

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5096927号

(P5096927)

(45) 発行日 平成24年12月12日 (2012.12.12)

(24) 登録日 平成24年9月28日 (2012.9.28)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 215/12 (2006.01)

C O 7 D 215/12 C S P

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 6 C

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

C O 7 D 498/04 (2006.01)

C O 7 D 498/04 1 O 5

C O 7 D 215/38 (2006.01)

C O 7 D 215/38

請求項の数 37 (全 230 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-549577 (P2007-549577)  
 (86) (22) 出願日 平成17年12月28日 (2005.12.28)  
 (65) 公表番号 特表2008-528447 (P2008-528447A)  
 (43) 公表日 平成20年7月31日 (2008.7.31)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/047203  
 (87) 国際公開番号 W02006/073973  
 (87) 国際公開日 平成18年7月13日 (2006.7.13)  
 審査請求日 平成20年12月22日 (2008.12.22)  
 (31) 優先権主張番号 60/640,798  
 (32) 優先日 平成16年12月31日 (2004.12.31)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506097896  
 レディ ユーエス セラピューティックス  
 , インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 ジョージア 30071  
 -1542, ノークロス, ノースウッ  
 ズ サークル 3065  
 (73) 特許権者 507219365  
 バルアー, アニマ  
 インド国 アンダーラ プラデシュ, ハ  
 イデラバッド 500049, ミヤプー  
 ル, ボララム ロード (ニア チャイ  
 タニヤ マヒラ カラサラ), マルチ  
 マジェスティック アpartment, 1  
 エスティー フロアー, フラット ナン  
 バー 103

最終頁に続く

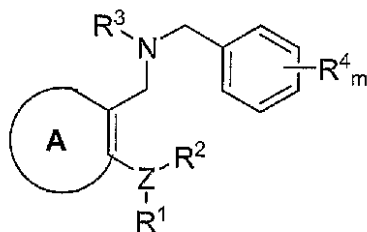
(54) 【発明の名称】 CETPインヒビターとしての新規ベンジルアミン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

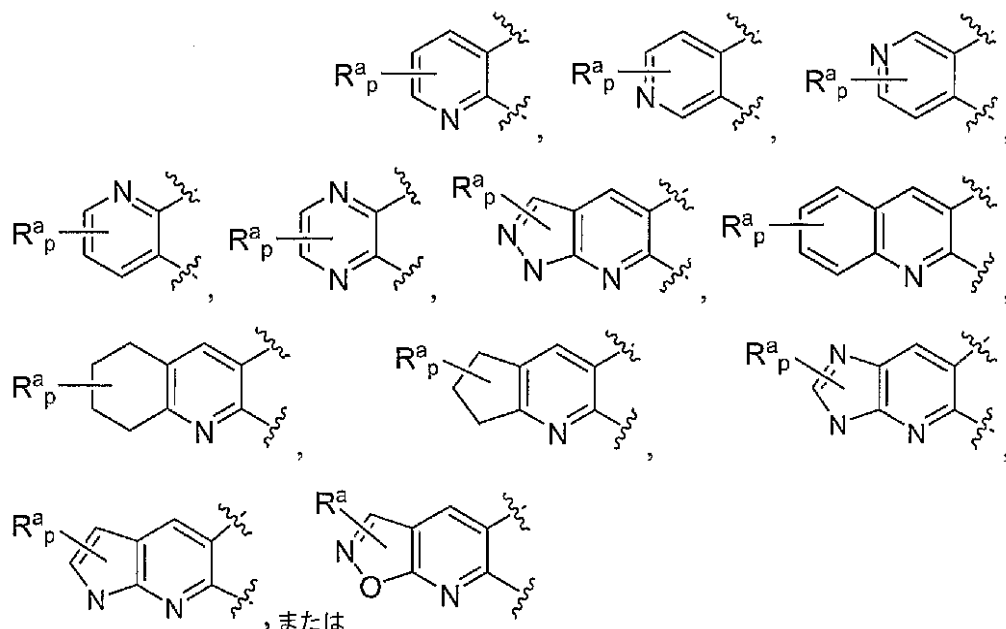
【化1】



(I);

を有する化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物またはこれらの混合物であって、  
 Aは、

## 【化 3】



10

(式中、 $R^a$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシであり、 $p$  は 0 ~ 3 (両端を含む) の整数である) から選択される置換または非置換単環式または二環式部分から選択され；

20

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して、1) 水素；2) いずれも 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールであって、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールはいずれも、独立して、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；3)  $CO_2R^6$ 、 $COR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $SO_2NR^6R^7$  または  $CONR^6R^7$ ；または 4)  $(CHR^x)_nR^5$  または  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1、2 または 3； $R^x$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシ、あるいは水素から独立して選択され； $R^d$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を持つアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールのいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から選択されるヘテロ原子およびヘテロ基の少なくとも 1 個を含み；および  $R^e$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキル、あるいは水素から独立して選択される) から選択され；あるいは

30

$R^1$  および  $R^2$  は一緒になって、12 個までの炭素原子および、必要に応じてさらに  $Z$  に加えて、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換単環式または二環式部分を形成し、

$R^3$  は、1) シアノ；2) 12 個までの炭素原子を持つ、置換アルキル；3) それぞれ、12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ 、 $>CO$  から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換アリール、あるいは置換または非置換 5-、6-、または 7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；4)  $CO_2R^6$ 、 $CONH_2$ 、 $C(S)NR^6R^7$ 、 $C(S)NC(O)OR^8$  または  $C(S)SR^8$ ；あるいは 5) 4, 5-ジヒドロオキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または b)  $CO_2R^9$  (式中、 $R^9$  は、12 個までの炭素原子を有するアルキル) から独立して選択される基から選択され、 $R^3$  が、アルキル、アリール、5-、6-、7-員環ヘテロシクリル

40

50

またはヘテロアリールのとき、 $R^3$ は、必要に応じて、ハライド、ヒドロキシル、シアノ、12個までの炭素原子を有するアルコキシ、12個までの炭素原子を有するアルキル基、12個までの炭素原子を有するハロアルキル基、12個までの炭素原子を有するヘテロアリール基から独立して選択される3個までの置換基で置換され、

$R^4$ は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；または2) いずれも4個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

$m$ は、2または3であり；

$R^5$ は、各場合で、1) それぞれ、12個までの炭素原子を有するアルコキシ、ハロアルコキシまたはシクロアルキル；2) それぞれ、12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；3) ヒドロキシル、 $NR^6R^7$ 、 $CO_2R^6$ 、 $COR^8$ または $SO_2R^8$ ；あるいは4) 3～7個の環炭素原子と1～3個（両端を含む）の $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択されるヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換ヘテロシクロアルキル；から独立して選択され、

$R^6$ および $R^7$ は、各場合で、1) 水素；2) アルキル、シクロアルキルまたはハロアルキルであって、それぞれ、12個までの炭素原子を有し；あるいは3) それぞれ、12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールのいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；

または $R^6$ および $R^7$ は、一緒になって、3～7個の環炭素原子を有する置換または非置換環状部分を形成し、必要に応じて、 $R^6$ および $R^7$ に結合する窒素原子に加え、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ または $>NR^{10}$ から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含み、

$R^8$ は、各場合で、1) アルキル、シクロアルキルまたはハロアルキルであり、それぞれ、12個までの炭素原子を有し；または2) それぞれ、12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む；から独立して選択され、

$R^{10}$ は、各場合で、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

$Z$ は $N$ であり、

$R^1$ および $R^2$ が単環式または二環式部分を形成しない場合、 $R^1$ および $R^2$ は、必要に応じて、1) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；あるいは2) ハロゲン、シアノまたはヒドロキシルから独立して選択される1または2個の置換基で独立して置換され、

$R^1$ および $R^2$ が一緒になって、単環式または二環式部分を形成する場合、環状部分は、必要に応じて、1) ハロゲン、シアノまたはヒドロキシル；2) それぞれ、12個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル-置換アルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールオキシ環状部分であって、ヘテロアリールあるいはヘテロアリールオキシのいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ または $>NR^{10}$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基；

3)  $\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{COR}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  または  $\text{CONR}^6\text{R}^7$  ; あるいは 4)  $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2(\text{CH}_2)_q$  (式中、 $q$  は、0~3 (両端を含む) から独立して選択される整数) から独立して選択される少なくとも 1 個の置換基で置換され、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  は、必要に応じて、1) ハライド、ヒドロキシ、シアノまたは  $\text{NR}^6\text{R}^7$  ; または 2) それぞれ、1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシから独立して選択される少なくとも 1 個の置換基で独立して置換されている、化合物。

【請求項 2】

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、水素；6 個までの炭素原子を有するアルキル；6 個までの炭素原子を有するシクロアルキル； $\text{COR}^8$ ； $(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$  または  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^d\text{CO}_2\text{R}^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1 または 2 である) から独立して選択され、あるいは  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、一緒になって、1 2 個までの炭素原子を含み、必要に応じて、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$  または  $>\text{NR}^{10}$  から独立して選択される 1 または 2 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換単環式または二環式部分を形成し、環状部分の任意の置換基はいずれも、1) 6 個までの炭素原子を有するシクロアルキル；または 2) 2 個までの炭素原子を有するアルキルから選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

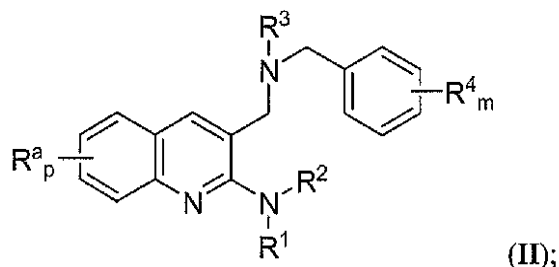
$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が、1) 水素；2) 6 個までの炭素原子を有するアルキル；3) 6 個までの炭素原子を有するシクロアルキル；4)  $\text{COR}^8$ ；または 5)  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$  あるいは  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^d\text{CO}_2\text{R}^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1 または 2； $\text{R}^d$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む； $\text{R}^e$  は、各場合で、どちらも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される)；あるいは

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、一緒になって、1 2 個までの炭素原子を含み、必要に応じて、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$  または  $>\text{NR}^{10}$  から独立して選択される 1 または 2 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換単環式または二環式部分であって、環状部分の任意の置換基はいずれも、1) 6 個までの炭素原子を有するシクロアルキル；または 2) 2 個までの炭素原子を有するアルキルから選択される部分を形成する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

式：

【化 4】



を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物、またはこれらの混合物であって、

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、1) いずれも 1 2 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキルまたは置換または非置換シクロアルキル；2)  $\text{COR}^8$  または  $\text{CO}_2\text{R}^6$ ；あるいは 3)  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$  または  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^d\text{CO}_2\text{R}^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1 または 2； $\text{R}^d$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  か

ら独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から独立して選択され； $R^e$ は、各場合で、いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される）から独立して選択され、

$R^3$ は、1) シアノ；2) 12個までの炭素原子を有する置換アルキル；3) それぞれ12個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換5-、6-または7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；4)  $CO_2R^6$ 、 $C(S)SR^8$ または $C(S)NC(O)OR^8$ ；あるいは5) 4, 5-ジヒドロオキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジリル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；またはb)  $CO_2R^9$ （式中、 $R^9$ は、12個までの炭素原子を有するアルキル）から独立して選択される基から選択され、

$R^3$ が、アルキル、5-、6-、7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリエールのとき、 $R^3$ は、必要に応じて、ハライド、ヒドロキシル、シアノ、12個までの炭素原子を有するアルコキシ、12個までの炭素原子を有するアルキル基、12個までの炭素原子を有するハロアルキル基、12個までの炭素原子を有するヘテロアリエール基から独立して選択される3個までの置換基で置換され、

$R^4$ は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；あるいは2) いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

$m$ は、2または3であり、

$R^5$ は、各場合で、1) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリエールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリエールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から独立して選択され、

$R^6$ は、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリエールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリエールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から選択され、

$R^8$ は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリエールまたはヘテロシクリルであって、ヘテロアリエールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み、

$R^{10}$ は、各場合で、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

$R^a$ は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシであり、

$p$ は、0～3（両端を含む）の整数である、  
請求項1記載の化合物。

【請求項5】

式：

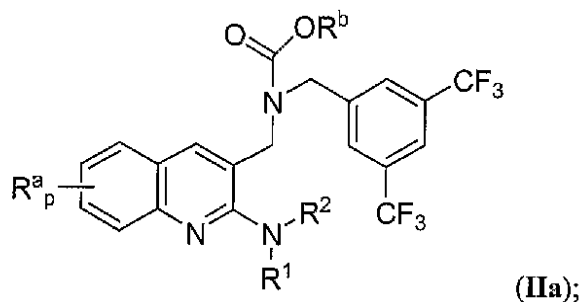
10

20

30

40

## 【化 5】



10

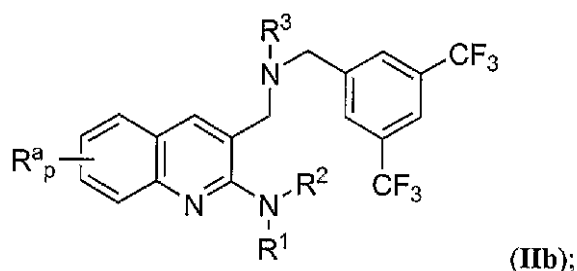
を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物であって、

$R^b$  は、1) 水素；または 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから独立して選択される、化合物。

## 【請求項 6】

式：

## 【化 6】



20

を有する化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物であって、

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して、1) いずれも 1 2 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリアル、ヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルはいずれも、独立して、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；2)  $CO R^8$ ；または 3)  $(CHR^x)_n R^5$  (式中、 $n$  は、各場合で、1、2 または 3； $R^x$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシ、あるいは水素から独立して選択される) から選択され；あるいは

30

$R^1$  および  $R^2$  は一緒になって、1 2 個までの炭素原子および、必要に応じてさらに  $Z$  に加えて、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>NR^{10}$  または  $>CO$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換単環式または二環式部分を形成し、

$R^3$  は、1) シアノ；または 2) テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、4, 5-ジヒドロ-オキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択される置換または非置換基から選択され、 $R^3$  上の任意の置換基はいずれも、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され；

40

$R^5$  は、各場合で、1) それぞれ、1 2 個までの炭素原子を有するアルコキシ、ハロアルコキシまたはシクロアルキル；2) それぞれ、1 2 個までの炭素原子を有する置換または非置換アリアル、またはヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルはいずれも  $>O$ 、 $>N-$ 、 $>NR^{10}$ 、または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；3) ヒドロキシル、 $NR^6 R^7$ 、 $CO R^8$ ；あるいは 4) 3~7 個の環炭素原子と 1~3 個 (両端を含む) の  $>O$ 、 $>N-$ 、 $>NR^{10}$ 、または  $>CO$  から独立して選択されるヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換ヘテロシクロアルキ

50

ル；から独立して選択され、

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、各場合で、1) 水素；2) アルキル、シクロアルキルまたはハロアルキルであって、それぞれ、12個までの炭素原子を有し；あるいは3) それぞれ、12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、アラルキル、またはヘテロシクリルであって、ヘテロシクリルのいずれも、>O、>N-、>NR<sup>10</sup>、または>COから独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；

またはR<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> は、一緒になって、3～7個の環炭素原子を有する置換または非置換の環状部分を形成し、必要に応じて、R<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> に結合する窒素原子に加え、>O、>N-、または>NR<sup>10</sup> から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含み、

10

R<sup>8</sup> は、各場合で、1) アルキル、シクロアルキルまたはハロアルキルであり、それぞれ、12個までの炭素原子を有し；または2) それぞれ、12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、>O、>N-、>NR<sup>10</sup>、または>COから独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む；から独立して選択され、

R<sup>10</sup> は、各場合で、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> が一緒になって、単環式または二環式部分を形成する場合、環状部分は、必要に応じて、1) ハロゲン、シアノまたはヒドロキシル；2) それぞれ、12個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル-置換アルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、またはアラルキルから独立して選択される少なくとも1個の置換基で置換され、

20

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> およびR<sup>8</sup> は、必要に応じて、1) ハライド、ヒドロキシ、シアノまたはNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>；または2) それぞれ、12個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシから独立して選択される少なくとも1個の置換基で独立して置換されており、

R<sup>a</sup> は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシであり、そして

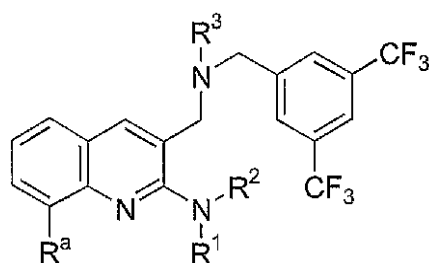
30

p は、0～3（両端を含む）の整数である、  
化合物。

【請求項7】

式：

【化7】



(IIc);

40

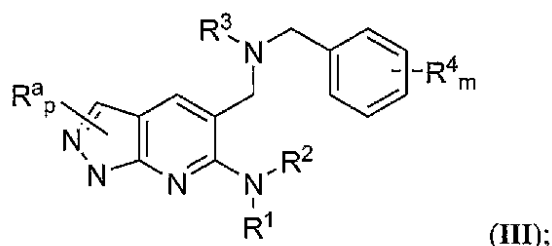
を有する請求項6記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物であって、

R<sup>a</sup> は、メチル、エチルまたはメトキシから選択される、化合物。

【請求項8】

式：

## 【化 8】



を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物であって、

$R^1$  および  $R^2$  は、1) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキルまたは置換または非置換シクロアルキル；2)  $CO R^8$  または  $CO_2 R^6$ ；あるいは 3)  $(CH_2)_n R^5$  または  $(CH_2)_n R^d CO_2 R^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1 または 2； $R^d$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ 、または  $>CO$  から独立して選択されるヘテロ原子またはヘテロ基を含み； $R^e$  は、各場合で、いずれも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される) から独立して選択され、

$R^3$  は、1) シアノ；2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する置換または非置換 5-、6-または 7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；4)  $CO_2 R^6$ ；あるいは 5) 4, 5-ジヒドロオキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または b)  $CO_2 R^9$  (式中、 $R^9$  は、1 2 個までの炭素原子を有するアルキル) から独立して選択される基から選択され、

$R^4$  は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；または 2) いずれも 4 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

$m$  は、2 または 3 であり、

$R^5$  は、各場合で、1) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；または 2) 3~7 個の環炭素原子と、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1~3 (両端を含む) 個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む置換または非置換ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

$R^6$  は、1) 水素；または 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から選択され、

$R^8$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から独立して選択され、

$R^{10}$  は、各場合で、1) 水素；または 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアル

10

20

30

40

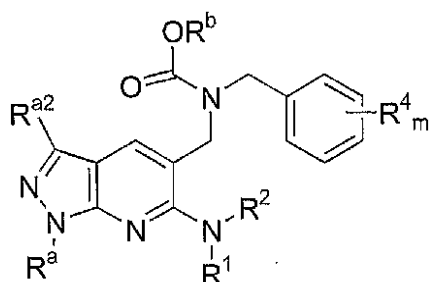
50

キル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、  
 $R^a$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシであり、 $p$  は、0 ~ 2 (両端を含む) の整数である、化合物。

【請求項 9】

式：

【化 9】



(IIIa);

を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物であって、

$R^a$  は、いずれも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルであり、

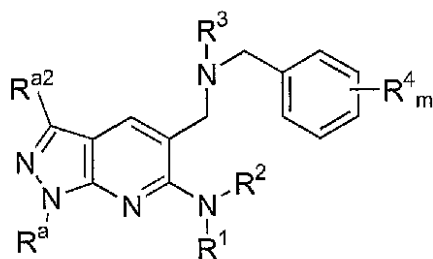
$R^{a2}$  は、水素または 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルから選択され；

$R^b$  は、1) 水素；または 2) いずれも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから選択される、化合物。

【請求項 10】

式：

【化 10】



(IIIb);

を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物であって、

$R^a$  は、いずれも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルであり、

$R^{a2}$  は、水素または 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルから選択され、

$R^3$  は、テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択される置換または非置換基から選択され、

$R^3$  上の任意の置換基はいずれも、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択される、化合物。

【請求項 11】

式：

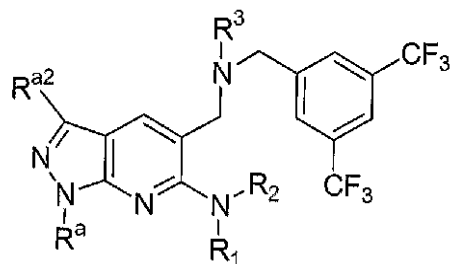
10

20

30

40

## 【化 1 1】



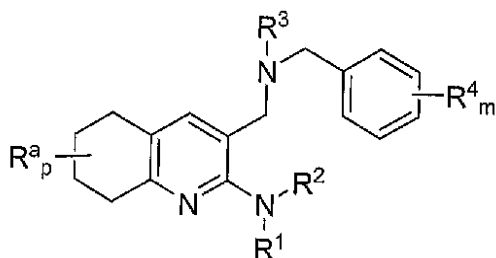
(IIIc);

(式中、 $R^3$  は、1)  $CO_2R^6$  ; 2) 12個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ または $>NR^{10}$ から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基から選択される置換または非置換5-、6-または7-員環ヘテロアリール；あるいは3) 4, 5-ジヒドロオキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；またはb)  $CO_2R^9$  (式中、 $R^9$  は、12個までの炭素原子を有するアルキル) から独立して選択される基から選択される) を有する請求項1記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

## 【請求項 1 2】

式：

## 【化 1 2】



(IV);

を有する請求項1記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物であって、

$R^1$  および  $R^2$  は、1) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキルまたは置換または非置換シクロアルキル；2)  $COR^8$  または  $CO_2R^6$  ；あるいは3)  $(CH_2)_nR^5$  または  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1、3または3； $R^d$  は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $->N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み； $R^e$  は、各場合で、いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される) から独立して選択され、

$R^3$  は、1) シアノ；2) それぞれ12個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する置換または非置換5-、6-または7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；3)  $CO_2R^6$  ；4) 4, 5-ジヒドロオキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリル、あるいは5) 12個までの炭素原子を有する置換アルキルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；またはb)  $CO_2R^9$  (式中、 $R^9$  は、12個までの炭素原子を有するアルキル) から独立して選択される基から選択され、

$R^4$  は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；または2) いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

$m$  は2または3であり、

$R^5$  は、各場合で、1) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む；または2) 3～7個の環炭素原子と、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される1～3（両端を含む）個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む置換または非置換ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

10

$R^6$  は、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から選択され、

$R^8$  は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から独立して選択され、

20

$R^{10}$  は、各場合で、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

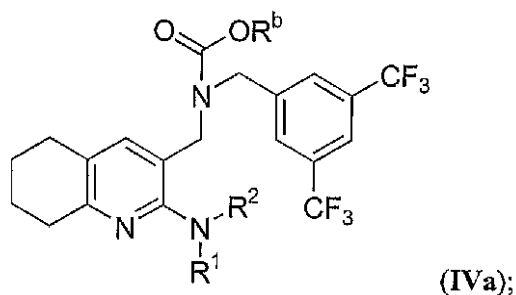
$R^a$  は、各場合で、12個までの炭素原子を有するアルキルであり、

$p$  は、0～3（両端を含む）の整数である、  
化合物。

【請求項13】

式：

【化13】



30

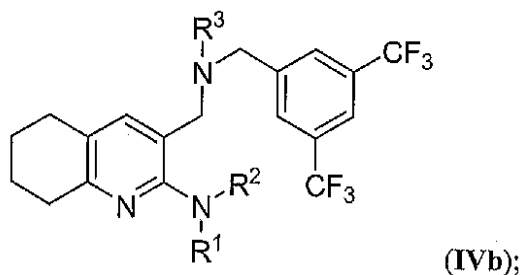
（式中、 $R^b$  は、1) 水素；または2) いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから独立して選択される）を有する請求項1記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

40

【請求項14】

式：

## 【化 1 4】



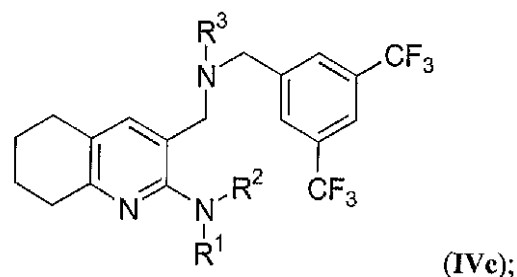
を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物であって、

$R^3$  は、1) シアノ；または 2) テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、4, 5-ジヒドロ-オキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択される置換または非置換基であって、 $R^3$  上の任意の置換基はいずれも、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択される、化合物。

## 【請求項 1 5】

式：

## 【化 1 5】

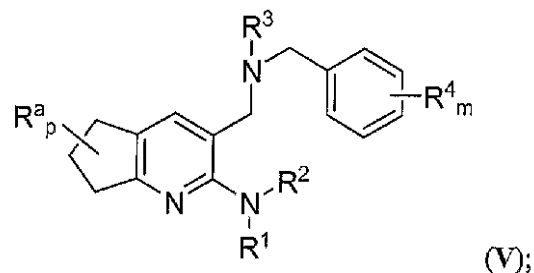


(式中、 $R^3$  は、1)  $CO_2R^6$ ；2) 1 2 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ または $>NR^{10}$ から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換 5-、6-または 7-員環ヘテロアリール；あるいは 3) 4, 5-ジヒドロ-オキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または b)  $CO_2R^9$ （式中、 $R^9$  は、1 2 個までの炭素原子を有するアルキル）から独立して選択される基から選択される）を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

## 【請求項 1 6】

式：

## 【化 1 6】



を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物であって、

$R^1$  および  $R^2$  は、1) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキルまたは置換または非置換シクロアルキル；2)  $CO_2R^6$  または  $CO_2R^6$ ；あるいは3)  $(CH_2)_nR^5$  または  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1 または 2； $R^d$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み； $R^e$  は、各場合で、いずれも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される) から独立して選択され、

$R^3$  は、1) シアノ；2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する置換または非置換 5-、6- または 7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；3)  $CO_2R^6$ ；4) 4、5-ジヒドロオキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリル；あるいは5) 1 2 個までの炭素原子を有する置換アルキルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または b)  $CO_2R^9$  (式中、 $R^9$  は、1 2 個までの炭素原子を有するアルキル) から独立して選択される基から選択され、

$R^4$  は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；または2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

$m$  は、2 または 3 であり、

$R^5$  は、各場合で、1) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；または2) 3~7 個の環炭素原子と、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1~3 (両端を含む) 個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む、置換または非置換ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

$R^6$  は、1) 水素；または2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから選択され、

$R^8$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから独立して選択され、

$R^{10}$  は、各場合で、1) 水素；または2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

$R^a$  は、各場合で、1 2 個までの炭素原子を有するアルキルであり、

$p$  は、0~3 (両端を含む) の整数である、

化合物。

【請求項 17】

式：

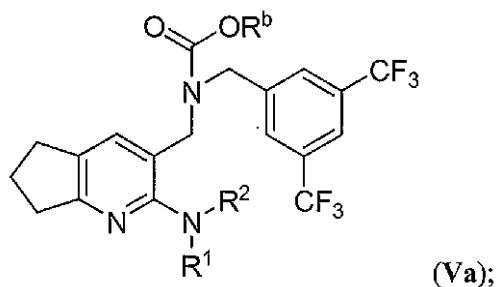
10

20

30

40

## 【化 1 7】



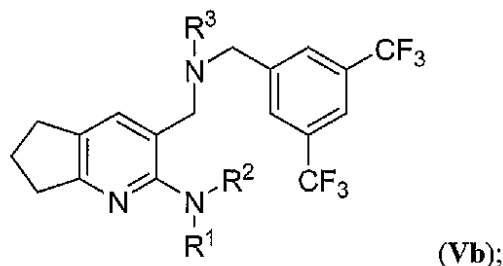
(式中、 $R^b$  は、1) 水素；または 2) いずれも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから独立して選択される) を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

10

## 【請求項 1 8】

式：

## 【化 1 8】



20

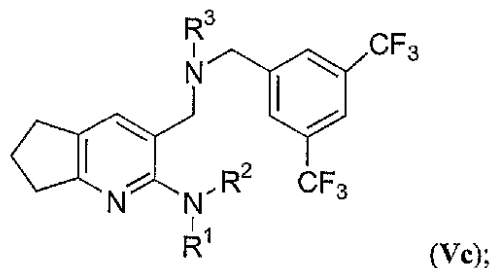
(式中、 $R^3$  は、置換または非置換テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、4, 5-ジヒドロ-オキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択され、 $R^3$  上の任意の置換基はいずれも、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択される) を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

30

## 【請求項 1 9】

式：

## 【化 1 9】



40

(式中、 $R^3$  は、1)  $CO_2R^6$ ；2) 1 2 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$  または  $>NR^{10}$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換 5-、6-または 7-員環ヘテロアリール；あるいは 3) 4, 5-ジヒドロ-オキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または b)  $CO_2R^9$  (式中、 $R^9$  は、1 2 個までの炭素原子を有するアルキル) から独立して選択される基から選択される) を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセ

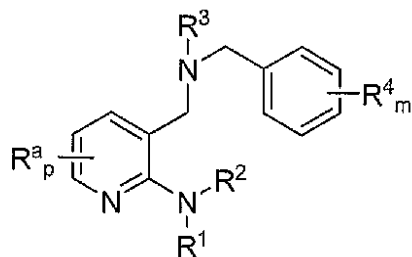
50

ミ混合物あるいはこれらの混合物。

【請求項 20】

式：

【化 20】



(VI);

10

を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物であって、

$R^1$  および  $R^2$  は、1) それぞれ 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキルまたは置換または非置換シクロアルキル；2)  $CO R^8$  または  $CO_2 R^6$ ；あるいは 3)  $(CH_2)_n R^5$  または  $(CH_2)_n R^d CO_2 R^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1、2 または 3； $R^d$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み； $R^e$  は、各場合で、いずれも 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される) から独立して選択され、

20

$R^3$  は、1) それぞれ 12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する置換または非置換 5-、6-または 7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；2)  $CO_2 R^6$ ；あるいは 3) 4, 5-ジヒドロオキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または b)  $CO_2 R^9$  (式中、 $R^9$  は、12 個までの炭素原子を有するアルキル) から独立して選択される基から選択され、

30

$R^4$  は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；または 2) それぞれ 4 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル独立して選択され、

$m$  は、2 または 3 であり、

$R^5$  は、各場合で、1) 12 個までの炭素原子を有するシクロアルキル；2) それぞれ 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ここでヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；3) 3~7 個の環炭素原子と、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1~3 (両端を含む) 個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む置換または非置換ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

40

$R^6$  は 1) 水素；または 2) それぞれ 12 個までの炭素原子を有し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから選択され、

$R^8$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、ヘテロアリー

50

ルまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から独立して選択され、

$R^{10}$ は、各場合で、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

$R^a$ は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシであり、

$p$ は、0～3（両端を含む）の整数であり、

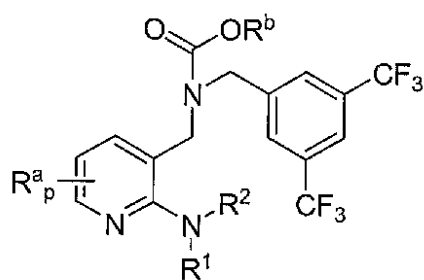
$R^3$ は、必要に応じて、1) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または2)  $CO_2R^9$ （式中、 $R^9$ は、12個までの炭素原子を有するアルキル）から独立して選択される少なくとも1個の置換基で置換される、化合物。

10

【請求項21】

式：

【化21】



(VIa);

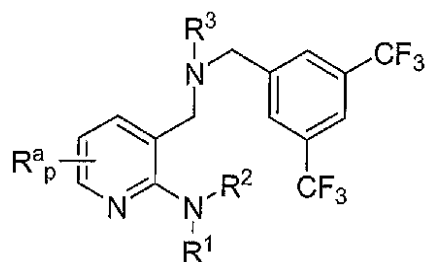
20

（式中、 $R^b$ は、1) 水素；または2) いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから独立して選択される）を有する請求項1記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

【請求項22】

式：

【化22】



(VIb);

30

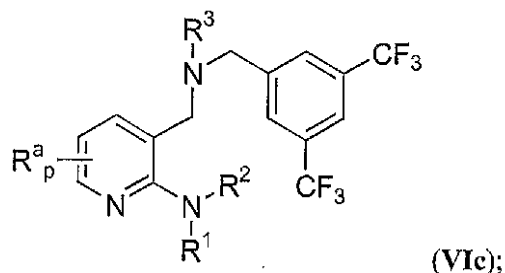
（式中、 $R^3$ は、置換または非置換テトラゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択され、 $R^3$ 上の任意の置換基はいずれも、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択される）を有する請求項1記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

40

【請求項23】

式：

## 【化 2 3】

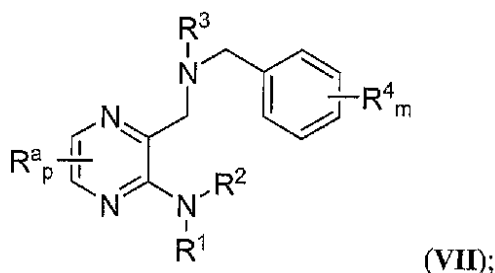


(式中、 $R^3$  は、1)  $CO_2R^6$  ; 2) 12個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ または $>NR^{10}$ から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換5-、6-または7-員環ヘテロアリアル；あるいは3) 4, 5-ジヒドロオキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；またはb)  $CO_2R^9$  (式中、 $R^9$  は、12個までの炭素原子を有するアルキル) から独立して選択される基から選択される) を有する請求項1記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

## 【請求項 2 4】

式：

## 【化 2 4】



を有する請求項1記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物であって、

$R^1$  および  $R^2$  は、1) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキルまたは置換または非置換シクロアルキル；2)  $COR^8$  または  $CO_2R^6$  ；あるいは3)  $(CH_2)_nR^5$  または  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1、2または3； $R^d$  は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み； $R^e$  は、各場合で、いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される) から独立して選択され、

$R^3$  は、1) それぞれ12個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する置換または非置換5-、6-または7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリアル；2)  $CO_2R^6$  ；あるいは3) 4, 5-ジヒドロオキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；またはb)  $CO_2R^9$  (式中、 $R^9$  は、12個までの炭素原子を有するアルキル) から独立して選択される基から選択され、

$R^4$  は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；または2) それぞれ4個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

$m$  は、2 または 3 であり、

$R^5$  は、各場合で、1) それぞれ12個までの炭素原子を有し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；または2) 3～7個の環炭素原子と、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される1～3（両端を含む）個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む置換または非置換ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

10

$R^6$  は、1) 水素；2) それぞれ12個までの炭素原子を有し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも  $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから選択され、

$R^8$  は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有し、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから独立して選択され、

20

$R^{10}$  は、各場合で、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

$R^a$  は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

$p$  は、0～3（両端を含む）の整数であり、

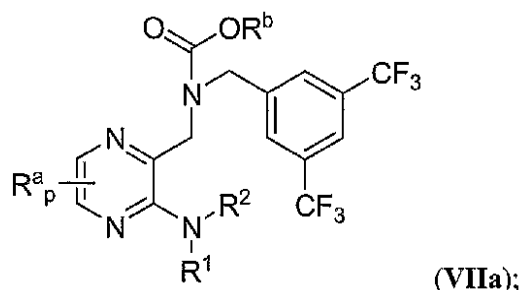
$R^3$  は、必要に応じて、1) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または2)  $CO_2R^9$ （式中、 $R^9$  は、12個までの炭素原子を有するアルキル）から独立して選択される少なくとも1個の置換基で置換される、化合物。

【請求項25】

30

式：

【化25】



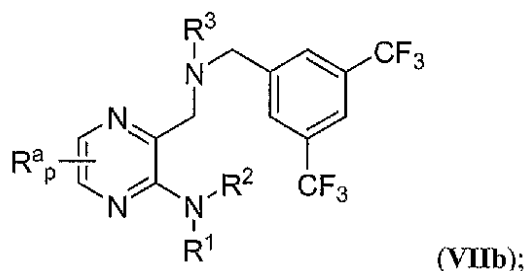
40

（式中、 $R^b$  は、1) 水素；または2) いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから独立して選択される）を有する請求項1記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

【請求項26】

式：

## 【化 2 6】

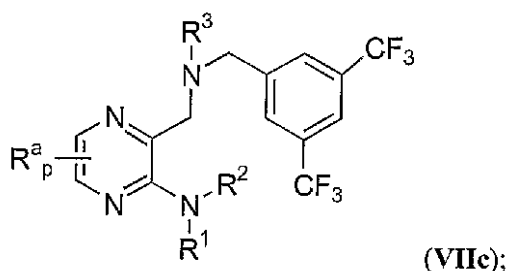


(式中、 $R^3$  は、置換または非置換テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択され、 $R^3$  上の任意の置換基はいずれも、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択される)を有する請求項1記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

## 【請求項 2 7】

式：

## 【化 2 7】

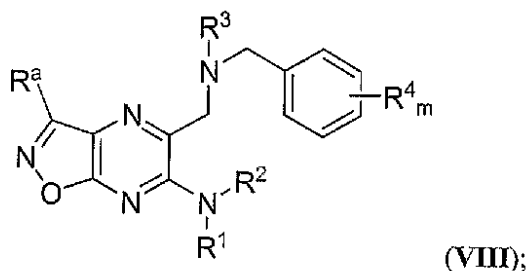


(式中、 $R^3$  は、1)  $CO_2R^6$  ; 2) 12個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ または $>NR^{10}$  から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換5-、6-または7-員環ヘテロアリール;あるいは3) 4, 5-ジヒドロオキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル; またはb)  $CO_2R^9$  (式中、 $R^9$  は、12個までの炭素原子を有するアルキル) から独立して選択される基から選択される)を有する請求項1記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

## 【請求項 2 8】

式：

## 【化 2 8】



を有する請求項1記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物であって、

$R^1$  および  $R^2$  は、1) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキ

ルまたは置換または非置換シクロアルキル；2)  $\text{COR}^8$  または  $\text{CO}_2\text{R}^6$ ；または3)  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$  または  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^d\text{CO}_2\text{R}^e$  (式中、 $n$ は、各場合で、1、2または3； $\text{R}^d$ は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$ または $>\text{CO}$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み； $\text{R}^e$ は、各場合で、いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される) から独立して選択され、

$\text{R}^3$ は、1) シアノ；2) それぞれ12個までの炭素原子を有し、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$ または $>\text{CO}$ から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する置換または非置換5-、6-または7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；3)  $\text{CO}_2\text{R}^6$ ；あるいは4) 4, 5-ジヒドロオキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリル；あるいは5) 12個までの炭素原子を有する置換アルキルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；またはb)  $\text{CO}_2\text{R}^9$  (式中、 $\text{R}^9$ は、12個までの炭素原子を有するアルキル) から独立して選択される基から選択され、

$\text{R}^4$ は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；または2) それぞれ4個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

$m$ は、2または3であり、

$\text{R}^5$ は、各場合で、1) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$ または $>\text{CO}$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む；または2) 3~7個の環炭素原子と、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$ または $>\text{CO}$ から独立して選択される1~3 (両端を含む) 個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む置換または非置換ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

$\text{R}^6$ は、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$ または $>\text{CO}$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から選択され、

$\text{R}^8$ は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$ または $>\text{CO}$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から独立して選択され、

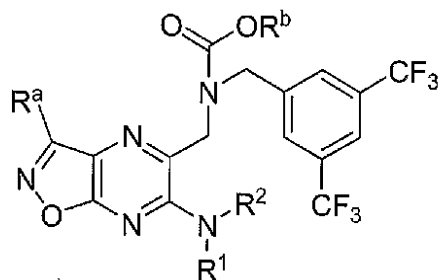
$\text{R}^{10}$ は、各場合で、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

$\text{R}^a$ は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシである、化合物。

【請求項29】

式：

【化 2 9】



(VIIIa);

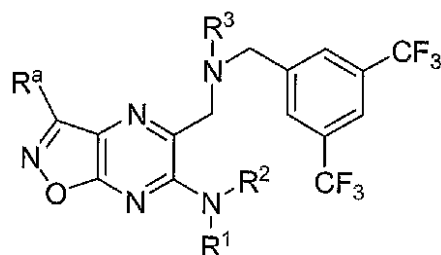
10

(式中、 $R^b$  は、1) 水素；または 2) いずれも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから独立して選択される) を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

【請求項 3 0】

式：

【化 3 0】



(VIIIb);

20

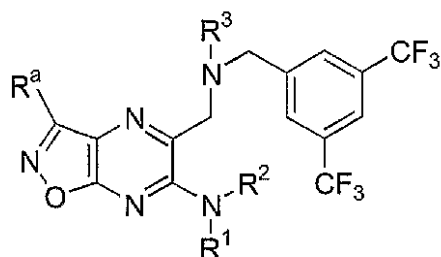
(式中、 $R^3$  は、置換または非置換テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択され、 $R^3$  上の任意の置換基はいずれも、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択される) を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

30

【請求項 3 1】

式：

【化 3 1】



(VIIIc);

40

(式中、 $R_a$  は、水素または 2 個までの炭素原子を有するアルキルであり、 $R^3$  は、1)  $CO_2R^6$ ；2) 1 2 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$  または  $>NR^{10}$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換 5-、6-または 7-員環ヘテロアリール；あるいは 3) 4, 5-ジヒドロオキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリルから選択される置換または非置換の基であり、任意の置換基はいずれも、a) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または b)  $CO_2R^9$  (式中、 $R^9$  は、1 2 個までの炭素原子を有す

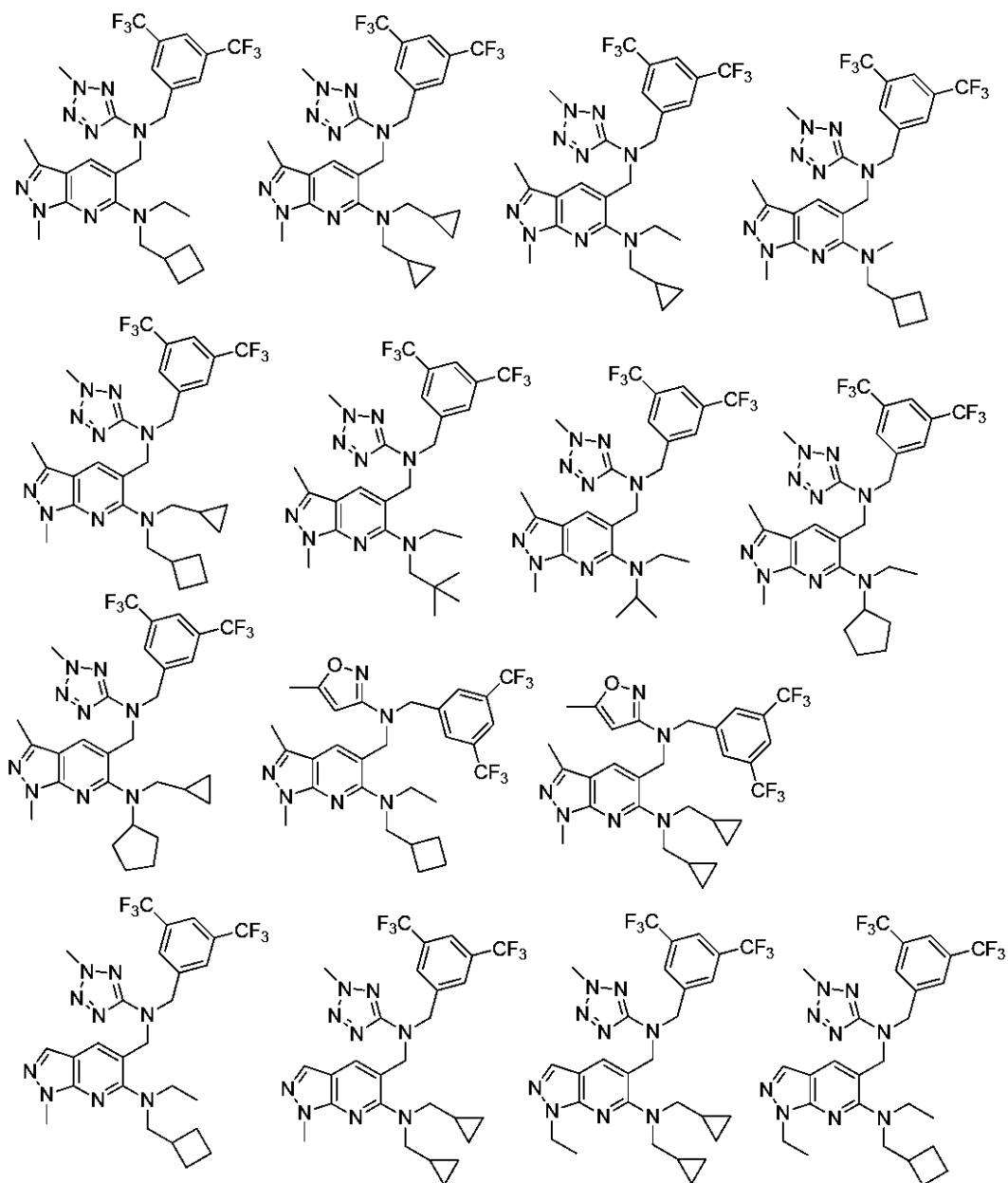
50

るアルキル) から独立して選択される基から選択される) を有する請求項 1 記載の化合物、またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

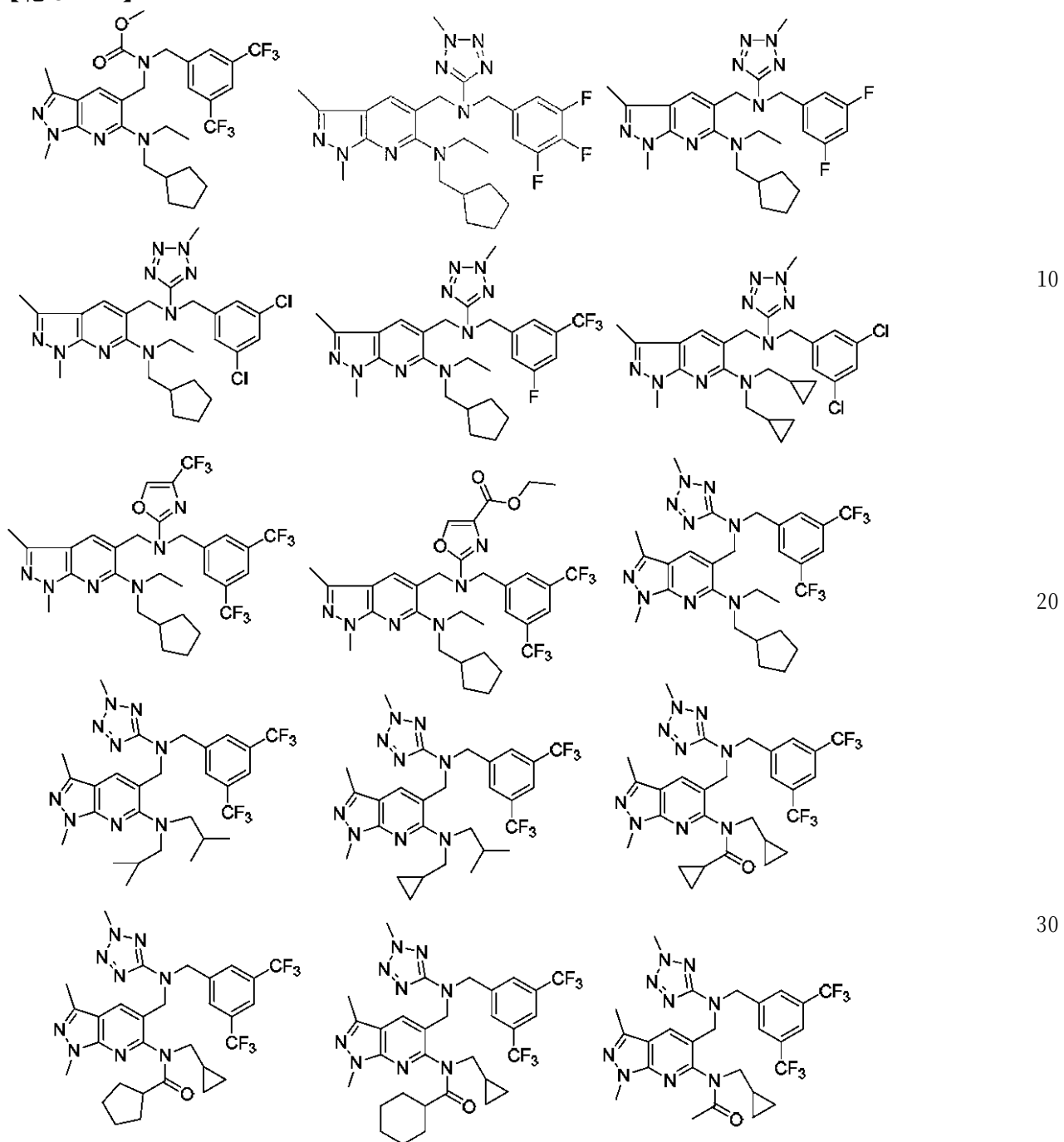
【請求項 3 2】

以下から選択される化合物：

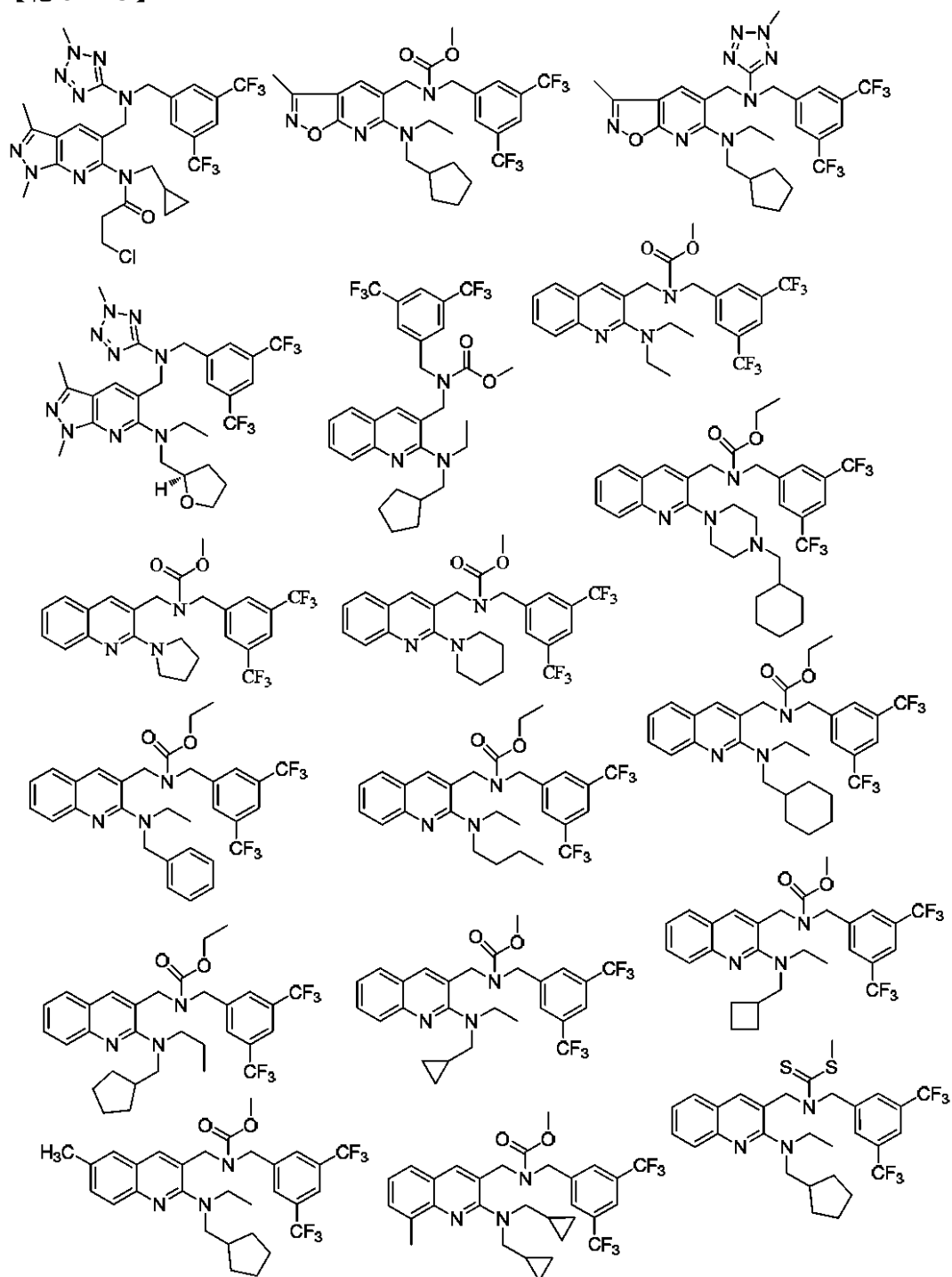
【化 3 2 A】



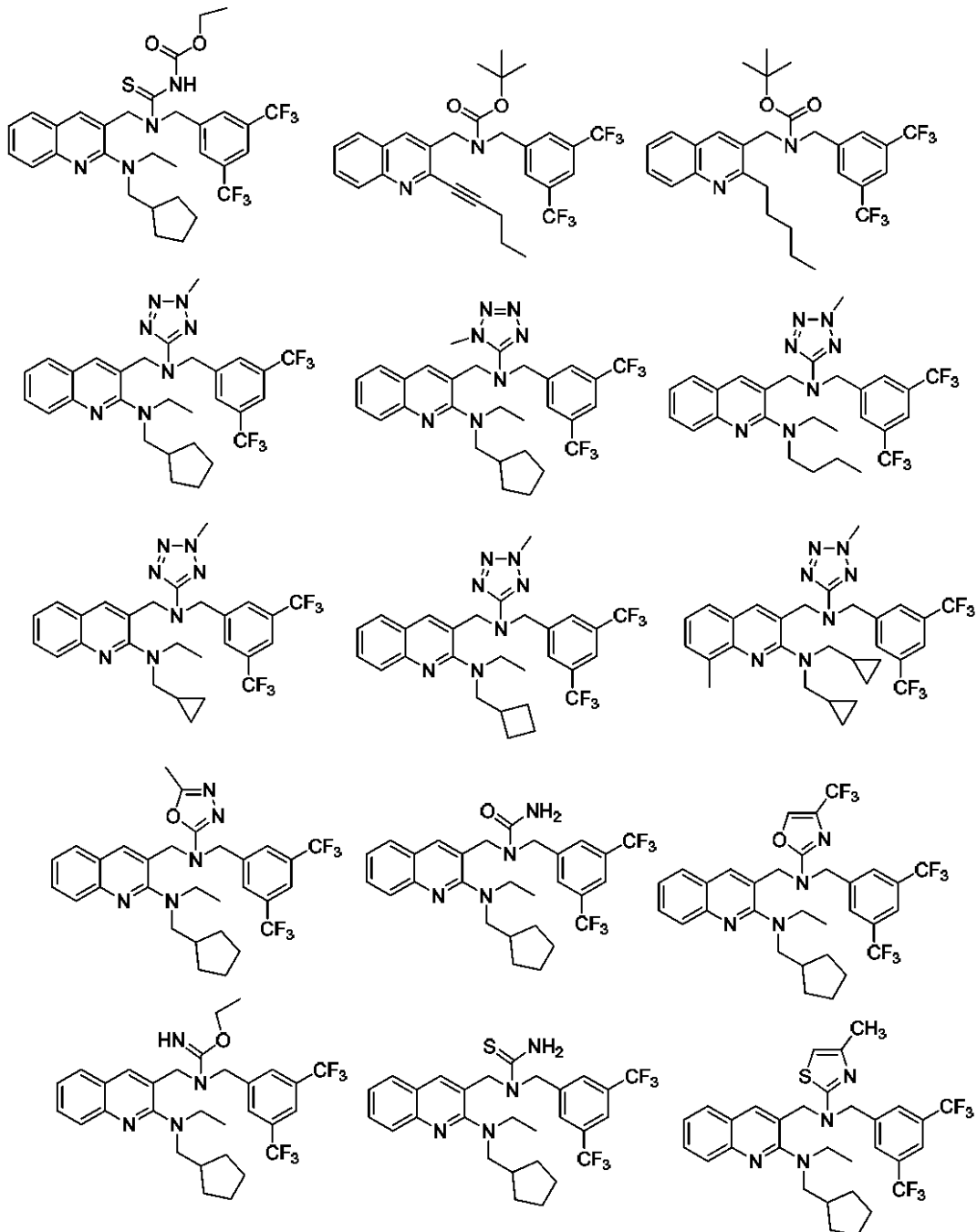
## 【化 3 2 B】



【化 3 2 C】



## 【化 3 2 D】



またはその塩、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物。

## 【請求項 3 3】

薬学的に受容可能な担体と、請求項 1～3 2 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 種の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、医薬組成物。

## 【請求項 3 4】

さらに、

必要に応じて薬学的に受容可能な補助剤；

必要に応じて薬学的に受容可能な防腐剤；

必要に応じて薬学的に受容可能な賦形剤；

必要に応じて薬学的に受容可能な希釈剤；を含む請求項 3 3 記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 5】

前記組成物が、錠剤、カプセル、カシエ剤、粉末剤、顆粒剤、溶液、懸濁液、乳液、ボラス、トローチ剤、座剤、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡沫剤、スプレー、エアロゾル、マイクロカプセル、リボソーム、経皮パッチ、香錠、またはうがい薬の形態である請求項 33 記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記化合物が、(3- {[3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-8-エチル-キノリン-2-イル)-ビス-シクロプロピルメチル-アミンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 37】

薬学的に受容可能な担体と少なくとも 1 種の化合物とを含む医薬組成物であって、該化合物が、(3- {[3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-8-エチル-キノリン-2-イル)-ビス-シクロプロピルメチル-アミンである、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、ベンジルアミン化合物、そのベンジルアミン化合物を製造および使用するための方法および組成物、リポタンパク質代謝に関連した状態または疾患を処置または予防するための組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

コレステロールエステル転移タンパク質 (CETP)、たとえば高比重リポタンパク (HDL) は、リポタンパクの代謝において重要な役割を果たす。CETP は、HDL 粒子と物理的に関連する、70 kDa の血漿糖タンパクである。これは、HDL からアポリポタンパク B 含有リポタンパクへのコレステロールエステルの転移を容易にする。この転移は、反対方向へのトリグリセリドの転移に付随して起こる。したがって、CETP 活性が減少すると、HDL コレステロールの濃度が増加し、超低比重リポタンパク (VLDL) および低比重リポタンパク (LDL) の濃度が減少する結果になる可能性がある。したがって、CETP は、同時に、アテローム発生性 (たとえば LDL) および抗アテローム発生性 (たとえば HDL) リポタンパクの濃度に影響を与える可能性がある。

【0003】

ヒトおよび臨床研究では、CETP の抑制剤が、HDL 濃度を 30~60% まで上昇するのに効果的である可能性があることを示してきている。そして、疫学研究では、高比重リポタンパクコレステロール (HDL-C) の減少は、冠動脈疾患 (CAD) にとって強力な危険因子であることを示してきている。非特許文献 1。HDL-C の上昇によって、この危険因子が減少することが示されており、各 HDL-C の 1 mg/dL (0.02 mmol/L) 上昇は、低比重リポタンパク (LDL) 低下に関する大きさに匹敵する、冠状心疾患 (CHD) 危険因子の 2~3% の減少を伴うと考えられる。第一および二次予防における治療目標として、>40 mg/dL の血清 HDL-C 濃度を考えることが推奨されてきた。この最終目標は、たとえ、血清低比重リポタンパクコレステロール (LDL-C) 濃度の治療目的 (<100 mg/dL) が達成されても、低血清 HDL-C 濃度および虚血性心疾患 (IHD) またはその同等物を有する患者にとって特に重要であるようである。

【0004】

HDL の抗アテローム性の役割は、一部、細胞からの遊離コレステロールの流出を促進し、これを肝臓に移行させる能力、逆コレステロール輸送と呼ばれるプロセス、に起因すると考えられる。HDL は、アテローム性動脈硬化に対して、いくつかの他のメカニズムによって保護することができる。たとえば、いくつかの研究では、HDL が抗酸化および

抗炎症作用を有することが示されている。脂質代謝の酸化産物として、血管細胞における炎症性細胞動員を誘発する。HDL粒子は、パラオキシナーゼ、血小板活性因子アセチルヒドロラーゼおよびレクチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼを含む、LDL酸化を遅らせる酵素を運ぶ。これらの酵素は、炎症誘発性酸化リン脂質を分解し、LDLにおいてその蓄積を制限する。さらに、アポA-Iは、酸化脂質を結合し、LDLからそれらの除去することができる。その上、HDLは、細菌のリポ多糖(LPS)を含む小分子の担体ベヒクルとしても作用し、LPSの炎症効果を制御する。エンドトキシンショックの動物モデルでは、HDLは、組織障害および接着分子発現を抑制する。したがって、HDLの上昇は、抗アテローム発生性となるばかりでなく、抗炎症性となる可能性もある。

10

#### 【0005】

今ある治療法、たとえば、HDL上昇治療法および抗アテローム性動脈硬化治療法は、重大な耐任度の問題を始めとする限界がある。リポタンパク代謝に関連する容態や疾患、たとえば、アテローム性動脈硬化などを予防または治療する方法を含む、代替りの治療法を見つける必要性が今存在する。

【非特許文献1】Gordonら, *Circulation*, 79, 第8~15頁, 1989; Despresら, *Atherosclerosis* 153:263-272, 2000

#### 【発明の開示】

#### 【課題を解決するための手段】

20

#### 【0006】

本発明は、新規なベンジルアミン化合物、これらのベンジルアミン化合物を含む新規な組成物、およびそのようなベンジルアミン化合物およびそれらの組成物を使用する新規な方法に関する。ここでは、ベンジルアミン化合物、これらのベンジルアミン類を含む組成物を製造する方法、およびこれらのベンジルアミン類を使用するための方法および組成物を開示する。ベンジルアミン化合物およびこれらの化合物を含む組成物は、種々の疾患の治療において有用性がある。ベンジルアミン化合物のある態様が、国際公開公報第2004/020393号および米国特許出願第6,710,089号および第6,723,753号に記載されている。

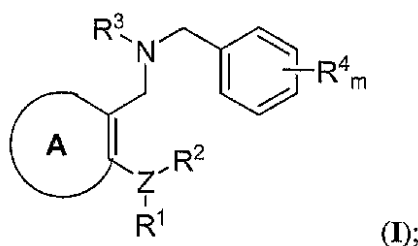
#### 【0007】

30

一態様で、本発明は、以下の式で表される化合物または塩であって、薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む化合物または塩、およびこれらの化合物を含む組成物を提供する。

#### 【0008】

#### 【化64】



40

(式中、Aは、5~10個(両端を含む)の環原子を含み、独立して、>O、>N-、>S、>NR<sup>10</sup>、>SO<sub>2</sub>または>COから選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換の単環式または二環式複素環部分であり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、1)水素；2)いずれも12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールであって、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールはいずれも、独立して、>O、>N-、>S、>NR<sup>10</sup>、>SO<sub>2</sub>または>COから選択される少なくとも1個

50

のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；3)  $\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{COR}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  または  $\text{CONR}^6\text{R}^7$ ；または4)  $(\text{CHR}^x)_n\text{R}^5$  または  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^d$   $\text{CO}_2\text{R}^e$  (式中、 $n$ は、各場合で、1、2、または3； $\text{R}^x$ は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシ、あるいは水素から独立して選択され； $\text{R}^d$ は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を持つアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールのいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  から選択されるヘテロ原子およびヘテロ基の少なくとも1個を含み；および $\text{R}^e$ は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキル、あるいは水素から独立して選択される) から選択され；あるいは

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は一緒になって、12個までの炭素原子および、必要に応じてさらに  $\text{Z}$  に加えて、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換単環式または二環式部分を形成し、

$\text{R}^3$  は、1) 水素またはシアノ；2) 12個までの炭素原子を持つ、置換または非置換アルキル；3) それぞれ、12個までの炭素原子を有し、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$ 、または  $>\text{CO}$  から選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換アリール、あるいは置換または非置換5-、6-、または7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；4)  $\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{COR}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NC}(\text{O})\text{OR}^8$  または  $\text{C}(\text{S})\text{SR}^8$  から選択され、

