2mmol)及びシアノボラミド(ナトリウム塩)(32mg、0.51mmol)並びにAcOH(30μL、0.53mmol)を添加し、反応混合物を室温で24時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液及び次いで、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の0-10%MeOHを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピラゾール-4-イル]ピリジンを得た。ESI-MS m/z 計算値514.25、実測値515.6(M+1)⁺。

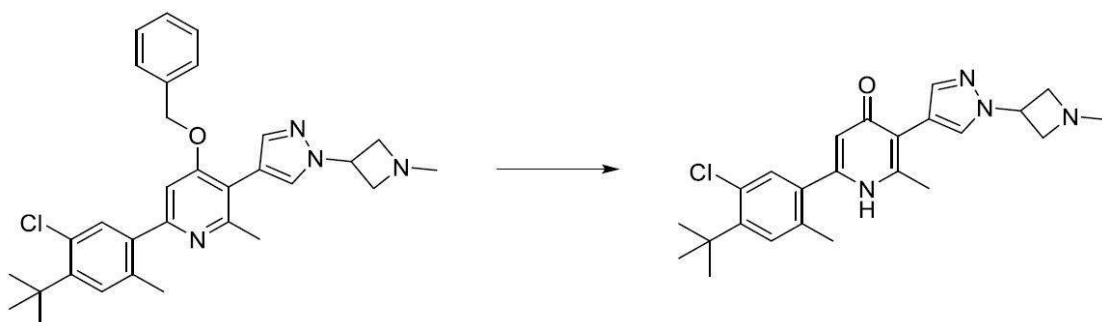
40

【0621】

ステップ2: 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピラゾール-4-イル]-1H-ピリジン-4-オン(228)

50

【化 5 5 4】



10

6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピラゾール-4-イル]-1H-ピリジン-4-オン(二塩酸塩)(228)を、実施例31(ステップ3)で見られる手順と類似した手順を使用して、4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピラゾール-4-イル]ピリジンから調製した。ESI-MS m/z 計算値424.20、実測値425.5 ($M+1$)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.56-5.44 (m, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.80-4.47 (m, 3H), 3.26-2.98 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

20

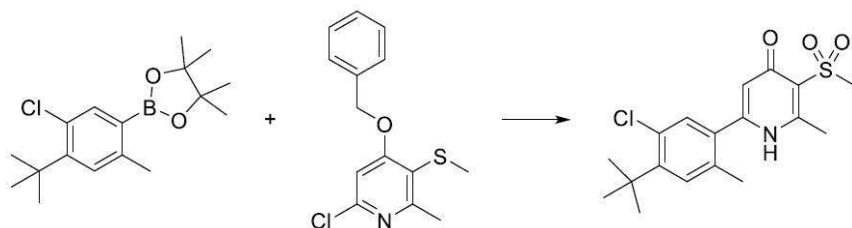
【0622】

実施例41

6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジン-4-オン(229)

ステップ1: 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジン-4-オン(229)

【化 5 5 5】



30

6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジン-4-オン(229、およそ39.9mg、26%)を、実施例23(ステップ1及びステップ2)で見られる手順と類似した手順を使用して、4-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-3-メチルスルホニル-1H-ピリジンから調製した。ESI-MS m/z 計算値367.10、実測値368.0 ($M+1$)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.85 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

40

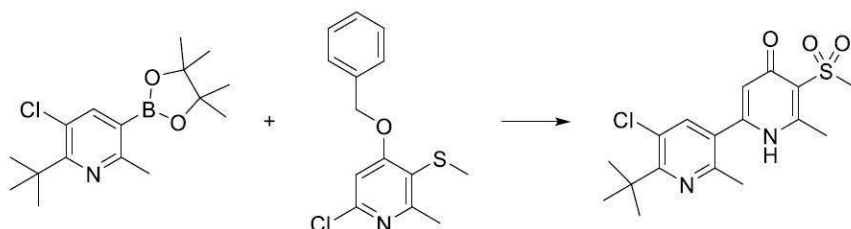
【0623】

実施例42

6'-(tert-ブチル)-5'-クロロ-2', 6-ジメチル-5-(メチルスルホニル)-[2,3'-ビピリジン]-4(1H)-オン(230)

50

【化 5 5 6】



6'-(tert-ブチル)-5'-クロロ-2', 6-ジメチル-5-(メチルスルホニル)-[2, 3'-ビピリジン]-4(1H)-オン(230)を、実施例23(ステップ1及びステップ2)で見られる手順と類似した手順を使用して、4-(ベンジルオキシ)-6'-(tert-ブチル)-5'-クロロ-2', 6-ジメチル-5-(メチルチオ)-2, 3'-ビピリジンから調製した。ESI-MS m/z 計算値368.10、実測値369.0 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.81 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

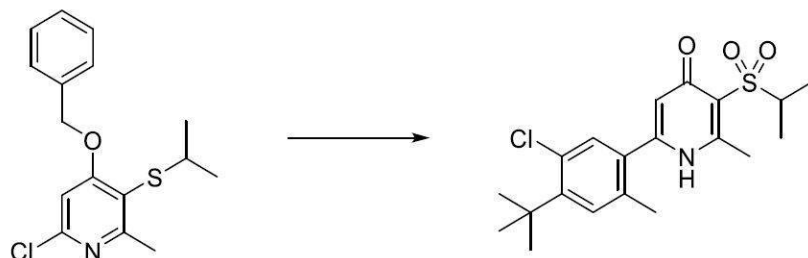
【0624】

実施例43

6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-イソプロピルスルホニル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン(231)

ステップ1: 6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-イソプロピルスルホニル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン(231)

【化 5 5 7】



6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3-イソプロピルスルホニル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン(231)を、実施例23(ステップ1及びステップ2)で見られる手順と類似した手順を使用して、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-3-イソプロピルスルファニル-2-メチル-ピリジンから調製した。ESI-MS m/z 計算値395.13、実測値396.0 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.73 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.07 (h, J=6.8 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

【0625】

実施例44

3, 5-ジブromo-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン(232)

ステップ1: 3, 5-ジブromo-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン(232)

10

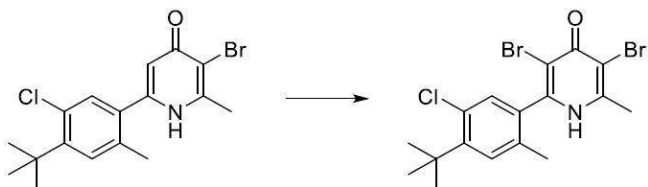
20

30

40

50

【化 5 5 8】



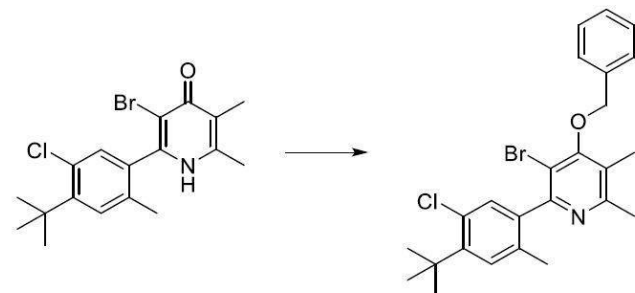
3,5-ジブロモ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン(232)を、実施例25(ステップ1)に類似した手順を使用して、3-ブロモ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンから調製した。ESI-MS m/z 計算値367.03、実測値368.19 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).
【0626】

