

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5791725号  
(P5791725)

(45) 発行日 平成27年10月7日 (2015. 10. 7)

(24) 登録日 平成27年8月14日 (2015. 8. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/74 (2006. 01)

C O 7 D 213/74 C S P

C O 7 D 213/79 (2006. 01)

C O 7 D 213/79

C O 7 D 213/81 (2006. 01)

C O 7 D 213/81

C O 7 D 213/84 (2006. 01)

C O 7 D 213/84 Z

C O 7 D 213/89 (2006. 01)

C O 7 D 213/89

請求項の数 27 (全 152 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-530709 (P2013-530709)  
 (86) (22) 出願日 平成23年9月28日 (2011. 9. 28)  
 (65) 公表番号 特表2014-500235 (P2014-500235A)  
 (43) 公表日 平成26年1月9日 (2014. 1. 9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/066806  
 (87) 国際公開番号 W02012/041873  
 (87) 国際公開日 平成24年4月5日 (2012. 4. 5)  
 審査請求日 平成26年4月10日 (2014. 4. 10)  
 (31) 優先権主張番号 61/388, 466  
 (32) 優先日 平成22年9月30日 (2010. 9. 30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 10181553. 8  
 (32) 優先日 平成22年9月29日 (2010. 9. 29)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 510000976  
 インターベット インターナショナル ベー.  
 フェー.  
 オランダ国、5831・アー・エヌ・ボツクス  
 メール、ウイム・ドウ・コルベルスト  
 ラート・35  
 (74) 代理人 100146318  
 弁理士 岩瀬 吉和  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠  
 (74) 代理人 100119253  
 弁理士 金山 賢教  
 (74) 代理人 100124855  
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

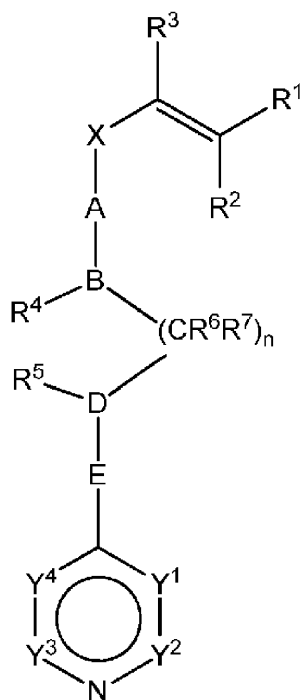
(54) 【発明の名称】 N-ヘテロアリアル化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物または医薬として許容される塩、溶媒和物、もしくは  $Y^1 \sim Y^4$  を含む含窒素複素環におけるパラ位の N - オキサイド。

## 【化 1】



式 (I)

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニルカルボニル、SF<sub>5</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルスルホニルであり、R<sup>1</sup>における各炭素含有基は、1以上のハロゲン原子によって置換されていても良く、

R<sup>2</sup> は、水素であり、

R<sup>3</sup> は、水素であり、

R<sup>4</sup> は、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり、

R<sup>5</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、アシルまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシカルボニルであり、

(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>は、1以上のC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル基によって置換されていても良いC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基であり、

Aは、結合またはNR<sup>8</sup>であり、R<sup>8</sup>は、HまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり、

Eは、結合またはNR<sup>9</sup>であり、R<sup>9</sup>は、HまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり、

Bは、NまたはCR<sup>10</sup>であり、R<sup>10</sup>は、HまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり、

Dは、NまたはCR<sup>11</sup>であり、R<sup>11</sup>は、HまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり、

Xは、カルボニル、チオカルボニルまたはスルホニル基であり、

Y<sup>1</sup>はCまたはNであり、Cは、R<sup>12</sup>によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、シクロアルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル

アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、フェニル、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルであり、ここで、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルは、置換されていないか $C_1 - C_6$ -アルキルによって置換されており、

$Y^2$  は、C または N であり、C は、 $R^{13}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_6$ -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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ、( $C_1 - C_6$ -アルキル)-(シクロアルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ、シクロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルであり、ここで、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルは、置換されていないか $C_1 - C_6$ -アルキルによって置換されており、

$Y^3$  は、C または N であり、C は、 $R^{14}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_6$ -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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ、( $C_1 - C_6$ -アルキル)-(シクロアルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ、シクロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルであり、ここで、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルは、置換されていないか $C_1 - C_6$ -アルキルによって置換されており、

$Y^4$  は、C または N であり、C は、 $R^{15}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_6$ -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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ、( $C_1 - C_6$ -アルキル)-(シクロアルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、フェニル、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルであり、ここで、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルは、置換されていないか $C_1 - C_6$ -アルキルによって置換されており、

または

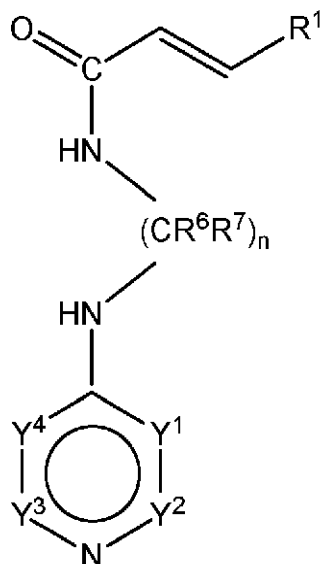
$Y^1$  の置換基と  $Y^2$  の置換基および / または  $Y^3$  の置換基と  $Y^4$  の置換基が一緒になって、 $Y^1 \sim Y^4$  を含む含窒素複素環に縮合する環を形成しており、

B および D のうちの少なくとも一つが窒素原子である。]

#### 【請求項 2】

下記式 (II) の化合物または医薬として許容される塩、溶媒和物、もしくは  $Y^1 \sim Y^4$  を含む含窒素複素環におけるパラ位の N-オキサイド。

## 【化 2】



式 (II)

〔式中、

$R^1$  は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、または  $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、前記各炭素含有基は、置換されていないか 1 以上のハロゲン原子によって置換されており、

$R^6$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、チオール  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ  $C_1 - C_6$  - アルキル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、各フェニル基は、ヒドロキシまたは  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシによって置換されていても良く、

$R^7$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、

$n$  は、2 または 3 であり、

$Y^1$  は、C または N であり、C は、 $R^{1,2}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - 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、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニルであり、

$Y^2$  は、C または N であり、C は、 $R^{1,3}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - 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、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  -

10

20

30

40

50

アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノカルボニル、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルであり、ここで、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルは置換されていないか $C_1 - C_6$ -アルキルによって置換されており、

$Y^3$  は、C または N であり、C は、 $R^{14}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -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、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノカルボニル、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルは置換されていないか $C_1 - C_6$ -アルキルによって置換されており、

10

$Y^4$  は、C または N であり、C は、 $R^{15}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノカルボニルであり、

または、 $Y^1$  の置換基と  $Y^2$  の置換基および / または  $Y^3$  の置換基と  $Y^4$  の置換基が一緒になって、 $Y^1 \sim Y^4$  を含む含窒素複素環に縮合する 5 員もしくは 6 員の環を形成している。]

20

#### 【請求項 3】

$R^1$  が  $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルキルオキシ  $C_1 - C_6$ -アルキル、または  $C_1 - C_6$ -アルキルチオ  $C_1 - C_6$ -アルキルであり、前記各炭素含有基が置換されていないか 1 以上のハロゲン原子によって置換されており、

$Y^1$  が C または N であり、C が、H または  $C_1 - C_6$ -アルキルである  $R^{12}$  によって置換されており、

$Y^2$  が C であり、C が、H、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオである  $R^{13}$  によって置換されており、

30

$Y^3$  が C であり、C が、H、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオである  $R^{14}$  によって置換されており、

$Y^4$  が C であり、C が、H、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオである  $R^{15}$  によって置換されており、

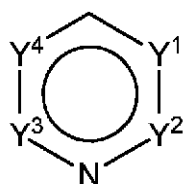
あるいは  $Y^1$  の置換基と  $Y^2$  の置換基および / または  $Y^3$  の置換基と  $Y^4$  の置換基が一緒になって、 $Y^1 \sim Y^4$  を含む含窒素複素環に縮合する 5 員もしくは 6 員の環を形成している、請求項 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

40

下記式 (A) の基：

#### 【化 3】



式 (A)

が、ピリジン、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、チエノピリミジン、チエノピリジン

50

、トリアゾロピリミジン、ピリドピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロピリジン、フロピリジン、2,3-ジヒドロフロピリジン、2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキシノピリジン、フロピリミジン、ピリダジンまたはシンノリン基を表し、各基は、 $C_1 - C_6$ -アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ -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、ハロゲン、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、チオール、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、ジオキソランイル、ジオキサンイルまたはジオキセパンイルの群から選択される1以上の基によって置換されていても良く、ここで、ジオキソランイル、ジオキサンイルまたはジオキセパンイルは、置換されていないか $C_1 - C_6$ -アルキルによって置換されている、請求項1から3のうちのいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項5】

$R^2$  が水素であり、  
 $R^3$  が水素であり、  
 $R^4$  が水素または $C_1 - C_6$ -アルキルであり、  
 $R^5$  が水素または $C_1 - C_6$ -アルキルであり、  
 $R^6$  が水素または $C_1 - C_6$ -アルキルであり、  
 $R^7$  が水素であり、  
X がカルボニル基であり、  
n が2であり、

20

式(A)の基が、ピリジン、ピリミジンまたはキノリン基を表し、各基が、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、シクロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、チオ、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノカルボニル、ジオキソランイル、ジオキサンイルまたはジオキセパンイルの群から選択される1以上の基によって置換されていても良く、ここで、ジオキソランイル、ジオキサンイルまたはジオキセパンイルは、置換されていないか $C_1 - C_6$ -アルキルによって置換されており、

30

AおよびBのうちの一つならびにDおよびEのうちの一つが窒素原子を含む、請求項1から4のうちのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

a) 請求項1から5のうちのいずれか1項で定義される1以上の化合物；および  
b) 医薬として許容される1以上の賦形剤および/または医薬として許容される成分a)とは構造的に異なる1以上の有効成分を含む医薬組成物。

40

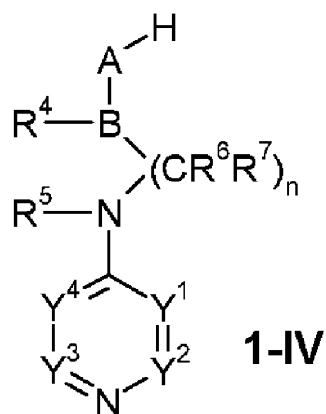
【請求項7】

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ および $Y^4$ がCであり、それぞれハロゲン、 $C_1 - C_6$ -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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノカルボニルおよびフェニルの群から選択される $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ によって置換されており、 $R^{12}$ および $R^{13}$ のうちの少なくとも一つが $C_1 - C_6$ -アルコキシまたは $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシであり、BがNであり、AがNまたは結合であり、nが2であり、 $R^6$ および $R^7$ がHであり、 $R^4$ および $R^5$ が請求項1から6のうちのいずれか

50

1項のように定義される、式(1-IV)の化合物。

【化4】



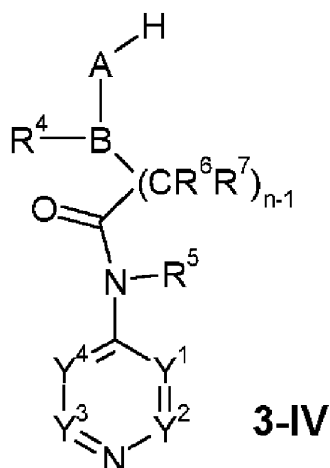
10

【請求項8】

Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>およびY<sup>4</sup>がCであり、それぞれハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノカルボニルまたはフェニルの群から選択されるR<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>によって置換されており、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>のうちの少なくとも一つがC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシであり、BがNであり、AがNまたは結合であり、nが2または3であり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>がHであり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が請求項1から6のうちのいずれか1項のように定義される、式(3-IV)の化合物。

20

【化5】



30

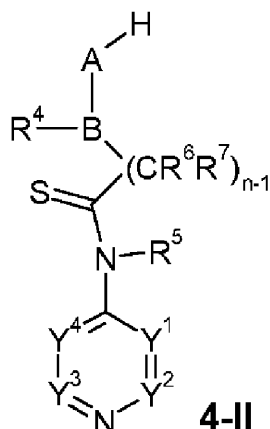
【請求項9】

Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>およびY<sup>4</sup>がCであり、それぞれハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノカルボニルまたはフェニルの群から選択されるR<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>によって置換されており、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>のうちの少なくとも一つがC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシであり、BがNであり、AがNまたは結合であり、nが2または3であり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>がHであり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が請求項1から6のうちのいずれか1項のように定義される、式(4-II)の化合物。

40

50

【化 6】



10

【請求項 1 0】

医薬として使用される、請求項 1 から 5 のうちのいずれか 1 項で定義される化合物。

【請求項 1 1】

医薬として使用される、請求項 6 で定義される医薬組成物。

【請求項 1 2】

寄生虫感染の治療において使用される、請求項 1 から 5 のうちのいずれか 1 項で定義される化合物。

20

【請求項 1 3】

寄生虫感染の治療において使用される、請求項 6 で定義される医薬組成物。

【請求項 1 4】

非ヒト動物の寄生虫感染の治療のための、請求項 1 から 5 のうちのいずれか 1 項で定義される化合物または請求項 6 で定義される医薬組成物の使用。

【請求項 1 5】

非ヒト動物の寄生虫感染の治療用の医薬の製造における、請求項 1 から 5 のうちのいずれか 1 項で定義される化合物の使用。

【請求項 1 6】

a) 請求項 1 から 5 のうちのいずれか 1 項で定義される 1 以上の化合物、および  
b) 賦形剤、有効成分からなる群から選択される 1 以上の他の成分、成分 a) の化合物を賦形剤および / または有効成分と組み合わせるための装置、成分 a) の化合物を動物に投与するための装置、および診断ツール、を含むキット。

30

【請求項 1 7】

請求項 1 から 5 のうちのいずれか 1 項で定義される 1 以上の化合物または請求項 6 で定義される医薬組成物を非ヒト動物に投与することを含む、疾患の治療方法。

【請求項 1 8】

前記疾患が非ヒト動物での寄生虫感染である請求項 1 7 に記載の方法。

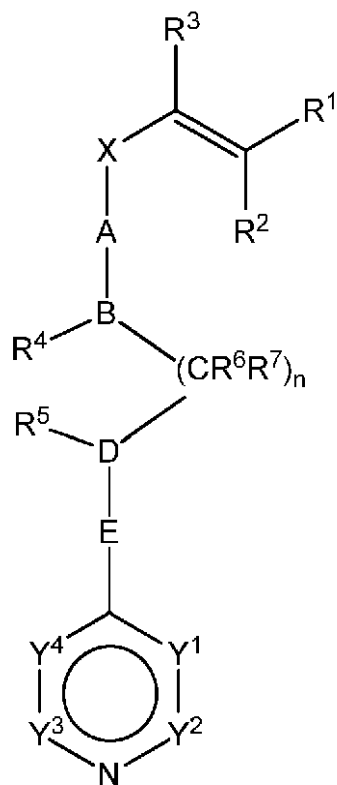
【請求項 1 9】

蠕虫感染の治療用の医薬の製造における、下記式 (I a) の化合物、または該化合物の医薬として許容される溶媒和物、 $Y^1 \sim Y^4$  を含む含窒素複素環におけるパラ位の N - オキサイドもしくはその塩の使用。

40



## 【化 7】



式 (I a)

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、シクロアルキルチオ、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルオキシC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシシクロアルキル、シクロアルキルオキシシクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルチオC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオシクロアルキル、シクロアルキルチオシクロアルキル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノ、ジ - (シクロアルキル) アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル - シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ - シクロアルキル、シクロアルキルアミノ - シクロアルキル、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノ - シクロアルキル、ジ - (シクロアルキル) アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ジ - (シクロアルキル) アミノ - シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル - シクロアルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル - シクロアルキルアミノ - シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニルカルボニルであり、R<sup>1</sup>における各炭素含有基は、1以上のハロゲン原子によって置換されていても良く、

またはR<sup>1</sup> は、フェニル、フラニル、イミダゾリニル、またはチオフェニルであり、前記環のそれぞれは、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルおよびハロゲンの基の1以上の基によって置換されていても良く、

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、シクロアルキルチオ、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシC<sub>1</sub> -

10

20

30

40

50

C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルオキシ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシシクロアルキル、シクロアルキルオキシシクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルチオ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオシクロアルキル、シクロアルキルチオシクロアルキル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノ、ジ - (シクロアルキル) アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル - シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ - シクロアルキル、シクロアルキルアミノ - シクロアルキル、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノ - シクロアルキル、ジ - (シクロアルキル) アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ジ - (シクロアルキル) アミノ - シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル - シクロアルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル - シクロアルキルアミノ - シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニルカルボニルであり、R<sup>2</sup>における各炭素含有基は、1以上のハロゲン原子によって置換されていても良く、

10

または R<sup>2</sup> は、フェニル、フラニル、イミダゾリニルまたはチオフェニルであり、前記環のそれぞれは、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルおよびハロゲンの基の1以上の基によって置換されていても良く、

R<sup>3</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルであり、

20

R<sup>4</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルであり、

R<sup>5</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルまたはアシルであり、

R<sup>6</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシ、フェニル C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシ、ヒドロキシ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、フェニル C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、チオール C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、フェニル C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシカルボニル C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノカルボニル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、フェニル、フェニル C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり、各フェニル基は、ヒドロキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシまたはシクロアルキルオキシによって置換されていても良く、

30

R<sup>7</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルであり、

または R<sup>6</sup> と R<sup>7</sup> が一緒になってオキソ基またはチオキソ基を表し、または R<sup>6</sup> が A における R<sup>8</sup> と一緒になって C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基を形成しており、R<sup>7</sup> が E における R<sup>9</sup> と一緒になって C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基を形成しており、前記 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基のうち的一方または両方が1以上の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキル基によって置換されていても良く、

40

n は、1から3の整数であり、

X は、カルボニルまたはスルホニル基であり、

A は、結合または N R<sup>8</sup> であり、R<sup>8</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり、

E は、結合または N R<sup>9</sup> であり、R<sup>9</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり、

B は、N または C R<sup>10</sup> であり、R<sup>10</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり、

D は、N または C R<sup>11</sup> であり、R<sup>11</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり、

Y<sup>1</sup> は、C または N であり、C は、R<sup>12</sup> によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> -

50

C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、シクロアルキルチオ、フェニル、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルであり、ここで、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルは置換されていないか C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルによって置換されており、

10

Y<sup>2</sup> は、C または N であり、C は、R<sup>1 3</sup> によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、シクロアルキルチオ、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルであり、ここで、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルは置換されていないか C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルによって置換されており、

20

Y<sup>3</sup> は、C または N であり、C は、R<sup>1 4</sup> によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、シクロアルキルチオ、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルであり、ここで、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルは置換されていないか C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルによって置換されており、

30

Y<sup>4</sup> は、C または N であり、C は、R<sup>1 5</sup> によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、シクロアルキルチオ、フェニル、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルであり、ここで、ジオキサランイル、ジオキサニルまたはジオキセパンイルは置換されていないか C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルによって置換されており、

40

または Y<sup>1</sup> の置換基と Y<sup>2</sup> の置換基および / または Y<sup>3</sup> の置換基と Y<sup>4</sup> の置換基が一緒になって、Y<sup>1</sup> ~ Y<sup>4</sup> を含む含窒素複素環に縮合する環を形成しており、

B および D のうちの少なくとも一つが窒素原子である。]

【請求項 20】

50

請求項 19 に記載の式 (I a) の化合物、または該化合物の医薬として許容される溶媒和物、 $Y^1 \sim Y^4$  を含む含窒素複素環におけるパラ位の N - オキサイドもしくはその塩を、非ヒト動物に投与することを特徴とする、非ヒト動物における蠕虫感染の治療方法。

【請求項 21】

a) 請求項 19 に記載の式 (I a) で定義される 1 以上の化合物；および

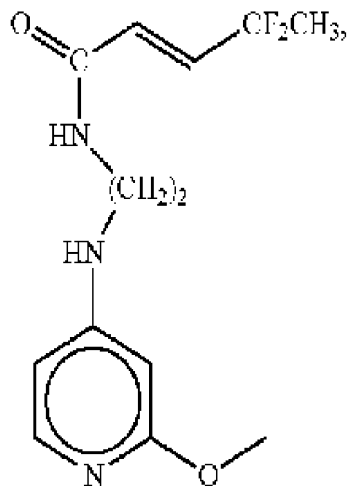
b) 医薬として許容される 1 以上の賦形剤および / または前記請求項 19 に記載の式 (I a) で定義される 1 以上の化合物とは異なる医薬として許容される 1 以上の有効成分、を含む駆虫薬組成物。

【請求項 22】

式

10

【化 8】



20

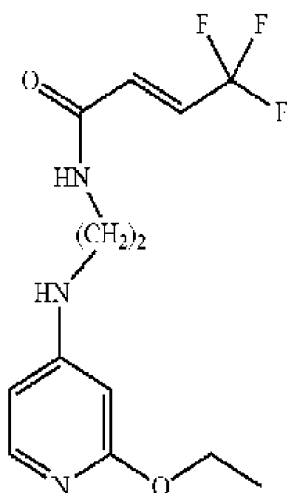
で表される化合物、または医薬として許容される塩、溶媒和物、もしくはピリジン窒素における N - オキサイド。

【請求項 23】

式

30

【化 9】



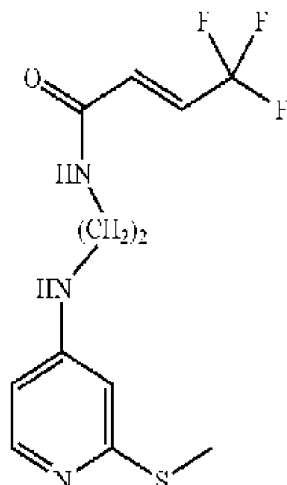
40

で表される化合物、または医薬として許容される塩、溶媒和物、もしくはピリジン窒素における N - オキサイド。

【請求項 24】

式

## 【化 1 0】



10

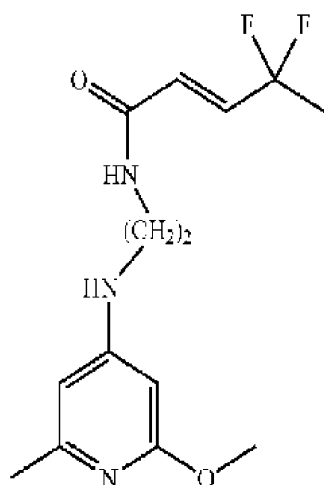
で表される化合物、または医薬として許容される塩、溶媒和物、もしくはピリジン窒素における N - オキサイド。

## 【請求項 2 5】

式

## 【化 1 1】

20



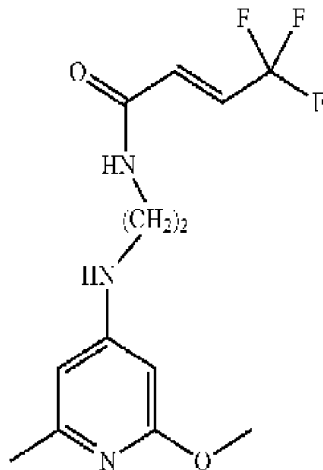
30

で表される化合物、または医薬として許容される塩、溶媒和物、もしくはピリジン窒素における N - オキサイド。

## 【請求項 2 6】

式

## 【化 1 2】



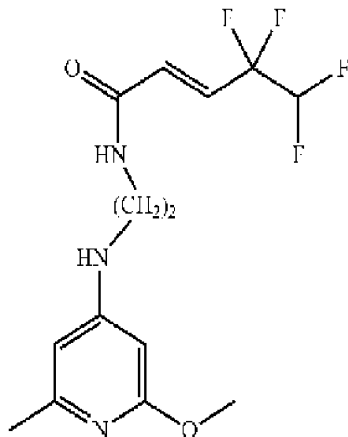
10

で表される化合物、または医薬として許容される塩、溶媒和物、もしくはピリジン窒素における N - オキシド。

## 【請求項 2 7】

式

## 【化 1 3】



20

30

で表される化合物、または医薬として許容される塩、溶媒和物、もしくはピリジン窒素における N - オキシド。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医薬として有用な新規な N - ヘテロアリール化合物、そのような化合物の製造およびそのような化合物の使用に関する。その医薬は好ましくは、蠕虫感染などの寄生虫感染の治療に、特別には蠕虫感染によって引き起こされるものなどの寄生虫病の治療に用いることができる。本発明はまた、医薬製造のための当該化合物の使用ならびに処置を必要とする動物への当該化合物の投与を含む治療に関するものでもある。さらに本発明は、当該化合物を含む医薬組成物およびキットに関するものである。

40

## 【背景技術】

## 【0002】

動物における寄生虫疾患は、全世界的にかなりの苦痛と経済的損失を生じさせている。従って、寄生虫感染の治療は、現在もなお、重要な世界的課題である。原因生物には、線虫、条虫および吸虫などの蠕虫などがある。これらの生物は、例えば、動物の胃、腸管、リンパ系、筋肉組織、腎臓、肝臓、肺、心臓および脳に感染し得る。

## 【0003】

50

各種蠕虫寄生虫感染の治療に利用可能な既知薬剤（または「駆虫薬」）が多くある（例えば、McKellar, Q. A., et al., Veterinary anthelmintics: old and new, Review: Trends in Parasitology, 20(10), 456-61 (October 2004)を参照する。）。これらの駆虫薬は、具体的には、線虫、条虫または吸虫感染を治療するか、より広い駆虫スペクトラムを有する。条虫（サナダムシ類）に対して単独の効果を有する駆虫薬の1例に、プラジカンテルがある。フェンベンダゾール、メベンダゾール、オクスフェンダゾール、アルベンダゾールなどのいくつかの主要な殺線虫性化合物は、線虫より広いスペクトラムを有し、条虫感染もやはり治療する。クロサンテル、ラフォキサニドおよびトリクラベンダゾールが、吸虫感染（ジストマ類）の治療用の具体的な化合物の例である。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】McKellar, Q. A., et al., Veterinary anthelmintics: old and new, Review: Trends in Parasitology, 20(10), 456-61 (October 2004)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0005】

多くの寄生虫感染が既知薬剤で処理可能であるが、寄生虫による抵抗性の進化的発生のため、経時的にそのような薬剤が廃退する可能性がある（例えば、Jabbar, A., et al., Anthelmintic resistance: the state of play revisited, Life Sciences, 79, 2413-31 (2006)を参照する。）。さらに、既知薬剤には、活性スペクトラムが限定されていることおよび繰り返し処理が必要である等の他の欠点を有する可能性がある。

【0006】

WO2008/028689A1において、ある種のN-(1-フタラジン-1-イルピペリジン-4-イル)-アミド類がEP2受容体調節剤として記載されている。WO2008/028691A1には、EP2受容体として、ある種のN-(1-ヘタリール-ピペリジン-4-イル)(ヘト)アリールアミド類が開示されている。

30

【0007】

抗寄生虫薬などの新たな薬剤が長期間にわたり広範囲の寄生性蠕虫感染の安全、有効および簡便な処理を確保するものである必要性が現在もなお存在する。

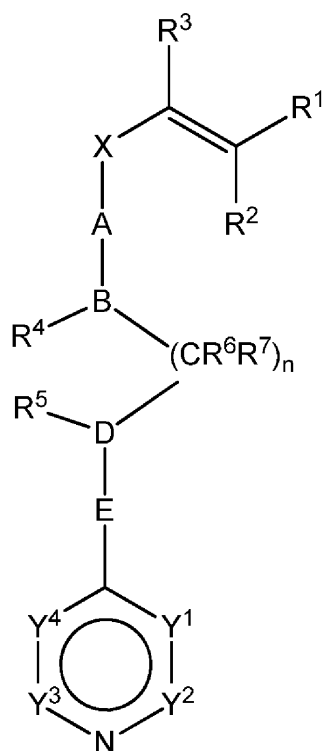
【課題を解決するための手段】

【0008】

すなわち、本発明は、動物薬として使用可能な化合物に関する。当該化合物は、構造上式(I)の化合物またはその医薬として許容される塩、溶媒和物、N-オキサイドまたはプロドラッグに相当する。

40

## 【化 1】



式 (I)

## 【 0 0 0 9 】

式中、

$R^1$  は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_2 - C_6$  - アルケニル、 $C_2 - C_6$  - アルキニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、 $C_2 - C_6$  - アルケニルカルボニル、 $SF_5$ 、 $C_1 - C_6$  - アルキルスルホニルであり、前記各炭素含有基は、1 以上のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子によって置換されていても良く、

$R^2$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_2 - C_6$  - アルケニル、 $C_2 - C_6$  - アルキニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、 $C_2 - C_6$  - アルケニルカルボニルであり、前記各炭素含有基は、1 以上のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子によって置換されていても良く、

$R^3$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは水素であり、

$R^4$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは水素であり、

$R^5$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、シクロアルキル、アシルまたは  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニルであり、

$R^6$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、チオール  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、ジ ( $C_1$

10

20

30

40

50



- C<sub>6</sub> - アルキル) アミノカルボニル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、フェニル、フェニル C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり、各フェニル基はヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシまたはシクロアルキルオキシによって置換されていても良く、

R<sup>7</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルであり、

または

R<sup>6</sup> が R<sup>8</sup> と一緒になって C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基を形成しており、R<sup>7</sup> が R<sup>9</sup> と一緒になって C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基を形成しており、前記 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基のうち的一方または両方は、1 以上の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキル基によって置換されていても良く、

n は、1 から 3 の整数であり、

X は、カルボニル、チオカルボニルまたはスルホニル基、好ましくはカルボニル基であり、

A は、結合または N R<sup>8</sup> であり、R<sup>8</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、好ましくは水素であり、

E は、結合または N R<sup>9</sup> であり、R<sup>9</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、好ましくは水素であり、

B は、N または C R<sup>10</sup> であり、R<sup>10</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、好ましくは水素であり、

D は、N または C R<sup>11</sup> であり、R<sup>11</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、好ましくは水素であり、

Y<sup>1</sup> は、C または N であり、C は、R<sup>12</sup> によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - (シクロアルキル) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、シクロアルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、フェニル、1, 3 - ジオキサソランのようなジオキサソラン、1, 3 - ジオキサソランのようなジオキサソランまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルによって置換されており、

Y<sup>2</sup> は、C または N であり、C は、R<sup>13</sup> によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - (シクロアルキル) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、シクロアルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキサソランのようなジオキサソラン、1, 3 - ジオキサソランのようなジオキサソランまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルによって置換されており、

Y<sup>3</sup> は、C または N であり、C は、R<sup>14</sup> によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオ

10

20

30

40

50

キシ、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、シクロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

10

$Y^4$  は、C または N であり、C は、 $R^{1-5}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、フェニル、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサン、または1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

20

または

$Y^1$  と  $Y^2$  および / または  $Y^3$  と  $Y^4$  が一緒になって環系を形成しており、

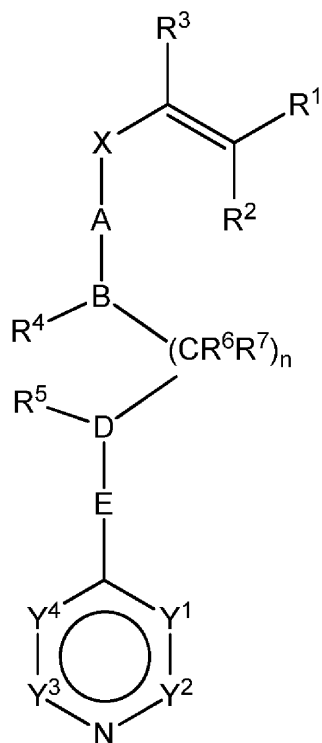
B および D のうちの少なくとも一つが窒素原子である。

【0010】

本発明は、蠕虫感染治療のための式 (I a) による化合物またはその医薬として許容される塩、溶媒和物もしくは N - オキサイドに関するものでもある。

30

## 【化 2】



式 (I a)

## 【 0 0 1 1 】

式中、

R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、シクロアルキルチオ、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルオキシC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシシクロアルキル、シクロアルキルオキシシクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルチオC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオシクロアルキル、シクロアルキルチオシクロアルキル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノ、ジ - (シクロアルキル) アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ - シクロアルキル、シクロアルキルアミノ - シクロアルキル、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノ - シクロアルキル、ジ - (シクロアルキル) アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ジ - (シクロアルキル) アミノ - シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニルカルボニルであり、前記各炭素含有基は 1 以上のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子によって置換されていても良く、または R<sup>1</sup> はフェニル、フラニル、イミダゾリニル、またはチオフェニルであり、前記環のそれぞれは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルおよびハロゲンの基、好ましくはフッ素からの 1 以上の基によって置換されていても良く、

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、シクロアルキルチオ、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルオキシC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシシクロアルキル、シクロアルキルオキシシクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキルチオC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキ

ルチオシクロアルキル、シクロアルキルチオシクロアルキル、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ - ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、ジ - (シクロアルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ -  $C_1 - C_6$  - アルキル、シクロアルキルアミノ -  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ - シクロアルキル、シクロアルキルアミノ - シクロアルキル、ジ - ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ -  $C_1 - C_6$  - アルキル、ジ - ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ - シクロアルキル、ジ - (シクロアルキル) アミノ -  $C_1 - C_6$  - アルキル、ジ - (シクロアルキル) アミノ - シクロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、 $C_2 - C_6$  - アルケニルカルボニルであり、前記各炭素含有基は 1 以上のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子によって置換されていても良く、または  $R^1$  は、フェニル、フラニル、イミダゾリニルまたはチオフェニルであり、前記環のそれぞれは、 $C_1 - C_6$  - アルキル、シクロアルキルおよびハロゲンの基、好ましくはフッ素からの 1 以上の基によって置換されていても良く、好ましくは  $R^2$  は水素であり、

10

$R^3$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキルまたはシクロアルキル (a o l k y l)、好ましくは水素であり、

$R^4$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは水素であり、

$R^5$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、シクロアルキルまたはアシルであり、

$R^6$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、チオール  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ  $C_1 - C_6$  - アルキル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、各フェニル基は、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシまたはシクロアルコキシによって置換されていても良く、

20

30

$R^7$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキルまたはシクロアルキルであり、

または  $R^6$  と  $R^7$  が一緒になってオキソ基またはチオキソ基を表し、または  $R^6$  が  $R^8$  と一緒になって  $C_1 - C_3$  - アルキレン基を形成しており、 $R^7$  が  $R^9$  と一緒になって  $C_1 - C_3$  - アルキレン基を形成しており、前記  $C_1 - C_3$  - アルキレン基のうち的一方または両方が 1 以上の  $C_1 - C_6$  - アルキルまたはシクロアルキル基によって置換されていても良く、

$n$  は、1 から 3 の整数であり、

$X$  は、カルボニルまたはスルホニル基、好ましくはカルボニル基であり、

40

$A$  は、結合または  $NR^8$  であり、 $R^8$  は水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$E$  は、結合または  $NR^9$  であり、 $R^9$  は水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$B$  は、 $N$  または  $CR^{10}$  であり、 $R^{10}$  は水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$D$  は、 $N$  または  $CR^{11}$  であり、 $R^{11}$  は水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$Y^1$  は、 $C$  または  $N$  であり、 $C$  は、 $R^{12}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 -$

50

C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、シクロアルキルチオ、フェニル、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないかC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルによって置換されており、

10

Y<sup>2</sup> は、CまたはNであり、Cは、R<sup>1 3</sup>によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、シクロアルキルチオ、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないかC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルによって置換されており、

20

Y<sup>3</sup> は、CまたはNであり、Cは、R<sup>1 4</sup>によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、シクロアルキルチオ、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないかC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルによって置換されており、

30

Y<sup>4</sup> は、CまたはNであり、Cは、R<sup>1 5</sup>によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、シクロアルキルチオ、フェニル、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないかC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルによって置換されており、

40

またはY<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>および/またはY<sup>3</sup>とY<sup>4</sup>が一緒になって環系を形成しており、

BおよびDのうちの少なくとも一つが窒素原子である。

50

## 【 0 0 1 2 】

式 ( I ) の化合物およびその医薬として許容される溶媒和物、N - オキサイド、塩およびプロドラッグは共に、以下において「本発明による化合物」と称する。

## 【 0 0 1 3 】

式 ( I a ) による化合物およびその医薬として許容される溶媒和物、N - オキサイドおよび塩の使用は、以下において「本発明による使用」と称する。式 ( I a ) による化合物は、以下において「本発明による使用に相当する化合物」と称する。

## 【 0 0 1 4 】

本発明は一部において、式 ( I ) の新規化合物およびその医薬として許容される溶媒和物、N - オキサイドおよび塩、ならびにその医薬としての、例えば動物における蠕虫感染などの寄生虫感染を治療するための好ましくは動物薬としての使用に関するものである。本発明は一部において、動物におけるそのような感染（例えば、蠕虫感染によって引き起こされる寄生虫病）によって生じる疾患などの感染を治療するための医薬を製造する上での少なくとも一つの式 ( I ) の化合物およびその医薬として許容される溶媒和物、N - オキサイドおよび塩の使用に関するものでもある。

10

## 【 0 0 1 5 】

本発明は一部において、前記新規なN - ヘテロアリール化合物の製造方法およびその中間体に関するものでもある。当該化合物についての本記述に記載されている好ましい実施形態も同様に、中間体についての好ましい実施形態を代表するものである。

## 【 0 0 1 6 】

本発明は一部において、医薬組成物に関するものでもある。当該医薬組成物は、a ) 少なくとも一つの本発明によるN - ヘテロアリール化合物、およびb ) 少なくとも一つの賦形剤、および/または構造において成分a ) とは異なる少なくとも一つの活性化合物（好ましくは駆虫薬化合物）を含む。

20

## 【 0 0 1 7 】

本発明は一部において、動物における寄生虫感染の治療方法、特には蠕虫感染によって生じる寄生虫病の治療方法に関するものでもある。当該方法は、動物に対して少なくとも一つの本発明による化合物を投与することを含む。

## 【 0 0 1 8 】

本発明は一部において、キットに関するものでもある。そのキットは、少なくとも一つの本発明によるN - ヘテロアリール化合物を含む。さらに、そのキットは、別の成分（例えば、賦形剤または有効成分）などの少なくとも一つの他の成分および/または当該化合物と別の成分を組み合わせるための装置、および/または当該化合物を投与するための装置、および/または診断ツールを含む。

30

## 【 0 0 1 9 】

本出願人の発明のさらに別の効果については、本明細書を読むことで当業者には明らかになるう。

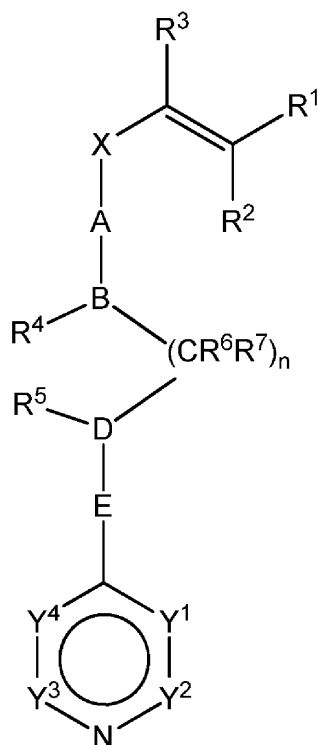
## 【 0 0 2 0 】

本発明による化合物

本発明は、式 ( I b ) による化合物およびその医薬として許容される溶媒和物、N - オキサイド、塩およびプロドラッグ、ならびにその医薬としての使用に関するものでもある。

40

## 【化 3】



式 (Ib)

## 【 0 0 2 1 】

式 (I b) の化合物において、遊離基、指数および基は下記の意味を有する。

## 【 0 0 2 2 】

$R^1$  は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_2 - C_6$  - アルケニル、 $C_2 - C_6$  - アルキニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、 $C_2 - C_6$  - アルケニルカルボニルであり、前記各炭素含有基は 1 以上のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子によって置換されていても良く、

$R^2$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_2 - C_6$  - アルケニル、 $C_2 - C_6$  - アルキニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、 $C_2 - C_6$  - アルケニルカルボニルであり、前記各炭素含有基は 1 以上のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子によって置換されていても良く、

$R^3$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは水素であり、

$R^4$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは水素であり、

$R^5$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、シクロアルキルまたはアシルであり、

$R^6$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、チオール  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル (

10

20

30

40

50

C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、フェニル、フェニル C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり、各フェニル基はヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシまたはシクロアルキルオキシによって置換されていても良く、

R<sup>7</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルであり、

または R<sup>6</sup> が R<sup>8</sup> と一緒になって C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基を形成しており、R<sup>7</sup> が R<sup>9</sup> と一緒になって C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基を形成しており、前記 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基のうち的一方または両方が 1 以上の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキル基によって置換されていても良く、

n は、1 から 3 の整数であり、

X は、カルボニルまたはスルホニル基、好ましくはカルボニル基であり、

A は、結合または N R<sup>8</sup> であり、R<sup>8</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、好ましくは水素であり、

E は、結合または N R<sup>9</sup> であり、R<sup>9</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、好ましくは水素であり、

B は、N または C R<sup>10</sup> であり、R<sup>10</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、好ましくは水素であり、

D は、N または C R<sup>11</sup> であり、R<sup>11</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、好ましくは水素であり、

Y<sup>1</sup> は、C または N であり、C は、R<sup>12</sup> によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、フェニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルによって置換されており、

Y<sup>2</sup> は、C または N であり、C は、R<sup>13</sup> によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキルによって置換されており、

Y<sup>3</sup> は、C または N であり、C は、R<sup>14</sup> によって置換され、これは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのよ

10

20

30

40

50



うなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルまたはシクロアルキルによって置換されており、

$Y^4$  は、C または N であり、C は、 $R^{15}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、フェニル、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルまたはシクロアルキルによって置換されており、

$Y^1$  と  $Y^2$  および / または  $Y^3$  と  $Y^4$  が一緒になって環系を形成しており、

B および D のうちの少なくとも一つが窒素原子である。

#### 【0023】

式 (I b) の化合物の場合、遊離基、指数および基は、下記の別の意味を有しうる (本明細書で以下において、「別の化合物」と称される化合物に至る)。

#### 【0024】

$R^1$  が  $SF_5$  である第 1 の別の化合物、X がチオカルボニルである第 2 の別の化合物、および  $R^1$  が  $SF_5$  であり、X がチオカルボニルである第 3 の別の化合物。

#### 【0025】

本明細書で上記または下記で言及される別の化合物のいずれかの次の別の化合物において、 $R^1$  は  $C_1 - C_6$  - アルキルスルホニルであってよい。

#### 【0026】

本明細書で上記または下記で言及される別の化合物のいずれかの次の別の化合物において、 $R^5$  は  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニルであってよい。

#### 【0027】

本明細書で上記または下記で言及される別の化合物のいずれかの次の別の化合物において、 $Y^1$  は C であり、C は、 $C_1 - C_6$  - アルケニル、またはシクロアルキル、またはシクロアルキルオキシ、またはシクロアルキルアミノ、または ( $C_1 - C_6$  - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、またはシクロアルキルチオまたは  $C_1 - C_6$  - ハロアルキルチオである  $R^{12}$  によって置換されている。