$\text{R}^3$  が、アルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールのとき、 $\text{R}^3$  は、必要に応じて、ハライド、ヒドロキシル、シアノ、12個までの炭素原子を有するアルコキシまたは  $\text{R}^{11}$  から独立して選択される3個までの置換基で置換され、

$\text{R}^4$  は、各場合で、1) ハロゲン、シアノまたはヒドロキシ；2) アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシであって、それぞれ、12個までの炭素原子を有し；3) それぞれ、12個までの炭素原子を有する、置換または非置換アリール、アラルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールまたはヘテロアリールオキシであって、ヘテロアリールあるいはヘテロアリールオキシのいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$  または  $>\text{NR}^{10}$  から独立して選択されるヘテロ原子またはヘテロ基の少なくとも1個を含み；あるいは、4)  $\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{COR}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{CONR}^6\text{R}^7$  または  $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^6\text{R}^7$  (式中、 $q$ は、0～5 (両端を含む) の整数) から独立して選択され、

$m$ は、0～3 (両端を含む) の整数であり；あるいは

$\text{R}^4_m$  は、3～5個 (両端を含む) の付加的な環炭素原子を含み、必要に応じて、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  から独立して選択されるヘテロ原子またはヘテロ基を少なくとも1個含む縮合環部分であり、

$\text{R}^5$  は、各場合で、1) それぞれ、12個までの炭素原子を有するアルコキシ、ハロアルコキシまたはシクロアルキル；2) それぞれ、12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも  $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；3) ヒドロキシル、 $\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{COR}^8$  または  $\text{SO}_2\text{R}^8$ ；あるいは4) 3～7個の環炭素原子と1～3個 (両端を含む) の  $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  から独立して選択されるヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換ヘテロシクロアルキル；から独立して選択され、

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は、各場合で、1) 水素；2) アルキル、シクロアルキルまたはハロアルキルであって、それぞれ、12個までの炭素原子を有し；あるいは3) それぞれ、12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールのいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}$

10

20

30

40

50

一、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；または  $R^6$  および  $R^7$  は、一緒になって、3～7 個の環炭素原子を有する置換または非置換環状部分を形成し、必要に応じて、 $R^6$  および  $R^7$  に結合する窒素原子に加え、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$  または  $>NR^{10}$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含み、

$R^8$  は、各場合で、1) アルキル、シクロアルキルまたはハロアルキルであり、それぞれ、12 個までの炭素原子を有し；または 2) それぞれ、12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む；から独立して選択され、

$R^{10}$  は、各場合で、1) 水素；または 2) それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

$Z$  は  $N$  または  $CH$  であり；あるいは  $ZR^1$  部分は、 $S$ 、 $CO$  または  $SO_2$  であり；あるいは  $ZR^1R^2$  部分は  $-C \equiv CR^2$  であり、

$R^{11}$  は、1) アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアルコキシカルボニルであって、それぞれ、12 個までの炭素原子を有し；2) それぞれ 12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、置換ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはヒドロキシルから独立して選択される 3 個までの置換基で置換され；または 3)  $-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-CO-R^{12}$ 、 $-CO-Z^2-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-Z^2-CO-(CH_2)_r-Z^2-R^{13}$ 、 $-Z^2-CO-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-O-R^{14}-CO-O-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-R^{12}$ 、 $-O-(CH_2)_r-NR'R''$ 、 $-O-(CH_2)_r-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-CONR'R''$ 、 $-O-(CH_2)_r-SR^8$ 、 $-O-(CH_2)_r-CO_2-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-CONR'R''$ 、 $-O-(CH_2)_r-CONH-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-SO_2R^8$ 、 $-O-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-S-(CH_2)_r-CONR'R''$ 、 $-SO_2-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-SO_2-(CH_2)_r-CONR'R''$ 、 $-(CH_2)_r-O-CO-R^8$ 、 $-(CH_2)_r-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-N-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-Z^2-R^{13}$  または  $-アルケニレン-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ ；から独立して選択され、

$r$  は、各場合で、独立して 1、2 または 3 であり、

$R^{12}$  は、各場合で、12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換ヘテロシクリルであって、置換ヘテロシクリルはいずれも、アシル、アルキルまたはアルコキシカルボニルから独立して選択され、それぞれ、12 個までの炭素原子を有する 3 個までの置換基で置換されているヘテロシクリル、または  $COOH$  から独立して選択され、

$R^{13}$  は、1) 水素；または 2) 必要に応じて少なくとも 1 個のヒドロキシルで置換され、それぞれ 12 個までの炭素原子を有する、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリルまたはアルキル基であって、ヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む；から独立して選択され、

10

20

30

40

50

$R^{14}$  は、各場合で、それぞれ、12個までの炭素原子を有するヘテロシクリル、シクロアルキルあるいはアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；

$Z^2$  は、各場合で、 $>NR^{10}$  または  $O$  から独立して選択され、

$R'$  および  $R''$  は、各場合で、水素または12個までの炭素原子を含むアルキルから独立して選択され、および

$R^{15}$  および  $R^{16}$  は、各場合で、1) 水素；2) 12個までの炭素原子を有するアルキル；または3)  $-(CH_2)_r-O-R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-R^{14}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-R^{12}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-CO-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-CO-(CH_2)_r-O(CH_2)_r-OR^{13}$  または  $-CO-NH-(CH_2)_r-OR^{13}$ ；から独立して選択され、あるいは

$R^{15}$  および  $R^{16}$  は、一緒になって、12個までの炭素原子を含み、必要に応じて、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個の付加的なヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換環状部分を形成し；置換環状部分はいずれも、1) ヒドロキシル；2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはヘテロアリールであって、ヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、または  $>NR^{10}$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；3)  $COOR^{13}$ 、 $-Z^2-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-CO(CH_2)_r-O-R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-CO_2-R^{13}$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR'R''$  または  $-NR'R''$  であって、 $-(CH_2)_r$  結合部分は、各場合で、必要に応じて、ヒドロキシル、アミノ、または3個までの炭素原子を有するアルキルから独立して選択される少なくとも1個の基で置換される；から独立して選択される3個までの置換基で置換され、

$A$  は、必要に応じて、1) ハロゲン、シアノまたはヒドロキシル；2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールオキシであって、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールオキシはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ 、または  $>CO$  から独立して選択されるヘテロ原子またはヘテロ基を含み；3)  $CO_2R^6$ 、 $COR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $SO_2NR^6R^7$  または  $CONR^6R^7$ ；4)  $(CH_2)_qNR^6R^7$  (式中、 $q$  は0～5 (両端を含む) の整数)；または5)  $(CH_2)_qCO_2(CH_2)_q$  (式中、 $q$  は独立して0～3 (両端を含む) から選択される整数)；から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換され、

$R^1$  および  $R^2$  が単環式または二環式部分を形成しない場合、 $R^1$  および  $R^2$  は、必要に応じて、1) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；あるいは2) ハロゲン、シアノまたはヒドロキシルから独立して選択される1または2子の置換基で独立して置換され、

$R^1$  および  $R^2$  が一緒になって、単環式または二環式部分を形成する場合、環状部分は、必要に応じて、1) ハロゲン、シアノまたはヒドロキシル；2) それぞれ、12個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル-置換アルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラールキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールオキシ環状部分であって、ヘテロアリールあるいはヘテロアリールオキシのいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$  または  $>NR^{10}$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基；

10

20

30

40

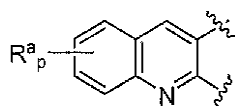
50

3)  $\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{COR}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  または  $\text{CONR}^6\text{R}^7$  ; あるいは 4)  $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2(\text{CH}_2)_q$  (式中、 $q$  は、0~3 (両端を含む) から独立して選択される整数) から独立して選択される少なくとも 1 個の置換基で置換され、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  は、必要に応じて、1) ハライド、ヒドロキシ、シアノまたは  $\text{NR}^6\text{R}^7$  ; または 2) それぞれ、1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシから独立して選択される少なくとも 1 個の置換基で独立して置換されている。)

この開示を通して、他に規定されない限り、単環式または二環式部分の任意の位置での置換基として原子または基の表示、たとえば A は、原子または基が二環式部分 A のどちらかの環に結合する位置異性体を含む、可能性のある位置異性体全てを含むものである。たとえば、 $\text{R}^a$  のような置換基は、キノリン部分の炭素環上の任意の位置に結合することを表し、そのような表示は、同様に、 $\text{R}^a$  が複素環に結合する位置異性体も含むものである。したがって、記述

【0009】

【化65】



は、 $\text{R}^a$  部分が、示す炭素環に結合し得る位置異性体、 $\text{R}^a$  部分が複素環上の利用可能な炭素に結合する位置異性体、および  $\text{R}^a$  部分が炭素環および複素環の両方に結合し得る位置異性体の全てを包含するように使用される。さらに、この開示を通して、他に規定されない限り、発明が許可しあるいは要求するように、任意のヘテロシクリル、任意のヘテロシクロアルキル、任意のヘテロアリールおよび任意のヘテロアリールオキシはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む。

【0010】

また本発明の態様では、およびこの開示を通して、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  のような 2 個の  $\text{R}$ -基が非環状の場合、すなわち、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が単環式または二環式部分を形成しない場合は常に、 $\text{R}^1$  上の置換基は、 $\text{R}^2$  上の置換基から独立して選択される。 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  のような 2 個の  $\text{R}$ -基が、非環状部分を形成する場合は常に、選択された任意の置換基は、環状  $\text{R}^1-\text{A}-\text{R}^2$  部分または核上の置換基を構成する。全ての場合において、複数の置換基が任意の基のために選択され、各置換基は他のいかなる置換基から独立して選択される。

【0011】

さらにもう 1 つの態様では、本発明は、一般式 (I) の化合物を始めとする本明細書で開示するベンジルアミン化合物を製造する方法または手段に関する。別の態様では、本発明は、一般式 (I) の化合物を始めとする本明細書で開示するベンジルアミン化合物を含む組成物に関する。組成物が医薬組成物の場合、該組成物は、薬学的に受容可能な担体と、本発明による化合物と、さらに必要に応じて薬学的に受容可能な補助剤、必要に応じて薬学的に受容可能な防腐剤、必要に応じて薬学的に受容可能な賦形剤、必要に応じて薬学的に受容可能な希釈剤および必要に応じて薬学的に受容可能な溶媒和物とを含む。

【0012】

また、本発明は、ヒトを含む哺乳類の被検体における容態または疾患を治療する方法に関する。ある態様では、該方法は、本明細書に開示する化合物の少なくとも 1 種またはその薬学的に受容可能な塩を、治療的に有効な量含む組成物を、被検体に投与することを含む。ヒト被検体を治療するために有用である他に、本発明の方法および組成物は、ネコやイヌのようなペット、霊長類、反芻動物、げっ歯類など、種々の哺乳動物を治療するためにも有用である。

【0013】

10

20

30

40

50

また、本発明は、ヒトまたは動物被検体における容態または疾患を治療または予防する方法であって、本明細書に開示する化合物の少なくとも1種またはその薬学的に受容可能な塩を、予防的にまた治療的に有効な量含む組成物を、被検体に投与することを含む方法に関する。たとえば、ある態様では、本発明は、ヒトまたは動物における容態または疾患状態、たとえば、脂質異常症、アテローム性動脈硬化、末梢血管疾患、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症、低 $\alpha$ -リポ蛋白質血症、狭心症、虚血、発作、心筋梗塞(MI)、再灌流傷害、再発狭窄症および高血圧症のような心血管障害、糖尿病性網膜症およびエンドトキシン血症のような糖尿病性血管疾患の治療および／または予防のための方法であって、本明細書に開示する化合物の少なくとも1種を治療有効量投与することを含む方法を提供する。

10

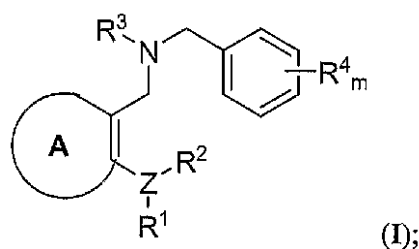
【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明によれば、新規なベンジルアミン化合物およびこれらのベンジルアミン化合物を含む新規な組成物が記載される。一態様で、本発明による化合物は、以下の式で表されるベンジルアミン化合物を含むうる。

【0015】

【化66】



20

(式中、各置換基は先に開示のように規定する。)

直前に表した式(I)のこの態様に加えて、特定しない置換基はこの式に関して先に開示したように選択されるが、ここで示すような以下の式の置換基を選択し得る。すなわち、ZがNまたはCHであり；またはZ R<sup>1</sup> R<sup>2</sup>部分が-C≡C R<sup>2</sup>である。

【0016】

先に記載した式(I)の別の態様では、特定しない置換基はこの式に関して先に開示したように選択されるが、ここで示すような以下の式の置換基を選択し得る。すなわち、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、水素；C1～C6アルキル、すなわち6個までの炭素原子を有するアルキル；C3～C6シクロアルキル、すなわち6個までの炭素原子を有するシクロアルキル；COR<sup>8</sup>；(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>(式中、nは、各場合で、1または2である)から独立して選択され、あるいは

30

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、一緒になって、12個までの炭素原子を含み、必要に応じて、>O、>N-または>NR<sup>10</sup>から独立して選択される1または2個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換単環式または二環式部分を形成し、環状部分の任意の置換基はいずれも、1) C3～C6シクロアルキル、すなわち6個までの炭素原子を有するシクロアルキル；または2) C1～C2アルキル、すなわち2個までの炭素原子を有するアルキルから選択される。

40

【0017】

先に示した式(I)のさらにもう1つの態様では、特定しない置換基はこの式に関して先に開示したように選択されるが、ここで示すような以下の式の置換基を選択し得る。すなわち、

R<sup>3</sup>は、1) 水素またはシアノ；2) 12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル；3) >O、>N-、>S、>NR<sup>10</sup>、>SO<sub>2</sub>または>COから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み、それぞれ12個までの炭素原子を有する、置換または非置換アリール、置換または非置換5-、6-または7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；あるいは4) CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、COR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R

50

$^8$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NC}(\text{O})\text{OR}^8$  または  $\text{C}(\text{S})\text{SR}^8$  から選択され、

$\text{R}^3$  が、アルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールの場合、 $\text{R}^3$  は、必要に応じて、ハライド、ヒドロキシル、シアノ、12個までの炭素原子を有するアルコキシ、または  $\text{R}^{11}$  から独立して選択される3個までの置換基で置換され、

$\text{R}^{11}$  は、

1) それぞれ12個までの炭素原子を有する、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアルコキシカルボニル；

2) それぞれ12個までの炭素原子を有し、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$ 、または $>\text{CO}$ から独立して選択されるヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、置換ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、12個までの炭素原子を有するアルキルまたはヒドロキシルから独立して選択される3個までの置換基で置換され；あるいは

3)  $-\text{CO}-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CO}-\text{Z}^2-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{Z}^2-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{Z}^2-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{12}-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{12}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-$ 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{SR}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}_2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_r-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$  または  $-\text{アルケニレン}-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$

から独立して選択され、

$r$  は、各場合で、独立して、1、2または3であり；

$\text{R}^{12}$  は、各場合で、12個までの炭素原子を有し、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換ヘテロシクリルであって、置換ヘテロシクリルはいずれも、アシル、アルキルまたはアルコキシカルボニルから独立して選択され、それぞれ12個までの炭素原子を有する3個までの置換基で置換されているヘテロシクリル、または $-\text{COOH}$ から独立して選択され、

$\text{R}^{13}$  は、各場合で、1) 水素；または2) 必要に応じて少なくとも1個のヒドロキシルで置換され、それぞれ12個までの炭素原子を有するシクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリルまたはアルキル基であって、ヘテロシクリルはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む；から独立して選択され、

$\text{R}^{14}$  は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するヘテロシクリル、シクロアルキルあるいはアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、

$\text{Z}^2$  は、各場合で、 $>\text{NR}^{10}$  または  $\text{O}$  から独立して選択され、

$\text{R}'$  および  $\text{R}''$  は、各場合で、水素または12個までの炭素原子を有するアルキルから独立して選択され、

$\text{R}^{15}$  および  $\text{R}^{16}$  は、各場合で、1) 水素；2) 12個までの炭素原子を有するアルキル；または3)  $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{COR}^{13}$

10

20

30

40

50

、 $-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-R^{12}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-CO-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-CO-(CH_2)_r-O(CH_2)_r-OR^{13}$ または $-CO-NH-(CH_2)_r-OR^{13}$ から独立して選択され；あるいは

$R^{15}$ および $R^{16}$ は、一緒になって、12個までの炭素原子を含む置換または非置換環状部分を形成し、必要に応じて、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個の付加的なヘテロ原子またはヘテロ基を含み、置換環状部分はいずれも、1) ヒドロキシル；2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはヘテロアリアルであって、ヘテロアリアルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ または $>NR^{10}$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；または3)  $COOR^{13}$ 、 $-Z^2-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-CO(CH_2)_r-O-R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-CO_2-R^{13}$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR'R''$ または $-NR'R''$ から独立して選択され3個までの置換基で置換され、

$-(CH_2)_r$ 結合部分は、各場合で、必要に応じてヒドロキシル、アミノ、または3個までの炭素原子を有するアルキルから独立して選択される少なくとも1個の基で置換される。

#### 【0018】

先に示した式(I)のさらに別の態様では、特定しない置換基はこの式に関して先に開示したように選択されるが、ここで示すような以下の式の置換基を選択し得る。すなわち、

$R^4$ は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；または2) いずれも4個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

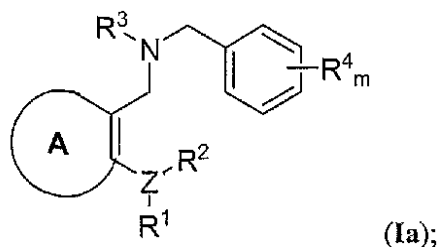
$m$ は2または3である。

#### 【0019】

本発明の別の態様では、本発明による化合物は、以下の式で表される式(I)によるベンジルアミン化合物または塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）を含むうる。

#### 【0020】

#### 【化67】



(式中、Aは、

#### 【0021】

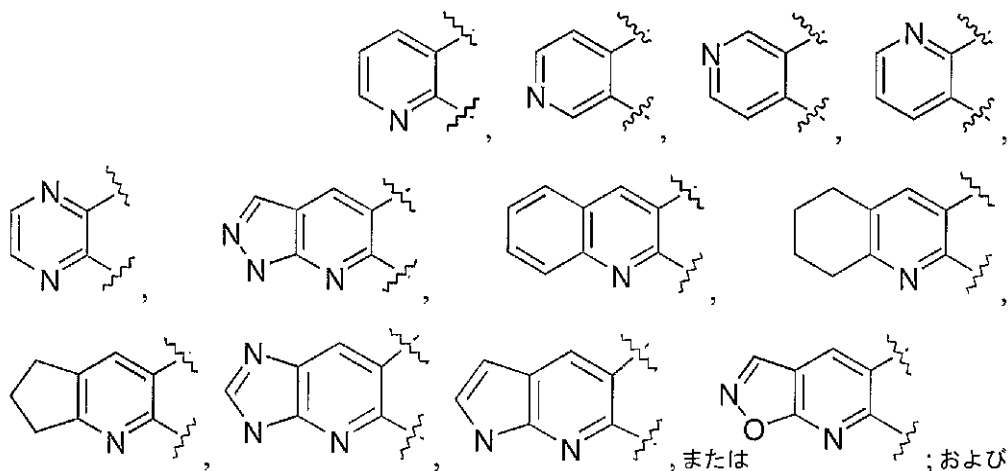
10

20

30

40

## 【化 6 8】



であり、

環 A に対する置換基を含む他の全ての置換基および基は、式 (I) において先に示した規定に従って選択される。) )

直前に示した式 (I a) のこの態様に加えて、特定しない置換基はこの式に関して先に開示したように選択されるが、ここで示すような以下の式の置換基を選択し得る。すなわち、Z が N または CH であり；あるいは Z R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> 部分が -C≡C R<sup>2</sup> である。

20

## 【0022】

先に示した式 (I a) の別の態様では、特定しない置換基はこの式に関して先に開示したように選択されるが、ここで示すような以下の式の置換基を選択し得る。すなわち、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、1) 水素；2) C 1 ~ C 6 アルキル、すなわち 6 個までの炭素原子を有するアルキル；3) C 3 ~ C 6 シクロアルキル、すなわち 6 個までの炭素原子を有するシクロアルキル；4) COR<sup>8</sup>；または 5) (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> R<sup>5</sup> あるいは (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> R<sup>d</sup> CO<sub>2</sub> R<sup>e</sup> (式中、n は、各場合で、1 または 2；R<sup>d</sup> は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、>O、>N-、>S、>NR<sup>10</sup>、>SO<sub>2</sub> または >CO から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む；R<sup>e</sup> は、各場合で、どちらも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される)；あるいは

30

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、一緒になって、1 2 個までの炭素原子を含み、必要に応じて、>O、>N- または >NR<sup>10</sup> から独立して選択される 1 または 2 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換単環式または二環式部分であって、環状部分の任意の置換基はいずれも、1) C 3 ~ C 6 シクロアルキル、すなわち 6 個までの炭素原子を有するシクロアルキル；または 2) C 1 ~ C 2 アルキル、すなわち 2 個までの炭素原子を有するアルキルから選択される部分を形成する。

## 【0023】

先に示した式 (I a) のさらにもう 1 つの態様では、特定しない置換基はこの式に関して先に開示したように選択されるが、ここで示すような以下の式の置換基を選択し得る。すなわち、

R<sup>3</sup> は、1) 水素またはシアノ；2) 1 2 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル；3) >O、>N-、>S、>NR<sup>10</sup>、>SO<sub>2</sub> または >CO から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み、それぞれ、1 2 個までの炭素原子を有する、置換または非置換アリール、置換または非置換 5-、6- または 7- 員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；または 4) CO<sub>2</sub> R<sup>6</sup>、COR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub> R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub> NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、CONR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、C(S)NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、C(S)NC(O)OR<sup>8</sup> または C(S)SR<sup>8</sup> から選択され、

40

50

$R^3$  が、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールの場合、 $R^3$  は、必要に応じて、ハライド、ヒドロキシル、シアノ、12個までの炭素原子を有するアルコキシ、または $R^{11}$  から独立して選択される3個までの置換基で置換され、

$R^{11}$  は、

1) それぞれ、12個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアルコキシカルボニル；

2) それぞれ、12個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する、置換または非置換ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、置換ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはヒドロキシルから独立して選択される3個までの置換基で置換され；あるいは

3)  $-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-CO-R^{12}$ 、 $-CO-Z^2-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-Z^2-CO-(CH_2)_r-Z^2-R^{13}$ 、 $-Z^2-CO-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-R^{14}$ 、 $-O-R^{12}-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-O-R^{14}-CO-O-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-R^{12}$ 、 $-O-(CH_2)_r-NR'R''$ 、 $-O-(CH_2)_r-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-CONR'R''$ 、 $-O-(CH_2)_r-SR^8$ 、 $-O-(CH_2)_r-CO_2-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-CONR'R''$ 、 $-O-(CH_2)_r-CONH-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-SO_2R^8$ 、 $-O-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-S-(CH_2)_r-CONR'R''$ 、 $-SO_2-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-SO_2-(CH_2)_r-CONR'R''$ 、 $-(CH_2)_r-O-CO-R^8$ 、 $-(CH_2)_r-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-N-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-Z^2-R^{13}$  または  $-アルケニレン-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ ；

から独立して選択され、

$r$  は、各場合で独立して、1、2または3であり、

$R^{12}$  は、各場合で、12個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換ヘテロシクリルであって、置換ヘテロシクリルはいずれも、アシル、アルキルまたはアルコキシカルボニルから独立して選択され、それぞれ12個までの炭素原子を有する3個までの置換基で置換されているヘテロシクリル、または $-COOH$  から独立して選択され、

$R^{13}$  は、各場合で、1) 水素；または2) 必要に応じて少なくとも1個のヒドロキシルで置換され、それぞれ12個までの炭素原子を有するシクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリルまたはアルキル基であって、ヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む；

$R^{14}$  は、各場合で、それぞれ、12個までの炭素原子を有するヘテロシクリル、シクロアルキルあるいはアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み、

$Z^2$  は、各場合で、 $>NR^{10}$  または $O$  から独立して選択され、

$R'$  および  $R''$  は、各場合で、水素または12個までの炭素原子を有するアルキルから独立して選択され、

$R^{15}$  および  $R^{16}$  は、各場合で、1) 水素；2) 12個までの炭素原子を有するアルキル；または3)  $-(CH_2)_r-O-R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-R^{14}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-R^{12}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$

10

20

30

40

50

、 $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$  または  $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$  から独立して選択され；あるいは

$\text{R}^{15}$  および  $\text{R}^{16}$  は、一緒になって、12個までの炭素原子を含む置換または非置換環状部分を形成し、必要に応じて、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  から独立して選択される少なくとも1個の付加的なヘテロ原子またはヘテロ基を含み、置換環状部分はいずれも、1) ヒドロキシル；2) それぞれ、12個までの炭素原子を有するアルキルまたはヘテロアリールであって、ヘテロアリールはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$  または  $>\text{NR}^{10}$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；または3)  $\text{COOR}^{13}$ 、 $-\text{Z}^2-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}_2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$  または  $-\text{NR}'\text{R}''$  から独立して選択され3個までの置換基で置換され、

$-(\text{CH}_2)_r-$  結合部分は、各場合で、必要に応じて、ヒドロキシル、アミノ、または3個までの炭素原子を有するアルキルから独立して選択される少なくとも1個の基で置換される。

#### 【0024】

先に示した式 (Ia) のさらに別の態様では、特定しない置換基はこの式に関して先に開示したように選択されるが、ここで示すような以下の式の置換基を選択し得る。すなわち、

$\text{R}^4$  は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；または2) いずれも4個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され；

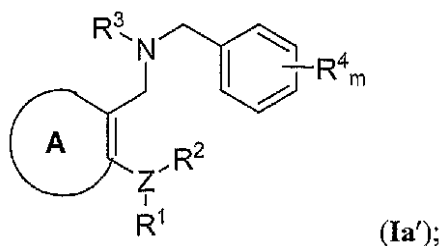
$m$  は2または3である。

#### 【0025】

さらにもう1つの態様では、本発明による化合物は、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物または塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）を含むうる。

#### 【0026】

#### 【化69】

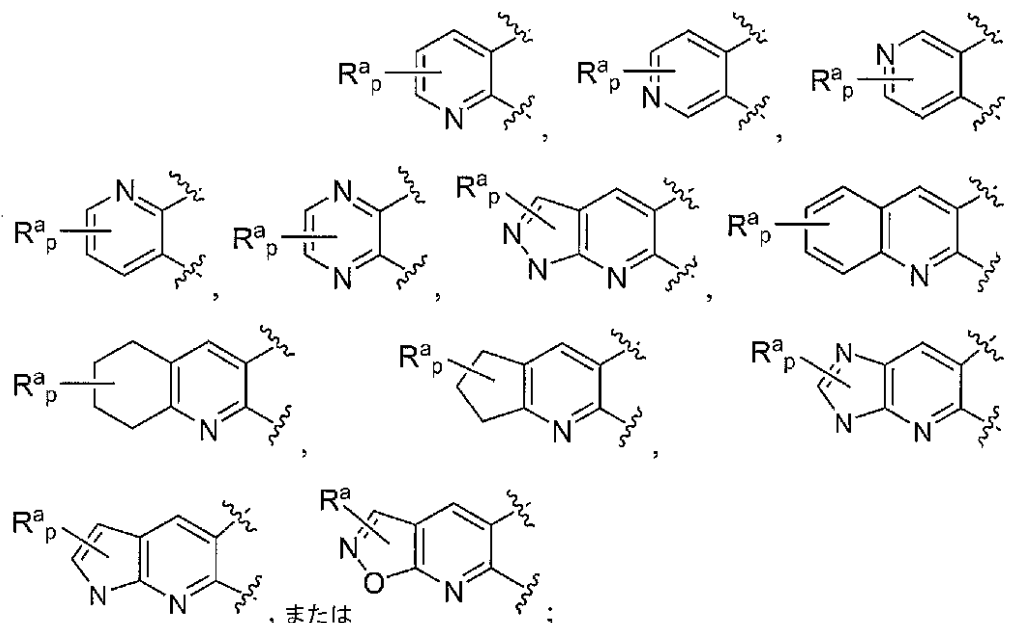


(式中、

A は、

#### 【0027】

【化 7 0】



(式中、 $R^a$  は、各場合で、1) ハロゲン、ヒドロキシルまたはシアノ；2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシ；または 3)  $CO_2R^6$  から独立して選択され、

$p$  は、A の構造が許すあるいは要求する、0～3 (両端を含む) の整数である) から選択される置換または非置換単環式または二環式部分から選択される。本発明のこの態様において、二環式部分の任意の位置における置換基  $R^a$  基の表示は、 $R^a$  基が二環式部分のどちらかの環または両方の環に結合する位置異性体を含む、可能な位置異性体の全てを示すものである。

【0028】

直前に示した式 (I a') のこの態様に加えて、特定しない置換基はこの式に関して先に開示したように選択されるが、ここで示すような以下の式の置換基を選択し得る。すなわち、

Z が N または CH であり；あるいは  $ZR^1R^2$  部分が  $-C \equiv CR^2$  である。

【0029】

先に示した式 (I a') の別の態様では、特定しない置換基はこの式に関して先に開示したように選択されるが、ここで示すような以下の式の置換基を選択し得る。すなわち、

$R^1$  および  $R^2$  が、1) 水素；2) C1～C6 アルキル、すなわち 6 個までの炭素原子を有するアルキル；3) C3～C6 アルキル、すなわち 6 個までの炭素原子を有するシクロアルキル；4)  $COR^8$ ；または 5)  $(CH_2)_nR^5$  あるいは  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1 または 2； $R^d$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む； $R^e$  は、各場合で、どちらも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される)；あるいは

$R^1$  および  $R^2$  は、一緒になって、1 2 個までの炭素原子を含み、必要に応じて、 $>O$ 、 $>N-$  または  $>NR^{10}$  から独立して選択される 1 または 2 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換単環式または二環式部分であって、環状部分の任意の置換基はいずれも、1) C3～C6 シクロアルキル、すなわち 6 個までの炭素原子を有するシクロアルキル；または 2) C1～C2 アルキル、すなわち 2 個までの炭素原子を有するアルキルから選択される部分を形成する。

## 【0030】

先に示した式 (I a') のさらにもう 1 つの態様では、特定しない置換基はこの式に関して先に開示したように選択されるが、ここで示すような以下の式の置換基を選択し得る。すなわち、

$R^3$  は、1) 水素またはシアノ；2) 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル；3)  $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み、それぞれ、12 個までの炭素原子を有する、置換または非置換アリール、置換または非置換 5-、6- または 7- 員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；または 4)  $CO_2R^6$ 、 $COR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $C(S)NR^6R^7$ 、 $C(S)NC(O)OR^8$  または  $C(S)SR^8$  から選択され、

10

$R^3$  が、アルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールの場合、 $R^3$  は、必要に応じて、ハライド、ヒドロキシル、シアノ、12 個までの炭素原子を有するアルコキシ、または  $R^{11}$  から独立して選択される 3 個までの置換基で置換され、

$R^{11}$  は、

1) それぞれ、12 個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアルコキシカルボニル；

2) それぞれ、12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する、置換または非置換ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、置換ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはヒドロキシルから独立して選択される 3 個までの置換基で置換され；あるいは

20

3)  $-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-CO-R^{12}$ 、 $-CO-Z^2-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-Z^2-CO-(CH_2)_r-Z^2-R^{13}$ 、 $-Z^2-CO-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-R^{14}$ 、 $-O-R^{12}-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-O-R^{14}-CO-O-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-R^{12}$ 、 $-O-(CH_2)_r-NR'R''$ 、 $-O-(CH_2)_r-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-CONR'R''$ 、 $-O-(CH_2)_r-SR^8$ 、 $-O-(CH_2)_r-CO_2-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-CONR'R''$ 、 $-O-(CH_2)_r-CONH-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-SO_2R^8$ 、 $-O-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-S-(CH_2)_r-CONR'R''$ 、 $-SO_2-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-SO_2-(CH_2)_r-CONR'R''$ 、 $-(CH_2)_r-O-CO-R^8$ 、 $-(CH_2)_r-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-N-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-Z^2-R^{13}$  または  $-アルケニレン-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ ；

30

から独立して選択され、

$r$  は、各場合で独立して、1、2 または 3 であり、

$R^{12}$  は、各場合で、12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換ヘテロシクリルであって、置換ヘテロシクリルはいずれも、アシル、アルキルまたはアルコキシカルボニルから独立して選択され、それぞれ 12 個までの炭素原子を有する 3 個までの置換基で置換されているヘテロシクリル、または  $-COOH$  から独立して選択され、

40

$R^{13}$  は、各場合で、1) 水素；または 2) 必要に応じて少なくとも 1 個のヒドロキシルで置換され、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するシクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリルまたはアルキル基であって、ヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む；

50

$R^{14}$  は、各場合で、それぞれ、12個までの炭素原子を有するヘテロシクリル、シクロアルキルあるいはアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み、

$Z^2$  は、各場合で、 $>NR^{10}$  または  $O$  から独立して選択され、

$R'$  および  $R''$  は、各場合で、水素または12個までの炭素原子を有するアルキルから独立して選択され、

$R^{15}$  および  $R^{16}$  は、各場合で、1) 水素；2) 12個までの炭素原子を有するアルキル；または3)  $-(CH_2)_r-O-R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-R^{14}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-R^{12}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-OR^{13}$ 、 $-CO-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-CO-(CH_2)_r-O(CH_2)_r-OR^{13}$  または  $-CO-NH-(CH_2)_r-OR^{13}$  から独立して選択され；あるいは

$R^{15}$  および  $R^{16}$  は、一緒になって、12個までの炭素原子を含む置換または非置換環状部分を形成し、必要に応じて、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個の付加的なヘテロ原子またはヘテロ基を含み、置換環状部分はいずれも、1) ヒドロキシル；2) それぞれ、12個までの炭素原子を有するアルキルまたはヘテロアリールであって、ヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$  または  $>NR^{10}$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；または3)  $COOR^{13}$ 、 $-Z^2-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ 、 $-CO(CH_2)_r-O-R^{13}$ 、 $-(CH_2)_r-CO_2-R^{13}$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NR'R''$  または  $-NR'R''$  から独立して選択され3個までの置換基で置換され、

$-(CH_2)_r$  結合部分は、各場合で、必要に応じて、ヒドロキシル、アミノ、または3個までの炭素原子を有するアルキルから独立して選択される少なくとも1個の基で置換される。

#### 【0031】

先に示した式 (Ia') のさらに別の態様では、特定しない置換基はこの式に関して先に開示したように選択されるが、ここで示すような以下の式の置換基を選択し得る。すなわち、

$R^4$  は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；または2) いずれも4個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され；

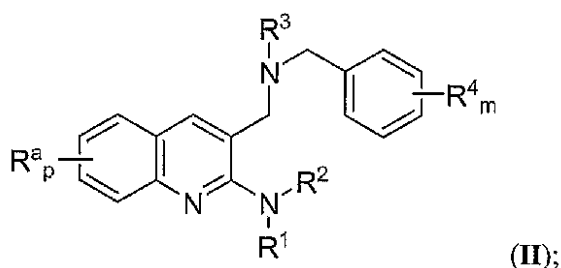
$m$  は2または3である。

#### 【0032】

本発明のさらに別の態様は、以下の式で表される、式 (I) によるベンジルアミン化合物または塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジエステロマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

#### 【0033】

#### 【化71】



(式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、1) いずれも12個までの炭素原子を有する置換または非置換アル

10

20

30

40

50

キルまたは置換または非置換シクロアルキル；2)  $\text{COR}^8$  または  $\text{CO}_2\text{R}^6$ ；あるいは3)  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$  または  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^d\text{CO}_2\text{R}^e$  (式中、 $n$ は、各場合で、1または2； $\text{R}^d$ は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$ または $>\text{CO}$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から独立して選択され； $\text{R}^e$ は、各場合で、いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される) から独立して選択され、

$\text{R}^3$ は、1) 水素またはシアノ；2) 12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル；3) それぞれ12個までの炭素原子を有し、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$ または $>\text{CO}$ から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換5-、6-または7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；または4)  $\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{SR}^8$ または $\text{C}(\text{S})\text{NC}(\text{O})\text{OR}^8$ から選択され、

$\text{R}^4$ は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；あるいは2) いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

$m$ は、0～3 (両端を含む) の整数であり、

$\text{R}^5$ は、各場合で、1) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$ または $>\text{CO}$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から独立して選択され、

$\text{R}^6$ は、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$ または $>\text{CO}$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から選択され、

$\text{R}^8$ は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$ または $>\text{CO}$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み、

$\text{R}^{10}$ は、各場合で、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

$\text{R}^a$ は、各場合で、1) ハロゲン、ヒドロキシルまたはシアノ；2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシまたはアリール；または3)  $\text{CO}_2\text{R}^6$ から独立して選択され、

$p$ は、0～3 (両端を含む) の整数であり、

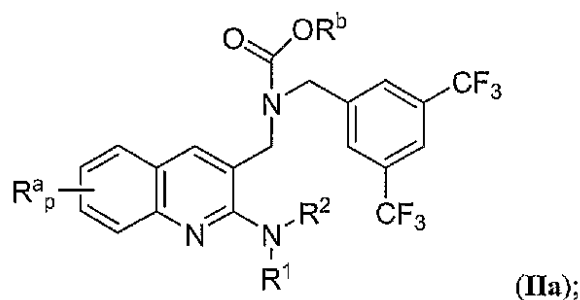
$\text{R}^3$ は、必要に応じて、1) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または2)  $\text{CO}_2\text{R}^9$  (式中、 $\text{R}^9$ は、12個までの炭素原子を有するアルキルである) から独立して選択される少なくとも1個の置換基で置換され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式(I)の置換基から選択される。)

本発明のさらに別の態様は、以下の式で表される式(I)によるベンジルアミン化合物またはその塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0034】

## 【化 7 2】



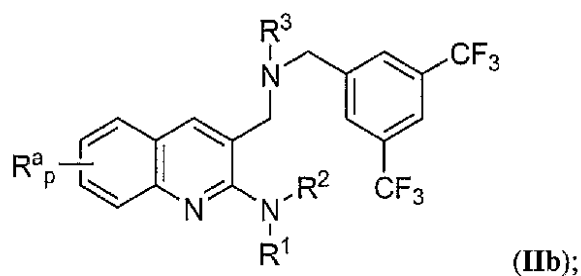
(式中、 $R^b$  は、1) 水素；または 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから独立して選択され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式 (I) の置換基から選択される。)

別の態様では、本発明は、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物または塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

## 【0035】

## 【化 7 3】



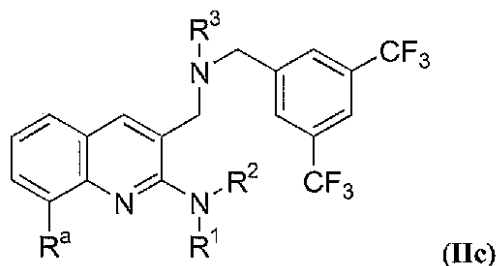
(式中、 $R^3$  は、テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択される置換または非置換基から選択され、 $R^3$  上の任意の置換基はいずれも、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式 (I) の置換基から選択される。)

別の態様では、本発明は、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物またはその塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

## 【0036】

## 【化 7 4】



(式中、 $R^a$  は、メチル、エチルまたはメトキシから選択され、

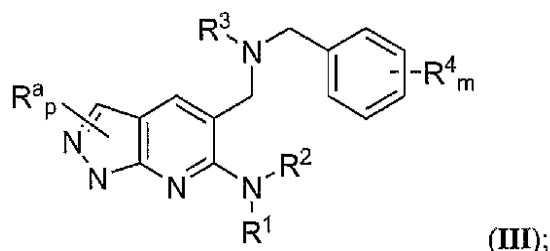
特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式 (I) の置換基か

ら選択される。)

別の態様では、本発明は、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物またはその塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0037】

【化75】



10

(式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、1) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキルまたは置換または非置換シクロアルキル; 2)  $COR^8$  または  $CO_2R^6$ ; あるいは 3)  $(CH_2)_nR^5$  または  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1 または 2;  $R^d$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ 、または  $>CO$  から独立して選択されるヘテロ原子またはヘテロ基を含み;  $R^e$  は、各場合で、いずれも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される) から独立して選択され、

20

$R^3$  は、1) 水素またはシアノ; 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する置換または非置換 5-、6-または 7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリールまたは 4)  $CO_2R^6$  から選択され、

$R^4$  は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ; または 2) いずれも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

30

$m$  は、0~3 (両端を含む) の整数であり、

$R^5$  は、各場合で、1) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール; または 2) 3~7 個の環炭素原子と、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1~3 (両端を含む) 個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む置換または非置換ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

40

$R^6$  は、1) 水素; または 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から選択され、

$R^8$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から独立して選択され、

$R^{10}$  は、各場合で、1) 水素; または 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するア

50

ルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

$R^a$  は、各場合で、1) 水素；2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアルコキシ；または3)  $CO_2R^6$  から独立して選択され、

$p$  は、0～2（両端を含む）の整数であり、

$R^3$  は、必要に応じて、1) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または2)  $CO_2R^9$ （式中、 $R^9$  は、12個までの炭素原子を有するアルキル）から独立して選択される少なくとも1個の置換基で置換され、

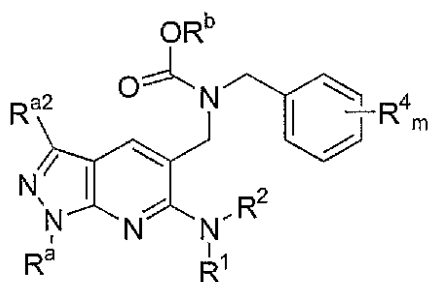
特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式（I）の置換基から選択される。）

10

さらに別の態様では、本発明は、以下の式で表される式（I）によるベンジルアミン化合物またはその塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0038】

【化76】



(IIIa);

20

（式中、

$R^a$  は、1) 水素；または2) いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはアリールから選択され、

$R^{a2}$  は、水素または12個までの炭素原子を有するアルキルから選択され；

$R^b$  は、1) 水素；または2) いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから選択され、

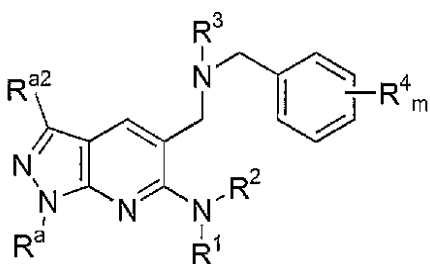
30

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式（I）の置換基から選択される。）

本発明のさらに別の態様は、以下の式で表される式（I）によるベンジルアミン化合物またはその塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0039】

【化77】



(IIIb);

40

（式中、

$R^a$  は、1) 水素または2) いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはアリールから選択され、

50

$R^{a2}$  は、水素または 12 個までの炭素原子を有するアルキルから選択され、

$R^3$  は、テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択される置換または非置換基から選択され、

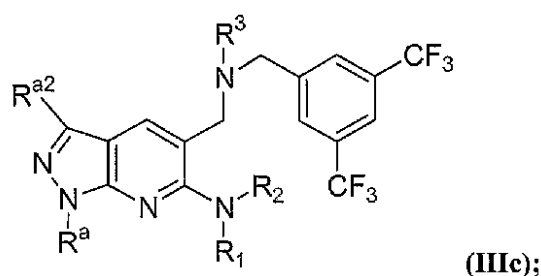
$R^3$  上の任意の置換基はいずれも、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式 (I) の置換基から選択される。) )

さらに別の態様では、本発明は、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物またはその塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0040】

【化78】



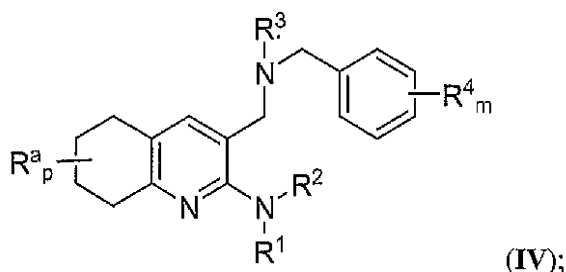
(式中、 $R^3$  は、1)  $CO_2R^6$  または 2) 12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$  または  $>NR^{10}$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基から選択される置換または非置換 5-、6-または 7-員環ヘテロアリールから選択され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式 (I) の置換基から選択される。) )

本発明のさらなる態様は、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物またはその塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0041】

【化79】



(式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、1) それぞれ 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキルまたは置換または非置換シクロアルキル; 2)  $COR^8$  または  $CO_2R^6$ ; あるいは 3)  $(CH_2)_nR^5$  または  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1、3 または 3;  $R^d$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $->N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基

を含み； $R^e$ は、各場合で、いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される）から独立して選択され、

$R^3$ は、1) 水素またはシアノ；2) それぞれ12個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する置換または非置換5-、6-または7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール、または3)  $CO_2R^6$ から選択され、

$R^4$ は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；または2) いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

$m$ は0～3（両端を含む）の整数であり、

$R^5$ は、各場合で、1) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む；または2) 3～7個の環炭素原子と、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される1～3（両端を含む）個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む置換または非置換ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

$R^6$ は、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から選択され、

$R^8$ は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から独立して選択され、

$R^{10}$ は、各場合で、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

$R^a$ は、各場合で、水素または12個までの炭素原子を有するアルキルから独立して選択され、

$p$ は、0～3（両端を含む）の整数であり、

$R^3$ は、必要に応じて、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または2)  $CO_2R^9$ （式中、 $R^9$ は12個までの炭素原子を有するアルキル）から独立して選択される少なくとも1個の置換基で置換され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式（I）の置換基から選択される。）

本発明のさらなる態様は、以下の式で表される式（I）によるベンジルアミン化合物またはその塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0042】

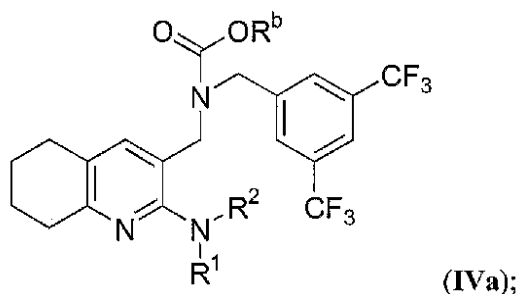
10

20

30

40

【化 8 0】



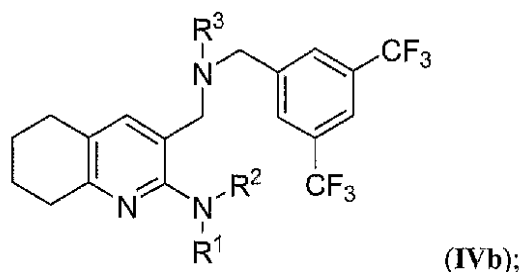
(式中、 $\text{R}^b$  は、1) 水素；または 2) いずれも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから独立して選択され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式 (I) の置換基から選択される。)

本発明のさらにもう 1 つの態様では、本開示は、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物またはその塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0043】

【化 8 1】



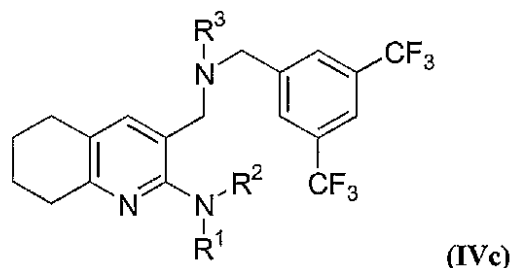
(式中、 $\text{R}^3$  は、テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択される置換または非置換基であって、 $\text{R}^3$  上の任意の置換基はいずれも、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式 (I) の置換基から選択される。)

別の態様では、本発明は、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物またはその塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0044】

【化 8 2】



(式中、 $\text{R}^3$  は、1)  $\text{CO}_2\text{R}^6$  または 2) 1 2 個までの炭素原子を有し、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}$ 、 $>\text{S}$  または  $>\text{NR}^{10}$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換 5-、6-または 7-員環ヘテロアリアルから選択され、

10

20

30

40

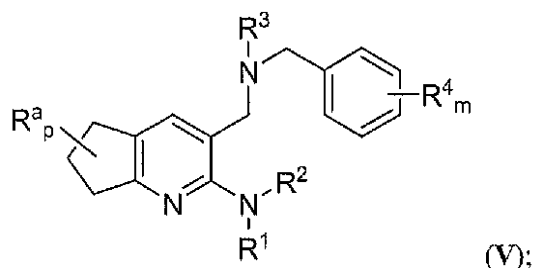
50

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式 (I) の置換基から選択される。)

本発明のさらに別の態様は、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物またはその塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0045】

【化83】



10

(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、1) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキルまたは置換または非置換シクロアルキル; 2)  $COR^8$  または  $CO_2R^6$ ; あるいは 3)  $(CH_2)_nR^5$  または  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1 または 2;  $R^d$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み;  $R^e$  は、各場合で、いずれも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される) から独立して選択され、

20

$R^3$  は、1) 水素またはシアノ; 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する置換または非置換 5-、6-または 7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール; または 4)  $CO_2R^6$ ; 選択され、

$R^4$  は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ; または 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

30

$m$  は、0 ~ 3 (両端を含む) の整数であり、

$R^5$  は、各場合で、1) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール; または 2) 3 ~ 7 個の環炭素原子と、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1 ~ 3 (両端を含む) 個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む、置換または非置換ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

$R^6$  は、1) 水素; または 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから選択され、

40

$R^8$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから独立して選択され、

$R^{10}$  は、各場合で、1) 水素; または 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するア

50

ルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

R<sup>a</sup> は、各場合で、水素または 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルから独立して選択され、

p は、0 ~ 3 (両端を含む) の整数であり、

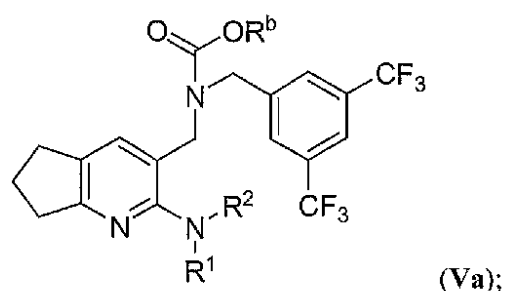
R<sup>3</sup> は、必要に応じて、1) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル; または 2) CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> (式中、R<sup>9</sup> は 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル) から独立して選択される少なくとも 1 個の置換基で置換され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式 (I) の置換基から選択される。) 10

本発明のさらに別の態様は、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物またはその塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0046】

【化84】



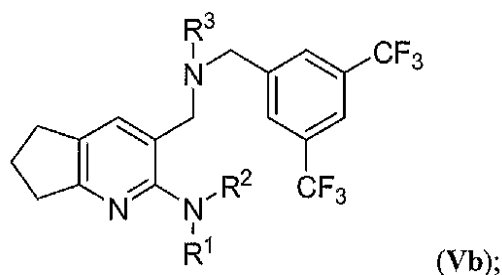
(式中、R<sup>b</sup> は、1) 水素; または 2) いずれも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから独立して選択され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式 (I) の置換基から選択される。) 30

本発明のさらなる態様は、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物またはその塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0047】

【化85】



(式中、R<sup>3</sup> は、置換または非置換テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択され、R<sup>3</sup> 上の任意の置換基はいずれも、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

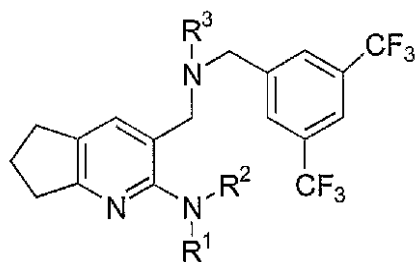
特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式 (I) の置換基から選択される。) 50

別の態様では、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物またはその塩

(薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0048】

【化86】



(Vc)

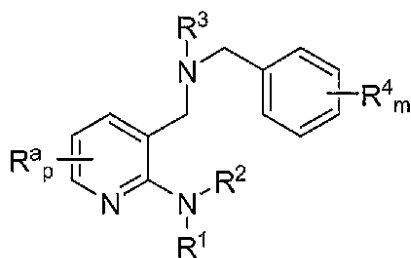
(式中、 $R^3$  は、1)  $CO_2R^6$  または 2) 12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$  または  $>NR^{10}$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換 5-、6-または 7-員環ヘテロアリールから選択され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式 (I) の置換基から選択される。)

本発明のさらに別の態様は、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物またはその塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0049】

【化87】



(VI);

(式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、1) それぞれ 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキルまたは置換または非置換シクロアルキル; 2)  $COR^8$  または  $CO_2R^6$ ; あるいは 3)  $(CH_2)_nR^5$  または  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1、2 または 3;  $R^d$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み;  $R^e$  は、各場合で、いずれも 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される) から独立して選択され、

$R^3$  は、1) 水素またはシアノ; 2) それぞれ 12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する置換または非置換 5-、6-または 7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール; または 4)  $CO_2R^6$  から選択され、

$R^4$  は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ; または 2) それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル独立して選択され、

$m$  は、0 ~ 3 (両端を含む) の整数であり、

10

20

30

40

50

$R^5$  は、各場合で、1) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、シクロアルキルであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；2) 3～7個の環炭素原子と、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される1～3（両端を含む）個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む置換または非置換ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

$R^6$  は1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから選択され、

$R^8$  は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から独立して選択され、

$R^{10}$  は、各場合で、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

$R^a$  は、各場合で、1) ハロゲン、ヒドロキシルまたはシアノ；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；または3)  $CO_2R^6$  から独立して選択され、

$p$  は、0～3（両端を含む）の整数であり、

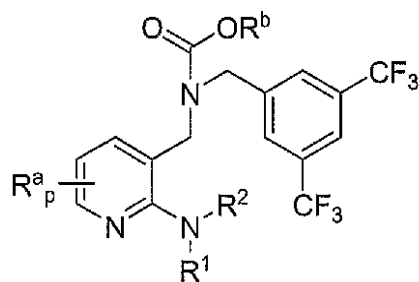
$R^3$  は、必要に応じて、1) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または2)  $CO_2R^9$ （式中、 $R^9$  は、12個までの炭素原子を有するアルキル）から独立して選択される少なくとも1個の置換基で置換され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式（I）の置換基から選択される。）

本発明のさらに別の態様は、以下の式で表される式（I）によるベンジルアミン化合物またはその塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0050】

【化88】



(VIa);

（式中、 $R^b$  は、1) 水素；または2) いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから独立して選択され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式（I）の置換基から選択される。）

本発明のさらなる態様は、以下の式で表される式（I）によるベンジルアミン化合物またはその塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアス

10

20

30

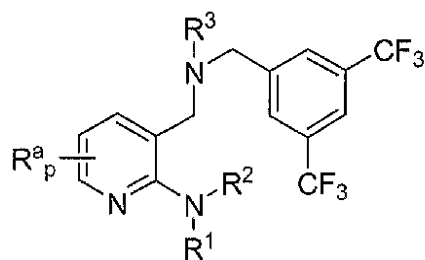
40

50

テレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0051】

【化89】



(VIb);

10

(式中、 $R^3$  は、置換または非置換テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択され、 $R^3$  上の任意の置換基はいずれも、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

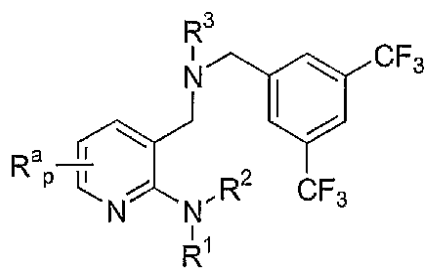
特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式(I)の置換基から選択される。)

別の態様では、本発明は、以下の式で表される式(I)によるベンジルアミン化合物またはその塩(薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

20

【0052】

【化90】



(VIc)

30

(式中、 $R^3$  は、1)  $CO_2R^6$  または2) 12個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N$ 、 $>S$  または  $>NR^{10}$  から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換5-、6-または7-員環ヘテロアリアルから選択され、

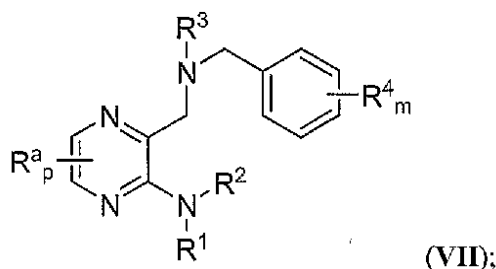
特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式(I)の置換基から選択される。)

本発明のさらに別の態様は、以下の式で表される式(I)によるベンジルアミン化合物またはその塩(薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

40

【0053】

## 【化 9 1】



(式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、1) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキルまたは置換または非置換シクロアルキル；2)  $CO R^8$  または  $CO_2 R^6$ ；あるいは 3)  $(CH_2)_n R^5$  または  $(CH_2)_n R^d CO_2 R^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1、2 または 3； $R^d$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み； $R^e$  は、各場合で、いずれも 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される) から独立して選択され、

$R^3$  は、1) 水素またはシアノ；2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する置換または非置換 5-、6- または 7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；または 4)  $CO_2 R^6$  から選択され、

$R^4$  は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；または 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

$m$  は、0～3 (両端を含む) の整数であり、

$R^5$  は、各場合で、1) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；または 2) 3～7 個の環炭素原子と、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1～3 (両端を含む) 個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む置換または非置換ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

$R^6$  は、1) 水素；2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも  $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから選択され、

$R^8$  は、各場合で、それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有し、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから独立して選択され、

$R^{10}$  は、各場合で、1) 水素；または 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

$R^a$  は、各場合で、1) ハロゲン、ヒドロキシルまたはシアノ；または 2) それぞれ 1 2 個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；または 3)  $CO_2 R^6$  から独立して選択され、

p は、0～3（両端を含む）の整数であり、

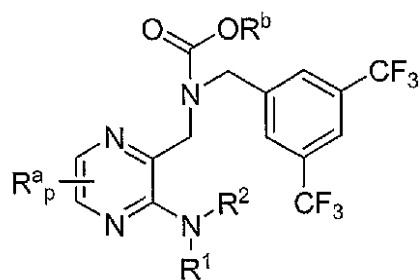
R<sup>3</sup> は、必要に応じて、1）それぞれ1～2個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または2）CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>（式中、R<sup>9</sup>は、1～2個までの炭素原子を有するアルキル）から独立して選択される少なくとも1個の置換基で置換され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式（I）の置換基から選択される。）

本発明のさらに別の態様は、以下の式で表される式（I）によるベンジルアミン化合物またはその塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0054】

【化92】



(VIIa);

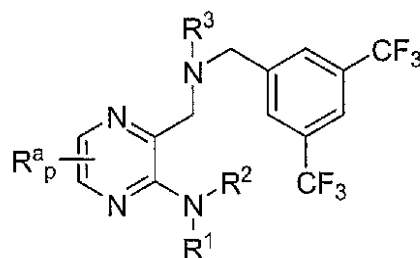
（式中、R<sup>b</sup>は、1）水素；または2）いずれも1～2個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから独立して選択され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式（I）の置換基から選択される。）

本発明のさらなる態様は、以下の式で表される式（I）によるベンジルアミン化合物またはその塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0055】

【化93】



(VIIb);

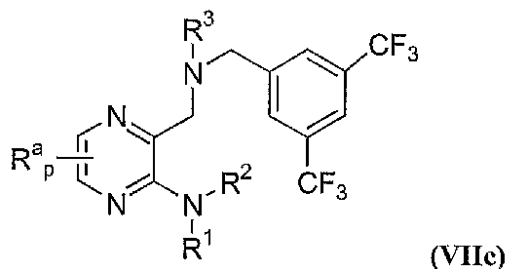
（式中、R<sup>3</sup>は、置換または非置換テトラゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択され、R<sup>3</sup>上の任意の置換基はいずれも、それぞれ1～2個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式（I）の置換基から選択される。）

別の態様では、本発明は、以下の式で表される式（I）によるベンジルアミン化合物またはその塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0056】

【化 9 4】



(式中、 $R^3$  は、1)  $CO_2R^6$  または 2) 12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$  または  $>NR^{10}$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換 5-、6- または 7-員環ヘテロアリールから選択され、

10

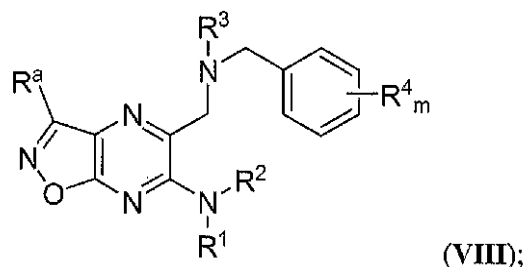
特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式 (I) の置換基から選択される。)

本発明のさらに別の態様は、以下の式で表される式 (I) によるベンジルアミン化合物またはその塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0057】

20

【化 9 5】



(式中、

30

$R^1$  および  $R^2$  は、1) それぞれ 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキルまたは置換または非置換シクロアルキル；2)  $COR^8$  または  $CO_2R^6$ ；または 3)  $(CH_2)_nR^5$  または  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$  (式中、 $n$  は、各場合で、1、2 または 3； $R^d$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み； $R^e$  は、各場合で、いずれも 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルまたは水素から独立して選択される) から独立して選択され、

$R^3$  は、1) 水素またはシアノ；2) それぞれ 12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する置換または非置換 5-、6- または 7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリール；または 4)  $CO_2R^6$  から選択され、

40

$R^4$  は、各場合で、1) ハロゲンまたはシアノ；または 2) それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

$m$  は、0 ~ 3 (両端を含む) の整数であり、

$R^5$  は、各場合で、1) それぞれ 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む；または

50

2) 3～7個の環炭素原子と、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される1～3（両端を含む）個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む置換または非置換ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

$R^6$ は、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から選択され、

$R^8$ は、各場合で、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から独立して選択され、

$R^{10}$ は、各場合で、1) 水素；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルから独立して選択され、

$R^a$ は、各場合で、1) ハロゲン、ヒドロキシルまたはシアノ；または2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；または3)  $CO_2R^6$ から独立して選択され、

$R^3$ は、必要に応じて、1) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；または2)  $CO_2R^9$ （式中、 $R^9$ は、12個までの炭素原子を有するアルキル）から独立して選択される少なくとも1個の置換基で置換され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式(I)の置換基から選択される。）

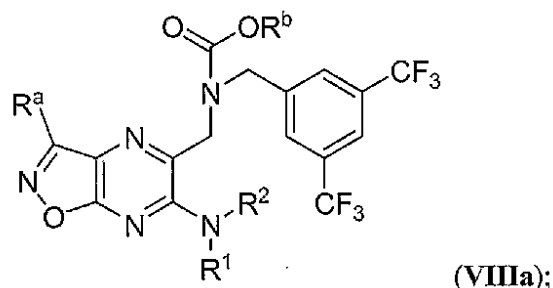
特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式(I)の置換基から選択される。

#### 【0058】

本発明のさらに別の態様は、以下の式で表される式(I)によるベンジルアミン化合物またはその塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

#### 【0059】

#### 【化96】



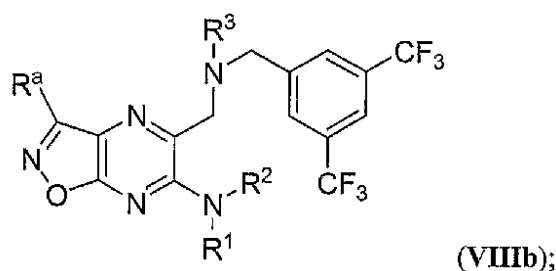
（式中、 $R^b$ は、1) 水素；または2) いずれも12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキルから独立して選択され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式(I)の置換基から選択される。）

本発明のさらなる態様は、以下の式で表される式(I)によるベンジルアミン化合物またはその塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0060】

【化97】



10

(式中、 $R^3$  は、置換または非置換テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリル、ピリジル、チアゾリルまたはイソオキサゾリルから選択され、 $R^3$  上の任意の置換基はいずれも、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキルから独立して選択され、

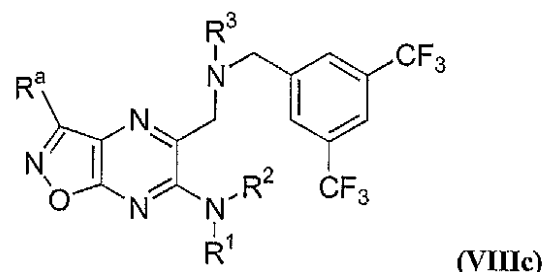
特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式(I)の置換基から選択される。)

