

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6144201号
(P6144201)

(45) 発行日 平成29年6月7日 (2017.6.7)

(24) 登録日 平成29年5月19日 (2017.5.19)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006.01) C O 7 D 401/12 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01) C O 7 D 401/14

C O 7 D 405/14 (2006.01) C O 7 D 405/14

C O 7 D 471/04 (2006.01) C O 7 D 471/04 1 1 3

A 6 1 K 31/4545 (2006.01) A 6 1 K 31/4545

請求項の数 37 (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-546715 (P2013-546715)	(73) 特許権者	513144626
(86) (22) 出願日	平成23年12月30日 (2011.12.30)		アッヴィ・ドイチュランツ・ゲー・エム・
(65) 公表番号	特表2014-501269 (P2014-501269A)		ペー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー
(43) 公表日	平成26年1月20日 (2014.1.20)		ドイツ国、65189・ピースバーデン、
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/074272		マインツァー・シュトラッセ・81
(87) 国際公開番号	W02012/089828	(74) 代理人	110001173
(87) 国際公開日	平成24年7月5日 (2012.7.5)		特許業務法人川口国際特許事務所
審査請求日	平成26年12月22日 (2014.12.22)	(72) 発明者	ターナー, ショーン・コルム
(31) 優先権主張番号	61/428, 478		ドイツ国、67071・ルートビヒスハー
(32) 優先日	平成22年12月30日 (2010.12.30)		フェン、クノールシュトラッセ・50、ア
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ボット・ゲー・エム・ペー・ハー・ウント
(31) 優先権主張番号	61/521, 868		・コー・カー・ゲー・ゲイ
(32) 優先日	平成23年8月10日 (2011.8.10)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
前置審査			最終頁に続く

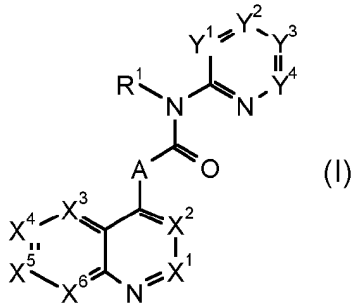
(54) 【発明の名称】 複素環化合物およびグリコゲンシンターゼキナーゼ阻害薬としてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 (I) の複素環化合物、該化合物の立体異性体、プロドラッグ、互変異性体および/またはそれらの生理的に耐容される酸付加塩；ならびに少なくとも1個の原子がその安定な非放射性同位体によって置き換わっている一般式 (I) の化合物

【化1】



[式中、
A は、C R^{A1} R^{A2} および N R^B からなる群から選択され；
R^{A1} および R^{A2} は互いに独立に、水素、C₁ - C₂ - アルキル、C₁ - C₂ - ハロアルキル、NH₂ および OH からなる群から選択され；
R^B は、水素、C₁ - C₄ - アルキルおよび C₁ - C₄ - ハロアルキルから選択され；

X^1 および X^2 は互いに独立に、 CR^2 および N からなる群から選択され；

X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は互いに独立に、 CR^3 、 CR^4 および N からなる群から選択され；

ただし X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のうちの 2 個以下が CR^4 であり；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は互いに独立に、 CR^4 、 CR^5 および N からなる群から選択され；

ただし Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの多くとも一つが N であり、ただし Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの多くとも一つが CR^4 であり；

ただし X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のいずれも CR^4 ではない場合、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの一つが CR^4 であり；

10

R^1 は水素、 $C_1 - C_4$ - アルキルおよび $C_1 - C_4$ - ハロアルキルから選択され；

各 R^2 は独立に、水素、 OH 、ハロゲン、 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、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシおよび $NR^a R^b$ からなる群から選択され；または X^1 および X^2 の炭素原子で結合している 2 個の基 R^2 が、それらが結合している炭素原子とともに、5 員もしくは 6 員の飽和もしくは不飽和環を形成しており、その環は環員として N 、 O および S からなる群から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含むことができ、1、2 もしくは 3 個の置換基 R^6 を有していても良く；

各 R^3 は独立に、水素、 CN 、 $NR^a R^b$ 、 OH 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - ハロシクロアルキル、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $C_2 - C_4$ - ハロアルケニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ、ホルミル、 $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルキル - $NR^a R^b$ および芳香族基 Ar からなる群から選択され、芳香族基 Ar はフェニルおよび環員として 1 個の窒素原子を含み、 O 、 S および N から独立に選択される 1、2 もしくは 3 個の別のヘテロ原子を含んでいても良い 5 員もしくは 6 員の N - もしくは C - 結合ヘテロ芳香族基からなる群から選択され、 Ar は置換されていないか、1 個もしくは 2 個の基 R^7 を有し、 Ar は CH_2 基を介して結合していても良く；

20

R^4 は、環員として O 、 N 、 S 、 NO 、 SO および SO_2 から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を含む C - 結合飽和もしくは部分不飽和単環式 3 員、4 員、5 員、6 員もしくは 7 員複素環であり、該複素環は 1、2 もしくは 3 個の C - 結合もしくは N - 結合置換基 R^8 を有していても良く；

30

R^5 は、水素、 CN 、 $NR^a R^b$ 、 OH 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - ハロシクロアルキル、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $C_2 - C_4$ - ハロアルケニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ、ホルミル、 $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルキル - $NR^a R^b$ および芳香族基 Ar からなる群から選択され、芳香族基 Ar はフェニルおよび環員として 1 個の窒素原子を含み、 O 、 S および N から独立に選択される 1、2 もしくは 3 個の別のヘテロ原子を含んでいても良い 5 員もしくは 6 員の N - もしくは C - 結合ヘテロ芳香族基からなる群から選択され、 Ar は置換されていないか、1 個もしくは 2 個の基 R^7 を有し、 Ar は CH_2 基を介して結合していても良く；

40

R^6 および R^8 は、互いに独立におよび各場合で独立に、 CN 、 $NR^a R^b$ 、 OH 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - ハロシクロアルキル、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $C_2 - C_4$ - ハロアルケニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ、ホルミル、 $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルキル - $NR^a R^b$

50

^b および芳香族基 A_r からなる群から選択され、芳香族基 A_r はフェニルおよび環員として1個の窒素原子を含み、O、SおよびNから独立に選択される1、2もしくは3個の別のヘテロ原子を含んでいても良い5員もしくは6員のN - もしくはC - 結合ヘテロ芳香族基からなる群から選択され、 A_r は置換されていないか、1個もしくは2個の基 R^7 を有し、 A_r は CH_2 基を介して結合していても良く；

各 R^7 は独立に、ハロゲン、CN、 $C_1 - C_6$ - 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、 $C_3 - C_6$ - ハロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ、 $NR^a R^b$ 、フェニル基および環員として1個の窒素原子を含み、O、SおよびNから独立に選択される1、2もしくは3個の別のヘテロ原子を含んでいても良い5員もしくは6員のヘテロ芳香族基からなる群から選択され、フェニルおよび前記ヘテロ芳香族基は互いに独立に置換されていないかハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシおよび $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシから選択される1、2、3もしくは4個の基によって置換されており；

R^a および R^b は互いに独立に、水素、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ - アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_4$ - ハロアルキルカルボニルからなる群から選択され；

または R^a および R^b が、それらが結合している窒素原子とともに、環員としてO、S、SO、SO₂ およびNからなる群から選択される1個の別のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を含んでいても良い3、4、5、6もしくは7員の飽和もしくは不飽和の芳香族もしくは非芳香族N - 複素環を形成している。]であって、

前記プロドラッグは、式(I)において、環 R^4 の2級窒素環原子または置換基 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および/または R^8 である1級もしくは2級アミノ基の窒素原子がアミド/ペプチド結合を形成しており、該窒素原子は $C_1 - C_4$ - アルキルカルボニル基、ベンゾイル、またはCOを介して結合したグリシン、アラニン、セリンまたはフェニルアラニンによって置換されている化合物、または該窒素原子は、基 - $C(=O) - O - CHR^x - O - C(=O) - R^y$ を有し、 R^x および R^y は互いに独立に $C_1 - C_4$ - アルキルである化合物である、

化合物。

【請求項2】

X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のうちのいずれか一つが CR^4 であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のいずれも CR^4 ではなく、

または Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの一つが CR^4 であり、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のいずれも CR^4 ではない、請求項1に記載の複素環化合物。

【請求項3】

R^4 が、C - 結合のオキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル - 1 - オキサイド、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択され、該複素環が1、2もしくは3個の置換基 R^8 を有していても良い、請求項1又は2に記載の複素環化合物。

【請求項4】

R^4 が、アゼチジン - 3 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピロリジン - 3 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、テトラヒドロピラン - 3 - イル、ジヒドロピラン - 4 - イル、ジヒドロピラン - 3 - イル、ピペリジン - 4 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルおよび1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルから選択され、該複素環が1、2もしくは3個の置換基 R^8 を有していても良い、請求項3に記載の複素環化合物。

【請求項5】

R^8 が、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニルから選択される、請求項1から4のいずれか1項に記載の複素環化合物。

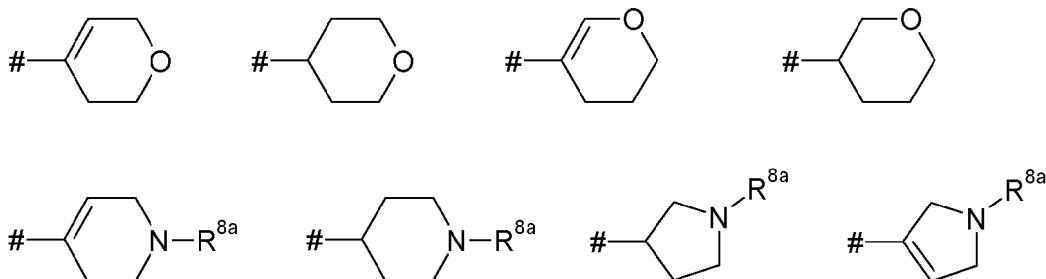
【請求項 6】

R⁸ が、N - 結合している、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物。

【請求項 7】

R⁴ が、下記の構造から選択される、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物。

【化 2】



10

[式中、

R^{8a} は水素であるか、R⁸ についての請求項 1 または 6 に記載の意味のうちのいずれかを有し；

は分子の残りの部分への結合箇所である。]

【請求項 8】

X¹ および X² が C R² であり、X³、X⁴、X⁵ および X⁶ が C R³ もしくは C R⁴ であり、または X¹ および X² が C R² であり、X³ が N であり、X⁴、X⁵ および X⁶ が C R³ もしくは C R⁴ である、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物。

20

【請求項 9】

Y¹、Y²、Y³ および Y⁴ が C R⁴ もしくは C R⁵ であり、または Y² が N であり、Y¹、Y³ および Y⁴ が C R⁴ もしくは C R⁵ である請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物。

【請求項 10】

A が NH である、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物。

【請求項 11】

R¹ が水素またはメチルである、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物。

30

【請求項 12】

R¹ が水素である、請求項 11 に記載の複素環化合物。

【請求項 13】

R² が水素である、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物。

【請求項 14】

R³ が水素、CN、ハロゲン、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - ハロアルキル、C₁ - C₆ - アルコキシおよび C₁ - C₆ - ハロアルコキシから選択される、請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物。

40

【請求項 15】

基 R³ のうちの 0、1 または 2 個が水素と異なる、請求項 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物。

【請求項 16】

R⁵ が水素、フッ素化 C₁ - C₂ - アルキルおよび C₃ - C₆ - シクロアルキルから選択される、請求項 1 から 15 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物。

【請求項 17】

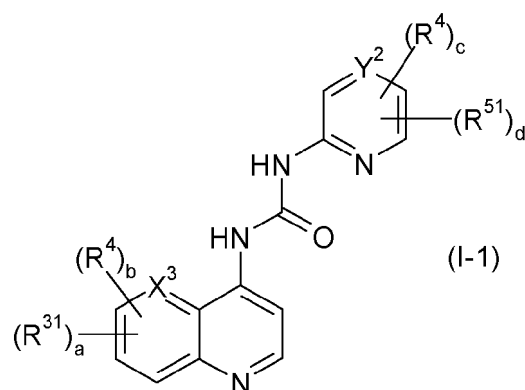
基 R⁵ のうちの多くとも一つが水素と異なる、請求項 1 から 16 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物。

【請求項 18】

50

下記式 I - 1 の請求項 1 から 1 7 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物。

【化 3】



10

[式中、

X³ は N または C H であり；

Y² は N または C H であり；

R^{3 1} は、R³ について請求項 1、1 4 もしくは 1 5 で与えられる意味の一つを有し、ただし水素ではなく；

R⁴ は、請求項 1 もしくは 3 から 7 で与えられる意味の一つを有し；

20

R^{5 1} は、R⁵ について請求項 1、1 6 もしくは 1 7 で与えられる意味の一つを有し、ただし水素ではなく；

a は 0、1 または 2 であり；

b、c および d は互いに独立に 0 または 1 であり、ただし b および c のうちの 하나가 1 である。]

【請求項 1 9】

R^{3 1} が、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキルまたは C₁ - C₄ - アルコキシである請求項 1 8 に記載の複素環化合物。

【請求項 2 0】

- 1 - (6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 30
- (8 - フルオロキノリン - 4 - イル) 尿素、
- 1 - (8 - フルオロキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) 尿素、
- 1 - (6 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3
- (8 - フルオロキノリン - 4 - イル) 尿素、
- 1 - (6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3
- (7 - メトキシキノリン - 4 - イル) 尿素、
- 1 - (6 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 5 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3
- (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 尿素、
- 1 - (7 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 40
- (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 尿素、
- 1 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (
- 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 尿素、
- 1 - (7 - メトキシキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) 尿素、
- 1 - (7 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (
- 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 尿素、
- 1 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (
- 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 尿素、
- 1 - (7 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 50

- (ピラジン - 2 - イル) 尿素、
- 1 - (6 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3
- (7 - メトキシキノリン - 4 - イル) 尿素、
- 1 - (7 - メトキシキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) 尿素、
- 1 - (ピラジン - 2 - イル) - 3 - (7 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) 尿素、
- 1 - (7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 5 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3
- (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 尿素、
- 4 - {4 - [3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル} - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル、
- 1 - [6 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、
- 1 - (6 - (ピペリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素、
- 1 - [6 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、
- 1 - [6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、
- 1 - {6 - [1 - (2 - フルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - キノリン - 4 - イル} - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、
- 1 - {6 - [1 - (2, 2 - ジフルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - キノリン - 4 - イル} - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、
- 1 - [6 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、
- 1 - [6 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - ピラジン - 2 - イル - 尿素、
- 4 - [4 - (3 - ピラジン - 2 - イルウレイド) キノリン - 6 - イル] - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル、
- 1 - ピラジン - 2 - イル - 3 - [6 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 尿素、
- 1 - (6 - ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 4 - イル) - 3 - ピラジン - 2 - イル - 尿素、
- 1 - {6 - [1 - (2 - フルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - キノリン - 4 - イル} - 3 - ピラジン - 2 - イル - 尿素、
- 1 - [6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - ピラジン - 2 - イル - 尿素、
- 4 - {4 - [3 - (6 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル} - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル、
- 4 - {4 - [3 - (6 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル、
- 1 - (6 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル) - 3 - (6 - ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 4 - イル) - 尿素、
- 1 - (6 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル) - 3 - [6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 尿素、
- 3 - {4 - [3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル} - 2, 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル、
- 1 - [6 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - キノリン - 4 - イル]

- 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、
- 1 - [6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] -
- 3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 尿素、
- 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 -
- イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素、
- 1 - (8 - クロロ - 6 - メチル - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ -
- ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素、
- 1 - (6 , 8 - ジクロロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ - ピラン
- 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素、
- 1 - (6 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ - ピラ 10
- ン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素、
- 1 - (8 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 -
- イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素、
- 1 - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル - 3 - [6 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イ
- ル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素、
- 1 - (5 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ - ピラ
- ン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素、
- 1 - (8 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒド
- ロ - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素、
- 1 - [6 - (5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピラン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 20
- 3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 尿素、
- 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ - ピラン - 3
- イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素、
- 1 - [6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] -
- 3 - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル - 尿素、
- 6 - [3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - ウレイド] - 3 , 6 - ジヒド
- ロ - 2 H - [2 , 4] ビピリジニル - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル、
- 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラ
- ヒドロ - [2 , 4] ビピリジニル - 6 - イル) - 尿素、
- 6 - [3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - ウレイド] - 3 , 4 , 5 , 30
- 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2 , 4] ビピリジニル - 1 - カルボン酸 t e r t -
- ブチル、
- 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (1 , 2 , 3 , 4 , 5 ,
- 6 - ヘキサヒドロ - [2 , 4] ビピリジニル - 6 - イル) - 尿素、
- 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3
- , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - [2 , 4] ビピリジニル - 6 - イル) - 尿素、
- 1 - [1 - (2 - フルオロ - エチル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキ
- サヒドロ - [2 , 4] ビピリジニル - 6 - イル] - 3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4
- イル) - 尿素、
- 1 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 40
- ヘキサヒドロ - [2 , 4] ビピリジニル - 6 - イル] - 3 - (8 - フルオロ - キノリ
- ン - 4 - イル) - 尿素、
- 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (1 - イソプロピル - 1 , 2
- , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - [2 , 4] ビピリジニル - 6 - イル) - 尿
- 素、
- 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [5 - (テトラヒドロ - ピラン - 4
- イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素、
- 3 - [4 - (3 - ピラジン - 2 - イル - ウレイド) - キノリン - 6 - イル] - 2 , 5 -
- ジヒドロ - ピロール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル、
- 3 - [4 - (3 - ピラジン - 2 - イル - ウレイド) - キノリン - 6 - イル] - ピロリジ 50

ン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル、

1 - ピラジン - 2 - イル - 3 - (6 - ピロリジン - 3 - イル - キノリン - 4 - イル) - 尿素からなる群から選択される請求項 1 に記載の複素環化合物、

該化合物の立体異性体、プロドラッグ、互変異性体またはそれらの生理的に耐容される酸付加塩。

【請求項 2 1】

1 - (8 - フルオロキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) 尿素、該化合物の立体異性体、プロドラッグ、互変異性体およびそれらの生理的に耐容される酸付加塩から選択される、請求項 2 0 に記載の複素環化合物。

10

【請求項 2 2】

1 - [1 - (2 - フルオロ - エチル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - [2 , 4] ピピリジニル - 6 - イル] - 3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 尿素、該化合物の立体異性体、プロドラッグ、互変異性体およびそれらの生理的に耐容される酸付加塩から選択される、請求項 2 0 に記載の複素環化合物。

【請求項 2 3】

1 - (7 - メトキシキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) 尿素、該化合物の立体異性体、プロドラッグ、互変異性体およびそれらの生理的に耐容される酸付加塩から選択される、請求項 2 0 に記載の複素環化合物。

20

【請求項 2 4】

1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 4] ピピリジニル - 6 - イル) - 尿素、該化合物の立体異性体、プロドラッグ、互変異性体およびそれらの生理的に耐容される酸付加塩から選択される、請求項 2 0 に記載の複素環化合物。

【請求項 2 5】

1 - (6 - ブロモ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、

1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - キノリン - 4 - イル - 尿素、

30

1 - (6 , 8 - ジフルオロキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、

1 - (7 - ブロモキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、

1 - (7 - トリフルオロメチルキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、

1 - (7 - メトキシキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、

1 - (8 - トリフルオロメチルキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、

40

1 - (8 - シアノキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、

1 - (8 - ヨードキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素、

からなる群から選択される複素環化合物、該化合物の立体異性体、互変異性体またはそれらの生理的に耐容される酸付加塩。

【請求項 2 6】

1 - (7 - メトキシキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素である請求項 2 5 に記載の複素環化合物、該化合物の立体異性体、互変異性体またはそれらの生理的に耐容される酸付加塩。

50

【請求項 2 7】

少なくとも 1 個の原子が、その安定な非放射性同位体によって置き換わっている、請求項 1 から 2 6 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物。

【請求項 2 8】

請求項 1 から 2 6 のいずれか 1 項で定義の少なくとも一つの複素環化合物、該化合物の立体異性体、互変異性体および / またはそれらの生理的に耐受される酸付加塩、または請求項 1 から 2 4 のいずれか 1 項で定義の少なくとも一つの複素環化合物のプロドラッグ、ならびに少なくとも一つの生理的に許容される担体および / または補助物質を含む医薬組成物。

【請求項 2 9】

医薬として使用される請求項 1 から 2 6 のいずれか 1 項で定義の複素環化合物または該化合物の立体異性体、互変異性体もしくはそれらの生理的に耐受される酸付加塩、または請求項 1 から 2 4 のいずれか 1 項で定義の複素環化合物のプロドラッグ。

【請求項 3 0】

グリコゲンシンターゼキナーゼ 3 の活性を調節する化合物による治療に対して感受性の医学的障害の治療に使用するための、請求項 1 から 2 6 のいずれか 1 項で定義の複素環化合物または該化合物の立体異性体、互変異性体もしくはそれらの生理的に耐受される酸付加塩、または請求項 1 から 2 4 のいずれか 1 項で定義の複素環化合物のプロドラッグ。

【請求項 3 1】

グリコゲンシンターゼキナーゼ 3 の活性を阻害する化合物による治療に対して感受性の医学的障害の治療に使用するための、請求項 3 0 に記載の複素環化合物。

【請求項 3 2】

グリコゲンシンターゼキナーゼ 3 の活性を調節する化合物による治療に対して感受性の医学的障害の治療のための医薬の製造における、請求項 1 から 2 6 のいずれか 1 項で定義の複素環化合物または該化合物の立体異性体、互変異性体もしくはそれらの生理的に耐受される酸付加塩、または請求項 1 から 2 4 のいずれか 1 項で定義の複素環化合物のプロドラッグの使用。

【請求項 3 3】

グリコゲンシンターゼキナーゼ 3 の活性を阻害する化合物による治療に対して感受性の医学的障害の治療のための、請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 4】

医学的障害が、神経変性障害または炎症障害である、請求項 3 0 または 3 1 に記載の複素環化合物。

【請求項 3 5】

医学的障害が、統合失調症、アルツハイマー病、認知症の行動的症状および精神医学的症状、パーキンソン病、タウパシー、血管性認知症、急性脳梗塞および他の外傷、脳血管障害、脳および脊髄の外傷、末梢神経障害、双極性障害、網膜症、緑内障、疼痛、関節リウマチおよび骨関節炎から選択される、請求項 3 4 に記載の複素環化合物。

【請求項 3 6】

医学的障害が神経変性障害または炎症障害である、請求項 3 2 または 3 3 に記載の使用。

【請求項 3 7】

医学的障害が、統合失調症、アルツハイマー病、認知症の行動的症状および精神医学的症状、パーキンソン病、タウパシー、血管性認知症、急性脳梗塞および他の外傷、脳血管障害、脳および脊髄の外傷、末梢神経障害、双極性障害、網膜症、緑内障、疼痛、関節リウマチおよび骨関節炎から選択される、請求項 3 6 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

10

20

30

40

50

本発明は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3 (GSK-3) を阻害する上で有用な新規な複素環化合物、その化合物の製造方法、その化合物を含む組成物、ならびにその化合物を用いる治療方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 (GSK-3) は、分子量がそれぞれ51 kDa および47 kDaである二つのアイソフォームGSK-3 およびGSK-3 によってコードされるセリン/トレオニンキナーゼである。これらは、それらのキナーゼ触媒領域で97%の配列類似性を共有している。GSK-3 アイソフォームは、延長グリシン豊富N末端尾部を有する。GSK-3 のわずかなスプライス変異体が、キナーゼ領域内に13個のアミノ酸の挿入を有すると確認されている(全体の約15%で発現)。この変異体は、タウに対する活性が低かった。GSK-3 は進化を通じてかなり保存されており、全ての哺乳動物で認められ、これまでのところ、キナーゼ領域での相同性が高い。いずれのアイソフォームも、脳などの哺乳動物組織で普遍的に発現される。薬理的GSK-3 阻害薬は、アイソフォームのうちの一つを選択的に阻害することはできない。

10

【0003】

GSK-3 は、代謝、分化および生存の制御において重要な役割を果たす。それは当初、グリコーゲンシンターゼをリン酸化することでそれを阻害することができる酵素として確認された。その後、GSK-3 が、アルツハイマー病およびいくつかのタウパシーにおいて過リン酸化されていることも認められるエピトープでタウタンパク質をリン酸化する酵素であるタウタンパク質キナーゼ1 (TPK1) と同一であることが確認された。

20

【0004】

興味深いことに、GSK-3 のタンパク質キナーゼB (AKT) リン酸化によって、キナーゼ活性喪失が生じ、この阻害が神経栄養素の効果の一部に介在する可能性があることが提案されている。さらに、 β -カテニン(細胞生存に関与するタンパク質)のGSK-3 によるリン酸化によって、ユビキチニン化(ubiquitination) 依存性プロテアソーム経路によるその分解が生じる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

30

【特許文献1】国際公開第2003/053330号

【特許文献2】国際公開第2003/082853号

【特許文献3】国際公開第2005/123672号

【特許文献4】国際公開第2005/061519号

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Glykogen Synthase Kinase 3 (GDK-3) and its inhibitors: Drug Discovery and Developments by A. Martinez et al. (editors), John Wiley and Sons, 2006

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

従って、GSK-3 活性の阻害によって神経栄養活性が生じ得るように思われる。GSK-3 の非競合的阻害薬であるリチウムが一部のモデルで神経突起生成を強化し、さらにはBcl-2などの生存因子の誘発およびP53およびBaxなどのプロアポトーシス因子の発現阻害によってニューロンの生存を増加させ得ることを示す証拠がある。

【0008】

さらなる研究によって、 β -アミロイドがGSK-3 活性を高め、タウタンパク質リン酸化を増加させることが明らかになっている。さらに、この過リン酸化ならびに β -ア

50

ミロイドの神経毒性効果は、塩化リチウムおよびmRNAでのGSK-3 アンチセンスによって遮断される。これらの所見を総合すると、GSK-3 がアルツハイマー病における2つの主要な病理プロセスである異常APP（アミロイド前駆体タンパク質）プロセッシングおよびタウタンパク質過リン酸化の間を連結させるものである可能性が示唆される。

【0009】

これらの実験的所見は、GSK-3 活性を調節する化合物が神経病理的結果ならびにアルツハイマー病に関連する認知および注意欠陥、そして他の急性および慢性神経変性疾患の治療において利用可能であることを示している。それには、認知症の行動的および精神医学的症状、パーキンソン病、タウパシー（例：前側頭頭頂性（frontotemporo-parietal）認知症、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上麻痺、嗜銀顆粒性疾患）および血管性認知症などの他の認知症；急性脳梗塞および他の外傷；脳血管障害（例：加齢に伴う黄斑変性）；脳および脊髄の外傷；末梢神経障害；双極性障害、網膜症および緑内障などがあるが、それらに限定されるものではない。

【0010】

GSK-3 はさらに、疼痛治療において有用でもあり得る。

【0011】

GSK-3 はさらに、関節リウマチおよび骨関節炎などの炎症疾患の治療で有用である可能性がある。

【0012】

GSK-3 は、非インシュリン依存性糖尿病および肥満；骨粗鬆症；躁鬱病；統合失調症；脱毛症；乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T細胞またはB細胞白血病およびいくつかのウイルス誘発腫瘍などの癌等の他の疾患の治療においても有用である可能性がある。

【0013】

GSK-3、その機能、その治療上の可能性およびその可能な阻害薬に関する総覧が、文献にある（Glykogen Synthase Kinase 3 (GSK-3) and its inhibitors: Drug Discovery and Developments by A. Martinez et al. (editors), John Wiley and Sons, 2006）。

【0014】

WO03/053330には、二環式ヘタリール基によって3位で置換された2-オキシインドール類およびそれらのグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3関連の状態の治療における使用が記載されている。WO03/082853には、単環式ヘタリール基によって3位で置換されている置換2-オキシインドール類およびそれらのグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3関連の状態の治療における使用が記載されている。WO2005/123672は、縮合していても良いピリド-2-イル環を3位に有する2-ヒドロキシインドール類およびそれらのキナーゼ阻害における使用に関するものである。WO2005/061519は、芳香族またはヘテロ芳香環に縮合したピリド-2-イル環を3位に有する2-ヒドロキシインドール類およびそれらのキナーゼ阻害における使用に関するものである。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明の目的は、GSK-3 活性を調節する化合物、特にGSK-3 に対して阻害薬活性を有することから、異常GSK-3 活性によって引き起こされる疾患、特に神経変性疾患および/または炎症疾患の予防的および/または治療的処置のための組成物の有効成分として有用である化合物を提供することにある。より具体的には、その目的は、アルツハイマー病などの神経変性疾患の予防および/または治療が可能である組成物の有効成分として有用な新規な化合物を提供することにある。

【0016】

驚くべきことに、前記問題が、一般式Iの複素環化合物、その立体異性体、プロドラ

10

20

30

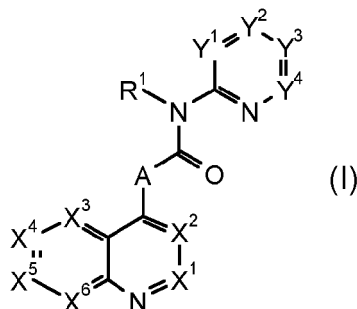
40

50

ッグ、N - オキサイド、互変異性体および / またはそれらの生理的に耐容される酸付加塩 ; ならびに少なくとも 1 個の原子がその安定な非放射性同位体によって置き換わっている一般式 I の化合物を提供することで解決されることが認められた。

【 0 0 1 7 】

【 化 1 】



10

式中、

A は、C R^{A 1} R^{A 2} および N R^B からなる群から選択され ;

R^{A 1} および R^{A 2} は互いに独立に、水素、C₁ - C₂ - アルキル、C₁ - C₂ - ハロアルキル、NH₂ および OH からなる群から選択され ;

R^B は、H、C₁ - C₄ - アルキルおよび C₁ - C₄ - ハロアルキルから選択され ;

20

X¹ および X² は互いに独立に、C R² および N からなる群から選択され ;

X³、X⁴、X⁵ および X⁶ は互いに独立に、C R³、C R⁴ および N からなる群から選択され ;

ただし X³、X⁴、X⁵ および X⁶ のうちの 2 個以下が C R⁴ であり ;

Y¹、Y²、Y³ および Y⁴ は互いに独立に、C R⁴、C R⁵ および N からなる群から選択され ;

ただし Y¹、Y²、Y³ および Y⁴ のうちの多くとも一つが N であり、ただし Y¹、Y²、Y³ および Y⁴ のうちの多くとも一つが C R⁴ であり ;

ただし X³、X⁴、X⁵ および X⁶ のいずれも C R⁴ ではない場合、Y¹、Y²、Y³ および Y⁴ のうちのの一つが C R⁴ または C - CF₃ であり ;

30

R¹ は水素、C₁ - C₄ - アルキルおよび C₁ - C₄ - ハロアルキルから選択され ;