#### 【0028】

本明細書で上記または下記で言及される別の化合物のいずれかの次の別の化合物において、 $Y^2$  は C であり、C は、 $C_1 - C_6$  - アルケニル、またはシクロアルキル、またはシクロアルキルオキシ、またはシクロアルキルアミノ、または ( $C_1 - C_6$  - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、またはシクロアルキルチオまたは  $C_1 - C_6$  - ハロアルキルチオである  $R^{13}$  によって置換されている。

#### 【0029】

本明細書で上記または下記で言及される別の化合物のいずれかの次の別の化合物において、 $Y^3$  は C であり、C は、 $C_1 - C_6$  - アルケニル、またはシクロアルキル、またはシクロアルキルオキシ、またはシクロアルキルアミノ、または ( $C_1 - C_6$  - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、またはシクロアルキルチオまたは  $C_1 - C_6$  - ハロアルキルチオである  $R^{14}$  によって置換されている。

#### 【0030】

本明細書で上記で言及される別の化合物のいずれかの次の別の化合物において、 $Y^4$  は C であり、C は、 $C_1 - C_6$  - アルケニル、またはシクロアルキル、またはシクロアルキルオキシ、またはシクロアルキルアミノ、または ( $C_1 - C_6$  - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、またはシクロアルキルチオまたは  $C_1 - C_6$  - ハロアルキルチオである

10

20

30

40

50

R<sup>1-5</sup>によって置換されている。

【0031】

式(Ib)による化合物および前記別の化合物も、「本発明による化合物」という用語に含まれる。

【0032】

本発明は、式(I)の化合物およびその医薬として許容される溶媒和物、N-オキサイド、塩およびプロドラッグならびに医薬としてのそれらの使用に関するものでもある。式(I)の化合物において、遊離基、指数および基は下記の意味を有する。

【0033】

R<sup>1</sup>は、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニルカルボニル、SF<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルスルホニルであり、前記各炭素含有基は、1以上のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子によって置換されていても良く、

R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニルカルボニルであり、前記各炭素含有基は、1以上のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子によって置換されていても良い。

【0034】

R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは水素である。

【0035】

Xは、カルボニル、チオカルボニルまたはスルホニル基、好ましくはカルボニル基である。

【0036】

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは水素である。

【0037】

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、シクロアルキル、アシルまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシカルボニルである。

【0038】

R<sup>6</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシ、フェニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシ、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、フェニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、チオールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、フェニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、フェニル、フェニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルであり、各フェニル基は、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシまたはシクロアルキルオキシによって置換されていても良い。好ましくは、R<sup>6</sup>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルオキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)

)、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)、フェニル、フェニルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルであり、より好ましくはR<sup>6</sup>は水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルである。

【0039】

R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは水素である。

【0040】

あるいはR<sup>6</sup>がR<sup>8</sup>と一緒にあってC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基を形成しており、R<sup>7</sup>がR<sup>9</sup>と一緒にあってC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基を形成しており、前記C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基のうち的一方または両方が1以上のC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキル基によって置換されていても良い。

10

【0041】

R<sup>6</sup>がR<sup>8</sup>と一緒にあってC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基を形成し、R<sup>7</sup>がR<sup>9</sup>と一緒にあってC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基を形成している場合、スピロ化合物が形成されており、前記C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基は好ましくはエチレン基である。前記C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基のうち的一方または両方が1以上のC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたはシクロアルキル基によって置換されていても良い。

【0042】

基(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>は、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基、好ましくはエチレン基を表し、これは、置換されていないかR<sup>7</sup>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルによっておよび/またはR<sup>6</sup>がC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシ、フェニルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシ、ヒドロキシC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、フェニルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、チオールC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、フェニルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシカルボニルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、またはフェニル、フェニルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル(各フェニル基はヒドロキシまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルオキシによって置換されていても良い。)によって置換されており、好ましくは基(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>は、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基、好ましくは置換されていないかC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルによって置換されているエチレン基を表す。

20

30

【0043】

下位構造A - B(R<sup>4</sup>) - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> - D(R<sup>5</sup>) - Eは、3から7個の鎖原子、好ましくは4から6個の鎖原子の鎖を表す。好ましい実施形態において、A - B(R<sup>4</sup>) - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> - D(R<sup>5</sup>) - Eは、置換されていないか上記式(I)で定義のように置換されたエチレンジアミン、プロピレンジアミンまたはブチレンジアミン鎖を表す。

40

【0044】

別の好ましい実施形態において、A - B(R<sup>4</sup>) - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> - D(R<sup>5</sup>) - Eは、B(R<sup>4</sup>)、D(R<sup>5</sup>)およびEがNHであり、Aが結合であり、n = 1であり、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>がオキソ基を形成しているセミカルバジド鎖を表す。

【0045】

別の好ましい実施形態においてA - B(R<sup>4</sup>) - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> - D(R<sup>5</sup>) - Eは、B(R<sup>4</sup>)、D(R<sup>5</sup>)およびAがNHであり、Eが結合であり、n = 1であり、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>がオキソ基を形成しているセミカルバジド鎖を表す。

【0046】

50

別の好ましい実施形態において  $A - B(R^4) - (CR^6R^7)_n - D(R^5) - E$  は、 $B(R^4)$ 、 $D(R^5)$  および  $E$  が  $NH$  であり、 $A$  が結合であり、 $n = 1$  であり、 $R^6$  と  $R^7$  がチオキソ基を形成しているチオセミカルバジド鎖を表す。

【0047】

別の好ましい実施形態において  $A - B(R^4) - (CR^6R^7)_n - D(R^5) - E$  は、 $B(R^4)$ 、 $D(R^5)$  および  $A$  が  $NH$  であり、 $E$  が結合であり、 $n = 1$  であり、 $R^6$  と  $R^7$  がチオキソ基を形成しているチオセミカルバジド鎖を表す。

【0048】

別の好ましい実施形態において  $A - B(R^4) - (CR^6R^7)_n - D(R^5) - E$  は、 $A$  および  $E$  が結合であり、 $B$  が  $N$  であり、 $D(R^5)$  が  $CH_2$ 、 $CH(C_1 - C_6 - \text{アルキル})$  または  $C(C_1 - C_6 - \text{アルキル})_2$  であり、 $n = 1$  または  $2$  であるエチルアミンまたはプロピルアミン鎖を表す。

10

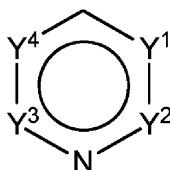
【0049】

整数  $n$  は  $1$  から  $3$ 、好ましくは  $2$  である。 $n$  が  $1$  より大きい場合、 $CR^6R^7$  基は同一でも異なっても良い。

【0050】

式 (I) および式 (II) における式 (A) の基：

【化4】



式 (A)

20

【0051】

は、単環式もしくは多環式複素環系を表す。炭素/窒素原子  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  が置換されていないか置換されていても一緒になっていない場合には、単環式環系が得られる。 $Y^1$  と  $Y^2$  が一緒になっているか  $Y^3$  と  $Y^4$  が一緒になっている場合、または  $Y^1$  と  $Y^2$  および  $Y^3$  と  $Y^4$  の両方が一緒になっている場合には、多環式環系が得られる。

30

【0052】

$Y^1$  と  $Y^2$  が一緒になって形成されている環系は、飽和または非飽和環系（例えば芳香族環系）である。その環系自体は単環式または多環式環系であり、好ましくは、単環式、二環式または三環式、好ましくは単環式または二環式環系である。その環系は、 $4$  から  $10$  個の環原子、好ましくは  $5$  から  $8$  個の環原子、より好ましくは  $5$  から  $6$  個の環原子を含み、環原子の数には  $Y^1$  および  $Y^2$  が含まれる。その環系は、 $1$  以上の、好ましくは  $1$  個、 $2$  個もしくは  $3$  個の、より好ましくは  $1$  個もしくは  $2$  個の環ヘテロ原子、例えば窒素、硫黄または酸素を含んでも良い。その環系は、置換されていないか置換されており、好ましい置換基は、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_6 - \text{アルキルオキシ}$ 、 $C_1 - C_6 - \text{アルコキシカルボニル}$  および  $C_1 - C_6 - \text{アルキルチオ}$  の基から選択される  $1$  以上の、好ましくは  $1$  個、 $2$  個もしくは  $3$  個の、より好ましくは  $1$  個もしくは  $2$  個の基である。

40

【0053】

$Y^3$  と  $Y^4$  が一緒になって形成されている環系は、飽和または非飽和環系（例えば芳香族環系）である。その環系自体は、単環式または多環式環系であり、好ましくは単環式、二環式または三環式、好ましくは単環式または二環式環系である。その環系は、 $4$  から  $10$  個の環原子、好ましくは  $5$  から  $8$  個の環原子、より好ましくは  $5$  から  $6$  個の環原子を含み、環原子の数には  $Y^3$  および  $Y^4$  が含まれる。その環系は、 $1$  以上の、好ましくは  $1$  個、 $2$  個もしくは  $3$  個の、より好ましくは  $1$  個もしくは  $2$  個の環ヘテロ原子、例えば窒素、硫黄または酸素を含んでも良い。その環系は、置換されていないか置換されており、好ましい置換基は、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_6 - \text{アルキルオキシ}$ 、 $C_1 - C_6 -$

50

アルコキシカルボニルおよび  $C_1 - C_6$  - アルキルチオの基から選択される 1 以上の、好ましくは 1 個、2 個もしくは 3 個の、より好ましくは 1 個もしくは 2 個の基である。

【0054】

$Y^1$  と  $Y^2$  および  $Y^3$  と  $Y^4$  が一緒になることで形成された環系の好ましい実施形態について言及する場合、それは、置換されていない  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシおよび  $C_1 - C_6$  - アルキルチオの群からの 1 個もしくは 2 個の基によって置換されている 4 から 10 個の環原子、窒素、硫黄および酸素の群からの 1 個、2 個もしくは 3 個の環ヘテロ原子を有する飽和、単環式、二環式もしくは三環式環系、または置換されていない 5 から 6 個の環原子、1 個もしくは 2 個の環ヘテロ原子を有する不飽和、単環式もしくは二環式環系など（これらに限定されるものではない。）の好ましい実施形態の全ての組み合わせを開示するものである。

10

【0055】

式 (A) の基は、好ましくは、ピリジン ( $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  は C である)、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、チエノピリミジン、チエノピリジン、トリアゾロピリミジン、ピリドピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロピリジン、フロピリジン、2, 3 - ジヒドロフロピリジン、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ジオキシノピリジン、フロピリミジン、ピリダジンまたはシンノリン基を表し、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_6$  - 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、ハロゲン、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - (シクロアルキル) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、シクロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される 1 以上の基によって、好ましくは 1 個もしくは 2 個の基によって置換されていても良く、各環は置換されていない  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。

20

30

【0056】

別の好ましい実施形態において、式 (A) の基は、ピリジン、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、チエノピリミジンまたはチエノピリジン基であり、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される 1 以上の基、好ましくは 1 個もしくは 2 個の基によって置換されていても良く、各環は、置換されていない  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。

40

【0057】

別の好ましい実施形態において、式 (A) の基は、ピリジン、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、チエノピリミジンまたはチエノピリジン基（好ましくはピリジン、ピリミジンまたはキノリン基）であり、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンま

50

たは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される 1 以上の基、好ましくは 1 個もしくは 2 個の基によって置換されていても良く、各環は、置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。

【0058】

別の好ましい実施形態において、式 (A) の基は、ピリジン、ピリミジンまたはキノリン基、好ましくはピリジンまたはピリミジン基であり、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される 1 以上の基、好ましくは 1 個もしくは 2 個の基によって置換されていても良く、各環は、置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。

10

【0059】

別の好ましい実施形態において、式 (A) の基は、ピリジンまたはキノリン基、好ましくはピリジン基であり、各基は  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される 1 以上の基、好ましくは 1 個もしくは 2 個の基によって置換されていても良く、各環は、置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。

20

【0060】

別の好ましい実施形態において、式 (A) の基はピリミジン基であり、それは  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオの群から選択される 1 以上の基、好ましくは 1 個もしくは 2 個の基によって置換されていても良い。

30

【0061】

本明細書に記載された本発明による化合物の全ての実施形態の別の好ましい実施形態において、式 (A) の基で、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  のうちの 1 個以下がハロゲン原子を表し、より好ましくは式 (A) の基は合計で 1 個以下のハロゲン原子を含む。

【0062】

好ましくは、A、B、D および E のうちの少なくとも二つが窒素原子を含む。より好ましくは、A および B のうちの少なくとも一つおよび D および E のうちの少なくとも一つが窒素原子を含み、さらにより好ましくは、A および B のうちの一つならびに D および E のうちの一つが窒素原子を含む。

40

【0063】

一部の実施形態において、A、B、D および E のそれぞれが窒素原子を含む。他の実施形態では、A、B および D のそれぞれ、または A、B および E のそれぞれ、または A、D および E のそれぞれ、または B、D および E のそれぞれが窒素原子を含む。さらに他の実施形態において、A および D のそれぞれ、または B および E のそれぞれ、または B および D のそれぞれが窒素原子を含む。

【0064】

一部の実施形態において、B は N であり、D は N であり、A および E のそれぞれが結合である。他の実施形態において、A は  $NR^8$  であり、B は  $CR^{10}$  であり、D は N であり、E は結合であり、または A は  $NR^8$  であり、B は N であり、D は N であり、E は結合で

50

あり、またはAは結合であり、BはNであり、DはNであり、Eは $\text{NR}^9$ であり、またはAは結合であり、BはNであり、Dは $\text{CR}^{11}$ であり、Eは $\text{NR}^9$ であり、 $\text{R}^8$ から $\text{R}^{11}$ は上記で定義の通りである。

【0065】

式(I)の好ましい化合物において、

$\text{R}^1$ は、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルチオ、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ -アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ -アルキニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルオキシ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルチオ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルカルボニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ -アルケニルカルボニル、 $\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルスルホニルであり、前記各炭素含有基は、1以上のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子によって置換されていても良く、

$\text{R}^2$ は、水素であり、

$\text{R}^3$ は、水素であり、

$\text{R}^4$ は、水素または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル、好ましくは水素であり、

$\text{R}^5$ は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル、アシルまたは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルオキシカルボニルであり、

$(\text{CR}^6\text{R}^7)_n$ は、1以上の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル基によって置換されていても良い $\text{C}_1 - \text{C}_3$ -アルキレン基、好ましくはエチレン基であり、

Aは、結合または $\text{NR}^8$ であり、 $\text{R}^8$ はHまたは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルであり、

Eは、結合または $\text{NR}^9$ であり、 $\text{R}^9$ はHまたは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルであり、

Bは、Nまたは $\text{CR}^{10}$ であり、 $\text{R}^{10}$ はHまたは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルであり、

Dは、Nまたは $\text{CR}^{11}$ であり、 $\text{R}^{11}$ はHまたは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルであり、

Xは、カルボニル、チオカルボニルまたはスルホニル基、好ましくはカルボニル基であり、

$\text{Y}^1$ は、CまたはNであり、Cは、 $\text{R}^{12}$ によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル)アミノ、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル)-(シクロアルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルチオ、シクロアルキルチオ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -ハロアルキルチオ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルカルボニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -ハロアルキルカルボニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル)アミノカルボニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルコキシカルボニル、フェニル、1,3-ジオキサソランのようなジオキサソラン、1,3-ジオキサンのようなジオキサンまたは1,3-ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルによって置換されており、

$\text{Y}^2$ は、CまたはNであり、Cは、 $\text{R}^{13}$ によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル)アミノ、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル)-(シクロアルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルチオ、シクロアルキルチオ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -ハロアルキルチオ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルカルボニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -ハロアルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル)アミノカルボニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルカルボニルアミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルコキシカルボニル、1,3-ジオキサソランのようなジオキサソラン、1,3-ジオキサンのようなジオキサンまたは1,3-ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルによって置換されており、

$Y^3$  は、C または N であり、C は、 $R^{14}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、シクロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

$Y^4$  は、C または N であり、C は、 $R^{15}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、( $C_1 - C_6$  - アルキル) - (シクロアルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、フェニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

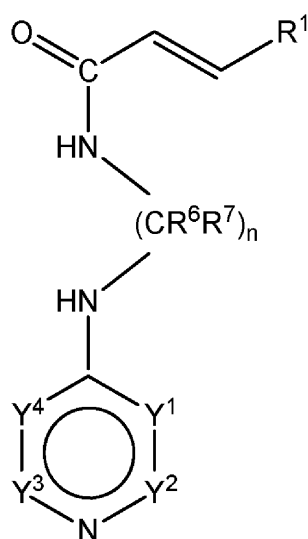
または、 $Y^1$  と  $Y^2$  および / または  $Y^3$  と  $Y^4$  が一緒になって環系を形成しており、

B および D のうちの少なくとも一つが窒素原子である。

【0066】

好ましい化合物は、下記式 (II) を有する。

【化5】



式(II)

【0067】

式中、



$R^1$  は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、または  $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、前記各炭素含有基は置換されていないか 1 以上のハロゲン原子によって、好ましくは 1 以上のフッ素原子によって、例えば 1 から 10 個、好ましくは 1 から 5 個のフッ素原子によって置換されており、

$R^6$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、チオール  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ  $C_1 - C_6$  - アルキル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、各フェニル基は、ヒドロキシまたは  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシによって置換されていても良く、好ましくは  $R^6$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、フェニル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、より好ましくは  $R^6$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、さらにより好ましくは水素であり、

$R^7$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$n$  は、2 または 3、好ましくは 2 であり、

$Y^1$  は、C または N であり、C は、 $R^{1,2}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - 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、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニルであり、

$Y^2$  は、C または N、好ましくは C であり、C は、 $R^{1,3}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - 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、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、1,3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1,3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1,3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

$Y^3$  は、C または N、好ましくは C であり、C は、 $R^{1,4}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - 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、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、1,3 - ジオキサランのよう

10

20

30

40

50

なジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

$Y^4$  は、C または N、好ましくは C であり、C は、 $R^{15}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニルであり、

または、 $Y^1$  と  $Y^2$  および  $Y^3$  と  $Y^4$  が一緒になって、5 員もしくは6 員の環系を形成している。

10

#### 【0068】

式(II)の好ましい化合物において、

$R^1$  は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ $C_1 - C_6$  - アルキル、または $C_1 - C_6$  - アルキルチオ $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ $C_1 - C_6$  - アルキル、ジ- ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ $C_1 - C_6$  - アルキルであり、前記各炭素含有基は、置換されていないか1以上のハロゲン原子によって、好ましくは1以上のフッ素原子によって、例えば1から10個、好ましくは1から5個のフッ素原子によって置換されており、

$Y^1$  は、C または N であり、C は H または  $C_1 - C_6$  - アルキルである  $R^{12}$  によって置換されており、

20

$Y^2$  は、C であり、C は H、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオである  $R^{13}$  によって置換されており、

$Y^3$  は、C であり、C は H、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオである  $R^{14}$  によって置換されており、

$Y^4$  は、C であり、C は H、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオである  $R^{15}$  によって置換されており、

または  $Y^1$  と  $Y^2$  または  $Y^3$  と  $Y^4$  が一緒になって、5 員もしくは6 員の環系を形成している。

30

#### 【0069】

式(I)または(II)の好ましい化合物において、

$R^2$  は、水素であり、

$R^3$  は、水素であり、

$R^4$  は、水素または $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$R^5$  は、水素または $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$R^6$  は、水素または $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$R^7$  は、水素であり、

X は、カルボニル基であり、

40

n は、2 であり、

式(A)の基は、ピリジン、ピリミジンまたはキノリン基、好ましくはピリジンまたはピリミジン基、より好ましくはピリジン基を表し、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、シクロアルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される1以上の基によって、

50

好ましくは 1 個もしくは 2 個の基で置換されていても良く、各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

A および B のうちのひとつおよび D および E のうちのひとつが窒素原子を含む。

【0070】

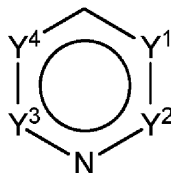
式 (I) または (II) の別の好ましい化合物において、

$R^1$  は、置換されていないか 1 以上のハロゲン原子によって、好ましくは 1 以上のフッ素原子によって、例えば 1 から 10 個、好ましくは 1 から 5 個のフッ素原子によって置換されている  $C_1 - C_6$  - アルキルである。

【0071】

式 (II) の別の好ましい化合物において、下記式 (A) の基：

【化 6】



式 (A)

【0072】

は、ピリジン、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、チエノピリミジン、チエノピリジン、トリアゾロピリミジン、ピリドピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロピリジン、フロピリジン、2, 3 - ジヒドロフロピリジン、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ジオキシノピリジン、フロピリミジン、ピリダジンまたはシンノリン基を表し、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される 1 以上の基によって、好ましくは 1 個もしくは 2 個の基によって置換されていても良く、各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。

【0073】

別の好ましい実施形態において、式 (A) の基は、ピリジン、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、チエノピリミジンまたはチエノピリジン基であり、各基は  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される 1 以上の基によって、好ましくは 1 個もしくは 2 個の基によって置換されていても良く、各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。

【0074】

別の好ましい実施形態において、式 (A) の基は、ピリジン、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、チエノピリミジンまたはチエノピリジン基 (好ましくはピリジン、ピリミジンまたはキノリン基) であり、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アル

10

20

30

40

50

キルアミノ、ジ(  $C_1 - C_6$  - アルキル ) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される1以上の基によって、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良く、各環は、置換されていないか $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。

#### 【0075】

別の好ましい実施形態において、式(A)の基は、ピリジン、ピリミジンまたはキノリン基、好ましくはピリジンまたはピリミジン基であり、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ(  $C_1 - C_6$  - アルキル ) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ(  $C_1 - C_6$  - アルキル ) アミノカルボニル、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパン(各環は置換されていないか $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。)の群から選択され、好ましくは $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ(  $C_1 - C_6$  - アルキル ) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオの群から選択される1以上の基によって、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良い。

#### 【0076】

別の好ましい実施形態において、式(A)の基は、ピリジンまたはキノリン基、好ましくはピリジン基であり、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ(  $C_1 - C_6$  - アルキル ) アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される1以上の基によって、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良く、各環は、置換されていないか $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。

#### 【0077】

別の好ましい実施形態において、式(A)の基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、ジ(  $C_1 - C_6$  - アルキル ) アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオの群から選択される1以上の基によって、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良いピリミジン基である。

#### 【0078】

#### 本発明による使用

本発明は、式(Ia)の化合物およびその医薬として許容される溶媒和物、N - オキサイドおよび塩およびその蠕虫感染の治療における使用に関するものである。式(Ia)の化合物において、遊離基、指数および基は下記の意味を有する。

#### 【0079】

$R^1$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_2 - C_6$  - アルケニル、 $C_2 - C_6$  - アルキニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ - (  $C_1 - C_6$  - アルキル ) アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ -  $C_1 - C_6$  - アルキル、ジ - (  $C_1 - C_6$  - アルキル ) アミノ -  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル、 $C_2 - C_6$  - アルケニルカルボニルであり、前記各炭素含有基は、1以上

のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子によって置換されていても良く、または  $R^1$  は、フェニル、フラニル、イミダゾリニルまたはチオフェニルであり、前記環のそれぞれは  $C_1 - C_6$  - アルキルおよびハロゲンの群からの 1 以上の基、好ましくはフッ素によって置換されていても良く、

$R^2$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_2 - C_6$  - アルケニル、 $C_2 - C_6$  - アルキニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ - ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ -  $C_1 - C_6$  - アルキル、ジ - ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ -  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル、 $C_2 - C_6$  - アルケニルカルボニルであり、前記各炭素含有基は、1 以上のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子によって置換されていても良く、または  $R^2$  はフェニル、フラニル、イミダゾリニルまたはチオフェニルであり、前記環のそれぞれは、 $C_1 - C_6$  - アルキルおよびハロゲンの群からの 1 以上の基、好ましくはフッ素によって置換されていても良く、好ましくは  $R^2$  は水素であり、

$R^3$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素である。

【0080】

X は、カルボニルまたはスルホニル基、好ましくはカルボニル基である。

【0081】

$R^4$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素である。

【0082】

$R^5$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキルまたはアシル、好ましくは水素である。

【0083】

$R^6$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、チオール  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ  $C_1 - C_6$  - アルキル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、各フェニル基は、ヒドロキシまたは  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシによって置換されていても良い。好ましくは  $R^6$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、フェニル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、より好ましくは  $R^6$  は水素または  $C_1 - C_6$  - アルキルである。

【0084】

$R^7$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素である。

【0085】

あるいは  $R^6$  と  $R^7$  が一緒になってオキソ基またはチオキソ基を表し、または  $R^6$  が  $R^8$  と一緒になって  $C_1 - C_3$  - アルキレン基を形成しており、 $R^7$  が  $R^9$  と一緒になって  $C_1 - C_3$  - アルキレン基を形成しており、前記  $C_1 - C_3$  - アルキレン基のうち的一方

または両方が1以上の $C_1 - C_6$ -アルキル基によって置換されていても良い。

【0086】

$R^6$ が $R^8$ と一緒にあって $C_1 - C_3$ -アルキレン基を形成し、 $R^7$ が $R^9$ と一緒にあって $C_1 - C_3$ -アルキレン基を形成している場合、スピロ化合物が形成されており、前記 $C_1 - C_3$ -アルキレン基は好ましくはエチレン基である。前記 $C_1 - C_3$ -アルキレン基のうち的一方または両方が1以上の $C_1 - C_6$ -アルキル基によって置換されていても良い。

【0087】

基 $(CR^6R^7)_n$ は、 $C_1 - C_3$ -アルキレン基、好ましくはエチレン基を表し、これは、置換されていないか $R^7$ が $C_1 - C_6$ -アルキルによっておおよび/または $R^6$ が $C_1 - C_6$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルオキシ、フェニル $C_1 - C_6$ -アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルキルオキシ $C_1 - C_6$ -アルキル、フェニル $C_1 - C_6$ -アルキルオキシ $C_1 - C_6$ -アルキル、チオール $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ $C_1 - C_6$ -アルキル、フェニル $C_1 - C_6$ -アルキルチオ $C_1 - C_6$ -アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルオキシカルボニル $C_1 - C_6$ -アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル $(C_1 - C_6$ -アルキル)、ジ $(C_1 - C_6$ -アルキル)アミノカルボニル、ジ $(C_1 - C_6$ -アルキル)アミノカルボニル $(C_1 - C_6$ -アルキル)、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ $C_1 - C_6$ -アルキル、ジ $(C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ $C_1 - C_6$ -アルキル、またはフェニル、フェニル $C_1 - C_6$ -アルキル(各フェニル基はヒドロキシまたは $C_1 - C_6$ -アルキルオキシによって置換されていても良い。)によって置換され、好ましくは基 $(CR^6R^7)_n$ は、 $C_1 - C_3$ -アルキレン基、好ましくは置換されていないか $C_1 - C_6$ -アルキルによって置換されているエチレン基を表す。

【0088】

下位構造 $A - B(R^4) - (CR^6R^7)_n - D(R^5) - E$ は、3から7個の鎖原子、好ましくは4から6個の鎖原子の鎖を表す。好ましい実施形態において、 $A - B(R^4) - (CR^6R^7)_n - D(R^5) - E$ は、置換されていないか上記式(I)で定義のように置換されたエチレンジアミン、プロピレンジアミンまたはブチレンジアミン鎖を表す。

【0089】

別の好ましい実施形態において、 $A - B(R^4) - (CR^6R^7)_n - D(R^5) - E$ は、 $B(R^4)$ 、 $D(R^5)$ およびEがNHであり、Aが結合であり、 $n = 1$ であり、 $R^6$ と $R^7$ がオキソ基を形成しているセミカルバジド鎖を表す。

【0090】

別の好ましい実施形態において $A - B(R^4) - (CR^6R^7)_n - D(R^5) - E$ は、 $B(R^4)$ 、 $D(R^5)$ およびAがNHであり、Eが結合であり、 $n = 1$ であり、 $R^6$ と $R^7$ がオキソ基を形成しているセミカルバジド鎖を表す。

【0091】

別の好ましい実施形態において $A - B(R^4) - (CR^6R^7)_n - D(R^5) - E$ は、 $B(R^4)$ 、 $D(R^5)$ およびEがNHであり、Aが結合であり、 $n = 1$ であり、 $R^6$ と $R^7$ がチオキソ基を形成しているチオセミカルバジド鎖を表す。

【0092】

別の好ましい実施形態において $A - B(R^4) - (CR^6R^7)_n - D(R^5) - E$ は、 $B(R^4)$ 、 $D(R^5)$ およびAがNHであり、Eが結合であり、 $n = 1$ であり、 $R^6$ と $R^7$ がチオキソ基を形成しているチオセミカルバジド鎖を表す。

【0093】

別の好ましい実施形態において $A - B(R^4) - (CR^6R^7)_n - D(R^5) - E$ は、AおよびEが結合であり、BがNであり、 $D(R^5)$ が $CH_2$ 、 $CH(C_1 - C_6$ -ア

10

20

30

40

50

ルキル)または $C(C_1 - C_6 - \text{アルキル})_2$ であり、 $n = 1$ または2であるエチルアミンまたはプロピルアミン鎖を表す。

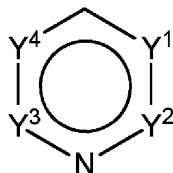
【0094】

整数 $n$ は1から3、好ましくは2である。 $n$ が1より大きい場合、 $CR^6R^7$ 基は同一でも異なっているいても良い。

【0095】

式(Ia)における式(A)の基:

【化7】



式(A)

10

【0096】

は、単環式もしくは多環式複素環系を表す。炭素/窒素原子 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ および $Y^4$ が置換されていないか置換されていても一緒になっていない場合には、単環式環系が得られる。 $Y^1$ と $Y^2$ が一緒になっているか $Y^3$ と $Y^4$ が一緒になっている場合、または $Y^1$ と $Y^2$ および $Y^3$ と $Y^4$ の両方が一緒になっている場合には、多環式環系が得られる。

20

【0097】

$Y^1$ と $Y^2$ が一緒になって形成されている環系は、飽和または非飽和環系(例えば芳香族環系)である。その環系自体は、単環式または多環式環系であり、好ましくは単環式、二環式または三環式、好ましくは単環式または二環式環系である。その環系は、4から10個の環原子、好ましくは5から8個の環原子、より好ましくは5から6個の環原子を含み、環原子の数には $Y^1$ および $Y^2$ が含まれる。その環系は、1以上の、好ましくは1個、2個もしくは3個の、より好ましくは1個もしくは2個の環ヘテロ原子、例えば窒素、硫黄または酸素を含んでいても良い。その環系は、置換されていないか置換されており、好ましい置換基は、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_6 - \text{アルキルオキシ}$ 、 $C_1 - C_6 - \text{アルコキシカルボニル}$ および $C_1 - C_6 - \text{アルキルチオ}$ の基から選択される1以上の、好ましくは1個、2個もしくは3個の、より好ましくは1個もしくは2個の基である。

30

【0098】

$Y^3$ と $Y^4$ が一緒になって形成されている環系は飽和または非飽和環系(例えば芳香族環系)である。その環系自体は単環式または多環式環系であり、好ましくは単環式、二環式または三環式、好ましくは単環式または二環式環系である。その環系は、4から10個の環原子、好ましくは5から8個の環原子、より好ましくは5から6個の環原子を含み、環原子の数には $Y^3$ および $Y^4$ が含まれる。その環系は、1以上の、好ましくは1個、2個もしくは3個の、より好ましくは1個もしくは2個の環ヘテロ原子、例えば窒素、硫黄または酸素を含んでいても良い。その環系は、置換されていないか置換されており、好ましい置換基は、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_6 - \text{アルキルオキシ}$ 、 $C_1 - C_6 - \text{アルコキシカルボニル}$ および $C_1 - C_6 - \text{アルキルチオ}$ の基から選択される1以上の、好ましくは1個、2個もしくは3個の、より好ましくは1個もしくは2個の基である。

40

【0099】

$Y^1$ と $Y^2$ および/または $Y^3$ と $Y^4$ が一緒になることで形成された環系の好ましい実施形態について言及する場合、それは、置換されていないか $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_6 - \text{アルキルオキシ}$ および $C_1 - C_6 - \text{アルキルチオ}$ の群からの1個もしくは2個の基によって置換されている4から10個の環原子、窒素、硫黄および酸素の群からの1個、2個もしくは3個の環ヘテロ原子を有する飽和、単環式、二環式もしくは三環式環系、または置換されていない5から6個の環原子、1個もしくは2個の環ヘテロ原子を有する不飽和、単環式もしくは二環式環系など(これらに限定されるものではない。)の好まし

50

い実施形態の全ての組み合わせを開示するものである。

【0100】

式(A)の基は好ましくは、ピリジン(Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>およびY<sup>4</sup>はCである)、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、チエノピリミジン、チエノピリジン、トリアゾロピリミジン、ピリドピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロピリジン、フロピリジン、2,3-ジヒドロフロピリジン、2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキシノピリジン、フロピリミジン、ピリダジンまたはシンノリン基を表し、各基は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ、ハロゲン、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシカルボニル、1,3-ジオキサランのようなジオキサラン、1,3-ジオキサンのようなジオキサンまたは1,3-ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される1以上の基によって、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良く、各環は置換されていないかC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルによって置換されている。

10

【0101】

別の好ましい実施形態において、式(A)の基は、ピリジン、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、チエノピリミジンまたはチエノピリジン基であり、各基は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノカルボニル、1,3-ジオキサランのようなジオキサラン、1,3-ジオキサンのようなジオキサンまたは1,3-ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される1以上の基、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良く、各環は置換されていないかC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルによって置換されている。

20

【0102】

別の好ましい実施形態において、式(A)の基は、ピリジン、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、チエノピリミジンまたはチエノピリジン基(好ましくはピリジン、ピリミジンまたはキノリン基)であり、各基は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシカルボニル、1,3-ジオキサランのようなジオキサラン、1,3-ジオキサンのようなジオキサンまたは1,3-ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される1以上の基、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良く、各環は置換されていないかC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルによって置換されている。

30

40

【0103】

別の好ましい実施形態において、式(A)の基は、ピリジン、ピリミジンまたはキノリン基、好ましくはピリジンまたはピリミジン基であり、各基は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、チオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシカルボニル、1,3-ジオキサランのようなジオキサラン、1,3-ジオキサンのようなジオキサンまたは1,3-ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される

50



1以上の基、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良く、各環は置換されていないか $C_1 - C_6$ -アルキルによって置換されている。

【0104】

別の好ましい実施形態において、式(A)の基は、ピリジンまたはキノリン基、好ましくはピリジン基であり、各基は、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ、1,3-ジオキサランのようなジオキサラン、1,3-ジオキサンのようなジオキサンまたは1,3-ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される1以上の基、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良く、各環は置換されていないか $C_1 - C_6$ -アルキルによって置換されている。

10

【0105】

別の好ましい実施形態において、式(A)の基はピリミジン基であり、それは $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオの群から選択される1以上の基、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良い。

【0106】

本発明による使用の全ての実施形態の別の好ましい実施形態において、式(A)の基で、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ のうちの1個以下がハロゲン原子を表し、より好ましくは式(A)の基は合計で1個以下のハロゲン原子を含む。

20

【0107】

好ましくは、A、B、DおよびEのうちの少なくとも二つが窒素原子を含む。より好ましくは、AおよびBのうちの少なくとも一つおよびDおよびEのうちの少なくとも一つが窒素原子を含み、さらにより好ましくは、AおよびBのうちの一つならびにDおよびEのうちの一つが窒素原子を含む。

【0108】

一部の実施形態において、A、B、DおよびEのそれぞれが窒素原子を含む。他の実施形態では、A、BおよびDのそれぞれ、またはA、BおよびEのそれぞれ、またはA、DおよびEのそれぞれ、またはB、DおよびEのそれぞれが窒素原子を含む。さらに他の実施形態において、AおよびDのそれぞれ、またはBおよびEのそれぞれ、またはBおよびDのそれぞれが窒素原子を含む。

30

【0109】

一部の実施形態において、BはNであり、DはNであり、AおよびEのそれぞれが結合である。他の実施形態において、Aは $NR^8$ であり、Bは $CR^{10}$ であり、DはNであり、Eは結合であり、またはAは $NR^8$ であり、BはNであり、DはNであり、Eは結合であり、またはAは結合であり、BはNであり、DはNであり、Eは $NR^9$ であり、またはAは結合であり、BはNであり、Dは $CR^{11}$ であり、Eは $NR^9$ であり、 $R^8$ から $R^{11}$ は上記で定義の通りである。

40

【0110】

式(Ia)の好ましい化合物において、

$R^1$ は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルキルオキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ、 $C_2 - C_6$ -アルケニル、 $C_2 - C_6$ -アルキニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルオキシ $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルキルオキシ $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ジ-( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ- $C_1 - C_6$ -アルキル、ジ-( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ- $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルオキシカルボニルまたは $C_2 - C_6$ -アルケニルカルボニルであり、前記各炭素含有基は、1以上のハロゲン原子、好ましくはフッ素原子

50

によって置換されていても良く、

$R^2$  は、水素であり、

$R^3$  は、水素であり、

$R^4$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$R^5$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキルまたはアシルであり、

$(CR^6R^7)_n$  は、1以上の  $C_1 - C_6$  - アルキル基によって置換されていても良い  $C_1 - C_3$  - アルキレン基、好ましくはエチレン基であり、

A は、結合または  $NR^8$  であり、 $R^8$  は H または  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、

E は、結合または  $NR^9$  であり、 $R^9$  は H または  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、

B は、N または  $CR^{10}$  であり、 $R^{10}$  は H または  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、

D は、N または  $CR^{11}$  であり、 $R^{11}$  は H または  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、

$Y^1$  は、C または N であり、C は、 $R^{12}$  によって置換され、これは、水素、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、フェニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

$Y^2$  は、C または N であり、C は、 $R^{13}$  によって置換され、これは、水素、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

$Y^3$  は、C または N であり、C は、 $R^{14}$  によって置換され、これは、水素、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオール、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

$Y^4$  は、C または N であり、C は、 $R^{15}$  によって置換され、これは、水素、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、フェニル、1, 3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

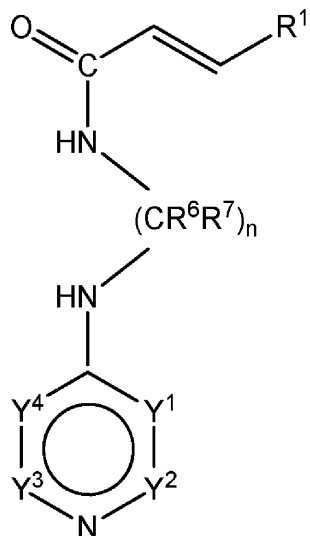
または  $Y^1$  と  $Y^2$  および / または  $Y^3$  と  $Y^4$  が一緒になって環系を形成しており、

A、B、DおよびEのうちの二つが窒素原子を含み、BおよびDのうちの少なくとも一つが窒素原子であり、好ましくはBおよびDは窒素原子を表し、AおよびEは結合である。

【 0 1 1 1 】

本発明による使用に好ましい化合物は、直下に描いた式 ( I I ) を有する。

【 化 8 】



式 (II)

【 0 1 1 2 】

式中、

$R^1$  は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、または  $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ -  $C_1 - C_6$  - アルキル、ジ - ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ -  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、前記各炭素含有基は、置換されていないか 1 以上のハロゲン原子によって、好ましくは 1 以上のフッ素原子によって、例えば 1 から 10 個、好ましくは 1 から 5 個のフッ素原子によって置換されており、

$R^6$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、チオール  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ  $C_1 - C_6$  - アルキル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノ  $C_1 - C_6$  - アルキル、フェニル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、各フェニル基は、ヒドロキシまたは  $C_1 - C_6$  - アルキルオキシによって置換されていても良く、好ましくは  $R^6$  は、水素、 $C_1 - C_6$  - アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニル  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$  - アルキル) アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$  - アルキル)、フ

エニル、フェニル  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、より好ましくは  $R^6$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、さらにより好ましくは水素であり、

$R^7$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$n$  は、2 または 3、好ましくは 2 であり、

$Y^1$  は、C または N であり、C は、 $R^{1,2}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、フェニルであり、

10

$Y^2$  は、C または N、好ましくは C であり、C は、 $R^{1,3}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、1,3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1,3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1,3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

20

$Y^3$  は、C または N、好ましくは C であり、C は、 $R^{1,4}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、1,3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1,3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは 1,3 - ジオキセパンのようなジオキセパンであり、前記各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

$Y^4$  は、C または N、好ましくは C であり、C は、 $R^{1,5}$  によって置換され、これは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  - 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、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、フェニルであり、

30

または  $Y^1$  と  $Y^2$  および / または  $Y^3$  と  $Y^4$  が一緒になって 5 員もしくは 6 員の環系を形成している。

#### 【0113】

式 (II a) の好ましい化合物において、

$R^1$  は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルオキシ  $C_1 - C_6$  - アルキル、または  $C_1 - C_6$  - アルキルチオ  $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ -  $C_1 - C_6$  - アルキル、ジ - ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ -  $C_1 - C_6$  - アルキルであり、前記各炭素含有基は、置換されていないか 1 以上のハロゲン原子によって、好ましくは 1 以上のフッ素原子によって、例えば 1 から 10 個、好ましくは 1 から 5 個のフッ素原子によって置換されており、

40

$Y^1$  は、C または N であり、C は H または  $C_1 - C_6$  - アルキルである  $R^{1,2}$  によって置換されており、

$Y^2$  は、C であり、C は H、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニルである  $R^{1,3}$  によって置換されており、

$Y^3$  は、C であり、C は H、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニルである  $R^{1,4}$  によって置換されており、

50

$Y^4$  は、Cであり、CはH、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシである  $R^{15}$  によって置換されており、

または  $Y^1$  と  $Y^2$  または  $Y^3$  と  $Y^4$  が一緒になって5員もしくは6員の環系を形成している。

【0114】

式(Ia)または(IIa)の好ましい化合物において、

$R^2$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$R^3$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$R^4$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$R^5$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$R^6$  は、水素または  $C_1 - C_6$  - アルキル、好ましくは水素であり、

$R^7$  は、水素であり、

Xは、カルボニル基であり、

nは、2であり、

式(A)の基は、ピリジン、ピリミジンまたはキノリン基、好ましくはピリジンまたはピリミジン基、より好ましくはピリジン基を表し、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、1,3 - ジオキサランのようなジオキサラン、1,3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1,3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される1以上の基によって、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良く、各環は置換されていないか  $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されており、

AおよびBのうちの一つおよびDおよびEのうちの一つが窒素原子を含む。

【0115】

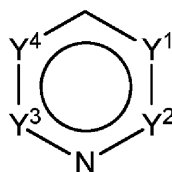
式(Ia)または(IIa)の別の好ましい化合物において、

$R^1$  は、置換されていないか1以上のハロゲン原子によって、好ましくは1以上のフッ素原子によって、例えば1から10個、好ましくは1から5個のフッ素原子によって置換されている  $C_1 - C_6$  - アルキルである。