別の態様では、本発明は、以下の式で表される式(I)によるベンジルアミン化合物またはその塩(薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

20

【0061】

【化98】



30

(式中、

$R_a$  は、水素または2個までの炭素原子を有するアルキルであり、

$R^3$  は、1)  $CO_2R^6$  または2) 12個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$  または $>NR^{10}$  から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、置換または非置換5-、6-または7-員環ヘテロアリールから選択され、

特定されていない基または置換基はいずれも、本明細書で開示する式(I)の置換基から選択される。)

本発明のさらなる態様では、本発明は、数種のベンジルアミン化合物のクラスを提供し、そのそれぞれが本明細書で開示する式(I)のサブクラスである。これらのクラスは、以下に示すように、式(II-1)、(IIa-1)、(IIb-1)、(III-1)、(IIIa-1)、(IIIb-1)、(IV-1)、(IVa-1)、(IVb-1)、(V-1)、(Va-1)、(Vb-1)、(VI-1)、(VIa-1)、(VIb-1)、(VII-1)、(VIIa-1)、(VIIb-1)、(VIII-1)、(VIIIa-1) および (VIIIb-1) によって示され、それぞれ、 $Z$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^x$  など(これらに限定されない)を含む種々の置換基によって、特徴付けられる。この態様では、各場合において、これらの置換基に関して可能性のある選択を以下に列挙し、これらの可能な選択のそれぞれの定義、たとえば、 $R^1$  に関する可能な選択である、 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$  および  $R^{1D}$  の定義も、以下に挙げる。

40

【0062】

50

式 (I I - 1)、(I I a - 1)、(I I b - 1)、(I I I - 1)、(I I I a - 1)、(I I I b - 1)、(I V - 1)、(I V a - 1)、(I V b - 1)、(V - 1)、(V a - 1)、(V b - 1)、(V I - 1)、(V I a - 1)、(V I b - 1)、(V I I - 1)、(V I I a - 1)、(V I I b - 1)、(V I I I - 1)、(V I I I a - 1) および (V I I I b - 1) で示されるクラスも以下の表に示す。これらの表は、各クラスを表に従う置換基選択によって定義したサブクラスの式のリストに分類する。たとえば、表 A において、式 (A - 0 1) から (A - 3 8 4) は、その表に付いている化合物、この場合、(I I - 1)、(I I I - 1)、(I I I b - 1)、(I V - 1)、(V - 1)、(V I - 1)、(V I I - 1) および (V I I I - 1) に適用可能であり、式 (I I - 1)、(I I I - 1)、(I I I b - 1)、(I V - 1)、(V - 1)、(V I - 1)、(V I I - 1) および (V I I I - 1) のそれぞれに関して、3 8 4 個の異なるサブクラスを示す。本発明は、これらの化合物のそれぞれに関し、製造法およびその各化合物を使用する方法を提供する。

10

## 【0063】

したがって、この態様では、置換基の選択は以下のとおりである。基または置換基がいずれも、これらの任意の式において特定されていない限り、式 (I) で規定される基または置換基の定義が適用される。

## 【0064】

Z は、Z<sup>A</sup>、Z<sup>B</sup> または Z<sup>C</sup> から選択することができる。

20

## 【0065】

R<sup>1</sup> は、R<sup>1A</sup>、R<sup>1B</sup>、R<sup>1C</sup> または R<sup>1D</sup> から選択することができる。

## 【0066】

R<sup>2</sup> は、R<sup>2A</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup> または R<sup>2D</sup> から選択することができる。

## 【0067】

R<sup>3</sup> は、R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>3C</sup> または R<sup>3D</sup> から選択することができる。

## 【0068】

R<sup>4</sup> は、R<sup>4A</sup>、R<sup>4B</sup> または R<sup>4C</sup> から選択することができる。

## 【0069】

R<sup>5</sup> は、R<sup>5A</sup>、R<sup>5B</sup> または R<sup>5C</sup> から選択することができる。

## 【0070】

R<sup>6</sup> は、R<sup>6A</sup>、R<sup>6B</sup>、R<sup>6C</sup>、R<sup>6D</sup> または R<sup>6E</sup> から選択することができる。

30

## 【0071】

R<sup>7</sup> は、R<sup>7A</sup>、R<sup>7B</sup>、R<sup>7C</sup>、R<sup>7D</sup> または R<sup>7E</sup> から選択することができる。

## 【0072】

R<sup>8</sup> は、R<sup>8A</sup>、R<sup>8B</sup> または R<sup>8C</sup> から選択することができる。

## 【0073】

R<sup>9</sup> は、R<sup>9A</sup>、R<sup>9B</sup>、R<sup>9C</sup> または R<sup>9D</sup> から選択することができる。

## 【0074】

R<sup>10</sup> は、R<sup>10A</sup>、R<sup>10B</sup> または R<sup>10C</sup> から選択することができる。

## 【0075】

R<sup>a</sup> は、R<sup>a1</sup> または R<sup>a2</sup> から選択することができる。

40

## 【0076】

R<sup>b</sup> は、R<sup>b1</sup> または R<sup>b2</sup> から選択することができる。

## 【0077】

R<sup>x</sup> は、R<sup>x1</sup>、R<sup>x2</sup>、R<sup>x3</sup> または R<sup>x4</sup> から選択することができる。

## 【0078】

これらの置換基選択のそれぞれについて、以下の定義が規定される。

## 【0079】

Z<sup>A</sup> は N または CH である。

## 【0080】

50

$Z^B$  は N である。

【0081】

$Z^C$  は CH である。

【0082】

$R^{1A}$  は、a) 水素；または b) それぞれ 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキルまたはアミノアルキルであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む。

10

【0083】

$R^{1B}$  は、置換または非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、いずれも 12 個までの炭素原子と、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む。

【0084】

$R^{1C}$  は、a)  $CO_2R^6$ 、 $COR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $SO_2N^6R^7$  または  $CONR^6R^7$ ；あるいは b)  $(CHR^x)_nR^5$  または  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$ （式中、 $n$  は、各場合で、1、2、または 3 であり； $R^x$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシ、あるいは水素から独立して選択され； $R^d$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を持つアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から選択されるヘテロ原子およびヘテロ基の少なくとも 1 個を含み；および  $R^e$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキル、あるいは水素から独立して選択される）である。

20

【0085】

$R^{1D}$  および  $R^{2D}$  は、一緒になって、12 個までの炭素原子と、必要に応じて、 $Z$  に加え、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む置換または非置換単環式または二環式部分を形成する。

30

【0086】

$R^{2A}$  は、a) 水素；または b) それぞれ 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキルまたはアミノアルキルであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む。

【0087】

$R^{2B}$  は、それぞれ 12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである。

40

【0088】

$R^{2C}$  は、a)  $CO_2R^6$ 、 $COR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $SO_2NR^6R^7$  または  $CONR^6R^7$ ；あるいは b)  $(CHR^x)_nR^5$  または  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$ （式中、 $n$  は、各場合で、1、2、または 3 であり； $R^x$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシ、あるいは水素から独立して選択され； $R^d$  は、各場合で、それぞれ 12 個までの炭素原子を持つアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択され、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から選択されるヘテロ原子およびヘテロ基の少なくとも 1 個を含み；および  $R^e$  は、各場合で、

50

それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキル、あるいは水素から独立して選択される)である。

【0089】

$R^{2D}$ および $R^{1D}$ は、一緒になって、12個までの炭素原子と、必要に応じて、Zに加え、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む置換または非置換単環式または二環式部分を形成する。

【0090】

$R^{3A}$ は、a) 水素またはシアノ；あるいは2) 12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルキルである。

10

【0091】

$R^{3B}$ は、それぞれ、12個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換アリール、置換または非置換5-、6-または7-員環ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである。

【0092】

$R^{3C}$ は、 $CO_2R^6$ 、 $COR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $C(S)NR^6R^7$ 、 $C(S)NC(O)OR^8$ または $C(S)SR^8$ から選択される置換または非置換基である。

【0093】

20

$R^{3D}$ は、4、5-ジヒドロオキサゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアゾイルまたはオキサゾリルから選択される置換または非置換基であり、 $R^{3D}$ 上の任意の置換基はいずれも、a) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル；またはb)  $CO_2R^9$  (式中、 $R^9$ は、12個までの炭素原子を有するアルキル) から独立して選択される。

【0094】

$R^{4A}$ は、a) ハロゲン、シアノまたはヒドロキシ；あるいはb) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルコキシ、ハロアルキルまたはハロアルコキシである。

【0095】

30

$R^{4B}$ は、それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、アラルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールまたはヘテロアリールオキシであって、ヘテロアリールあるいはヘテロアリールオキシのいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ または $>NR^{10}$ から独立して選択される少なくとも1種のヘテロ原子またはヘテロ基を含む。

【0096】

$R^{4C}$ は、a)  $CO_2R^6$ 、 $COR^8$ 、 $SO_2R^8$ 、 $SO_2NR^6R^7$ または $CONR^6R^7$ から選択される置換または非置換基；あるいはb)  $(CH_2)_qNR^6R^7$  (式中、 $q$ は0~5 (両端を含む) の整数) である。

【0097】

$R^{5A}$ は、それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アルコキシ、ハロアルコキシまたはシクロアルキルである。

40

【0098】

$R^{5B}$ は、a) それぞれ12個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；あるいはb) 3~7個の環炭素原子と、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される1~3 (両端を含む) 個のヘテロ原子またはヘテロ基とを含む置換または非置換ヘテロシクロアルキルである。

【0099】

50

$R^5C$  は、ヒドロキシル、 $NR^6R^7$ 、 $CO_2R^6$ 、 $COR^8$  または  $SO_2R^8$  である。

【0100】

$R^6A$  は、水素である。

【0101】

$R^6B$  は、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキルまたはハロアルキルである。

【0102】

$R^6C$  は、それぞれ 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、あるいは置換または非置換アラルキルである。

10

【0103】

$R^6D$  は、それぞれ 12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換ヘテロシクリル、あるいは置換または非置換ヘテロアリールである。

【0104】

$R^6E$  および  $R^7E$  は、一緒になって、3～7 個の環炭素原子を有し、必要に応じて、 $R^6E$  および  $R^7E$  が結合する窒素原子に加え、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$  または  $>NR^{10}$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む置換または非置換環状部分を形成する。

20

【0105】

$R^7A$  は、水素である。

【0106】

$R^7B$  は、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキルまたはハロアルキルである。

【0107】

$R^7C$  は、それぞれ 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アリールあるいは置換または非置換アラルキルである。

【0108】

$R^7D$  は、それぞれ 12 個までの炭素原子を有し、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む置換または非置換ヘテロシクリルあるいは置換または非置換ヘテロアリールである。

30

【0109】

$R^7E$  および  $R^6E$  は、一緒になって、3～7 個の環炭素原子を有し、必要に応じて、 $R^6E$  および  $R^7E$  が結合する窒素原子に加え、 $O$ 、 $>N-$ 、 $>S$  または  $>NR^{10}$  から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む置換または非置換環状部分を形成する。

【0110】

$R^8A$  は、a) それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキルまたはハロアルキル；あるいは b) それぞれ 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$  または  $>CO$  から独立して選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む。

40

【0111】

$R^8B$  は、それぞれ 12 個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキルまたはハロアルキルである。

【0112】

$R^8C$  は、それぞれ 12 個までの炭素原子を有する置換または非置換アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれ

50

も、 $>O$ 、 $>N-$ 、 $>S$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ または $>CO$ から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む。

【0113】

$R^9A$ は、12個までの炭素原子を有するアルキルである。

【0114】

$R^9B$ は、8個までの炭素原子を有するアルキルである。

【0115】

$R^9C$ は、6個までの炭素原子を有するアルキルである。

【0116】

$R^9D$ は、4個までの炭素原子を有するアルキルである。

10

【0117】

$R^{10A}$ は、水素；または2)それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールまたはアラルキルである。

【0118】

$R^{10B}$ は、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキルまたはハロアルキルである。

【0119】

$R^{10C}$ は、それぞれ12個までの炭素原子を有するアリールまたはアラルキルである。

【0120】

20

$R^{a1}$ は、ハロゲンである。

【0121】

$R^{a2}$ は、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシである。

【0122】

$R^{b1}$ は、12個までの炭素原子を有するアルキルである。

【0123】

$R^{b2}$ は、6個までの炭素原子を有するアルキルである。

【0124】

$R^{x1}$ は、独立して、1)それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシ；あるいは2)水素である。

30

【0125】

$R^{x2}$ は、12個までの炭素原子を有するアルキルである。

【0126】

$R^{x3}$ は、12個までの炭素原子を有するアルコキシである。

【0127】

$R^{x4}$ は、水素である。

【0128】

式(I I-1)、(I I a-1)、(I I b-1)、(I I I-1)、(I I I a-1)、(I I I b-1)、(I V-1)、(I V a-1)、(I V b-1)、(V-1)、(V a-1)、(V b-1)、(V I-1)、(V I a-1)、(V I b-1)、(V I I-1)、(V I I a-1)、(V I I b-1)、(V I I I-1)、(V I I I a-1)および(V I I I b-1)によって示されるクラスの一態様では、置換されたまたは必要に応じて置換される基上の置換基はいずれも、式(I)に関して本明細書で特定したように選択することができる。式(I I-1)、(I I a-1)、(I I b-1)、(I I I-1)、(I I I a-1)、(I I I b-1)、(I V-1)、(I V a-1)、(I V b-1)、(V-1)、(V a-1)、(V b-1)、(V I-1)、(V I a-1)、(V I b-1)、(V I I-1)、(V I I a-1)、(V I I b-1)、(V I I I-1)、(V I I I a-1)および(V I I I b-1)で示されるクラスの別の態様では、置換されたまたは必要に応じて置換される基上の置換基はいずれも、以下のように選択することができる。

40

50

## 【0129】

環Aは、必要に応じて、1) ハロゲン、シアノまたはヒドロキシル；2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールオキシ；3)  $\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{COR}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  または  $\text{CONR}^6\text{R}^7$ ；4)  $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^6\text{R}^7$ （式中、qは0～5（両端を含む）の整数）；または5)  $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2(\text{CH}_2)_q$ （式中、qは0～3（両端を含む）の整数）から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換され、

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が単環式または二環式部分を形成しない場合は、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、必要に応じて、1) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであって、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含み；あるいは2) ハロゲン、シアノまたはヒドロキシルから独立して選択される1または2子の置換基で独立して置換され、

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が一緒になって、単環式または二環式部分を形成する場合は、環状部分は、必要に応じて、1) ハロゲン、シアノまたはヒドロキシル；2) それぞれ、12個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル—置換アルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールオキシ環状部分であって、ヘテロアリールあるいはヘテロアリールオキシのいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$  または  $>\text{NR}^{10}$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基；3)  $\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{COR}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$  または  $\text{CONR}^6\text{R}^7$ ；あるいは4)  $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2(\text{CH}_2)_q$ （式中、qは、0～3（両端を含む）から独立して選択される整数）から独立して選択される少なくとも1個の置換基で置換され、

$\text{R}^3$  は、必要に応じて、1) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキル、アリールまたはシクロアルキル；あるいは2)  $\text{CO}_2\text{R}^9$ （式中、 $\text{R}^9$ は、12個までの炭素原子を有するアルキル）から独立して選択される少なくとも1個の置換基で置換され、

$\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は、必要に応じておよび独立して、1) ハライド、ヒドロキシ、シアノ、アミノまたはオキソ；あるいは2) それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、アルケニル、カルボキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルオキシカルボニル、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノであって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールはいずれも、 $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NR}^{10}$ 、 $>\text{SO}_2$  または  $>\text{CO}$  から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を含む、から独立して選択される少なくとも1個の置換基で置換され、

$\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  は、場合によっておよび独立して、それぞれ12個までの炭素原子を有するアルキル、ハロアルキルまたはアリールから独立して選択される1または2個の置換基で置換され、

mおよびpは、それぞれ、0から $\text{R}^4$ および $\text{R}^a$ が結合する部分の構造によってとりうる最大の数の整数である。一態様では、mは0～3（両端を含む）の整数である。別の態様では、pは0～3（両端を含む）の整数である。

## 【0130】

これらの選択および定義において、他に示唆しない限り、特記ある場合を除き、置換基上の炭素原子の数は、基本の化学的部分上の炭素原子の数を言い、任意の置換基における炭素原子の数は含まない。特記ある場合を除き、置換基のサイズは、置換基の定義に挙げられている。

## 【0131】

10

20

30

40

50

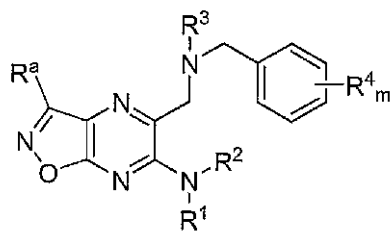
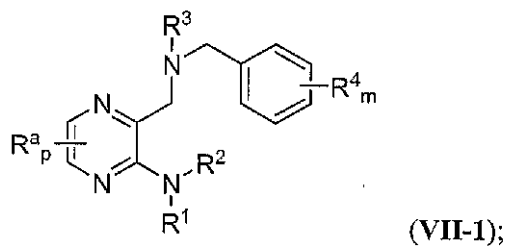
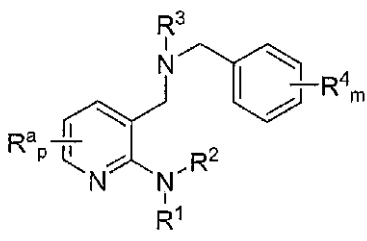
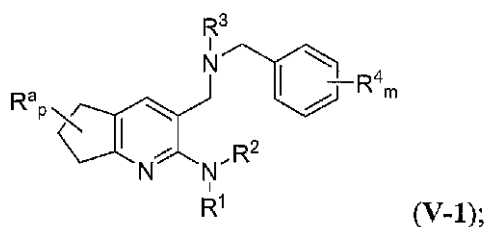
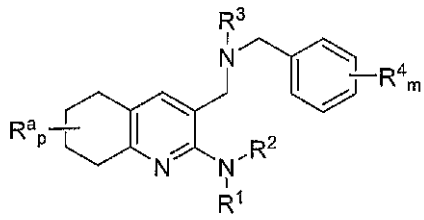
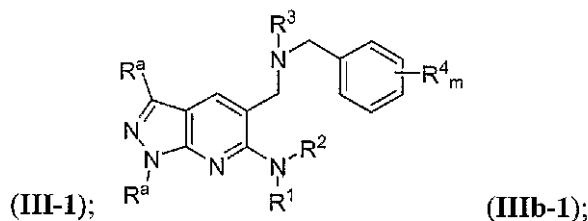
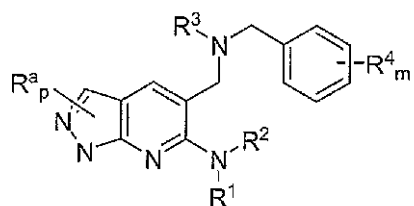
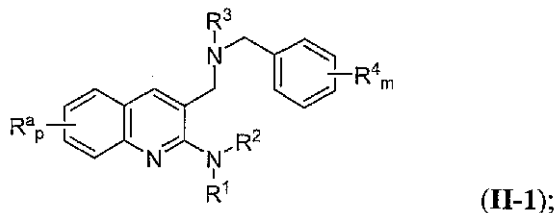
以下の式で、ある分子内で特定の選択の複数の置換基がある場合、たとえば複数の  $R^4$ 、 $R^a$  または  $R^b$  がある分子内に存在する場合、表の選択は、その置換基の 1 つを言い、その置換基の他のものは、いずれも本明細書に規定する定義に従って独立して選択される。たとえば、式 (I I - 1) においての  $R^a$  が複数存在する場合、下記の表中の式 A - 0 1 によれば、 $R^a$  の少なくとも 1 個が  $R^{a1}$  であり、他の  $R^a$  は、独立して、 $R^{a1}$  および  $R^{a2}$  から選択される。

【0132】

本発明の種々の態様によれば、この開示は、式 (I) によるベンジルアミン化合物であって、化合物が以下の式：

【0133】

【化99】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^a$  は、先に示した化合物 (I I - 1)、(I I I - 1)、(I I I b - 1)、(I V - 1)、(V - 1)、(V I - 1)、(V I I - 1) および (V I I I - 1) に適用し得る式 (A - 0 1) から (A - 3 8 4) を与えるように、以下の表に従って選択することができる)、あるいはこれらの任意の組み合わせ；または塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）で表される化合物を表す。

表1 置換基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^a$  を有する、本発明による化合物の置換基

10

20

30

40

50

の選択

【0134】

【化100】

| 式    | $R^1$    | $R^2$    | $R^3$    | $R^4$    | $R^a$    |
|------|----------|----------|----------|----------|----------|
| A-01 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-02 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-03 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-04 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-05 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-06 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-07 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-08 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-09 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-10 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-11 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-12 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-13 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-14 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-15 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-16 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-17 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-18 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-19 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-20 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-21 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-22 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-23 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-24 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-25 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-26 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-27 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-28 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-29 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-30 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-31 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-32 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-33 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-34 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-35 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-36 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-37 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-38 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-39 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |
| A-40 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ |

【0135】

10

20

30

40

【化 1 0 1】

|      |          |          |          |          |          |
|------|----------|----------|----------|----------|----------|
| A-41 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-42 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-43 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-44 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-45 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-46 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-47 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-48 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-49 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-50 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-51 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-52 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-53 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-54 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-55 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-56 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-57 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-58 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-59 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-60 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-61 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-62 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-63 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-64 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{4A}$ | $R^{al}$ |
| A-65 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-66 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-67 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-68 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-69 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-70 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-71 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-72 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-73 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-74 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-75 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-76 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-77 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-78 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-79 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-80 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-81 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-82 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-83 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |
| A-84 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{4B}$ | $R^{al}$ |

【 0 1 3 6】

10

20

30

40

【化 1 0 2】

|       |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| A-85  | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-86  | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-87  | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-88  | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-89  | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-90  | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-91  | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-92  | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-93  | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-94  | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-95  | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-96  | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-97  | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-98  | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-99  | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-100 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-101 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-102 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-103 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-104 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-105 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-106 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-107 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-108 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-109 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-110 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-111 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-112 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-113 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-114 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-115 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-116 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-117 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-118 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-119 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-120 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-121 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-122 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-123 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-124 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-125 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-126 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-127 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-128 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>al</sup> |

【 0 1 3 7】

10

20

30

40

【化 1 0 3】

|       |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| A-129 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-130 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-131 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-132 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-133 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-134 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-135 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-136 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-137 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-138 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-139 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-140 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-141 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-142 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-143 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-144 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-145 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-146 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-147 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-148 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-149 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-150 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-151 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-152 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-153 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-154 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-155 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-156 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-157 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-158 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-159 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-160 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-161 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-162 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-163 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-164 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-165 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-166 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-167 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-168 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-169 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-170 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-171 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |
| A-172 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>al</sup> |

【 0 1 3 8】

10

20

30

40

【化 1 0 4】

|       |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| A-173 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-174 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-175 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-176 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-177 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-178 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-179 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-180 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-181 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-182 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-183 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-184 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-185 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-186 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-187 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-188 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-189 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-190 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-191 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-192 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> |
| A-193 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-194 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-195 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-196 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-197 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-198 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-199 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-200 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-201 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-202 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-203 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-204 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-205 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-206 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-207 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-208 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-209 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-210 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-211 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-212 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-213 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-214 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-215 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-216 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |

【 0 1 3 9】

10

20

30

40

【化 1 0 5】

|       |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| A-217 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-218 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-219 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-220 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-221 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-222 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-223 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-224 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-225 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-226 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-227 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-228 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-229 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-230 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-231 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-232 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-233 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-234 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-235 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-236 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-237 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-238 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-239 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-240 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-241 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-242 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-243 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-244 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-245 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-246 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-247 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-248 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-249 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-250 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-251 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-252 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-253 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-254 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-255 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-256 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-257 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-258 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-259 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-260 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |

【 0 1 4 0 】

10

20

30

40

【化 1 0 6】

|       |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| A-261 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-262 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-263 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-264 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-265 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-266 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-267 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-268 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-269 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-270 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-271 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-272 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-273 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-274 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-275 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-276 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-277 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-278 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-279 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-280 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-281 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-282 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-283 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-284 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-285 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-286 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-287 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-288 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-289 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-290 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-291 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-292 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-293 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-294 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-295 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-296 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-297 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-298 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-299 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-300 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-301 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-302 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-303 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-304 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |

【 0 1 4 1】

10

20

30

40

【化 1 0 7】

|       |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| A-305 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-306 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-307 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-308 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-309 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-310 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-311 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-312 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-313 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-314 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-315 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-316 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-317 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-318 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-319 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-320 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-321 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-322 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-323 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-324 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-325 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-326 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-327 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-328 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-329 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-330 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-331 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-332 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-333 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-334 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-335 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-336 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-337 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-338 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-339 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-340 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-341 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-342 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-343 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-344 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-345 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-346 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-347 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |
| A-348 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> |

【 0 1 4 2 】

10

20

30

40

【化 1 0 8】

|       |          |          |          |          |          |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|
| A-349 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-350 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-351 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-352 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-353 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-354 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-355 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-356 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-357 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-358 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-359 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-360 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-361 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-362 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-363 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-364 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-365 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-366 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-367 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-368 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-369 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-370 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-371 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-372 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-373 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-374 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-375 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-376 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-377 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-378 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-379 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-380 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-381 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-382 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-383 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |
| A-384 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ |

(1) 式

本発明のさらなる態様によれば、この開示は、式 (I) によるベンジルアミン化合物であって、化合物が

【0 1 4 3】

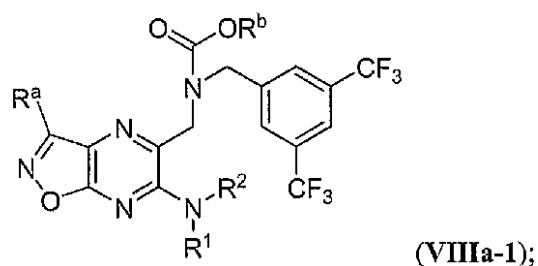
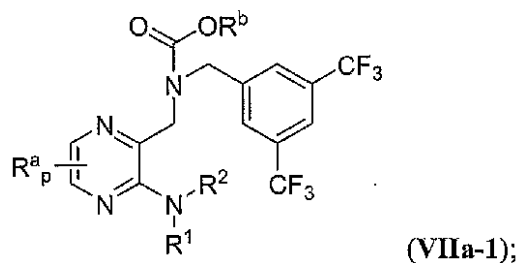
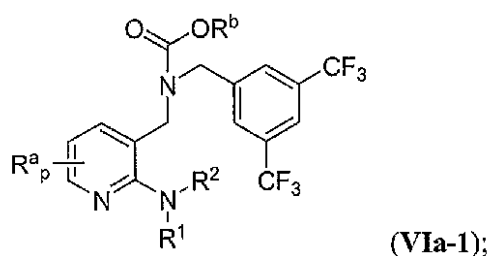
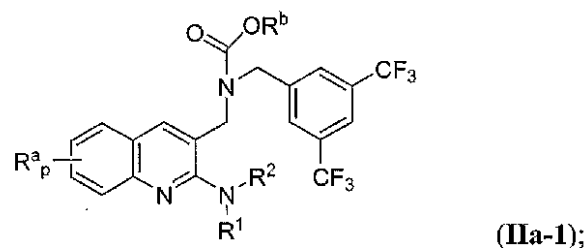
10

20

30

40

【化109】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^a$ および $R^b$ は、先に示した化合物 (IIa-1)、(VIa-1)、(VIIa-1) および (VIIIa-1) に適用し得る式 (B-01) から (B-64) を与えるように、以下の表から選択することができる)、あるいはこれらの任意の組み合わせ；または塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）で表される化合物を表す。

表2 置換基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^a$  および  $R^b$  を有する、本発明による化合物の置換基の選択

【0144】

【化110】

| 式    | $R^1$    | $R^2$    | $R^a$    | $R^b$    |
|------|----------|----------|----------|----------|
| B-01 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-02 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-03 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-04 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-05 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-06 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-07 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |

【0145】

10

20

30

40

【化 1 1 1】

|      |          |          |          |          |
|------|----------|----------|----------|----------|
| B-08 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-09 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-10 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-11 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-12 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-13 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-14 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-15 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-16 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| B-17 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-18 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-19 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-20 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-21 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-22 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-23 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-24 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-25 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-26 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-27 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-28 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-29 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-30 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-31 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-32 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| B-33 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-34 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-35 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-36 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-37 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-38 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-39 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-40 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-41 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-42 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-43 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-44 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-45 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-46 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-47 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-48 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| B-49 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| B-50 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| B-51 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |

【0 1 4 6】

10

20

30

40

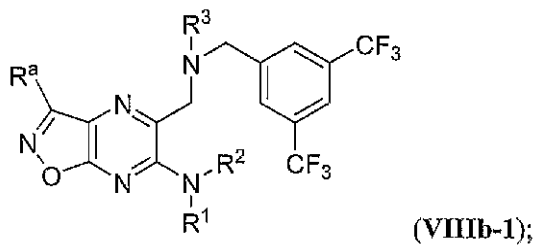
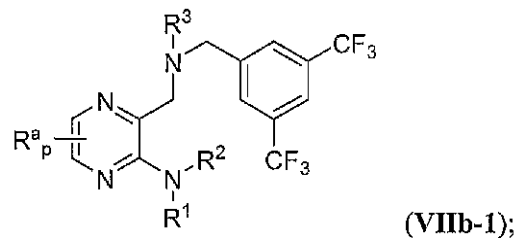
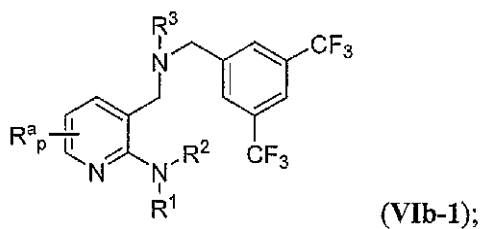
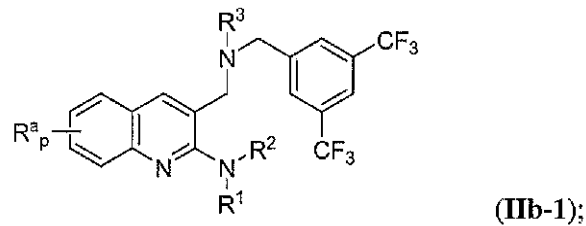
## 【化 1 1 2】

|             |          |          |          |          |
|-------------|----------|----------|----------|----------|
| <b>B-52</b> | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| <b>B-53</b> | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| <b>B-54</b> | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| <b>B-55</b> | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| <b>B-56</b> | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| <b>B-57</b> | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| <b>B-58</b> | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| <b>B-59</b> | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| <b>B-60</b> | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| <b>B-61</b> | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| <b>B-62</b> | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| <b>B-63</b> | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |
| <b>B-64</b> | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{a2}$ | $R^{b2}$ |

本発明の種々の態様によれば、この開示は、式（I）によるベンジルアミン化合物であって、化合物が

## 【 0 1 4 7】

## 【化 1 1 3】



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^a$ は、先に示した化合物（IIb-1）、（VIb-1）、（VIIb-1）および（VIIIb-1）に適用し得る式（C-01）から（C-128）を与えるように、以下の表から選択することができる）、あるいはこれらの任意の組み合わせ；または塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）で表される化合物を表す。

表3  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^a$ を有する本発明による化合物の置換基の選択

## 【 0 1 4 8】

10

20

30

40

【化 1 1 4】

| 式    | $R^1$    | $R^2$    | $R^3$    | $R^a$    |
|------|----------|----------|----------|----------|
| C-01 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-02 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-03 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-04 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-05 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-06 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-07 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-08 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-09 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-10 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-11 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-12 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-13 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-14 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-15 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-16 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{al}$ |
| C-17 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-18 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-19 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-20 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-21 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-22 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-23 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-24 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-25 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-26 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-27 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-28 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-29 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-30 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-31 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-32 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{al}$ |
| C-33 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{al}$ |
| C-34 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{al}$ |

【 0 1 4 9 】

10

20

30

【化 1 1 5】

|      |          |          |          |          |
|------|----------|----------|----------|----------|
| C-35 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-36 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-37 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-38 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-39 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-40 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-41 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-42 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-43 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-44 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-45 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-46 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-47 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-48 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{a1}$ |
| C-49 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-50 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-51 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-52 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-53 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-54 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-55 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-56 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-57 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-58 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-59 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-60 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-61 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-62 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-63 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-64 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{a1}$ |
| C-65 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-66 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-67 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-68 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-69 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-70 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-71 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-72 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-73 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-74 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-75 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-76 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-77 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-78 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |

【0 1 5 0】

10

20

30

40

【化 1 1 6】

|       |          |          |          |          |
|-------|----------|----------|----------|----------|
| C-79  | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-80  | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ | $R^{a2}$ |
| C-81  | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-82  | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-83  | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-84  | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-85  | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-86  | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-87  | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-88  | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-89  | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-90  | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-91  | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-92  | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-93  | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-94  | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-95  | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-96  | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ | $R^{a2}$ |
| C-97  | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-98  | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-99  | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-100 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-101 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-102 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-103 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-104 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-105 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-106 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-107 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-108 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-109 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-110 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-111 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-112 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3C}$ | $R^{a2}$ |
| C-113 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| C-114 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| C-115 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| C-116 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| C-117 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| C-118 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| C-119 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| C-120 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| C-121 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| C-122 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |

【0 1 5 1】

10

20

30

40

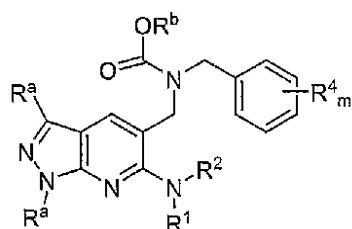
【化 1 1 7】

|              |          |          |          |          |
|--------------|----------|----------|----------|----------|
| <b>C-123</b> | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| <b>C-124</b> | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| <b>C-125</b> | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| <b>C-126</b> | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| <b>C-127</b> | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |
| <b>C-128</b> | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3D}$ | $R^{a2}$ |

本発明のさらなる態様によれば、この開示は、式（I）によるベンジルアミン化合物であって、化合物が

【0 1 5 2】

【化 1 1 8】



(IIIa-1);

（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^a$ および $R^b$ は、先に示した化合物（IIIa-1）に適用し得る式（D-01）から（D-192）を与えるように、以下の表から選択することができる）、あるいはこれらの任意の組み合わせ；または塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）で表される化合物を表す。

表4 置換基 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^a$ および $R^b$ を有する、本発明による化合物の置換基の選択

【0 1 5 3】

【化 1 1 9】

| 式           | $R^1$    | $R^2$    | $R^4$    | $R^a$    | $R^b$    |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <b>D-01</b> | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| <b>D-02</b> | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| <b>D-03</b> | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| <b>D-04</b> | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| <b>D-05</b> | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| <b>D-06</b> | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| <b>D-07</b> | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| <b>D-08</b> | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| <b>D-09</b> | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| <b>D-10</b> | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| <b>D-11</b> | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| <b>D-12</b> | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |
| <b>D-13</b> | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b1}$ |

【0 1 5 4】

10

20

30

40

【化 1 2 0】

|      |                 |                 |                 |                 |                 |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| D-14 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-15 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-16 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-17 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-18 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-19 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-20 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-21 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-22 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-23 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-24 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-25 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-26 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-27 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-28 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-29 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-30 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-31 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-32 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-33 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-34 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-35 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-36 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-37 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-38 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-39 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-40 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-41 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-42 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-43 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-44 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-45 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-46 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-47 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-48 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-49 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-50 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-51 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-52 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-53 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-54 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-55 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-56 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b1</sup> |
| D-57 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b1</sup> |

【 0 1 5 5】

10

20

30

40

【化 1 2 1】

|       |          |          |          |          |          |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|
| D-58  | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-59  | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-60  | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{4A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-61  | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{4A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-62  | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{4A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-63  | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{4A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-64  | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{4A}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-65  | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-66  | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-67  | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-68  | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-69  | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-70  | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-71  | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-72  | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-73  | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-74  | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-75  | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-76  | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-77  | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-78  | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-79  | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-80  | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{4B}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-81  | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-82  | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-83  | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-84  | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-85  | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-86  | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-87  | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-88  | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-89  | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-90  | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-91  | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-92  | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-93  | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-94  | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-95  | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-96  | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{4C}$ | $R^{a2}$ | $R^{b1}$ |
| D-97  | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| D-98  | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| D-99  | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| D-100 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |
| D-101 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{4A}$ | $R^{a1}$ | $R^{b2}$ |

【0 1 5 6】

【化 1 2 2】

|       |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| D-102 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-103 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-104 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-105 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-106 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-107 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-108 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-109 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-110 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-111 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-112 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-113 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-114 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-115 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-116 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-117 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-118 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-119 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-120 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-121 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-122 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-123 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-124 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-125 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-126 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-127 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-128 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-129 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-130 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-131 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-132 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-133 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-134 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-135 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-136 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-137 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-138 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-139 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-140 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-141 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-142 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-143 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-144 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a1</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-145 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |

【0 1 5 7】

10

20

30

40

【化 1 2 3】

|       |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| D-146 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-147 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-148 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-149 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-150 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-151 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-152 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-153 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-154 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-155 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-156 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-157 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-158 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-159 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-160 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4A</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-161 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-162 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-163 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-164 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-165 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-166 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-167 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-168 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-169 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-170 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-171 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-172 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-173 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-174 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-175 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-176 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4B</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-177 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-178 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-179 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-180 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-181 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-182 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-183 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-184 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-185 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-186 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-187 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-188 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-189 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |

【 0 1 5 8】

【化 1 2 4】

|       |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| D-190 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-191 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |
| D-192 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>4C</sup> | R <sup>a2</sup> | R <sup>b2</sup> |

また、本発明のさらなる態様によれば、この開示は、式（I）によるベンジルアミン化

10

20

30

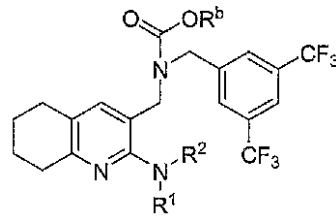
40

50

合物であって、化合物が

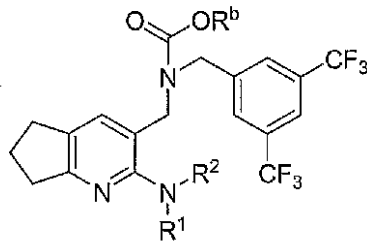
【0159】

【化125】



(IVa-1);

10



(Va-1);

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^b$ は、先に示した化合物(IVa-1)および(Va-1)に適用し得る式(E-01)から(E-32)を与えるように、以下の表から選択することができる)、あるいはこれらの任意の組み合わせ;または塩(薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)で表される化合物を表す。

20

表5 置換基 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^b$ を有する、本発明による化合物の置換基の選択

【0160】

【化126】

| 式    | $R^1$    | $R^2$    | $R^b$    |
|------|----------|----------|----------|
| E-01 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{b1}$ |
| E-02 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{b1}$ |
| E-03 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{b1}$ |
| E-04 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{b1}$ |
| E-05 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{b1}$ |
| E-06 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{b1}$ |
| E-07 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{b1}$ |
| E-08 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{b1}$ |

30

【0161】

【化 1 2 7】

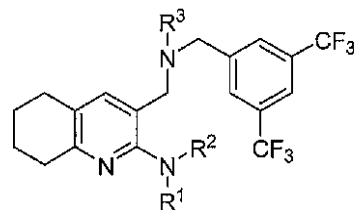
|      |                 |                 |                 |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|
| E-09 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>b1</sup> |
| E-10 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>b1</sup> |
| E-11 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>b1</sup> |
| E-12 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>b1</sup> |
| E-13 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>b1</sup> |
| E-14 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>b1</sup> |
| E-15 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>b1</sup> |
| E-16 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>b1</sup> |
| E-17 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-18 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-19 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-20 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-21 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-22 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-23 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-24 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-25 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-26 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-27 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-28 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-29 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-30 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-31 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>b2</sup> |
| E-32 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>b2</sup> |

10

また、本発明のさらなる態様によれば、この開示は、式（I）によるベンジルアミン化合物であって、化合物が

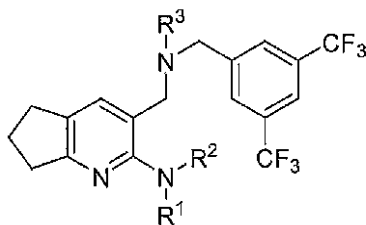
【0 1 6 2】

【化 1 2 8】



(IVb-1);

30



(Vb-1);

40

（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、先に示した化合物（IVb-1）および（Vb-1）に適用し得る式（F-01）から（F-32）を与えるように、以下の表から選択することができる）、あるいはこれらの任意の組み合わせ；または塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）で表される化合物を表す。

表6 置換基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>を有する本発明による化合物の置換基の選択

【0 1 6 3】

【化 1 2 9】

| 式    | $R^1$    | $R^2$    | $R^3$    |
|------|----------|----------|----------|
| F-01 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ |
| F-02 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ |
| F-03 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ |
| F-04 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3A}$ |
| F-05 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ |
| F-06 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ |
| F-07 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ |
| F-08 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3A}$ |
| F-09 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ |
| F-10 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ |
| F-11 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ |
| F-12 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3A}$ |
| F-13 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ |
| F-14 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ |
| F-15 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ |
| F-16 | $R^{1D}$ | $R^{2D}$ | $R^{3A}$ |
| F-17 | $R^{1A}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ |
| F-18 | $R^{1B}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ |
| F-19 | $R^{1C}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ |
| F-20 | $R^{1D}$ | $R^{2A}$ | $R^{3B}$ |
| F-21 | $R^{1A}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ |
| F-22 | $R^{1B}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ |
| F-23 | $R^{1C}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ |
| F-24 | $R^{1D}$ | $R^{2B}$ | $R^{3B}$ |
| F-25 | $R^{1A}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ |
| F-26 | $R^{1B}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ |
| F-27 | $R^{1C}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ |
| F-28 | $R^{1D}$ | $R^{2C}$ | $R^{3B}$ |
| F-29 | $R^{1A}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ |
| F-30 | $R^{1B}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ |
| F-31 | $R^{1C}$ | $R^{2D}$ | $R^{3B}$ |

10

20

30

【 0 1 6 4 】

【化 1 3 0】

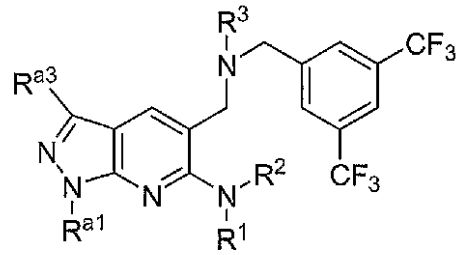
|      |                 |                 |                 |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|
| F-32 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3B</sup> |
| F-33 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-34 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-35 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-36 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-37 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-38 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-39 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-40 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-41 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-42 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-43 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-44 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-45 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-46 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-47 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-48 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3C</sup> |
| F-49 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-50 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-51 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-52 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2A</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-53 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-54 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-55 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-56 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2B</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-57 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-58 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-59 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-60 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2C</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-61 | R <sup>1A</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-62 | R <sup>1B</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-63 | R <sup>1C</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> |
| F-64 | R <sup>1D</sup> | R <sup>2D</sup> | R <sup>3D</sup> |

本発明のさらなる態様では、この開示は、化合物が、以下の表中の任意の化合物、およびこれらの表に挙げられる化合物の任意の組み合わせから選択されるベンジルアミン化合物を提供する。これらの特定の化合物の開示は、薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、任意のプロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体およびラセミ混合物を含む任意の立体異性体、あるいはこれらの任意の組み合わせを始めとする、いかなる塩も含むものである。以下の表のそれぞれにおいて、実施例番号（Ex. No.）を該特定化合物の製造のために記載する。

表 7 以下の構造を有する本発明の代表的化合物

【0 1 6 5】

【化 1 3 1】



(IIIb-2-1)

| Ex. No. | 化合物                                                                                                                                  | R <sup>a1</sup> | R <sup>a3</sup> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1       | (5-[[ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロブチルメチル-エチル-アミン        | Me              | Me              | Et             |                |                |
| 2       | (5-[[ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -ビス-シクロプロピルメチル-アミン        | Me              | Me              |                |                |                |
| 3       | (5-[[ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] -ピリジン-6-イル-シクロプロピルメチル-エチル-アミン        | Me              | Me              | Et             |                |                |
| 4       | (5-[[ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロブチルメチル-メチル-アミン        | Me              | Me              | Me             |                |                |
| 5       | (5-[[ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロブチルメチル-シクロプロピルメチル-アミン | Me              | Me              |                |                |                |

【0 1 6 6】

【化 1 3 2】

|    |                                                                                                                         |    |    |    |  |  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|--|--|
| 6  | (5-[[(3,5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-(2,2-ジメチル-プロピル)-エチル-アミン | Me | Me | Et |  |  |
| 7  | (5-[[(3,5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-エチル-イソプロピル-アミン          | Me | Me | Et |  |  |
| 8  | (5-[[(3,5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-シクロペンチル-エチル-アミン         | Me | Me | Et |  |  |
| 9  | (5-[[(3,5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-シクロペンチル-シクロプロピルメチル-アミン  | Me | Me |    |  |  |
| 10 | (5-[[(3,5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-アミノ]-メチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-シクロブチルメチル-エチル-アミン         | Me | Me | Et |  |  |
| 11 | (5-[[(3,5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-アミノ]-メチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-ビス-シクロプロピルメチル-アミン         | Me | Me |    |  |  |
| 12 | (5-[[(3,5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-シクロブチルメチル-エチル-アミン          | Me | H  | Et |  |  |
| 13 | (5-[[(3,5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-ビス-シクロプロピルメチル-アミン          | Me | H  |    |  |  |
| 14 | (5-[[(3,5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-ビス-シクロプロピルメチル-アミン          | Et | H  |    |  |  |

【0 1 6 7】

10

20

30

40

【化 1 3 3】

|    |                                                                                                                                |    |    |    |  |  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|--|--|
| 15 | (5-[[[3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]-イリデン-6-イル)-シクロブチルメチル-エチル-アミン              | Et | H  | Et |  |  |
| 22 | (5-[[[3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(4-トリフルオロメチル-オキサゾール-2-イル)-アミノ]-メチル]-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]-ピリジン-6-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン      | Me | Me | Et |  |  |
| 23 | (2-[[[3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(6-シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]-ピリジン-5-イルメチル]-アミノ]-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル        | Me | Me | Et |  |  |
| 24 | (5-[[[3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル]-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]-ピリジン-6-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン         | Me | Me | Et |  |  |
| 25 | (5-[[[3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル]-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]-ピリジン-6-イル)-ジイソブチル-アミン                 | Me | Me |    |  |  |
| 26 | (5-[[[3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル]-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]-ピリジン-6-イル)-シクロプロピルメチル-イソブチル-アミン       | Me | Me |    |  |  |
| 27 | シクロプロパンカルボン酸(5-[[[3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル]-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]-ピリジン-6-イル)-シクロプロピルメチル-アミド | Me | Me |    |  |  |
| 28 | シクロペンタンカルボン酸(5-[[[3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル]-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]-ピリジン-6-イル)-シクロプロピルメチル-アミド | Me | Me |    |  |  |

【0 1 6 8】

10

20

30

40

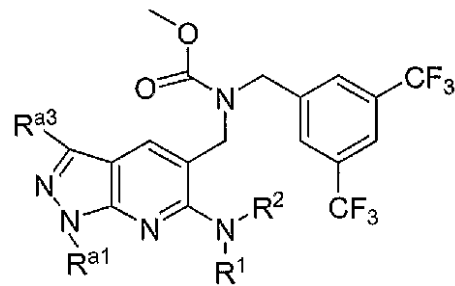
## 【化 1 3 4】

|    |                                                                                                                                  |    |    |    |  |  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|--|--|
| 29 | シクロヘキサンカルボン酸（5-〔〔（3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル）-（2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル）-アミノ〕-メチル〕-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-6-イル）-シクロプロピルメチル-アミド    | Me | Me |    |  |  |
| 30 | N-（5-〔〔（3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル）-（2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル）-アミノ〕-メチル〕-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-6-イル）-N-シクロプロピルメチル-アセトアミド         | Me | Me |    |  |  |
| 31 | N-（5-〔〔（3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル）-（2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル）-アミノ〕-メチル〕-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-6-イル）-3-クロロ-N-シクロプロピルメチル-プロピオンアミド | Me | Me |    |  |  |
| 34 | （5-〔〔（3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル）-（2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル）-アミノ〕-メチル〕-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-6-イル）-エチル-（テトラヒドロフラン-2-イルメチル）-アミン   | Me | Me | Et |  |  |

表 8 以下の構造を有する本発明の代表的化合物

## 【0 1 6 9】

## 【化 1 3 5】



| Ex. No. | 化合物                                                                                                   | R <sup>a1</sup> | R <sup>a3</sup> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| 16      | （3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル）-〔6-（シクロペンチルメチル-エチル-アミノ）-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-5-イルメチル〕-カルバミン酸メチルエステル | Me              | Me              | Et             |                |

表 9 以下の構造を有する本発明の代表的化合物

## 【0 1 7 0】

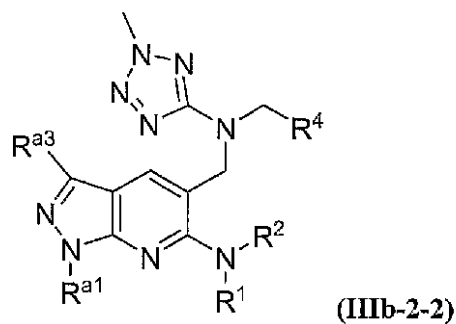
10

20

30

40

【化 1 3 6】



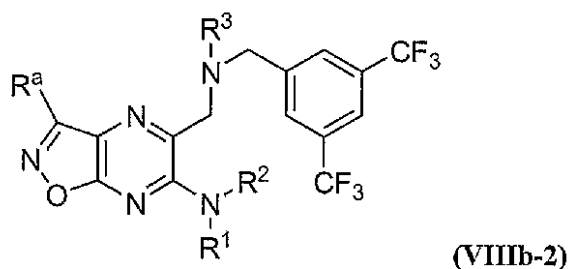
| Ex. No. | 化合物                                                                                                                              | R <sup>a1</sup> | R <sup>a3</sup> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>4</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 17      | シクロペンチルメチル-エチル- (5- [ (3, 4, 5-トリフルオロ-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル) -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -アミン     | Me              | Me              | Et             |                |                |
| 18      | シクロペンチルメチル-エチル- (5- [ (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル) -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -アミン         | Me              | Me              | Et             |                |                |
| 19      | シクロペンチルメチル- (1, 3-ジメチル-5- [ (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - (3, 5-ジクロロ-ベンジル) -アミノ] -メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -エチル-アミン          | Me              | Me              | Et             |                |                |
| 20      | シクロペンチルメチル-エチル- (5- [ (3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル) -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -アミン | Me              | Me              | Et             |                |                |
| 21      | ビス-シクロプロピルメチル- (5- [ (3, 5-ジクロロ-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル) -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -アミン           | Me              | Me              |                |                |                |

表 10 以下の構造を有する本発明の代表的化合物

【0171】

**(VIIIa-2)**

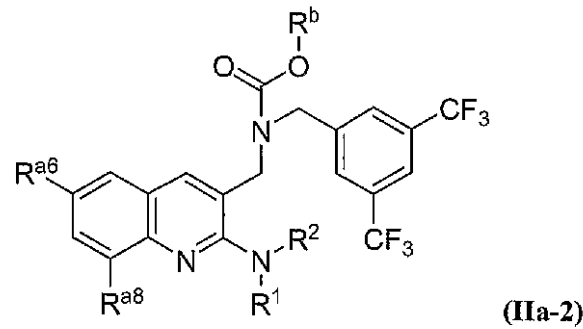
【化 1 3 8】



| Ex.<br>No | 化合物                                                                                                                         | R <sup>a</sup> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                                                        | R <sup>3</sup>                                                                        |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 33        | (5-([ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -3-メチル-イソオキサゾール [5, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミン | Me             | Et             |  |  |

【 0 1 7 3 】

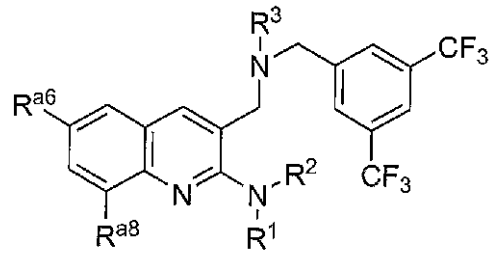
【化 1 3 9】



| Ex. No. | 化合物                                                                                    | R <sup>a6</sup> | R <sup>a8</sup> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>b</sup> |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 35      | (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) -キノリン-3-イルメチル] -カルバミン酸メチルエステル       | H               | H               | Et             |                | Me             |
| 41      | (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(ブチル-エチル-アミノ) -キノリン-3-イルメチル] -カルバミン酸エチルエステル              | H               | H               | Et             |                | Et             |
| 42      | (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロヘキシルメチル-エチル-アミノ) -キノリン-3-イルメチル] -カルバミン酸エチルエステル       | H               | H               | Et             |                | Et             |
| 43      | (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロペンチルメチル-プロピル-アミノ) -キノリン-3-イルメチル] -カルバミン酸エチルエステル      | H               | H               |                |                | Et             |
| 44      | (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロプロピルメチル-エチル-アミノ) -キノリン-3-イルメチル] -カルバミン酸メチルエステル       | H               | H               | Et             |                | Me             |
| 45      | (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロブチルメチル-エチル-アミノ) -キノリン-3-イルメチル] -カルバミン酸メチルエステル        | H               | H               | Et             |                | Me             |
| 46      | (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) -6-メチル-キノリン-3-イルメチル] -カルバミン酸メチルエステル | Me              | H               | Et             |                | Me             |
| 47      | [2-(ビス-シクロプロピルメチル-アミノ) -8-メチル-キノリン-3-イルメチル] - (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) -カルバミン酸メチルエステル  | H               | Me              |                |                | Me             |

表 1 3 以下の構造を有する本発明の代表的化合物  
【 0 1 7 4】

【化 1 4 1】



(IIb-2)

5

| Ex. No. | 化合物                                                                                         | R <sup>a6</sup> | R <sup>a8</sup> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 48      | (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) [2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-ジチオカルバミン酸メチルエステル             | H               | H               | Et             |                |                |
| 49      | 3-エトキシカルボニル-1-(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-1-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-チオ尿素         | H               | H               | Et             |                |                |
| 52      | (3-{[3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン | H               | H               | Et             |                |                |
| 54      | (3-{[3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-ブチル-エチル-アミン        | H               | H               | Et             |                |                |
| 55      | (3-{[3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロプロピルメチル-エチル-アミン | H               | H               | Et             |                |                |

10

20

30

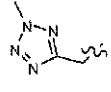
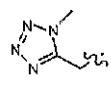
【0 1 7 5】

【化 1 4 2】

|    |                                                                                                                    |   |   |    |  |  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|--|--|
| 56 | (3- { [3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - キノリン-2-イル) - シクロブチルメチル-エチル-アミン              | H | H | Et |  |  |
| 57 | (3- { [3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 8-キノリン-2-イル) - ビス-シクロプロピルメチル-アミン            | H | H |    |  |  |
| 58 | (3- { [ (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - (5-メチル- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - アミノ] - メチル} - キノリン-2-イル) - シクロペンチルメチル-エチル-アミン | H | H | Et |  |  |
| 59 | 1- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - 1- [ (2-シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) - キノリン-3-イルメチル] - 尿素                                      | H | H | Et |  |  |
| 61 | 1- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - 1- [ (2-シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) - キノリン-3-イルメチル] - O-エチルイソ尿素                               | H | H | Et |  |  |
| 63 | (3- { [3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - (4-メチル-アゾール-2-イル) - アミノ] - メチル} - キノリン-2-イル) - シクロペンチルメチル-エチル-アミン                  | H | H | Et |  |  |
| 65 | (3- { [3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - (5-メチル-イソオキサゾール-3-イル) - アミノ] - メチル} - キノリン-2-イル) - シクロブチルメチル-エチル-アミン               | H | H | Et |  |  |
| 66 | (3- { [ (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - ピリミジン-2-イル-アミノ] - メチル} - キノリン-2-イル) - シクロペンチルメチル-エチル-アミン                         | H | H | Et |  |  |
| 67 | (3- { [ (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - (4-メチル-オキサゾール-2-イル) - アミノ] - メチル} - キノリン-2-イル) - シクロペンチルメチル-エチル-アミン              | H | H | Et |  |  |
| 68 | (3- { [ (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - (4, 5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル) - アミノ] - メチル} - キノリン-2-イル) - シクロペンチルメチル-エチル-アミン          | H | H | Et |  |  |

【0 1 7 6】

## 【化 1 4 3】

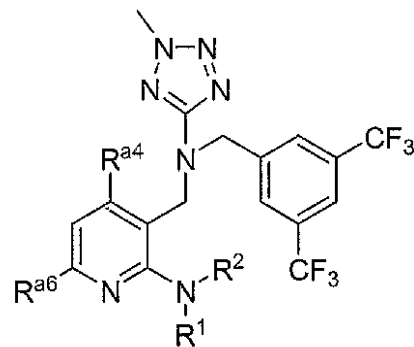
|    |                                                                                                          |   |   |    |                                                                                     |                                                                                     |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 69 | (3- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) -ピリジン-2-イル-アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミン                   | H | H | Et |  |  |
| 70 | (3- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミン | H | H | Et |  |  |
| 71 | (3- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルメチル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミン | H | H | Et |  |  |

10

表 1 4 以下の構造を有する本発明の代表的化合物

## 【 0 1 7 7】

## 【化 1 4 4】



(VIb-2)

20

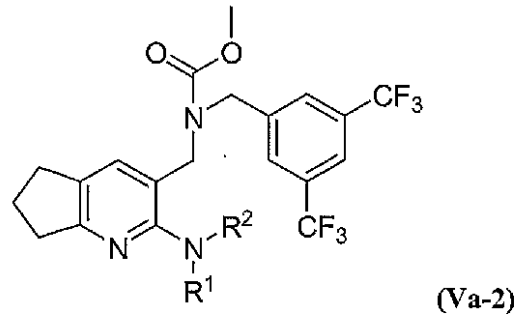
| Ex. No. | 化合物                                                                                                            | R <sup>a4</sup> | R <sup>a6</sup> | R <sup>1</sup>                                                                        | R <sup>2</sup>                                                                        |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 73      | (3- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -ピリジン-2-イル) -ブチル-エチルアミン                  | H               | H               | Et                                                                                    |  |
| 79      | (3- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -4, 6-ジメチル-ピリジン-2-イル) -ビス-シクロプロピルメチル-アミン | Me              | Me              |  |  |

30

表 1 5 以下の構造を有する本発明の代表的化合物

## 【 0 1 7 8】

【化 1 4 5】



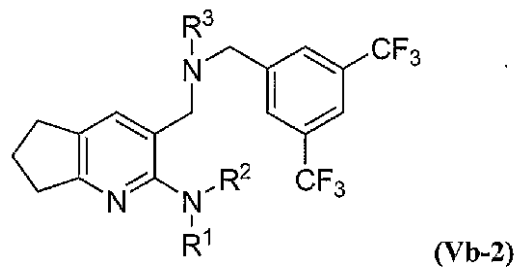
| Ex. No. | 化合物                                                                                                  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| 75      | (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2- (シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) - 6, 7-ジヒドロ-5H- [1] ピリジン-3-イルメチル] -カルバミン酸メチルエステル | Et             |                |

10

表 1 6 以下の構造を有する本発明の代表的化合物

【 0 1 7 9】

【化 1 4 6】



20

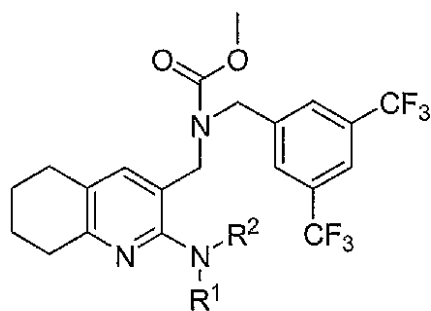
| Ex. No. | 化合物                                                                                                                     | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 76      | (3- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -6, 7-ジヒドロ-5H- [1] ピリジン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミン | Et             |                |                |

30

表 1 7 以下の構造を有する本発明の代表的化合物

【 0 1 8 0】

【化 1 4 7】



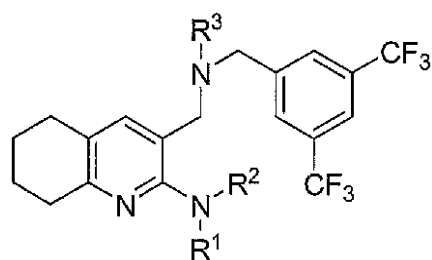
(IVa-2)

| Ex. No. | 化合物                                                                                                 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| 74      | (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-3-イルメチル] - カルバミン酸メチルエステル | Et             |                |

表 1 8 以下の構造を有する本発明の代表的化合物

【0 1 8 1】

【化 1 4 8】



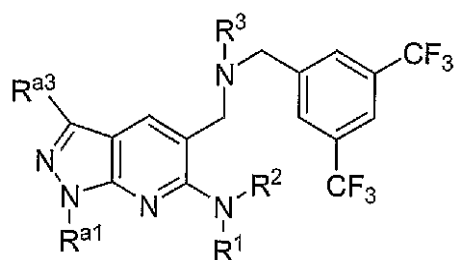
(IVb-2)

| Ex. No. | 化合物                                                                                                                                  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 77      | (3 - { [3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル] - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ } - メチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-2-イル) - シクロペンチルメチル-エチル-アミン           | Et             |                |                |
| 78      | (3 - { [3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル] - (5-メチル- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - アミノ } - メチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-2-イル) - シクロペンチルメチル-エチル-アミン | Et             |                |                |

本発明のさらに別の態様は、以下の式で表される、式 (I) によるベンジルアミン化合物または塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0 1 8 2】

【化 1 4 9】



(IX);

10

20

30

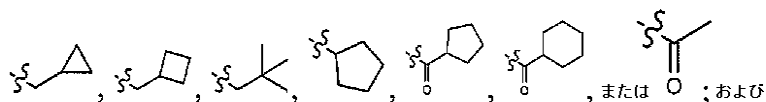
40

50





【化 1 5 5】

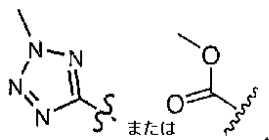


であり；

R<sup>3</sup> は、

【0 1 9 4】

【化 1 5 6】

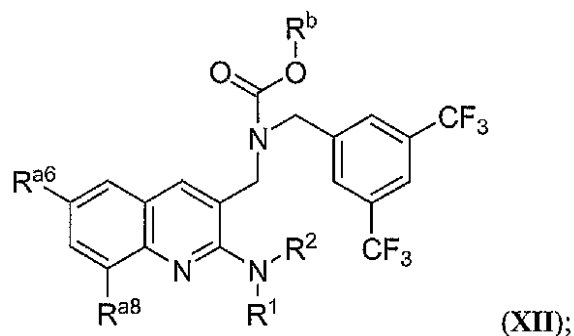


である。）

本発明のさらに他の態様は、以下の式で表される、式（I）によるベンジルアミン化合物または塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0 1 9 5】

【化 1 5 7】

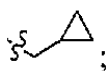


（式中、

R<sup>a6</sup> は、H、Me または Et であり；R<sup>a8</sup> は、H、Me または Et であり；R<sup>1</sup> は、Me、Et、Pr、Bu または

【0 1 9 6】

【化 1 5 8】

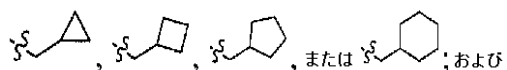


であり；

R<sup>2</sup> は、Et、Pr、Bu、

【0 1 9 7】

【化 1 5 9】



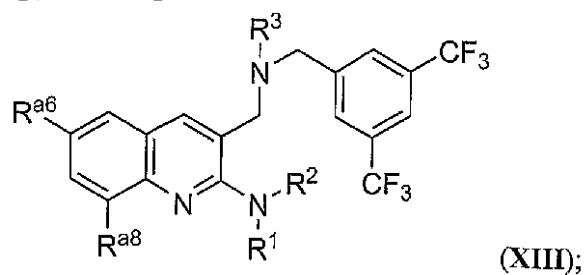
であり；

R<sup>b</sup> は、Me または Et である。）

本発明のさらに他の態様は、以下の式で表される、式（I）によるベンジルアミン化合物または塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0 1 9 8】