実施例45

2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3,5,6-トリメチル-1H-ピリジン-4-オン(233)

ステップ1: 4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-ピリジン

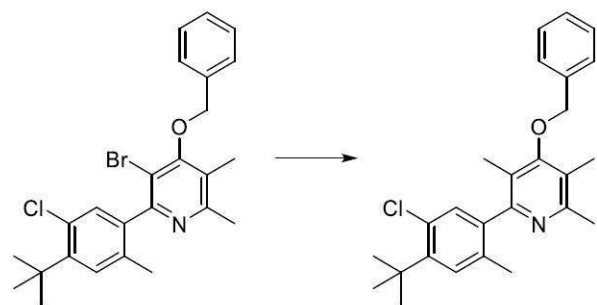
【化 5 5 9】



4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-ピリジンを、実施例25(ステップ2)で見られる手順と類似した手順を使用して、3-ブロモ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オンから調製した。ESI-MS m/z 計算値471.09、実測値472.4 ($M+1$)⁺.
【0627】

ステップ2: 4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3,5,6-トリメチル-ピリジン

【化 5 6 0】



マイクロ波バイアルに、4-ベンジルオキシ-3-ブロモ-2-(4-tert-ブチ

ル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-5,6-ジメチル-ピリジン(26mg、0.05mmol)、メチルボロン酸(8mg、0.13mmol)、炭酸カリウム(30mg、0.21mmol)、ジオキサン(350 μ L)、及び水(50 μ L)を添加した。反応混合物を、アルゴンで5分間脱気し、Pd(dppf)Cl₂·DCM(6mg、0.007mmol)を添加し、キャップをし、マイクロ波照射下で80℃まで30分間加熱した。ヘキサン中0-100%EtOAcを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3,5,6-トリメチル-ピリジンを得た。ESI-MS m/z 計算値407.20、実測値408.635(M+1)⁺。

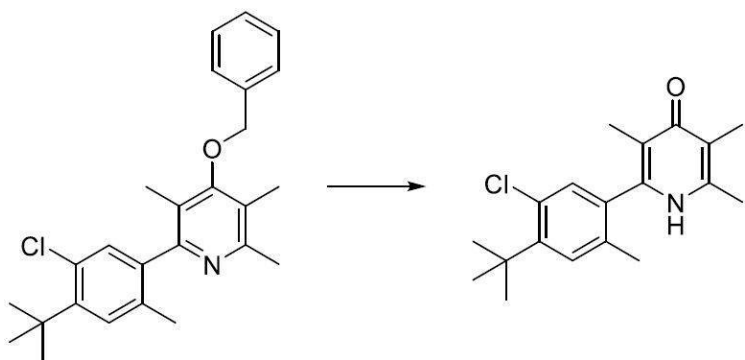
【0628】

10

ステップ3: 2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3,5,6-トリメチル-1H-ピリジン-4-オン(233)

【化561】

20



2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3,5,6-トリメチル-1H-ピリジン-4-オン(233)を、実施例4(方法C、ステップ2)に示される手順と類似した手順を使用して、4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3,5,6-トリメチル-ピリジンから調製した。ESI-MS m/z 計算値317.15、実測値318.33(M+1)⁺; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.47(s, 1H), 7.24(s, 1H), 2.33(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.08(s, 3H), 1.79(s, 3H), 1.51(s, 9H)。

30

【0629】

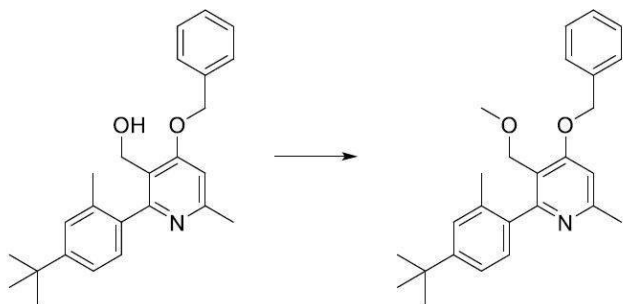
実施例46

2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(メトキシメチル)-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン(234)

ステップ1: 4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-3-(メトキシメチル)-6-メチル-ピリジン

【化562】

40



DMF(5mL)中の[4-ベンジルオキシ-2-(4-tert-ブチル-2-メチル-フェニル)-6-メチル-3-ピリジル]メタノールの溶液を、0℃で、水素化ナト

50

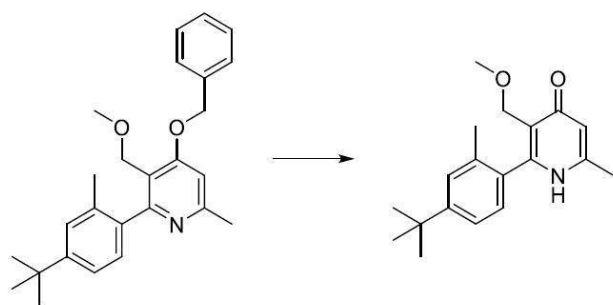
リウム（鉱油中60%分散液）（60%w/wの30mg、0.75mmol）で処理し、混合物を室温まで30分にわたって温めた。次いで、反応物を0℃まで冷却し、ヨードメタン（80μL、1.28mmol）を添加した。反応物を室温まで温め、2時間撹拌した。次いで、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、水で希釈し、EtOAc（3回）で抽出し、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、水中1-60%ACN（5mM HCl）を使用した逆相分取HPLC（C₁₈）によって精製して、4-ベンジルオキシ-2-（4-tert-ブチル-2-メチルフェニル）-3-（メトキシメチル）-6-メチルピリジン（80mg、30%）を灰色がかった白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値389.23、実測値390.57（M+1）⁺。

10

【0630】

ステップ2：2-（4-tert-ブチル-2-メチルフェニル）-3-（メトキシメチル）-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン（234）

【化563】



20

2-（4-tert-ブチル-2-メチルフェニル）-3-（メトキシメチル）-6-メチル-1H-ピリジン-4-オン（塩酸塩）（234）を、実施例4（方法C、ステップ2）で見られる手順と類似した手順を使用して、4-ベンジルオキシ-2-（4-tert-ブチル-2-メチルフェニル）-3-（メトキシメチル）-6-メチルピリジンから調製した。ESI-MS m/z 計算値299.18、実測値300.3（M+1）⁺。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 7.50-7.47（m, 1H），7.46-7.41（m, 1H），7.28（d, J=8.1 Hz, 1H），7.00（s, 1H），4.28（d, J=10.4 Hz, 1H），4.09（d, J=10.4 Hz, 1H），3.21（s, 3H），2.57（s, 3H），2.17（s, 3H），1.37（s, 9H）。