【0116】

式(IIa)の別の好ましい化合物において、下記式(A)の基：

【化9】



式(A)

【0117】

は、ピリジン、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、チエノピリミジン、チエノピリジン、トリアゾロピリミジン、ピリドピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロピリジン、フロピリジン、2,3 - ジヒドロフロピリジン、2,3 - ジヒドロ - 1,4 - ジオキシノピリジン、フロピリミジン、ピリダジンまたはシンノリン基を表し、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル

、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される1以上の基によって、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良く、各環は置換されていないか $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。

#### 【0118】

別の好ましい実施形態において、式(A)の基は、ピリジン、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、チエノピリミジンまたはチエノピリジン基であり、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシカルボニル、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサン、または1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される1以上の基によって、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良く、各環は置換されていないか $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。

#### 【0119】

別の好ましい実施形態において、式(A)の基は、ピリジン、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、チエノピリミジンまたはチエノピリジン基(好ましくはピリジン、ピリミジンまたはキノリン基)であり、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される1以上の基によって、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良く、各環は置換されていないか $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。

#### 【0120】

別の好ましい実施形態において、式(A)の基は、ピリジン、ピリミジンまたはキノリン基、好ましくはピリジンまたはピリミジン基であり、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、チオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノカルボニル、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン、1, 3 - ジオキサンのようなジオキサンまたは1, 3 - ジオキセパンのようなジオキセパン(各環は置換されていないか $C_1 - C_6$  - アルキルによって置換されている。)の群から選択され、好ましくは $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオの群から選択される1以上の基によって、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良い。

#### 【0121】

別の好ましい実施形態において、式(A)の基は、ピリジンまたはキノリン基、好ましくはピリジン基であり、各基は、 $C_1 - C_6$  - アルキル、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノ、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、 $C_1 - C_6$  - アルキルチオ、1, 3 - ジオキソランのようなジオキソラン

、1,3-ジオキサンのようなジオキサンまたは1,3-ジオキセパンのようなジオキセパンの群から選択される1以上の基によって、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良く、各環は置換されていないか $C_1 - C_6$ -アルキルによって置換されている。

#### 【0122】

別の好ましい実施形態において、式(A)の基は、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオの群から選択される1以上の基によって、好ましくは1個もしくは2個の基によって置換されていても良いピリミジン基である。

10

#### 【0123】

##### 塩、溶媒和物、N-オキサイドおよびプロドラッグ

式(I)、(Ia)もしくは(Ib)または別の化合物の塩は、異なる温度および湿度における医薬安定性などのその塩の物理特性；結晶特性；および/または水、油もしくは他の溶媒での所望の溶解度のうちの1以上により有利である可能性がある。場合により、化合物の単離、精製および/または分割において役立つものとして塩を用いることができる。酸および塩基塩は、代表的には、例えば、当業界での各種既知の方法を用いて、化合物をそれぞれ酸または塩基と混合することによって形成され得る。治療的効果を得るためにイン・ビボで(すなわち動物に)、当該化合物の塩を投与することを意図する限りにおいて、その塩は医薬として許容されるものである。

20

#### 【0124】

塩は、本発明による化合物の合成において有利となる可能性もある。例えば、ある種の間体は、本発明による化合物の製造方法においてその塩の形態で有利に用いることができる。

#### 【0125】

一般に、酸付加塩は、遊離塩基化合物と、ほぼ化学量論量の無機または有機酸とを反応させることによって製造することができる。(医薬として許容される)塩を製造するための多くの場合で好適な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸などがある。(医薬として許容される)塩を製造するための多くの場合で好適な有機酸の例としては、例えば、有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環式のカルボン酸およびスルホン酸類などがある。多くの場合で好適な有機酸の具体例としては、コリン酸、ソルビン酸、ラウリン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、ジグルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アリールカルボン酸(例えば安息香酸)、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボニン酸(パモ酸)、アルキルスルホン酸(例えばエタンスルホン酸)、アリールスルホン酸(例えばベンゼンスルホン酸)、パントテン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、-ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸、ガラクトン酸、アジピン酸、アルギン酸、酪酸、樟脳酸、カンファースルホン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ドデシル硫酸、グリコヘプタン酸、グリセロリン酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ニコチン酸、2-ナフタルスルホン酸、シュウ酸、パーム酸、ペクチン酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ビバル酸、チオシアン酸、トシル酸およびウンデカン酸などがある。いくつかの好ましい実施形態において、例えば塩は、トリフルオロ酢酸塩、メシル酸塩又はトシル酸塩を含む。他の実施形態において、塩は、塩酸塩を含む。

30

40

#### 【0126】

概して、塩基付加塩は、遊離酸化合物をほぼ化学量論量の無機もしくは有機塩基と反応させることで製造することができる。塩基付加塩の例としては、例えば金属塩および有機塩などがあり得る。金属塩としては、例えばアルカリ金属(Ia族)塩、アルカリ土類金

50

属（ⅠⅠa族）塩、および他の生理的に許容される金属塩などがある。そのような塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から製造することができる。例えば遊離酸化合物を水酸化ナトリウムと混合することによってこのような塩基付加塩を形成することができる。有機塩は、トリメチルアミン、ジエチルアミン、N, N - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N - メチルグルカミン）およびプロカインなどのアミンから製造することができる。塩基性窒素含有基を、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルハライド（例えばメチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物）、硫酸ジアルキル（例えば硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチルおよび硫酸ジアミル）、長鎖ハライド（例えばデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリの塩化物、臭化物およびヨウ化物）、アリールアルキルハライド（例えば臭化ベンジルおよび臭化フェネチル）その他の物質で四級化することができる。

10

#### 【0127】

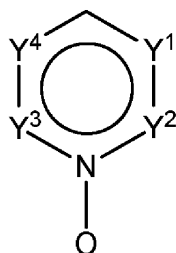
式（Ⅰ）、（Ⅰa）もしくは（Ⅰb）の化合物または別の化合物の溶媒和物は、好ましくは明確な重量比で水、アルコール類、例えばエタノール、トルエンなどの芳香族溶媒、エーテル類、ジクロロメタンなどのハロゲン化有機溶媒などの溶媒分子による前記式（Ⅰ）の化合物の凝集によって形成し得る。

#### 【0128】

式（Ⅰ）、（Ⅰa）もしくは（Ⅰb）の化合物または別の化合物のN - オキサイドは、過酸化水素、過酸またはペルオキシモノ硫酸カリウム（オキシソ）などの無機酸化剤などの酸化剤によるアミンまたはピリジンなどのN - 複素環におけるN - 原子の酸化によって形成し得る。好ましいN - オキサイドにおいて、式（A）の基における窒素原子が酸化されており、より好ましくは、パラ位における窒素が酸化されているN - オキサイドである。

20

#### 【化10】



30

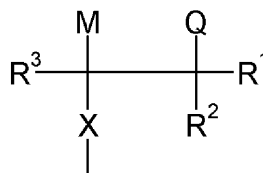
#### 【0129】

本発明は、式（Ⅰ）および（Ⅰb）の化合物のプロドラッグ誘導体も包含する。プロドラッグという用語は、イン・ビボで変換されて式（Ⅰ）または（Ⅰb）の親化合物を生じる化合物を指す。イン・ビボとは、例えば寄生虫感染の治療の場合、この変換が宿主生物および/または寄生虫において起こり得ることを意味する。各種形態のプロドラッグが当業界において公知である。例えば、式（A）の基がピリジンを表す場合、例えばアシルオキシアルキルピリジニウム塩などのピリジニウム塩を形成することが可能であり、それは非経口製剤におけるより高い溶解度に関して効果的であり得るものであり、それについて

40

はS. K. Davidsen et al., J. of Med. Chem. 37 4423 - 4429 (1994)に記載されている。可能なプロドラッグの他の例は、飽和前駆体化合物からの脱離によって式（Ⅰ）および（Ⅰb）に存在する二重結合が形成された化合物である。

#### 【化11】



50



## 【0130】

MQの脱離によって、式(I)または(Ib)の化合物が生じる。Mが水素である場合、この種類の脱離は当業界においてレトロマイケル反応またはレトロマイケル付加としても知られている。イン・ピボで起こり不飽和化合物を生じるそのようなレトロマイケル反応の例は、例えば、S. C. Alley, Bioconjugate Chem. 19, 759-765 (2008); D. Lopez, Abstracts of Papers, 231st National Meeting, Atlanta, GA, United States, March 26-30, 2006, MEDI-292に記載されている。

## 【0131】

10

異性体

本発明による化合物、その中間体および本発明による使用に相当する化合物は、各種異性体で存在し得る。本発明による化合物、その中間体または本発明による使用に相当する化合物についての言及は常に、そのような化合物の全ての可能な異性体を含む。

## 【0132】

一部の実施形態において、そのような化合物は、光学異性体または立体配置異性体などの2以上の異性体を有する場合がある。例えば、当該化合物は、 $-C \times R^3 = C R^1 R^2$  二重結合でシスまたはトランス立体配置を有し得る。一部の好ましい実施形態において、そのような化合物は(E)配置を有し、他の実施形態では、当該化合物は(Z)配置を有する。好ましい実施形態では、当該化合物は(E)配置を有する。例えば、式(II)の化合物、 $R^2 = R^3 = H$ である表Aの化合物および表Bの化合物は、(E)配置を示す。

20

## 【0133】

別段の断りがない限り、特定の立体配置を示さない化合物構造は、当該化合物の全ての可能な立体配置異性体の組成物、ならびに全ての可能な立体配置異性体より少ないものを含む組成物を包含するものである。一部の実施形態において、当該化合物はキラル化合物である。一部の実施形態において、化合物は非キラル化合物である。

## 【0134】

治療方法

本セクションは、本発明による化合物および本発明による使用に相当する化合物に関するものである。当該化合物およびその利用可能な医薬として許容される溶媒和物、N-オキサイド、塩およびプロドラッグは、動物用の医薬として用いることができる。本発明の一部の実施形態において、1以上の、好ましくは1種類の本発明による化合物を投与して、動物の寄生虫感染(例えば蠕虫感染)などの感染を治療する(または、動物の寄生虫感染などの感染を治療するための医薬を製造する)。1実施形態において、1以上の、好ましくは一つの本発明による化合物を投与して、動物の寄生虫病を治療する(または動物の寄生虫病を治療するための医薬を製造する)。本発明による使用は、蠕虫感染を治療するためのものである。

30

## 【0135】

「(寄生虫)感染」という用語には、1つ以上の(寄生性)病原体に関連するまたはこれによって引き起こされる状態が含まれ、前記状態には、臨床的状态(寄生虫症)および無症候性状態が含まれる。従って「寄生虫感染の治療」という用語には、寄生虫病の治療と無症候性状態の治療の両方が含まれる。寄生虫感染の治療とは、概して、動物における経済的損失が発生するレベルを下回る、寄生虫(例えば蠕虫)負荷の抑制を示唆する。

40

## 【0136】

無症候性状態は代表的には、寄生虫感染した動物において臨床症状に直接至らないが、経済的損失を生じる状態である。そのような経済的損失は、例えば幼若動物における成長の抑制による飼料効率の低下、食肉生産動物における体重増加の低下、反芻動物における乳汁産生の低下、産卵鶏における産卵の低下、ヒツジにおける羊毛産生の低下であり得る。

## 【0137】

50

「寄生虫病」という用語は、例えばヒツジおよびヤギの反芻動物における、例えば寄生性胃腸炎または寄生虫性貧血またはウマにおける疝痛などの、1以上の寄生虫による感染に関連するまたはその感染が原因となる臨床的に顕在する病的状態および疾患に関するものである。

【0138】

概して、寄生虫病などの寄生虫感染の予防または治療は、1以上、好ましくは一つの本発明による化合物を投与して、蠕虫感染などの寄生虫感染を治療することで行われ、後者の治療は本発明による使用の唯一の治療である。

【0139】

従って本発明は、動物に対して、抗寄生虫的に、好ましくは駆虫薬的に有効量の1以上の本発明による化合物、または適用される場合には、本発明による使用に相当する化合物を投与することを含む、寄生虫病を含む蠕虫感染などの（寄生虫）感染の治療方法を提供する。好ましくは、線虫、糸虫または吸虫感染が治療され、より好ましくは線虫感染である。

10

【0140】

「（寄生虫）感染の治療」は、寄生虫病の治療を含み、（寄生虫）感染に感受性の動物の（寄生虫）感染発生を部分的もしくは完全に阻害し、感染を有する動物の感染症状を低減もしくは完全に消失させ、および/または感染を有する動物の感染を部分的もしくは完全に治癒させることを意味する。これは、動物における軽減または寄生虫数などの病原体数の低下によって行うことができる。

20

【0141】

本発明による化合物または本発明による使用の効果は、例えば殺卵性、殺幼虫性および/または殺成虫性またはこれらの組み合わせであってよい。その効果の発現は、それ自体で直接的に、すなわち直ちにまたは若干の時間が経過した後に、例えば脱皮が起こる時に、またはそれらの卵を破壊することで寄生虫を殺して、あるいは間接的に、例えば産卵数および/または孵化率を低下させて行うことができる。あるいは、寄生虫を殺さずに麻痺させ、次に宿主動物によって除去および排泄させる。

【0142】

従って、別の態様において本発明は、駆虫薬的に有効量の1以上、好ましくは本発明による一つの化合物または本発明による使用に相当する化合物ならびに1以上の医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

30

【0143】

本発明による化合物および医薬組成物は、動物の蠕虫感染などの寄生虫感染を治療する上で有用である。「有効量」は、動物における寄生虫数を軽減もしくは低下させ、および/または動物における寄生虫感染の進行を完全もしくは部分的に阻害する上で必要な化合物の量もしくは含量である。

【0144】

この量は、例えば物品、表面、葉もしくは動物を化合物と接触させることで、成長段階を含めた寄生虫などの病原体のサンプルを本発明による化合物と直接および/または間接的に接触させる前および後の両方の寄生虫数などの病原体数の観察または検出によって容易に決定され、例えば初回投与後に、寄生虫カウントは5%から約100%の範囲の量だけ低下する。

40

【0145】

これは、宿主動物の剖検後に直接、寄生虫（特に蠕虫類）をカウントすることで評価することができる。

【0146】

寄生虫数、特に消化管の蠕虫寄生虫の数の減少は別法として、糞便の卵または幼虫カウント差によって間接的に測定することができる。この場合、化合物の有効量は、処理の前後での被処理動物の糞便中の排泄された蠕虫の卵または幼虫数の低減によって決定される。イン・ビボ投与の場合、本発明による化合物は好ましくは、「医薬として有効量」ま

50

たは「駆虫薬として有効量」と同義である有効量で動物に投与される。

【0147】

本発明による化合物または本発明による使用に相当する化合物の単回投与が、蠕虫感染、好ましくは線虫、条虫または吸虫感染、より好ましくは線虫感染などの寄生虫感染を処置する上で十分であるのが一般的である。そのような単一用量が好ましいのが一般的であるが、複数用量を使用可能なことが意図される。化合物を経口投与する場合、蠕虫感染などの疾患を治療するための合計用量は、約0.01mg/kg（すなわち被処理動物の体重1kg当たりの化合物のミリグラム数）より大きい。一部のそのような実施形態において、合計用量は約0.01から約100mg/kg、約0.01から約50mg/kg、約0.1から約25mg/kg、または約1から約20である。ヒツジの場合、例えば、その用量は約0.5から約15mg/kg、約1から約10mg/kgである。他の投与経路についても、同じ用量範囲が好適であり得る。例えば、一部の実施形態において、皮下投与において同じ用量範囲を用いる。しかしながら、所望の用量は、本発明による化合物を静脈投与する一部のケースでは相対的に少なくなる可能性がある。

10

【0148】

本発明による化合物または本発明による使用に相当する化合物を注射によって非経口投与する場合、製剤中の化合物の濃度は好ましくは、非経口投与において許容可能な容量で所望の治療上有効量の化合物を提供する上で十分なものである。

【0149】

好ましい用量に影響を与える因子としては、例えば、治療対象の寄生虫種感染ならびに寄生虫の発達段階、感染動物の種類（例えば、種属および品種）、年齢、大きさ、性別、飼料、活動および状態；投与経路；特定の投与される組成物の活性、効力、薬物動態および毒性プロファイルなどの薬理的検討事項；ならびに当該化合物が有効成分の組合せの一部として投与されるか否かなどがあり得る。従って、化合物の好ましい量は変動可能であることから、下記に設定した代表的な用量から逸脱し得る。このような用量調整の決定は、当業者の技術範囲にある。

20

【0150】

好ましい実施形態において、本発明による化合物を用いて、a) 条虫類：例えばアナプロセファラ種 (*Anaplocephala* spp.)；ジビリジウム種 (*Dipylidium* spp.)；ジフィロボトリウム種 (*Diphyllobothrium* spp.)；エキノコッカス種 (*Echinococcus* spp.)；モニエジア種 (*Moniezia* spp.)；タエニア種 (*Taenia* spp.)；b) 吸虫類：例えばジクロコエリウム種 (*Dicrocoelium* spp.)；ファシオラ種 (*Fasciola* spp.)；パラμφイストムム種 (*Paramphistomum* spp.)；シストソマ種 (*Schistosoma* spp.)；またはc) 線虫類：例えばアンシロストマ種 (*Ancylostoma* spp.)；アネカトル種 (*Anecaator* spp.)；アスカリジア種 (*Ascaridia* spp.)；アスカリス種 (*Ascaris* spp.)；ブルギア種 (*Brugia* spp.)；ブポストムム種 (*Bunostomum* spp.)；キャピラリア種 (*Capillaria* spp.)；チャベルチア種 (*Chabertia* spp.)；クーベリア種 (*Cooperia* spp.)；シアトストムム種 (*Cyathostomum* spp.)；シリコシクルス種 (*Cylicocyclus* spp.)；シリコドントフォルス種 (*Cylicodontophorus* spp.)；シリコステファヌス種 (*Cylicostephanus* spp.)；クラテロストムム種 (*Craterostomum* spp.)；ジクチオカウルス種 (*Dictyocaulus* spp.)；ジペタロネマ種 (*Dipetalonema* spp.)；ジロフィラリア種 (*Dirofilaria* spp.)；ドラクンクルス種 (*Dracunculus* spp.)；エンテロビウス種 (*Enterobius* spp.)；フィラロイデス種 (*Filaroides* spp.)；ハブロネマ種 (*Habronema* spp.)；ヘモンクス種 (*Haemonchus* spp.)；ヘテラキス種 (*Heterakis* spp.)

30

40

50

); ヒオストロンギルス種 (*Hyostrongylus* spp.); メタストロンギルス種 (*Metastrongylus* spp.); メウレリウス種 (*Meulleurius* spp.); ネカトル種 (*Necator* spp.); ネマトジルス種 (*Nematodirus* spp.); ニッポストロンギルス種 (*Nippostrongylus* spp.); エソファゴストロム種 (*Oesophagostomum* spp.); オンコセルカ種 (*Onchocerca* spp.); オステルタギア種 (*Ostertagia* spp.); オキシウリス種 (*Oxyuris* spp.); パラスカリス種 (*Parascaris* spp.); ステファヌルス種 (*Stephanurus* spp.); ストロンギルス種 (*Strongylus* spp.); シンガムス種 (*Syngamus* spp.); トキソカラ種 (*Toxocara* spp.); ストロンギロイデス種 (*Strongyloides* spp.); テラドルサギア種 (*Teladorsagia* spp.); トキサスカリス種 (*Toxascaris* spp.); トリキネラ種 (*Trichinella* spp.); トリクリス種 (*Trichuris* spp.); トリコストロンギルス種 (*Trichostrongylus* spp.); トリオントフォラス種 (*Triodontophorous* spp.); ウンシナリア種 (*Uncinaria* spp.) および/またはウチェレリア種 (*Wuchereria* spp.) からなる群から選択される 1 以上の蠕虫によって引き起こされる感染などの蠕虫感染を治療する。

#### 【0151】

本発明による化合物および本発明による使用に相当する化合物を用いて、動物、例えばヒトおよび非ヒト動物、特に非ヒトの哺乳動物を治療するのに用いられることが意図される。そのような非ヒト哺乳動物には、例えば家畜哺乳動物（例えば、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギなどの家畜反芻動物など）、実験動物（例えば、マウス、ラット、スナネズミなど）、ペット哺乳動物（例えばイヌ、ネコ、ウマなど）、ならびに野生および動物園の哺乳動物（例えば、バッファロー、シカなど）などがある。当該化合物が家禽（例えば、シチメンチョウ、ニワトリ、アヒルなど）および魚類（例えば、サケ、マス、ニシキゴイなど）の非哺乳動物を治療する上でも好適であることが意図される。

#### 【0152】

一部の実施形態において、1 以上、好ましくは一つの本発明による化合物または本発明による使用に相当する化合物を用いて、蠕虫、例えば線虫、条虫または吸虫、好ましくは 1 以上の他の駆虫薬に対して抵抗性である線虫（捻転胃虫 (*Haemonchus contortus*) など）による感染を治療する。一部の実施形態において、本発明による化合物は、線虫、条虫または吸虫、好ましくは 1 以上の下記の駆虫薬：アベルメクチン（例えば、イベルメクチン、セラメクチン、ドラメクチン、アバメクチンおよびエブリノメクチン）；ミルベマイシン（モキシデクチンおよびミルベマイシンオキシム）；プロベンズイミダゾール（例えば、フェバンテル、ネトピミンおよびチオファネート）；チアゾールベンズイミダゾール誘導体（例えば、チアベンダゾールおよびカンベンダゾール）またはカーバメートベンズイミダゾール誘導体（例えば、フェンベンダゾール、アルベンダゾール（オキサイド）、メベンダゾール、オクスフェンダゾール、パーベンダゾール、オキシベンダゾール、フルベンダゾールおよびトリクラベンダゾール）などのベンズイミダゾール誘導体；イミダゾチアゾール（例えば、レバミゾールおよびテトラミゾール）；テトラヒドロピリミジン（モランテルおよびピランテル）、有機リン剤（例えば、トリクロルホン、ハロキソン、ジクロルボスおよびナフタロホス）；サリチルアニリド（例えば、クロサンテル、オキシクロザニド、ラフォキサニドおよびニクロサミド）；ニトロフェノール系化合物（例えば、ニトロキシニルおよびニトロスカネイト）；ベンゾエン（benzoene）ジスルホンアミド（例えば、クロルスロン）；ピラジナ（pyrazina）イソキノリン（例えば、プラジカンテルおよびエブシプランテル）；複素環化合物（例えば、ピペラジン、ジエチルカルバマジン、ジクロロフェンおよびフェノチアジン）；ヒ素化合物（例えば、チアセタルサミド、メロルサミン（melorsamine）およびアルセナマイド）；シクロオクタデブシペプチド（例えば、エモデブシド）；およびバラ

ヘルクアミドに対して抵抗性である捻転胃虫などの線虫のような蠕虫に対して活性である。

【0153】

一部のそのような実施形態において、例えば本発明による化合物または本発明による使用に相当する化合物は、イベルメクチンなどのアベルメクチンに対して抵抗性の蠕虫（例えば、捻転胃虫）に対して活性である。他の実施形態において、本発明による化合物は、別途又は加えて、フェンベンダゾールなどのベンズイミダゾール誘導体に対して抵抗性の蠕虫（例えば、捻転胃虫）に対して活性である。

【0154】

他の実施形態において、本発明による化合物は、別途又は加えて、レバミゾールに対して抵抗性の蠕虫（例えば、捻転胃虫）に対して活性である。そして、他の実施形態において、本発明による化合物は、別途又は加えて、ピランテルに対して抵抗性の蠕虫（例えば、捻転胃虫）に対して活性である。

10

【0155】

本発明による化合物または本発明による使用に相当する化合物は、各種製剤で投与することができる。「剤形」という用語は、当該化合物が、想定される投与経路を介して動物に投与する上で好適な製造物に製剤されることを意味する。そのような剤形は、場合により、本明細書において製剤または医薬組成物と称される。

【0156】

いずれかの場合に剤形に選択される製剤の種類は、想定される特定の目的および本発明による化合物の物理特性、化学特性および生物特性によって決まる。

20

【0157】

本発明で有用な剤形は、液体、半固体または固体剤形であってよい。

【0158】

化合物の液体剤形は、通常は溶液、懸濁液または乳濁液である。溶液は、分子レベルまで均一である単一相を形成する2以上の成分の混合物である。懸濁液は、液体媒体中に分散した不溶性固体粒子からなり、その固体粒子は懸濁液の約0.5%から約30%を占める。その液体は水溶液、油状液体または両方であってよい。乳濁液は、ある非混和性液体の別の液体中での不均一分散液であり、それは安定化のための乳化剤に依存している。再生用の乾燥粉末（または粒剤）を、注射直前に溶液または懸濁液として再生する。この剤形の主要な利点は、それが溶液または懸濁液における不安定性の問題を克服するという点である。

30

【0159】

一つの可能な投与経路は、化合物を口から投与する経口投与経路である。経口投与に好適な経口剤形は、液体（例えば水薬製剤または飲料水製剤）、半固体（例えばペースト、ゲル）および固体（例えば錠剤、カプセル、粉剤、粒剤、チュアブルトリート（chewable treat）、プレミックスおよび薬剤含有ブロック）を含む。

【0160】

水薬は、「水薬銃」もしくは注射器または別の好適な機器によって動物、特に家畜動物の口/喉に直接投与される液体経口製剤である。組成物を動物被投与者の飲料水中でまたは水薬として投与する場合、溶液または懸濁液製剤を用いることが簡便である可能性がある。この製剤は、例えば、水と混合される濃厚懸濁液または水中で混合もしくは懸濁される乾燥製剤であってよい。

40

【0161】

半固体経口製剤（ペーストまたはゲル）は、アピリケータによって動物の口に直接投与されるか、飼料と混合される。

【0162】

固体経口製剤は、動物に直接投与されるか（錠剤、カプセル）、飼料と混合されるか、薬剤を含む飼料ブロックを介して投与される。

【0163】

50

非ヒト動物の飼料を介して経口製剤を投与する場合、それは例えば、個別の飼料としてまたはチュアブルトリートとして与えることができる。あるいは（またはさらに）、それを、例えば、敷肥として使用される動物被投与者の通常の飼料中で最終飼料に加えられる固体ペレット、ペーストもしくは液体の形態で十分に分散させることができる。飼料添加物として経口製剤を投与する場合、その経口製剤を液体または固体の担体中に分散させた「プレミックス」を調製することが簡便な場合がある。この「プレミックス」を次に、例えば従来の混合機を用いて動物の飼料中に分散させる。

#### 【0164】

いくつかの放出調節送達システムが開発されており、それらは反芻動物前胃の独特の生体構造を利用するもの、すなわち第一胃内投与を行うものである。第一胃内ボラスが、反芻動物（ウシ、ヒツジ、ヤギ、バッファロー、ラクダ、シカなど）に特有の製剤である。それは、長期間にわたり反芻動物の第一胃 - 網胃嚢に留まり、治療活性物質が予測可能な持続放出パターンを有する動物薬遅延放出送達システムである。そのような第一胃内ボラスは通常、投薬銃または別の好適な機器を用いて投与される。

10

#### 【0165】

本発明による化合物または本発明による使用に相当する化合物はあるいは、局所経路（例えば、スポットオン、ポアオンまたは経皮貼付剤を介して）、または非経口経路（例えば、皮下注射、静脈注射、筋肉注射など）などの非経口投与経路を介して投与されることが意図される。

#### 【0166】

20

例えば、当該化合物は、経皮製剤（すなわち、皮膚を通過する製剤）を用いて局所投与することができる。あるいは当該化合物は、粘膜を介して局所投与することができる。

#### 【0167】

局所投与に好適な局所剤形は、液体（例えば浴、噴霧、スポットオン）、半固体（例えばクリーム、ゲル）および固体（例えば貼付剤、粉剤、カラー）を含む。動物用の代表的な局所製剤は、液体または半液体剤形である。経皮投与および粘膜投与における代表的な製剤には、例えば、ポアオン、スポットオン、ディップ剤、噴霧剤、ムース、シャンプー、パウダー、ゲル、ヒドロゲル、ローション、液剤、クリーム、軟膏、粉剤、粉衣、泡剤、フィルム、皮膚貼付剤、足バンド、カラー、耳タグ、ウェハ、スポンジ、ファイバー、包帯およびマイクロエマルションなどがある。液体製剤を皮膚上で局所的に使用する場合、それは例えば、注液（ポアオンまたはスポットオン）、延展、擦り込み、霧化、噴霧、液浸、入浴または洗浄によって投与することができる。

30

#### 【0168】

ポアオンまたはスポットオン法は例えば、動物の首または背骨上などの皮膚または外膜の特定の場所に製剤を施用することを含む。これは、例えばポアオンまたはスポットオン製剤の綿棒または液滴を被投与動物の皮膚もしくは外膜の比較的小さい面積（すなわち、動物被投与者の皮膚または外膜の約10%以下）に施用することで達成することができる。一部の実施形態において、当該化合物は、製剤中の成分の延伸性および動物の動きにより施用箇所から獣皮の広い面積に分散され、その間に平行して、皮膚から吸収され、動物被投与者の体液および/または組織を介して分配される。

40

#### 【0169】

非経口経路用の非経口製剤および送達システムは、液体（例えば溶液、懸濁液、乳濁液および再生用乾燥粉末）、半固体および固体（例えばインプラント）を含む。動物薬で使用される大半のインプラントは、圧縮錠または薬剤が非分解性ポリマーまたは押出製品内に均一に分散している分散マトリクス系である。

#### 【0170】

### 医薬組成物

本発明は、1以上、好ましくは一つの本発明による化合物を含む医薬組成物（または医薬品）に関するものでもある。その組成物は、1以上の医薬として許容される賦形剤を含んでいても良い（そして好ましくは含む）。医薬組成物についての下記の主題は、本発明

50

による使用に相当する化合物を含む医薬組成物にも適用可能である。

【0171】

本発明の医薬組成物は、例えば当業界で公知の方法によって製造することができる。これらの方法には例えば、各種の公知の混合、溶解、造粒、乳化、カプセル化、封入および凍結乾燥方法などがある。至適な製剤は、例えば投与経路（例えば、経口、注射、局所）によって決まる。

【0172】

固体剤形は例えば、例えば当該化合物を充填剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、香味剤（例えば、甘味剤）、緩衝剤、保存剤、医薬用色素もしくは顔料、および徐放剤と十分かつ均一に混和することで調製することができる。

10

【0173】

固体以外の経口剤形は、当該化合物を、例えば、1以上の溶媒、増粘剤、界面活性剤、保存剤、安定剤、樹脂、充填剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、崩壊剤、共溶媒、甘味剤、香味剤、芳香剤、緩衝剤、懸濁剤および医薬用の色素もしくは顔料と混和することで調製することができる。

【0174】

意図される結合剤には、例えばゼラチン、アカシアおよびカルボキシメチルセルロースなどがある。

【0175】

意図される滑沢剤には、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクなどがある。

20

【0176】

意図される崩壊剤には、例えばコーンスターチ、アルギン酸、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびナトリウムクロスカルメロースなどがある。

【0177】

意図される緩衝剤には、例えばクエン酸ナトリウムならびに炭酸および重炭酸マグネシウムおよびカルシウムなどがある。

【0178】

意図される溶媒には、例えば水、石油、動物油、植物油、鉱油および合成油などがある。生理食塩水またはグリコール類（例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、またはポリエチレングリコール）も含まれ得る。その溶媒は好ましくは、組成物を貯蔵および使用する温度で化合物が溶解した状態に維持される上で十分な化学特性および量を有するものである。

30

【0179】

意図される増粘剤には例えば、ポリエチレン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピル-メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸ナトリウム、カルボマー、ポビドン、アカシア、グアーガム、キサンタンガム、トラガカント、メチルセルロース、カルボマー、キサンタンガム、グアーガム、ポビドン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、カルボキシビニルポリマー類、カラギーナン、ヒドロキシエチルセルロース、ラボナイト、セルロースエーテル類の水溶性塩、天然ガム類、コロイド状ケイ酸マグネシウムアルミニウムもしくは微粉碎シリカ、ペンタエリトリールのアルキルエーテルもしくはまたはショ糖のアルキルエーテルと架橋されたアクリル酸のホモポリマー、およびカルボマー類などがある。

40

【0180】

意図される界面活性剤には、例えばポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレンモノアルキルエーテル類；ショ糖モノエステル類；ラノリンエステル類およびエーテル類；硫酸アルキル塩；および脂肪酸のナトリウム、カリウム、およびアンモニウム塩などがある。

【0181】

50

意図される保存剤には、例えばフェノール、パラヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル類（例えば、p - ヒドロキシ安息香酸メチル（または「メチルパラベン」）および p - ヒドロキシ安息香酸プロピル（または「プロピルパラベン」））、ソルビン酸、o - フェニルフェノール安息香酸およびその塩、クロロブタノール、ベンジルアルコール、チメロサル、酢酸および硝酸フェニル第二水銀、ニトロメルゾール、塩化ベンザルコニウムおよび塩化セチルピリジニウムなどがある。

【 0 1 8 2 】

意図される安定剤には、例えばキレート剤および酸化防止剤などがある。

【 0 1 8 3 】

固体剤形はさらに、例えば、化合物の放出を制御するための 1 以上の賦形剤を含むことができる。例えば、当該化合物が、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース中に分散されていても良いことが意図される。一部の経口剤形（例えば、錠剤および丸薬）を、腸溶コーティングを施して調製することもできる。

【 0 1 8 4 】

局所投与経路では、例えば、医薬として許容される液体媒体中に溶解、懸濁もしくは乳濁した化合物を含む濃厚液または半液体溶液、懸濁液（水溶液または非水溶液）、乳濁液（油中水型または水中油型）またはマイクロエマルションを用いる。そのような実施形態では、結晶化阻害薬を存在させても良い。

【 0 1 8 5 】

そのようなポアオンまたはスポットオン製剤は、好適な皮膚適合性の溶媒もしくは溶媒混合物中に当該化合物を溶解、懸濁もしくは乳濁させることで調製することができる。他の賦形剤も含ませることができ、例えば界面活性剤、着色剤、酸化防止剤、安定剤、接着剤などがある。意図される溶媒には、例えば、水、アルカノール、グリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェノキシエタノール、酢酸エチル、酢酸ブチル、安息香酸ベンジル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、アセトン、メチルエチルケトン、芳香族および/または脂肪族の炭化水素、植物油もしくは合成油、DMF、液体パラフィン、シリコーン、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン、または 2, 2 - ジメチル - 4 - オキシ - メチレン - 1, 3 -ジオキサランなどがある。

【 0 1 8 6 】

一部の実施形態において、局所製剤（特には、ポアオンまたはスポットオン製剤）は、皮膚を通して血流、他の体液（リンパ液）および/または身体組織（脂肪組織）への化合物の吸収もしくは浸透を促進する担体を含む。皮膚浸透促進剤の意図される例には、例えばジメチルスルホキシド、ミリスチン酸イソプロピル、ペラルゴン酸ジプロピレングリコール、シリコーンオイル、脂肪族エステル類、トリグリセリド類および脂肪アルコール類などがある。

【 0 1 8 7 】

局所製剤も（またはあるいは）、例えば、1 以上の展着剤を含むことができる。これらの物質は、動物被投与者の外膜または皮膚上に有効成分を分布させる上で役立つ担体として作用する。それらは、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ペラルゴン酸ジプロピレングリコール、シリコーンオイル類、脂肪酸エステル類、トリグリセリド類および/または脂肪アルコール類などがあり得る。各種展着性オイル/溶媒の組み合わせも好適であることができ、例えば油状溶液、アルコール性およびイソプロパノール性溶液（例えば、2 - オクチルドデカノールまたはオレイルアルコールの溶液）、モノカルボン酸のエステルの溶液（例えば、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ラウリン酸シュウ酸エステル、オレイン酸オレイルエステル、オレイン酸デシルエステル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸オレイル、オレイン酸デシル、および炭素数 12 から 18 個の炭素鎖を有する飽和脂肪アルコールのカプロン酸エステル）、ジカルボン酸のエステルの溶液（例えば、フタル酸ジブチル、イソフタル酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソプロピルエ



ステルおよびアジピン酸ジ - n - ブチル)、または脂肪酸のエステルの溶液(例えば、グリコール類)などがある。製剤が展着剤を含む場合、例えばピロリジン - 2 - オン、N - アルキルピロリジン - 2 - オン、アセトン、ポリエチレングリコールまたはそのエーテルもしくはエステル、プロピレングリコール、または合成トリグリセリド類などの分散剤を含むことが有利でもあり得る。

#### 【0188】

例えば軟膏で製剤される場合、当該化合物は、例えばパラフィン系または水混和性の軟膏基剤と混和させることが可能であることが意図される。クリームで製剤される場合、当該化合物を、例えば水中油型クリーム基剤を用いて製剤することが可能であることが意図される。場合により、クリーム基剤の水層は、例えば少なくとも約30%(重量基準)の

10

#### 【0189】

注射製剤は、例えば好適な溶媒、可溶化剤、保護剤、分散剤、湿展剤および/または懸濁剤を用いて公知の技術に従って調製することができる。意図される担体材料には、例えば、水、エタノール、ブタノール、ベンジルアルコール、グリセリン、1,3-ブタンジオール、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液、無菌性固定油(例えば、合成モノもしくはジグリセリド)、植物油(例えば、トウモロコシ油)、デキストロース、マンニトール、脂肪酸(例えば、オレイン酸)、ジメチルアセトアミド、界面活性剤(例えば、イオン系およびノニオン系洗浄剤)、N-メチルピロリドン、プロピレングリコール、および/またはポリエチレングリコール類(例えば、PEG400)などがある。意図される可溶化剤には、例えばポリビニルピロリドン、ポリオキシエチル化ヒマシ油、ポリオキシエチル化ソルビタンエステルなどがある。意図される保護剤には、例えばベンジルアルコール、トリクロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、n-ブタノールなどがある。

20

#### 【0190】

一部の実施形態において、非経口製剤は、例えば他の製剤について説明した担体材料のうちの1以上を有する無菌粉末または顆粒から調製される。当該化合物を、例えば水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ごま油、ベンジルアルコール、ナトリウムクロライドおよび/または各種緩衝剤を含む液体に溶解または懸濁させる。通常、必要に応じて好適な酸、塩基または緩衝剤を用いてpHを調節することができる。

30

#### 【0191】

所望に応じて、他の不活性成分を組成物に加えることができる。説明のため、これらには、例えばラクトース、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、第3リン酸カルシウム、第2リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム、カオリン、圧縮糖、デンプン、硫酸カルシウム、デキストロまたは微結晶セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、デンプン、ナトリウムデンプングリコレート、クロスポビドン、微結晶セルロース、トラガカント、ヒドロキシプロピルセルロース、アルファ化デンプン、ポビドン、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびメチルセルロースなどがあり得ることが意図される。

40

#### 【0192】

薬剤および各種賦形剤の製剤に関するさらなる態様が、例えばGennaro, A. R., et al., eds., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins, 20th Ed., 2000)に記載されている。薬剤および各種賦形剤の製剤に関する別の資料が、例えばLieberman, H. A., et al., eds., Pharmaceutical Dosage Forms (Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980)に記載されている。

50

## 【0193】

施用される剤形中の本発明による化合物の濃度は、例えば投与経路に応じて広範囲で変動し得る。概して、その濃度は約1から約70%（重量基準）である。一部のそのような実施形態において、例えば、その濃度は約1から約50%（重量基準）、または約10から約50%（重量基準）である。他の実施形態において、その濃度は約35から約65%（重量基準）、約40から約60%（重量基準）、約45から約55%（重量基準）、または約50%（重量基準）である。

## 【0194】

従って、別の態様において本発明は、駆虫薬的に有効量の1以上、好ましくは一つの本発明による化合物および1以上の医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

10

## 【0195】

いずれかの場合における剤形について選択される製剤の種類は、意図される特定の目的および本発明による化合物の物理特性、化学特性および生物特性によって決まる。

## 【0196】

本発明による化合物および医薬組成物は、動物の蠕虫感染などの寄生虫感染を治療する上で有用である。「有効量」は、動物における寄生虫数を軽減もしくは低下させ、および/または動物における寄生虫感染の進行を完全もしくは部分的に阻害する上で必要な化合物の量もしくは含量である。

## 【0197】

20

この量は、例えば物品、表面、葉もしくは動物を化合物と接触させることで、成長段階を含めた寄生虫などの病原体のサンプルを本発明による化合物と直接および/または間接的に接触させる前および後の両方の寄生虫数などの病原体数の観察または検出によって容易に決定される。

## 【0198】

これは、宿主動物の剖検後に直接、寄生虫（特に蠕虫類）をカウントすることで評価することができる。

## 【0199】

寄生虫数、特に消化管の蠕虫寄生虫の数の減少は別法として、糞便の卵または幼虫カウント差によって間接的に測定することができる。この場合、化合物の有効量は、処理の前後での被処理動物の糞便中の排泄された蠕虫の卵または幼虫数の低減によって決定される。イン・ビボ投与の場合、本発明による化合物は好ましくは、「医薬として有効量」または「駆虫薬として有効量」と同義である有効量で動物に投与される。

30

## 【0200】

意図される併用療法の例

本発明の方法および医薬組成物は、本発明による化合物または本発明による使用に相当する化合物が被投与者動物に投与される単独の有効成分である方法を包含するものである。しかしながら、その方法および医薬組成物は、化合物を1以上の他の医薬として許容される有効成分と組み合わせて投与する併用療法も包含することが意図される。他の有効成分は、例えば、1以上の他の本発明による化合物または1以上の他の本発明による使用に相当する化合物であってよい。あるいは（またはさらに）、他の有効成分は、本発明による化合物や本発明による使用に相当する化合物ではない1以上の医薬として許容される化合物であってよい。他の有効成分は、同一および/または異なる寄生虫および状態を標的とすることができる。

40

## 【0201】

当該化合物と併用投与することができる。意図される有効成分には、例えば医薬として許容される駆虫薬、殺虫薬および殺ダニ剤、昆虫成長調節剤、抗炎症剤、抗感染薬、抗原虫薬、ホルモン、皮膚科製剤（例えば、防腐剤および消毒剤）、および疾患予防のための免疫生物剤（例えば、ワクチンおよび抗血清）などがある。