【化 1 6 0】



(式中、

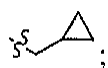
R<sup>a 6</sup> は、H、Me または Et であり；

R<sup>a 8</sup> は、H、Me または Et であり；

R<sup>1</sup> は、Me、Et または

【 0 1 9 9 】

【化 1 6 1】

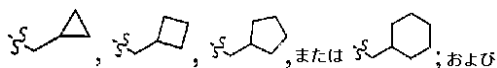


であり；

R<sup>2</sup> は、Et、Pr、Bu、

【 0 2 0 0 】

【化 1 6 2】

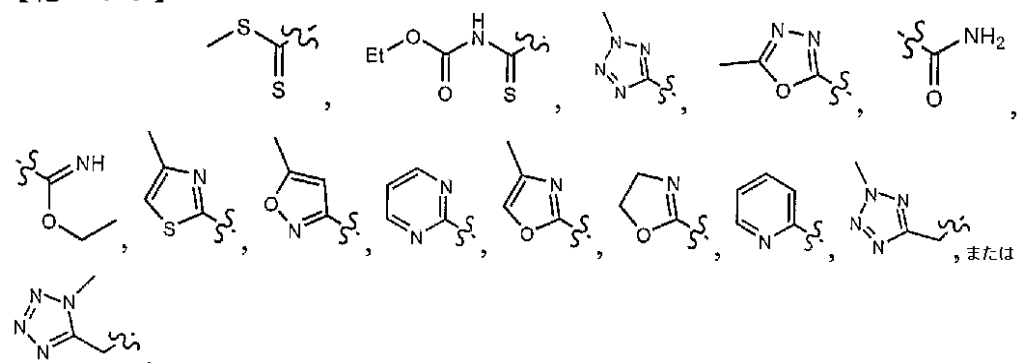


であり；

$\mathbb{R}^3$  は、

【 0 2 0 1 】

【化 1 6 3】

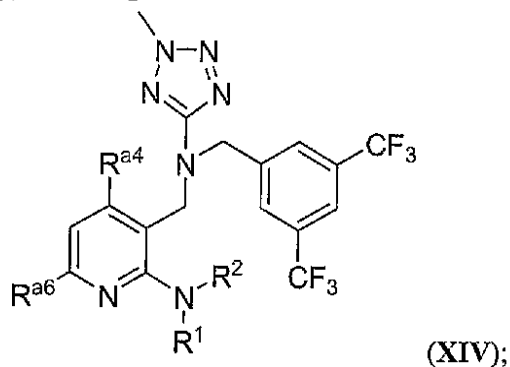


である。)

本発明のさらに他の態様は、以下の式で表される、式（I）によるベンジルアミン化合物または塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【 0 2 0 2 】

【化 1 6 4】



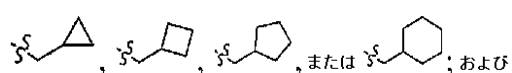
10

(式中、

R<sup>a4</sup> はH、MeまたはEtであり；R<sup>a6</sup> は、H、MeまたはEtであり；R<sup>1</sup> は、Me、Et、Pr、Bu、

【0 2 0 3】

【化 1 6 5】

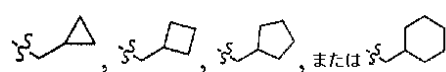


であり；

R<sup>2</sup> は、Me、Et、Pr、Bu、

【0 2 0 4】

【化 1 6 6】

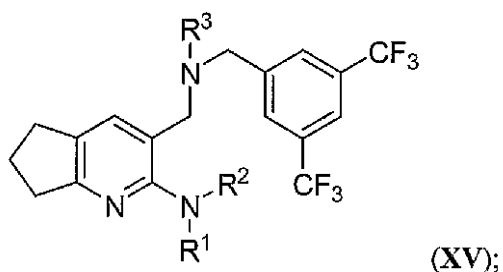


である。)

本発明のさらに他の態様は、以下の式で表される、式 (I) によるベンジルアミン化合物または塩（薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む）、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0 2 0 5】

【化 1 6 7】



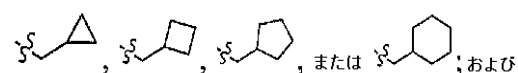
40

(式中、

R<sup>1</sup> は、Me、Et、Pr、Bu、

【0 2 0 6】

【化 1 6 8】

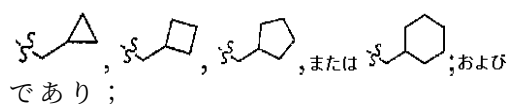


であり；

R<sup>2</sup> は、Me、Et、Pr、Bu、

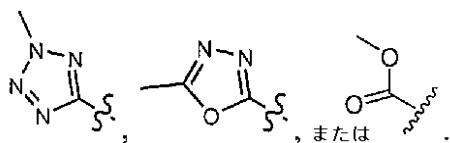
【0 2 0 7】

【化 1 6 9】

R<sup>3</sup> は、

【0 2 0 8】

【化 1 7 0】



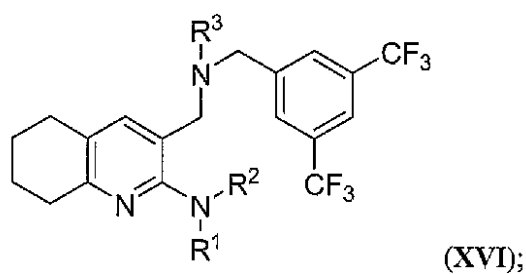
10

である。)

本発明の別の態様は、以下の式で表される、式 (I) によるベンジルアミン化合物または塩 (薬学的に受容可能なまたは薬学的に許容しえない塩、プロドラッグ、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー、互変異性体、ラセミ混合物あるいはこれらの混合物を含む)、およびベンジルアミン化合物を含む組成物を提供する。

【0 2 0 9】

【化 1 7 1】



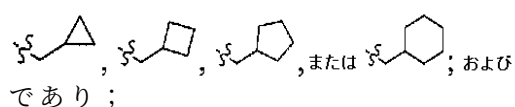
20

(式中、

R<sup>1</sup> は、Me、Et、Pr、Bu、

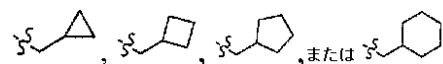
【0 2 1 0】

【化 1 7 2】

R<sup>2</sup> は、Me、Et、Pr、Bu、

【0 2 1 1】

【化 1 7 3】

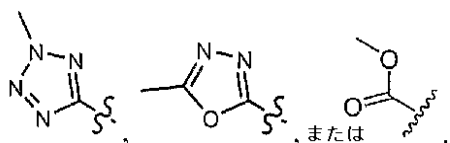


であり；

R<sup>3</sup> は、

【0 2 1 2】

【化 1 7 4】



である。)

本発明の他の態様は、化合物が以下に示すものである、式 (I) によるベンジルアミン化合物、およびベンジルアミン化合物を含む組成物と提供する。

【0 2 1 3】

(5 - { [ (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H -

50

テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)-シクロブチルメチル-エチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)-ビス-シクロプロピルメチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] -ピリジン-6-イル)-シクロプロピルメチル-エチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)-シクロブチルメチル-メチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)-シクロブチルメチル-シクロプロピルメチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)-(2, 2-ジメチル-プロピル)-エチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)-エチル-イソプロピル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)-シクロペンチル-エチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)-シクロペンチル-シクロプロピルメチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)-シクロブチルメチル-エチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)-ビス-シクロプロピルメチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)-シクロブチルメチル-エチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)-ビス-シクロプロピルメチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] -ピリジン-6-イル)-ビス-シクロプロピルメチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] -イリデン-6-イル)-シクロブチルメチル-エチル-アミン;

(5-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(4-トリフルオロメチル-オキサゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] -ピリジン-6-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン;

(2-{ [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(6-シクロペンチル

10

20

30

40

50

メチル-エチル-アミノ)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]-ピリジン-5-イルメチル]-アミノ}-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル;

(5-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン;

(5-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-ジイソブチル-アミン;

(5-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-シクロプロピルメチル-イソブチル-アミン;

シクロプロパンカルボン酸(5-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-シクロプロピルメチル-アミド;

シクロペンタンカルボン酸(5-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-シクロプロピルメチル-アミド;

シクロヘキサンカルボン酸(5-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-シクロプロピルメチル-アミド;

N-(5-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-N-シクロプロピルメチル-アセトアミド;

N-(5-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-N-シクロプロピルメチル-プロピオンアミド;

(5-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-エチル-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミン;

(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[6-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステル;

シクロペンチルメチル-エチル-(5-{[(3, 4, 5-トリフルオロ-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-アミン;

シクロペンチルメチル-エチル-(5-{[(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-アミン;

シクロペンチルメチル-(1, 3-ジメチル-5-{[(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-(3, 5-ジクロロベンジル)-アミノ]-メチル}-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-エチル-アミン;

シクロペンチルメチル-エチル-(5-{[(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-アミン;

ビス-シクロプロピルメチル-(5-{[(3, 5-ジクロロベンジル)-(2-メチル

10

20

30

40

50

ル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アミン;

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[6-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-3-メチル-イソオキサゾール[5,4-b]ピリジン-5-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステル;

(5-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-3-メチル-イソオキサゾール[5,4-b]ピリジン-6-イル-シクロペンチルメチル-エチル-アミン);

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステル;

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(ブチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-カルバミン酸エチルエステル;

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロヘキシルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-カルバミン酸エチルエステル;

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-プロピル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-カルバミン酸エチルエステル;

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロプロピルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステル;

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロブチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステル;

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-6-メチル-キノリン-3-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステル;

[2-(ビス-シクロプロピルメチル-アミノ)-8-メチル-キノリン-3-イルメチル]-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-カルバミン酸メチルエステル;

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-ジチオカルバミン酸メチルエステル;

3-エトキシカルボニル-1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-1-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-チオ尿素;

(3-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン;

(3-{[3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-ブチル-エチルアミン;

(3-{[3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロプロピルメチル-エチル-アミン;

(3-{[3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロブチルメチル-エチル-アミン;

(3-{[3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-8-キノリン-2-イル)-ビス-シクロプロピルメチル-アミン;

(3-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン;

1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-1-[2-(シクロペンチルメ

10

20

30

40

50

チル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-尿素；

1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-1-[(2-シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-O-エチルイソ尿素；

(3-{[3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン；

(3-{[3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロブチルメチル-エチル-アミン；

(3-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピリミジン-2-イル-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン；

10

(3-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(4-メチル-オキサゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン；

(3-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(4, 5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン；

(3-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピリジン-2-イル-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン；

20

(3-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン；

(3-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルメチル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン；

(3-{[3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-ブチル-エチルアミン；

(3-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-4, 6-ジメチル-ピリジン-2-イル)-ビス-シクロプロピルメチル-アミン；

30

(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジン-3-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステル；

(3-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン；

(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-3-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステル；

40

(3-{[3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン；

(3-{[3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(5-メチル-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミン；または

これらの混合物。

#### 【0214】

また、本発明は、本明細書で規定する化合物および、薬学的に受容可能なおよび薬学的

50

に許容しえない塩またはそれらの混合物を含む塩の任意の組み合わせも包含する。また、本発明は、立体異性体の組み合わせを含む、本明細書に規定する化合物の任意の立体異性体も包含する。

#### 【0215】

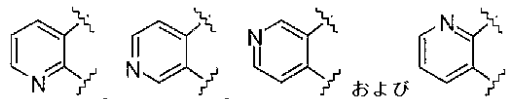
本発明のこの態様において、本明細書で規定される化合物は、キラルでも非キラルでもよく、あるいは、ラセミ混合物、ジアステレオマー、純粋なエナンチオマー、プロドラッグ、互変異性体またはこれらの混合物として存在してもよい。キラル化合物に関して、単独のエナンチオマー、単独のジアステレオマーおよびエナンチオマー、ジアステレオマーまたは両方の任意の混合物、たとえば、(R)異性体、(S)異性体または(R)異性体と(S)異性体との混合物も本発明に包含される。この態様で、個々の光学異性体または特定の所望の異性体は、適用できる場合はいつも、分割プロセスにおいて、単一異性体形態を得るためのキラル試薬を用いて得てもよいし、あるいは、それらの単一エナンチオマー形態またはジアステレオマー形態において、試薬または触媒の存在下反応を行うことによって得てもよい。

#### 【0216】

他に規定されない限り、式(I)の任意の化合物を含む、本明細書で示す化合物はいずれも、複素環内のヘテロ原子またはヘテロ基の位置から起こる可能性のある全ての位置異性体を含み、所定の式によって包含し得る、全ての可能性のある位置異性体を含むものである。たとえば、式(I)の環がピリジンの場合、可能性のある位置異性体として、

#### 【0217】

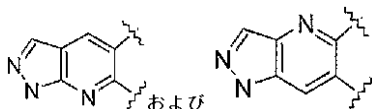
#### 【化175】



が挙げられ、これらの異性体のそれぞれが、環Aがピリジンの場合、式(I)に含まれるものである。同様に、環Aがピラゾロピリジンの場合、可能性のある位置異性体として、

#### 【0218】

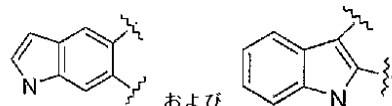
#### 【化176】



が挙げられ、これらの異性体のそれぞれが、環Aがピラゾロピリジンの場合、式(I)に含まれるものである。さらに、環Aが二環式構造の場合、本発明は、そのような環構造の他の異性体も考慮され、たとえば、環Aがインドールの場合、可能性のある異性体として、

#### 【0219】

#### 【化177】



が挙げられ、これらの異性体のそれぞれが、環Aがインドールの場合、式(I)に含まれるものである。

#### 【0220】

一態様では、ラセミ化合物の分割の方法として、微生物分割の使用；適用される場合は、マンデル酸、カンフルスルホン酸、酒石酸、乳酸などのようなキラル酸で形成されたジアステレオマー塩の分割；あるいはブルシン、キナルカロイドおよびこれらの誘導体などのようなキラル塩基で形成されたジアステレオマー塩の分割が挙げられるが、これらに限定されない。通常使用される方法は、Jacquesら、Enantiomers, Ra

10

20

30

40

50

cemates and Resolution; Wiley-Interscience, 1981にまとめられている。たとえば、適正な場合、式(I)の化合物は、アミノ酸から誘導されたキラルアミン、アミノ酸またはアミノアルコールで処理されることにより；酸をアミドに変換する従来の反応条件を使用することにより；分別結晶化またはクロマトグラフィーによるジアステレオマーの分離により；または純粋なジアステレオマーアミドの加水分解による式(I)の立体異性体を調製することにより、分割することができる。

#### 【0221】

本明細書で使用する用語「薬学的に受容可能な」塩または「医薬的に受容可能な」塩は、一般的に、塩あるいは化合物または複数の化合物の複合体であって、化合物は、アニオン性でもカチオン性でもよく、該化合物に伴う、一般的にヒトまたは動物が消費するのに適切と考えられている、対カチオンまたはアニオンをそれぞれ有する。たとえば、薬学的に受容可能な塩は、アニオンが、一般的に、ヒトまたは動物が消費するのに適切と考えられている酸との反応または錯化の時に形成する、本明細書に開示される化合物の塩を言う。この態様では、医薬的に受容可能な塩として、有機酸または無機酸との塩が挙げられる。医薬的に受容可能な塩の例として、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩などが挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0222】

また、塩は、カルボン酸部分、OH、またはNHなどのような化合物の酸部分を、たとえば、有機塩基、無機塩基、有機金属塩基、ルイス塩基、ブロンステッド塩基、あるいはこれらの任意の組み合わせのよう塩基を使用し、脱プロトン化することによって形成してもよい。化合物が酸性部分を持つ場合、適切な薬学的に受容可能な塩は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩または有機塩基との塩などを含む。この態様において、アルカリ金属塩の例として、ナトリウムまたはカリウム塩（これらに限定されない）が、有機塩基との塩の例として、メグルミン塩など（これらに限定されない）が挙げられる。医薬的に受容可能な塩は、従来の方法で製造することができる。薬学的に受容可能な塩の付加的な例示およびそのような塩の製造方法は、たとえば、Bergら, J. Pharma. Sci., 66, 1-19 (1977)にある。

20

#### 【0223】

さらなる態様において、本発明は、薬学的に受容可能な担体と本明細書で開示する化合物の少なくとも1種とを含む組成物を始めとする、本明細書で開示する化合物の少なくとも1種を含む組成物も提供する。この態様では、該少なくとも1種の化合物は、中性化合物として、塩として、またはこれらの任意の組み合わせとして存在することができる。また本発明は、本明細書で開示する少なくとも1種の化合物を含み、必要に応じて、担体、補助剤、希釈剤、賦形剤、防腐剤、溶媒和物、またはこれらの任意の組み合わせから選択される薬学的に受容可能な添加剤も含む組成物も包含する。別の態様では、本発明は、本明細書で開示する少なくとも1種の化合物を含む、必要に応じてさらに、化学治療剤、免疫抑制剤、サイトカイン、細胞毒性剤、抗炎症剤、抗外套異常剤、抗リウマチ剤、心臓血管作用剤またはこれらの任意の組み合わせから選択される薬剤も含む医薬組成物を包含する。

30

40

#### 【0224】

さらに本発明は、本明細書で開示する少なくとも1種の化合物を含む、および必要に応じて、担体、補助剤、希釈剤、賦形剤、防腐剤、溶媒和物またはこれらの任意の組み合わせから選択される薬学的に受容可能な添加剤も含む医薬組成物であって、該医薬組成物は、錠剤、カプセル、シロップ、カシエ剤、粉末剤、顆粒剤、溶液、懸濁液、乳液、ボーラス、トローチ剤、座剤、クリーム、ゲル、ペースト、泡沫剤、スプレー、エアロゾル、マイクロカプセル、リポソームまたは経皮パッチの形態である医薬組成物も包含する。

#### 【0225】

プロドラッグ

50

あるいは、本発明の別の態様では、化合物を、プロドラッグの形態で形成され、投与することができる。一般的に、プロドラッグは、より活性な親の形態に酵素的に活性化または変換することができる、請求項の化合物の機能性誘導体を含む。したがって、本発明の治療方法において、用語「投与する」は、具体的に開示された化合物、あるいは具体的には開示されていないかもしれないが、患者に投与された後、インビボで特定の化合物に変換する化合物によって、記載される種々の障害の治療を包含する。適切なプロドラッグ誘導体の選択および製造の従来の手順は、たとえば、Wihnan, 14 Biochem. Soc. Trans. 375-82 (1986); Stellaら, Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery, in Directed Drug Delivery 247-67 (1985)に記載されている。

10

#### 【0226】

したがって、一態様では、本明細書で開示される化合物の「プロドラッグ」は、生理的条件下、種が本明細書に開示される化合物になる、該化合物を放出する、または該化合物に転移する、化学的または代謝的に切断可能な基を有する種を言う。この方法では、プロドラッグは、医薬的なインビボで、本明細書で開示される活性な化合物を放出することができる。たとえば、本発明のプロドラッグとして、リン酸塩含有プロドラッグ、チオリン酸塩含有プロドラッグ、硫酸塩含有プロドラッグ、ペプチド含有プロドラッグ、D-アミノ酸変性プロドラッグ、グリコシル化プロドラッグ、β-ラクタム含有プロドラッグ、必要に応じて置換されているフェノキシアセトアミド含有プロドラッグ、必要に応じて置換されているフェニルアセトアミド含有プロドラッグ、5-フルオロシトシンまたはより活性な種に変換されるかもしれない他の5-フルオロウリジンプロドラッグなどが挙げられるが、これらに限定されない。別の態様では、本発明のプロドラッグとして、カルボン酸、スルホンアミド、アミン、ヒドロキシルなどの誘導体、さらに他の官能基を含む誘導体、およびこれらに任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0227】

別の態様では、本発明は、先に記載した任意の組み合わせにおける、任意の式の化合物の1種以上を含み、さらに必要に応じて、担体、補助剤、希釈剤、賦形剤、防腐剤、溶媒和物またはこれらの任意の組み合わせから選択される薬学的に受容可能な添加剤とを含む医薬組成物を提供する。関連する態様では、本発明は、脂質異常症、アテローム性動脈硬化、末梢血管疾患、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症、低α-リポ蛋白血症、狭心症、虚血、発作、心筋梗塞(MI)、再灌流傷害、再発狭窄症および高血圧症のような心血管障害、糖尿病性網膜症のような糖尿病性血管疾患、およびエンドトキシン血症のような、容態または疾患状態を治療する方法であって、本明細書で開示する少なくとも1種の化合物を有効量投与することを含む方法を提供する。

30

#### 【0228】

##### 合成方法

本明細書で開示されるベンジルアミン化合物の詳細な合成手法である一般的反応スキームをここに示す。このように、この開示による化合物は、具体的なスキームで示すようにおよび／または実施例で示すように、標準的な合成方法および、市販のあるいは当分野で公知の合成方法または当業者に知られたその変法を使用して、市販の前駆体から合成することができる出発物質を使用して、製造することができる。以下のスキームにおける変化するのは、それぞれ、本明細書で提供される化合物の記載に一致する任意の基を言う。提供される合成スキームまたは実施例のそれぞれにおいて、スキームまたは実施例中に示された任意の構造の特定されていない置換基は、本明細書で提供される化合物の一般式に従って開示されるように選択される。

40

#### 【0229】

以下の一般的手順は、反応スキームおよび本明細書で提供される実施例において使用することができる。

#### 【0230】

50

ハロゲン化を、オキシ塩化リン ( $\text{POCl}_3$ )、チオニルクロライド ( $\text{SOCl}_2$ ) などのような試薬を使用して、たとえば、約  $80^\circ\text{C}$ ～約  $120^\circ\text{C}$  の温度で、約 4 時間～約 8 時間行うことができ、ついで、得られた混合物の pH を約 6 から約 7 に調整する。

#### 【0231】

アミノ化は、アミンを、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどから選択される溶剤の存在下、塩基とともにあるいは塩基なしで使用することによって行うことができる。適切な塩基として、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウムなどが挙げられる。反応温度は、通常、約  $20^\circ\text{C}$ ～約  $120^\circ\text{C}$  であり、反応の維持時間は、普通、約 4 時間～約 20 時間の範囲内であった。

10

#### 【0232】

本発明のさらなる 1 態様は、本明細書で示される式の化合物を製造する方法に関する。本明細書で開示される任意の式の任意の化合物は、反応スキームおよび実施例に示される手順で示される手順を使用して、適切な出発物質および以下の類似の手順を選択することによって、得ることができる。すなわち、本明細書で例示される任意の式の任意の化合物は、適正な出発物質および適正な試薬を使用して所望の置換を行い、ついでここで記載する類似の手順を使用して、得ることができる。したがって、ここで開示される反応スキームは、この開示の任意の化合物を製造するために適用し得ることは、当業者であれば容易に理解し、すなわち、反応スキームにおける特性のステップの開示は、いずれも、そのステップを行うために使用することができる 1 方法または一連の条件を反映するものである。特定のステップのこの検討は、該ステップを実施することができる 1 つの特定の方法および一連の条件の限定ではなく、むしろ例示である。

20

#### 【0233】

本発明の一態様では、本発明による式 (I) の化合物は、以下のスキーム 1～5 の少なくとも 1 つに示されるように製造することができる。関連する試薬および出発物質は、市販されている場合もあった。また、関連する試薬および出発物質を、有機および複素環状化学における、および関連する分野の当業者に公知の標準的な合成手順により製造した場合もあった。これらの技術は、公知の構造的に類似する中間体または出発物質の合成および、以下の製造および例において記載される手順に類似していた。たとえば、スキーム 1～5 に記載される多くの中間体の製造に全く同じ手順または似かよった手順が開示される参考文献として以下のものが挙げられる。Synlett, 2001, No: 2, 251-253; Synthesis 2001, 1185-1196; Journal of Heterocyclic Chemistry, 1987, 351-355; Journal of Organic Chemistry Vol: 30, 1965, 3593-3596; Journal of Heterocyclic Chemistry 1982, 809-811。このような公知の手順として、アルデヒドの還元、シアン化、アミンのアルキル化、ベンジル化、アミンのアシル化、アミンのスルホニル化、還元アミノ化、ニトリルの加水分解、カルボン酸のエステル化、およびカルボン酸のアミドへの変換などが挙げられる。

30

#### 【0234】

以下の代表的な合成スキームにおいて、出発物質は、市販のものであるか、あるいはよく知られた手順、さらに出発物質および／または適正に置換された試薬を用いて、簡単に製造した。任意のスキームまたは実施例の内容の要求または許可に依存し、特定されていない構造における任意の置換基は、開示された化合物の一般的記載における本明細書での規定に従って選択する。

40

#### 【0235】

一態様で、本発明による化合物は、以下のスキームに従って製図することができる。

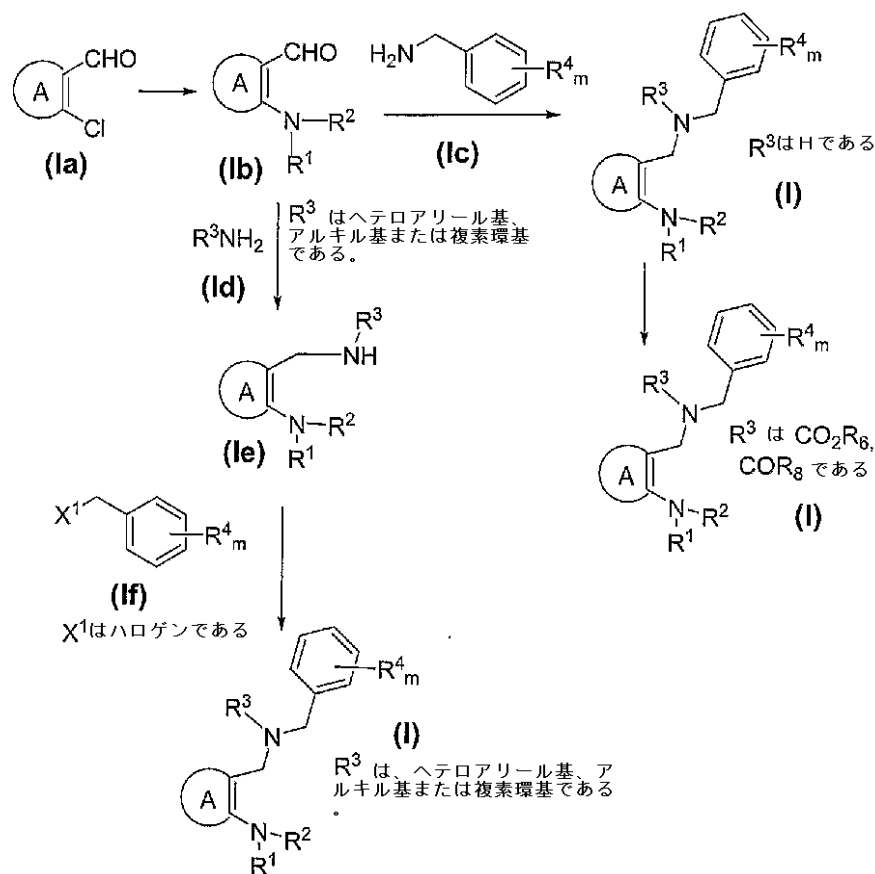
#### 【0236】

スキーム 1

#### 【0237】

50

## 【化 1 7 8】



10

20

スキーム 1 の代表的なステップは、以下を含む。式 (I a) の化合物を、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) のような極性溶剤および炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムのような塩基中で、 $\text{HNR}^1\text{R}^2$  を使用するアミノ化反応によって、式 (I b) の化合物に変換することができる。また、反応は、アセトニトリル、テトラヒドロフランまたはトルエンのような溶剤の存在下で行うこともできる。また、塩基は、炭酸セシウム、カリウムt-ブトキシドなどが選択することができる。

30

## 【0 2 3 8】

式 (I b) の化合物を、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのような ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ) アルコール溶剤、あるいはジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのような塩素系溶剤中で、酢酸または希塩酸のような酸とともに、 $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 、 $\text{NaBH}_4$  などの還元剤の存在下、式 (I c) 化合物により、還元アミノ化して、式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  は、通常、水素である) の化合物を得る。一態様では、反応温度は、約  $25^\circ\text{C}$  ~ 約  $35^\circ\text{C}$  に保ち、反応持続時間は、通常、約 30 分 ~ 約 5 時間の範囲である。

## 【0 2 3 9】

式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  は水素である) の化合物は、炭酸カリウムのような塩基の存在下、テトラヒドロフランのような溶剤中で、式  $\text{X}^1\text{CO}_2\text{R}^6$  または  $\text{X}^1\text{COR}^8$  (式中、 $\text{X}^1$  はハロゲン) の化合物と反応させることによって、式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  は、通常、 $\text{CO}_2\text{R}^6$  または  $\text{COR}^8$  であり、ここで  $\text{R}^6$  および  $\text{R}^8$  は先に規定するとおりである) の化合物に変換することができる。該反応は、アセトン、アセトニトリルなどの存在下で行うこともできる。一態様では、反応温度は、約  $25^\circ\text{C}$  ~ 約  $55^\circ\text{C}$  に保たれ、反応持続時間は、通常、約 20 分から約 5 時間の範囲である。

40

## 【0 2 4 0】

式 (I b) の化合物を、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのような ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ) アルコール溶剤媒体中、酢酸または希塩酸のような酸とともに、 $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 、 $\text{NaBH}_4$  などのような還元剤の存在下、式 (I d

50

)(式中、R<sup>3</sup>は、ヘテロアリール、アルキル、ヘテロシクリル)の化合物で還元アミノ化し、式(Ie)の化合物を得ることもできる。一態様では、反応温度は、約25℃～約35℃であり、反応持続時間は、通常、約30分～約5時間の範囲である。

【 0 2 4 1 】

式 (I e) の化合物を、水素化ナトリウムまたは水素化カリウムのような塩基の存在下、式 (I f) (式中、X<sup>1</sup> は、ハロゲン、メシルオキシ、トシルなどのような脱離基) の化合物を反応させ、式 (I) (式中、R<sup>3</sup> はアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル) の化合物を得ることができる。反応は、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエンなどのような溶剤中で行うことができる。一態様では、反応温度は、約 25℃～約 55℃に保たれ、反応持続時間は、約 20 分～約 5 時間の範囲である。

【 0 2 4 2 】

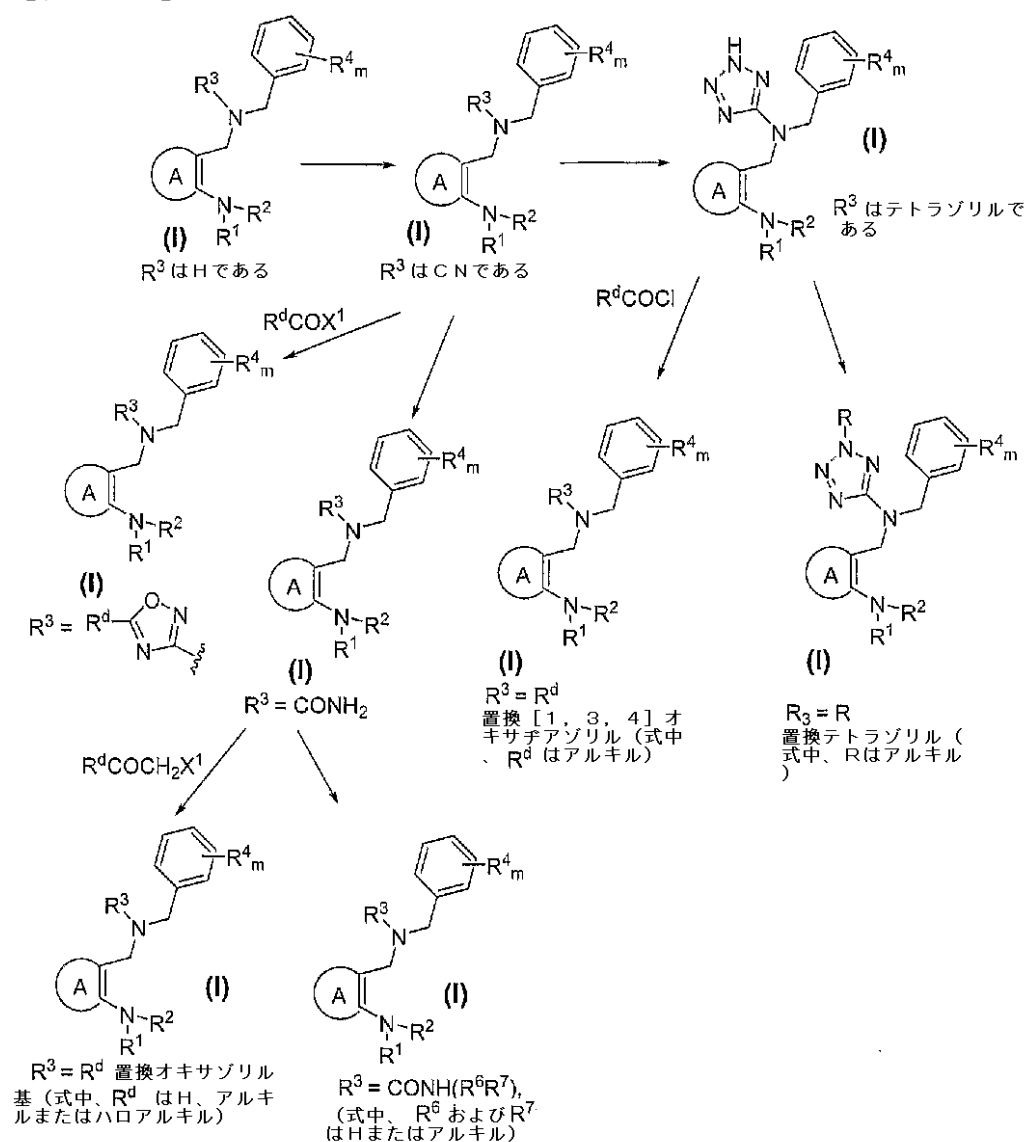
別の態様では、本発明による化合物を以下のスキームに従って製造することができる。

【 0 2 4 3 】

スキーム 2

【 0 2 4 4 】

【化 1 7 9】



このスキームでは、式（Ⅰ）（式中、 $R^3$  は水素）の化合物を、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、（ $C_1 \sim C_{10}$ ）アルコールのような適切な溶剤を使用して、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウムなどの

塩基とともに、シアン化臭素 ( $\text{CNBr}$ ) の存在下、式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  は  $\text{CN}$  基) の化合物に変換することができる。一態様では、反応温度は、約  $25^\circ\text{C}$  ~ 約  $55^\circ\text{C}$  に保たれ、反応持続時間は、通常、約 20 分 ~ 約 5 時間の範囲である。

#### 【0245】

式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  はシアノ ( $\text{CN}$ ) 基) の化合物を、 $\text{ZnBr}_2$  のような亜鉛塩の存在下、該シアノ化合物を、ナトリウムアジドまたはカリウムアジドと反応させることにより、式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  はテトラゾロイル基) の化合物に変換することができる。この反応の適切な溶剤として、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、( $\text{C}_{1-10}$ ) アルコールなどが挙げられる。

#### 【0246】

10

式 (I) の化合物 (式中、 $\text{R}^3$  はテトラゾリル) を、水、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの溶剤溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、テトラアルキルアンモニウムハライドまたはテトラアリールアンモニウムハライドのような相間移動触媒とともに、該テトラゾリル化合物をアルキルハライドまたはジアルキルサルフェイトのようなアルキル化試薬で反応させることによって、式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  はアルキル置換テトラゾリル) の化合物に変換することができる。

#### 【0247】

式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  はテトラゾリル) の化合物を、ピリジンのような溶剤中、該テトラゾリル化合物を、対応する酸塩化物と反応させることにより、式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  は、アルキル置換 [1, 3, 4] オキサジアゾリル) の化合物に変換することができる。一態様では、反応温度は、約  $120^\circ\text{C}$  ~ 約  $140^\circ\text{C}$  に保たれ、反応持続時間は、通常、約 2 時間 ~ 約 6 時間の範囲である。

20

#### 【0248】

式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  はシアノ ( $\text{CN}$ ) 基) の化合物を、 $\text{KOH}$ 、 $\text{NaOH}$  などの塩基の存在下、触媒量の  $\text{H}_2\text{O}_2$  とともに、通常、温度が約  $25^\circ\text{C}$  ~ 約  $100^\circ\text{C}$  の範囲で、約 30 分から約 6 時間、加水分解して、式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  は  $\text{CONH}_2$ ) の化合物を得る。

#### 【0249】

式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  は  $\text{CONH}_2$  基) の化合物を、ベンゼン、トルエンなどのような溶剤中で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどのような塩基の存在下、テトラアルキルアンモニウムハライド、テトラアルキルアンモニウム水素サルフェイトまたはテトラアリールアンモニウムハライドのような相間移動触媒とともに、アルキルハライドを反応させることによって、式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  は  $\text{CONR}^6\text{R}^7$  であり、 $\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は、独立して、ここで特定するように、水素またはアルキル) の化合物に変換することができる。

30

#### 【0250】

式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  は  $\text{CONH}_2$  基) の化合物もまた、t-ブタノール、イソプロパノールなどのようなアルコール性溶剤の存在下、一般式  $\text{R}^d\text{COCH}_2\text{X}^1$  (式中、 $\text{R}^d$  は、水素、アルキルまたはハロアルキルであり、 $\text{X}^1$  は、ハロゲンのような脱離基) の化合物と反応させることができる。一態様で、反応温度を約  $60^\circ\text{C}$  ~ 約  $120^\circ\text{C}$  に保ち、式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  は、 $\text{R}^d$  置換オキサゾリル基) の化合物を得ることができる。

40

#### 【0251】

式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  はシアノ ( $\text{CN}$ ) 基) の化合物を、1, 4-ジオキサン、トルエンなどのような溶剤中で、ヒドロキシルアミンと反応させ、次いで、一般式  $\text{R}^d\text{COX}^1$  (式中、 $\text{R}^d$  はアルキルであり、 $\text{X}^1$  はハロゲン) の化合物を、ピリジンのような塩基とともに添加し、式 (I) (式中、 $\text{R}^3$  は、 $\text{R}^d$  置換 1, 2, 4-オキサジアゾリル基) の化合物を得る。

#### 【0252】

さらにもう 1 つの態様では、本発明による化合物を、以下のスキームに従って製造する

50

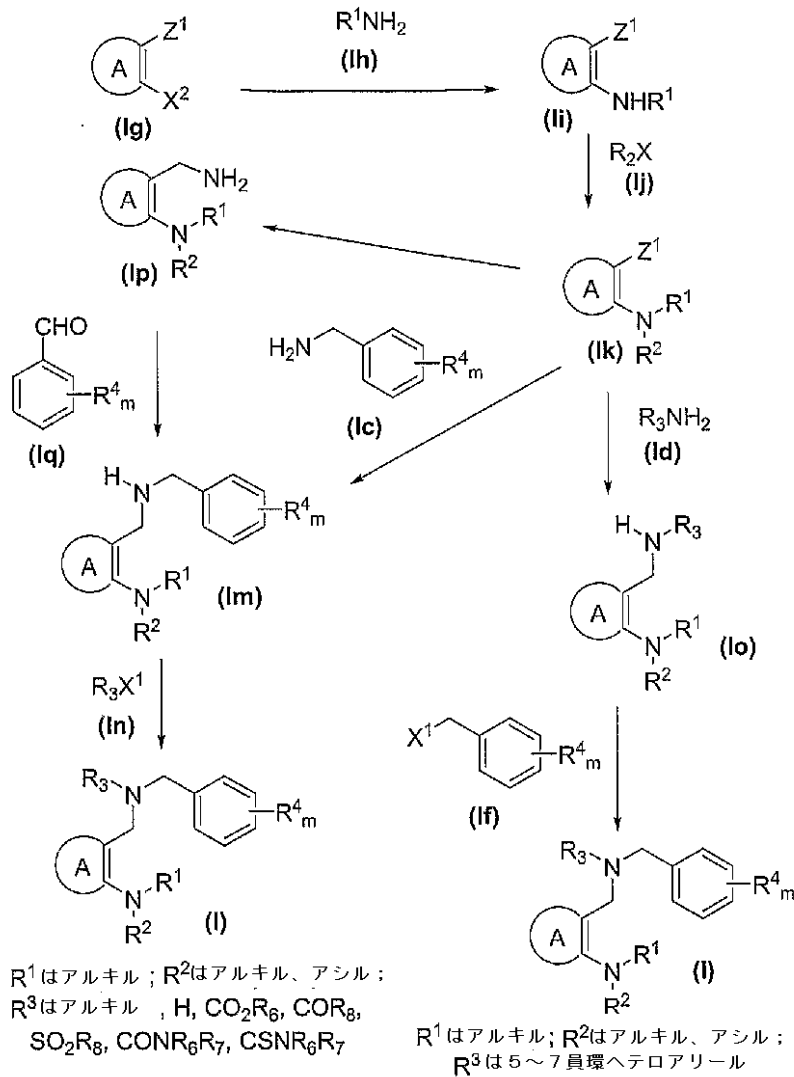
ことができる。

【0253】

スキーム 3

【0254】

【化180】



このスキームでは、合成を、式 (I g) (式中、 $Z^1$  は、アルデヒド、アセタールまたはCNであり、 $X^2$  は、ロゲン) の化合物から始めることができ、該化合物を、文献 (下記を参照) により当業者に知られている手法を使用して、式 (I h) (式中、 $R^1$  はアルキル) の求核化合物と反応させ、式 (I i) の化合物を得る。たとえば、置換クロロピリジンおよび第1アミン (エチルアミン塩酸塩) からの第2アミンの形成は、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミンのような塩基およびエタノールのような溶剤の存在下で行うことができる。また、塩基は、トリエチルアミン (TEA)、トリブチルアミンなどのような他の第3アミンからも選択することができる。該反応は、n-ブタノール、t-ブタノール、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメトキシエタンなど (これらに限定されない) を含む溶剤の存在下で行うこともできる。反応温度を、約50℃から使用した溶剤の沸点まで保つことができる。反応維持時間は、約3〜16時間の範囲内が可能である [Cappelli, A. ら. Journal of Medicinal Chemistry, 47 (10) : pp. 2574-2586 (2004); Izumi, T. ら. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11: 2541-2550 (pp. 2003)]。

【0255】

式 (I k) の化合物は、炭酸カリウムのような塩基の存在下、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのような極性溶剤中で、式 (I i) の化合物の化合物を式 (I j) (式中、 $R^2$  はアルキル、ハロアルキルまたは  $CO R^8$  でアルキル化またはアシル化することによって得ることができる。一態様では、反応温度は、約  $0^{\circ}C$  ~ 約  $100^{\circ}C$  に保たれ、反応持続時間は、通常、約 1 時間 ~ 約 8 時間の範囲である。

#### 【0256】

式 (I p) の化合物は、式 (I k) (式中、 $Z^1$  は、シアノ (CN) 基) の化合物を、水素化アルミニウムリチウム (LAH)、ナトリウムビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムハイドライド (Red-Al (登録商標)) などのような適正な還元剤を使用して、還元することによって製造することができる。これは、テトラヒドロフラン、ジエチルエタノールなどのような適正な溶剤中で行うことができる。一態様で、反応温度は、約  $0^{\circ}C$  ~ 約  $60^{\circ}C$  に保たれ、反応持続時間は、通常、約 1 時間 ~ 約 14 時間の範囲である。

10

#### 【0257】

式 (I p) の化合物を、式 (I q) の化合物で還元アミノ化することによって式 (I m) の化合物に変換することができる。反応は、酢酸、メタノールのような溶剤およびナトリウムシアノボロハイドライドのような還元剤の存在下で行うことができる。また、該反応は、希塩酸の存在下でも行うことができる。使用する溶剤は、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどあるいはこれらの混合物のような ( $C_1 - C_{10}$ ) アルコールから選択することもできる。該反応はナトリウムトリアセトキシボロハイドライドなどのような他の還元剤を使用して行うこともできる。一態様では、反応温度は、約  $25^{\circ}C$  ~ 約  $35^{\circ}C$  に保たれ、反応持続時間は、通常、約 30 分 ~ 約 5 時間の範囲である。

20

#### 【0258】

(I k) の化合物、アルデヒドまたはアセタールを、式 (I c) の化合物で還元アミノ化することによって、式 (I m) の化合物に変換することができる。反応は、酢酸、メタノールのような溶剤およびナトリウムシアノボロハイドライドのような還元剤の存在下で行うことができる。該反応は、希塩酸の存在下でも行うことができる。使用する溶剤は、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどあるいはこれらの混合物のような ( $C_1 - C_{10}$ ) アルコールから選択することもできる。該反応はナトリウムトリアセトキシボロハイドライドなどのような他の還元剤、および類似の還元剤を使用して行うこともできる。通常、反応温度は、約  $25^{\circ}C$  ~ 約  $35^{\circ}C$  に保たれ、反応持続時間は、約 30 分 ~ 約 5 時間の範囲である。

30

#### 【0259】

式 (I m) の化合物を、式 (I n) (式中、 $X^1$  は、ハロゲン、メシルオキシなどのような脱離基) の化合物で、アシル化することにより、式 (I) (式中、通常、 $R^3$  は  $CO_2 R^6$ 、 $CO R^8$ 、 $SO_2 R^8$ 、 $CONR^6 R^7$  またはアルキル) の化合物に変換する。たとえば、化合物 (I m) は、炭酸カリウムのような塩基、テトラヒドロフランのような溶剤の存在下、周辺温度で、クロロギ酸エチルと反応させることができる。該反応は、クロロギ酸メチルなどのような他のアセチル化剤で行うこともできる。該反応は、アセトン、アセトニトリルなど (これらに限定されない) を含む異なる溶剤の存在下でも行うことができる。一態様では、反応温度は、約  $22^{\circ}C$  ~ 約  $50^{\circ}C$  に保たれ、反応持続時間は、通常、約 4 時間 ~ 約 12 時間の範囲である。

40

#### 【0260】

式 (I k) (式中、 $Z^1$  はアルデヒドまたはアセタール) の化合物は、酢酸、メタノールのような溶剤およびナトリウムシアノボロハイドライドのような適正な還元剤の存在下で、式 (I d) (式中、 $R^3$  は、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル) の化合物で還元アミノ化することによって、式 (I o) の化合物に変換することもできる。該反応は、希塩酸の存在下でも行うことができる。使用する溶剤は、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどあるいはこれらの混合物のような ( $C_1 - C_{10}$ ) アルコールから選択することもできる。一態様では、反応温度は、約  $25^{\circ}C$  ~ 約  $50^{\circ}C$  に保たれ、反応持続時間は、通常、約 1 時間 ~ 約 6 時間の範囲である。

50

## 【0261】

式(Io)の化合物を、水素化ナトリウムのような塩基およびN,N-ジメチルホルムアミドのような溶剤の存在下で、式(I f) (式中、 $X^1$ は、ハロゲン、メシルオキシなどのような脱離基)の化合物とのベンジル化反応によって、式(I) (式中、 $R^3$ は5～7員環ヘテロアリール基)の化合物に変換することができる。塩基は、水素化カリウムを含む塩基から選択することもできる。反応は、たとえば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエンなどを含む溶剤の存在下で行うこともできる。通常、反応温度は約25℃～約60℃の範囲である。

## 【0262】

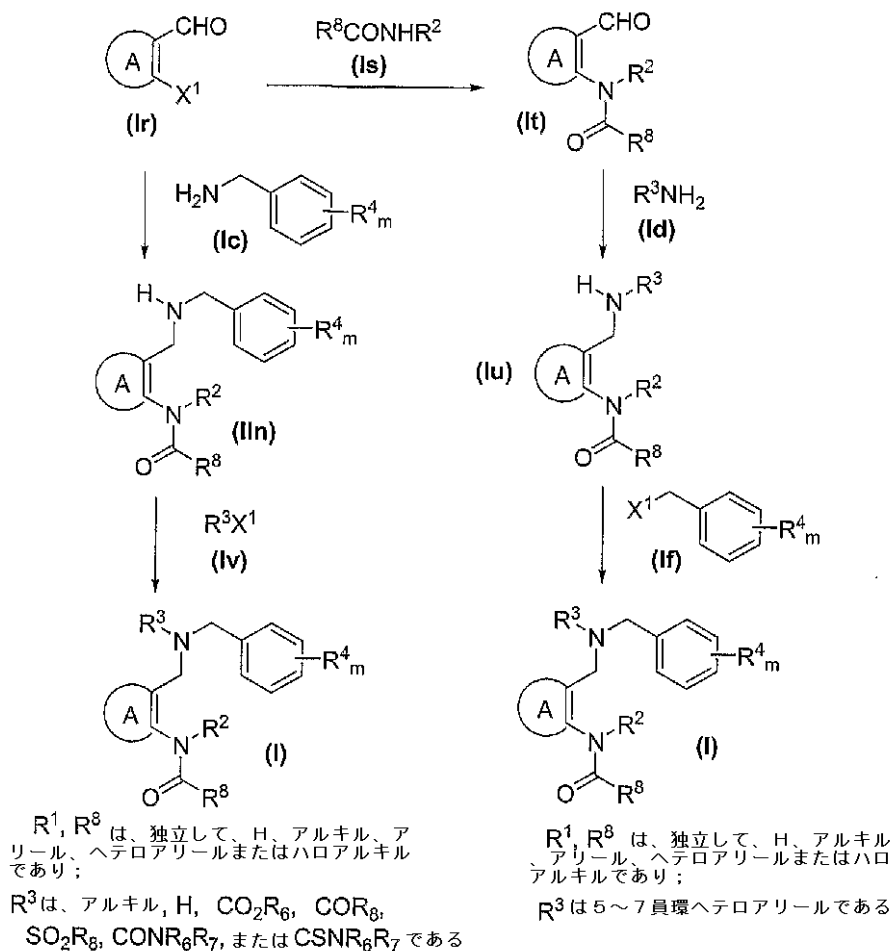
さらに別の態様では、本発明による化合物を、以下のスキームに従って製造することができる。

## 【0263】

スキーム4

## 【0264】

## 【化181】



このスキームでは、パラジウム触媒クロスカップリングアミノ化反応を使用して、化合物(I t)の化合物を製造することができる。たとえば、ヘテロアリールハライド(I r) (式中、 $X^1$ はハロゲン)とアミド(I s) (式中、 $R^8$ および $R^2$ はアルキルまたはアリール)から、式(I t)の化合物の形成は、トリス(ジベンリデンアセトン)ジパラジウムのようなパラジウム触媒、4,5-ビス(ジフェニルホスホノ)-9,9-ジメチルキサンチン(Xantphos(商標))のようなリン配位子および炭酸セシウムのような塩基の存在下、トルエンのような適切な溶剤中で達成することができる。該反応は、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなど、およびこれらの混合物を含む溶剤の存在下で行うこともできる。さらに、該反応は、約1モル%～約10モル%の適切なPd触媒、たとえば、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(D$

IPHOS)<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>などの存在下に行うこともできる。該反応は、2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル(XPHOS)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン(DPPF)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスファニル)-1, 1'-ビフェニル(BINAP)、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィン)エタン(DIPHOS)などのようなリガンドの存在下に行うこともできる。さらに、他の塩基、たとえば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウムなどを使用することもできる。反応温度は、通常、約50℃から約125℃の範囲である[Yin, J; Buchwald, S. L. Organic Letters, 2(8): pp. 1101-1104(2000)参照]。

#### 【0265】

10

式(I t)の化合物を、酢酸、メタノールのような適切な溶剤およびナトリウムシアノボロハイドライドのような還元剤の存在下、式(I c)の化合物で還元アミノ化することによって、式(I v)の化合物に変換することができる。該反応は、希塩酸の存在下でも行うことができる。使用する溶剤は、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどあるいはこれらの混合物のような(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルコールから選択することもできる。一態様では、反応温度は、約25℃～約35℃に保たれ、反応持続時間は、通常、約30分～約5時間の範囲である。

#### 【0266】

式(I v)の化合物を、炭酸カリウムのような塩基およびテトラヒドロフランのような溶剤の存在下、式(I n)(式中、X<sup>1</sup>はハロゲン)の化合物でアシル化することによって、式(I)(式中、R<sup>3</sup>は、CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、COR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアルキルであり、YはN)の化合物に変換することができる。該反応は、アセトン、アセトニトリルなどを含む他の適切な溶剤の存在下でも行うことができる。一態様では、反応温度は、約22℃～約50℃に保たれ、反応持続時間は、通常、約4時間～約12時間の範囲である。

20

#### 【0267】

式(I t)の化合物を、酢酸、メタノールのような溶剤およびナトリウムシアノボロハイドライドのような還元剤の存在下、式(I d)(式中、R<sup>3</sup>は、5～7員環ヘテロアリアル基)の化合物で還元アミノ化することによって、式(I u)の化合物に変換することもできる。該反応は、希塩酸の存在下でも行うことができる。使用する溶剤は、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどあるいはこれらの混合物のような(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルコールから選択することもできる。一態様では、反応温度は、約25℃～約50℃に保たれ、反応持続時間は、通常、約1時間～約6時間の範囲である。

30

#### 【0268】

式(I u)の化合物を、水素化ナトリウムのような塩基およびジメチルホルムアミドのような溶剤の存在下、式(I f)(式中、X<sup>1</sup>は、ハロゲン、メシルオキシなど)のような脱離基)の化合物でベンジル化することによって、式(I)の化合物に変換することができる。塩基は、水素化カリウム、他の水素化物などから選択することもできる。該反応は、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエンなどを含む溶剤の存在下で行うこともできる。通常、反応温度は、約25℃～約60℃の範囲である。

40

#### 【0269】

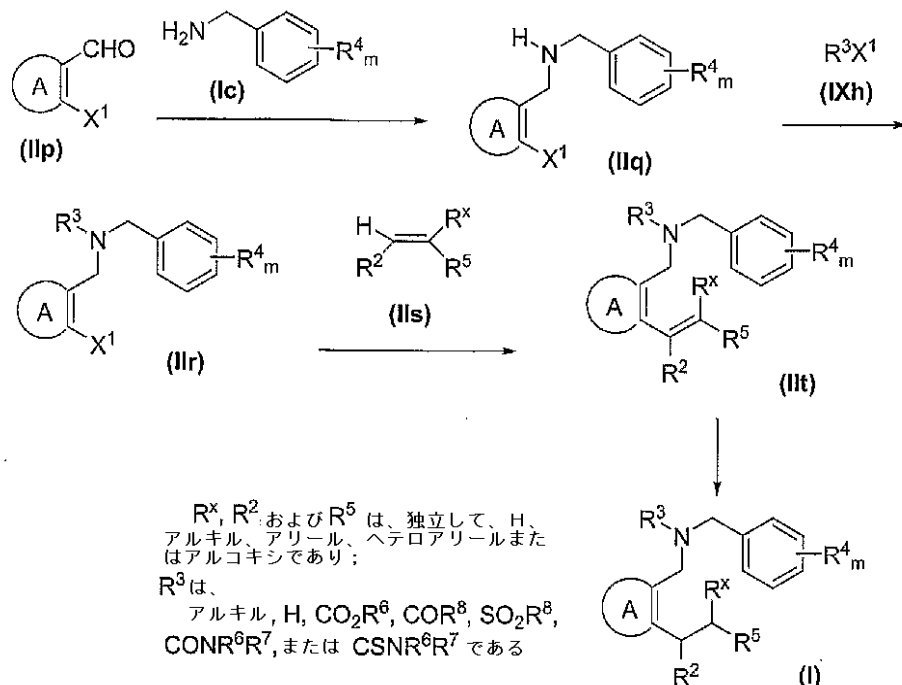
さらにもう1つの態様では、本発明は、式(I)(式中、R<sup>1</sup>は(CHR<sup>x</sup>)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>(式中、nは1であって、他の置換基はすべて先に規定したとおり))の化合物を製造する一般的方法を提供する。この一般的方法を以下のスキームで示す。

#### 【0270】

スキーム5

#### 【0271】

## 【化 1 8 2】



10

20

このスキームでは、式 (IIp) の化合物を、酢酸、メタノールのような溶剤およびナトリウムシアノボロハイドライドのような還元剤の存在下、式 (Ic) の化合物で還元アミノ化することによって、式 (IIq) の化合物に変換することができる。該反応は、希塩酸の存在下でも行うことができる。使用する溶剤は、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどあるいはこれらの混合物のような ( $C_1 - C_{10}$ ) アルコールから選択することもできる。反応温度は、約  $25^\circ C \sim 35^\circ C$  に保たれ、反応持続時間は、通常、約 30 分～約 5 時間の範囲である。

## 【0272】

式 (IIq) の化合物を、炭酸カリウムのような塩基およびテトラヒドロフランのような溶剤の存在下で、式 (IXh) の化合物でアシル化することによって、式 (IIr) (式中、 $R^3$  は  $CO_2R^6$ ) の化合物に変換することができる。該反応は、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリルなどのような適切な溶剤の存在下で行うこともできる。一態様では、反応温度は、約  $22^\circ C \sim 50^\circ C$  に保たれ、反応持続時間は、通常、約 4 時間～約 12 時間の範囲である。

30

## 【0273】

ヘック型炭素-炭素結合形成反応を、式 (IIr) の化合物と、式 (IIs) (式中、 $R^x$ 、 $R^2$  および  $R^5$  は、独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シアノ、カルボアルコキシまたはアルコキシから選択し得る) の化合物との間で行うことができる。合成法として、たとえば、酢酸パラジウムのようなパラジウム触媒、トリフェニルホスフィンのようなリン配位子、トリエチルアミン (TEA) のような塩基およびテトラヒドロフランのような適切な溶剤の存在下での、ヘテロアリールハライド (IIr) および オレフィン (IIs) からの式 (IIt) の化合物の形成が挙げられる。該反応は、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサンなどのような他の適切な溶剤の存在下に行うこともできる。さらにこの反応は、約 1 モル%～約 10 モル%の  $PdCl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$  などを含む (これらに限定されない) パラジウム触媒の存在下でも行うことができる。該反応は、トリブチルホスフィン、トリアリールホスフィン、DPPF、BINAP、DIPHO Sなどを含むリガンドの存在下に行うこともできる。さらに、該反応は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウムなどを含む他の塩基の存在下で行うこともできる。通常、反応温度は、約  $50^\circ C$  から約  $125^\circ C$  の範囲である [Franzen, R., Cana

40

50

dian Journal of Chemistry, 78: pp. 957-962 (2000); Negishi, E. ら, Chemical Review, Vol. 96: pp. 365-394 (1996) 参照]。

【0274】

式(I) (式中、 $R^1$  は、 $(CHR^x)_n R^5$  (式中、 $n$  は1であり、他の置換基および省略記号は全て先に規定したとおり) の化合物を、式(II t) の化合物の還元によって得ることができる。還元合成法として、触媒として炭素上の5~10%パラジウム、ラネーニッケル、ナトリウム (または他の適正な金属 (複数を含む)) アマルガムを含み、水素 (通常、約1 psi ~ 約50 psi) の存在下、エタノール、テトラヒドロフランなどのような極性溶剤中で行う接触水素添加が挙げられるが、これに限定されない。通常、反応温度は、約25℃~約60℃の範囲内である。

10

【0275】

さらなる態様では、式(I) (式中、 $R^1$  は  $(CH_2)_n R^d CO_2 R^e$  であり、 $R^2$  はアルキルであり、特定しない置換基は、式(I) に関して先に開示したように選択される) の化合物を、適正に置換されている前駆体、出発物質および試薬を使用して、スキーム1~5に記載したような類似の手順によって製造することができる。

【0276】

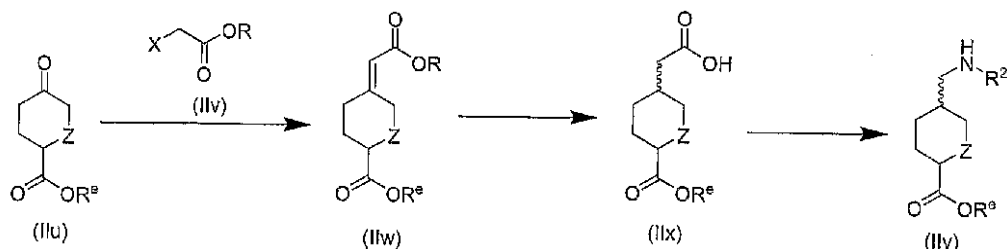
さらに別の態様では、本発明による化合物を、以下のスキームに従って製造することができる。

スキーム6

20

【0277】

【化183】



このスキームでは、式(II y) の化合物を、式(II u) (式中、 $Z$  は  $(CH_2)_r$  ( $r$  は0~2 (両端を含む) の整数)、 $N$  または  $O$  であり;  $R^e$  は式(I) に従って規定) の化合物から出発し、当業者に公知の手順で製造することができる。適用し得る合成方法として、たとえば、以下の順序での反応ステップ、すなわち、1) ウィットチヒ反応; 2) 還元; 3) エステルの加水分解; および4) アミンへの変換が挙げられる。

30

【0278】

式(II y) の化合物は、スキーム1またはスキーム3における式(I a) または(I g) の化合物と反応させ、式(I) の対応化合物を得ることができる。

【0279】

さらに、式(I)、(I a)、(I a'), (II)、(II a)、(II b)、(II c)、(III)、(III a)、(III b)、(III c)、(IV)、(IV a)、(IV b)、(IV c)、(V)、(V a)、(V b)、(V c)、(VI)、(VI a)、(VI b)、(VI c)、(VII)、(VII a)、(VII b)、(VII c)、(VIII)、(VIII a)、(VIII b)、(VIII c)、(II-1)、(II a-1)、(II b-1)、(III-1)、(III a-1)、(III b-1)、(IV-1)、(IV a-1)、(IV b-1)、(V-1)、(V a-1)、(V b-1)、(VI-1)、(VI a-1)、(VI b-1)、(VII-1)、(VII a-1)、(VII b-1)、(VIII-1)、(VIII a-1) および (VII I b-1) などを含む (これらに限定されない)、本明細書に示された式の化合物を、スキーム1~6に記載したように、適正な出発物質および試薬を使用して、以下の類似の手順によって製造することができる。

40

50

## 【0280】

本発明の別の態様では、以下の表に示される化合物を、本明細書で記載するように、スキーム1～6の少なくとも1つに従って、合成することができる。

表19 スキーム1～6の少なくとも1つに従って製造することができる代表的化合物

## 【0281】

## 【化184】

| 項目  | 化合物                                                                                                                                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | (5- { [ (3, 5-ジフルオロベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - ジメチル-アミン                 |
| 2.  | エチル- (1-エチル- (5- { [ (3-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - メチル-アミン |
| 3.  | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - ジメチル-アミン          |
| 4.  | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - ジメチル-アミン              |
| 5.  | (5- { [ (3, 5-ジフルオロベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - エチル-メチル-アミン            |
| 6.  | エチル- (1-エチル- (5- { [ (3-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - メチル-アミン |
| 7.  | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - エチル-メチル-アミン     |
| 8.  | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - エチル-メチル-アミン           |
| 9.  | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 1, 3-ジエチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - エチル-メチル-アミン       |
| 10. | (1, 3-ジエチル-5- { [ (3-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - エチル-メチル-アミン      |
| 11. | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 1, 3-ジエチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - エチル-メチル-アミン       |
| 12. | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - エチル-メチル-アミン           |
| 13. | (6- { [ (3, 5-ジフルオロベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 2, 3-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) - ジメチル-アミン                 |
| 14. | (6- { [ (3-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 2, 3-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) - ジメチル-アミン         |
| 15. | (6- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - 2, 3-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) - ジメチル-アミン          |