30

【0631】

実施例47

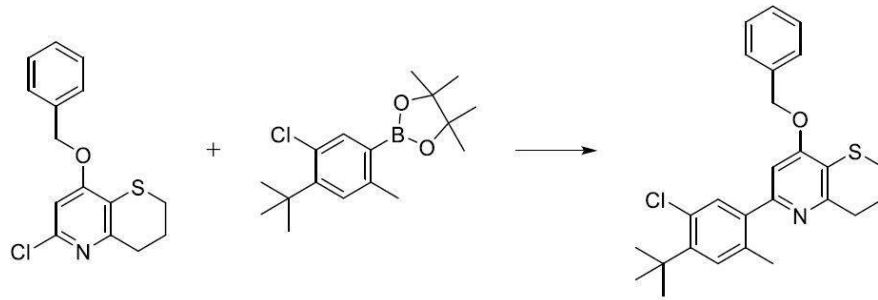
6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル）-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン（235）及び6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル）-1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン（236）

40

ステップ1：8-ベンジルオキシ-6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル）-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン

50

【化 5 6 4】



10

【0 6 3 2】

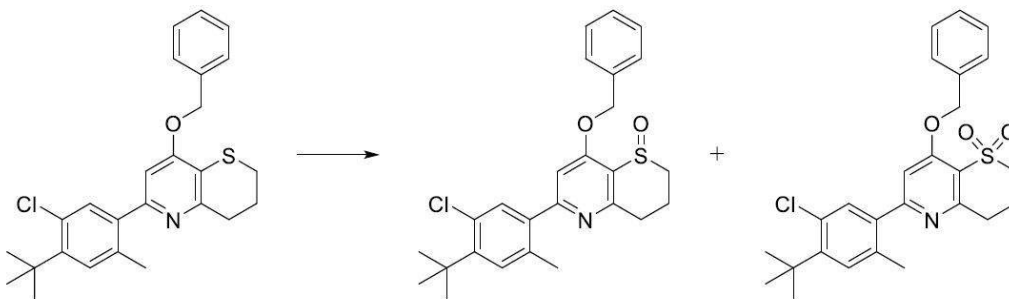
8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジンを、実施例4(方法C、ステップ1)で見られる手順と類似した手順を使用して、8-ベンジルオキシ-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジンから調製した。ESI-MS m/z 計算値 437.15、実測値 438.2 ($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.30 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.06–3.00 (m, 4H), 2.29–2.23 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

20

【0 6 3 3】

ステップ2: 8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシド及び8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1,1-ジオキシド

【化 5 6 5】



30

DCM (4 mL) 中の 8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン (120 mg、1 mmol) の溶液に、0℃で、メタクロロペルオキシ安息香酸 (63 mg、75% w/w、0.27 mmol) を添加し、反応混合物を 1 時間攪拌した。DCM (40 mL) を反応混合物に添加し、それを飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2×30 mL)、水 (30 mL)、及びブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘプタン中 0–100% EtOAc を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1,1-ジオキシド (16 mg、13%) (ESI-MS m/z 計算値 469.15、実測値 470.18 ($M+1$)⁺.) 及び 8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシド (100 mg、86%) (ESI-MS m/z 計算値 453.15、実測値 454.18 ($M+1$)⁺.) を得た。

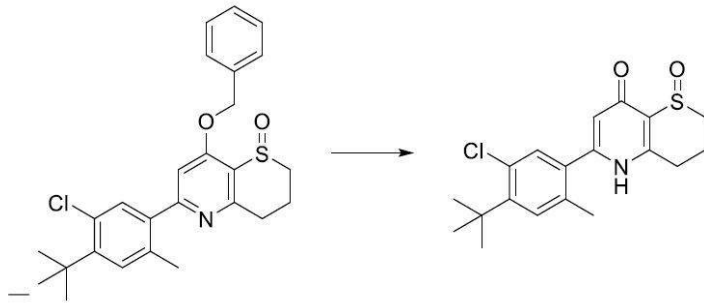
40

50

【0634】

ステップ3a：6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン(235)

【化566】



10

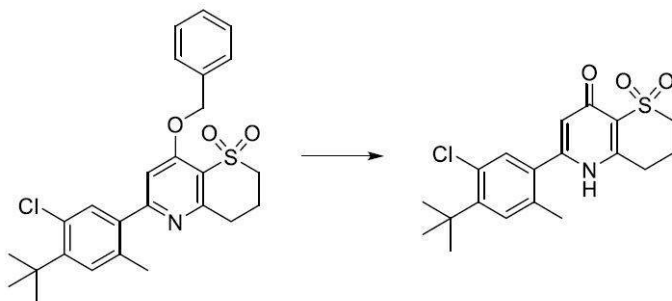
6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン(235)を、実施例4(方法C、ステップ2)で見られる手順と類似した手順を使用して、8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシドから調製した。ESI-MS m/z 計算値363.11、実測値364.16 ($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.8 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.83-2.59 (m, 3H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

20

【0635】

ステップ3b：6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン(236)

【化567】



40

6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン(236)を、実施例4(方法C、ステップ2)で見られる手順と類似した手順を使用して、8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1,1-ジオキシドから調製した。ESI-MS m/z 計算値379.1、実測値380.16 ($M+1$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.85 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.2

50

2-2.18 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

【0636】

実施例 48

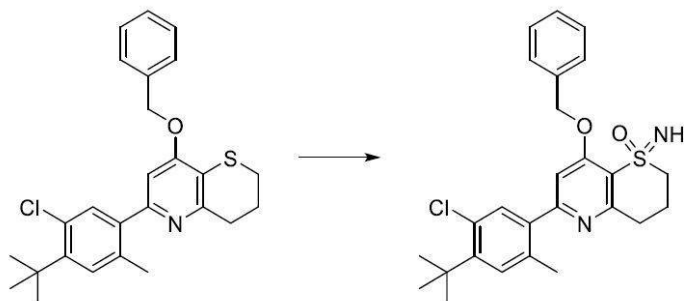
rac-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-イミノ-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン(237)

【0637】

ステップ1: rac-8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-イミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシド

【化568】

10



20

DCM (16 mL) 及び MeOH (16 mL) 中の 8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン (722 mg、1.63 mmol) に、アンモニウムカルバメート (217 mg、2.78 mmol) 及び (ジアセトキシード) ベンゼン (660 mg、2.05 mmol) を添加し、反応混合物を 40℃ で 2 時間加熱した。追加のアンモニウムカルバメート (277.54 mg、3.55 mmol) 及び (ジアセトキシード) ベンゼン (660 mg、2.05 mmol) を添加し、反応混合物を、40℃ で 2 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。ヘプタン中 20-100% EtOAc を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、rac-8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-イミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシド (680 mg、88%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 468.16、実測値 469.21 (M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.36 (m, 5H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.32 (ABq, J=12.2 Hz, 2H), 3.77 (br s, 1H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.27-3.04 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

30

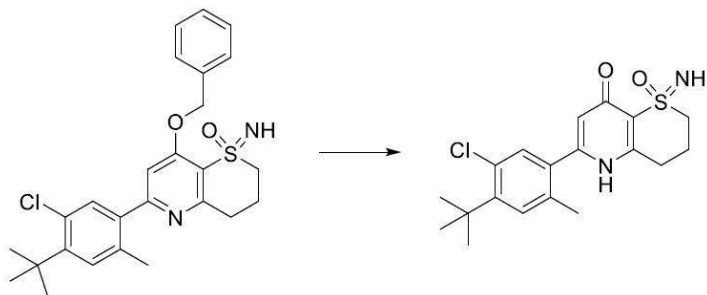
【0638】

40

ステップ2: rac-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-イミノ-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン(237)