## 【0202】

50

従って本発明は、a) 本発明による1以上の化合物または本発明による使用に相当する1以上の化合物を、b) 成分a)とは構造が異なる医薬としての使用に関するものでもある。活性化合物b)は好ましくは駆虫薬化合物であり、より好ましくは、塩、溶媒和物もしくはN - オキサイド類などの全ての医薬としての許容される形態を含むアベルメクチン類(例えば、イベルメクチン、セラメクチン、ドラメクチン、アバメクチンおよびエプリノメクチン);ミルベマイシン類(モキシデクチンおよびミルベマイシンオキシム);プロ - ベンズイミダゾール類(例えば、フェバンテル、ネトピミンおよびチオファネート);チアゾールベンズイミダゾール誘導体(例えば、チアベンダゾールおよびカンベンダゾール)またはカーバメートベンズイミダゾール誘導体(例えば、フェンベンダゾール、アルベンダゾール(オキサイド)、メベンダゾール、オクスフェンダゾール、パーベンダゾール、オキシベンダゾール、フルベンダゾールおよびトリクラベンダゾール)などのベンズイミダゾール誘導体;イミダゾチアゾール類(例えば、レバミゾールおよびテトラミゾール);テトラヒドロピリミジン(モランテルおよびピランテル)、有機リン剤(例えば、トリクロルホン、ハロキソン、ジクロロボスおよびナフタロボス);サリチルアニリド類(例えば、クロサンテル、オキシクロザニド、ラフォキサニドおよびニクロサミド);ニトロフェノール系化合物(例えば、ニトロキシニルおよびニトロスカネイト);ベンゼンジスルホンアミド類(例えば、クロルスロン);ピラジニソキノリン類(例えば、プラジカンテルおよびエブシプランテル);複素環化合物(例えば、ピペラジン、ジエチルカルバマジン、ジクロロフェンおよびフェノチアジン);ヒ素化合物(例えば、チアセタルサミド、メロルサミン(melorsamine)およびアルセナマイド);シクロオクタデブシペプチド類(例えば、エモデブシド);およびパラヘルクアミド類(例えばデルカンテル);およびアミノ - アセトニトリル化合物(例えばモネバンテル、AAD1566);トリベンジミジン(アミジン化合物);アミジン化合物(例えば、アミダンテルおよびトリベンジミジン)からなる群から選択されるものである。

#### 【0203】

好ましい組み合わせは、a) 下記の表AおよびBの化合物A - 1からA - 697、Aa - 1からAa - 5およびB - 1からB - 204ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態(またはそれらの塩、溶媒和物、N - オキサイドまたはプロドラッグ)の群から選択される一つの化合物およびb) 塩などの全ての医薬としての許容される形態を含む駆虫薬であるアベルメクチン類(例えば、イベルメクチン、セラメクチン、ドラメクチン、アバメクチン、エマメクチンおよびエプリノメクチン);ミルベマイシン類(モキシデクチンおよびミルベマイシンオキシム);プロ - ベンズイミダゾール類(例えば、フェバンテル、ネトピミンおよびチオファネート);トリクラベンダゾールなどのベンズイミダゾール誘導体、チアゾールベンズイミダゾール誘導体(例えば、チアベンダゾールおよびカンベンダゾール)、カーバメートベンズイミダゾール誘導体(例えば、フェンベンダゾール、アルベンダゾール(オキサイド)、メベンダゾール、オクスフェンダゾール、パーベンダゾール、オキシベンダゾール、フルベンダゾール);イミダゾチアゾール類(例えば、レバミゾールおよびテトラミゾール);テトラヒドロピリミジン類(モランテルおよびピランテル)、有機リン剤(例えば、トリクロルホン、ハロキソン、ジクロロボスおよびナフタロボス);サリチルアニリド類(例えば、クロサンテル、オキシクロザニド、ラフォキサニドおよびニクロサミド);ニトロフェノール系化合物(例えば、ニトロキシニルおよびニトロスカネイト);ベンゼンジスルホンアミド類(例えば、クロルスロン);ピラジニソキノリン類(例えば、プラジカンテルおよびエブシプランテル);複素環化合物(例えば、ピペラジン、ジエチルカルバマジン、ジクロロフェンおよびフェノチアジン);ヒ素化合物(例えば、チアセタルサミド、メロルサミンおよびアルセナマイド);シクロオクタデブシペプチド類(例えば、エモデブシド);およびパラヘルクアミド類(例えばデルカンテル);アミノ - アセトニトリル化合物(例えばモネバンテル、AAD1566);トリベンジミジン(アミジン化合物);アミダンテル(アミジン化合物)からなる群から選択される一つの化合物を含むものである。

## 【 0 2 0 4 】

好ましい組み合わせは、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態（またはそれらの塩、溶媒和物または N - オキサイド）の群から選択される少なくとも一つの化合物および

アバメクチン、イベルメクチン、エマメクチン、エブリノメクチン、ドラメクチン、モキシデクチン、セラメクチン、ミルベマイシンオキシム；または

クロサンテル、オキシクロザニド、ラフォキサニド、ニクロサミド；または

ニトロキシニル、ニトロスカネイト、クロルスロン；または

ブラジカンテルおよびエブシブランテル；または

エモデブシド、デルカンテル、モネパンテル

を含むものである。

10

## 【 0 2 0 5 】

そのような組み合わせの例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとアバメクチンとの組み合わせである。

## 【 0 2 0 6 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとイベルメクチンとの組み合わせである。

20

## 【 0 2 0 7 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとエマメクチンとの組み合わせである。

## 【 0 2 0 8 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとエブリノメクチンとの組み合わせである。

## 【 0 2 0 9 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとドラメクチンとの組み合わせである。

30

## 【 0 2 1 0 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとモキシデクチンとの組み合わせである。

## 【 0 2 1 1 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとミルベマイシンオキシムとの組み合わせである。

40

## 【 0 2 1 2 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとクロサンテルとの組み合わせである。

## 【 0 2 1 3 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとオキシクロザニドとの組み合わせである。

## 【 0 2 1 4 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5

50

および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとラフォキサニドとの組み合わせである。

【0215】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとニコロサミドとの組み合わせである。

【0216】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとニトロキシニルとの組み合わせである。

10

【0217】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとニトロスカネイトとの組み合わせである。

【0218】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとクロルスロンとの組み合わせである。

【0219】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとブラジカンテルとの組み合わせである。

20

【0220】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとエブシプランテルとの組み合わせである。

【0221】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとエモデプシドとの組み合わせである。

30

【0222】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとデルカンテルとの組み合わせである。

【0223】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つとモネパンテルとの組み合わせである。

【0224】

そのような組み合わせの例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とアバメクチンとの組み合わせである。

40

【0225】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とイベルメクチンとの組み合わせである。

【0226】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とエマメクチンとの組み合わせである。

50

## 【 0 2 2 7 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とエプリノメクチンとの組み合わせである。

## 【 0 2 2 8 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とドラメクチンとの組み合わせである。

## 【 0 2 2 9 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とモキシデクチンとの組み合わせである。

10

## 【 0 2 3 0 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とミルベマイシンオキシムとの組み合わせである。

## 【 0 2 3 1 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とクロサンテルとの組み合わせである。

20

## 【 0 2 3 2 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とオキシクロザニドとの組み合わせである。

## 【 0 2 3 3 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とラフォキサニドとの組み合わせである。

## 【 0 2 3 4 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とニクロサミドとの組み合わせである。

30

## 【 0 2 3 5 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とニトロキシニルとの組み合わせである。

## 【 0 2 3 6 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とニトロスカネイトとの組み合わせである。

40

## 【 0 2 3 7 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とクロルスロンとの組み合わせである。

## 【 0 2 3 8 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とブラジカンテルとの組み合わせである。

## 【 0 2 3 9 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5

50

および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とエプシランテルとの組み合わせである。

【 0 2 4 0 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とエモデプシドとの組み合わせである。

【 0 2 4 1 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とデルカンテルとの組み合わせである。

10

【 0 2 4 2 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの塩とモネパンテルとの組み合わせである。

【 0 2 4 3 】

そのような組み合わせの例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とアバメクチンとの組み合わせである。

【 0 2 4 4 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とイベルメクチンとの組み合わせである。

20

【 0 2 4 5 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とエマメクチンとの組み合わせである。

【 0 2 4 6 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とエプリノメクチンとの組み合わせである。

30

【 0 2 4 7 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とドラメクチンとの組み合わせである。

【 0 2 4 8 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とモキシデクチンとの組み合わせである。

【 0 2 4 9 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とミルベマイシンオキシムとの組み合わせである。

40

【 0 2 5 0 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とクロサンテルとの組み合わせである。

【 0 2 5 1 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とオキシクロザニドとの組み合わせである。

50

## 【 0 2 5 2 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とラフォキサニドとの組み合わせである。

## 【 0 2 5 3 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とニコロサミドとの組み合わせである。

## 【 0 2 5 4 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とニトロキシニルとの組み合わせである。

10

## 【 0 2 5 5 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とニトロスカネイトとの組み合わせである。

## 【 0 2 5 6 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とクロルスロンとの組み合わせである。

20

## 【 0 2 5 7 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とブラジカンテルとの組み合わせである。

## 【 0 2 5 8 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とエプシプランテルとの組み合わせである。

## 【 0 2 5 9 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とエモデブシドとの組み合わせである。

30

## 【 0 2 6 0 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とデルカンテルとの組み合わせである。

## 【 0 2 6 1 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの溶媒和物とモネパンテルとの組み合わせである。

40

## 【 0 2 6 2 】

そのような組み合わせの例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとアバメクチンとの組み合わせである。

## 【 0 2 6 3 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとイベルメクチンとの組み合わせである。

## 【 0 2 6 4 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5

50



および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとエマメクチンとの組み合わせである。

【0265】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとエブリノメクチンとの組み合わせである。

【0266】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとドラメクチンとの組み合わせである。

10

【0267】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとモキシデクチンとの組み合わせである。

【0268】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとミルベマイシンオキシムとの組み合わせである。

【0269】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとクロサンテルとの組み合わせである。

20

【0270】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとオキシクロザニドとの組み合わせである。

【0271】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとラフォキサニドとの組み合わせである。

30

【0272】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとニクロサミドとの組み合わせである。

【0273】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとニトロキシニルとの組み合わせである。

【0274】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとニトロスカネイトとの組み合わせである。

40

【0275】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとクロルスロンとの組み合わせである。

【0276】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 697、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 204 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとブラジカンテルとの組み合わせである。

50

## 【 0 2 7 7 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとエプシプランテルとの組み合わせである。

## 【 0 2 7 8 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとエモデプシドとの組み合わせである。

## 【 0 2 7 9 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとデルカンテルとの組み合わせである。

## 【 0 2 8 0 】

他の例は、下記の表 A および B の化合物 A - 1 から A - 6 9 7、A a - 1 から A a - 5 および B - 1 から B - 2 0 4 ならびにこれらの表の底部で言及されている変形形態のうちの一つの N - オキサイドとモネパンテルとの組み合わせである。

## 【 0 2 8 1 】

本明細書に記載の化合物は、医薬として許容される殺虫剤または殺ダニ剤と組み合わせることができる。そのような医薬として許容される殺虫剤および殺ダニ剤には、例えば、アセタミプリド、アセトプロール、アミトラズ、アミドフルメト、アベルメクチン、アザジラクチン、ピフェントリン、ピフェナゼート、ブプロフェジン、ピストリフルロン、クロルフェナピル、クロルフルアズロン、クロラントラニリプロール、クロルピリホス、クロマフェノジド、クロチアニジン、シアントラニリプロール、シフルメトフェン、シフルトリン、シハロトリン、シハロトリン、シミアゾール、シベルメトリン、シロマジン、デルタメトリン、デミディトラズ、ジアフェンチウロン、ジアジノン、ジフルベンズロン、ジメフルトリン、ジノテフラン、エマメクチン、エスフェンバレレート、エチプロール、フェノキシカルブ、フェンプロパトリン、フェンバレレート、フィプロニル、フロニカミド、フルベンジアミド、フルシトリネート、タウフルバリネート、フルフェノクスロン、ハロフェノジド、ヘキサフルムロン、イミダクロプリド、インドキサカルブ、ルフェヌロン、メタフルミゾン、メトプレン、メトフルトリン、メトキシフェノジド、ニテンピラム、ノバルロン、ノビフルムロン、ベルメトリン、ホスメト、プロフルトリン、プロトリフェンブテ、ピメトロジン、ピラフルプロール、ピレトリン、ピリダリル、ピリフルキナゾン、ピリプロール、ピリプロキシフェン、ロテノン、リアノジン、スピネトラム、スピノサド、スピロジクロフェン、スピロメシフェン、スピロテトラマト、スルホクサフロール、テブフェノジド、テブフェンピラド、テフルベンズロン、テフルトリン、テトラクロルピンホス、テトラメチルフルトリン、チアクロプリド、チアメトキサム、トルフェンピラド、トラロメトリン、およびトリフルムロンなどがある。殺虫剤および殺ダニ剤などの抗寄生虫薬について論じた一般的参考文献には、例えば The Pesticide Manual, 13th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U. K. (2003) などがある。

## 【 0 2 8 2 】

本明細書に記載の化合物は、医薬として許容される昆虫成長調節剤と組み合わせることができる。そのような医薬として許容される昆虫成長調節剤には、例えば、メトプレン、ピリプロキシフェン、テトラヒドロアザジラクチン、クロルフルアズロン、シロマジン、ジフルベンズロン、フルアズロン、フルシクロクスロン、フルフェノクスロン、ヘキサフルムロン、ルフェヌロン、イフェヌロン、テブフェノジドおよびトリフルムロンなどがある。これらの化合物は、動物被検者に対して、そして動物被検者の環境内で、卵を含む昆虫発達の全ての段階で寄生虫感染の初期治療および持続的治療の両方を提供する傾向にある。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 8 3 】

本明細書に記載の化合物は、医薬として許容される抗原虫薬と組み合わせることができる。そのような医薬として許容される抗原虫薬には、例えばトルトラズリルおよびポナズリルのようなトリアジントリオン類およびクラズリル、ジクラズリルおよびレトラズリルなどのトリアジンジオン類などがある。

## 【 0 2 8 4 】

一部の意図される実施形態において、当該化合物は、例えばWO 2 0 1 0 / 7 5 5 9 1 に記載の化合物などのジヒドロアゾール化合物とともに投与される。

## 【 0 2 8 5 】

一部の意図される実施形態において、当該化合物は、例えばWO 2 0 1 0 / 0 5 3 5 1 7 に記載のバチルス・チューリングエンシス (*Bacillus thuringensis*) 結晶タンパク質などの駆虫性タンパク質とともに投与される。

## 【 0 2 8 6 】

一部の意図される実施形態において、当該化合物は、例えば欧州特許出願EP 0 5 3 9 5 8 8 または国際特許出願公開WO 2 0 0 7 / 1 1 5 6 4 3 に記載のピリジルメチルアミン誘導体などのピリジルメチルアミン誘導体とともに投与される。

## 【 0 2 8 7 】

一部の意図される実施形態において、当該化合物は、例えば米国特許第5, 399, 582号; 同5, 945, 317号; 同5, 962, 499号; 同5, 834, 260号; 同6, 221, 894号; もしくは同5, 595, 991号; または国際特許出願公開1996/29073に記載の化合物などのノズリスポリン酸類およびそれらの誘導体とともに投与される。

## 【 0 2 8 8 】

当該化合物との併用療法で有用であることが意図される他の抗寄生虫化合物には、例えば、米国特許出願公開番号2005-0182059に記載のイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン化合物; 米国特許第7, 361, 689号に記載の1-(4-モノおよびジ-ハロメチルスルホニルフェニル)-2-アシルアミノ-3-フルオロプロパノール化合物; 米国特許第7, 312, 248号に記載のトリフルオロメタンスルホンアニリドオキシムエーテル化合物; 米国特許出願公開2006-0281695に記載のn-[ (フェニルオキシ) フェニル ] - 1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホンアミドおよびn-[ (フェニルスルファニル) フェニル ] - 1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホンアミド化合物; および米国特許出願公開2006/0128779に記載の2-フェニル-3-(1H-ピロール-2-イル) アクリロニトリル化合物; WO特許出願公開2005-085216、WO2007-026965、WO2007-070606、WO2007-075459、WO2007-079162、WO2007-105814、WO2007-125984、WO2008-019760、WO2008-122375、WO2008-150393、WO2009-002809、WO2009-003075、WO2009-022746、WO2009-035004、WO2009-045999、WO2009-051956、WO2009-035004に記載のイソオキサゾリン化合物などがある。

## 【 0 2 8 9 】

意図される併用療法において、本発明による化合物を他の有効成分の前に、それと同時に、および/またはその後で投与することができる。加えて、本発明による化合物を他の有効成分と同じ組成物で、および/または他の有効成分とは別の組成物で投与することができる。さらに、本発明による化合物および他の有効成分を、同一および/または異なる投与経路を介して投与することができる。

## 【 0 2 9 0 】

本発明による化合物が併用療法で投与される場合、有効成分の重量比は大きく変動し得る。この比に影響を与える因子としては、例えば、特定の化合物; 併用療法で投与される他の有効成分が何であるか; 当該化合物および他の有効成分の投与経路; 標的の状態およ

10

20

30

40

50

び病原体；動物の種類（例えば種および血統）、年齢、大きさ、性別、食餌、活性および状態；ならびに当該化合物および他の有効成分の活性、効力、薬物動態プロファイルおよび毒性プロファイルなどの薬理的考慮事項などがある。一部の意図される実施形態において、例えば、当該化合物の他の有効成分に対する重量比は、例えば、約 1 : 3 0 0 0 から約 3 0 0 0 : 1 である。一部のそのような場合、その重量比は約 1 : 3 0 0 から約 3 0 0 : 1 である。他のそのような場合、その重量比は約 1 : 3 0 から約 3 0 : 1 である。

#### 【 0 2 9 1 】

他の有効成分に加えて、当該化合物を、その化合物の活性（または安全性などの他の特性）に有利に影響する（例えば向上もしくは延長する）1 以上の他の化合物とともに投与することができると考えられる。例えば、当該化合物を、例えばピペロニルブトキシド（P B O）およびリン酸トリフェニル（T P P）などの 1 以上の共力剤とともに投与可能であることが意図される。他の共力剤としては、例えば N - （ 2 - エチルヘキシル ） - 8 , 9 , 1 0 - トリノルボルン - 5 - エン - 2 , 3 - ジカルボキサミド（「 E N T 8 1 8 4 」または「 M G K 2 6 4 」としても知られる。）およびベルブチン（「 M B - 5 9 9 」としても知られる。）などがある。

10

#### 【 0 2 9 2 】

本発明は、また、例えば、上記の治療方法を実施する際の使用に好適なキットに関するものでもある。当該キットは、1 以上の本発明の化合物および追加の成分を含む。その追加成分は、例えば、別の成分（例えば、賦形剤または有効成分）、本発明の化合物と別の成分を組み合わせるための装置および / または本発明の化合物を投与するための装置、または診断ツールの 1 以上であってよい。

20

#### 【 0 2 9 3 】

本発明に従って使用される化合物は、寄生虫感染の治療において優れた活性を示し、さらには治療を受ける動物において許容されるものである。

#### 【 0 2 9 4 】

本発明の化合物は、農学的には食性無脊椎有害生物からの農作物の保護において、さらには非農学的には食性無脊椎有害生物からの他の園芸用の作物および植物の保護において有用である。

#### 【 0 2 9 5 】

無脊椎有害生物は、農作物または他の園芸用の作物および植物に対して損害を生じさせる昆虫、ダニ、軟体動物、真菌および線虫である。

30

#### 【 0 2 9 6 】

本発明の化合物および組成物の非農学的使用には、貯蔵された穀物、豆類および他の食品ならびに衣類およびカーペットなどのテキスタイルでの無脊椎有害生物の防除などがある。式（ I ）の化合物および組成物の非農学的使用には、観賞植物、森林で、庭園で、道路沿いおよび鉄道敷設用地に沿って、そして芝地、ゴルフコースおよび牧草地などの芝生上での無脊椎有害生物の防除などもある。

#### 【 0 2 9 7 】

本発明の化合物は、担体として働く界面活性剤、固体希釈剤および液体希釈剤からなる群から選択される少なくとも一つの追加の成分とともに、組成物中、すなわち製剤中の無脊椎有害生物防除用の有効成分として用いられる。その製剤または組成物の成分は、有効成分の物理特性、施用形態および土壌の種類、湿度および温度などの環境因子と調和するように選択される。

40

#### 【 0 2 9 8 】

無脊椎有害生物は、農学的および非農学的用途において、1 以上の式（ I ）の化合物、代表的には組成物の形態で、生理的に有効量で、農学的および / または非農学的な侵襲場所などの有害生物の環境に、保護すべき区域に、または防除すべき有害生物に直接施用することで防除される。

#### 【 0 2 9 9 】

本発明の化合物を含む好適な組成物の例には、追加の活性化合物が本発明の化合物と同

50

じ顆粒上に、または本発明の化合物の顆粒とは別の顆粒上に存在する顆粒組成物などがある。

【0300】

本発明の化合物または組成物との接触を行って農作物を無脊椎有害生物から保護するには、当該化合物または組成物は代表的には、植える前の作物の種子に、作物植物の葉部（例えば、葉、茎、花、果実）に、または作物を植える前または植えた後に土壌その他の成長培地に施用される。

【0301】

接触方法の1実施形態は噴霧によるものである。あるいは、本発明の化合物を含む顆粒組成物を、植物の葉部または土壌に施用することができる。植物を本発明の化合物を含む組成物と接触させることで植物による取り込みを介して、本発明の化合物を効果的に送達させることもできる。

10

【0302】

実施例

下記の実施例は、例示的なものに過ぎず、いかなる形でも本開示の残りの部分に限定を加えるものではない。

【0303】

A．本明細書による化合物の合成の概要説明

本明細書に記載の化合物は、各種合成経路によって得ることができる。当業者であれば、式(I)で定義の基の性質に応じて、明細書に記載の化合物を得るための合成経路を選択するであろう。それを下記の図式に示しているが、そのスキームは例示的なものに過ぎず、いかなる形でも本開示の残りの部分に限定を加えるものではない。

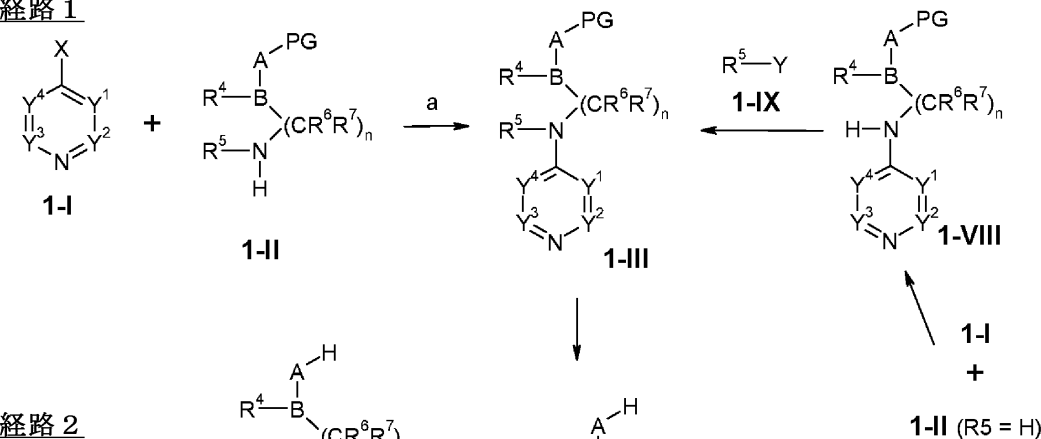
20

【0304】

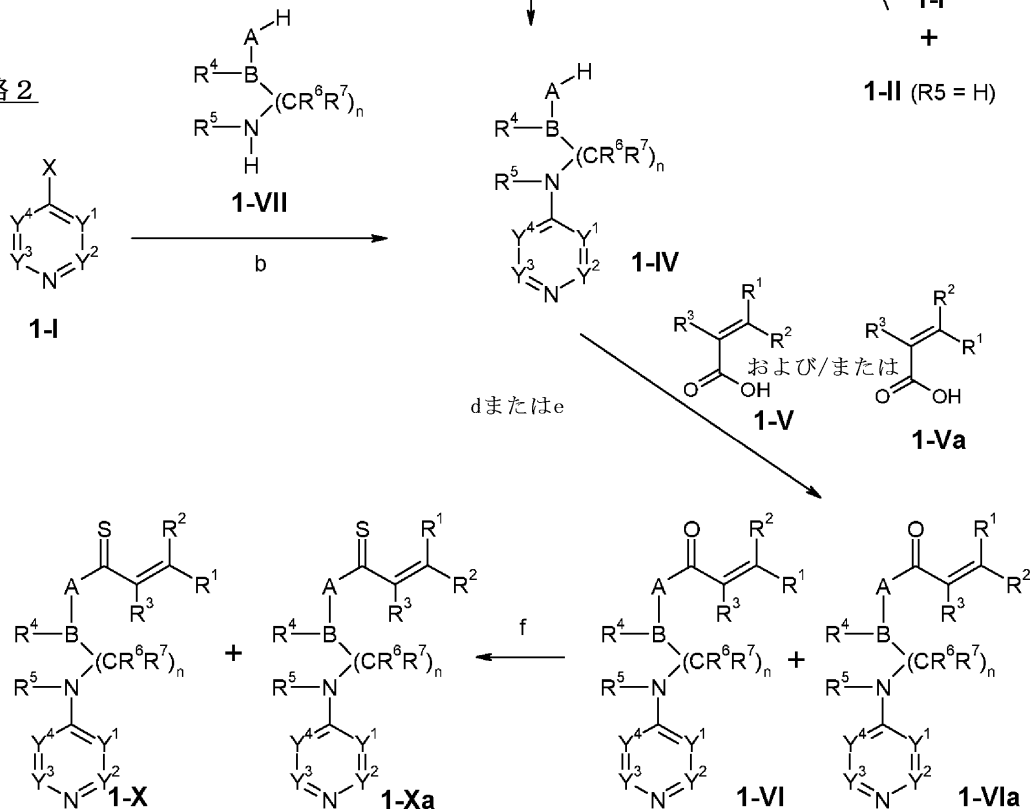
スキーム1：

## 【化 1 2】

## 経路 1



## 経路 2



## 【 0 3 0 5 】

条件例：a：酢酸パラジウム、2，2 - ビス（ジフェニルホスフィノ） - 1，1 - ビナフチル（BINAP）、炭酸セシウム、ジオキサン；b：1 - メトキシ - 2 - プロパノール、110；d：オキサリルクロライド、ジクロロメタン（DCM）、ジメチルホルムアミド（DMF）、次にDCM、トリエチルアミン（TEA）；e：2 - （1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル） - 1，1，3，3 - テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート（HBTU）、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、室温；f：ローソン試薬、テトラヒドロフラン（THF）、130。

## 【 0 3 0 6 】

一般式 1 - V I の化合物は、スキーム 1 に示した方法に従って合成することができる。経路 2 において、ヘテロアリアル化合物 1 - I をジアミン 1 - V I I と反応させて、1 - I V を得る。1 - I は好適な脱離基 X を含み、それは好ましくはクロロもしくはプロモなどのハロゲンまたはニトロ基である。1 - V I I との反応は、DMF またはジメチルアセトアミドなどの不活性溶媒中、好ましくはエチレングリコールモノメチルエーテルまたはプロピレングリコールモノメチルエーテルもしくは 1 - メトキシ - 2 - プロパノールなどのジオールから誘導された溶媒中、好ましくは高温で行う。その反応は、無希釈の反応物を用いて溶媒を用いずに行うこともできると考えられる。好ましくは、1 - V I I は過剰に用いる。追加の塩基を加えても良いと考えられる。あるいは、その反応は、溶媒として

のピリジン中で行うことができる。ジアミンは、経路1の1 - I Iのような好適な保護基で保護することができる。1 - I Iにおける窒素の好適な保護基 ( P G ) には、好ましくは *tert* - ブチルカーバメート ( B o c ) 、ベンジルカーバメート ( C b z ) などがあるが、これらに限定されるものではない。保護されたジアミン1 - I Iは、1 - V I Iと同じ条件下で反応させることができるか、あるいはジエチルエーテル、ジオキサンもしくはテトラヒドロフランのようなエーテル含有溶媒、好ましくはジオキサンまたはトルエンのような不活性溶媒などの溶媒中、酢酸パラジウムのようなPd含有分子、B I N A Pのようなリン含有配位子、炭酸セシウムもしくはナトリウム *tert* - ブトキシドのような塩基を用いるPd触媒反応を用いることができる。中間体1 - I I Iにおける保護基は、当業者に公知の方法によって除去することができる。例えば、P GがB o c基である場合、トリフルオロ酢酸または塩酸などの酸によってその保護基を除去して、アミン1 - I Vを得ることができる。他の好適な保護および脱保護方法は、例えば、Green and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, New York, 1999に記載されている。1 - Iおよび1 - I Iを反応させ、R<sup>5</sup>がHである場合は、得られた1 - V I I Iを1 - I Xと反応させて中間体1 - I I Iを得ることができる。1 - I Xは、好適な脱離基Y、例えばクロロを含み、基R<sup>5</sup>の性質に応じて、当業者に公知の条件下で反応するアルキル化剤もしくはアシル化剤である。1 - I Vを不飽和酸誘導体1 - Vでアシル化して、最終生成物1 - V Iを得る。1 - Vは異性体1 - V aを伴っている可能性があることから、1 - Vおよび1 - V aの混合物がそのアシル化段階で用いられる。この場合、1 - V Iおよび1 - V I aの混合物が形成され、それは当業者に公知の方法によって、例えばクロマトグラフィーによって分離することができる。あるいは、1 - V aをそのアシル化段階で純粋な形で用いて、1 - V I aを得ることができる。従って、以下の説明およびスキームにおいて酸1 - Vについて言及される場合、同じことが、純粋な形で、または1 - Vと1 - V aの混合物の形で異性体の酸1 - V aについて当てはまる。同じことが、1 - Vから誘導される反応生成物について当てはまる。異性体的に純粋な1 - Vまたは1 - V aをアシル化段階で用いる場合には、これらは純粋な形で得ることができ、または1 - Vと1 - V aの混合物を用いる場合には、これらは混合物として得ることができ、次に当業者に公知の方法によって、例えばクロマトグラフィーによって分離できると考えられる。当業者に公知の多くのアシル化法がある。I - Vは、オキサリルクロライド、塩化チオニルなどで酸塩化物に変換することができ、それは単離するか直接使用することで、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンのような塩基の存在下に1 - I Vと反応させて1 - V Iを得ることができる。その塩基をポリマー担持させて後処理を容易にすることも可能であると考えられる。その塩基は過剰に用いることができると考えられ、過剰分は水系後処理またはポリマー担持酸塩化物のようなポリマー担持試薬を用いて除去することが可能であると考えられる。酸I - Vは、N, N, N, N - テトラメチル - O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - ウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート ( H A T U ) 、 N, N, N, N - テトラメチル - O - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - ウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート ( H B T U ) 、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( H O A t ) 、 N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド ( D C C ) などのカップリング試薬を用いてアミンI - I Vと直接反応させることもできる。他の好適なアミドカップリング手順が、Goodman, M.; Felix, A.; Moroder, L.; Toniolo, C. in volume E22a of *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Synthesis of Peptides and Peptidomimetics*, 4<sup>th</sup> edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2002に記載されている。例えばマイクロ波加熱下にローソン試薬で処理することで、1 - V Iおよび1 - V I aをチオカルボニル類縁体1 - Xおよび1 - X aに変換することができる。他の方法が、例えばSmith, M. B.

10

20

30

40

50

; March, J.; March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Hoboken; New Jersey, 2007, 1277-1280に記載されている。一般式1-VIの化合物を $Y^1 - Y^4$ で置換することができる。この置換基はすでに、ヘテロアリール化合物1-I中に存在していることができる。それを化合物1-II、1-IVまたは1-VIに導入することも可能であることは、当業者には明らかであろう。例えば、1-Iにおける $Y^1 - Y^4$ を、例えばハロゲンのような脱離基となり得るものによって置換することができると考えられ、それは、別の基、例えば求核置換反応での求核性基によって置き換えることができる。あるいは、例えば、1-IIにおける $Y^1 - Y^4$ を、例えばハロゲンのような脱離基となり得るものによって置換されていても良いと考えられ、それは、別の基、例えば求核置換反応での求核性基によって置き換えることができる。あるいは、例えば、1-IVにおける $Y^1 - Y^4$ を、例えばハロゲンのような脱離基となり得るものによって置換されていても良いと考えられ、それは、別の基、例えば求核置換反応での求核性基によって置き換えることができる。1-Iは、例えば1-IIまたは1-VIIにおけるアミノ基のような反応相手1-IIまたは1-VIIに存在する基と反応することができる基によって、 $Y^1 - Y^4$ で置換されることもできると考えられる。この場合、1-Iにおける反応性基を、当業者に公知の方法により保護基によって保護することができる。例えば、1-Iをアシル基によって置換することができる。このアシル基は、例えばGreen and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, New York, 1999に記載の方法に従って、例えば1-IIまたは1-VIIとの反応の前にオキソランとして保護し、例えば1-IIまたは1-VIIとの反応後に水系酸によって脱保護することができる。同じことが、類似の形で下記のスキームに適用される。

#### 【0307】

ヘテロアリール化合物1-Iは、N-原子において酸素によって置換されてもよく、ヘテロアリール-N-オキシド、例えばキノリン-N-オキシドまたはピリジン-N-オキシドである。そのようなヘテロアリール-N-オキサイド類の合成方法が、例えば、R. Kreher (editor), volume E7a of Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Heterenes II, part 1, 4<sup>th</sup> edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1991に記載されている。スキーム1に記載の合成的変換によって、この場合は、例えば一般式1-VIおよび1-VIIaのヘテロアリール化合物の相当するヘテロアリール-N-オキサイドが生じることは、当業者には明らかであろう。

#### 【0308】

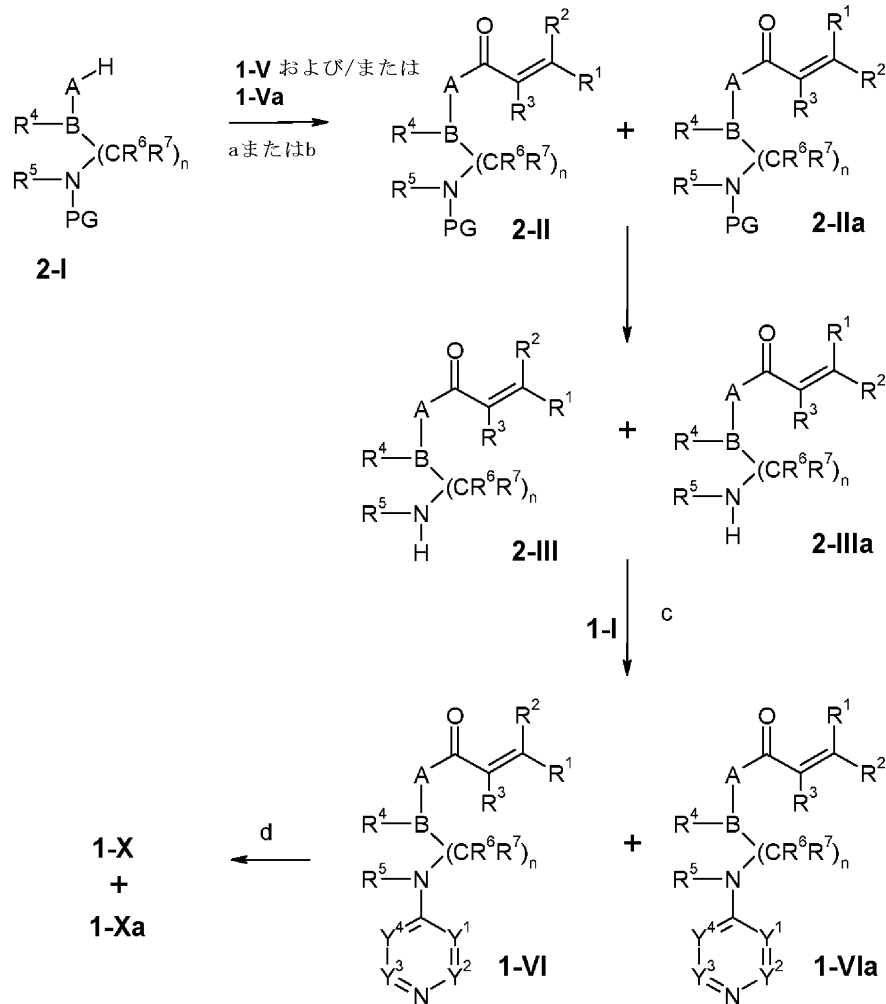
$Y^1 - Y^4$ において、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ が、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノカルボニルまたはフェニルによって置換されたCであり、 $R^{12}$ および $R^{13}$ のうちの少なくとも一つが、 $C_1 - C_6$ -アルコキシまたは $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシであり、BがNであり、AがNまたは結合であり、nが2であり、 $R^6$ および $R^7$ がHであり、 $R^4$ および $R^5$ が上記の式(I)または(II)の定義の通りである式1-IVの中間体は、新規であり、本発明の主題である。ある好ましい実施形態において、 $R^{12}$ は $C_1 - C_6$ -アルコキシまたは $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシであり、別の好ましい実施形態において $R^{13}$ は $C_1 - C_6$ -アルコキシまたは $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシである。

#### 【0309】

#### スキーム2



## 【化 1 3】



10

20

## 【0310】

条件の例： *a*：オキサリクロライド、DCM、DMF、次にDCM、トリエチルアミン；*b*：HBTU、N-エチル-ジイソプロピルアミン(EDI PA)、DMF、室温；*c*：酢酸パラジウム、BINAP、炭酸セシウム、ジオキサン；*d*：ローソン試薬、THF、130。

30

## 【0311】

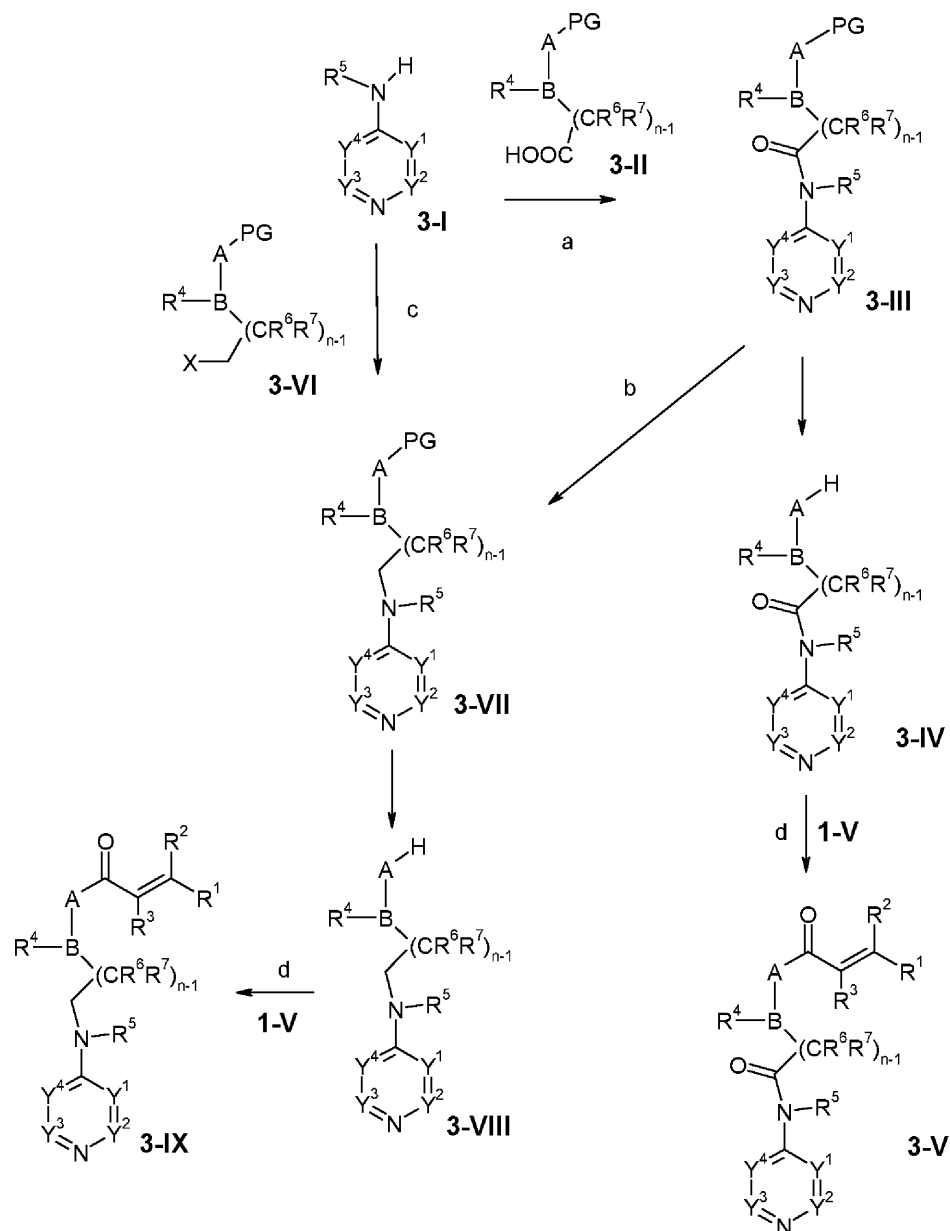
別の合成経路をスキーム2に示してある。ジアミン2-Iを、1-IVについて記載の方法に従って1-Vとカップリングさせ、次に1-IIIについて記載の方法に従って脱保護して2-IIIを得て、それを1-Iの1-IIとの反応について記載の方法に従って1-Iと反応させる。

## 【0312】

スキーム3

40

## 【化 1 4】



## 【0313】

条件の例：a：オキサリルクロライド、DCM、DMF、次にDCM、トリエチルアミン；b：LiAlH<sub>4</sub>、THF；c：DCM、トリエチルアミン；d：HBTU、EDIPA、DMF、室温。

## 【0314】

一般式 3-V の化合物は、スキーム 3 に示した方法に従って合成することができる。ヘテロアリアルアミノ化合物 3-I を、当業者に公知の方法によってアミノ酸誘導体 3-II でアシル化し、それらの方法の一部がスキーム 1 に記載されている。保護基 (PG) を除去し、アミン 3-IV を不飽和酸 1-V でアシル化して、スキーム 1 に記載されている方法によって最終生成物 3-V を得る。例えば水素化リチウムアルミニウムのような還元剤を用いて、3-III におけるオキソ基を還元して、3-VII を得ることができる。他の方法が、例えば Smith, M.B.; March, J.; March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Hoboken; New Jersey, 2007, 1841-1842 に記載されている。脱保護および不飽和酸によるアシル化の手順によって、最終生成物 3-IX が得られる。3-VII は、ヘテロアリアルアミノ化合物 3-I を 3-I

10

20

30

40

50

I に代えて 3 - V I と反応させることで得ることもできる。3 - V I は、例えば W O 2 0 0 6 / 6 0 4 6 1 ( 実施例 3 0 3 - 3 0 4 . 4 ) または E P 1 5 7 4 5 0 4 ( 実施例 2 ) に記載されている条件下に例えばクロライドまたはメタンスルホニルのような好適な脱離基 X を含む。アミノ酸誘導体 3 - I I は市販されており、当業者に公知の方法によって化合物 3 - V I に変換することができる。