## 【0282】

10

20

30

40

【化 1 8 5】

|     |                                                                                                                              |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16. | (6- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -2, 3-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) -ジメチル-アミン        |
| 17. | (6- { [ (3, 5-ジフルオロベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) -エチル-メチル-アミン          |
| 18. | エチル- (3-エチル-6- { [ (3-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) -メチル-アミン |
| 19. | (6- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) -エチル-メチル-アミン   |
| 20. | (6- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -3-エチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) -エチル-メチル-アミン         |
| 21. | (6- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -2, 3-ジエチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) -エチル-メチル-アミン     |
| 22. | (2, 3-ジエチル-6- { [ (3-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) -エチル-メチル-アミン    |
| 23. | (6- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -2, 3-ジエチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) -エチル-メチル-アミン     |
| 24. | (6- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -3-エチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) -エチル-メチル-アミン         |
| 25. | (5- { [ (3, 5-ジフルオロベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 2-ジメチル-1H-ピロール [2, 3-b] ピリジン-6-イル) -ジメチル-アミン               |
| 26. | (5- { [ (3-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 2-ジメチル-1H-ピロール [2, 3-b] ピリジン-6-イル) -ジメチル-アミン       |
| 27. | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 2-ジメチル-1H-ピロール [2, 3-b] ピリジン-6-イル) -ジメチル-アミン        |
| 28. | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1-メチル-1H-ピロール [2, 3-b] ピリジン-6-イル) -ジメチル-アミン            |
| 29. | (5- { [ (3, 5-ジフルオロベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1-エチル-2-メチル-1H-ピロール [2, 3-b] ピリジン-6-イル) -エチル-メチル-アミン          |
| 30. | エチル- (1-エチル-5- { [ (3-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -2-メチル-1H-ピロール [2, 3-b] ピリジン-6-イル) -メチル-アミン |
| 31. | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1-エチル-2-メチル-1H-ピロール [2, 3-b] ピリジン-6-イル) -エチル-メチル-アミン   |
| 32. | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1-エチル-1H-ピロール [2, 3-b] ピリジン-6-イル) エチル-メチル-アミン          |
| 33. | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 2-ジエチル-1H-ピロール [2, 3-b] ピリジン-6-イル) エチル-メチル-アミン      |
| 34. | (1, 2-ジエチル-5- { [ (3-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1H-ピロール [2, 3-b] ピリジン-6-イル) エチル-メチル-アミン     |
| 35. | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 2-ジエチル-1H-ピロール [2, 3-b] ピリジン-6-イル) エチル-メチル-アミン      |

10

20

30

40

【0 2 8 3】

【化 1 8 6】

|     |                                                                                                                     |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36. | (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1-エチル-1H-ピロール [2, 3-b] ピリジン-6-イル) エチル-メチル-アミン |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

CETP活性を調整する本明細書で開示される化合物は、リポタンパク代謝に伴う容態または疾患のような種々の容態または疾患を予防または治療するために使用することができる。特定の理論に縛られるものではないが、CETP活性は、循環コレステロール含有HDLの濃度に影響を及ぼす可能性があると考えられる。CETPの上昇は、LDL-Cおよび／またはVLDL-C濃度と関連して、HDL-C濃度の減少を引き起こすことができる。たとえば、CETPは、コレステリルエステルのHDLからVLDLおよびLDLへの転移においてある役割を果たし、それによって、その1つが新血管系疾患の危険因子（たとえば、HDL-Cの濃度の減少およびVLDL-CおよびLDL-Cの増加）の増加に関連する循環リポタンパクの相対プロファイルを変える。さらに、CETP活性の濃度の増加は、新血管系疾患の危険因子の増加を予測することができる。したがって、CETP活性の調節または抑制は、アテローム性動脈硬化のような新血管系疾患を含む種々の容態または疾患の進行を減少または予防し、後退を促し、または発現の危険因子を減少させるために、リポタンパクの相対濃度を調節する、予防または治療方法になりうる。

10

**【0284】**

ここで考えられる範囲を含む（これに限定されない）、安全で効果のある用量および処方の有効量が被検体に投与される。本明細書で開示される式で表される少なくとも1種の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物は、本明細書で開示するように、他の予防または治療剤とともに、あるいは運動または食事における変化（これらに限定されない）を含む患者の活動の変化を含むステップを必要に応じて含む方法において使用することができる。

20

**【0285】**

一態様では、本発明は、哺乳類の被検体における容態または疾患を治療または予防する方法であって、予防的または治療有効量の本明細書で開示する式で表される少なくとも1種の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物を、被検体に投与することを含む方法を提供する。種々の態様において、容態または疾患は、脂質異常症、アテローム性動脈硬化、末梢血管疾患、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症、低 $\alpha$ -リポ蛋白質血症、新血管系障害（すなわち、狭心症、虚血、発作、心筋梗塞（MI）、再灌流傷害、再発狭窄症、高血圧症）または糖尿病性血管疾患（すなわち、糖尿病性網膜症、エンドトキシン血症）である。

**【0286】**

30

他の1つの態様では、本発明は、哺乳類の被検体におけるCETP活性を減少または抑制する方法であって、本明細書で開示する式で表される少なくとも1種の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物のある量を被検体に投与することを含み、その量は、被検体におけるCETP活性を減少または抑制するのに十分な量である方法を提供する。

**【0287】**

さらに別の態様では、本発明は、哺乳類の被検体における高比重リポタンパク（HDL）を増加させる方法であって、本明細書で開示する式で表される少なくとも1種の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物のある量を被検体に投与することを含み、その量は、被検体における高比重リポタンパク（HDL）を増加させるのに十分な量である方法を提供する。

40

**【0288】**

別の態様では、本発明は、哺乳類の被検体における循環HDLの循環LDL、VLDLまたは総コレステロールに対する比を上昇させる方法であって、予防または治療有効量の、本明細書で開示する式で表される少なくとも1種の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩を、被検体に投与することを含む方法を提供する。

**【0289】**

さらにもう1つの態様では、本発明は、哺乳類の被検体におけるアテローム硬化性病変の発現を減少させるために、HDL-コレステロールのカタボリズムを調節する方法であって、本明細書で開示する式で表される少なくとも1種の化合物および／またはその薬学

50

的に受容可能な塩を含む組成物のある量を被検体に投与することを含み、その量は、HDL-コレステロールのカタボリズムを調節し、それによってアテローム硬化性病変の発現の減少に導くのに十分な量である方法を提供する。

【0290】

さらに別の態様では、本発明は、哺乳類の被検体における低比重リポタンパク（LDL）を減少させる方法であって、本明細書で開示する式で表される少なくとも1種の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物を被検体に投与することを含み、その量は、低比重リポタンパク（LDL）を減少させるのに十分な量である方法を提供する。

【0291】

別の態様では、本発明は、哺乳類の被検体におけるアテローム性動脈硬化を治療または予防する方法であって、予防または治療有効量の本明細書で開示する式で表される少なくとも1種の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩を、被検体に投与することを含む方法を提供する。

【0292】

さらにもう1つの態様では、本発明は、哺乳類の被検体における高脂血症を治療または予防する方法であって、予防または治療有効量の、本明細書で開示する式で表される少なくとも1種の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩を被検体に投与することを含む方法を提供する。

【0293】

本発明の別の態様では、本発明は、哺乳類の被検体におけるCETPが介在する障害を治療または予防する方法であって、予防または治療有効量の本明細書で開示する式で表される少なくとも1種の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩を、被検体に投与することを含む方法を提供する。

【0294】

さらにもう1つの態様では、本発明は、脂質異常症、アテローム性動脈硬化、末梢血管疾患、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症、低 $\alpha$ -リポ蛋白血症、新血管系障害、糖尿病性血管疾患またはエンドトキシン血症を治療または予防する方法を提供する。一態様では、新血管系障害は、狭心症、虚血、発作、心筋梗塞（MI）、再灌流傷害、再発狭窄症または高血圧症である。

【0295】

本発明の化合物は、1種以上のHMG-CoA還元酵素抑制剤のようなLDL-コレステロール低下薬；コレステロール吸収抑制剤；抗肥満薬；リポタンパク障害治療薬；血糖降下剤；インスリン；ピクアナイド剤；スルホニル尿素；チアゾリジンジオン；デュアルPPARアゴニスト；および／またはこれらの混合物と組み合わせて／併用した、前記疾患の治療および／または予防において有用である。HMG-CoA還元酵素抑制剤、ミクロソーム性トリグリセリド輸送タンパク質（MTP）／APOB分泌抑制剤、コレステロール吸収抑制剤、抗肥満薬、血糖降下剤と組み合わせる本発明の化合物は、同時にあるいは相乗的に作用するような時間内に投与することができる。

【0296】

一態様で、本発明は、本明細書で開示する式で表される少なくとも1種の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩および、必要に応じて、血圧降下剤を含む、予防または治療組成物を提供する。高血圧症は、高血圧が持続することの特徴とし得る。たとえば、収縮期血圧が持続的に少なくとも140mmHgであり、拡張期血圧が少なくとも90mmHgである成人は、高血圧として分類される。アテローム性動脈硬化のような高脂血症状態は高血圧症に影響を及ぼす。

【0297】

本発明の化合物を利用する投与法は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および病状を含む種々の要因；治療すべき容態の重篤度；投与の経路；患者の腎機能および肝機能；および使用する特定の化合物またはその塩に従って選択される。通常の熟練した医者、獣

10

20

30

40

50

医または臨床医であれば、容態の進行を予防、対抗または阻むために必要な薬物の有効量を、簡単に決定し、処方することができる。

【0298】

本発明の化合物および組成物は、適正な経路、たとえば、経口的に、腸管外で、静脈内で、内皮的に、筋肉内に、皮下注射で、舌下的に、経皮的に、気管支内に、咽喉頭に、鼻腔内に、クリームまたは軟こう剤によるような局所的に、直腸に、関節内に、槽内に、くも膜下に、経腔的に、腹腔内に、眼内に、吸入によって、口腔内にあるいは経口スプレーまたは鼻腔スプレーとして、投与することができる。

【0299】

示される効果のために使用する場合、本発明の組成物の経口投与量は、約0.01mg/体重1kg/日(mg/kg/日)~約100mg/kg/日の範囲である。有利には、本発明の化合物を、単一1日量を1回投与することができ、あるいは総1日量を、1日で2、3、4回に分けて投与してもよい。さらに、本発明の好ましい化合物は、当業者によく知られた経皮的皮膚パッチの形態を使用し、適切な鼻腔内媒体を局所的に使用した、あるいは経皮的経路を経由した、鼻腔内形態で投与することもできる。経皮的デリバリーシステムの形態で投与するためには、薬物投与は、もちろん、投与の間中、断続的であるより、実質的に連続している。

【0300】

本発明の方法において、本明細書で詳細に記載した化合物は、活性成分を形成することができ、通常、意図する投与の形態、すなわち、経口錠剤、カプセル、エリキシル、シロップなどに関連して、および従来の医薬慣行と一致させて適切に選択された、適切な医薬用希釈剤、賦形剤または担体（ここでは、これらをまとめて、「担体」物質と言う）と混合して、投与される。

【0301】

たとえば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与に関しては、活性薬成分を、ラクトース、デンプン、サッカロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ジカルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどのような経口で非毒性の薬学的に受容可能な不活性担体と組み合わせることができ、液体形態の経口投与に関しては、経口薬成分を、エタノール、グリセロール、水などのような経口で非毒性の薬学的に受容可能な不活性担体と組み合わせることができる。さらに、所望のあるいは必要な場合は、適切なバインダー、潤滑剤、崩壊剤および着色剤を、前記混合物に導入することもできる。適切なバインダーとして、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはβラクトースのような天然の糖類、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムのような天然および合成ガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの投与形態で使用される潤滑剤として、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤として、デンプン、メチルセルロース、カンテン、ベントナイト、キサンチンガムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0302】

医薬組成物

一態様では、本発明は、本明細書で開示する少なくとも1種の化合物を含む組成物を提供する。

【0303】

別の態様では、本発明は、本明細書で開示する少なくとも1種の化合物と、必要に応じて、担体、補助剤、希釈剤、賦形剤、防腐剤、溶媒和物またはこれらの任意の組み合わせから選択される薬学的に受容可能な添加剤と、を含む医薬組成物を提供する。

【0304】

さらにもう1つの態様では、本発明は、  
本明細書で開示する少なくとも1種の化合物と、  
必要に応じて、担体、補助剤、希釈剤、賦形剤、防腐剤、溶媒和物またはこれらの任意の  
組み合わせから選択される薬学的に受容可能な添加剤と、  
を含む医薬組成物であって、  
該医薬組成物は、錠剤、カプセル、シロップ、カシエ剤、粉末剤、顆粒剤、溶液、懸濁液、  
乳液、ポーラス、トローチ剤、座剤、クリーム、ゲル、ペースト、泡沫剤、スプレー、  
エアロゾル、マイクロカプセル、リポソームまたは経皮パッチの形態である医薬組成物を  
提供する。

**【0305】**

10

さらに別の態様では、本発明は、  
本明細書で開示する少なくとも1種の化合物と、  
必要に応じて、担体、補助剤、希釈剤、賦形剤、防腐剤、溶媒和物またはこれらの任意の  
組み合わせから選択される薬学的に受容可能な添加剤と、  
さらに、化学治療剤、免疫抑制剤、サイトカイン、細胞毒性剤、抗炎症剤、抗リウマチ剤、  
抗外套異常剤、心臓血管作用剤またはこれらの任意の組み合わせから選択される剤と、  
を含む医薬組成物を提供する。

**【0306】**

さらに、本明細書で開示される化合物に加えて、本発明の医薬組成物は、さらに、希釈  
剤、バインダー、安定剤、緩衝液、塩、新油性溶剤、防腐剤、アジュバントなど（これら  
に限定されない）のような適切な任意の補助剤の少なくとも1種を含むことができる。本  
発明一態様では、薬学的に受容可能な補助剤を使用する。そのような無菌溶液の例示およ  
び製造方法は、当分野でよく知られており、よく知られたテキスト、たとえば、REMI  
NGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Gennaro,  
Ed., 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990))（これに限定されない）に見出すことができ  
る。投与のモード、化合物の溶解性およ  
び／または安定性が適切な薬学的に受容可能な担体を、ごく普通に選択することができ  
る。

20

経口投与用の医薬組成物

錠剤またはカプセルの形態での経口投与に関して、化合物を、エタノール、グリセロー  
ル、水などのような経口で非毒性の薬学的に受容可能な不活性担体と組み合わせることが  
できる。さらに、所望のまたは必要な場合は、適切なバインダー、潤滑剤、崩壊剤および  
着色剤を混合物に導入してもよい。適切なバインダーとして、デンプン、ゼラチン、グル  
コースまたはβ-ラクトースのような天然糖類、トウモロコシ甘味料アカシア、トラガカ  
ントまたはアルギン酸ナトリウムのような天然および合成ガム、カルボキシメチルセルロ  
ース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられ、これらに限定されない。これ  
らの投与形態で使用される潤滑剤として、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリ  
ウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリ  
ウムなどが挙げられる。崩壊剤として、デンプン、メチルセルロース、カンテン、ペントナ  
イト、キサンチンガムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

**【0307】**

医薬製剤は、ここに開示する任意の式によって示される本発明の化合物の少なくとも1  
種および／またはその薬学的に受容可能な塩を、CETP活性を抑制し、CETP活性に  
起因する種々の容態または疾患を予防または治療するのに有効な量、含む。当業者であ  
れば、そのような有効量を容易に決定することができる。製剤は、必要に応じて、他の成分、  
たとえば抗高血圧薬を含むことができる。

**【0308】**

経口投与に適切な本発明の処方は、カプセル、カシエ剤または錠剤のような分離した単  
位として存在することができ、各単位は、規定量の活性成分を、粉末剤または顆粒剤とし  
て、水性液体または非水性液体の溶液または懸濁液として、または水中油系液体乳液また

50

は油注水系乳液としておよびボーラスなどとして含む。

#### 【0309】

##### 投与の経路

本発明は、さらに、ここで開示する化合物の少なくとも1種の、経口、腸管外、皮下注射、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹腔内、包内、軟骨内、体腔内、脳室内、小脳内、側脳室内、結腸内、頸管内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊髄内、滑液内、胸腔内、子宮内、膀胱内、ボーラス、膣、直腸、トローチ、舌下、鼻腔、イオン注入手段または経皮的手段（これらに限定されない）による経路に関する。

#### 【0310】

##### 用量

本発明の化合物を少なくとも1種含む組成物は、治療効果を達成するのに効果的な頻度および期間投与することができ、そのような頻度でそのような期間、繰り返えられる投与計画と関連して理解されるべきである。ある態様では、組成物を、HSPG発現を増加させるのに効果のある頻度および期間で投与する。ある態様では、組成物を、1日量を1回で投与することができ、あるいは総1日量を、1日あたり、2、3、4回に分けて投与することができる。通常および最も便宜的には、組成物を毎日少なくとも1回投与するが、ある状況では、それより少ない頻度、たとえば、1週間に2回または週単位の投与が効果的な場合もある。最も大きな利点を得るためには、投与を長い期間、たとえば、少なくとも3ヶ月または少なくとも6ヶ月、少なくとも1年、少なくとも約2年、あるいは少なくとも約3年継続すべきである。一態様では、投与を、始まりの時から、その哺乳動物の命の実質的な残りの間継続する。

#### 【0311】

個々の化合物の選択および／または量を、所望であれば、投与の期間を変化することができる。一態様では、本発明の単一組成物を投与の全期間哺乳動物に投与する。他の態様では、少なくとも1種の化合物を含む異なる組成物を、異なる時に哺乳動物に投与する。

#### 【0312】

化合物の用量は、体重基準で調整することができ、したがって、被検体の大きさにかかわらず、どのような被検体にも適切になる。

#### 【0313】

本発明の一態様では、1日の経口投与量は、化合物の総量として、体重1kg当たり少なくとも約0.0001mg含み、たとえば、約0.0001mg～約1000mg、約0.001mg～約100mg、約0.01mg～約10mg、約0.1mg～約5mg、または約1～約3mg/kg体重含む。

#### 【0314】

別の態様では、1日の静脈内注射量は、化合物の総量として、体重1kg当たり少なくとも約0.0001mg含み、たとえば、約0.0001mg～約0.5mg、約0.001mg～約0.25、または約0.01～約0.03mg/kg体重含む。

#### 【0315】

たとえば、経口投与用の錠剤は、総化合物量が、約0.001mg、約0.1mg、約0.2mg、約0.5mg、約1mg、約2mg、約5mg、約10mg、約15mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約800mg、約900mgまたは約1000mg含むように製造することができる。

#### 【0316】

一態様では、組成物の活性成分の含有量は、組成物の少なくとも約0.01重量%、たとえば、組成物の約0.01%～約99%、約0.05%～約90%、約0.1%～約80%、約0.5%～約50重量%である。他の物質と組み合わせて単一投与形態を作ることのできる活性成分の量は、治療する被検体および投与の特定のモードに依存して変化する

10

20

30

40

50

る。

### 【0317】

薬物の有効量は、普通、約0.1mg/kg～約20mg/kg体重/日の投与量レベルで供給される。一態様では、該範囲は、約0.2mg/kg～約10mg/kg体重/日である。別の態様では、該範囲は、約0.5mg/kg～約10mg/kg体重/日である。化合物を約1～約10回/日の投与計画で投与することができる。

### 【0318】

本発明の化合物および自然発生的なものでも組み替え方法によって製造したものでもよい、化学治療剤、免疫抑制剤、サイトカイン、細胞毒性剤、核酸分解化合物、放射性同位元素、レセプターおよびプロドラッグ活性化酵素のような他の治療剤の共投与または順次投与を使用することができる。組み合わせ投与として、分離処方または単一医薬処方を使用する共投与およびどちらかの順番での連続的投与が挙げられ、なかでも、両（あるいは全）活性治療剤が同時にそれらの生理活性を発揮している時間があるのが好ましい。

10

### 【0319】

本発明は、本明細書に記載した特定の手法、合成法、処方、プロトコル、細胞株、構成、および試薬に限定されず、変化し得ることは当然理解される。また、当然ながら、ここで使用される技術用語も、特定の態様を記載する目的のためだけに使用されるものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

### 【0320】

本明細書に記載された全ての公報、特許、参考文献は、記述および開示の目的で提供されたものであり、たとえば、これらの参考文献に記載された構成および方法は、ここに記載した発明に関連して使用される。

20

### 【0321】

定義および技術用語

この開示の式において使用する種々の記号に関して定義する基およびそれらの基で定義される置換基は、以下のように定義し得る。他に規定されない限り、特定の基における炭素原子の数の表示は、いかなるものも、非置換の「ベース」の基に関して言うものであり、したがって、ベース基で挙げられたいかなる置換基も、炭素原子の数はそれ自身の限定であることを始めとし、それ自身の定義として記載されるものである。他に規定されない限り、ある構造の構造異性体は全て、たとえば、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび位置異性体は全て、この定義の範囲内に含まれる。

30

### 【0322】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。

### 【0323】

用語「アルキル」基は、直鎖状および分岐状の両方のアルキル基を言うために使用する。例示的なアルキル基として、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。また、他に規定されない限り、アルキル基は、1～12個の炭素原子を有する。また、他に規定されない限り、ある構造の全構造異性体、たとえば、全エナンチオマーおよび全ジアステレオマーもこの定義内に含まれる。たとえば、他に規定されない限り、用語プロピルは、n-プロピルおよびイソプロピルを含むことを意味し、用語ブチルは、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、sec-ブチルを含むことを意味する。

40

### 【0324】

用語「アリール」は、必要に応じて、6～14個の炭素原子を有する置換単環または多環式芳香族環構造を言う。例示的な基として、フェニル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、インダン、フルオレンなどが挙げられる。他に規定されない限りアリール基は通常、6～14個の炭素原子を有する。

### 【0325】

「アラルキル」は、アリール置換アルキル基であって、アリール基およびアルキル基は本明細書で定義される基を言う。通常、アリール基は、6～14個の炭素原子を有するこ

50

とができ、アルキル基は10個までの炭素原子を有することができる。例示的なアラルキルとして、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、プロピル-2-フェニルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0326】

用語「ハロアルキル」は、少なくとも1個のハロゲンと先に定義したアルキル部分を含有する基を言い、すなわち、ハロアルキルは、1個以上のハロゲンで置換された置換アルキル基である。他に規定されない限り、ある構造の全ての構造異性体、たとえば、全てのエナンチオマーおよび全てのジアステレオマーはこの定義の範囲内に含まれる。例示的なハロアルキル基として、フルオロメチル、クロロメチル、フルオロエチル、クロロエチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。他に規定されない限り、ハロアルキル基は、1

10

#### 【0327】

「シクロアルキル」基は、単環または多環式の環状アルキル基を言う。例示的なシクロアルキル基として、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、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシルが挙げられる。他に規定されない限り、シクロアルキル基は、3~12個の炭素原子を有する。

#### 【0328】

「アルコキシ」基は、-O(アルキル)基であって、アルキルが本明細書で定義される基を言う。したがって、他に規定されない限り、ある構造の全ての異性体は、定義の範囲内に含まれる。例示的なアルキル基として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ

20

#### 【0329】

「アリールオキシ」基は、-O(アリール)基であって、アリールが本明細書で定義される基を言う。したがって、アリールオキシ基のアリール部分は、置換されても非置換であってもよい。例示的なアリールオキシ基として、フェノキシ、ナフチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。他に規定されない限り、アリールオキシ基は、通常、6~

30

#### 【0330】

「ハロアルコキシ」は、ハロ置換基を持つアルコキシ基であって、アルコキシ基およびハロ基は先に定義したとおりの基を言う。例示的なハロアルコキシ基として、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロエトキシ、フルオロエトキシ、クロロエトキシ、トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ(-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)、トリフルオロ-tert-ブトキシ、ヘキサフルオロ-tert-ブトキシ、パーフルオロ-tert-ブトキシ(-OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)などが挙げられる。他に規定されない限り、ハロアルコキシ基は、通常、1~12個の炭素原子を有する。

#### 【0331】

「アルキルチオ」は、-S(アルキル)基であって、アルキル基は先に定義したとおりの基を言う。例示的なアルキル基として、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオなどが挙げられる。他に規定されない限り、アルキルチオ基は、通常、1~12個の炭素原子を有する。

40

#### 【0332】

「ヘテロアリール」は、-O-、>N-、-S-、>NHまたはNRなどから選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する、4~10個の炭素原子の芳香族単環または多環構造であって、Rは、本明細書で定義した、置換または非置換アルキル、アリールまたはアシルである環構造を言う。この態様で、>NHまたはNRは、ヘテロ原子またはヘテロ基が>N-であるとき含まれると考えられる。例示的なヘテロアリール基

50

として、ピラジニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピロール、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、チエノピリミジル、フラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ [1, 3] ジオキソールイル、1, 3-ベンズオキサチオール、キナゾリニル、イソキノリニル、キノリンイル、ピリジル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイロキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルピリジル、チオフェニルなどが挙げられる。他に規定されない限り、ヘテロアリール基は、通常、4～10個の炭素原子を有する。さらに、ヘテロアリール基は、複素環コア構造の環炭素原子に結合することができ、またはピロールのようなN-置換ヘテロアリールに関して、該当する場合は、形式上脱プロトン化しているヘテロ原子を介して複素環コア構造に結合し、ヘテロ原子-ピリミジン環結合を形成することができる。

10

### 【0333】

「ヘテロシクリル」は、 $-O-$ 、 $>N-$ 、 $-S-$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ 、 $>CO$ などから選択されるヘテロ原子またはヘテロ基を有する、3～10員環の非芳香族の飽和または不飽和単環または多環構造であって、Rは、水素または本明細書で定義される、置換または非置換アルキル、アリールまたはアシルである環構造を言う。例示的なヘテロシクリル基として、アジリジニル、イミダゾリジニル、2, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] オキサジアゾレニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チアゾリジニル、1, 3-ジオキサソラニル、1, 4-ジオキサニル、2, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリルなどが挙げられる。他に規定されない限り、ヘテロシクリル基は、通常、2～10個の炭素原子を有する。ヘテロシクリル基は、形式上脱プロトン化しているヘテロ原子を介して結合することができ、あるいはヘテロシクリル基は、ヘテロシクリル基の炭素原子を介して結合することができる。

20

### 【0334】

「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロシクリルの飽和されたサブセットを言い、すなわち、 $-O-$ 、 $>N-$ 、 $-S-$ 、 $>NR^{10}$ 、 $>SO_2$ 、 $>CO$ などから選択されるヘテロ原子またはヘテロ基を少なくとも1個有する、3～10員環の非芳香族の飽和単環または多環構造であって、Rは、水素または、本明細書で定義する置換または非置換アルキル、アリールまたはアシルである環構造である。例示的なヘテロシクロアルキル基として、アジリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルフォリニル、チアゾリジニル、1, 3-ジオキサソラニル、1, 4-ジオキサニルなどが挙げられる。他に規定されない限り、ヘテロシクロアルキル基は、通常、2～10個の炭素原子を有し、別の態様では、2～6個の炭素原子を有する。ヘテロシクロアルキル基は、形式上脱プロトン化したヘテロ原子を介して結合することができ、あるいはヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して結合することができる。

30

### 【0335】

「ヘテロアリールオキシ」基は、ヘテロアリール基のアリールオキシ型類縁体を言う。したがって、ヘテロアリールオキシ基は、本明細書に定義されたヘテロアリール基であって、酸素原子に結合し、式 $[O-$ ヘテロアリール]部分を形成する基である。他に規定されない限り、ヘテロアリールオキシ基は、通常、4～10個の炭素原子を含む。

40

### 【0336】

単環状部分または二環状部分を含む「環状」部分は、他に規定されない限り、本明細書で開示する環状基の全てを含みものであり、たとえば、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクロアルキル基および／またはヘテロアリールオキシ基が挙げられる。

### 【0337】

「アルコシカルボニル」基は、 $-C(O)O$  (アルキル) 基であって、アルコシカルボニル基のアルキル部分は、本明細書に定義するとおりである基を言う。アルコシカルボニル基の例として、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

### 【0338】

50

「アルケニル」基は、アルケン官能基を含む脂肪族炭化水素基であって、脂肪族炭化水素基内のアルケン官能基の位置化学は問われない。他に規定されない限り、アルケニル基は、通常、2～12個の炭素原子を有し、別の態様では、 $C_2-C_{10}$ アルケニル基である。例示的なアルケニル基として、エテニル、プロペニル、ブテニルなどが挙げられ、全ての位置化学体を含む。すなわち、「ブテニル」は、1-ブテニル、2-ブテニルおよび3-ブテニルを含む。

#### 【0339】

「アルキニル」基は、アルキン官能基を含む脂肪族炭化水素基であって、脂肪族炭化水素基内のアルケン官能基の位置化学は問われない。他に規定されない限り、アルキニル基は、通常、2～12個の炭素原子を含み、別の態様では、 $C_2-C_{10}$ アルキニル基である。例示的なアルキニル基として、エチニル、プロピニル、ブチニルなどが挙げられ、全ての位置化学体を含む。すなわち、「ブチニル」は、1-ブチニル、2-ブチニルおよび3-ブチニルを含む。

10

#### 【0340】

「アルコキシアルキル」基は、アルコキシ置換アルキル基であって、アルコキシおよびアルキル基は本明細書で定義されたとおりである基である。他に規定されない限り、アルコキシアルキル基は、通常、2～20個の炭素原子を有する。一態様では、アルコキシアルキル基は、 $(C_1-C_{10})$ アルキル基に結合する $(C_1-C_{10})$ アルコキシ基であって、アルコキシおよびアルキル基は本明細書で定義するとおりである基であり、全ての立体化学体および位置化学体を含む。例示的なアルコキシアルキル基として、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、メトキシイソプロピル、エトキシイソブチルなどが挙げられる。

20

#### 【0341】

本明細書で使用する「アミノアルキル」基は、アミノ置換アルキル基であって、アルキルは本明細書で定義したとおりである基を言う。他に規定されない限り、アミノアルキル基は、通常、1～12個の炭素原子を有し、したがって、代表的なアミノアルキル基は、アミノ $(C_1-C_{12})$ アルキルであり、全ての位置化学体を含む。例示的なアミノアルキル基として、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0342】

「シクロアルキル置換アルキル」基（「シクロアルキルアルキル」基とも言う）は、シクロアルキル置換基で置換されているアルキル基であって、アルキルおよびシクロアルキルは本明細書で定義されたとおりである基を言う。したがって、シクロアルキル基部分は、単環または多環式アルキル基である。他に規定されない限り、シクロアルキルアルキル基は、炭素原子が該基のアルキル部分とシクロアルキル部分との間でどのように分布していてもそれにかかわりなく、20個までの炭素原子を有することができ、全ての可能性のある立体化学体および全ての位置化学体を含む。たとえば、一態様で、シクロアルキル置換アルキルは、 $C_1-C_{10}$ アルキル基に結合する $(C_3-C_{10})$ シクロアルキルであって、該シクロアルキル部分は、単環または多環式であるものを含むことができる。例示的なシクロアルキルアルキル基として、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチル、シクロオクチルメチル、シクロオクチルエチル、シクロオクチルプロピルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

#### 【0343】

「シクロアルコキシ」基（あるいは「シクロアルキルオキシ」基とも言う）は、本明細書では、 $-O$ （シクロアルキル）置換基、すなわち、シクロアルキル基を含むアルコキシド型部分であって、シクロアルキルは本明細書で定義するとおりである部分を言う。したがって、シクロアルキル基部分は単環または多環式アルキル基であり、他に規定されない限

50

り、シクロアルキルアルキル基は、20個までの炭素原子を有することができる。一態様では、シクロアルコキシ基は、 $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル-O-基である。例示的なシクロアルコキシ基として、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキシオキシなどが挙げられる。

#### 【0344】

「アシル」基は、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル-CO-基であって、この構造において使用される $(C_1 - C_{10})$ アルキル基は、CO基と他の化学基の両方に結合するアルキル-リンカー部分を言う基を言う。アシル基の例として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0345】

「アルケニレン」基は、 $C_2 - C_{10}$ 鎖中に少なくとも1個のC=C二重結合を含む $(C_2 - C_{10})$ 炭化水素リンカーを言う。アルケニレン基の例として、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH=CH-$ などが挙げられるが、これらに限定されない。他に規定されない限り、アルケニレン基は、2~10個の炭素原子を有する。

#### 【0346】

「ハロアルコキシアルキル」基は、ハロアルキル-O- $(C_1 - C_{10})$ アルキル基、すなわち、ハロアルコキシ置換アルキル基であって、ハロアルコキシおよびアルキルは、本明細書で定義するとおりである基を言う。他に規定されない限り、シクロアルキルアルキル基は、炭素原子が該基のハロアルコキシ部分とアルキル部分との間でどのように分布していようとそれにかかわりなく、20個までの炭素原子を有することができ、全ての可能性のある立体化学体および全ての位置化学体を含む。一態様では、たとえば、ハロアルコキシアルキルは、ハロアルキル-O- $(C_1 - C_{10})$ アルキルであって、該基は、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル部分に結合する $(C_1 - C_{10})$ ハロアルキル基である。例示的なハロアルコキシアルキル基として、トリフルオロメトキシメチル、クロロメトキシエチル、フルオロエトキシエチル、クロロエトキシエチル、トリフルオロメトキシプロピル、ヘキサフルオロエトキシエチルなどが挙げられる。

20

#### 【0347】

「モノアルキルアミノ」基は、1個のアルキル基で置換されているアミノ基、すなわち、モノ $(C_1 - C_{20})$ アルキルアミノ基を言う。他に規定されない限り、モノアルキルアミノ基は、20個までの炭素原子を有することができる。一態様では、モノアルキルアミノ基は、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル置換アミノ基である。例示的なモノアルキルアミノ基として、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノなどが挙げられる。

30

#### 【0348】

「ジアルキルアミノ」基は、2個の独立して選択されるアルキル基で置換されたアミノ基、すなわち、ジ $(C_1 - C_{10})$ アルキルアミノ基を言う。他に規定されない限り、ジアルキルアミノ基は、20個までの炭素原子を有することができる。例示的なジアルキルアミノ基として、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。

40

#### 【0349】

さらに、本明細書で使用される、追加の用語および語句の意味は以下のように定義することができる。

#### 【0350】

本明細書で使用する用語「化合物」は、単数および複数の両方を含み、任意の単一の、少なくともここで開示される作用を有する単位または組み合わされた単位、そのような単位の混合物、フラグメント、類縁体または誘導体を含む。

#### 【0351】

本明細書で使用する用語「物質」は、特定の種類または構成の任意の物質を広く言う。「物質」の例として、化学元素、分子、化合物、混合物、組成物、乳液、化学治療剤、

50

薬理学的作用物質、ホルモン、抗体、成長因子、細胞因子、核酸、タンパク質、ペプチド、ペプチド模倣化合物、ヌクレオチド、炭水化物およびそのような単位の組み合わせ、フラグメント、類縁体または誘導体を挙げることができるが、これらに限定されない。

#### 【0352】

本明細書で使用する用語「治療」、「治療すること」、「治療する」などは、一般的に、哺乳動物が、哺乳動物の容態または疾患を改善するために、所望の薬理学的および／または生理学的効果を得る目的をもって、直接または間接的に医療に付される、任意の方法、適用、治療法を言う。効果は、部分的または完全な安定性の点において、治療的でありえ、疾患に起因し得る疾患および／または悪影響を治すことができる。また効果は、たとえば、疾患症状の抑制（すなわち、その発現の捕捉）または疾患症状を除去（すなわち、疾患または症状の後退を起こす）を誘発することもできる。

10

#### 【0353】

本明細書で使用される用語「治療有効量」は、本明細書で開示する少なくとも1種の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の量であって、哺乳動物、系、組織、細胞において探求される生理的または医学的な効果をもたらすのに十分な量を言う。

#### 【0354】

本明細書で使用される用語「予防すること」、「予防する」、「予防」などは、一般的に、臨床的に明らかな容態または疾患の発現を予防するために、または容態または疾患の発現を前臨床段階で予防するために、所望の薬理学的および／または生理学的効果を得る目的をもって、哺乳動物が付される任意の方法、適用または治療法を言う。効果は、完全にまたは部分的に予防し、または容態または疾患の、またはその症状の発現の危険因子を減少させる点において、予防的でありえる。

20

#### 【0355】

本明細書で使用される用語「予防的に有効な量」は、細胞、組成、系または哺乳動物において予防するために探求される、生理的または医学的效果の存在の危険因子を予防または減少させる薬剤または医薬の量である。

#### 【0356】

本明細書で使用される「活性化」は、情報伝達系または生物学的反応の任意の変化を言い、たとえば、基礎レベルを超える増加、抑制状態から基礎レベルへの回復、基礎レベルを超える経路の刺激が挙げられる。

30

#### 【0357】

一般的に、当該分野の技術では、安定な分子の全てに関して、原子価を一定に保たなければならないことは公知である。したがって、他に明示されない限り、式Iを含む全構造において原子価を完全にするために、水素原子が必要であり、使用可能である。

#### 【0358】

本明細書で記載した公報および特許は、記述の目的で開示したものであり、たとえば、これらの後方および特許に示されている構成および方法は、ここに記載した発明に関連して使用される。発明者らには、先行発明によって、そのような公報、特許または他の開示を予期する権利がないと理解すべきではない。

#### 【0359】

参照によって本明細書に組み入れられた任意の文献によって示される定義または用法が、本明細書で示す定義または用法と抵触範囲で、本明細書で示す定義または用法が統制する。

40

#### 【0360】

出願人が、たとえば、温度範囲、原子の数の範囲、モル比などあるタイプの範囲を開示または請求する場合、出願人は、そのような範囲およびその中に包含される任意の部分範囲および部分範囲の組み合わせが理論的に包含し得る、それぞれの可能な数値を独立して開示または請求することを意図する。たとえば、出願人がある数の炭素原子を有する化学的部分を開示または請求する場合、出願人の意図は、そのような範囲が包含することができ、本明細書の開示と一致するそれぞれの可能な数を、独立して開示または請求すること

50

である。たとえば、Rは12個までの炭素原子を有するアルキル基から独立して選択されるという開示、あるいはこれに代わるものとして本明細書で使用されているような、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12個の炭素原子を有する炭化水素基から独立して選択されうるR基およびこれらの2つの数の間の任意の範囲、たとえば、 $C_3 \sim C_8$ アルキル基を言い、また、これらの2つの数字の間の範囲の任意の組み合わせ、たとえば、 $C_3 \sim C_5$ 炭化水素基および $C_7 \sim C_{10}$ 個の炭化水素基も含む。他の例では、モル比は、通常、約0.1～約1.1の範囲に及ぶという開示によって、出願人は、モル比は、約0.1:1、約0.2:1、約0.3:1、約0.4:1、約0.5:1、約0.6:1、約0.7:1、約0.8:1、約0.9:1、約1.0:1または約1.1:1から選択できるということを示すことを意図する。

10

## 【0361】

何らかの事情で出願人が開示の最大範囲未満を請求することを選択した場合、たとえば、出願人が出願時に気づいていない参考文献があった場合、出願人は、範囲に従ってあるいは類似の任意の方法で請求してもよい、前記基の範囲内の任意の部分範囲または部分範囲の組み合わせを含む、基の任意の独立した構成を条件からはずすまたは除外する権利を留保する。さらに、もし何らかの事情で、出願人が開示の最大範囲未満を請求することを選択した場合、たとえば、出願人が出願時に気づいていない参考文献があった場合、出願人は、その置換基、化合物、リガンド、構造、または基、あるいは請求する基の任意の構成を、個々の条件からはずすまたは除外する権利を留保する。

20

## 【0362】

以下の参考例がある複素環式化合物を開示する。

表20 複素環式化合物を開示する参考例

## 【0363】

## 【化187】

| 広報または特許番号    | 発明の名称                                                                                                                                                                            |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO2005097806 | Preparation of heterocyclic piperidine derivatives as inhibitor of cholesterol ester transfer protein                                                                            |
| WO2005095395 | Preparation of 1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphthyridin-4-amines as cholesteryl ester transfer protein inhibitors                                                                     |
| WO2005095409 | Preparation of 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amines as cholesteryl ester transfer protein inhibitors                                                                              |
| WO2005030185 | Method using cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors for inhibiting remnant lipoprotein production                                                                  |
| US2004039018 | Use of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors and antihypertensive agents and optional HMG-CoA reductase inhibitors for the treatment of cardiovascular conditions |
| WO2000017165 | Preparation of 4-amino-substituted 2-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines as CEPT inhibitors                                                                                 |
| US2004053842 | Therapeutic use and pharmaceutical compositions of cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors and optional HMG-CoA reductase inhibitors and/or antihypertensive agents |
| WO2003000295 | Self-emulsifying formulations of cholesteryl ester transfer protein inhibitors and surfactants                                                                                   |

30

40

## 【0364】

【化 1 8 8】

|              |                                                                                                                                   |    |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| WO2002011710 | Pharmaceutical compositions of cholesteryl ester transfer protein inhibitors                                                      | 10 |
| US2003198674 | Controlled release dosage forms containing cholesteryl ester transfer protein inhibitor                                           |    |
| WO2003063832 | Pharmaceutical compositions comprising a solid amorphous dispersion of CETP inhibitors                                            |    |
| US2003104063 | Pharmaceutical compositions containing a solid dispersion of a poorly-soluble drug in a matrix and a solubility-enhancing polymer |    |
| US2003054037 | Pharmaceutical compositions of adsorbates of amorphous drug                                                                       |    |
| US2003170309 | Pharmaceutical compositions containing polymer and drug assemblies                                                                |    |
| US2003072801 | Pharmaceutical compositions comprising concentration-enhancing polymers                                                           |    |
| US2004185102 | Dosage forms comprising a CETP inhibitor and an HMG-CoA reductase inhibitor                                                       | 20 |
| WO2005000811 | Preparation of 3-aminopyrrolidines as inhibitors of monoamine uptake                                                              |    |
| US2005049239 | Preparation of aroylpiperidines and related compounds as selective inhibitors of the type 2 glycine transporter (GlyT2)           |    |
| WO2005021525 | Preparation of aroylpiperidines and related compounds as selective inhibitors of the type 2 glycine transporter (GlyT2)           |    |
| WO2004078169 | Use of EP2 selective receptor agonists in medical treatment of pulmonary hypertension and other conditions                        | 30 |
| WO2004078128 | Preparation of pyridine-containing diaryl ureas useful in the treatment of cancer and other disorders                             |    |
| WO2004073709 | Preparation of tertiary amino compounds as antimicrobial agents                                                                   |    |
| WO2003087088 | Preparation of pyridone and pyrimidone compounds as inhibitors of the enzyme Lp-PLA2                                              |    |
| WO2003030909 | Preparation of 2- and 4-aminopyrimidines N-substituted by a bicyclic ring for use as kinase inhibitors in the treatment of cancer |    |
| WO2002090349 | Pyridylmethylantranilamide N-oxides as inhibitors of VEGFR II kinase                                                              | 40 |
| WO2002070462 | Preparation of aminodicarboxylic acids for the treatment of cardiovascular diseases                                               |    |

【0 3 6 5】

【化 1 8 9】

|              |                                                                                                                                                                                                     |    |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| WO2002068417 | Heteropolycyclic compounds, particularly pyridyl- and phenyl-substituted 1,2,4-oxadiazoles and analogs, and their use as metabotropic glutamate receptor antagonists for inhibiting neuronal damage |    |
| WO2002042273 | Preparation of aromatic acid derivatives useful as serine protease inhibitors                                                                                                                       |    |
| WO2002022584 | Preparation of substituted heterocyclic aryl-alkyl-aryl compounds as thrombin inhibitors                                                                                                            |    |
| WO2001085671 | Preparation of (heterocyclyl)anthranilamides as inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors                                                                                          | 10 |
| WO2001060458 | Piperazine inhibitors of prenyl-protein transferase for antitumor use                                                                                                                               |    |
| WO2001060369 | Piperazine inhibitors of prenyl-protein transferase for antitumor therapy                                                                                                                           |    |
| WO2001056560 | Preparation of substituted amino acids as neutral sphingomyelinase inhibitors                                                                                                                       |    |
| WO2001022954 | Indolyl-3-glyoxylic acid derivatives comprising therapeutically valuable properties                                                                                                                 |    |
| WO2001000623 | Method of producing nitroguanidine and nitroenamine derivatives                                                                                                                                     | 20 |
| JP2001163779 | Prostaglandin receptor agonists and prodrugs for treatment of male erectile disorder                                                                                                                |    |
| EP1108426    | Prostaglandin receptor agonists and prodrugs for treatment of male erectile disorder                                                                                                                |    |
| DE19962300   | Preparation of N-(pyridin-4-yl) [1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamides as antitumor agents                                                                                                      |    |
| US2001014690 | Preparation of N-(pyridin-4-yl) [1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamides as antitumor agents                                                                                                      |    |
| US6432987    | Preparation of N-(pyridin-4-yl) [1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamides as antitumor agents                                                                                                      | 30 |
| CA2395259    | Preparation of N-(pyridin-4-yl) [1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamides as antitumor agents                                                                                                      |    |
| WO2001047913 | Preparation of N-(pyridin-4-yl) [1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamides as antitumor agents                                                                                                      |    |
| DE19930075   | Preparation of aminoarylsulfonamides as antivirals                                                                                                                                                  |    |
| WO2001002350 | Preparation of aminoarylsulfonamides as antivirals                                                                                                                                                  |    |
| WO2000050398 | Preparation of phenyl and pyridinyl derivatives as NK-1 receptor antagonists                                                                                                                        |    |
| US6121271    | Preparation of naphtho[2,3-b]heteroar-4-yl derivatives for treating metabolic disorders related to insulin resistance or hyperglycemia                                                              | 40 |

【0 3 6 6】

【化 1 9 0】

|              |                                                                                                                                         |    |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| DE19845202   | Hair growth atimulant                                                                                                                   |    |
| WO2000019969 | Hair growth atimulant                                                                                                                   |    |
| WO9951224    | Preparation of indolylglyoxylamides as antitumor agents                                                                                 |    |
| WO9919300    | Preparation of prostaglandin agonists and their use to treat bone disorders                                                             |    |
| US6008362    | Elevation of HDL cholesterol by 2-(4-chloro-1-aryl-butylidene)- hydrazinecarbothioamides                                                |    |
| US5977170    | Preparation of 4- [(aminothioxomethyl)hydrazono]-4-arylbutyl carbamates as elevators of HDL cholesterol                                 | 10 |
| JP11209366   | Preparation of chromans and pharmaceuticals for treatment of heart failure                                                              |    |
| WO9857928    | Elevation of HDL cholesterol by 2-(4-chloro-1-aryl-butylidene)hydrazinecarbothioamides                                                  |    |
| WO9857927    | Elevation of HDL cholesterol by 4- [(aminothioxomethyl)hydrazono]-4-arylbutyl carbamates                                                |    |
| WO9857925    | Elevation of HDL cholesterol by 2- [(aminothioxomethyl)hydrazono]-2-arylethyl carbamates                                                |    |
| WO9827053    | Preparation of sulfonamide and carboxamide derivatives as drugs                                                                         | 20 |
| WO9809946    | Preparation of new, N-substituted indole-3-glyoxylamides as antiasthmatics, antiallergic agents and immunosuppressants/immunomodulators |    |
| DE19615262   | Phenylglycinol amides as antiatherosclerotic agents                                                                                     |    |
| EP802188     | Phenylglycinol amides as antiatherosclerotic agents                                                                                     |    |
| WO9616650    | Antibacterial or bactericide comprising 2-aminothiazole derivative and salts thereof                                                    |    |
| US5491152    | ACAT-inhibiting derivatives of cyclic ethers and sulfides for the treatment of atherosclerosis                                          |    |
| JP08092225   | Preparation of O-(1,2,4-triazol-5-yl)glycolamide derivatives as herbicides                                                              | 30 |
| JP08092224   | Preparation of 3,5-diphenyl-1,2,4-triazole derivatives as insecticides and acaricides                                                   |    |
| WO9505363    | Amidine derivatives with nitric oxide synthetase activities                                                                             |    |
| US5422355    | Antidepressant (arylalkyl)amines as GABA autoreceptor agonists                                                                          |    |
| DD294706     | Antidepressant (arylalkyl)amines as GABA autoreceptor agonists                                                                          |    |
| US5086073    | Antidepressant (arylalkyl)amines as GABA autoreceptor agonists                                                                          | 40 |
| US5260331    | Antidepressant (arylalkyl)amines as GABA autoreceptor agonists                                                                          |    |

【 0 3 6 7】

## 【化 1 9 1】

|            |                                                                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| JP07285962 | Preparation of (pyridyloxy)pyrazole derivatives as herbicides                                                                        |
| WO9413636  | Preparation of N-carbamoyl-2-[(aminoalkyl)carbamoylalkoxy]azetidinones and analogs as elastase inhibitors                            |
| US5348953  | Preparation of azetidinones as antiinflammatory and antidegenerative agents                                                          |
| CN1068815  | Preparation of azetidinones as antiinflammatory and antidegenerative agent                                                           |
| ZA9204659  | Preparation of azetidinones as antiinflammatory and antidegenerative agent                                                           |
| AU9218582  | Preparation of azetidinones as antiinflammatory and antidegenerative agent                                                           |
| AU660026   | Preparation of azetidinones as antiinflammatory and antidegenerative agent                                                           |
| WO9413636  | Preparation of azetidinones as antiinflammatory and antidegenerative agent                                                           |
| EP604798   | N-arylhydrazine derivatives as insecticides and acaricides                                                                           |
| EP585500   | Diaryl piperazineacetamides as antimuscarinic agents                                                                                 |
| WO9405648  | Diaryl piperazineacetamides as antimuscarinic agents                                                                                 |
| WO9310099  | Pyrazoleglycolamide derivatives as agrochemicals                                                                                     |
| EP553016   | Preparation of naphthalene amides and sulfonamides, their pharmaceutical formulations, and their affinity for serotonergic receptors |
| JP01104052 | Preparation of pyridine derivatives as leukotriene antagonists and vasodilators                                                      |

出願人は、示された請求項、ここで開示された任意のクラスまたはサブクラス、ここで示した参考文献を含む任意の参考文献に開示された任意の化合物または化合物の基を含む、現在継続中の任意の請求項から、あるいはここに存在するまたはこの開示に基礎を置く別の出願に存在する任意の請求項から、条件からはずすまたは限定する権利を留保する。

## 【0368】

以下の頭文字、略語、用語および定義は、この開示を通して使用されている。以下の頭文字、略語、用語および定義は、実験項目を通して使用されている。頭文字および略語：THF（テトラヒドロフラン）、DMF（N，N－ジメチルホルムアミド）、IPA（イソプロパノール）、TBAB（テトラ－n－ブチルアンモニウムブロミド）、DCM（ジクロロメタン）、DCE（ジクロロエタン）、EDCI [1－（3－ジメチルアミノプロピル）－3－エチルカルボジイミド塩酸塩]、DIBAL（水素化ジイソブチルアルミニウム）、TBAB（テトラブチルアンモニウムブロミド）、LAH（水素化リチウムアルミニウム）、gまたはgm（グラム）、L（リットル）、mL（ミリリットル）、mp（融点）、rtまたはRT（室温）、aq（水性）、min（分）、hまたはhr（時間）、atm（圧）、conc.（濃縮された）、MSまたはmass spec（質量分光／スペクトル）、NMR（核磁気共鳴）、IR（赤外スペクトル分析）、RB（丸底）、RBF（丸底フラスコ）。これらの略語に加えて、化学部分に関する標準的化学略語、たとえば、Meはメチル、Etはエチルなども明細書を通して使用される。NMR略語：br（広い）、apt（明らか）、s（1重線）、d（2重線）、t（3重線）、q（4重線）、dq（4重の2重線）、dd（2重の2重線）、dt（3重の2重線）、m（多重線）。

## 【0369】

10

20

30

40

50

## 一般的な合成手順

室温は、周辺温度範囲として定義され、通常、約20℃～約35℃である。アイスバス（碎氷および水）の温度は、通常、約-5℃to～約0℃の範囲として定義される。還流での温度は、第一反応溶剤の沸点の±15℃として定義される。一晚は、約8～約16時間の時間範囲として定義される。真空ろ過（水流吸引器）は、起こっている圧力の範囲を言い、通常、約5mmHg～約15mmHgである。真空下で乾燥は、通常、約0.1mmHg～約5mmHgの範囲の圧力で高真空ポンプを使用することを言う。中和は、代表的な通常、酸を基礎とする中和法として定義され、pH指示紙を使用して、約pH6～約pH8のpH範囲を示す。食塩水は、飽和塩化ナトリウム水溶液を言う。窒素雰囲気は、油気泡システムでDrierite（商標）カラムを通る窒素ガスの正の静圧として定義する。濃水酸化アンモニウムは、約15M溶液として定義する。融点は、水銀温度計で測定し、補正を行わない。

10

## 【0370】

カラムまたは薄膜クロマトグラフィーの溶離剤は全て、容量：量（v：v）溶液として調製し、報告した。反応の検査または生成物の単離のために使用された溶剤、試薬および溶剤および／または試薬の量は、特定の反応または単離すべき生成物に関して測定される場合、通常、有機化学合成の当業者が使用するものである。たとえば、1）碎氷量は、通常、反応のスケールに依るが、約10g～約1000gであり、2）カラムクロマトグラフィーにおいて使用されるシリカゲル量は、物質の量、混合物の複雑さ、使用するクロマトグラフィーカラムのサイズに依存し、通常、約5g～約1000gの範囲であり、3）抽出溶剤容量は、反応の大きさに依るが、通常、約10mL～約500mLの範囲であり、4）化合物単離で使用される洗浄剤は、反応の大きさに依るが、約10mL～約100mLの溶剤または水性試薬を使用し、5）乾燥試薬（炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム）は、乾燥すべき溶剤の量および含水量に依るが、約5g～約100gの範囲である。

20

## 分光光学的手順および他の機器の手順

NMR ここで記載する<sup>1</sup>H スペクトルは、Varian Gemini 200MHzスペクトル計を使用して得た。特定の試料のために使用されるスペクトル計電界強度およびNMR溶剤は、実施例に示し、あるいは図に示した任意のNMRスペクトル上で示す。通常、<sup>1</sup>H NMRケミカルシフトは、内部標準としてのテトラメチルシラン（TMS）（d=0ppm）から低場への百万分率（ppm）のd値として報告する。固体または液体試料は、適切なNMR溶剤（通常、CDCl<sub>3</sub>またはDMSO-d<sub>6</sub>）に溶解してNMR試料チューブ中に置き、データは、スペクトル計機器マニュアルに従って集めた。ほとんどの試料は、可変温度モード内、通常、約55℃で分析したが、ある試料に関するあるデータは、周辺プローブ温度でプローブを使用して集め、NMRデータは、Varianが提供するソフトウェア、VNMR6.1Gバージョンを使用して加工した。

30

## 【0371】

本発明を、以下の実施例によってさらに説明するが、実施例は、この開示の範囲に関していかなる方法でも限定となると考えるべきではなく、説明のためだけのものである。一方、手段には、本明細書の開示を読んだ後、本発明の精神から逸脱することなく、当業者に示唆する種々の他の実施態様、変法、および均等物があることを明確に理解すべきである。したがって、当業者は、実験および実施例をどのように実行するかを、以下の例示、置換基、試薬または条件を様々に変更することによって開示することを理解するであろう。以下の実施例において、温度、圧力、時間、重さ、パーセント、濃度、範囲、ケミカルシフト、頻度、モル比、などを含む任意の測定値は、それぞれ「約」であることは、当然である。

40

## 【実施例】

## 【0372】

## 実施例1

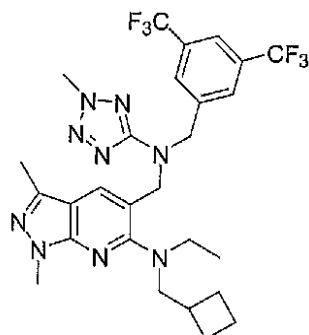
(5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチルーベンジル) - (2-メチルー2H-テ

50

トラゾール-5-イル)-アミノ]メチル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-シクロブチルメチル-エチル-アミンの合成

【0373】

【化192】

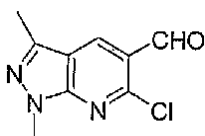


10

ステップ(i): 6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドの合成

【0374】

【化193】



20

無水酢酸(6.62 mL, 70 mmol)および2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イルアミン(5.0 g, 45 mmol)の混合物を、90~100℃で4時間撹拌しながら加熱した。揮発分を真空で蒸発させた後、オキシ塩化リン(18.5 mL, 200 mmol)を加え、混合物を、90~95℃で3時間撹拌しながら加熱した。その後、混合物の内部温度を90~95℃に保ちながら、無水DMF(9.2 mL, 120 mmol)を30分かけてゆっくりを加えた。さらに2時間撹拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、砕氷(100~120 g)上に注いだ。析出した固体をろ過し、水洗し、真空下で乾燥した。次いで、黄色味を帯びた固形生成物を塩化メチレン(100 mL)に溶解し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を真空下蒸発させ、所望の生成物を単黄色固体(4.1 g)として得た。収率: 44% 融点: 152~153℃

30

【0375】

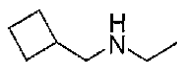
【化194】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

ステップ(ii): シクロブチルメチル-エチル-アミンの合成

【0376】

【化195】



40

塩化シクロブタンカルボニル(4.0 mL, 35 mmol)を、窒素下、0~5℃で、エチルアミン[20 mL, 2 Mテトラヒドロフラン(THF)溶液]および無水塩化メチレン(25 mL)中のトリエチルアミン(4.85 mL, 35 mmol)の氷冷した溶液にゆっくりと加えた。20分撹拌した後、混合物を20~25℃に暖め、さらに5~7時間撹拌した。混合物を5~10%の炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぐことによって反応を停止した。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を蒸発させ、シクロブタンカルボン酸エチルアミドを淡黄色液体として得た。これは、室温に放置すると固化した。

【0377】

次いで、リチウムアルミニウムヒドライド(30 mL, 2 MのTHF溶液)を、窒素

50

雰囲気下で、シクロブタンカルボン酸エチルアミド（4.45 g, 35 mmol）の無水THF（10 mL）溶液にゆっくりと加えた。20℃で1時間攪拌した後、反応を穏やかに3時間還流した。室温に冷却した後、反応を1Nの水酸化ナトリウム水溶液で停止し、ろ過し、析出物をジエチルエーテルで洗浄した。ろ液を組み合わせ、これを濃縮して、シクロブチルメチルエチルアミンを無色の液体として得た。（2.0 g）収率：50%

【0378】

【化196】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.61-2.54 (m, 4H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.04-1.56 (m, 6H),

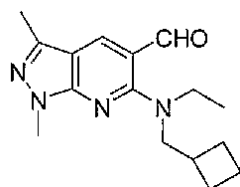
1.22 (bs, 1H), 1.07 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H).

10

ステップ (iii) : 6-(シクロブチルメチルエチルアミノ)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドの合成

【0379】

【化197】



20

炭酸カリウム（0.83 g, 6 mmol）を、窒素下、6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド（1.04 g, 5.0 mmol）およびシクロブチルメチルエチルアミン（0.8 g, 7.0 mmol）の無水DMF（8 mL）溶液に加えた。室温で0.5時間攪拌した後、反応混合物を80℃で14時間加熱した。その後、反応を室温まで冷却し、水（30 mL）および酢酸エチル（30 mL）を加え、有機相を水性混合物から分離した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を真空で蒸発させた。残渣を、シリカゲルを使用するクロマトグラフィー（200-400 mesh）で精製し、20~60%ヘキサン：酢酸エチルで溶離し、標題化合物を淡黄色液体として得た。（1.23 g）収率：87%

【0380】

【化198】

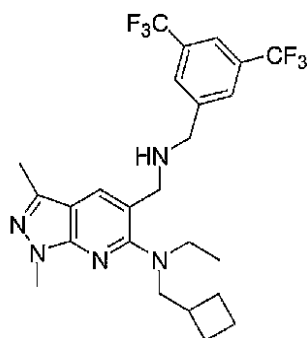
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.99 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.52-3.44 (m,

4H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.04-1.60 (m, 6H), 1.25 (t,  $J=7.04$  Hz, 3H).

ステップ (iv) : {5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ]-6-メチル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル}-シクロブチルメチルエチルアミンの合成

【0381】

【化199】



40

6-(シクロブチルメチルエチルアミノ)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド（0.38 g, 1.3 mmol）およびピ

50

ストリフルオロメチルーベンジルアミン (0.32 g, 1.3 mmol) の無水 MeOH (5.0 mL) 溶液に、氷酢酸 (0.2 mL) を加え、得られた混合物を室温で 20 分攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.245 g, 4 mmol) をゆっくり加え、反応物を、室温で一晩攪拌した。真空下揮発分を蒸発させた後、水 (30 mL) および酢酸エチル (30 mL) を残渣に加え、有機相を分離した。有機相を集め、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルを使用するクロマトグラフィー (200~400 メッシュ) で精製し、1~5% の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH で溶離し、標題化合物を無色液体として得た。(0.265 g) 収率: 40%

【0382】

【化200】

10

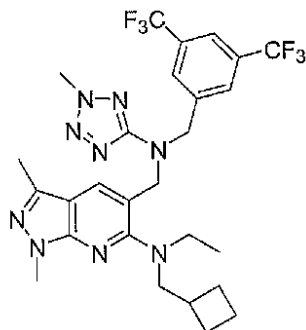
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 7.96-7.88 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.87-1.46 (m, 6H), 1.06 (t,  $J=7.04$  Hz, 3H).

ステップ (v) : (5- { [ (3, 5-ビストリフルオロメチルーベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロブチルメチルーエチルーアミンの合成

【0383】

【化201】

20



無水炭酸カリウム (0.138 g, 1 mmol) を、室温で、{5- [3, 5-ビストリフルオロメチルーベンジルアミノ) -メチル] -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル} -シクロブチルメチルーエチルーアミン (0.25 g, 0.49 mmol) および臭化シアン (0.106 g, 1 mmol) の無水 MeOH 溶液に加えた。2 時間攪拌した後、揮発分を真空下で蒸発させた。水 (30 mL) および酢酸エチル (30 mL) を残渣に加え、有機相を水性混合物から分離した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を真空下で蒸発させた。

【0384】

粗残渣を無水 DMF (4.5 mL) に溶解し、この溶液に、室温で、アジ化ナトリウム (0.195 g, 3.0 mmol) および塩化アンモニウム (0.16 g, 3.0 mmol) を加えた。室温で 15 分攪拌した後、反応混合物を 95 °C で 5 時間加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、水 (30 mL) および酢酸エチル (30 mL) を加え、有機相を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を真空下で蒸発させた。NaOH 水溶液 (1 N) を室温に加え、残渣を溶解した。次いで、この溶液に、塩化メチレン (6 mL)、硫酸ジメチル (0.1 mL, 1 mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム (0.01~0.02 g) を加え、得られた混合物を一晩攪拌した。次いで、有機相を分離し、水性相を塩化メチレン (2 x 20 mL) でバック抽出した。有機抽出物を組み合わせ、食塩水で洗浄し、溶剤を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルを使用するクロマトグラフィー (200~400 メッシュ) で精製し、5~20% のヘキサン : EtOAc で溶離し、標題化合物を無色濃厚液として得た。(0.06 g) 収率: 21%

純度: 99.58% (HPLC: YMC C8, 30:70 [ $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.01 M

50

, pH 3.2) : CH<sub>3</sub>CN] , R<sub>t</sub> 24.01分)

【0385】

【化202】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7.71 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 7.26 Hz, 2H), 3.14 (q, *J* = 7.04 Hz, 2H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.91-1.78 (m, 4H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* 596 (M+1)<sup>+</sup>.

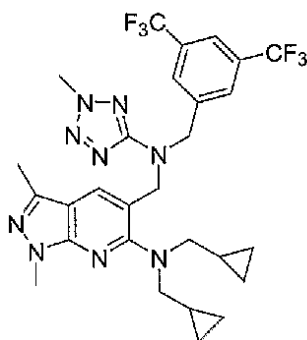
10

#### 実施例 2

(5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -ビス-シクロプロピルメチルアミンの合成

【0386】

【化203】



20

ステップ (iii) において、シクロブチルメチル-エチル-アミンの代わりにビス-シクロプロピルメチルアミン (以下の文献、米国特許第3, 546, 295号に開示される方法で生成) を使用して、実施例1に記載の手順で、標題化合物を無色濃厚液として得た。(0.17g) 収率: 28%

純度: 98.29% (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01M, pH 3.2) : CH<sub>3</sub>CN] , R<sub>t</sub> 20.72分)

【0387】

【化204】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7.70-7.59 (m, 4H), 4.86 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.12 (d, *J* = 6.58 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 0.99-0.87 (m, 2H), 0.38-0.33 (m, 4H), 0.07-0.032 (m, 4H).