各 R² は独立に、水素、OH、ハロゲン (好ましくは F または Cl、より好ましくは F)、CN、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - ハロアルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - ハロアルコキシおよび N R^a R^b からなる群から選択され ; または X¹ および X² の炭素原子で結合している 2 個の基 R² が、それらが結合している炭素原子とともに、5 員もしくは 6 員の飽和もしくは不飽和環を形成しており、その環は環員として N、O および S からなる群から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含むことができ、1、2 もしくは 3 個の置換基 R⁶ を有していても良く ;

各 R³ は独立に、水素、CN、N R^a R^b、OH、ハロゲン (好ましくは F または Cl、より好ましくは F)、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - ハロアルキル、C₃ - C₇ - シクロアルキル、C₃ - C₇ - ハロシクロアルキル、C₂ - C₄ - アルケニル、C₂ - C₄ - ハロアルケニル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - ハロアルコキシ、ホルミル、C₁ - C₆ - アルキルカルボニル、C₁ - C₆ - ハロアルキルカルボニル、C₁ - C₆ - アルコキシカルボニル、C₁ - C₆ - ハロアルコキシカルボニル、C₁ - C₆ - アルキル - N R^a R^b および芳香族基 Ar からなる群から選択され、芳香族基 Ar はフェニルおよび環員として 1 個の窒素原子を含み、O、S および N から独立に選択される 1、2 もしくは 3 個の別のヘテロ原子を含んでいても良い 5 員もしくは 6 員の N - もしくは C - 結合ヘテロ芳香族基からなる群から選択され、Ar は置換されていないか、1 個もしくは 2 個の基 R⁷ を有し、Ar は CH₂ 基を介して結合していても良く ;

40

R⁴ は、環員として O、N、S、NO、SO および SO₂ から選択される 1、2 もしく

50

は3個のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を含むC-結合飽和もしくは部分不飽和単環式3員、4員、5員、6員もしくは7員複素環であり、該複素環は1、2もしくは3個のC-結合もしくはN-結合置換基 R^8 を有していても良く；

R^5 は、水素、CN、 NR^aR^b 、OH、ハロゲン（好ましくはFまたはCl、より好ましくはF）、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -ハロシクロアルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -ハロアルケニル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、ホルミル、 C_1-C_6 -アルキルカルボニル、 C_1-C_6 -ハロアルキルカルボニル、 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシカルボニル、 C_1-C_6 -アルキル-N R^aR^b および芳香族基Arからなる群から選択され、芳香族基Arはフェニルおよび環員として1個の窒素原子を含み、O、SおよびNから独立に選択される1、2もしくは3個の別のヘテロ原子を含んでいても良い5員もしくは6員のN-もしくはC-結合ヘテロ芳香族基からなる群から選択され、Arは置換されていないか、1個もしくは2個の基 R^7 を有し、Arは CH_2 基を介して結合していても良く；

R^6 および R^8 は、互いに独立におよび各場合で独立に、CN、 NR^aR^b 、OH、ハロゲン（好ましくはFまたはCl、より好ましくはF）、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -ハロシクロアルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -ハロアルケニル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、ホルミル、 C_1-C_6 -アルキルカルボニル、 C_1-C_6 -ハロアルキルカルボニル、 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシカルボニル、 C_1-C_6 -アルキル-N R^aR^b および芳香族基Arからなる群から選択され、芳香族基Arはフェニルおよび環員として1個の窒素原子を含み、O、SおよびNから独立に選択される1、2もしくは3個の別のヘテロ原子を含んでいても良い5員もしくは6員のN-もしくはC-結合ヘテロ芳香族基からなる群から選択され、Arは置換されていないか、1個もしくは2個の基 R^7 を有し、Arは CH_2 基を介して結合していても良く；

各 R^7 は独立に、ハロゲン（好ましくはFまたはCl、より好ましくはF）、CN、 C_1-C_6 -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、 C_3-C_6 -ハロシクロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、N R^aR^b 、フェニル基および環員として1個の窒素原子を含み、O、SおよびNから独立に選択される1、2もしくは3個の別のヘテロ原子を含んでいても良い5員もしくは6員のヘテロ芳香族基からなる群から選択され、フェニルおよび前記ヘテロ芳香族基は互いに独立に置換されていないかハロゲン、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシおよび C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される1、2、3もしくは4個の基によって置換されており；

R^a および R^b は互いに独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 C_1-C_4 -アルキルカルボニルおよび C_1-C_4 -ハロアルキルカルボニルからなる群から選択され；

または R^a および R^b が、それらが結合している窒素原子とともに、環員としてO、S、SO、SO₂およびNからなる群から選択される1個の別のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を含んでいても良い3、4、5、6もしくは7員の飽和もしくは不飽和の芳香族もしくは非芳香族N-複素環を形成している。

【0018】

従って、本発明は、本明細書および特許請求の範囲で定義の式Iの化合物、その化合物の立体異性体、互変異性体、プロドラッグおよび/またはそれらの生理的に耐容される酸付加塩、さらには原子のうちの少なくとも一つがその安定な非放射性同位体によって置き換わっている一般式Iの化合物に関するものである。

【0019】

別の態様によれば、本発明は、少なくとも一つの本明細書で定義の式Iの化合物、その立体異性体、互変異性体、プロドラッグおよび/またはそれらの生理的に耐容される酸

10

20

30

40

50

付加塩、または少なくとも１個の原子がその安定な非放射性同位体によって置き換わっている少なくとも１個の上記で定義の複素環化合物を、適宜に少なくとも一つの生理的に許容される担体および／または補助物質とともに含む医薬組成物に関するものである。

【００２０】

別の態様によれば、本発明は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ３ 活性を調節する化合物による治療に対して感受性の医学的障害の治療用の医薬製造における、少なくとも一つの本明細書で定義の式Ⅰの化合物、その立体異性体、互変異性体、プロドラッグおよび／またはそれらの生理的に耐容される酸付加塩の使用に関するものである。

【００２１】

別の態様によれば、本発明は、処置を必要とする対象者に対して有効量の少なくとも一つの本明細書で定義の式Ⅰの化合物、その立体異性体、互変異性体、プロドラッグおよび／またはそれらの生理的に耐容される酸付加塩を投与する段階を有する、グリコーゲンシンターゼキナーゼ３ 活性を調節する化合物による治療に対して感受性の医学的障害の治療方法に関するものである。

【発明を実施するための形態】

【００２２】

ある構成の式Ⅰの化合物が異なる空間配置で存在する場合、例えばそれらが１以上の不斉中心、多置換された環もしくは二重結合を有する場合、または異なる互変異性体として存在する場合、エナンチオマー混合物、特にラセミ体、ジアステレオマー混合物および互変異性体混合物を用いることも可能であるが、好ましくは式Ⅰの化合物の個々の実質的に純粋なエナンチオマー、ジアステレオマーおよび互変異性体および／またはそれらの塩を用いることも可能である。

【００２３】

同様に、式Ⅰの化合物の生理的に耐容される塩、特に生理的に耐容される酸との酸付加塩を用いることも可能である。好適な生理的に耐容される有機および無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、 $C_1 - C_4$ -アルキルスルホン酸類（メタンスルホン酸など）、芳香族スルホン酸類（ベンゼンスルホン酸およびトルエンスルホン酸など）、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、酒石酸、アジピン酸および安息香酸がある。他の利用可能な酸が、文献（*Fortsschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research]*, Volume 10, pages 224 et seq., Birkhauser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966）に記載されている。

【００２４】

本発明に関して、「プロドラッグ」は、イン・ビボで代謝されて式Ⅰの本発明の化合物を与える化合物である。プロドラッグの代表例は、例えばC. G. Wermeth (editor): *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, 1996, pp. 671 - 715 に記載されている。例としては、リン酸エステル、カーバメート、アミノ酸、エステル、アミド、ペプチド、尿素などがある。この場合では、好適なプロドラッグは、外側の窒素原子、例えば環 R^4 の２級窒素環原子または置換基 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および／または R^8 である１級もしくは２級アミノ基（ $=R^2$ 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうちの少なくとも一つが NR^aR^b であり、 R^a および R^b のうちの少なくとも一つがHである）の窒素原子がアミド／ペプチド結合を形成しており、そこでその窒素原子は $C_1 - C_4$ -アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、 n -プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、 n -ブチルカルボニルまたはtert-ブチルカルボニル（ピバロイル））により、ベンゾイルにより、またはCOを介して結合したアミノ酸基（例えば、COを介して結合したグリシン、アラニン、セリン、フェニルアラニンなど）によって置換されている式Ⅰの化合物であることができる。好適なプロドラッグにはさらに、アルキルカルボニルオキシアルキルカーバメート（前記

10

20

30

40

50

窒素原子は、基 - C(=O) - O - CHR^x - O - C(=O) - R^y を有し、R^x および R^y は互いに独立に C₁ - C₄ - アルキルである。) がある。これらのカーバメート化合物は、例えば J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322 に記載されている。これらの基は代謝条件下で脱離させることができ、前記窒素原子が代わりに水素原子を有する化合物 I となる。さらに、R⁴ の窒素環原子に結合している場合、R⁸ を選択して、代謝条件下で加水分解可能なものとし、従って上記で挙げた基(とりわけ、C₁ - C₄ - アルキルカルボニル基、C=O を介して結合したアミノ酸基または基 - C(=O) - O - CHR^x - O - C(=O) - R^y) のいずれかとすることができる。

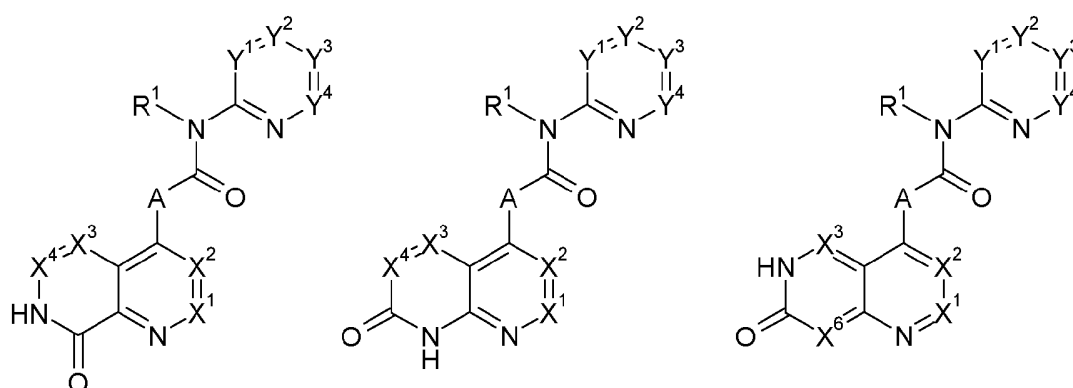
10

【0025】

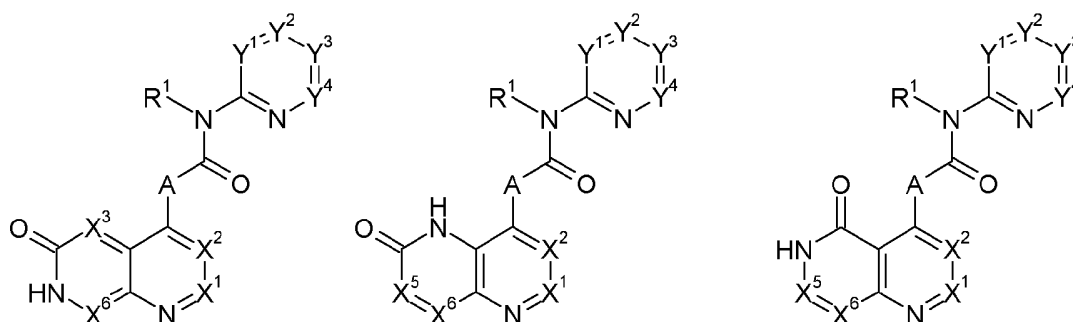
式 I の化合物は、個々の互変異性体の形態で存在することもできる。互変異性体は、R² または R³ が OH であり、この置換基が窒素環原子に対して 位にある炭素原子に結合している化合物 I に存在し得る。それによって、例えば下記の互変異性体式となる。

【0026】

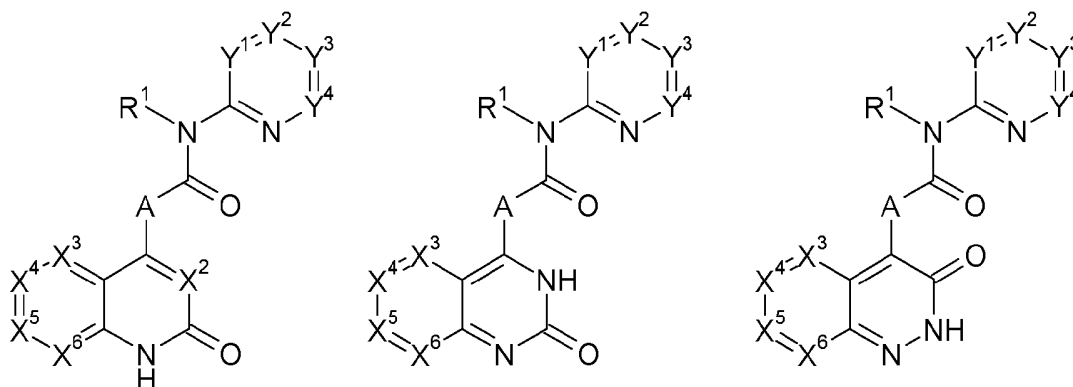
【化2】



20



30



40

【0027】

ハロゲンという用語のように、可変要素の上記定義で言及されている有機部分は、個々

50

の基の構成員の個々の列記についての総称である。接頭語である $C_n - C_m$ は、各場合において、その基における炭素原子の可能な数を示している。

【 0 0 2 8 】

ハロゲンという用語は、各場合で、フッ素、臭素、塩素またはヨウ素、特にフッ素、塩素または臭素を指す。

【 0 0 2 9 】

$C_1 - C_2$ - アルキルは、メチルまたはエチルであり； $C_1 - C_3$ - アルキルはさらに、 n - プロピルまたはイソプロピルである。

【 0 0 3 0 】

$C_1 - C_4$ - アルキルは、1 から 4 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基である。例としては、メチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、2 - ブチル (*sec* - ブチル)、イソブチルおよび *tert* - ブチルがある。

【 0 0 3 1 】

$C_1 - C_6$ - アルキルは、1 から 6 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基である。例としては、 $C_1 - C_4$ - アルキルについて上記で言及した残基などがあり、さらにはペンチル、1 - メチルブチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、2, 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、1, 1 - ジメチルプロピル、1, 2 - ジメチルプロピル、1 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチル、1, 1 - ジメチルブチル、1, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル、3, 3 - ジメチルブチル、1 - エチルブチル、2 - エチルブチル、1, 1, 2 - トリメチルプロピル、1, 2, 2 - トリメチルプロピル、1 - エチル - 1 - メチルプロピルおよび 1 - エチル - 2 - メチルプロピルもある。

【 0 0 3 2 】

$C_1 - C_2$ - ハロアルキルは、水素原子のうちの少なくとも一つ、例えばこれらの基における 1、2、3、4 または 5 個の水素原子が上記のようにハロゲン原子によって置き換わっている 1 もしくは 2 個の炭素原子を有するアルキル基 (上記で言及したもの) であり、例えばクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ブromoメチル、クロロフルオロメチル、ジクロロフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、1 - クロロエチル、1 - ブromoエチル、1 - フルオロエチル、2 - クロロエチル、2 - ブromoエチル、2 - フルオロエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - クロロ - 2 - フルオロエチル、2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2 - ジクロロ - 2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリクロロエチルまたはペンタフルオロエチルなどがある。

【 0 0 3 3 】

$C_1 - C_4$ - ハロアルキルは、水素原子のうちの少なくとも一つ、例えばこれらの基における 1、2、3、4 または 5 個の水素原子が上記のようにハロゲン原子によって置き換わっている 1 から 4 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基 (上記で言及したもの) である。例としては、 $C_1 - C_2$ - ハロアルキルについて上記で挙げたものは別として、1 - クロロプロピル、1 - ブromoプロピル、1 - フルオロプロピル、2 - クロロプロピル、2 - ブromoプロピル、2 - フルオロプロピル、3 - クロロプロピル、3 - ブromoプロピル、3 - フルオロプロピル、1, 1 - ジクロロプロピル、1, 1 - ジフルオロプロピル、2, 2 - ジクロロプロピル、2, 2 - ジフルオロプロピル、2, 3 - ジクロロプロピル、2, 3 - ジフルオロプロピル、1, 3 - ジクロロプロピル、1, 3 - ジフルオロプロピル、3, 3 - ジクロロプロピル、3, 3 - ジフルオロプロピル、1, 1, 2 - トリクロロプロピル、1, 1, 2 - トリフルオロプロピル、1, 2, 2 - トリクロロプロピル、1, 2, 2 - トリフルオロプロピル、2, 2, 3 - トリクロロプロピル、2, 2, 3 - トリフルオロプロピル、3, 3, 3 - トリクロロプロピル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、1, 1, 1 - トリフルオロプロパ - 2 - イル、1 - クロロブチル、1 - ブromoブチル、1 - フル

10

20

30

40

50

オロブチル、2 - クロロブチル、2 - ブロモブチル、2 - フルオロブチル、3 - クロロブチル、3 - ブロモブチル、3 - フルオロブチル、4 - クロロブチル、4 - ブロモブチル、4 - フルオロブチルなどがある。

【0034】

C₁ - C₆ - ハロアルキルは、これらの基における水素原子のうちの少なくとも一つが上記のようにハロゲン原子によって置き換わっている1から6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基（上記で言及したもの）である。例としては、C₁ - C₄ - ハロアルキルについて上記で挙げたものは別として、クロロペンチル、ブロモペンチル、フルオロペンチル、クロロヘキシル、ブロモヘキシル、フルオロヘキシルなどがある。

【0035】

C₁ - C₂ - フルオロアルキル（=フッ素化C₁ - C₂ - アルキル）は、水素原子のうちの少なくとも一つ、例えばこれらの基における1、2、3、4または5個の水素原子がフッ素原子によって置き換わっている1もしくは2個の炭素原子を有するアルキル基（上記で言及したもの）であり、例えばジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1 - フルオロエチル、(R) - 1 - フルオロエチル、(S) - 1 - フルオロエチル、2 - フルオロエチル、2, 2 - ジフルオロ - エチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、またはペンタフルオロエチルなどがある。

【0036】

C₁ - C₄ - フルオロアルキル（=フッ素化C₁ - C₄ - アルキル）は、水素原子のうちの少なくとも一つ、例えばこれらの基における1、2、3、4または5個の水素原子がフッ素原子によって置き換わっている1から4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基（上記で言及したもの）である。例としては、C₁ - C₂ - フルオロアルキルについて上記で挙げたものは別として、1 - フルオロプロピル、(R) - 1 - フルオロプロピル、(S) - 1 - フルオロプロピル、2 - フルオロプロピル、(R) - 2 - フルオロプロピル、(S) - 2 - フルオロプロピル、3 - フルオロプロピル、1, 1 - ジフルオロプロピル、2, 2 - ジフルオロプロピル、1, 2 - ジフルオロプロピル、2, 3 - ジフルオロプロピル、1, 3 - ジフルオロプロピル、3, 3 - ジフルオロプロピル、1, 1, 2 - トリフルオロプロピル、1, 2, 2 - トリフルオロプロピル、1, 2, 3 - トリフルオロプロピル、2, 2, 3 - トリフルオロプロピル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、1, 1, 1 - トリフルオロプロパ - 2 - イル、2 - フルオロ - 1 - メチルエチル、(R) - 2 - フルオロ - 1 - メチルエチル、(S) - 2 - フルオロ - 1 - メチルエチル、2, 2 - ジフルオロ - 1 - メチルエチル、(R) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - メチルエチル、(S) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - メチルエチル、1, 2 - ジフルオロ - 1 - メチルエチル、(R) - 1, 2 - ジフルオロ - 1 - メチルエチル、(S) - 1, 2 - ジフルオロ - 1 - メチルエチル、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル、(R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル、(S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル、2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル)エチル、1 - (ジフルオロメチル) - 2, 2 - ジフルオロエチル、1 - (トリフルオロメチル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 2, 2 - テトラフルオロエチル、1 - フルオロブチル、(R) - 1 - フルオロブチル、(S) - 1 - フルオロブチル、2 - フルオロブチル、(R) - 2 - フルオロブチル、(S) - 2 - フルオロブチル、3 - フルオロブチル、(R) - 3 - フルオロブチル、(S) - 3 - フルオロブチル、4 - フルオロブチル、1, 1 - ジフルオロブチル、2, 2 - ジフルオロブチル、3, 3 - ジフルオロブチル、4, 4 - ジフルオロブチル、4, 4, 4 - トリフルオロブチルなどである。

【0037】

C₁ - C₆ - フルオロアルキル（=フッ素化C₁ - C₆ - アルキル）は、水素原子のうちの少なくとも一つ、例えばこれらの基における1、2、3、4または5個の水素原子がフッ素原子によって置き換わっている1から6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基（上記で言及したもの）である。例としては、C₁ - C₄ - フルオロアルキルについて上記で挙げたものは別として、1 - フルオロペンチル、(R) - 1 - フルオロペ

10

20

30

40

50

ンチル、(S) - 1 - フルオロペンチル、2 - フルオロペンチル、(R) - 2 - フルオロペンチル、(S) - 2 - フルオロペンチル、3 - フルオロペンチル、(R) - 3 - フルオロペンチル、(S) - 3 - フルオロペンチル、4 - フルオロペンチル、(R) - 4 - フルオロペンチル、(S) - 4 - フルオロペンチル、5 - フルオロペンチル、(R) - 5 - フルオロペンチル、(S) - 5 - フルオロペンチル、1 - フルオロヘキシル、(R) - 1 - フルオロヘキシル、(S) - 1 - フルオロヘキシル、2 - フルオロヘキシル、(R) - 2 - フルオロヘキシル、(S) - 2 - フルオロヘキシル、3 - フルオロヘキシル、(R) - 3 - フルオロヘキシル、(S) - 3 - フルオロヘキシル、4 - フルオロヘキシル、(R) - 4 - フルオロヘキシル、(S) - 4 - フルオロヘキシル、5 - フルオロヘキシル、(R) - 5 - フルオロヘキシル、(S) - 5 - フルオロヘキシル、6 - フルオロヘキシル、(R) - 6 - フルオロヘキシル、(S) - 6 - フルオロヘキシルなどがある。

10

【0038】

C₁ - C₄ - アルコキシは、酸素原子を介して分子の残りの部分に結合している1から4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基である。例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、2 - ブトキシ、イソブトキシおよびtert - ブトキシなどがある。

【0039】

C₁ - C₆ - アルコキシは、酸素原子を介して分子の残りの部分に結合している1から6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基である。例としては、C₁ - C₄ - アルコキシについて上記で挙げたものは別として、ペンチルオキシ、1 - メチルブトキシ、2 - メチルブトキシ、3 - メチルブトキシ、2, 2 - ジメチルプロポキシ、1 - エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、1, 1 - ジメチルプロポキシ、1, 2 - ジメチルプロポキシ、1 - メチルペンチルオキシ、2 - メチルペンチルオキシ、3 - メチルペンチルオキシ、4 - メチルペンチルオキシ、1, 1 - ジメチルブチルオキシ、1, 2 - ジメチルブチルオキシ、1, 3 - ジメチルブチルオキシ、2, 2 - ジメチルブチルオキシ、2, 3 - ジメチルブチルオキシ、3, 3 - ジメチルブチルオキシ、1 - エチルブチルオキシ、2 - エチルブチルオキシ、1, 1, 2 - トリメチルプロポキシ、1, 2, 2 - トリメチルプロポキシ、1 - エチル - 1 - メチルプロポキシおよび1 - エチル - 2 - メチルプロポキシなどがある。

20

【0040】

ハロゲン化C₁ - C₆ - アルコキシ(C₁ - C₆ - ハロアルコキシとも称される)、特にはフッ素化C₁ - C₆ - アルコキシ(C₁ - C₆ - フルオロアルコキシとも称される)は、少なくとも1個、例えば1、2、3、4個もしくは全ての水素原子がハロゲン原子、特にはフッ素原子によって置き換わっている1から6個、特には1から4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルコキシ基(=フッ素化C₁ - C₄ - アルコキシ)であり、例えばフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(R) - 1 - フルオロエトキシ、(S) - 1 - フルオロエトキシ、2 - フルオロエトキシ、1, 1 - ジフルオロエトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ、(R) - 1 - フルオロプロポキシ、(S) - 1 - フルオロプロポキシ、(R) - 2 - フルオロプロポキシ、(S) - 2 - フルオロプロポキシ、3 - フルオロプロポキシ、1, 1 - ジフルオロプロポキシ、2, 2 - ジフルオロプロポキシ、3, 3 - ジフルオロプロポキシ、3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ、(R) - 2 - フルオロ - 1 - メチルエトキシ、(S) - 2 - フルオロ - 1 - メチルエトキシ、(R) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - メチルエトキシ、(S) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - メチルエトキシ、(R) - 1, 2 - ジフルオロ - 1 - メチルエトキシ、(S) - 1, 2 - ジフルオロ - 1 - メチルエトキシ、(R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエトキシ、(S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエトキシ、2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル)エトキシ、1 - (ジフルオロメチル) - 2, 2 - ジフルオロエトキシ、(R) - 1 - フルオロブトキシ、(S) - 1 - フルオロブトキシ、2 - フルオロブトキシ、3 - フルオロブトキシ、4 - フルオロブトキシ、1, 1 - ジフルオロブトキシ、2, 2

30

40

50

- ジフルオロプロトキシ、3, 3 - ジフルオロプロトキシ、4, 4 - ジフルオロプロトキシ、4, 4, 4 - トリフルオロプロトキシなどがある。

【0041】

C₁ - C₄ - アルキルカルボニルは、カルボニル基 (C=O) を介して分子の残りの部分に結合している1から4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、例えばアセチル、プロピオニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニルおよびtert-ブチルカルボニルなどがある。

【0042】

C₁ - C₆ - アルキルカルボニルは、カルボニル基 (C=O) を介して分子の残りの部分に結合している1から6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基である。例としては、C₁ - C₄ - アルキルカルボニルについて上記で挙げたものは別として、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニルおよびその構造異性体などがある。

10

【0043】

C₁ - C₄ - ハロアルキルカルボニルは、カルボニル基 (C=O) を介して分子の残りの部分に結合している上記で定義の1から4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のハロアルキル基である。

【0044】

C₁ - C₆ - ハロアルキルカルボニルは、カルボニル基 (C=O) を介して分子の残りの部分に結合している上記で定義の1から6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のハロアルキル基である。

20

【0045】

C₁ - C₄ - フルオロアルキルカルボニルは、カルボニル基 (C=O) を介して分子の残りの部分に結合している上記で定義の1から4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のフルオロアルキル基である。

【0046】

C₁ - C₆ - フルオロアルキルカルボニルは、カルボニル基 (C=O) を介して分子の残りの部分に結合している上記で定義の1から6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のフルオロアルキル基である。

【0047】

C₁ - C₆ - アルコキシカルボニルは、カルボニル基 (C=O) を介して分子の残りの部分に結合している1から6個、特別には1から4個の炭素原子 (= C₁ - C₄ - アルコキシカルボニル)、特に1から3個の炭素原子 (= C₁ - C₃ - アルコキシカルボニル) を有する直鎖もしくは分岐のアルコキシ基であり、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニルおよびイソプロピルオキシカルボニルなどがある。

30

【0048】

C₁ - C₆ - ハロアルコキシカルボニルは、カルボニル基 (C=O) を介して分子の残りの部分に結合している上記で定義の1から6個、特別には1から4個の炭素原子 (= C₁ - C₄ - ハロアルコキシカルボニル)、特に1から3個の炭素原子 (= C₁ - C₃ - ハロアルコキシカルボニル) を有する直鎖もしくは分岐のハロアルコキシ基である。

40

【0049】

C₁ - C₆ - フルオロアルコキシカルボニルは、カルボニル基 (C=O) を介して分子の残りの部分に結合している上記で定義の1から6個、特別には1から4個の炭素原子 (= C₁ - C₄ - フルオロアルコキシカルボニル)、特に1から3個の炭素原子 (= C₁ - C₃ - フルオロアルコキシカルボニル) を有する直鎖もしくは分岐のフルオロアルコキシ基である。

【0050】

C₃ - C₆ - シクロアルキルは、3から6個のC原子を有する脂環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどである。C₃ - C₄ - シクロアルキルは、3から4個のC原子を有する脂環式基であり、例えばシクロ

50

プロピルおよびシクロブチルなどである。

【0051】

$C_3 - C_7$ - シクロアルキルは、3 から 7 個の C 原子を有する脂環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルなどである。

【0052】

$C_3 - C_6$ - ハロシクロアルキルは、少なくとも 1 個、例えば 1、2、3、4 個もしくは全ての水素原子がハロゲン原子によって、好ましくはフッ素原子によって置き換わっている 3 から 6 個の C 原子を有するシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの脂環式基であり、例えば 1 - フルオロシクロプロピル、2 - フルオロシクロプロピル、(S) - および (R) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロピル、1, 2 - ジフルオロシクロプロピル、2, 3 - ジフルオロシクロプロピル、ペンタフルオロシクロプロピル、1 - フルオロシクロブチル、2 - フルオロシクロブチル、3 - フルオロシクロブチル、2, 2 - ジフルオロシクロブチル、3, 3 - ジフルオロシクロブチル、1, 2 - ジフルオロシクロブチル、1, 3 - ジフルオロシクロブチル、2, 3 - ジフルオロシクロブチル、2, 4 - ジフルオロシクロブチルまたは 1, 2, 2 - トリフルオロシクロブチルなどがある。

【0053】

$C_3 - C_7$ - ハロシクロアルキルは、少なくとも 1 個、例えば 1、2、3、4 個もしくは全ての水素原子がハロゲン原子によって、好ましくはフッ素原子によって置き換わっている 3 から 7 個の C 原子を有するシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルなどの脂環式基である。例としては、 $C_3 - C_6$ - フルオロシクロアルキルについて上記で挙げたものは別として、1 - フルオロシクロヘプチル、2 - フルオロシクロヘプチル、3 - フルオロシクロヘプチル、4 - フルオロシクロヘプチル、1, 2 - ジフルオロシクロヘプチル、1, 3 - ジフルオロシクロヘプチル、1, 4 - ジフルオロシクロヘプチル、2, 2 - ジフルオロシクロヘプチル、2, 3 - ジフルオロシクロヘプチル、2, 4 - ジフルオロシクロヘプチル、2, 5 - ジフルオロシクロヘプチル、2, 6 - ジフルオロシクロヘプチル、2, 7 - ジフルオロシクロヘプチル、3, 3 - ジフルオロシクロヘプチル、3, 4 - ジフルオロシクロヘプチル、3, 5 - ジフルオロシクロヘプチル、3, 6 - ジフルオロシクロヘプチル、4, 4 - ジフルオロシクロヘプチル、4, 5 - ジフルオロシクロヘプチルなどがある。