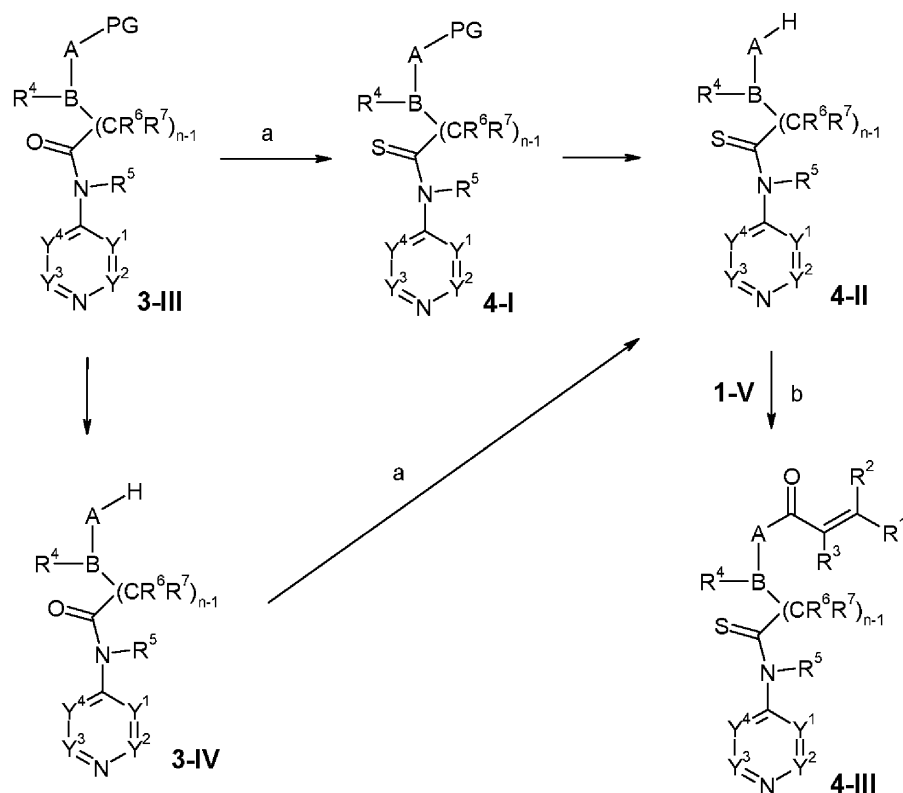
#### 【 0 3 1 5 】

Y<sup>1</sup> - Y<sup>4</sup> において、R<sup>1 2</sup>、R<sup>1 3</sup> R<sup>1 4</sup> および R<sup>1 5</sup> がハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル ) アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル ) アミノカルボニルまたはフェニルによって置換された C であり、R<sup>1 2</sup> および R<sup>1 3</sup> のうちの少なくとも一つが C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシであり、B が N であり、A が N または結合であり、n が 2 または 3 であり、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> が H であり、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が上記の式 ( I ) または ( I I ) の定義の通りである式 3 - I V の中間体は、新規であり、本発明の主題である。ある好ましい実施形態において、R<sup>1 2</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシであり、別の好ましい実施形態では R<sup>1 3</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシである。

#### 【 0 3 1 6 】

#### スキーム 4

#### 【 化 1 5 】



#### 【 0 3 1 7 】

条件の例：a：ローソン試薬；b：H B T U、ジイソプロピルエチルアミン、D M F、室温。

#### 【 0 3 1 8 】

一般式 4 - I I I の化合物は、スキーム 4 に示した方法に従って合成することができる。3 - I I I におけるオキソ基は、当業者に公知の方法によって、チオキソ基に変換することができ、例えばローソン試薬を用いることができる。この方法および他の方法につい

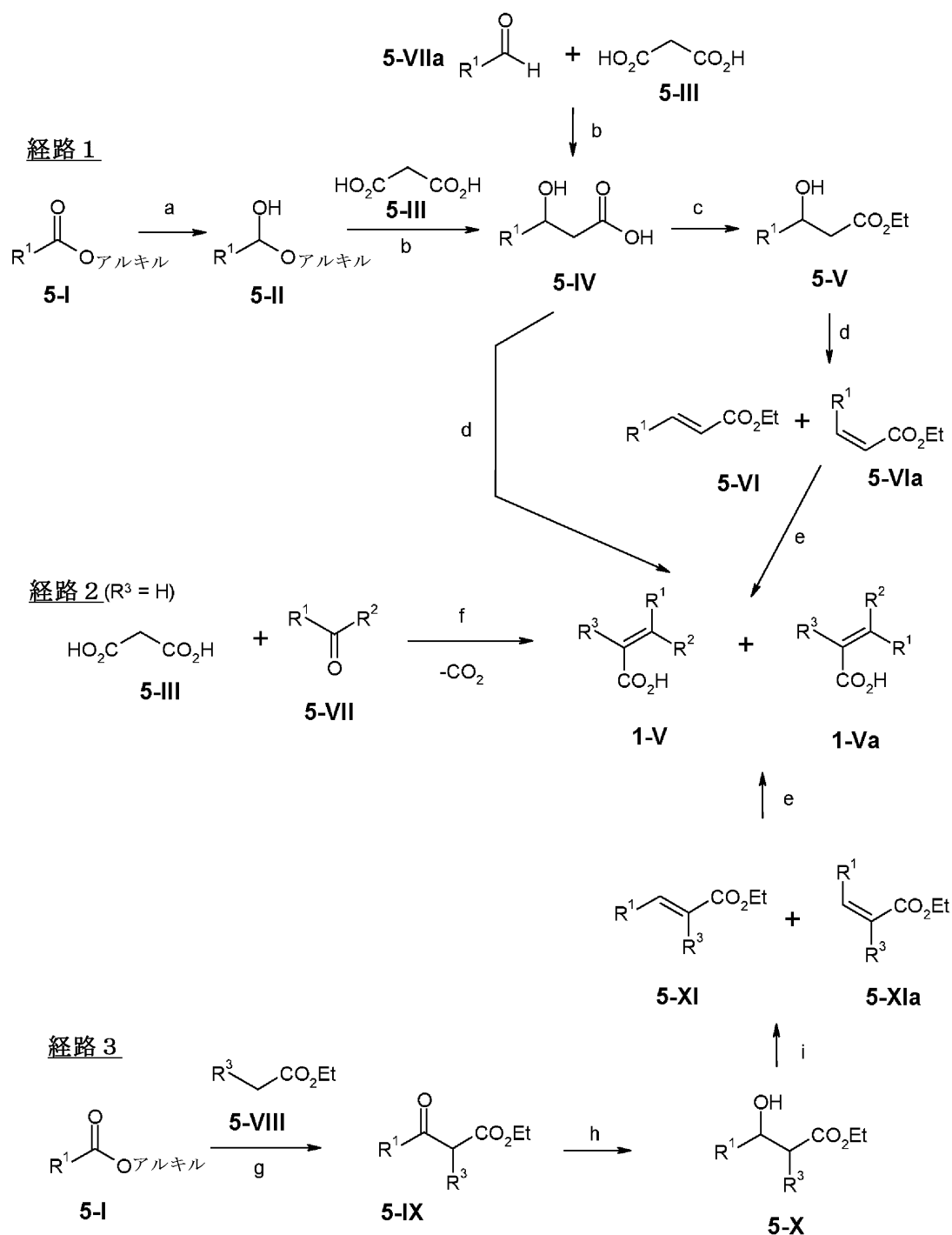
て、例えば Smith, M. B.; March, J.; March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Hoboken; New Jersey, 2007, 1277-1280 に記載されている。スキーム 1 に記載している脱保護および不飽和酸によるアシル化の手順によって、最終生成物 4 - III が得られる。あるいは、3 - III の 3 - IV への脱保護後にオキシ基のチオキシ基への変換を行って、チオキシ化合物 4 - II を得ることができ、それを次にアシル化して最終生成物 4 - III とする。

【0319】

Y<sup>1</sup> - Y<sup>4</sup> において、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> がハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシ、ニトリロ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル)アミノカルボニルまたはフェニルによって置換された C であり、R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> のうちの少なくとも一つが C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシであり、B が N であり、A が N または結合であり、n が 2 または 3 であり、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> が H であり、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が上記の式 (I) または (II) でのように定義される式 4 - II の中間体は、新規であり、本発明の主題である。ある好ましい実施形態において、R<sup>12</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシであり、別の好ましい実施形態では R<sup>13</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルコキシである。

【0320】

スキーム 5



## 【 0 3 2 1 】

条件の例： a：水素化ホウ素ナトリウム、メタノール； b：ピリジン、ピペリジン； c：エタノール、HCl； d：五酸化リン； e：NaOH； f：ピリジン、ピペリジン、還流； g：LiN(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、THF； h：水素化ホウ素ナトリウム、トルエン； i：五酸化リン。

## 【 0 3 2 2 】

アシル化に使用される不飽和酸（スキーム 1 中の 1 - V）はいくつかの方法で合成することができ、そのうちの多くの方法が、J. Falbe in volume E5, part 1 of Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Carboxylic acids, 4<sup>th</sup> edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1985 に記載されている。

## 【 0 3 2 3 】

10

20

30

40

50

好ましい経路は、基  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  の性質に従って当業者が選択する。例えば、スキーム 5 において、 $R^2$  が H であり、 $R^1$  がアルキルである場合、好ましくは経路 2 が選択される。 $R^2$  が H であり、 $R^1$  が F および / または Cl のようなハロゲンによって置換されたアルキルである場合、好ましくは経路 1 または 3 が選択される。スキーム 5 における経路 2 によれば、マロン酸 5 - III をアルデヒドまたはケトン 5 - VII と縮合させて、直接クロトン酸 1 - V を得るが、それは異性体 1 - Va を伴っている可能性がある。好適な反応条件には、ピペリジンを加えての溶媒中、好ましくはピリジン中での反応物の加熱などがある。経路 1 によれば、カルボン酸エステル 5 - I を還元してヘミアセタール 5 - II とし、それを経路 1 と同様の方法でマロン酸と縮合させる。あるいは、アルデヒド 5 - VII a をマロン酸と縮合させて、ヒドロキシ酸 5 - IV を得ることができる。ヒドロキシ酸 5 - IV は単離するか、脱水段階で直接用いて 1 - V を得ることができると考えられる。好ましくは、そのヒドロキシ酸をエステル化して 5 - V とし、それを脱水して 5 - VI として、加水分解して酸 1 - V とする。5 - IV および 5 - V の脱水方法は、例えば M. Jagodzinska et al.; Tetrahedron 63 (2007), 2042 - 2046; P. F. Bevilacqua, J. Org. Chem. 94 (1984), 1430 - 1434 に記載されており、その方法には好ましくは高温での 5 - IV または 5 - V などのヒドロキシ酸またはそのエステルの  $P_2O_5$  による処理またはジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンによる処理などがある。

10

## 【0324】

20

経路 3 によれば、エステル 5 - I を CH - 酸性エステル 5 - VIII と縮合させて - ケトエステル 5 - IX を得て、それを還元してヒドロキシエステル 5 - X とする。エステルの別の CH - 酸性エステルとの縮合方法ならびにケト基のヒドロキシ基への還元方法も当業者には公知であり、例えば M. Jagodzinska et al.; Tetrahedron 63 (2007), 2042 - 2046; T. Kitazume; J. Fluorine Chemistry 42 (1989), 17 - 29 に記載されている。次に、5 - V について上記の方法と同様にして、5 - X をクロトン酸 1 - V に変換する。

## 【0325】

記載の経路の全てにおいて、1 - V は異性体の 1 - Va を伴う可能性がある。基  $R^1$  および  $R^2$  の性質に応じて、異性体 1 - V および 1 - Va は多様な割合で形成され得る。例えば、 $R^2$  が H である場合、E - 異性体 1 - V が支配的に生成する。異性体 1 - V および 1 - Va は、当業者に公知の方法によって、例えばクロマトグラフィーによって分離することができ、その後の反応において純粋な異性体として用いることができる。あるいは、1 - V および 1 - Va は、その後の反応において混合物として用いることができ、得られた異性体生成物は後の段階で分離することができる。 $R^1$  がアルキルアミノもしくはジアアルキルアミノによって置換されたアルキルであり、 $R^2$  が H であり、 $R^3$  が H である不飽和酸は、例えば、それぞれ WO 2006 / 127203 または US 2003 / 50222 に記載の方法に従って得ることもできる。 $R^1$  が  $SF_5$  であり、 $R^2$  が H であり、 $R^3$  が H である不飽和酸は、例えば V. K. Brel, Synthesis 2006, 339 - 343 に記載の方法に従って得ることもできる。 $R^1$  がアルキルチオおよびアルキルスルホニルであり、 $R^2$  が H であり、 $R^3$  が H である不飽和酸は、例えば J. T. Moon, Bioorg. Med. Chem. Letters 20 (2010) 52 - 55 に記載の方法に従って得ることもできる。原料として使用される多くの不飽和酸 1 - V は、例えば the Symyx Available Chemicals Directory (ACD) に挙げられているかなり多くの供給業者によって市販もされている。

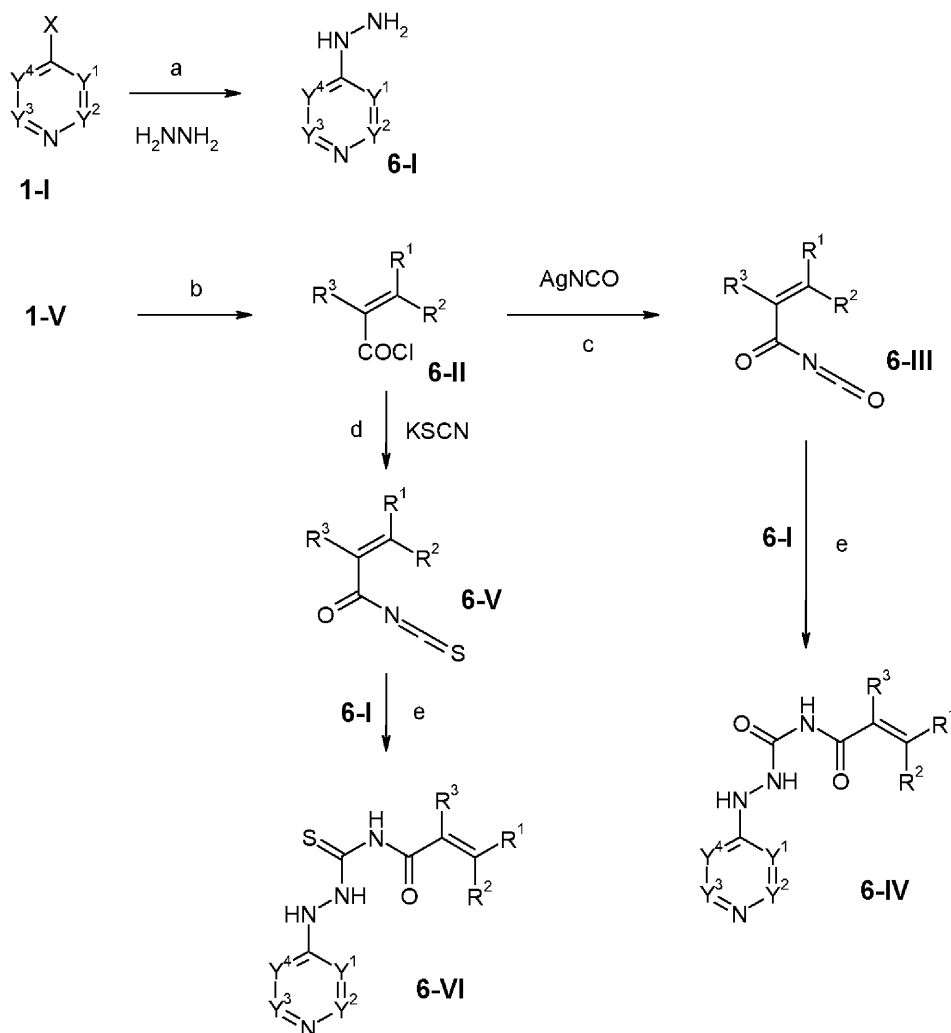
30

40

## 【0326】

スキーム 6

## 【化 1 7】



10

20

## 【0327】

条件の例：a：ヒドラジン水和物、150；b：DCM、オキサリルクロライド、DMF、室温；c：ベンゼン、室温；d：アセトニトリル、室温；e：DMF、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、室温。

30

## 【0328】

一般式6-I Vの化合物は、スキーム6に示した方法に従って合成することができる。好適な脱離基Xを含むヘテロアリアル化合物1-Iをヒドラジンと反応させて、ヒドラジノ化合物6-Iを得る。好適な脱離基には、例えばクロロのようなハロゲンが含まれる。その反応は好ましくは、高温で行う。当業者に公知の方法によって不飽和カルボン酸1-Vをその酸塩化物6-IIに変換し、それを例えば銀イソシアネートなどのイソシアネート塩との反応によってアシルイソシアネート6-IIIに変換する。次に、例えばDMFなどの溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下での反応により、6-IIIをヒドラジノ化合物6-Iと反応させて最終生成物6-IVを得る。チオキソ類縁体6-VIは、例えばアセトニトリルのような溶媒中、例えばカリウムイソチオシアネートのようなイソチオシアネート塩との反応によってカルボン酸クロライド6-IIから得られるアシルイソチオシアネート6-Vを用いることで同様に合成される。同様の反応が、例えばWO 2004/48347; O. Tsuge, T. Hattai, R. Mizuguchi, Heterocycles 38 (1994), 235-241; G. Shaw, R. N. Warrener, J. Chem. Soc. (1958) 157-161; G. Shaw, R. N. Warrener, J. Chem. Soc. (1958) 153-156に記載されている。

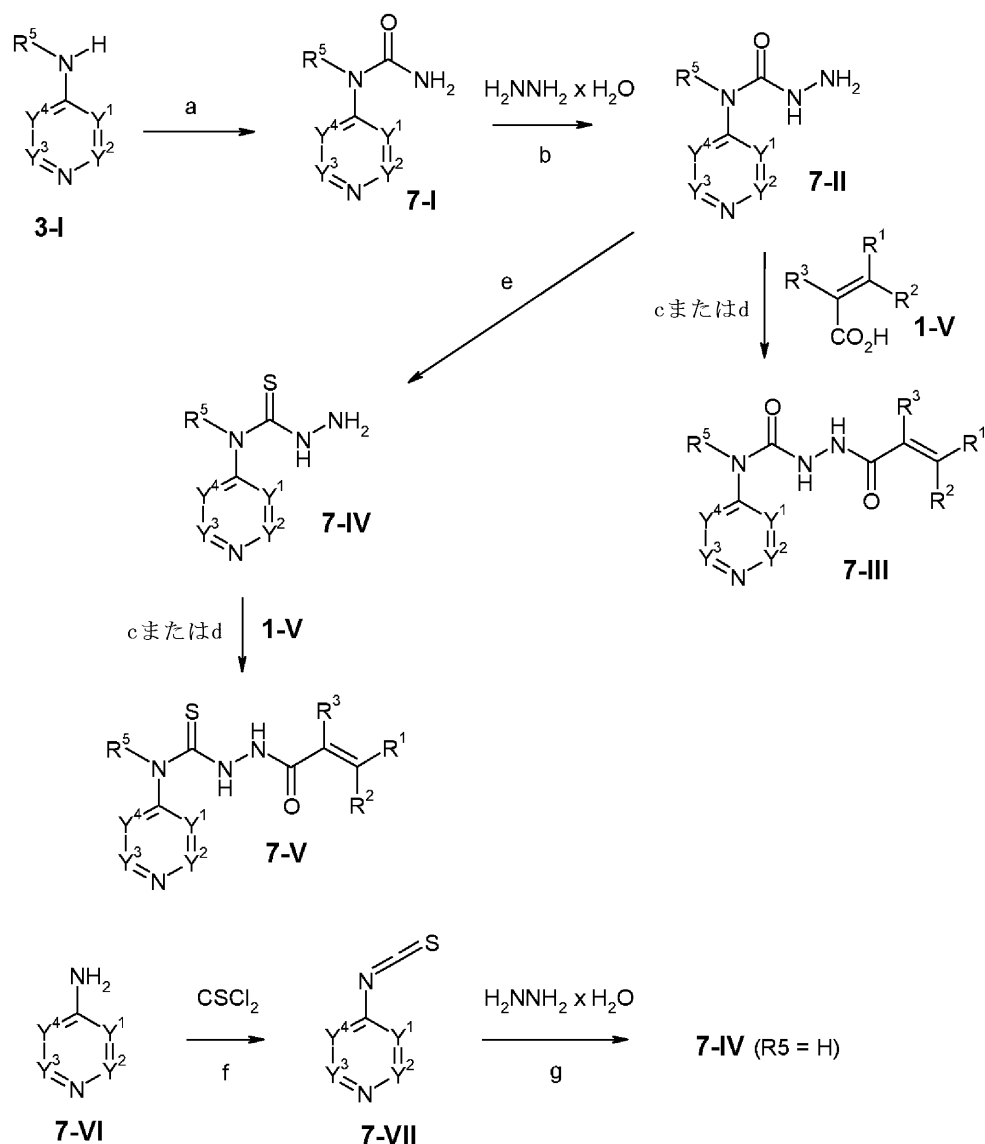
40

## 【0329】

50

## スキーム 7

## 【化 1 8】



10

20

30

## 【 0 3 3 0 】

条件の例：a：シアン酸ナトリウム、酢酸；b：水、エタノール、還流；c：オキサリルクロライド、DCM、DMF、次にDCM、トリエチルアミン；d：HBTU、ジイソプロピルエチルアミン、DMF、室温；e：ローソン試薬；f：ベンゼン、トリエチルアミン、還流；g：THF。

## 【 0 3 3 1 】

一般式 7 - I I I の化合物は、スキーム 7 に示した方法に従って合成することができる。シアン酸ナトリウムで処理することで、ヘテロアリーールアミン 3 - I を相当する尿素 7 - I に変換する。US 特許 5 0 9 8 4 6 2 によるヒドラジンとの反応によってカルバジン 7 - I I を得て、それをスキーム 1 に記載の方法に従って不飽和酸 1 - V でアシル化して、最終生成物 7 - I I I を得る。例えばローソン試薬を用いてカルバジン 7 - I I をチオカルバジン 7 - I V に変換し、次に上記で記載のように 1 - V でアシル化することで、チオキソ類縁体 7 - V を得る。チオホスゲンとの反応、次にヒドラジンの付加によって、ヘテロアリーールアミン 7 - V I をイソチオシアネート 7 - V I I に変換することで、チオカルバジン 7 - I V も得ることができる。

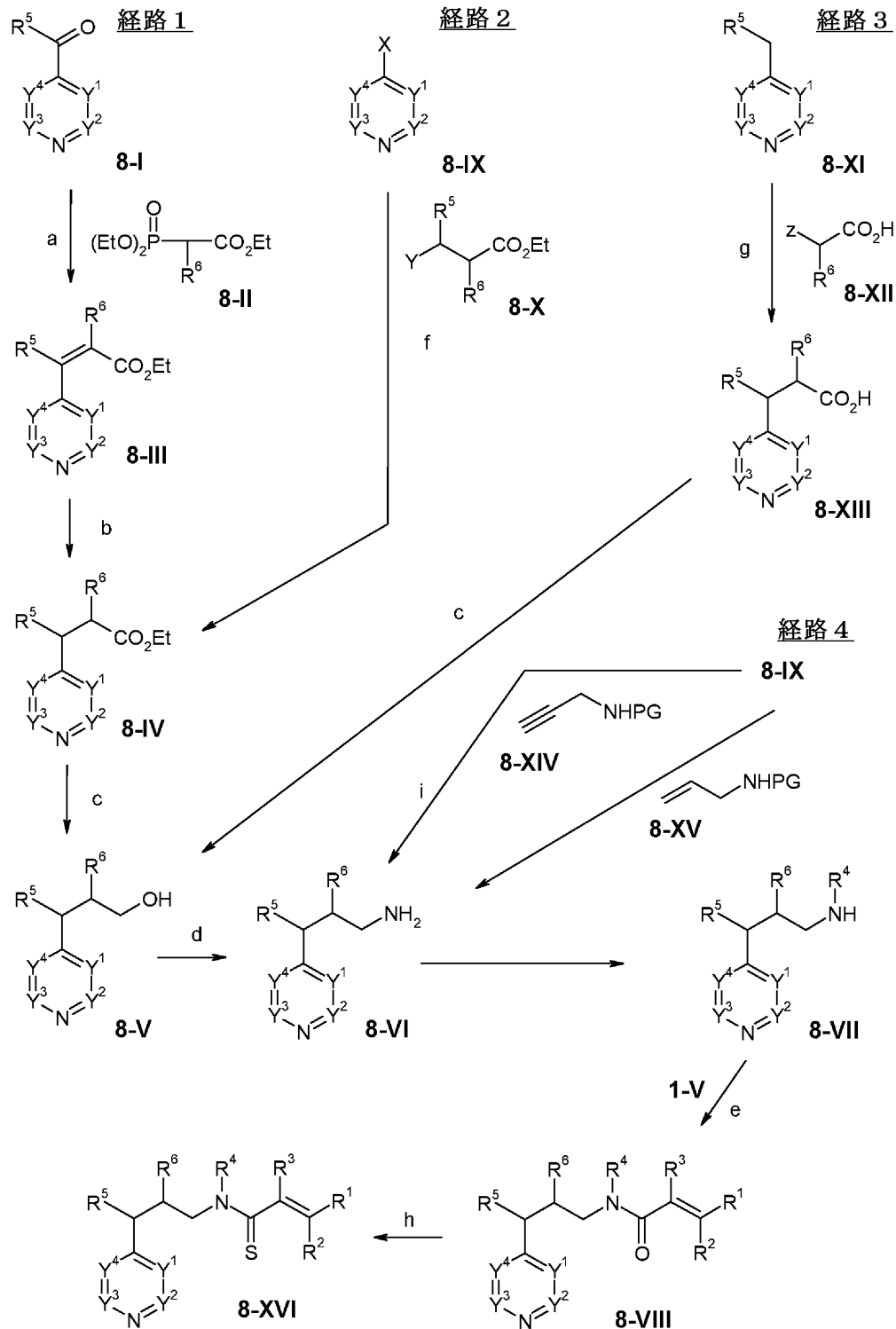
40

## 【 0 3 3 2 】

## スキーム 8



## 【化 19】



[439]

## 【 0 3 3 3 】

条件の例：a：THF、LiOH；b：水素、エタノール、Pd/C；c：LiAlH<sub>4</sub>；d：1. フタルイミド、PPh<sub>3</sub>、N<sub>2</sub>(COOEt)<sub>2</sub>、THF、2. N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>、メタノール；e：HBTU、ジイソプロピルエチルアミン、DMF；f：Zn/Cu、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、ジメチルアセトアミド；g：NaNH<sub>2</sub>、NH<sub>3</sub>(液体)；h：ローソン試薬、THF、130；i：Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、1,4-ジアザピシクロ[2,2,2]オクタン、THF。

## 【 0 3 3 4 】

10

20

30

40

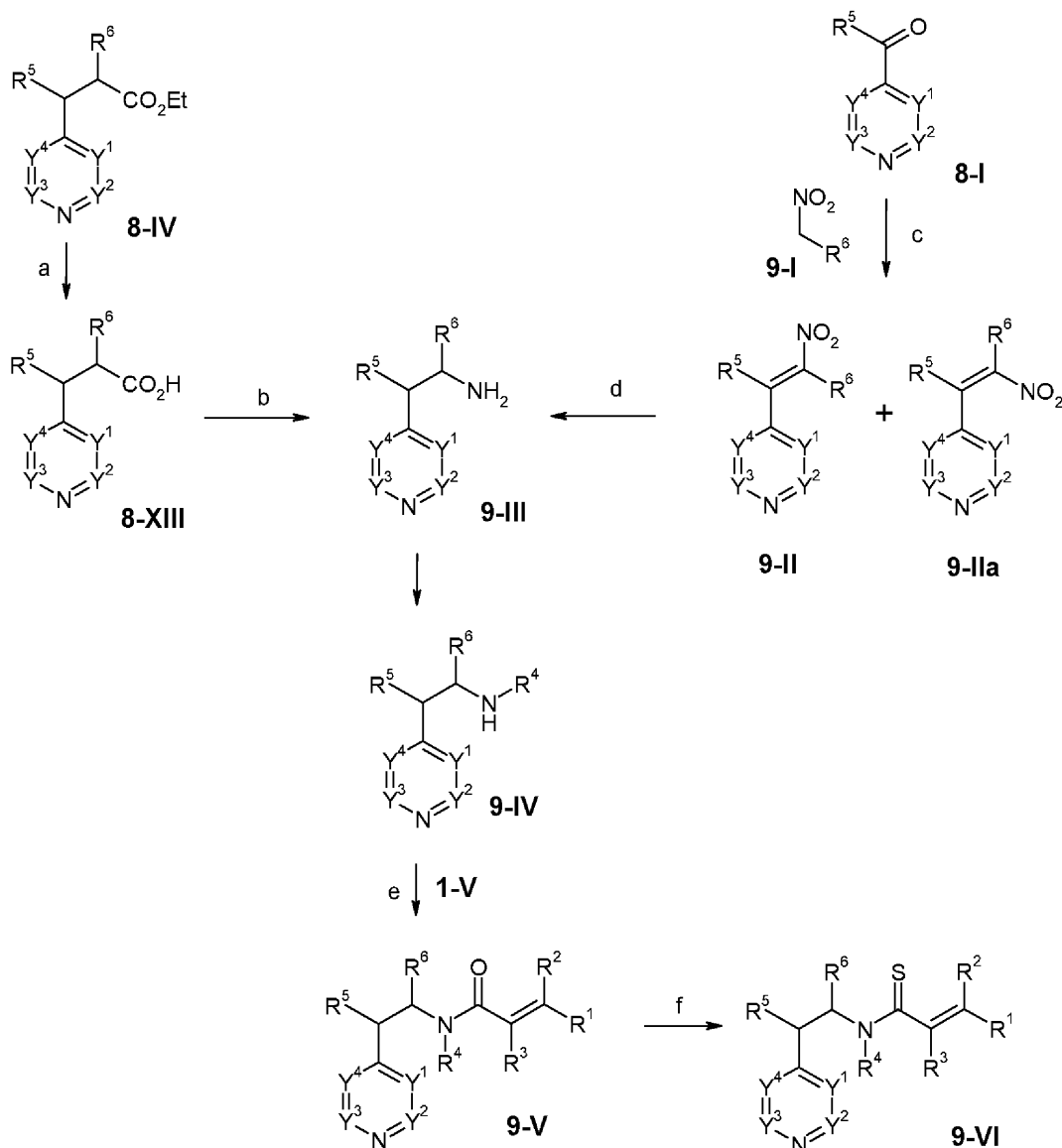
50

一般式 8 - V I I I の化合物は、スキーム 8 に示した方法に従って合成することができる。経路 1 において、ヘテロアリールカルボニル化合物 8 - I をホーナー・ワズワース・エモンズ反応でホスホン酸誘導体 8 - I I と反応させて、不飽和エステル 8 - I I I を生成し、それを当業者に公知の方法、例えばパラジウム / 活性炭のような好適な触媒を用いる水素化によって飽和エステル 8 - I V に還元される。例えば水素化リチウムアルミニウムのような水素移動試薬によるエステルのアルコール 8 - V への還元を行い、次にアミン 8 - V I に変換する。後者の変換は、例えば中間体フタリイミドの形成を介した公知のGabriel合成によって行うことができる。8 - V I における窒素の置換による 8 - V I I の取得は、例えばアルキルハロゲン類のようなアルキル化剤を用いるか、例えば Smith, M. B.; March, J.; March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Hoboken; New Jersey, 2007, 1288 - 1292 に記載の方法による還元的アルキル化手順を用いて当業者に公知の方法によって行うことができる。スキーム 1 に記載されている条件下に不飽和酸 1 - V によるアシル化によって、最終生成物 8 - V I I I が得られる。当業者であれば、利用可能性、例えば原料の入手可能性に応じて別経路を選択することができる。経路 2 において、ハロゲン、好ましくはヨウ素のような好適な脱離基 X を含むヘテロアリール化合物 8 - I X を、例えば Sakamoto, T., Synthesis, (1988), 485 - 486 に記載の方法に従って当業者に公知の方法によって、例えばイン・ジツでハロゲン原子 Y、好ましくはヨウ素を含むエステル 8 - X から合成される亜鉛有機試薬と反応させて、中間体エステル 8 - I V を得る。経路 3 では、例えば, Adger, B. M., et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1988), 2791 - 2796 に記載の方法に従ってヘテロアリールアルキル化合物 8 - I X を、ハロゲン原子 z を含むカルボン酸 8 - X I I と反応させて置換された酸 8 - X I I I を得て、それを当業者に公知の方法によってヒドロキシ中間体 8 - V に還元する。経路 4 では、ハロゲン、好ましくはヨウ素もしくは臭素のような好適な脱離基 X を含むヘテロアリール化合物 8 - I X を、ソノガシラ型カップリングで末端三重結合を含む保護されたアミン 8 - X I V と反応させる。その三重結合の還元および保護基の脱離によって、アミン 8 - V I を得る。あるいは、8 - I V は、ヘック型反応での末端二重結合を含む保護されたアミン 8 - X V の 8 - I X とのカップリングと、次に還元および脱保護によって得ることができる。チオカルボニル類縁体 8 - X V I への変換は、例えばマイクロ波加熱下にローソン試薬で処理することで行うことができる。他の方法が、例えば Smith, M. B.; March, J.; March's Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Hoboken; New Jersey, 2007, 1277 - 1280 に記載されている。

【0335】

#### スキーム 9

## 【化 20】



## 【0336】

条件の例：a：NaOH、H<sub>2</sub>O；b：NaN<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>；c：1. DCM、TEA 2. DCM、メタンスルホニルクロライド、TEA；d：水素、ラネーニッケル、メタノール；e：HBTU、ジイソプロピルエチルアミン、DMF；f：ローソン試薬、THF、130。

## 【0337】

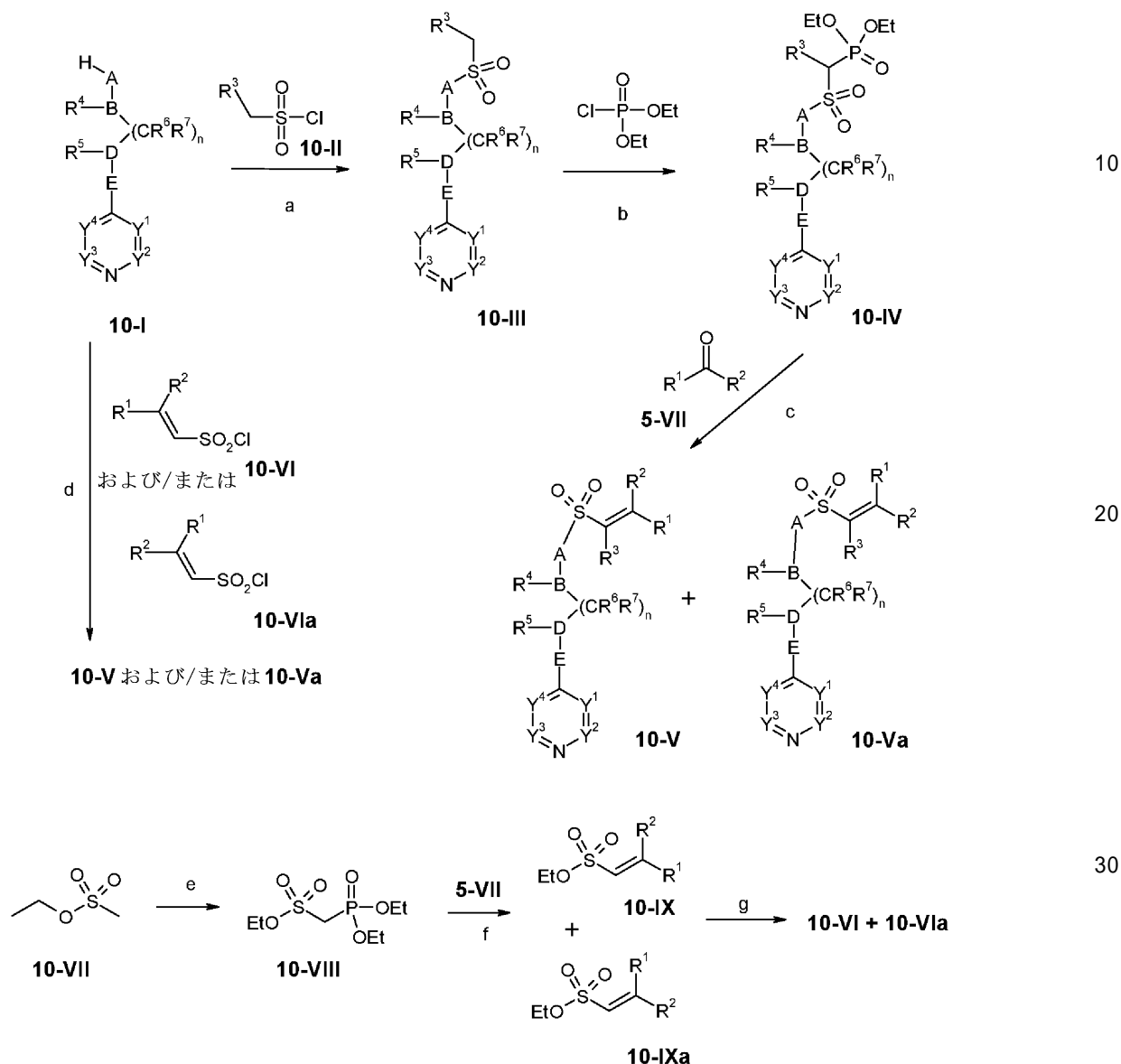
一般式 9-V の化合物は、スキーム 9 に示した方法に従って合成することができる。例えば *Claudi, F. et al. Eur. J. Med. Chem.* 30(5), (1995), 415-421 に記載の方法に従って、シュミット反応によって、スキーム 8 に記載されているヘテロアリールカルボン酸 8-XIII をアミン 9-III に変換する。8-XIII は、スキーム 8 に記載されているエステル 8-IV の加水分解によって得ることもできる。あるいは、例えば WO2008/125839 (実施例 36) に記載の方法によってヘテロアリールカルボニル化合物 8-I を 9-II および異性体 9-IIa の混合物に変換し、次に例えば *Monti, D. et al. Farmaco*, 36(6), (1981), 412-418 に記載の方法に従って還元して 9-III とすることができる。次に、9-III における 1 級アミンを、スキーム 8 に記載されている方法に従って置換し、スキーム 1 に記載されている方法に従って不飽和酸によってアシル化することで、最終生成物 9-V を得る。例えばマイクロ波加

熱下にローソン試薬で処理することで、チオカルボニル類縁体 9 - V I への変換を行うことができる。

【 0 3 3 8 】

スキーム 1 0

【 化 2 1 】



【 0 3 3 9 】

条件の例：a：DCM、TEA、0；b：LiN(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、THF、-78；c：LiBr、DBU、THF、-10 から室温；d：TEA、DCM、；e：(EtO)<sub>2</sub>POCl、n-ブチルリチウム(n-BuLi)、THF、-80；f：ヨウ化テトラブチルアンモニウム、アセトン、還流、次に塩化スルフリル、トリフェニルホスフィン、DCM。

【 0 3 4 0 】

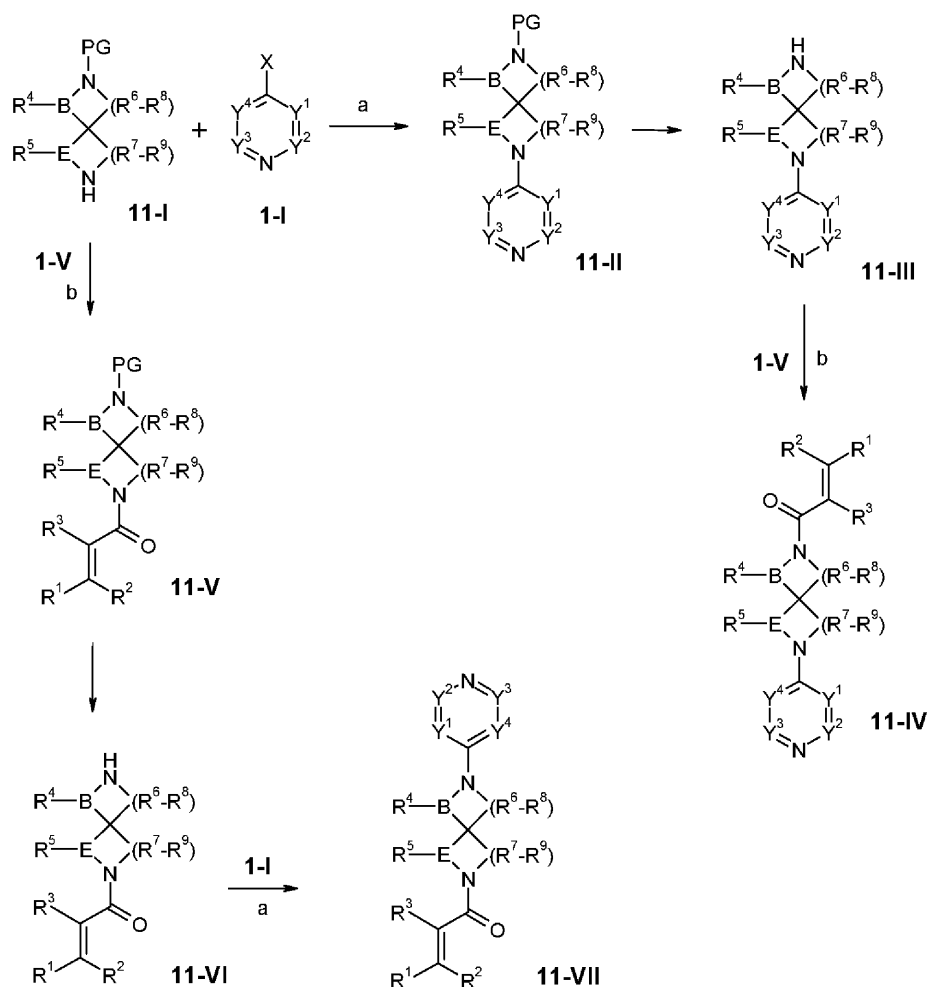
一般式 10 - V の化合物は、スキーム 10 に示した方法に従って合成することができる。NH基を含む化合物 10 - I を、ジクロロメタンのような溶媒中、トリエチルアミンのような好適な塩基の存在下にアルキルスルホン酸クロライド 10 - II と反応させる。例えばスキーム 1、2、3、4、8 または 9 に従って、10 - I を合成することができる。スルホンアミド 10 - III を、-78 のような低温でリチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドまたは n-ブチルリチウムのような強塩基で脱プロトンし、ジエチルクロロホスフェートと反応させて 10 - IV を得る。次に、10 - IV を

カルボニル化合物 5 - V I I と反応させて、最終生成物 1 0 - V を得る。最後の段階は、臭化リチウムおよび 1 , 8 - ジアザ - 7 - ビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデセン ( D B U ) のような強塩基の存在下に行う。同様の反応が、例えば Z . W r o b e l , T e t r a h e d r o n 5 7 ( 2 0 0 1 ) , 7 8 9 9 - 7 9 0 7 に記載されている。基  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  の性質に応じて、異性体の最終生成物 1 0 - V および 1 0 - V a は、各種割合で生成し得る。例えば、 $R^2$  が H であり、 $R^3$  が H である場合、E - 異性体 1 0 - V が支配的に生成する。1 0 - V および 1 0 - V a の混合物が生成する場合、これは当業者に公知の方法によって、例えばクロマトグラフィーによって分離することができる。あるいは、最初にメタンスルホン酸エステル 1 0 - V I I を原料として脱プロトンし、ジエチルクロロホスフェートとの反応を行い、次に脱プロトンとカルボニル化合物 5 - V I I との反応によって不飽和スルホン酸エステル 1 0 - I X を得ることでビニルスルホニルクロライド 1 0 - V I を合成することができ、それを 1 0 - V I に変換する。次に、このスルホニルクロライドをアミノ化合物 1 0 - I にカップリングさせて、最終生成物 1 0 - V I を得る。