MS (ESI) *m/z* 608 (M+1)<sup>+</sup>.

30

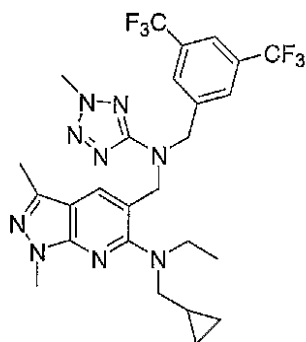
40

#### 実施例 3

(5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロプロピルメチル-エチル-アミンの合成

【0388】

## 【化 2 0 5】



ステップ (i i i) において、シクロブチルメチルエチルアミンの代わりにシクロプロピルメチルエチルアミン（以下の文献、米国特許第 3, 546, 295 号に開示される方法で生成）を使用して、実施例 1 に記載の手順で、標題化合物を無色濃厚液として得た。（0.2 g）収率：37%

純度：98.19%（HPLC：YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M, pH 3.2)]:CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 16.17 分)

## 【0389】

## 【化 2 0 6】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71-7.61 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.30 (q, *J* = 7.04 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 6.59 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H), 0.99-0.88 (m, 1H), 0.40-0.35 (m, 2H), 0.07-0.049 (m, 2H).

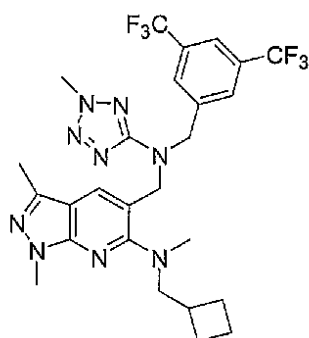
MS (ESI) *m/z* 582 (M+1)<sup>+</sup>.

## 実施例 4

(5-{[(3,5-ビスートリフルオロメチルベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]メチル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-シクロブチルメチルメチルアミンの合成

## 【0390】

## 【化 2 0 7】



ステップ (i i i) において、シクロブチルメチルエチルアミンの代わりにシクロブチルメチルメチルアミン（エチルアミンの代わりにメチルアミンを用いて、実施例 1、ステップ (i i) に記載した手順で、無色液体として得た）を使用して、実施例 1 に記載の手順で、標題化合物を無色濃厚液として得た。（0.23 g）収率：31%

純度：98.78%（HPLC：YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M, pH 3.2)]:CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 18.6 分)

## 【0391】

【化 2 0 8】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 7.71-7.58 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.12 (d,  $J=7.04$  Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.58-2.44 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.98-1.55 (m, 6H).

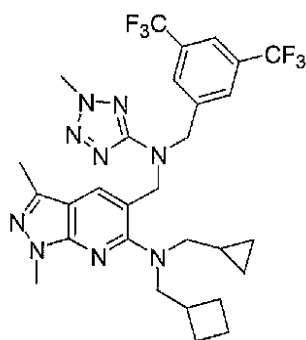
MS (ESI)  $m/z$  582 ( $M+1$ ) $^+$ .

## 実施例 5

(5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロブチルメチル-シクロプロピルメチル-アミンの合成

【0 3 9 2】

【化 2 0 9】



ステップ (i i i) において、シクロブチルメチル-エチル-アミンの代わりにシクロブチルメチル-シクロプロピルメチル-アミンを使用して、実施例 1 に記載の手順で、標題化合物を薄黄色固体として得た。(0.106 g) 収率: 15% 融点: 84~85℃ 純度: 95.76% (EPLC: YMC C8, 30:70 [ $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.01 M, pH 3.2):  $\text{CH}_3\text{CN}$ ],  $R_t$  25.44分)

【0 3 9 3】

【化 2 1 0】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 7.69 (s, 1H), 7.63-7.58 (m, 3H), 4.82 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.32 (d,  $J=7.04$  Hz, 2H), 2.97 (d,  $J=6.59$  Hz, 2H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.86-1.50 (m, 6H), 0.92-0.86 (m, 1H), 0.41-0.35 (m, 2H), 0.066-0.016 (m, 2H).

MS (ESI)  $m/z$  622 ( $M+1$ ) $^+$ .

## 実施例 6

(5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - (2, 2-ジメチル-プロピル) -エチル-アミンの合成

【0 3 9 4】

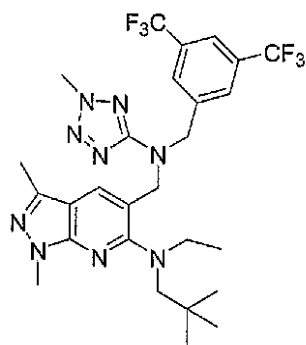
10

20

30

40

## 【化 2 1 1】



10

ステップ (i i i) において、シクロブチルメチルエチルアミンの代わりに 2, 2-ジメチルプロピルエチルアミンを使用して、実施例 1 に記載の手順で、標題化合物を薄黄色固体として得た。(0. 28 g) 収率: 41% 融点: 72~73℃  
純度: 95. 57% (HPLC: YMC C8, 30: 70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0. 01 M, pH 3. 2): CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 21. 15分)

## 【0 3 9 5】

## 【化 2 1 2】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.01 (q, *J* = 7.04 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H), 0.63 (s, 9H).

20

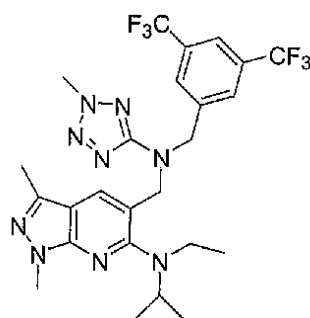
MS (ESI) *m/z* 598 (M + 1)<sup>+</sup>.

## 実施例 7

(5 - { [ (3, 5-ビストリフルオロメチルベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] メチル} - 1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - エチルイソプロピルアミンの合成

## 【0 3 9 6】

## 【化 2 1 3】



30

ステップ (i i i) において、シクロブチルメチルエチルアミンの代わりにエチルイソプロピルアミンを使用して、実施例 1 に記載の手順で、標題化合物を無色濃厚液として得た。(0. 23 g) 収率: 38%  
純度: 99. 05% (HPLC: YMC C8, 30: 70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0. 01 M, pH 3. 2): CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 17. 9分)

40

## 【0 3 9 7】

## 【化 2 1 4】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 7.72-7.61 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.48-3.32 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.08 (d,  $J = 5.67$  Hz, 6H), 0.95 (t,  $J = 6.82$  Hz, 3H).

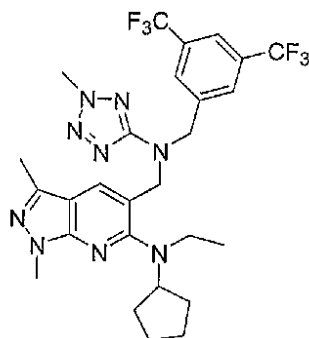
MS (ESI)  $m/z$  570 ( $M + 1$ ) $^+$ .

## 実施例 8

(5 - { [ (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ ] メチル } - 1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - イル) - シクロペンチル - エチル - アミンの合成

## 【0 3 9 8】

## 【化 2 1 5】



ステップ (i i i) において、シクロブチルメチル - エチル - アミンの代わりにシクロペンチルエチル - アミンを使用して、実施例 1 に記載の手順で、標題化合物を無色固体として得た。(0.14 g) 収率: 30% 融点: 43 ~ 44 °C  
純度: 95.57% (HPLC: YMC C8, 20:80 [ $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.01 M, pH 3.2):  $\text{CH}_3\text{CN}$ ],  $R_t$  5.81 分)

## 【0 3 9 9】

## 【化 2 1 6】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 7.70-7.59 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.22 (q,  $J = 7.04$  Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.76-1.32 (m, 8H), 0.90 (t,  $J = 7.04$  Hz, 3H).

MS (ESI)  $m/z$  596 ( $M + 1$ ) $^+$ .

## 実施例 9

(5 - { [ (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ ] メチル } - 1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - イル) - シクロペンチル - シクロプロピルメチル - アミンの合成

## 【0 4 0 0】

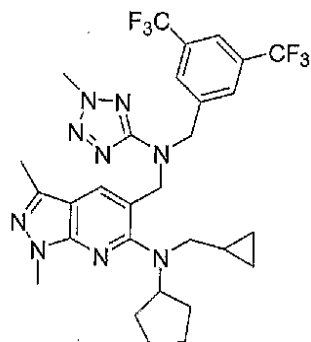
10

20

30

40

## 【化 2 1 7】



ステップ (i i i) において、シクロブチルメチルエチルアミンの代わりにシクロペンチルシクロプロピルメチルアミンを使用して、実施例 1 に記載の手順で、標題化合物を無色液体として得た。(0.25 g) 収率: 46 %

純度: 86.56 % (HPLC: YMC C8, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M, pH 3.2): CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 9.10 分)

## 【0 4 0 1】

## 【化 2 1 8】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.72-7.64 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.05 (d, J = 6.58 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.80-1.42 (m, 8H), 0.88-0.74 (m, 1H), 0.25-0.21 (m, 2H), (-0.084)-(-0.102) (m, 2H).

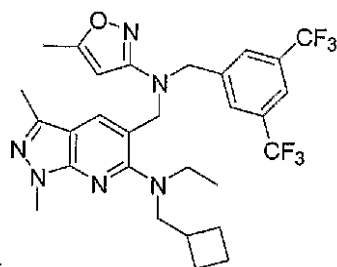
MS (ESI) m/z 622 (M+1)<sup>+</sup>.

## 実施例 10

(5-[(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]メチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-シクロブチルメチルエチルアミンの合成

## 【0 4 0 2】

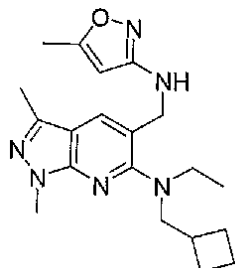
## 【化 2 1 9】



ステップ (i) : シクロブチルメチル-1,3-ジメチル-5-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミノ)-メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル}-エチルアミンの合成

## 【0 4 0 3】

## 【化 2 2 0】



10

20

30

40

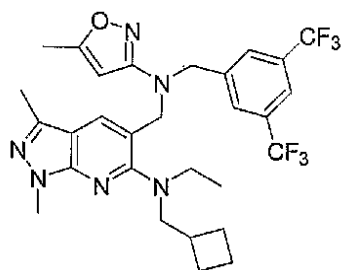
50

5-メチル-イソオキサゾール-3-イルアミン (0.37 g, 3.8 mmol) を、窒素下で、6-(シクロブチルメチル-エチル-アミノ)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド (0.54 g, 1.9 mmol) の無水クロロホルム (20 mL) および酢酸 (0.2 mL) 溶液に加えた。室温で15分攪拌した後、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (1.20 g, 5.7 mmol) をゆっくり加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。真空中でクロロホルムを蒸発させた後、水 (30 mL) および酢酸エチル (30 mL) を残渣に加えた。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して化合物を得た。これをさらに精製することなく使用した。

ステップ (i i) : (5-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミノ]-メチル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-シクロブチルメチル-エチル-アミンの合成

【0404】

【化221】



水素化ナトリウム [0.06 g, (鉍物油中の60%分散物)] を、室温で攪拌しながら、シクロブチルメチル- {1,3-ジメチル-5-[(5-メチル-イソオキサゾール-3-イルアミノ)-メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル}-エチル-アミン (0.225 g, 0.6 mmol) の無水DMF (3 mL) 溶液に加えた。この混合物を1時間攪拌した後、臭化3,5-ビス-トリフルオロメチルベンジル (0.13 mL, 0.7 mmol) をゆっくり加え、攪拌をさらに12時間続けた。酢酸エチル (30 mL) および水 (30 mL) を加え、層分離を行った。水性層を酢酸エチル (2 × 30 mL) でバック抽出した。有機抽出物を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。粗残渣を、シリカゲルを使用するクロマトグラフィー (200~400メッシュ) で精製し、25~50%ヘキサン：酢酸エチルで溶離し、標題化合物を無色濃厚液として得た。(0.10 g) 収率：29%

純度：98.52% (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M, pH 3.2): CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 29.71分)

【0405】

【化222】

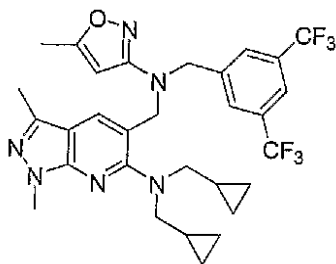
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.20 (d, J = 7.04 Hz, 2H), 3.10 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.85-1.56 (m, 6H), 1.05 (t, J = 7.04 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 595 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 11

(5-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミノ]-メチル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-ビス-シクロプロピルメチルアミンの合成

【0406】

## 【化 2 2 3】



1) ステップ (i) で、6-(シクロブチルメチルエチルアミノ)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドの代わりに6-(ビス-シクロプロピルメチルアミノ)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドを使用し、2) ステップ (ii) で、水素化ナトリウムおよびDMFの代わりに、それぞれ、ナトリウムt-ブトキシドおよび無水THFを使用したこと以外は、実施例10に記載の手順で、標題化合物を無色濃厚液として得た。(0.03 g) 収率: 19%

純度: 92.72% (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M, pH 3.2): CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 26.04分)

## 【0407】

## 【化 2 2 4】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.72-7.66 (m, 4H), 5.53 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.08 (d, J = 6.59 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.81-0.94 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 4H), 0.066-0.0314 (m, 4H).

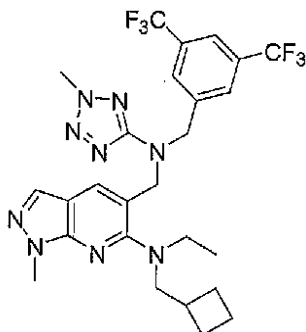
MS (ESI) *m/z* 607 (M+1)<sup>+</sup>.

## 実施例 12

(5-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-シクロブチルメチルエチルアミンの合成

## 【0408】

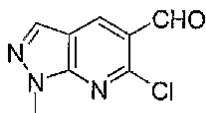
## 【化 2 2 5】



ステップ (i): 6-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドの合成

## 【0409】

## 【化 2 2 6-1】



ヒドラジン水化物 (9.7 mL, 200 mmol) を、5~10℃で10分かけ激しく

攪拌したアクリロニトリル（13.5 mL, 205 mmol）の無水EtOH（105 mL）溶液に加えた。添加が完了した後、反応物を室温で24時間攪拌し、次いで、5～10℃に冷却し、ここにp-ホルムアルデヒド（6.4 g, 220 mmol）をゆっくりと加えた。得られた混合物を室温でさらに3時間攪拌を続けた。真空でエタノールを蒸発させ、粘稠な黄色油状物を得、これを1-プロパノール（30 mL）で希釈した。この溶液に固体NaOH（0.2 g）を加え、この混合物を4時間還流加熱した。揮発分を蒸発させた後、暗褐色油状物をシリカゲルでろ過し、1～5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOHで洗浄した。ろ液を合わせ、これを蒸発させ、淡黄色液体を得た。液状化合物を無水酢酸（15.2 mL）に溶解し、100℃で3時間加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、オキシ塩化リン（49.0 mL, 540 mmol）、次いでDMF（31.0 mL）をゆっくりと30分かけて加えた。この混合物を室温で30分攪拌した後、反応物を100℃で5時間加熱し、次いでRTまで冷却し、ゆっくりと氷-水に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（3×50 mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、これを硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、1～5% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOHで溶離して、6-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドを薄黄色油状物として得た。（1.8 g），収率：6%

【0410】

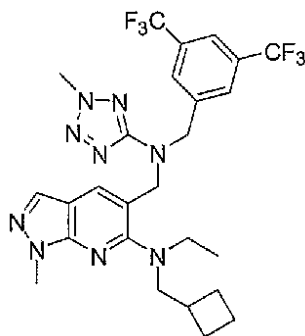
【化226-2】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.5 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.15 (s, 3H).

ステップ (i i) : (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ ] メチル } - 1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル) - シクロブチルメチル-エチル-アミンの合成

【0411】

【化227】



ステップ (i i i) において、6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドの代わりに6-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドを使用したこと以外は、実施例1に記載する手順で、標題化合物を無色濃厚液として得た。（0.49 g）収率：42%  
純度：98.82%（HPLC：YMC C8, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>（0.01 M, pH 3.2）: CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 9.08分）

【0412】

【化228】

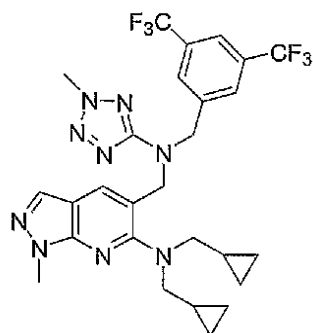
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71-7.69 (m, 3H), 7.61 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.22 (d, J=7.04 Hz, 2H), 3.18 (q, J=7.04 Hz, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 4H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.04 Hz, 3H).

MS (ESI) m/z 582 (M+1)<sup>+</sup>.

(5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] メチル} -1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -ビス-シクロプロピルメチル-アミンの合成

【0413】

【化229】



10

ステップ (i i i) において、シクロブチルメチル-エチルアミンの代わりにビス-シクロプロピルメチルアミンを、および6-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボアルデヒドの代わりに6-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボアルデヒドを使用したこと以外は、実施例1に記載する手順で、標題化合物を薄黄色油状物として得た。(0.31g) 収率: 60%

20

純度: 97.38% (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01M, pH 3.2): CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 31.25分)

【0414】

【化230】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74-7.67 (m, 3H), 7.60 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.11 (d, J = 6.59 Hz, 4H), 0.97-0.87 (m, 2H), 0.38-0.32 (m, 4H), 0.059-0.006 (m, 4H).

MS (ESI) m/z 594 (M+1)<sup>+</sup>.

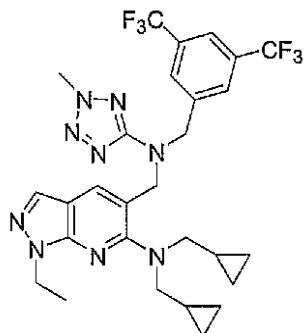
30

#### 実施例 14

(5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] メチル} -1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -ビス-シクロプロピルメチル-アミンの合成

【0415】

【化231】



40

ステップ (i i i) において、シクロブチルメチル-エチルアミンの代わりにビス-シクロプロピルメチルアミンを、および6-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ] ピリジン-5-カルボアルデヒドの代わりに6-クロロ-1-エチル-1

50

H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボアルデヒドを使用したこと以外は、実施例 1 に記載する手順で、標題化合物を無色油状物として得た。(0.37 g) 収率: 45%

純度: 96.36% (HPLC: YMC C8, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M, pH 3.2): CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 26.80分)

【0416】

【化232】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78-7.64 (m, 5H), 4.85 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.50 (q, *J*=7.27 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.12 (d, *J*=6.36 Hz, 4H), 1.56 (t, *J*=7.27 Hz, 3H), 0.97-0.87 (m, 2H), 0.37-0.34 (m, 4H), 0.065-0.035 (m, 4H).

10

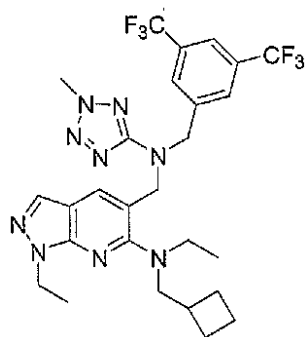
MS (ESI) *m/z* 608 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 15

(5-{[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]メチル}-1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)-シクロブチルメチル-エチル-アミンの合成

【0417】

【化233】



20

ステップ (iii) において、6-クロロ-1, 3-ジメチル 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボアルデヒドの代わりに 6-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボアルデヒドを使用したこと以外は、実施例 1 に記載する手順で、標題化合物を無色粉末として得た。(0.36 g) 収率: 36% 融点: 76-77°C

30

純度: 97.85% (HPLC: YMC C8, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M, pH 3.2): CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 9.81分)

【0418】

【化234】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74-7.71 (m, 3H), 7.63 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (q, *J*=7.27 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 4H), 2.56-2.48 (m, 1H), 1.87-1.47 (m, 9H), 1.06 (t, *J*=7.04 Hz, 3H).

40

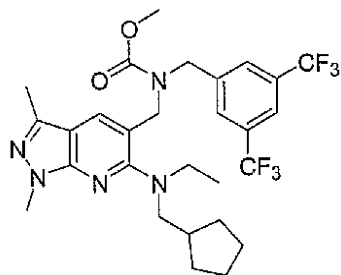
MS (ESI) *m/z* 596 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 16

(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[6-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステルの合成

【0419】

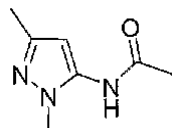
## 【化 2 3 5】



ステップ (i) : N-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アセトアミ  
ドの合成 10

## 【0 4 2 0】

## 【化 2 3 6】



ピリジン (7.1 mL, 90 mmol) を、0℃で、2,5-ジメチル-2H-ピラゾ  
ール-3-イルアミン (10 g, 90 mmol) の無水酢酸 (46 mL) 溶液に加え、得  
られた混合物を室温で30分攪拌した。溶剤を真空下で除去し、標  
題化合物を褐色味を帯 20  
びた液体として得た。(13.7 g) 収率: 100%

## 【0 4 2 1】

## 【化 2 3 7】

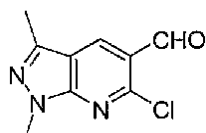
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.91 (bs, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.67-3.56 (m, 3H), 2.19-2.11  
(m, 6H).

ES-MS *m/z* 154 (*M*<sup>+</sup>+1, 100%).

ステップ (ii) : 6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリ  
ジン-5-カルボアルデヒドの合成

## 【0 4 2 2】

## 【化 2 3 8】



N-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アセトアミド (13.7 g,  
89 mmol) およびオキシ塩化リン (68.4 mL, 44.5 mmol, 使用の前に  
蒸留) の混合物を、窒素雰囲気下で攪拌しながら2時間、90~95℃に加熱し、次いで  
同じ温度で20分かけ、DMF (19.6 mL, 26.7 mmol) をゆっくりと加えた  
。3時間攪拌した後、反応物を0℃に冷却し、碎氷をゆっくり加え、30分攪拌を続けた 40  
。得られた個体をろ過し、水および石油エーテルで洗浄し、薄黄色固体を得た。(7.8  
g) 収率: 43%

## 【0 4 2 3】

## 【化 2 3 9】

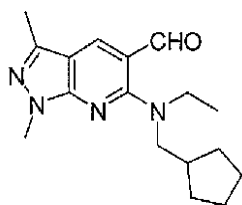
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

CI-MS *m/z* 210 (*M*<sup>+</sup>+1, 100%).

ステップ (iii) : 6-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-1,3-ジメ  
チル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボアルデヒドの合成

## 【0 4 2 4】

## 【化 2 4 0】



6-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボアルデヒド (5 g, 0.023 mol) および炭酸カリウム (9.9 g, 0.0717 mol) の DMF (75 mL) 懸濁液を、室温で 20 分撹拌した。次いで、シクロペンチルメチルエチル-アミン (4.25 g, 33.0 mmol) を加え、反応物を 8 時間還流した。反応物を室温まで冷却した後、水 (500 mL) を反応混合物に加え、酢酸エチル (3×400 mL) で抽出し、有機相を合わせ、これを乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲル (100~200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン中、10% 酢酸エチルで溶離し、純粋な生成物を無色ゴム状塊として得た。(76%)

## 【0 4 2 5】

## 【化 2 4 1】

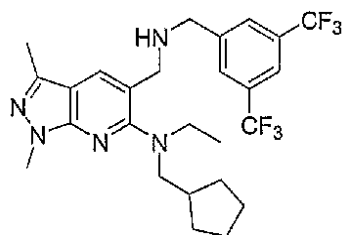
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.01 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.30 (m, 1H), 1.71-1.47 (m, 8H), 1.18 (t,  $J=14.0$  Hz, 3H),

ES-MS  $m/z$  301 ( $M^++1$ , 80%).

ステップ (iv) : {5-[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル}-シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

## 【0 4 2 6】

## 【化 2 4 2】



6-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボアルデヒド (5.3 g, 17.0 mmol) および 3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジルアミン (4.7 g, 0.019 mol) の混合物を MeOH および酢酸 (2 滴) 中、室温で 30 分撹拌した。0℃に冷却後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.2 g, 35.0 mmol) を約 10 分かけてゆっくり加えた。室温で 30 分撹拌した後、反応混合物を真空濃縮した。水 (50 mL) を残渣に加え、30 分撹拌した。固体をろ取し、水、次いで石油エーテルで洗浄し、真空感想し、無色固体を得た。(72%)

## 【0 4 2 7】

## 【化 2 4 3】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89-7.86 (m, 4H), 4.19-4.08 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.62-1.41 (m, 8H), 1.11 (t,  $J=14.0$  Hz, 3H),

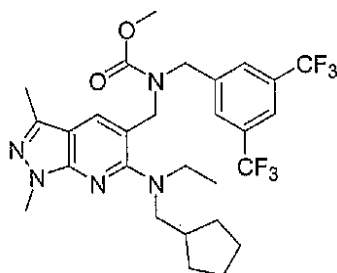
ES-MS  $m/z$  528 ( $M^++1$ , 100%).

ステップ (v) : (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[6-(シクロペ

ンチルメチル-エチル-アミノ)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステルの合成

【0428】

【化244】



10

{5-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル}-シクロペンチルメチル-エチル-アミン(0.25g, 0.47mmol)および炭酸カリウム(0.19g, 1.4mmol)の混合物を、THF(10mL)中、室温で20分撹拌した。その後、メチルクロロホルメート(0.55mL, 0.7mmol)を加え、撹拌を一晩続けた。この混合物に水(100mL)を加え、生成物を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、濃縮し、残渣を、230~400メッシュシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン中、20%酢酸エチルで溶離し、純粋な生成物を無色ゴム状塊として得た。(55%)

20

【0429】

【化245】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73-7.54 (m, 4H), 4.64-4.36 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.13-3.08 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.56-1.25 (m, 8H), 1.03 (t,  $J$  = 14.0 Hz, 3H).

ES-MS  $m/z$ : 586 ( $M^+ + 1$ , 100%).

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3498, 2957, 2346, 2185, 1623, 1457, 1370, 1278, 1191, 1133, 907

30

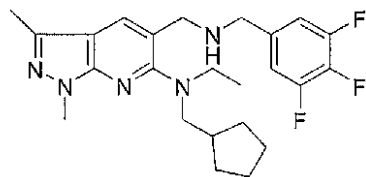
#### 実施例17

シクロペンチルメチル-エチル-(5-{[(3,4,5-トリフルオロ-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アミンの合成

ステップ(i): シクロペンチルメチル-エチル-{5-[(3,4,5-ジフルオロ-ベンジルアミノ)-メチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル}-アミンの合成

【0430】

【化246】



40

実施例16のステップ(iii)で得た6-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド(0.30g, 1.00mmol)、3,4,5-トリフルオロベンジルアミン(0.161g, 1.0mmol)および酢酸(0.120g, 2.0mmol)を、25mLの丸底フラスコに加え、次いで、5mLのMeOHを加えた。この混合物を、25~35℃

50

で15分撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（0.189 g, 3.0 mmol）を少量ずつ加えた。混合物を室温で1時間撹拌した後、MeOHを真空下で除去し、水を粗混合物に加えた。混合物を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出し、有機相を合わせ、これを飽和炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を蒸発させて、生成物を油状物として得た。（0.44 g）収率：90%

【0431】

【化247】

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.09 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.20-3.16 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.48-2.42 (m, 1H), 1.87-1.42 (m, 8H), 1.05 (t,  $J=7.3$  MHz, 3H), 0.88-0.85 (m, 1H).

10

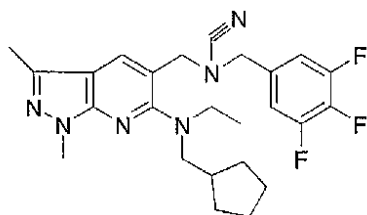
MS  $m/z$  (CI-MS): 432 ( $M^+ + 1$ , 100%).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2928, 1612

ステップ (ii) : [6-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルメチル-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-シアナミド]の合成

【0432】

【化248】



20

シクロペンチルメチル-エチル- {5-[(3,4,5-ジフルオロベンジルアミノ)-メチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル}-アミン（0.450 g, 1.0 mmol）のMeOH（15 mL）溶液に、 $\text{N}_2$ 雰囲気下で、炭酸水素ナトリウム（0.168 g, 2.0 mmol）、次いで臭化シアン（0.126 g, 1.20 mmol）を加え、この混合物を室温で0.5時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空濃縮し、残渣を水に溶解し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、これを硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗生成物を得た。該粗生成物を、10%酢酸エチルおよび石油エーテルを使用し、100~200メッシュシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物を油状物として得た。（59%）

30

【0433】

【化249】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88 (s, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.97 (s, 5H), 3.21-3.14 (m, 4H), 2.56-2.48 (m, 4H), 1.95-1.72 (bs, 4H), 1.53-1.12 (m, 4H), 1.07 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

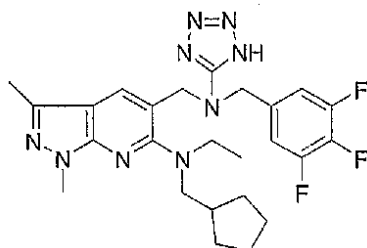
40

MS  $m/z$  (CI-MS): 457 ( $M^+ - 16$ , 100%).

ステップ (iii) : シクロペンチルメチル-エチル- (5-{[(3,4,5-トリフルオロベンジル)-(1H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アミンの合成

【0434】

## 【化 2 5 0】



攪拌された [6-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルメチル-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-シアナミド (0.280 g, 0.590 mmol) および塩化アンモニウム (0.160 g, 2.95 mmol) の乾燥 DMF (10 mL) 懸濁液に、アジ化ナトリウム (0.195 g, 2.95 mmol) を加え、反応混合物を 100℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、氷水を加え、この混合物を 30 分間攪拌し、次いで、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。有機相をあわせ、これを硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸留して、生成物を油状物として得た。(90%)

## 【0 4 3 5】

## 【化 2 5 1】

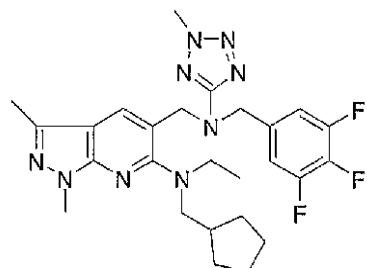
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.38 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.27 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.89-1.57 (bs, 8H), 1.20 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).

MS  $m/z$  (CI-MS): 500 ( $M^+$  - 13, 100%).

ステップ (iv) : シクロペンチルメチル-エチル-(5-{[(3,4,5-トリフルオロベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アミンの合成

## 【0 4 3 6】

## 【化 2 5 2】



シクロペンチルメチル-エチル-(5-{[(3,4,5-トリフルオロベンジル)-(1H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-アミン (0.420 g, 0.818 mmol) の水 (4 mL) 懸濁液に、水酸化ナトリウム (0.065 g, 1.630 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 15 分攪拌した。その後、DCM (5 mL)、硫酸ジメチル (0.113 g, 0.90 mmol)、および臭化テトラブチルアンモニウム (0.013 g, 0.050 mmol) を順番に反応混合物に加えた。反応物を室温で 0.5 時間攪拌した。有機相を水性層から分離し、水性層を DCM (3×10 mL) でバック抽出し、有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、5% EtOAc および石油エーテルを使用して、100~200 メッシュシリカゲル上で、カラムクロマトグラフィーによって精製し、シクロペンチルメチル-エチル-(5-{[(3,4,5-ジフルオロベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-

5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-アミンを淡黄色固体として得た。(45%) 融点: 100°C

【0437】

【化253】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63 (s, 1H), 6.82-6.78 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.24-3.13 (m, 4H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 4H), 1.05 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H).

MS  $m/z$  (CI-MS) 514 ( $M^+$  - 13, 100%).

10

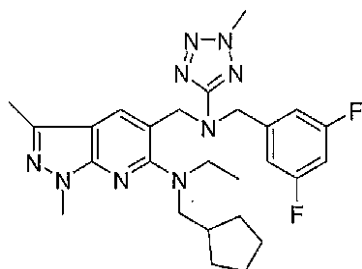
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2926, 1528

#### 実施例 18

シクロペンチルメチルエチル-(5-{[(3, 5-ジフルオロベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-アミンの合成

【0438】

【化254】



20

ステップ(i)において、3, 4, 5-トリフルオロベンジルアミンの代わりに3, 5-ジフルオロベンジルアミンを用いて、実施例17に記載した手順で、標題化合物を得た。

純度: 96.93%

【0439】

【化255】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62 (s, 1H), 6.70-6.62 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.61-1.42 (m, 8H), 1.08-1.02 (m, 3H).

MS  $m/z$  (CI-MS) 510 ( $M^+$  + 1, 100%).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 2864, 1599

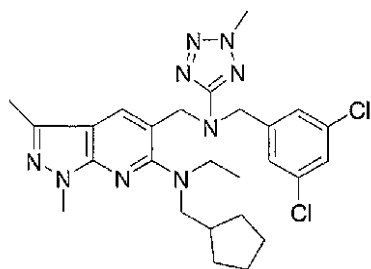
#### 実施例 19

シクロペンチルメチル-(1, 3-ジメチル-5-{[(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-(3, 5-ジクロロベンジル)-アミノ]-メチル}-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-エチルアミンの合成

【0440】

40

【化 2 5 6】



ステップ (i) において、3, 4, 5-トリフルオロベンジルアミンの代わりに3, 5-ジクロロベンジルアミンを用いて、実施例 17 に記載した手順で、標題化合物を得た。  
純度：95.0%

【0 4 4 1】

【化 2 5 7】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.57 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.73 (s, 2H) 4.46 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.67 (s, 3H), 3.18-3.12 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.58-1.43 (m, 8H), 1.10-1.02 (m, 4H).

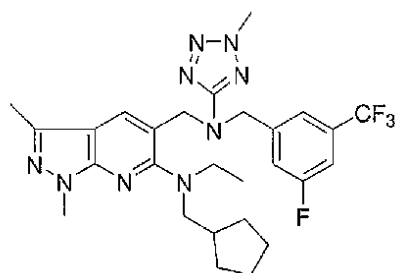
MS  $m/z$  (CI-MS) 541 ( $\text{M}^+$ , 100%).

実施例 20

シクロペンチルメチル-エチル- (5- { [ (3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -アミンの合成

【0 4 4 2】

【化 2 5 8】



ステップ (iv) において、3, 5-ビス-トリフルオロベンジルアミンの代わりに3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジルアミンを、およびステップ (iii) においてシクロブチルメチル-エチル-アミンの代わりにシクロプロピルメチル-エチル-アミンを使用して、実施例 1 に記載した手順で標題化合物を得た。

純度：95.72%

【0 4 4 3】

【化 2 5 9】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.18-7.09 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.58-1.41 (m, 8H), 1.19-1.02 (m, 3H).

MS  $m/z$  (CI-MS) 560 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

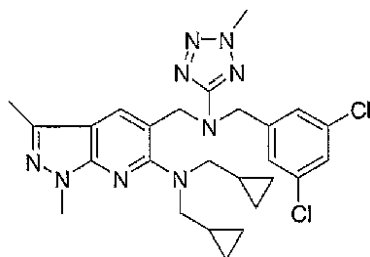
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2867, 1610, 1583, 1344, 1132

実施例 21

ビス-シクロプロピルメチル- (5- { [ (3, 5-ジクロロベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -アミンの合成

【0444】

【化260】



10

実施例1のステップ (iii) においてシクロブチルメチルエチルアミンの代わりにビス-シクロプロピルメチルエチルアミンを、および実施例1のステップ (iv) においてビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミンの代わりに3, 5-ジクロロベンジルアミンを使用して、実施例1に記載した手順で標題化合物を得た。

【0445】

【化261】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 7.64 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.13-3.12 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.40-0.38 (m, 4H), 0.097-0.058 (m, 4H).

20

MS  $m/z$  (ES-MS) 540 ( $M^+ + 1$ , 100%).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3384, 2925, 1582

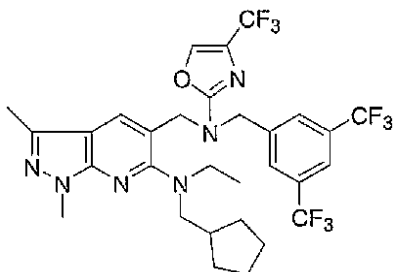
実施例22

(5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (4-トリフルオロメチル-オキサゾール-2-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロペンチルメチル-エチルアミンの合成

30

【0446】

【化262】

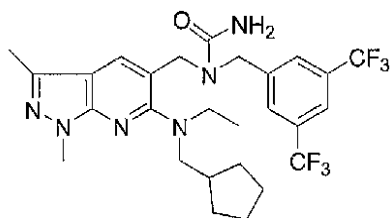


40

ステップ (i) : 1- (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -1- [6-シクロペンチルメチル-エチルアミノ] -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イルメチル] -尿素の合成

【0447】

## 【化 2 6 3】



攪拌された [6- (シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イルメチル- (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -シアナミド (0.50 g, 0.880 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、0℃で、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.5 mL) および KOH (0.70 g, 11.97 mmol) の飽和水溶液を 0℃で加えた。この混合物をゆっくり還流加熱した。2時間後、反応混合物を室温に冷却し、水 (10 mL) を加え、生成物を酢酸エチル (3×40 mL) で析出した。有機相を合わせ、これを硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、粗残渣を得た。これを 10% 酢酸エチルおよび石油エーテルを用い、100~200 メッシュシリカゲルで、カラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物を粘着性油状物として得た。(60%)

## 【0 4 4 8】

## 【化 2 6 4】

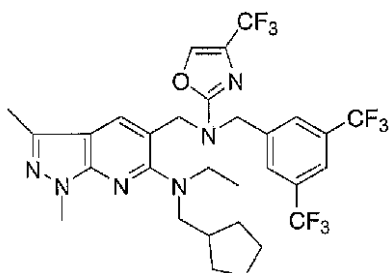
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.15-3.10 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.54-1.40 (m, 8H), 1.06-1.03 (m, 4H)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3198, 2955, 1668, 1278, 1130

ステップ (ii): (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (4-トリフルオロメチル-オキサゾール-2-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

## 【0 4 4 9】

## 【化 2 6 5】



攪拌した 1- (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -1- [6- (シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イルメチル] -尿素 (0.250 g, 0.430 mmol) の t-ブタノール (10 mL) 溶液に、臭化 1, 1, 1-トリフルオロメチルアセチル (0.20 g, 0.480 mmol) を加えた。この混合物を 3 時間還流し、次いで室温に冷却した。真空濃縮後、水 (10 mL) を残渣に加え、生成物を酢酸エチル (3×25 mL) で抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、粗残渣を得、これを、5% 酢酸エチルおよび石油エーテルを使用して、100~200 メッシュシリカゲルでカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物を白色固体として得た。(20%) 融点: 139℃

## 【0 4 5 0】

【化 2 6 6】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.14-3.12 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.54-1.52 (m, 8H), 1.07-1.03 (m, 4H).

MS  $m/z$  (ES-MS) 663 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

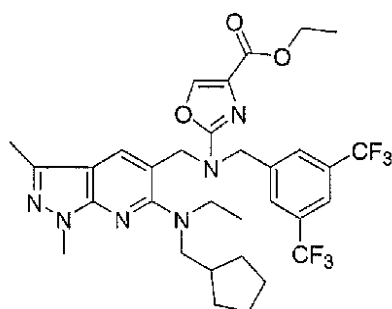
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2938, 1640, 1279, 1136

実施例 2 3

(2- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (6-シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) - 1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] -ピリジン-5-イルメチル] -アミノ} -オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル) の合成

【0 4 5 1】

【化 2 6 7】



氷冷した 1 - (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - 1 - [6 - (シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) - 1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] -ピリジン-5-イルメチル] -尿素 (1.20 gm, 2.10 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、3-ブロモ-2-オキソ-プロピオン酸エチルエステル (0.612 g, 3.150 mmol) を加えた。この混合物を攪拌しながら、温度が室温になるまで放置しその後、反応混合物を 8 時間還流し、次いで室温まで冷却した。反応揮発分を蒸発させた後、水 (10 mL) を加え、生成物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、粗残渣を得、これを、5% 酢酸エチルおよび石油エーテルを使用して、100~200 メッシュシリカゲルで、カラムクロマトグラフィーによって精製し、標題生成物を黄色ペーストとして得た。(6%)

【0 4 5 2】

【化 2 6 8】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.39 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.14-3.08 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.62-1.20 (m, 11H), 1.03 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

MS  $m/z$  (ES-MS) 667 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2925, 1612, 1278, 1137

実施例 2 4

(5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] -ピリジン-6-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

【0 4 5 3】

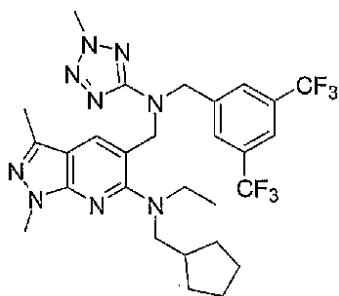
10

20

30

40

## 【化 2 6 9】



ステップ (i i i) でブチルメチルーエチルーアミンの代わりに、シクロペンチルメチルーエチルーアミンを使用して、実施例 1 に記載の手順で、標題化合物を薄いオレンジ色の固体として得た。(56%) 融点: 84~86℃

純度: 99%

## 【0 4 5 4】

## 【化 2 7 0】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70-7.61 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 8H), 1.06 (t,  $J = 14.0$  Hz, 3H).

ES-MS  $m/z$ : 610 ( $M^+ + 1$ , 100%).

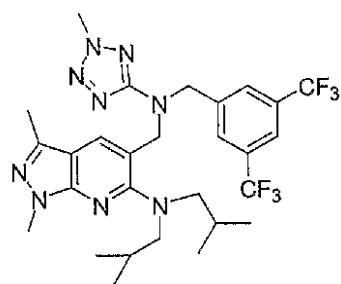
IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3447, 2955, 2866, 1610, 1582, 1563, 1403, 1361, 1281, 1170, 1131, 900, 706, 682

## 実施例 25

(5-[(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-ジイソブチルーアミンの合成

## 【0 4 5 5】

## 【化 2 7 1】



ステップ (i i i) で、シクロブチルメチルーエチルーアミンの代わりにジイソブチルーアミンを使用し、実施例 1 に記載された手順で、標題化合物をゴム状液体として得た。

(0.395 g) 収率: 38%

純度: 95%.

## 【0 4 5 6】

## 【化 2 7 2】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.02-3.00 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.92-1.82 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 12H).

CI-MS  $m/z$  611 ( $M^+ + 1$ , 100%).

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2959, 2871, 1612, 1582, 1563, 15

10

20

30

40

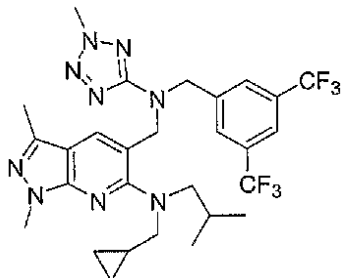
50

14, 1466, 1404, 1380, 1279, 1175, 1138, 1050, 758

#### 実施例 26

(5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロプロピルメチル-イソブチル-アミンの合成  
【0457】

【化273】



ステップ (iii) で、シクロブチルメチル-エチル-アミンの代わりにシクロプロピルメチル-イソブチル-アミンを使用し、実施例 1 に記載された手順で、標題化合物を無色固体として得た。(0.35 g) 収率: 40% 融点: 99~101℃  
純度: 99%

【0458】

【化274】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69-7.59 (m, 4H), 4.84 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.19 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 0.79-0.78 (m, 6H), 0.41-0.39 (m, 2H), 0.02-0.00 (m, 2H).

ES-MS  $m/z$  610 ( $M^+ + 1$ , 100%).

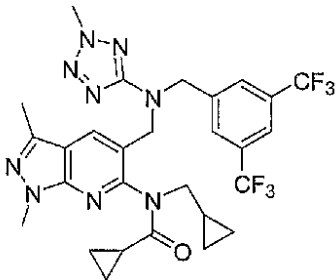
IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2928, 1611, 1582, 1380, 1278, 1175, 1136, 902

#### 実施例 27

シクロプロパンカルボン酸 (5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロプロピルメチル-アミドの合成

【0459】

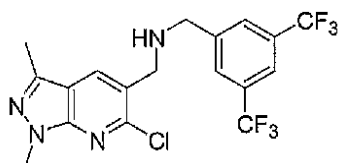
【化275】



ステップ (i): 3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (6-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル) -アミンの合成

【0460】

## 【化 2 7 6】



6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド (6.3 g, 30 mmol) および 3,5-ビス-トリフルオロメチルベンジルアミン (7.3 g, 30 mmol) の混合物を MeOH (75 mL) および酢酸 (2 滴) 中、室温で 30 分攪拌した。次いで、反応物を 0 °C に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (3.7 g, 50 mmol) をゆっくりと 10 分かけて加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、水 (50 mL) を残渣に加え、得られた混合物を 30 分攪拌した。固体生成物をろ取し、水および石油エーテルで洗浄し、真空乾燥し、無色固体 (9.2 g) を得た。収率：70 %

10

## 【0 4 6 1】

## 【化 2 7 7】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 4.04-3.97 (m, 7H), 2.54 (s, 3H).

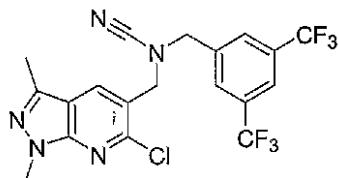
CI-MS  $m/z$  437 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

20

ステップ (i i) : (3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルメチル) - シアナミドの合成

## 【0 4 6 2】

## 【化 2 7 8】



30

化合物 3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルメチル) - アミン (9.0 g, 0.02 mol)、臭化シアン (2.60 g, 0.024 mol) および炭酸水素ナトリウム (3.50 g, 0.04 mol) の混合物を、メタノール (150 mL) 中、室温で 30 分攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、水 (100 mL) を残渣に加え、この混合物をさらに 30 分攪拌した。得られた個体をろ取し、水、次いで石油エーテルで洗浄し、最後に真空乾燥し、無色固体 (8.70 g) を得た。収率：91 %

## 【0 4 6 3】

## 【化 2 7 9】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 4.42-4.40 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

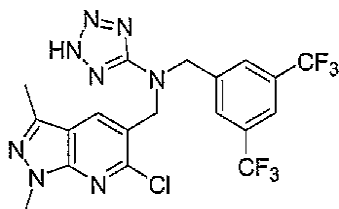
40

CI-MS  $m/z$  462 ( $\text{M}^+ + 1$ , 30%).

ステップ (i i i) : (3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルメチル) - (2H-テトラゾール-5-イル) - アミンの合成

## 【0 4 6 4】

## 【化 2 8 0】



(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル) - (6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルメチル) - シアナミド (8.5 g, 10 mmol)、アジ化ナトリウム (1.4 g, 20 mmol) および臭化亜鉛 (4.1 g, 10 mmol) の混合物を、水 (300 mL) 中で、3 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、5%塩酸 (50 mL) および酢酸エチル (500 mL) を加え、得られた混合物を 20 分撹拌し、その後、有機相を分離した。この手順を酢酸エチル (3 × 500 mL) を用いて、もう 3 回繰り返した。有機相を合わせ、乾燥し、濃縮し、残渣を、230~400 メッシュシリカゲルで、カラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン中で、15%酢酸エチルを用いてカラムを溶離し、純粋な生成物を無色固体 (8.3 g) として得た。収率：90%

## 【0465】

## 【化 2 8 1】

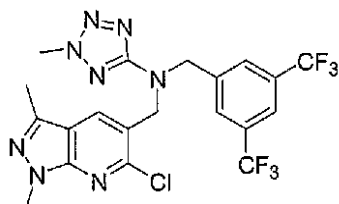
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.67-7.72 (m, 3H), 4.87-4.89 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

CI-MS  $m/z$  504 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

ステップ (iv) : (3,5-ビストリフルオロメチルベンジル) - (6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルメチル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミンの合成

## 【0466】

## 【化 2 8 2】



(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル) - (6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルメチル) - (2H-テトラゾール-5-イル) - アミン (8.5 g, 10 mmol) および水素化ナトリウム (0.81 g, 30 mmol) の混合物を、DMF (150 mL) 中、0℃で20分撹拌した。その後、ヨウ化メチル (3.5 g, 20 mmol) を加え、得られた混合物を 0~10℃で30分撹拌した。水 (100 mL) を反応混合物に加え、次いでこれを酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。有機相を合わせ、これを硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、230~400 メッシュシリカゲルで、カラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン中、10%アセトンを用いてカラムを溶離し、純粋な生成物を無色固体として得た。(6.3 g) 収率：75%

## 【0467】

## 【化 2 8 3】

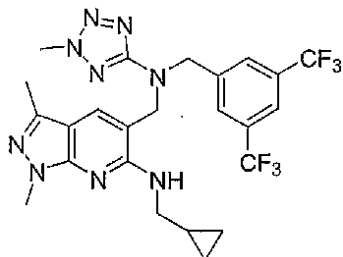
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.66-7.85 (m, 4H), 4.84-4.89 (m, 4H), 4.20 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

CI-MS  $m/z$  504 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

ステップ (v) : (5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロプロピルメチル-アミンの合成

【0468】

【化284】



10

(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (6-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イルメチル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミン (0.5 g, 0.9 mmol)、カリウム t-ブトキシド (0.43 g, 3 mmol)、シクロプロピルメチルアミン (0.275 g, 3 mmol) および Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.01 g, 0.004 mmol)、BINAP (0.03 g, 0.04 mmol) の混合物を、10 mL 圧力バイアル中で調製した。圧力バイアルを、集束電子レンジ (CEM Discovery) 中に置き、250ワットのマイクロ波電力を使用して、110℃で20分、照射した。この混合物を室温に冷却した後、酢酸エチル (100 mL) をバイアルに加えた。有機相を水洗し (3×100 mL)、乾燥し、濃縮した。得られた油状物を、カラムシリカゲルを使用するクロマトグラフィー (230~400メッシュ) によって精製し、ヘキサン中で10%酢酸エチルを用いてカラムを溶離し、無色固体を得た。(0.485 g) 収率: 90%

20

【0469】

【化285】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.80 (bs, 1H), 4.67-4.62 (m, 4H), 4.21 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.02-0.92 (m, 1H), 0.46-0.37 (m, 2H), 0.17-0.12 (m, 2H).

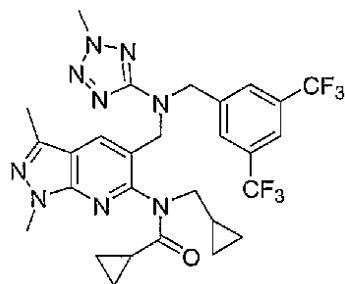
30

ES-MS *m/z* 554 (M<sup>+</sup> + 1, 100%).

ステップ (vi) : シクロプロパンカルボン酸 (5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロプロピルメチル-アミドの合成

【0470】

【化286】



40

THF (5 mL) 中、(5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル

50

ルー 1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロプロピルメチル-アミン (0.25 g, 0.45 mmol)、トリエチルアミン (0.13 g, 1.3 mmol) および塩化シクロプロパンカルボニル (0.28 g, 2.7 mmol) の混合物を、10 mL 反応器中で調製し、250 psi 下、80 °C で 2 時間、250 ワットのマイクロ波電力で照射した。反応器を室温に冷却し、反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈した。酢酸エチル層を水洗し (3 × 100 mL)、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた油状物を、カラムシリカゲルを使用するクロマトグラフィー (230 ~ 400 メッシュ) で精製し、ジクロロメタン中、1 % メタノールを用いてカラムを溶離し、無色固体を得た。(0.147 g) 収率: 52.5 % 融点: 120 ~ 122 °C

10

純度: 98 %

【0471】

【化287】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78-7.71 (m, 4H), 5.04-4.78 (m, 4H), 4.17 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 5.104 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 0.79-0.78 (m, 6H), 0.41-0.39 (m, 2H), 0.02-0.00 (m, 2H).

ES-MS *m/z* 622 (*M*<sup>+</sup> + 1, 100%).

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3445, 2925, 1648, 1590, 1380, 1278, 1181, 1134, 709, 682

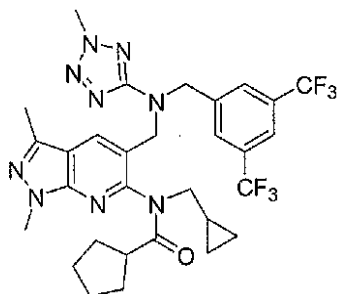
20

#### 実施例 28

シクロペンタンカルボン酸 (5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロプロピルメチル-アミドの合成

【0472】

【化288】



30

ステップ (vi) で塩化シクロプロパンカルボニルの代わりに塩化シクロペンタンカルボニルを使用し、実施例 27 に記載された手順で、標題化合物 (純度 99 %) を無色固体として得た。(0.085 g) 収率: 48.2 % 融点: 88 ~ 90 °C

純度: 99 %

40

【0473】

【化289】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78-7.70 (m, 4H), 4.88-4.74 (m, 4H), 4.16 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.23-2.21 (m, 1H), 1.87-1.25 (m, 8H), 0.96 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H).

ES-MS *m/z* 650 (*M*<sup>+</sup> + 1, 100%).

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3444, 2954, 1657, 1565, 1392, 1365, 1279, 1180, 1130, 1021, 897

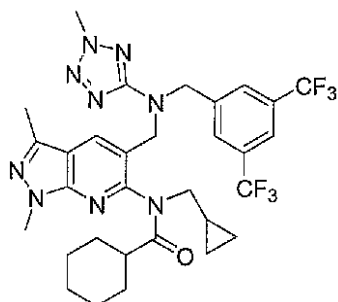
50

## 実施例 29

シクロヘキサンカルボン酸（5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロプロピルメチル-アミドの合成

【0474】

【化290】



10

ステップ (v i) で塩化シクロプロパンカルボニルの代わりに塩化シクロヘキサンカルボニルを使用し、実施例 27 に記載された手順で、標題化合物を無色液体として得た。(0.13 g) 収率: 72 %

純度: 96 %

【0475】

【化291】

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.79-7.70 (m, 4H), 4.94-4.75 (m, 4H), 4.17 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 2H), 1.95-1.18 (m, 9H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.32-0.27 (m, 2H).

ES-MS  $m/z$  664 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2933, 2857, 1726, 1659, 1581, 1380, 1279, 1174, 1135, 1021, 895, 707, 682

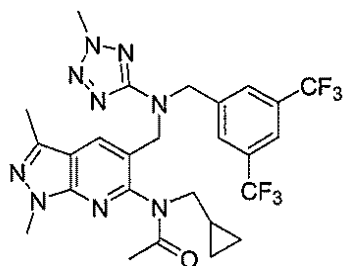
## 実施例 30

30

N- (5- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -N-シクロプロピルメチル-アセトアミドの合成

【0476】

【化292】



40

ステップ (v i) で塩化シクロプロパンカルボニルの代わりに塩化アセチルを使用し、実施例 27 に記載された手順で、標題化合物を無色液体として得た。(0.15 g) 収率: 93 %

純度: 98 %

【0477】

## 【化 2 9 3】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.80-7.71 (m, 4H), 4.95-4.70 (m, 4H), 4.17 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.80-3.43 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 0.99-0.86 (m, 2H), 0.35-0.30 (m, 2H).

ES-MS  $m/z$  596 ( $M^+ + 1$ , 100%).

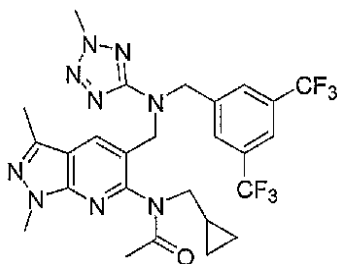
IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3457, 2928, 1664, 1580, 1380, 1279, 1174, 1135, 1021, 903, 756, 682

## 実施例 3 1

N-(5-{[(3,5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-N-シクロプロピルメチル-プロピオンアミドの合成

## 【0 4 7 8】

## 【化 2 9 4】



ステップ (v i) で塩化シクロプロパンカルボニルの代わりに塩化クロロプロピオニルを使用し、実施例 2 7 に記載された手順で、標題化合物を無色液体として得た。(0.066 g) 収率: 38%

純度: 97%

## 【0 4 7 9】

## 【化 2 9 5】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.79-7.71 (m, 4H), 4.99-4.64 (m, 4H), 4.18 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.86-3.37 (m, 4H), 2.60-2.33 (m, 6H), 1.00-0.83 (m, 2H), 0.39-0.31 (m, 2H). ES-

MS  $m/z$  644 ( $M^+ + 1$ , 100%).

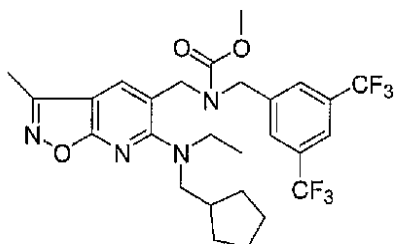
IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2927, 2361, 1664, 1579, 1403, 1380, 1279, 1174, 1135, 1021, 903, 756, 682

## 実施例 3 2

(3,5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-[6-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-3-メチル-イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-5-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステルの合成

## 【0 4 8 0】

## 【化 2 9 6】



ステップ (i) で 1,3-ジメチルピラゾール-5-イルアミンの代わりに 3-メチル

ーイソオキサゾールー5ーイルアミンを使用したこと以外は、実施例16の実験手順で、  
 標題化合物を調製した。(65%)

純度: 93.66% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>:CH<sub>3</sub>CN], 210nm, R<sub>t</sub> 9.174分)

【0481】

【化297】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7.78 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 4.57-4.51 (m, 2H), 4.42-4.38 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.20-3.16 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 8H), 1.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

(ES-MS) *m/z* 573 (M<sup>+</sup> + 1, 100%)

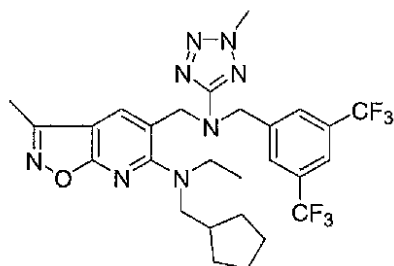
10

### 実施例33

(5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾールー5-イル) -アミノ] -メチル} - 3-メチル-イソオキサゾール [5, 4-b] ピリジン-6-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

【0482】

【化298】



20

{5- [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルアミノ) -メチル] - 1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル} -シクロペンチルメチル-エチル-アミンの代わりに、{5- [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルアミノ) -メチル] - 3-メチル-イソオキサゾール [5, 4-b] ピリジン-6-イル} -シクロペンチルメチル-エチル-アミンを使用したこと以外は、実施例24の実験手順で、標題化合物を調製した。(60%)

30

純度: 98% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>:CH<sub>3</sub>CN], 210nm, R<sub>t</sub> 9.165分)

【0483】

【化299】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7.75 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 6H), 1.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04-0.99 (m, 2H).

(ES-MS) *m/z* 597 (M<sup>+</sup> + 1, 100%).

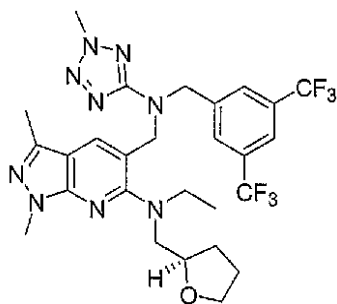
40

### 実施例34

(5- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾールー5-イル) -アミノ] -メチル} - 1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -エチル- (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -アミンの合成

【0484】

## 【化 3 0 0】



ステップ (i i i) でシクロブチルメチルエチルアミンの代わりに (S) -エチル  
 - (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -アミンを使用して、実施例 1 に記載の手  
 順で、標題化合物を無色濃厚液として得た。(0.21 g) 収率: 55 %  
 純度: 95.02 % (HPLC: YMC C8, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M  
 , pH 3.2): CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 4.41 分)

## 【0 4 8 5】

## 【化 3 0 1】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7.69-7.65 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.21 (s,  
 3H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.41-3.34 (m,  
 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.08 (t, J = 6.81 Hz, 3H).

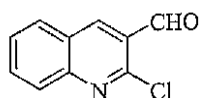
MS (ESI) *m/z* 612 (M+1)<sup>+</sup>.

## 実施例 3 5

(3, 5-ビスートリフルオロメチルベンジル) - [2 - (シクロペンチルメチル  
 エチルアミノ) -キノリン-3-イルメチル] -カルバミン酸メチルエステルの合成  
 ステップ (i) : 2-クロロキノリン-3-カルボアルデヒドの合成:

## 【0 4 8 6】

## 【化 3 0 2】



乾燥管を備えるフラスコ中で、ジメチルホルムアミド (9.13 g, 0.125 mol)  
 ) を 0 °C に冷却し、オキシ塩化リン (53.7 g, 0.35 mol) を攪拌しながら滴下  
 した。この溶液にアセトアニリド (6.55 g, 0.05 mol) を加え、混合物を 65  
 °C で 16 時間還流加熱した。過剰のオキシ塩化リンを留去し、水を加え、溶液を酢酸エチ  
 ルで抽出した。溶剤を蒸留させ、  
 粗生成物を 2 % 酢酸エチル/石油エーテルを使用し、シリカゲル (100 ~ 200 メッ  
 シュ) で精製した。収率: 68 % 融点: 145 °C

## 【0 4 8 7】

## 【化 3 0 3】

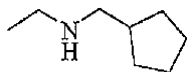
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 10.5 (s, 1H); 8.78 (s, 1H), 8.12-7.90 (m, 3H); 7.70 (t, J =  
 7.3 Hz, 1H);

Mass *m/z* (EI-MS): 192 (M+1, 100%).

ステップ (i i) : N-シクロペンチルメチルエチルアミンの合成:

## 【0 4 8 8】

## 【化 3 0 4】



25～35℃で8～12時間攪拌した後、N-シクロペンテノイル-エチル-アミンをシクロペンテン酸（2 g, 17.5 mmol）および塩化オキサリル（2.2 g, 17.5 mmol）から調製し、これに、エチル-アミン（2.1 g, 48.7 mmol）のベンゼン溶液を0℃で加え、この反応混合物を25～35℃で3時間攪拌し、その後、溶剤を真空下蒸発させ、N-シクロペンテノイル-エチル-アミン（1.7 g）、収率：68.9%を得た。N-シクロペンテノイル-エチル-アミン（1.7 g, 13.3 mmol）を無水テトラヒドロフラン（THF）（10 mL）に窒素雰囲気下溶解し、リチウムアルミニウムハイドライド（LiAlH<sub>4</sub>；1.3 g, 36.1 mmol）を該溶液に加えた。25～35℃で1時間攪拌した後、反応混合物を緩やかに8時間還流した。反応混合物を、飽和硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、ろ過し、析出物をジエチルエーテル（Et<sub>2</sub>O）で洗浄した。ろ液を濃縮し、N-シクロペンチルメチルエチル-アミン（0.6 g）を得た。収率：40%

## 【0 4 8 9】

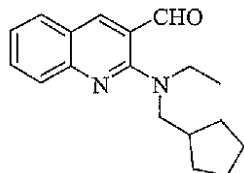
## 【化 3 0 5】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.41 (bs, 1H), 3.34-3.21 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 1H), 1.86-1.55 (m, 8H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H); CI-MS (z): 127 (MW, 20%), 126 (M-1, 100%).

ステップ (i i i) : 2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-カルボアルデヒドの合成

## 【0 4 9 0】

## 【化 3 0 6】



2-クロロキノリン-3-カルボアルデヒド（0.27 g, 1.40 mmol）および炭酸カリウム（0.579 g, 1.4 mmol）を25 mLの2口丸底フラスコに加えた。このフラスコに3 mLのN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）を加え、次いで、シクロペンチルメチルエチル-アミン（0.214 g, 1.69 mmol）のジメチルホルムアミド溶液を滴下した。得られた混合物を2時間還流し、次いで25～35℃に冷却し、その後、混合物を碎氷（10 mL）に注ぎ入れ、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を真空下で蒸発させ、生成物を黄色油状物として得た。収率：0.355 g（89%）

## 【0 4 9 1】

## 【化 3 0 7】

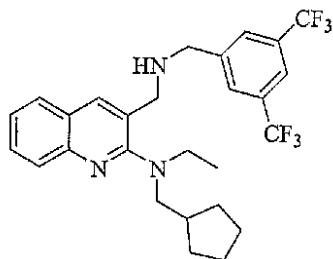
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.14 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 7.80-7.74 (m, 2H); 7.67-7.63 (m, 1H); 7.34-7.30 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 4H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.73-1.72 (m, 2H), 1.70-1.46 (m, 3H), 1.20-1.11 (m, 6H);  
m/z (EI-MS): 282 (M+1, 40%), 213 (100%);

IR (cm<sup>-1</sup>): 3385, 2948, 1691

ステップ (i v) : {3-[ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル-アミノ)-メチル]-キノリン-2-イル}-シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

## 【0 4 9 2】

## 【化 3 0 8】



ステップ (i i i) で得た、2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-カルボアルデヒド (0.355 g, 1.25 mmol)、3,5-ビス-トリフルオロメチルベンジルアミン (0.305 g, 1.25 mmol) および酢酸 (0.151 g, 2.51 mmol) を、25 mL 丸底フラスコに加え、次いで、4 mL のメタノールを加え、混合物を 25~35 °C で 15 分撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.237 g, 3.77 mmol) を少量ずつ加えた。室温での撹拌をさらに 1 時間続け、その後、メタノールを真空下除去し、水を粗混合物に加えた。この混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出し、有機相を合わせ、これを飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を蒸発させ、生成物を油状残渣として得た。これを、4% 酢酸エチル/石油エーテルを使用して、シリカゲル (100~200) で精製した。収率: 155 mg (56%)

## 【0493】

## 【化 3 0 9】

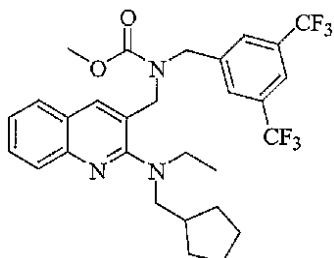
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.96 (s, 1H); 7.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 7.81 (s, 2H); 7.76 (s, 1H); 7.68 (q,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, 1H), 7.58 (m, 1H); 7.37-7.35 (m, 1H); 3.96 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.30-3.24 (m, 4H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.64-1.09 (m, 11 H);  
 $m/z$  (EI-MS): 509 ( $\text{M}^+$ , 40%), 282 (100%);

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3357, 2929, 2851

ステップ (v): (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステルの合成

## 【0494】

## 【化 3 1 0】



ステップ (i v) で得た {3-[ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-キノリン-2-イル}-シクロペンチル-メチル-エチル-アミン (0.155 g, 0.304 mmol) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.126 g, 0.913 mmol) を、窒素雰囲気下で 2 口丸底フラスコに加えた。乾燥テトラヒドロフラン (3~4 mL) を該フラスコに加え、混合物を室温で 30 分撹拌した。次いで、メチルクロロホルメート (0.035 g, 0.456 mmol) を滴下し、反応混合物を 25~35 °C で 8~12 時間撹拌した。この後、溶剤を真空で除去し、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下濃縮し、粗標題化合物を得た。これを、3% 酢酸エチル/石油エーテルを使用して、シリカゲル (100~200 メッシュ A S T

M) で精製し、所望の化合物を純度 96.70% の黄色粘着性化合物として得た。収率：115mg (90%)

【0495】

【化311】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.86-7.79 (m, 1H); 7.75-7.73 (m, 2H); 7.65-7.63 (m, 2H); 7.60-7.57 (m, 2H); 7.45-7.32 (m, 1H); 4.67 (s, 2H); 4.49 (s, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.20-3.13 (m, 4H); 2.14-2.11 (m, 1H), (1.67-1.40 (m, 5H); 1.32-1.20 (m, 2H); 1.17-1.04 (m, 3H); 0.89-0.82 (m, 1H);  $m/z$  (ES-MS): 568 ( $M+1$ , 100%); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 1710, 1279.

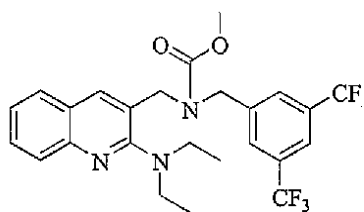
10

#### 実施例 36

(3, 5-ビスートリフルオロメチルベンジル) - (2-ジエチルアミノキノリン-3-イルメチル) - カルバミン酸メチルエステルの合成

【0496】

【化312】



20

ステップ (iii) でシクロペンチルメチルエチルアミンの代わりにジエチルアミンを使用したこと以外は、実施例 35 で使用した手順と同じ手順で標題化合物を合成し、生成物を無色粘着性化合物 (0.14g)、純度; 60%、95.45% の純度 (HPLC: Alltima C18, [0.01M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ :  $\text{CH}_3\text{CN}$ ], 215 nM,  $R_t$  10.589 分) として得た。

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2970, 1708, 1279, 1135

【0497】

【化313】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.86 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H), 7.67 7.58 (m, 4H), 7.37 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (q,  $J=14.0$  Hz, 4H), 1.06 (t,  $J=6.9$  Hz, 6H);  $m/z$  (ES-MS): 514 ( $M^+$ , 100%)

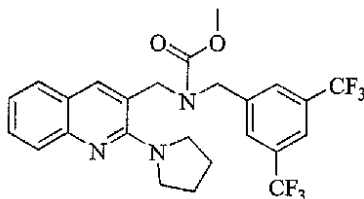
30

#### 実施例 37

(3, 5-ビスートリフルオロメチルベンジル) - (2-ピロリジン-1-イルキノリン-3-イルメチル) - カルバミン酸メチルエステルの合成

【0498】

【化314】



40

ステップ (iii) でシクロペンチルメチルエチルアミンの代わりにピロリジンを使用し、実施例 35 で記載した手順で、標題化合物を油状物として得た。(0.25g, 59%) 95.12% の純度 (HPLC: Inertsil ODS 3V, [0.01M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ :  $\text{CH}_3\text{CN}$ ], 215 nM,  $R_t$  12.410 分)

50

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3395, 2959, 2872, 1708

【0499】

【化315】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.75-7.73 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 6H), 4.62 (br s, 2H),

4.48 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 4H), 1.93-1.89 (m, 4H);

$m/z$  (ES-MS): 512 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%)

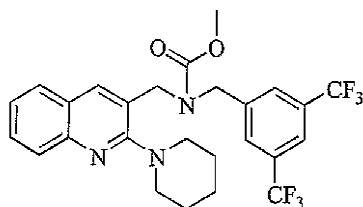
### 実施例 38

(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-ピペリジン-1-イル-キノリン-3-イルメチル) - カルバミン酸メチルエステルの合成

10

【0500】

【化316】



ステップ (iii) でシクロペンチルメチルエチルアミンの代わりにピペリジンを使用したこと以外は、実施例 35 に記載された手順と同じ手順で標題化合物を合成した。

20

生成物を無色粘着性化合物 (0.07 g) 収率: 63%, 純度 93.56% 生成物 (HPLC: Inertsil ODS 3V, [0.01 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ :  $\text{CH}_3\text{CN}$ ], 215 nM,  $R_t$  10.569 分) として得た。

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3384, 2933, 2855, 1709

【0501】

【化317】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.94-7.80 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.66-7.51 (m, 4H), 7.38-

7.35 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.09-3.08 (m, 4H), 1.60 (s, 4H),

30

1.54 (s, 2H);

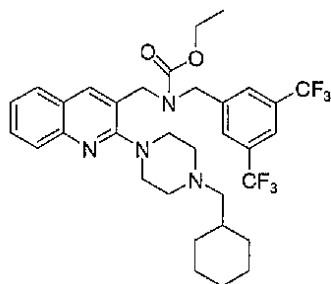
$m/z$  (ES-MS): 526 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

### 実施例 39

(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(4-シクロヘキシルメチル-ピペラジン-1-イル) - キノリン-3-イルメチル] - カルバミン酸エチルエステルの合成

【0502】

【化318】



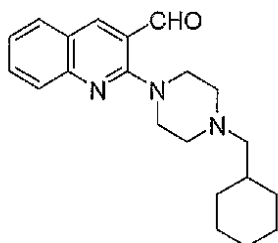
40

ステップ (i): 2-(4-シクロヘキシルメチル-ピペラジン-1-イル) - キノリン-3-カルボアルデヒドの合成

【0503】

50

## 【化 3 1 9】



1-（シクロヘキシルメチル）ピペラジン（0.42 mL, 2.2 mmol）を、窒素雰囲気下、周辺温度で、無水DMF（4 mL）中の2-クロロ-3-キノリンカルボキシアルデヒド（0.383 g, 2.0 mmol）および炭酸カリウム（0.7 g, 5.0 mmol）の混合物に加えた。20分攪拌した後、反応混合物を110℃で4.5時間加熱した。室温まで冷却した後、この混合物を水（40 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、次いで真空下濃縮し、淡褐色粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製およびジクロロメタン中、2.5%メタノールで溶離することにより、標題化合物を得た。（0.56 g）収率：86%

融点：95～96℃

## 【0504】

## 【化 3 2 0】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  10.17 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.81 (t,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.67

(m, 1H), 7.36 (m, 1H), 3.51 (t,  $J=5.1$  Hz, 4H), 2.61 (t,  $J=4.8$  Hz, 4H), 2.22 (d,  $J=7.2$

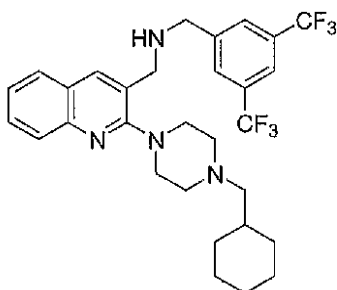
Hz, 2H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.31-1.13 (m, 3H), 0.96-0.82 (m, 2H).

$m/z$  MS: 338 ( $M^+ + 1$ , 100%)

ステップ (i i) : (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル) - [2-(4-シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル] - キノリン-3-イルメチル] - アミンの合成

## 【0505】

## 【化 3 2 1】



窒素雰囲気下、周辺温度で、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン（0.305 g, 1.25 mmol）を、2-(4-シクロヘキシルメチル)ピペラジン-1-イル] - キノリン-3-カルボアルデヒド（0.4 g, 1.23 mmol）のメタノール溶液に加え、次いで酢酸（0.15 mL）を加えた。1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（0.237 g, 3.77 mmol）を注意深く加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、水（30 mL）および酢酸エチル（30 mL）を残渣に加え、次いでこれを酢酸エチル（2×30 mL）で抽出した。有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下濃縮し、淡黄色粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製および2.5%メタノール/ジクロロメタンでの溶離により、標題化合物を得た。（0.468 g）収率：67% 融点：54～55℃

【0506】

【化322】

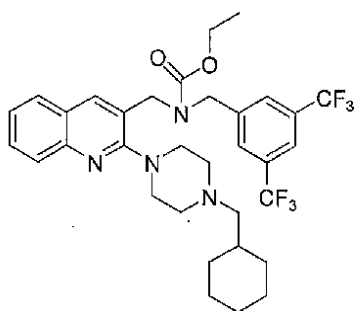
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80-7.68 (m, 4H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 4.09 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2H), 3.85-3.72 (m, 4H), 3.46-3.27 (m, 4H), 2.85 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.05 (br s,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能, 1H), 1.84-1.68 (m, 7H), 1.37-1.03 (m, 6H).

$m/z$  MS: 565 ( $\text{M}^+ + 1$ )

ステップ (iii) : (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(4-シクロヘキシルメチル-ピペラジン-1-イル) -キノリン-3-イルメチル] -カルバミン酸エチルエステルの合成

【0507】

【化323】



無水炭酸カリウム (0.17 g, 1.23 mmol) を、(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(4-シクロヘキシルメチル-ピペラジン-1-イル) -キノリン-3-イルメチル] -アミン (0.23 g, 0.4 mmol) の無水 THF (5 mL) 溶液に加えた。0.5 時間攪拌した後、クロロギ酸エチル (0.06 mL, 0.6 mmol) を、窒素雰囲気下ゆっくり加えた。室温で一晩攪拌した後、水 (25 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 25 mL) を抽出した。有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、無色液体を得た。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製および 10 ~ 30 % 酢酸エチル/ヘキサンでの溶離により、所望の最終生成物を粘稠な液体として得た。(0.206 g) 収率: 81 % 純度: 94.87 % (HPLC: 30 : 70 [ $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.01 M, pH 3.2) :  $\text{CH}_3\text{CN}$ ],  $R_t$  4.22 分)

【0508】

【化324】

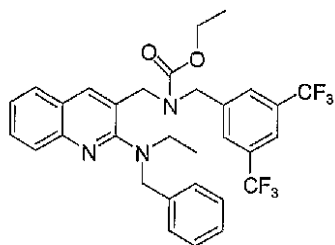
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.87-7.82 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67-7.46 (m, 4H), 7.42 7.35 (m, 1H), 4.68-4.30 (m, 6H), 3.56-3.21 (m, 4H), 2.54-2.38 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.85-1.48 (m, 6H), 1.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.28-1.09 (m, 4H), 0.99-0.82 (m, 2H).  $m/z$  MS 637 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

実施例 40

[2-(ベンジル-エチル-アミノ) -キノリン-3-イルメチル] - (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -カルバミン酸エチルエステルの合成

【0509】

## 【化 3 2 5】



ステップ (i) で 1-(シクロヘキシルメチル) ピペラジンの代わりに N-エチルベンジルアミンを使用したこと以外は、実施例 39 の実験手順で目標化合物を調製し、粘稠

10

な液体として得た。(0.218 g) 収率: 96%  
 純度: 97.93% (HPLC: 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M, pH 3.2): CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 99.72 分)

## 【0510】

## 【化 3 2 6】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66-7.51 (m, 4H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 5H), 4.72-4.29 (m, 8H), 3.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.38-1.23 (m, 3H), 1.10 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

m/z MS: 590 (M<sup>+</sup>+1).

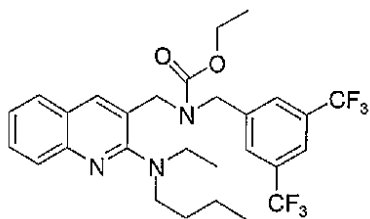
20

## 実施例 41

(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル) - [2-(ブチルエチルアミノ) - キノリン-3-イルメチル] - カルバミン酸エチルエステルの合成

## 【0511】

## 【化 3 2 7】



30

ステップ (i) で 1-(シクロヘキシルメチル) ピペラジンの代わりに N-エチルブチルアミンを使用したこと以外は、実施例 39 の実験手順で目標化合物を調製し、粘稠な液体として得た。(0.223 g) 収率: 97.4%

純度: 98.83% (HPLC: 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M, pH 3.2): CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 52.25 分)

## 【0512】

## 【化 3 2 8】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 7.89-7.79 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.68-7.56 (m, 4H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.65-4.26 (m, 6H), 3.23-3.15 (m, 4H), 1.52-1.19 (m, 7H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.835 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

40

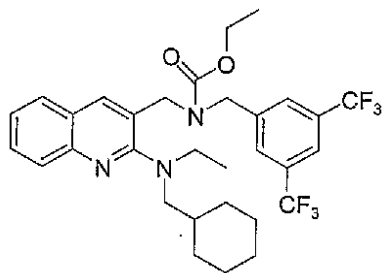
m/z MS: 556 (M<sup>+</sup>+1).

## 実施例 42

(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル) - [2-(シクロヘキシルメチルエチルアミノ) - キノリン-3-イルメチル] - カルバミン酸エチルエステルの合成

## 【0513】

【化 3 2 9】

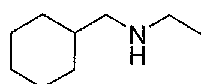


ステップ (i) : N-シクロヘキシルメチルエチルアミンの合成

10

【0 5 1 4】

【化 3 3 0】



塩化アセチル (1. 1 mL, 15. 4 mmol) を、窒素雰囲気下で、ゆっくりと氷冷したシクロヘキシルメチルアミン (1. 3 mL, 10 mmol) のピリジン (4 mL) 溶液に加えた。0 ~ 5 °C で 1 時間攪拌した後、反応混合物を周辺温度で 6 時間保った。次いで、この混合物を水 (20 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。有機相を合わせ、これを 1 N の HCl (2 × 10 mL)、ついで飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空で濃縮し、N-アセチル-シクロヘキシル-エチル-アミン (1. 50 g), 収率: 98 % を得た。N-アセチル-シクロヘキシル-エチル-アミン (0. 8 g, 5. 0 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液を窒素下で調製し、リチウムアルミニウムハイドライド (1. 0 M エーテル溶液, 10 mmol) を該溶液に加えた。室温で 6 時間攪拌した後、反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ入れ、1 時間攪拌した。次いで、無機塩をろ過し、水 (10 mL) および酢酸エチル (3 × 25 mL) で洗浄した。合わせたろ液を集め、有機相を分離した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空で濃縮し、標題化合物を得た。(0. 4 g) 収率: 56 %

20

【0 5 1 5】

30

【化 3 3 1】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 2.62 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.74-1.63 (m, 5H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.28-1.15 (m, 4H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.94-0.84 (m, 2H).

ステップ (ii) : (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロヘキシルメチル-エチル-アミノ) -キノリン-3-イルメチル] -カルバミン酸エチルエステルの合成

1-(シクロヘキシルメチル) ピペラジンの代わりに N-シクロヘキシルメチルエチルアミンを使用したこと以外は、実施例 39 の実験手順で目標化合物を、無色の粘稠な液体として調製した。(0. 268 g) 収率: 98. 89 %

40

純度: 99. 32 % (HPLC; 20 : 80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0. 01 M, pH 3. 2) : CH<sub>3</sub>CN], *R*<sub>t</sub> 11. 83 分)

【0 5 1 6】

## 【化 3 3 2】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): d 7.84 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 4H), 7.35 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.71-4.28 (m, 6H), 3.23-3.08 (m, 4H), 1.68-1.52 (m, 7 H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.17-0.99 (m, 6H), 0.87-0.71 (m, 2H).

$m/z$  MS: 596 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%)

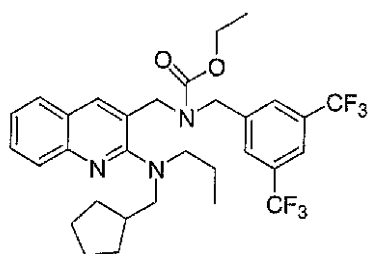
## 実施例 4 3

(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2 - (シクロペンチルメチル-プロピル-アミノ) - キノリン-3-イルメチル] - カルバミン酸エチルエステルの合成

10

## 【0 5 1 7】

## 【化 3 3 3】



ステップ (i) で 1 - (シクロヘキシルメチル) ピペラジンの代わりにシクロペンチルメチルプロピルアミンを使用して、実施例 3 9 の実験手順で、目標化合物を無色の粘稠な液体として調製した。(0.155 g) 収率: 88%

20

純度: 98.21% (HPLC: 20:80 [ $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.01 M, pH 3.2):  $\text{CH}_3\text{CN}$ ],  $R_t$  89.41 分)

## 【0 5 1 8】

## 【化 3 3 4】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): d 7.88-7.81 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.68-7.56 (m, 4H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.71-4.28 (m, 6H), 3.27-3.05 (m, 4H), 1.61-1.28 (m, 12 H), 1.11-0.95 (m, 2H), 0.79 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H).

30

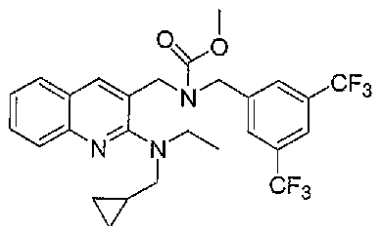
$m/z$  (ES-MS): 596 ( $\text{M}^+ + 1$ )

## 実施例 4 4

(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2 - (シクロプロピルメチル-エチル-アミノ) - キノリン-3-イルメチル] - カルバミン酸メチルエステルの合成

## 【0 5 1 9】

## 【化 3 3 5】



40

ステップ (i i i) でシクロペンチルメチルエチル-アミンの代わりにシクロプロピルメチルエチルアミンを使用して、実施例 3 5 の実験手順で、標題化合物を無色の粘稠な液体として調製した。(0.085 g) 収率: 54.48%

純度: 98.05% (HPLC: 20:80 [ $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.01 M, pH 3.2):  $\text{CH}_3\text{CN}$ ],  $R_t$  26.75 分)

## 【0 5 2 0】

## 【化 3 3 6】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): d 7.88-7.79 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.67-7.57 (m, 4H), 7.39-7.37 (m, 1H), 4.68-4.38 (m, 4H); 3.88 (s, 3H); 3.32 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H); 3.06 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.93-0.89 (m, 1H), 0.42-0.34 (m, 2H), 0.09-0.05 (m, 2H).

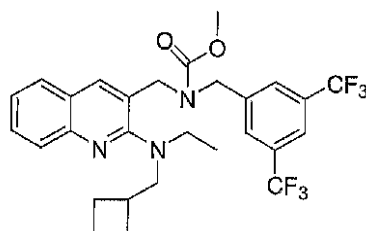
$m/z$  MS (ESI) 540 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

## 実施例 4 5

(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロブチルメチル-エチル-アミノ) - キノリン-3-イルメチル] - カルバミン酸メチルエステルの合成

## 【0 5 2 1】

## 【化 3 3 7】



ステップ (i i i) でシクロペンチルメチルエチル-アミンの代わりにシクロブチルメチルエチル-アミンを使用して、実施例 3 5 の実験手順で、標題化合物を無色の粘稠な液体として調製した。(0.13 g) 収率: 97%

純度: 100.0% (HPLC: 20:80 [ $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.01 M, pH 3.2):  $\text{CH}_3\text{CN}$ ],  $R_t$  39.77 分)

## 【0 5 2 2】

## 【化 3 3 8】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): d 7.86-7.84 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 4H), 7.39-7.25 (m, 1H), 4.64-4.36 (m, 4H); 3.88 (s, 3H); 3.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H); 3.14 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.62-2.44 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 4H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

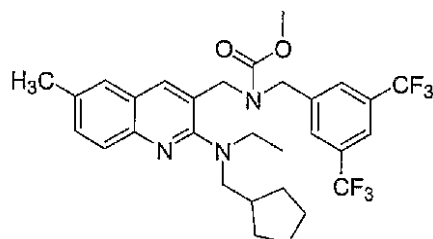
$m/z$  (ES-MS) 554 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

## 実施例 4 6

(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) - 6-メチル-キノリン-3-イルメチル] - カルバミン酸メチルエステルの合成

## 【0 5 2 3】

## 【化 3 3 9】



ステップ (i) でアセトアニリドの代わりに p-トリルアセトアミドを使用したこと以外は、実施例 3 5 に記載する実験手順と同じ手順で標題化合物を合成し、粘稠な液体として得た。(0.02 g) 収率: 18%、純度: 99.59% (HPLC: Symmetr

y Shield RP8, 22:70 [0.01M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ :  $\text{CH}_3\text{CN}$ ], 20 nM,  $R_t$  8.212分)

【0524】

【化340】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.77-7.72 (m, 4H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 4.67-4.58 (br s, 2H), 4.49-4.37 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 8H), 1.04 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H)  
 $m/z$  (CI-MS): 581 ( $\text{M}^+$ , 100%)

10

#### 実施例 47

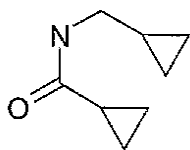
[2-(ビス-シクロプロピルメチルアミノ)-8-メチルキノリン-3-イルメチル]-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-カルバミン酸メチルエステルの合成

ステップ (i) : ビス-シクロプロピルメチルアミンの合成

(i) a. シクロプロパンカルボン酸シクロプロピルメチルアミドの合成

【0525】

【化341】



20

シクロプロピルカルボン酸 (1.0 g, 11.63 mmol) を、50 mL 2口丸底フラスコに、DCM (25 mL) とともに加えた。この混合物を 0 °C に冷却し、EDCI (4.15 g, 13.95 mmol) を、窒素雰囲気下、攪拌しながら混合物に少量ずつ加え、該温度を 0.5 時間保持した。この後、ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.88 g, 13.95 mmol) を、攪拌された混合物に、0 °C、10 分で加え、次いでトリエチルアミン (1.7 g, 11.63 mmol) を加え、混合物の攪拌をさらに 0.5 時間同温度で続けた。次いで、シクロプロピルメチルアミン (0.825 g, 11.63 mmol) を加え、反応物を室温にし、攪拌を一晩続けた。次いで、溶剤を真空で除去し、粗残渣を 60~120 シリカゲルのカラムを通すことによって精製し、ジクロロメタンで溶離して、標題化合物を得た。(1.6 g) 収率: 87%

30

【0526】

【化342】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 5.75 (br s, NH,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 3.17-3.16 (m, 2H),

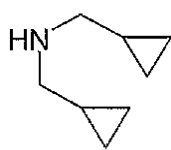
1.00-0.80 (m, 4H), 0.77-0.67 (m, 2H), 0.56-0.43 (m, 2H), 0.24-0.16 (m, 2H)

$m/z$  (CI-MS): 139 ( $\text{M}^+$ , 100%)

(i) b. ビス-シクロプロピルメチルアミンの合成

【0527】

【化343】



40

リチウムアルミニウムヒドライド (1.3 g, 9.35 mmol) の 10 mL 乾燥エーテル懸濁液に、窒素雰囲気下で、N-シクロペンテノイル-エチルアミン (1.7 g, 13.3 mmol) の乾燥エーテル (10 mL) 溶液を加えた。この反応物を室温で 8 時間攪拌し、次いで、反応混合物を飽和硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、ろ過し、析出物

50

をジエチルエーテルで洗浄した。ろ液を濃縮して、標題アミンを得た。(0.8 g) 収率: 69%

【0528】

【化344】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  5.75 (br s, NH,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 3.16-3.09 (m, 2H),

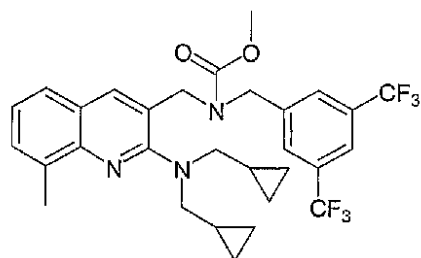
2.50-2.4 (m, 2H), 0.56-0.43 (m, 4H), 0.24-0.21 (m, 3H), 0.21-0.13 (m, 3H)

$m/z$  (ES-MS): 139 ( $\text{M}^+ + 14$ , 100%)

ステップ (ii): [2-(ビス-シクロプロピルメチルアミノ)-8-メチルキノリン-3-イルメチル]-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-カルバミン酸メチルエステルの合成

【0529】

【化345】



ステップ (i) でアセトアニリドの代わりに *o*-トリルアセトアニリドを使用し、ステップ (iii) でビス-シクロプロピルメチルアミンを使用したこと以外は、実施例 35 と同じ手順によって、標題化合物を合成し、所望の生成物を薄黄色の粘稠な液体として得た。(0.05 g) 収率: 40%、純度: 98.8% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ :  $\text{CH}_3\text{CN}$ ], 217 nM,  $R_t$  12.719 分)

【0530】

【化346】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.7 (s, 1H), 7.68-7.44 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 2H), 4.78-

4.65 (m, 2H), 4.47-4.4 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.16-3.14 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 2.7 (s, 3H), 1.55

(s, 3H), 1.01-0.9 (m, 1H), 0.38-0.34 (m, 4H), 0.07-0.05 (m, 4H);

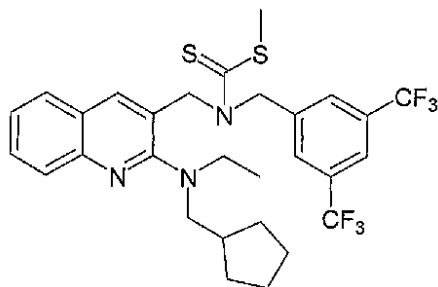
$m/z$  (CI-MS): 579 ( $\text{M}^+$ , 100%)

#### 実施例 48

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチルアミノ)-キノリン-3-イルメチル]-ジチオカルバミン酸メチルエステルの合成

【0531】

【化347】



0℃の25 mL 丸底フラスコ中の水素化ナトリウム(0.023 g, 0.98 mmol)の乾燥 THF (15 mL) 懸濁液に、実施例 35 のステップ (iv) で得た {3-[ (

10

20

30

40

50

3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-キノリン-2-イル}-シクロペンチルメチル-エチル-アミン (0.25 g, 0.44 mmol) を加えた。この反応混合物を同温度で10分攪拌し、二硫化炭素 (0.112 g, 0.98 mmol) を滴下し、次いで、ヨウ化メチル (0.208 g, 1.47 mmol) を加えた。反応物を室温にし、攪拌を0.5時間続けた。次いで、水を反応物に加え、これを酢酸エチルで抽出した。有機相をあわせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を蒸発させ、標題化合物を得た。(0.250 g) 収率: 87%、純度: 98.59% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>:CH<sub>3</sub>CN], 217 nM, R<sub>t</sub> 12.221分)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2953, 1378, 1278

【0532】

【化348】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7.88-7.86 (m, 1H), 7.77-7.59 (m, 6H), 7.39-7.36 (s, 2H),

5.37 (br s, 2H), 5.07 (br s, 2H), 3.2-3.12 (m, 4H), 2.77-2.76 (m, 3H), 2.15-2.07 (t, J = 7.5

Hz, 1H), 1.55-1.40 (m, 7H), 1.07 (t, J = 6.9 Hz, 3H);

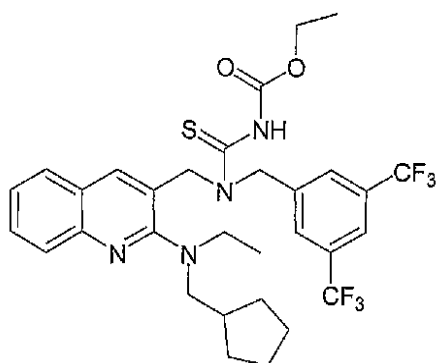
m/z (ES-MS): 645 (M<sup>+</sup> + 1, 100%)

#### 実施例 49

3-エトキシカルボニル-1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-1-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-チオ尿素の合成

【0533】

【化349】



実施例 35 のステップ (iv) で得た {3-[ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-キノリン-2-イル}-シクロペンチルメチル-エチル-アミン (0.5 g, 0.982 mmol) およびイソチオシアン酸エトキシカルボニル (0.141 g, 1.08 mmol) を、50 mL 丸底フラスコに加え、クロロホルムをこの混合物に加えた。反応物を、窒素雰囲気下で0.5時間還流し、その後、反応混合物を真空下で濃縮し、標題化合物を得た。(0.4 g) 収率: 65%、純度 93.7% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>:CH<sub>3</sub>CN], 215 nM, R<sub>t</sub> 9.337分)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3418, 2921, 1137

【0534】

【化 3 5 0】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 10.10 (br s, 1H), 7.92-7.9 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 6H), 7.51-7.28 (m, 1H), 5.14 (br s, 2H), 4.89 (br s, 2H), 4.31 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.22 (br s, 4H), 2.04 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 1.53 (m, 4H), 1.48-1.34 (m, 3H), 1.25 (m, 4H), 1.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$m/z$  (ES-MS) 641 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%)

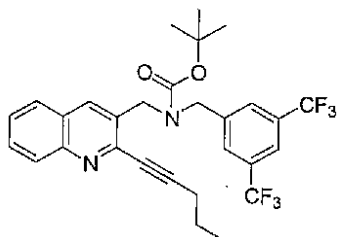
実施例 5 0

〔(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-ペンチ-1-ニル-キノリン-3-イルメチル) - アミノ〕 - 酢酸 *t*-ブチルエステルの合成

10

【0 5 3 5】

【化 3 5 1】

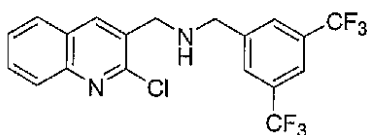


20

ステップ (i) : (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-クロロ-キノリン-3-イルメチル) - アミンの合成

【0 5 3 6】

【化 3 5 2】



3, 5-ビス- (トリフルオロメチルベンジルアミン) (6. 31 g, 26 mmol) および酢酸 (1. 5 mL, 36. 4 mmol) を無水 THF (100 mL) に溶解された 2-クロロ-3-キノリンカルボキシアルデヒド (5. 01 g, 26 mmol) に加えた。

30

得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (7. 71 g, 26 mmol) を溶液に加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。その後、混合物をエーテルで希釈し、水で2回、食塩水で1回洗浄した。有機相を集め、炭酸カリウムで乾燥し、回転蒸発器で濃縮した。得られた試料を真空乾燥し、精製し (Bio t a g e H o r i z o n H P F C クロマトグラフィーシステム,  $\text{SiO}_2$ , 70 : 30 ヘキサン : 酢酸エチル)、灰白色固体を得た。(9. 5 g) 収率 : 87%、97. 7% 純度 (HPLC : *Inertsil* ODS-3 V C18, 30 : 70 [ $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0. 01 M, pH 3. 2) :  $\text{CH}_3\text{CN}$ ], 264 nm,  $R_t$  12. 2分)

40

融点 : 74 °C

【0 5 3 7】

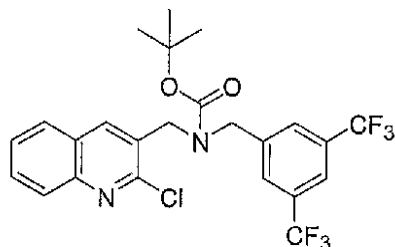
【化 3 5 3】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS): d 8.23 (s, 1H), 7.79-8.02 (m, 3H), 7.70-7.75 (m, 3H), 7.54-7.59 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (s, 2H).

ステップ (ii) : 〔(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-クロロ-キノリン-3-イルメチル) - アミノ〕 - 酢酸 *t*-ブチルエステルの合成

【0 5 3 8】

## 【化 3 5 4】



ステップ (i) で得られた (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-クロロキノリン-3-イルメチル) - アミン (972 mg, 2.3 mmol) を、THF (10 mL) に溶解し、次いでジ-*t*-ブチルジカーボネート (587 mg, 2.53 mmol) およびトリエチルアミン (0.32 mL, 2.3 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、回転蒸発器で濃縮し、THF を除去した。粗試料をジクロロメタンで希釈し、水で2回、食塩水で1回洗浄した。有機相を炭酸カリウムで希釈し、回転蒸発器で濃縮し、真空下一晩乾燥し、[(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-クロロキノリン-3-イルメチル) - アミノ] - 酢酸 *t*-ブチルエステルを、灰白色固体として得た。(1.1 g, 90%) 純度: 98.4% (HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M, pH 3.2): CH<sub>3</sub>CN], 264 nm, R<sub>t</sub> 20.9 分) 融点: 84°C

## 【0 5 3 9】

## 【化 3 5 5】

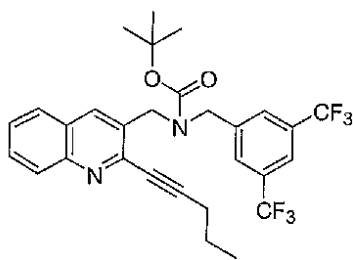
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 8.02 (apt d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.56-7.80 (br m, 6H),

4.64 (br s, 4H), 1.48 (s, 9H).

ステップ (iii): [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-ペント-1-イニルキノリン-3-イルメチル) - アミノ] - 酢酸 *t*-ブチルエステルの合成

## 【0 5 4 0】

## 【化 3 5 6】



ステップ (ii) で得た [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-クロロキノリン-3-イルメチル) - アミノ] - 酢酸 *t*-ブチルエステル (530 mg, 1 mmol) を、無水 DMF (5 mL) および無水 THF (2 mL) に溶解し、次いで、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (36.7 mg, 0.05 mmol)、トリエチルアミン (0.57 mL, 4.15 mmol)、ヨウ化銅 (11 mg, 0.05 mmol) および1-ペンチン (0.12 mL, 1.2 mmol) を THF 溶液に加えた。反応器をアルミニウムホイルで包み、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。その後、この試料を酢酸エチルで希釈し、セライト (商標) でろ過した。セライト (商標) を酢酸エチルで洗浄し、ろ液を水で2回、食塩水で1回洗浄した。有機相を乾燥し、ろ過し、回転蒸発器で濃縮した。得られた試料を、真空下、一晩乾燥し、粗残渣を精製し (Biotage Horizon HPFC クロマトグラフィ-システム, SiO<sub>2</sub>, 80:20 ヘキサン: 酢酸エチル)、標題化合物を褐色油状物として得た。(458 mg) 収率: 83%、91.3% の純度 (HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M, pH 3.2): CH<sub>3</sub>CN], 264 nm, R<sub>t</sub> 28.6 分)

【0541】

【化357】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  8.00-8.08 (m, 1H), 7.67-7.76 (br m, 4H), 7.51-7.56 (m, 1H), 4.54-4.86 (br m, 4 H, 回転異性体), 2.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.56-1.61 (m, 2 H), 1.50 (s, 9H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

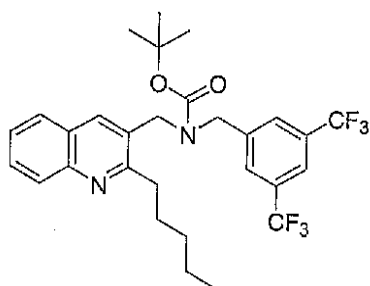
## 実施例 5 1

〔(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-ペンチル-キノリン-3-イルメチル) - アミノ〕 - 酢酸 *t*-ブチルエステルの合成

10

【0542】

【化358】



20

実施例 16 で得た化合物、〔(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-ペンチ-1-ニル-キノリン-3-イルメチル) - アミノ〕 - 酢酸 *t*-ブチルエステル (163 mg, 0.3 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、パラジウム [10%、炭素粉末剤 (50 mg) 上] を加えた。得られた混合物を  $\text{H}_2$  (バルーンを使用) 下 3 時間攪拌した。試料をエタノールで希釈し、セライト (商標) でろ過した。セライト (商標) をエタノールで洗浄し、ろ液を回転蒸発器で濃縮し、得られた試料を一晩、真空乾燥し、粗生成物を精製 (Biotage Horizon HPFC クロマトグラフィーシステム,  $\text{SiO}_2$ , 80:20 ヘキサン: 酢酸エチル) し、標題生成物を無色油状物として得た。(75 mg) 収率: 45%、96.3% の純度 (HPLC: Inertsil ODS-3 V C18, 20:80 [ $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.01 M, pH 3.2):  $\text{CH}_3\text{CN}$ ], 264 nm,  $R_t$  49.0 分)

30

【0543】

【化359】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.64-7.78 (br m, 6H), 7.47-7.52 (m, 1H), 4.59 (br s, 4H), 2.88 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 1.68-1.78 (m 2H), 1.51 (s, 9H), 1.29-1.45 (br m, 4 H), 0.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

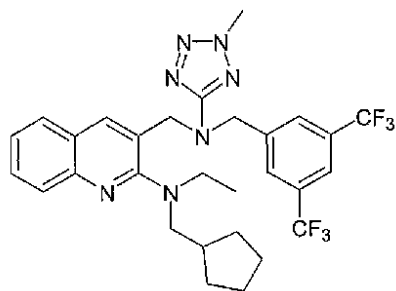
## 実施例 5 2

(3 - {〔(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ〕 - メチル} - キノリン-2-イル) - シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

40

【0544】

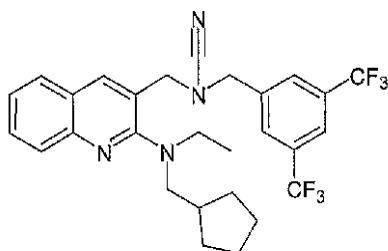
## 【化 3 6 0】



ステップ (i) : (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2 - (シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) - キノリン-4-イル] - シアナミドの合成

## 【0 5 4 5】

## 【化 3 6 1】



実施例 35 のステップ (iv) で得た {3 - [(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルアミノ) - メチル] - キノリン-2-イル} - シクロペンチルメチル-エチル-アミン (0.372 g, 0.73 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、N<sub>2</sub> 雰囲気下、炭酸水素ナトリウム (0.122 g, 1.46 mmol) を加え、次いで臭化シアン (0.138 g, 1.31 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で4時間攪拌した。次いで、溶剤を真空下除去し、粗残渣を得た。これを水に溶解し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を蒸発させ、真空で濃縮して、(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2 - (シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) - キノリン-4-イル] - シアナミドを得た。(0.4 g) 収率: 99%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3424, 2952, 2214, 1280

## 【0 5 4 6】

## 【化 3 6 2】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.11 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 3H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.66-

7.62 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 4H), 2.16-2.09

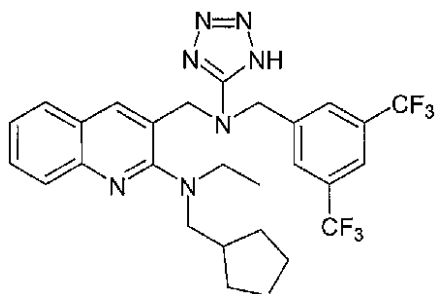
(m, 1H), 1.60-1.56 (m, 6H), 1.11-1.02 (m, 5H);

m/z (ES-MS): 535 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

ステップ (ii) : (3 - { [(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (1H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - キノリン-2-イル) - シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

## 【0 5 4 7】

## 【化 3 6 3】



10

20

30

40

50

(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-4-イル] - シアミド (0.368 g, 0.689 mmol)、アジ化ナトリウム (0.049 g, 0.758 mmol) および臭化亜鉛 (0.155 g, 0.689 mmol) を、N<sub>2</sub> 雰囲気下、丸底フラスコに加えた。この反応混合物に水 (8 mL) を加え、得られた混合物を激しく攪拌しながら 24 時間還流した。その後、反応混合物を室温に冷却し、HCl (3 N, 0.92 mL) および酢酸エチルの混合物を加えた。激しい攪拌を、固体が分離しなくなり、水性層が pH 1 になるまで続けた。有機相を分離し、真空で濃縮した。水酸化ナトリウム溶液 (0.25 N, 6.25 mL) を残渣に加え、残渣が溶解するまで 30 分攪拌し、水酸化亜鉛の懸濁液を形成した。懸濁液をろ過し、NaOH (1 N) で洗浄し、ろ液を 3 N の HCl の滴下で酸化し、(3- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (1H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - キノリン-2-イル) - シクロペンチルメチル-エチル-アミンを黄色固体として得た。(0.140 g) 収率: 35%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3442, 2923, 1631, 1280

【0548】

【化364】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 8.62 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 3H), 7.73-7.64

(m, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.68 (s, 4H), 2.16 (s, 1H) 1.56-

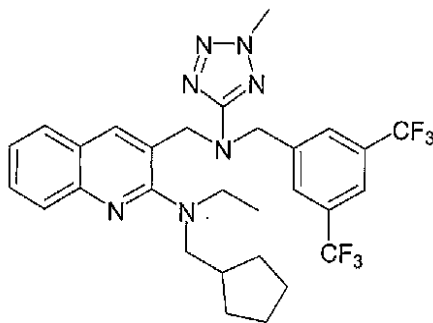
1.06 (m, 11H);

m/z (ES-MS): 578 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

ステップ (iii) : (3- { [3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - キノリン-2-イル) - シクロペンタメチル-エチル-アミンの合成

【0549】

【化365】



(3- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (1H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル} - キノリン-2-イル) - シクロペンチルメチル-エチル-アミン (0.133 g, 0.230 mmol) の水 (4 mL) 懸濁液に、水酸化ナトリウム (0.009 g, 0.230 mmol) を加え、この混合物を室温で 15 分攪拌し、次いで、ジクロロメタン (4 mL) を加えた。この反応混合物に硫酸ジメチル (0.030 g, 0.241 mmol) を加え、次いで臭化テトラブチルアンモニウム (0.003 g, 0.011 mmol) を加えた。この混合物を 24 時間攪拌した。有機相を水性層から分離し、水性層を DCM (3 × 10 mL) で抽出し、有機相をあわせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、粗残渣を得た。この残渣を、8% 酢酸エチルおよび石油エーテルを使用し、100~200 メッシュシリカゲルで、カラムクロマトグラフィーによって精製し、(3- { [3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル-} - キノリン-2-イル) - シクロペンチル-メチル-エチル-アミンを得た。(0.030 g) 収率: 22%

融点：97℃

純度：96.97% (HPLC: Inertsil ODS 3V, 20:80 [0.01M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>:CH<sub>3</sub>CN], 216nm, R<sub>t</sub> 10.668分)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3385, 2954, 1581

【0550】

【化366】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66

(s, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.21

(s, 3H), 3.24-3.15 (m, 4H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 4H), 1.40-1.04 (m, 3H)

10

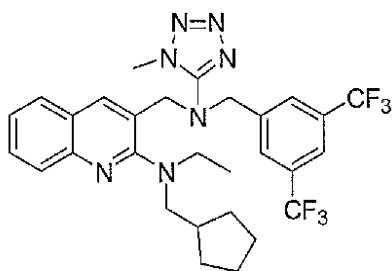
*m/z* (ES-MS): 592 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

#### 実施例 53

(3- {[ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

【0551】

【化367】



20

100~200メッシュのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製、および石油エーテル中の18%酢酸エチルでの溶離の後、実施例52の位置異性体、(3- {[ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミンを同じ反応混合物から分離した。(0.2g) 収率：7%

30

融点：110℃

純度：99.21% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>:CH<sub>3</sub>CN], 216nm, R<sub>t</sub> 7.809分)

【0552】

【化368】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): d 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 3H), 7.80-7.78 (d, *J* = 8 Hz,

1H), 7.73-7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 7H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 4.8 (s, 4H),

3.88 (s, 3H), 3.15-3.09 (m, 4H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.49-1.32 (m, 6H), 1.3-0.9 (m, 5H);

40

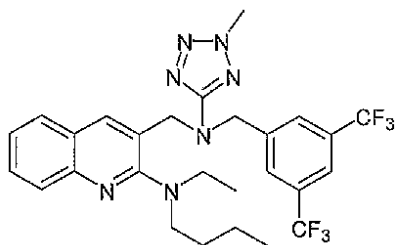
*m/z* (CI-MS): 591 (M<sup>+</sup>, 100%)

#### 実施例 54

(3- {[ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -ブチル-エチルアミンの合成

【0553】

## 【化 3 6 9】



ステップ (i) で {3-[(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)メチル]キノリン-2-イル}-シクロペンチルメチル-エチル-アミンの代わりに (3-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)メチル]キノリン-2-イル)-ブチル-エチルアミンを使用して、実施例 5 2 の実験手順で、標題化合物を濃厚な無色液体として調製した。(0.04 g) 収率: 11%  
純度: 97.51% (HPLC: 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M, pH 3.2): CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 35.82 分)

## 【0 5 5 4】

## 【化 3 7 0】

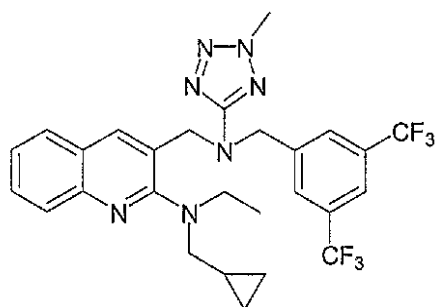
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.86-7.82 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.26-3.16 (m, 4H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 2H), 1.10 (t, J=6.81 Hz, 3H), 0.86 (t, J=7.27 Hz, 3H).  
m/z (ES-MS): 566 (M<sup>+</sup>+1).

## 実施例 5 5

(3-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル]キノリン-2-イル)-シクロプロピルメチル-エチル-アミンの合成

## 【0 5 5 5】

## 【化 3 7 1】



ステップ (i) で {3-[(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)メチル]キノリン-2-イル}-シクロペンチルメチル-エチル-アミンの代わりに {3-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル]キノリン-2-イル}-シクロプロピルメチル-エチル-アミンを使用して、実施例 5 2 の実験手順で、標題化合物を無色濃厚液として調製した。(0.045 g) 収率: 29.6%  
純度: 98.35% (HPLC: 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.01 M, pH 3.2): CH<sub>3</sub>CN], R<sub>t</sub> 43.92 分)

## 【0 5 5 6】

【化 3 7 2】

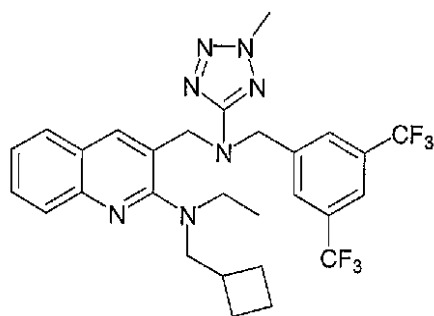
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): d 7.87 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.36-7.27 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.89 (q,  $J=7.27$  Hz, 2H), 3.10 (d,  $J=6.58$  Hz, 2H), 1.10 (t,  $J=7.27$  Hz, 3H), 0.97-0.93 (m, 1H), 0.42-0.36 (m, 2H), 0.13-0.07 (m, 2H);  
 $m/z$  (ES-MS): 564 ( $\text{M}^++1$ ).

実施例 5 6

(3- { [ 3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロブチルメチル-エチル-アミンの合成

【0 5 5 7】

【化 3 7 3】



ステップ (i) で { 3- [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ) -メチル] -キノリン-2-イル} -シクロペンチルメチル-エチル-アミンの代わりに { 3- [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ) -メチル] -キノリン-2-イル} -シクロブチルメチル-エチル-アミンを使用して、実施例 5 2 の実験手順で、標題化合物を無色濃厚液として調製した。(0.064 g) 収率: 27.3 %  
 純度: 99.53 % (HPLC: 30:70 [ $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.01 M, pH 3.2):  $\text{CH}_3\text{CN}$ ],  $R_t$  7.8.12 分)

【0 5 5 8】

【化 3 7 4】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): d 7.87-7.79 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.36-7.27 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.28 (d,  $J=6.58$  Hz, 2H), 3.15 (q,  $J=7.27$  Hz, 2H), 2.59-2.49 (m, 1H), 1.92-1.69 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.08 (t,  $J=7.27$  Hz, 3H);  
 $m/z$  (ES-MS) 578 ( $\text{M}^++1$ ).

実施例 5 7

(3- { [ 3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -8-メチル-キノリン-2-イル) -ビス-シクロプロピルメチルアミンの合成

【0 5 5 9】

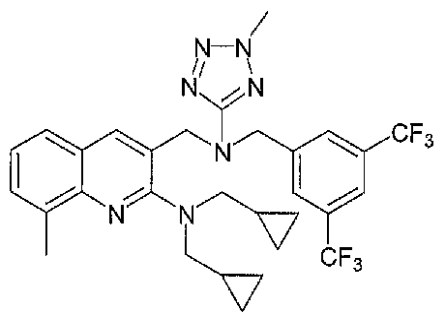
10

20

30

40

## 【化 3 7 5】



ステップ (i) で { 3 - [ ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル アミノ ) -  
メチル ] - キノリン - 2 - イル } - シクロペンチルメチル - エチル - アミンの代わりに {  
3 - [ ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル アミノ ) - メチル ] - 8 - メチル  
- キノリン - 2 - イル } - ビス - シクロプロピルメチルアミンを使用して、実施例 5 2 と  
同じ合成手順で、標題化合物を調製した。( 0 . 0 7 g ) 収率 : 5 2 %

純度 : 9 5 . 5 3 % ( H P L C : S y m m e t r y S h i e l d R P 8 , [ 0 . 0 1  
M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  :  $\text{CH}_3\text{CN}$  ] , 2 1 7 nM ,  $R_t$  9 . 5 3 8 分 )

I R ( n e a t ,  $\text{cm}^{-1}$  ) 3 0 7 9 , 2 9 2 5 , 1 5 8 2

## 【 0 5 6 0 】

## 【化 3 7 6】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.82 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.23-  
7.2 (m, 3H), 4.91 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.29 -3.19 (m, 4H), 2.71 (s, 3H),  
1.01-1.00 (m, 2H), 0.99-0.83 (m, 2H), 0.39-0.34 (m, 3H), 0.08-0.07 (m, 3H).

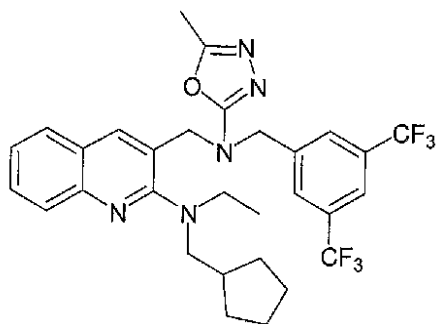
$m/z$  (ES-MS): 604 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%)

## 実施例 5 8

( 3 - { [ ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル ) - ( 5 - メチル - [ 1 ,  
3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル ) - アミノ ] - メチル } - キノリン - 2 - イル ) -  
シクロペンチルメチル - エチル - アミンの合成

## 【 0 5 6 1 】

## 【化 3 7 7】



実施例 5 2 のステップ ( i i ) で得た ( 3 - { [ ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル  
- ベンジル ) - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - アミノ ] - メチル } - キノリン - 2  
- イル ) - シクロペンチルメチル - エチル - アミン ( 0 . 3 0 g , 0 . 5 1 9 m m o l )  
を、乾燥ピリジン ( 5 m L ) に加え、溶液を 0 °C に冷却し、次いで、塩化アセチル ( 0 .  
1 4 3 g , 1 . 8 m m o l ) を加えた。この反応混合物を 3 時間還流し、その後室温にし  
、次いで水酸化ナトリウムで塩基性とした。ピリジンを共沸物として除去し、残渣を酢酸  
エチルに溶解し、カラムクロマトグラフィーで精製し、( 3 - { [ ( 3 , 5 - ビス - トリ  
フルオロメチル - ベンジル ) - ( 5 - メチル - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イ  
ル ) - アミノ ] - メチル } - キノリン - 2 - イル ) - シクロペンチルメチル - エチル - ア  
ミンを得た。( 0 . 1 1 0 g ) 収率 : 3 6 % 、純度 : 9 6 . 9 1 %

融点：126～127℃、IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 2962, 1638

【0562】

【化378】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 3H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.24-3.08 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.45 (br s, 4H), 1.42 (br s, 1H), 1.01-0.97 (m, 3H);

$m/z$  (CI-MS): 592 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%)

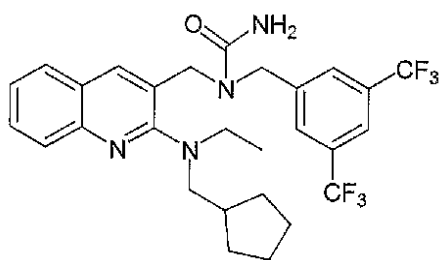
#### 実施例59

10

1-[(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-尿素の合成

【0563】

【化379】



20

実施例52のステップ(i)で得た、[(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-4-イル]-シアナミド (0.10 g, 0.19 mmol) を、窒素雰囲気下、丸底フラスコに加え、過酸化水素 (325 マイクロリッター) を加え、次いで水酸化カリウム (0.147 g, 0.18 mmol) を加えた。反応混合物を40℃で2時間攪拌し、次いで室温まで放冷した。水を反応混合物に加え、次いでこれを酢酸エチルで抽出した。有機相をあわせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を蒸発させ、標題化合物を得た。(0.1 g) 収率：37%、純度：91.00%

融点：92～94℃

30

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3356, 2927, 1658, 1602

【0564】

【化380】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.88 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.40 (t,  $J=6.9$  Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.21-3.14 (m, 4H), 2.16-2.00 (m, 1H), 1.59-1.22 (m, 8H), 1.07 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H);

$m/z$  (CI-MS): 553 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%)

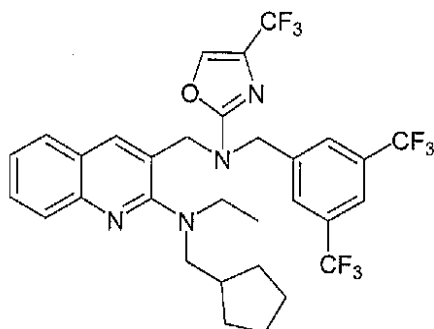
#### 実施例60

40

3-{[(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-(4-トリフルオロメチル-オキサゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

【0565】

## 【化 3 8 1】



10

実施例 59 の 1 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル ) - 1 - ( シクロペンチルメチル - エチル - アミノ ) - キノリン - 3 - イルメチル ] - 尿素 ( 0 . 1 g , 0 . 1 8 1 m m o l ) および 3 - ブロモ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オン ( 0 . 0 3 2 g , 0 . 1 8 1 m m o l ) を、50 mL 2 口丸底フラスコに加え、次いで *t*-ブタノール ( 10 mL ) を加えた。この反応混合物を、窒素雰囲気下で 12 時間還流し、次いで真空中で濃縮し、水をこの混合物に加え、該水溶液を酢酸エチル ( 3 × 10 mL ) で抽出し、有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄した。有機溶剤を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、標題化合物を得た。( 0 . 0 3 g ) 収率 : 27 %、純度 : 93 . 7 %  
IR ( neat ,  $\text{cm}^{-1}$  ) : 3420 , 2928 , 2857

## 【 0 5 6 6 】

20

## 【化 3 8 2】

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz ) : d 7.86 ( d ,  $J$  = 8.4 Hz , 1H ) , 7.79 ( s , 1H ) , 7.74 ( s , 2H ) , 7.67 ( s , 2H ) , 7.36 ( t ,  $J$  = 8 Hz , 3H ) , 4.8 ( s , 2H ) , 4.63 ( s , 2H ) , 3.16-3.14 ( m , 4H ) , 2.15-2.09 ( m , 1H ) , 1.55-1.45 ( m , 4H ) , 1.39-1.25 ( m , 4H ) , 1.07 ( t ,  $J$  = 7.3 Hz , 3H ) ;  
 $m/z$  ( CI-MS ) : 645 (  $\text{M}^+ + 1$  , 100 % )

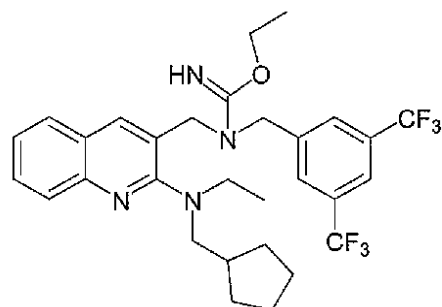
## 実施例 61

1 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル ) - 1 - ( 2 - シクロペンチルメチル - エチル - アミノ ) - キノリン - 3 - イルメチル ) - 2 - エチルイソ尿素の合成

30

## 【 0 5 6 7 】

## 【化 3 8 3】



40

実施例 59 の 1 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル ) - 1 - ( シクロペンチルメチル - エチル - アミノ ) - キノリン - 3 - イルメチル ] - 尿素 ( 0 . 1 g , 0 . 1 8 1 m m o l ) および テトラフルオロホウ素酸トリエトキシ ( 0 . 0 3 4 g , 0 . 1 8 1 m m o l ) を、アルゴン雰囲気下で、25 mL 2 口丸底フラスコに加え、その後、4 mL の DCE を混合物に加えた。この反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、その後、懸濁液をろ過し、得られた析出物を DCE ( 20 mL ) で洗浄し、真空乾燥し、標題化合物を得た。( 0 . 1 g ) 収率 : 95 . 2 %、純度 : 96 . 42 %  
融点 : 158 ~ 160 °C

IR ( neat ,  $\text{cm}^{-1}$  ) 3382 , 1279 , 1003

50

【 0 5 6 8 】

【 化 3 8 4 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 3H), 7.95-7.87 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.71-4.68 (br s, 2H), 4.6-4.46 (br s, 2H), 4.35-4.32 (br s, 2H), 3.12-3.16 (br s, 4H), 2.01-1.90 (s, 1H), 1.43 (br s, 4H), 1.33-1.29 (m, 3H), 1.01 (s, 3H);

$m/z$  (ES-MS): 581 ( $\text{M}^+$ , 100%)

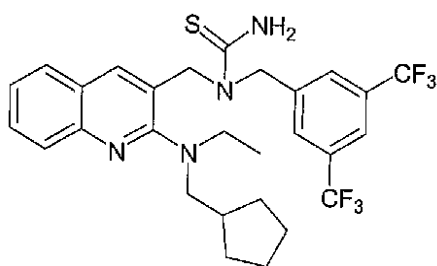
## 実施例 6 2

10

1 - (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1 - [2 - (シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) - キノリン-3-イルメチル] - チオ尿素の合成

【 0 5 6 9 】

【 化 3 8 5 】



20

実施例 4 9 で得た 3-エトキシカルボニル-1-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-1-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-チオ尿素 (0.3 g, 0.468 mmol) および 2 N 水酸化ナトリウム (20 mL) を 50 mL 丸底フラスコに加えた。反応混合物を 12 時間還流し、6 N 塩酸で中性にし、該水溶液を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、標題化合物を得た。(0.2 g) 収率: 75.2%、純度: 97.5%

融点: 98 °C

30

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3287, 2926, 1179

【 0 5 7 0 】

【 化 3 8 6 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.90 (m, 4H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 6.35 (br s, 2H), 5.4 (br s, 2H), 4.71 (br s, 2H), 3.21-3.16 (m, 4H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.61-1.42 (m, 8H), 1.07 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)

$m/z$  (ES-MS): 569 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%)

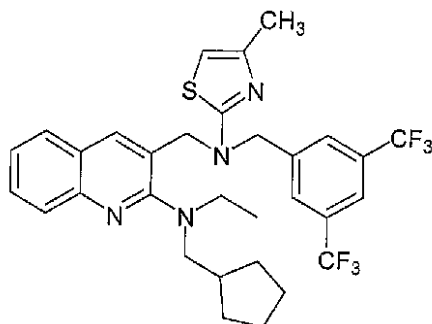
## 実施例 6 3

40

(3-{[3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(4-メチル-トリアゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

【 0 5 7 1 】

## 【化 3 8 7】



実施例 62 で得た 1-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-3-イルメチル]-チオ尿素 (0.1 g, 0.176 mmol) およびクロロアセトン (0.048 g, 0.528 mmol) を、50 mL 丸底フラスコに加え、次いでトープタノールを加えた。反応物を、窒素雰囲気下、12 時間還流し、その後、反応混合物を真空で濃縮し、水を加えた。該水溶液を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、標題化合物を得た。(0.04 g) 収率: 40%、純度: 93.3%

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2952, 1278, 1135

## 【0 5 7 2】

## 【化 3 8 8】

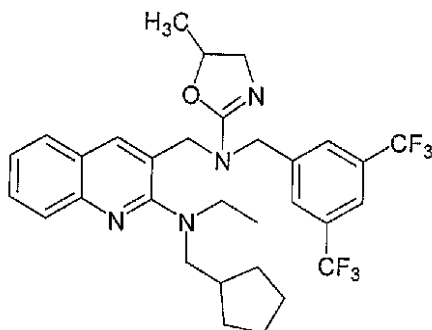
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.86 (m, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 1H), 6.14-6.13 (m, 1H), 4.46-4.74 (m, 4H), 3.22 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.16 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 8H), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  
 $m/z$  (ES-MS): 607 ( $M^+ + 1$ , 100%)

## 実施例 64

シクロペンチルメチル-(3-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-(5-メチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-エチル-アミンの合成

## 【0 5 7 3】

## 【化 3 8 9】



実施例 52 のステップ (i) で得た (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-4-イル]-シアナミド (0.10 g, 0.184 mmol)、1-アミノ-2-プロパノール (0.018 g, 0.257 mmol) および酢酸カドミウム (0.02 g) を、50 mL 丸底フラスコに加えた。この反応混合物を 100 °C に 0.5 時間加熱し、室温まで冷却し、飽和塩化ナトリウム溶液を加えた。該水溶液をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出し、有機相をあわせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、標題化合物を得た。(0.9 g) 収率: 83%、純度: 97.7%

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2926, 1654, 1278

【0574】

【化390】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.87 (m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.66-7.59(m, 3H), 7.58-7.37 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.68-4.34 (m, 4H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.24-3.1 (m, 4H), 2.16-2.1 (m, 1H), 1.57-1.4 (m, 7H), 1.39-1.26 (m, 4H), 1.04 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)

$m/z$  (CI-MS) 592 ( $\text{M}^+$ , 100 %)

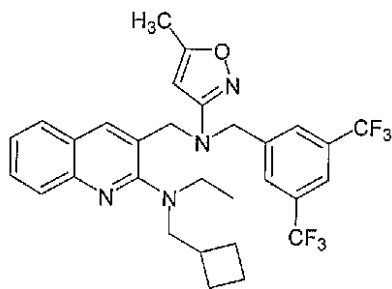
10

#### 実施例 65

(3- { [3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル- (5-メチル-イソオキサゾール-3-イル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロブチルメチル-エチル-アミンの合成

【0575】

【化391】

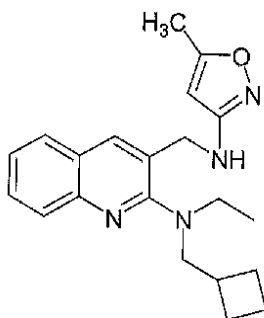


20

ステップ (i) : シクロブチルメチル-エチル- {3- [ (5-メチル-イソオキサゾール-3-イルアミノ) -メチル] -キノリン-2-イル} -アミンの合成

【0576】

【化392】



30

5-メチル-イソオキサゾール-3-イルアミン (0.098 g, 1 mmol) を、窒素下、2- (シクロブチルメチル-エチル-アミノ) -キノリン-3-カルボアルデヒド (0.268 g, 1 mmol) の無水メタノール (5 mL) および酢酸 (0.15 mL) 溶液に加えた。周辺温度で15分攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.19 g, 3 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を一晩攪拌した。その後、溶剤を真空下で蒸発させ、水 (30 mL) および酢酸エチル (30 mL) を残渣に加えた。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタン中1~5%メタノールで溶離して、標題化合物を得た。(0.150 g) 収率: 43%

40

【0577】

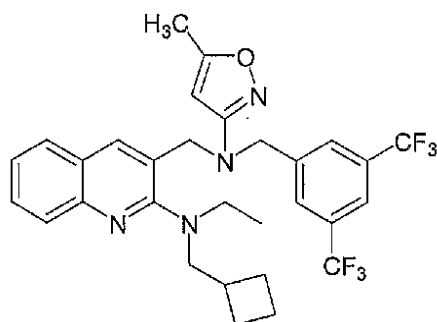
## 【化 3 9 3】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): d 8.01 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.63$  Hz, 1H), 7.71-7.54 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.39 (d,  $J = 7.27$  Hz, 2H), 3.27 (q,  $J = 7.04$  Hz, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.09-1.61 (m, 6H), 1.16 (t,  $J = 7.04$  Hz, 3H).