【0054】

$C_2 - C_4$ - アルケニルは、2、3 もしくは 4 個の C 原子および 1 個の C - C 二重結合を有する単一不飽和炭化水素基であり、例えばビニル、アリル (2 - プロペン - 1 - イル)、1 - プロペン - 1 - イル、2 - プロペン - 2 - イル、ブテン - 1 - イル、ブテン - 2 - イル、ブテン - 3 - イル、メタリル (2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル) などがある。

【0055】

$C_2 - C_4$ - ハロアルケニルは、少なくとも 1 個、例えば 1、2、3、4 個もしくは全ての水素原子がハロゲン原子によって、好ましくはフッ素原子によって置き換わっている 2、3 もしくは 4 個の C 原子を有する単一不飽和炭化水素基であり、例えば 1 - フルオロビニル、2 - フルオロビニル、2, 2 - フルオロビニル、3, 3, 3 - フルオロプロペニル、1, 1 - ジフルオロ - 2 - プロペニル、1 - フルオロ - 2 - プロペニルなどがある。

【0056】

環員として 1 個の窒素原子および適宜に独立に O、S および N から選択される 1、2 もしくは 3 個の別のヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員の N - もしくは C - 結合ヘテロ芳香族基の例には、ピロール - 1 - イル、ピロール - 2 - イル、ピロール - 3 - イル、ピラゾール - 1 - イル、ピラゾール - 3 - イル、ピラゾール - 4 - イル、ピラゾール - 5 - イル、イミダゾール - 1 - イル、イミダゾール - 2 - イル、イミダゾール - 4 - イル、イミダゾール - 5 - イル、オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5

10

20

30

40

50

- イル、イソオキサゾール - 3 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 5 - イル、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、イソチアゾール - 3 - イル、イソチアゾール - 4 - イル、イソチアゾール - 5 - イル、[1 , 2 , 3] - 1 H - トリアゾール - 1 - イル、[1 , 2 , 3] - 1 H - トリアゾール - 4 - イル、[1 , 2 , 3] - 1 H - トリアゾール - 5 - イル、[1 , 2 , 3] - 2 H - トリアゾール - 2 - イル、[1 , 2 , 3] - 2 H - トリアゾール - 4 - イル、[1 , 2 , 3] - 2 H - トリアゾール - 5 - イル、[1 , 2 , 4] - 1 H - トリアゾール - 1 - イル、[1 , 2 , 4] - 1 H - トリアゾール - 3 - イル、[1 , 2 , 4] - 1 H - トリアゾール - 5 - イル、[1 , 2 , 4] - 4 H - トリアゾール - 3 - イル、[1 , 2 , 4] - 4 H - トリアゾール - 4 - イル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、[1 , 2 , 3 , 4] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル、[1 , 2 , 3 , 4] - 1 H - テトラゾール - 5 - イル、[1 , 2 , 3 , 4] - 2 H - テトラゾール - 2 - イル、[1 , 2 , 3 , 4] - 2 H - テトラゾール - 5 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリダジン - 3 - イル、ピリダジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピラジン - 2 - イルおよびトリアジン - 2 - イルがある。

【 0 0 5 7 】

環員として独立に O、S および N から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の N 結合または C 結合ヘテロ芳香族基の例には、フラン - 2 - イル、フラン - 3 - イル、チエン - 2 - イル、チエン - 3 - イル、ピロール - 1 - イル、ピロール - 2 - イル、ピロール - 3 - イル、ピラゾール - 1 - イル、ピラゾール - 3 - イル、ピラゾール - 4 - イル、ピラゾール - 5 - イル、イミダゾール - 1 - イル、イミダゾール - 2 - イル、イミダゾール - 4 - イル、イミダゾール - 5 - イル、オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 5 - イル、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、イソチアゾール - 3 - イル、イソチアゾール - 4 - イル、イソチアゾール - 5 - イル、[1 , 2 , 3] - 1 H - トリアゾール - 1 - イル、[1 , 2 , 3] - 1 H - トリアゾール - 4 - イル、[1 , 2 , 3] - 1 H - トリアゾール - 5 - イル、[1 , 2 , 3] - 2 H - トリアゾール - 2 - イル、[1 , 2 , 3] - 2 H - トリアゾール - 4 - イル、[1 , 2 , 3] - 2 H - トリアゾール - 5 - イル、[1 , 2 , 4] - 1 H - トリアゾール - 1 - イル、[1 , 2 , 4] - 1 H - トリアゾール - 3 - イル、[1 , 2 , 4] - 1 H - トリアゾール - 5 - イル、[1 , 2 , 4] - 4 H - トリアゾール - 3 - イル、[1 , 2 , 4] - 4 H - トリアゾール - 4 - イル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、[1 , 2 , 3 , 4] - 1 H - テトラゾール - 1 - イル、[1 , 2 , 3 , 4] - 1 H - テトラゾール - 5 - イル、[1 , 2 , 3 , 4] - 2 H - テトラゾール - 2 - イル、[1 , 2 , 3 , 4] - 2 H - テトラゾール - 5 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリダジン - 3 - イル、ピリダジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピラジン - 2 - イルおよびトリアジン - 2 - イルがある。

【 0 0 5 8 】

環員として O、S、S O、S O₂ および N からなる群から選択される 1 個の別のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を含んでも良い N - 結合の 3、4、5、6 もしくは 7 員飽和または不飽和芳香族もしくは非芳香族 N - 複素環（従って、R^a および R^b がそれらが結合している窒素原子とともに形成する環として）の例には、アジリジン - 1 - イル、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピラゾリジン - 1 - イル、イミダゾリジン - 1 - イル、オキサゾリジン - 3 - イル、イソオキサゾリジン - 2 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、イソチアゾリジン - 1 - イル、[1 , 2 , 3] - トリアゾリジン - 1 - イル、[1 , 2 , 3] - トリアゾリジン - 2 - イル、[1 , 2 , 4] - トリアゾリジン - 1 - イル、[1 , 2 , 4] - トリアゾリジン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 1 - イル、1 - オキソチオモルホリン - 1 - イル、1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 1 - イル、アゼパン - 1 - イル、

アジリン - 1 - イル、アゼチン - 1 - イル、ピロリン - 1 - イル、ピラゾリン - 1 - イル、イミダゾリン - 1 - イル、オキサゾリン - 3 - イル、イソオキサゾリン - 2 - イル、チアゾリン - 3 - イル、イソチアゾリン - 1 - イル、1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル、1, 2 - ジヒドロピリダジン、1, 6 - ジヒドロピリダジン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリダジン - 1 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 1 - イル、1, 2 - ジヒドロピリミジン、1, 6 - ジヒドロピリミジン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 1 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 1 - イル、1, 2 - ジヒドロピラジン - 1 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピラジン - 1 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピラジン - 1 - イル、ピロール - 1 - イル、ピラゾール - 1 - イル、イミダゾール - 1 - イル、[1, 2, 3] - 1 H - トリアゾール - 1 - イル、[1, 2, 3] - 2 H - トリアゾール - 2 - イル、[1, 2, 4] - 1 H - トリアゾール - 1 - イルおよび [1, 2, 4] - 4 H - トリアゾール - 4 - イルがある。

【 0 0 5 9 】

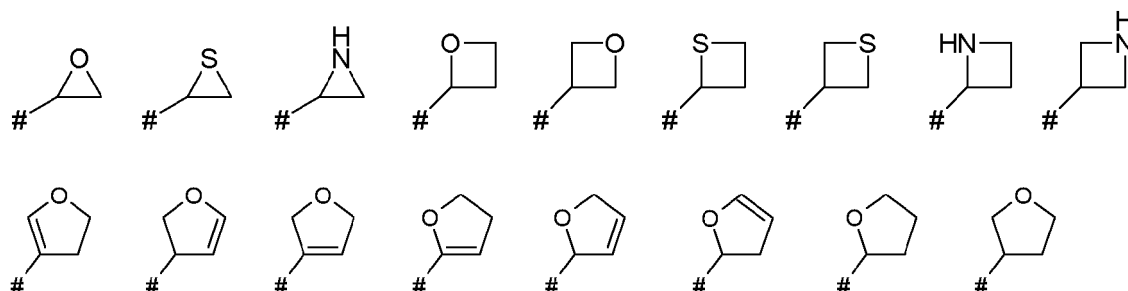
環員としてO、N、S、NO、SOおよびSO₂から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を含むC - 結合飽和もしくは部分不飽和単環式3、4、5、6もしくは7員複素環の例(すなわち、環R⁴の場合)は、C - 結合のオキシラニル、チイラニル、アジリジニル、オキセタニル、アゼチジニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル - 1 - オキサイド、テトラヒドロチエニル - 1 - オキサイド、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、トリアゾリニル、トリアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、ジヒドロピリダジニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジヒドロピラジニル、テトラヒドロピラジニル、ピペラジニル、ジヒドロ - [1, 4] - オキサジニル、モルホリニル、ジヒドロ - [1, 4] - チアジニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル - 1 - オキサイド、チオモルホリニル - 1 - ジオキシド、ジヒドロアゼピニル、テトラヒドロアゼピニル、アゼパニル、ジヒドロジアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、ジアゼパニルなどである。

【 0 0 6 0 】

より正確には、環員としてO、N、S、NO、SOおよびSO₂から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を含むC - 結合の飽和もしくは部分不飽和単環式3、4、5、6もしくは7員複素環の例(すなわち、環R⁴の場合)は、下記の構造を含む。

【 0 0 6 1 】

【 化 3 】

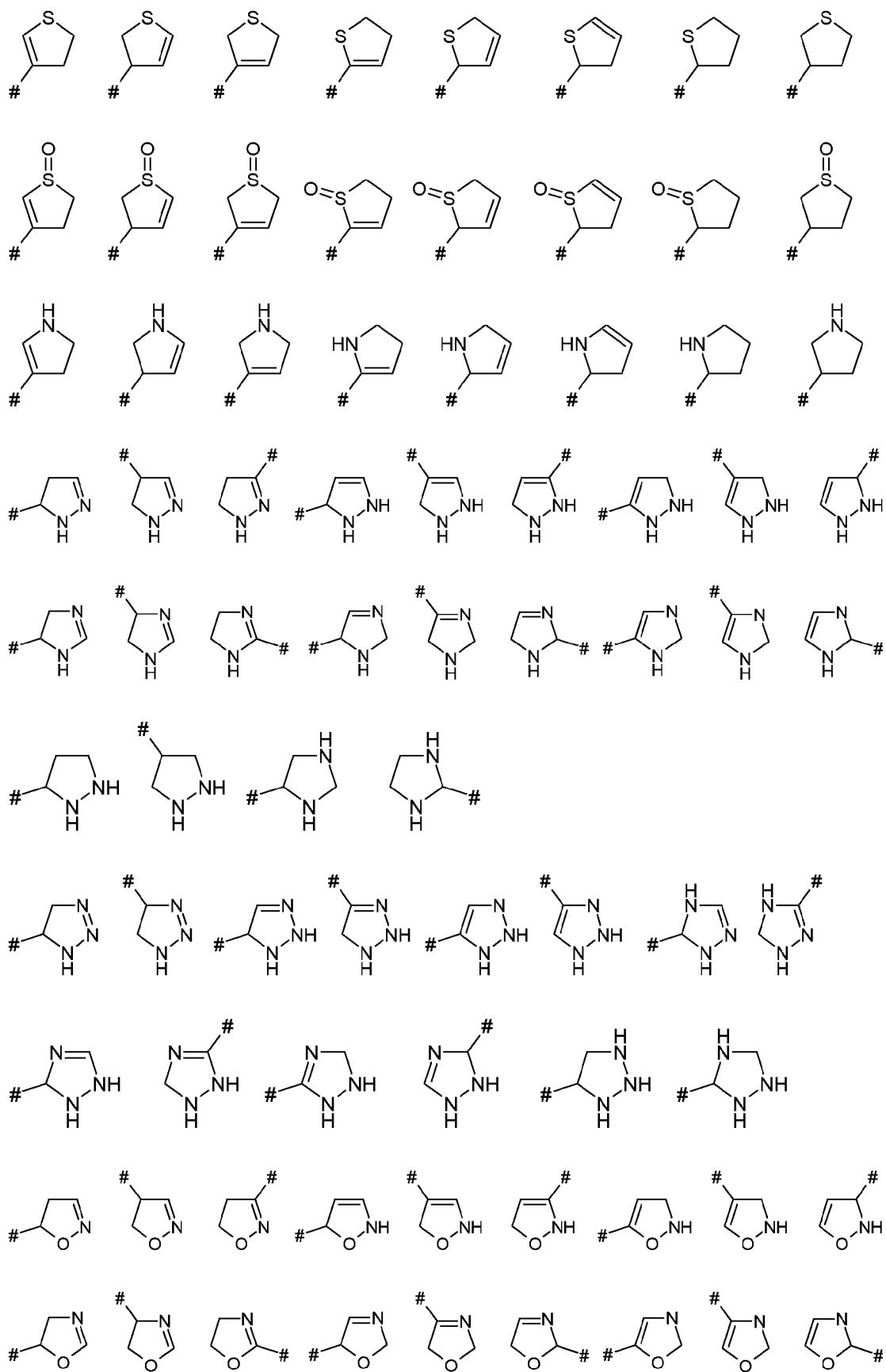


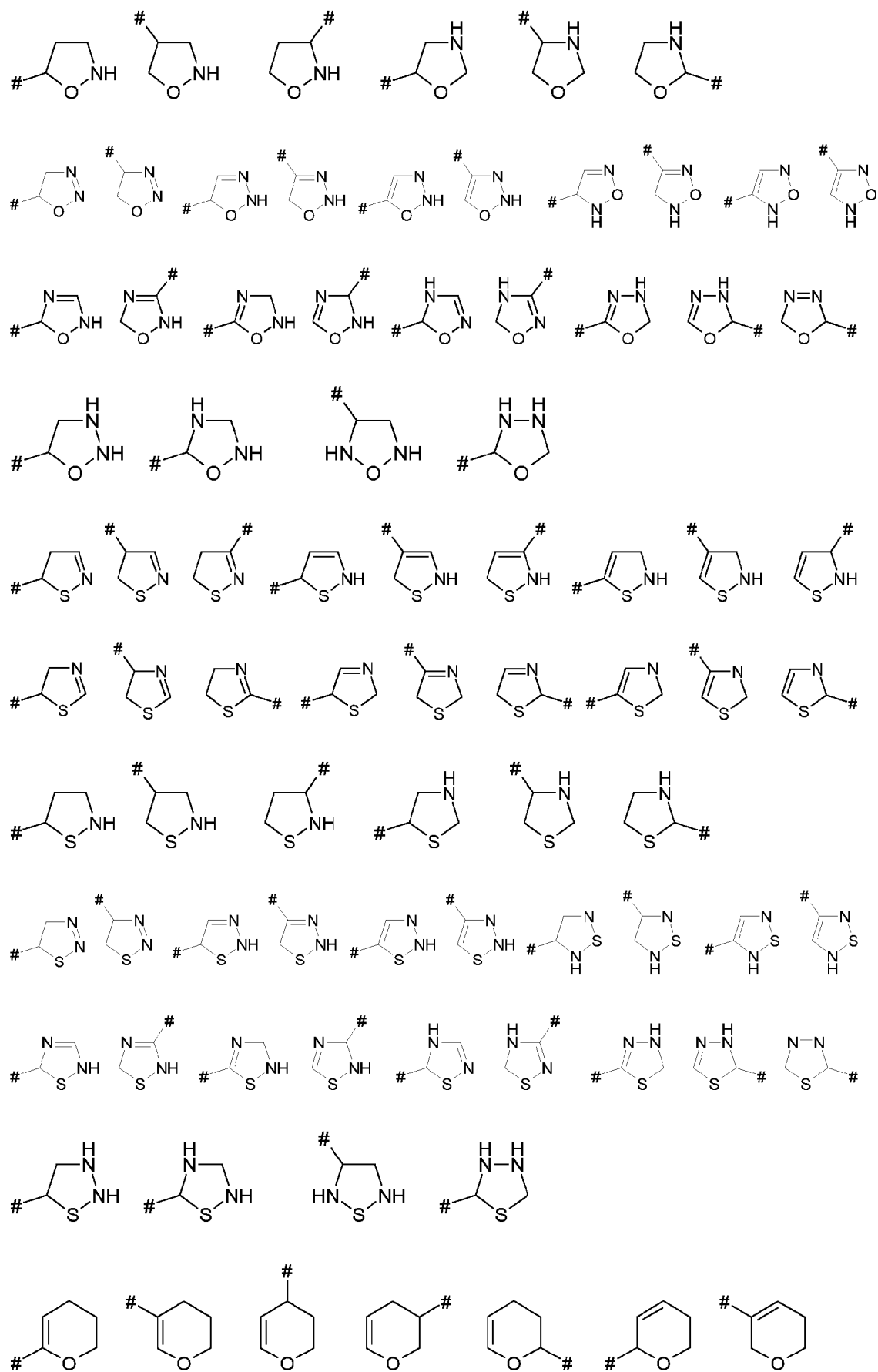
10

20

30

40



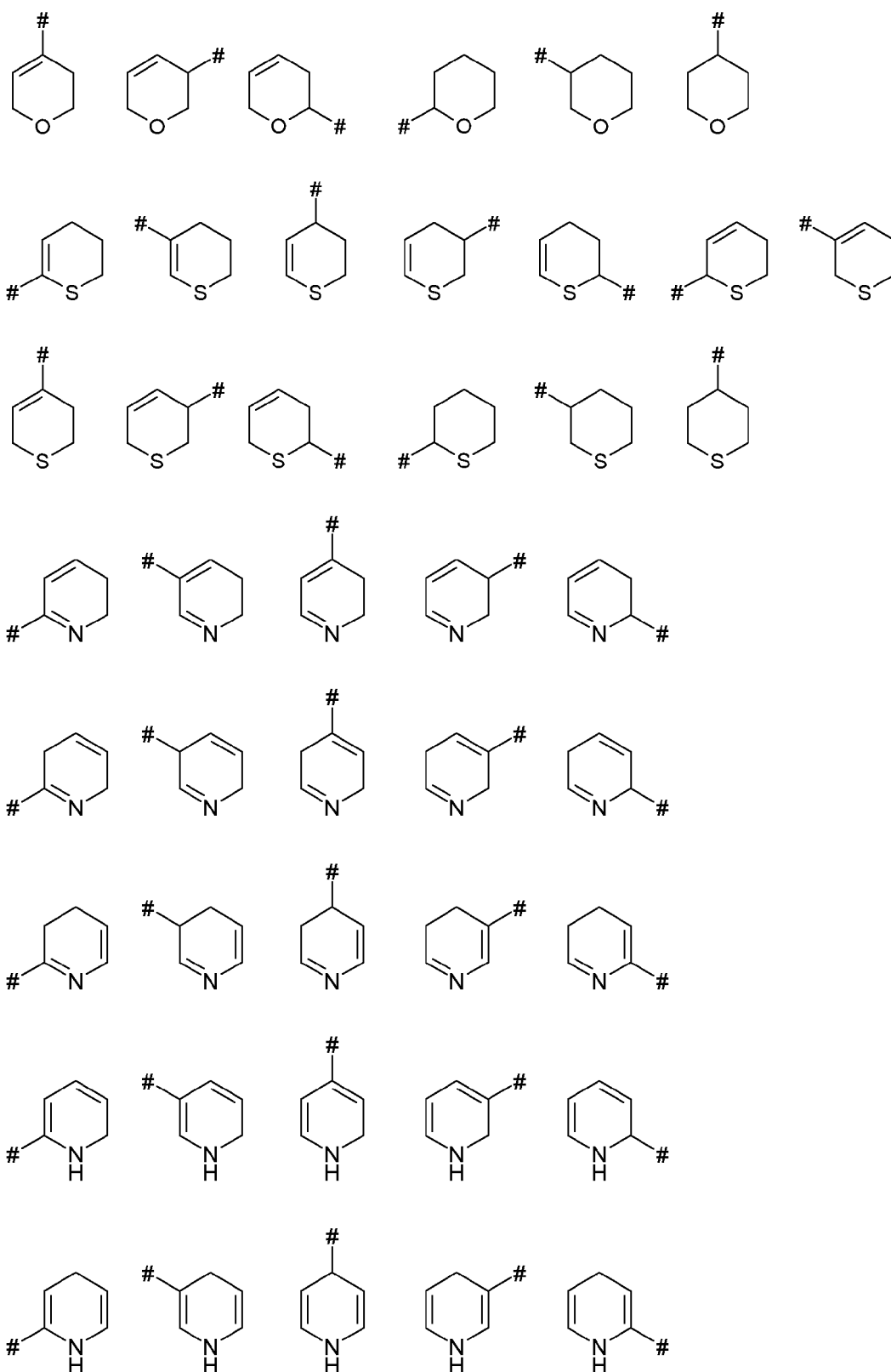


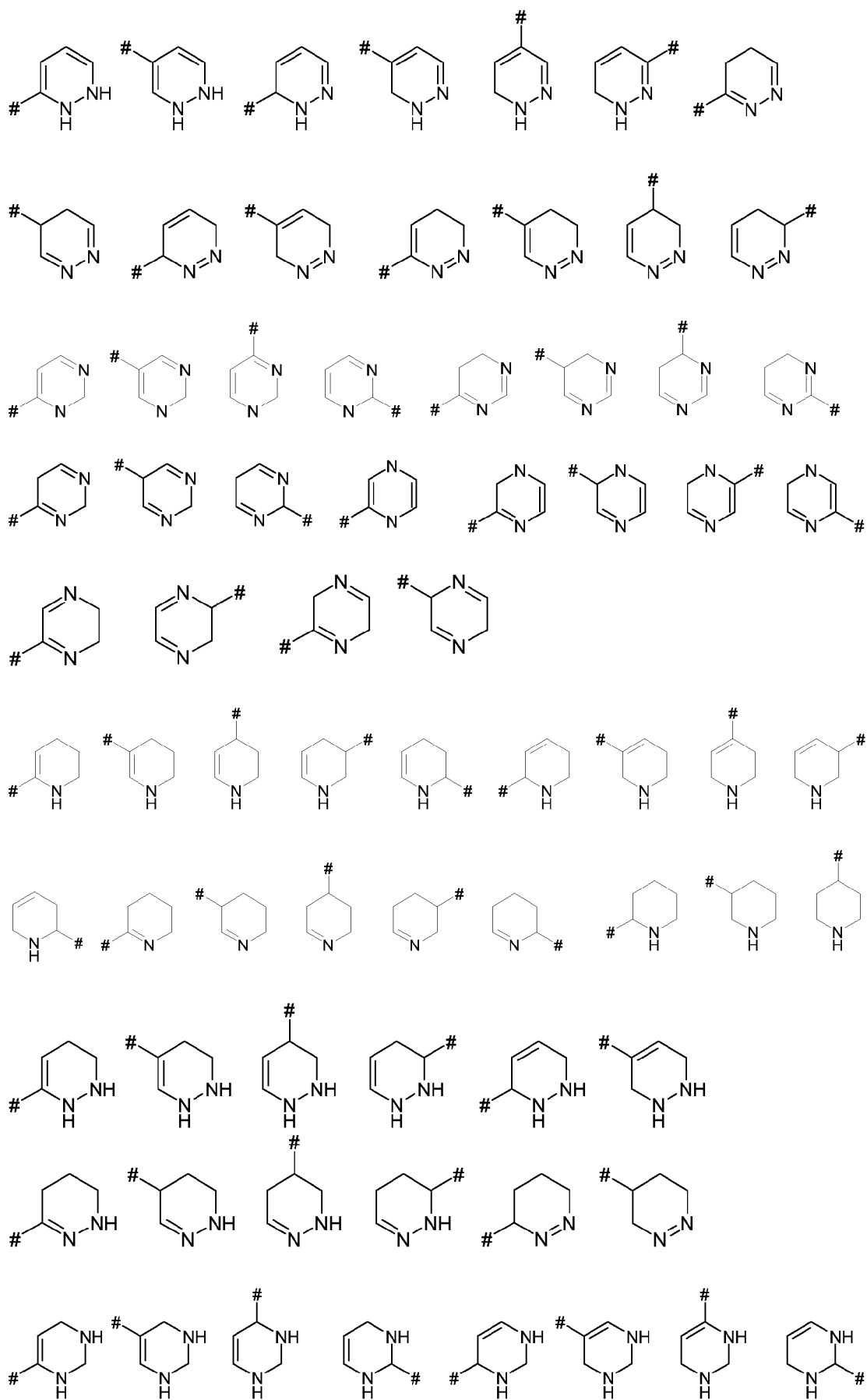
10

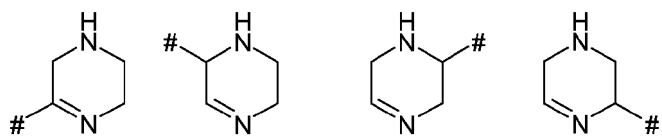
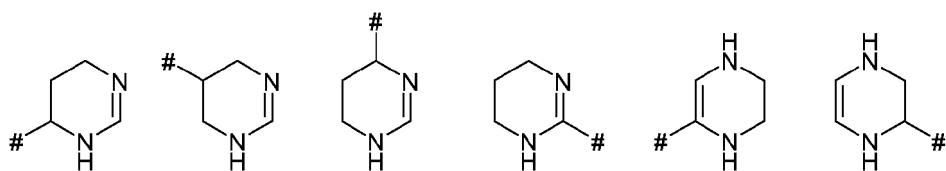
20

30

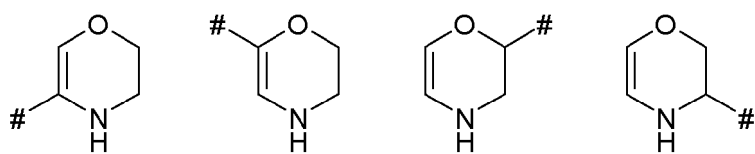
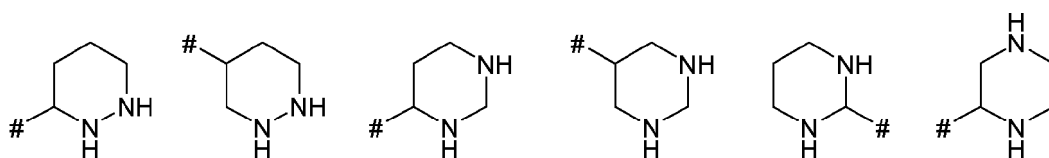
40



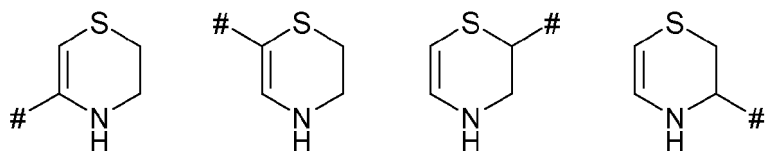
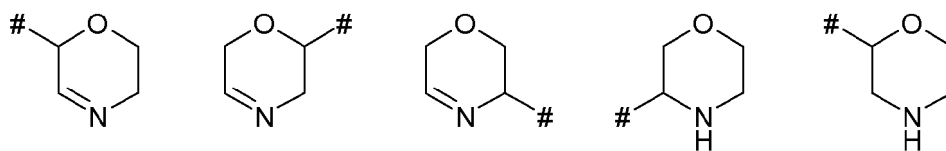




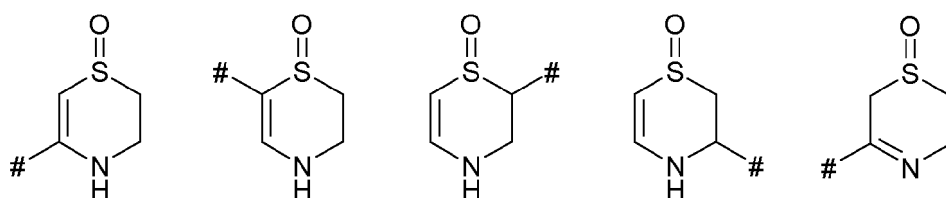
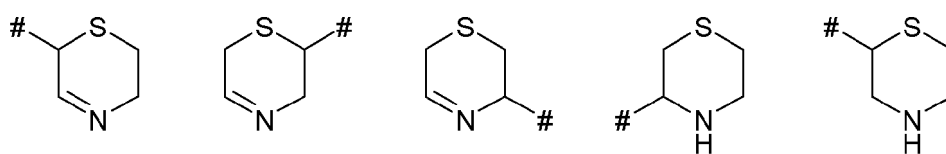
10



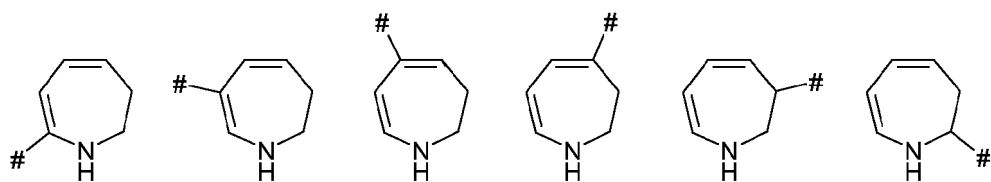
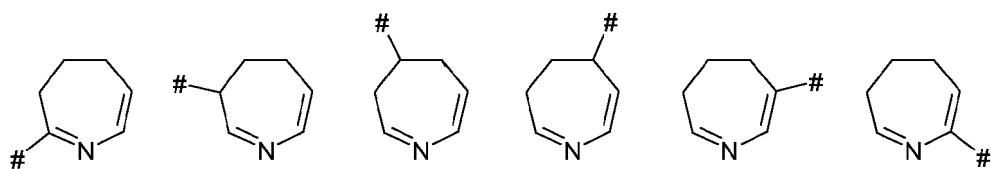
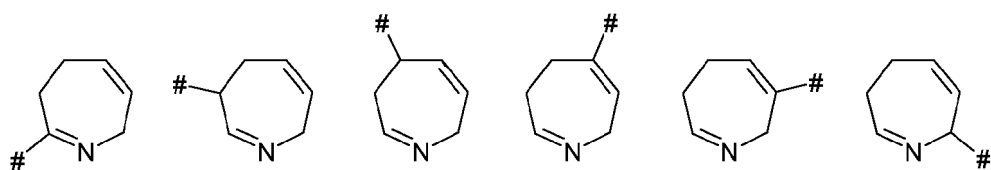
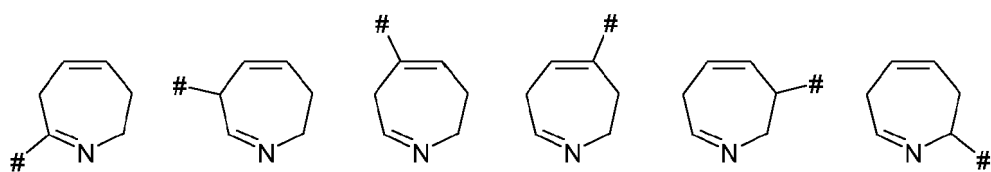
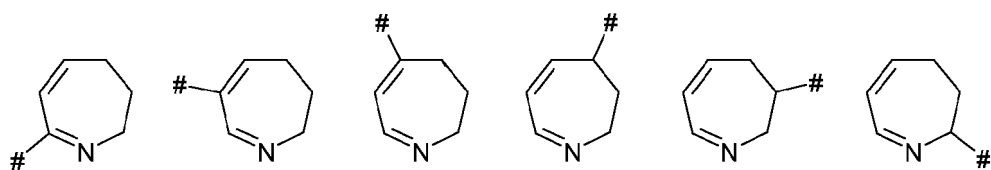
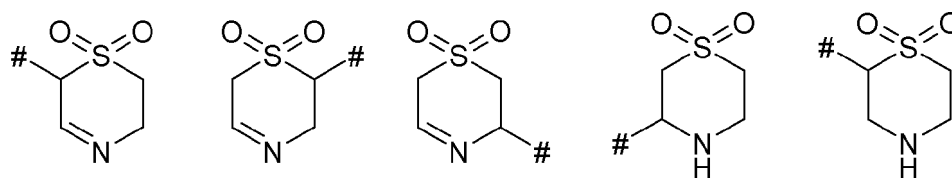
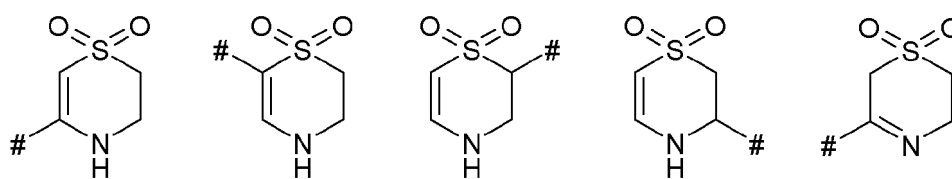
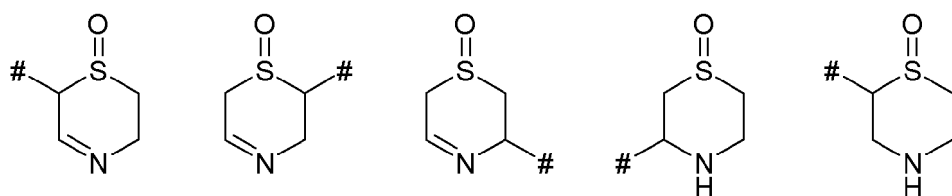
20