50

【化 5 6 9】



10

rac-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イミノ-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン(237)を、実施例4(方法C、ステップ2)に見られる手順と類似した手順を使用して、*rac*-8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシドから調製した。ESI-MS m/z 計算値378.12、実測値379.17 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.83 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (td, *J*=9.6, 4.9 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

20

【0639】

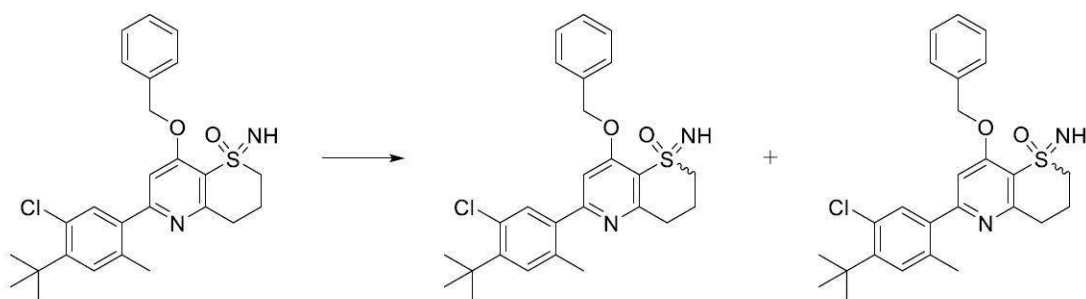
実施例49

rel-(S)-6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-(メチルイミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-4-チオピラノ[3,2-b]ピリジン-8(2H)-オン1-オキシド(238)及び*rel*-(R)-6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-(メチルイミノ)-1,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-4-チオピラノ[3,2-b]ピリジン-8(2H)-オン1-オキシド(239)

ステップ1: SFC分離: *rac*-8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシド

30

【化 5 7 0】



40

rac-8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-イミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシド(434mg, 0.91mmol)を、以下の条件を使用してSFC分離に供した: ChiralPak IHカラム5μm、(250×21mm) 60℃、溶出: 50% MeOH、50% CO₂、流量: 50mL/分、注入体積: 1000μL、圧力: 110bar、波長: 210nm、8分間実行。保持時間を、Biacel IH分析カラム、溶出5-20%メタノール(15分間実行)を使用して測定した。

50

【0640】

ピーク1（異性体1）：rel-（S）-8-ベンジルオキシ-6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル）-1-イミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシド（104mg、24%）。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.48-7.34（m, 5H）, 7.28（s, 1H）, 7.27（s, 1H）, 6.87（s, 1H）, 5.32（ABq, J=12.2 Hz, 2H）, 3.76（s, 1H）, 3.53（td, J=13.0, 2.3 Hz, 1H）, 3.43（td, J=6.9, 4.6 Hz, 1H）, 3.22（dt, J=18.3, 4.6 Hz, 1H）, 3.13-3.04（m, 1H）, 2.64-2.55（m, 1H）, 2.42-2.38（m, 1H）, 2.18（s, 3H）, 1.47（s, 9H）。ESI-MS m/z 計算値468.16、実測値469.11（M+1）⁺。SFC 保持時間9.16分

10

【0641】

ピーク2（異性体2）：rel-（R）-8-ベンジルオキシ-6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル）-1-イミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシド（148mg、35%）。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.48-7.34（m, 5H）, 7.28（s, 1H）, 7.27（s, 1H）, 6.87（s, 1H）, 5.32（ABq, J=12.2 Hz, 2H）, 3.76（s, 1H）, 3.53（td, J=13.0, 2.3 Hz, 1H）, 3.43（td, J=6.9, 4.6 Hz, 1H）, 3.22（dt, J=18.3, 4.6 Hz, 1H）, 3.13-3.04（m, 1H）, 2.64-2.55（m, 1H）, 2.42-2.38（m, 1H）, 2.18（s, 3H）, 1.47（s, 9H）。ESI-MS m/z 計算値468.16、実測値469.11（M+1）⁺。保持時間：0.63分（第2の溶出された異性体）。SFC 保持時間8.86分

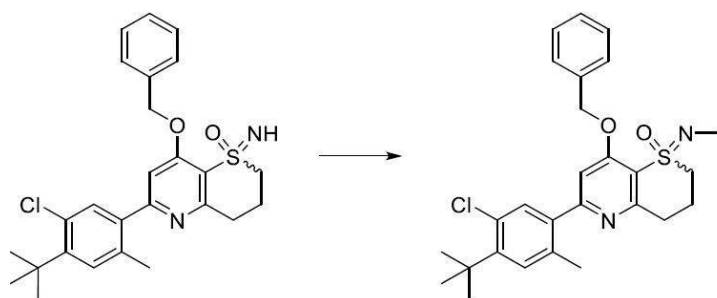
20

【0642】

ステップ2a：rel-（S）-8-ベンジルオキシ-6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル）-1-メチルイミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシド（異性体1）

【化571】

30



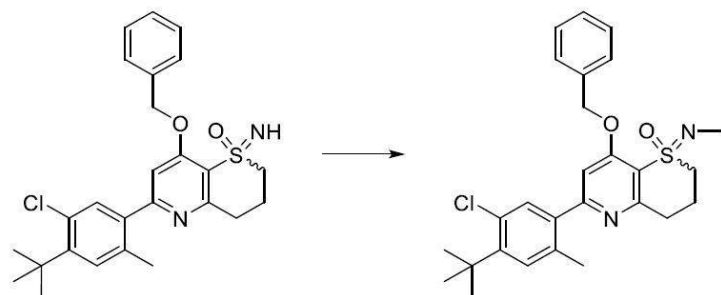
DMF（10mL）中のrel-（S）-8-ベンジルオキシ-6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル）-1-イミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシド（98mg、0.21mmol）の溶液に、アルゴン下、0℃で、油中のNaH（17mg、60%w/w、0.43mmol）を添加した。反応混合物をこの温度で20分間攪拌し、MeI（171mg、75μL、1.20mmol）を添加した。反応混合物を0℃で更に90分間攪拌した。反応物を、飽和塩化アンモニウム溶液（15mL）及び水（15mL）の慎重な添加によってクエンチした。水層をEtOAc（2×20mL）で抽出した。合わせた有機層を、水（20mL）及びブライン（20mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を、ヘプタン中35-100%EtOAcを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、rel-（S）-8-ベンジルオキシ-6-（4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル）-1-メチルイミノ-3,4

40

50

ージヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシド(87mg、76%)を得た。ESI-MS m/z 計算値482.18、実測値483.16 ($M+1$)⁺。
【0643】

ステップ2b: rel-(R)-8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-メチルイミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシド(異性体2)
【化572】

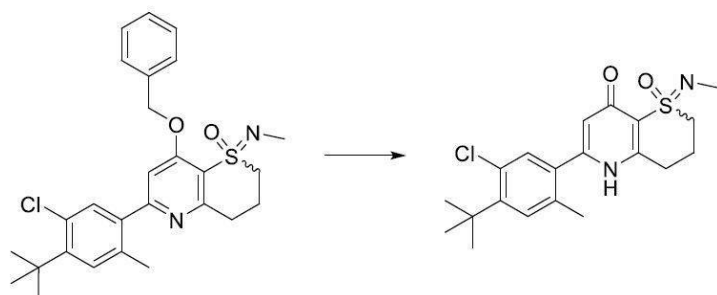


10

rel-(R)-8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-メチルイミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシドを、実施例48(ステップ2a)で見られる手順と類似した手順を使用して、rel-(R)-8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-イミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシドから調製した。ESI-MS m/z 計算値482.18、実測値483.16 ($M+1$)⁺。
【0644】

20

ステップ3a: rel-(S)-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-メチルイミノ-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン(238)
【化573】



30

DCM(10mL)中のrel-(S)-8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-メチルイミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン1-オキシド(87mg、0.16mmol)及びTFA(1.48g、1mL、13mmol)の混合物を45℃で10時間加熱した。揮発物を真空中で除去し、粗物質を、0.1%ギ酸を含む水中5-20%MeCNを1分間使用し、次いで、次いで、0.1%ギ酸を含む水中20-60%MeCNに勾配を変更する逆相クロマトグラフィー(C₁₈)によって精製して、rel-(S)-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチル-フェニル)-1-メチルイミノ-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン(238、55mg、87%)を得た。ESI-MS m/z 計算値392.13、実測値393.09 ($M+1$)⁺。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 7.4
40

50

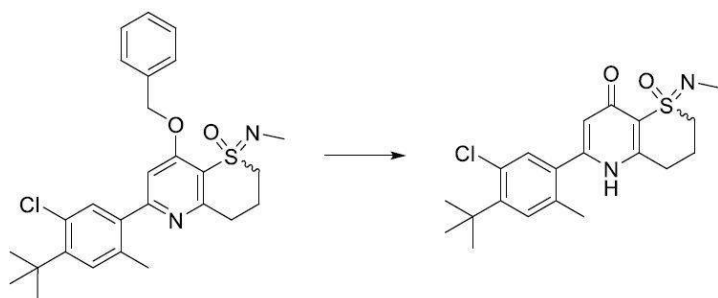
3 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.57–3.50 (m, 1H), 3.43–3.30 (m, 1H), 2.93–2.82 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.25–2.17 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). SFC 分析方法: Chiral Pak IH カラム 5 μ m、(250 $\times$ 4.6 mm) 55 $^{\circ}$ C、溶出: 30% MeOH (20 mM NH_3)、70% CO_2 、流量: 2.5 mL/分、濃度 0.6 mg/mL (メタノール/修飾剤なし)、注入体積: 3 μ L、圧力: 204 bar、波長: 220 nm、10 分間実行。保持時間 8.17 分。

【0645】

ステップ 3b: rel-(R)-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-メチルイミノ-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン (239)

10

【化574】



20

rel-(R)-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-メチルイミノ-1-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロチオピラノ[3,2-b]ピリジン-8-オン (239) を、実施例 48 (ステップ 3a) に類似した手順を使用して、rel-(R)-8-ベンジルオキシ-6-(4-tert-ブチル-5-クロロ-2-メチルフェニル)-1-メチルイミノ-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[3,2-b]ピリジン-1-オキシドから調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.20–3.10 (m, 1H), 3.43–3.30 (m, 1H), 2.89–2.76 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.19–2.12 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). ESI-MS m/z 計算値 392.13、実測値 393.08 ($M+1$) $^+$. SFC 分析方法: Chiral Pak IH カラム 5 μ m、(250 $\times$ 4.6 mm) 55 $^{\circ}$ C、溶出: 30% MeOH (20 mM NH_3)、70% CO_2 、流量: 2.5 mL/分、濃度 0.6 mg/mL (メタノール/修飾剤なし)、注入体積: 3 μ L、圧力: 204 bar、波長: 220 nm、10 分間実行。保持時間 5.27 分。

30

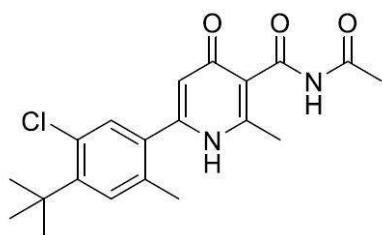
【0646】

実施例 50

N-アセチル-6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (240)

40

【化575】



N-アセチル-6-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)

50

－２－メチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（２４０）を、化合物１３５の合成の間に単離した。ESI-MS m/z 計算値 374.14、実測値 375.4 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

【０６４７】

実施例 51

Nav 阻害特性を検出及び測定する E-VIPR アッセイ

ナトリウムイオンチャネルは、電界を印加することによって膜電圧変化を誘導することによって活性化され得る電圧依存性タンパク質である。E-VIPR と呼ばれる電気的刺激器具及び使用方法は、WO2002/008748 A3 及び C.-J. Huang et al. Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006) に記載されており、それらの両方は、参照によりその全体が組み込まれる。機器は、マイクロタイタープレートハンドラーと、クマリン染料を励起すると同時にクマリン及びオキソノールエミッションを記録するための光学系と、波形発生器と、電流又は電圧制御増幅器と、アッセイプレートウェルに挿入される平行電極対と、を備える。統合コンピュータ制御下で、この機器は、マイクロタイタープレートのウェル内の細胞に、ユーザプログラムされた電気刺激プロトコルを渡す。

【０６４８】

E-VIPR に対するアッセイを実行する 16～20 時間前に、完全なチャネル活性を有するヒト Nav 1.8 の切断形態を発現する HEK 細胞を、1 ウェル当たり 25,000 個の細胞の密度で、マトリゲルで予めコーティングされたマイクロタイター 384 ウェルプレートに播種した。細胞プレートに播種する前に、2.5～5% の KIR 2.1 BacMam ウイルスを最終細胞懸濁液に加えた。HEK 細胞を、10% FBS (ウシ胎仔血清、適格、Sigma #F4135)、1% NEAA (非必須アミノ酸、Gibco #11140)、1% HEPES (Gibco #15630)、1% Pen-Strep (ペニシリン-ストレプトマイシン、Gibco #15140)、及び 5 µg/ml のブラストサイジン (Gibco #R210-01) を補充したダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) 中で増殖させた。細胞を、90～95% の湿度及び 5% CO₂ で、5 層 CellSTACK 培養チャンバ又は通気口キャップを備えた細胞培養フラスコ中で増殖させた。

【０６４９】

試薬及びストック溶液：

乾燥 DMSO 中、100 mg/mL のプルロニック (登録商標) F-127 (Sigma #P2443)

化合物プレート：Corning 384 ウェルポリプロピレン丸底 #3656

細胞プレート：384 ウェル組織培養処理プレート (Greiner #781091-2B)

J. A. Fornwald et al., Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016) の 3.3 項に記載されるように調製された 2.5～5% KIR 2.1 Bacmam ウイルス (社内で生産)、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。使用される濃度は、各バッチのウイルス力価に依存し得る。

【０６５０】

乾燥 DMSO 中の 5 mM の DiSBAC₆ (3)、電圧感受性オキソノール受容体 (C

AS 番号 169211-44-3、5-[3-(1,3-ジヘキシルヘキサヒドロ-4,6-ジオキソ-2-チオキソ-5-ピリミジニル)-2-プロペン-1-イリデン]-1,3-ジヘキシルジヒドロ-2-チオキソ-4,6(1H,5H)-ピリミジンジオン)。DiSBAC₆(3)の調製は、Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells, Gonzalez, J. E. and Tsien, R. Y. (1995) Biophys. J. 69, 1272-1280に記載されているように、DiSBAC₄(3)の調製と類似している。

【0651】

市販の膜結合クオリマーリン脂質FRETドナーである5mMのCC2-DMPE (ThermoFisher Scientificカタログ番号K1017、CAS番号393782-57-5、テトラデカン酸、1,1'-[(1R)-1-[8-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-オキシド-8-オキソ-2,4-ジオキサ-7-アザ-3-ホスファオクタ-1-イル]-1,2-エタンジイル]エステル)を、乾燥DMSO中で調製した。Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer, Gonzalez, J. E. and Tsien, R. Y. (1997) Chem. Biol. 4, 269-277も参照されたい。

【0652】

電圧アッセイバックグラウンド抑制化合物(VABSC-1)を、H₂O(89~363mM、溶解度を維持するために使用される範囲)中で調製する

【0653】

ヒト血清(25%アッセイ最終濃度に対する、50%/50%混合物としてのHS、Millipore #S1P1-01KL、又はSigma SLBR5469V及びSLBR5470V)

【0654】

浴1緩衝液:

塩化ナトリウム160mM(9.35g/L)、塩化カリウム、4.5mM(0.335g/L)、グルコース10mM(1.8g/L)、塩化マグネシウム(無水)1mM(0.095g/L)、塩化カルシウム2mM(0.222g/L)、HEPES 10mM(2.38g/L)の水溶液。

【0655】

Na/TMA Clの浴1緩衝液:

塩化ナトリウム96mM(5.61g/L)、塩化ナトリウム4.5mM(0.335g/L)、テトラメチルアンモニウム(TMA)-Cl 64mM(7.01g/L)、グルコース10mM(1.8g/L)、塩化マグネシウム(無水物)1mM(0.095g/L)、塩化カルシウム2mM(0.222g/L) HEPES 10mM(2.38g/L)の水溶液。

【0656】

ヘキシル染料溶液(2倍濃度):

0.5%β-シクロデキストリンを含む浴1緩衝液(各使用前に新鮮に作製、Sigma #C4767)、8μMのCC2-DMPE、及び2μMのDiSBAC₆(3)。溶液を、10%プルロニック(登録商標)F127ストックを、CC2-DMPE及びDiSBAC₆(3)の合計体積と等しい体積で添加することによって作製した。調製の順序は、最初にプルロニック(登録商標)及びCC2-DMPEを混合し、次いでDiSBAC₆(3)を添加し、次いで、攪拌しながら、浴1/β-シクロデキストリンを添加した。

【0657】

化合物ローディング緩衝液(2倍濃度): Na/TMA Cl 浴1含有HS(ヒト血

清（H S）の非存在下で実行した実験では省略）50%、V A B S C - 1 1 m M、B S A 0.2 m g / m l（浴-1）、K C l 9 m M、D M S O 0.625%。

【0658】

アッセイプロトコル（7つの重要なステップ）：

1）各ウェルの最終濃度に達するために、375 n Lの各化合物を、11点用量反応、3倍希釈で、0.075 m Mの中間ストック濃度から所望の最終濃度の240倍でポリプロピレン化合物プレートに予めスポッティングし（純粋なD M S O中）、細胞プレート中に300 n Mの最終濃度の最高用量を得た。ビヒクル対照（未変性D M S O）、及び陽性対照（確立されたN a v 1.8阻害剤、D M S O中のアッセイで25 μ M最終）を、各プレートの最外部カラムにそれぞれ手動で加えた。化合物プレートを、ウェル当たり45 μ Lの化合物充填緩衝液で充填し戻し、1：1の化合物の細胞プレートへの移動後に240倍希釈の化合物を得た（ステップ6を参照されたい）。アッセイ中の全てのウェルの最終D M S O濃度は0.625%であった（0.625%の最終D M S O濃度のために、0.75% D M S Oを化合物充填緩衝液に補充した）。このアッセイ希釈プロトコルは、H Sの存在下で、又は最終アッセイ体積が変更された場合に、より高い用量範囲を試験できるように調整された。

10

2）ヘキシル染料溶液を調製した。

3）細胞プレートを調製した。アッセイの日に、培地を吸引し、細胞を80 μ Lの浴-1緩衝液で3回洗浄し、各ウェル中に25 μ Lの残留体積を維持した。

4）1ウェル当たり25 μ Lのヘキシル染料溶液を細胞プレートに分注した。細胞を、室温又は暗所の周囲条件で20分間インキュベートした。

20

5）化合物ローディング緩衝液のウェル当たり45 μ Lを化合物プレートに分注した。

6）細胞プレートを、25 μ Lの残留体積を残して、1ウェル当たり80 μ Lの浴-1緩衝液で3回洗浄した。次いで、化合物プレートからウェル当たり25 μ Lを各細胞プレートに移した。混合物を、室温／周囲条件で30分間インキュベートした。

7）化合物を含有する細胞プレートを、電流制御増幅器を使用してE-V I P R上で読み取って、対称二相波形を使用して刺激波パルスを送達した。ユーザプログラムされた電気刺激プロトコルは、1.25～4アンペアであり、4ミリ秒のパルス幅（電極組成による）は10 H zで10秒間送達された。刺激前記録を各ウェルに対して0.5秒間行い、非刺激強度ベースラインを得た。刺激波形に続いて、0.5秒の刺激後記録を行い、安静状態への緩和を調べた。全てのE-V I P R応答を、200 H zの取得速度で測定した。

30

【0659】

データ分析：

データを分析して、460 n m及び580 n mのチャンネルで測定された発光強度の正規化比として報告した。時間の関数としての応答を、以下の式を使用して得られた比として報告した。

【数1】

$$R(t) = \frac{(\text{強度}_{460\text{nm}})}{(\text{強度}_{580\text{nm}})}$$

40

【0660】

データは、初期（R_i）及び最終（R_f）比を計算することによって正規化された。これらは、刺激前期間の一部又は全ての間、及び刺激期間中の試料ポイントの間の平均比率値であった。次いで、蛍光比（R_f / R_i）を計算し、時間の関数として報告した。

【0661】

陽性対照の存在下、及び薬理学的薬剤（D M S Oビヒクル陰性対照）の非存在下でアッセイを実施することによって、対照応答を得た。陰性（N）対照及び陽性（P）対照に対

50

する応答を上記のように計算した。次いで、化合物アンタゴニスト%活性Aを以下のように定義した：

【数 2】

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

式中、Xは、試験化合物の存在下でのパルストレインの開始時の、比応答の最大振幅又は作用電位ピークの数である。この分析プロトコルを使用して、用量応答曲線をプロットし、本発明の様々な化合物について以下の表Cに報告されるようにIC₅₀値を生成した。

10

【0662】

上述のE-VIPRアッセイにおいて、0.5μM未満の測定されたIC₅₀値を有する化合物には、2、76、81、85～88、91～94、97、99、102、108～138、140～144、146～153、158～161、165～171、173、175～190、192～196、198～200、202、203、206～211、及び213～240が含まれる。

【0663】

上述のE-VIPRアッセイにおいて、2μM未満及び0.5μM以上の測定されたIC₅₀値を有する化合物には、3、75、77、79、82、96、98、100、106、107、139、145、154、155、157、172、197、204、205、及び212が含まれる。

20

【0664】

上述のE-VIPRアッセイにおいて、5μM未満及び2μM以上の測定されたIC₅₀値を有する化合物には、43、78、83、95、104、156、174、及び201が含まれる。

【0665】

上述のE-VIPRアッセイにおいて、5μM以上の測定されたIC₅₀値を有する化合物には、1、4～42、44～74、80、84、89、90、101、103、105、及び162～164が含まれる。

30

【0666】

IC₅₀値が決定されなかった化合物には、191が含まれる。

【0667】

当業者にとっては明らかであるように、本明細書に記載の実施形態の多くの修正及び変形が、その範囲から逸脱することなくなされてもよい。本明細書に記載の特定の実施形態は、単に例として提供される。

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/019474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER												
INV. A61P9/06	A61P25/02	A61P29/00										
C07D213/80	C07D213/81	C07D401/04										
C07D413/04	C07D413/10	C07D417/04										
C07D213/68	C07D401/14	C07D405/04										
	C07D487/04	C07D495/04										
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED												
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P C07D												
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched												
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
X	WO 2019/038389 A1 (SPRINT BIOSCIENCE AB [SE]) 28 February 2019 (2019-02-28) page 58; example 44	1, 2, 4-11, 13-22, 29, 30										
X	DATABASE Registry [Online] Chemical Abstracts Service; 10 November 2021 (2021-11-10), Anonymous: "5-Fluoro-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-4-pyridinol", XP093067216, retrieved from STN Database accession no. 2728606-19-5 abstract	1, 2, 4-11, 13-22, 29, 30										
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.												
* Special categories of cited documents : <table><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td><td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td></tr><tr><td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td>"&" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 26 July 2023		Date of mailing of the international search report 02/08/2023										
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Brandstetter, T										

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/019474

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE Registry [Online] Chemical Abstracts Service; 6 December 2015 (2015-12-06), Anonymous: "4,5-dihydro-6-(2-methylphenyl)-4-oxo-3-pyridinecarbonitrile", XP093067224, retrieved from STN Database accession no. 1823770-07-5 abstract -----	1,2, 4-11, 13-22, 29,30
X	DATABASE Registry [Online] Chemical Abstracts Service; 4 December 2015 (2015-12-04), Anonymous: "4,5-dihydro-6-(4-methylphenyl)-4-oxo-3-pyridinecarbonitrile", XP093067226, retrieved from STN Database accession no. 1822893-24-2 abstract -----	1,2, 4-11, 13-22, 29,30
X	DATABASE Registry [Online] Chemical Abstracts Service; 25 December 2013 (2013-12-25), Anonymous: "1,4-dihydro-4-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalenyl)-3-pyridinecarbonitrile", XP093067232, retrieved from STN Database accession no. 1503700-12-6 abstract -----	1,2, 4-11, 13-18, 25,28-30
X	DATABASE Registry [Online] Chemical Abstracts Service; 3 February 2011 (2011-02-03), Anonymous: ".", XP093067269, retrieved from STN Database accession no. RN 1261880-88-9 Compounds with RN numbers: 1261880-88-9, 1261820-43-2, 1261796-41-1, 1261781-30-9, 1261741-05-2, 1261-729-89-8, 1261727-66-5, -----	1,2, 4-11, 13-18, 25,28-30
X	DATABASE Registry [Online] Chemical Abstracts Service; 2 February 2011 (2011-02-02), Anonymous: ".", XP093067285, retrieved from STN Database accession no. 1261514-52-6 compounds with RN numbers: 1261514-52-6, 1261466-62-9, 126145-79-6, 1261443-13-3 ----- -----	1,2, 4-11, 13-18, 25,28-30
	----- -/--	

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 4

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/019474

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	DATABASE Registry [Online] Chemical Abstracts Service; 18 December 2022 (2022-12-18), Anonymous: "2-(4-chloro-2-methylphenyl)-5-fluoro-4-pyridinol", XP093067300, retrieved from STN Database accession no. 2870820-99-6 abstract -----	1, 2, 4-11, 13-18, 25, 28-30
X	DATABASE Registry [Online] Chemical Abstracts Service; 7 September 2016 (2016-09-07), Anonymous: "6-(2,4-dimethylphenyl)-2-propyl-4(3H)-pyrimidinone", XP093066829, retrieved from STN Database accession no. 1988435-52-4 abstract -----	70
X	DATABASE Registry [Online] Chemical Abstracts Service; 31 August 2016 (2016-08-31), Anonymous: "6-(2,4-dimethylphenyl)-2-(1-methylethyl)-4(3H)-pyrimidinone", XP093066834, retrieved from STN Database accession no. 1983856-79-6 abstract -----	70
X	DATABASE Registry [Online] Chemical Abstracts Service; 22 August 2016 (2016-08-22), Anonymous: "2-(1,1-dimethylethyl)-6-(2,4-dimethylphenyl)-4(3H)-pyrimidinone", XP093066836, retrieved from STN Database accession no. 1977015-39-6 abstract -----	70
X	DATABASE Registry [Online] Chemical Abstracts Service; 19 August 2016 (2016-08-19), Anonymous: "6-(2,4-dimethylphenyl)-2-ethyl-4(3H)-pyrimidinone", XP093066838, retrieved from STN Database accession no. 1975528-80-3 abstract -----	70
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/019474

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE Registry [Online] Chemical Abstract Service; 29 April 2015 (2015-04-29), Anonymous: "6-(2,4-dimethylphenyl)-2-methyl-4(3H)-pyr imidinone", XP093066840, retrieved from STN Database accession no. 1694108-09-2 abstract -----	70, 71
X	WO 2019/054944 A1 (AGENCY SCIENCE TECH & RES [SG]) 21 March 2019 (2019-03-21) page 51, line 25; compounds 2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-4-ol -----	73, 76, 77
X	DATABASE Registry [Online] Chemical Abstracts Service; 5 December 2017 (2017-12-05), Anonymous: "2-(3-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)- 4-Pyridinol", XP093066675, retrieved from STN Database accession no. 2151488-11-6 abstract -----	73, 76, 77
A	WO 2020/261114 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 30 December 2020 (2020-12-30) cited in the application claims 1,, 13-19, 28 -----	1-95
A	WO 2015/089361 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 18 June 2015 (2015-06-18) cited in the application claims 1, 30, 33-39 -----	1-95
A	WO 2020/146612 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 16 July 2020 (2020-07-16) cited in the application claims 1, 40-57 -----	1-95
A	KRAFTE ET AL: "Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities", CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 8, no. 1, 26 October 2007 (2007-10-26), pages 50-56, XP022450582, ISSN: 1471-4892, DOI: 10.1016/J.COPH.2007.09.007 the whole document -----	1-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/019474**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **31-63, 80-95 (all partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2023 /019474

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 31-63, 80-95(all partially)

The present application contains 19 independently formulated compound claims. There is no clear distinction between several of the independent claims because of overlapping scope. There are so many claims, and they are drafted in such a way that the claims as a whole are not in compliance with the provisions of clarity and conciseness of Article 6 PCT, as it is particularly burdensome for a skilled person to establish the subject-matter for which protection is sought.

In his reply to the invitation to clarify the claims/subject-matter of the application, the applicant has indicated agreement to limit the search on non-overlapping formulae I, II, III and IV, i.e. independent claims 1, 64, 70 and 73. No search has therefore been carried out and no opinion is given for compounds of independent claims 31, 34, 37, 40, 43, 46, 49, 52, 55, 58, 61, 80, 81 and 82, which do not fall within the scope of claims 1, 64, 70 or 73 or subject-matter referring to them.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/019474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019038389 A1	28-02-2019	AU 2018320418 A1	09-04-2020
		CA 3073129 A1	28-02-2019
		CN 111094271 A	01-05-2020
		CN 116041320 A	02-05-2023
		CN 116041321 A	02-05-2023
		DK 3672948 T3	05-12-2022
		EP 3672948 A1	01-07-2020
		EP 4169581 A1	26-04-2023
		ES 2929424 T3	29-11-2022
		FI 3672948 T3	13-01-2023
		HR P20221454 T1	20-01-2023
		HU E060805 T2	28-04-2023
		IL 272808 A	30-04-2020
		IL 292488 A	01-06-2022
		IL 302293 A	01-06-2023
		JP 7201260 B2	10-01-2023
		JP 2020531488 A	05-11-2020
		JP 2023021316 A	10-02-2023
		KR 20200044024 A	28-04-2020
		LT 3672948 T	27-12-2022
		PL 3672948 T3	05-12-2022
		PT 3672948 T	07-11-2022
		RS 63795 B1	30-12-2022
		SI 3672948 T1	31-01-2023
		TW 201912638 A	01-04-2019
		US 2020361963 A1	19-11-2020
		US 2022177495 A1	09-06-2022
		WO 2019038389 A1	28-02-2019
WO 2019054944 A1	21-03-2019	AU 2018332634 A1	30-04-2020
		CN 111344284 A	26-06-2020
		EP 3681878 A1	22-07-2020
		JP 2020533386 A	19-11-2020
		KR 20200090747 A	29-07-2020
		SG 112020022670 A	29-04-2020
		US 2021130317 A1	06-05-2021
		WO 2019054944 A1	21-03-2019
WO 2020261114 A1	30-12-2020	AU 2020302338 A1	27-01-2022
		BR 112021026395 A2	08-02-2022
		CA 3142902 A1	30-12-2020
		CL 2021003477 A1	21-04-2023
		CN 114040911 A	11-02-2022
		CO 2022000480 A2	28-01-2022
		EP 3990436 A1	04-05-2022
		IL 288236 A	01-01-2022
		JP 2022538588 A	05-09-2022
		KR 20220030257 A	10-03-2022
		MA 56398 A	04-05-2022
		TW 202114995 A	16-04-2021
		US 2023103791 A1	06-04-2023
		WO 2020261114 A1	30-12-2020
WO 2015089361 A1	18-06-2015	AU 2014362255 A1	09-06-2016
		AU 2019271928 A1	19-12-2019
		BR 122020007729 B1	09-05-2023
		CA 2931550 A1	18-06-2015
		CL 2016001400 A1	16-12-2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/019474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		CN 105814067 A	27-07-2016	
		CN 108395452 A	14-08-2018	
		CY 1121030 T1	11-12-2019	
		DK 3080134 T3	22-10-2018	
		EC SP16025201 A	24-02-2017	
		EP 3080134 A1	19-10-2016	
		EP 3459958 A1	27-03-2019	
		ES 2688590 T3	05-11-2018	
		GE P20207082 B	10-04-2020	
		GE P20217223 B	10-02-2021	
		HR P20181563 T1	30-11-2018	
		JP 6463580 B2	06-02-2019	
		JP 2017504591 A	09-02-2017	
		JP 2019055974 A	11-04-2019	
		JP 2020189862 A	26-11-2020	
		KR 20160098380 A	18-08-2016	
		LT 3080134 T	12-11-2018	
		NZ 720444 A	29-07-2022	
		NZ 760006 A	29-07-2022	
		PE 20161131 A1	29-10-2016	
		PH 12016501028 A1	04-07-2016	
		PL 3080134 T3	31-01-2019	
		PT 3080134 T	08-11-2018	
		RU 2692766 C1	27-06-2019	
		RU 2019117783 A	20-02-2020	
		SG 10201913313Q A	30-03-2020	
		SG 11201604477S A	28-07-2016	
		SI 3080134 T1	30-11-2018	
		TW 201609779 A	16-03-2016	
		TW 201920221 A	01-06-2019	
		TW 202014425 A	16-04-2020	
		UA 121379 C2	25-05-2020	
		US 2015166589 A1	18-06-2015	
		US 2016009743 A1	14-01-2016	
		US 2016376295 A1	29-12-2016	
		US 2018044361 A1	15-02-2018	
		US 2019276483 A1	12-09-2019	
		US 2020377535 A1	03-12-2020	
		WO 2015089361 A1	18-06-2015	

WO 2020146612	A1	16-07-2020	US 2022110923 A1	14-04-2022
			WO 2020146612 A1	16-07-2020

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	13/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	11/14	(2006.01)	A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
C 0 7 D	405/04	(2006.01)	C 0 7 D	405/04	
A 6 1 K	31/4433	(2006.01)	A 6 1 K	31/4433	
C 0 7 D	413/04	(2006.01)	C 0 7 D	413/04	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	495/04	(2006.01)	C 0 7 D	495/04	
A 6 1 K	31/4365	(2006.01)	A 6 1 K	31/4365	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW ,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL ,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 石川 大輔

(74)代理人

230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者

ミラー, マーク トーマス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者

ボーゲル, カール ビクター

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者

ベデル, トーマス アーロン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者

ハーレイ, デニス ジェイムズ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者

ノイバート, ティモシー ドナルド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者

ネサン サヴァリア, エラムブラカシュ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者

パテル, ウルビ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者

ハディダ ルア, サラ サビナ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者

マッカートニー, ジェイソン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者

ジョウ, ジンラン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者

ディモレット, ロバート マーティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者	ヴァリュウリン, ローマン アスカトヴィッチ	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー	50
(72)発明者	キンツァー, アレクサンダー フレデリック	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー	50
(72)発明者	ウェッブ, ピーター	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー	50
(72)発明者	スロカワー, デイビッド ロバート	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー	50
(72)発明者	アルトギリツ, キャスリーン	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー	50
(72)発明者	ベック, エリザベス メアリー	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー	50
(72)発明者	ネグテル, ロナルド マーセラス アルフォンサス	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー	50
(72)発明者	チャデク, エワ イウォナ	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー	50
(72)発明者	ピンダー, ジョアン ルイーゼ	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー	50
(72)発明者	グールビック, アントン ブイ.	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー	50
(72)発明者	イシハラ, ヨシヒロ	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー	50
(72)発明者	トラン, ジョー エー.	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー	50
F ターム (参考)	4C086 AA01 AA02 AA03 BC16 BC17 BC36 BC38 BC42 BC48 BC60	
	BC67 BC69 CB29 GA02 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08	
	ZA36 ZA62 ZA66 ZA81 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11 ZB26 ZC02 ZC54	