# 【 0 3 4 1 】

## スキーム 1 1

### 【 化 2 2 】



# 【 0 3 4 2 】

条件の例：a :  $Pd_2(dba)_3$ 、BINAP、カリウム *tert* - ブチレート、TEA、トルエン；b : HBTU、ジイソプロピルエチルアミン、DMF。

# 【 0 3 4 3 】

$R^6$  が  $R^8$  と一緒になって  $C_1 - C_3$  アルキレン基を形成しており、 $R^7$  が  $R^9$  と一緒になって  $C_1 - C_3$  アルキレン基を形成している場合に生成するスピロ - 化合物は、スキーム 1 1 に示した方法に従って合成することができる。スピロ環状ジアミン 1 1 - I をへ

テロアリール化合物 1 - I にカップリングさせて 11 - II を得る。スキーム 1 に記載されているものなどの好適な保護基によって、11 - I をモノ保護することができる。11 - I のような化合物の合成は、例えば Burckhard, J., Carreira, E.M., Organic Lett. 10 (2008), 3525 - 3526 および Burckhard, J., Guerot, C., Knust, H., Rogers - Evans, M., Carreira, E.M., Organic Lett. 12 (2010), 1944 - 1947 に記載されている。例えば Burckhard, J., Carreira, E.M., Organic Lett. 10 (2008), 3525 - 3526 に記載の方法に従って、ジエチルエーテル、ジオキサンもしくはテトラヒドロフランなどのエーテル含有溶媒またはトルエンなどの不活性溶媒のような溶媒中で酢酸パラジウムまたは  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  などの Pd 含有化合物、BINAP のようなリン含有配位子、炭酸セシウムまたはナトリウム *tert* - ブトキシドのような塩基を用いる Pd 触媒反応を用いることができる。脱保護および不飽和酸 1 - V によるアシル化によって最終生成物 11 - IV を得る。その手順を変えることで、スピロ環状ジアミン 11 - I を最初にアシル化して 11 - V が得られるものと考えられる。脱保護およびヘテロアリール化合物 1 - I とのカップリングによって 11 - IV が得られる。

#### 【0344】

当業者に公知のいくつかの方法によって、ヘテロアリール化合物 1 - I および 8 - IX を合成することができる。キノリン誘導体は、例えば R. Kreher (editor), volume E7a of Methods of Organic Chemistry (Houben - Weyl), Hetarenes II, part 1, 4<sup>th</sup> edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1991 に記載されており；ピリジン誘導体は、例えば R. Kreher (editor), volume E7b of Methods of Organic Chemistry (Houben - Weyl), Hetarenes II, part 2, 4<sup>th</sup> edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1992 に記載されており；ピリミジン類は、例えば E. Schaumann (editor), volume E9b of Methods of Organic Chemistry (Houben - Weyl), Hetarenes IV, part 2a, 4<sup>th</sup> edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1998 に記載されており；キナゾリン誘導体は、E. Schaumann (editor), in volume E9b of Methods of Organic Chemistry (Houben - Weyl), Hetarenes IV, part 2b, 4<sup>th</sup> edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1997 に記載されており；ピリダジン類およびシンノリン類は、例えば E. Schaumann (editor), volume E9a of Methods of Organic Chemistry (Houben - Weyl), Hetarenes IV, part I, 4<sup>th</sup> edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1997 に記載されており；ピリドピリジン類は The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 63, The Naphthyridines, D. J. Brown, P. Wipf, E. C. Taylor (Eds), John Wiley & Sons, New York, 2007 に記載されており；チエノピリジン類、フロピリジン類、チエノピリミジン類、フロピリミジン類、ピロロピリジン類、ピラゾロピリミジン類、ピラゾロピリジン類、ピリドピリジン類およびトリアゾロピリジン類は、例えば A. R. Katriatzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Edit

10

20

30

40

50

ors), volume 7 of Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Elsevier Science Ltd., Oxford-New York, 1996に記載されている。フロピリジン類の合成は、例えばS. Shiotani, K. Tanaguchi, J. Heterocyclic Chem., 33, (1996), 1051-1056; S. Shiotani, K. Tanaguchi, J. Heterocyclic Chem., 34, (1997), 925-929にも記載されている。2, 3-ジヒドロフロピリジン類は、例えばF. Suzenet, M. Khouili, S. Lazar, G. Guillaument, Synlett, (2009), 92-96に記載されている。2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシノピリジン類は、例えばB. Joseph, A. Benarab, G. Guillaument, Heterocycles 38, (1994), 1355-1360に記載されている。

10

#### 【0345】

原料として使用されるアミン類1-II、1-VII、2-I、3-I、7-VI、アミノ酸誘導体3-IIは多くの供給業者によって市販されており、そしてカルボン酸エステル類5-Iおよび5-VIII、アルデヒド類5-VIIa、ケトン類8-I、ハロカルボン酸エステル類8-X、ハロカルボン酸類8-XII、ホスホン酸誘導体8-IIおよびカルボニル化合物5-VIIは、例えばSymyx Available Chemicals Directory (ACD)に挙げられている。さらに、カルボン酸エステル類は当業者に公知の方法によって得ることができ、例えばJ. Falbe (editor), volume E5 of Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Carboxylic acids and Derivatives, part I, 4<sup>th</sup> edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1985に記載されている。同様に、アルデヒド類は、例えばJ. Falbe (editor), volume E3 of Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Aldehydes, 4<sup>th</sup> edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1983に記載の方法によって得ることができ、ケトン類は、例えばvolume VII, part 2 a-c of Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Ketones I-III, 4<sup>th</sup> edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1973-1977に記載の方法に従って得ることができる。

20

30

#### 【0346】

##### B. 合成例

下記の実施例は例示のみを目的としたものであり、本発明の範囲を限定するものではない。化合物の命名は、Symyx (登録商標) drawバージョン3.1. Netソフトウェア (Symyx Technologies, Inc.) を用いて行った。

40

#### 【0347】

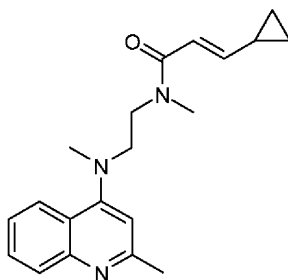
当業者であれば、実施例に記載の方法に容易に修正を行って、他の化合物およびその中間体を製造することができる。例えば、当業者であれば、実施例において、例示の出発化合物を式1-I、1-II、1-V、1-VII、I-IX、2-I、3-I、3-II、3-VI、5-I、5-VII、5-VIII、5-XI、7-VI、8-I、8-II、8-IX、8-X、8-XI、8-XII、10-I、10-II、10-Vの他の化合物 (例えば市販の化合物) に置き換え、反応条件の一般的な修正を行い、それらを本発明によるさらなる化合物の合成に用いることができると考えられる。

#### 【0348】

実施例1: (E)-3-シクロプロピル-N-メチル-N-[2-[メチル-(2-メチ

50

ル - 4 - キノリル) アミノ] エチル] プロブ - 2 - エンアミド (A - 197) の合成  
【化23】



10

#### 【0349】

段階A：N, N - ジメチル - N - (2 - メチル - 4 - キノリル) エタン - 1, 2 - ジアミン

4 - クロロキナルジン (1.5 g、5 mmol) を N, N - ジメチルエチレンジアミン (2.45 mL、25 mmol) および 1 - メトキシ - 2 - プロパノール (8 mL) と混合し、110 で終夜撹拌した。混合物をカラムクロマトグラフィー (プレパックシリカカラム、それぞれ1% トリエチルアミンを含むヘプタン / 酢酸エチルの勾配) によって精製した。0.4 g を得た (1.75 mmol; 35%)。MS (APCI)  $m/z = 230.0 [M + H]^+$ 。

#### 【0350】

段階B：(E) - 3 - シクロプロピルプロブ - 2 - エン酸

マロン酸 (18.9 g、180 mmol)、シクロプロパンカルボアルデヒド (4.5 g、60 mmol) およびピペリジン (0.7 mL) をピリジン (37 mL) と混合し、還流下に2時間撹拌し、撹拌を室温で終夜続けた。混合物を2 M 塩酸 (200 mL) に投入し、層を分離し、水層をジクロロメタン (60 mL) で抽出した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下に除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (プレパックシリカカラム、石油エーテル / 酢酸エチルの勾配) によって精製した。オフホワイト結晶固体 6.2 g を得た (51.6 mmol、86%)。MS (APCI)  $m/z = 112.9 [M + H]^+$ 。

#### 【0351】

段階C：(E) - 3 - シクロプロピル - N - メチル - N - [2 - [メチル - (2 - メチル - 4 - キノリル) アミノ] エチル] プロブ - 2 - エンアミド

(E) - 3 - シクロプロピルプロブ - 2 - エン酸 (22 mg、0.2 mmol) および HBTU (76 mg、0.2 mmol) を、無水 THF および無水 DMF (2 mL) の 1 : 1 混合物に溶かした。5分後、N, N - ジメチル - N - (2 - メチル - 4 - キノリル) エタン - 1, 2 - ジアミン (52 mg、0.23 mmol) および トリエチルアミン (62  $\mu$ L、0.45 mmol) を加え、混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に除去し、分取 HPLC (0.1%  $NH_3$  含有水およびアセトニトリルの勾配) によって精製して、28.3 mg (0.087 mmol、43.5%) を得た。

#### 【0352】

実施例2：(E) - 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロ - N - [3 - メチル - 2 - (4 - キノリルアミノ) ブチル] ペント - 2 - エンアミド (B - 4) の合成

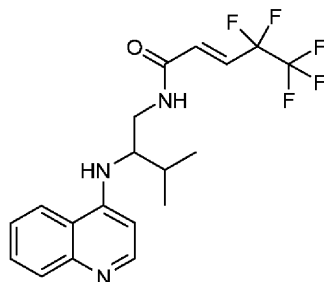
20

30

40



## 【化 2 4】



## 【0353】

10

段階 A：1 - エトキシ - 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロ - プロパン - 1 - オール  
2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピオン酸エチル (10.99 g、57.2 mmol) を無水メタノール (57 mL) に溶かし、アルゴン下に冷却し - 60 とした。水素化ホウ素ナトリウム (2.16 g、57.2 mmol) を 4 回に分けて加えた。添加完了後、撹拌を 1 時間続け、温度を - 45 以下に保持した。混合物を冷却して - 60 とし、温度が - 45 以下のままとなるように 1 M 塩酸 (172 mL) を滴下した。混合物をゆっくり昇温させて室温とし、ジエチルエーテルで抽出した (100 mL で 3 回)。合わせた有機層を水で洗浄し (2 回)、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。9.76 g (50.3 mmol、88%) を得て、次の段階で直接用いた。

## 【0354】

20

段階 B：6, 6, 7, 7, 7 - ペンタフルオロ - 3 - ヒドロキシ - ペンタン酸  
1 - エトキシ - 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロ - プロパン - 1 - オール (9.76 g、50.3 mmol) をマロン酸 (15.73 g、0.15 mol)、ピペリジン (0.611 mL) およびピリジン (30 mL) と混合し、ガス発生が止むまで 120 で加熱した (4 時間)。溶媒を減圧下に除去し、残留物を 1 M 塩酸で処理し、ジエチルエーテルで抽出した (3 回)。合わせた有機層を水で洗浄し (2 回)、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。9.81 g (47.2 mmol、94%) を得て、次の段階で直接用いた。

## 【0355】

30

段階 C：4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロ - 3 - ヒドロキシ - ペンタン酸エチル  
6, 6, 7, 7, 7 - ペンタフルオロ - 3 - ヒドロキシ - (9.81 g、47.2 mmol) を無水エタノール (47 mL) に溶かし、濃硫酸を加え (0.534 mL)、混合物を還流下に加熱した。塩酸の無水メタノール中の溶液を加え (1 M、8 mL)、加熱を 3 時間続けた。溶媒を減圧下に除去し、11.9 g を得て、それを次の段階で直接用いた。

## 【0356】

40

段階 D：(E) - 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペント - 2 - エン酸エチル  
4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロ - 3 - ヒドロキシ - ペンタン酸エチル (11.9 g、段階 C から) を 25 mL 丸底フラスコに入れ、遊離物がほぼ完全に吸収されるまで五酸化リンを少量ずつ加えた。褐色シロップが得られるまでゆっくり昇温させて 140 とした。フラスコを蒸留装置につなぎ、生成物を減圧蒸留 (50 mbar、50 ) によって単離した。5.5 g (25.2 mmol、2 段階で 50%) を得た。

## 【0357】

段階 E：(E) - 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペント - 2 - エン酸  
(E) - 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペント - 2 - エン酸エチル (5.5 g、25.2 mmol) を 10% NaOH (14.5 mL) に懸濁させ、均一溶液が得られるまで還流下に加熱した (40 分)。冷却して室温とした後、混合物をジエチルエーテルで洗浄し (2 回)、氷冷下に濃硫酸で酸性とした。混合物をジエチルエーテルで抽出し (3 回)、合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。2.64 g (13.9 mmol、55%) を得た。MS (ES) M/z = 189.0

50

[ M - H ]<sup>-</sup>。

【 0 3 5 8 】

段階 F : 3 - メチル - 2 - ( 4 - キノリルアミノ ) ブタンアミド

4 - クロロキノリン ( 0 . 8 2 g 、 5 m m o l ) 、 パニラミド ( 0 . 6 4 g 、 5 . 5 m m o l ) およびジイソプロピルアミン ( 1 . 9 m L 、 1 1 m m o l ) を 1 - メトキシ - 2 - プロパノール ( 8 m L ) と混合し、攪拌しながら 4 8 時間還流加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配し、層を分離し、水層を酢酸エチルで 3 回洗浄し、50% NaOH で塩基性とした。沈殿が生成し、それを濾過し、風乾して、固体 0 . 2 g を得た ( 0 . 7 8 m m o l 、 1 4 % ) 。 M S ( A P C I ) M / z = 2 4 3 . 6 [ M + H ]<sup>+</sup>。

10

【 0 3 5 9 】

段階 G : 3 - メチル - N 2 - ( 4 - キノリル ) ブタン - 1 , 2 - ジアミン

3 - メチル - 2 - ( 4 - キノリルアミノ ) ブタンアミド ( 4 6 0 m g 、 1 . 9 m m o l ) をアルゴン下に無水 THF ( 3 0 m L ) に溶かし、混合物を冷却して 0 とし、1 M ボランの無水 THF 中の溶液 ( 8 m L 、 8 m m o l ) を攪拌しながら加えた。攪拌を 0 で 1 時間続け、冷却浴を外し、混合物を終夜攪拌しながら昇温させて室温とした。混合物を 1 M NaOH で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に溶媒留去して乾固させ、残留物をカラムクロマトグラフィー ( プレパックシリカカラム、1% アンモニアを含有する酢酸エチル / メタノールの勾配 ) によって精製した。220 m g を得た ( 0 . 9 6 m m o l 、 5 1 % ) 。 M S ( A P C I ) m / z = 2 2 9 . 8 [ M + H ]<sup>+</sup>。

20

【 0 3 6 0 】

段階 H : ( E ) - 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロ - N - [ 3 - メチル - 2 - ( 4 - キノリルアミノ ) プチル ] ペント - 2 - エンアミド

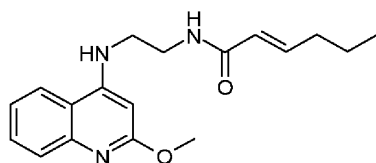
( E ) - 4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペント - 2 - エン酸 ( 2 9 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) を無水 DMF ( 1 m L ) 、 H B T U ( 6 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) に溶かし、ジイソプロピルアミン ( 2 6 μ L 、 0 . 1 5 m m o l ) を加え、混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。ジイソプロピルエチルアミン ( 2 6 μ L 、 0 . 1 5 m m o l ) とともに無水 DMF 1 m L に溶かした 3 - メチル - N 2 - ( 4 - キノリル ) ブタン - 1 , 2 - ジアミン ( 3 4 . 4 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) を加え、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を減圧下に溶媒留去して乾固させ、得られた残留物を分取 H P L C ( 0 . 1 % N H<sub>3</sub> 含有水およびアセトニトリルの勾配 ) によって精製して、7 . 3 m g ( 0 . 0 1 8 m m o l 、 1 2 % ) を得た。

30

【 0 3 6 1 】

実施例 3 : ( E ) - N - [ 2 - [ ( 2 - メトキシ - 4 - キノリル ) アミノ ] エチル ] ヘクス - 2 - エンアミド ( A - 1 7 7 ) の合成

【 化 2 5 】



40

【 0 3 6 2 】

段階 A : 4 - クロロ - 2 - メトキシ - キノリン

2 , 4 - ジクロロ - キノリン ( 2 . 5 g 、 1 2 , 6 m m o l ) の無水トルエン ( 2 0 m L ) 中の溶液に、固体ナトリウムメトキシド ( 2 . 5 g 、 4 6 . 3 m m o l ) の無水トルエン ( 2 0 m L ) 中の懸濁液を加えた。混合物を還流下に 1 6 時間攪拌し、放冷して室温とした。生成していた固体を濾過し、トルエン 5 0 m L で洗浄した。濾液を減圧下に溶媒留去して乾固させて、赤色固体を得た ( 2 . 1 g 、 1 0 . 8 m m o l 、 8 6 % ) 。 M S ( E S ) m / z = 1 9 3 . 1 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0 3 6 3 】

50

段階 B : N - ( 2 - メトキシ - 4 - キノリル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン

4 - クロロ - 2 - メトキシ - キノリン ( 484 mg、2.5 mmol ) および 1, 2 - ジアミノエタン ( 751 mg、12.5 mmol ) を 1 - メトキシ - 2 - プロパノールと混合し、110 で 24 時間撹拌した。混合物を溶媒留去して乾固させ、残留物をカラムクロマトグラフィー ( プレバックシリカカラム、それぞれ 1 % トリエチルアミンを含む酢酸エチル / メタノールの勾配 ) によって精製した。0.324 g を得た ( 1.49 mmol ; 60 % )。MS ( APCI )  $m/z = 218.0 [M+H]^+$ 。

【0364】

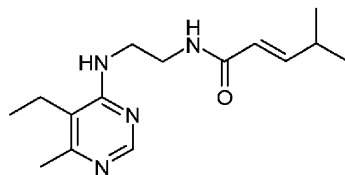
段階 C : ( E ) - N - [ 2 - [ ( 2 - メトキシ - 4 - キノリル ) アミノ ] エチル ] ヘキス - 2 - エンアミド

N - ( 2 - メトキシ - 4 - キノリル ) エタン - 1, 2 - ジアミン ( 21.7 mg、0.1 mmol ) を、トリエチルアミン ( 17.4  $\mu$ L、0.125 mmol ) とともに無水ジクロロメタン ( 1 mL ) に溶かした。( E ) - ヘキス - 2 - エノイルクロライド ( 16.6 mg、0.125 mmol ) を加え、混合物を 10 分間振盪し、ジクロロメタンで希釈し、10 % 重炭酸ナトリウム溶液 ( 2 回 )、水で洗浄し、減圧下に溶媒留去して乾固させた。得られた残留物を分取 HPLC ( 0.1 %  $NH_3$  を含む水およびアセトニトリルの勾配 ) によって精製して、3.4 mg ( 0.0109 mmol、11 % ) を得た。

【0365】

実施例 4 : ( E ) - N - [ 2 - [ ( 5 - エチル - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル ] - 4 - メチル - ペント - 2 - エンアミド ( A - 20 ) の合成

【化 26】



【0366】

段階 A : N - ( 5 - エチル - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ) エタン - 1, 2 - ジアミン塩酸塩

4 - クロロ - 5 - エチル - 6 - メチルピリミジン ( 570 mg、4 mmol ) を 1, 2 - ジアミノエタン ( 2 mL、30 mmol ) と混合し、密閉容器中にてマイクロ波加熱下に 150 で撹拌した。混合物を減圧下に溶媒留去して乾固させて、固体 1.255 g を得た。MS ( APCI )  $m/z = 181.1 [M+H]^+$ 。

【0367】

段階 B : ( E ) - N - [ 2 - [ ( 5 - エチル - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル ] - 4 - メチル - ペント - 2 - エンアミド

( E ) - 4 - メチルペンタ - 2 - エン酸 ( 46 mg、0.4 mmol )、HBTU ( 152 mg、0.4 mmol ) およびトリエチルアミン ( 82  $\mu$ L、0.6 mmol ) を無水 DMF および無水アセトニトリルの 1 : 1 混合物 ( 2 mL ) に溶かし、20 分後に、N - ( 5 - エチル - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ) エタン - 1, 2 - ジアミン塩酸塩 ( 40 mg、0.185 mmol ) を加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌し、室温で終夜放置した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒留去して乾固させた。残留物を分取 HPLC ( 0.1 %  $NH_3$  含有水およびアセトニトリルの勾配 ) によって精製して、9 mg ( 0.033 mmol、18 % ) を得た。

【0368】

実施例 5 : ( E ) - N - [ 3 - [ ( 2 - メチル - 4 - ピリジル ) アミノ ] プロピル ] ヘキス - 2 - エンアミド ( A - 89 ) の合成

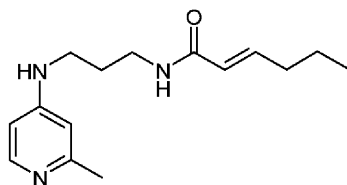
10

20

30

40

## 【化 27】



## 【0369】

段階A：N-(2-メチル-4-ピリジル)プロパン-1,3-ジアミン塩酸塩

4-クロロ-2-ピコリン(441  $\mu$ L、4 mmol)を1,3-ジミノプロパン(1.67 mL、20 mmol)と混合し、密閉容器中、180 でマイクロ波加熱下に1時間にわたり攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、トルエンを残留物に加え、混合物を減圧下に溶媒留去して乾固させて、固体1.076を得た。MS(APCI)  $m/z = 165.8 [M+H]^+$ 。

## 【0370】

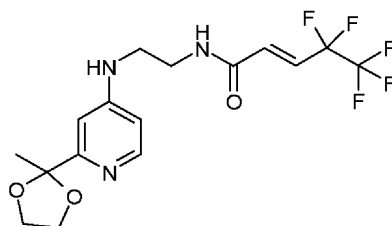
段階B：(E)-N-[3-[(2-メチル-4-ピリジル)アミノ]プロピル]ヘキサ-2-エンアミド

(E)-4-ヘキサ-2-エン酸(23 mg、0.2 mmol)およびHBTU(76 mg、0.2 mmol)を無水DMFおよび無水アセトニトリルの1:1混合物(2 mL)に溶かし、5分後、トリエチルアミン(82  $\mu$ L、0.6 mmol)およびN-(2-メチル-4-ピリジル)プロパン-1,3-ジアミン塩酸塩(40 mg、0.2 mmol)を加えた。混合物に、塩基性酸化アルミニウムを加え、攪拌を1時間続け、混合物を濾過し、濾液を減圧下に溶媒留去して乾固させた。残留物を分取HPLC(0.1%  $NH_3$  含有水およびアセトニトリルの勾配)によって精製して、20.2 mg(0.077 mmol、39%)を得た。

## 【0371】

実施例6：(E)-4,4,5,5,5-ペンタフルオロ-N-[2-[[2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-ピリジル]アミノ]エチル]ペント-2-エンアミド(A-133)の合成

## 【化 28】



## 【0372】

段階A：4-クロロ-2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

1-(4-クロロ-2-ピリジル)エタノン(440 mg、2.83 mmol)およびエチレングリコール(480 mg、3 mmol)をトルエン(10 mL)と混合し、触媒量のp-トルエンスルホン酸を加え、混合物を終夜還流加熱した。混合物を溶媒留去して乾固させて、固体523 mgを得た(2.6 mmol、93%)。MS(APCI)  $m/z = 200.0 [M+H]^+$ 。

## 【0373】

段階B：N-[2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-ピリジル]エタン-1,2-ジアミン

4-クロロ-2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(500 mg、2.5 mmol)を1,2-ジミノエタン(1.09 mL、26.2 mmol)と混合し、2バッチで密閉容器中180 でマイクロ波加熱しながら30分間攪拌した。

混合物を溶媒留去して乾固させ、固体残留物をアセトンで洗浄した。洗浄溶液を溶媒留去して乾固させ、この固体残留物をアセトニトリルで洗浄した。固体残留物を合わせ、真空乾燥して、固体 531 mg (2.38 mmol、95%) を得た。MS (APCI)  $m/z = 224.1 [M+H]^+$ 。

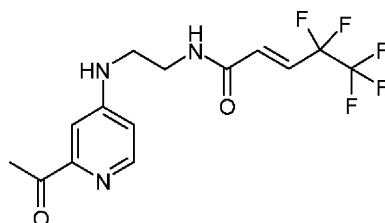
【0374】

段階 C: (E)-4,4,5,5,5-ペントフルオロ-N-[2-[2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-ピリジル]アミノ]エチル]ペント-2-エンアミド

(E)-4,4,5,5,5-ペントフルオロペント-2-エン酸 (133 mg、0.7 mmol) および HBTU (265 mg、0.7 mmol) を無水 DMF および無水 THF の 2:1 混合物 (3 mL) に溶かし、室温で 15 分間撹拌した。N-[2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-ピリジル]エタン-1,2-ジアミン (100 mg、0.45 mmol) を加え、撹拌を 3 時間続けた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒留去して乾固させた。残留物を分取 HPLC (0.1%  $\text{NH}_3$  含有水およびアセトニトリルの勾配) によって精製して、47 mg (0.12 mmol、26%) を得た。

【0375】

実施例 7: (E)-N-[2-[(2-アセチル-4-ピリジル)アミノ]エチル]-4,4,5,5,5-ペントフルオロ-ペント-2-エンアミド (A-134) の合成  
【化 29】

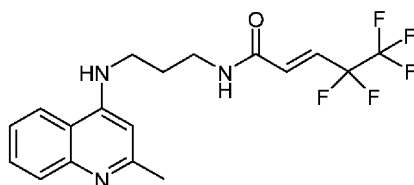


【0376】

(E)-4,4,5,5,5-ペントフルオロ-N-[2-[2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-ピリジル]アミノ]エチル]ペント-2-エンアミド (35 mg、0.09 mmol) をアセトン (1 mL) に溶かし、4 M 塩酸 (0.5 mL) を加え、混合物を密閉容器中、100 °C で 15 分間マイクロ波加熱しながら撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去して乾固させた。得られた残留物を分取 HPLC (0.1%  $\text{NH}_3$  含有水およびアセトニトリルの勾配) によって精製して、2.5 mg (0.0071 mmol、7.9%) を得た。

【0377】

実施例 8: (E)-4,4,5,5,5-ペントフルオロ-N-[3-[(2-メチル-4-キノリル)アミノ]プロピル]ペント-2-エンアミド (A-217) の合成  
【化 30】



【0378】

段階 A: tert-ブチル N-[2-[(2-メチル-4-キノリル)アミノ]プロピル]カーバメート

酢酸パラジウム (II) (126 mg、0.56 mmol)、炭酸セシウム (2.6 g、8 mmol) および BINAP (498 mg、0.8 mmol) をアルゴン雰囲気下に無水ジオキサンに懸濁させ、40 分間超音波処理した。この混合物に、4-クロロキナルジン (711 mg、4 mmol) および tert-ブチル N-(3-アミノプロピル) カバメート (697 mg、4 mmol) を加え、混合物を 110 で終夜撹拌した。冷却して室温とした後、混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過し、濾液を溶媒留去して乾固させ、得られた残留物をジクロロメタンに溶かし、塩基性アルミナを充填したカラムで濾過した。生成物を酢酸エチルで溶離し、溶液を溶媒留去して乾固させ、771 mg (2.44 mmol、61%) を得た。MS (APCI) m/z = 315.8 [M+H]<sup>+</sup>。

【0379】

10

段階 B: N-(2-メチル-4-キノリル)プロパン-1,3-ジアミン塩酸塩

tert-ブチル N-[2-[(2-メチル-4-キノリル)アミノ]プロピル]カバメート (771 mg、2.44 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加え、混合物を室温で 3 時間撹拌した。混合物を減圧下に溶媒留去して乾固させ、残留物をジオキサンに溶かし、再度溶媒留去する。残留物をジオキサンに溶かし、4 M HCl / ジオキサン溶液を加えて、生成物の塩酸塩を沈殿させ、濾過し、真空乾燥する。MS (APCI) m/z = 216.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0380】

段階 C: (E)-4,4,5,5,5-ペントフルオロ-N-[3-[(2-メチル-4-キノリル)アミノ]プロピル]ペント-2-エンアミド

20

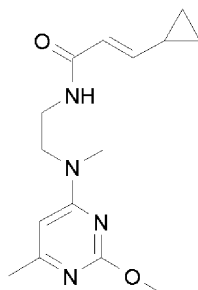
(E)-4,4,5,5,5-ペントフルオロペント-2-エン酸 (38 mg、0.2 mmol) および HBTU (76 mg、0.2 mmol) を無水 DMF および無水アセトニトリルの 1:1 混合物 (2 mL) に溶かし、5 分後にトリエチルアミン (82 μL、0.6 mmol) および N-(2-メチル-4-キノリル)プロパン-1,3-ジアミン塩酸塩 (48 mg、0.24 mmol) を加え、3 時間撹拌を続けた。その混合物に、塩基性酸化アルミニウムを加え、撹拌を 1 時間続け、混合物を濾過し、濾液を減圧下に溶媒留去して乾固させた。残留物を分取 HPLC (0.1% NH<sub>3</sub> 含有水およびアセトニトリルの勾配) によって精製して、28.4 mg (0.076 mmol、38%) を得た。

【0381】

実施例 9: (E)-3-シクロプロピル-N-[2-[(2-メトキシ-6-メチル-ピリミジン-4-イル)-メチル-アミノ]エチル]プロブ-2-エンアミド (A-77) の合成

30

【化 31】



40

【0382】

段階 A: 4-クロロ-2-メトキシ-6-メチル-ピリミジン

無水メタノール (10 mL) に、ナトリウム (230 mg、10 mmol) を加え、混合物を透明溶液が形成されるまでアルゴン雰囲気下に撹拌した。この溶液を撹拌しながら 2 時間かけて、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン (1.79 g、11 mmol) の無水メタノール (10 mL) 中の溶液に、温度を 10 以下とするために冷却下に滴下した。撹拌を 30 分間続け、水 (2 mL) を加え、混合物を濾過し、濾液を減圧下に溶媒留去して乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (プレバックシリカカラム、ヘプタン/酢酸エチルの勾配) によって精製した。750 mg を得た (4.75 mmol、

50

47%)。MS (APCI)  $m/z = 159.2 [M+H]^+$ 。

【0383】

段階B：N-(2-メトキシ-6-メチル-ピリミジン-4-イル)-N-メチル-エタン-1,2-ジアミン

4-クロロ-2-メトキシ-6-メチル-ピリミジン(320mg、2mmol)をN-Boc-N'-メチル-2,3-ジアミノエタン(464mg、2.2mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(285mg、2.2mmol)およびジブロピレングリコールモノメチルエーテル(4mL)と混合し、120℃で終夜撹拌した。混合物を溶媒留去して乾固させた。残留物をジクロロメタンおよびトリフルオロ酢酸の1:1混合物に溶かし、室温で3時間撹拌した。揮発分を減圧下に除去し、残留物をジクロロメタンに溶解し、再度溶媒留去する。ジクロロメタン中への溶解および溶媒留去を2回繰り返した。残留物を水に溶かし、5N NaOHで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層の溶媒留去によって、明褐色の粘稠油状物450mg(定量的)を得た。MS (APCI)  $m/z = 197.1 [M+H]^+$ 。

【0384】

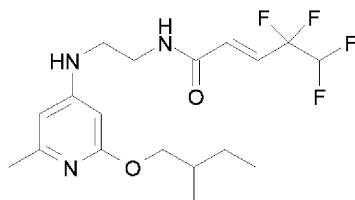
段階C：(E)-3-シクロプロピル-N-[2-[(2-メトキシ-6-メチル-ピリミジン-4-イル)-メチル-アミノ]エチル]プロプ-2-エンアミド

(E)-3-シクロプロピルプロプ-2-エン酸(11.2mg、0.1mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(17.4μL、1mmol)を無水DMF(0.5mL)に溶かし、HBTU(39mg、0.1mmol)を加え、混合物を室温で15分間撹拌した。無水DMF(0.5mL)に溶かしたN-(2-メトキシ-6-メチル-ピリミジン-4-イル)-N-メチル-エタン-1,2-ジアミン(19.6mg、0.1mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(17.4μL、0.1mmol)を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を分取HPLC(0.1% NH<sub>3</sub> 含有水およびアセトニトリルの勾配)によって直接精製して、13.7mg(0.047mmol、47.2%)を得た。

【0385】

実施例10：(E)-4,4,5,5-テトラフルオロ-N-[2-[[2-メチル-6-(2-メチルブトキシ)-4-ピリジル]アミノ]エチル]ペント-2-エンアミド(A-323)の合成

【化32】



【0386】

段階A：2-クロロ-6-メチル-ピリジン1-オキサイド

2-クロロ-6-メチルピリジン(12.76g、0.1mol)をm-クロロ過安息香酸(17.56g、0.15mol)とともにDCM(100mL)に溶かし、40℃で90分間撹拌した。加熱浴を外し、撹拌を室温で終夜続けた。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液で反応停止し、1M NaOHでpHを8に調節した。層を分離し、水層をDCMで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に除去し、蒸留(2mbar、65℃)によって未反応の2-クロロ-6-メチルピリジンを除去した。2-クロロ-6-メチル-ピリジン1-オキサイドを残留物として得た(黄色油状物6.0g、0.042mol、42%)。MS (ESI)  $m/z = 144.0 [M+1]^+$ 。

【0387】

段階B：2-クロロ-4-ニトロ-6-メチル-ピリジン1-オキサイド

2 - クロロ - 6 - メチル - ピリジン 1 - オキサイド ( 5 . 0 g、0 . 0 3 5 m o l ) を 0 で濃硫酸 ( 2 0 m L ) に溶かした。氷冷した濃硝酸 ( 1 2 m L ) の濃硫酸 ( 2 0 m L ) 中の混合物を撹拌しながら 0 で滴下した。冷却浴を外し、撹拌を 9 0 で 3 時間続けた。混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に投入し、得られた沈殿を濾過によって除去した。濾液の層を分離し、水層を酢酸エチルで数回抽出し、NaOH で塩基性とし、酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を上記で濾過した残留物と合わせて、黄色固体 6 . 2 1 g ( 0 . 0 3 3 m o l、9 4 % ) を得た。MS ( E S I ) m / z = 1 8 9 . 0 [ M + 1 ] <sup>+</sup>。

【 0 3 8 8 】

段階 C : 2 - クロロ - 4 - ニトロ - 6 - メチル - ピリジン

10

2 - クロロ - 4 - ニトロ - 6 - メチル - ピリジン 1 - オキサイド ( 6 . 2 g、0 . 0 3 3 m o l ) をクロロホルム ( 1 0 0 m L ) に溶かし、三塩化リン ( 2 2 . 6 g、0 . 1 6 5 m o l ) を加え、混合物を還流下に 2 日間加熱した。混合物を冷却して室温とし、氷水に投入し、混合物を固体炭酸カリウムで中和した。層を分離し、水層をクロロホルムで 3 回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に除去し、それによって褐色油状物 5 . 3 2 6 g ( 0 . 0 3 1 m o l、9 4 % ) を得て、それを次の段階で直接用いた。

【 0 3 8 9 】

段階 D : N - ( 2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン

20

2 - クロロ - 4 - ニトロ - 6 - メチル - ピリジン ( 5 . 2 9 g、0 . 0 3 1 m o l ) をエタノール ( 1 0 0 m L ) に溶かし、エチレンジアミン ( 1 8 . 4 g、0 . 3 1 m o l ) のエタノール ( 2 0 0 m L ) 中の溶液に撹拌しながら滴下した。混合物を 6 0 で 2 日間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、減圧下にトルエンとともに繰り返し共沸留去することで過剰のエチレンジアミンを除去した。粗生成物をクロロホルムに溶かし、1 M H C l で 3 回抽出し、合わせた水系抽出液を NaOH で塩基性とし、DCM および酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去して、固体残留物 3 . 9 2 g ( 0 . 0 2 1 m o l、6 8 % ) を得た。MS ( A P C I ) m / z = 1 8 6 . 0 [ M + 1 ] <sup>+</sup>。

【 0 3 9 0 】

段階 E : N - [ 2 - メチル - 6 - ( 2 - メチルブトキシ ) - 4 - ピリジル ] エタン - 1 , 2 - ジアミン

30

N - ( 2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン ( 0 . 2 0 5 g、1 . 2 m m o l ) を、2 - メチルブタン - 1 - オール ( 0 . 6 6 g、6 m m o l、T H F 中で 2 - メチルブタン - 1 - オールを水素化ナトリウム分散品で処理することで得たもの) のナトリウム塩、ジフェニルエーテル ( 2 . 2 g ) および D M S O ( 0 . 7 5 m L ) と合わせた。混合物を 1 6 0 で 1 6 時間加熱し、カラムクロマトグラフィー ( シリカ、酢酸エチル / メタノール、1 % 濃 N H <sub>3</sub> ) によって精製して、褐色油状物 2 0 0 m g ( 0 . 8 4 m m o l、7 0 % ) を得た。MS ( A P C I ) m / z = 2 3 7 . 9 [ M + 1 ] <sup>+</sup>。

【 0 3 9 1 】

40

段階 F : 4 , 4 , 5 , 5 - テトラフルオロ - 3 - オキソ - ペンタン酸エチル

リチウムヘキサメチルジシラジド ( 1 M T H F 溶液 2 5 0 m L、0 . 2 5 m o l ) をアルゴン雰囲気にて冷却して - 7 8 とし、酢酸エチル ( 2 3 m L、0 . 2 6 m o l ) を撹拌しながら滴下した。撹拌を - 7 8 で 1 時間続け、撹拌しながら 2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロプロピオン酸メチル ( 2 2 g、0 . 1 3 7 m o l ) を滴下した。撹拌を - 7 8 で 3 時間続け、飽和塩化アンモニウム溶液 ( 1 7 5 m L ) を滴下した。混合物を終夜で室温とした。混合物を 1 M H C l で酸性とし、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を 1 M H C l、食塩水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を真空蒸留によって精製して、無色液体 2 5 . 7 g ( 0 . 1 1 9 m m o l、8 7 % ) を得て、それを次の段階で直接用いた。

50



## 【0392】

段階G：4，4，5，5 - テトラフルオロ - 3 - ヒドロキシ - ペンタン酸エチル

4，4，5，5 - テトラフルオロ - 3 - オキソ - ペンタン酸エチル (25.7 g、0.119 mol) をトルエン (260 mL) に溶かし、冷却して0℃とした。水素化ホウ素ナトリウム (5.4 g、0.143 mol) を少量ずつ加え、混合物を終夜撹拌しながら室温とした。混合物を冷却して0℃とし、1 M HCl で酸性とした。層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に減量した。残留物を最小量のメタノールに溶かし、減圧下に溶媒留去して乾固させて22.9 g (0.105 mol、88%) を得て、それを次の段階で直接用いた。

## 【0393】

段階H：(E) - 4，4，5，5 - テトラフルオロペント - 2 - エン酸エチル

4，4，5，5 - テトラフルオロ - 3 - ヒドロキシ - ペンタン酸エチル (22.9 g、0.105 mol) を五酸化リン (7.5 g、0.053 mol) と混合し、得られた混合物を80℃で2時間撹拌した。生成物を真空蒸留 (53 mbar、92℃) によって単離して、液体15.9 g (0.08 mol、76%) を得て、それを次の段階で直接用いた。

## 【0394】

段階I：(E) - 4，4，5，5 - テトラフルオロペント - 2 - エン酸

(E) - 4，4，5，5 - テトラフルオロペント - 2 - エン酸エチル (15.9 g、0.08 mol) をエタノール (30 mL) に溶かし、4 M NaOH (15 mL) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄し、1 M HCl で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。無色油状物12.8 g (0.074 mmol、93%) を得た。MS (ESI、陰イオン検出)  $m/z = 170.9 [M - 1]^-$ 。

## 【0395】

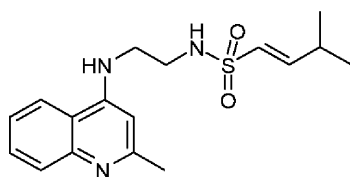
段階J：(E) - 4，4，5，5 - テトラフルオロ - N - [2 - [[2 - メチル - 6 - (2 - メチルブトキシ) - 4 - ピリジル]アミノ]エチル] - ペント - 2 - エンアミド

(E) - 4，4，5，5 - テトラフルオロペント - 2 - エン酸 (21 mg、0.12 mmol) をDCM (1 mL) に溶かし、オキサリルクロライド (10  $\mu$ L、0.12 mmol) を加え、次にDMF 1滴を加えた。混合物を室温で10分間撹拌した。N - [2 - メチル - 6 - (2 - メチルブトキシ) - 4 - ピリジル] - エタン - 1，2 - ジアミン (18 mg、0.1 mmol) をDMF (0.5 mL) に溶かし、混合物を合わせ、TEA (42  $\mu$ L、0.3 mmol) を加え、得られた混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を分取HPLC (0.1%  $NH_3$  含有水およびアセトニトリルの勾配) によって精製して、白色固体13 mg (0.039 mmol、39%) を得た。

## 【0396】

実施例11：(E) - 3 - メチル - N - [2 - [(2 - メチル - 4 - キノリル)アミノ]エチル]プト - 1 - エン - 1 - スルホンアミド (A - 447) の合成

## 【化33】



## 【0397】

段階A：ジエトキシホスホリルメタンスルホン酸エチル

メタンスルホン酸エチル (4.14 mL、40.2 mmol) の無水テトラヒドロフラ

10

20

30

40

50

ン(100 mL)中の溶液を窒素雰囲気下に冷却して-78℃とした。N-ブチルリチウム(20 mL、50.0 mmol)を7分以内にゆっくり加え、その後、攪拌を15分間続けた。ジエチルホスホクロリデート(4.36 mL、30.2 mmol)を加え、反応混合物を2.5時間攪拌し、冷却浴を外し、混合物を室温とした。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(150 mL)で反応停止し、得られた混合物をEtOAcで抽出した(100 mLで2回)。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して黄色油状物9.20 gを得た。油状物を酢酸エチル(0%から100%) / ヘプタンの勾配を用いるシリカゲル(600 g)で精製して、生成物1.75 g(6.7 mol、17%)を得た。

【0398】

10

段階B: (E)-3-メチルブト-1-エン-1-スルホン酸エチル

窒素雰囲気下にヘプタン(4 mLで2回)で水素化ナトリウム(84.4 mg、2.110 mmol)から鉱油を除去し、その後に無水テトラヒドロフラン(10 mL)を加えた。この懸濁液に、(ジエトキシホスホリル)メタンスルホン酸エチル(500 mg、1.921 mmol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)中の溶液を滴下したところ、混合物から水素ガスが発生した。5分後、透明のやや黄色溶液を得た。イソブチルアルデヒド(200 µL、2.191 mmol)を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を食塩水(50 mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(150 mL)の混合物で反応停止した。得られた水系混合物をジクロロメタンで抽出し(70 mLで3回)、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して、やや黄色の油状物550 mgを得て、それを次の段階で直接用いた。