30



40

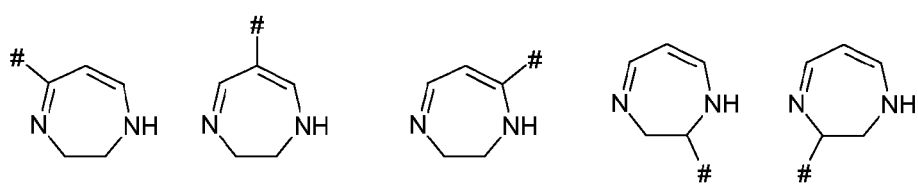
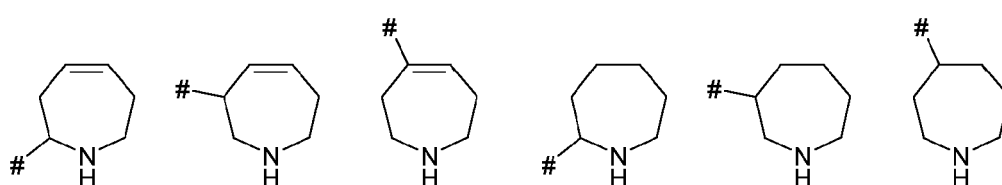
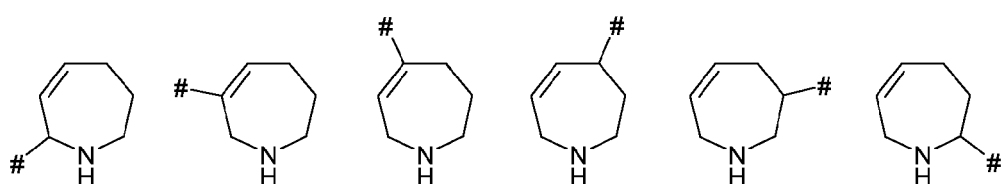
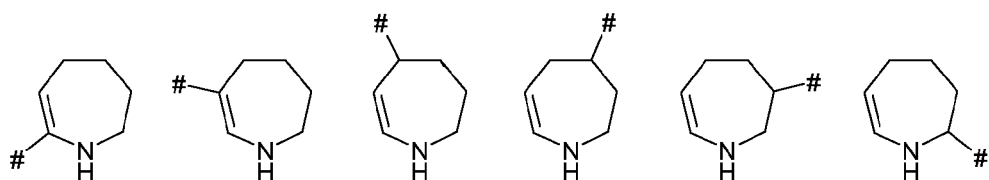
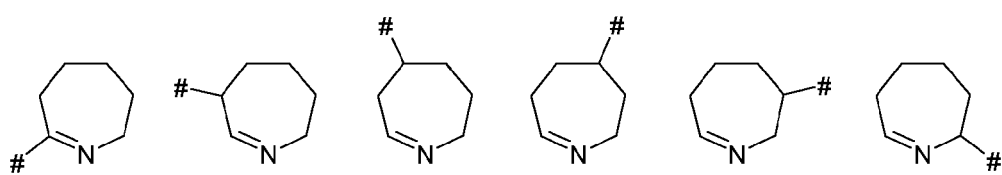
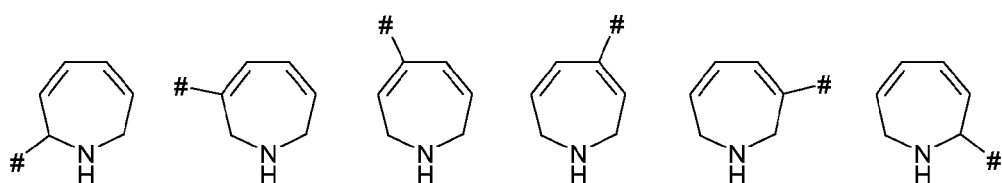
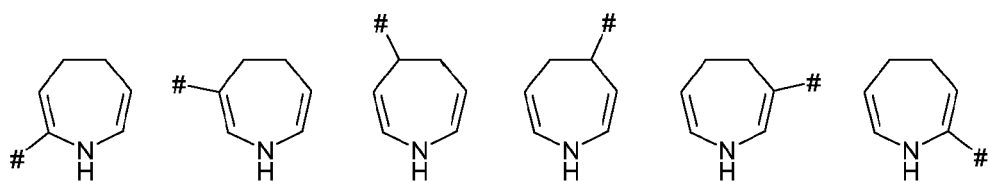
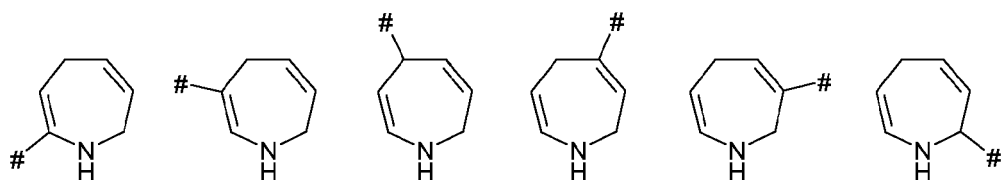


10

20

30

40

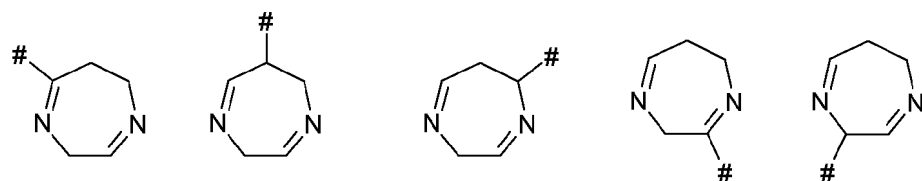
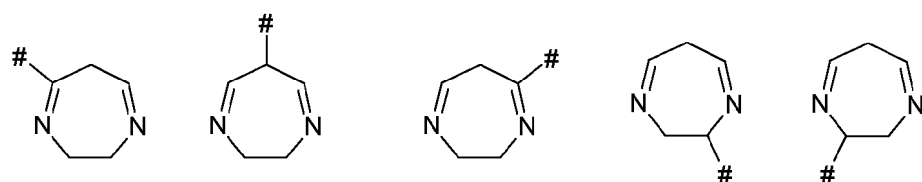


10

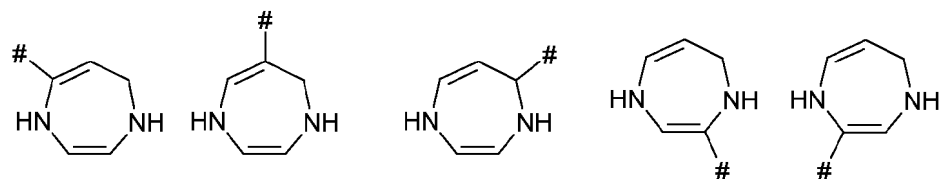
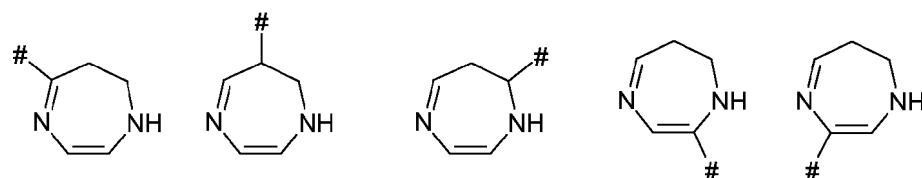
20

30

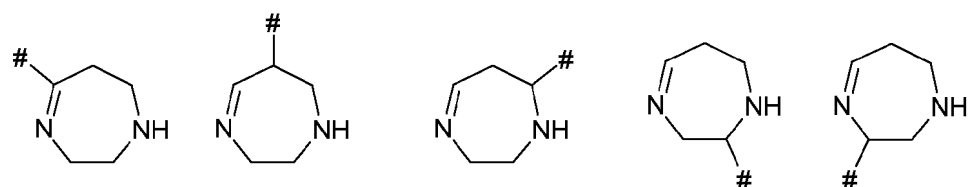
40



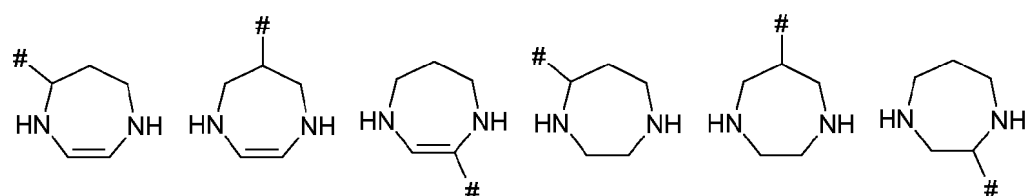
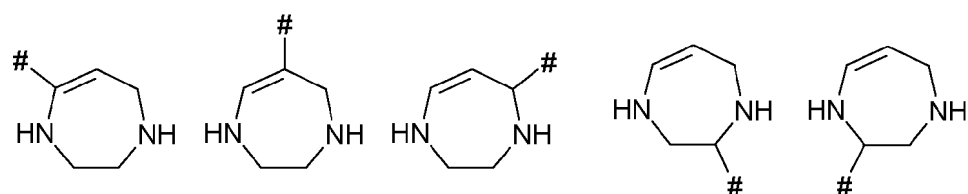
10



20



30



40

上記式中、# は分子の残りの部分への結合箇所である。

【 0 0 6 2 】

上記での、ならびに本発明の好ましい態様、例えば化合物 I の可変要素 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^a 、 R^b 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^B の好ましい意味、好ましい化合物 I、および本発明による方法もしくは使用の好ましい実施形態に関して下記での記述は、各場合で、それら自体または特にはそれらの組み合わせに当てはまる。

【 0 0 6 3 】

50

本発明の1実施形態において、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のいずれも CR^4 でない場合、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの一つが CR^4 である。

【0064】

本発明の別の実施形態において、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のうちいずれも CR^4 ではない場合、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの一つが $C-CF_3$ である。

【0065】

本発明の好ましい実施形態において、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のうちいずれか一つが CR^4 であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のいずれも CR^4 ではなく、または Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの一つが CR^4 であり、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のいずれも CR^4 ではない。すなわち、縮合環系（環員として X^1 から X^6 を有する）が1個の基 R^4 を有するか、環員として Y^1 から Y^4 を有する環が1個の基 R^4 を有する。

10

【0066】

本発明の別の好ましい実施形態において、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの一つが $C-CF_3$ であり、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のいずれも CR^4 ではない。

【0067】

縮合環系（環員として X^1 から X^6 を有する）が1個の基 R^4 を有する場合、これは好ましくは、 X^4 または X^5 の位置で結合している。

【0068】

環員として Y^1 から Y^4 を有する環が1個の基 R^4 を有する場合、これは好ましくは Y^4 の位置で結合している。

20

【0069】

R^4 は好ましくは、環員としてO、N、SおよびSOから選択される1もしくは2もしくは3個のヘテロ原子を含むC-結合の飽和もしくは部分不飽和単環式4、5員もしくは6員の複素環から選択され、前記複素環は1、2もしくは3個の置換基 R^8 を有していても良い。

【0070】

より好ましくは、 R^4 はC-結合のオキセタニル、チエタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル-1-オキサイド、ピロリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択され、当該複素環は1、2もしくは3個の置換基 R^8 を有していても良い。

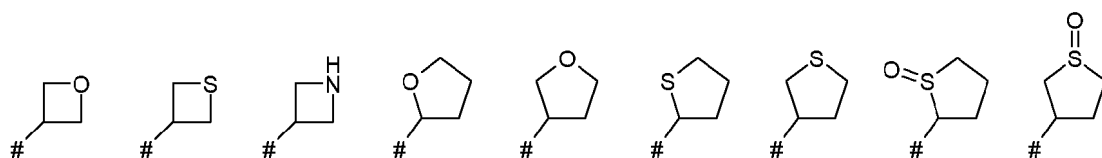
30

【0071】

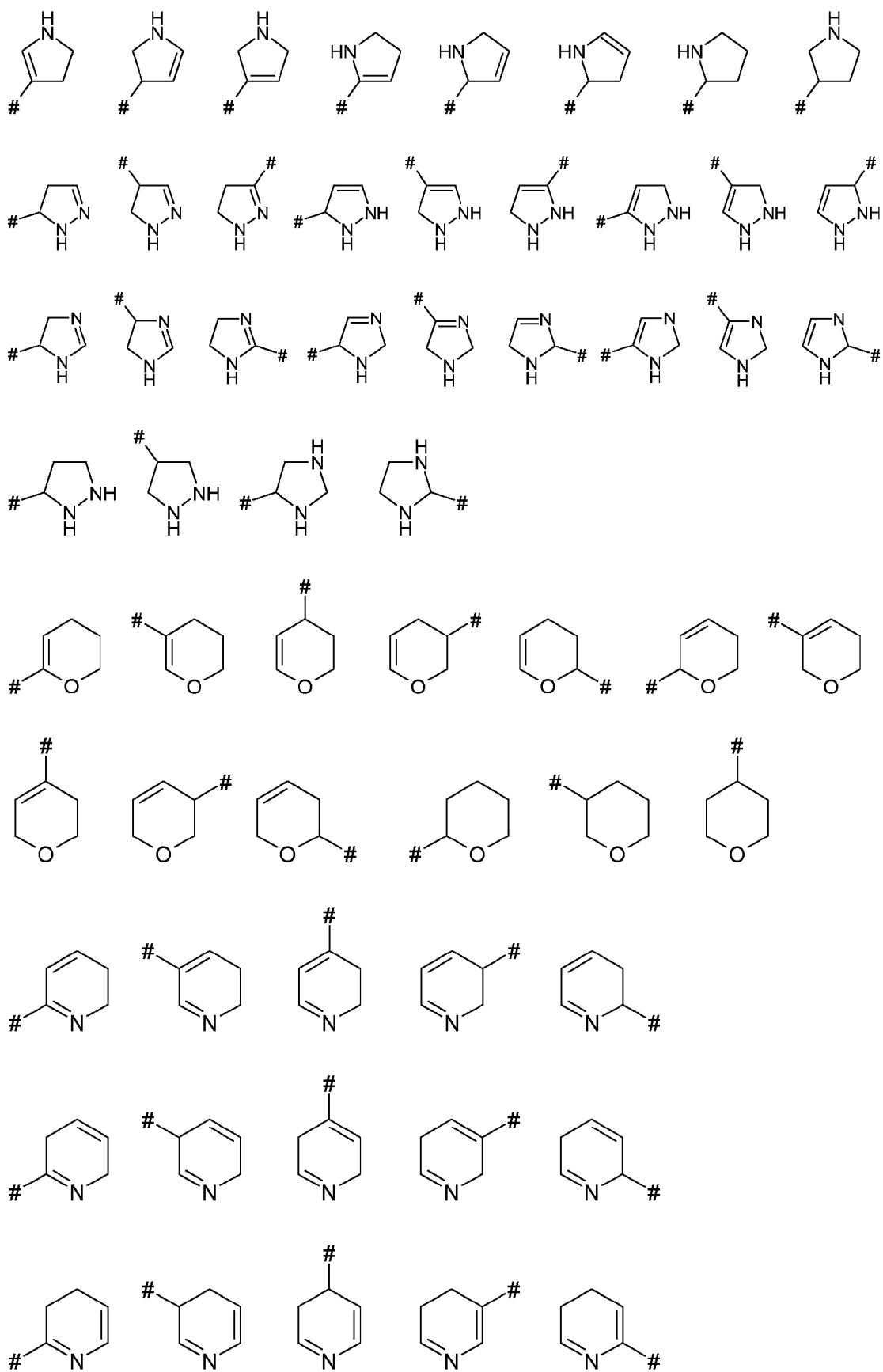
好ましくは、これらの環状構造は、下記式を有する。

【0072】

【化4】



40

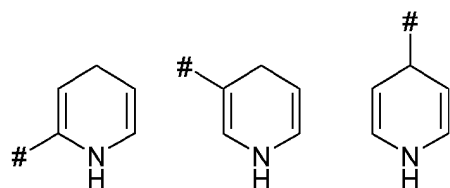
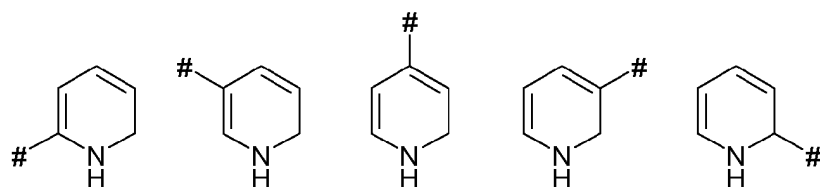


10

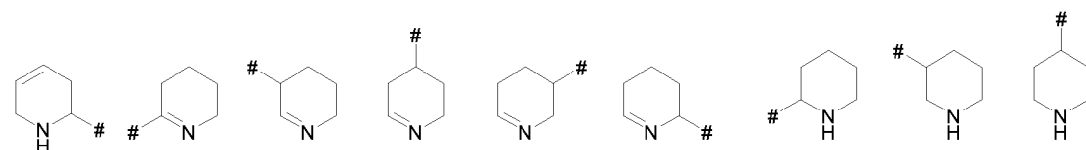
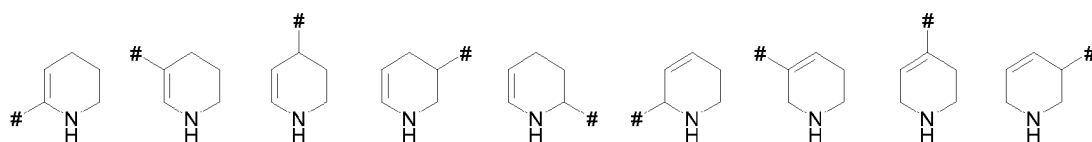
20

30

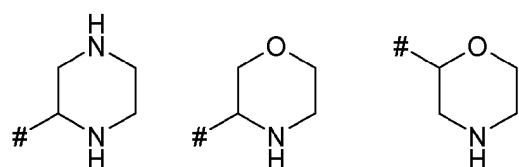
40



10



20



上記式において、上記環状構造は1、2もしくは3個の置換基 R^8 を有していても良く、 R^8 は炭素環原子または窒素環原子に結合していることができ、#は分子の残りの部分への結合箇所である。

30

【0073】

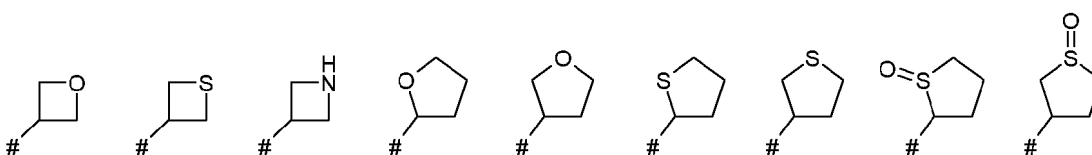
上記の部分飽和環の中で好ましいものは、1以上の $C=C$ 結合を有し、そのような $C=C$ 二重結合の一方の炭素原子が分子の残りの部分への結合箇所を形成しているものである。

【0074】

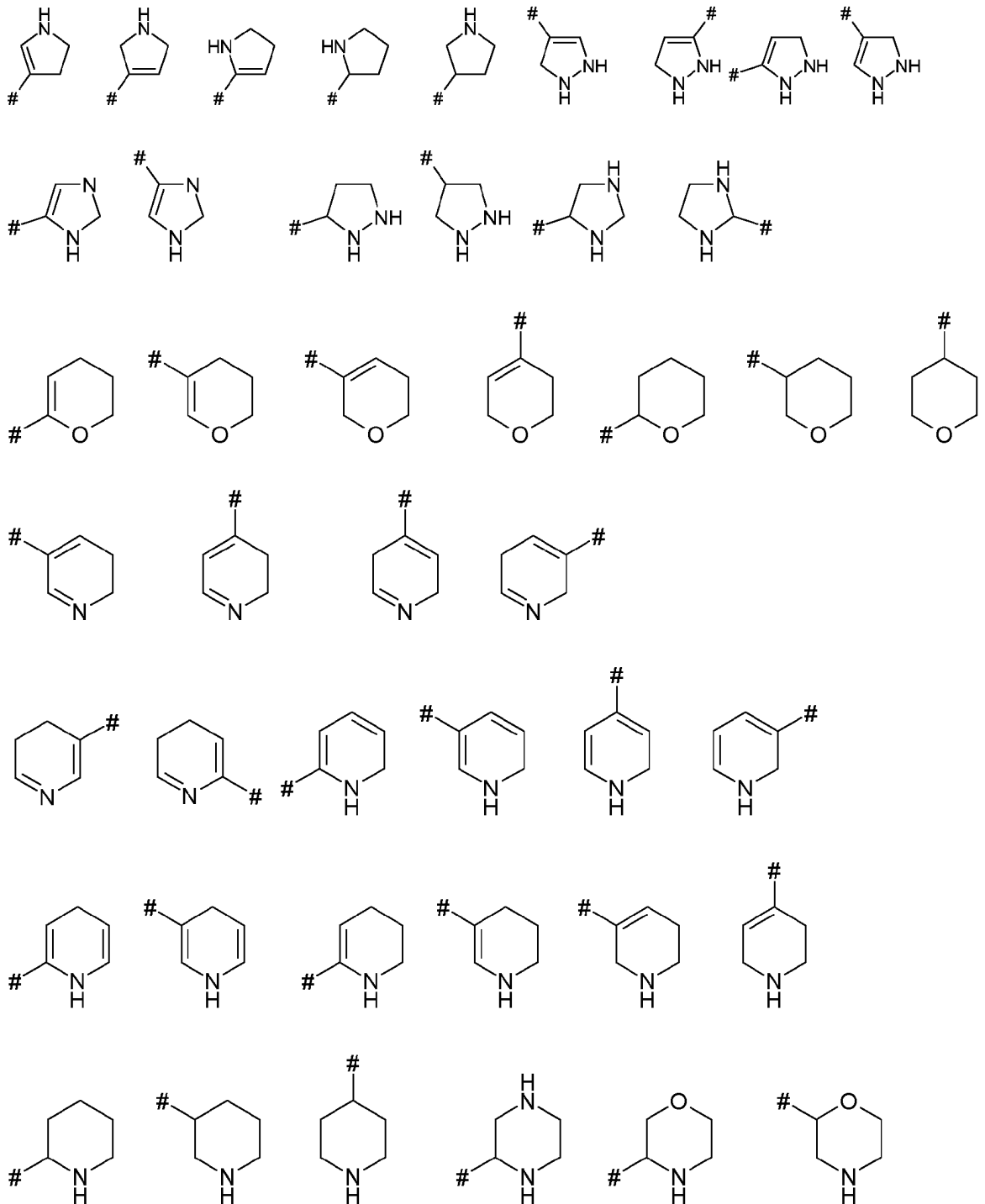
従って、さらにより好ましくは、 R^4 は下記の構造から選択される。

【0075】

【化5】



40



式中、上記の環状構造は1、2もしくは3個の置換基 R^8 を有していても良く、 R^8 は炭素環原子または窒素環原子に結合していることができ、#は分子の残りの部分への結合箇所である。

【0076】

特に好ましくは、 R^4 はアゼチジン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、ジヒドロピラン-4-イル、ジヒドロピラン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イルおよび1,2-ジヒドロピリジン-4-イルから選択され、前記複素環は1、2もしくは3個の置換基 R^8 を有していても良い。

【0077】

好ましくは、これらの環状構造は下記式を有する。

10

20

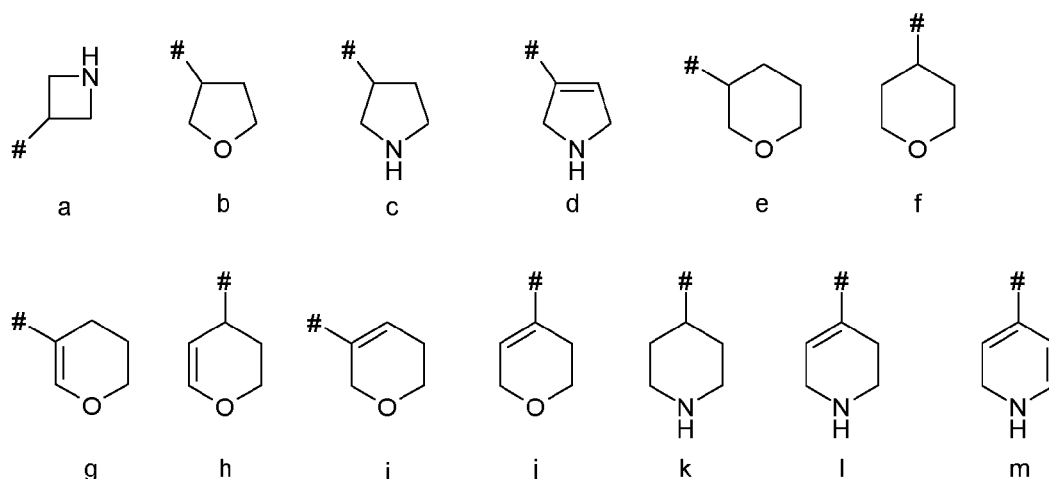
30

40

50

【 0 0 7 8 】

【 化 6 】



10

式中、上記の環状構造は1、2もしくは3個の置換基 R^8 を有していても良く、 R^8 は炭素環原子または窒素環原子に結合していることができ、# は分子の残りの部分への結合箇所である。

【 0 0 7 9 】

20

これらの中で、より好ましいものは、構造 c、d、e、f、g、j、k および l である。

【 0 0 8 0 】

R^8 は好ましくは、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - ハロシクロアルキル、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $C_2 - C_4$ - ハロアルケニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ、ホルミル、 $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシカルボニルおよびベンジルから選択され、より好ましくは $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニルである。さらにより好ましくは、 R^8 は $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル、特別にはフッ素化 $C_1 - C_4$ - アルキル、または *tert* - ブトキシカルボニルであり、特に $C_1 - C_2$ - アルキル、 $C_1 - C_2$ - ハロアルキル、特別にはフッ素化 $C_1 - C_2$ - アルキル、または *tert* - ブトキシカルボニルである。

30

【 0 0 8 1 】

好ましくは、 R^8 は N - 結合している。すなわち、それは窒素環原子に結合している。

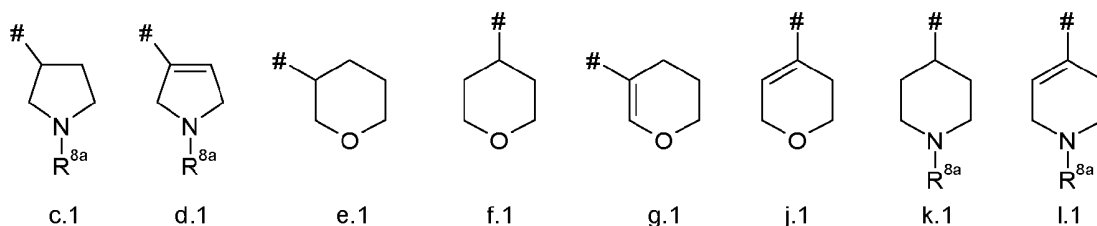
【 0 0 8 2 】

具体的には、 R^4 は下記の構造から選択される。

【 0 0 8 3 】

【 化 7 】

40



式中、

R^{8a} は水素であるか、 R^8 について上記で示した一般的意味または好ましい意味のいずれかを有し；

50

は分子の残りの部分への結合箇所である。

【 0 0 8 4 】

好ましくは、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のうちの多くとも一つが N である。 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のうちの一つが N である場合、それは好ましくは X^3 または X^4 であり、より好ましくは X^3 である。

【 0 0 8 5 】

ある特定の実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のいずれも N ではない。すなわち、より好ましくは X^1 および X^2 は CR^2 であり、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 は CR^3 または CR^4 である。

【 0 0 8 6 】

別の特定の実施形態では、 X^1 および X^2 は CR^2 であり、 X^3 は N であり、 X^4 、 X^5 および X^6 は CR^3 または CR^4 である。

【 0 0 8 7 】

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの一つが N である場合、それは好ましくは Y^2 である。すなわち、好ましくは Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 が CR^4 もしくは CR^5 であり、または Y^2 が N であり、 Y^1 、 Y^3 および Y^4 が CR^4 もしくは CR^5 であるが、ただし当然のことながら、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの多くとも一つが CR^4 である。

【 0 0 8 8 】

A は好ましくは NR^B である。 R^B は好ましくは水素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり、より好ましくは水素またはメチルであり、具体的には水素である。従って、A は具体的には NH である。

【 0 0 8 9 】

R^1 は好ましくは、水素または $C_1 - C_4$ - アルキル、より好ましくは水素またはメチル、特に水素である。

【 0 0 9 0 】

R^2 は好ましくは水素である。

【 0 0 9 1 】

R^3 は好ましくは、水素、CN、ハロゲン（好ましくは F または Cl、より好ましくは F）、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - ハロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ、ホルミル、 $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニルおよび $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシカルボニルから選択され、より好ましくは水素、CN、F、Cl、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシおよび $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシから選択され、特に水素、CN、F、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシおよび $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシから、具体的には水素、F、 $C_1 - C_2$ - アルキル、 $C_1 - C_2$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_2$ - アルコキシおよび $C_1 - C_2$ - ハロアルコキシから選択される。