ステップ (i i) : (3- { [3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル- (5-メチル-イソオキサゾール-3-イル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロブチルメチル-エチル-アミンの合成

【0 5 7 8】

【化 3 9 4】



ナトリウムメトキシド (0.108 g, 2.0 mmol) を、攪拌しながら、周辺温度で、シクロブチルメチル-エチル- {3- [ (5-メチル-イソオキサゾール-3-イルアミノ) -メチル] -キノリン-2-イル} -アミン (0.14 g, 0.4 mmol) の無水テトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に加えた。この混合物を15分攪拌した後、臭化3, 5-ビス-トリフルオロメチルベンジル (0.08 mL, 0.4 mmol) をゆっくり加え、攪拌を一晩続けた。酢酸エチル (30 mL) および水 (30 mL) を加え、層分離を行った。水性層を酢酸エチル (2 × 30 mL) でバック抽出し、有機抽出物を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。粗残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル中10~70%ヘキサンで溶離し、

標題化合物を得た。(0.045 g) 収率: 20%

純度: 96.79% (HPLC: 30:70 [ $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.01 M, pH 3.2):  $\text{CH}_3\text{CN}$ ],  $R_t$  23.37分)

【0 5 7 9】

【化 3 9 5】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): d 7.88-7.83 (m, 2H), 7.52-7.68 (m, 3H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.27 (d,  $J = 7.04$  Hz, 2H), 3.15 (q,  $J = 7.04$  Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.81-1.62 (m, 6H), 1.08 (t,  $J = 7.04$  Hz, 3H).

$m/z$  (ES-MS): 577 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

## 実施例 6 6

(3- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -ピリミジン-2-イル-アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

【0 5 8 0】

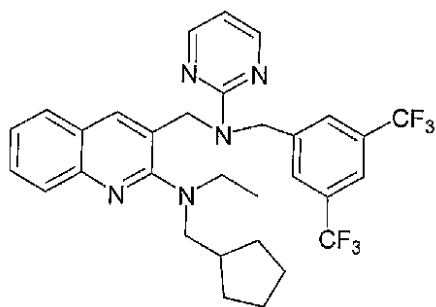
10

20

30

40

## 【化 3 9 6】



10

実施例 35 のステップ (i v) で得た {3-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-キノリン-2-イル}-シクロペンチルメチル-エチル-アミン (0.96 g, 1.88 mmol)、2-ブロモピリミジン (0.1 g, 0.26 mmol) および炭酸カリウム (0.26 g, 1.88 mmol) を DMSO (1 mL) の入ったチューブに加え、150℃、2時間、電子レンジで加熱した。粗残渣をシリカゲル (60~120メッシュ) で精製し、ヘキサン中、5%酢酸エチルで溶離して、標題化合物を得た。(0.035 g) 収率: 30%、純度: 97.53%

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ), 2929, 2857, 1586

## 【0581】

## 【化 3 9 7】

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 8.43-8.38 (m, 2H), 7.85 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.27-3.17 (m, 4H), 2.95-2.88 (m, 1H), 1.43-1.4 (m, 3H), 1.29-1.25 (m, 4H), 1.1-1.06 (m, 4H);

$m/z$  (CI-MS): 587 ( $\text{M}^+$ , 100%)

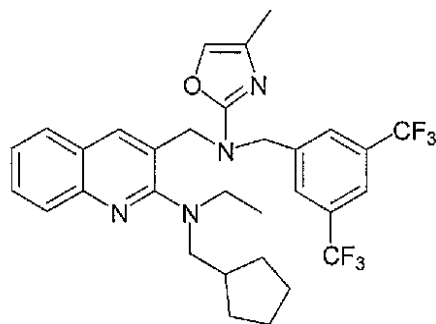
## 実施例 67

(3-{[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(4-メチル-オキサゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

30

## 【0582】

## 【化 3 9 8】



40

実施例 52 のステップ (i) で得た (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-キノリン-4-イル]-シアナミド (0.1 g, 0.184 mmol) および 2N の水酸化ナトリウム (0.08 g, 0.22 mmol) を、ジオキサン (10 mL) の入った 50 mL 丸底フラスコに加え、室温でヒドロキシアセトン (0.013 g, 0.18 mmol) を滴下した。反応混合物を 2~4 時間還流し、その後、反応物を室温まで冷却し、水を加えた。該水溶液を酢酸エチル (3×10 mL) で抽出し、有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、標題化合物を得た。(0.03 g) 収率: 27%、純度: 97.

50

4 %

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2928, 1627, 1596

【0583】

【化399】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.86-7.82 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.02 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 4.75 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.41-1.38 (m, 3H), 1.07-1.03 (m, 5H), 0.89-0.83 (m, 3H);

$m/z$  (CI-MS): 590 ( $\text{M}^+$ , 100 %)

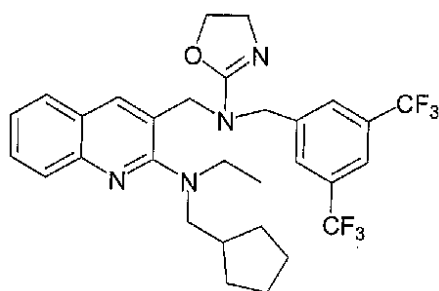
10

## 実施例 6 8

(3- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (4, 5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

【0584】

【化400】



20

実施例 5 2 のステップ (i) で得られた (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2- (シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) -キノリン-4-イル] -シアナミド (0.5 g, 0.936 mmol)、2-アミノ-エタノール (1.2 mL, 1.3 mmol) および酢酸カドミウム (0.02 g) を、50 mL 丸底フラスコに加えた。この反応混合物を 100 °C に 0.5 時間加熱し、その後、反応物を室温まで冷却し、飽和塩化ナトリウム溶液を混合物に加えた。該水溶液を DCM (3 × 10 mL) で抽出し、有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄し、溶剤を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、標題化合物を得た。(0.1 g) 収率: 18 %、純度: 97.5 %

30

【0585】

【化401】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.87-7.83 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.50-4.45 (m, 4H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 4H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 8H), 1.11-0.92 (m, 3H)

$m/z$  (CI-MS): 578 ( $\text{M}^+$ , 100 %)

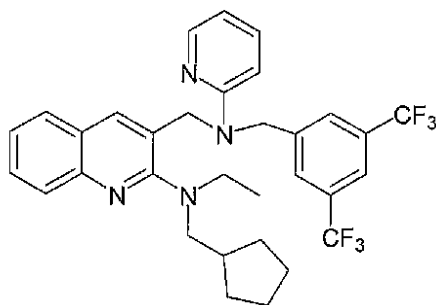
40

## 実施例 6 9

(3- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) -ピリジン-2-イル-アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

【0586】

## 【化 4 0 2】



ステップ (i) で、2- (シクロブチルメチル-エチル-アミノ) -キノリン-3-カルボアルデヒドの代わりに2- (シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) -キノリン-3-カルボアルデヒドを使用し、5-メチル-イソオキサゾール-3-イルアミンの代わりに2-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例65と同じ実験手順によって、純度97.45%の標題化合物を合成した。(0.10g) 収率: 31%

【 0 5 8 7 】

## 【化 4 0 3】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.24 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.87-7.73 (m, 4H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 6.43-6.4 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 4.9 (s, 2H), 4.7 (s, 2H), 3.27-3.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 8H), 1.71 (m, 3H)

$m/z$  (CI-MS): 586 ( $M^+$ , 100%)

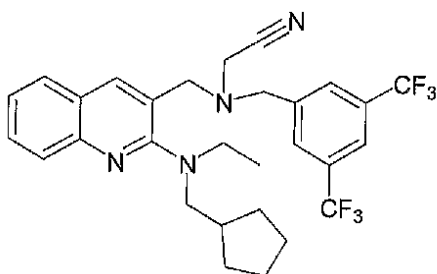
## 实施例 70

(3- { [ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

ステップ (i) : (3- { [3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - [2- (シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) -キノリン-3-イルメチル] -アミノ} -アセトニトリルの合成

【 0 5 8 8 】

## 【化 4 0 4】



N<sub>2</sub> 雰囲気下、炭酸カリウム（0.4 g, 2.94 mmol）を、実施例 35 のステップ（iv）で得た {3-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-キノリン-2-イル}-シクロペンチルメチル-エチル-アミン（0.5 g, 0.98 mmol）の MeOH（10 mL）溶液に加え、次いでクロロアセトニトリル（0.64 g, 0.98 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。その後、溶剤を真空下で除去し、粗残渣を得、これを水に溶解し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を蒸発させ、真空で濃縮し、標題化合物を得た。（0.25 g）収率：47%

【 0 5 8 9 】

## 【化 4 0 5】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 8.16 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 4H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.62-7.6 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.34 -3.28 (m, 4H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.66-1.45 (br s, 8H), 1.26 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H)

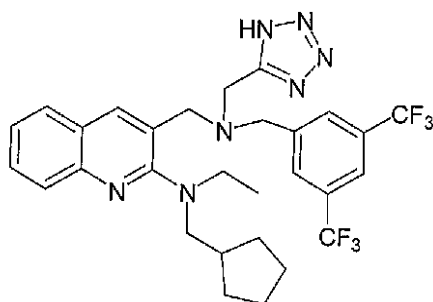
$m/z$  (ES-MS): 549 ( $M^++1$ , 100%), 510 ( $M^+-40$ , 40%)

ステップ (i i) : (3- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (1H-テトラゾール-5-イルメチル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

10

## 【0 5 9 0】

## 【化 4 0 6】



20

実施例 19 で得た (3- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) -キノリン-3-イルメチル] -アミノ} -アセトニトリル (0.26 g, 0.474 mmol)、アジ化ナトリウム (0.154 g, 2.37 mmol) および塩化アンモニウム (0.126 g, 2.37 mmol) を、乾燥 DMF (10 mL) の入った 50 mL 丸底フラスコに加えた。この反応物を、窒素雰囲気下で 1 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、該水溶液を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄した。次いで、溶剤を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、標題化合物を得た。(0.25 g) 収率: 92%

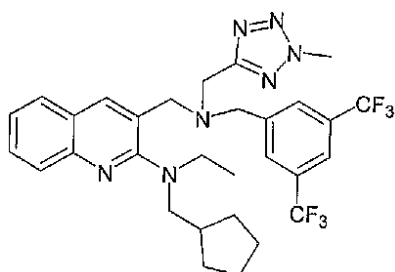
$m/z$  (ES-MS): 592 ( $M^++1$ , 100%)

ステップ (i i i) : (3- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

30

## 【0 5 9 1】

## 【化 4 0 7】



40

(3- { [ (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2H-テトラゾール-5-イルメチル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミン (0.25 g, 0.423 mmol) の水 (4 mL) 懸濁液に、水酸化ナトリウム (0.033 g, 0.846 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 15 分攪拌し、次いで、DCM (4 mL) を加えた。次いで、硫酸ジメチル (0.058 g, 0.465 mmol) をこの混合物に加え、次いで臭化テトラブチルアンモニウム (0.006 g, 0.021 mmol) を加え、得られた混合物の攪拌を、15 分間続けた。次いで、有機相を水性層から分離し、水性層を DCM (3 × 10 mL) で抽出し、有機相

50

を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、残渣を得た。この残渣を、100～200メッシュシリカゲルで、石油エーテル、4%酢酸エチルを使用し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物を得た。(0.08g)  
収率：31.3%

純度：98.38% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ :  $\text{CH}_3\text{CN}$ ], 216 nM,  $R_t$  11.207分)

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3382, 1278, 1134

【0592】

【化408】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 8.36 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.27-3.18 (m, 4H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.63-1.51 (br s, 4H), 1.51-1.42 (br s, 2H), 1.29-1.27 (br s, 2H), 1.1 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H);

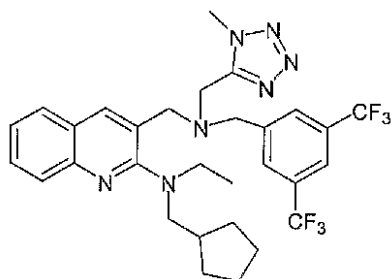
$m/z$  (ES-MS): 605 ( $M^+$ , 100%).

#### 実施例 71

(3- { [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルメチル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

【0593】

【化409】



石油エーテル (0.03g) 中15%酢酸エチルを使用し、100～200メッシュシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる、粗残渣の精製後、実施例70の位置異性体、(3- { [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルメチル) -アミノ] -メチル} -キノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチル-アミンを、同じ反応混合物から分離した。収率：17%

純度：96.69% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ :  $\text{CH}_3\text{CN}$ ], 216 nM,  $R_t$  8.715分)

【0594】

【化410】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 8.13 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 4H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 6H), 3.73 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 4H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.62-1.42 (br s, 8H), 1.1 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H);

$m/z$  (ES-MS): 605 ( $M^+$ , 100%)

#### 実施例 72

(3- { [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル-} -8-エチル-キノリン-2-イル) -ビス-シクロプロピルメチルアミンの合成

【0595】

10

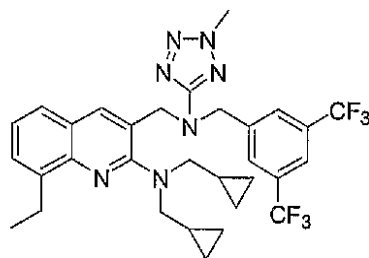
20

30

40

50

【化 4 1 1】



ステップ (i) で { 3 - [ ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル アミノ ) - メチル ] - キノリン - 2 - イル } - シクロペンチルメチル - エチル - アミンの代わりに { 3 - [ ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル アミノ ) - メチル ] - 8 - エチル - キノリン - 2 - イル } - ビス - シクロプロピルメチルアミンを使用したこと以外は、実施例 5 2 に記載の合成方法と同じ方法で標題化合物を合成し、この化合物を油状物として得た。( 0 , 6 0 g ) 収率 : 5 4 %

純度 : 9 4 . 2 3 % ( H P L C : S y m m e t r y S h i e l d R P 8 , [ 0 . 0 1 M K H <sub>2</sub> P O <sub>4</sub> : C H <sub>3</sub> C N ] , 2 2 0 n M , R <sub>t</sub> 1 0 . 3 9 1 分 )

I R ( n e a t , c m <sup>-1</sup> ) : 2 9 2 8 , 1 5 8 2 , 1 2 7 9 , 1 1 3 8

【 0 5 9 6 】

【化 4 1 2】

<sup>1</sup>H NMR ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) : d 7.84 ( s , 1 H ) , 7.71-7.69 ( m , 3 H ) , 7.43-7.42 ( m , 2 H ) , 7.28-7.24 ( m , 1 H ) , 4.92 ( s , 2 H ) , 4.68 ( s , 2 H ) , 4.21 ( s , 3 H ) , 3.20 - 3.18 ( m , 6 H ) , 1.36 ( t , J = 7.5 Hz , 3 H ) , 1.02-0.95 ( m , 2 H ) , 0.38 - 0.04 ( m , 4 H ) ;

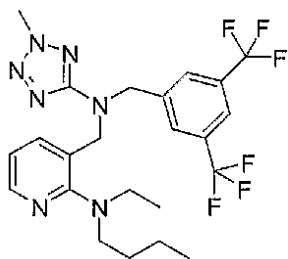
m/z ( C I - M S ) : 616 ( M <sup>+</sup> - 1 , 100 % ) .

実施例 7 3

( 3 - { [ 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル ) - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - アミノ ] - メチル } - ピリジン - 2 - イル ) - ブチル - エチルアミンの合成

【 0 5 9 7 】

【化 4 1 3】



ステップ (i) で { 3 - [ ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル アミノ ) - メチル ] - キノリン - 2 - イル } - シクロペンチルメチル - エチル - アミンの代わりに { 3 - [ ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル アミノ ) - メチル ] - ピリジン - 2 - イル } - ブチル - エチルアミンを使用した子と以外は、実施例 5 2 の実験手順で、標題化合物を無色濃厚液として得た。

純度 : 9 5 . 6 7 % ( H P L C : 3 0 : 7 0 [ K H <sub>2</sub> P O <sub>4</sub> ( 0 . 0 1 M , p H 3 . 2 ) : C H <sub>3</sub> C N ] , R <sub>t</sub> 3 8 . 3 7 分 )

【 0 5 9 8 】

## 【化 4 1 4】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8.25 (d,  $J = 3.17$  Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.46 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 4.69 (s, 2H); 4.59 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.15-3.03 (m, 4H), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 2H), 1.01 (t,  $J = 7.04$  Hz, 3H), 0.84 (t,  $J = 7.27$  Hz, 3H);

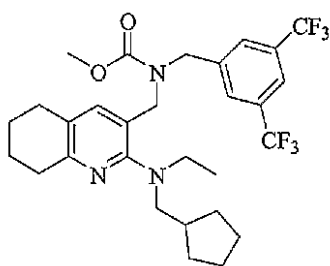
MS  $m/z$  (ESI) 516 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 実施例 7 4

(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イルメチル] - カルバミン酸メチルエステルの合成

## 【0 5 9 9】

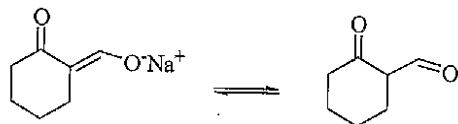
## 【化 4 1 5】



ステップ (i) 2-ホルミルシクロヘキサノンのナトリウム塩の合成

## 【0 6 0 0】

## 【化 4 1 6】

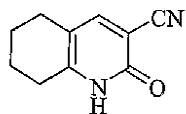


ナトリウム (2.8 g) を 1-L 丸底フラスコ中の 300 mL の乾燥エーテルに加え、該懸濁液をアセトンドライアイス浴を使用して、0℃で冷却した。この冷却した懸濁液に、乾燥エーテル (100 mL) 中のギ酸エチル (0.21 mol) およびシクロヘキサノン (0.204 mol) の混合物を加えた。反応混合物の温度を室温まで冷却しながら一晩攪拌を続けた。粗懸濁液をろ過し、析出物を真空下で 2 時間乾燥し、(2-オキソシクロヘキシリデン) ナトリウムメタノレートを得た。(16.0 g), 収率: 82%  $m/z$  (ESI-MS): 126 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%), 125 ( $\text{M}^+ - 1$ , 30%), 97 ( $\text{M}^+ - \text{CHO}$ , 50%)

ステップ (ii): 2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボニトリルの合成

## 【0 6 0 1】

## 【化 4 1 7】



2-ホルミルシクロヘキサノン (16.0 g, 10.8 mmol) のナトリウム塩のトルエン (300 mL) 溶液に、シアノアセトアミド (22.00 g, 0.237 mol) を加え、反応物を室温で 1 時間攪拌した。その後、酢酸ピペリジンのジクロロメタン (25 mL) 2 M 溶液を加え、反応物を 24 時間還流した。次いで、反応混合物を 0℃に冷却し、酢酸で酸性にした。得られた懸濁液をろ過し、析出物をトルエンで洗浄した。ろ液を

濃縮して粘着性残渣を得、これをジエチルエーテル、次いで酢酸エチルで処理して、2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボニトリルを微粉末固体として得た。(6.00 g) 収率: 31.8%

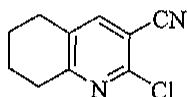
$m/z$  (CI-MS): 175 ( $M^+ + 1$ , 100%)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2227 (CN), 1664 (CO)

ステップ (iii): 2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【0602】

【化418】



10

2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボニトリル (6.0 g, 34.4 mmol) にオキシ塩化リン (20 mL) を加え、この混合物を室温で1時間攪拌し、次いで12時間還流した。過剰のオキシ塩化リンを留去し、残渣を氷冷した水に注ぎ入れた。水溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性とし、形成した析出物をろ取した。析出物を、カラムクロマトグラフィーで精製し、2%酢酸エチルおよび石油エーテルで溶離して、2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリルを得た。(5.00 g) 収率: 75%

20

【0603】

【化419】

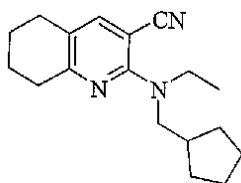
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.67 (s, 1H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 4H);

$m/z$  (EI-MS): 193 ( $M^+ + 1$ , 100%)

ステップ (iv): 2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリルの合成

【0604】

【化420】



30

乾燥ジオキサン (15 mL) を、アルゴン雰囲気下で、2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル (3.0 g, 15.62 mmol)、炭酸カリウム (8.6 g, 62.5 mmol)、CuI (5 mol%, 0.064 g) およびトランス-1, 2-シクロヘキサジアミン (5 mol%, 0.089 g) の混合物に加えた。N-シクロペンチル-エチルアミン (2.3 g, 18.75 mmol) のジオキサン溶液を、攪拌された反応混合物に加え、次いでこれを24時間還流した。この後、溶剤を真空で蒸発させ、残渣を、シリカゲル (100~200メッシュ) でカラムクロマトグラフィーにより精製し、2%酢酸エチルおよび石油エーテルで溶離し、2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリルを得た。(0.3 g) 収率: 10%

40

【0605】

【化 4 2 1】

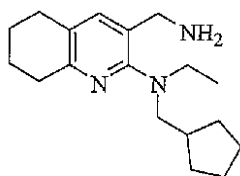
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7.39 (s, 1H), 3.69 (q, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.38-2.22 (m, 1H), 1.9-1.4 (m, 8H), 1.32-1.15 (m, 7H).

$m/z$  (ES-MS): 284 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%)

ステップ (v) : (3-アミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチルアミンの合成

【0606】

【化 4 2 2】



10

LAH (0.600 g, 16 mmol) の THF (15 mL) 懸濁液に、2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル (0.300 g, 1.06 mmol) の乾燥 THF 溶液を加えた。この反応混合物を 14 時間穏やかに還流した。次いで、未反応の LAH を飽和硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、残渣をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄した。洗浄液を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を蒸発させ、(3-アミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチルアミンを得た。(0.2 g) 収率: 65%

20

【0607】

【化 4 2 3】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7.22 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.09-3.03 (m, 4H), 2.78 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.68 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.60-1.44 (m, 6H), 1.18-1.14 (m, 2H), 1.05 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

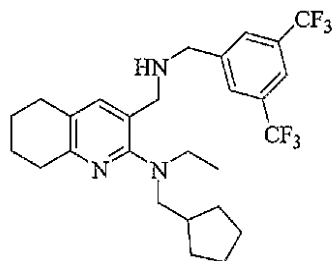
$m/z$  (ES-MS): 288 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%), 271 ( $\text{M}^+ - 17$ )

30

ステップ (vi) : {3-[ (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)-メチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル}-シクロペンチルメチル-エチルアミンの合成

【0608】

【化 4 2 4】



40

3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンザルデヒド (0.185 g, 0.76 mmol) の MeOH (3 mL) の溶液に、(3-アミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチルアミン (0.2 g, 0.69 mmol) を加え、次いで酢酸 (0.08 mL, 1.39 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.172 g, 2.78 mmol) を加え、攪拌をさらに 8 時間続けた。次いで、溶剤を真空下蒸発させ、水を加え、次いで生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和亜硫酸水素ナトリウム溶

50

液で洗浄し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を蒸発させて、{3-[ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル}-シクロペンチルメチルエチル-アミンを得た。(0.250 g) 収率: 70%

【0609】

【化425】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 7.76 (br s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.54 (br s, 4H), 2.97-2.93 (m, 4H), 2.76 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.64 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 4H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.24-1.22 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);

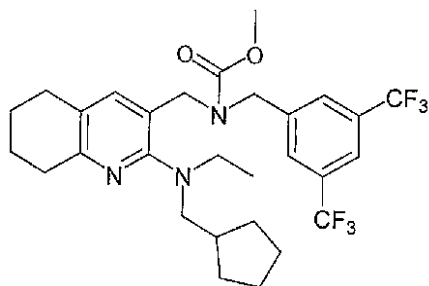
10

$m/z$  (ES MS): 514 ( $\text{M}^+ + 1$ )

ステップ (vii): (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステルの合成

【0610】

【化426】



20

炭酸カリウム (0.269 g, 1.949 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 懸濁液に、{3-[ (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル}-シクロペンチルメチルエチル-アミン (0.25 g, 0.3 mmol) の THF 溶液 (10 mL) を加え、次いでこれを 1 時間 30 攪拌した。次いで、メチルクロロホルメート (0.137 g, 1.46 mmol) を加え、攪拌を室温で 8 時間続けた。次いで、溶剤を蒸発させ、水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を蒸発させ、残渣を得た。この粗残渣を、シリカゲル (100~200 メッシュ) で精製し、2% 酢酸エチルおよび石油エーテルで溶離し、(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステルを薄緑色のペースト状化合物として得た。

(0.05 g) 収率: 15%

【0611】

【化427】

40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 7.76 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.08-6.97 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 4H), 3.93-3.83 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 4H), 2.77 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.64 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 4H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.24-1.22 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);

$m/z$  (ES-MS): 572 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

#### 実施例 75

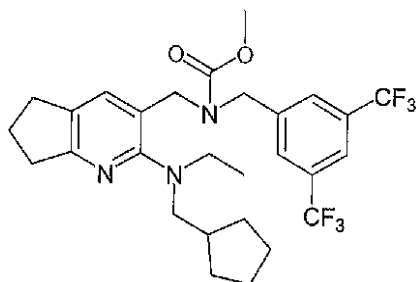
(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジン-3-イルメチル]-カル

50

バミン酸メチルエステルの合成

【0612】

【化428】



10

ステップ (i) でシクロヘキサノンの代わりにシクロペンタノンを使用したこと以外は、実施例 74 に示された実験手段と同じ手段で純度 96% 標題化合物を調製した。(0.03 g) 収率: 13%

【0613】

【化429】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): d 7.75 (s, 1H), 7.64 -7.56 (m, 2H), 7.17 (br s, 1H), 4.59-4.45 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.98-2.81 (m, 8H), 2.16-1.92 (m, 3H), 1.57-1.25 (m, 8H), 0.95 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H)

20

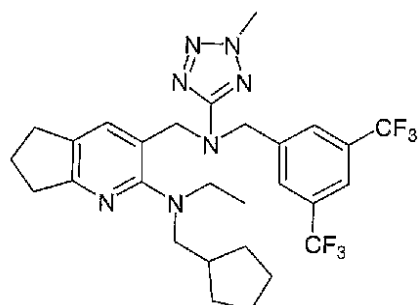
$m/z$  (ES-MS): 558 ( $M^+ + 1$ , 100%)

実施例 76

(3-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル)-, 6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジン-2-イル)-シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

【0614】

【化430】

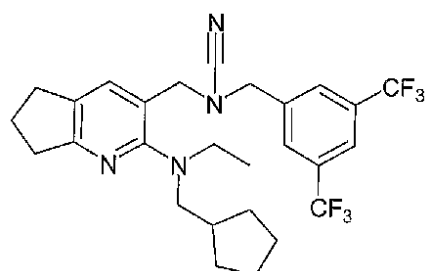


30

ステップ (i): (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-6, 7-テトラヒドロ-5H-[1]ピリジン-3-イルメチル]-シアナミドの合成

【0615】

【化431】



40

実施例 2 のステップ (vi) における {3-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-

50

ベンジルアミノ) -メチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル} - シクロペンチルメチル-エチルアミンのように調製した {3-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルアミノ) -メチル] - 6, 7-ジヒドロ-5H-[1]-ピリジン-2-イル} - シクロペンチルメチル-エチルアミン (1.20 g, 2.4 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を調製し、これに炭酸カリウム (0.995 g, 7.21 mmol) を加え、次いで、臭化シアン (0.303 g, 2.88 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、碎氷を加え、得られた水性層を酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を真空で蒸発させ、標題化合物を得た。(1.20 g) 収率: 95%

【0616】

10

【化432】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 8.01 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 4H), 2.16-2.11 (m, 3H), 1.59-1.43 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 2H), 0.99 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H);

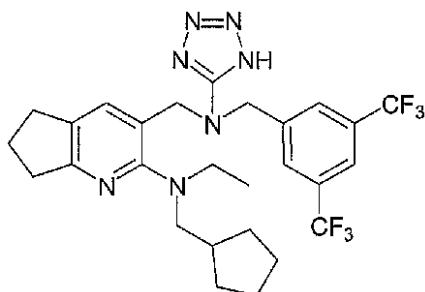
$m/z$  (ES-MS): 525 ( $M^+$ , 100%)

ステップ (ii): (3-{[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} - 6, 7-ジヒドロ-5H-[1]-ピリジン-2-イル) - シクロペンチルメチル-エチルアミンの合成

20

【0617】

【化433】



30

ステップ (i) で得た (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - [2-(シクロペンチルメチル-エチルアミノ) - 6, 7-テトラヒドロ-5H-[1]-ピリジン-3-イルメチル] - シアナミド (0.8 g, 1.526 mmol)、アジ化ナトリウム (0.496 g, 7.633 mmol) および塩化アンモニウム (0.408 g, 7.633 mmol) を、50 mL 丸底フラスコに、乾燥 DMF (10 mL) とともに加えた。この混合物を窒素雰囲気下で 1 時間還流し、その後、室温に冷却し、氷冷した水 (15 mL) を加えた。この水溶液を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄し、溶剤を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮し、標題化合物を得た。(0.800 g) 収率: 92.4%

【0618】

40

【化434】

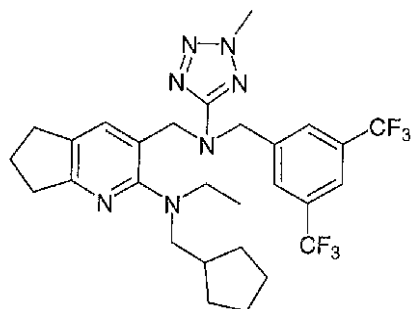
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 8.01 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.15-4.1 (m, 4H), 3.35 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.06 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.29-1.27 (m, 2H), 1.08 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H);

$m/z$  (CI-MS) 567 ( $M^+$ , 100%)

ステップ (iii): (3-{[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} - 6, 7-ジヒドロ

50

－5H－[1]ピリジン－2－イル）－シクロペンチルメチル－エチル－アミンの合成  
 【0619】  
 【化435】



10

ステップ(i i)で得た(3-[(3,5-ビストリフルオロメチル－ベンジル)－(2H－テトラゾール－5－イル)－アミノ]－メチル)－6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジン－2－イル)－シクロペンチルメチル－エチル－アミン(0.800g, 1.446mmol)の8mLの水中の水性懸濁液に、水酸化ナトリウム(0.115g, 2.890mmol)を加え、この混合物を室温で15分攪拌し、DCM(8mL)を加えた。次いで、硫酸ジメチル(0.200g, 1.591mmol)、次いで臭化テトラブチルアンモニウム(0.023g, 0.072mmol)を加えた。この混合物を0.5時間攪拌し、その後有機相を水性層から分離し、水性層をDCM(3×10mL)で抽出し、有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空で濃縮し、標題化合物を得た。(0.500g)収率:61%  
 純度:96.34%(HPLC:Symmetry Shield RP8,[0.01M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>:CH<sub>3</sub>CN],210nm,R<sub>t</sub>8.728分)

20

【0620】

【化436】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.02-2.96 (m, 4H), 2.91 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.75 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.26-1.22 (m, 2H), 0.97 (t, J=6.9 Hz, 3H);

30

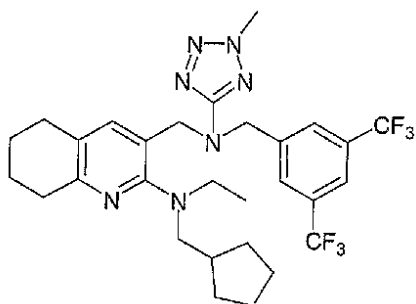
m/z (CI-MS) 581 (M<sup>+</sup>, 100%)

#### 実施例77

(3-[(3,5-ビストリフルオロメチル－ベンジル)－(2-メチル-2H-テトラゾール－5－イル)－アミノ]－メチル)－5,6,7,8-テトラヒドロキノリン－2－イル)－シクロペンチルメチル－エチル－アミンの合成

【0621】

【化437】



40

ステップ(i)で{3-[(3,5-ビストリフルオロメチル－ベンジルアミノ)－メチル]－6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジン－2－イル}－シクロペンチルメチル－エチル－アミンの代わりに{3-[(3,5-ビストリフルオロメチル－ベンジル

50

アミノ) -メチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル} -シクロペンチルメチル-エチルアミンを使用したこと以外は、実施例 76 に示される手順で、標題化合物を調製した。(0.04 g) 収率: 35%

【0622】

【化438】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.00-2.95 (m, 4H), 2.76 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.54 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.24-1.22 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);

$m/z$  (ES-MS) 596 ( $M^+ + 1$ , 100%);

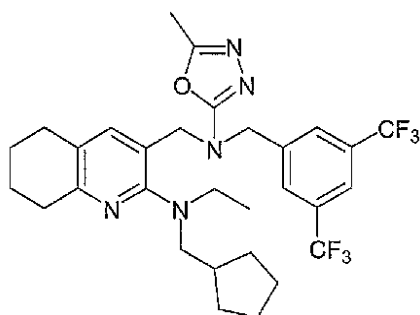
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3385, 2954, 1581

実施例 78

(3- { [3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - (5-メチル- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) -アミノ] -メチル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチルアミンの合成

【0623】

【化439】



(3- { [3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - (2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル) -シクロペンチルメチル-エチルアミン (0.2 g, 0.344 mmol) を、乾燥ピリジン (5 mL) に加え、該溶液を 0℃ に冷却し、塩化アセチル (0.094 g, 1.2 mmol) を加え、次いで、反応物を 3 時間還流した。その後、反応物を室温まで冷却し、水で希釈し、水酸化ナトリウムで塩基性にした。ピリジンを共沸物として除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を得た。(0.110 g) 収率: 40% 純度: 94.8% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ :  $\text{CH}_3\text{CN}$ ], 210 nM,  $R_t$  8.21 分)

【0624】

【化440】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 4H), 2.77 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.58 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.01-1.8 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 8H), 1.03 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

$m/z$  (CI-MS) 595 ( $M^+$ , 100%);

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2931, 1279, 1139

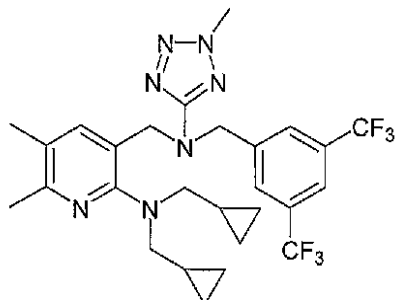
実施例 79

(3- { [ (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-

テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-5,6-ジメチル-ピリジン-2-イル)-ビス-シクロプロピルメチルアミンの合成

【0625】

【化441】

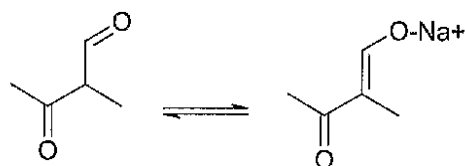


10

ステップ(i): 3-ホルミル-2-ブタノンのナトリウム塩の合成

【0626】

【化442】



20

ナトリウム (5.80 g) を 1 L 丸底フラスコ中の 300 mL 乾燥エーテルに加え、アセトンドライアイス浴を使用して、懸濁液を 0℃ に冷却した。この冷却した懸濁液に、乾燥エーテル (100 mL) 中のギ酸エチル (0.256 mol) および 2-ブタノン (0.232 mol) の混合物を加えた。この混合物を室温まで暖め、攪拌を一晩続けた。次いで、粗懸濁液をろ過し、析出物を真空下で 2 時間乾燥し、標題化合物を得た。(21.0 g) 収率: 79.2%

【0627】

【化443】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  9.11 (s, 1H), 2.50-2.19 (m, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.98-0.91

(t,  $J=14.0$  Hz, 3H);

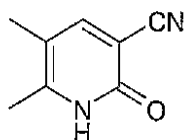
$m/z$  (CI-MS): 114 ( $\text{M}^+$ , 100%);

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3384, 1584

ステップ(ii): 2-オキソ-1,2-ジヒドロ-5,6-ジメチルピリジン-3-カルボニトリルの合成

【0628】

【化444】



40

シアノアセトアミド (3.78 g, 0.237 mol) を、3-ホルミル-2-ブタノンのナトリウム塩 (5.00 g, 40.9 mmol) の水 (100 mL) 溶液に加え、この反応物を室温で 1 時間攪拌した。その後、酢酸ピペリジンの 2 M 水 (10 mL) 溶液を加え、反応混合物を 24 時間還流した。この混合物を冷却し、酢酸で酸性にした。懸濁液をろ過し、析出物をトルエンで洗浄した。ろ液を集め、濃縮し、粘着性残渣を得、これを、ジエチルエーテル、次いで酢酸エチルで洗浄し、標題化合物を薄褐色固体として得た。

(2.00 g) 収率: 33%

融点: 103℃

50

【 0 6 2 9 】

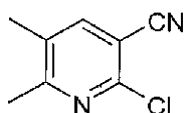
【 化 4 4 5 】

 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): d 12.44 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (s, 3H) $m/z$  (CI-MS): 148 ( $M^+$ , 100%)

ステップ ( i i i ) : 2-クロロ-5, 6-ジメチルピリジン-3-カルボニトリルの合成

【 0 6 3 0 】

【 化 4 4 6 】



10

2口50 mL丸底フラスコ中で、オキシ塩化リン (15 mL) を、2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-5, 6-ジメチルピリジン-3-カルボニトリル (2.00 g, 13.5 mmol) に加え、この混合物を室温で1時間攪拌し、次いで12時間還流した。その後、過剰のオキシ塩化リンを留去し、残渣を氷冷した水に注ぎ入れた。該水溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性にし、形成した析出物をろ取り、標題化合物を得た。(1.50 g) 収率: 66.7%

融点: 110 °C

20

【 0 6 3 1 】

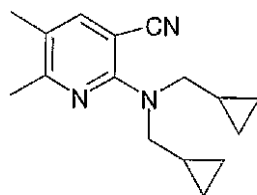
【 化 4 4 7 】

 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz): d 7.94 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); $m/z$  (CI-MS) 167 ( $M^+$ , 100%);IR (Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 2231

ステップ ( i v ) : 2-(ビス-シクロプロピルメチルアミノ)-5, 6-ジメチルピリジン-3-カルボニトリルの合成

【 0 6 3 2 】

【 化 4 4 8 】



30

DMF (5 mL) を、ステップ ( i i i ) で得た2-クロロ-5, 6-ジメチルピリジン-3-カルボニトリル (1.50 g, 9.0 mmol) および炭酸カリウム (3.70 g, 26.8 mmol) の混合物に加えた。ビス-シクロプロピルメチルアミン (1.2 g, 9.6 mmol) のDMF溶液を、攪拌された反応混合物にゆっくりと加え、次いで、反応物を24時間還流した。次いで、反応物を室温まで冷却し、碎氷に注ぎ入れ、次いでこれを酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を真空で蒸発させ、標題化合物を得た。(0.500 g) 収率: 22.7%

40

【 0 6 3 3 】

【 化 4 4 9 】

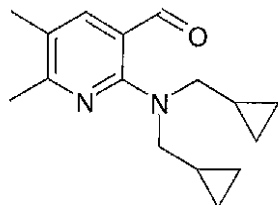
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.40 (s, 1H), 3.62 (d,  $J = 6.7$  Hz, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.19-1.11 (m, 2H), 0.54-0.49 (m, 4H), 0.29-0.25 (m, 4H). $m/z$  (CI-MS): 256 ( $M^+$ , 100%)

50

ステップ (v) : 2-(ビス-シクロプロピルメチルアミノ)-5,6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成

【0634】

【化450】



10

ステップ (iv) で得られた 2-(ビス-シクロプロピルメチルアミノ)-5,6-ジメチルピリジン-3-カルボニトリル (0.5 g, 1.96 mmol) を、乾燥 THF が入っている 50 mL 2 口丸底フラスコに加えた。反応混合物を 0 °C に冷却し、DIBAL (1.8 g, 12.9 mmol) の 20 % (w/v) THF 溶液をこの混合物に滴下した。この混合物を 0 °C に保ち、1 時間攪拌した。その後、反応物を室温とし、1 N の HCl (10 mL) を加え、生成物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を真空で蒸発させ、標題化合物を得た。(0.2 g) 収率 : 40 %

【0635】

【化451】

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 10.1 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 3.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.42

(s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.07-1.05 (m, 2H), 0.49-0.44 (m, 4H), 0.16-0.07 (m, 4H);

*m/z* (CI-MS): 259(M<sup>+</sup>+1, 100%);

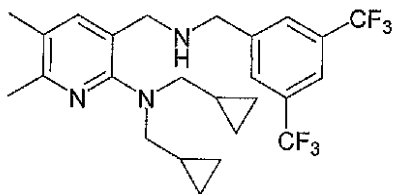
IR (Neat, cm<sup>-1</sup>): 3078, 2925, 1601

ステップ (vi) : {3-[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-5,6-ジメチル-ピリジン-2-イル}-ビス-シクロプロピルメチルアミンの合成

【0636】

【化452】

30



ステップ (v) で得た 2-(ビス-シクロプロピルメチルアミノ)-5,6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒド (0.2 g, 0.775 mmol) および 3,5-ビス-トリフルオロメチルベンジルアミン (0.18 g, 0.74 mmol) の MeOH (3 mL) 溶液に、酢酸 (0.093 mL, 1.5 mmol) を加えた。この反応混合物を、室温で 1 時間攪拌し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.096 g, 1.5 mmol) を加えた。この混合物を、さらに 2 時間攪拌し、その後溶剤を真空で蒸発させ、水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を蒸発させ、標題化合物を得た。(0.300 g) 収率 : 81 %

40

【0637】

【化 4 5 3】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.99 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.30 (d,  $J=6.5$  Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 0.73-0.67 (m, 1H), 0.48-0.43 (m, 4H), 0.07-0.01 (m, 4H);

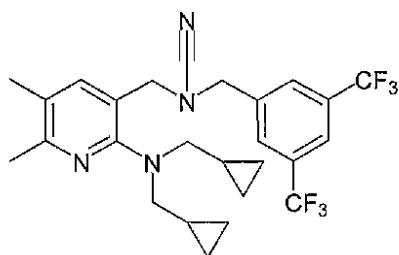
$m/z$  (CI-MS), 486 ( $M^+ + 1$ , 100%);

IR (Neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2926, 2329

ステップ (vii): [2-(ビス-シクロプロピルメチルアミノ)-5,6-ジメチル-ピリジン-3-イルメチル]-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル-シアナミド)の合成

【0638】

【化 4 5 4】



ステップ (vi) で得た {3-[ (3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-5,6-ジメチル-ピリジン-2-イル}-ビス-シクロプロピルメチルアミン (0.300 g, 0.600 mmol) の溶液に、 $\text{N}_2$  雰囲気下、炭酸水素ナトリウム (0.15 g, 1.7 mmol) を加え、次いで臭化シアン (0.13 g, 1.2 mmol) を加えた。この混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、水を加え、水性層を酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を真空中で蒸発させ、標題化合物を得た。(0.297 g) 収率: 95%

【0639】

【化 4 5 5】

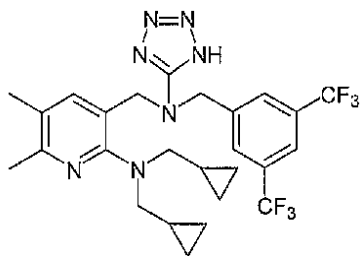
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.91 (d,  $J=6.5$  Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 0.91-0.74 (m, 6H), 0.35-0.31 (m, 4H)

$m/z$  (CI-MS): 511 ( $M^+ + 1$ , 100%)

ステップ (viii): (3-{ [ (3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-5,6-ジメチル-ピリジン-2-イル)-ビス-シクロプロピルメチルアミンの合成

【0640】

【化 4 5 6】



ステップ (vii) で得た [2-(ビス-シクロプロピルメチルアミノ)-5,6-ジメチル-ピリジン-3-イルメチル]-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル-シアナミド) (0.297 g, 0.58 mmol)、アジ化ナトリウム (0.18 g, 2

10

20

30

40

50

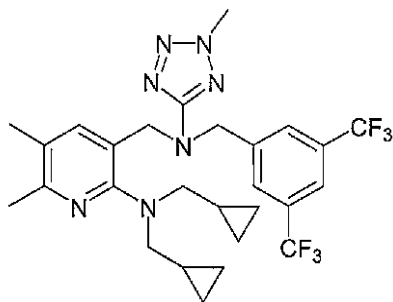
． 7 mmol) および塩化アンモニウム (0.15 g, 2.7 mmol) を、50 mL 丸底フラスコに、乾燥 DMF (10 mL) とともに加えた。反応物を、窒素雰囲気下で 1 時間還流し、次いで、室温まで冷却した。次いで、氷冷した水 (10 mL) を DMF 中の反応混合物に加え、水溶液を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出し、有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、標題化合物を得た。この化合物を精製することなく次のステップで使用了。(0.3 g) 収率: 93.7%

$m/z$  (CI-MS) 557 ( $M^+ + 1$ , 100%)

ステップ (ix): (3- { [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -5, 6-ジメチル-ピリジン-2-イル) -ビス-シクロプロピルメチルアミンの合成

【0641】

【化457】



ステップ (viii) で得た (3- { [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -5, 6-ジメチル-ピリジン-2-イル) -ビス-シクロプロピルメチルアミン (0.3 g, 0.54 mmol) の水 (4 mL) 性懸濁液に、水酸化ナトリウム (0.04 g, 1.0 mmol) を加え、この混合物を室温で 15 分攪拌し、次いで、DCM (4 mL) を加えた。硫酸ジメチル (0.13 g, 1.03 mmol) をこの混合物に加え、次いで臭化テトラブチルアンモニウム (0.008 g, 0.024 mmol) を加えた。次いで、混合物を 0.5 時間攪拌し、その後有機相を水性層から分離し、これを DCM (3 × 10 mL) で抽出した。有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、標題化合物を薄黄色油状物として得た。(0.200 g) 収率: 66.6%

純度: 96.2% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01 M  $KH_2PO_4$ :  $CH_3CN$ ], 210 nM,  $R_t$  8.823 分)

【0642】

【化458】

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.93 (d,  $J = 6.7$  Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 4H), 0.01-0.00 (m, 4H)

$m/z$  (CI-MS) 567 ( $M^+ - 1$ , 100%)

IR (Neat  $5 cm^{-1}$ ) 2982, 1581

実施例 80

(3- { [(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) -アミノ] -メチル} -4, 6-ジメチル-ピリジン-2-イル) -ビス-シクロプロピルメチルアミンの合成

【0643】

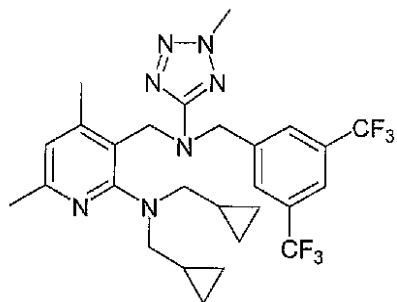
10

20

30

40

## 【化 4 5 9】



ステップ (i) で 2-ブタノンの代わりにペンタン-2, 4-ジオンを使用したこと以外は、実施例 79 に示される実験手順で、標題化合物を調製した。(0.2 g) 収率: 39.1%

純度: 97% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01 M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>: CH<sub>3</sub>CN], 210 nM, R<sub>t</sub> 8.946 分)

## 【0644】

## 【化 4 6 0】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7.63 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.36-0.30 (m, 4H), 0.04-0.01 (m, 4H);  
*m/z* (CI-MS) 567 (M<sup>+</sup>, 100%)

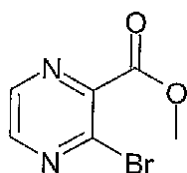
IR (Neat, cm<sup>-1</sup>): 3079, 2856

## 実施例 81

(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル) - [3-(シクロペンチルメチル)エチルアミノ] - ピラジン-2-イルメチル - カルバミン酸メチルエステルの合成  
 ステップ (i): 3-ブロモピラジン-2-カルボン酸メチルエステルの合成

## 【0645】

## 【化 4 6 1】



臭化銅 (1.36 g, 6.1 mmol) および硝酸 *t*-ブチル (0.78 g, 7.6 mmol) を 50 mL 丸底フラスコに、アセトニトリル (2 mL) とともに加え、この混合物を 60°C で 5 分間加熱した。その後、3-アミノピラジン-2-カルボン酸メチルエステル (0.8 g, 5.09 mmol) を、攪拌しながら、少量ずつ加え、同温度で攪拌をさらに 10 分続けた。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、100 mL の希 HCl (2 N) に注ぎ入れ、次いでジエチルエーテル (3 × 50 mL) で抽出した。有機相を合わせ、これを希 HCl で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮し、標題化合物を得た。(0.139 g) 収率: 12%

## 【0646】

## 【化 4 6 2】

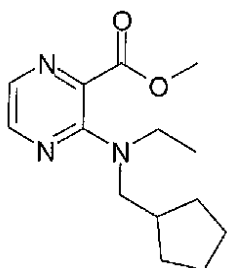
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 8.58 (m, 2H), 4.04 (s, 3H);  
*m/z* (CI-MS) 217 (M<sup>+</sup>);

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3385, 2955, 1742

ステップ (ii): 2-(シクロペンチルメチル)エチルアミノ - ピラジン-2-カルボン酸メチルエステルの合成

【0647】

【化463】



10

ステップ (i) のスケールアップ反応から得た 3-ブロモピラジン-2-カルボン酸メチルエステル (0.893 g, 4.11 mmol) および炭酸カリウム (1.7 g, 12.3 mmol) を、50 mL 2口丸底フラスコに加えた。このフラスコに、10 mL の DMF を加え、次いで、N-シクロペンチルメチルエチルアミン (0.627 g, 4.93 mmol) の DMF 溶液を滴下した。この混合物を一晩還流し、その後、室温まで冷却し、碎水 (10 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を真空中で蒸発させ、標題化合物を得た。(0.468 g) 収率: 43%

【0648】

【化464】

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.11 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 4H), 2.29-2.25 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 3H), 1.19-1.15 (m, 3H), 0.88-0.83 (m, 5H)

$m/z$  (CI-MS): 264 ( $M^+ + 1$ , 100%);

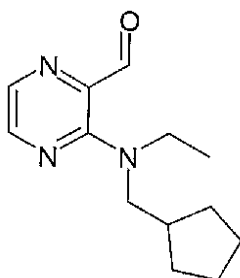
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3749, 3421, 2951

ステップ (iii): 3-(シクロペンチルメチルエチルアミノ)-ピラジン-2-カルボアルデヒドの合成

【0649】

【化465】

30



ステップ (ii) で得た 2-(シクロペンチルメチルエチルアミノ)-ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル (0.468 g, 1.77 mmol) を、50 mL 2口丸底フラスコに、乾燥 DCM とともに加えた。反応混合物を  $-70^\circ\text{C}$  に冷却し、DIBAL (20% トルエン溶液, 0.252 g, 1.77 mmol) を、攪拌しながら、該混合物に滴下し、同温度でさらに 1 時間攪拌を続けた。この混合物を室温まで暖め、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、DCM (3 × 30 mL) で抽出した。有機相を合わせ、これを食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を真空中で蒸発させ、標題化合物を得た。(0.082 g) 収率: 20%

40

【0650】

## 【化 4 6 6】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 9.95 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.59-3.52 (m, 4H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.68-1.48 (m, 8H), 1.19-1.10 (m, 3H);

$m/z$  (CI-MS): 234 ( $M^+ + 1$ , 100%);

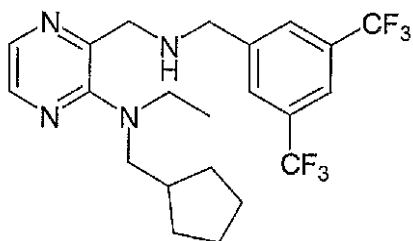
IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3384, 2952, 1692

ステップ (iv): {3-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-ピラジン-2-イル}-シクロペンチルメチル-エチル-アミンの合成

## 【0651】

## 【化 4 6 7】

10



ステップ (iii) で得た 3-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-ピラジン-2-カルボアルデヒド (0.082 g, 0.351 mmol)、3, 5-ビスートリフルオロメチルベンジルアミン (0.085 g, 0.351 mmol) および酢酸 (0.042 g, 0.70 mmol) を、25 mL 丸底フラスコに加えた。メタノール (4 mL) を加え、この混合物を室温で 15 分攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.066 g, 1.05 mmol) を少量ずつ加え、攪拌を室温でさらに 1 時間攪拌を続けた。メタノールを真空下で除去し、水を粗混合物に加え、生成物を酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。有機相を合わせ、これを、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を蒸発させ、標題アミンを得た。(0.163 g) 収率: 90%

20

$m/z$  (CI-MS): 461 ( $M^+ + 1$ , 100%)

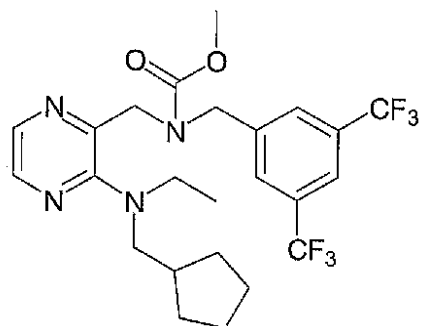
IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2868, 1278

ステップ (v): (3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジル)-[3-(シクロペンチルメチル-エチル-アミノ)-ピラジン-2-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステルの合成

30

## 【0652】

## 【化 4 6 8】



40

ステップ (iv) で得た {3-[(3, 5-ビスートリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-ピラジン-2-イル}-シクロペンチル-メチル-エチル-アミン (0.155 g, 0.33 mmol) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.139 g, 1.0 mmol) を、 $\text{N}_2$  雰囲気下で、2 口丸底フラスコに加えた。乾燥 THF (3~4 mL) をフラスコに加え、この混合物を室温で 30 分攪拌した。次いで、メチルクロロホルメート (0.038 g, 0.404 mmol) を混合物に滴下し、反応物を室温で一晩攪拌した。溶剤を真空で除去し、水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥

50

し、真空で濃縮し、標題化合物を得た。(0.020 g) 収率: 12%

【0653】

【化469】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.07-8.06 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.64-4.49 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.13-3.09 (m, 4H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 6H), 1.30-1.18 (m, 5H);

$m/z$  (CI-MS): 518 ( $\text{M}^+$ , 100%);

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3313, 2950, 1548

10

#### 実施例 82

##### インビトロ活性の測定

CETP抑制剤を同定するインビトロ蛍光ベースのアッセイを、Bisgaierら, *J Lipid Res.*, 34(9):1625-34(1993)およびEppsら, *Chem Phys Lipids*, 77(1):51-63(1995)に概要が述べられているプロトコルの変法から作成した。受容体および供与体脂質マイクロ乳液を、緩衝液を0.67  $\mu\text{g}/\text{mL}$ のヒトHDL (Calbiochem)で調製したこと以外は、Bisgaierら, 1993に従って調製した。供与体マイクロ乳液は、励起最大値および放出最大値がそれぞれ503 nmおよび518 nmであることを特徴とする、蛍光性コレステリルエステル類似体BODIPY-CE (Molecular Probes)を含んでいた。蛍光性コレステリルエステルの受容体粒子に対するCETP媒介移動を、MX3000P蛍光プレートリーダー (Stratagene)で、FAMフィルターセット(励起492 nm、放出516 nm)を用いて、2時間モニターした。脂質移動を達成するために、組換えCETP酵素 (Cardiovascular Targets)を0.14  $\text{ng}/\mu\text{l}$ 、最終濃度で用いた。化合物によるCETP抑制を、DMSOコントロールと比較し、2時間にわたるコントロールCETP活性に対するパーセンテージをグラフにした。CETP阻害に関する $\text{IC}_{50}$ 曲線を、活性プロファイルから作成した。また、活性化合物のCETP抑制も、3%ヒト血清アルブミン第5画分 (Calbiochem)の存在下以外、上記のようにして試験した。

20

【0654】

30

このプロトコルを用い、実施例35、41、42、43、44、45、46、48、49、53、58、59、61、63、66、68、69、70、71、73および75で得た化合物は、 $\text{IC}_{50}$ が5  $\mu\text{M}$ 以下であるCETP活性を発揮することを示し、実施例1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、24、27、32、33、52、54、55、56、57、65、67、74、77、76および78で得た化合物は、 $\text{IC}_{50}$ が1  $\mu\text{M}$ 以下であるCETP活性を示した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

|         |         |           |         |         |       |
|---------|---------|-----------|---------|---------|-------|
| A 6 1 K | 31/47   | (2006.01) | A 6 1 K | 31/47   |       |
| A 6 1 K | 31/4709 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4709 |       |
| A 6 1 K | 31/496  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/496  |       |
| C 0 7 D | 401/12  | (2006.01) | C 0 7 D | 401/12  |       |
| C 0 7 D | 413/12  | (2006.01) | C 0 7 D | 413/12  |       |
| C 0 7 D | 417/12  | (2006.01) | C 0 7 D | 417/12  |       |
| A 6 1 K | 31/506  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/506  |       |
| C 0 7 D | 221/02  | (2006.01) | C 0 7 D | 221/02  |       |
| A 6 1 K | 31/435  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/435  |       |
| C 0 7 D | 241/20  | (2006.01) | C 0 7 D | 241/20  |       |
| A 6 1 K | 31/4965 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4965 |       |
| A 6 1 K | 9/02    | (2006.01) | A 6 1 K | 9/02    |       |
| A 6 1 K | 9/06    | (2006.01) | A 6 1 K | 9/06    |       |
| A 6 1 K | 9/08    | (2006.01) | A 6 1 K | 9/08    |       |
| A 6 1 K | 9/10    | (2006.01) | A 6 1 K | 9/10    |       |
| A 6 1 K | 9/12    | (2006.01) | A 6 1 K | 9/12    |       |
| A 6 1 K | 9/127   | (2006.01) | A 6 1 K | 9/127   |       |
| A 6 1 K | 9/14    | (2006.01) | A 6 1 K | 9/14    |       |
| A 6 1 K | 9/20    | (2006.01) | A 6 1 K | 9/20    |       |
| A 6 1 K | 9/48    | (2006.01) | A 6 1 K | 9/48    |       |
| A 6 1 K | 9/50    | (2006.01) | A 6 1 K | 9/50    |       |
| A 6 1 K | 9/70    | (2006.01) | A 6 1 K | 9/70    | 4 0 1 |
| A 6 1 P | 43/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00   | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 9/10    | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10    | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 3/06    | (2006.01) | A 6 1 P | 3/06    |       |
| A 6 1 P | 3/10    | (2006.01) | A 6 1 P | 3/10    |       |
| A 6 1 P | 9/00    | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00    |       |
| A 6 1 P | 9/12    | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10    |       |
|         |         |           | A 6 1 P | 9/12    |       |

(73)特許権者 507219240

ド, ディブイエンデュ

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 0 2 4, スワニー, トウィツカム コート 1 1 5 2 8

(73)特許権者 507217604

カーナ, イシュ クマール

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 0 2 2, アルファレッタ, バーネスレイ レーン 5 2 0

(73)特許権者 507166597

ピラリセッティ, シバラム

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 0 9 2, ノークロス, グランド ヘロン コート 4 7 6  
2

(73)特許権者 507219376

マイトラ, サンターヌ

インド国 アンダーラ プラデシュ, ハイデラバッド 5 0 0 0 7 2, クカットパリー, ジ  
ャルバユ ビハール 3 0

(73)特許権者 507219251

アレキサンダー, クリストファー ダブリュー,

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 3 4 5, アトランタ, ジョーダン テラス エヌイー 1

981

(73)特許権者 507219398

スレーヌ, ジェンネバリ

インド国 アンダーラ プラデシュ, ハイデラバッド 500016, アミールペット, 7-1-27, アールビーアール コンプレックス, ザ セカンド ブロック, フラット ナンバー 415

(73)特許権者 507219402

ダジュール, インデュ

インド国 アイー201005 ウタール プラデシュ, ガージアバッド, サヒババッド, エクステンション アイ, シャリマール ガーデン 909

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 バルアー, アニマ

インド国 アンダーラ プラデシュ, ハイデラバッド 500049, ミヤプール, ボララム ロード (ニア チャイタニヤ マヒラ カラサラ), マルチ マジェスティック アパートメント, 1エスティー フロアー, フラット ナンバー 103

(72)発明者 ド, ディビエンデュ

アメリカ合衆国 ジョージア 30024, スワニー, トウィッカム コート 11528

(72)発明者 カーナ, イシュ クマール

アメリカ合衆国 ジョージア 30022, アルファレッタ, バーネスレイ レーン 520

(72)発明者 ピラリセッティ, シバラム

アメリカ合衆国 ジョージア 30092, ノークロス, グランド ヘロン コート 4762

(72)発明者 マイトラ, サンターヌ

インド国 アンダーラ プラデシュ, ハイデラバッド 500072, クカットパリー, ジャルバユ ビハール 30

(72)発明者 アレキサンダー, クリストファー ダブリュー.

アメリカ合衆国 ジョージア 30345, アトランタ, ジョーダン テラス エヌイー 1981

(72)発明者 スレーヌ, ジェンネバリ

インド国 アンダーラ プラデシュ, ハイデラバッド 500016, アミールペット, 7-1-27, アールビーアール コンプレックス, ザ セカンド ブロック, フラット ナンバー 415

(72)発明者 ダジュール, インデュ

インド国 アイー201005 ウタール プラデシュ, ガージアバッド, サヒババッド, エクステンション アイ, シャリマール ガーデン 909

(72)発明者 アリクンジュ, シャナヴァス

インド国 セキュンデラバッド 500 015, トリマルゲリー, ピー アンド ティーコロニー, プロット ナンバー53/1

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第2003/082829 (WO, A1)

特開2002-145778 (JP, A)

特表2002-513004 (JP, A)

国際公開第98/016508 (WO, A1)

特表2004-509867 (JP, A)

特開平09-235276 (JP, A)

英国特許第01135893 (GB, B)

国際公開第2004/020393 (WO, A1)

特開2003-221376 (JP, A)

特表2002-525348 (JP, A)

特表2001-512416 (JP, A)

C.G.WERMUTH 編, 長瀬博 監訳, 最新 創薬化学 上巻, 株式会社 テクノミック, 1998年,  
p.243

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY(STN)