20

【0399】

段階C: (E)-3-メチルブト-1-エン-1-スルホン酸テトラブチルアンモニウム  
(E)-3-メチルブト-1-エン-1-スルホン酸エチル(段階Bの550 mg)およびヨウ化テトラブチルアンモニウム(1128 mg、3.05 mmol)のアセトン(40 mL)中の溶液を終夜還流し、その後に揮発分を減圧下に除去した。白色固体1.26 gを得て、そのまま次の反応段階で用いた。

【0400】

段階D: (E)-3-メチルブト-1-エン-1-スルホニルクロライド

トリフェニルホスフィン(1.055 g、4.02 mmol)のジクロロメタン(50 mL)中の溶液に、窒素雰囲気下、0℃で塩化スルフリル(0.359 mL、4.42 mmol)を加えた。混合物を0℃で15分間攪拌し、その後、(E)-3-メチルブト-1-エン-1-スルホン酸テトラブチルアンモニウム(段階Cの1.25 g)のジクロロメタン(10 mL)中の溶液を滴下した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、その後、混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、ガラスフィルターで濾過して、トリフェニルホスフィンオキサイドを除去した。濾液を減圧下に濃縮して褐色油状物102 mgを得て、それを次の段階で直接用いた。

30

【0401】

段階E: (E)-3-メチル-N-[2-[(2-メチル-4-キノリル)アミノ]エチル]ブト-1-エン-1-スルホンアミド

40

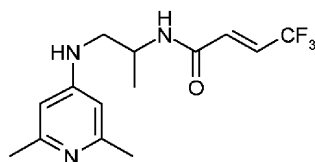
N1-(2-メチルキノリン-4-イル)エタン-1,2-ジアミン(161 mg、0.800 mmol)およびトリエチルアミン(0.350 mL、2.51 mmol)のアセトニトリル(5 mL)中の溶液に、(E)-3-メチルブト-1-エン-1-スルホニルクロライド(段階Dの102 mg)のジクロロメタン(1 mL)中の溶液を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、減圧下に濃縮し、残留物を、メタノール(2%から10%) / ジクロロメタンの勾配を用いる酸化アルミニウムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイト泡状物83 mg(0.25 mmol; 4段階で13%)を得た。

【0402】

実施例12: (E)-N-[2-[(2,6-ジメチル-4-ピリジル)アミノ]プロピ

50

ル] - 4, 4, 4 - トリフルオロ - ブト - 2 - エンアミド (B - 13) の合成  
【化34】



【0403】

段階A: tert - ブチル N - [ 2 - [ ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジル ) アミノ ] プロピル ] カーバメート

10

4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチルピリジン ( 131 mg、0.925 mmol )、tert - ブチル 2 - アミノプロピルカーバメート塩酸塩 ( 151 mg、0.717 mmol )、炭酸セシウム ( 750 mg、2.302 mmol ) および無水 1 , 4 - ジオキサン ( 3 mL ) の混合物を、アルゴン雰囲気下にトリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 39 mg、0.043 mmol ) および 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) キサンテン ( 74 mg、0.128 mmol ) で処理した。混合物を 110 で 8 時間加熱し、室温とし、濾過した。フィルター残留物を DCM で洗浄し、合わせた濾液を溶媒留去した。残留物を、メタノール ( 1 % から 10 % ) / ジクロロメタンの勾配を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色油状物 241 mg を得た。MS (ESI) m/z = 280.2。

20

【0404】

段階B: N2 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジル ) プロパン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩 1 , 4 - ジオキサン ( 1 mL ) に溶かした tert - ブチル 2 - ( 2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イルアミノ ) プロピルカーバメート ( 147 mg、0.526 mmol ) に、4N HCl / ジオキサン溶液 ( 2 mL、8.00 mmol ) を加えた。数分以内に、沈殿の生成が開始した。窒素気流下に溶媒を除去し、残留物にジエチルエーテルを加え、混合物を室温で終夜放置した。溶媒を濾去し、残留物を真空乾燥して、オフホワイト固体 135 mg を得た。MS (ESI) m/z = 180.0。

【0405】

段階C: (E) - N - [ 2 - [ ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジル ) アミノ ] プロピル ] - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブト - 2 - エンアミド

30

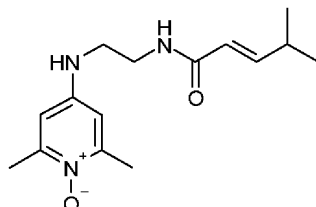
(E) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブト - 2 - エン酸 ( 15.4 mg、0.11 mmol ) を DCM ( ジメチルホルムアミド 1 滴を含む 0.75 mL ) に溶かし、オキサリルクロライドを加え ( 14 mg、0.11 mmol )、溶液を室温で 15 分間撹拌した。この溶液を、ジメチルホルムアミド ( 1 mL ) に溶かした N2 - ( 2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジル ) プロパン - 1 , 2 - ジアミン ( 21.6 mg、0.1 mmol ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 44 μL、0.25 mmol ) の溶液に加え、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。揮発分を減圧下に除去し、残留物を分取 HPLC ( 0.1 % NH<sub>3</sub> 含有水およびアセトニトリルの勾配 ) によって精製して、10.7 mg ( 0.035 mmol、35 % ) を得た。

40

【0406】

実施例 13: (E) - N - [ 2 - [ ( 2 , 6 - ジメチル - 1 - オキソ - 4 - ピリジル ) アミノ ] エチル ] - 4 - メチル - ペント - 2 - エンアミド (Aa - 4) の合成

## 【化 35】



## 【0407】

段階A：4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - ピリジン 1 - オキサイド

10

4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチルピリジン ( 0 . 5 g 、 2 . 6 9 m m o l ) を D C M ( 1 0 m L ) に溶かし、冷却して 0 とし、m - クロロ過安息香酸の D C M 中の溶液 ( 7 5 % 、 0 . 9 2 8 g 、 4 . 0 3 m m o l 、 5 m L ) と合わせた。得られた混合物を 0 で 1 5 分間および室温で 5 時間撹拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、相分離装置で層を分離し、有機層を減圧下に溶媒留去した。残留物を、カラムクロマトグラフィー ( シリカ、0 . 5 % から 1 0 % メタノール / D C M の勾配 ) によって精製した。黄色固体 4 7 5 ( 2 . 3 5 m m o l 、 8 8 % ) を得た。M S ( E S I ) m / z = 2 0 4 . 0 [ M + 1 ] <sup>+</sup>。

## 【0408】

段階B：tert - ブチル N - [ 2 - [ ( 2 , 6 - ジメチル - 1 - オキソ - 4 - ピリジル ) アミノ ] エチル ] カーバメート

20

4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - ピリジン 1 - オキサイド ( 4 7 5 m g 、 2 . 3 5 m m o l ) 、 tert - ブチル N - ( 2 - アミノエチル ) カーバメート ( 4 5 2 m g 、 2 . 8 2 m m o l ) 、 炭酸セシウム ( 1 . 6 8 g 、 5 . 1 7 m m o l ) および B I N A P ( ラセミ体、7 3 . 2 m g 、 0 . 1 1 8 m m o l ) を、アルゴン雰囲気下に無水ジオキサン ( 1 0 m L ) と混合した。トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 1 0 8 m g 、 0 . 1 1 8 m m o l ) を加え、混合物を 1 0 0 で終夜撹拌した。混合物をジオキサンで希釈し、セライトで濾過し、フィルター残留物をジオキサンで 3 回洗浄し、合わせた濾液を減圧下に溶媒留去した。残留物を、カラムクロマトグラフィー ( シリカ、D C M から 1 0 % 7 N アンモニア / メタノール含有 D C M の勾配 ) によって精製して、4 8 2 m g ( 1 . 7 1 m m o l 、 7 3 % ) を得た。M S ( E S I ) m / z = 2 8 2 . 2 [ M + 1 ] <sup>+</sup>。

30

## 【0409】

段階C：N - ( 2 , 6 - ジメチル - 1 - オキソ - 4 - ピリジル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩

tert - ブチル N - [ 2 - [ ( 2 , 6 - ジメチル - 1 - オキソ - 4 - ピリジル ) アミノ ] エチル ] カーバメート ( 4 8 2 m g 、 1 . 7 1 m m o l ) を D C M ( 5 0 m L ) に溶かし、4 N H C l / ジオキサン溶液 ( 2 . 1 5 m L 、 8 . 6 m m o l ) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、ベージュ固体 3 9 7 m g を得て、それを次の段階で直接用いた。M S ( E S I ) m / z = 1 8 2 . 2 [ M + 1 ] <sup>+</sup>。

40

## 【0410】

段階D：( E ) - N - [ 2 - [ ( 2 , 6 - ジメチル - 1 - オキソ - 4 - ピリジル ) アミノ ] エチル ] - 4 - メチル - ペント - 2 - エンアミド

( E ) - 4 - メチルペンタ - 2 - エン酸 ( 1 1 8 m g 、 1 . 0 3 4 m m o l ) 、 H A T U ( 3 2 7 m g 、 0 . 8 6 1 m m o l ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 2 3 6 m L 、 1 . 3 7 8 m m o l ) を D C M ( 2 m L ) と混合し、室温で 3 0 分間撹拌した。得られた溶液を、N - ( 2 , 6 - ジメチル - 1 - オキソ - 4 - ピリジル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩 ( 1 2 5 m g 、 0 . 5 7 4 m m o l ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 0 9 8 m L 、 0 . 5 7 4 m m o l ) の D C M ( 2 m L ) 中の懸濁液に撹拌しながら加えた。得られた混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を窒素気流下に除去し

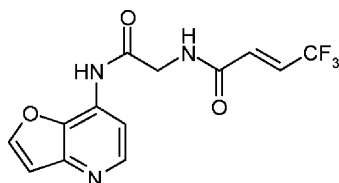
50

、残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカ、2.5%の7Nアンモニアのメタノール中の溶液 / DCMから10%の7Nアンモニアのメタノール中の溶液 / DCMの勾配）によって精製して、黄色固体53.1mg（0.191mmol、33%）を得た。

#### 【0411】

実施例14：(E)-4,4,4-トリフルオロ-N-[2-(フロ[3,2-b]ピリジン-7-イルアミノ)-2-オキソ-エチル]プト-2-エンアミド(B-44)の合成

#### 【化36】



10

#### 【0412】

段階A：tert-ブチルN-[2-(フロ[3,2-b]ピリジン-7-イルアミノ)-2-オキソ-エチル]カーバメート

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸(660mg、3.77mmol)のアセトニトリル(20mL)中の溶液にHBTU(1.491g、3.93mmol)を加え、得られた溶液を室温で40分間攪拌した。次に、トリエチルアミン(0.785mL、5.63mmol)を加え、混合物を室温でさらに5分間攪拌した。次に、フロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(253mg、1.886mmol)を加え、反応混合物を60で終夜攪拌した。アセトニトリルを減圧下に除去し、残留物をジクロロメタン(50mL)に再溶解した。そのジクロロメタン中の溶液を1N NaOH水溶液(40mL)で洗浄した。水層をジクロロメタンで抽出し(15mLで2回)、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して、やや褐色の油状物1.03gを得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(2%から6%MeOH/DCMの勾配を用いるシリカゲル)によって精製して、白色泡状物350mg(1.2mmol、64%)を得た。MS(ESI)m/z = 292.2 [M+1]<sup>+</sup>。

20

#### 【0413】

段階B：2-アミノ-N-フロ[3,2-b]ピリジン-7-イル-アセトアミド塩酸塩 tert-ブチル2-(フロ[2,3-b]ピリジン-4-イルアミノ)-2-オキソエチルカーバメート(350mg、1.2mmol)をエタノール(96%)(3.0mL)に入れ、塩化水素のジオキサン中の溶液(5.0mL、20.00mmol)を加え、その後に、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。固体を濾過し、EtOHおよびジエチルエーテルの順で洗浄し、空気流下に乾燥させた。白色粉末230mg(1.01mmol、84%)を得た。MS(ESI)m/z = 191.9 [M+1]<sup>+</sup>。

30

#### 【0414】

段階C：(E)-4,4,4-トリフルオロ-N-[2-(フロ[3,2-b]ピリジン-7-イルアミノ)-2-オキソ-エチル]プト-2-エンアミド

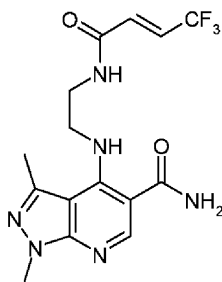
(E)-4,4,4-トリフルオロプト-2-エン酸(15.4mg、0.11mmol)をDCM(ジメチルホルムアミド1滴を含む0.75mL)に溶かし、オキサリルクロライド(14mg、0.11mmol)を加え、溶液を室温で15分間攪拌した。この溶液を、ジメチルホルムアミド(1mL)に溶かした2-アミノ-N-フロ[3,2-b]ピリジン-7-イル-アセトアミド塩酸塩(25.3mg、0.11mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(44μL、0.25mmol)の溶液に加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。揮発分を減圧下に除去し、残留物を分取HPLC(0.1% NH<sub>3</sub> 含有水およびアセトニトリルの勾配)によって精製して、6.9mg(0.022mmol、20%)を得た。

40

#### 【0415】

50

実施例 15 : 1, 3 - ジメチル - 4 - [ 2 - [ [ ( E ) - 4, 4, 4 - トリフルオロプロ - 2 - エノイル ] アミノ ] - エチルアミノ ] ピラゾロ [ 3, 4 - b ] - ピリジン - 5 - カルボキサミド ( A - 381 ) の合成  
【化 37】



10

## 【 0 4 1 6 】

段階 A : 4 - [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) エチルアミノ ] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸エチル

4 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸エチル ( 500 mg、1.971 mmol ) および炭酸カリウム ( 817 mg、5.91 mmol ) のアセトニトリル ( 15 mL ) 中の混合物に、tert - ブチル N - ( 2 - アミノエチル ) カーバメート ( 1.248 mL、7.88 mmol ) を注射器によってゆっくり加えた。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。固体をガラスフィルターで濾過し、EtOH および DCM の 1 : 1 混合物で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮して白色半固体を得て、それをカラムクロマトグラフィー ( エタノール ( 0 % から 5 % ) / DCM の勾配を用いるシリカゲル ) によって精製して、白色固体 658 mg ( 1.743 mmol、88 % ) を得た。MS ( ESI ) m/z = 378.2 [ M + 1 ]<sup>+</sup>。

20

## 【 0 4 1 7 】

段階 B : 4 - [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) エチルアミノ ] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

4 - [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) エチルアミノ ] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸エチル ( 303 mg、0.803 mmol ) のメタノール ( 30 mL ) 中の溶液に、水酸化ナトリウム ( 4.02 g、101 mmol ) の水溶液 ( 水 10 mL ) を加え、得られた混合物を 1.5 時間還流加熱した。混合物を放冷して約 50 °C として、その後に塩化アンモニウム ( 6.07 g、113 mmol ) を加えた。混合物を還流下に 15 分間撹拌し、その後、固体を濾過した。その固体をエタノール ( 150 mL ) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮して白色固体 2.32 g を得て、ガラスフィルター中のシリカゲルパッドで、10 % ( 1 % AcOH / MeOH ) / DCM を用いて濾過することでそれを精製した。濾液を減圧下に濃縮して、240 mg ( 0.687 mmol、86 % ) を得た。MS ( ESI ) m/z = 350.2 [ M + 1 ]<sup>+</sup>。

30

## 【 0 4 1 8 】

段階 C : tert - ブチル N - [ 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチルカルバモイル ] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ] アミノ ] エチル ] カーバメート

40

4 - [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) エチルアミノ ] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 96.1 mg、0.275 mmol ) の N, N - ジメチルホルムアミド ( 2.5 mL ) 中の溶液に、N1 - ( ( エチルイミノ ) メチレン ) - N3, N3 - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミン塩酸塩 ( 91.8 mg、0.479 mmol )、3 - ヒドロキシトリアゾロ [ 4, 5 - b ] ピリジン ( 39.7 mg、0.292 mmol ) およびトリエチルアミン ( 0.115 mL、0.825 mmol ) をその順で加えた。反応混合物を 5 分間撹拌した後、( 4 - メトキシフェニル ) メタンアミン ( 0.072 mL、0.550 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で

50

終夜撹拌した。反応混合物を水 (40 mL) と EtOAc (50 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc (40 mL で 3 回) およびジクロロメタン (50 mL で 1 回) でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して黄色液体 360 mg を得て、それをカラムクロマトグラフィー (MeOH (1% から 7%) / ジクロロメタンの勾配を用いるシリカゲル) によって精製して、無色粘稠油状物 43 mg (0.092 mmol、33%) を得た。MS (ESI)  $m/z = 469.3 [M + 1]^+$ 。

#### 【0419】

段階 D: 4 - (2 - アミノエチルアミノ) - 1, 3 - ジメチル - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド・トリフルオロメタンスルホン酸塩

10

tert - ブチル N - [2 - [[5 - [(4 - メトキシフェニル) メチルカルバモイル] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル] アミノ] エチル] カーバメート (43 mg、0.092 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 中の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸 (2.0 mL、22.60 mmol) を加え、得られた橙赤色 - 赤色混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物をジクロロメタン (40 mL) およびジエチルエーテル (100 mL) の順で希釈したところ、白色沈殿が生成した。混合物を 15 分間撹拌した後、白色固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、空気流下に乾燥させた。オフホワイト固体 43 mg を得て、次の段階で直接用いた。MS (ESI)  $m/z = 249.2$ 。

#### 【0420】

20

段階 E: 1, 3 - ジメチル - 4 - [2 - [(E) - 4, 4, 4 - トリフルオロブト - 2 - エノイル] アミノ] エチルアミノ] ピラゾロ - [3, 4 - b] - ピリジン - 5 - カルボキサミド

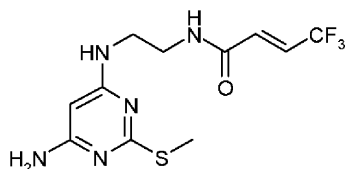
(E) - 4, 4, 4 - トリフルオロブト - 2 - エン酸 (21 mg、0.15 mmol) を DCM (ジメチルホルムアミド 1 滴を含む 2 mL) に溶かし、オキサリルクロライド (19 mg、0.15 mmol) を加え、溶液を室温で 15 分間撹拌した。この溶液を、ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶かした 4 - (2 - アミノエチルアミノ) - 1, 3 - ジメチル - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド・トリフルオロメタンスルホン酸塩 (40 mg、0.1 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (60  $\mu$ L、0.35 mmol) の溶液に加え、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。揮発分を減圧下に除去し、残留物を分取 HPLC (0.1%  $\text{NH}_3$  含有水およびアセトニトリルの勾配) によって精製して、2.1 mg (0.005 mmol、5.7%) を得た。

30

#### 【0421】

実施例 16: (E) - N - [2 - [(6 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - エチル] - 4, 4, 4 - トリフルオロ - ブト - 2 - エンアミド (A - 374) の合成

#### 【化 38】



40

#### 【0422】

段階 A: tert - ブチル N - [2 - [(6 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] エチル] カーバメート

6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - アミン (176 mg、1 mmol) を、tert - ブチル N - (2 - アミノエチル) カーバメート (200 mg、1.25 mmol) およびトリエチルアミン (174  $\mu$ L、1.25 mmol) とともに THF (2 mL) に溶かした。混合物を 180 °C でマイクロ波加熱下に 8 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、得られた溶液を重炭酸ナトリウムの溶液 (5%) および食塩水

50

で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、揮発分を減圧下に除去した。残留物をDCMに溶かし、シリカでの濾過によって精製して、105mg (0.35mmol、35%)を得た。MS (ESI)  $m/z = 300.2 [M+1]^+$ 。

#### 【0423】

段階B: N6 - (2 - アミノエチル) - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4, 6 - ジアミン・トリフルオロメタン - スルホン酸塩

tert - ブチル N - [2 - [(6 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] エチル] カーバメート (105mg、0.35mmol) をDCM (20mL) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (5mL) の混合物に溶かし、室温で2時間撹拌した。揮発分を減圧下に除去し、残留物をTHFに溶解し、再度溶媒を留去して残留物182mgを得て、それを次の段階で直接用いた。

#### 【0424】

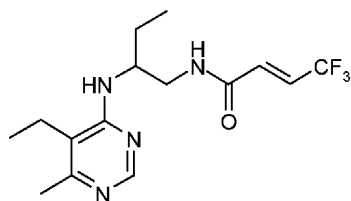
段階C: (E) - N - [2 - [(6 - アミノ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] エチル] - 4, 4, 4 - トリフルオロ - ブト - 2 - エンアミド

(E) - 4, 4, 4 - トリフルオロブト - 2 - エン酸 (21mg、0.15mmol) をDCM (DMF 1滴を含む1mL) に溶かし、オキサリルクロライド (13μL、0.15mmol) を加え、溶液を室温で15分間撹拌した。この溶液をジメチルホルムアミド (1mL) に溶かしたN6 - (2 - アミノエチル) - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4, 6 - ジアミン・トリフルオロメタンスルホン酸塩 (20mg、0.057mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (51μL、0.3mmol) の溶液に加え、得られた混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を分取HPLC (0.1% NH<sub>3</sub> 含有水およびアセトニトリルの勾配) によって精製して、白色固体3.3mg (0.001mmol、18%)を得た。

#### 【0425】

実施例17: (E) - N - [2 - [(5 - エチル - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) アミノ] ブチル] - 4, 4, 4 - トリフルオロ - ブト - 2 - エンアミド (A - 347) の合成

#### 【化39】



#### 【0426】

段階A: N2 - (5 - エチル - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - N1, N2 - ビス [(4 - メトキシフェニル) メチル] ブタン - 1, 2 - ジアミン

N1, N1 - ビス (4 - メトキシベンジル) ブタン - 1, 2 - ジアミン二塩酸塩 (552mg、1.375mmol)、4 - クロロ - 5 - エチル - 6 - メチルピリミジン (331mg、2.113mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (824μL、4.81mmol) をアセトニトリル (1.5mL) と混合し、密閉バイアル中、150℃でアルゴン雰囲気下に2日間にわたり加熱した。混合物を減圧下に濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、DCMから5%メタノール含有DCMの勾配) によって精製して、黄色油状物353mg (0.787mmol、57%)を得た。MS (ESI)  $m/z = 449.2 [M+1]^+$ 。

#### 【0427】

段階B: N2 - (5 - エチル - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) ブタン - 1, 2 - ジアミン

N2 - (5 - エチル - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - N1, N2 - ビス [(4



- メトキシフェニル)メチル]ブタン - 1, 2 - ジアミン (353 mg、0.787 mmol) を酢酸 (2 mL) に溶かし、バイアルにアルゴンを吹き込み、パラジウム (10% 活性炭担持品、109 mg、0.102 mmol) を加え、混合物を水素雰囲気下に室温で終夜撹拌した。混合物を濾過し、フィルター残留物を酢酸で洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮して、褐色油状物 472 mg を得た。残留物を DCM に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、合わせた水溶液を DCM で 3 回抽出した。有機層を合わせ、減圧下に濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM から DCM および 7 N NH<sub>3</sub> / メタノールの 9 : 1 混合物の勾配) によって精製して、黄色油状物 94.6 mg を得た。得られた油状物をジエチルエーテルおよび DCM の混合物に溶かし、生成物が沈殿するまで 1 M HCl / ジエチルエーテルを加えた。沈殿をデカンテーションによって単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、窒素気流および減圧下に乾燥して、白色固体 127 mg (0.498 mmol、63%) を得た。MS (ESI) m/z = 209.2 [M + 1]<sup>+</sup>。

#### 【0428】

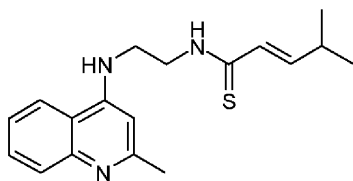
段階 C : (E) - N - [2 - [(5 - エチル - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル)アミノ]ブチル] - 4, 4, 4 - トリフルオロ - ブト - 2 - エンアミド

(E) - 4, 4, 4 - トリフルオロブト - 2 - エン酸 (15 mg、0.11 mmol) を DCM (ジメチルホルムアミド 1 滴を含む 1 mL) に溶かし、オキサリルクロライド (9.5 μL、0.11 mmol) を加え、溶液を室温で 15 分間撹拌した。この溶液を DMF (1 mL) に溶かした N2 - (5 - エチル - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル)ブタン - 1, 2 - ジアミン (24.5 mg、0.1 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (44 μL、0.25 mmol) の溶液に加え、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。揮発分を減圧下に除去し、残留物を分取 HPLC (0.1% NH<sub>3</sub> 含有水およびアセトニトリルの勾配) によって精製して、12.7 mg (0.038 mmol、38%) を得た。

#### 【0429】

実施例 18 : (E) - 4 - メチル - N - [2 - [(2 - メチル - 4 - キノリル)アミノ]エチル]ペント - 2 - エンチオアミド (A - 449) の合成

#### 【化 40】



#### 【0430】

段階 A : (E) - N - [2 - [(2 - メチル - 4 - キノリル)アミノ]エチル]ブト - 2 - エンアミド

(E) - 4 - メチルペント - 2 - エン酸 (190 mg、1.3 mmol) を、アセトニトリル (5 mL) 中で HBTU (470 mg、1.3 mmol) および N - (2 - メチル - 4 - キノリル)エタン - 1, 2 - ジアミン (250 mg、1.2 mmol) と混合した。0 で撹拌しながら 15 分間かけてトリエチルアミン (1 mL) を加え、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。揮発分を減圧下に除去し、残留物を DCM に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。合わせた水溶液を DCM で 3 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去して黄色固体 245 mg (0.82 mmol、66%) を得た。MS (APCI) m/z = 298.2 [M + 1]<sup>+</sup>。

#### 【0431】

段階 B : (E) - 4 - メチル - N - [2 - [(2 - メチル - 4 - キノリル)アミノ]エチル]ペント - 2 - エンチオアミド

(E) - 4 - メチル - N - [2 - [(2 - メチル - 4 - キノリル)アミノ]エチル]ペ

ント - 2 - エンアミド ( 5 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) をジオキサン ( 2 m L ) に溶かし、ローソン試薬 ( 7 5 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を 1 回で加え、得られた混合物を 1 3 0 でマイクロ波加熱下に 0 . 5 時間撹拌した。揮発分を減圧下に除去し、残留物を分取 H P L C ( 0 . 1 % アンモニア含有水およびアセトニトリルの勾配 ) によって精製して、1 5 m g ( 0 . 0 4 7 m m o l 、 2 8 , 5 % ) を得た。

【 0 4 3 2 】

C . 分析 : H P L C 法

方法 1

H P L C - M S システム

下記のものから構成される A g i l e n t L C / M S D T r a p 1 1 0 0 シリーズ 10

脱ガス器 G 1 3 7 9 A を有するバイナリポンプ G 1 3 1 2 A 、ウェルプレートサンプラー G 1 3 6 7 A 、カラムオープン G 1 3 1 6 A 、ダイオードアレイ検出器 G 1 3 1 5 B 、および A P C I 源を有する質量検出器 G 2 4 4 5 D 。

【 0 4 3 3 】

クロマトグラフィーシステム

カラム : W a t e r s X b r i d g e C - 1 8 、 4 . 6 × 5 0 m m 。 2 . 5 μ 。

【 0 4 3 4 】

オープン : 4 0

注入量 : 2 . 0 μ L

20

溶離液 :

溶媒 A : 水 / アンモニア : 9 9 . 9 / 0 . 1 ( 体積比 )

溶媒 B : アセトニトリル / アンモニア : 9 9 . 9 / 0 . 1 ( 体積比 )

流量 : 1 . 0 m L / 分。

【 0 4 3 5 】

勾配

【 表 1 】

時間[分]	溶媒 A [%]	溶媒 B [%]
0.0	95	5
5	0	100
7	0	100

30

【 0 4 3 6 】

動作時間 : 1 0 分 ( 平衡化を含む )

検出方法 :

2 5 4 n m 、 2 1 0 n m での U V

A P C I / M S ( 1 0 0 から 1 5 0 0 m / z ) 、陽イオン

コメント : 分析前に溶媒 A および B の 1 : 1 混合物でサンプルを希釈した。

【 0 4 3 7 】

40

方法 2

H P L C - M S システム

下記のものから構成される A g i l e n t L C / M S D T r a p 1 1 0 0 シリーズ

脱ガス器 G 1 3 7 9 A を有するバイナリポンプ G 1 3 1 2 A 、ウェルプレートサンプラー G 1 3 6 7 A 、カラムオープン G 1 3 1 6 A 、ダイオードアレイ検出器 G 1 3 1 5 B 、および A P C I 源を有する質量検出器 G 2 4 4 5 D 。

【 0 4 3 8 】

クロマトグラフィーシステム

カラム : W a t e r s X b r i d g e C - 1 8 、 4 . 6 × 5 0 m m 。 2 . 5 μ 。

50

## 【 0 4 3 9 】

オープン：40

注入量：2.0  $\mu$ L

溶離液：

溶媒 A：水 / アンモニア：99.9 / 0.1 (体積比)

溶媒 B：アセトニトリル / アンモニア：99.9 / 0.1 (体積比)

流量：1.0 mL / 分。

## 【 0 4 4 0 】

勾配

## 【表 2】

10

時間[分]	溶媒 A [%]	溶媒 B [%]
0.0	90	10
4	0	100
5	0	100

## 【 0 4 4 1 】

動作時間：7分 (平衡化を含む)

検出方法：

254 nm、210 nmでのUV

20

APCI / MS (80から1000 m/z)、陽イオン

コメント：分析前に溶媒 A および B の 1 : 1 混合物でサンプルを希釈した。

## 【 0 4 4 2 】

方法 3HPLC - MS システム

下記のものから構成される Agilent LC / MSD Trap 1100 シリーズ

脱ガス器 G1379A を有するバイナリポンプ G1312A、ウェルプレートサンプラー G1367A、カラムオープン G1316A、ダイオードアレイ検出器 G1315B、ESI - 源を有する質量検出器 G1946D SL および蒸発光散乱検出器 Sedex 75。

30

## 【 0 4 4 3 】

クロマトグラフィーシステム

カラム：Merck からの Chromolith Fast Gradient RP - 18e、2 x 50 mm

オープン：30

注入量：1.0  $\mu$ L

溶離液：

溶媒 A：水 / ギ酸：99.9 / 0.1 (体積比)

溶媒 B：アセトニトリル / ギ酸：99.9 / 0.1 (体積比)

40

流量：1.2 mL / 分。

## 【 0 4 4 4 】

勾配

【表 3】

時間[分]	溶媒 A [%]	溶媒 B [%]
0.0	98	2
0.2	98	2
2.2	2	98
2.7	2	98

## 【 0 4 4 5 】

動作時間：3 . 5 分（平衡化を含む）

10

検出方法：

210 nmおよび254 nmでのUV

ESI / MS (100 から1000 m / z)、陽イオン

ELSD (Sedex 75)

コメント：分析前に溶媒 A および B の 1 : 1 混合物でサンプルを希釈した。

## 【 0 4 4 6 】

## 方法 4

## HPLC - MS システム

下記のものから構成される Agilent LC / MSD Trap 1100 シリーズ

20

脱ガス器 G1379A を有するバイナリポンプ G1312A、ウェルプレートサンプラー G1367A、カラムオープン G1316A、ダイオードアレイ検出器 G1315B、ESI - 源を有する質量検出器 G1946D SL および蒸発光散乱検出器 Sedex 75。

## 【 0 4 4 7 】

## クロマトグラフィーシステム

カラム：Merck からの Chromolith Fast Gradient RP - 18 e、2 x 50 mm

オープン：30

注入量：1 . 0 μL

30

溶離液：

溶媒 A：水 / ギ酸：99 . 9 / 0 . 1（体積比）

溶媒 B：アセトニトリル / ギ酸：99 . 9 / 0 . 1（体積比）

流量：1 . 2 mL / 分。

## 【 0 4 4 8 】

勾配

【表 4】

時間[分]	溶媒 A [%]	溶媒 B [%]
0.0	90	10
2	0	100
2.7	0	100

40

## 【 0 4 4 9 】

動作時間：3 . 5 分（平衡化を含む）

検出方法：

210 nmおよび254 nmでのUV

ESI / MS (105 から1000 m / z)、陽イオン

ELSD (Sedex 75)

コメント：分析前に溶媒 A および B の 1 : 1 混合物でサンプルを希釈した。

## 【 0 4 5 0 】

50

## 方法 5

## H P L C - M S システム

下記のものから構成される A g i l e n t L C / M S D T r a p 1 1 0 0 シリーズ

脱ガス器 G 1 3 7 9 A を有するバイナリポンプ G 1 3 1 2 A、ウェルプレートサンプラー G 1 3 6 7 A、カラムオープン G 1 3 1 6 A、ダイオードアレイ検出器 G 1 3 1 5 B、および A P C I 源を有する質量検出器 G 2 4 4 5 D。

【 0 4 5 1 】

## クロマトグラフィーシステム

カラム：W a t e r s S u n f i r e C - 1 8、4 . 6 × 5 0 m m。3 . 5 μ。

10

【 0 4 5 2 】

オープン：4 0

注入量：2 . 0 μ L

溶離液：

溶媒 A：水 / ギ酸：9 9 . 9 / 0 . 1（体積比）

溶媒 B：アセトニトリル / ギ酸：9 9 . 9 / 0 . 1（体積比）

流量：1 . 0 m L / 分。

【 0 4 5 3 】

勾配

【表 5】

20

時間[分]	溶媒 A [%]	溶媒 B [%]
0.0	90	10
4	0	100
5	0	100

【 0 4 5 4 】

動作時間：7 . 5 分（平衡化を含む）

検出方法：

2 5 4 n m、2 1 0 n mでの U V

30

A P C I / M S（8 0 から 1 0 0 0 m / z）、陽イオン

コメント：分析前に溶媒 A および B の 1 : 1 混合物でサンプルを希釈した。

【 0 4 5 5 】

## D . 具体的な化合物

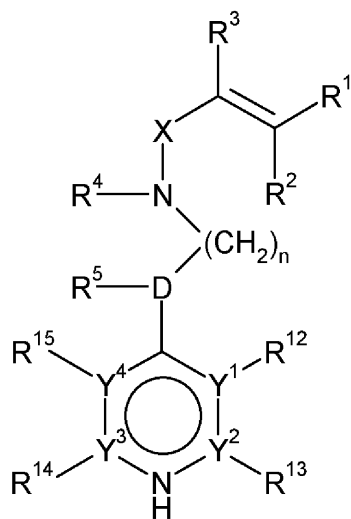
下記の表 A は、式（ A ）の例示化合物それぞれについて、構造、分子量計算値（M W）（g / m o l）、M S シグナル実測値（m / z）、H P L C 保持時間（R t）（単位：分）、および分析に用いた上記段落 C（「分析：H P L C 法」）に記載の H P L C 法の番号を提供するものである。化合物 A - 4 5 1 から表 A の末尾までは、その化合物を合成する方法を、上記の段落 B（「合成例」）の合成例に記載の合成段階に言及することで識別している。化合物がキラル中心を含む場合、そのような化合物についての言及は、ラセミ

40

【 0 4 5 6 】

表 A において、a) 置換基 R<sup>1 2</sup> および R<sup>1 3</sup> による Y<sup>1</sup> と Y<sup>2</sup> の間の環形成または b) 置換基 R<sup>1 4</sup> および R<sup>1 5</sup> による Y<sup>3</sup> と Y<sup>4</sup> の間の環形成の場合、R<sup>1 2</sup> および R<sup>1 3</sup> についての欄または R<sup>1 4</sup> および R<sup>1 5</sup> についての欄で、場合によっては、記号 Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup> および Y<sup>4</sup> は、それらを組み合わせている基が結合している式（A）中の環原子 Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup> および Y<sup>4</sup> を指す。

【化 4 1】



式(A')

【表 6】

表A

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-1	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.09	303.2	302.3
A-2	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.13	335.2	334.3
A-3	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.43	353.2	352.3
A-4	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.69	403.2	402.3
A-5	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	4	1.29	401.9	401.3
A-6	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	4	1.23	387.9	387.3
A-7	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	3	1.34	303.0	302.3
A-8	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	3	1.36	335.0	334.3
A-9	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	3	1.48	353.0	352.3
A-10	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	3	1.58	402.9	402.3
A-11	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.89	289.1	288.3
A-12	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.95	321.2	320.3
A-13	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.25	339.2	338.3
A-14	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.52	389.2	388.3
A-15	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.66	249.2	248.3
A-16	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.90	263.2	262.4
A-17	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.13	277.2	276.4
A-18	cyclopropyl	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.69	261.2	260.3
A-19	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.93	263.2	262.4
A-20	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.98	277.2	276.4
A-21	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.21	291.2	290.4
A-22	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.01	277.2	276.4
A-23	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.59	275.9	275.4
A-24	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.41	261.9	261.4
A-25	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.41	288.2	287.3
A-26	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.49	320.2	319.3
A-27	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.90	338.2	337.3

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-28	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.37	388.2	387.3
A-29	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.09	248.2	247.3
A-30	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.39	262.2	261.4
A-31	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.73	276.3	275.4
A-32	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.09	260.2	259.4
A-33	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.58	302.2	301.3
A-34	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.69	334.2	333.3
A-35	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	4.21	352.2	351.3
A-36	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	4.69	402.1	401.3
A-37	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.29	262.2	261.4
A-38	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.68	276.2	275.4
A-39	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	4.04	290.3	289.4
A-40	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.35	274.2	273.4
A-41	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.98	299.2	298.3
A-42	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.79	285.2	284.3
A-43	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.53	279.2	278.4
A-44	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.26	317.2	316.3
A-45	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.28	317.2	316.3
A-46	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.40	284.2	283.3
A-47	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.32	284.2	283.3
A-48	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.90	270.1	269.3
A-49	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.95	270.2	269.3
A-50	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3	H	H	N	2	3.12	284.2	283.3
A-51	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.63	264.2	263.3
A-52	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.72	264.2	263.3
A-53	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	H	H	N	2	2.84	278.2	277.4
A-54	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.57	302.2	301.3
A-55	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.58	302.2	301.3



No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-56	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	H	H	N	2	3.79	316.2	315.3
A-57	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.63	302.2	301.3
A-58	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.62	302.2	301.3
A-59	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	H	H	N	2	3.85	316.2	315.3
A-60	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.39	305.1	304.3
A-61	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.82	319.2	318.3
A-62	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.62	319.2	318.3
A-63	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	4.05	333.2	332.3
A-64	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.43	337.2	336.3
A-65	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.82	351.2	350.3
A-66	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.65	351.2	350.3
A-67	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	4.03	365.2	364.3
A-68	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.72	355.2	354.3
A-69	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	4.12	369.2	368.3
A-70	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.92	369.2	368.3
A-71	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	4.32	383.2	382.3
A-72	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.29	301.2	300.3
A-73	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.69	315.2	314.3
A-74	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.51	315.2	314.3
A-75	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.92	329.2	328.4
A-76	cyclopropyl	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.19	277.2	276.3
A-77	cyclopropyl	H	H	CO	N	C	C	C	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.60	291.2	290.4
A-78	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.43	318.2	317.3
A-79	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.47	350.2	349.3
A-80	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.77	368.2	367.3
A-81	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.30	314.2	313.3
A-82	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	4	1.24	387.9	387.3
A-83	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	4	1.30	401.9	401.3

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-84	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	4	1.26	387.9	387.3
A-85	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	4	1.16	373.9	373.3
A-86	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	3	1.28	274.0	273.3
A-87	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	3	1.30	306.0	305.3
A-88	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	3	1.44	323.9	323.3
A-89	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.29	261.9	261.4
A-90	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.65	275.9	275.4
A-91	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.49	275.9	275.4
A-92	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.78	373.7	373.3
A-93	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.77	233.9	233.3
A-94	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.06	247.9	247.3
A-95	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.35	261.9	261.4
A-96	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.79	245.9	245.3
A-97	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.26	288.2	287.3
A-98	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.31	320.2	319.3
A-99	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.66	338.2	337.3
A-100	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	4.02	388.2	387.3
A-101	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.93	248.2	247.3
A-102	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.24	262.2	261.4
A-103	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.55	276.2	275.4
A-104	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.02	260.2	259.4
A-105	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.37	288.2	287.3
A-106	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.43	320.2	319.3
A-107	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.82	338.1	337.3
A-108	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	4.21	388.2	387.3
A-109	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.14	248.2	247.3
A-110	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.45	262.2	261.4
A-111	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.82	276.2	275.4

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-112	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.16	260.2	259.4
A-113	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.60	302.2	301.3
A-114	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.64	334.2	333.3
A-115	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	4.04	352.2	351.3
A-116	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	4.47	402.2	401.3
A-117	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.29	262.2	261.4
A-118	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.62	276.2	275.4
A-119	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.97	290.3	289.4
A-120	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.34	274.2	273.4
A-121	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.46	302.2	301.3
A-122	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.51	334.3	333.3
A-123	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.86	352.2	351.3
A-124	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	4.14	402.2	401.3
A-125	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.22	262.2	261.4
A-126	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.49	276.2	275.4
A-127	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.76	290.3	289.4
A-128	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.24	274.2	273.4
A-129	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.13	247.9	247.3
A-130	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.52	261.9	261.4
A-131	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl	H	H	2	H	H	N	2	2.95	346.2	345.3
A-132	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl	H	H	2	H	H	N	2	2.99	378.2	377.3
A-133	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl	H	H	2	H	H	N	2	3.30	396.2	395.3
A-134	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.37	352.2	351.3
A-135	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.05	334.2	333.3
A-136	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.98	302.1	301.3
A-137	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.30	277.9	277.4

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-138	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.30	304.2	303.3
A-139	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.34	336.2	335.3
A-140	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.64	354.2	353.3
A-141	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.89	404.2	403.3
A-142	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.04	264.2	263.3
A-143	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.29	278.2	277.4
A-144	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.52	292.3	291.4
A-145	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.06	276.2	275.3
A-146	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.97	270.1	269.3
A-147	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.64	256.1	255.3
A-148	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.16	300.2	299.3
A-149	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.96	286.2	285.3
A-150	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.67	280.2	279.3
A-151	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.64	333.2	332.3
A-152	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.31	351.2	350.3
A-153	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.65	365.2	364.3
A-154	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.61	369.2	368.3
A-155	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.96	383.2	382.3
A-156	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.15	315.2	314.3
A-157	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.49	329.2	328.4
A-158	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.36	319.2	318.3
A-159	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.08	337.2	336.3
A-160	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.40	351.2	350.3
A-161	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.39	355.2	354.3
A-162	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.72	369.2	368.3
A-163	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.90	301.2	300.3
A-164	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.22	315.0	314.3
A-165	cyclopropyl	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.10	291.2	290.4