【 0 0 9 2 】

好ましくは、基 R^3 のうちの 0、1 または 2 個が水素とは異なっている。

【 0 0 9 3 】

具体的には、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のうちの 1 個もしくは 2 個が CR^4 である場合、 R^3 は水素である。

【 0 0 9 4 】

特に、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のいずれも CR^4 でない場合、特に Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のいずれも CR^4 でない場合（ただし当然のことながら、この特定の場合には Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの一つが $C - CF_3$ である。）にも、基 R^3 のうちの多くとも 2 個が水素とは異なる。

【 0 0 9 5 】

R^5 は好ましくは、水素、CN、ハロゲン（好ましくは F または Cl、より好ましくは

10

20

30

40

50

F)、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ -ハロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ、ホルミル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニルおよび $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシカルボニルから選択され、より好ましくは水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキルおよび $C_3 - C_7$ -ハロシクロアルキルから選択され、さらにより好ましくは水素、F、Cl、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキルおよび $C_3 - C_7$ -ハロシクロアルキルから選択され、特に水素、F、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキルおよび $C_3 - C_7$ -ハロシクロアルキルから選択され、具体的には水素、フッ素化 $C_1 - C_2$ -アルキルおよび $C_3 - C_6$ -シクロアルキルから選択される。

【0096】

好ましくは、の基 R^5 うちの多くとも一つが水素とは異なる。

【0097】

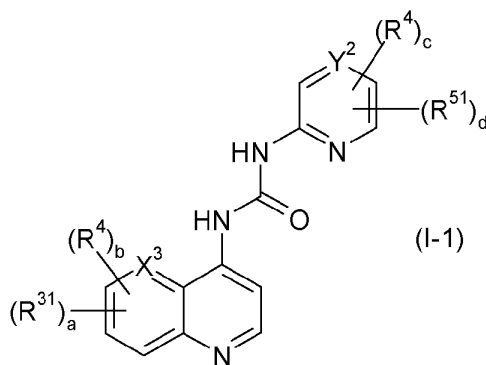
X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 のいずれも CR^4 ではなく、しかも Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のいずれも CR^4 ではない場合、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの一つが $C - CF_3$ である。この特定の実施形態において、 Y^4 は好ましくは $C - CF_3$ である。同様に、この特定の実施形態において、 X^1 が CR^2 であり、 X^2 が CR^2 であり、 X^3 、 X^4 、 X^5 および X^6 が CR^3 であり、他方において Y^1 、 Y^2 、 Y^4 および Y^4 が互いに独立に CR^5 およびNから選択され、 R^2 、 R^3 および R^5 が本明細書で定義の通りであることが好ましく、ただし Y^1 、 Y^2 、 Y^4 および Y^4 のうちの多くとも一つがNであり、特にそれらのいずれもNではなく、 Y^1 、 Y^2 、 Y^4 および Y^4 のうちの一つが $C - CF_3$ であり、好ましくは Y^4 が $C - CF_3$ である。この特定の実施形態において、好ましくは0、1または2個の基 R^3 が水素とは異なる。この特定の場合で、 R^2 は好ましくは水素である。

【0098】

本発明の特に好ましい実施形態では、式Iの化合物は、下記式I-1の化合物である。

【0099】

【化8】



式中、

X^3 はNまたはCHであり；

Y^2 はNまたはCHであり；

R^{31} は水素以外の R^3 について上記の一般的意味の一つまたは特に好ましい意味の一つを有し、好ましくはハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキルまたは $C_1 - C_4$ -アルコキシであり、より好ましくはF、 $C_1 - C_4$ -アルキルまたは $C_1 - C_4$ -アルコキシであり；

R^4 は、上記の一般的意味の一つまたは特に好ましい意味の一つを有し；

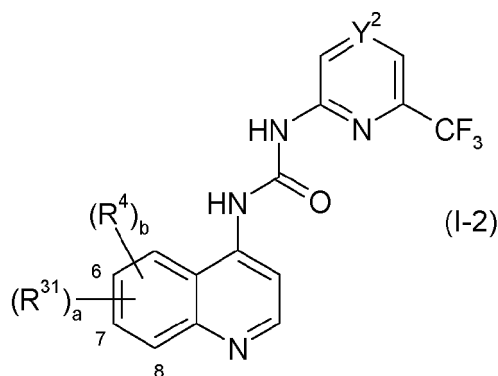
R^{51} は、水素以外の R^5 について上記の一般的意味の一つまたは特に好ましい意味の一つを有し；

b 、 c および d は互いに独立に 0 または 1 であり、ただし b および c のうちの一つが 1 である。

好ましくは、 b が 1 である場合に a は 0 である。

本発明の別の特に好ましい実施形態において、式 I の化合物は式 I - 2 の化合物である

【化 9】



b は 0 または 1、特には 0 である。

式 I - 2 の化合物の中で、ある特定の実施形態は、 Y^2 が C H である化合物に関するものである。

式 I - 2 の化合物の中で、ある特定の実施形態は、 R^{3-1} が存在する場合に、それがハロゲン、トリフルオロメチル、シアノおよびメトキシからなる群から選択される化合物に関するものである。

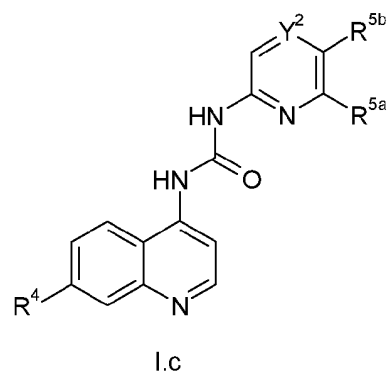
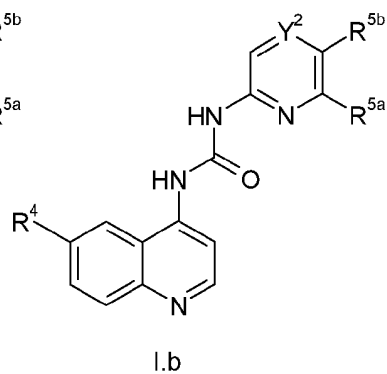
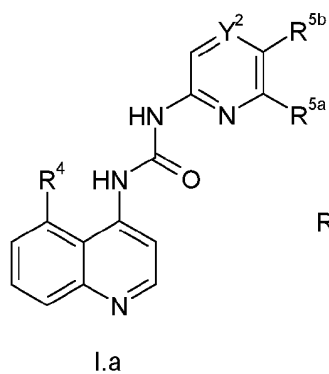
n が 1 または 2 である場合、 R^{3-1} は特には、式 I - 2 の 6 位、7 位もしくは 8 位にある。

式 I - 2 の化合物の中で、ある特定の実施形態は、b が 0 である化合物に関する。しかしながら、b が 1 である場合、R⁴ は好ましくは、示したように 7 位にある。

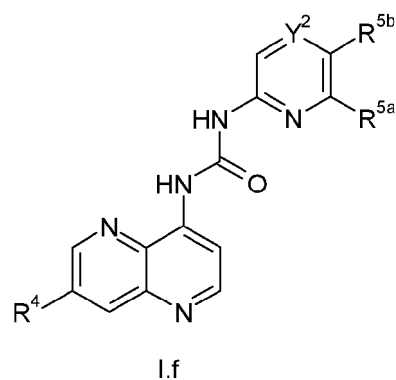
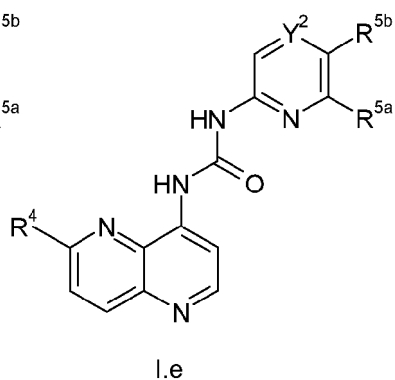
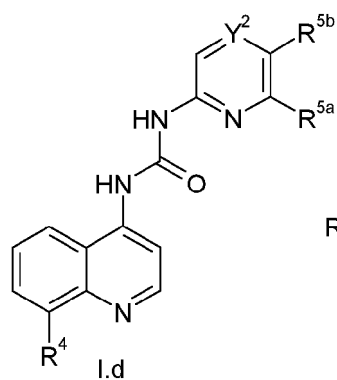
好適な化合物Ⅰは、 Y^2 がNまたはCHであり、 R^4 が上記で定義の一般的または好ましい意味を有し、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が水素であるか、 R^3 について示した上記の一般的もしくは好ましい意味のうちの一つを有し、 R^{5a} および R^{5b} が水素であるか、 R^5 について示した上記で定義の一般的もしくは好ましい意味のうちの一つを有する式Ⅰ．aからⅠ．lの化合物、その立体異性体、N-オキサイド、プロドラッグ、互変異性体および／またはそれらの生理的に耐容される酸付加塩である。具体的に式Ⅰ．aからⅠ．lの化合物における R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} および Y^2 の特に好ましい意味は下記で定義の通りである。

【 0 1 0 8 】

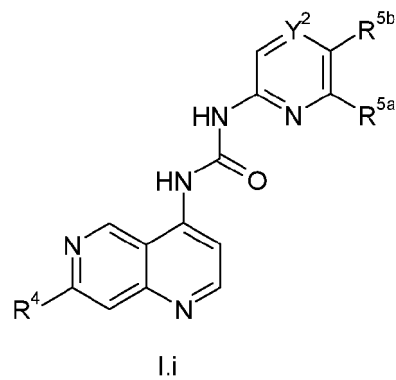
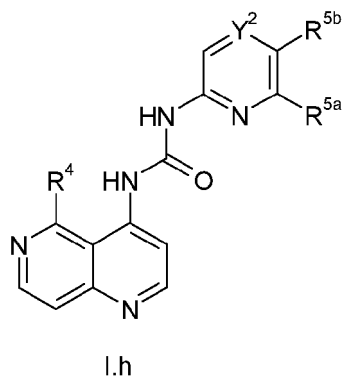
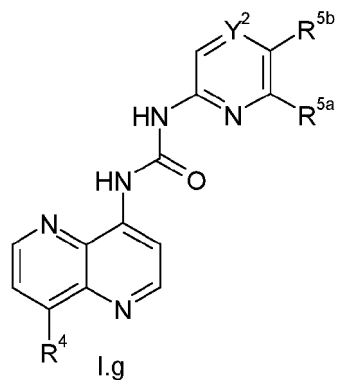
【 化 1 0 】



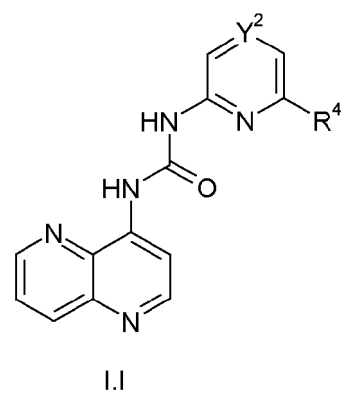
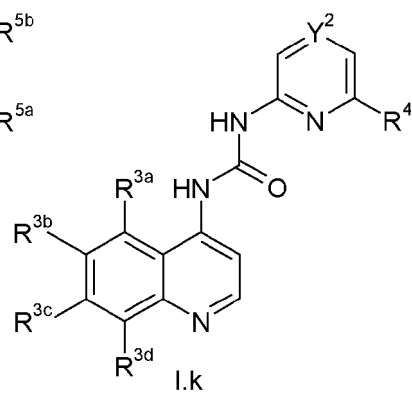
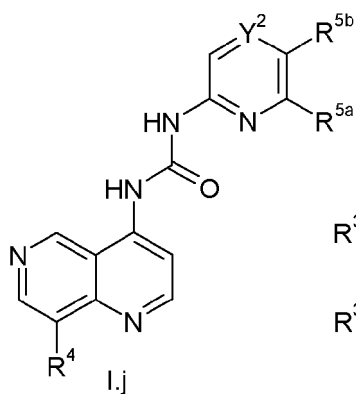
10



20



30



40

式 I . a から I . l によって表される好ましい化合物の例には、下記の表 1 から 4 1 8 にまとめた個々の化合物があり、可変要素 R^4 は表 A の一つの列に示した意味を有する。さらに、これら表における個々の可変要素について言及されている意味は、それ自体、そ

50

れらが言及されている組み合わせから独立に、対象とする置換基の特に好ましい実施形態である。

【0109】

表1

Y^2 が CH であり、 R^{5a} および R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合、表Aの一つの列に相当する式I . a の化合物。

【0110】

表2

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が F であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合、表Aの一つの列に相当する式I . a の化合物。

10

【0111】

表3

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が Cl であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合、表Aの一つの列に相当する式I . a の化合物。

【0112】

表4

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が Br であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合、表Aの一つの列に相当する式I . a の化合物。

【0113】

表5

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が CH_3 であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合、表Aの一つの列に相当する式I . a の化合物。

20

【0114】

表6

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が CF_3 であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合、表Aの一つの列に相当する式I . a の化合物。

【0115】

表7

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が OCH_3 であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合、表Aの一つの列に相当する式I . a の化合物。

30

【0116】

表8

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が OCF_3 であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合、表Aの一つの列に相当する式I . a の化合物。

【0117】

表9

Y^2 が CH であり、 R^{5a} がシクロプロピルであり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合、表Aの一つの列に相当する式I . a の化合物。

【0118】

表10

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が F であり、化合物における R^4 が各場合、表Aの一つの列に相当する式I . a の化合物。

40

【0119】

表11

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が Cl であり、化合物における R^4 が各場合、表Aの一つの列に相当する式I . a の化合物。

【0120】

表12

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が Br であり、化合物における R^4 が各場合、表Aの一つの列に相当する式I . a の化合物。

50

【 0 1 2 1 】

表 1 3

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が CH_3 であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 2 2 】

表 1 4

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が CF_3 であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 2 3 】

表 1 5

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が OCH_3 であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

10

【 0 1 2 4 】

表 1 6

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が OCF_3 であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 2 5 】

表 1 7

Y^2 が CH であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} がシクロプロピルであり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

20

【 0 1 2 6 】

表 1 8

Y^2 が N であり、 R^{5a} および R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 2 7 】

表 1 9

Y^2 が N であり、 R^{5a} が F であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 2 8 】

表 2 0

Y^2 が N であり、 R^{5a} が Cl であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

30

【 0 1 2 9 】

表 2 1

Y^2 が N であり、 R^{5a} が Br であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 3 0 】

表 2 2

Y^2 が N であり、 R^{5a} が CH_3 であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

40

【 0 1 3 1 】

表 2 3

Y^2 が N であり、 R^{5a} が CF_3 であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 3 2 】

表 2 4

Y^2 が N であり、 R^{5a} が OCH_3 であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 3 3 】

表 2 5

50

Y^2 が N であり、 R^{5a} が OCF_3 であり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 3 4 】

表 2 6

Y^2 が N であり、 R^{5a} がシクロプロピルであり、 R^{5b} が H であり、化合物における R^4 が各場合、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 3 5 】

表 2 7

Y^2 が N であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が F であり、化合物における R^4 が各場合、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

10

【 0 1 3 6 】

表 2 8

Y^2 が N であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が Cl であり、化合物における R^4 が各場合、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 3 7 】

表 2 9

Y^2 が N であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が Br であり、化合物における R^4 が各場合、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 3 8 】

表 3 0

Y^2 が N であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が CH_3 であり、化合物における R^4 が各場合、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

20

【 0 1 3 9 】

表 3 1

Y^2 が N であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が CF_3 であり、化合物における R^4 が各場合、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 4 0 】

表 3 2

Y^2 が N であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が OCH_3 であり、化合物における R^4 が各場合、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

30

【 0 1 4 1 】

表 3 3

Y^2 が N であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} が OCF_3 であり、化合物における R^4 が各場合、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 4 2 】

表 3 4

Y^2 が N であり、 R^{5a} が H であり、 R^{5b} がシクロプロピルであり、化合物における R^4 が各場合、表 A の一つの列に相当する式 I . a の化合物。

【 0 1 4 3 】

表 3 5 から 6 8

Y^2 、 R^{5a} および R^{5b} の組み合わせが表 1 から 3 4 で定義の通りであり、化合物における R^4 が各場合、表 A の一つの列に相当する式 I . b の化合物。

40

【 0 1 4 4 】

表 6 9 から 1 0 2

Y^2 、 R^{5a} および R^{5b} の組み合わせが表 1 から 3 4 で定義の通りであり、化合物における R^4 が各場合、表 A の一つの列に相当する式 I . c の化合物。

【 0 1 4 5 】

表 1 0 3 から 1 3 6

Y^2 、 R^{5a} および R^{5b} の組み合わせが表 1 から 3 4 で定義の通りであり、化合物における R^4 が各場合、表 A の一つの列に相当する式 I . d の化合物。

50

【 0 1 4 6 】

表 1 3 7 から 1 7 0

Y^2 、 R^{5a} および R^{5b} の組み合わせが表 1 から 3 4 で定義の通りであり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . e の化合物。

【 0 1 4 7 】

表 1 7 1 から 2 0 4

Y^2 、 R^{5a} および R^{5b} の組み合わせが表 1 から 3 4 で定義の通りであり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . f の化合物。

【 0 1 4 8 】

表 2 0 5 から 2 3 8

Y^2 、 R^{5a} および R^{5b} の組み合わせが表 1 から 3 4 で定義の通りであり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . g の化合物。

10

【 0 1 4 9 】

表 2 3 9 から 2 7 2

Y^2 、 R^{5a} および R^{5b} の組み合わせが表 1 から 3 4 で定義の通りであり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . h の化合物。

【 0 1 5 0 】

表 2 7 3 から 3 0 6

Y^2 、 R^{5a} および R^{5b} の組み合わせが表 1 から 3 4 で定義の通りであり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . i の化合物。

20

【 0 1 5 1 】

表 3 0 7 から 3 4 0

Y^2 、 R^{5a} および R^{5b} の組み合わせが表 1 から 3 4 で定義の通りであり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . j の化合物。

【 0 1 5 2 】

表 3 4 1

Y^2 が CH であり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 5 3 】

表 3 4 2

Y^2 が CH であり、 R^{3a} が F であり、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

30

【 0 1 5 4 】

表 3 4 3

Y^2 が CH であり、 R^{3a} が Cl であり、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 5 5 】

表 3 4 4

Y^2 が CH であり、 R^{3a} が Br であり、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

40

【 0 1 5 6 】

表 3 4 5

Y^2 が CH であり、 R^{3a} が CH_3 であり、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 5 7 】

表 3 4 6

Y^2 が CH であり、 R^{3a} が CF_3 であり、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 5 8 】

表 3 4 7

50

Y^2 が CH であり、 R^{3a} が OCH_3 であり、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 5 9 】

表 3 4 8

Y^2 が CH であり、 R^{3a} が OCF_3 であり、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 6 0 】

表 3 4 9

Y^2 が CH であり、 R^{3a} がシクロプロピルであり、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

10

【 0 1 6 1 】

表 3 5 0

Y^2 が CH であり、 R^{3b} が F であり、 R^{3a} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 6 2 】

表 3 5 1

Y^2 が CH であり、 R^{3b} が Cl であり、 R^{3a} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 6 3 】

表 3 5 2

Y^2 が CH であり、 R^{3b} が Br であり、 R^{3a} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

20

【 0 1 6 4 】

表 3 5 3

Y^2 が CH であり、 R^{3b} が CH_3 であり、 R^{3a} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 6 5 】

表 3 5 4

Y^2 が CH であり、 R^{3b} が CF_3 であり、 R^{3a} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

30

【 0 1 6 6 】

表 3 5 5

Y^2 が CH であり、 R^{3b} が OCH_3 であり、 R^{3a} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 6 7 】

表 3 5 6

Y^2 が CH であり、 R^{3b} が OCF_3 であり、 R^{3a} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 6 8 】

表 3 5 7

Y^2 が CH であり、 R^{3b} がシクロプロピルであり、 R^{3a} 、 R^{3c} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

40

【 0 1 6 9 】

表 3 5 8

Y^2 が CH であり、 R^{3c} が F であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 7 0 】

表 3 5 9

Y^2 が CH であり、 R^{3c} が Cl であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

50

【 0 1 7 1 】

表 3 6 0

Y^2 が CH であり、 R^{3c} が Br であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 7 2 】

表 3 6 1

Y^2 が CH であり、 R^{3c} が CH_3 であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 7 3 】

表 3 6 2

Y^2 が CH であり、 R^{3c} が CF_3 であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

10

【 0 1 7 4 】

表 3 6 3

Y^2 が CH であり、 R^{3c} が OCH_3 であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 7 5 】

表 3 6 4

Y^2 が CH であり、 R^{3c} が OCF_3 であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

20

【 0 1 7 6 】

表 3 6 5

Y^2 が CH であり、 R^{3c} がシクロプロピルであり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 7 7 】

表 3 6 6

Y^2 が CH であり、 R^{3d} が F であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 7 8 】

表 3 6 7

Y^2 が CH であり、 R^{3d} が Cl であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

30

【 0 1 7 9 】

表 3 6 8

Y^2 が CH であり、 R^{3d} が Br であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 8 0 】

表 3 6 9

Y^2 が CH であり、 R^{3d} が CH_3 であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

40

【 0 1 8 1 】

表 3 7 0

Y^2 が CH であり、 R^{3d} が CF_3 であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 8 2 】

表 3 7 1

Y^2 が CH であり、 R^{3d} が OCH_3 であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 8 3 】

表 3 7 2

50

Y^2 が CH であり、 R^{3d} が OCF_3 であり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 8 4 】

表 3 7 3

Y^2 が CH であり、 R^{3d} がシクロプロピルであり、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 8 5 】

表 3 7 4

Y^2 が CH であり、 R^{3b} が CH_3 であり、 R^{3d} が Cl であり、 R^{3a} および R^{3c} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

10

【 0 1 8 6 】

表 3 7 5

Y^2 が CH であり、 R^{3b} が Cl であり、 R^{3d} が Cl であり、 R^{3a} および R^{3c} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 8 7 】

表 3 7 6

Y^2 が CH であり、 R^{3b} が F であり、 R^{3d} が F であり、 R^{3a} および R^{3c} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

20

【 0 1 8 8 】

表 3 7 7

Y^2 が CH であり、 R^{3b} が OCH_3 であり、 R^{3d} が F であり、 R^{3a} および R^{3c} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 8 9 】

表 3 7 8

Y^2 が CH であり、 R^{3a} が F であり、 R^{3d} が F であり、 R^{3b} および R^{3c} が H であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

【 0 1 9 0 】

表 3 7 9 から 4 1 6

Y^2 が N であり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} の組み合わせが表 3 4 1 から 3 7 8 に定義の通りであり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . k の化合物。

30

【 0 1 9 1 】

表 4 1 7

Y^2 が CH であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . 1 の化合物。

【 0 1 9 2 】

表 4 1 8

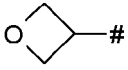
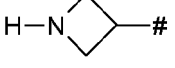
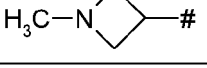
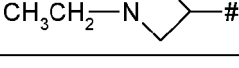
Y^2 が N であり、化合物における R^4 が各場合で、表 A の一つの列に相当する式 I . 1 の化合物。

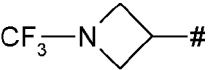
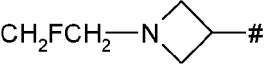
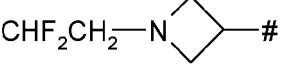
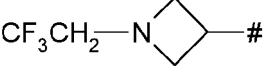
40

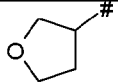
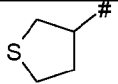
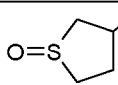
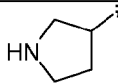
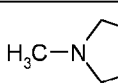
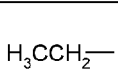
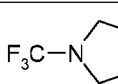
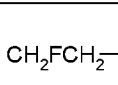
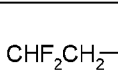
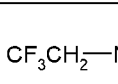
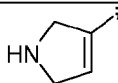
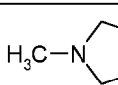
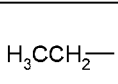
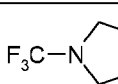
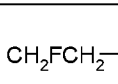
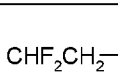
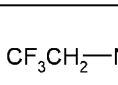
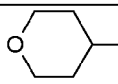
【 0 1 9 3 】

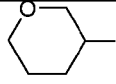
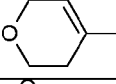
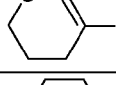
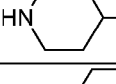
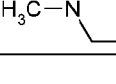
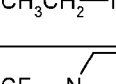
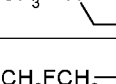
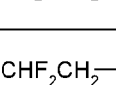
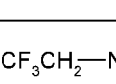
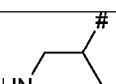
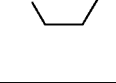
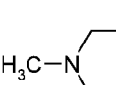
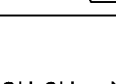
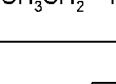
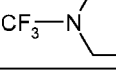
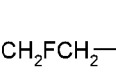
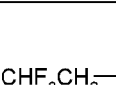
【表 1】

表 A

No.	R ⁴
A-1	
A-2	
A-3	
A-4	

No.	R ⁴
A-5	
A-6	
A-7	
A-8	

No.	R ⁴
A-9	
A-10	
A-11	
A-12	
A-13	
A-14	
A-15	
A-16	
A-17	
A-18	
A-19	
A-20	
A-21	
A-22	
A-23	
A-24	
A-25	
A-26	

No.	R ⁴
A-27	
A-28	
A-29	
A-30	
A-31	
A-32	
A-33	
A-34	
A-35	
A-36	
A-37	
A-38	
A-39	
A-40	
A-41	
A-42	
A-43	

10

20

30

40

No.	R ⁴
A-44	
A-45	
A-46	
A-47	
A-48	
A-49	
A-50	
A-51	

No.	R ⁴
A-52	
A-53	
A-54	
A-55	
A-56	
A-57	

10

20

上記の化合物の中で、好ましいものは式 I . b、I . c、I . k および I . l の化合物である。

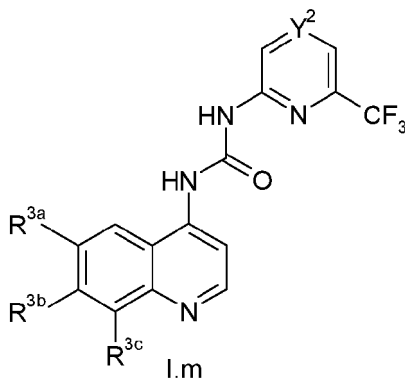
【 0 1 9 4 】

好適な化合物 I は、Y² が N または CH であり、R^{3a}、R^{3b} および R^{3c} が R³ について示した上記で定義の一般的もしくは好ましい意味のうちの一つを有し、特に水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノおよびメトキシからなる群から選択される式 I . m の化合物、その立体異性体、N - オキサイド、プロドラッグ、互変異性体および /

30

【 0 1 9 5 】

【 化 1 1 】



40

【 0 1 9 6 】

表 4 1 7

式 I . m の化合物。Y² が CH であり、R^{3a}、R^{3b} および R^{3c} が各場合で表 B の 1 列に相当する

50

【 0 1 9 7 】

表 4 1 8

式 I . m の化合物。Y² が C H であり、R^{3 a}、R^{3 b} および R^{3 c} が各場合で表 B の 1 列に相当する

【 0 1 9 8 】

【 表 2 】

表 B

No.	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}
B-1	H	H	H
B-2	F	H	H
B-3	H	F	H
B-4	H	H	F
B-5	F	F	H
B-6	F	H	F
B-7	H	F	F
B-8	Cl	H	H
B-9	H	Cl	H
B-10	H	H	Cl
B-11	Cl	Cl	H
B-12	Cl	H	Cl
B-13	H	Cl	Cl
B-14	Br	H	H
B-15	H	Br	H
B-16	H	H	Br
B-17	I	H	H
B-18	H	I	H
B-19	H	H	I
B-20	CF ₃	H	H
B-21	H	CF ₃	H
B-22	H	H	CF ₃
B-23	CF ₃	CF ₃	H
B-24	CF ₃	H	CF ₃
B-25	H	CF ₃	CF ₃
B-26	OCH ₃	H	H
B-27	H	OCH ₃	H
B-28	H	H	OCH ₃
B-29	OCH ₃	OCH ₃	H
B-30	OCH ₃	H	OCH ₃

10

20

30

40

No.	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}
B-31	H	OCH ₃	OCH ₃
B-32	CN	H	H
B-33	H	CN	H
B-34	H	H	CN
B-35	H	H	I

【 0 1 9 9 】

10

本発明の化合物は、当業者が熟知している通常の技術と同様にして製造することができる。特に、式 I の化合物は下記の図式に従って製造することができ、図式において可変要素は、別段の断りがなければ、上記で定義の通りであり、Z はハロゲン原子、特に B r または I である。

【 0 2 0 0 】

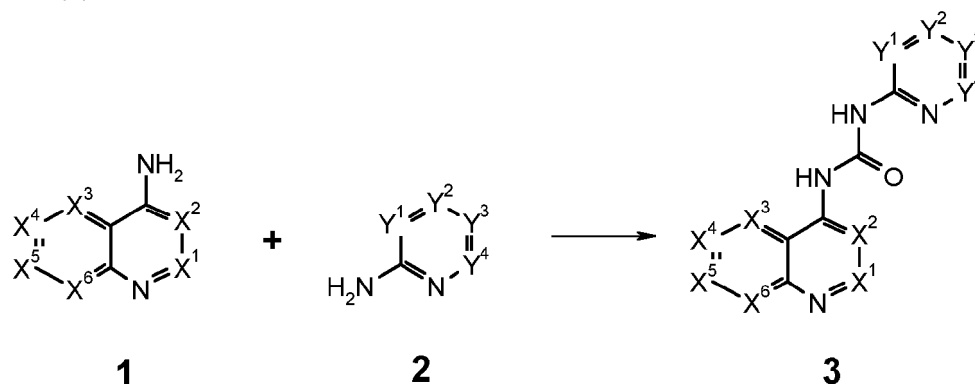
A が N R^B である化合物 I は、図式 1 から 4 および 6 から 8 に記載の方法に従って製造することができる。

【 0 2 0 1 】

【 化 1 2 】

図式 1:

20



30

二環式アミン 1 を、トリエチルアミンなどの非アルキル化塩基とともに、トリホスゲン（またはホスゲンその他の等価な試薬）の存在下にアミン 2 と反応させることができる。その反応は、トルエンまたは N , N - ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒の存在下に行う。その反応は通常、- 3 0 から 5 0 の温度で行って、一般式 3 の置換された尿素を得る。

【 0 2 0 2 】

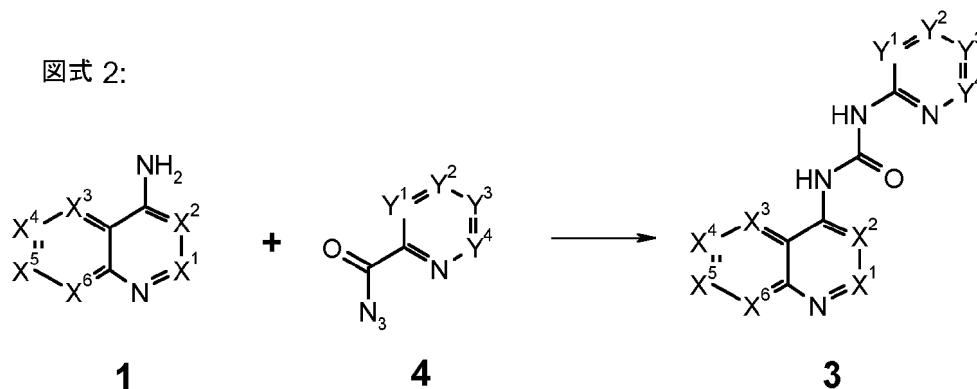
一般式 3 の二置換された尿素化合物も、図式 2 に描いた経路に従って製造することができる。

【 0 2 0 3 】

40

【化 1 3】

図式 2:



10

アミン 1 を、アシルアジド 4（有機化学の標準的な方法に従って、相当するアシルハライドを金属アジド塩と反応させることで製造）と反応させることでアシル化して、一般式 3 の二置換された尿素を得ることができる。その反応は、トルエンまたは N, N - ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒の存在下に行う。その反応は通常、20 から 120 の温度で行う。この変換（クルチウス転位と称される）における他の条件は、論文：Journal of Organic Chemistry, 1986, 51, 3007 & 5123; Journal of Organic Chemistry, 1987, 52, 4875; Tetrahedron Letters, 1984, 25, 3515; および Organic Reactions, 1947, 3, 337 に記載されている。

20

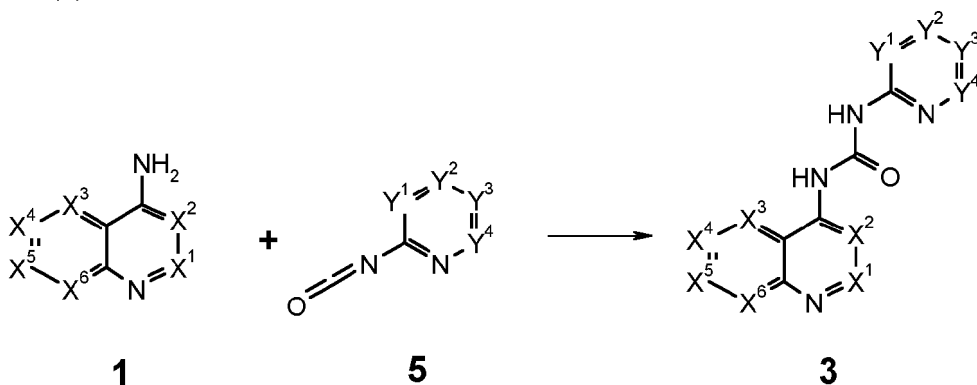
【0204】

一般式 3 の二置換された尿素化合物は、図式 3 に描いた経路に従って製造することもできる。

【0205】

【化 1 4】

図式 3:



30

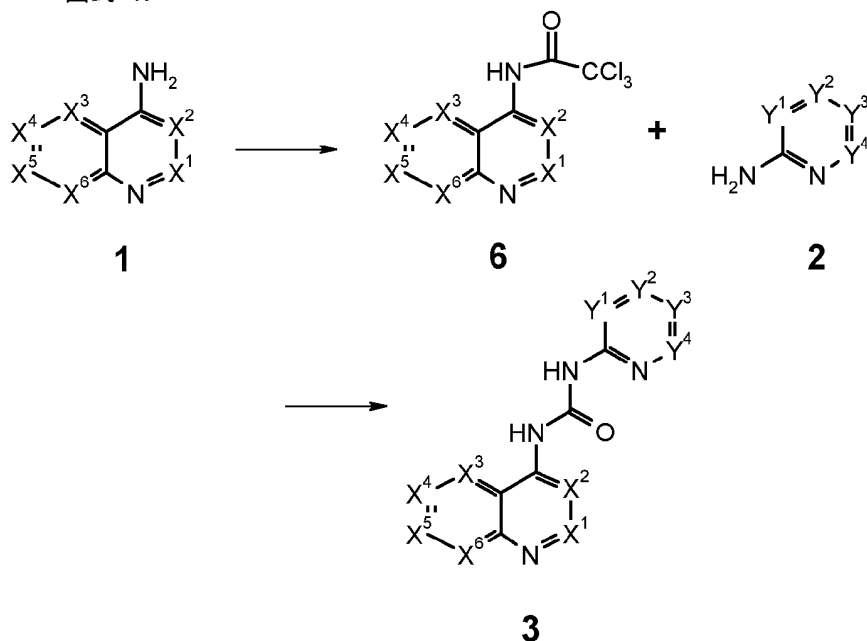
アミン 1 を、イソシアネート 5 との反応によってアシル化して、一般式 3 の二置換された尿素を得ることができる。その反応は、トルエンまたは N, N - ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒の存在下に行う。その反応は通常、20 から 120 の温度で行う。

40

【0206】

【化 1 5】

図式 4:



二環式アミン 1 は、トリクロロアセチルクロライドとの反応によってトリクロロアセトアミド 6 に変換することができる。その反応は、トルエンまたは N, N - ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒の存在下に行う。その反応は通常、20 から 120 の温度で行う。トリクロロアセトアミド 6 をアミン 2 と反応させて、一般式 3 の置換された尿素を得ることができる。

【0207】

R^B および / または R¹ が H と異なる化合物 I は、化合物 3 を N - アルキル化することによって製造することができる。

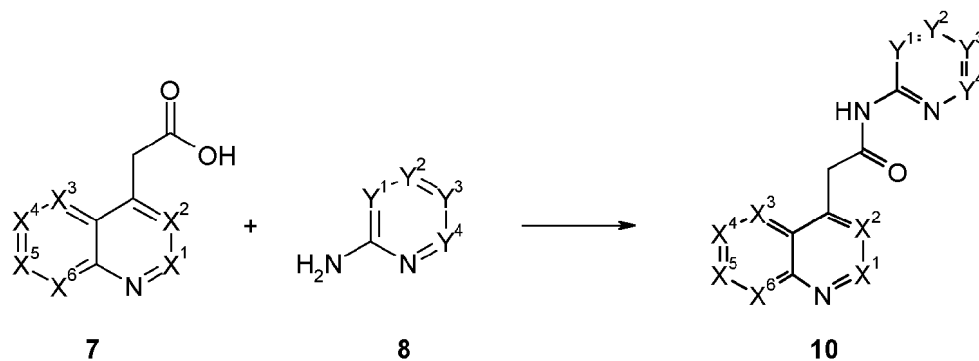
【0208】

A が CH₂ である化合物 I は、図式 5 から 8 に記載の方法に従って製造することができる。

【0209】

【化 1 6】

図式 5:



当業者であれば熟知している標準的なアミド形成条件を用いてアミン 8 と反応させることで、カルボン酸 7 をアミド 10 に変換することができる。その反応は、ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミドまたは THF などの好適な溶媒の存在下に行う。その反応は通常、20 から 120 の温度で行う。HOBt またはカルボニルジイミダゾールなどのカップリング試薬を用いる。

【 0 2 1 0 】

A が $\text{C R}^{\text{A} 1} \text{R}^{\text{A} 2}$ である化合物 I を、同様に製造することができる。

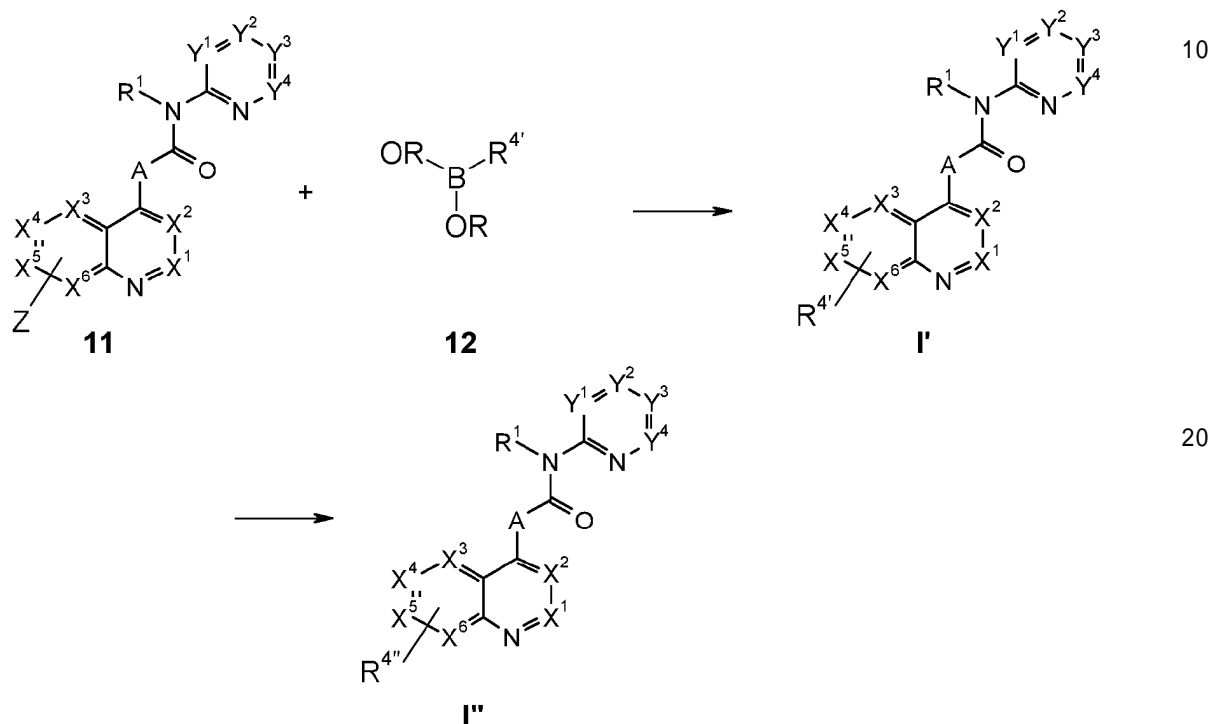
【 0 2 1 1 】

基 R^4 の導入は、下記図式に示した方法に従って行うことができる。

【 0 2 1 2 】

【 化 1 7 】

図式 6

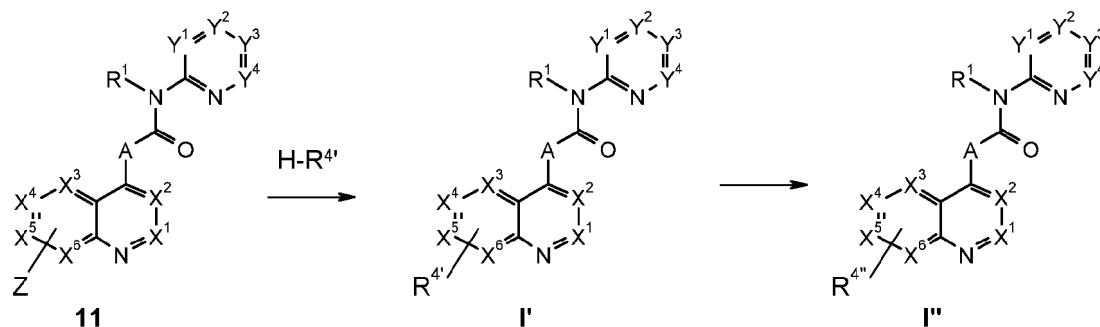


適切な位置のハロゲン Z の置換を、11 の適切に置換されたボロン酸 ($\text{R} = \text{H}$) またはエステル ($\text{R} = \text{H}$) 12 [R^4 は環員として O、N、S、NO、SO および SO_2 から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を含む C - 結合した部分 ($\text{C} = \text{C}$) 不飽和単環式 3、4、5、6 もしくは 7 員複素環であり、前記複素環は 1、2 もしくは 3 個の C - もしくは N - 結合の置換基 R^8 を有していても良く、当該環はホウ素原子への結合点に対して 位の $\text{C} = \text{C}$ 結合を有する (それにより、 $\text{C} = \text{C}$ 二重結合は B に対するビニル結合である。)] とのスズキカップリングによって行って、一般構造 I の置換された生成物を得ることができる。その置換は、DMF などの溶媒中にて塩基 (例えば、 Na_2CO_3) の存在下に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を用いるパラジウム介在カップリングを介して行うことができる。水素の存在下に触媒 (例えば Pd / 炭素) の存在下で I を還元することで、不飽和化合物 I を飽和生成物 I' に還元することができる [R^4 は、環員として O、N、S、NO、SO および SO_2 から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を含む C - 結合の飽和単環式 3、4、5、6 もしくは 7 員複素環であり、前記複素環は、1、2 もしくは 3 個の C - 結合もしくは N - 結合の置換基 R^8 を有していても良い。]。

【 0 2 1 3 】

【化 18】

図式 7:



10

同様の手順を、部分不飽和環 $H - R^4$ とのヘックカップリングでの 11 の反応によって行って、一般構造 I の置換された生成物を得ることができ、それを次に、すでに記載の方法に従って還元して、飽和生成物 I とすることができる。

【0214】

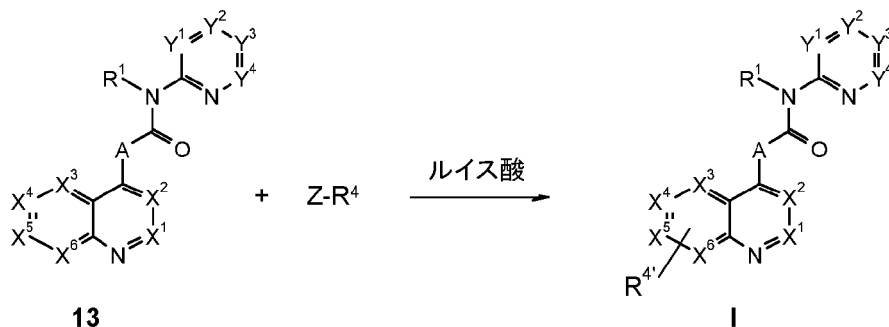
図式 6 および 7 における原料化合物 11 は、図式 1 から 5 の反応で、所望の位置にまだハロゲン原子 Z を有する化合物 1 または 7 を用いることで得ることができる。

【0215】

20

【化 19】

図式 8



30

さらに、アルキル化反応で、例えばフリーデル・クラフツアルキル化の反応条件下に化合物 13 を化合物 $Z - R^4$ (Z はハロゲン原子、特に Cl または Br である。) と反応させることで基 R^4 を導入することができる。好適なルイス酸は、例えば $AlCl_3$ 、 $FeCl_3$ 、 $SbCl_5$ 、 $SnCl_4$ 、 BF_3 、 $TiCl_4$ および $ZnCl_2$ である。

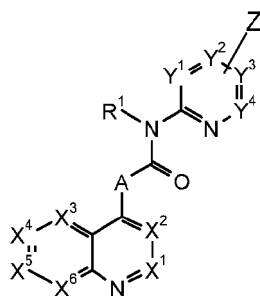
【0216】

R^4 が環員として Y^1 から Y^4 を含む環に結合している化合物 I は、化合物 14 (Z はハロゲン原子、特に Br または I である。) を原料とすることで図式 6 から 8 に示した反応と同様にして製造することができる。

40

【0217】

【化 20】



14

10

化合物 14 は、図式 1 から 5 の反応で、ハロゲン原子 Z を所望の位置にまだ有している原料化合物 2、4、5 または 8 を用いることで製造することができる。

【0218】

別段の断りがない限り、上記の反応は、室温から使用される溶媒の沸点の間の温度で、溶媒中で実施される。あるいは、特には遷移金属が触媒する反応の場合に、マイクロ波、有効であることがわかっている何かを用いて、反応混合物に、その反応に必要な活性化エネルギーを導入することができる（マイクロ波を用いる反応に関しては、Tetrahedron 2001, 57, p. 9199 ff. p. 9225 ff. を参照し、一般的な方法においては Microwaves in Organic Synthesis, Andre Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002 も参照する。）。

20

【0219】

化合物 I の酸付加塩は一般的な方法で、適切な場合には例えばメタノール、エタノールまたはプロパノールなどの低級アルコール、メチル tert - ブチルエーテルまたはジイソプロピルエーテルなどのエーテル、アセトンまたはメチルエチルケトンなどのケトン、酢酸エチルなどのエステルのような有機溶媒中の溶液で、遊離塩基を相当する酸と混合することで製造される。

【0220】

本発明はさらに、原子の少なくとも 1 個がこの安定な非放射性同位体により置き換えられ（例えば、水素が重水素により、 ^{12}C が ^{13}C により、 ^{14}N が ^{15}N により、 ^{16}O が ^{18}O により置き換えられ）、好ましくは、水素原子の少なくとも 1 個が重水素原子により置き換えられた上記で定義の式 I の化合物に関する。

30

【0221】

むろん、本発明によるそれら化合物は、この天然に生じ、従って化合物 I 中にいずれにしても存在するそれぞれの同位体よりも多くのそれぞれの同位体を含む。

【0222】

安定な同位体（例えば、重水素、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O ）は、それぞれの原子の通常豊富に存在する同位体よりも 1 個以上多い追加の中性子を含む非放射性同位体である。重水素化合物は、作用機序の評価により化合物のイン・ビボ代謝運命および重水素化されていない親化合物の代謝経路を調査するための医薬研究において使用されている（Blake et al., J. Pharm. Sci. 64, 3, 367 - 391 (1975)）。このような代謝研究は、安全で有効な治療薬の設計において重要である。それというのも、患者に投与されるイン・ビボ活性化合物または親化合物から産生される代謝産物は、毒性または発癌性を示すことが証明されているからである（Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2 - 36, Academic press, London, 1985; Kato et al., J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36 (10): 927 - 932 (1995); Kushner et al., Can. J. Ph

40

50

ysiol. Pharmacol., 77, 79-88 (1999)。

【0223】

重原子の取り込み、特に水素を重水素に置換することにより、薬物の薬物動態を変え得る同位体効果が生じ得る。この効果は、通常、標識が分子の代謝的に不活性な位置に配置されている場合、重要でない。

【0224】

薬物の安定な同位体標識は、この物理化学的特性、例えば、 pK_a および脂質溶解度を変え得る。これらの変化は、体内の通路に沿って異なる段階において薬物の運命に影響を与え得る。吸収、分布、代謝または排泄が変化し得る。吸収および分布は、主として物質の分子サイズおよび親油性に依存する過程である。これらの効果および変化は、同位体置換がリガンド-受容体相互作用に關与する領域に影響を及ぼす場合、薬物分子の薬力学的応答に影響を及ぼし得る。

【0225】

重水素原子への化学結合の破壊がこの過程における律速段階である場合、薬物代謝により大きい同位体効果が生じ得る。安定な同位体標識分子の物理学的特性の一部は、未標識の分子の特性と異なる一方、化学および生物学的特性は同一であり、一つの重要な例外があり：重同位体の質量増加のため、重同位体および別の原子を含む任意の結合は、軽同位体とこの原子との同一結合よりも強い。この結合の破壊が律速段階である任意の反応において、反応は、「速度論的同位体効果」に起因して重同位体を有する分子についてより緩慢に進行する。C-D結合の破壊を伴う反応は、C-H結合の破壊を伴う同様の反応よりも最大700パーセント緩慢であり得る。C-D結合が代謝をもたらす段階のいずれにも關与しない場合、薬物挙動を変えるいかなる効果も存在し得ない。重水素が薬物代謝に關与する部位において配置されている場合、同位体効果は、C-D結合の破壊が律速段階である場合のみ觀察される。通常、混合機能オキシダーゼにより触媒される酸化による脂肪族C-H結合の開裂がいつ生じても、重水素による水素の置き換えが觀察可能な同位体効果をもたらすことを示唆する証拠が存在する。代謝部位における重水素の取り込みがこの速度を、重水素により置換されていない炭素原子における攻撃により產生される別の代謝物が主要な経路である代謝スイッチングと呼ばれる過程になる時点で遅延させることを理解することも重要である。

【0226】

重水素トレーサー、例えば、数千ミリグラムの重水素水の重水素標識薬物および用量は、一部の場合においては繰り返して、全ての年齢の健常なヒト、例えば、新生児および妊婦においても使用され、事故は報告されていない(例えば、Pons G and Rey E, Pediatrics 1999 104:633; Coward W A et al., Lancet 1979 7:13; Schwarcz H P, Control. Clin. Trials 1984 5(4 Suppl):573; Rodewald L E et al., J. Pediatr. 1989 114:885; Butte N F et al. Br. J. Nutr. 1991 65:3; MacLennan A H et al. Am. J. Obstet Gynecol. 1981 139:948)。従って、例えば、本発明の化合物の代謝の間に放出される任意の重水素は、健康上のリスクを引き起こさないことは明白である。

【0227】

哺乳動物における水素の重量パーセント(約9%)および重水素の天然存在度(約0.015%)は、70kgのヒトが通常、約1グラムの重水素を含有することを示す。さらに、通常の水素の最大約15%を重水素により置き換えることは、哺乳動物、例えば、齧歯類およびイヌ科において行われ、数日から数週間の期間、維持されており、非常に軽微な有害作用が觀察されている(Czajka D M and Finkel A J, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1960 84:770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci. 1960 84:736; Czajka D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201:357)。

通常、20%超のより高い重水素濃度が、動物において毒性を示し得る。しかしながら、15%から23%ほどの高いヒト体液中水素の重水素による急性置き換えは、毒性を惹起しないことが見出された(Bлагоjevic N et al. in 「Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy」, Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp. 125 - 134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997))。

【0228】

化合物中に存在する重水素の量をこの天然存在度を超えて増加させることは、濃縮または重水素濃縮と呼ばれる。濃縮の量の例は、約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、21、25、29、33、37、42、46、50、54、58、63、67、71、75、79、84、88、92、96から約100mol%まで含む。

【0229】

特定の有機化合物上に存在する水素は、重水素による交換のための異なる容量を有する。ある水素原子は、生理学的条件下で容易に交換可能であり、重水素原子により置き換えられる場合、これらの原子は患者への投与後にプロトンを経易に交換することが予期される。ある水素原子は、重水素酸、例えば、 D_2SO_4 / D_2O の作用により重水素原子と交換され得る。または、重水素原子は、本発明の化合物の合成の間に種々の組合せで取り込まれ得る。ある水素原子は、重水素原子と容易に交換可能ではない。しかしながら、残留位置における重水素原子は、本発明の化合物の構築の間に重水素化出発材料または中間体の使用により取り込まれ得る。

【0230】

本発明の重水素化および重水素濃縮化合物は、文献に記載の公知の方法を使用することにより調製することができる。このような方法は、本明細書に明示の化合物を合成するために対応する重水素化および任意に他の同位体含有試薬ならびに/もしくは中間体を利用し、または同位体原子を化学構造に導入するための当分野において公知の標準的合成プロトコルを用いて実施することができる。関連手順および中間体は、例えば、Lizond o, J et al., Drugs Fut, 21(11)、1116(1996); Br ickner, S J et al., J Med Chem, 39(3)、673(1996); Mall esham, B et al., Org Lett, 5(7)、963(2003); PCT国際公開WO1997010223、WO2005099353、WO1995007271、WO2006008754; 米国特許番号7538189; 同7534814; 同7531685; 同7528131; 同7521421; 同7514068; 同7511013; および米国特許出願公開番号20090137457; 同20090131485; 同20090131363; 同20090118238; 同20090111840; 同20090105338; 同20090105307; 同20090105147; 同20090093422; 同20090088416; 同20090082471に開示されており、これらの方法は参照により本明細書に組み込まれる。

【0231】

本発明はさらに、少なくとも一つの式Iの化合物、それらの立体異性体、プロドラッグ、互変異性体および/またはそれらの生理的に耐容される酸付加塩および適宜に少なくとも一つの生理的に許容される担体および/または補助物質を含む医薬組成物に関するものである。

【0232】

本発明は、医薬として使用される式Iの化合物またはその立体異性体、N-オキサイド、プロドラッグ、互変異性体もしくはそれらの生理的に耐容される酸付加塩、ならびにグリコーゲンシンターゼキナーゼ3の活性を調節、好ましくは阻害する化合物による処

10

20

30

40

50

置に対して感受性である医学的障害の治療で使用される式 I の化合物またはその立体異性体、N - オキサイド、プロドラッグ、互変異性体もしくはそれらの生理的に耐容される酸付加塩に関するものでもある。

【 0 2 3 3 】

本発明はまた、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 の活性を調節、好ましくは阻害する化合物による治療に対して感受性の障害の治療用の医薬品製造における、式 I の化合物またはその立体異性体、プロドラッグ、互変異性体もしくはそれらの生理的に耐容される酸付加塩の使用に関するものでもある。

【 0 2 3 4 】

さらに本発明は、処置を必要とする対象者に対して、有効量の少なくとも一つの式 I の化合物またはその立体異性体、プロドラッグ、互変異性体もしくはそれらの生理的に耐容される酸付加塩または上記で定義の医薬組成物を投与する段階を有する、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 活性を調節する化合物による治療に対して感受性の医学的障害の治療方法に関するものでもある。

【 0 2 3 5 】

本発明による式 I の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグおよびそれらの生理的に耐容される酸付加塩は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 に対する活性を調節する能力を有する。特に、式 I の化合物ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグおよびそれらの生理的に耐容される酸付加塩は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 に対する阻害薬活性を有する。式 I の化合物の中では、低濃度で効果的阻害を行うものが好ましい。特に、 $IC_{50} < 1 \mu mol$ のレベル、より好ましくは $IC_{50} < 0.5 \mu mol$ のレベル、特に好ましくは $IC_{50} < 0.2 \mu mol$ のレベル、最も好ましくは $IC_{50} < 0.1 \mu mol$ のレベルでグリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 を阻害する式 I A および I B の化合物が好ましい。

【 0 2 3 6 】

従って、本発明による式 I の化合物、その立体異性体、互変異性体、そのプロドラッグおよびそれらの生理的に耐容される酸付加塩は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 活性を調節する化合物による治療に対して感受性である医学的障害の治療において有用である。上記のように、異常 GSK - 3 活性によって引き起こされることから、式 I の化合物、立体異性体、互変異性体、プロドラッグおよび / またはそれらの生理的に耐容される酸付加塩を供給することで治療可能な疾患には、特にアルツハイマー病などの神経変性疾患などがある。さらに本発明の化合物は、認知症の行動的精神病的症状、パーキンソン病、タウパシー（例：前側頭頭頂性認知症、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上麻痺、嗜銀顆粒性疾患）および血管性認知症などの他の認知症；急性脳梗塞および他の外傷；脳血管障害（例：加齢に伴う黄斑変性）；脳および脊髄の外傷；末梢神経障害；双極性障害、網膜症および緑内障などの他の神経変性疾患の治療においても有用である。さらに、本発明の化合物は、統合失調症の治療においても有用である。本発明の化合物は、疼痛の治療にも有用である。

【 0 2 3 7 】

式 I の化合物、その立体異性体、互変異性体、プロドラッグおよび / またはそれらの生理的に耐容される酸付加塩を供給することで治療可能な疾患にはさらに、関節リウマチおよび骨関節炎などの炎症疾患などもある。

【 0 2 3 8 】

本発明の意味の範囲内で、治療には、特に再発予防または相予防としての防止的処置（予防）、ならびに急性もしくは慢性の徴候、症状および / または機能不良の治療も含まれる。治療は、例えば症状の抑制として、対症的なものであることができる。それは短期間で行うことができたり、中期的に行うことができたり、あるいは例えば維持療法の文脈でのように長期的治療であることができる。

【 0 2 3 9 】

治療の文脈において、式 I の化合物の本発明による使用には方法が関与する。この方法

10

20

30

40

50

では、一般に医療上の実務および獣医の実務に従って製剤された有効量の1以上の化合物I、その立体異性体、互変異性体、プロドラッグもしくはそれらの生理的に耐容される酸付加塩を、処置を受ける個体、好ましくは哺乳動物、特にヒト、繁殖動物または家畜に投与する。そのような処置が適応であるか、そしてどの形態でそれを行うべきかは、個別の症例によって決まるものであって、存在する徴候、症状および/または機能不良、特定の徴候、症状および/または機能不良を生じる危険性ならびに他の要素を考慮した医学的評価(診断)に従うものである。

【0240】

一般的に治療は、単回投与または反復での連日投与によって行い、適切な場合には、他の活性化合物または活性化合物含有製剤と一緒にまたは交互に投与することで、経口投与の場合には好ましくは約0.1から1000mg/kgまたは非経口投与の場合には約0.1から100mg/kgの1日用量を処置を受ける個体に与えるようにする。

10

【0241】

本発明はまた、個体、好ましくは哺乳動物、特にヒト、繁殖動物または家畜を治療するための医薬組成物に関するものである。そこで本発明による化合物を、通常は少なくとも一つの本発明による化合物および適切な場合には他の活性化合物とともに製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物の形態で投与する。これらの組成物は、例えば経口投与、直腸投与、経皮投与、皮下投与、静脈投与、筋肉投与または経鼻投与することができる。

【0242】

好適な医薬製剤の例には、粉剤、粒剤、錠剤(特にフィルム錠)、ロゼンジ剤、小袋剤、カシェ剤、糖衣錠、カプセル(例:硬ゼラチンカプセルおよび軟ゼラチンカプセル)、坐剤もしくは腔医薬製剤などの固体医薬製剤;軟膏、クリーム、ヒドロゲル、ペーストまたは硬膏剤などの半固体医薬製剤;ならびに液剤、エマルジョン(特に水中油型エマルジョン)、懸濁液(例えばローション)、注射製剤および注入製剤および点眼液および点耳液などの液体医薬製剤がある。埋込放出機器も、本発明による阻害薬を投与する上で使用可能である。さらに、リボソームまたはミクロスフィアを用いることも可能である。

20

【0243】

医薬組成物を製造する場合、本発明による化合物を、適宜に1以上の賦形剤と混合するか、それで希釈する。賦形剤は、活性化合物用の媒体、担体または媒質として働く固体、半固体または液体材料であることができる。

30

【0244】

好適な賦形剤は、専門家による医薬モノグラフに挙げられている。さらに製剤は、流動促進剤;湿展剤;乳化剤および懸濁剤;保存剤;酸化防止剤;抗刺激剤;キレート剤;コーティング補助剤;エマルジョン安定剤;フィルム形成剤;ゲル形成剤;臭気マスク剤;矯味薬;樹脂;親水コロイド;溶媒;可溶化剤;中和剤;拡散促進剤;顔料;4級アンモニウム化合物;再脂肪化(refatting)剤および過脂肪化(overfattening)剤;軟膏、クリームまたはオイル用の原料;シリコーン誘導体;展着補助剤;安定剤;滅菌剤;坐剤基剤;結合剤、充填剤、流動促進剤、崩壊剤またはコーティング剤などの錠剤補助剤;推進剤;乾燥剤;乳白剤;増粘剤;ロウ剤;可塑剤;および白色鉱油などの製薬上許容される担体または一般的な補助物質を含むことができる。この点において製剤は、文献(例えば、Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4th エディション, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996)に記載の専門家の知識に基づいたものである。

40

【0245】

下記の実施例は、本発明を説明するためのものであって、本発明を限定するものではない。

50

【実施例】

【0246】

それらの化合物の特性決定は、400MHzまたは500MHz NMR装置(Bruker AVANCE)での d_6 -ジメチルスルホキシドまたは d -クロロホルム中のプロトンNMRによって、または通常はC18材料に関する急勾配でのHPLC-MSによって記録される質量分析(エレクトロスプレーイオン化(ESI)モード)によって、または融点のいずれかによって行った。

【0247】

磁気核共鳴スペクトル特性(NMR)は、百万分率(ppm)で表した化学シフト()を指す。 ^1H -NMRスペクトラムでのシフトの相対面積は、分子中の特定の官能型における水素原子数に相当する。多重度についてのシフトの性質は、一重線(s)、広い一重線(sbr)、二重線(d)、広い二重線(dbr)、三重線(t)、広い三重線(tbr)、四重線(q)、五重線(quin)および多重線(m)として示される。

【0248】

略称

DCM: ジクロロメタン

DMSO: ジメチルスルホキシド

DMF: ジメチルホルムアミド

MeOH: メタノール

AcOH: 酢酸

TFA: トリフルオロ酢酸

RT: 室温

quant.: 定量的。

【0249】

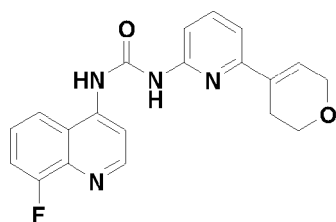
I. 製造例

[実施例1]

1-(6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3-(8-フルオロキノリン-4-イル)尿素

【0250】

【化21】



1-(8-フルオロキノリン-4-イル)-3-(6-ヨードピリジン-2-イル)尿素(250mg、0.582mmol)、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(187mg、0.873mmol)、炭酸ナトリウム溶液(2M、1.31mL、2.62mmol)およびテラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(68mg、0.058mmol)をアルゴン雰囲気下にDMF 5mLに溶かし、混合物をマイクロ波オーブンにおいて80℃で1時間撹拌した。溶媒留去して乾固させた後、得られた残留物を水で処理し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を濾過し、溶媒留去して乾固させた後、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して標題生成物を得た(50mg、19%)。

【0251】

^1H -NMR(d_6 -DMSO、400MHz) 3.32(m、5H)、3.95(s、2H)、4.21(s、2H)、6.65(s、1H)、7.19(m、1H)、7

10

20

30

40

50

. 6 0 (m 、 4 H) 、 7 . 7 8 (m 、 1 H) 、 8 . 0 1 (m 、 1 H) 、 8 . 3 2 (s 、 1 H) 、 8 . 8 0 (m 、 1 H) 、 9 . 9 8 (s 、 1 H) 、 1 0 . 7 0 (s 、 1 H) ; M S (A P C I +) m / z 3 6 5 . 1 (M + H + 、 1 0 0 %)

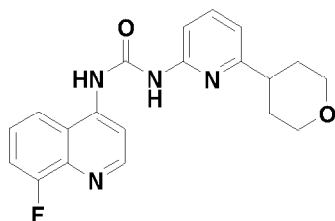
【 0 2 5 2 】

[実施例 2]

1 - (8 - フルオロキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) 尿素

【 0 2 5 3 】

【 化 2 2 】



10

(1 - (6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (8 - フルオロキノリン - 4 - イル) 尿素 (2 1 m g 、 0 . 0 5 8 m m o l) およびパラジウム / 活性炭 1 2 . 3 m g の D M F 1 m L および A c O H 1 滴を含むメタノール (2 0 m L) 中溶液を 1 気圧の水素下に 1 8 時間撹拌した。濾過および溶媒留去による乾固によって、所望の標題生成物 2 1 m g (9 9 %) を得た。

20

【 0 2 5 4 】

^1H - NMR (d_6 - DMSO、400 MHz) 1 . 1 5 (m 、 2 H) 、 1 . 7 8 (m 、 4 H) 、 2 . 9 5 (m 、 1 H) 、 3 . 9 5 (d 、 2 H) 、 6 . 9 7 (d 、 1 H) 、 7 . 4 8 (b r s 、 1 H) 、 7 . 6 5 (m 、 2 H) 、 7 . 7 5 (t 、 1 H) 、 8 . 0 8 (m 、 1 H) 、 8 . 3 5 (d 、 1 H) 、 9 . 8 2 (m 、 1 H) 、 1 0 . 1 1 (s 、 1 H) ; M S (A P C I +) m / z 3 6 7 . 1 (M + H + 、 1 0 0 %)

【 0 2 5 5 】

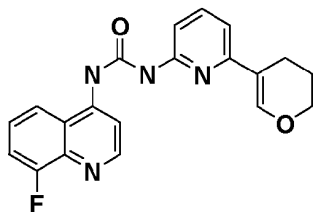
[実施例 3]

1 - (6 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (8 - フルオロキノリン - 4 - イル) 尿素

30

【 0 2 5 6 】

【 化 2 3 】



40

実施例 1 に記載の方法によって製造した。

【 0 2 5 7 】

M S (A P C I +) m / z 3 6 5 . 1 (M + H + 、 1 0 0 %)

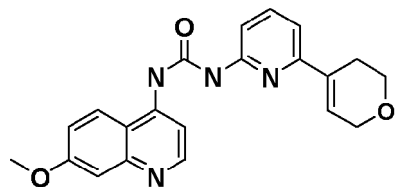
【 0 2 5 8 】

[実施例 4]

1 - (6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (7 - メトキシキノリン - 4 - イル) 尿素

【 0 2 5 9 】

【化 2 4】



実施例 1 に記載の方法によって製造した。

【 0 2 6 0】

MS (APCI+) m/z 377.1 ($M+H^+$, 100%)

10

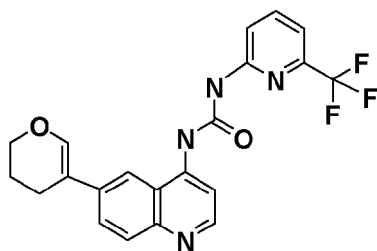
【 0 2 6 1】

[実施例 5]

1 - (6 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 5 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3
- (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素

【 0 2 6 2】

【化 2 5】



20

実施例 1 に記載の方法によって製造した。

【 0 2 6 3】

MS (APCI+) m/z 415.1 ($M+H^+$, 100%)

【 0 2 6 4】

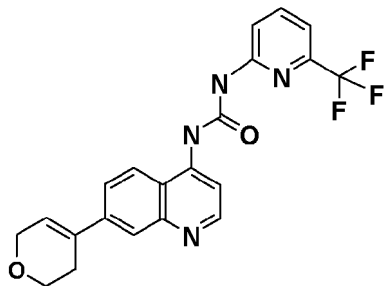
[実施例 6]

1 - (7 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3
- (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素

30

【 0 2 6 5】

【化 2 6】



40

実施例 1 に記載の方法によって製造した。

【 0 2 6 6】

MS (APCI+) m/z 415.1 ($M+H^+$, 100%)

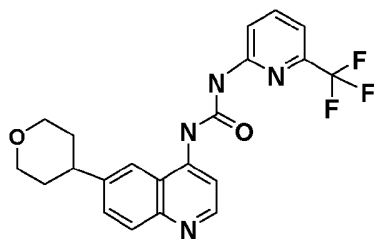
【 0 2 6 7】

[実施例 7]

1 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素

【 0 2 6 8】

【化 2 7】



実施例 2 に記載の方法によって製造した。

【 0 2 6 9】

10

MS (APCI+) m/z 417.1 ($M+H^+$, 100%)

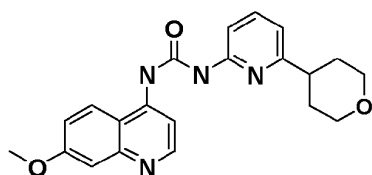
【 0 2 7 0】

[実施例 8]

1 - (7 - メトキシキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) 尿素

【 0 2 7 1】

【化 2 8】



20

実施例 2 に記載の方法によって製造した。

【 0 2 7 2】

MS (APCI+) m/z 379.1 ($M+H^+$, 100%)

【 0 2 7 3】

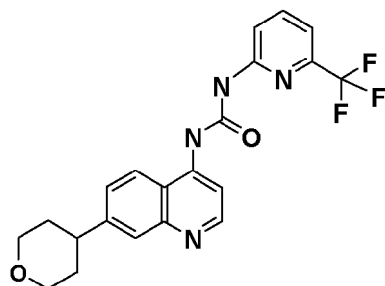
[実施例 9]

1 - (7 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素

30

【 0 2 7 4】

【化 2 9】



40

実施例 2 に記載の方法によって製造した。

【 0 2 7 5】

MS (APCI+) m/z 417.1 ($M+H^+$, 100%)

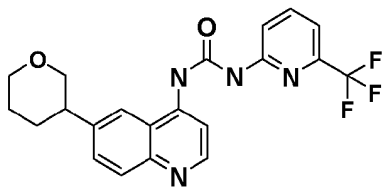
【 0 2 7 6】

[実施例 10]

1 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素

【 0 2 7 7】

【化 3 0】



実施例 2 に記載の方法によって製造した。

【 0 2 7 8 】

10

MS (APCI+) m/z 417.1 (M+H⁺, 100%)

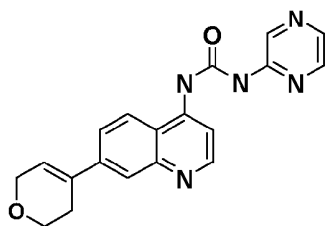
【 0 2 7 9 】

[実施例 1 1]

1 - (7 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3
- (ピラジン - 2 - イル) 尿素

【 0 2 8 0 】

【化 3 1】



20

実施例 1 に記載の方法によって製造した。

【 0 2 8 1 】

MS (APCI+) m/z 348.1 (M+H⁺, 100%)

【 0 2 8 2 】

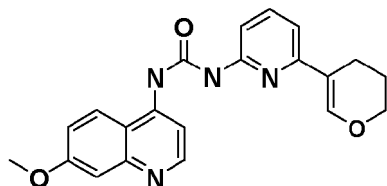
[実施例 1 2]

1 - (6 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3
- (7 - メトキシキノリン - 4 - イル) 尿素

30

【 0 2 8 3 】

【化 3 2】



40

実施例 1 に記載の方法によって製造した。

【 0 2 8 4 】

MS (APCI+) m/z 377.1 (M+H⁺, 100%)

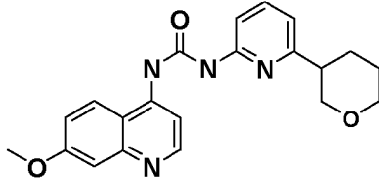
【 0 2 8 5 】

[実施例 1 3]

1 - (7 - メトキシキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン
- 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) 尿素

【 0 2 8 6 】

【化 3 3】



実施例 2 に記載の方法によって製造した。

【 0 2 8 7 】

MS (APCI+) m/z 379.2 ($M + H^+$, 100%)

10

【 0 2 8 8 】

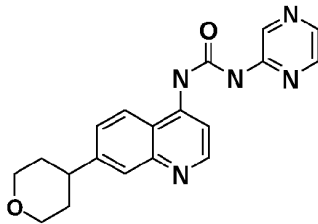
[実施例 1 4]

1 - (ピラジン - 2 - イル) - 3 - (7 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)

キノリン - 4 - イル) 尿素

【 0 2 8 9 】

【化 3 4】



20

実施例 2 に記載の方法によって製造した。

【 0 2 9 0 】

MS (APCI+) m/z 350.2 ($M + H^+$, 100%)

【 0 2 9 1 】

[実施例 1 5]

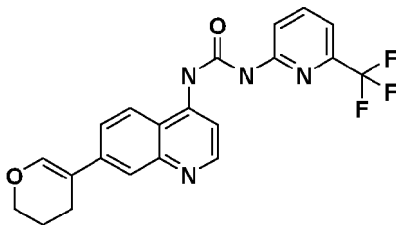
1 - (7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 5 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3

- (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素

30

【 0 2 9 2 】

【化 3 5】



40

実施例 1 に記載の方法によって製造した。

【 0 2 9 3 】

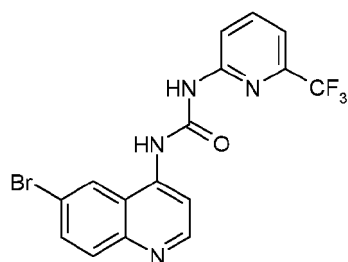
MS (APCI+) m/z 415.1 ($M + H^+$, 100%)

【 0 2 9 4 】

[実施例 1 6] : 1 - (6 - ブロモ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロ
メチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素

【 0 2 9 5 】

【化 3 6】



ビス(トリクロロメチル)カーボネート 366 mg (1.234 mmol) をジクロロメタン (DCM) 7 mL に溶かし、冷却して 0℃ とした。この混合物に、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン 400 mg (2.467 mmol) およびトリエチルアミン 379 μ L (5.43 mmol) の DCM (9.7 mL) 中溶液を 0℃ で 60 分間かけてゆっくり加え、撹拌を 23℃ でさらに 60 分間続けた。6-ブロモキノリン-4-アミン 550 mg (2.467 mmol) およびトリエチルアミン 379 μ L (5.43 mmol) を DCM 9.7 mL に懸濁させ、得られた懸濁液を前記反応混合物に 23℃ でゆっくり加えたところ、その液は 45 分後に透明溶液となった。終夜撹拌後、反応混合物を氷水に投入し、2 時間撹拌した。生成した沈澱を濾過し、24 時間真空乾燥した。所望の生成物 810 mg をオフホワイト粉末として得た (収率: 80%)。すでに十分な純度の生取得物を、それ以上精製せずに用いた。

【0296】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): [ppm]: 10.26 (s, 1H)、9.70 (s, 1H)、8.79 (d, 1H)、8.44 (d, 1H)、8.28 (d, 1H)、8.19 (d, 1H)、8.09 (dd, 1H)、7.88 (dd, 1H)、7.93 (d, 1H)、7.57 (d, 1H)

【0297】

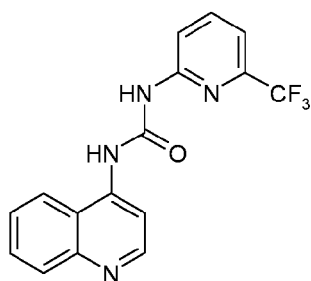
ESI-MS [$M + H^+$]: 413.0

【0298】

[実施例 17]: 1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-キノリン-4-イル-尿素

【0299】

【化 3 7】



6-ブロモキノリン-4-アミンに代えてキノリン-4-イルアミンを用い、実施例 16 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

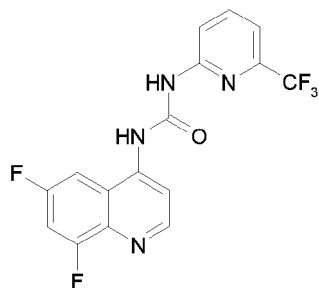
ESI-MS [$M + H^+$]: 333.1

【0300】

[実施例 18]: 1-(6,8-ジフルオロキノリン-4-イル)-3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-尿素

【0301】

【化 3 8】



6 - プロモキノリン - 4 - アミンに代えて 6 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 4 - イルアミンを用い、実施例 1 6 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。 10

【 0 3 0 2 】

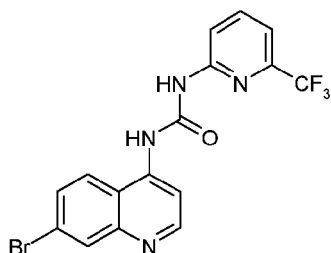
E S I - M S [M + H ⁺] : 3 6 9 . 0

【 0 3 0 3 】

[実施例 1 9] : 1 - (7 - プロモキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素

【 0 3 0 4 】

【化 3 9】



6 - プロモキノリン - 4 - アミンに代えて 7 - プロモキノリン - 4 - アミンを用い、実施例 1 6 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。 20

【 0 3 0 5 】

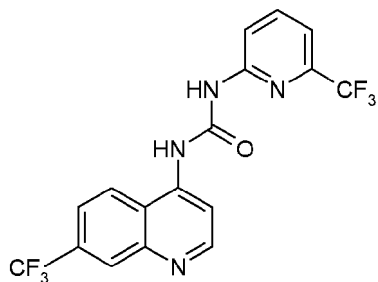
E S I - M S [M + H ⁺] : 4 1 0 . 9 / 4 1 2 . 9

【 0 3 0 6 】

[実施例 2 0] : 1 - (7 - トリフルオロメチルキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素

【 0 3 0 7 】

【化 4 0】



6 - プロモキノリン - 4 - アミンに代えて 7 - トリフルオロメチル - キノリン - 4 - イルアミンを用い、実施例 1 6 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。 40

【 0 3 0 8 】

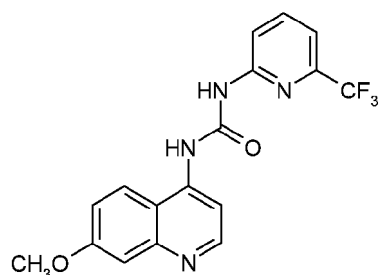
E S I - M S [M + H ⁺] : 4 0 1 . 1

【 0 3 0 9 】

[実施例 2 1] : 1 - (7 - メトキシキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素

【 0 3 1 0 】

【 化 4 1 】



10

6 - プロモキノリン - 4 - アミンに代えて7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルアミンを用い、実施例 1 6 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 3 1 1 】

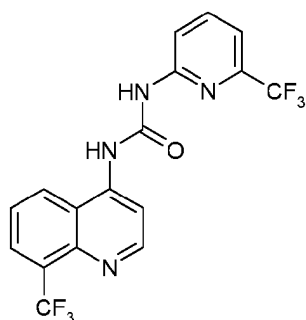
E S I - M S [M + H ⁺] : 3 6 3 . 1

【 0 3 1 2 】

[実施例 2 2] : 1 - (8 - トリフルオロメチルキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素

【 0 3 1 3 】

【 化 4 2 】



20

6 - プロモキノリン - 4 - アミンに代えて8 - トリフルオロメチル - キノリン - 4 - イルアミンを用い、実施例 1 6 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

30

【 0 3 1 4 】

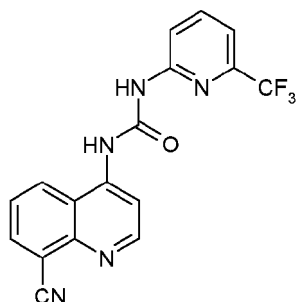
E S I - M S [M + H ⁺] : 4 0 1 . 1

【 0 3 1 5 】

[実施例 2 3] : 1 - (8 - シアノキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 尿素

【 0 3 1 6 】

【 化 4 3 】



40

6 - プロモキノリン - 4 - アミンに代えて8 - シアノ - キノリン - 4 - イルアミンを用い、実施例 1 6 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 3 1 7 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 3 5 8 . 1

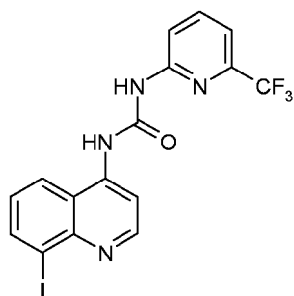
50

【 0 3 1 8 】

【 実施例 2 4 】 : 1 - (8 - ヨードキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素

【 0 3 1 9 】

【 化 4 4 】



10

6 - ブロモキノリン - 4 - アミンに代えて 8 - ヨード - キノリン - 4 - イルアミンを用い、実施例 1 6 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 3 2 0 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 4 5 9 . 0 / 4 5 9 . 9

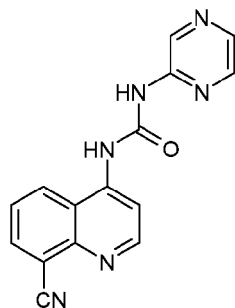
【 0 3 2 1 】

【 実施例 2 5 】 : 1 - (8 - シアノキノリン - 4 - イル) - 3 - ピラジン - 2 - イル - 尿素

20

【 0 3 2 2 】

【 化 4 5 】



30

6 - ブロモキノリン - 4 - アミンに代えて 8 - シアノ - キノリン - 4 - イルアミンを用い、6 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - アミンに代えてピラジン - 2 - イルアミンを用い、実施例 1 6 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 3 2 3 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 2 9 1 . 1

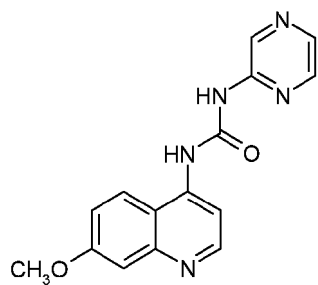
【 0 3 2 4 】

【 実施例 2 6 】 : 1 - (7 - メトキシキノリン - 4 - イル) - 3 - ピラジン - 2 - イル - 尿素

40

【 0 3 2 5 】

【 化 4 6 】



50

6 - ブロモキノリン - 4 - アミンに代えて7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルアミンを用い、6 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - アミンに代えてピラジン - 2 - イルアミンを用い、実施例 16 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【0326】

ESI - MS [M + H⁺]: 296 . 1

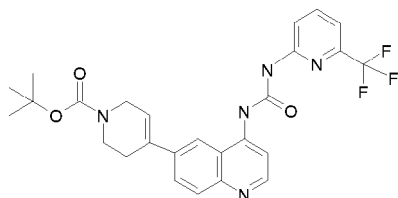
【0327】

[実施例 27] : 4 - { 4 - [3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【0328】

【化47】

10



段階 1 : 1 - (6 - ブロモ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素

20

ビス(トリクロロメチル)カーボネート 366 mg (1 . 234 mmol) をジクロロメタン (DCM) 7 mL に溶かし、冷却して 0 とした。この混合物に、6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン 400 mg (2 . 467 mmol) およびトリエチルアミン 379 μ L (5 . 43 mmol) の 9 . 7 mL に懸濁させ、次に室温で混合物にゆっくり加えたところ、その液は 45 分後に透明溶液となった。終夜攪拌後、反応混合物を氷水に投入し、2 時間攪拌した。生成した沈澱を濾過し、24 時間真空乾燥した。所望の生成物 810 mg をオフホワイト粉末として得た (収率 : 80 %)。すでに十分な純度の生取得物を、それ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0329】

¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) : [ppm] : 10 . 26 (s、1 H)、9 . 70 (s、1 H)、8 . 79 (d、1 H)、8 . 44 (d、1 H)、8 . 28 (d、1 H)、8 . 19 (d、1 H)、8 . 09 (dd、1 H)、7 . 88 (dd、1 H)、7 . 93 (d、1 H)、7 . 57 (d、1 H)

30

【0330】

ESI - MS [M + H⁺]: 413 . 0

【0331】

段階 2 : 4 - { 4 - [3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

1 - (6 - ブロモ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素 1 . 500 g (3 . 65 mmol)、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) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (5 . 47 mmol) 1 . 692 g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) 0 . 422 g (0 . 365 mmol) および 2 M 炭酸ナトリウム溶液 8 . 21 mL (16 . 42 mmol) を、マイクロ波容器において DMF 32 mL に溶解 / 懸濁させ、真空 / アルゴンを流し、次にマイクロ波装置において 80 で 1 時間加熱した。HPLC / MSD で、所望の生成物の生成がほぼ完了していることが示された。反応混合物を氷に注ぎ、1 時間攪拌し、生成した沈澱を濾過し、24 時間真空乾燥した。所望の生成物 2 g をオフホワイト粉末として得た (収率 : 定量的)。すでに十分な純度の生取得物を、それ以上精製せずに次の段階で用いた。

40

50

【 0 3 3 2 】

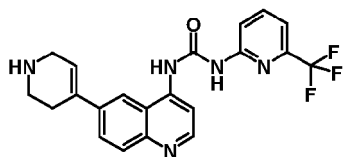
E S I - M S [M + H ⁺] : 5 1 4 . 2

【 0 3 3 3 】

[実施例 2 8] : 1 - [6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素

【 0 3 3 4 】

【 化 4 8 】



10

4 - { 4 - [3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル 0 . 2 g (0 . 3 8 9 m m o l) を D C M 0 . 6 m L に溶かした (黄色溶液) 。 T F A 0 . 3 0 0 m L (3 . 8 9 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒および過剰の T F A を減圧下に留去した後、残留物に水を加え、得られた酸性混合物を酢酸エチルで抽出し、水相を 1 M N a O H で p H 9 に調節し、次に D C M によって 3 回抽出した。合わせた D C M 溶液を少量のブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下に除去した。所望の生成物 1 3 0 m g を明黄色粉末として得た (収率 : 8 1 %) 。

20

【 0 3 3 5 】

¹ H N M R (D M S O - d ₆ , 5 0 0 M H z) : [p p m] : 1 0 . 8 1 (広い s 、 1 H) 、 1 0 . 1 1 (広い s 、 1 H) 、 8 . 6 7 (d 、 1 H) 、 8 . 2 8 (d 、 1 H) 、 8 . 2 3 (s 、 1 H) 、 8 . 2 0 (d 、 1 H) 、 8 . 0 6 (d d 、 1 H) 、 7 . 8 8 および 7 . 9 1 (2 d 、 2 H) 、 7 . 5 3 (d 、 1 H) 、 6 . 4 7 (広い s 、 1 H) 、 3 . 4 5 (広い s 、 2 H) 、 3 . 3 (非常に広い s) 、 3 . 0 0 (t 、 2 H) 、 2 . 5 6 (広い s 、 2 H)

【 0 3 3 6 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 4 1 4 . 1

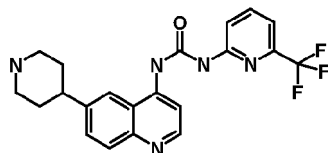
30

【 0 3 3 7 】

[実施例 2 9] : 1 - (6 - (ピペリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素

【 0 3 3 8 】

【 化 4 9 】



40

1 - (6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素 0 . 5 9 g (0 . 4 2 7 m m o l) を、ジオキサン 1 4 3 m L およびエタノール 1 0 m L の混合物に溶かした。P d / C 0 . 1 5 2 g (1 . 4 2 7 m m o l) および酢酸 0 . 0 8 2 m L (1 . 4 2 7 m m o l) を加えた後、6 0 ° で 7 時間および室温で終夜にわたり水素化を行って、H P L C / M D S 分析で二重結合の水素化を完了させた。触媒を濾去し、溶媒を減圧下に除去し、水および少量の N a O H を加えた後に (p H 9) 、残留物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を少量のブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒を除去した。所望の生成物 5 9 3 m g を明黄色粉末として得た (収率 : 6 4 %) 。

50

【0339】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): [ppm]: 10.64 (広い s、1H)、9.79 (広い s、1H)、8.70 (d、1H)、8.21 - 8.24 (m、2H)、8.05 - 8.09 (m、2H)、7.93 (d、1H)、7.66 (d、1H)、7.54 (d、1H)、3.74 (非常に広い s)、3.16 (広い d、2H)、2.82 - 2.89 (m、1H)、2.69 - 2.77 (m、2H)、1.75 - 1.89 (m、4H)

【0340】

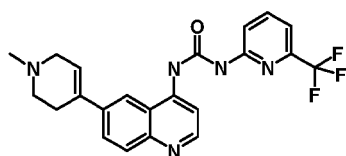
ESI-MS [$M + H^+$]: 416.2

【0341】

[実施例30]: 1-[6-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-キノリン-4-イル]-3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-尿素

【0342】

【化50】



次に、1-[6-(1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-キノリン-4-イル]-3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-尿素 0.12 g (0.290 mmol) に、メタノール 2 mL、ホルムアルデヒド 0.366 mL (4.64 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 0.055 g (1.451 mmol) の水溶液 (水 0.8 mL) を加えた。反応液は若干発熱した。少量の 2 M HCl を pH 3 となるまで反応混合物に加えて、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解した。重炭酸ナトリウムで中和した後、メタノールを減圧下に留去し、水を残留物に加え、反応混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下に留去した。所望の生成物 120 mg をオフホワイト粉末として得た (収率: 97%)。

【0343】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): [ppm]: 10.45 (広い s、1H)、9.47 (広い s、1H)、8.67 (d、1H)、8.28 (d、1H)、8.22 (d、1H)、8.10 (s、1H)、8.06 (dd、1H)、7.89 (dd、2H)、7.53 (d、1H)、6.39 (広い s、1H)、3.40 (s、3H)、3.09 (s、2H)、2.68 (広い s、2H)、2.64 - 2.66 (m、2H)

【0344】

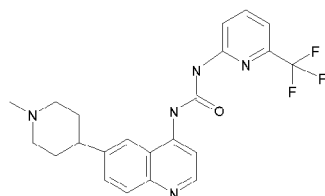
ESI-MS [$M + H^+$]: 428.2

【0345】

[実施例31]: 1-[6-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-キノリン-4-イル]-3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-尿素

【0346】

【化51】



1-(6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)キノリン-4-イル

10

20

30

40

50

) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素に代えて 1 - [6 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素を用い、実施例 29 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 3 4 7 】

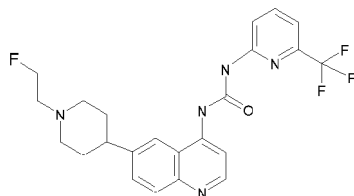
E S I - M S [M + H ⁺] : 4 3 0 . 1

【 0 3 4 8 】

[実施例 3 2] : 1 - { 6 - [1 - (2 - フルオロエチル) - ピペリジン - 4 - イル] - キノリン - 4 - イル } - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素

【 0 3 4 9 】

【 化 5 2 】



1 - (6 - (ピペリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素 0 . 2 7 g (0 . 6 5 0 m m o l)、1 - プロモ - 2 - フルオロエタン 0 . 0 7 3 m L (0 . 9 7 5 m m o l)、炭酸セシウム 1 . 0 5 9 g (3 . 2 5 m m o l) およびジオキサン 6 . 5 を含む反応混合物をフラスコ中にて 6 0 で 4 時間振盪した。反応が完結していなかったため、追加の 1 - プロモ - 2 - フルオロエタン 0 . 0 4 9 m L (0 . 6 5 0 m m o l) を加え、反応混合物を 6 0 で 1 8 時間振盪した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相をブラインで 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下に除去した。生取得物 (1 9 0 m g) をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、D C M / M e O H 9 5 : 5) によって精製した後、所望の生成物 9 0 m g をベージュ粉末として得た (収率 : 3 0 %)。

【 0 3 5 0 】

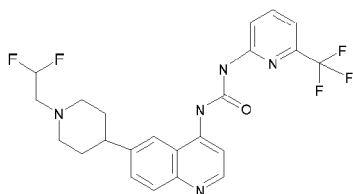
E S I - M S [M + H ⁺] : 4 6 2 . 2

【 0 3 5 1 】

[実施例 3 3] : 1 - { 6 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - ピペリジン - 4 - イル] - キノリン - 4 - イル } - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素

【 0 3 5 2 】

【 化 5 3 】



1 - プロモ - 2 - フルオロエタンに代えて 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヨードエタンを用い、実施例 3 2 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 3 5 3 】

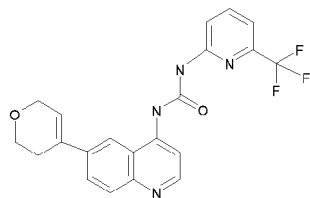
E S I - M S [M + H ⁺] : 4 8 0 . 2

【 0 3 5 4 】

[実施例 3 4] : 1 - [6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素

【 0 3 5 5 】

【化 5 4】



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) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 *tert* - ブチルに代えて 2 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを用い、実施例 2 7 段階 2 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

10

【 0 3 5 6 】

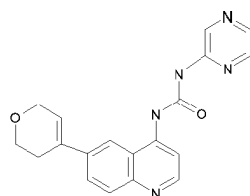
E S I - M S [M + H ⁺] : 4 1 5 . 1

【 0 3 5 7 】

[実施例 3 5] : 1 - [6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - ピラジン - 2 - イル - 尿素

【 0 3 5 8 】

【化 5 5】



20

段階 1 : 1 - (6 - ブロモキノリン - 4 - イル) - 3 - (ピラジン - 2 - イル) 尿素
6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミンに代えて 6 - ブロモキノリン - 4 - アミンを用い、6 - ブロモキノリン - 4 - アミンに代えてピラジン - 2 - アミンを用い、実施例 2 7 段階 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

30

【 0 3 5 9 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 3 4 5 . 9

【 0 3 6 0 】

段階 2 : 1 - [6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - ピラジン - 2 - イル - 尿素

1 - (6 - ブロモ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素に代えて 1 - (6 - ブロモキノリン - 4 - イル) - 3 - (ピラジン - 2 - イル) 尿素を用い、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) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 *tert* - ブチルに代えて 2 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを用い、実施例 2 7 段階 2 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

40

【 0 3 6 1 】

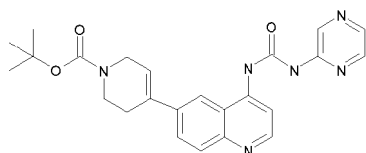
E S I - M S [M + H ⁺] : 3 4 8 . 1

【 0 3 6 2 】

[実施例 3 6] : 4 - [4 - (3 - ピラジン - 2 - イルウレイド) キノリン - 6 - イル] - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル

【 0 3 6 3 】

【化 5 6】



1 - (6 - ブロモ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素に代えて 1 - (6 - ブロモキノリン - 4 - イル) - 3 - (ピラジン - 2 - イル) 尿素 (実施例 3 5 段階 1) を用い、実施例 2 7 段階 2 に記載の方法に従って標

10

【0 3 6 4】

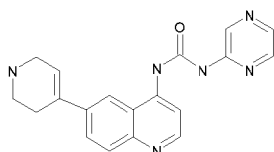
E S I - M S [M + H⁺]: 4 4 7 . 2

【0 3 6 5】

[実施例 3 7] : 1 - ピラジン - 2 - イル - 3 - [6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 尿素

【0 3 6 6】

【化 5 7】



20

4 - { 4 - [3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルに代えて 4 - [4 - (3 - ピラジン - 2 - イルウレイド) キノリン - 6 - イル] - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (実施例 3 6) を用い、実施例 2 8 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【0 3 6 7】

E S I - M S [M + H⁺]: 3 4 7 . 1

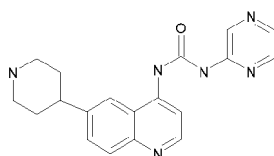
30

【0 3 6 8】

[実施例 3 8] : 1 - (6 - ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 4 - イル) - 3 - ピラジン - 2 - イル - 尿素

【0 3 6 9】

【化 5 8】



40

1 - (6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素に代えて 1 - ピラジン - 2 - イル - 3 - [6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 尿素 (実施例 3 7) を用い、実施例 2 9 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【0 3 7 0】

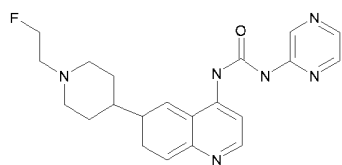
E S I - M S [M + H⁺]: 3 4 9 . 2

【0 3 7 1】

[実施例 3 9] : 1 - { 6 - [1 - (2 - フルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - キノリン - 4 - イル } - 3 - ピラジン - 2 - イル - 尿素

50

【化 5 9】

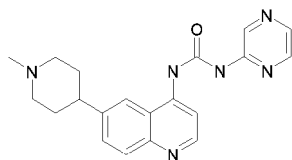


10

ESI - MS [M + H⁺] : 395 . 2

[実施例 40] : 1 - [6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - ピラジン - 2 - イル - 尿素

【化 6 0】



20

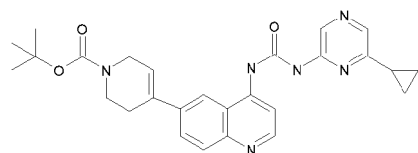
1 - [6 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - プリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - プリジン - 2 - イル) - 尿素に代えて1 - (6 - ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 4 - イル) - 3 - ピラジン - 2 - イル - 尿素 (実施例 38) を用い、実施例 30 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

ESI - MS [M + H⁺]: 363.2

30

[実施例 4 1] : 4 - { 4 - [3 - (6 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

【化 6 1】



40

段階 1 : 1 - (6 - プロモキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - シクロプロピルピラジン
- 2 - イル) 尿素

6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミンに代えて6 - プロモキノリン - 4 - アミンを用い、6 - プロモキノリン - 4 - アミンに代えて6 - シクロプロピルピラジン - 2 - アミンを用い、実施例 2 7 段階 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

ESI - MS [M + H⁺]: 386.0

段階 2 : 4 - { 4 - [3 - (6 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル) - ウレイド] -

50

キノリン - 6 - イル} - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

1 - (6 - ブロモ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素に代えて 1 - (6 - ブロモキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - シクロプロピルピラジン - 2 - イル) 尿素 (実施例 1 5 段階 1) を用い、実施例 2 7 段階 2 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 3 8 1 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 4 8 7 . 2

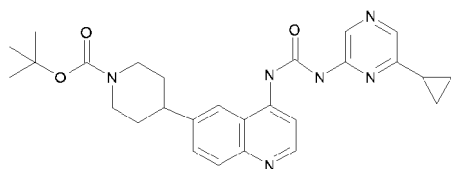
【 0 3 8 2 】

[実施例 4 2] : 4 - { 4 - [3 - (6 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

10

【 0 3 8 3 】

【 化 6 2 】



1 - (6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素に代えて 4 - { 4 - [3 - (6 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (実施例 4 1) を用い、実施例 2 9 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

20

【 0 3 8 4 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 4 8 9 . 2

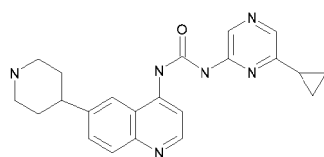
【 0 3 8 5 】

[実施例 4 3] : 1 - (6 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル) - 3 - (6 - ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 4 - イル) - 尿素

【 0 3 8 6 】

30

【 化 6 3 】



4 - { 4 - [3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルに代えて 4 - { 4 - [3 - (6 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (実施例 4 2) を用い、実施例 2 8 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

40

【 0 3 8 7 】

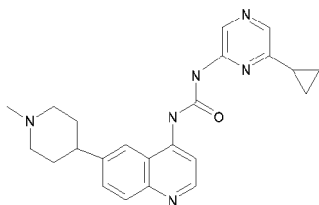
E S I - M S [M + H ⁺] : 3 8 9 . 2

【 0 3 8 8 】

[実施例 4 4] : 1 - (6 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル) - 3 - [6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 尿素

【 0 3 8 9 】

【化 6 4】



1 - [6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素に代えて 1 - (6 - シクロプロピル - ピラジン - 2 - イル) - 3 - (6 - ピペリジン - 4 - イル - キノリン - 4 - イル) - 尿素 (実施例 4 3) を用い、実施例 3 0 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

10

【 0 3 9 0 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 4 0 3 . 1

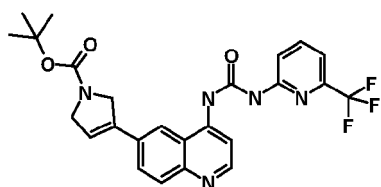
【 0 3 9 1 】

[実施例 4 5] : 3 - { 4 - [3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

【 0 3 9 2 】

20

【化 6 5】



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) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチルに代えて 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) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルを用い、実施例 2 7 段階 2 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

30

【 0 3 9 3 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 5 0 0 . 2

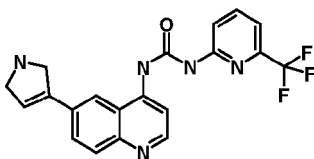
【 0 3 9 4 】

[実施例 4 6] : 1 - [6 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素

【 0 3 9 5 】

【化 6 6】

40



4 - { 4 - [3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルに代えて 3 - { 4 - [3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (実施例 4 5) を用い、実施例 2 8 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 3 9 6 】

50

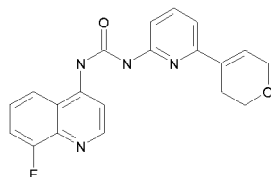
E S I - M S [M + H ⁺] : 4 0 0 . 1

【 0 3 9 7 】

[実施例 4 7] : 1 - [6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 尿素

【 0 3 9 8 】

【 化 6 7 】



10

段階 1 : 1 - (8 - フルオロキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - ヨードピリジン - 2 - イル) 尿素

6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミンに代えて 4 - アミノ - 8 - フルオロキノリンを用い、6 - ブロモキノリン - 4 - アミンに代えて 6 - ヨードピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 2 7 段階 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 3 9 9 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 4 0 9 . 0

【 0 4 0 0 】

段階 2 : 1 - [6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 尿素

1 - (6 - ブロモ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素に代えて 1 - (8 - フルオロキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - ヨードピリジン - 2 - イル) 尿素 (実施例 4 7 、 段階 1) を用い、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) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチルに代えて 2 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを用い、実施例 2 7 段階 2 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 4 0 1 】

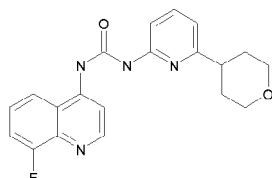
E S I - M S [M + H ⁺] : 3 6 5 . 1

【 0 4 0 2 】

[実施例 4 8] : 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素

【 0 4 0 3 】

【 化 6 8 】



40

1 - (6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素に代えて 1 - [6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 尿素 (実施例 4 7) を用い、水素化を室温で少なくとも 2 4 時間行うことで、実施例 2 9 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 4 0 4 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 3 6 7 . 1 5

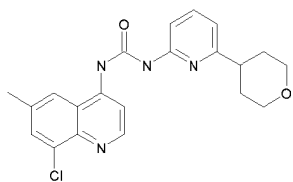
【 0 4 0 5 】

50

【実施例 49】：1 - (8 - クロロ - 6 - メチル - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素

【0406】

【化69】



6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミンに代えて4 - アミノ - 8 - クロロ - 6 - メチルキノリンを用い、6 - ブロモキノリン - 4 - アミンに代えて6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 27 段階 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【0407】

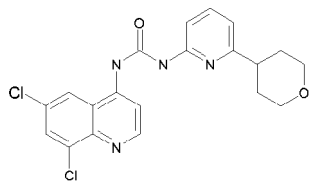
E S I - M S [M + H⁺] : 397 . 1

【0408】

【実施例 50】：1 - (6, 8 - ジクロロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素

【0409】

【化70】



6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミンに代えて6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)ピリジン - 2 - アミンを用い、6 - ブロモキノリン - 4 - アミンに代えて4 - アミノ - 6, 8 - ジクロロキノリンを用い、実施例 27 段階 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【0410】

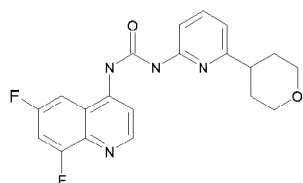
E S I - M S [M + H⁺] : 418 . 1

【0411】

【実施例 51】：1 - (6, 8 - ジフルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素

【0412】

【化71】



6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミンに代えて4 - アミノ - 6, 8 - ジフルオロキノリンを用い、6 - ブロモキノリン - 4 - アミンに代えて6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 27 段階 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【0413】

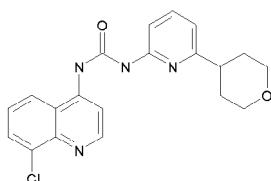
E S I - M S [M + H⁺] : 385 . 1

【 0 4 1 4 】

[実施例 5 2] : 1 - (8 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ -
ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素

【 0 4 1 5 】

【 化 7 2 】



10

6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミンに代えて6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ピリジン - 2 - アミンを用い、6 - ブロモキノリン - 4 - アミンに代えて8 - クロロキノリン - 4 - アミンを用い、実施例 2 7 段階 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 4 1 6 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 3 8 3 . 2

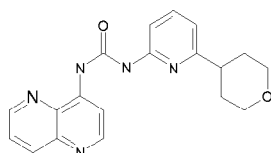
【 0 4 1 7 】

[実施例 5 3] : 1 - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル - 3 - [6 - (テトラヒドロ -
ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素

20

【 0 4 1 8 】

【 化 7 3 】



6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミンに代えて6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ピリジン - 2 - アミンを用い、6 - ブロモキノリン - 4 - アミンに代えて1 , 5 - ナフチリジン - 4 - アミンを用い、実施例 2 7 段階 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

30

【 0 4 1 9 】

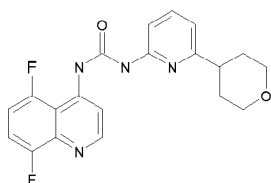
E S I - M S [M + H ⁺] : 3 5 0 . 2

【 0 4 2 0 】

[実施例 5 4] : 1 - (5 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テ
トラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素

【 0 4 2 1 】

【 化 7 4 】



40

6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミンに代えて5 , 8 - ジフルオロキノリン - 4 - アミンを用い、6 - ブロモキノリン - 4 - アミンに代えて6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 1 段階 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 4 2 2 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 3 8 5 . 1

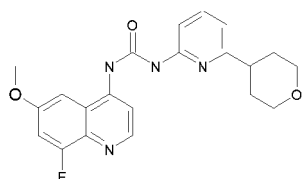
50

【 0 4 2 3 】

[実施例 5 5] : 1 - (8 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素

【 0 4 2 4 】

【 化 7 5 】



10

6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミンに代えて 8 - フルオロ - 6 - メトキシキノリン - 4 - アミンを用い、6 - ブロモキノリン - 4 - アミンに代えて 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 2 7 段階 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 4 2 5 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 3 9 7 . 2

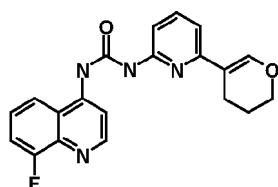
【 0 4 2 6 】

[実施例 5 6] : 1 - [6 - (5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピラン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 尿素

20

【 0 4 2 7 】

【 化 7 6 】



1 - (6 - ブロモ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素に代えて 1 - (8 - フルオロキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - ヨードピリジン - 2 - イル) 尿素 (実施例 4 7 、 段階 1) を用い、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) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチルに代えて 2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 5 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを用い、実施例 2 7 段階 2 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

30

【 0 4 2 8 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 3 6 5 . 1

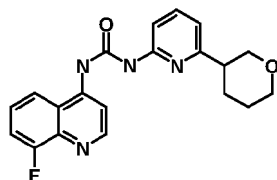
【 0 4 2 9 】

[実施例 5 7] : 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [6 - (テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素

40

【 0 4 3 0 】

【 化 7 7 】



1 - (6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素に代えて 1 - [6 - (

50

5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピラン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 尿素 (実施例 56) を用い、水素化を室温で少なくとも 24 時間行うことで、実施例 29 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【0431】

E S I - M S [M + H⁺]: 367.15

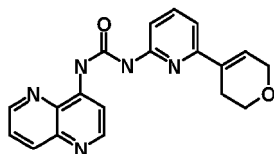
【0432】

[実施例 58]: 1 - [6 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル - 尿素

【0433】

【化78】

10



段階 1: 1 - (6 - ヨードピリジン - 2 - イル) - 3 - (1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) 尿素

6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミンに代えて 6 - ヨードピリジン - 2 - アミンを用い、6 - ブロモキノリン - 4 - アミンに代えて 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イルアミンを用い、実施例 27 段階 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

20

【0434】

E S I - M S [M + H⁺]: 392.0

【0435】

段階 2: 1 - [6 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル - 尿素

1 - (6 - ブロモ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素に代えて 1 - (6 - ヨードピリジン - 2 - イル) - 3 - (1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) 尿素 (実施例 58、段階 1) を用い、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) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチルに代えて 2 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロランを用い、実施例 27 段階 2 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

30

【0436】

E S I - M S [M + H⁺]: 348.1

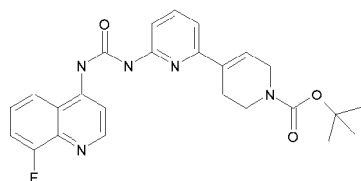
【0437】

[実施例 59]: 6 - [3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - ウレイド] - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【0438】

【化79】

40



1 - (6 - ブロモ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素に代えて 1 - (8 - フルオロキノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - ヨードピリジン - 2 - イル) 尿素 (実施例 47 段階 1) を用い、実施例 27 段階 2 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

50

【 0 4 3 9 】

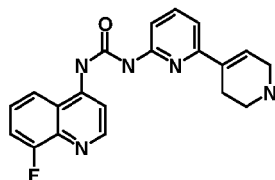
E S I - M S [M + H ⁺] : 4 6 4 . 0

【 0 4 4 0 】

[実施例 6 0] : 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 4] ピピリジニル - 6 - イル) - 尿素

【 0 4 4 1 】

【 化 8 0 】



10

4 - { 4 - [3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルに代えて 6 - [3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - ウレイド] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [2 , 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸 t e r t - プチル (実施例 5 9) を用い、実施例 2 8 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 4 4 2 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 3 6 4 . 0

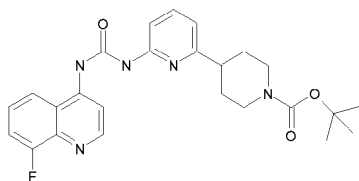
20

【 0 4 4 3 】

[実施例 6 1] : 6 - [3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - ウレイド] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2 , 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸 t e r t - プチル

【 0 4 4 4 】

【 化 8 1 】



30

6 - [3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - ウレイド] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [2 , 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸 t e r t - プチル 0 . 3 4 0 g (0 . 7 3 4 m m o l) を、DMF 2 2 0 m L およびメタノール 1 2 5 m L の混合物に溶かした。Pd / C 0 . 0 7 8 g (0 . 7 3 4 m m o l) および酢酸 0 . 5 m L (8 . 7 3 m m o l) を加えた後、水素化を室温で 2 4 時間行ったところ、H P L C / M S D 分析により二重結合の水素化が完了した。触媒を濾去し、溶媒を減圧下に除去し、水および少量の Na O H を加えた後に (p H 9)、残留物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を少量のブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下に除去した。所望の生成物 3 0 0 m g を粉末として得た (収率 : 8 8 %) 。

40

【 0 4 4 5 】

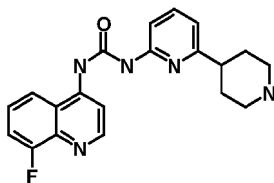
E S I - M S [M + H ⁺] : 4 6 6 . 2

【 0 4 4 6 】

[実施例 6 2] : 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - [2 , 4] ピピリジニル - 6 - イル) - 尿素

【 0 4 4 7 】

【化 8 2】



4 - { 4 - [3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ウレイド] - キノリン - 6 - イル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルに代えて 6 - [3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - ウレイド] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2 , 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (実施例 6 1) を用い、実施例 2 8 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

10

【 0 4 4 8 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 3 6 6 . 2

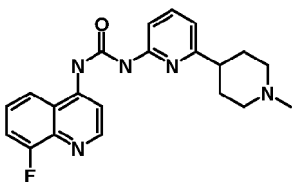
【 0 4 4 9 】

[実施例 6 3] : 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - [2 , 4] ピピリジニル - 6 - イル) - 尿素

【 0 4 5 0 】

20

【化 8 3】



1 - [6 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - キノリン - 4 - イル] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素に代えて 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - [2 , 4] ピピリジニル - 6 - イル) - 尿素 (実施例 6 2) を用い、実施例 3 0 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

30

【 0 4 5 1 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 3 8 0 . 2

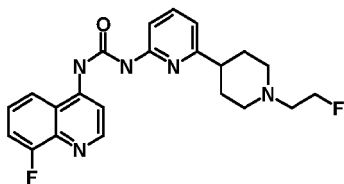
【 0 4 5 2 】

[実施例 6 4] : 1 - [1 - (2 - フルオロ - エチル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - [2 , 4] ピピリジニル - 6 - イル] - 3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 尿素

【 0 4 5 3 】

【化 8 4】

40



1 - (6 - (ピペリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素に代えて 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - [2 , 4] ピピリジニル - 6 - イル) - 尿素 (実施例 6 2) を用い、実施例 3 2 に記載の方法に従って標題化合

50

物を製造した。

【0454】

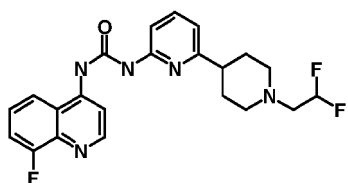
ESI-MS[M+H⁺]: 412.2

【0455】

[実施例65]: 1-[1-(2,2-ジフルオロ-エチル)-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-[2,4]ピピリジニル-6-イル]-3-(8-フルオロ-キノリン-4-イル)-尿素

【0456】

【化85】



10

1-(6-(ピペリジン-4-イル)キノリン-4-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)尿素に代えて1-(8-フルオロ-キノリン-4-イル)-3-(1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-[2,4]ピピリジニル-6-イル)-尿素(実施例62)を用い、1-ブromo-2-フルオロエタンに代えて1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタンを用い、実施例32に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

20

【0457】

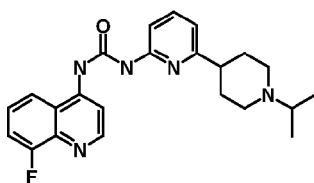
ESI-MS[M+H⁺]: 430.2

【0458】

[実施例66]: 1-(8-フルオロ-キノリン-4-イル)-3-(1-イソプロピル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-[2,4]ピピリジニル-6-イル)-尿素

【0459】

【化86】



30

1-(8-フルオロ-キノリン-4-イル)-3-(1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-[2,4]ピピリジニル-6-イル)-尿素50mg(実施例62)(0.137mmol)のアセトン(50mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム26mg(0.684mmol)を少量ずつ加えた。反応液は若干発熱した。反応混合物を終夜攪拌した後、少量の2M HClを反応混合物にpH3となるまで加えて、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解した。重炭酸ナトリウムで中和した後、アセトンを減圧下に留去し、水を残留物に加え、反応混合物をDCMで3回抽出し、有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下に留去した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM/MeOH98/2)後に、所望の生成物45mgをオフホワイト粉末として得た(収率:81%)。

40

【0460】

ESI-MS[M+H⁺]: 408.2

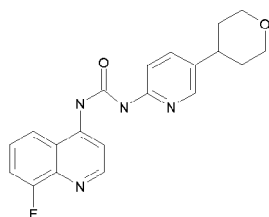
【0461】

[実施例67]: 1-(8-フルオロ-キノリン-4-イル)-3-[5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピリジン-2-イル]-尿素

50

【 0 4 6 2 】

【 化 8 7 】



段階 1 : 5 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミン

5 - ヨードピリジン - 2 - アミン 0 . 2 2 0 g (1 . 0 m m o l)、2 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 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 0 . 3 1 5 g (1 . 5 0 m m o l)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 0 . 1 1 6 g (0 . 1 0 0 m m o l) および 2 M 炭酸ナトリウム溶液 2 . 2 5 m L (4 . 5 0 m m o l) を、マイクロ波容器で D M F 8 . 6 m L に溶解 / 懸濁させ、真空 / アルゴンで流し、次にマイクロ波装置において 1 2 0 ° で 2 0 分間加熱した。H P L C / M S D では、所望の生成物の形成がほぼ完結していることが示された。溶媒を減圧下に留去し、2 M H C l を残留物に加え、混合物を D C M で 3 回抽出した。酸性の水相に、2 M N a O H を加えて p H 9 とし、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた酢酸エチル溶液をブラインで 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下に除去した。所望の生成物 1 9 5 m g を黄色粉末として得た (収率 : 定量的)。非常に純度の高い生取得物 (約 9 0 %) を、それ以上精製せずに次の段階で用いた。

【 0 4 6 3 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 1 7 7 . 1

【 0 4 6 4 】

段階 2 : 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミン

6 - [3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - ウレイド] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [2 , 4] ピリジニル - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルに代えて 5 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミンを用い、溶媒としてエタノールを用いることで、実施例 6 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 4 6 5 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 1 7 9 . 1

【 0 4 6 6 】

段階 3 : 1 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 3 - [5 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 尿素

8 - フルオロキノリン - 4 - アミンに代えて 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミンを用い、6 - プロモキノリン - 4 - アミンに代えて 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミン (実施例 6 7、段階 2) を用い、実施例 2 7 段階 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 4 6 7 】

E S I - M S [M + H ⁺] : 3 6 7 . 1

【 0 4 6 8 】

[実施例 6 8] : 3 - [4 - (3 - ピラジン - 2 - イル - ウレイド) - キノリン - 6 - イル] - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

【 0 4 6 9 】

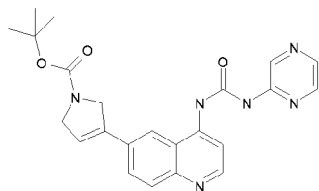
10

20

30

40

【化 8 8】



1 - (6 - ブロモ - キノリン - 4 - イル) - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 尿素に代えて 1 - (6 - ブロモキノリン - 4 - イル) - 3 - (ピラジン - 2 - イル) 尿素 (実施例 9、段階 1) を用い、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) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチルに代えて 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) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを用い、実施例 2 7 段階 2 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 4 7 0 】

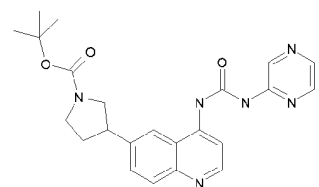
E S I - M S [M + H ⁺] : 4 3 3 . 2

【 0 4 7 1 】

[実施例 6 9] : 3 - [4 - (3 - ピラジン - 2 - イル - ウレイド) - キノリン - 6 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【 0 4 7 2 】

【化 8 9】



6 - [3 - (8 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - ウレイド] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [2 , 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸 tert - ブチルに代えて 3 - [4 - (3 - ピラジン - 2 - イル - ウレイド) - キノリン - 6 - イル] - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 6 8) を用い、実施例 6 1 に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【 0 4 7 3 】

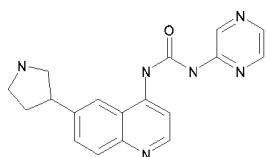
E S I - M S [M + H ⁺] : 4 3 5 . 2

【 0 4 7 4 】

[実施例 7 0] : 1 - ピラジン - 2 - イル - 3 - (6 - ピロリジン - 3 - イル - キノリン - 4 - イル) - 尿素

【 0 4 7 5 】

【化 9 0】



3 - [4 - (3 - ピラジン - 2 - イル - ウレイド) - キノリン - 6 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 5 0 m g (実施例 4 3) (0 . 1 2 0 m m o l) の D C M (5 m L) 中溶液に室温で撹拌しながら、6 M H C l 溶液 / プロパノール - 2 1 m L を加えた。終夜反応させた後、溶媒および過剰の H C l を減圧下に除去し、残留物をプロパノール - 2 と少なくとも 3 回共蒸留した。所望の生成物 5 0 m g を、2 塩酸塩としての粉末として得た (収率 : 定量的) 。

【0476】

ESI-MS[M+H⁺]: 335.1

【0477】

II. 生物試験

本発明による化合物は、GSK-3に対して非常に良好なアフィニティを示し(<1 μM、非常に多くの場合<100 nM)、複数のキナーゼ標的に対して良好な選択性を示した。

【0478】

方法 - 生化学的 hGSK-3 アッセイ

化合物について、ヒトグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 (hGSK-3) を阻害してピオチン-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(pS)EDEEEをリン酸化する能力を調べた。化合物を、0.5 μCiの³³P-ATP、10 μM ATP、0.0125 U hGSK-3 (Upstate cell signaling solutions) および1 μM基質(ピオチン-YRRAAVPPSPSPSLSRHSSPHQ(pS)EDEEE)とともに、50 mM HEPES、10 mM MgCl₂、100 mM Na₃VO₄、1 mM DTT、0.0075% Triton、2% DMSO中にて(総容量50 μL)、室温で30分間インキュベートした。等容量の100 mM EDTA、4 M NaClを加えることでインキュベーションを停止した。この混合物80 μLを、ストレプトアビジンをコーティングしたフラッシュプレート(Flash plate, Perkin Elmer)に加えた。洗浄段階後、³³Pの取り込みを、マイクロベータ(MicroBeta)マイクロプレート液体シンチレーションカウンタ(Perkin Elmer)で定量した。グラフパッド・プリズム(GraphPad Prism)で異なる濃度で得られたカウントにS字形用量-応答曲線を適合させることでIC₅₀値を求めた。

【0479】

結合試験の結果を、下記の表に示してある。

【0480】

10

20

【表 3】

実施例番号	GSK-3 β IC ₅₀
1	+++
2	+++
3	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++

n.d. 未測定

GSK-3 β IC₅₀ :

+ > 10 μ M
++ 100nM から10 μ M
+++ <100 nM

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 マツク, ヘルムート
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフエン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
・エム・ペー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- (72)発明者 バツケル, マルガレータ・ヘンリカ・マリア
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフエン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
・エム・ペー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- (72)発明者 フアン・ガーレン, マルセル
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフエン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
・エム・ペー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- (72)発明者 ホフト, カロリン
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフエン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
・エム・ペー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付
- (72)発明者 ホルンベルガー, ビルフリート
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフエン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
・エム・ペー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付

審査官 阿久津 江梨子

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 8 / 0 4 6 9 1 9 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 8 / 1 5 4 2 4 1 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 9 / 1 3 0 3 1 7 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4
C 0 7 D 4 0 5 / 1 4
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5
A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9
A 6 1 K 3 1 / 4 9 7
A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 9 / 1 0

A 6 1 P 1 9 / 0 2

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 2

A 6 1 P 2 5 / 0 4

A 6 1 P 2 5 / 1 6

A 6 1 P 2 5 / 1 8

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 2 7 / 0 6

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)