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-166	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	4	1.36	409.9	409.3
A-167	(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	4	1.40	423.9	423.3
A-168	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.47	284.2	283.4
A-169	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.40	270.2	269.3
A-170	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.45	310.1	309.3
A-171	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	3	1.48	326.2	325.5
A-172	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	3	1.38	312.2	311.4
A-173	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	3	1.50	326.1	325.5
A-174	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	3	1.44	352.2	351.4
A-175	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.67	314.2	313.4
A-176	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.61	300.2	299.4
A-177	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.67	314.2	313.4
A-178	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.63	340.1	339.3
A-179	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.49	284.2	283.4
A-180	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	3	1.42	312.2	311.4
A-181	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	3	1.39	298.2	297.4
A-182	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	3	1.44	312.2	311.4
A-183	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	3	1.38	338.2	337.3
A-184	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.52	298.2	297.4
A-185	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.45	284.2	283.4
A-186	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.52	298.2	297.4
A-187	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	3	1.46	324.1	323.3
A-188	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.77	372.2	371.3
A-189	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	4.06	390.2	389.3
A-190	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	4.27	440.2	439.3
A-191	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.99	328.3	327.4
A-192	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.56	312.2	311.4
A-193	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	2	3.63	384.2	383.4

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-194	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.93	402.2	401.4
A-195	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	4.18	452.2	451.4
A-196	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.88	340.3	339.5
A-197	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.43	324.3	323.4
A-198	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.32	342.2	341.3
A-199	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.62	360.2	359.3
A-200	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.87	410.2	409.3
A-201	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.56	298.2	297.4
A-202	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	H		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.09	282.2	281.4
A-203	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.52	370.2	369.4
A-204	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	4.05	438.2	437.4
A-205	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.81	388.2	387.4
A-206	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.76	326.3	325.5
A-207	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	H		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	CH3	CH <sub>3</sub>	N	2	3.32	310.2	309.4
A-208	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.68	311.9	311.4
A-209	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.74	325.9	325.5
A-210	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.47	355.8	355.3
A-211	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.79	373.8	373.3
A-212	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	4.06	423.7	423.3
A-213	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.74	311.9	311.4
A-214	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.26	295.9	295.4
A-215	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.56	337.8	337.3
A-216	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.61	369.8	369.4
A-217	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.95	387.8	387.4
A-218	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	4.20	437.7	437.4
A-219	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.36	297.9	297.4
A-220	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.63	311.9	311.4
A-221	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>		Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.90	325.9	325.5

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-222	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	3	H	H	N	2	3.37	309.9	309.4
A-223	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.70	351.8	351.4
A-224	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.71	383.8	383.4
A-225	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	4.03	401.8	401.4
A-226	CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	4.33	451.7	451.4
A-227	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.44	311.9	311.4
A-228	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.69	325.9	325.5
A-229	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.96	339.9	339.5
A-230	cyclopropyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	4	H	H	N	2	3.47	323.9	323.4
A-231	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.36	320.2	319.4
A-232	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.10	306.2	305.3
A-233	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	2.86	300.2	299.4
A-234	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.60	338.2	337.3
A-235	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.65	338.2	337.3
A-236	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	Y3-S-CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	H	N	1	3.59	304.9	304.4
A-237	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	Y3-S-CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	H	N	1	3.63	304.9	304.4
A-238	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-S-CH=CH-Y4	Y3-S-CH=CH-Y4	2	CH <sub>3</sub>	H	N	1	3.32	290.9	290.4
A-239	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-pyrrolidinyl	H	2	H	H	N	2	3.11	329.8	329.3
A-240	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-piperidinyl	H	2	H	H	N	2	3.44	343.8	343.4
A-241	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-morpholinyl	H	2	H	H	N	2	2.84	345.8	345.3
A-242	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	3.31	316.8	316.3
A-243	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.31	301.8	301.3
A-244	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.00	302.8	302.3
A-245	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.31	316.8	316.3
A-246	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.65	330.8	330.4
A-247	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.38	352.8	352.3
A-248	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	Y3-CH=CH-S-Y4	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.57	379.7	379.4
A-249	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-piperidinyl	H	2	H	H	N	2	3.76	393.7	393.4

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-250	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-morpholinyl	H	2	H	H	N	2	3.22	395.7	395.3
A-251	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	H	2	H	H	N	2	3.45	365.7	365.3
A-252	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.64	351.8	351.3
A-253	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.62	351.8	351.3
A-254	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.26	318.8	318.3
A-255	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.38	352.8	352.3
A-256	cyclopropyl	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.73	276.8	276.3
A-257	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.70	366.8	366.3
A-258	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.66	366.8	366.3
A-259	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.97	380.8	380.4
A-260	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	2.87	298.8	298.3
A-261	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.10	325.8	325.4
A-262	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.26	297.8	297.3
A-263	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.17	297.8	297.3
A-264	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.17	312.8	312.4
A-265	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.50	326.8	326.4
A-266	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.05	334.8	334.3
A-267	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.27	361.7	361.4
A-268	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	N-morpholinyl	H	2	H	H	N	2	2.91	377.7	377.3
A-269	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.82	320.8	320.3
A-270	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=CH-S-Y4	H	2	H	H	N	2	3.15	347.7	347.3
A-271	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.63	333.8	333.3
A-272	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.31	333.8	333.3
A-273	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.39	348.8	348.3
A-274	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.34	348.8	348.3
A-275	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.66	362.8	362.4
A-276	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CCH	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	2.85	286.8	286.4
A-277	(CO)CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	2.71	298.2	297.4



No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-278	(CO)OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.27	328.2	327.4
A-279	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	4.43	381.7	381.3
A-280	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	2	4.08	426.2	425.4
A-281	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	COCH <sub>3</sub>	N	2	3.69	396.1	395.3
A-282	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.44	340.2	339.3
A-283	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	COCH <sub>3</sub>	N	2	3.23	380.2	379.3
A-284	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.80	368.2	367.3
A-285	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.07	382.2	381.3
A-286	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.85	368.2	367.3
A-287	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.67	367.7	367.3
A-288	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.59	353.7	353.3
A-289	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -cyclopropyl	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.08	394.2	393.4
A-290	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.44	410.2	409.4
A-291	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	(CO)NHCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.24	367.1	366.3
A-292	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.52	349.1	348.3
A-293	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.83	368.2	367.3
A-294	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.81	381.2	380.4
A-295	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.05	367.2	366.3
A-296	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCHF <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.89	376.1	375.2
A-297	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.23	368.1	367.3
A-298	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.59	358.1	357.7
A-299	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.42	363.1	362.3
A-300	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CON H <sub>2</sub>	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	H	2	H	H	N	2	3.82	450.1	449.4
A-301	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CONH <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.11	353.1	352.3
A-302	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-N=CH-NH-Y4	H	2	H	H	N	2	2.43	351.1	350.2
A-303	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CON H <sub>2</sub>	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	H	2	H	H	N	2	2.97	421.1	420.3

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-304	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CO <sub>2</sub> H	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	H	2	H	H	N	4	3.08	422.1	421.3
A-305	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.39	314.2	313.3
A-306	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	2	3.64	372.2	371.4
A-307	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.93	286.1	285.3
A-308	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.34	314.2	313.3
A-309	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.09	299.8	299.3
A-310	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.02	294.7	294.3
A-311	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.90	299.2	298.3
A-312	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.55	350.2	349.3
A-313	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	2	3.79	408.2	407.4
A-314	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.12	322.2	321.3
A-315	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.50	350.2	349.3
A-316	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	2	4.12	363.7	363.4
A-317	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.55	350.2	349.3
A-318	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.77	364.2	363.4
A-319	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.57	350.2	349.3
A-320	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.38	349.7	349.3
A-321	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.28	335.7	335.3
A-322	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -cyclopropyl	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.80	376.2	375.4
A-323	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.19	392.2	391.4
A-324	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	(CO)NHCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.94	349.2	348.3
A-325	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.21	331.1	330.3
A-326	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.08	335.2	334.3
A-327	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.52	363.2	362.4
A-328	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.69	349.2	348.3
A-329	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCHF <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.63	358.1	357.3
A-330	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.93	350.1	349.3
A-331	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.30	340.1	339.7

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-332	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CONH <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.79	335.1	334.3
A-333	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.42	320.1	319.7
A-334	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.10	319.1	318.8
A-335	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.43	333.2	332.8
A-336	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.52	318.2	317.3
A-337	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	COCH <sub>3</sub>	N	2	3.31	345.32	345.3
A-338	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.06	290.1	289.3
A-339	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.47	318.2	317.3
A-340	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	2	3.80	376.2	375.3
A-341	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.53	318.2	317.3
A-342	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.76	332.2	331.3
A-343	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.55	318.2	317.3
A-344	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	2	4.14	331.7	331.3
A-345	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.32	317.8	317.3
A-346	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.77	301.8	301.3
A-347	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.05	316.8	316.3
A-348	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.23	303.7	303.3
A-349	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -cyclopropyl	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.79	344.2	343.3
A-350	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.20	360.2	359.4
A-351	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.50	338.2	337.3
A-352	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	(CO)NHCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.86	317.2	316.3
A-353	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SCH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CCl=CH-Y4	Y3-CH=CH-CCl=CH-Y4	2	H	H	N	2	4.71	462.2	461.9
A-354	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-N=CH-CH=CH-Y4	Y3-N=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	2.90	325.2	324.3
A-355	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	2	H	H	N	2	3.32	386.2	385.3
A-356	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	2	H	H	N	2	2.86	329.1	328.3
A-357	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-S-Y4	Y3-CH=CH-S-Y4	2	H	H	N	2	2.93	317.1	316.3

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-358	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.15	299.1	298.3
A-359	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.37	317.2	316.3
A-360	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.49	331.2	330.4
A-361	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.68	317.2	316.3
A-362	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	H	H	N	2	4.14	332.2	331.3
A-363	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	N-pyrrolidinyl	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.02	344.2	343.4
A-364	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCHF <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.86	326.1	325.2
A-365	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CF <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.67	328.1	327.2
A-366	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.12	311.1	310.3
A-367	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	Cl	H	Y3-CH=C(OCH <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(OCH <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.68	374.1	373.8
A-368	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	NO <sub>2</sub>	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.48	355.1	354.3
A-369	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(CF <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4	Y3-CH=C(CF <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.82	378.1	377.3
A-370	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.26	308.1	307.7
A-371	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.40	318.1	317.3
A-372	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.18	304.1	303.3
A-373	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2	H	H	N	2	3.20	274.1	273.3
A-374	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	2	H	H	N	2	3.06	322.1	321.3
A-375	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-O-CH=CH-Y4	Y3-O-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	2.94	301.1	300.2
A-376	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CF <sub>3</sub>	H	H	H	2	H	H	N	2	3.32	328.1	327.2
A-377	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.86	318.1	317.3
A-378	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	N	H	CH <sub>3</sub>	Y3=N-CH=N-Y4	Y3=N-CH=N-Y4	2	H	H	N	2	2.67	315.1	314.3
A-379	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CON H <sub>2</sub>	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	2	H	H	N	2	2.69	371.1	370.3
A-380	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4	2	H	H	N	2	3.08	313.1	312.3
A-381	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	CO <sub>2</sub> C H <sub>5</sub>	H	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	Y3-N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y4	2	H	H	N	2	3.54	400.1	399.4
A-382	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-Y4	Y3-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-Y4	2	H	H	N	2	2.92	318.1	317.3
A-383	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.32	303.1	302.3
A-384	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	S(CH <sub>3</sub> )	H	H	2	H	H	N	2	3.19	306.1	305.3

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-385	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CONH <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.77	303.1	302.3
A-386	CF <sub>3</sub>	H	H	CS	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	3	1.57	320.1	319.3
A-387	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-CH=C(OCF <sub>3</sub> )-CH=CH-Y4			H	H	N	2	3.79	394	393.3
A-388	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	N	C	C	H	-	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4			H	H	N	2	2.97	311.1	310.3
A-389	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	H	Y3-O-CH=CH-Y4			H	H	N	2	2.95	275.2	274.3
A-390	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	N	H	CH <sub>3</sub>	Y3=N-CH=N-Y4			H	H	N	2	2.69	289.2	288.4
A-391	CH <sub>2</sub> Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.91	283.7	283.8
A-392	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	2	3.22	365.3	364.4
A-393	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4			H	H	N	2	3.42	283.8	283.4
A-394	CHCHCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4			H	H	N	2	3.62	296.2	295.4
A-395	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.21	300.2	299.3
A-396	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N	2	3.48	358.2	357.4
A-397	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	COCH <sub>3</sub>	N	2	2.99	328.2	327.3
A-398	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.70	272.1	271.3
A-399	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	CH <sub>3</sub>	N	2	3.16	300.2	299.3
A-400	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.21	300.2	299.3
A-401	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.45	314.2	313.3
A-402	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.25	300.2	299.3
A-403	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	CH <sub>3</sub>	H	N	2	3.04	299.8	299.3
A-404	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.89	285.8	285.3
A-405	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	(CO)NHCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.55	299.1	298.3
A-406	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.04	299.2	298.3
A-407	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CN	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.81	280.7	280.3
A-408	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.70	285.2	284.3
A-409	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.20	313.2	312.4
A-410	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	N	C	C	C	-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	3.32	299.2	298.3
A-411	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCHF <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.32	308.1	307.2
A-412	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	3.09	300.2	299.3

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-413	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	3	H	H	N	2	2.86	286.1	285.3
A-414	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	N	H	CH <sub>3</sub>	Y3=N-CH=N-Y4	H	2	H	H	N	2	2.37	296.7	296.3
A-415	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	Y3-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-Y4	H	2	H	H	N	2	2.58	300.1	299.3
A-416	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.90	285.1	284.3
A-417	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	S(CH <sub>3</sub> )	H	H	2	H	H	N	2	2.89	288.1	287.3
A-418	CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CONH <sub>2</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.38	285.1	284.3
A-419	Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.88	269.8	269.7
A-420	Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.69	256.1	255.7
A-421	Cl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.28	290.1	289.8
A-422	furan-2-yl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.41	322.2	321.4
A-423	H	Cl	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.44	256.0	255.7
A-424	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.49	265.1	264.3
A-425	H	Cl	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.01	290.1	289.8
A-426	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	2.60	293.2	292.4
A-427	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.28	300.2	299.4
A-428	phenyl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.83	332.2	331.4
A-429	SCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.24	302.1	301.4
A-430	thiophen-2-yl	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.69	338.2	337.4
A-431	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.43	320.1	319.3
A-432	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	1	H	H	C	2	2.87	245.1	244.2
A-433	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	1	H	H	C	2	2.95	277.1	276.2
A-434	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	1	H	H	C	2	3.29	295.1	294.2
A-435	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	2	H	H	C	2	3.05	259.1	258.2
A-436	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	2	H	H	C	2	3.11	291.1	290.3
A-437	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	H	H	H	2	H	H	C	2	3.44	309.1	308.2
A-438	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	SO <sub>2</sub>	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.38	314.2	313.4
A-439	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	SO <sub>2</sub>	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.23	300.2	299.4
A-440	SCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	5	1.65	282.1	281.4

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	D	HPLC	Rt	m/z	MW
A-441	SF <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.52	332.0	331.3
A-442	SF <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.51	362.0	361.3
A-443	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	2.82	334.1	333.4
A-444	SCH <sub>3</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	2.71	268.1	267.4
A-445	SF <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2	H	H	N	2	3.33	348.0	347.3
A-446	SF <sub>5</sub>	H	H	CO	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.82	382.1	381.4
A-447	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	SO <sub>2</sub>	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	2	3.63	334.3	333.5
A-448	CF <sub>3</sub>	H	H	CO	N	C	C	N	-	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	2	H	H	N	2	3.14	320.1	319.3
A-449	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CS	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	2	H	H	N	3	1.62	314.1	313.5
A-450	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	SO <sub>2</sub>	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2	H	H	N	2	4.38	298.2	297.4

10

20

30

40

【表 7】

表A続き (X=CO, n = 2, D = N):

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	合成方法
A-451	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-452	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-453	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-454	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-455	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-456	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-457	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-458	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-459	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-460	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4A; 2H
A-461	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-462	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-463	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-464	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-465	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-466	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-467	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-468	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-469	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4A; 2H
A-470	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-471	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-472	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-473	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-474	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-475	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-476	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H



No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	合成方法
A-477	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-478	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4A; 2H
A-479	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-480	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-481	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-482	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	4A; 2H
A-483	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-484	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-485	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-486	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-487	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-488	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4A; 2H
A-489	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6A-C; 7
A-490	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6A-C; 7
A-491	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6A-C; 7
A-492	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 4A; 2H
A-493	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-494	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	2A-E; 4A; 2H
A-495	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-496	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	2A-E; 4A; 2H
A-497	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-498	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-499	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-500	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-501	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-502	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-503	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	合成方法
A-504	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-505	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-506	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-507	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-508	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-509	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-510	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-511	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-512	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-513	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-514	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-515	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-516	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-517	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-518	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-519	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-520	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-521	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-522	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-523	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-524	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-525	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-526	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-527	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-528	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-529	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-530	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	合成方法
A-531	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-532	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-533	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-534	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-535	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-536	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-537	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-538	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-539	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-540	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-541	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-542	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-543	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-544	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-545	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-546	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-547	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-548	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-549	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-550	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-551	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-552	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-553	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-554	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-555	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-556	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-557	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	合成方法
A-558	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-559	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-560	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-561	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-562	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-563	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-564	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-565	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2A-E; 2H
A-566	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-567	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-568	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-569	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-570	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-571	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-572	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-573	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-574	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	6A-C; 7
A-575	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	6A-C; 7
A-576	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	6A-C; 7
A-577	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-578	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-579	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-580	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-581	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2A-E; 6A-C; 7
A-582	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6A-C; 7
A-583	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6A-C; 7
A-584	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	6A-C; 7

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	合成方法
A-585	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	H	Y <sup>3</sup> -CH=CH-S-Y <sup>4</sup>		H	H	2A-E; 3B, 4B
A-586	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	H	Y <sup>3</sup> -CH=CH-CH=N-Y <sup>4</sup>		H	H	2A-E; 3B, 4B
A-587	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	Y <sup>3</sup> =CH-CH=N-Y <sup>4</sup>		H	H	2A-E; 4A, B
A-588	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	H	Y <sup>3</sup> -N(CH <sub>3</sub> )-N=C(CH <sub>3</sub> )-Y <sup>4</sup>		H	H	2A-E; 3B, 4B
A-589	CF <sub>3</sub>	H	H	C	N	C	C	H	-	H	H	H	H	2A-E; 3B, 4B
A-590	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	H	Y <sup>3</sup> -CH=CH-O-Y <sup>4</sup>		H	H	2A-E; 3B, 4B
A-591	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	H	Y <sup>3</sup> -O-CH=CH-Y <sup>4</sup>		H	H	2A-E; 3B, 4B
A-592	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	H	Y <sup>3</sup> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Y <sup>4</sup>		H	H	2A-E; 8A-C
A-593	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-594	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-595	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-596	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-597	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -cyclopropyl	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-598	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-599	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-600	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-601	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-602	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-603	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-604	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-605	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-606	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-607	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-608	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -cyclopropyl	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-609	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-610	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-611	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	合成方法
A-612	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-613	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-614	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-615	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-616	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-617	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-618	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-619	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -cyclopropyl	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-620	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-621	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-622	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-623	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-624	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-625	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-626	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10F-I; 4A; 2H
A-627	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-628	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-629	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4A; 2H
A-630	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10F-I; 6A-C; 7
A-631	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-E; 2H
A-632	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-633	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-E; 2H
A-634	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	9A; 4A; 2H
A-635	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	10A-E; 2H
A-636	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-E; 2H
A-637	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	10A-E; 2H
A-638	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-I; 2H

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	合成方法
A-639	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-I; 16C
A-640	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-641	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-642	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -cyclopropyl	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-643	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-I; 16C
A-644	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-I; 16C
A-645	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-646	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-647	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-648	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-649	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-650	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-651	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-652	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-653	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-654	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-655	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-656	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -cyclopropyl	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-657	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-658	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-659	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-660	CF <sub>3</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-661	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-662	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-663	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-664	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-665	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -cyclopropyl	H	H	H	H	10A-I; 16C

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	合成方法
A-666	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-667	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-668	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-669	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-670	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-671	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-672	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-673	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-674	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-675	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C
A-676	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -cyclopropyl	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-677	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-678	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-679	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-680	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-681	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-682	CHF <sub>2</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-683	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-I; 16C
A-684	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-I; 16C
A-685	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>2</sub> -cyclopropyl	H	H	H	H	10A-I; 16C
A-686	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-I; 16C
A-687	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-688	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-689	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-690	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	10A-J
A-691	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J
A-692	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10A-J



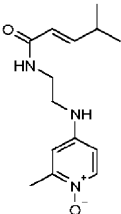
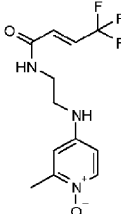
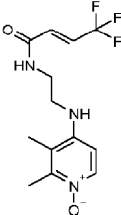
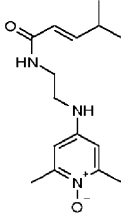
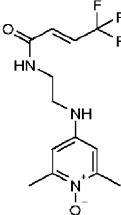
No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	合成方法
A-693	SF <sub>5</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 4A; 2H
A-694	SF <sub>5</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 4A; 2H
A-695	SF <sub>5</sub>	H	H	N	C	C	C	-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 4A; 2H
A-696	SF <sub>5</sub>	H	H	N	C	C	C	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 4A; 2H
A-697	SF <sub>5</sub>	H	H	C	C	C	C	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3A-B; 10F-I; 16C

本発明の具体的な化合物のさらなる例には、 $X = CO$ に代えて $SO_2$ である表Aの各化合物および $X =$ 表Aでまだ含まれていない場合には $CO$ に代えて $CS$ であり、 $n$ が2に等しいか、 $n$ が3に等しい表Aの各化合物などがある。

【0483】

本発明の具体的な化合物のさらなる例には、下記の表に示したN - オキサイドなどのピリジン - N - オキサイドの形態での、 $X = SO_2$ であるか、 $X = CS$ であり、 $n$ が2に等しいか、 $n$ が3に等しい表A中の各化合物および類縁体などがある。

【表8】

No	構造	HPLC	Rt	m/z	MW
Aa-1		2	2.48	264.2	263.3
Aa-2		2	2.40	290.1	289.3
Aa-3		2	2.62	304.2	303.3
Aa-4		2	2.53	278.2	277.4
Aa-5		2	2.57	304.2	303.3

【0484】

下記の表Bは、式(B)の例示化合物それぞれについて、構造、分子量計算値(MW)( $g/mol$ )、MSシグナル実測値( $m/z$ )、HPLC保持時間(Rt)(単位:分)、および分析に用いた上記段落C(「分析: HPLC法」)に記載のHPLC法の番号

10

20

30

40

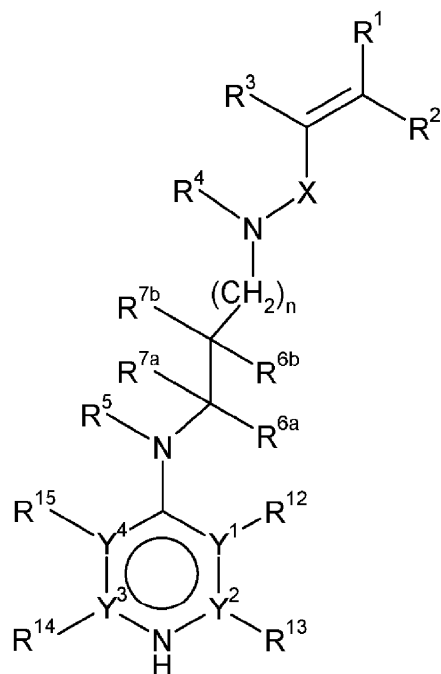
50

を提供するものである。化合物 B - 51 から表の末尾までは、その化合物を合成する方法を、上記の段落 B (「合成例」) の合成例に記載の合成段階に言及することで識別している。化合物が 1 以上のキラル中心を含む場合、そのような化合物についての言及は、ラセミ体を示している。

【0485】

表 B において、a) 置換基  $R^{12}$  および  $R^{13}$  による  $Y^1$  と  $Y^2$  の間の環形成または b) 置換基  $R^{14}$  および  $R^{15}$  による  $Y^3$  と  $Y^4$  の間の環形成の場合、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  についての欄または  $R^{14}$  および  $R^{15}$  についての欄で、場合によっては、記号  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  は、それらを組み合わせている基が結合している式 (B) 中の環原子  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  を指す。

【化 42】



式(B)

【表 9】

表 B (X=CO; R<sup>2</sup>=H; R<sup>3</sup>=H; Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>=C)

No	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	R <sup>5</sup>	n	HPLC	Rt	m/z	MW
B-1	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	2	3.91	302.2	301.3
B-2	CF <sub>3</sub>	C	H	H	Y <sup>3</sup> -CH=CH-CH=CH-Y <sup>4</sup>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	0	2	3.77	352.3	351.4
B-3	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	H	Y <sup>3</sup> -CH=CH-CH=CH-Y <sup>4</sup>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	0	2	3.79	384.3	383.4
B-4	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	C	H	H	Y <sup>3</sup> -CH=CH-CH=CH-Y <sup>4</sup>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	0	2	4.04	402.3	401.4
B-5	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	2	3.61	332.2	331.3
B-6	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.62	332.2	331.3
B-7	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	2	3.43	318.2	317.3
B-8	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.45	317.8	317.3
B-9	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	3.73	331.8	331.3
B-10	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	2	3.33	361.1	360.3
B-11	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	2	5.04	316.2	315.3
B-12	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	4.59	316.2	315.3
B-13	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.91	301.8	301.3
B-14	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	4.81	315.8	315.3
B-15	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	2	3.42	331.2	330.4
B-16	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.38	331.2	330.4
B-17	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	2	3.27	317.2	316.3
B-18	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.22	317.2	316.3
B-19	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	3.65	330.8	330.4
B-20	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	2	3.43	362.1	361.3
B-21	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y <sup>3</sup> -CH=CH-CH=CH-Y <sup>4</sup>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	2	3.99	352.2	351.4
B-22	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y <sup>3</sup> -CH=CH-CH=CH-Y <sup>4</sup>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	4.02	352.2	351.4
B-23	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y <sup>3</sup> -CH=CH-CH=CH-Y <sup>4</sup>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	2	3.80	338.2	337.3
B-24	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y <sup>3</sup> -CH=CH-CH=CH-Y <sup>4</sup>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.85	338.2	337.3
B-25	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y <sup>3</sup> -CH=CH-CH=CH-Y <sup>4</sup>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	4.24	352.2	351.4
B-26	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	2	3.33	313.8	313.3

No	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	R <sup>5</sup>	n	HPLC	Rt	m/z	MW
B-27	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.33	313.8	313.3
B-28	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.13	299.8	299.3
B-29	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.13	299.8	299.3
B-30	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	3.42	313.8	313.3
B-31	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.13	343.7	343.3
B-32	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.93	381.7	381.3
B-33	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.93	381.7	381.3
B-34	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.77	367.7	367.3
B-35	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.77	367.7	367.3
B-36	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	4.03	381.7	381.3
B-37	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.75	411.7	411.3
B-38	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.64	363.8	363.4
B-39	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.64	363.8	363.4
B-40	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2	3.47	349.8	349.3
B-41	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	0	2	3.48	349.8	349.3
B-42	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0	2	3.73	363.7	363.4
B-43	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	COOH	COOH	H	H	H	H	H	0	2	2.16	368.1	367.3
B-44	CF <sub>3</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4	=O	=O	H	H	H	H	H	0	2	2.83	314.1	313.2
B-45	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4	=O	=O	H	H	H	H	H	0	2	3.25	364.1	363.2
B-46	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4	=O	=O	H	H	H	H	H	0	2	2.93	346.1	345.3
B-47	CHF <sub>2</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-O-Y4	=O	=O	H	H	H	H	H	0	2	2.49	296.1	295.2
B-48	CF <sub>3</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	H	H	H	phenyl	H	H	0	2	4.01	400.2	399.4
B-49	CF <sub>3</sub>	C	H	H	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	H	H	H	H	benzyl	H	H	0	2	4.19	414.2	413.4
B-50	CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	1	2	2.96	258.2	257.3

10

20

30

40

【表 10】

表B続き (X=CO; R<sup>2</sup>=H; R<sup>3</sup>=H; Y<sup>2</sup>=H; Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>=C)

No	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	合成方法
B-51	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 12A-B;2H
B-52	CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A,12B;2H
B-53	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B;2H
B-54	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 12A-B;2H
B-55	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A,12B;2H
B-56	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B;2H
B-57	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 17A,12B;2H
B-58	CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 17A,12B;2H
B-59	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 8A,12B;2H
B-60	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A,12B;2H
B-61	CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4		H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A,12B;2H
B-62	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-63	CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 8A,12B;2H
B-64	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-65	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 12A-B;2H
B-66	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-67	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A,12B;2H
B-68	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 8A,12B;2H
B-69	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-70	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 8A,12B;2H
B-71	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B;2H
B-72	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 17A,12B;2H
B-73	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 17A,12B;2H
B-74	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 17A,12B;2H
B-75	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 17A,12B;2H
B-76	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 17A,12B;2H
B-77	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 17A,12B;2H

No	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	合成方法
B-78	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 17A, 12B; 2H
B-79	CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-80	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-81	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-82	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-83	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-84	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-85	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-86	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-87	CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-88	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-89	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-90	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-91	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-92	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-93	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-94	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-95	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-96	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-97	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-98	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-99	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-100	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-101	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-102	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-103	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-104	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-105	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H

No	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	合成方法
B-106	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH=CH-Y4	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-107	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH=CH-Y4	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-108	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH=CH-Y4	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-109	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH=CH-Y4	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-110	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH=CH-Y4	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-111	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH=CH-Y4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-112	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH=CH-Y4	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-113	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH=CH-Y4	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-114	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-115	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-116	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-117	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-118	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-119	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-120	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-121	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-122	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-123	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-124	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-125	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-126	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-127	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-128	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-129	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-130	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-131	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 17A, 12B; 2H
B-132	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 12A-B; 2H
B-133	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH=CH=CH-Y4	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H



No	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	合成方法
B-134	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-135	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-136	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-137	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-138	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-139	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-140	CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH=CH-Y4	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	2A-E; 8A, 12B; 2H
B-141	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-142	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-143	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-144	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-145	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 12A-B; 2H
B-146	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-147	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-148	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-149	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-150	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-151	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-152	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-153	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-154	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-155	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-156	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-157	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 17A, 12B; 2H
B-158	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 17A, 12B; 2H
B-159	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 17A, 12B; 2H
B-160	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 17A, 12B; 2H
B-161	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 17A, 12B; 2H

No	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	合成方法
B-162	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 17A, 12B; 2H
B-163	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 17A, 12B; 2H
B-164	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 12A-B; 2H
B-165	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-166	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-167	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-168	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-169	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-170	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-171	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-172	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	10F-I; 8A, 12B; 2H
B-173	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B; 2H
B-174	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	8A, 12B; 2H
B-175	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B; 2H
B-176	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	8A, 12B; 2H
B-177	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	12A-B; 2H
B-178	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	12A-B; 2H
B-179	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	8A, 12B; 2H
B-180	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B; 2H
B-181	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B; 2H
B-182	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	12A-B; 2H
B-183	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B; 2H
B-184	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	8A, 12B; 2H
B-185	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8A, 12B; 2H
B-186	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	12A-B; 2H
B-187	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	8A, 12B; 2H
B-188	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B; 2H
B-189	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	17A, 12B; 2H

No	R <sup>1</sup>	Y <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6a</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>6b</sup>	R <sup>7b</sup>	合成方法
B-190	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	17A,12B;2H
B-191	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	17A,12B;2H
B-192	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	17A,12B;2H
B-193	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	17A,12B;2H
B-194	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	17A,12B;2H
B-195	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	17A,12B;2H
B-196	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	N	-	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	12A-B;2H
B-197	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	8A,12B;2H
B-198	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	8A,12B;2H
B-199	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	8A,12B;2H
B-200	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	8A,12B;2H
B-201	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8A,12B;2H
B-202	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	8A,12B;2H
B-203	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	8A,12B;2H
B-204	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C	H	CH <sub>3</sub>	Y3-CH=CH-CH=CH-Y4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	8A,12B;2H

本発明の具体的な化合物のさらなる例には、 $X = CO$ に代えて $SO_2$ である表Bの各化合物および $X = CO$ に代えて $CS$ である表Bの各化合物などがある。

#### 【0493】

本発明の具体的な化合物のさらなる例には、ピリジン-N-オキサイドの形態での、 $X = SO_2$ または $X = CS$ である表B中の各化合物および類縁体などがある。

#### 【0494】

E. 生物学的例：鶏回虫 (Ascaridia galli) およびブタ腸結節虫 (Oesophagostomum dentatum) に対する活性の測定

腸在 (gut-welling) の幼虫期の二つの寄生線虫種：鶏回虫 (Ascaridia galli) (ニワトリの腸管内線虫)、幼虫3期 (「L3」)；およびブタ腸結節虫 (Oesophagostomum dentatum) (ブタの腸結節虫)、幼虫3期および4期 (それぞれ「L3」および「L4」) を用いてイン・ビトロで、本発明の化合物の駆虫薬効果を調べた。これらの実験を行う場合、各種濃度の本発明の化合物のDMSO溶液を調製し、96ウェルマイクロタイタープレートでインキュベートした。次に、ウェル当たり幼虫20匹で寄生虫を分配した。駆虫薬効果は、顕微鏡検査によって分類した。顕微鏡検査には、DMSO対照と比較した死亡率、傷害、運動性、発達の進行および幼虫によるニュートラルレッド取り込みの評価などがある。駆虫薬効果は、幼虫のうちの少なくとも1匹が死亡率、傷害、運動性の変化、発達進行における変化またはニュートラルレッド取り込み無しを示す濃度である最小有効濃度 (「MEC」) によって定義した。下記の化合物：A-1からA-5、A-7からA-9、A-11からA-14、A-17、A-19からA-22、A-25からA-27、A-29からA-31、A-33からA-35、A-41からA-44、A-46からA-52、A-55からA-56、A-60からA-75、A-78からA-81、A-83、A-86からA-89、A-91からA-92、A-95からA-100、A-102からA-103、A-105からA-107、A-111、A-113からA-119、A-121からA-123、A-125、A-129からA-153、A-156からA-159、A-163、A-166からA-168、A-170からA-180、A-182からA-187、A-189からA-190、A-192からA-206、A-210からA-226、A-229、A-231からA-234、A-236からA-248、A-251からA-255、A-257からA-267、A-269からA-276、A-279からA-290、A-292からA-296、A-298からA-303、A-305からA-329、A-331、A-333からA-352、A-354からA-393、A-395からA-404、A-406からA-413、A-415からA-421、A-428からA-429、A-431からA-432、A-434からA-437、A-440からA-446、Aa2、Aa3、Aa5、B-1からB-9、B-11からB-19、B-21からB-49が、50  $\mu M$  以下のMECで1以上の線虫に対して少なくとも何らかの活性を示した。

#### 【0495】

F. 製剤例

製剤A：5%懸濁液

化合物A (本発明による化合物であるが、本発明に一致する化合物であっても良い) 4.5 gをDMSOに溶かし、得られた溶液を0.1%メチルセルロースの等張性NaCl溶液と混合して、化合物Aの均一な懸濁液を得た (5重量%)。

#### 【0496】

製剤B：0.5%懸濁液

化合物B (本発明による化合物であるが、本発明に一致する化合物であっても良い) 18.6 mgをDMSOに溶かし、得られた溶液を0.1%メチルセルロースの等張性NaCl溶液と混合して、化合物Bの均一な懸濁液を得た (0.5重量%)。

#### 【0497】

製剤C：5%溶液

化合物C (本発明による化合物であるが、本発明に一致する化合物であっても良い) 0

10

20

30

40

50

、25 gを1 - メチル - 2 - ピロリジン ( 3 . 25 mL ) に溶かした。1 , 2 - プロパンジオール ( 0 . 75 mL ) および水を、合計体積が5 . 0 mLに達するまで加えて、含有量が5重量%化合物Cの均一溶液を得た。

【0498】

製剤は、とりわけ、動物、例えばヒツジまたはウシへの非経口投与および経口投与用に用いることができる。

【0499】

定義

「アシル」(単独または他の用語との組み合わせで)という用語は、OH基を除去することによりオキソ酸、好ましくはカルボン酸から誘導される基を意味する。好ましいアシル基は式R - COを有するものであり、RはHまたは好ましくは4から10個の環原子を有する芳香族もしくはヘテロ芳香族環、または好ましくは1から10個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは1から6個の炭素原子を有する置換されていないまたは置換されたアルキルである。

【0500】

「アルキル」(単独または他の用語との組み合わせで)という用語は、直鎖もしくは分岐の飽和ヒドロカルビル置換基(すなわち、炭素と水素のみを含む置換基)を意味し、それは別段の断りがない限り、代表的には1から6個の炭素原子を含み、さらにより代表的には1から約4個の炭素原子を含む。そのような置換基の例には、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、イソ - ペンチル、ヘキシルおよびオクチルなどがある。例えば、「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル」という用語は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソ - ペンチル、ネオ - ペンチル、n - ヘキシル、イソ - ヘキシルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0501】

「アルケニル」(単独または他の用語との組み合わせで)という用語は、1以上の二重結合を含む直鎖もしくは分岐の飽和ヒドロカルビル置換基を意味し、別段の断りがない限り、2から6個の炭素原子、さらにより代表的には2から4個の炭素原子を含む。そのような置換基の例には、エテニル(ビニル); 2 - プロペニル; 3 - プロペニル; 1, 4 - ペンタジエニル; 1, 4 - ブタジエニル; 1 - ブテニル; 2 - ブテニル; 3 - ブテニル; および2 - ヘキセニルなどがある。

【0502】

「アルキニル」(単独または他の用語との組み合わせで)という用語は、1以上の三重結合を含む直鎖もしくは分岐の飽和ヒドロカルビル置換基を意味し、別段の断りがない限り、2から6個の炭素原子、さらにより代表的には2から4個の炭素原子を含む。そのような置換基の例には、エチニル、2 - プロピニル、3 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、3 - ブチニルおよび2 - ヘキシニルなどがある。

【0503】

「シクロアルキル」(単独または他の用語との組み合わせで)という用語は、環状の飽和ヒドロカルビル置換基(すなわち、炭素および水素のみを含む置換基)を意味し、別段の断りがない限り、代表的には3から8個の炭素原子を含む。「シクロアルキル」置換基における環状部分または環は、置換基の全ての炭素原子によって形成されていることができるか、置換基の炭素原子の全てではなく一部の炭素原子によって形成されていることができる。後者の場合、その置換基は、環状部分の一部である炭素原子または環状部分の一部ではない炭素原子で結合していることができる。そのような置換基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2 - メチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチルなどがある。

【0504】

「ハロゲン」(単独または他の用語との組み合わせで)という用語は、フッ素基(Fと

10

20

30

40

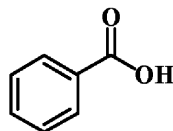
50

描くことができる「フルオロ」)、塩素基(C lと描くことができる「クロロ」)、臭素基(B rと描くことができる「ブロモ」)、またはヨウ素基(Iと描くことができる「ヨード」)を意味する。代表的には、フルオロまたはクロロが好ましい。

【0505】

化学式を用いて1価置換基を説明する場合、その式の左側の線は、自由原子価を有する置換基の部分を示す。説明のため、-C(O)-OHで置換されたベンゼンは下記の構造を有する。

【化43】



10

【0506】

化学式を用いて、描かれた化学構造の二つの他の要素(右側および左側の要素)間の2価の(または「連結」)要素を説明する場合、連結要素の最も左側の線は、描かれた構造における左側の要素に結合した連結要素の部分を示す。他方、最も右側の線は、描かれた構造における右側の要素に結合した連結要素の部分を示す。

【0507】

「医薬として許容される」という用語は、修飾されている名詞が医薬製品で用いるのに適切であることを意味するのに形容詞的に用いられる。例えば塩、溶媒和物、N-オキサイド、活性化合物または賦形剤を説明するのにそれを用いる場合、それは、その塩、溶媒和物、N-オキサイド、活性化合物または賦形剤が組成物の他の成分と適合性であり、例えば有益性が有害効果に勝る程度に所期の被投与動物に対して有害性を持たないことを特徴付けるものである。

20

【0508】

好ましい実施形態についての以上の詳細な説明は、当業界の他者に対して、本発明、その原理およびその実際の利用分野を知らしめることで、その当業界の他者が、特定用途の必要条件に最も適すると考えられるように、本発明を修正および適用できるようにすることのみを目的とするものである。従って本発明は、上記の実施形態に限定されるものではなく、多様な形で変えることが可能である。

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 215/46	(2006.01)	C 0 7 D 215/46	
C 0 7 D 239/42	(2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z
C 0 7 D 239/47	(2006.01)	C 0 7 D 239/47	Z
C 0 7 D 239/48	(2006.01)	C 0 7 D 239/48	
C 0 7 D 251/46	(2006.01)	C 0 7 D 251/46	C
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
C 0 7 D 491/048	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 Z
C 0 7 D 491/056	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 Z
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
A 6 1 K 31/4355	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 3
A 6 1 K 31/436	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 K 31/4365	(2006.01)	C 0 7 D 491/048	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	C 0 7 D 491/056	
A 6 1 K 31/4375	(2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z
A 6 1 K 31/4425	(2006.01)	A 6 1 K 31/4355	
A 6 1 K 31/443	(2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 31/4706	(2006.01)	A 6 1 K 31/4365	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/4425	
A 6 1 K 31/53	(2006.01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/4706	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 P 33/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 P 33/10	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
		A 6 1 K 31/519	
		A 6 1 K 31/53	
		A 6 1 K 31/5377	
		A 6 1 K 45/00	
		A 6 1 P 33/00	
		A 6 1 P 33/10	

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 ベルガー , ミヒヤエル

ドイツ国、5 5 2 7 0 ・ シュヴァベンハイム、ツア・プロープシュタイ

(72)発明者 ケルン , クリストファー

- ドイツ国、5 5 2 7 0・シユヴァベンハイム、ツア・ブロープシユタイ 1  
(72)発明者 エツク，マルコ  
ドイツ国、5 5 2 7 0・シユヴァベンハイム、ツア・ブロープシユタイ  
(72)発明者 シユレーダー，イエルク  
ドイツ国、5 5 2 7 0・シユヴァベンハイム、ツア・ブロープシユタイ

審査官 井上 典之

- (56)参考文献 仏国特許出願公開第0 2 6 8 3 8 1 7 ( F R , A 1 )  
欧州特許出願公開第0 1 9 0 0 7 7 2 ( E P , A 1 )  
特開昭5 3 - 1 3 1 2 9 4 ( J P , A )  
西独国特許出願公開第0 2 7 5 8 0 3 6 ( D E , A )  
米国特許出願公開第2 0 0 6 / 0 1 6 0 7 6 3 ( U S , A 1 )  
中国特許出願公開第1 0 1 2 8 4 8 1 2 ( C N , A )  
特表2 0 0 6 - 5 1 1 4 8 7 ( J P , A )  
米国特許出願公開第2 0 0 8 / 0 1 1 3 9 9 8 ( U S , A 1 )  
国際公開第9 7 / 0 2 9 0 7 9 ( W O , A 1 )  
国際公開第2 0 0 6 / 1 0 5 0 5 6 ( W O , A 1 )  
Bioorganic & Medicinal Chemistry , 2 0 0 2 年 , 10(3) , 769-777  
Journal of Computer-Aided Molecular Design , 2 0 1 0 年 , 24(3) , 183-194  
Langmuir , 2 0 0 6 年 , 22(21) , 9067-9074  
Journal of Polymer Science , 1 9 6 9 年 , 7(8) , 597-603
- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C 0 7 D  
A 6 1 K 3 1 /  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )