

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-523727

(P2010-523727A)

(43) 公表日 平成22年7月15日 (2010.7.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 215/14 (2006.01)	C 0 7 D 215/14	4 C 0 3 1
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C 0 3 3
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	4 C 0 5 6
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	4 C 0 6 3
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 198 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-503397 (P2010-503397)	(71) 出願人	390035404
(86) (22) 出願日	平成20年4月16日 (2008.4.16)		グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト
(85) 翻訳文提出日	平成21年12月11日 (2009.12.11)		・ベシュレンクテル・ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/003027		ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 8 アーヒエ
(87) 国際公開番号	W02008/125342		ン、ツイーグレルストラーセ、6
(87) 国際公開日	平成20年10月23日 (2008.10.23)	(74) 代理人	100069556
(31) 優先権主張番号	102007018149.5		弁理士 江崎 光史
(32) 優先日	平成19年4月16日 (2007.4.16)	(74) 代理人	100093919
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 奥村 義道
(31) 優先権主張番号	PCT/EP2008/002997	(74) 代理人	100111486
(32) 優先日	平成20年4月15日 (2008.4.15)		弁理士 鍛冶澤 實
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100139527
(31) 優先権主張番号	12/103,667		弁理士 上西 克礼
(32) 優先日	平成20年4月15日 (2008.4.15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 バニロイド受容体リガンドおよび医薬の製造へのその使用

(57) 【要約】

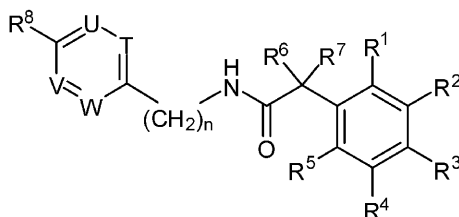
本発明は、新規バニロイド受容体リガンド、その製造方法、これらの化合物を含有する医薬、および医薬の製造へのこれらの化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I

【化1】



I,

10

(式中、

n は、0、1、2、3 または 4 を表し、

R¹ および R² は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CH=N-NR^{7 1}-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-C(=S)-NR^{6 3}-；-O-C(=S)-NR^{6 3}-；-S-C(=O)-NR^{6 3}-；-O-C(=O)-NR^{6 3}-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-NR^{6 6}-C(=O)-NR^{6 5}-；-NR^{6 6}-C(=S)-NR^{6 5}-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-O-，-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-NH- および -CH=CH-N=CH- より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

20

または R² および R³ は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CR^{2 8}=N-NH-；-CH=N-NR^{6 2}-；-CR^{2 8}=N-NR^{6 2}-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-C(=S)-NR^{6 3}-；-O-C(=S)-NR^{6 3}-；-S-C(=O)-NR^{6 3}-；-O-C(=O)-NR^{6 3}-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-N=CH-NH-；-N=CH-NR^{6 4}-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-NR^{6 6}-C(=O)-NR^{6 5}-；-NR^{6 6}-C(=S)-NR^{6 5}-；-N=N-NH-；-N=N-NR^{6 7}-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-O-；-CH₂-CH₂-NH-，-CH₂-CH₂-CH₂-NH，-CH₂-C(=O)-NH，-CH₂-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-N=N-CH=CH-；-N=CH-N=CH-；-N=CH-CH=N-；-CH=CH-CH=N-；-CH=CH-N=CH-；-CH=N-N=CH-，-N=N-CR^{6 8}=CR^{6 9}-；-N=CR^{6 8}-N=CR^{6 9}；-N=CR^{6 8}-CR^{6 9}=N-；-CR^{6 8}=CR^{6 9}-CH=N-；-CR^{6 8}=CR^{6 9}-N=CR^{7 0}-；-CR^{6 8}=N=N=CR^{6 9}- および -O-CH₂-CH₂-NH- より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

30

40

または R³ および R⁴ は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CR^{2 8}=N-NH-；-CH=N-NR^{6 2}-；-CR^{2 8}=N-NR^{6 2}-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-C(=S)-NR^{6 3}-；-O-C(=S)-NR^{6 3}-；-S-C(=O)-NR^{6 3}-；-O-C(=O)-NR^{6 3}-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-N=CH-NH-；-N=CH-NR^{6 4}-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-NR^{6 6}-C(=O)-NR^{6 5}-；-NR^{6 6}-C(=S)-NR^{6 5}-；-N=N-NH-；-N=N-NR^{6 7}-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-O-；-CH₂-CH

50

$_2 - \text{NH} -$, $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}$, $-\text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH}$, $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} -$; $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$; $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$; $-\text{N} = \text{N} - \text{CH} = \text{CH} -$; $-\text{N} = \text{CH} - \text{N} = \text{CH}$; $-\text{N} = \text{CH} - \text{CH} = \text{N} -$; $-\text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{N} -$; $-\text{CH} = \text{CH} - \text{N} = \text{CH} -$; $-\text{CH} = \text{N} - \text{N} = \text{CH} -$, $-\text{N} = \text{N} - \text{CR}^{68} = \text{CR}^{69} -$; $-\text{N} = \text{CR}^{68} - \text{N} = \text{CR}^{69}$; $-\text{N} = \text{CR}^{68} - \text{CR}^{69} = \text{N} -$; $-\text{CR}^{68} = \text{CR}^{69} - \text{CH} = \text{N} -$; $-\text{CR}^{68} = \text{CR}^{69} - \text{N} = \text{CR}^{70} -$; $-\text{CR}^{68} = \text{N} - \text{N} = \text{CR}^{69}$ および $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} -$ より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表し、

または R^4 および R^5 は、一緒になって、 $-\text{CH} = \text{N} - \text{NH} -$; $-\text{CH} = \text{N} - \text{NR}^{71} -$; $-\text{S} - \text{C}(=\text{S}) - \text{NH} -$; $-\text{O} - \text{C}(=\text{S}) - \text{NH} -$; $-\text{S} - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} -$; $-\text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} -$; $-\text{S} - \text{C}(=\text{S}) - \text{NR}^{63} -$; $-\text{O} - \text{C}(=\text{S}) - \text{NR}^{63} -$; $-\text{S} - \text{C}(=\text{O}) - \text{NR}^{63} -$; $-\text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \text{NR}^{63} -$; $-\text{S} - \text{CH} = \text{N} -$; $-\text{S} - \text{CR}^{29} = \text{N} -$; $-\text{N} = \text{CH} - \text{O} -$; $-\text{N} = \text{CR}^{30} - \text{O} -$; $-\text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} -$; $-\text{NH} - \text{C}(=\text{S}) - \text{NH} -$; $-\text{NR}^{66} - \text{C}(=\text{O}) - \text{NR}^{65} -$; $-\text{NR}^{66} - \text{C}(=\text{S}) - \text{NR}^{65} -$; $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} -$; $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{O} -$; $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$, $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$; $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} -$ および $-\text{CH} = \text{CH} - \text{N} = \text{CH} -$ より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表し、

あるいは R^1 および R^2 、 R^2 および R^3 、 R^3 および R^4 、または R^4 および R^5 は、これらを連結する炭素原子と一緒に4、5、6または7員環 (該環は、飽和しているか、不飽和か、芳香環であり、そして該環は、環構成メンバーとして1、2、または3個の窒素原子を有し、非置換か、または1、2または3個の残基 (該残基は、それぞれ、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}-\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-(\text{C}_{1-5}-\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{O}-\text{フェニル}$ 、 $-\text{O}-\text{ベンジル}$ 、フェニルおよびベンジル (ここで、 $-\text{O}-\text{フェニル}$ 、 $-\text{O}-\text{ベンジル}$ 、フェニルおよびベンジル残基の環部分は、それぞれ、F、Cl、Br、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CF}_3$ 、フェニルおよび $-\text{O}-\text{ベンジル}$ から成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換させていてもよい) から成る群から、相互に独立して選択される) で置換されている) を形成し、

そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ

H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-\text{SF}_5$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{OH}$; $-\text{SH}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$; $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-\text{R}^9$; $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$; $-\text{N}=\text{C}(\text{NHR}^{10})(\text{NHR}^{11})$; $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{R}^{12}$; $-\text{NHR}^{13}$; $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$; $-\text{OR}^{16}$; $-\text{SR}^{17}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{18}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NHR}^{21}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{24}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{25}$; $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{26}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{27}$ を表すか、あるいは直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^6 は、 H か、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^7 は、水素または $-\text{OH}$ を表し、

10

20

30

40

50

あるいは R^6 および R^7 は、それぞれ、それらを結合する環構成メンバーとして炭素原子と一緒に、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された 3、4、5、6 または 7 員脂肪族環を形成し、

R^8 は、 $-SF_5$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ か、あるいは非置換かまたは少なくとも一置換された *tert*-ブチル残基を表し、

T は $C-R^{35}$ を、U は $C-R^{36}$ を、V は N を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、または

T は $C-R^{35}$ を、U は N を、V は $C-R^{37}$ を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、または

T は N を、U は $C-R^{36}$ を、V は $C-R^{37}$ を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、または

T は N を、U は N を、V は $C-R^{37}$ を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、または

T は N を、U は $C-R^{36}$ を、V は N を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、または

T は $C-R^{35}$ を、U は N を、V は N を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、または

T は $C-R^{35}$ を、U は $C-R^{36}$ を、V は $C-R^{37}$ を、そして W は $C-R^{38}$ を表し、

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、

R^{26} および R^{27} は、相互に独立して、それぞれ、

直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表すか、

不飽和かまたは飽和している、非置換かまたは少なくとも一置換され、場合により、環構成メンバーとして少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む、3、4、5、6、7、8 または 9 員脂肪族環残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された、 C_{1-6} -アルキレン基または 2～6 員ヘテロアルキレン基を介して結合していてもよい）を表すか、

あるいは非置換かまたは少なくとも一置換された、5～14 員アリール残基またはヘテロアリール残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された、 C_{1-6} -アルキレン基または 2～6 員ヘテロアルキレン基を介して結合していてもよい）を表し、

R^{28} は、F、Cl、Br、I、 $-SF_5$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ か、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{29} および R^{30} は、相互に独立して、それぞれ、 $-NH-C(=O)-R^{31}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^{32}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ 、 $-S-R^{34}$ か、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれ、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、相互に独立して、それぞれ、

H；F；Cl；Br；I； $-SF_5$ ；

$-NO_2$ ； $-CF_3$ ； $-CN$ ； $-NH_2$ ； $-OH$ ； $-SH$ ； $-C(=O)-NH_2$ ； $-S(=O)_2-NH_2$ ； $-C(=O)-NH-OH$ ； $-C(=O)-OH$ ； $-C(=O)$

10

20

30

40

50

$-H$; $-S(=O)_2-OH$; $-NHR^{13}$; $-NR^{14}R^{15}$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-C(=O)-NHR^{18}$; $-C(=O)-NR^{19}$; R^{20} ; $-S(=O)_2-NHR^{21}$; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$; $-C(=O)-OR^{24}$; $-C(=O)-R^{25}$; $-S(=O)-R^{26}$; $-S(=O)_2-R^{27}$; を表すか、

直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表すか、

または非置換かまたは少なくとも一置換された 5～14 員アリール残基またはヘテロアリール残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、そして非置換かまたは少なくとも一置換された、単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された、 C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基または C_{2-6} アルキニレン基を介して結合していてもよい）を表し、

R^{38} は、 H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-SF_5$; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CF_2Cl$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-SH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-C(=O)-NH-OH$; $-C(=O)-OH$; $-C(=O)-H$; $-S(=O)_2-OH$; $-NHR^{39}$; $-NR^{40}R^{41}$; $-OR^{42}$; $-SR^{43}$; $-C(=O)-NHR^{44}$; $-C(=O)-NR^{45}R^{46}$; $-S(=O)_2-NHR^{47}$; $-S(=O)_2-NR^{48}R^{49}$; $-C(=O)-OR^{50}$; $-C(=O)-R^{51}$; $-S(=O)-R^{52}$; $-S(=O)_2-R^{53}$; $-C(=NH)-NH_2$; $-C(=NH)-NH-R^{54}$; $-N=C(NH_2)_2$; $-N=C(NHR^{55})(NHR^{56})$; を表すか、

直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表すか、

不飽和かまたは飽和している、非置換かまたは少なくとも一置換された、場合によって、環構成メンバーとして少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む、3、4、5、6、7、8 または 9 員脂肪族環残基（該残基は、それぞれ、脂肪族環残基の環内炭素原子を介して基本骨格に結合しており、そして飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換の、単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、そして／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された、 C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基または C_{2-6} アルキニレン基と結合していてもよい）を表すか、

あるいは非置換かまたは少なくとも一置換された 5～14 員アリール残基またはヘテロアリール残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された、単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換の C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基または C_{2-6} アルキニレン基と結合していてもよい）を表し、

R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} および R^{56} は、相互に独立して、それぞれ、

直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表すか、

不飽和かまたは飽和している、非置換かまたは少なくとも一置換された、場合によって、環構成メンバーとして少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む、3、4、5、6、7、8 または 9 員脂肪族環残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} アルキレン基または 2～6 員ヘテロアルキレン基を介して結合していてもよい）を表すか、

あるいは非置換かまたは少なくとも一置換された 5～14 員アリール残基またはヘテロアリール残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} アルキレン基または 2～

10

20

30

40

50

6員ヘテロアルキレン基を介して結合していてもよい)を表すか、

または

R^{40} および R^{41} は、それぞれ、これらを結合する環構成メンバーとして窒素原子と一緒に、飽和しているかまたは不飽和の、非置換か、または1、2、3、4または5個の R^{57} 残基で置換された4、5、6、7、8または9員の、そして場合によって、環構成メンバーとして少なくともさらにもう一つのヘテロ原子を含む、ヘテロ脂肪族環残基(該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよい)を形成し、

R^{57} は、 $-NHR^{58}$ 、 $-NR^{59}R^{60}$ を表すか、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{58} 、 R^{59} および R^{60} は、相互に独立して、それぞれ $-C(=O)-R^{61}$ を表すか、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族残基を表すか、

または非置換かまたは少なくとも一置換された、5~14員アリール残基またはヘテロアリール残基(該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および/または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} -アルキレン基または C_{2-6} -アルケニレン基または C_{2-6} アルキニレン基を介して結合していてもよい)を表し、

R^{61} は、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} および R^{67} は、相互に独立して、それぞれ、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{68} 、 R^{69} および R^{70} は、相互に独立して、それぞれ、F、Cl、Br、Iを表すか、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、そして、

R^{71} は、非置換かまたは少なくとも一置換された、5~14員アリール残基またはヘテロアリール残基(該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および/または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} -アルキレン基または C_{2-6} -アルケニレン基または C_{2-6} アルキニレン基を介して結合していてもよい)を表す。}

で表される置換された化合物、あるいはそれぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形態

[ただし、この際

前記脂肪族 C_{1-10} 残基および *tert*-ブチル基は、場合によって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-S(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-NH(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-5}$ -アルキル)(C_{1-5} -アルキル)、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O$ -フェニル、フェニル、 $-OCF_3$ および $-SCF_3$ から成る群から相互に独立して選択される1、2、3、4、5、6、7、8または9個の置換基で置換されていてもよく、

前記2~6員ヘテロアルキレン基、 C_{1-6} -アルキレン基および C_{2-6} -アルケニレン基および C_{2-6} アルキニレン基は、それぞれ、場合によって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-S$ (

C_{1-5} -アルキル)、 $-NH(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-5}$ -アルキル) (C_{1-5} -アルキル)、 $-OCF_3$ および $-SCF_3$ から成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4、5、6、7、8または9個の置換基で置換されていてもよく、

前記ヘテロアルキレン基は、それぞれ、場合によって、酸素、硫黄および窒素(NH)から成る群から、相互に独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を鎖構成メンバーとして含み、

前記(ヘテロ)脂肪族環残基は、それぞれ、場合によって、 $-C_{1-6}$ -アルキレン-OH、 $=CH_2$ 、 $-O-C_{1-5}$ -アルキレン-オキセタニル、 $-C_{1-5}$ -アルキレン- $-O-C_{1-5}$ -アルキレン-オキセタニル、 $-CH_2-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-CH_2-N(C_{1-5}$ -アルキル)₂、 $-N[C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル]-フェニル、 $-CH_2-O-C_{1-5}$ -アルキル、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-N(C_{1-5}$ -アルキル)₂、 $-NH$ -フェニル、 $-N(C_{1-5}$ -アルキル)-フェニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、(4,5)-ジヒドロイソオキサゾール、チアゾール、(1,2,5)-チアジアゾリル、チエニル、フェネチル、ペリリジニル、ピロリジニル、 $-(CH_2)-$ ピリジニル、ピリジニル、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく(ここで、オキセタニル、(4,5)-ジヒドロイソオキサゾール、チアゾリル、(1,2,5)-チアジアゾリル、チエニル、フェネチル、 $-N[C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル]-フェニル、 $-NH$ -フェニル、 $-N(C_{1-5}$ -アルキル)-フェニル、 $-(CH_2)-$ ピリジニル、ピリジニル、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環部分は、それぞれ、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、フェニルおよびベンジルから成る群から、それぞれ独立して選ばれた1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)、

そして、特にことわらない限り、前記(ヘテロ)脂肪族環残基は、それぞれ、場合によって、酸素、窒素および硫黄から成る群から、相互に独立して選択される1、2または3個(さらにそれより多く)のヘテロ原子を含んでいてもよく、

前記単環系または多環系の環は、それぞれ、場合によって、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-N(C_{1-5}$ -アルキル)₂、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく(ここで、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環の部分は、それぞれ、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)、

そして前記単環系または多環系の環は、それぞれ5、6または7員であって、それぞれ、場合によって、環構成メンバーとして1、2、3、4または5個のヘテロ原子を含んでいてもよく(該ヘテロ原子は、酸素、窒素および硫黄から成る群から、相互に独立して選択される)、

そして前記アリール残基またはヘテロアリール残基は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-C$

F₃、-S-CF₃、-SH、-S-C₁₋₅-アルキル、-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-C₁₋₅-アルキル、-NH-C₁₋₅-アルキル、-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-NH-S(=O)₂-C₁₋₅-アルキル、-NH-C(=O)-O-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-H、-C(=O)-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-N-(C₁₋₅-アルキル)₂、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい（ここで、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニルおよびベンジルの環部分は、F、Cl、Br、-OH、-CF₃、-SF₅、-CN、-NO₂、-C₁₋₅-アルキル、-O-C₁₋₅-アルキル、-O-CF₃、-S-CF₃、フェニルおよび-O-ベンジルから成る群から、それぞれ、相互に独立して選ばれた1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく、そして、

10

前記ヘテロアリール残基は、それぞれ、場合によって、酸素、窒素および硫黄から成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個のヘテロ原子を環構成メンバーとして含む。]

【請求項2】

nは、0、1、2、3または4を表し、

R¹およびR²は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CH=N-NR^{7 1}-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-C(=S)-NR^{6 3}-；-O-C(=S)-NR^{6 3}-；-S-C(=O)-NR^{6 3}-；-O-C(=O)-NR^{6 3}-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-NR^{6 6}-C(=O)-NR^{6 5}-；-NR^{6 6}-C(=S)-NR^{6 5}-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-O-，-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-NH-および-CH=CH-N=CH-より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

20

またはR²およびR³は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CR^{2 8}=N-NH-；-CH=N-NR^{6 2}-；-CR^{2 8}=N-NR^{6 2}-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-C(=S)-NR^{6 3}-；-O-C(=S)-NR^{6 3}-；-S-C(=O)-NR^{6 3}-；-O-C(=O)-NR^{6 3}-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-N=CH-NH-；-N=CH-NR^{6 4}-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-NR^{6 6}-C(=O)-NR^{6 5}-；-NR^{6 6}-C(=S)-NR^{6 5}-；-N=N-NH-；-N=N-NR^{6 7}-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-O-；-CH₂-CH₂-NH-，-CH₂-CH₂-CH₂-NH，-CH₂-C(=O)-NH，-CH₂-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-N=N-CH=CH-；-N=CH-N=CH-；-N=CH-CH=N-；-CH=CH-CH=N-；-CH=CH-N=CH-；-CH=N-N=CH-および-O-CH₂-CH₂-NH-より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

30

40

またはR³およびR⁴は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CR^{2 8}=N-NH-；-CH=N-NR^{6 2}-；-CR^{2 8}=N-NR^{6 2}-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-C(=S)-NR^{6 3}-；-O-C(=S)-NR^{6 3}-；-S-C(=O)-NR^{6 3}-；-O-C(=O)-NR^{6 3}-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-N=CH-NH-；-N=CH-NR^{6 4}-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-NR^{6 6}-C(=O)-

50

) -NR^{6 5}- ; -NR^{6 6}-C(=S)-NR^{6 5}- ; -N=N-NH- ; -N=N-NR^{6 7}- ; -O-CH₂-C(=O)-NH- ; -O-CH₂-O- ; -CH₂-CH₂-NH- , -CH₂-CH₂-CH₂-NH , -CH₂-C(=O)-NH , -CH₂-CH₂-C(=O)-NH- ; -O-CH₂-CH₂-O- ; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O- ; -N=N-CH=CH- ; -N=CH-N=CH ; -N=CH-CH=N- ; -CH=CH-CH=N- ; -CH=CH-N=CH- ; -CH=N-N=CH- および -O-CH₂-CH₂-NH- より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表すか、

または R⁴ および R⁵ は、一緒になって、-CH=N-NH- ; -CH=N-NR^{7 1}- ; -S-C(=S)-NH- ; -O-C(=S)-NH- ; -S-C(=O)-NH- ; -O-C(=O)-NH- ; -S-C(=S)-NR^{6 3}- ; -O-C(=S)-NR^{6 3}- ; -S-C(=O)-NR^{6 3}- ; -O-C(=O)-NR^{6 3}- ; -S-CH=N- ; -S-CR^{2 9}=N- ; -N=CH-O- ; -N=CR^{3 0}-O- ; -NH-C(=O)-NH- ; -NH-C(=S)-NH- ; -NR^{6 6}-C(=O)-NR^{6 5}- ; -NR^{6 6}-C(=S)-NR^{6 5}- ; -O-CH₂-C(=O)-NH- ; -O-CH₂-O- ; -O-CH₂-CH₂-O- , -O-CH₂-CH₂-CH₂-O- ; -O-CH₂-CH₂-NH- および -CH=CH-N=CH- より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表し、

そして R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ

H ; F ; Cl ; Br ; I ; -SF₅ ; -NO₂ ; -CN ; -NH₂ ; -OH ; -SH ; -C(=O)-NH₂ ; -S(=O)₂-NH₂ ; -C(=O)-NH-OH ; -C(=O)-OH ; -C(=O)-H ; -S(=O)₂-OH ; -NHR^{1 3} ; -NR^{1 4}R^{1 5} ; -NH-C(=O)-R^{1 3} ; -OR^{1 6} ; -SR^{1 7} ; -S(=O)-R^{2 6} ; -S(=O)₂-R^{2 7} を表すか、またはメチル、-CF₃ , -CCl₃ , -CBr₃ , -CHF₂ , -CH₂F , -CF₂Cl , -CCl₂F , エチル、-CF₂-CH₃、-CH₂-CF₃、-C₂F₅、-CH₂-CCl₃、-CH₂-CBr₃、-CHF-CF₂Cl , -CF₂-CF₂Cl , -CFCF₂-CF₂Cl , n-プロピル、-CF₂-CF₂-CF₃、-CF(CF₃)₂、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチルおよび tert-ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R⁶ は、Hか、または -CH₂-OH , -CH₂-CH₂-OH , -CH₂-CH₂-CH₂-OH , -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH , イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、メチル、エチルおよび n-プロピルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R⁷ は、水素または -OH を表すか、

あるいは R⁶ および R⁷ は、それぞれ、それらを結合する環構成メンバーとして炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルより成る群から選ばれた残基を形成し、

R⁸ は、-SF₅、-O-CF₃、-CF₃、-O-CFH₂、-O-CF₂H、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃ を表すか、または tert-ブチル残基 (該残基はそれぞれ、非置換か、または F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -NH-CH₃ および -NH-C₂H₅ から成る群から、相互に独立して選択される 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

T は C-R^{3 5} を、U は C-R^{3 6} を、V は N を、そして W は C-R^{3 8} を表すか、

または

T は C-R^{3 5} を、U は N を、V は C-R^{3 7} を、そして W は C-R^{3 8} を表すか、

または

T は N を、U は C-R^{3 6} を、V は C-R^{3 7} を、そして W は C-R^{3 8} を表すか、

または

10

20

30

40

50

TはNを、UはNを、VはC-R^{3 7}を、そしてWはC-R^{3 8}を表すか、
または

TはNを、UはC-R^{3 6}を、VはNを、そしてWはC-R^{3 8}を表すか、
または

TはC-R^{3 5}を、UはNを、VはNを、そしてWはC-R^{3 8}を表すか、
または

TはC-R^{3 5}を、UはC-R^{3 6}を、VはC-R^{3 7}を、そしてWはC-R^{3 8}を表し、

R^{1 3}、R^{1 4}、R^{1 5}、R^{1 6}、R^{1 7}、R^{2 6}およびR^{2 7}は、相互に独立して、
それぞれ、メチル、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂Cl、
-CCl₂F、-CH₂-CN、-CH₂-O-CH₃、-CH₂-O-CF₃、
-CH₂-SF₃、エチル、-CF₂-CH₃、-CH₂-CF₃、-C₂F₅、
-CH₂-CCl₃、-CH₂-CBr₃、-CHF-CF₂Cl、-CF₂-CF₂Cl、
-CFCF₂-CF₂Cl、-CH₂-CH₂-CN、n-プロピル、-CF₂-CF₂-CF₃、
-CF(CF₃)₂、イソプロピル、-CH₂-CH₂-CH₂-CN、-CH₂-O-CH₂-CH₃、
-CH₂-CH₂-SF₃、-CH₂-CH₂-OCF₃、-CH(CH₃)(O-CH₃)、
-CH(CH₃)(S-CH₃)、n-ブチル、-CF₂-CF₂-CF₂-CF₃、
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CN、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、
n-ペンチル、3-ペンチル、n-ヘプチル、4-ヘプチル、n-オクチル、
n-ノニル、5-ノニル、(2, 6)-ジメチルヘプト-4-イル、3-メチルブチル、
n-ヘキシル、(3, 3)-ジメチルブチル、-CH₂-CH₂-O-CH₃、
-CH₂-CH₂-O-C₂H₅、-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃、エテニル、プロペニル、
2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニルおよび3-ペンテニルより成る群から選ばれた残基を表すか、

2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル、シクロプロピル、オキセタニル、シクロブチル、
シクロペンチル、シクロヘキシル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、
テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、
ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゾカニルおよびチオモルホリニルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-O-CH₂-、
-CH₂-CH(CH₃)-O-CH₂-、-(CH₂)-、-(CH₂)₂-または(CH₂)₃-基を介して結合してもよいし、および／または、それぞれ、非置換か、または場合によって、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、-OH、-O-CH₃、
-O-C₂H₅、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、
-S-CH₃、-S-C₂H₅、-S-CH(CH₃)₂、-S-C(CH₃)₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、-C(=O)-CH₃、
-C(=O)-C₂H₅、-C(=O)-CH(CH₃)₂、-C(=O)-C(CH₃)₃、
-C(=O)-OH、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-C₂H₅、-C(=O)-O-CH(CH₃)₂および-C(=O)-O-C(CH₃)₃から成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）を表すか、

またはフェニル、ナフチル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、
ピラニル、トリアゾリル、ピリジニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリルおよびイソキサゾリル（ここで、該残基は、それぞれ、-(CH₂)-、-(CH₂)₂-または(CH₂)₃-基を介して結合してもよいし、および／または、それぞれ、非置換か、または場合によって、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、
-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、
-S-CH₃、-S-C₂H₅、-S-CH(CH₃)₂、-S-C(CH₃)₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル

、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-NH-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-N(CH_3)(C_2H_5)$ 、 $-NH-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-CH_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$ 、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)より成る群から選ばれた残基を表し、

10

R^{28} は、F、Cl、Br、I、 $-SF_5$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ か、またはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルから成る群から選ばれたアルキル残基(該残基は、それぞれ、非置換か、場合によって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-SH$ から成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4、5、6、7、8または9個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^{29} および R^{30} は、相互に独立して、それぞれ、 $-NH-C(=O)-R^{31}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^{32}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ 、 $-S-R^{34}$ を表すか、またはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基(該残基は、それぞれ、非置換か、または場合によって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-SH$ から成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4、5、6、7、8または9個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

20

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルから成る群から選ばれたアルキル残基(該残基は、それぞれ、非置換か、または場合によって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-SH$ から成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4、5、6、7、8または9個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

30

R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、相互に独立して、それぞれ、H；F；Cl；Br；I； $-SF_5$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-NH_2$ ； $-OH$ ； $-SH$ ； $-C(=O)-NH_2$ ； $-S(=O)_2-NH_2$ ； $-C(=O)-NH-OH$ ； $-C(=O)-OH$ ； $-C(=O)-H$ ； $-S(=O)_2-OH$ ； $-NHR^{13}$ ； $-NR^{14}R^{15}$ ； $-OR^{16}$ ； $-SR^{17}$ ； $-S(=O)-R^{25}$ ； $-S(=O)_2-R^{26}$ ；を表すか、または $-CH_2-OH$ 、メチル、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CCl_2F$ 、エチル、 $-CF_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-CH_2-CCl_3$ 、 $-CH_2-CBr_3$ 、 $-CHF-CF_2Cl$ 、 $-CF_2-CF_2Cl$ 、 $-CFCl-CF_2Cl$ 、 n -プロピル、 $-CF_2-CF_2-CF_3$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチルを表すか、またはフェニル残基(該残基は、非置換か、または場合によって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、 $-S-CH(CH_3)_2$ 、 $-S-C(CH_3)_3$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

40

R^{38} は、H； $-SF_5$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-NH_2$ ； $-OH$ ； $-SH$ ； $-C(=O)-NH_2$ ； $-S(=O)_2-NH_2$ ； $-C(=O)-NH-OH$ ； $-C(=O)-OH$

50

; $-C(=O)-H$; $-S(=O)_2-OH$; $-NHR^{39}$; $-NR^{40}R^{41}$; $-OR^{42}$; $-SR^{43}$; $-C(=O)-OR^{50}$; $-S(=O)-R^{52}$; $-S(=O)_2-R^{53}$; $-C(=NH)-NH_2$; $-C(=NH)-NH-R^{54}$; $-N=C(NH_2)_2$; $-N=C(NHR^{55})(NHR^{56})$; を表すか、

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、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゾカニルおよびチオモルホリニルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、前記残基の環炭素原子を介するか、または $-(CH=CH)-$ 、 $-C\equiv C-$ または $-C\equiv C-CH_2-$ 基を介して基本骨格に結合し、そしてそれぞれ、非置換か、または場合によって、 $-CN$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(C_2H_5)_2$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-C_2H_5$ 、 $-N-[C(=O)-C_2H_5]$ -フェニル、 $-N-[C(=O)-CH_3]$ -フェニル、オキソ $(=O)$ 、チオキソ $(=S)$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(C_2H_5)_2$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-C_2H_5$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ und $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ から成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）を表すか、

または (1, 3) -ベンゾジオキソリル、(1, 4) -ベンゾジオキサニル、テトラゾリル、(2, 3) -ジヒドロチエノ [3, 4-b] [1, 4] ジオキシニル、ベンゾ [b] フラニル、フェニル、ナフチル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアゾリル、ピリジニル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、キノキサリニル、キノリニルおよびイソキノリニルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、 $-(CH=CH)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ または $(CH_2)_3-$ 基を介して結合していてもよいし、および/またはそれぞれ、非置換か、場合によって、F, Cl, Br, I, $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、 $-S-CH(CH_3)_2$ 、 $-S-C(CH_3)_3$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-NH-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-N(CH_3)(C_2H_5)$ 、 $-NH-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-NH-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-NH-S(=O)_2-C_2H_5$ 、 $-NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-CH_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$ 、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{50} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{56} は、相互に独立して、それぞれ、

メチル、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CCl_2F$ 、 $-CH_2-CN$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CF_3$ 、 $-CH_2-SF_3$ 、エチル、 $-CF_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-CH_2-$

CCl_3 , $-\text{CH}_2-\text{CBr}_3$, $-\text{CHF}-\text{CF}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_2-\text{CF}_2\text{Cl}$, $-\text{CFCl}-\text{CF}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$, $n\text{-Propyl}$, $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$, イソプロピル, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{O}-\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{S}-\text{CH}_3)$, $n\text{-ブチル}$, $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$, $n\text{-ブチル}$, $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$, sec-ブチル , イソブチル, tert-ブチル , $n\text{-ペンチル}$, 3-ペンチル, $n\text{-ヘプチル}$, 4-ヘプチル, $n\text{-オクチル}$, $n\text{-ノニル}$, 5-ノニル, (2, 6)-ジメチル-ヘプト-4-イル, 3-メチルブチル, $n\text{-ヘキシル}$, (3, 3)-ジメチルブチル, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, エテニル, プロベニル, 2-ブテニル, 3-ブテニル, 2-ペンテニルおよび3-ペンテニルより成る群から選ばれた残基を表すか、

2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル, シクロプロピル, オキセタニル, シクロブチル, シクロペンチル, シクロヘキシル, イミダゾリジニル, テトラヒドロフラニル, テトラヒドロチエニル, ピロリジニル, ピペリジニル, モルホリニル, ピペラジニル, アゼパニル, ジアゼパニル, アゾカニルおよびチオモルホリニルより成る群から選ばれた残基(該残基は、それぞれ、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ または $-(\text{CH}_2)_3-$ 基を介して結合してもよいし、および/または、それぞれ、非置換か、または場合によって、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、 $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, メチル, エチル, $n\text{-プロピル}$, イソプロピル, $n\text{-ブチル}$, sec-ブチル , イソブチル, tert-ブチル , $n\text{-ペンチル}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ および $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ から成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)を表すか、

またはフェニル, ナフチル, チエニル, フラニル, ピロリル, ピラゾリル, ピラジニル, ピラニル, トリアゾリル, ピリジニル, イミダゾリル, チアゾリル, オキサゾリルおよびイソキサゾリルより成る群から選ばれた残基(該残基は、 $-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ または $-(\text{CH}_2)_3-$ 基を介して結合していてもよいし、および/または、それぞれ、非置換か、場合によってF, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, メチル, エチル, $n\text{-プロピル}$, イソプロピル, $n\text{-ブチル}$, sec-ブチル , イソブチル, tert-ブチル , $n\text{-ペンチル}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{O}-\text{フェニル}$, $-\text{O}-\text{ベンジル}$, フェニルおよびベンジルから、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

あるいは

10

20

30

40

50

R^{40} および R^{41} は、それぞれ、それらを結合する環構成メンバーとして窒素原子と一緒に、3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、6-アザスピロ [2. 5] オクチル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、6-アザビシクロ [3. 3. 1] ヘプチル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] -2-デセニル、アゾカニル、イソインドリル、インドリル、(1, 2, 3, 6)-テトラヒドロピリジニル、(4, 5, 6, 7)-テトラヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニルおよびチオモルホリニルより成る群から選ばれた残基（ここで、該残基のヘテロ脂肪族環部分は、非置換か、または1、2、3、4または5個の R^{57} 残基で置換されていてもよい）を形成し、

R^{57} は、 $-NHR^{58}$ 、 $-NR^{59}R^{60}$ を表すか、または $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびイソブチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{58} 、 R^{59} および R^{60} は、相互に独立して、それぞれ、 $-C(=O)-R^{61}$ を表すか、または $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびイソブチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表すか、

または、フェニル、ナフチル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアゾリル、ピリジニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリルおよびイソキサゾリルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ または $(CH_2)_3-$ 基を介して結合していてもよいし、および/または、それぞれ、非置換か、場合によって F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、 $-S-CH(CH_3)_2$ 、 $-S-C(CH_3)_3$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-NH-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-N(CH_3)(C_2H_5)$ 、 $-NH-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-CH_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$ 、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^{61} は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびイソブチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} および R^{67} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび*n*-ペンチルから成る群から選ばれたアルキル残基（該残基は、それぞれ、非置換か、または場合によって、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-SH$ から成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4、5、6、7、8または9個の置換基で置換されていてもよい）を表し、そして

R^{71} は、フェニル、ナフチル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアゾリル、ピリジニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリルおよびイソキサゾリルより成る群から選ばれた残基（ここで、該残基は、それぞれ、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ 基を介して結合していてもよいし、お

10

20

30

40

50

よび／または、それぞれ、非置換か、または場合によって、F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、-C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-O-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-N(C₂H₅)₂, -O-フェニル、-O-ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)を表わす、

それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形の、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

nは、0、1または2を表し、

R¹およびR²は、一緒になって、-CH=N-NH-; -CH=N-NR^{7 1}-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR^{6 3}-; -O-C(=S)-NR^{6 3}-; -S-C(=O)-NR^{6 3}-; -O-C(=O)-NR^{6 3}-; -S-CH=N-; -S-CR^{2 9}=N-; -N=CH-O-; -N=CR^{3 0}-O-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR^{6 6}-C(=O)-NR^{6 5}-; -NR^{6 6}-C(=S)-NR^{6 5}-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-NH-および-CH=CH-N=CH-より成る群から選ばれた残基(該残基は基本骨格と任意の方向で結合する)を表すか、

またはR²およびR³は、一緒になって、-CH=N-NH-; -CR^{2 8}=N-NH-; -CH=N-NR^{6 2}-; -CR^{2 8}=N-NR^{6 2}-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-; -S-C(=S)-NR^{6 3}-; -O-C(=S)-NR^{6 3}-; -S-C(=O)-NR^{6 3}-; -O-C(=O)-NR^{6 3}-; -S-CH=N-; -S-CR^{2 9}=N-; -N=CH-O-; -N=CR^{3 0}-O-; -N=CH-NH-; -N=CH-NR^{6 4}-; -NH-C(=O)-NH-; -NH-C(=S)-NH-; -NR^{6 6}-C(=O)-NR^{6 5}-; -NR^{6 6}-C(=S)-NR^{6 5}-; -N=N-NH-; -N=N-NR^{6 7}-; -O-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-O-; -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-C(=O)-NH-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-; -O-CH₂-CH₂-O-; -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-; -N=N-CH=CH-; -N=CH-N=CH-; -N=CH-CH=N-; -CH=CH-CH=N-; -CH=CH-N=CH-; -CH=N-N=CH-および-O-CH₂-CH₂-NH-より成る群から選ばれた残基(該残基は基本骨格と任意の方向で結合する)を表すか、

またはR³およびR⁴は、一緒になって、-CH=N-NH-; -CR^{2 8}=N-NH-; -CH=N-NR^{6 2}-; -CR^{2 8}=N-NR^{6 2}-; -S-C(=S)-NH-; -O-C(=S)-NH-; -S-C(=O)-NH-; -O-C(=O)-NH-;

$-S-C(=S)-NR^{63}-$; $-O-C(=S)-NR^{63}-$; $-S-C(=O)-NR^{63}-$; $-O-C(=O)-NR^{63}-$; $-S-CH=N-$; $-S-CR^{29}=N-$; $-N=CH-O-$; $-N=CR^{30}-O-$; $-N=CH-NH-$; $-N=CH-NR^{64}-$; $-NH-C(=O)-NH-$; $-NH-C(=S)-NH-$; $-NR^{66}-C(=O)-NR^{65}-$; $-NR^{66}-C(=S)-NR^{65}-$; $-N=N-NH-$; $-N=N-NR^{67}-$; $-O-CH_2-C(=O)-NH-$; $-O-CH_2-O-$; $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH$, $-CH_2-C(=O)-NH$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-NH-$; $-O-CH_2-CH_2-O-$; $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$; $-N=N-CH=CH-$; $-N=CH-N=CH-$; $-N=CH-CH=N-$; $-CH=CH-CH=N-$; $-CH=CH-N=CH-$; $-CH=N-N=CH-$ および $-O-CH_2-CH_2-NH-$ より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表すか、

または R^4 および R^5 は、一緒になって、 $-CH=N-NH-$; $-CH=N-NR^{71}-$; $-S-C(=S)-NH-$; $-O-C(=S)-NH-$; $-S-C(=O)-NH-$; $-O-C(=O)-NH-$; $-S-C(=S)-NR^{63}-$; $-O-C(=S)-NR^{63}-$; $-S-C(=O)-NR^{63}-$; $-O-C(=O)-NR^{63}-$; $-S-CH=N-$; $-S-CR^{29}=N-$; $-N=CH-O-$; $-N=CR^{30}-O-$; $-NH-C(=O)-NH-$; $-NH-C(=S)-NH-$; $-NR^{66}-C(=O)-NR^{65}-$; $-NR^{66}-C(=S)-NR^{65}-$; $-O-CH_2-C(=O)-NH-$; $-O-CH_2-O-$; $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$; $-O-CH_2-CH_2-NH-$ および $-CH=CH-N=CH-$ より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表し、

そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{17}$ を表すか、またはメチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチルから成る群から選ばれた残基を表し、

R^6 は、 H を表すか、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、メチル、エチルおよび n -プロピルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^7 は、水素または OH を表し、

あるいは R^6 および R^7 は、それぞれ、それらを結合する環構成メンバーとして炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクルペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルから成る群から選ばれた残基を形成し、

R^8 は、 $-SF_5$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $tert$ -ブチルまたは $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$ を表し、

T は $C-R^{35}$ を、 U は $C-R^{36}$ を、 V は N を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、または

T は $C-R^{35}$ を、 U は $C-R^{36}$ を、 V は $C-R^{37}$ を、そして W は $C-R^{38}$ を表し、

R^{16} および R^{17} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、エチル、 $-CF_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 3 -ペンチル、 n -ヘプチル、 4 -ヘプチル、 n -オクチル、 n -ノニル、 5 -ノニル、 $(2,6)$ -ジメチルヘプト-4-イル、 3 -メチルブチル、 n -ヘキシルおよび $(3,3)$ -ジメチルブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{28} は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ か、またはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{29} および R^{30} は、相互に独立して、それぞれ、 $-NH-C(=O)-R^{31}$ 、 $-$

NH_2 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{33}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{34}$ を表すか、またはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 tert -ブチルおよび n -ペンチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 tert -ブチルおよび n -ペンチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、相互に独立して、それぞれ、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{SR}^{17}$ を表すか、または CH_2-OH 、メチル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチルおよび tert -ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{38} は、 H 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}^{39}$ 、 $-\text{NR}^{40}$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{43}$ を表すか、

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、シクロヘキセニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゾカニルおよびチオモルホリニルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、前記残基の環炭素原子を介して基本骨格に結合しており、そして該残基は、非置換か、または場合によって、それぞれ $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{N}-[\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5]$ -フェニル、 $-\text{N}-[\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3]$ -フェニル、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチルおよび tert -ブチルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）を表すか、

またはフェニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアゾリル、ピリジニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニルおよびピリミジニルより成る群から選ばれた残基（該残基は場合によって、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 tert -ブチルおよび n -ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{43} は、相互に独立して、それぞれ、

メチル、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 tert -ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、(3,3)-ジメチルブチル、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ および $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ より成る群から選ばれた残基を表すか、

2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、シクロプロピル、オキセタニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゾカニルおよびチオモルホリニルより成る群から選ばれた残基を表すか（該残基は、それぞれ、場合によって、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 tert -ブチル、 n -ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）、

あるいは

R^{40} および R^{41} は、それぞれ、それらを結合する環構成メンバーとして窒素原子と一緒に、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプチル、6-アザスピロ[2.5]オクチル

10

20

30

40

50

、3-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、6-アザビシクロ[3.3.1]ヘプチル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]-2-デセニル、アゾカニル、イソインドリル、インドリル、(1,2,3,6)-テトラヒドロピリジニル、(4,5,6,7)-テトラヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニルおよびチオモルホリニルより成る群から選ばれた残基を形成し(ここで、該残基の脂肪族環部分は、それぞれ、非置換か、または1,2,3,4または5個のR⁵⁷残基で置換されていてもよい)、

R⁵⁷は、-NHR⁵⁸、-NR⁵⁹R⁶⁰を表すか、または-CF₃、-CH₂-CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ブチル、sec-ブチルおよびイソブチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R⁵⁸、R⁵⁹およびR⁶⁰は、相互に独立して、それぞれ、場合によって-C(=O)-R⁶¹を表すか、または-CF₃、-CH₂-CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ブチル、sec-ブチルおよびイソブチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表すか、

またはフェニルおよびナフチルより成る群から選ばれた残基(該残基は、それぞれ、-(CH₂)-、-(CH₂)₂-または(CH₂)₃-基を介して結合していてもよく、および/または、それぞれ、非置換か、場合によってF、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルおよびn-ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される1,2,3,4または5個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R⁶¹は、-CF₃、-CH₂-CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ブチル、sec-ブチルおよびイソブチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶およびR⁶⁷は、相互に独立して、それぞれ、-CF₃、-CH₂-CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ブチル、sec-ブチルおよびイソブチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、そして

R⁷¹は、フェニル、ナフチル、チエニル、フラニルおよびピリジニルより成る群から選ばれた残基(ここで、該残基は、それぞれ、-(CH₂)-、-(CH₂)₂-または(CH₂)₃-基を介して結合していてもよいし、および/または、それぞれ、非置換か、または場合によって、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-CH₃、-S-C₂H₅、-S-CH(CH₃)₂、-S-C(CH₃)₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1,2,3,4または5個の置換基で置換されていてもよい)を表わす、

それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形の、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

nは、0、1または2を表し、

R¹およびR²は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CH=N-NR⁷¹-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-C(=S)-NR⁶³-；-O-C(=S)-NR⁶³-；-S-C(=O)-NR⁶³-；-O-C(=O)-NR⁶³-；-S-CH=N-；

10

20

30

40

50

$-S-CR^{29}=N-$; $-N=CH-O-$; $-N=CR^{30}-O-$; $-NH-C(=O)-$
 $-NH-$; $-NH-C(=S)-NH-$; $-NR^{66}-C(=O)-NR^{65}-$; $-NR^{66}-C(=S)-NR^{65}-$; $-O-CH_2-C(=O)-NH-$; $-O-CH_2-O-$
 $-$; $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$; $-O-CH_2-CH_2-NH-$ および $-CH=CH-N=CH-$ より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表すか、

または R^2 および R^3 は、一緒になって、 $-CH=N-NH-$; $-CR^{28}=N-NH-$
 $-$; $-CH=N-NR^{62}-$; $-CR^{28}=N-NR^{62}-$; $-S-C(=S)-NH-$
 $-$; $-O-C(=S)-NH-$; $-S-C(=O)-NH-$; $-O-C(=O)-NH-$;
 $-S-C(=S)-NR^{63}-$; $-O-C(=S)-NR^{63}-$; $-S-C(=O)-N$ 10
 $R^{63}-$; $-O-C(=O)-NR^{63}-$; $-S-CH=N-$; $-S-CR^{29}=N-$;
 $-N=CH-O-$; $-N=CR^{30}-O-$; $-N=CH-NH-$; $-N=CH-NR^{64}-$
 $-$; $-NH-C(=O)-NH-$; $-NH-C(=S)-NH-$; $-NR^{66}-C(=O)-NR^{65}-$; $-NR^{66}-C(=S)-NR^{65}-$; $-N=N-NH-$; $-N=N-NR^{67}-$; $-O-CH_2-C(=O)-NH-$; $-O-CH_2-O-$; $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH$, $-CH_2-C(=O)-NH$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-NH-$; $-O-CH_2-CH_2-O-$; $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$; $-N=N-CH=CH-$; $-N=CH-N=CH-$; $-N=CH-CH=N-$; $-CH=CH-CH=N-$; $-CH=CH-N=CH-$; $-CH=N-N=CH-$ および $-O-CH_2-CH_2-NH-$ より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表すか、

または R^3 および R^4 は、一緒になって、 $-CH=N-NH-$; $-CR^{28}=N-NH-$
 $-$; $-CH=N-NR^{62}-$; $-CR^{28}=N-NR^{62}-$; $-S-C(=S)-NH-$
 $-$; $-O-C(=S)-NH-$; $-S-C(=O)-NH-$; $-O-C(=O)-NH-$;
 $-S-C(=S)-NR^{63}-$; $-O-C(=S)-NR^{63}-$; $-S-C(=O)-N$
 $R^{63}-$; $-O-C(=O)-NR^{63}-$; $-S-CH=N-$; $-S-CR^{29}=N-$;
 $-N=CH-O-$; $-N=CR^{30}-O-$; $-N=CH-NH-$; $-N=CH-NR^{64}-$
 $-$; $-NH-C(=O)-NH-$; $-NH-C(=S)-NH-$; $-NR^{66}-C(=O)-NR^{65}-$; $-NR^{66}-C(=S)-NR^{65}-$; $-N=N-NH-$; $-N=N-NR^{67}-$; $-O-CH_2-C(=O)-NH-$; $-O-CH_2-O-$; $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH$, $-CH_2-C(=O)-NH$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-NH-$; $-O-CH_2-CH_2-O-$; $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$; $-N=N-CH=CH-$; $-N=CH-N=CH-$; $-N=CH-CH=N-$; $-CH=CH-CH=N-$; $-CH=CH-N=CH-$; $-CH=N-N=CH-$ および $-O-CH_2-CH_2-NH-$ より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表すか、

または R^4 および R^5 は、一緒になって、 $-CH=N-NH-$; $-CH=N-NR^{71}-$
 $-$; $-S-C(=S)-NH-$; $-O-C(=S)-NH-$; $-S-C(=O)-NH-$
 $-$; $-O-C(=O)-NH-$; $-S-C(=S)-NR^{63}-$; $-O-C(=S)-NR^{63}-$; $-S-C(=O)-NR^{63}-$; $-O-C(=O)-NR^{63}-$; $-S-CH=N-$; $-S-CR^{29}=N-$; $-N=CH-O-$; $-N=CR^{30}-O-$; $-NH-C(=O)-NH-$; $-NH-C(=S)-NH-$; $-NR^{66}-C(=O)-NR^{65}-$; $-NR^{66}-C(=S)-NR^{65}-$; $-O-CH_2-C(=O)-NH-$; $-O-CH_2-O-$; $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$; $-O-CH_2-CH_2-NH-$ および $-CH=CH-N=CH-$ より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表し、そして

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、

H 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{17}$ を表すか、またはメチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル および $tert$ -ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^6 は、Hを表すか、またはイソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、メチル、エチルおよび*n*-プロピルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^7 は、水素または-OHを表し、

R^8 は、 $-SF_5$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、*tert*-ブチルまたは $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$ を表し、

Tは $C-R^{35}$ を、Uは $C-R^{36}$ を、VはNを、そしてWは $C-R^{38}$ を表すか、または

Tは $C-R^{35}$ を、Uは $C-R^{36}$ を、Vは $C-R^{37}$ を、そしてWは $C-R^{38}$ を表し、

R^{16} および R^{17} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび*n*-ペンチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{28} は、F、Cl、BrまたはIを表し、

R^{29} および R^{30} は、相互に独立して、それぞれ、 $-NH-C(=O)-R^{31}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^{32}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ または $-S-R^{34}$ を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび*n*-ペンチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し

R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、それぞれHを表し、

R^{38} は、H、 $-NHR^{39}$ 、 $-NR^{40}R^{41}$ 、 $-OR^{42}$ 、 $-SR^{43}$ を表し、

R^{39} 、 R^{42} および R^{43} は、相互に独立して、それぞれ、

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、3-ペンチル、*n*-ヘキシルおよび(3,3)-ジメチルブチルより成る群から選ばれた残基を表すか、

またはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルより成る群から選ばれた残基(該残基は、それぞれ、場合によって、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^{40} および R^{41} は、それぞれ、それらを結合する環構成メンバーとして窒素原子と一緒に、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびアゼパニルより成る群から選ばれた残基(該残基のヘテロ脂肪族環部分は、それぞれ非置換か、または1、2、3、4または5個の R^{57} 残基で置換されていてもよい)を形成し、

R^{57} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびイソブチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} および R^{67} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびイソブチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、そして

R^{71} は、フェニル残基(該残基は、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ または $(CH_2)_3-$ 基を介して結合してもよいし、および/または、それぞれ、非置換か、または場合によって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチルおよび*tert*-ブチルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で)を表し、

それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形の、請求項1~3のいずれか1

10

20

30

40

50

つに記載の化合物。

【請求項 5】

n は 1 を表し、

R¹ および R² は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CH=N-NR^{7 1}-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-O-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-O- および -CH=CH-N=CH- より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

または R² および R³ は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CR^{2 8}=N-NH-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-N=CH-NH-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-N=N-NH-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-O-；-CH₂-CH₂-NH-，-CH₂-CH₂-CH₂-NH，-CH₂-C(=O)-NH，-CH₂-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-N=CH-CH=N-；-CH=CH-CH=N-；-CH=CH-N=CH-；-CH=N-N=CH-；-CH=N-CH=N- および -O-CH₂-CH₂-NH- より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

または R³ および R⁴ は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CR^{2 8}=N-NH-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-N=CH-NH-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-N=N-NH-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-O-；-CH₂-CH₂-NH-，-CH₂-CH₂-CH₂-NH，-CH₂-C(=O)-NH，-CH₂-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-N=CH-CH=N-；-CH=CH-CH=N-；-CH=CH-N=CH-；-CH=N-N=CH-；-CH=N-CH=N- および -O-CH₂-CH₂-NH- より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

または R⁴ および R⁵ は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CH=N-NR^{7 1}-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-O-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-O- および -CH=CH-N=CH- より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

そして R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、

H、-OR^{1 6}、-SR^{1 7} を表すか、またはメチル、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル および tert-ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R⁶ は、H を表すか、またはイソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、メチル、エチル および n-プロピルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R⁷ は、水素か、または-OHを表し、

R⁸ は、-SF₅、-O-CF₃、-CF₃、tert-ブチルまたは-C(CH₃)₂(CH₂OH)を表し、

TはC-R^{3 5}を、UはC-R^{3 6}を、VはNを、そしてWはC-R^{3 8}を表すか、

または

TはC-R^{3 5}を、UはC-R^{3 6}を、VはC-R^{3 7}を、そしてWはC-R^{3 8}を表し、

R^{1 6} および R^{1 7} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル および n-

ペンチルより成る群から選ばれた残基を表し、

$R^{2\ 8}$ は、F、Cl、Br または I を表し、

$R^{2\ 9}$ は、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{3\ 1}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{3\ 2}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{3\ 3}$ または $-\text{S}-\text{R}^{3\ 4}$ を表し、

$R^{3\ 0}$ は $-\text{NH}_2$ を表し、

$R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 2}$ 、 $R^{3\ 3}$ および $R^{3\ 4}$ は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび *n*-ペンチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

$R^{3\ 5}$ 、 $R^{3\ 6}$ および $R^{3\ 7}$ は、それぞれ H を表し、

$R^{3\ 8}$ は、H、 $-\text{NHR}^{3\ 9}$ 、 $-\text{NR}^{4\ 0}\text{R}^{4\ 1}$ 、 $-\text{OR}^{4\ 2}$ 、 $-\text{SR}^{4\ 3}$ を表し、

$R^{3\ 9}$ 、 $R^{4\ 2}$ および $R^{4\ 3}$ は、相互に独立して、それぞれ、

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、3-ペンチル、*n*-ヘキシルおよび (3, 3)-ジメチルブチルより成る群から選ばれた残基を表すか、

またはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、場合によって、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

$R^{4\ 0}$ および $R^{4\ 1}$ は、それぞれ、それらを結合する環構成メンバーとして窒素原子と一緒に、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびアゼパニルより成る群から選ばれた残基（ここで、該残基のヘテロ脂肪族環部分は、非置換か、または 1、2、3、4 または 5 個の $R^{5\ 7}$ 残基で置換されていてもよい）を形成し、

$R^{5\ 7}$ は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびイソブチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

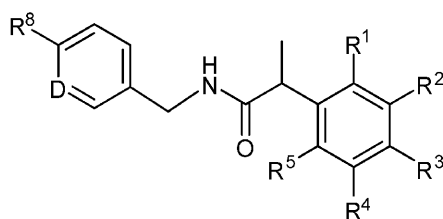
$R^{7\ 1}$ は、フェニル残基（該残基は、 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ または $-(\text{CH}_2)_3-$ 基を介して結合してもよいし、および／または、それぞれ、非置換か、または場合によって、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルから成る群から、相互に独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で）を表わす、

それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形の、請求項 1～4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 6】

一般式 I a

【化 2】



Ia,

で表される化合物であって、
式中、

D は N または CH を表し、

そして

10

20

30

40

50

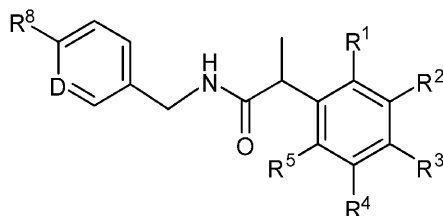
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^8 は、請求項 3 に記載の意味を有し、

それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、
前記請求項のいずれか 1 つに記載の一般式 I a で表される化合物。

【請求項 7】

一般式 I a

【化 3】



Ia,

で表される化合物であって、
式中、

D は N または CH を表し、

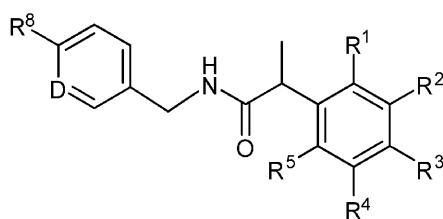
そして

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^8 は、請求項 4 に記載の意味を有し、それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、
請求項 1～6 のいずれか 1 つに記載の一般式 I a で表される化合物。

【請求項 8】

一般式 I a

【化 4】



Ia,

で表される化合物であって、
式中、

D は N または CH を表し、

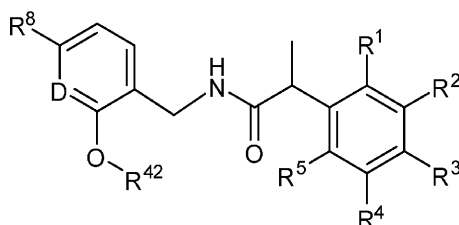
そして

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^8 は、請求項 5 に記載の意味を有し、それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、
請求項 1～7 の一つまたは複数項に記載の一般式 I a で表される化合物。

【請求項 9】

一般式 I b

【化 5】



Ib,

で表される化合物であって、
式中、

DはNまたはCHを表し、

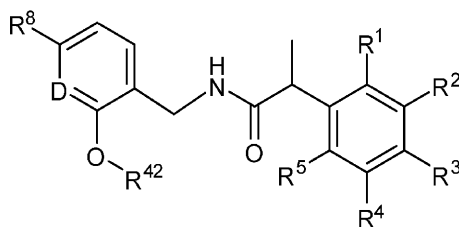
そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸およびR⁴²は、請求項3に記載の意味を有し、
それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、
請求項1～8のいずれか1つに記載の一般式Ibで表される化合物。

【請求項10】

一般式Ib

【化 6】



Ib,

で表される化合物であって、
式中、

DはNまたはCHを表し、

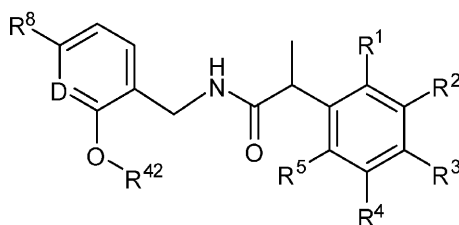
そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸およびR⁴²は、請求項4に記載の意味を有し、
それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、
請求項1～9のいずれか1つに記載の一般式Ibで表される化合物。

【請求項11】

一般式Ib

【化 7】



Ib,

で表される化合物であって、
式中、

DはNまたはCHを表し、

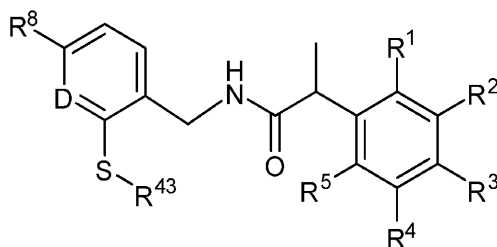
そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸およびR⁴²は、請求項5に記載の意味を有し、
それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、
請求項1～10のいずれか1つに記載の一般式Ibで表される化合物。

【請求項12】

一般式Ic

【化 8】



Ic,

で表される化合物であって、
式中、

DはNまたはCHを表し、

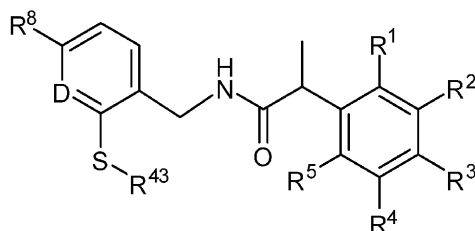
そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸およびR⁴³は、請求項3に記載の意味を有し、
それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、
請求項1～11のいずれか1つに記載の一般式Icで表される化合物。

【請求項13】

一般式Ic

【化 9】



Ic,

で表される化合物であって、
式中、

DはNまたはCHを表し、

そして

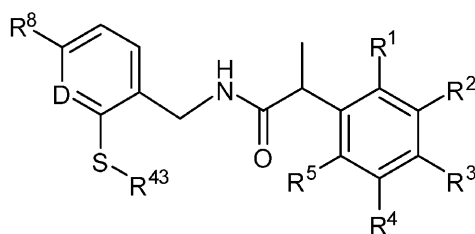
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸およびR⁴³は、請求項4に記載の意味を有し、

それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、
請求項1～12のいずれか1つに記載の一般式Icで表される化合物。

【請求項14】

一般式Ic

【化10】



Ic,

で表される化合物であって、
式中、

DはNまたはCHを表し、

そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸およびR⁴³は、請求項5に記載の意味を有し、
それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、
請求項1～13のいずれか1つに記載の一般式Icで表される化合物。

【請求項15】

一般式Id

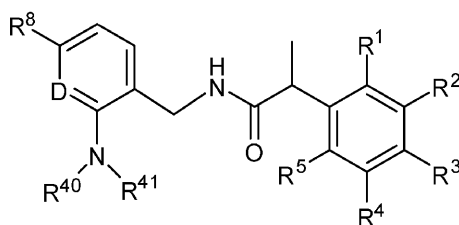
10

20

30

40

【化 1 1】



Id,

で表される化合物であって、
式中、

DはNまたはCHを表し、

そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸、R⁴²およびR⁴¹は、請求項3に記載の意味を有し、

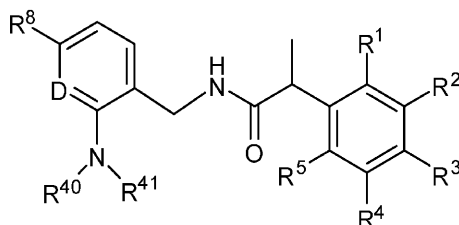
それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、

請求項1～14のいずれか1つに記載の一般式Idで表される化合物。

【請求項16】

一般式Id

【化 1 2】



Id,

で表される化合物であって、
式中、

DはNまたはCHを表し、

そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸、R⁴²およびR⁴¹は、請求項4に記載の意味を有し、

それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、

請求項1～15のいずれか1つに記載の一般式Idで表される化合物。

【請求項17】

一般式Id

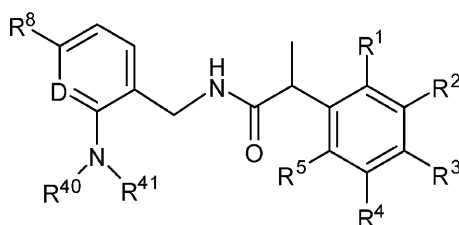
10

20

30

40

【化 1 3】



Id,

で表される化合物であって、
式中、

DはNまたはCHを表し、

そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸、R⁴²およびR⁴¹は、請求項5に記載の意味を有し、

それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、

請求項1～16のいずれか1つに記載の一般式Idで表される化合物。

【請求項18】

次の群：

[1] 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロパンアミド、

[2] 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロパンアミド、

[3] 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-7-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロパンアミド、

[4] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)プロパンアミド、

[5] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)プロパンアミド、

[6] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)プロパンアミド、

[7] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(7-メトキシベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)プロパンアミド、

[8] 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-4-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロパンアミド、

[9] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)プロパンアミド、

[10] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)プロパンアミド、

[11] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(キノリン-6-イル)プロパンアミド、

[12] 2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロパンアミド、

[13] 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド、

[14] 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N-(4-tert-ブ

10

20

30

40

50

チルベンジル) プロパンアミド

[15] 2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-N-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル) プロパンアミド、

[16] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル) プロパンアミド、

[17] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル) プロパンアミド、

[18] 2-(2-アミノベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル) プロパンアミド、

[19] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル) プロパンアミド、

[20] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル) プロパンアミド、

[21] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(キノリン-6-イル) プロパンアミド、

[22] 2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-N-(2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イル)メチル) プロパンアミド、

[23] 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N-(2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イル)メチル) プロパンアミド、

[24] 2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-N-(6-tert-ブチル-2-(4-メチルピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル) プロパンアミド、

[25] 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N-(6-tert-ブチル-2-(4-メチルピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル) プロパンアミド、

[26] 2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-N-(6-tert-ブチル-2-(シクロヘキシルチオ)ピリジン-3-イル)メチル) プロパンアミド、

[27] 2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N-(6-tert-ブチル-2-(シクロヘキシルチオ)ピリジン-3-イル)メチル) プロパンアミド、

[28] N-(2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル) プロパンアミド、

[29] N-(2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-エチルスルファニルベンゾチアゾール-6-イル) プロパンアミド、

[30] N-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-(メチルチオ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル) プロパンアミド、

[31] N-(2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(2-メチルチオ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル) プロパンアミド、

[32] N-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル) プロパンアミド、

[33] N-(6-tert-ブチル-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル) プロパンアミド、

[34] N-(6-tert-ブチル-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-(メチルチオ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イ

10

20

30

40

50

ル) プロパンアミド、

[35] 2-(2-アミノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド、

[36] 2-(2-アセトアミドベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロパンアミド、

[37] 2-(2-アセトアミドベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド、

[38] 2-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド、

[39] N-(2-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-((メチルスルホナミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)プロパンアミド、

[40] 6-(1-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバミド酸tert-ブチル、

[41] 2-(2-アセトアミドベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド、

[42] 2-(2-アセトアミドベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド、

[43] 2-(2-アセトアミドベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド、

[44] 2-(1H-インダゾール-5-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド、

[45] 2-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド、

[46] N-((2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(1H-インダゾール-5-イル)プロパンアミド、

[48] N-((6-tert-ブチル-2-(シクロヘキシルチオ)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(1H-インダゾール-5-イル)プロパンアミド、

[49] N-(2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イルメチル)-2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-イル)プロパンアミド、

[50] 6-(1-(4-tert-ブチルベンジルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバミド酸tert-ブチル、

[51] 2-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロパンアミド、

[52] 2-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド、

[53] 2-(2-アセトアミドベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-((6-tert-ブチル-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド、

[54] 6-(1-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル) ピリジン-3-イル) メチルアミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) ベンゾ
[d] チアゾール-2-イルカルバミド酸 tert-ブチル、

[55] 6-(1-(6-tert-ブチル-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)
ピリジン-3-イル) メチルアミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) ベンゾ [d] チ
アゾール-2-イルカルバミド酸 tert-ブチル、

[56] 2-(2-アミノベンゾ [d] チアゾール-6-イル) -N-((6-tert-
ブチル-2-(4-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) プロ
パンアミド、

[57] N-(4-tert-ブチルベンジル) -2-(2-(メチルスルホナミド) ベ
ンゾ [d] チアゾール-6-イル) プロパンアミド、

[58] 2-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-イル) -N-
((2-(4-メチルピペリジン-1-イル) -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-
3-イル) メチル) アセトアミド、

[59] N-((2-(シクロヘキシルチオ) -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-
3-イル) メチル) -2-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-
イル) アセトアミド、

[60] 2-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) -N-((2-(4-
メチルピペリジン-1-イル) -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メチ
ル) プロパンアミド、

[61] 2-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) -N-((2-(4-
メチルピペリジン-1-イル) -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メチ
ル) プロパンアミド、

[62] 2-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-イル) -N-
((2-(4-メチルピペリジン-1-イル) -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-
3-イル) メチル) プロパンアミド、

[63] 2-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-5-イル) -N-
((2-(4-メチルピペリジン-1-イル) -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-
3-イル) メチル) プロパンアミド、

[64] 2-(イソキノリン-7-イル) -N-((2-(4-メチルピペリジン-1-
イル) -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メチル) プロパンアミド、

[65] 2-(イソキノリン-6-イル) -N-((2-(4-メチルピペリジン-1-
イル) -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メチル) プロパンアミド、

[66] N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル) -6-(トリフルオロメチル)
ピリジン-3-イル) メチル) -2-(キノリン-6-イル) プロパンアミド、

[67] N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル) -6-(トリフルオロメチル)
ピリジン-3-イル) メチル) -2-(キノキサリン-6-イル) プロパンアミド、

[68] N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル) -6-(トリフルオロメチル)
ピリジン-3-イル) メチル) -2-(キナゾリン-6-イル) プロパンアミド、

[69] 2-(1H-インダゾール-5-イル) -N-(2-(4-メチルピペリジン-
1-イル) -4-(トリフルオロメチル) ベンジル) プロパンアミド、

[70] 2-(1H-インダゾール-4-イル) -N-((2-(4-メチルピペリジン-
1-イル) -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メチル) プロパンアミ
ド、

[71] 2-(1H-インダゾール-6-イル) -N-((2-(4-メチルピペリジン-
1-イル) -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メチル) プロパンアミ
ド、

[72] 2-(1H-インダゾール-7-イル) -N-((2-(4-メチルピペリジン-
1-イル) -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メチル) プロパンアミ
ド、

[73] 2-(1-(2-フルオロフェニル) -1H-インダゾール-4-イル) -N-

10

20

30

40

50

((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) プロパンアミド、

[7 4] 2 - (インドリン - 5 - イル) - N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) プロパンアミド、

[7 5] N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) プロパンアミド、

[7 6] N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (2 - オキシインドリン - 5 - イル)) プロパンアミドおよび

[7 7] N - ((2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル)) プロパンアミド

より成る群から選ばれた、

それぞれ場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、

請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

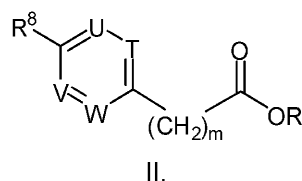
【請求項 1 9】

ヒト V R 1 遺伝子を形質移入された C H O K 1 細胞を使用した F L I P R アッセイにおいて、2 0 0 0 n M 未満、好ましくは 1 0 0 0 n M 未満、さらに好ましくは 3 0 0 n M 未満、非常に好ましくは 1 0 0 n M 未満、もっと好ましくは 7 5 n M 未満、それよりさらに好ましくは 5 0 n M 未満、最も好ましくは 1 0 n M 未満濃度で、1 0 0 n M 濃度で存在するカプサイシンを 5 0 % 排除する効果を示す、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 2 0】

一般式 I I

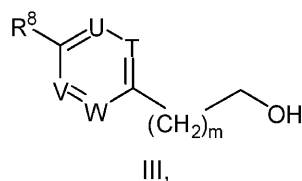
【化 1 4】



(式中、R⁸、U、T、VおよびWは、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 つに記載の意味を有し、mは 0、1、2 または 3 を表し、Rは水素または直鎖もしくは分枝状の C₁ - 6 アルキル残基を表す)

で表される少なくとも 1 つの化合物を、反応媒体中で、少なくとも 1 種類の還元剤、好ましくは水素化ナトリウム、ナトリウム、水素化カリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化ジ (イソブチル) アルミニウムより成る群から選ばれた少なくとも 1 つの還元剤の存在下に、一般式 I I I

【化 1 5】



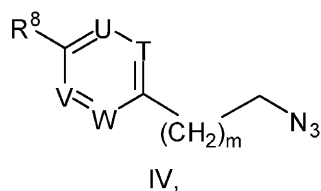
(式中、R⁸、U、T、VおよびWは、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 つに記載の意味を有し、mは 0、1、2 または 3 を表す)

で表される少なくとも 1 つの化合物に変換し、場合によってこれを精製し、および／また

は単離し、

ついで一般式 I I I で表される少なくとも 1 つの化合物を、反応媒体中で、ジフェニルホスホリルアジドまたは HN_3 の存在下に、一般式 I V

【化 1 6】



(式中、 R^8 、U、T、V および W は、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 つに記載の意味を有し、m は 0、1、2 または 3 を表す)

10

で表される少なくとも 1 つの化合物に変換し、場合によってこれを精製し、および／または単離し、

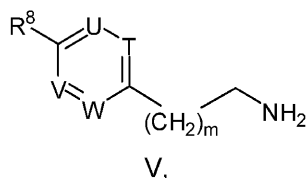
ついで一般式 I V で表される少なくとも 1 つの化合物を、反応媒体中で、少なくとも 1 つの還元剤、好ましくは水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化ジ（イソブチル）アルミニウムより成る群から選ばれた少なくとも 1 つの還元剤の存在下に、

あるいは反応媒体中で、一つの触媒の存在下、好ましくは少なくとも 1 つの白金系またはパラジウム系触媒の存在下、特に好ましくは炭素に担持させたパラジウムの存在下、および水素の存在下に、またはヒドラジンの存在下に、または反応媒体中でトリフェニルホスフィンの存在下に、

20

一般式 V

【化 1 7】



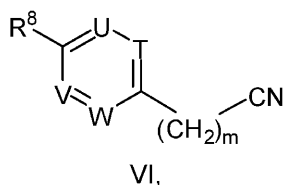
(式中、 R^8 、U、T、V および W は、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 つに記載の意味を有し、m は 0、1、2 または 3 を表す)

30

で表される少なくとも 1 つの化合物に変換し、場合によってこれを精製し、および／または単離するか、

または一般式 V I

【化 1 8】



(式中、 R^8 、U、T、V および W は、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 つに記載の意味を有し、m は 0、1、2 または 3 を表す)

40

で表される少なくとも 1 つの化合物を、反応媒体中で、

少なくとも 1 つの触媒の存在下、好ましくは少なくとも 1 つの白金系またはパラジウム系触媒の存在下、特に好ましくは炭素に担持させたパラジウムの存在下、および水素雰囲気下に、場合によって少なくとも 1 つの酸、好ましくは塩酸の存在下に、

あるいは $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ 、水素化アルミニウムリチウムおよび水素化ホウ素ナトリウムより成る群から選ばれた少なくとも 1 つの還元剤の存在下に、そして場合によって NiCl_2 の存在下に、

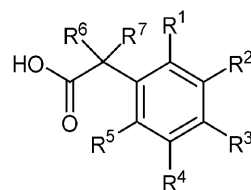
一般式 V で表される少なくとも 1 つの化合物に、場合によってその対応する塩の形に、好ましくはその対応する塩酸塩の形に、変換し、場合によってこれを精製し、および／ま

50

たは単離し、

そして一般式 V で表される少なくとも 1 つの化合物を、
一般式 V I I

【化 1 9】



VII,

10

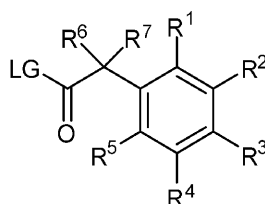
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 つに記載の意味を有する)

で表される少なくとも 1 つの化合物を、反応媒体中、場合によって適当なカップリング剤の少なくとも 1 つの存在下に、場合によって少なくとも 1 つの塩基の存在下に、

あるいは

一般式 V I I I

【化 2 0】



VIII,

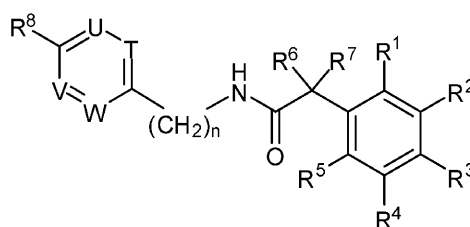
20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 つに記載の意味を有し、LG は脱離基、好ましくは塩素または臭素原子を表す)

で表される少なくとも 1 つの化合物と、反応媒体中、場合によって少なくとも 1 つの塩基の存在下に、反応させて、

一般式 I

【化 2 1】



I,

30

(式中、T、U、V、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 つに記載の意味を有し、n は、1、2、3 または 4 を表す)

で表される少なくとも 1 つの化合物に変換し、場合によってこれを精製し、および／または単離する、

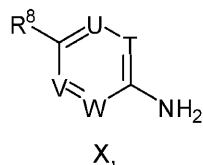
請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 つに記載の化合物を製造する方法。

【請求項 2 1】

一般式 X

40

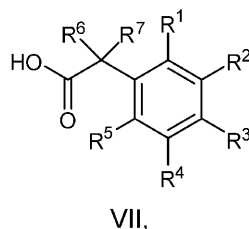
【化 2 2】



(式中、R⁸、U、T、VおよびWは、請求項 1～19 のいずれか 1 つに記載の意味を有する)

で表される少なくとも 1 つの化合物を、一般式 V I I

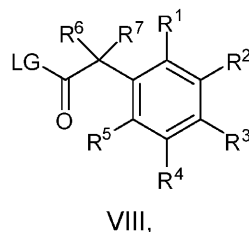
【化 2 3】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、請求項 1～19 のいずれか 1 つに記載の意味を有する)

で表される少なくとも 1 つの化合物と、反応媒体中、場合によって少なくとも 1 つの適当なカップリング剤の存在下に、場合によって少なくとも 1 つの塩基の存在下に、または一般式 V I I I

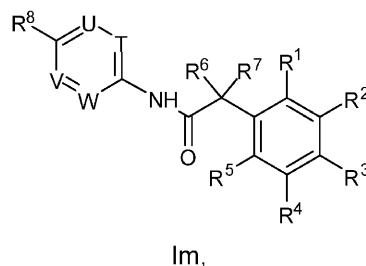
【化 2 4】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、請求項 1～19 のいずれか 1 つに記載の意味を有し、LGは脱離基、好ましくは塩素原子または臭素原子を表す)

で表される少なくとも 1 つの化合物と、反応媒体中、場合によって少なくとも 1 つの塩基の存在下に反応させ、一般式 I m

【化 2 5】



(式中、T、U、V、W、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、請求項 1～19 のいずれか 1 つに記載の意味を有する)

で表される化合物に変換し、場合によってこれを精製し、および／または単離する、請求項 1～19 のいずれか 1 つに記載の少なくとも 1 つの化合物を製造する方法。

【請求項 2 2】

請求項 1～19 のいずれか 1 つに記載の少なくとも 1 つの化合物と、場合によって、生理学的に許容し得る、1 つ以上の補助剤を含む、医薬。

【請求項 2 3】

痛み、好ましくは急性痛、慢性痛、神経障害性痛および内臓性痛；関節痛；痛覚過敏症；異痛；灼熱痛；および片頭痛より成る群から選ばれた、一つ以上の疾患を治療および／または予防するための、請求項 2 2 に記載の医薬。

【請求項 2 4】

うつ病；神経症；神経の損傷；神経変成痛、好ましくは多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチング病；認知障害、好ましくは認知低下症、特に好ましくは記憶障害；およびてんかん症より成る群から選ばれた一つ以上の疾患を治療および／または予防するための、請求項 2 2 に記載の医薬。

【請求項 2 5】

気道疾患、好ましくは喘息、気管支炎および肺炎より成る群から選ばれた気道疾患；咳；尿失禁；過活動膀胱（O A B）；胃腸管の疾患および／または損傷；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；過敏性腸管症候群；卒中発作；眼の刺激；皮膚の刺激；神経性皮膚疾患；アレルギー皮膚疾患；疥癬；白斑；単純ヘルペス；炎症、好ましくは腸、眼、膀胱、皮膚または鼻粘膜の炎症；下痢；皮膚掻痒症；骨粗鬆症；関節炎；骨関節症；リウマチ性疾患；食物摂取障害、好ましくは過食症、カヘキシー、食欲不振および脂肪過多症より成る群から選ばれた食物摂取障害；薬物依存症；薬物乱用；薬物依存症に伴う炎症；薬物耐性の発現、好ましくは天然または合成オピオイドに対する耐性の発現；ドラッグ依存症；ドラッグ乱用；ドラッグ依存症に伴う炎症；アルコール依存症；アルコール乱用およびアルコール依存症に伴う炎症より成る群から選ばれた一つ以上の疾患の治療および／または予防のため；利尿のため；ナトリウムの排泄抑止のため；心臓血管系に対する効果発揮のため；覚醒増進のため；外傷および／または炎症の治療のため；切断された神経の治療のため；リビドー増進のため；運動活動性の調節のため；不安の解消のため；局所麻酔および／またはバニロイド受容体 1（V R 1 / T R P V 1 受容体）アゴニスト、好ましくはカブサイシン、レシニフェラトキシシン、オルバニル、アルバニル、S D Z - 2 4 9 6 6 5、S D Z - 2 4 9 4 8 2、ヌバビルおよびカブサバニルより成る群から選ばれたバニロイド受容体 1（V R 1 / T R P V 1 受容体）アゴニストを投与することによって誘発される望ましくない副作用、好ましくは高体温、高血圧および気管支の狭窄より成る群から選ばれた望ましくない副作用の抑制のための、請求項 2 2 に記載の医薬。

【請求項 2 6】

痛み、好ましくは急性痛、慢性痛、神経障害性痛および内臓性痛；関節痛；痛覚過敏症；異痛；灼熱痛および片頭痛より成る群から選ばれた一つ以上の疾患を治療または予防するための医薬を製造するための、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 つに記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

【請求項 2 7】

うつ病；神経症；神経の損傷；神経変成病、好ましくは多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチング病；認知障害、好ましくは認知低下症、特に好ましくは記憶障害；およびてんかん症より成る群から選ばれた一つ以上の疾患を治療および／または予防するための医薬を製造するための、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 つに記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

【請求項 2 8】

気道疾患、好ましくは喘息、気管支炎および肺炎より成る群から選ばれた気道疾患；咳；尿失禁；過活動膀胱（O A B）；胃腸管の疾患および／または損傷；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；過敏性腸管症候群；卒中発作；眼の刺激；皮膚の刺激；神経性皮膚疾患；アレルギー皮膚疾患；疥癬；白斑；単純ヘルペス；炎症、好ましくは腸、眼、膀胱、皮膚または鼻粘膜の炎症；下痢；皮膚掻痒症；骨粗鬆症；関節炎；骨関節症；リウマチ性疾患；食物摂取障害、好ましくは過食症、カヘキシー、食欲不振および脂肪過多症より成る群から選ばれた食物摂取障害；薬物依存症；薬物乱用；薬物依存症に伴う炎症；薬物耐性の発現、好ましくは天然または合成オピオイドに対する耐性の発現；ドラッグ依存症；ドラッグ乱用；ドラッグ依存症に伴う炎症；アルコール依存症；アルコール乱用およびアルコール依存

症に伴う炎症より成る群から選ばれた一つ以上の疾患の治療および／または予防のため；利尿のため；ナトリウムの排泄抑止のため；心臓血管系に対する効果発揮のため；覚醒増進のため；外傷および／または炎症の治療のため；切断された神経の治療のため；リビドー増進のため；運動活動性の調節のため；不安の解消のため；局所麻酔および／またはパニロイド受容体 1（VR1／TRPV1 受容体）アゴニスト、好ましくはカプサイシン、レシニフェラトキシン、オルバニル、アルバニル、SDZ-249665、SDZ-249482、ヌバビルおよびカプサバニルより成る群から選ばれたパニロイド受容体 1（VR1／TRPV1 受容体）アゴニストを投与することによって誘発される望ましくない副作用、好ましくは高体温、高血圧および気管支の狭窄より成る群から選ばれた望ましくない副作用を抑制するための医薬を製造するための、請求項 1～19 の少なくとも一つに記載する少なくとも 1 つの化合物の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規パニロイド受容体リガンド、その製造法、その化合物を含む医薬および医薬の製造へのその化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

痛み、特に神経障害性痛の治療は医療における重要な課題である。痛みを効果的に治療することが世界的に望まれている。慢性痛であれ、非慢性痛であれ、患者の立場に立って標的に狙いを定めた緊急治療の必要性が、学術研究の分野でも多くの論文で論じられており、最近では、痛覚に対する応用鎮痛学的研究や基礎研究の発表が行われる傾向にある。

20

【0003】

痛み、そして具体的には急性痛、慢性痛、神経障害性痛および内臓性痛、特に好ましくは神経障害性痛の治療に適した解決のカギは、しばしばカプサイシン受容体とも呼ばれている、サブタイプ 1 パニロイド受容体（VR1／TRPV1）にある。この受容体は、たとえばカプサイシンのようなパニロイドや、熱およびプロトンによって刺激され、痛みの発現時に中心的な役割を果たしている。さらに、この受容体は、別の数多くの生理学および病理生理学的過程、たとえば片頭痛、うつ病、神経変性疾患、認知症、不安状態、てんかん症、せき、下痢、掻痒症、炎症、心臓血管系の障害、摂食障害、薬物依存症、薬物の誤用および、特に尿失禁などにも関係している。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

かくして、本発明の課題は、医薬、そして好ましくは、少なくとも部分的にパニロイド受容体 1（VR1／TRPV1 受容体）が関係する各種障害または疾患の治療薬における有効成分物質として好適な新規化合物を使用に供することにある。

【0005】

驚くべきことに、本発明者は、下記一般式 I で表される置換化合物が、サブタイプ 1 パニロイド受容体に対して卓越した親和性を有し、それゆえ、特に、少なくとも部分的にパニロイド受容体 1（VR1／TRPV1 受容体）が関係する各種障害または疾患の予防および／または治療に対して好適であることを発見した。さらに、下記一般式 I で表される置換化合物は抗炎症活性をも有する。

40

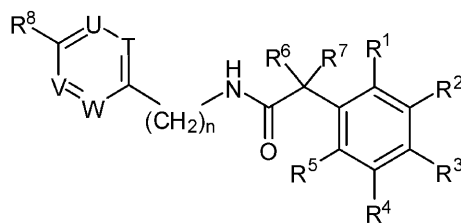
【課題を解決するための手段】

【0006】

したがって、本発明の対象は、一般式 I

【0007】

【化 1】



I,

【0008】

(式中、

nは、0、1、2、3または4を表し、

R¹およびR²は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{7\ 1}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{2\ 9}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{3\ 0}-\text{O}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{NR}^{6\ 6}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 5}-$ ； $-\text{NR}^{6\ 6}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 5}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

またはR²およびR³は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CR}^{2\ 8}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{6\ 2}-$ ； $-\text{CR}^{2\ 8}=\text{N}-\text{NR}^{6\ 2}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{2\ 9}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{3\ 0}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{6\ 4}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{NR}^{6\ 6}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 5}-$ ； $-\text{NR}^{6\ 6}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 5}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{6\ 7}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ ， $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{N}-\text{CR}^{6\ 8}=\text{CR}^{6\ 9}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{6\ 8}-\text{N}=\text{CR}^{6\ 9}$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{6\ 8}-\text{CR}^{6\ 9}=\text{N}-$ ； $-\text{CR}^{6\ 8}=\text{CR}^{6\ 9}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CR}^{6\ 8}=\text{CR}^{6\ 9}-\text{N}=\text{CR}^{7\ 0}-$ ； $-\text{CR}^{6\ 8}=\text{N}-\text{N}=\text{CR}^{6\ 9}$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

またはR³およびR⁴は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CR}^{2\ 8}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{6\ 2}-$ ； $-\text{CR}^{2\ 8}=\text{N}-\text{NR}^{6\ 2}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{2\ 9}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{3\ 0}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{6\ 4}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{NR}^{6\ 6}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 5}-$ ； $-\text{NR}^{6\ 6}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 5}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{6\ 7}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ ， $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

$\text{CH}_2 - \text{O} -$; $-\text{N} = \text{N} - \text{CH} = \text{CH} -$; $-\text{N} = \text{CH} - \text{N} = \text{CH}$; $-\text{N} = \text{CH} - \text{CH} = \text{N}$
 $-$; $-\text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{N} -$; $-\text{CH} = \text{CH} - \text{N} = \text{CH} -$; $-\text{CH} = \text{N} - \text{N} = \text{CH} -$,
 $-\text{N} = \text{N} - \text{CR}^{68} = \text{CR}^{69} -$; $-\text{N} = \text{CR}^{68} - \text{N} = \text{CR}^{69}$; $-\text{N} = \text{CR}^{68} - \text{C}$
 $\text{R}^{69} = \text{N} -$; $-\text{CR}^{68} = \text{CR}^{69} - \text{CH} = \text{N} -$; $-\text{CR}^{68} = \text{CR}^{69} - \text{N} = \text{CR}^7$
 $0 -$; $-\text{CR}^{68} = \text{N} - \text{N} = \text{CR}^{69}$ および $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} -$ より成る群
 から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

または R^4 および R^5 は、一緒になって、 $-\text{CH} = \text{N} - \text{NH} -$; $-\text{CH} = \text{N} - \text{NR}^{71}$
 $-$; $-\text{S} - \text{C} (= \text{S}) - \text{NH} -$; $-\text{O} - \text{C} (= \text{S}) - \text{NH} -$; $-\text{S} - \text{C} (= \text{O}) - \text{NH} -$
 $;$ $-\text{O} - \text{C} (= \text{O}) - \text{NH} -$; $-\text{S} - \text{C} (= \text{S}) - \text{NR}^{63} -$; $-\text{O} - \text{C} (= \text{S}) - \text{NR}$
 $^{63} -$; $-\text{S} - \text{C} (= \text{O}) - \text{NR}^{63} -$; $-\text{O} - \text{C} (= \text{O}) - \text{NR}^{63} -$; $-\text{S} - \text{CH} =$ 10
 $\text{N} -$; $-\text{S} - \text{CR}^{29} = \text{N} -$; $-\text{N} = \text{CH} - \text{O} -$; $-\text{N} = \text{CR}^{30} - \text{O} -$; $-\text{NH} - \text{C} (=$
 $\text{O}) - \text{NH} -$; $-\text{NH} - \text{C} (= \text{S}) - \text{NH} -$; $-\text{NR}^{66} - \text{C} (= \text{O}) - \text{NR}^{65} -$;
 $-\text{NR}^{66} - \text{C} (= \text{S}) - \text{NR}^{65} -$; $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{C} (= \text{O}) - \text{NH} -$; $-\text{O} - \text{CH}$
 $_2 - \text{O} -$; $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$; $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$; $-\text{O} -$
 $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} -$ および $-\text{CH} = \text{CH} - \text{N} = \text{CH} -$ より成る群から選ばれた残基（
 該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

あるいは R^1 および R^2 、 R^2 および R^3 、 R^3 および R^4 、または R^4 および R^5 は
 、これらを連結する炭素原子と一緒に4、5、6または7員環〔該環は、飽和しているか
 、不飽和か、芳香環であり、そして該環は、環構成メンバーとして1、2、または3個の
 窒素原子を含み、非置換か、または1、2または3個の残基で置換されている（該残基は 20
 、それぞれ、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$
 C_{1-5} -アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}$
 $-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{C} (= \text{O}) - \text{OH}$ 、 $-\text{C} (\text{C} = \text{O}) -$
 $\text{O} - \text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{NH} - \text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{N} (\text{C}_{1-5}$ -アルキル) $_2$
 、 $-\text{NH} - \text{S} (= \text{O})_2 - \text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{NHC} (= \text{O}) - \text{O} - \text{C}_{1-5}$ -アル
 キル、 $-\text{C} (= \text{O}) - \text{H}$ 、 $-\text{C} (= \text{O}) - \text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{C} (= \text{O}) \text{NH}_2$ 、 $-\text{C}$
 $(= \text{O}) - \text{NH} - \text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{C} (= \text{O}) - \text{N} - (\text{C}_{1-5}$ -アルキル) $_2$
 、 $-\text{O}$ -フェニル、 $-\text{O}$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独
 立して選択される（その場合、 $-\text{O}$ -フェニル、 $-\text{O}$ -ベンジル、フェニルおよびベンジ
 ル残基の環部分は、それぞれ、 F 、 Cl 、 Br 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{CN}$ 、 30
 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}$
 F_3 、フェニルおよび $-\text{O}$ -ベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、
 3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)〕を形成し、

そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ
 、 H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-\text{SF}_5$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{OH}$; $-\text{SH}$;
 $-\text{C} (= \text{O}) - \text{NH}_2$; $-\text{S} (= \text{O})_2 - \text{NH}_2$; $-\text{C} (= \text{O}) - \text{NH} - \text{OH}$; $-\text{C} (=$
 $\text{O}) - \text{OH}$; $-\text{C} (= \text{O}) - \text{H}$; $-\text{S} (= \text{O})_2 - \text{OH}$; $-\text{C} (= \text{NH}) - \text{NH}_2$; $-\text{C}$
 $(= \text{NH}) - \text{NH} - \text{R}^9$; $-\text{N} = \text{C} (\text{NH}_2)_2$; $-\text{N} = \text{C} (\text{NHR}^{10}) (\text{NHR}^{11})$
 $)$; $-\text{O} - \text{P} (= \text{O})_2 - \text{O} - \text{R}^{12}$; $-\text{NHR}^{13}$; $-\text{NR}^{14} \text{R}^{15}$; $-\text{NH} - \text{C} (=$
 $\text{O}) - \text{R}^{13}$; $-\text{OR}^{16}$; $-\text{SR}^{17}$; $-\text{C} (= \text{O}) - \text{NHR}^{18}$; $-\text{C} (= \text{O}) -$ 40
 $\text{NR}^{19} \text{R}^{20}$; $-\text{S} (= \text{O})_2 - \text{NHR}^{21}$; $-\text{S} (= \text{O})_2 - \text{NR}^{22} \text{R}^{23}$; $-\text{C}$
 $(= \text{O}) - \text{OR}^{24}$; $-\text{C} (= \text{O}) - \text{R}^{25}$; $-\text{S} (= \text{O}) - \text{R}^{26}$; $-\text{S} (= \text{O})_2 -$
 R^{27} を表すか、あるいは直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置
 換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^6 は、 H か、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまた
 は少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^7 は、水素かまたは OH を表すか、

あるいは R^6 および R^7 は、それぞれ、これらと結合する環構成メンバーとして炭素原
 子と一緒に、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された3
 、4、5、6または7員脂肪族環を形成し、

10

20

30

40

50

R^8 は、 $-SF_5$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CFH_2$ 、 $-O-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ か、あるいは非置換かまたは少なくとも一置換された *tert*-ブチル残基を表し、

T は $C-R^{35}$ を、U は $C-R^{36}$ を、V は N を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、または

T は $C-R^{35}$ を、U は N を、V は $C-R^{37}$ を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、または

T は N を、U は $C-R^{36}$ を、V は $C-R^{37}$ を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、または

T は N を、U は N を、V は $C-R^{37}$ を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、または

T は N を、U は $C-R^{36}$ を、V は N を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、または

T は $C-R^{35}$ を、U は N を、V は N を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、または

T は $C-R^{35}$ を、U は $C-R^{36}$ を、V は $C-R^{37}$ を、そして W は $C-R^{38}$ を表し、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} および R^{27} は、相互に独立して、それぞれ、

直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表すか、

不飽和かまたは飽和している、非置換かまたは少なくとも一置換され、場合により、環構成メンバーとして少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む 3、4、5、6、7、8 または 9 員脂肪族環残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された、 C_{1-6} -アルキレン基または 2～6 員ヘテロアルキレン基を介して結合していてもよい）を表すか、

または非置換かまたは少なくとも一置換された、5～14 員アリール残基またはヘテロアリール残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された、 C_{1-6} -アルキレン基または 2～6 員ヘテロアルキレン基を介して結合していてもよい）を表し、

R^{28} は、F、Cl、Br、I、 $-SF_5$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ か、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{29} および R^{30} は、相互に独立して、それぞれ、 $-NH-C(=O)-R^{31}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^{32}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ 、 $-S-R^{34}$ か、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれ、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、相互に独立して、それぞれ、H；F；Cl；Br；I； $-SF_5$ ； $-NO_2$ ； $-CF_3$ ； $-CN$ ； $-NH_2$ ； $-OH$ ； $-SH$ ； $-C(=O)-NH_2$ ； $-S(=O)_2-NH_2$ ； $-C(=O)-NH-OH$ ； $-C(=O)-OH$ ； $-C(=O)-H$ ； $-S(=O)_2-OH$ ； $-NHR^{13}$ ； $-NR^{14}R^{15}$ ； $-NH-C(=O)-R^{13}$ ； $-OR^{16}$ ； $-SR^{17}$ ； $-C(=O)-NHR^{18}$ ； $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$ ； $-S(=O)_2-NHR^{21}$ ； $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$ ； $-C(=O)-OR^{24}$ ； $-C(=O)-R^{25}$ ； $-S(=O)-R^{26}$ ； $-S(=O)_2-R^{27}$ ；を表すか、

10

20

30

40

50

直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表すか、

または非置換かまたは少なくとも一置換された 5～14 員アリール残基またはヘテロアリール残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基または C_{2-6} アルキニレン基を介して結合していてもよい）を表し、

R^{38} は、H；F；Cl；Br；I； $-SF_5$ ； $-NO_2$ ； $-CF_3$ ； $-CF_2Cl$ ； $-CN$ ； $-NH_2$ ； $-OH$ ； $-SH$ ； $-C(=O)-NH_2$ ； $-S(=O)_2-NH_2$ ； $-C(=O)-NH-OH$ ； $-C(=O)-OH$ ； $-C(=O)-H$ ； $-S(=O)_2-OH$ ； $-NHR^{39}$ ； $-NR^{40}R^{41}$ ； $-OR^{42}$ ； $-SR^{43}$ ； $-C(=O)-NHR^{44}$ ； $-C(=O)-NR^{45}R^{46}$ ； $-S(=O)_2-NHR^{47}$ ； $-S(=O)_2-NR^{48}R^{49}$ ； $-C(=O)-OR^{50}$ ； $-C(=O)-R^{51}$ ； $-S(=O)-R^{52}$ ； $-S(=O)_2-R^{53}$ ； $-C(=NH)-NH_2$ ； $-C(=NH)-NH-R^{54}$ ； $-N=C(NH_2)_2$ ； $-N=C(NHR^{55})(NHR^{56})$ ；を表すか、

直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表すか、

不飽和かまたは飽和している、非置換かまたは少なくとも一置換された、場合によって、環構成メンバーとして少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む 3、4、5、6、7、8 または 9 員脂肪族環残基（該残基は、それぞれ脂肪族環残基の環内炭素原子を介して基本骨格に結合し、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換の単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基または C_{2-6} アルキニレン基と結合していてもよい）を表すか、

あるいは非置換かまたは少なくとも一置換された 5～14 員アリール残基またはヘテロアリール残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換の C_{1-6} アルキレン基または C_{2-6} アルケニレン基または C_{2-6} アルキニレン基と結合していてもよい）を表し、

R^{39} ， R^{40} ， R^{41} ， R^{42} ， R^{43} ， R^{44} ， R^{45} ， R^{46} ， R^{47} ， R^{48} ， R^{49} ， R^{50} ， R^{51} ， R^{52} ， R^{53} ， R^{54} ， R^{55} および R^{56} は、相互に独立して、それぞれ、

直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基か、

不飽和かまたは飽和している、非置換かまたは少なくとも一置換された、場合によって、環構成メンバーとして少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む 3、4、5、6、7、8 または 9 員脂肪族環残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換か、または少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} アルキレン基または 2～6 員ヘテロアルキレン基を介して結合していてもよい）か、

または非置換かまたは少なくとも一置換された 5～14 員アリール残基またはヘテロアリール残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} アルキレン基または 2～6 員ヘテロアルキレン基を介して結合していてもよい）を表すか、

または

R^{40} および R^{41} は、それぞれ、それらを結合する環構成メンバーとして窒素原子と一緒に、飽和しているかまたは不飽和の、非置換か、または 1、2、3、4 または 5 個の R^{57} 残基で置換された、4、5、6、7、8 または 9 員の、場合によって、少なくともさらにもう 1 個のヘテロ原子を環構成メンバーとして含むヘテロ脂肪族環残基（該残基は

、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよい)を形成し、

R^{57} は、 $-NHR^{58}$ 、 $-NR^{59}R^{60}$ を表すか、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{58} 、 R^{59} および R^{60} は、相互に独立して、それぞれ $-C(=O)-R^{61}$ を表すか、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表すか、

または非置換かまたは少なくとも一置換された5～14員アリール残基またはヘテロアリール残基(該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および/または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} -アルキレン基または C_{2-6} -アルケニレン基または C_{2-6} アルキニレン基を介して結合していてもよい)を表し、

R^{61} は、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} および R^{67} は、相互に独立して、それぞれ、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{68} 、 R^{69} および R^{70} は、相互に独立して、それぞれ、F、Cl、Br、Iを表すか、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

そして、

R^{71} は、非置換かまたは少なくとも一置換された5～14員アリール残基またはヘテロアリール残基(該残基は飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および/または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} -アルキレン基または C_{2-6} -アルケニレン基または C_{2-6} -アルキニレンを介して結合していてもよい)を表す)

で表され、

それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である置換化合物であり、

(ここで、上記脂肪族 C_{1-10} 残基および *tert*-ブチル基は、場合によって、それぞれ、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-S(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-NH(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-5}$ -アルキル)(C_{1-5} -アルキル)、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O$ -フェニル、フェニル、 $-OCF_3$ および SCF_3 から成る群から相互に独立して選択される1、2、3、4、5、6、7、8または9個の置換基で置換されていてもよく、

上記2～6員ヘテロアルキレン基、 C_{1-6} -アルキレン基および C_{2-6} -アルケニレン基および C_{2-6} アルキニレン基は、それぞれ、場合によって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-S(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-NH(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-5}$ -アルキル)(C_{1-5} -アルキル)、 $-OCF_3$ および SCF_3 から成る群から相互に独立して選択される1、2、3、4、5、6、7、8または9個の置換基で置換されていてもよく、

上記ヘテロアルキレン基は、それぞれ、場合によって、酸素、硫黄および窒素(NH)から成る群から、相互に独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を鎖構成メンバーとして含み、

10

20

30

40

50

上記（ヘテロ）脂肪族環残基は、それぞれ、場合によって、 $-C_{1-6}$ -アルキレン- OH 、 $=CH_2$ 、 $-OC_{1-5}$ -アルキレン-オキセタニル、 $-OC_{1-5}$ -アルキレン- OC_{1-5} -アルキレン-オキセタニル、 $-CH_2-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-CH_2-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-N[C(=O)-C_{1-5}-アルキル]$ -フェニル、 $-CH_2-O-C_{1-5}$ -アルキル、オキソ（ $=O$ ）、チオキソ（ $=S$ ）、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-NH$ -フェニル、 $-N(C_{1-5}-アルキル)$ -フェニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、（４，５）-ジヒドロイソオキサゾール、チアゾール、（１，２，５）-チアジアゾリル、チエニル、フェネチル、ピペリジニル、ピロリジニル、 $-(CH_2)-$ ピリジニル、ピリジニル、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される１、２、３、４または５個の置換基で置換されていてもよく（この場合、オキセタニル、（４，５）-ジヒドロイソオキサゾール、チアゾール、（１，２，５）-チアジアゾリル、チエニル、フェネチル、 $-N[C(=O)-C_{1-5}-アルキル]$ -フェニル、 $-NH$ -フェニル、 $-N(C_{1-5}-アルキル)$ -フェニル、 $-(CH_2)-$ ピリジニル、ピリジニル、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環の部分は、それぞれ、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、フェニルおよび $-O$ -ベンジルから成る群から、それぞれ独立して選ばれた１、２、３、４または５個の置換基で置換されていてもよい）、

そして、特にことわらない限り、上記（ヘテロ）脂肪族環残基は、それぞれ、場合によって、酸素、窒素および硫黄から成る群から、相互に独立して選択される１、２または３個（さらにそれより多く）のヘテロ原子を含んでいてもよく、

上記単環系または多環系の環は、それぞれ、場合によって、オキソ（ $=O$ ）、チオキソ（ $=S$ ）、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルより成る群から選ばれた１、２、３、４または５個の置換基で置換されていてもよく（ここで、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環の部分は、それぞれ、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-O$ -フェニルおよび $-O$ -ベンジルから成る群から、相互に独立して選択される１、２、３、４または５個の置換基で置換されていてもよい）、

そして上記単環系または多環系の環は、それぞれ５、６または７員であって、それぞれ、場合によって、酸素、窒素および硫黄から成る群から、相互に独立して選択される１、２、３、４または５個のヘテロ原子を環構成メンバーとして含んでいてもよく、

そして上記アリール残基またはヘテロアリール残基は、場合によって、それぞれ、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-N-(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される１、２

、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく（ここで、 $-\text{O}-$ フェニル、 $-\text{O}-$ ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環部分は、それぞれ、F、Cl、Br、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CF}_3$ 、フェニルおよび $-\text{O}-$ ベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく、そして、

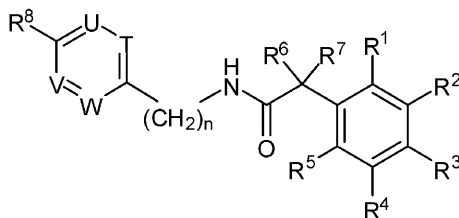
上記ヘテロアリール残基は、それぞれ、場合によって、酸素、窒素および硫黄から成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個のヘテロ原子を環構成メンバーとして含む）。

【0009】

本発明のさらなる対象は、一般式 I

【0010】

【化2】



I,

【0011】

（式中、

nは、0、1、2、3または4を表し、

R^1 および R^2 は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$ ； $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

または R^2 および R^3 は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$ ； $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{64}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$ ； $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{67}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ ， $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{N}-\text{CR}^{68}=\text{CR}^{69}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{68}-\text{N}=\text{CR}^{69}$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{68}-\text{CR}^{69}=\text{N}-$ ； $-\text{CR}^{68}=\text{CR}^{69}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CR}^{68}=\text{CR}^{69}-\text{N}=\text{CR}^{70}-$ ； $-\text{CR}^{68}=\text{N}-\text{N}=\text{CR}^{69}$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ より成る群

10

20

30

40

50

から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

あるいは R^3 および R^4 は、一緒になって、 $-CH=N-NH-$ ； $-CR^{28}=N-NH-$ ； $-CH=N-NR^{62}-$ ； $-CR^{28}=N-NR^{62}-$ ； $-S-C(=S)-NH-$ ； $-O-C(=S)-NH-$ ； $-S-C(=O)-NH-$ ； $-O-C(=O)-NH-$ ； $-S-C(=S)-NR^{63}-$ ； $-O-C(=S)-NR^{63}-$ ； $-S-C(=O)-NR^{63}-$ ； $-O-C(=O)-NR^{63}-$ ； $-S-CH=N-$ ； $-S-CR^{29}=N-$ ； $-N=CH-O-$ ； $-N=CR^{30}-O-$ ； $-N=CH-NH-$ ； $-N=CH-NR^{64}-$ ； $-NH-C(=O)-NH-$ ； $-NH-C(=S)-NH-$ ； $-NR^{66}-C(=O)-NR^{65}-$ ； $-NR^{66}-C(=S)-NR^{65}-$ ； $-N=N-NH-$ ； $-N=N-NR^{67}-$ ； $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ； $-O-CH_2-O-$ ； $-CH_2-C$
 H_2-NH- ， $-CH_2-CH_2-CH_2-NH$ ， $-CH_2-C(=O)-NH$ ， $-CH$
 $_2-CH_2-C(=O)-NH-$ ； $-O-CH_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH_2$
 $-CH_2-O-$ ； $-N=N-CH=CH-$ ； $-N=CH-N=CH$ ； $-N=CH-CH=$
 $N-$ ； $-CH=CH-CH=N-$ ； $-CH=CH-N=CH-$ ； $-CH=N-N=CH-$
 $,-N=N-CR^{68}=CR^{69}-$ ； $-N=CR^{68}-N=CR^{69}$ ； $-N=CR^{68}-$
 $CR^{69}=N-$ ； $-CR^{68}=CR^{69}-CH=N-$ ； $-CR^{68}=CR^{69}-N=CR$
 $^{70}-$ ； $-CR^{68}=N-N=CR^{69}$ —および $-O-CH_2-CH_2-NH-$ より成る
 群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

10

あるいは R^4 および R^5 は、一緒になって、 $-CH=N-NH-$ ； $-CH=N-NR^{71}-$ ； $-S-C(=S)-NH-$ ； $-O-C(=S)-NH-$ ； $-S-C(=O)-NH$
 $-$ ； $-O-C(=O)-NH-$ ； $-S-C(=S)-NR^{63}-$ ； $-O-C(=S)-N$
 $R^{63}-$ ； $-S-C(=O)-NR^{63}-$ ； $-O-C(=O)-NR^{63}-$ ； $-S-CH$
 $=N-$ ； $-S-CR^{29}=N-$ ； $-N=CH-O-$ ； $-N=CR^{30}-O-$ ； $-NH-C$
 $(=O)-NH-$ ； $-NH-C(=S)-NH-$ ； $-NR^{66}-C(=O)-NR^{65}-$
 $;-NR^{66}-C(=S)-NR^{65}-$ ； $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ； $-O-C$
 H_2-O- ； $-O-CH_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ； $-O$
 $-CH_2-CH_2-NH-$ —および $-CH=CH-N=CH-$ より成る群から選ばれた残基
 （該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

20

そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ
 $、H；F；Cl；Br；I；-SF_5；-NO_2；-CN；-NH_2；-OH；-SH；$
 $-C(=O)-NH_2；-S(=O)_2-NH_2；-C(=O)-NH-OH；-C(=$
 $O)-OH；-C(=O)-H；-S(=O)_2-OH；-C(=NH)-NH_2；-C$
 $(=NH)-NH-R^9；-N=C(NH_2)_2；-N=C(NHR^{10})(NHR^{11})$
 $；-O-P(=O)_2-O-R^{12}；-NHR^{13}；-NR^{14}R^{15}；-NH-C($
 $=O)-R^{13}；-OR^{16}；-SR^{17}；-C(=O)-NHR^{18}；-C(=O)-$
 $NR^{19}R^{20}；-S(=O)_2-NHR^{21}；-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}；-C$
 $(=O)-OR^{24}；-C(=O)-R^{25}；-S(=O)-R^{26}；-S(=O)_2-$
 R^{27} を表すか、あるいは直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置
 換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

30

R^6 は、 H か、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまた
 は少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

40

R^7 は、水素か、または $-OH$ を表し、

あるいは R^6 および R^7 は、それぞれ、それらを結合する環構成メンバー炭素原子と一
 緒に、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された3、4、
 5、6または7員脂肪族環を形成し、

R^8 は、 $-SF_5$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CFH_2$ 、 $-O-CF_2H$ 、 $-C$
 FH_2 、 $-CF_2H$ か、あるいは非置換かまたは少なくとも一置換された $tert$ -ブチ
 ル残基を表し、

T は $C-R^{35}$ を、 U は $C-R^{36}$ を、 V は N を、そして W は $C-R^{38}$ を表すか、

または

50

TはC-R^{3 5}を、UはNを、VはC-R^{3 7}を、そしてWはC-R^{3 8}を表すか、
または

TはNを、UはC-R^{3 6}を、VはC-R^{3 7}を、そしてWはC-R^{3 8}を表すか、
または

TはNを、UはNを、VはC-R^{3 7}を、そしてWはC-R^{3 8}を表すか、
または

TはNを、UはC-R^{3 6}を、VはNを、そしてWはC-R^{3 8}を表すか、
または

TはC-R^{3 5}を、UはNを、VはNを、そしてWはC-R^{3 8}を表すか、
または

10

TはC-R^{3 5}を、UはC-R^{3 6}を、VはC-R^{3 7}を、そしてWはC-R^{3 8}を表し、

R⁹, R^{1 0}, R^{1 1}, R^{1 2}, R^{1 3}, R^{1 4}, R^{1 5}, R^{1 6}, R^{1 7}, R^{1 8}, R^{1 9}, R^{2 0}, R^{2 1}, R^{2 2}, R^{2 3}, R^{2 4}, R^{2 5}, R^{2 6}およびR^{2 7}は、相互に独立して、それぞれ、

直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族C₁₋₁₀残基を表すか、

不飽和かまたは飽和している、非置換かまたは少なくとも一置換された、そして場合によって、少なくとも1個のヘテロ原子を環構成メンバーとして含む3、4、5、6、7、8または9員脂肪族環残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された、C₁₋₆-アルキレン基または2~6員ヘテロアルキレン基を介して結合していてもよい）を表すか、

20

あるいは非置換かまたは少なくとも一置換された、5~14員アリール残基またはヘテロアリール残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換されたC₁₋₆-アルキレン基または2~6員ヘテロアルキレン基を介して結合していてもよい）を表し、

R^{2 8}は、F、Cl、Br、I、-SF₅、-NO₂、-CF₃、-CN、-NH₂を表すか、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族C₁₋₁₀残基を表し、

30

R^{2 9}およびR^{3 0}は、相互に独立して、それぞれ、-NH-C(=O)-R^{3 1}、-NH₂、-NH-S(=O)₂-R^{3 2}、-NH-C(=O)-O-R^{3 3}、-S-R^{3 4}を表すか、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族C₁₋₁₀残基を表し、

R^{3 1}、R^{3 2}、R^{3 3}およびR^{3 4}は、相互に独立して、それぞれ、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族C₁₋₁₀残基を表し、

R^{3 5}、R^{3 6}およびR^{3 7}は、相互に独立して、それぞれ、H；F；Cl；Br；I；-SF₅；-NO₂；-CF₃；-CN；-NH₂；-OH；-SH；-C(=O)-NH₂；-S(=O)₂-NH₂；-C(=O)-NH-OH；-C(=O)-OH；-C(=O)-H；-S(=O)₂-OH；-NHR^{1 3}；-NR^{1 4}R^{1 5}；-NH-C(=O)-R^{1 3}；-OR^{1 6}；-SR^{1 7}；-C(=O)-NHR^{1 8}；-C(=O)-NR^{1 9}R^{2 0}；-S(=O)₂-NHR^{2 1}；-S(=O)₂-NR^{2 2}R^{2 3}；-C(=O)-OR^{2 4}；-C(=O)-R^{2 5}；-S(=O)-R^{2 6}；-S(=O)₂-R^{2 7}；を表すか、

40

直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族C₁₋₁₀残基を表すか、

または非置換かまたは少なくとも一置換された5~14員アリール残基またはヘテロアリール残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置

50

換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された、 C_{1-6} -アルキレン基または C_{2-6} -アルケニレン基または C_{2-6} -アルキニレン基を介して結合していてもよい)を表し、

$R^{3,8}$ は、 H ; F ; Cl ; Br ; I ; $-SF_5$; $-NO_2$; $-CF_3$; $-CF_2Cl$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-SH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-C(=O)-NH-OH$; $-C(=O)-OH$; $-C(=O)-H$; $-S(=O)_2-OH$; $-NHR^{3,9}$; $-NR^{4,0}R^{4,1}$; $-OR^{4,2}$; $-SR^{4,3}$; $-C(=O)-NHR^{4,4}$; $-C(=O)-NR^{4,5}R^{4,6}$; $-S(=O)_2-NHR^{4,7}$; $-S(=O)_2-NR^{4,8}R^{4,9}$; $-C(=O)-OR^{5,0}$; $-C(=O)-R^{5,1}$; $-S(=O)-R^{5,2}$; $-S(=O)_2-R^{5,3}$; $-C(=NH)-NH_2$; $-C(=NH)-NH-R^{5,4}$; $-N=C(NH_2)_2$; $-N=C(NHR^{5,5})(NHR^{5,6})$; を表すか、

直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表すか、

不飽和かまたは飽和している、非置換かまたは少なくとも一置換された、場合によって、環構成メンバーとして少なくとも1個のヘテロ原子を含む、3、4、5、6、7、8または9員脂肪族環残基(該残基は、それぞれ脂肪族環残基の環内炭素原子を介して基本骨格に結合し、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換の、単環系または多環系の環と縮合してもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} -アルキレン基または C_{2-6} -アルケニレン基または C_{2-6} -アルキニレン基と結合していてもよい)を表すか、

非置換かまたは少なくとも一置換された5～14員アリアル残基またはヘテロアリアル残基(該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合してもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換の C_{1-6} -アルキレン基または C_{2-6} -アルケニレン基または C_{2-6} -アルキニレン基と結合していてもよい)を表し、

$R^{3,9}$, $R^{4,0}$, $R^{4,1}$, $R^{4,2}$, $R^{4,3}$, $R^{4,4}$, $R^{4,5}$, $R^{4,6}$, $R^{4,7}$, $R^{4,8}$, $R^{4,9}$, $R^{5,0}$, $R^{5,1}$, $R^{5,2}$, $R^{5,3}$, $R^{5,4}$, $R^{5,5}$ および $R^{5,6}$ は、相互に独立して、それぞれ、

直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基か、

不飽和かまたは飽和している、非置換かまたは少なくとも一置換された、場合によって、環構成メンバーとして少なくとも1個のヘテロ原子を含む3、4、5、6、7、8または9員脂肪族環残基(該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} -アルキレン基または2～6員ヘテロアルキレン基を介して結合していてもよい)を表すか、

または非置換かまたは少なくとも一置換された5～14員アリアル残基またはヘテロアリアル残基(該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換か、または少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} -アルキレン基または2～6員ヘテロアルキレン基を介して結合していてもよい)を表すか、

または

$R^{4,0}$ および $R^{4,1}$ は、それぞれ、それらを結合する環構成メンバー窒素原子と一緒に、飽和しているかまたは不飽和の、非置換か、または1、2、3、4または5個の $R^{5,7}$ 残基で置換され、場合によって、環構成メンバーとして、少なくともさらにもう1個のヘテロ原子を含む4、5、6、7、8または9員ヘテロ脂肪族環残基(該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよい)を形成し、

$R^{5,7}$ は、 $-NHR^{5,8}$ 、 $-NR^{5,9}R^{6,0}$ を表すか、直鎖状または分枝状の、飽和し

ているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{58} 、 R^{59} および R^{60} は、相互に独立して、それぞれ $-C(=O)-R^{61}$ を表すか、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表すか、

または非置換かまたは少なくとも一置換された 5～14 員アリール残基またはヘテロアリール残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} -アルキレン基または C_{2-6} -アルケニレン基または C_{2-6} アルキニレン基を介して結合していてもよい）を表し、

R^{61} は、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} および R^{67} は、相互に独立して、それぞれ、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

R^{68} 、 R^{69} および R^{70} は、相互に独立して、それぞれ、F、Cl、Br、I を表すか、直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

そして、

R^{71} は、非置換かまたは少なくとも一置換されている 5～14 員アリール残基またはヘテロアリール残基（該残基は、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された単環系または多環系の環と縮合していてもよいし、および／または直鎖状または分枝状の、非置換かまたは少なくとも一置換された C_{1-6} -アルキレン基または C_{2-6} -アルケニレン基または C_{2-6} -アルキニレンを介して結合していてもよい）を表す）

で表され、

それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である置換化合物であり、

（ここで、上記脂肪族 C_{1-10} 残基および tert-ブチル基は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-S(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-NH(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-5}$ -アルキル)（ C_{1-5} -アルキル）、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ アルキル、 $-O$ -フェニル、フェニル、 $-OCF_3$ および $-SCF_3$ から成る群から相互に独立して選択される 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 個の置換基で置換されていてもよく、

上記 2～6 員ヘテロアルキレン基、 C_{1-6} -アルキレン基および C_{2-6} -アルケニレン基および C_{2-6} アルキニレン基は、それぞれ、場合によって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-S(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-NH(C_{1-5}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-5}$ -アルキル)（ C_{1-5} -アルキル）、 $-OCF_3$ および $-SCF_3$ から成る群から、相互に独立して選択される 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 個の置換基で置換されていてもよく、

上記ヘテロアルキレン基は、それぞれ、場合によって、酸素、硫黄および窒素（NH）から成る群から、相互に独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を鎖構成メンバーとして含み、

上記（ヘテロ）脂肪族環残基は、それぞれ、場合によって、 $-C_{1-6}$ -アルキレン- OH 、 $=CH_2$ 、 $-O-C_{1-5}$ -アルキレン-オキセタニル、 $-C_{1-5}$ -アルキレン- $-O-C_{1-5}$ -アルキレン-オキセタニル、 $-CH_2-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-$

$\text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-アルキル})_2$ 、 $-\text{N}[\text{C}(=\text{O}) - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}]$ - フェニル、 $-\text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O} - \text{CF}_3$ 、 $-\text{S} - \text{CF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{NH} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}$ -フェニル、 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-アルキル})$ -フェニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、(4, 5)-ジヒドロイソオキサゾール、チアゾール、(1, 2, 5)-チアジアゾリル、チエニル、フェネチル、ピペリジニル、ピロリジニル、 $-(\text{CH}_2)$ -ピリジニル、ピリジニル、 $-\text{O}$ -フェニル、 $-\text{O}$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく(ここで、オキセタニル、(4, 5)-ジヒドロイソオキサゾール、チアゾール、(1, 2, 5)-チアジアゾリル、チエニル、フェネチル、 $-\text{N}[\text{C}(=\text{O}) - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}]$ -フェニル、 $-\text{NH}$ -フェニル、 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-アルキル})$ -フェニル、 $-(\text{CH}_2)$ -ピリジニル、ピリジニル、 $-\text{O}$ -フェニル、 $-\text{O}$ -ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環の部分は、それぞれ、F、Cl、Br、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{O} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{O} - \text{CF}_3$ 、 $-\text{S} - \text{CF}_3$ 、フェニルおよび $-\text{O}$ -ベンジルから成る群から、それぞれ独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)、

そして、特にことわらない限り、上記(ヘテロ)脂肪族環残基は、それぞれ、場合によって、酸素、窒素および硫黄から成る群から、相互に独立して選択される1、2または3個(さらにそれより多く)のヘテロ原子を含んでいてもよく、

上記単環系または多環系の環は、それぞれ、場合によって、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O} - \text{CF}_3$ 、 $-\text{S} - \text{CF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{NH} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-アルキル})_2$ 、 $-\text{O}$ -フェニル、 $-\text{O}$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく(ここで、 $-\text{O}$ -フェニル、 $-\text{O}$ -ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環の部分は、それぞれ、F、Cl、Br、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{O} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{O} - \text{CF}_3$ 、 $-\text{S} - \text{CF}_3$ 、フェニルおよび $-\text{O}$ -ベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)、

そして上記単環系または多環系の環は、それぞれ5、6または7員であって、それぞれ、場合によって、1、2、3、4または5個のヘテロ原子(該ヘテロ原子は、酸素、窒素および硫黄から成る群から、相互に独立して選択される)を環構成メンバーとして含んでいてもよく、

そして上記アリール残基またはヘテロアリール残基は、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O} - \text{CF}_3$ 、 $-\text{S} - \text{CF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{NH} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-アルキル})_2$ 、 $-\text{NH} - \text{S}(=\text{O})_2 - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{N} - (\text{C}_{1-5}\text{-アルキル})_2$ 、 $-\text{O}$ -フェニル、 $-\text{O}$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく(ここで、 $-\text{O}$ -フェニル、 $-\text{O}$ -ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環部分は、F、Cl、Br、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{O} - \text{C}_{1-5}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{O} - \text{CF}_3$ 、 $-\text{S} - \text{CF}_3$ 、フェニルおよび $-\text{O}$ -ベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)、

10

20

30

40

50

NO_2 、 $-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -アルキル、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CF}_3$ 、フェニルおよび $-\text{O}$ -ベンジルから成る群から、それぞれ、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）、

そして、

上記ヘテロアリアル残基は、それぞれ、場合によって、酸素、窒素および硫黄から成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個のヘテロ原子を環構成メンバーとして含む）。

【0012】

本明細書で使用される「ヘテロアルキレン」という用語は、1個以上の炭素原子が、それぞれ、鎖構成メンバーとして酸素、硫黄および窒素（NH）から成る群から相互に独立して選ばれたヘテロ原子で置換されたアルキレン鎖であることを意味する。ヘテロアルキレン基は、酸素、硫黄および窒素（NH）から成る群から、相互に独立して選択されるヘテロ原子を好ましくは1、2または3個含み、特に好ましくは1個含むことができる。ヘテロアルキレン基は、好ましくは2～6員であり、特に好ましくは2または3員であることができる。

10

【0013】

ヘテロアルキレン基としては、たとえば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{H})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{H})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ および $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を挙げることができる。

20

【0014】

上記置換基の一つ以上が、直鎖または分枝状の C_{1-6} アルキレン基を有する場合、これらの基は、好ましくは $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2)-$ および $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{H})-$ から成る群から選択することができる。

【0015】

飽和または不飽和 C_{1-10} 脂肪族残基は、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニルまたは C_{2-10} アルキニル残基を表してもよい。 C_{2-10} アルケニル残基は、少なくとも1個、好ましくは1、2、3または4個の $\text{C}-\text{C}$ 二重結合を有し、 C_{2-10} アルキニル残基は、少なくとも1個、好ましくは1、2、3または4個の $\text{C}-\text{C}$ 三重結合を有する。

30

【0016】

C_{1-10} アルキル残基は、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、3-メチル-ブト-1-イル、2-ペンチル、3-ペンチル、*sec*-ペンチル、*neo*-ペンチル、4-メチル-ペント-1-イル、(3, 3)-ジメチル-ブト-1-イル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、2-ヘプチル、3-ヘプチル、4-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、2-ノニル、3-ノニル、4-ノニル、5-ノニル、および(2, 6)-ジメチル-ヘプト-4-イルより成る群から選ばれた C_{1-10} アルキル残基（該アルキル残基は、 $-\text{O}$ -フェニル、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $-\text{OCF}_3$ および SCF_3 から成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4、5、6、7、8または9個の置

40

50

換基で置換されていてもよい)である。

【0017】

同様に、好ましいアルケニル残基は、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチルプロペン-1-イル、3-メチルブト-2-エン-1-イル、(3, 3)-ジメチル-ブト-1-エニル、2-メチル-ブテン-2-イル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、1-ヘプテニルおよび1-オクテニルより成る群から選ばれた C_{2-10} アルケニル残基(該アルケニル残基は、場合によって、F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -OCF₃および-S-CF₃から成る群から、相互に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ていてもよい)である。

10

【0018】

また、好ましいアルキニル残基は、(3, 3)-ジメチル-ブト-1-イニル、4-メチルペント-1-イニル、1-ヘキシニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニルおよび4-ペンチニルより成る群から選ばれた C_{2-10} アルキニル残基(該アルキニル基はF, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-CH(CH₃)₂, -S-C(CH₃)₃, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -NH-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -OCF₃および-S-CF₃から成る群から、相互に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ていてもよい)である。

20

【0019】

特に好ましい残基は、場合によって置換された C_{1-10} 脂肪族残基であり、メチル、-CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂Cl, -CCl₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂-CN, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CF₃, -CH₂-SF₃, -CH₂-NH₂, -CH₂-OH, -CH₂-SH, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), エチル、-CF₂-CH₃, -CHF-CF₂Cl, -CF₂-CFC₂Cl, -CFC₂Cl-CF₂Cl, -CFC₂Cl-CFC₂Cl₂, -CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-SH, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂-CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CCl₃, -CH₂-CBr₃, -CH₂-CH₂-CN, n-プロピル、-CH₂-CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-CH₂-SH, -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF(CF₃)₂, イソプロピル、-CH₂-CH₂-CH₂-CN, -CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-SF₃, -CH₂-CH₂-OCF₃, -CH(CH₃)(O-CH₃), -CH(CH₃)(S-CH₃), n-ブチル、-CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CN, -CH₂-CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-O-C(=O)-CH₃, -CH₂-O-C(=O)-C₂H₅, -CH₂-O-C(=O)-CH(CH₃)₂, -CH₂-O-C(=O)-C(CH₃)₃, -CH₂-C(=O)-O-CH₃, -CH₂-C(=O)-O-C₂H₅, -CH₂-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-O-フェニ

30

40

50

ル、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチルブテン-2-イル、(1, 1, 2)-トリフルオロ-1-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、 $-\text{CF}=\text{CF}_2$ 、 $-\text{CCl}=\text{CCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}=\text{CF}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CCl}=\text{CCl}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{I}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{F}$ および $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cl}$ より成る群から選ばれた。

【0020】

上記置換基の1個または複数個が(ヘテロ)脂肪族環残基(該脂肪族環残基は、場合によって飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも1つの置換基で置換された単環または多環系の環と縮合していてもよい)である限り、この残基は、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、(1, 2, 3, 6)-テトラヒドロピリジニル、アゼパニル、アゾカニル、ジアゼパニル、ジチオラニル、(1, 3, 4, 5)-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドリル、(3, 4)-ジヒドロ-1H-イソキノリニル、(1, 3, 4, 9)-テトラヒドロ[b]-カルボリニルおよび(1, 3)-チアゾリジニルから成る群から選択することができる。

【0021】

非置換か、一つ以上の置換基で置換されていてもよく、単環系または二環系と縮合している好適な(ヘテロ)脂肪族環残基の例としては、たとえば(4, 5, 6, 7)-テトラヒドロイソオキサゾロ[5, 4-c]ピリジニル、(2, 3)-ジヒドロ-1H-インデニル、3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプチル、3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、6-アザビシクロ[3. 3. 1]ヘプチル、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、イソインドリル、インドリル、(1, 2, 3, 4)-テトラヒドロキノリニル、(1, 2, 3, 4)-テトラヒドロイソキノリニル、(2, 3)-ジヒドロ-1H-イソインドリル、(1, 2, 3, 4)-テトラヒドロナフチル、(2, 3)-ジヒドロベンゾ[1. 4]ジオキシニル、ベンゾ[1. 3]ジオキシソリル、(1, 4)-ベンゾジオキサニル、(2, 3)-ジヒドロチエノ[3, 4-b][1, 4]ジオキシニル、(3, 4)-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1. 4]オキサジニル、オクタヒドロ-1H-イソインドリルおよびオクタヒドロ-ピロロ[3, 4-c]ピロリルを挙げることができる。

【0022】

本発明による(ヘテロ)脂肪族環残基は、二つの環の共通炭素原子を介して、さらにもう一つの(ヘテロ)脂肪族環残基と共に一つのスピロ環残基を形成する。

【0023】

好ましいスピロ環としては、たとえば6-アザスピロ[2. 5]オクチル残基、8-アザスピロ[4. 5]デシル残基および1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]-2-デセニル残基を挙げることができる。

【0024】

特に好ましい(ヘテロ)脂肪族環残基は、場合によって、それぞれ、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$ 、

)_2 , $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, $=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ オキシセニル、 $-\text{O}-\text{CH}_2$ オキシセニル、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{N}-[\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5]$ フェニル、 $-\text{N}[\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3]$ フェニル、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{NH}$ フェニル、 $-\text{N}(\text{CH}_3)$ フェニル、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)$ フェニル、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)$ フェニル、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, (4, 5) ジヒドロイソキサゾール、チアゾール、(1, 2, 5) チアジアゾリル、チエニル、フェネチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、ピペリジニル、ピロリジニル、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)$

10 $-\text{ピリジニル}$, $-\text{ピリジニル}$, $-\text{O}$ フェニル、 $-\text{O}$ ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい(ここで、オキシセタニル、(4, 5) ジヒドロイソオキサゾール、チアゾリル、(1, 2, 5) チアジアゾリル、チエニル、フェネチル、 $-\text{N}-[\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5]$ フェニル、 $-\text{N}-[\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3]$ フェニル、 $-\text{NH}$ フェニル、 $-\text{N}(\text{CH}_3)$ フェニル、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)$ フェニル、 $-(\text{CH}_2)$

20 $-\text{ピリジニル}$, $-\text{ピリジニル}$, $-\text{O}$ フェニル、 $-\text{O}$ ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環部分は、それぞれ、F、Cl、Br、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CF}_3$ 、フェニルおよび $-\text{O}$ ベンジルから成る群から、それぞれ独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)。

【0025】

上記置換基の一つ以上がアリール残基を表す場合、この残基は、好ましくはフェニルおよびナフチル(1-ナフチルおよび2-ナフチル)から成る群から選択することができる。

【0026】

上記置換基の一つ以上がヘテロアリール残基を表す場合、この残基は、好ましくはテトラゾリル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアゾリル、ピリジニル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾキサゾール、ベンズイソキサゾール、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、キノキサリニル、キノリニルおよびイソキノリニルから成る群から選択することができる。

【0027】

非置換か、一つ以上の置換基で置換されていてもよく、単環または二環系の環と縮合していてもよい好適なアリール残基およびヘテロアリール残基としては、たとえばイソインドリル、インドリル、(1, 2, 3, 4) テトラヒドロキノリニル、(1, 2, 3, 4) テトラヒドロイソキノリニル、(2, 3) ジヒドロ-1*H*-イソインドリル、(1, 2, 3, 4) テトラヒドロナフチル、(2, 3) ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル、(2, 3) ジヒドロチエノ[3, 4-*b*][1, 4]ジオキシニル、ベンゾ[1, 3]ジオキシニルおよび(1, 4) ベンゾジオキシニルを挙げることができる。

【0028】

特に好ましくは、アリール残基またはヘテロアリール残基は、場合によって、それぞれ、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$

10

20

30

40

50

, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-NH-CH_3$, $-NH-C_2H_5$, $-NH-C(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-NH-S(=O)_2-CH_3$, $-NH-S(=O)_2-C_2H_5$, $-NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)-O-CH_3$, $-NH-C(=O)-O-C_2H_5$, $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-H$, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-CH_3$, $-C(=O)-NH-C_2H_5$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$, $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい（ここで、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環の部分は、それぞれ、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 $tert$ -ブチル、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、フェニルおよび $-O$ -ベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）。

10

【0029】

多環系、たとえば二環系が存在する場合、種々の環は、それぞれ相互に独立して、飽和度が違っていてもよく、すなわち、飽和であってもよいし、不飽和であってもよい。好ましくは、多環系は二環系である。

20

【0030】

単環または多環系の環と縮合したアリール残基としては、たとえば(1, 3)-ベンゾジオキサリルおよび(1, 4)-ベンゾジオキサニルを挙げることができる。

【0031】

1個または複数個の上記置換基が単環または多環系の環を含む場合、この環系は、好ましくは、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、 $-S-CH(CH_3)_2$ 、 $-S-C(CH_3)_3$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-NH-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-N(CH_3)(C_2H_5)$ 、 $-NH-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-NH-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-CH_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$ 、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい（ここで、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環部分は、それぞれ、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、フェニルおよび $-O$ -ベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）。

30

40

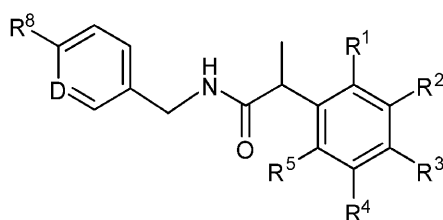
【0032】

好ましくは、一般式 Ia

50

【 0 0 3 3 】

【 化 3 】



1a,

【 0 0 3 4 】

(式中、

DはNまたはCHを表し、

R¹およびR²は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{7\ 1}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{2\ 9}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{3\ 0}-\text{O}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{NR}^{6\ 6}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 5}-$ ； $-\text{NR}^{6\ 6}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 5}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ， $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

またはR²およびR³は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CR}^{2\ 8}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{6\ 2}-$ ； $-\text{CR}^{2\ 8}=\text{N}-\text{NR}^{6\ 2}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{2\ 9}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{3\ 0}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{6\ 4}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{NR}^{6\ 6}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 5}-$ ； $-\text{NR}^{6\ 6}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 5}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{6\ 7}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ ， $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

またはR³およびR⁴は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CR}^{2\ 8}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{6\ 2}-$ ； $-\text{CR}^{2\ 8}=\text{N}-\text{NR}^{6\ 2}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 3}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{2\ 9}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{3\ 0}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{6\ 4}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{NR}^{6\ 6}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6\ 5}-$ ； $-\text{NR}^{6\ 6}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{6\ 5}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{6\ 7}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ ， $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ お

10

20

30

40

50

よび $-O-CH_2-CH_2-NH-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

または R^4 および R^5 は、一緒になって、 $-CH=N-NH-$ ； $-CH=N-NR^{71}-$ ； $-S-C(=S)-NH-$ ； $-O-C(=S)-NH-$ ； $-S-C(=O)-NH-$ ； $-O-C(=O)-NH-$ ； $-S-C(=S)-NR^{63}-$ ； $-O-C(=S)-NR^{63}-$ ； $-S-C(=O)-NR^{63}-$ ； $-O-C(=O)-NR^{63}-$ ； $-S-CH=N-$ ； $-S-CR^{29}=N-$ ； $-N=CH-O-$ ； $-N=CR^{30}-O-$ ； $-NH-C(=O)-NH-$ ； $-NH-C(=S)-NH-$ ； $-NR^{66}-C(=O)-NR^{65}-$ ； $-NR^{66}-C(=S)-NR^{65}-$ ； $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ； $-O-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH_2-O-$ ， $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH_2-NH-$ および $-CH=CH-N=CH-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{16}$ ， $-SR^{17}$ を表すか、またはメチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^8 は、 $-SF_5$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $tert$ -ブチル残基または $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$ を表し、

R^{16} および R^{17} は、相互に独立してそれぞれ、メチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、エチル、 $-CF_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 3 -ペンチル、 n -ヘプチル、 4 -ヘプチル、 n -オクチル、 n -ノニル、 5 -ノニル、 $(2, 6)$ -ジメチルヘプト-4-イル、 3 -メチルブチル、 n -ヘキシルおよび $(3, 3)$ -ジメチルブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{28} は F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ を表すか、またはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{29} および R^{30} は、相互に独立して、それぞれ、 $-NH-C(=O)-R^{31}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^{32}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ 、 $-S-R^{34}$ を表すか、またはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} および R^{67} は、相互に独立して、それぞれメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびイソブチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{71} はフェニル、ナフチル、チエニル、フラニルおよびピリジニルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ 基を介して結合していてもよいし、および／または、それぞれ、非置換か、または場合によって F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、 $-S-CH(CH_3)_2$ 、 $-S-C(CH_3)_3$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される 1 、 2 、 3 、 4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい）を表す）

で表され、

10

20

30

40

50

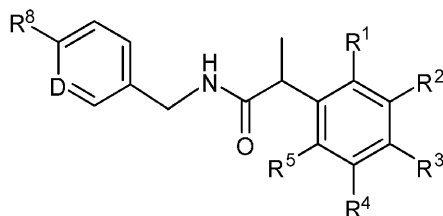
それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、化合物である。

【0035】

特に好ましくは、一般式 I a

【0036】

【化4】



Ia,

【0037】

(式中、

DはNまたはCHを表し、

R¹ および R² は、一緒になって、CH=N-NH-；-CH=N-NR^{7 1}-；-S-
-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-
C(=O)-NH-；-S-C(=S)-NR^{6 3}-；-O-C(=S)-NR^{6 3}-；
-S-C(=O)-NR^{6 3}-；-O-C(=O)-NR^{6 3}-；-S-CH=N-；-
S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-NH-C(=O)-
NH-；-NH-C(=S)-NH-；-NR^{6 6}-C(=O)-NR^{6 5}-；-NR^{6 6}-
C(=S)-NR^{6 5}-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-O-
；-O-CH₂-CH₂-O-， -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-
CH₂-NH-および-CH=CH-N=CH-より成る群から選ばれた残基（該残基は
基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

または R² および R³ は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CR^{2 8}=N-NH
-；-CH=N-NR^{6 2}-；-CR^{2 8}=N-NR^{6 2}-；-S-C(=S)-NH-
；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；
-S-C(=S)-NR^{6 3}-；-O-C(=S)-NR^{6 3}-；-S-C(=O)-N
R^{6 3}-；-O-C(=O)-NR^{6 3}-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；
-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-N=CH-NH-；-N=CH-NR^{6 4}
-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-NR^{6 6}-C(=O)
) -NR^{6 5}-；-NR^{6 6}-C(=S)-NR^{6 5}-；-N=N-NH-；-N=N-
NR^{6 7}-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-O-；-CH₂-CH
2-NH-， -CH₂-CH₂-CH₂-NH， -CH₂-C(=O)-NH， -CH₂
-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-
CH₂-O-；-N=N-CH=CH-；-N=CH-N=CH-；-N=CH-CH=N
-；-CH=CH-CH=N-；-CH=CH-N=CH-；-CH=N-N=CH-お
よび-O-CH₂-CH₂-NH-より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任
意の方向で結合する）を表すか、

または R³ および R⁴ は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CR^{2 8}=N-NH
-；-CH=N-NR^{6 2}-；-CR^{2 8}=N-NR^{6 2}-；-S-C(=S)-NH-
；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；
-S-C(=S)-NR^{6 3}-；-O-C(=S)-NR^{6 3}-；-S-C(=O)-N
R^{6 3}-；-O-C(=O)-NR^{6 3}-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；
-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-N=CH-NH-；-N=CH-NR^{6 4}

10

20

30

40

50

— ; —NH—C(=O)—NH— ; —NH—C(=S)—NH— ; —NR^{6 6}—C(=O)—NR^{6 5}— ; —NR^{6 6}—C(=S)—NR^{6 5}— ; —N=N—NH— ; —N=N—NR^{6 7}— ; —O—CH₂—C(=O)—NH— ; —O—CH₂—O— ; —CH₂—CH₂—NH—, —CH₂—CH₂—CH₂—NH, —CH₂—C(=O)—NH, —CH₂—CH₂—C(=O)—NH— ; —O—CH₂—CH₂—O— ; —O—CH₂—CH₂—CH₂—O— ; —N=N—CH=CH— ; —N=CH—N=CH— ; —N=CH—CH=N— ; —CH=CH—CH=N— ; —CH=CH—N=CH— ; —CH=N—N=CH—および—O—CH₂—CH₂—NH—より成る群から選ばれた残基(該残基は基本骨格と任意の方向で結合する)を表すか、

またはR⁴およびR⁵は、一緒になって、—CH=N—NH— ; —CH=N—NR^{7 1}— ; —S—C(=S)—NH— ; —O—C(=S)—NH— ; —S—C(=O)—NH— ; —O—C(=O)—NH— ; —S—C(=S)—NR^{6 3}— ; —O—C(=S)—NR^{6 3}— ; —S—CH=N— ; —S—CR^{2 9}=N— ; —N=CH—O— ; —N=CR^{3 0}—O— ; —NH—C(=O)—NH— ; —NH—C(=S)—NH— ; —NR^{6 6}—C(=O)—NR^{6 5}— ; —NR^{6 6}—C(=S)—NR^{6 5}— ; —O—CH₂—C(=O)—NH— ; —O—CH₂—O— ; —O—CH₂—CH₂—O—, —O—CH₂—CH₂—CH₂—O— ; —O—CH₂—CH₂—NH—および—CH=CH—N=CH—より成る群から選ばれた残基(該残基は基本骨格と任意の方向で結合する)を表し、

そしてR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、H、—OR^{1 6}、—SR^{1 7}を表すか、またはメチル、—CF₃、—CHF₂、—CH₂F、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{1 6}およびR^{1 7}は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルおよびn-ペンチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{2 8}は、F、Cl、BrまたはIを表し、

R^{2 9}およびR^{3 0}は、相互に独立して、それぞれ—NH—C(=O)—R^{3 1}、—NH₂、—NH—S(=O)₂—R^{3 2}、—NH—C(=O)—O—R^{3 3}または—S—R^{3 4}を表し、

R^{3 1}、R^{3 2}、R^{3 3}およびR^{3 4}は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルおよびn-ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

そしてR^{6 2}、R^{6 3}、R^{6 4}、R^{6 5}、R^{6 6}およびR^{6 7}は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルおよびn-ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{7 1}はフェニル、ナフチル、チエニル、フラニルおよびピリジニルより成る群から選ばれた残基(該残基は、それぞれ、—(CH₂)—、—(CH₂)₂—または—(CH₂)₃—基を介して結合していてもよいし、および/または、それぞれ、非置換か、または場合によってF、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、—SF₅、—OH、—O—CH₃、—O—C₂H₅、—O—CH(CH₃)₂、—O—C(CH₃)₃、—NH₂、—NO₂、—O—CF₃、—S—CF₃、—SH、—S—CH₃、—S—C₂H₅、—S—CH(CH₃)₂、—S—C(CH₃)₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、—O—フェニル、—O—ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)を表す)

で表され、

それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチ

10

20

30

40

50

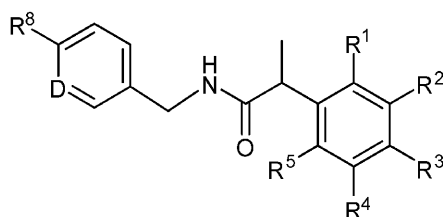
オマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、化合物である。

【0038】

全く好ましくは、一般式 I a

【0039】

【化5】



Ia,

【0040】

(式中、

DはNまたはCHを表し、

R¹およびR²は、一緒になって、-S-CH=N-、-S-CR^{2 9}=N-、-N=CH-O-および-N=CR^{3 0}-O-より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

またはR²およびR³は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CR^{2 8}=N-NH-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-N=CH-NH-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-N=N-NH-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-N=CH-CH=N-；-CH=CH-CH=N-；-CH=CH-N=CH-；-CH=N-N=CH-および-O-CH₂-CH₂-NH-より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

またはR³およびR⁴は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CR^{2 8}=N-NH-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-N=CH-NH-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-N=N-NH-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-N=CH-CH=N-；-CH=CH-CH=N-；-CH=CH-N=CH-；-CH=N-N=CH-および-O-CH₂-CH₂-NH-より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

またはR⁴およびR⁵は、一緒になって、-S-CH=N-、-S-CR^{2 9}=N-、-N=CH-O-およびN=CR^{3 0}-O-より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

そしてR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、H、-OR^{1 6}、-SR^{1 7}を表すか、またはメチル、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R⁸は、-SF₅、-O-CF₃、-CF₃、tert-ブチルまたは-C(CH₃)₂(CH₂OH)を表し、

R^{1 6}およびR^{1 7}は、相互に独立してそれぞれ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルおよびn-ペンチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{28} は F、Cl、Br または I を表し、

R^{29} は、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{33}$ または $-\text{S}-\text{R}^{34}$ を表し、

R^{30} は $-\text{NH}_2$ を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび *n*-ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、そして

R^{71} はフェニル残基（該残基は、 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ または $-(\text{CH}_2)_3-$ 基を介して結合していてもよいし、および／または、それぞれ、非置換か、または場合によって、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルから成る群から、相互に独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で）を表す）

10

で表され、

それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、化合物である。

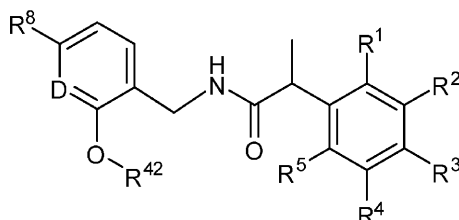
20

【0041】

好ましくは、一般式 I b

【0042】

【化6】



Ib,

30

【0043】

(式中、

D は N または CH を表し、

R^1 および R^2 は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$ ； $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ， $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

40

または R^2 および R^3 は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$ ； $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{64}$

50

— ; —NH—C(=O)—NH— ; —NH—C(=S)—NH— ; —NR^{6 6}—C(=O)—NR^{6 5}— ; —NR^{6 6}—C(=S)—NR^{6 5}— ; —N=N—NH— ; —N=N—NR^{6 7}— ; —O—CH₂—C(=O)—NH— ; —O—CH₂—O— ; —CH₂—CH₂—NH—, —CH₂—CH₂—CH₂—NH, —CH₂—C(=O)—NH, —CH₂—CH₂—C(=O)—NH— ; —O—CH₂—CH₂—O— ; —O—CH₂—CH₂—CH₂—O— ; —N=N—CH=CH— ; —N=CH—N=CH— ; —N=CH—CH=N— ; —CH=CH—CH=N— ; —CH=CH—N=CH— ; —CH=N—N=CH—および—O—CH₂—CH₂—NH—より成る群から選ばれた残基(該残基は基本骨格と任意の方向で結合する)を表すか、

またはR³およびR⁴は、一緒になって、—CH=N—NH— ; —CR^{2 8}=N—NH— ; —CH=N—NR^{6 2}— ; —CR^{2 8}=N—NR^{6 2}— ; —S—C(=S)—NH— ; —O—C(=S)—NH— ; —S—C(=O)—NH— ; —O—C(=O)—NH— ; —S—C(=S)—NR^{6 3}— ; —O—C(=S)—NR^{6 3}— ; —S—C(=O)—NR^{6 3}— ; —O—C(=O)—NR^{6 3}— ; —S—CH=N— ; —S—CR^{2 9}=N— ; —N=CH—O— ; —N=CR^{3 0}—O— ; —N=CH—NH— ; —N=CH—NR^{6 4}— ; —NH—C(=O)—NH— ; —NH—C(=S)—NH— ; —NR^{6 6}—C(=O)—NR^{6 5}— ; —NR^{6 6}—C(=S)—NR^{6 5}— ; —N=N—NH— ; —N=N—NR^{6 7}— ; —O—CH₂—C(=O)—NH— ; —O—CH₂—O— ; —CH₂—CH₂—NH—, —CH₂—CH₂—CH₂—NH, —CH₂—C(=O)—NH, —CH₂—CH₂—C(=O)—NH— ; —O—CH₂—CH₂—O— ; —O—CH₂—CH₂—CH₂—O— ; —N=N—CH=CH— ; —N=CH—N=CH— ; —N=CH—CH=N— ; —CH=CH—CH=N— ; —CH=CH—N=CH— ; —CH=N—N=CH—および—O—CH₂—CH₂—NH—より成る群から選ばれた残基(該残基は基本骨格と任意の方向で結合する)を表すか、

またはR⁴およびR⁵は、一緒になって、—CH=N—NH— ; —CH=N—NR^{7 1}— ; —S—C(=S)—NH— ; —O—C(=S)—NH— ; —S—C(=O)—NH— ; —O—C(=O)—NH— ; —S—C(=S)—NR^{6 3}— ; —O—C(=S)—NR^{6 3}— ; —S—C(=O)—NR^{6 3}— ; —O—C(=O)—NR^{6 3}— ; —S—CH=N— ; —S—CR^{2 9}=N— ; —N=CH—O— ; —N=CR^{3 0}—O— ; —NH—C(=O)—NH— ; —NH—C(=S)—NH— ; —NR^{6 6}—C(=O)—NR^{6 5}— ; —NR^{6 6}—C(=S)—NR^{6 5}— ; —O—CH₂—C(=O)—NH— ; —O—CH₂—O— ; —O—CH₂—CH₂—O—, —O—CH₂—CH₂—CH₂—O— ; —O—CH₂—CH₂—NH—および—CH=CH—N=CH—より成る群から選ばれた残基(該残基は基本骨格と任意の方向で結合する)を表し、

そしてR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、H、F、Cl、Br、I、—CF₃、—CN、—OR^{1 6}、—SR^{1 7}を表すか、またはメチル、—CF₃、—CHF₂、—CH₂F、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R⁸は、—SF₅、—O—CF₃、—CF₃、tert-ブチルまたは—C(CH₃)₂(CH₂OH)を表し、

R^{1 6}およびR^{1 7}は、相互に独立してそれぞれ、メチル、—CF₃、—CHF₂、—CH₂F、エチル、—CF₂—CH₃、—CH₂—CF₃、—C₂F₅、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、3-ペンチル、n-ヘプチル、4-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、5-ノニル、(2, 6)-ジメチルヘプト-4-イル、3-メチルブチル、n-ヘキシルおよび(3, 3)-ジメチルブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{2 8}はF、Cl、Br、I、—CF₃、—CN、—NH₂を表すか、またはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルおよびn-ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{29} および R^{30} は、相互に独立して、それぞれ $-NH-C(=O)-R^{31}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^{32}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ 、 $-S-R^{34}$ を表すか、またはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび *n*-ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび *n*-ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{42} は、メチル、 $-CH_2-O-CH_3$ 、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、3-ペンチル、*n*-ヘキシル、(3, 3)-ジメチルブチル、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-C_2H_5$ および $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3$ より成る群から選ばれた残基を表すか、

または 2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデニル、シクロプロピル、オキセタニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゾカニルおよびチオモルホリニルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、場合によって、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていて

もよい）を表し、
 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} および R^{67} は、相互に独立して、それぞれ $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびイソブチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、そして

R^{71} はフェニル、ナフチル、チエニル、フラニルおよびピリジニルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ 基を介して結合していてもよいし、および／または、それぞれ、非置換か、または場合によって、F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-O-C(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-CH(CH_3)_2$, $-S-C(CH_3)_3$, メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていて

もよい）を表す）で表され、

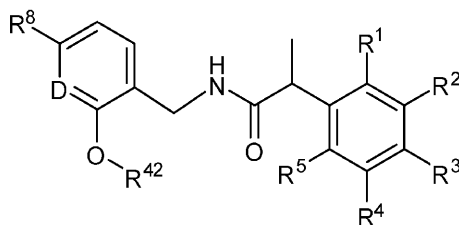
それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、

【0044】

特に好ましくは、一般式 I b

【0045】

【化 7】



1b,

【0046】

(式中、

DはNまたはCHを表し、

R¹およびR²は、一緒になって、CH=N-NH-；-CH=N-NR^{7 1}-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-C(=S)-NR^{6 3}-；-O-C(=S)-NR^{6 3}-；-S-C(=O)-NR^{6 3}-；-O-C(=O)-NR^{6 3}-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-NR^{6 6}-C(=O)-NR^{6 5}-；-NR^{6 6}-C(=S)-NR^{6 5}-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-O-，-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-NH-および-CH=CH-N=CH-より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

またはR²およびR³は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CR^{2 8}=N-NH-；-CH=N-NR^{6 2}-；-CR^{2 8}=N-NR^{6 2}-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-C(=S)-NR^{6 3}-；-O-C(=S)-NR^{6 3}-；-S-C(=O)-NR^{6 3}-；-O-C(=O)-NR^{6 3}-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-N=CH-NH-；-N=CH-NR^{6 4}-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-NR^{6 6}-C(=O)-NR^{6 5}-；-NR^{6 6}-C(=S)-NR^{6 5}-；-N=N-NH-；-N=N-NR^{6 7}-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-O-；-CH₂-CH₂-NH-，-CH₂-CH₂-CH₂-NH，-CH₂-C(=O)-NH，-CH₂-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-N=N-CH=CH-；-N=CH-N=CH-；-N=CH-CH=N-；-CH=CH-CH=N-；-CH=CH-N=CH-；-CH=N-N=CH-および-O-CH₂-CH₂-NH-より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

またはR³およびR⁴は、一緒になって、-CH=N-NH-；-CR^{2 8}=N-NH-；-CH=N-NR^{6 2}-；-CR^{2 8}=N-NR^{6 2}-；-S-C(=S)-NH-；-O-C(=S)-NH-；-S-C(=O)-NH-；-O-C(=O)-NH-；-S-C(=S)-NR^{6 3}-；-O-C(=S)-NR^{6 3}-；-S-C(=O)-NR^{6 3}-；-O-C(=O)-NR^{6 3}-；-S-CH=N-；-S-CR^{2 9}=N-；-N=CH-O-；-N=CR^{3 0}-O-；-N=CH-NH-；-N=CH-NR^{6 4}-；-NH-C(=O)-NH-；-NH-C(=S)-NH-；-NR^{6 6}-C(=O)-NR^{6 5}-；-NR^{6 6}-C(=S)-NR^{6 5}-；-N=N-NH-；-N=N-NR^{6 7}-；-O-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-O-；-CH₂-CH₂-NH-，-CH₂-CH₂-CH₂-NH，-CH₂-C(=O)-NH，-CH₂-CH₂-C(=O)-NH-；-O-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-N=N-CH=CH-；-N=CH-N=CH-；-N=CH-CH=N-；-CH=CH-CH=N-；-CH=CH-N=CH-；-CH=N-N=CH-お

10

20

30

40

50

よび $-O-CH_2-CH_2-NH-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

または R^4 および R^5 は、一緒になって、 $-CH=N-NH-$ ； $-CH=N-NR^{71}-$ ； $-S-C(=S)-NH-$ ； $-O-C(=S)-NH-$ ； $-S-C(=O)-NH-$ ； $-O-C(=O)-NH-$ ； $-S-C(=S)-NR^{63}-$ ； $-O-C(=S)-NR^{63}-$ ； $-S-C(=O)-NR^{63}-$ ； $-O-C(=O)-NR^{63}-$ ； $-S-CH=N-$ ； $-S-CR^{29}=N-$ ； $-N=CH-O-$ ； $-N=CR^{30}-O-$ ； $-NH-C(=O)-NH-$ ； $-NH-C(=S)-NH-$ ； $-NR^{66}-C(=O)-NR^{65}-$ ； $-NR^{66}-C(=S)-NR^{65}-$ ； $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ； $-O-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH_2-O-$ ， $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH_2-NH-$ および $-CH=CH-N=CH-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、 H 、 $-OR^{16}$ ， $-SR^{17}$ を表すか、またはメチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^8 は、 $-SF_5$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $tert$ -ブチルまたは $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$ を表し、

R^{16} および R^{17} は、相互に独立してそれぞれ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{28} は F 、 Cl 、 Br または I を表し、

R^{29} および R^{30} は、相互に独立して、それぞれ $-NH-C(=O)-R^{31}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^{32}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ または $S-R^{34}$ を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{42} は、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 3 -ペンチル、 n -ヘキシルおよび $(3,3)$ -ジメチルブチルより成る群から選ばれた残基を表すか、

またはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、場合によって、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される 1 、 2 、 3 、 4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} および R^{67} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 $tert$ -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびイソブチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、そして

R^{71} はフェニル、ナフチル、チエニル、フラニルおよびピリジニルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ 基を介して結合していてもよいし、および／または、それぞれ、非置換か、または場合によって、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SC_2H_5$ 、 $-SCH(CH_3)_2$ 、 $-SC(CH_3)_3$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される 1 、 2 、 3 、 4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい）を表す）

で表され、

10

20

30

40

50

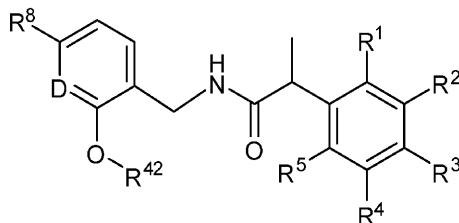
それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、化合物である。

【0047】

全く好ましくは、一般式 I b

【0048】

【化8】



Ib,

【0049】

(式中、

DはNまたはCHを表し、

R¹およびR²は、一緒になって、 $-S-CH=N-$ 、 $-S-CR^{2,9}=N-$ 、 $-N=CH-O-$ および $-N=CR^{3,0}-O-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

またはR²およびR³は、一緒になって、 $-CH=N-NH-$ ； $-CR^{2,8}=N-NH-$ ； $-S-C(=S)-NH-$ ； $-O-C(=S)-NH-$ ； $-S-C(=O)-NH-$ ； $-O-C(=O)-NH-$ ； $-S-CH=N-$ ； $-S-CR^{2,9}=N-$ ； $-N=CH-O-$ ； $-N=CR^{3,0}-O-$ ； $-N=CH-NH-$ ； $-NH-C(=O)-NH-$ ； $-NH-C(=S)-NH-$ ； $-N=N-NH-$ ； $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ； $-O-CH_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ； $-N=CH-CH=N-$ ； $-CH=CH-CH=N-$ ； $-CH=CH-N=CH-$ ； $-CH=N-N=CH-$ および $-O-CH_2-CH_2-NH-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

またはR³およびR⁴は、一緒になって、 $-CH=N-NH-$ ； $-CR^{2,8}=N-NH-$ ； $-S-C(=S)-NH-$ ； $-O-C(=S)-NH-$ ； $-S-C(=O)-NH-$ ； $-O-C(=O)-NH-$ ； $-S-CH=N-$ ； $-S-CR^{2,9}=N-$ ； $-N=CH-O-$ ； $-N=CR^{3,0}-O-$ ； $-N=CH-NH-$ ； $-NH-C(=O)-NH-$ ； $-NH-C(=S)-NH-$ ； $-N=N-NH-$ ； $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ； $-O-CH_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ； $-N=CH-CH=N-$ ； $-CH=CH-CH=N-$ ； $-CH=CH-N=CH-$ ； $-CH=N-N=CH-$ および $-O-CH_2-CH_2-NH-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

またはR⁴およびR⁵は、一緒になって、 $-S-CH=N-$ 、 $-S-CR^{2,9}=N-$ 、 $-N=CH-O-$ および $-N=CR^{3,0}-O-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

そしてR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、H、 $-OR^{1,6}$ 、 $-SR^{1,7}$ を表すか、またはメチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R⁸は、 $-SF_5$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、tert-ブチルまたは $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$ を表し、

10

20

30

40

50

R^{16} および R^{17} は、相互に独立してそれぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび *n*-ペンチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{28} は F、Cl、Br または I を表し、

R^{29} は、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{33}$ または $\text{S}-\text{R}^{34}$ を表し、

R^{30} は $-\text{NH}_2$ を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび *n*-ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

10

R^{42} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、3-ペンチル、*n*-ヘキシルおよび (3, 3)-ジメチルブチルより成る群から選ばれた残基を表すか、

またはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、場合によって、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^{71} はフェニル残基（該残基は、 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ または $-(\text{CH}_2)_3-$ 基を介して結合していてもよいし、および／または、それぞれ、非置換か、または場合によって、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルから成る群から、相互に独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で）を表す）

20

で表され、

それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、

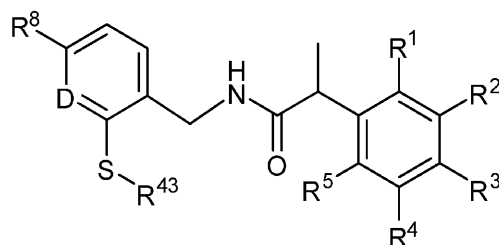
30

【0050】

好ましくは、一般式 Ic

【0051】

【化9】



Ic,

40

【0052】

(式中、

D は N または CH を表し、

R^1 および R^2 は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$

50

—NH—；—NH—C(=S)—NH—；—NR^{6 6}—C(=O)—NR^{6 5}—；—NR^{6 6}—C(=S)—NR^{6 5}—；—O—CH₂—C(=O)—NH—；—O—CH₂—O—；—O—CH₂—CH₂—O—，—O—CH₂—CH₂—CH₂—O—；—O—CH₂—CH₂—NH—および—CH=CH—N=CH—より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

またはR²およびR³は、一緒になって、—CH=N—NH—；—CR^{2 8}=N—NH—；—CH=N—NR^{6 2}—；—CR^{2 8}=N—NR^{6 2}—；—S—C(=S)—NH—；—O—C(=S)—NH—；—S—C(=O)—NH—；—O—C(=O)—NH—；—S—C(=S)—NR^{6 3}—；—O—C(=S)—NR^{6 3}—；—S—C(=O)—NR^{6 3}—；—O—C(=O)—NR^{6 3}—；—S—CH=N—；—S—CR^{2 9}=N—；—N=CH—O—；—N=CR^{3 0}—O—；—N=CH—NH—；—N=CH—NR^{6 4}—；—NH—C(=O)—NH—；—NH—C(=S)—NH—；—NR^{6 6}—C(=O)—NR^{6 5}—；—NR^{6 6}—C(=S)—NR^{6 5}—；—N=N—NH—；—N=N—NR^{6 7}—；—O—CH₂—C(=O)—NH—；—O—CH₂—O—；—CH₂—CH₂—NH—，—CH₂—CH₂—CH₂—NH，—CH₂—C(=O)—NH，—CH₂—CH₂—C(=O)—NH—；—O—CH₂—CH₂—O—；—O—CH₂—CH₂—CH₂—O—；—N=N—CH=CH—；—N=CH—N=CH—；—N=CH—CH=N—；—CH=CH—CH=N—；—CH=CH—N=CH—；—CH=N—N=CH—および—O—CH₂—CH₂—NH—より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

またはR³およびR⁴は、一緒になって、—CH=N—NH—；—CR^{2 8}=N—NH—；—CH=N—NR^{6 2}—；—CR^{2 8}=N—NR^{6 2}—；—S—C(=S)—NH—；—O—C(=S)—NH—；—S—C(=O)—NH—；—O—C(=O)—NH—；—S—C(=S)—NR^{6 3}—；—O—C(=S)—NR^{6 3}—；—S—C(=O)—NR^{6 3}—；—O—C(=O)—NR^{6 3}—；—S—CH=N—；—S—CR^{2 9}=N—；—N=CH—O—；—N=CR^{3 0}—O—；—N=CH—NH—；—N=CH—NR^{6 4}—；—NH—C(=O)—NH—；—NH—C(=S)—NH—；—NR^{6 6}—C(=O)—NR^{6 5}—；—NR^{6 6}—C(=S)—NR^{6 5}—；—N=N—NH—；—N=N—NR^{6 7}—；—O—CH₂—C(=O)—NH—；—O—CH₂—O—；—CH₂—CH₂—NH—，—CH₂—CH₂—CH₂—NH，—CH₂—C(=O)—NH，—CH₂—CH₂—C(=O)—NH—；—O—CH₂—CH₂—O—；—O—CH₂—CH₂—CH₂—O—；—N=N—CH=CH—；—N=CH—N=CH—；—N=CH—CH=N—；—CH=CH—CH=N—；—CH=CH—N=CH—；—CH=N—N=CH—および—O—CH₂—CH₂—NH—より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

またはR⁴およびR⁵は、一緒になって、—CH=N—NH—；—CH=N—NR^{7 1}—；—S—C(=S)—NH—；—O—C(=S)—NH—；—S—C(=O)—NH—；—O—C(=O)—NH—；—S—C(=S)—NR^{6 3}—；—O—C(=S)—NR^{6 3}—；—S—C(=O)—NR^{6 3}—；—O—C(=O)—NR^{6 3}—；—S—CH=N—；—S—CR^{2 9}=N—；—N=CH—O—；—N=CR^{3 0}—O—；—NH—C(=O)—NH—；—NH—C(=S)—NH—；—NR^{6 6}—C(=O)—NR^{6 5}—；—NR^{6 6}—C(=S)—NR^{6 5}—；—O—CH₂—C(=O)—NH—；—O—CH₂—O—；—O—CH₂—CH₂—O—，—O—CH₂—CH₂—CH₂—O—；—O—CH₂—CH₂—NH—および—CH=CH—N=CH—より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

そしてR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、H、F、Cl、Br、I、—CF₃、—CN、—OR^{1 6}、—SR^{1 7}を表すか、またはメチル、—CF₃、—CHF₂、—CH₂F、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^8 は、 $-SF_5$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、*tert*-ブチルまたは $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$ を表し、

R^{16} および R^{17} は、相互に独立してそれぞれ、メチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、エチル、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、3-ペンチル、*n*-ヘプチル、4-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、5-ノニル、(2, 6)-ジメチルヘプト-4-イル、3-メチルブチル、*n*-ヘキシルおよび(3, 3)-ジメチルブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{28} は F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ を表すか、またはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび *n*-ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{29} および R^{30} は、相互に独立して、それぞれ $-NH-C(=O)-R^{31}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^{32}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ 、 $-S-R^{34}$ を表すか、またはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび *n*-ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび *n*-ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{43} は、メチル、 $-CH_2-O-CH_3$ 、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、3-ペンチル、*n*-ヘキシル、(3, 3)-ジメチルブチル、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-C_2H_5$ および $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3$ より成る群から選ばれた残基を表すか、

または2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデニル、シクロプロピル、オキセタニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゾカニルおよびチオモルホリニルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、場合によって、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} および R^{67} は、相互に独立して、それぞれ、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびイソブチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、そして

R^{71} はフェニル、ナフチル、チエニル、フラニルおよびピリジニルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ 基を介して結合していてもよいし、および／または、それぞれ、非置換か、または場合によってF、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SC_2H_5$ 、 $-SCH(CH_3)_2$ 、 $-SC(CH_3)_3$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）を表す）

で表され、

それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれそ

10

20

30

40

50

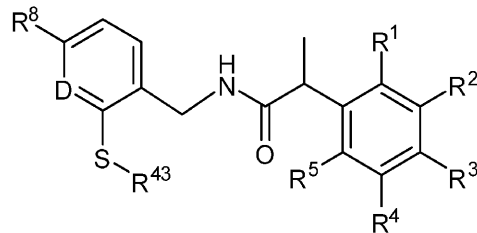
の対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、化合物である。

【0053】

特に好ましくは、一般式 I c

【0054】

【化10】



Ic,

10

【0055】

(式中、

DはNまたはCHを表し、

R¹およびR²は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{71}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$ ； $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ， $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ および $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

20

またはR²およびR³は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$ ； $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{64}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$ ； $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^{67}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ ， $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

30

40

またはR³およびR⁴は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$ ； $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NR}^{62}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{63}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{64}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{65}-$ ； $-\text{NR}^{66}-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^{65}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-$

50

または R^4 および R^5 は、一緒になって、 $-CH=N-NH-$ ； $-CH=N-NR^{71}-$ ； $-S-C(=S)-NH-$ ； $-O-C(=S)-NH-$ ； $-S-C(=O)-NH-$ ； $-O-C(=O)-NH-$ ； $-S-C(=S)-NR^{63}-$ ； $-O-C(=S)-NR^{63}-$ ； $-S-C(=O)-NR^{63}-$ ； $-O-C(=O)-NR^{63}-$ ； $-S-CH=N-$ ； $-S-CR^{29}=N-$ ； $-N=CH-O-$ ； $-N=CR^{30}-O-$ ； $-NH-C(=O)-NH-$ ； $-NH-C(=S)-NH-$ ； $-NR^{66}-C(=O)-NR^{65}-$ ； $-NR^{66}-C(=S)-NR^{65}-$ ； $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ； $-O-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH_2-O-$ ， $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH_2-NH-$ および $-CH=CH-N=CH-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

R⁸ は、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、tert-ブチルまたは $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OH})$ を表し、

R¹⁶ および R¹⁷ は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルおよびn-ペンチルより成る群から選ばれた残基を表し、

$R^{2\ 9}$ および $R^{3\ 0}$ は、相互に独立して、それぞれ、 $-NH-C(=O)-R^{3\ 1}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^{3\ 2}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{3\ 3}$ または $-S-R^{3\ 4}$ を表し、

$R^{3\ 1}$ 、 $R^{3\ 2}$ 、 $R^{3\ 3}$ および $R^{3\ 4}$ は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび *n*-ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R⁴³ は、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、3-ペンチル、n-ヘキシルおよび(3, 3)-ジメチルブチルより成る群から選ばれた残基を表すか、

またはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、場合によって、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^{6 2}、R^{6 3}、R^{6 4}、R^{6 5}、R^{6 6}およびR^{6 7}は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ブチル、sec-ブチルおよびイソブチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、そして

R⁷¹ はフェニル、ナフチル、チエニル、フラニルおよびピリジニルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、－(CH₂)－、－(CH₂)₂－または－(CH₂)₃－基を介して結合していてもよいし、および／または、それぞれ、非置換か、またはそれぞれ、F，Cl，Br，I，－CN，－CF₃，－SF₅，－OH，－O－CH₃，－O－C₂H₅，－O－CH(CH₃)₂，－O－C(CH₃)₃，－NH₂，－NO₂，－O－CF₃，－S－CF₃，－SH，－S－CH₃，－S－C₂H₅，－S－CH(CH₃)₂，－S－C(CH₃)₃）である。

$\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 $-\text{O}$ -フェニル、 $-\text{O}$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい) を表す)

で表され、

それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、
化合物である。

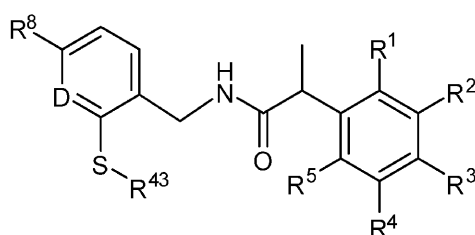
10

【0056】

全く好ましくは、一般式 I c

【0057】

【化11】



Ic,

20

【0058】

(式中、

D は N または CH を表し、

R^1 および R^2 は、一緒になって、 $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ および $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$ より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表すか、

または R^2 および R^3 は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表すか、

30

または R^3 および R^4 は、一緒になって、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{CR}^{28}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ ； $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表すか、

40

または R^4 および R^5 は、一緒になって、 $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{S}-\text{CR}^{29}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{O}-$ および $-\text{N}=\text{CR}^{30}-\text{O}-$ より成る群から選ばれた残基 (該残基は基本骨格と任意の方向で結合する) を表し、

そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ

50

、H、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{17}$ を表すか、またはメチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチルおよび*tert*-ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^8 は、 $-SF_5$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、*tert*-ブチルまたは $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$ を表し、

R^{16} および R^{17} は、相互に独立してそれぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび*n*-ペンチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{28} はF、Cl、BrまたはIを表し、

R^{29} は、 $-NH-C(=O)-R^{31}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^{32}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ または $S-R^{34}$ を表し、 10

R^{30} は $-NH_2$ を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび*n*-ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{43} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、3-ペンチル、*n*-ヘキシルおよび(3,3)-ジメチルブチルより成る群から選ばれた残基を表すか、

またはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルより成る群から選ばれた残基(該残基は、それぞれ、場合によって、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)を表し、 20

そして

R^{71} はフェニル残基(該残基は、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ 基を介して結合していてもよいし、および/または、それぞれ、非置換か、または場合によって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチルおよび*tert*-ブチルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で)を表す) 30

で表され、

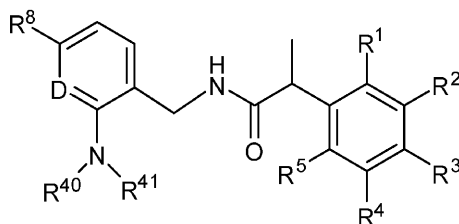
それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、化合物である。

【0059】

好ましくは、一般式Id

【0060】

【化12】



Id,

【0061】

(式中、

10

20

30

40

50

該残基は基本骨格と任意の方向で結合する)を表し、

そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、H、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{17}$ を表すか、またはメチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^8 は、 $-SF_5$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $tert$ -ブチルまたは $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$ を表し、

R^{16} および R^{17} は、相互に独立してそれぞれ、メチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、エチル、 $-CF_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘプチル、4-ヘプチル、 n -オクチル、 n -ノニル、5-ノニル、(2, 6)-ジメチルヘプト-4-イル、3-メチルブチル、 n -ヘキシルおよび(3, 3)-ジメチルブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{28} はF、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ を表すか、またはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{29} および R^{30} は、相互に独立して、それぞれ $-NH-C(=O)-R^{31}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^{32}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ 、 $-S-R^{34}$ を表すか、またはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{40} および R^{41} は、相互に独立して、それぞれ、

メチル、 $-CH_2-O-CH_3$ 、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、(3, 3)-ジメチルブチル、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-C_2H_5$ および $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3$ より成る群から選ばれた残基を表すか、

2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル、シクロプロピル、オキセタニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゾカニルおよびチオモルホリニルより成る群から選ばれた残基(該残基は、それぞれ、場合によって、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)を表すか、

または

R^{40} および R^{41} は、それぞれ、それらを結合する環構成メンバーとして窒素原子と一緒に、3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプチル、6-アザスピロ[2. 5]オクチル、3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、6-アザビシクロ[3. 3. 1]ヘプチル、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、1-オキサ-2. 8-ジアザスピロ[4. 5]-2-デセニル、アゾカニル、イソインドリル、インドリル、(1, 2, 3, 6)-テトラヒドロピリジニル、(4, 5, 6, 7)-テトラヒドロイソオキサゾロ[5, 4-c]ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニルおよびチオモルホリニルから選択される残基(該残基のヘテロ脂肪族環部分は、それぞれ、非置換か、または1、2、3、4または5個の R^{57} 残基で置換されていてもよい)を形成し、

R^{57} は、 $-NHR^{58}$ 、 $-NR^{59}R^{60}$ を表すか、または $-CF_3$ 、 $-CH_2-C$

F₃、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびイソブチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R⁵⁸、R⁵⁹およびR⁶⁰は、相互に独立して、それぞれ、-C(=O)-R⁶¹を表すか、CF₃、-CH₂-CF₃、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびイソブチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表すか、

またはフェニルおよびナフチルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、-(CH₂)-、-(CH₂)₂-または-(CH₂)₃-基を介して結合していてもよいし、および／または、それぞれ、非置換か、または場合によって、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび*n*-ペンチルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R⁶¹は、-CF₃、-CH₂-CF₃、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびイソブチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶およびR⁶⁷は、相互に独立して、それぞれ、-CF₃、-CH₂-CF₃、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびイソブチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、そして

R⁷¹は、フェニル、ナフチル、チエニル、フラニルおよびピリジニルより成る群から選ばれた残基（該残基は、それぞれ、-(CH₂)-、-(CH₂)₂-または-(CH₂)₃-基を介して結合していてもよいし、および／または、それぞれ、非置換か、または場合によってF、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-CH₃、-S-C₂H₅、-S-CH(CH₃)₂、-S-C(CH₃)₃、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）を表す）

で表され、

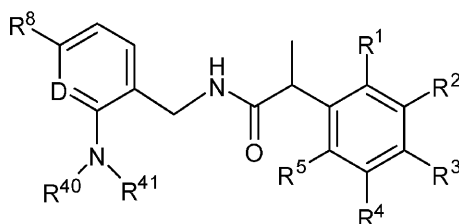
それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、化合物である。

【0062】

特に好ましくは、一般式Id

【0063】

【化13】



Id,

【0064】

(式中、

10

20

30

40

50

該残基は基本骨格と任意の方向で結合する)を表し、

そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、 H 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{17}$ を表すか、またはメチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^8 は、 $-SF_5$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $tert$ -ブチルまたは $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$ を表し、

R^{16} および R^{17} は、相互に独立してそれぞれ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{28} は、 F 、 Cl 、 Br または I を表し、

R^{29} および R^{30} は、相互に独立して、それぞれ、 $-NH-C(=O)-R^{31}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^{32}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ または $-S-R^{34}$ を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチルおよび n -ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{40} および R^{41} は、それぞれ、それらを結合する環構成メンバーとして窒素原子と一緒に、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびアゼパニルから選択される残基(該残基のヘテロ脂肪族環部分は、それぞれ、非置換か、または1、2、3、4または5個の R^{57} 残基で置換されていてもよい)を形成し、

R^{57} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 $tert$ -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびイソブチルから成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} および R^{67} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 $tert$ -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびイソブチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、そして

R^{71} は、フェニル、ナフチル、チエニル、フラニルおよびピリジニルより成る群から選ばれた残基(該残基は、それぞれ、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ 基を介して結合していてもよいし、および/または、それぞれ、非置換か、または場合によって F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、 $-S-CH(CH_3)_2$ 、 $-S-C(CH_3)_3$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい)を表す)

で表され、

それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、化合物である。

【0065】

全く好ましくは、一般式 I d

【0066】

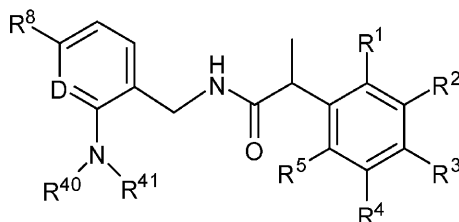
10

20

30

40

【化 1 4】



Id,

【0067】

(式中、

DはNまたはCHを表し、

R^1 および R^2 は、一緒になって、 $-S-CH=N-$ 、 $-S-CR^{29}=N-$ 、 $-N=CH-O-$ および $-N=CR^{30}-O-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

または R^2 および R^3 は、一緒になって、 $-CH=N-NH-$ ； $-CR^{28}=N-NH-$ ； $-S-C(=S)-NH-$ ； $-O-C(=S)-NH-$ ； $-S-C(=O)-NH-$ ； $-O-C(=O)-NH-$ ； $-S-CH=N-$ ； $-S-CR^{29}=N-$ ； $-N=CH-O-$ ； $-N=CR^{30}-O-$ ； $-N=CH-NH-$ ； $-NH-C(=O)-NH-$ ； $-NH-C(=S)-NH-$ ； $-N=N-NH-$ ； $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ； $-O-CH_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ； $-N=CH-CH=N-$ ； $-CH=CH-CH=N-$ ； $-CH=CH-N=CH-$ ； $-CH=N-N=CH-$ および $-O-CH_2-CH_2-NH-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

または R^3 および R^4 は、一緒になって、 $-CH=N-NH-$ ； $-CR^{28}=N-NH-$ ； $-S-C(=S)-NH-$ ； $-O-C(=S)-NH-$ ； $-S-C(=O)-NH-$ ； $-O-C(=O)-NH-$ ； $-S-CH=N-$ ； $-S-CR^{29}=N-$ ； $-N=CH-O-$ ； $-N=CR^{30}-O-$ ； $-N=CH-NH-$ ； $-NH-C(=O)-NH-$ ； $-NH-C(=S)-NH-$ ； $-N=N-NH-$ ； $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ ； $-O-CH_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ； $-N=CH-CH=N-$ ； $-CH=CH-CH=N-$ ； $-CH=CH-N=CH-$ ； $-CH=N-N=CH-$ および $-O-CH_2-CH_2-NH-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表すか、

または R^4 および R^5 は、一緒になって、 $-S-CH=N-$ 、 $-S-CR^{29}=N-$ 、 $-N=CH-O-$ および $-N=CR^{30}-O-$ より成る群から選ばれた残基（該残基は基本骨格と任意の方向で結合する）を表し、

そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、H、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{17}$ を表すか、またはメチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル および *tert*-ブチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^8 は、 $-SF_5$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、*tert*-ブチルまたは $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$ を表し、

R^{16} および R^{17} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル および *n*-ペンチルより成る群から選ばれた残基を表し、

R^{28} は、F、Cl、Br または I を表し、

R^{29} は、 $-NH-C(=O)-R^{31}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^{32}$ 、 $-NH-C(=O)-O-R^{33}$ または $-S-R^{34}$ を表し、

R^{30} は $-NH_2$ を表し、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、相互に独立して、それぞれ、メチル、エチル

10

20

30

40

50

、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよび*n*-ペンチルより成る群から選ばれたアルキル残基を表し、

R^{40} および R^{41} は、それぞれ、それらを結合する環構成メンバーとして窒素原子と一緒に、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびアゼパニルから選択される残基（該残基のヘテロ脂肪族環部分は、それぞれ、非置換か、または1、2、3、4または5個の R^{57} 残基で置換されていてもよい）を形成し、

R^{57} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびイソブチルより成る群から選ばれたアルキル基を表し、そして

R^{71} はフェニル残基（該残基は、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ 基を介して結合していてもよいし、および／または、それぞれ、非置換か、または場合によって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチルおよび*tert*-ブチルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で）を表す）

で表され、

それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、

【0068】

さらに好ましくは、一般式 Ia、Ib、Ic および Id

（式中、

R^1 と R^2 または R^2 と R^3 または R^3 と R^4 または R^4 と R^5 は、それらが結合する炭素原子と一緒に4、5、6または7員環を形成し、形成されたその環は、飽和、不飽和または芳香族であり、環構成メンバーとして1、2または3個の窒素原子を含み、そしてこの環は、非置換か、または、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-N(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-NH-S(=O)_2-C_{1-5}$ -アルキル、 $-NH-C(=O)-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-H$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{1-5}$ -アルキル、 $-C(=O)-N-(C_{1-5}-アルキル)_2$ 、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジル（ $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環部分は、それぞれ、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-C_{1-5}$ -アルキル、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、フェニルおよびベンジルから成る群から、相互に独立して、選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい）から成る群から、それぞれ、相互に独立して選択される1、2または3個の残基で置換されており、

そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ、H；F；Cl；Br；I； $-SF_5$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-NH_2$ ； $-OH$ ； $-SH$ ； $-C(=O)-NH_2$ ； $-S(=O)_2-NH_2$ ； $-C(=O)-NH-OH$ ； $-C(=O)-OH$ ； $-C(=O)-H$ ； $-S(=O)_2-OH$ ； $-C(=NH)-NH_2$ ； $-C(=NH)-NH-R^9$ ； $-N=C(NH_2)_2$ ； $-N=C(NHR^{10})(NHR^{11})$ ； $-O-P(=O)_2-O-R^{12}$ ； $-NHR^{13}$ ； $-NR^{14}R^{15}$ ； $-NH-C(=O)-R^{13}$ ； $-OR^{16}$ ； $-SR^{17}$ ； $-C(=O)-NHR^{18}$ ； $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$ ； $-S(=O)_2-NHR^{21}$ ； $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$ ； $-C(=O)-OR^{24}$ ； $-C(=O)-R^{25}$ ； $-S(=O)-R^{26}$ ； $-S(=O)_2-$

R^{27} を表すか、あるいは直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

そしてその他の変数および置換基は、それらの定義に関連して挙げた意味を有する)で表され、

それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、
本発明による置換化合物である。

【0069】

10

さらに好ましくは、一般式 I、I a、I b、I c および I d
(式中、

R^1 と R^2 または R^2 と R^3 または R^3 と R^4 または R^4 と R^5 は、それらが結合する炭素原子と一緒に4、5、6または7員環を形成し、形成されたその環は、飽和、不飽和または芳香族であり、環構成メンバーとして1、2または3個の窒素原子を含み、そしてこの環は、非置換か、または、F、Cl、Br、I、OH、=O、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、 $-O-C_{1-4}$ -アルキルおよび C_{1-4} -アルキルから成る群から、それぞれ相互に独立して選択される1、2または3個の残基で置換されており、

そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の残りの残基は、相互に独立して、それぞれ
H; F; Cl; Br; I; $-SF_5$; $-NO_2$; $-CN$; $-NH_2$; $-OH$; $-SH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-C(=O)-NH-OH$; $-C(=O)-OH$; $-C(=O)-H$; $-S(=O)_2-OH$; $-C(=NH)-NH_2$; $-C(=NH)-NH-R^9$; $-N=C(NH_2)_2$; $-N=C(NHR^{10})(NHR^{11})$; $-O-P(=O)_2-O-R^{12}$; $-NHR^{13}$; $-NR^{14}R^{15}$; $-NH-C(=O)-R^{13}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-C(=O)-NHR^{18}$; $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$; $-S(=O)_2-NHR^{21}$; $-S(=O)_2-NR^{22}R^{23}$; $-C(=O)-OR^{24}$; $-C(=O)-R^{25}$; $-S(=O)-R^{26}$; $-S(=O)_2-R^{27}$ を表すか、あるいは直鎖状または分枝状の、飽和しているかまたは不飽和の、非置換かまたは少なくとも一置換された脂肪族 C_{1-10} 残基を表し、

20

そしてその他の変数および置換基は、それらの定義に関連して挙げた意味を有する)で表され、

30

それぞれ、場合によって、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーの一つ、またはそれらのラセミ体の一つ、または立体異性体、特にエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩の形、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、
本発明による置換化合物である。

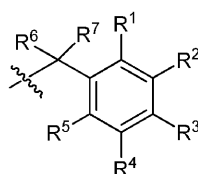
【0070】

さらに好ましくは、一般式 I、I a、I b、I c および I d
{式中、その部分構造

【0071】

40

【化15】

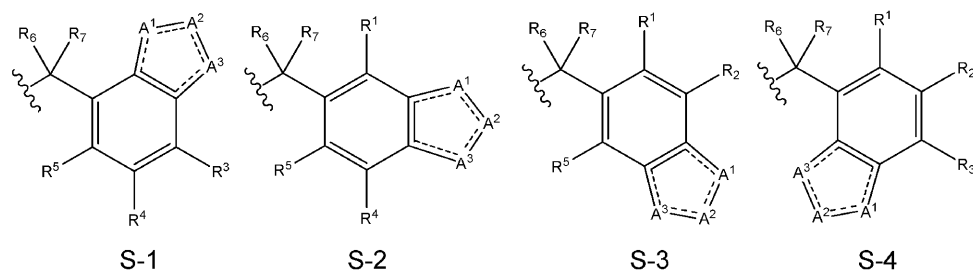


【0072】

は、下記基礎構造 (Substrukturen) S-1 ~ S-4

【0073】

【化 1 6】



【0074】

10

(式中、残基 A^1 、 A^2 および A^3 のうちの 1、2 または 3 個は、それぞれ相互に独立して、場合によって置換された窒素原子を表し、残りの残基は、それぞれ相互に独立して、場合によって置換された炭素原子を表す) のいずれか一つを表す}

で表される本発明による置換化合物である。

【0075】

A^1 、 A^2 および A^3 の好ましい意味 a) ~ g) は次表のとおりである。表中、N および C は、場合によって存在する二重結合の位置によって、たとえば -H で置換されていてもよい：

【0076】

20

【表 1】

	A^1	A^2	A^3
a)	N	C	C
b)	C	N	C
c)	C	C	N
d)	N	N	C
e)	N	C	N
f)	C	N	N
g)	N	N	N

30

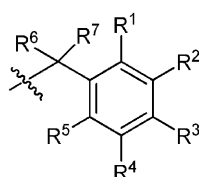
【0077】

さらに好ましくは、一般式 I、I a、I b、I c および I d
 { 式中、その部分構造

【0078】

40

【化 1 7】

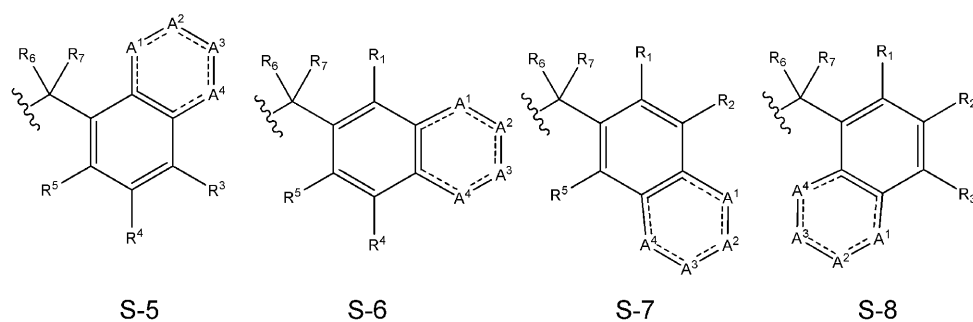


【0079】

は、下記基礎構造 S-5 ~ S-8

【0080】

【化 18】



10

【0081】

(式中、残基 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 のうちの 1、2 または 3 個は、それぞれ相互に独立して、場合によって置換された窒素原子を表し、それ以外の残基は、それぞれ相互に独立して、場合によって置換された炭素原子を表す) のいずれか一つを表す}

で表される本発明による置換化合物である。

【0082】

A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 の好ましい意味 a) ~ n) は次表のとおりである。表中、N および C は、場合によって存在する二重結合の位置によって、たとえば -H で置換されていてもよい。

【0083】

20

【表 2】

	A^1	A^2	A^3	A^4
a)	N	C	C	C
b)	C	N	C	C
c)	C	C	N	C
d)	C	C	C	N
e)	N	N	C	C
f)	N	C	N	C
g)	N	C	C	N
h)	C	N	N	C
i)	C	N	C	N
j)	C	C	N	N
k)	N	N	N	C
l)	N	N	C	N
m)	N	C	N	N
n)	C	N	N	N

30

40

【0084】

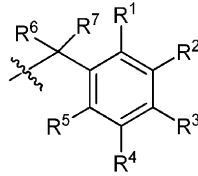
さらに好ましくは、一般式 I、I a、I b、I c および I d

50

{式中、その部分構造

【0085】

【化19】

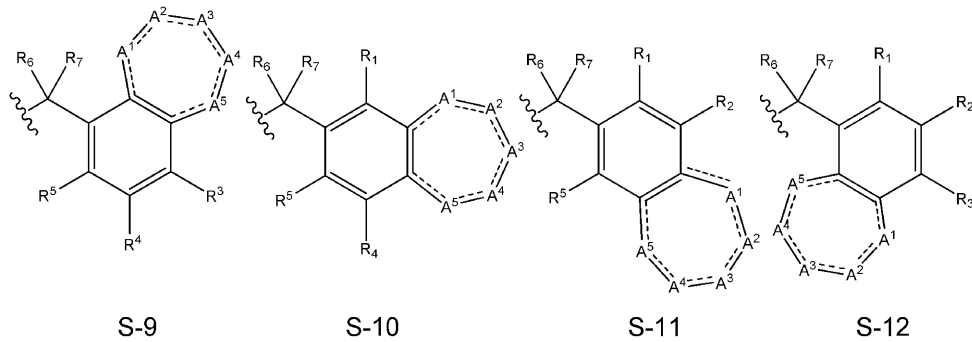


【0086】

は、次の基礎構造 S-9 ~ S-12

【0087】

【化20】



【0088】

(式中、残基 A¹、A²、A³、A⁴ および A⁵ のうちの 1、2 または 3 個は、それぞれ相互に独立して、場合によって置換された窒素原子を表し、それ以外の残基は、それぞれ相互に独立して、場合によって置換された炭素原子を表す) のいずれか一つを表す} で表される本発明による置換化合物である。

【0089】

A¹、A²、A³、A⁴ および A⁵ の好ましい意味 a) ~ o) は次表のとおりである。表中、N および C は、場合によって存在する二重結合の位置によって、たとえば -H で置換されていてもよい。

【0090】

10

20

30

【表 3】

	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
a)	N	C	C	C	C
b)	C	N	C	C	C
c)	C	C	N	C	C
d)	C	C	C	N	C
e)	C	C	C	C	N
f)	N	N	C	C	C
g)	N	C	N	C	C
h)	N	C	C	N	C
i)	N	C	C	C	N
j)	C	N	N	C	C
k)	C	N	C	N	C
l)	C	N	C	C	N
m)	C	C	N	N	C
n)	C	C	N	C	N
o)	C	C	C	N	N

10

20

30

【0091】

基礎構造 S-1 ~ S-12 中の「

【0092】

」は、それぞれ、単結合または二重結合を表す。当業者であれば、場合によって存在する二重結合の位置によって、場合によって存在する水素または可能な置換基の数変動すること、また、環構造内では二重結合が連続して続くことはないことを理解できよう。

【0093】

基礎構造 S-1 ~ S-12 は、単結合の位置または、場合によって存在する二重結合の位置に基づいて、A¹、A²、A³、A⁴ または A⁵ の位置の窒素原子または炭素原子に水素または別の置換基を有することができる。

40

【0094】

好ましい実施形態において、基礎構造 S-1 ~ S-12 は、A¹、A²、A³、A⁴ または A⁵ の位置の炭素原子または窒素原子上に、水素以外の置換基を、全部合わせて多くとも2個、より好ましくは全部合わせて多くとも1個含む（該置換基は、それぞれ、F、Cl、Br、I、-CN、=O、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-C₁₋₅-アルキル、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-C₁₋₅-アルキル、-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-C₁₋₅-アルキル、-NH-C₁₋₅-アルキル、-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-NH-S(=O)₂-C₁₋₅-アルキル、-NH-C(=O)-O-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)

50

—H、—C(=O)—C₁₋₅—アルキル、—C(=O)NH₂、—C(=O)—NH—C₁₋₅—アルキル、—C(=O)—N—(C₁₋₅—アルキル)₂、—O—フェニル、—O—ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、

そして好ましくは、F、Cl、Br、I、—OH、=O、CF₃、OCF₃、SCF₃、SF₅、—O—C₁₋₄—アルキルおよびC₁₋₄—アルキルから成る群から、

そして特に好ましくは、F、Cl、Br、I、—OH、=O、CF₃、OCF₃、SCF₃、SF₅、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル、n-プロピルおよびiso-プロピルから成る群から、

相互に独立して選択される（ここで、—O—フェニル、—O—ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環の部分は、それぞれ、F、Cl、Br、—OH、—CF₃、—SF₅、—CN、—NO₂、—C₁₋₅—アルキル、—O—C₁₋₅—アルキル、—O—CF₃、—S—CF₃、フェニルおよびO—ベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい））。

10

【0095】

基礎構造S-1～S-12の1つの好ましい実施形態において、A¹、A²、A³および、場合によって存在する環構成メンバーA⁴またはA⁵によって形成された環は、置換基R¹～R⁵を有する環縮合フェニル環の二重結合にまで飽和している。

【0096】

基礎構造S-1～S-12のさらに別の好ましい実施形態において、A¹、A²、A³および、場合によって存在する環構成メンバーA⁴またはA⁵によって形成された環は、置換基R¹～R⁵を有する環縮合フェニル環の二重結合に加えて、少なくとも1つの結合が不飽和である。

20

【0097】

基礎構造S-1～S-12のさらにもう一つ別の好ましい実施形態において、A¹、A²、A³および、場合によって存在する環構成メンバーA⁴またはA⁵によって形成された環は、芳香族である。

【0098】

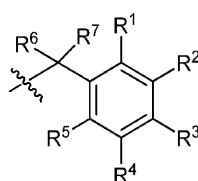
さらに好ましくは、一般式I

{式中、その部分構造

【0099】

30

【化21】

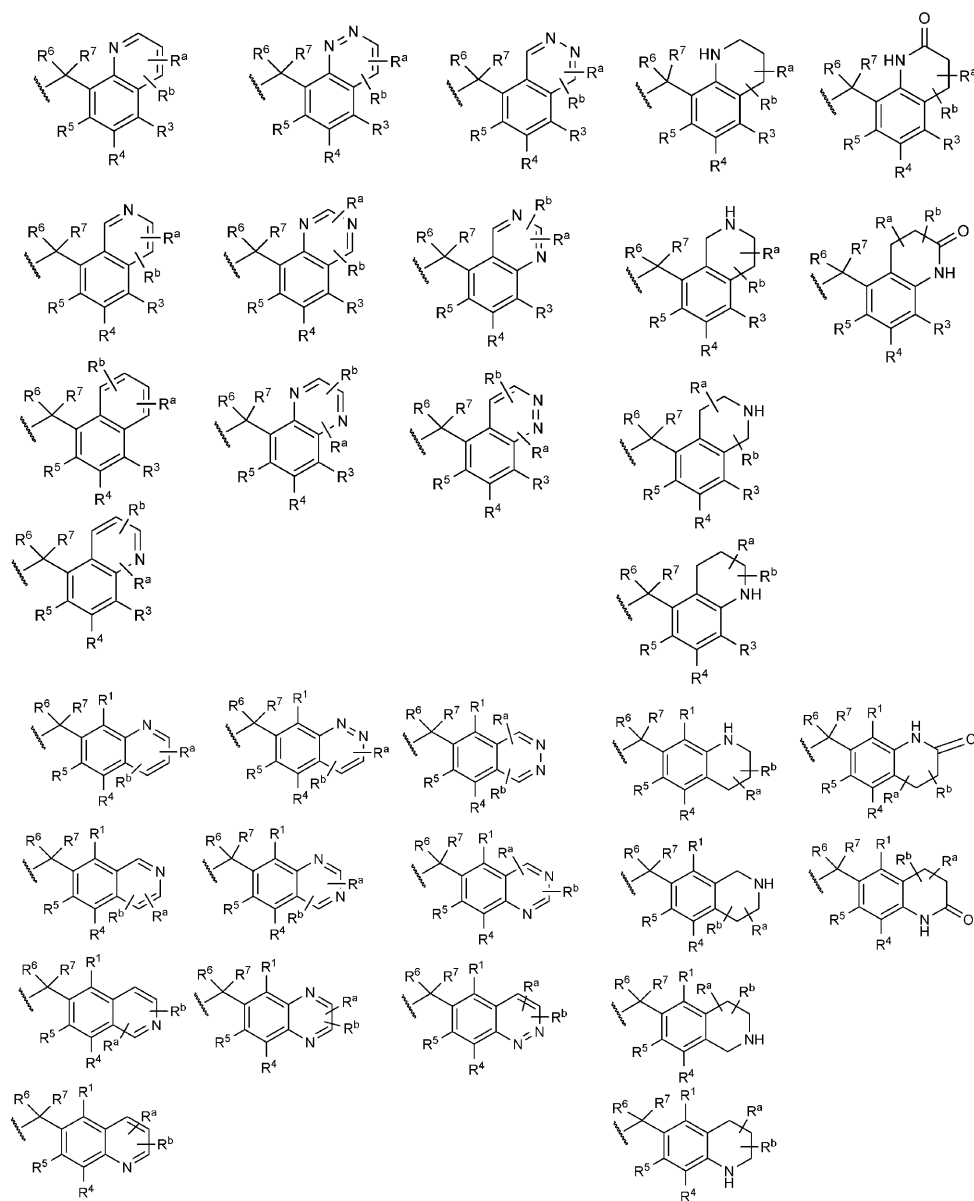


【0100】

は、下記構造

【0101】

【化 2 2】

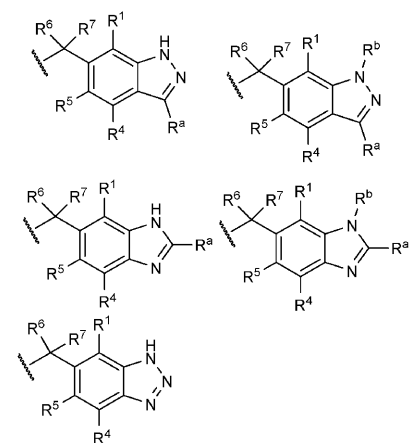
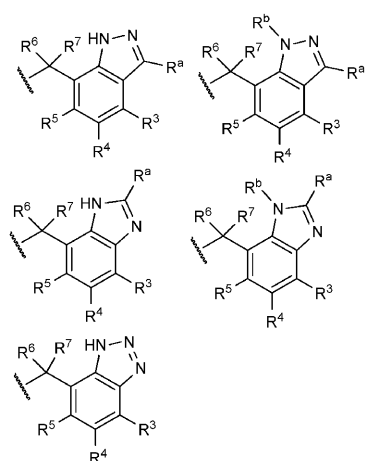


10

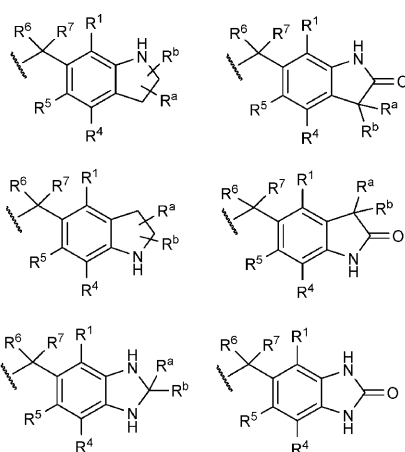
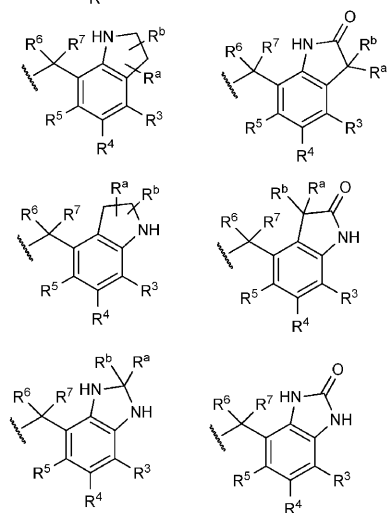
20

30

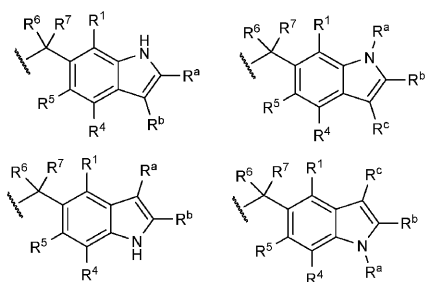
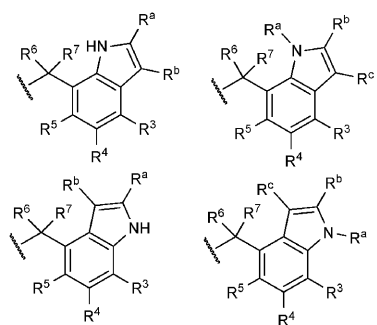
【0102】



10

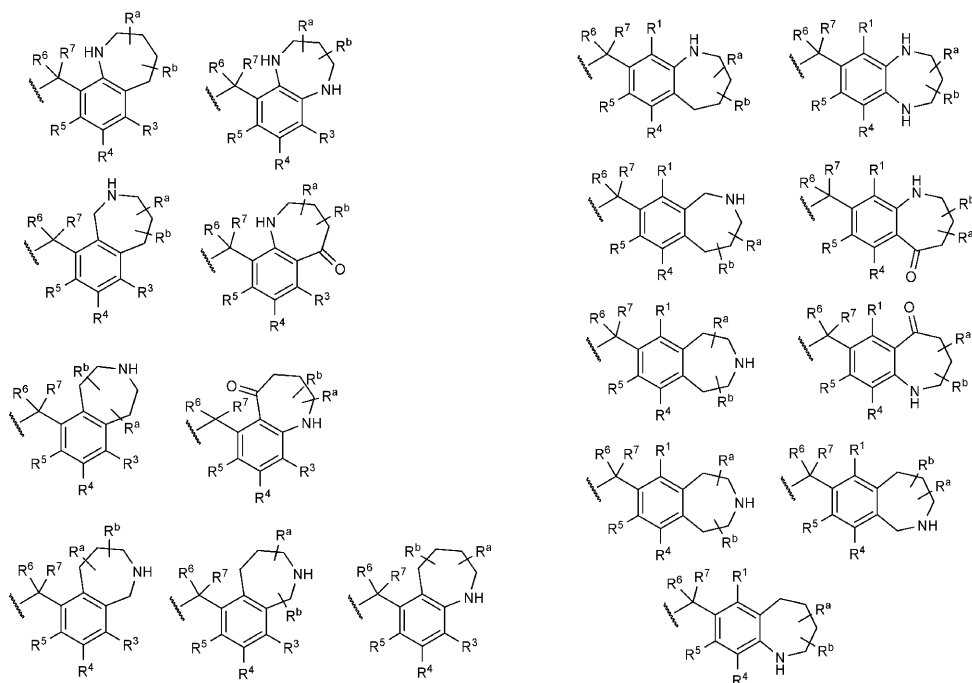


20



30

【 0 1 0 3 】



10

【0104】

(式中、R^a および R^b は、それぞれ、H、F、Cl、Br、I、-CN、=O、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-C₁₋₅-アルキル、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-C₁₋₅-アルキル、-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-C₁₋₅-アルキル、-NH-C₁₋₅-アルキル、-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-NH-S(=O)₂-C₁₋₅-アルキル、-NH-C(=O)-O-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-H、-C(=O)-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-N-(C₁₋₅-アルキル)₂、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、

20

そして好ましくは、H、F、Cl、Br、I、-OH、=O、CF₃、OCF₃、SCF₃、SF₅、-O-C₁₋₄-アルキルおよび C₁₋₄-アルキルから成る群から、

30

そして特に好ましくは、F、Cl、Br、I、-OH、=O、CF₃、OCF₃、SCF₃、SF₅、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル、n-プロピルおよび iso-プロピルから成る群から、相互に独立して選択される[ここで、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環の部分とは、それぞれ、F、Cl、Br、-OH、-CF₃、-SF₅、-CN、-NO₂、-C₁₋₅-アルキル、-O-C₁₋₅-アルキル、-O-CF₃、-S-CF₃、フェニルおよび -O-ベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい]より成る群から選ばれた残基を表す}

で表される本発明による置換化合物である。

【0105】

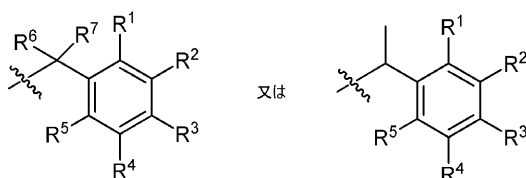
40

さらに好ましくは、一般式 I、I a、I b、I c および I d

{式中、その部分構造

【0106】

【化23】



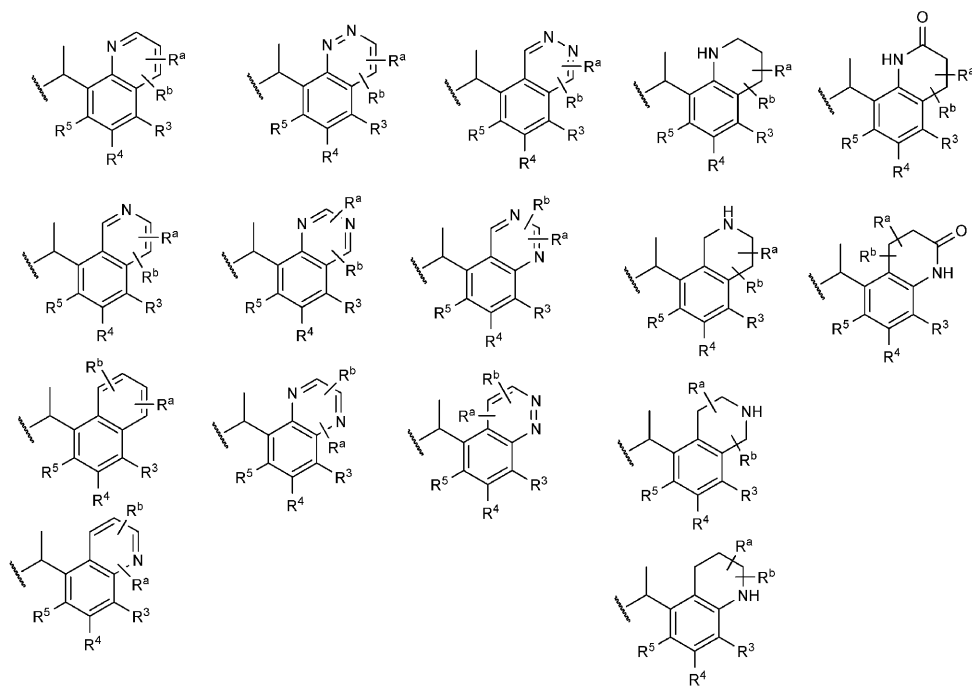
【0107】

50

は、下記残基

【0108】

【化24】

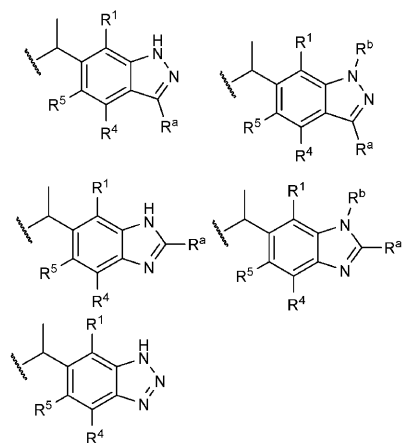
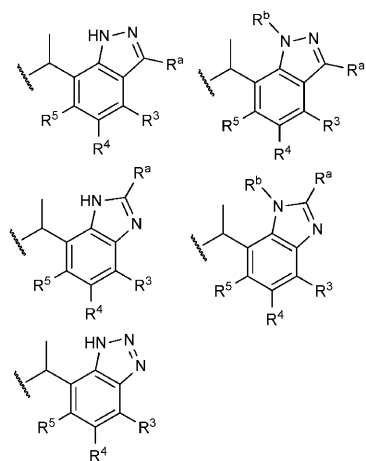


10

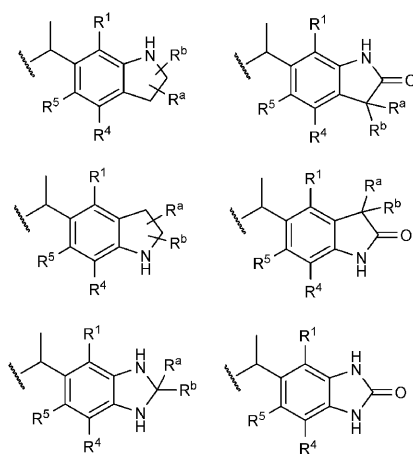
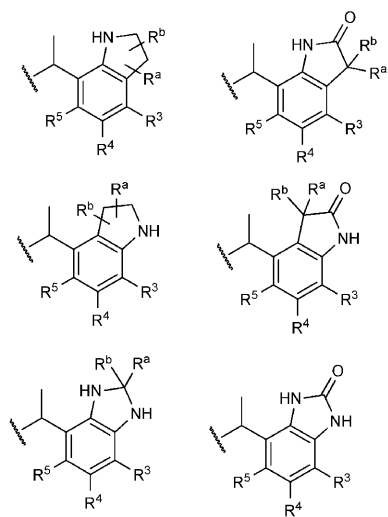
20

30

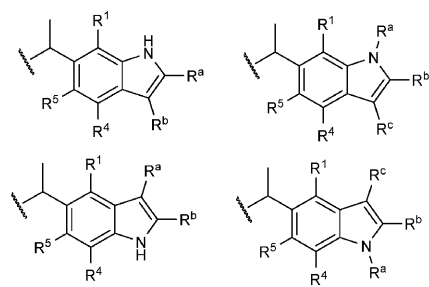
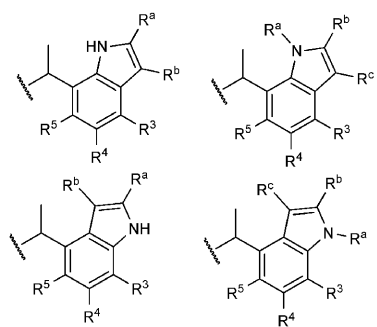
【0109】



10

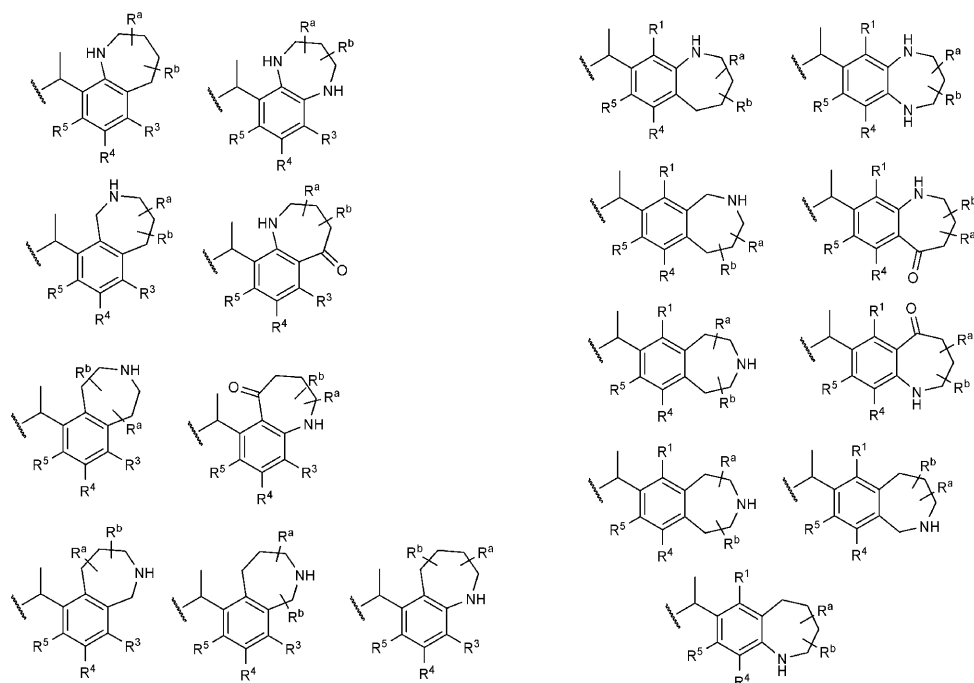


20



30

【 0 1 1 0 】



10

【0111】

(式中、R^a および R^b は、それぞれ、H、F、Cl、Br、I、-CN、=O、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-C₁₋₅-アルキル、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-C₁₋₅-アルキル、-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-C₁₋₅-アルキル、-NH-C₁₋₅-アルキル、-N(C₁₋₅-アルキル)₂、-NH-S(=O)₂-C₁₋₅-アルキル、-NH-C(=O)-O-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-H、-C(=O)-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁₋₅-アルキル、-C(=O)-N-(C₁₋₅-アルキル)₂、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニルおよびベンジルから成る群から、そして好ましくは、H、F、Cl、Br、I、-OH、=O、CF₃、OCF₃、SCF₃、SF₅、-O-C₁₋₄-アルキルおよびC₁₋₄-アルキルから成る群から、そしてさらに好ましくは、F、Cl、Br、I、-OH、=O、CF₃、OCF₃、SCF₃、SF₅、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル、n-プロピルおよびiso-プロピルから成る群から、相互に独立して選択される[ここで、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニルおよびベンジル残基の環の部分は、それぞれ、F、Cl、Br、-OH、-CF₃、-SF₅、-CN、-NO₂、-C₁₋₅-アルキル、-O-C₁₋₅-アルキル、-O-CF₃、-S-CF₃、フェニルおよび-O-ベンジルから成る群から、相互に独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい])

20

30

より成る群から選ばれた残基を表す}

で表される本発明による置換化合物である。

【0112】

40

さらに好ましくは、一般式 I、Ia、Ib、Ic および Id で表される、

[1] 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロパンアミド、

[2] 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロパンアミド、

[3] 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-7-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロパンアミド、

[4] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)プロパンアミド、

[5] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-

50

- 2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-イル) プロパンアミド,
 [6] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-
 2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル) プロパンアミド,
 [7] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(7-メトキシベンゾ [d] オキサ
 ザール-5-イル) プロパンアミド,
 [8] 2-(ベンゾ [d] オキサザール-4-イル)-N-(4-tert-ブチルベン
 ジル) プロパンアミド,
 [9] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1,
 4] ジオキシン-6-イル) プロパンアミド,
 [10] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-チオキソ-2, 3-ジヒド
 ロ-1H-ベンゾ [d] イミダザール-5-イル) プロパンアミド,
 [11] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(キノリン-6-イル) プロパ
 ンアミド,
 [12] 2-(1H-ベンゾ [b] [1, 2, 3] トリアザール-5-イル)-N-(4-
 tert-ブチルベンジル) プロパンアミド,
 [13] 2-(1H-ベンゾ [d] イミダザール-5-イル)-N-((2-(4-メチ
 ルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メチル)
 プロパンアミド,
 [14] 2-(1H-ベンゾ [d] イミダザール-5-イル)-N-(4-tert-ブ
 チルベンジル) プロパンアミド
 [15] 2-(1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアザール-5-イル)-N-((
 2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-
 イル) メチル) プロパンアミド,
 [16] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ
 ベンゾ [d] オキサザール-6-イル) プロパンアミド,
 [17] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-チオキソ-2, 3-ジヒド
 ロベンゾ [d] オキサザール-5-イル) プロパンアミド,
 [18] 2-(2-アミノベンゾ [d] オキサザール-6-イル)-N-(4-tert-
 ーブチルベンジル) プロパンアミド,
 [19] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-チオキソ-2, 3-ジヒド
 ロベンゾ [d] オキサザール-6-イル) プロパンアミド,
 [20] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3, 4-ジヒドロ-2H-ベン
 ゴ [b] [1, 4] オキサジン-7-イル) プロパンアミド,
 [21] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(キノリン-6-イル) プロパン
 アミド,
 [22] 2-(1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアザール-5-イル)-N-((
 2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イル) メチル) プロパンアミド,
 [23] 2-(1H-ベンゾ [d] イミダザール-5-イル)-N-((2-ブトキシ-
 6-tert-ブチルピリジン-3-イル) メチル) プロパンアミド,
 [24] 2-(1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアザール-5-イル)-N-((
 6-tert-ブチル-2-(4-メチルピリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メ
 チル)) プロパンアミド,
 [25] 2-(1H-ベンゾ [d] イミダザール-5-イル)-N-((6-tert-
 ーブチル-2-(4-メチルピリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) プロパン
 アミド,
 [26] 2-(1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアザール-5-イル)-N-((
 6-tert-ブチル-2-(シクロヘキシルチオ) ピリジン-3-イル) メチル) プロ
 パンアミド,
 [27] 2-(1H-ベンゾ [d] イミダザール-5-イル)-N-((6-tert-
 ーブチル-2-(シクロヘキシルチオ) ピリジン-3-イル) メチル) プロパンアミド,

[28] N-((2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)プロパンアミド,

[29] N-(2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イルメチル)-2-(2-エチルスルファニル-ベンゾチアゾール-6-イル)プロパンアミド,

[30] N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-(メチルチオ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)プロパンアミド,

[31] N-((2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(2-メチルチオ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)プロパンアミド,

[32] N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)プロパンアミド,

[33] N-((6-tert-ブチル-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)プロパンアミド,

[34] N-((6-tert-ブチル-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-(メチルチオ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)プロパンアミド,

[35] 2-(2-アミノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

[36] 2-(2-アセトアミドベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロパンアミド,

[37] 2-(2-アセトアミドベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

[38] 2-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

[39] N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-(メチルスルホナミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)プロパンアミド,

[40] 6-(1-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバミド酸tert-ブチル,

[41] 2-(2-アセトアミドベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

[42] 2-(2-アセトアミドベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

[43] 2-(2-アセトアミドベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

[44] 2-(1H-インダゾール-5-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

[45] 2-(3-フルオロ-1H-インダゾール-5-イル)-N-((2-(4-メ

10

20

30

40

50

チルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

[46] N-((2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(1H-インダゾール-5-イル)プロパンアミド,

[48] N-((6-tert-ブチル-2-(シクロヘキシルチオ)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(1H-インダゾール-5-イル)プロパンアミド,

[49] N-((2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-イル)プロパンアミド,

[50] 6-(1-(4-tert-ブチルベンジルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバミド酸tert-ブチル,

[51] 2-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロパンアミド,

[52] 2-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

[53] 2-(2-アセトアミドベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-((6-tert-ブチル-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミドおよび

[54] 6-(1-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバミド酸tert-ブチル,

[54] 6-(1-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバミド酸tert-ブチル,

[55] 6-(1-(6-tert-ブチル-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバミド酸tert-ブチル

[56] 2-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-((6-tert-ブチル-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

[57] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-(メチルスルホナミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)プロパンアミド,

[58] 2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)アセトアミド,

[59] N-((2-(シクロヘキシルチオ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)アセトアミド,

[60] 2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

[61] 2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

[62] 2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

[63] 2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,

10

20

30

40

50

[64] 2-(イソキノリン-7-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,
 [65] 2-(イソキノリン-6-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,
 [66] N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(キノリン-6-イル)プロパンアミド,
 [67] N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(キノキサリン-6-イル)プロパンアミド,
 [68] N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(キナゾリン-6-イル)プロパンアミド,
 [69] 2-(1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)プロパンアミド,
 [70] 2-(1H-インダゾール-4-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,
 [71] 2-(1H-インダゾール-6-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,
 [72] 2-(1H-インダゾール-7-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,
 [73] 2-(1-(2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-4-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,
 [74] 2-(インドリン-5-イル)-N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパンアミド,
 [75] N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)プロパンアミド,
 [76] N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-オキシインドリン-5-イル)プロパンアミド,
 [77] N-((2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)プロパンアミド,
 より成る群から選ばれた、場合によって、それぞれ、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーまたはジアステレオマー、それらのラセミ体、若しくは立体異性体、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で混合した混合物、またはそれぞれその対応する塩、またはそれぞれその対応する溶媒和物の形である、
 化合物である。

10

20

30

40

【0113】

さらに、一般式 I、I a、I b、I c および I d で表される本発明による化合物は、ヒト VR-1 遺伝子を形質移入した CHO-K1 細胞を FLIPR アッセイにおいて、2000 nM 未満の濃度で、好ましくは 1000 nM 未満の濃度で、特に好ましくは 300 nM 未満の濃度で、とりわけ好ましくは 100 nM 未満の濃度で、さらに好ましくは 75 nM 未満の濃度で、それよりさらに好ましくは 50 nM 未満の濃度で、最も好ましくは 10 nM 未満の濃度で、100 nM 濃度で存在するカプサイシンを 50% 排除する効果を示すことが好ましい可能性がある。

【0114】

後で述べるように、FLIPR アッセイでは、Ca²⁺ 感応色素 (Fluo-4 タイプ

50

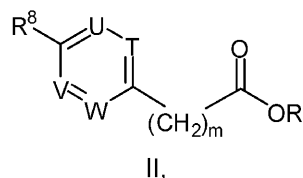
、Molecular Probes Europa BV社、オランダ、ライデン）を使って、蛍光イメージングプレートリーダー（F L I P R）（F L I P R、Molecular Device社、米国、サニーベール）で、 Ca^{2+} 流入量が定量される。

【0115】

本発明のさらなる対象は、上記一般式 I で表される化合物の製造法であり、該方法によれば、一般式 I I

【0116】

【化25】



10

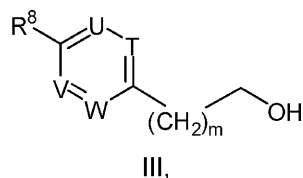
【0117】

（式中、 R^8 、U、T、VおよびWは上記の意味を有し、mは0、1、2または3を表し、Rは水素を表すか、直鎖または分岐 C_{1-6} アルキル残基を表す）で表される少なくとも1つの化合物を、反応媒体中で、少なくとも1種類の還元剤、好ましくは水素化ナトリウム、ナトリウム、水素化カリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化ジ（イソブチル）アルミニウムから成る群から選ばれた少なくとも1つの還元剤の存在下に、一般式 I I I

20

【0118】

【化26】



【0119】

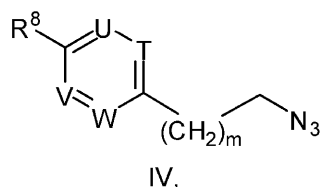
（式中、 R^8 、U、T、VおよびWは上記の意味を有し、mは0、1、2または3を表す）で表される少なくとも1つの化合物に変換し、場合によってこれを精製し、および／または単離し、

30

ついで一般式 I I I で表される少なくとも1つの化合物を、反応媒体中で、ジフェニルホスホリルアジドまたは HN_3 の存在下に、一般式 I V

【0120】

【化27】



40

【0121】

（式中、 R^8 、U、T、VおよびWは上記の意味を有し、mは0、1、2または3を表す）で表される少なくとも1つの化合物に変換し、場合によってこれを精製し、および／または単離し、

ついで一般式 I V で表される少なくとも1つの化合物を、反応媒体中で、少なくとも1つの還元剤、好ましくは水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化ジ（イソブチル）アルミニウムより成る群から選ばれた少なくとも1つの還元剤の存在下に、

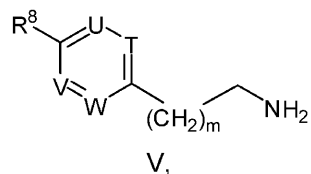
あるいは反応媒体中、一つの触媒の存在下に、好ましくは少なくとも1つの白金系またはパラジウム系触媒の存在下、特に好ましくは炭素に担持させたパラジウムの存在下およ

50

び水素の存在下に、またはヒドラジンの存在下に、
あるいは反応媒体中、トリフェニルホスフィンの存在下に
一般式 V

【0122】

【化28】



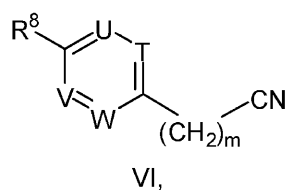
10

【0123】

(式中、 R^8 、U、T、VおよびWは上記の意味を有し、mは0、1、2または3を表す)
で表される少なくとも1つの化合物に変換し、場合によってこれを精製し、および／
または単離するか、
または一般式 VI

【0124】

【化29】



20

【0125】

(式中、 R^8 、U、T、VおよびWは上記の意味を有し、mは0、1、2または3を表す)
で表される少なくとも1つの化合物を、反応媒体中で、

少なくとも1つの触媒、好ましくは少なくとも1つの白金系またはパラジウム系触媒の
存在下、特に好ましくは炭素に担持させたパラジウムの存在下および水素雰囲気下に、場
合によって少なくとも1つの酸、好ましくは塩酸の存在下に、

あるいは $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ 、水素化アルミニウムリチウムおよび水素化ホウ素ナ
トリウムより成る群から選ばれた少なくとも1つの還元剤の存在下に、そして場合によっ
て $NiCl_2$ の存在下に、

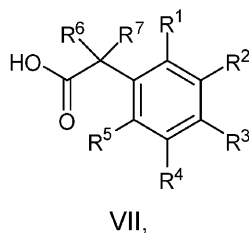
30

一般式 V で表される少なくとも1つの化合物に、場合によってその対応する塩の形に、
好ましくはその対応する塩酸塩の形に変換し、場合によってこれを精製し、および／
または単離し、

そして一般式 V で表される少なくとも1つの化合物を、一般式 VII

【0126】

【化30】



40

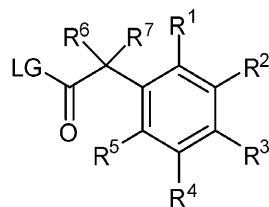
【0127】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は上記の意味を有する)
で表される少なくとも1つの化合物と、反応媒体中、場合によって適当なカップリング剤
の少なくとも1つの存在下に、場合によって少なくとも1つの塩基の存在下に、
あるいは一般式 VIII

【0128】

50

【化 3 1】



VIII,

【0 1 2 9】

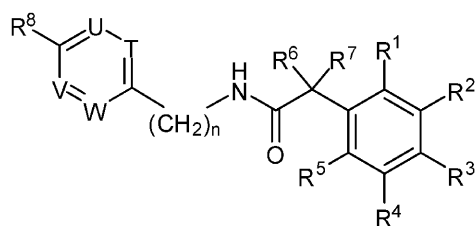
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は上記の意味を有し、LG は脱

10

離基、好ましくは塩素原子または臭素原子を表す)
で表される少なくとも 1 つの化合物と、反応媒体中で、場合によって少なくとも 1 つの塩

【0 1 3 0】

【化 3 2】



I,

20

【0 1 3 1】

(式中、T、U、V、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、上

記の意味を有し、n は、1、2、3 または 4 を表す)
で表される少なくとも 1 つの化合物に変換し、場合によってこれを精製し、および／または

【0 1 3 2】

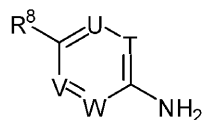
本発明のさらにもう一つの対象は、上記の一般式 I で表される化合物の製造法であり、

30

該方法によれば、一般式 X

【0 1 3 3】

【化 3 3】



X,

【0 1 3 4】

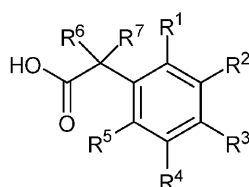
(式中、 R^8 、U、T、V および W は上記の意味を有する)

40

で表される少なくとも 1 つの化合物を、一般式 VII

【0 1 3 5】

【化 3 4】



VII,

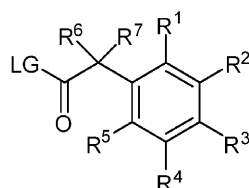
50

【0136】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記の意味を有する) で表される少なくとも1つの化合物と、反応媒体中、場合によって少なくとも1つの適当なカップリング剤の存在下に、場合によって少なくとも1つの塩基の存在下に、あるいは一般式 V I I I

【0137】

【化35】



VIII,

10

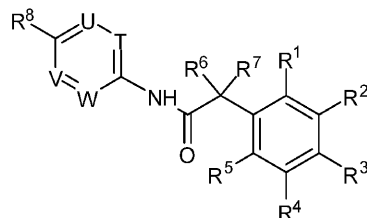
【0138】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記の意味を有し、L G は脱離基、好ましくは塩素原子または臭素原子を表す)

で表される少なくとも1つの化合物と、反応媒体中、場合によって少なくとも1つの塩基の存在下に反応させ、一般式 I m

【0139】

【化36】



Im,

20

【0140】

(式中、T、U、V、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、上記の意味を有する)

で表される少なくとも1つの化合物に変換し、場合によってこれを精製し、および／または単離する。

【0141】

上記一般式 V または X で表される化合物と、上記一般式 V I I で表されるカルボン酸との反応による、上記一般式 I または I m への変換は、好ましくはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、(1, 2) -ジクロロエタン、ジメチルホルマミド、ジクロロメタンおよび適当な混合物より成る群から選ばれた反応媒体中、場合によって、1 -ベンゾトリアゾリルオキシートリスー (ジメチルアミノ) ホスホニウム = ヘキサフルオロホスファート (B O P)、ジシクロヘキシルジカルボジイミド (D C C)、N' - (3 -ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド (E D C I)、ジイソプロピルカルボジイミド、1, 1' - カルボニル - ジイミダゾール (C D I)、N - [(ジメチルアミノ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジノ - 1 - イルメチレン] - N - メチルメタナミニウム = ヘキサフルオロホスファート

N - オキシド (H A T U)、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム = ヘキサフルオロホスファート (H B T U)、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム = テトラフルオロボラート (T B T U)、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) および 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (H O A t) より成る群から選ばれた少なくとも1つのカップリング剤の存在下に、場合によって、好ましくは、トリエチルアミン、

30

40

50

ピリジン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリンおよびジイソプロピルエチルアミンより成る群から選ばれた少なくとも1つの有機塩基の存在下に、好ましくは-70℃～100℃の温度で行われる。

【0142】

代替的に、上記一般式VまたはXで表される化合物と、上記一般式VIIで表されるカルボン酸（式中、LGは脱離基を表し、好ましくは塩素原子または臭素原子を表す）との反応による、上記一般式IhまたはImの化合物への変換は、好ましくはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジメチルホルマミド、ジクロロメタンおよび適当な混合物より成る群から選ばれた反応媒体中で、場合によって、好ましくはトリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピリジンおよびジイソプロピルアミンより成る群から選ばれた有機または無機塩基の存在下に、-70℃～100℃の温度で行われる。

10

【0143】

上記の式、II、III、IV、V、X、VI、VIIおよびVIIIで表される化合物は、それぞれ市販品を購入できるが、当業者によく知られた通常の方法で合成することもできる。

【0144】

一般式VIIで表される化合物の合成は、J.W.Leeほかによる印刷文書「優れた鎮痛活性を示すバニロイドアンタゴニスト、4-（メチルスルホニルアミノ）フェニルアナログおよびそれを含む医薬組成物」、国際公開第2005/003084号パンフレットから採用することができる。文献の該当する記述は、引用したことによってここに組み込まれ、開示の一部と見なされる。

20

【0145】

上記の各反応は、たとえば圧力、成分の添加順序のような、当業者によく知られた通常の条件の下で、それぞれ実施することが可能である。場合によって、当業者が簡単な予備実験を行うことにより、それぞれの条件の下で最適な方法の実施が可能である。上記の反応によって得られた中間物質および最終生成物は、それぞれ、希望および／または必要とする場合、当業者によく知られた通常の方法により精製および／または単離することができる。好適な精製方法としては、たとえば、抽出法や、カラムクロマトグラフィまたは分取クロマトグラフィなどのクロマトグラフィ法を挙げることができる。中間物質または最終生成物のすべての上記処理工程および、精製および／または単離操作は、部分的にまたは完全に、不活性ガス雰囲気下、好ましくは窒素ガス雰囲気下で行うことができる。

30

【0146】

上記一般式I、Ia、Ib、IcおよびIdで表される本発明による置換化合物（以下では、単に一般式Iで表される化合物と呼ぶことにする）および対応する立体異性体は、遊離塩基、遊離酸の形で単離してもよいが、対応する塩、具体的には生理学的に許容される塩の形で単離することも可能である。

【0147】

上記一般式Iで表される本発明による各置換化合物および対応する立体異性体の遊離塩基は、たとえば無機酸または有機酸、好ましくは塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、炭酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸またはアスパラギン酸と反応させることにより対応する塩に、そして好ましくは生理学的に許容される塩に、変換してもよい。上記一般式Iで表される各置換化合物および対応する立体異性体の遊離塩基は、遊離酸か、またはたとえばサッカリン、チクロ（サイクラメート）もしくはアセスルファムのような砂糖代替物の塩によって、対応する生理学的に許容される塩に変換してもよい。

40

【0148】

同様に、上記一般式Iで表される各置換化合物および該当する立体異性体の遊離酸は、適当な塩基と反応させることにより、対応する生理学的に許容される塩に変換してもよい。

50

。たとえばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩またはアンモニウム塩 $[\text{NH}_x \text{R}_{4-x}]^+$ （ここで $x = 0、1、2、3$ または 4 であり、 R は直鎖または分岐 C_{1-4} アルキル残基を表す）を挙げることができよう。

【0149】

上記一般式 I で表される本発明による置換化合物および対応する立体異性体、そして場合によってこれらの化合物の対応する酸、対応する塩基または塩は、当業者によく知られた通常の方法により、それらの溶媒和物、好ましくは水和物の形で得てもよい。

【0150】

上記一般式 I で表される本発明による置換化合物が、その製造法によって、それらの立体異性体の混合物の形、好ましくはそのラセミ体の形か、またはそれらの種々のエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーのさらなる混合物の形で得られる場合は、それらを、当業者によく知られた通常の方法で分離してもよいし、場合によって単離してもよい。そのような方法としては、たとえばクロマトグラフィによる分離法、具体的には常圧または加圧液体クロマトグラフィ法、好ましくは M P L C 法および H P L C 法や分別結晶化法を挙げることができよう。その場合、たとえばキラルな固定相を使った H P L C によって各エナンチオマーを、またはキラルな酸、たとえば（+）-酒石酸、（-）-酒石酸または（+）-10-カンファースルホン酸による結晶化で生成するジアステレオマー塩を相互分離してもよい。

【0151】

上記一般式 I で表される本発明による置換化合物および対応する立体異性体、ならびにそれぞれ、対応する酸、塩基、塩および溶媒和物は、毒物学的に問題がなく、それゆえ医薬における薬学的有効物質として好適である。

【0152】

したがって、本発明のさらにもう一つの対象は、上記一般式 I で表される、本発明による少なくとも 1 つの化合物を、そして、それぞれ場合によって、その純粋な立体異性体の形、特にエナンチオマーまたはジアステレオマーのいずれか一つの形、そのラセミ体、または立体異性体が、特にエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーが任意の割合で含む混合した混合物の形、またはそれぞれ対応する一つの塩の形、または対応する溶媒和物の一つの形で含み、さらに場合によって、一つ以上の医薬的に許容される補助物質を含む、医薬である。

【0153】

本発明によるこれらの医薬は、特にバニロイド受容体 1（V R 1 / T R P V 1）の調節に、そして好ましくはバニロイド受容体 1（V R 1 / T R P V 1）の抑制および／またはバニロイド受容体 1（V R 1 / T R P V 1）の刺激に対して好適である。

【0154】

同様に、好ましくは、本発明による医薬は、少なくとも部分的にバニロイド受容体 1 が関係する障害または疾患の予防および／または治療に対して好適である。

【0155】

好ましくは、本発明による医薬は、急性痛、慢性痛、神経障害性痛および内臓性痛より成る群から選ばれた痛み；関節痛；痛覚過敏症；異痛；灼熱痛；片頭痛；うつ病；神経症；神経の損傷；神経変成病、好ましくは多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチング病より成る群から選ばれた神経変成病；認知障害、好ましくは認知低下症、特に好ましくは記憶障害；てんかん症；気道疾患、好ましくは喘息、気管支炎および肺炎より成る群から選ばれた気道疾患；咳；尿失禁；過活動膀胱（O A B）；胃腸管の疾患および／または損傷；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；過敏性腸管症候群；卒中発作；眼の刺激；皮膚の刺激；神経性皮膚疾患；アレルギー性皮膚疾患；疥癬；白斑；単純ヘルペス；炎症、好ましくは腸、眼、膀胱、皮膚または鼻粘膜の炎症；下痢；皮膚掻痒症；骨粗鬆症；関節炎；骨関節症；リウマチ性疾患；食物摂取障害、好ましくは過食症、カヘキシニー、食欲不振および脂肪過多症より成る群から選ばれた食物摂取障害；薬物依存症；薬物乱用；薬物依存症に伴う炎症；薬物に対する耐性の発現、好ましくは天然または合成オピオイ

ドに対する耐性の発現；ドラッグ依存症；ドラッグ乱用；ドラッグ依存症に伴う炎症；アルコール依存症；アルコール乱用およびアルコール依存症に伴う炎症；より成る群から選ばれた一つ以上の疾患の治療および／または予防に；利尿に；ナトリウムの排泄抑制に；心臓血管系に対する効果の発揮に；覚醒の増進に；外傷および／または炎症の治療に；切断された神経の治療に；リピドーの増進に；運動活動性の調節に；不安の解消に；局所麻酔に、および／またはバニロイド受容体 1（VR1/TRPV1 受容体）アゴニスト、好ましくはカプサイシン、レシニフェラトキシシン、オルバニル、アルバニル、SDZ-249665、SDZ-249482、ヌバビルおよびカプサバニルより成る群から選ばれたバニロイド受容体 1（VR1/TRPV1 受容体）アゴニストを投与することによって誘発される、好ましくは高体温、高血圧および気管支の狭窄より成る群から選ばれた望ましくない副作用の抑制に好適である。

10

【0156】

特に好ましくは、本発明による医薬は、急性痛、慢性痛、神経障害性痛および内臓性痛より成る群から選ばれた痛み；関節痛；片頭痛；うつ病；神経変成病、好ましくは多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチング病より成る群から選ばれた神経変成病；認知障害、好ましくは認知低下症、特に好ましくは記憶障害；炎症、好ましくは腸、眼、膀胱、皮膚または鼻粘膜の炎症；尿失禁；過活動膀胱（OAB）；薬物依存症；薬物乱用；薬物依存症に伴う炎症；薬物に対する耐性の発現、好ましくは天然または合成オピオイドに対する耐性の発現；ドラッグ依存症；ドラッグ乱用；ドラッグ依存症に伴う炎症；アルコール依存症；アルコール乱用およびアルコール依存症に伴う炎症より成る群から選ばれた一つ以上の疾患の治療および／または予防に好適である。

20

【0157】

全く好ましくは、本発明による医薬は、痛み、好ましくは急性痛、慢性痛、神経障害性痛および内臓性痛より成る群から選ばれた痛み、および／または尿失禁に好適である。

【0158】

本発明のさらにもう一つの対象は、本発明による少なくとも 1 つの化合物および、場合によって、薬物的に許容される一つ以上の補助物質を、バニロイド受容体 1（VR1/TRPV1）を調節するため、好ましくはバニロイド受容体 1（VR1/TRPV1）を抑制するため、および／またはバニロイド受容体 1（VR1/TRPV1）を刺激するための医薬の製造に使用することである。

30

【0159】

好ましくは、本発明による少なくとも 1 つの置換化合物および、場合によって、一つ以上の補助物質は、少なくとも部分的にバニロイド受容体 1 が関与する障害または疾患を予防および／または治療するための医薬の製造に使用される。

【0160】

特に好ましくは、本発明による少なくとも 1 つの化合物および、場合によって一つ以上の補助物質は、痛み、好ましくは、急性痛、慢性痛、神経障害性痛および内臓性痛ならびに関節痛より成る群から選ばれた一つ以上の疾患を治療および／または予防するための医薬の製造に使用される。

【0161】

特に好ましくは、本発明による少なくとも 1 つの化合物および、場合によって、薬物的に許容される一つ以上の補助物質は、痛覚過敏症；異痛；灼熱痛；片頭痛；うつ病；神経症；神経の損傷；神経変成病、好ましくは多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチング病より成る群から選ばれた神経変成病；認知障害、好ましくは認知低下症、特に好ましくは記憶障害；てんかん症；気道疾患、好ましくは喘息、気管支炎および肺炎より成る群から選ばれた気道疾患；咳；尿失禁；過活動膀胱（OAB）；胃腸管の疾患および／または損傷；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；過敏性腸管症候群；卒中発作；眼の刺激；皮膚の刺激；神経性皮膚疾患；アレルギー皮膚疾患；疥癬；白斑；単純ヘルペス；炎症、好ましくは腸、眼、膀胱、皮膚または鼻粘膜の炎症；下痢；皮膚掻痒症；骨粗鬆症；関節炎；骨関節症；リウマチ性疾患；食物摂取障害、好ましくは過食症、カヘキシー

40

50

、食欲不振および脂肪過多症より成る群から選ばれた食物摂取障害；薬物依存症；薬物乱用；薬物依存症に伴う炎症；薬物耐性の発現、好ましくは天然または合成オピオイドに対する耐性の発現；ドラッグ依存症；ドラッグ乱用；ドラッグ依存症に伴う炎症；アルコール依存症；アルコール乱用およびアルコール依存症に伴う炎症より成る群から選ばれた一つ以上の疾患の治療および／または予防のため；利尿のため；ナトリウムの排泄抑止のため；心臓血管系に対する効果発揮のため；覚醒増進のため；外傷および／または炎症の治療のため；切断された神経の治療のため；リビドー増進のため；運動活動性の調節のため；不安の解消のため；局所麻酔および／またはバニロイド受容体 1（VR1/TRPV1 受容体）アゴニスト、好ましくはカプサイシン、レシニフェラトキシン、オルバニル、アルバニル、SDZ-249665、SDZ-249482、ヌバビルおよびカプサバニルより成る群から選ばれたバニロイド受容体 1（VR1/TRPV1 受容体）アゴニストを投与することによって誘発される望ましくない副作用、好ましくは高体温、高血圧および気管支の狭窄より成る群から選ばれた望ましくない副作用を抑制するための医薬の製造に使用される。

10

【0162】

非常に好ましくは、本発明による少なくとも 1 つの置換化合物および、場合によって、一つ以上の薬物学的に許容される補助物質は、痛み、好ましくは急性痛、慢性痛、神経障害性痛および内臓性痛；関節痛；片頭痛；うつ病；神経変成病、好ましくは多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチング病より成る群から選ばれた神経変成病；認知障害、好ましくは認知低下症、特に好ましくは記憶障害；炎症、好ましくは腸、眼、膀胱、皮膚または鼻粘膜の炎症；尿失禁；過活動膀胱（OAB）；薬物依存症；薬物乱用；薬物依存症に伴う炎症；薬物耐性の発現、好ましくは天然または合成オピオイドに対する耐性の発現；ドラッグ依存症；ドラッグ乱用；ドラッグ依存症に伴う炎症；アルコール依存症；アルコール乱用およびアルコール依存症に伴う炎症より成る群から選ばれた一つ以上の疾患を治療および／または予防するための医薬の製造に使用されることである。

20

【0163】

さらに一層好ましくは、本発明による少なくとも 1 つの置換化合物および、場合によって、一つ以上の薬物学的に許容される補助物質は、痛み、好ましくは急性痛、慢性痛、神経障害性痛および内臓性痛より成る群から選ばれた痛み、および／または尿失禁の治療および／または予防するための医薬の製造に使用される。

30

【0164】

本発明による医薬は、成人ならびに幼児および乳児を含む小人への投与に好適である。

【0165】

本発明による医薬は、たとえば、注射液、滴剤、ジュース、シロップ剤、スプレー剤、懸濁液、錠剤、パッチ、カプセル、プラスター、坐薬、軟膏、クリーム、ローション、ゲル、乳剤、エアゾール、多粒子剤形、たとえばペレットまたは顆粒、場合によって加圧成形した錠剤、充填したカプセルの形または液体に懸濁させた形など、液体、半固体または固体の剤形で存在することが可能であり、そのような形で投与することも可能である。

【0166】

本発明による医薬は、上記一般式 I で表され、場合により、純粋な立体異性体、特にエンチオマーまたはジアステレオマーの形、ラセミ体または立体異性体、特に特にエンチオマーまたはジアステレオマーが任意の比率で混合した混合物の形、または対応する一つの塩の形、またはそれぞれ対応する溶媒和物の形をなし、少なくとも 1 つの置換化合物以外に、たとえば基剤、フィラー、溶剤、希釈剤、界面活性剤、着色剤、保存剤、崩壊剤、滑剤、潤滑剤、芳香剤および結合剤より成る群から選ばれた、生理学的に許容される医薬補助剤を含有する。

40

【0167】

生理学的に許容される補助剤とその使用量は、その医薬が経口、皮下、腸管外、静脈内、腹腔内、皮内、筋肉内、鼻腔内、口腔内、直腸内または、たとえば皮膚、粘膜、眼への

50

感染に対して局所に使用すべきかいなかには依存する。経口投与の場合、好ましくは、錠剤、糖衣錠、カプセル、顆粒、ペレット、滴剤、ジュースおよびシロップ剤の形の製剤が、そして非経口、局所および吸入投与の場合は、溶液、懸濁液、再建が容易な乾燥製剤およびスプレー剤が適している。デポの形、溶解した形またはプラスターの形で、そして場合によって、皮膚への浸透を促進する手段を添加した形で、本発明による医薬に使用される、本発明による置換化合物は、好適な経皮適用製剤である。経口または経皮的に適用が可能な剤形は、本発明による各置換化合物を徐放させることも可能である。

【0168】

本発明による医薬の製造は、たとえばA.R.Gennaro編“Remington's Pharmaceutical Sciences”、17版、Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985の特に8巻、76～93章に記載されているように、従来技術で知られている通常の手段、装置、方法および段階によって行われる。該当する文献の記述は、引用したことによってここに組み込まれ、開示されたものと見なされる。上記一般式Iで表される、本発明による各置換化合物の患者に投与すべき量は、たとえば患者の体重や年齢、使用方法、適応および病気の重さによって変わりうる。通常は、患者の体重1kg当たり、本発明による該当化合物0.001～100mg、好ましくは0.05～75mg、特に好ましくは0.05～50mgが適用される。

薬理学的方法

1. バニロイド受容体1 (VR1/TRPV1受容体) の機能試験

供試物質のラット種バニロイド受容体1 (VR1/TRPV1受容体) に対するアゴニストまたはアンタゴニスト効果は以下のアッセイによって決定することができる。このアッセイでは、蛍光イメージングプレートリーダー (FLIPR, Devices社、サニーベール、米国) を使用し、 Ca^{2+} 感応色素 (Fluo-4タイプ、Molecular Probes Europe BV社、ライデン、オランダ) によって受容体チャネルを通過する Ca^{2+} 流入量を定量化する。

方法

完全培地: 10体積% FCS (ウシ胎児血清、Gibco Invitrogen GmbH社、カールスルーエ、ドイツ)、2mL L-グルタミン (シグマ社、ミュンヘン、ドイツ)、1重量%

AA溶液 (抗生物質/抗糸状菌剤溶液、PAA、パッシング (Pasching)、オーストリア) および25ng/mL培地 NGF (2.5S、Gibco Invitrogen GmbH社、カールスルーエ、ドイツ) を含む50mL HAMS F12栄養混合物 (Gibco Invitrogen GmbH社、カールスルーエ、ドイツ)。

【0169】

細胞培養プレート: ポリ-D-リジンでコーティングした透明底96穴黒色プレート (96 well black/clear plate、BD Biosciences社、ハイデルベルク、ドイツ) をさらにラミニン (Gibco Invitrogen GmbH社) でコーティングするため、ラミニンにPBS (Ca-Mgを含まないPBS、Gibco Invitrogen GmbH社、カールスルーエ、ドイツ) を添加し、ラミニン濃度が100μg/mLとなるまで希釈する。ラミニン濃度が100μg/mLのアリコート量を採取し、-20℃で保存する。そのアリコート量をPBSで1:10に希釈し、ラミニン濃度を10μg/mLに調整し、得られた溶液をそれぞれピペットで50μLずつ細胞培養プレートの穴に移す。細胞培養プレートを37℃で少なくとも2時間インキュベートし、上清を吸引し、各穴をPBSでそれぞれ2回洗浄する。コーティングした細胞プレートをPBSとともに保存し、細胞を供する直前になってこれを取り去る。

細胞の調製:

断頭したラットの脊柱を取り出し、冷浴、すなわち氷浴中に入れておいた、1Vol% (容量パーセント) AA溶液 (抗生物質/抗糸状菌剤溶液、PAA社、パッシング、オーストリア) を加えたHBSS緩衝液 (Hankの塩類緩衝液、Gibco Invitrogen GmbH社、カールスルーエ、ドイツ) に入れる。脊柱を縦方向に切断し、脊柱管を筋膜と一緒に取り除く。次に、背根神経節 (DRG) を取り出し、再び、1Vol% (容量パーセント)

AA溶液を加えた冷HBSS緩衝液に保存する。付着した血液および脊髄神経を完全に除去したDRGを、それぞれ冷却したタイプ2コラゲナーゼ液（PAA、パッシング、オーストリア）500 μ Lに移し、37℃で35分間インキュベートする。2.5%トリプシン（PAA、パッシング、オーストリア）を添加した後、37℃で10分間インキュベートする。インキュベートが完了したら酵素液をピペットで注意深く取り除き、あとに残ったDRGに、それぞれ完全培地を500 μ Lずつ加える。各DRGを何回も懸濁させ、1番、12番および16番カヌーレを通してシリンジで抜き取り、50 mL Falcon管に移し、これに完全培地を加えて15 mLにする。各Falcon管の内容物を70 μ mのFalconろ過板でろ過し、室温で10分間、1200 rpmで遠心分離する。生成したペレットをそれぞれ250 μ Lの完全培地に移し、細胞数を数える。

10

【0170】

懸濁液中の細胞数を1 mL当たり 3×10^5 に調整し、調整した懸濁液を150 μ Lずつ準備した上記細胞培養プレートの穴に移す。プレートをインキュベーター中に、37℃、5体積%CO₂、相対湿度95%の条件で2～3日間放置する。

【0171】

次に、細胞を、2 μ M Fluo-4および0.01体積% Pluronic F127（Molecular Probes Europe BV社、ライデン、オランダ）と一緒にHBSS緩衝液（Hankの塩類緩衝液、Gibco Invitrogen GmbH社、カールスルーエ、ドイツ）に入れ、37℃で30分間放置し、それからHBSSで3回洗い、さらに15分間室温でインキュベーションしたのち、FLIPRアッセイにかけ、Ca²⁺を測定する。Ca²⁺に依存する蛍光を、供試物質を入れる前と入れたあとに測定する（ $\lambda_{ex} = 488$ nm、 $\lambda_{em} = 540$ nm）。定量は時間経過の中で最大蛍光強度（FC、蛍光カウント）を測定することにより行われる。

20

FLIPRアッセイ

FLIPRのプロトコルは2つの物質添加からなる。まず、細胞に供試化合物（10 μ M）をピペットで加え、Ca²⁺流入量を対照試料（カプサイシン10 μ M）と比較する。その結果、10 μ Mのカプサイシン（CP）を加えたあと、Ca²⁺のシグナルに関して、活性化の大きさ（%）を読み取る。5分間インキュベーションしたのち、100 nMのカプサイシンを添加し、同様にCa²⁺流入量を求める。

【0172】

脱感作性アゴニストおよびアンタゴニストはCa²⁺流入量を低下させる。抑制率は、10 μ Mカプサイシンで達成可能な最大抑制に対する百分率（%）で計算される。

30

【0173】

3回決定し（n = 3）、独立した実験を少なくとも3回くり返した（N = 4）。

【0174】

一般式Iで表される供試化合物の濃度を変えて排除率を求め、カプサイシンを50%排除するIC₅₀阻止濃度を計算した。Cheng-Prusoffの関係式（Cheng, Prusoff著, Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973）を使って計算することにより、供試物質のK_i値が得られた。

40

II. バニロイド受容体（VR1）の機能試験

バニロイド受容体（VR1）に対する供試物質のアゴニストまたはアンタゴニスト作用は、以下のアッセイでも決定できる。このアッセイでは蛍光イメージングプレートリーダー（FLIPR、Devices社、サニーベール、米国）を使用し、Ca²⁺感応色素（Fluo-4タイプ、Molecular Probes Europe BV社、ライデン、オランダ）によってチャネルを通過するCa²⁺流入量が定量化される。

方法：

VR1遺伝子をチャイニーズハムスターの卵細胞（CHO K1細胞、European Collection of Cell Cultures (ECACC)、英国）に安定的に形質導入する。機能試験を行うため、底が透明な黒色の96穴プレート（BD Biosciences社、ハイデルベルク、ドイツ）にポリ-D-リジンをコーティングしたものに、この細胞を25,000個/穴の密度で注入

50

する。細胞を培地（栄養混合物‘am’s F12、10体積% FCS（ウシ胎児血清）、 $18\mu\text{g}/\text{mL}$ L-プロリン）の中で 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ の条件で一晩インキュベートする。翌日、細胞をFluo-4（HBSS（Hankの塩類緩衝液）Gibco Invitrogen GmbH社、カールスルーエ、ドイツ）中にFluo-4 $2\mu\text{M}$ 、Pluronic F127 0.01体積%、Molecular Probes社と 37°C で30分間インキュベートする。次に、プレートをHBSS緩衝液で3回洗浄し、さらに室温で15分間インキュベートしたのち、FLIPRで Ca^{2+} を測定する。すなわち、 Ca^{2+} に依存する蛍光を、供試物質を添加する前と添加したあとに測定する（測定波長 $\lambda_{\text{ex}}=488\text{nm}$ 、 $\lambda_{\text{em}}=540\text{nm}$ ）。定量化は時間経過の中で最大蛍光強度（FC、蛍光カウント）を測定することにより行われる。

10

FLIPRアッセイ

FLIPRのプロトコルは2つの物質添加からなる。まず、供試化合物（ $10\mu\text{M}$ ）をピペットで細胞に加え、 Ca^{2+} 流入量を対照試料（カプサイシン $10\mu\text{M}$ ）と比較する。その結果、 $10\mu\text{M}$ のカプサイシンを加えたあと、 Ca^{2+} のシグナルに関して、活性化の大きさ（%）を読み取る。5分間インキュベーションしたのち、 100nM のカプサイシンを添加し、同様に Ca^{2+} 流入量を求める。

【0175】

脱感作性アゴニストおよびアンタゴニストは Ca^{2+} 流入量を低下させる。抑制率は、 $10\mu\text{M}$ カプサイシンで達成可能な最大抑制に対する百分率（%）で計算される。

【0176】

一般式Iで表される供試化合物の濃度を変えて排除率を求め、カプサイシンを50%排除する IC_{50} 阻止濃度を計算した。Cheng-Prusoffの関係式（Cheng, Prusoff著, Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973）を使って計算することにより、供試物質の K_i 値が得られた。

20

III. マウスに対するホルマリン試験

本発明による化合物の抗痛覚作用を決定する試験は、オスのマウス（NMRI、体重 $20\sim 30\text{g}$ 、Iffa社、クレド、ベルギー）を使ったホルマリン試験によって行われる。

【0177】

D. Dubuission他著、Pain、1977、4、161-174によれば、ホルマリン試験は、第1段階（前期）（ホルマリン注入後、 $0\sim 15$ 分）と第2段階（後期）（ホルマリン注入後、 $15\sim 60$ 分）とに分けられる。前期はホルマリンの注入による直接反応として、急性痛のモデルとなり、後期は持続する（慢性の）痛みのモデルとなる（T.J. Coderre他著、Pain 1993、52、259-285）。該当する文献の記述は、引用したことによってここに組み込まれ、開示されたものと見なされる。

30

【0178】

慢性痛／炎症痛に対する物質効果について知見を得るため、本発明による化合物をホルマリン試験の第2段階で検査する。

【0179】

その投与方法によって、ホルマリン注入前の本発明による化合物の投与時点を選択される。試験物質の体重 1kg 当たり 10mg の静脈内投与は、ホルマリンを注入するより5分前に行われる。ホルマリン（ $20\mu\text{L}$ 、 1% 水溶液）の皮下注射は右後足の背面側に1回行われ、そうすることで試験動物が自由に動いたときに痛覚が誘発され、その痛覚は該当する後ろ足をなめたり咬んだりする形ではっきりと現れる。

40

【0180】

次に、試験動物を絶えず観察してホルマリン試験の第2期（後期）の3分間（ホルマリンを注射してから $21\sim 24$ 分）の痛覚行動を把握する。痛覚の定量は、試験動物が試験期間中に該当する後ろ足をなめたり咬んだりする秒数を合計することによって行われる。

【0181】

比較は、それぞれ、ホルマリンを投与する前に、本発明による化合物の代わりにビヒクル（ 0.9% 食塩水）を投与した対照を使って行われる。ホルマリン試験における供試物

50

質の効果は、痛覚行動の定量結果に基づいて、該当する対照に対する変化量（％）として求められる。

【0182】

ホルマリン試験で抗痛覚効果を示す物質を注射したあとでは、動物の上記行動様式、すなわちなめたり咬んだりする行動は減少するか、または消失したりする。

I V. ライジング試験による鎮痛効果試験

一般式 I で表される本発明による化合物の鎮痛効果試験は、I.C.HendershotおよびJ.Forsyth著(1959)J.Pharmacol.Exp.Ther.125,237-240を改変し、フェニルキノンによって誘発されるマウスのライジング動作によって行った。ここに引用したことにより、該当する文献の記述はここに組み込まれ、開示されたものとみなされる。

10

【0183】

この試験には、体重が25～30gのオスのNMRIマウスを使用した。化合物の投与量ごとに動物10頭ずつグループに分けて飼育し、供試化合物を静脈内投与してから10分間、マウス1頭当たりフェニルキノン（フェニルベンゾキノン、シグマ社、ダイゼン、ドーヨー、ドイツ；エタノール5重量%の添加下での溶液の製造及び45℃で水浴中で保存）の0.02%水溶液0.3mLを腹腔内に投与した。動物は1頭ずつ観察用ケージに収容した。フェニルキノン投与後、5分から20分の間に現れる、痛みによる伸展動作（いわゆる「ライジング反応」＝うしろ足を伸展させて伸びをする動作）の回数を押しボタン式計数器で正確に数えた。生理食塩水だけを投与した動物を対照とした。すべての化合物は標準投与量10mg/kgで試験した。

20

V. マウスの低体温アッセイ

方法の説明：

低体温アッセイはオスのNMRIマウス（体重25～35g、飼育業者IFFA CREDO社、ブリュッセル、ベルギー）を使って行う。動物は標準化した条件で飼育した：明／暗リズム（6：00～18：00時は明期、18：00～6：00時は暗期）、室温19～22℃、相対湿度35～70%、1時間当たり15回室内を換気、空気の動き<0.2m/秒。動物には標準飼料（ssniff R/M-Haltung, ssniff Spezialdiäten GmbH社、ゾースト、ドイツ）と水道水を与えた。試験中は水と試料を取り去っておいた。試験に使用した動物はすべて1回限りとした。動物を環境に慣れさせる期間は少なくとも5日間とした。

30

【0184】

カプサイシン（VR-1アゴニスト）を急性投与すると、熱センサーの刺激を通してラットおよびマウスの体温は低下する。特異的に作用するVR-1受容体アンタゴニストのみがカプサイシンによる低温症に拮抗できる。それに対して、モルヒネによる低温症に対してVR-1受容体アンタゴニストは拮抗しない。それゆえ、このモデルは、VR-1アンタゴニスト特性を有する物質の、体温に対する効果を確認するのに適している。

【0185】

体温測定にはデジタル式温度計（Thermalert TH-5、physitemp社、ニュージャージー州クリフトン、米国）を使用した。その場合、測定センサーは動物の直腸に挿入する。

40

【0186】

各動物の体温は、それぞれ約30分の間隔をおいて2回ずつ測定し、それをその動物の基準値とした。次に、一つの動物群（n=6～10）にはカプサイシン3mg/kgおよびビヒクル（対照群の場合）を腹腔内（i.p.）投与する。別の一つの動物群には供試物質（i.v.またはp.o.）とさらにカプサイシン（3mg/kg）とをi.p.投与する。供試物質の投与はカプサイシンよりi.v.10分前またはp.o.15分前に行う。次に、カプサイシン投与（i.v.+i.p.）から7.5/15および15分後、またはカプサイシン投与から15/30/60/90/120分後（p.o.+i.p.）に体温を測定する。さらに、一つの動物群は供試物質のみで治療を行い、一つの群はビヒクルのみで治療を行う。測定値の評価または表示は、絶対値の平均値の+/-S.E

50

．M．の形でグラフ表示することにより行う。アンタゴニスト効果はカプサイシンによって引き起こされる低温症の緩和を百分率の形で計算する。

マウスにおける神経障害性痛

神経障害性痛に対する有効性試験は、B e n n e t t モデル（「慢性収縮性損傷（chronic constriction injury）」、BennettおよびXie著,1988,Pain、33:87-107）を使って行う。

【0187】

体重16～18gのNMRIマウスにケタベトローロンパン(Rompun)麻酔下に右坐骨神経の3箇所をゆるい結紮を行なう。動物は負傷した神経から刺激を受ける後ろ足に過敏反応を示すようになるので、一週間の休養期間後、約3週間にわたって4℃に冷却した金属板を使って過敏反応（冷感異痛）を定量する。すなわち、動物をこの板の上に載せ2分間にわたって観察し、負傷した後ろ足を板から離す回数を数える。物質を投与する前の回数を基準にして、種々の時点（たとえば、投与してから15、30、45、60分後）における物質の効果を一定時間にわたって測定し、得られた曲線下面積（AUC）および／または各測定点における冷感異痛抑制効果をビヒクル対照群（AUC）または初期値（各測定点）に対する百分率の形で表示する。群の大きさは $n=10$ であり、くり返し測定による分散分析およびボンフェローニに従った事後分析に基づいて、抗異痛効果の有意性（ $*=p<0.05$ ）を決定する。

10

【0188】

以下では、いくつかの実施例をあげて本発明を説明する。この説明は単なる例であって、本発明の意図を制限するものではない。

20

【実施例】

【0189】

製造した化合物の収率の最適化は行わなかった。

【0190】

すべての温度は未補正である。

【0191】

ここで使用する「当量」という用語は、物質量が当量であることを意味する。「RT」は室温を意味する。「M」および「N」は mol/L 単位で表わした濃度を意味する。「aq.」は水性であること、「ges.」は飽和状態であることを意味し、「ls g.」は溶液を意味する。

30

その他の略号

AcOH 酢酸

DCM ジクロロメタン

DMF N,N-ジメチルホルマミド

EDCl N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩

EE 酢酸エチル

H₂O 水

HOBT N-ヒドロキシベンゾトリアゾール

MeOH メタノール

TEA トリエチルアミン

THF テトラヒドロフラン

40

試薬および溶媒は市販品（Acros、Avocado、Aldrich、Bachem、Fluka、Lancaster、Maybridge、Merck、Sigma、TCI、Oakwood、その他）を購入するか、当業者に知られた通常の方法によって合成し、使用した。

【0192】

カラムクロマトグラフィの固定相にはE. メルク社、ダルムシュタット、のシリカゲル60（0.0～0.063mm）を使用した。

【0193】

薄層クロマトグラフィ分析にはE. メルク社、ダルムシュタットのHPTLC-Fe r

50

t i g p l a t t e n、シリカゲル 60 F 2 5 4を使用した。

【0194】

溶媒、展開溶媒あるいはクロマトグラフィの混合比は、常に体積／体積比で記載されている。

【0195】

分析はマスペクトルおよびNMRスペクトルによって行った。

1. 一般式V-Aで表されるアミンを製造するための共通規定

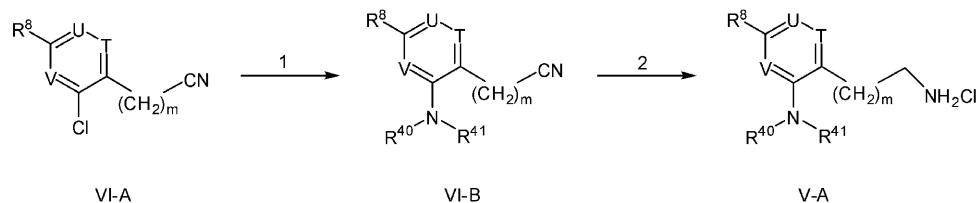
一般式V-Aで表されるアミンは下記反応式1にしたがって製造される。

【0196】

反応式1

10

【化37】



【0197】

段階1：一般式VI-Bで表されるニトリルの製造

方法A：

20

一般式VI-Aで表される化合物（式中、 R^8 、U、TおよびVは上で述べた意味を有し、mは0、1、2または3を表す）（1当量）を一般式 $\text{HNR}^{40}\text{R}^{41}$ のアミン（6当量）と室温で48時間攪拌する。反応混合物に1N塩酸を加えたのち、EEでくり返し抽出する。水層をNaClで飽和させたのち、再度EEで抽出する。有機層を合わせ、1N塩酸および飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥したのち、溶媒を減圧除去する。

【0198】

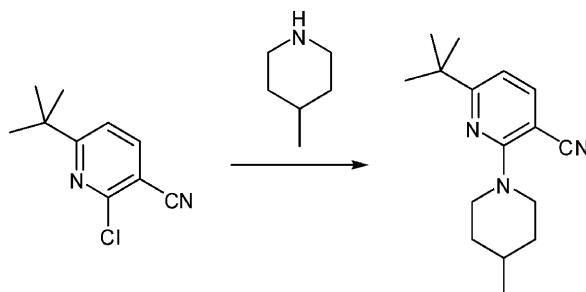
次の化合物を方法Aで製造した。

6'-tert-ブチル-4-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2'-]ピピリジニル-3'-カルボニトリル

【0199】

30

【化38】



【0200】

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (d, 1H, $J=7.9\text{ Hz}$, Ar), 6.70 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$, Ar), 4.45 (m, 2H, ピペリジン)、2.98 (m, 2H, ピペリジン)、1.75~1.24 (m, 5H, ピペリジン)、1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (d, 3H, $J=5.9\text{ Hz}$, CHCH_3)

IR 2956, 2213, 1583, 1550, 1452, 1230, 965 cm^{-1}

方法B：

一般式VI-Aで表される化合物（式中、 R^8 、U、TおよびVは上で述べた意味を有し、mは0、1、2または3を表す）（1当量）を一般式 $\text{HNR}^{40}\text{R}^{41}$ で表されるアミン（2当量）およびDBU [1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン]（2当量）を、アセトニトリル中（式VI-Aの化合物1mmol当たり7mL）、室温

50

で12時間攪拌する。反応混合物を数回EEで抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥したのち、溶媒を減圧除去する。残渣をその都度カラムクロマトグラフィ(SiO_2 、混合比を変えたヘキサン/EE混合物)にかけて精製する。

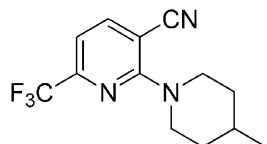
【0201】

次の化合物を方法Bで製造した。

6-(トリフルオロメチル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

【0202】

【化39】



10

【0203】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.53 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.29 (m, 2H), 1.00 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz); IR (pur) 2926, 2852, 2218, 1590, 1497, 1456, 1324, 1237, 1186, 1147, 1082, 963 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 270 ($M+H$)

20

段階2:

方法1

一般式VI-Bで表される化合物(式中、 R^8 、 R^{40} 、 R^{41} 、U、TおよびVは上で述べた意味を有し、mは0、1、2または3を表す)(5 mmol)、パラジウム/炭素(10%, 500 mg)および濃塩酸(3 mL)をメタノール(30 mL)に溶解し、室温で6時間水素雰囲気下に置く。セライトを通して反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 、EE)にかけて精製する。

方法2:

一般式VI-Bで表される化合物(式中、 R^8 、 R^{40} 、 R^{41} 、U、TおよびVは上で述べた意味を有し、mは0、1、2または3を表す)(2 mmol)をTHF(10 mL、10 mL)に溶解し、 $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ [2.0 M THF溶液、3 mL, 3当量]を加える。反応混合物を8時間加熱還流し、aq. HCl(2 N)を加え、再度反応混合物を30分間加熱還流する。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液(2 N)を加え、EEで洗浄する。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ(SiO_2 、展開溶媒:混合比を変えたジクロロメタン/MeOH)にかけて精製する。

30

【0204】

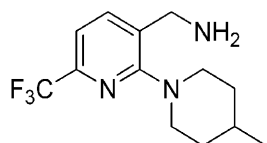
次の化合物を方法2に従い得た。

(6-(トリフルオロメチル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタンアミン

40

【0205】

【化40】



【0206】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 3.88 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.38 (m

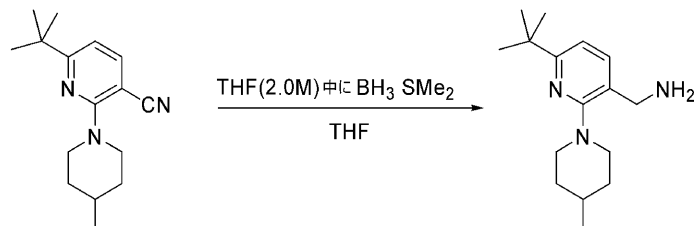
50

, 2 H), 1.00 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz); MS (FAB) m/z 274 ($M + H$)

C-(6'-tert-ブチル-4-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-3'-イル)メチルアミン

【0207】

【化41】



10

【0208】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz, Ar), 6.90 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz, Ar), 3.82 (s, 2 H, CH_2NH_2), 3.38 (m, 2 H, ピペリジン), 2.81 (m, 2 H, ピペリジン), 1.73-1.28 (m, 5 H, ピペリジン), 1.31 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (d, 3 H, $J = 6.4$ Hz, CHCH_3)

IR 3363, 2954, 1571, 1451, 1400, 1372, 1234, 960 cm^{-1}

20

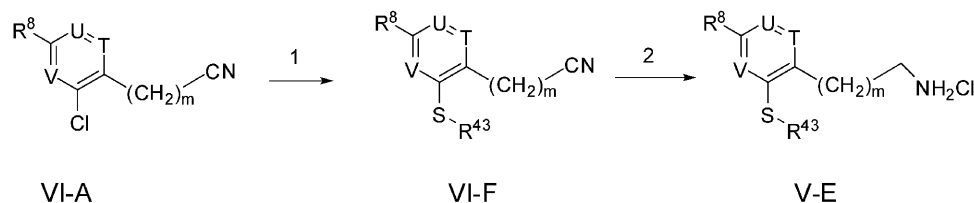
2. 一般式 V-E で表されるアミンを製造するための共通規定

一般式 V-E で表されるアミンの製造を下記反応式 2 に示されているとおりに行なう。

【0209】

反応式 2

【化42】



30

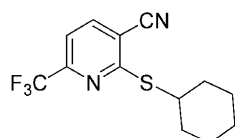
【0210】

段階 1:

2-(シクロヘキシルチオ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンニトリルの合成

【0211】

【化43】



40

【0212】

窒素雰囲気下に 1.3 当量の NaH (4.9 g, 0.124 mol) を 50 mL の DMF に溶解する。1.2 当量のシクロヘキサノール (14.2 mL, 0.116 mol) を加えたのち、室温で 1.5 時間攪拌した。生成した懸濁液を 10℃ まで冷却し、1 当量の 2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンニトリル (20 g, 0.096 mol) を 50 mL の DMF に滴加したのち、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和 NH_4Cl 水溶液を加えて水で希釈し、数回 EE で (3×200 mL) 抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ (100~200 メッシュのシリカゲル、展開溶媒: 2% EE/ヘキサン)

50

で精製し、生成物 26 g (93.8%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, 1H, $J = 7.9\text{ Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J = 7.9\text{ Hz}$), 4.00 (m, 1H), 1.90–2.14 (m, 2H), 1.42–1.88 (m, 8H)

IR (ニート) 2930, 2854, 2232, 1643, 1573, 1447, 1334, 1245, 1186, 1149, 1107, 851 cm^{-1}

段階 2:

(2-(シクロヘキシルチオ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン二塩酸塩の合成

窒素雰囲気下にニトリル (26 g, 0.091 mol) を THF 600 mL に溶解し、それから 5℃ まで冷却する。 BH_3 -ジメシルスルフィド (13.78 g, 0.182 mol) を滴下し、20 時間加熱還流する。5℃ まで冷却後、反応生成物にメタノール 100 mL を加え、室温で 15 分間攪拌した。次にジ-tert-ブチルジカーボネート (29.7 g, 0.136 mol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧除去したのち粗製物をカラムクロマトグラフィ (100~200 メッシュのシリカゲル、展開溶媒: 10% EE/ヘキサン) で精製し、生成物 23.4 g (66%) を得た。

【0213】

粗製物を HCl 飽和ジオキサン 120 mL に溶解し、室温で 6 時間攪拌した。溶媒を減圧除去したのち、固体を 10% EE/ヘキサン (2×100 mL) で洗浄し、ろ過した。収量: 17 g (88.8%)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 8.8 (s, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.86–3.93 (m, 1H), 2.02–2.08 (m, 2H), 1.71–1.74 (m, 2H), 1.40–1.60 (m, 6H)。

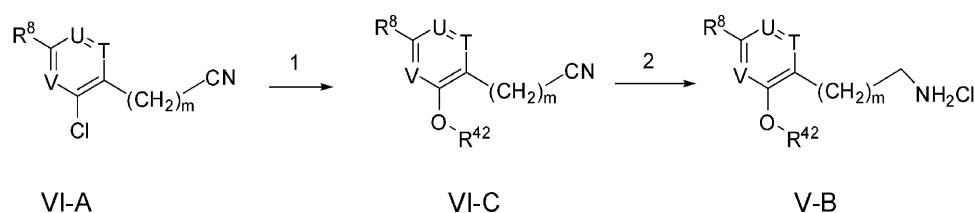
3. 一般式 V-B で表されるアミンを製造するための共通規定

一般式 V-B で表されるアミンの製造は下記反応式 3 に従って行われる。

【0214】

反応式 3

【化 44】



【0215】

段階 1: 一般式 VI-C で表されるニトリルの製造

一般式 VI-A で表される化合物 (1 当量) (式中、 R^8 、U、T および V は上で述べた意味を有し、m は 0、1、2 または 3 を表す) を、一般式 $\text{HO}-R^{42}$ で表されるアルコール (3.5 当量) および DBU [1, 8-ジアザ-ビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン] (3.5 当量) と一緒にアセトニトリル (式 VI-A で表される化合物 1 mmol 当たり 7 mL) 中、室温で 12 時間攪拌する。反応混合物を数回 EE で抽出する。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧除去する。残滓はその都度カラムクロマトグラフィ (SiO_2 、混合比を変えたヘキサン/EE 混合物) によって精製する。

方法 2:

一般式 VI-C で表される化合物 (2 mmol) (式中、 R^8 、 R^{42} 、U、T および V は上で述べた意味を有し、m は 0、1、2 または 3 を表す) を THF (10 mL, 10 mL) に溶解し、 $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ [2.0 M THF 溶液、3 mL, 3 当量] を加える。反応混合物を 8 時間加熱還流し、aq. HCl (2 N) を加え、再度反応混合物

を30分間加熱還流する。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液(2N)を加え、EEで洗浄する。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ(SiO₂, 展開溶媒: 混合比を変えたジクロロメタンおよびメタノールの混合物)にかけて精製する。

方法3:

一般式VI-Cで表される化合物(1.5mmol)(式中、R⁸, R⁴², U、TおよびVは上で述べた意味を有し、mは0、1、2または3を表す)をジエチルエーテル(3mL)に溶解し、水素化アルミニウムリチウム(3mmol)のエーテル懸濁液を0℃でゆっくり滴下する。反応混合物を4時間加熱還流し、0℃でメタノールをゆっくり、それから1N NaOH水溶液を滴下する。反応混合物をメタノールで希釈し、セライトを通してろ過する。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ(SiO₂, 展開溶媒: 混合比を変えたジクロロメタンおよびメタノールの混合物)にかけて精製する。

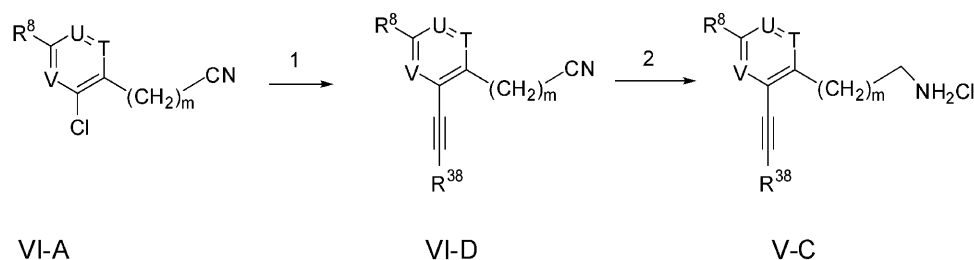
4. 一般式V-Cで表されるアミンを製造するための共通規定

一般式V-Cで表されるアミンの製造は下記反応式4に従って行われる。

【0216】

反応式4

【化45】



【0217】

段階1: 一般式VI-Dで表されるニトリルの合成

一般式VI-Aで表される化合物(1当量)(式中、R⁸, U、TおよびVは上で述べた意味を有し、mは0、1、2または3を表す)を、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド(7mol%)およびヨウ化銅(I)(14mol%)と一緒に1-メチル-2-ピロリドン(一般式VI-Aで表される化合物1mmol当たり7mL)に溶解する。10分後に一般式HC≡C-R³⁸で表されるアルキン(3.5当量)およびN-ジイソプロピルエチルアミン(2当量)を添加し、反応混合物を90~110℃の温度で12時間攪拌する。セライトを通して反応混合物をろ過し、数回EEで抽出する。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧除去する。残渣をその都度カラムクロマトグラフィ(SiO₂, 混合比を変えたヘキサンおよびEEの混合物)にかけて精製する。

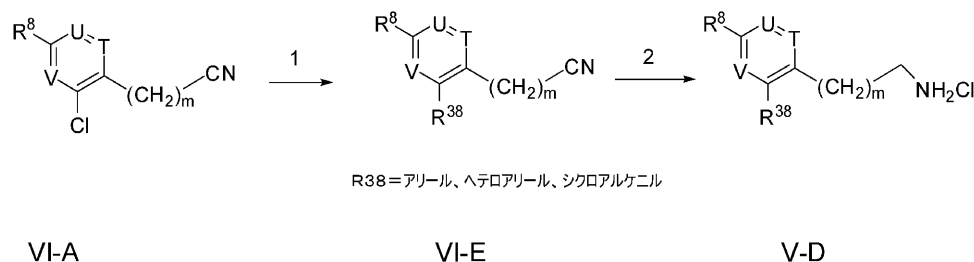
5. 一般式V-Dで表されるアミンを製造するための共通規定

一般式V-Dで表されるアミンの製造は下記反応式5に従って行われる。

【0218】

反応式5

【化46】



R38=アリール、ヘテロアリール、シクロアルケニル

【0219】

段階1: 一般式VI-Eで表されるニトリルの合成

一般式 V I - A で表される化合物 (1 当量) (式中、 R^8 、U、T および V は上で述べた意味を有し、m は 0、1、2 または 3 を表す) を、パラジウムジクロリド (5 モル%) および一般式 $R^{38} - B(OH)_2$ の化合物 (2 当量) (式中、 R^{38} はアリール、ヘテロアリールまたはシクロアリケニルを表す) と一緒にトルエン/ジオキサン/2 N 炭酸ナトリウム水溶液からなる溶媒混合物 (一般式 V I - A で表される化合物 1 mmol 当たり 20 mL) 中で攪拌する。反応混合物を 12 時間加熱還流しそれからセライトを通してろ過する。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧除去する。残渣をカラムクラマトグラフィ (SiO_2 、混合比を変えたヘキサンおよび E E の混合物) で精製する。

段階 2 :

方法 1

一般式 V I - E で表される化合物 (5 mmol) (式中、 R^8 、 R^{38} 、U、T および V は上で述べた意味を有し、m は 0、1、2 または 3 を表す)、パラジウム/炭素 (10%, 500 mg) および濃塩酸 (3 mL) を MeOH (30 mL) に溶解し、室温で水素雰囲気中に 6 時間置く。反応混合物を、セライトを通してろ過し、ろ液を減圧濃縮する。残渣をフラッシュクラマトグラフィ (SiO_2 、E E) で精製する。

方法 2 :

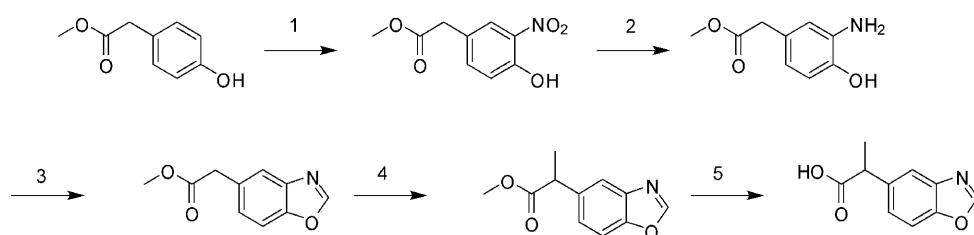
一般式 V I - E で表される化合物 (2 mmol) (式中、 R^8 、 R^{38} 、U、T および V は上で述べた意味を有し、m は 0、1、2 または 3 を表す) を THF (10 mL, 10 mL) に溶解し、 $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ [2.0 M THF 溶液、3 mL, 3 当量] を加える。反応混合物を 8 時間加熱還流し、aq. HCl (2 N) を加え、再度反応混合物を 30 分間加熱還流する。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (2 N) を加え、E E で洗浄する。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO_2 、展開溶媒: 混合比を変えたジクロロメタンおよびメタノールの混合物) にかけて精製する。

6. 一般式 V I I で表されるカルボン酸の製造規定

6. 1 2- (ベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) プロパン酸の製造

【0220】

【化 47】



【0221】

段階 1 : 2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル) 酢酸メチルの合成

2- (4-ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル (2.0 g, 12 mmol) を酢酸 (15 mL) に溶解し、室温で硝酸 (60~62%, 1.27 g, 12.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、それから氷水 (100 mL) 中に注ぎ、E E で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン/E E = 4:1) にかけて精製した。

段階 2 : 2- (3-ヒドロキシ-4-アミノフェニル) 酢酸メチルの合成

2- (4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル) 酢酸メチル (2.31 g, 10.9 mmol) を THF (20 mL) および MeOH (20 mL) に溶解し、10% パラジウム/炭素 (210 mg) を室温でゆっくり添加した。反応混合物を 39 psi の水素圧で 2 時間水素化し、セライトを通してろ過し、MeOH で洗浄した。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン/E E = 2:1) にかけて精製した。

段階 3 : 2- (ベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) 酢酸メチルの合成

2-(3-ヒドロキシ-4-アミノフェニル)酢酸メチル(1.39g, 7.67mmol)に、室温でオルトギ酸トリエチル(10mL)を加えた。反応混合物を12時間加熱還流し、それから室温まで冷却する。水(70mL)を加え、反応混合物をEEで抽出した。有機層を合わせてMgSO₄で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン/EE=2:1)にかけて精製した。

段階4: 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)プロパン酸メチルの合成

2-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)酢酸メチル(0.90g, 4.71mmol)をDMF(5mL)に溶解し、0℃で、水素化ナトリウム(198mg, 4.95mmol)およびヨウ化メチル(661mg, 4.65mmol)を加えた。反応混合物を0℃で30分間、それから室温で1時間攪拌した。反応混合物に水(70mL)を加え、EEで抽出した。有機層を合わせてMgSO₄で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン/EE=4/1)にかけて精製した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.10(s, 1H, Ar), 7.74(d, 1H, J=1.7Hz, Ar), 7.54(d, 1H, 8.4Hz, Ar), 7.35(dd, 1H, J=8.6, 1.8Hz, Ar), 3.87(q, 1H, J=7.3Hz, CHCH₃), 3.67(s, 3H, OCH₃), 1.57(d, 3H, J=7.1Hz, CHCH₃)

IR 2982, 1735, 1517, 1437, 1248, 1201, 1170, 1067 cm⁻¹

段階5: 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)プロパン酸の合成

2-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)プロパン酸メチル(425mg, 2.07mmol)をTHF(8mL)および水(8mL)に溶解した。LiOH·H₂O(93mg, 2.21mmol)を室温に加えた。反応混合物を室温で40時間攪拌し、それから水(25mL)を加え、酢酸でpH値を3に調整した。反応混合物をDCMで抽出し、有機層を合わせてMgSO₄で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ(DCM/MeOH=15:1)にかけて精製した。

¹H-NMR(CD₃OD) δ 8.46(s, 1H, Ar), 7.70(d, 1H, J=1.7Hz, Ar), 7.61(d, 1H, 8.0Hz, Ar), 7.42(dd, 1H, J=8.6, 1.8Hz, Ar), 3.87(q, 1H, J=7.1Hz, CHCH₃), 1.51(d, 3H, J=7.1Hz, CHCH₃)

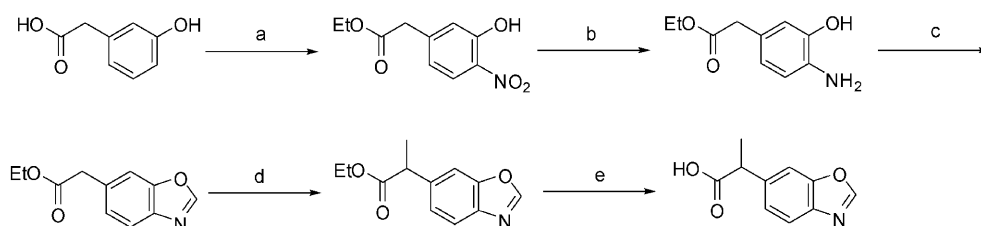
6.2 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)プロパン酸の製造

化合物2-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)プロパン酸は、2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸から出発して、2-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)プロパン酸の合成(6.1を参照)と同様にして、調製した。

¹H-NMR(CD₃OD) δ 8.44(s, 1H, Ar), 7.67(m, 2H, Ar), 7.38(dd, 1H, J=8.3, 1.5Hz, Ar), 3.88(q, 1H, J=7.1Hz, CHCH₃), 1.51(d, 3H, J=7.1Hz, CHCH₃)

【0222】

【化48】



a. HNO₃, AcOH, H₂SO₄(触媒), EtOH, 26%; b. 10% Pd/C, H₂, THF/EtOH, 85%; c. CH(OEt)₃, 99%; d. NaH, CH₃I, DMF, 56%; e. LiOH·H₂O, THF/H₂O, 97%

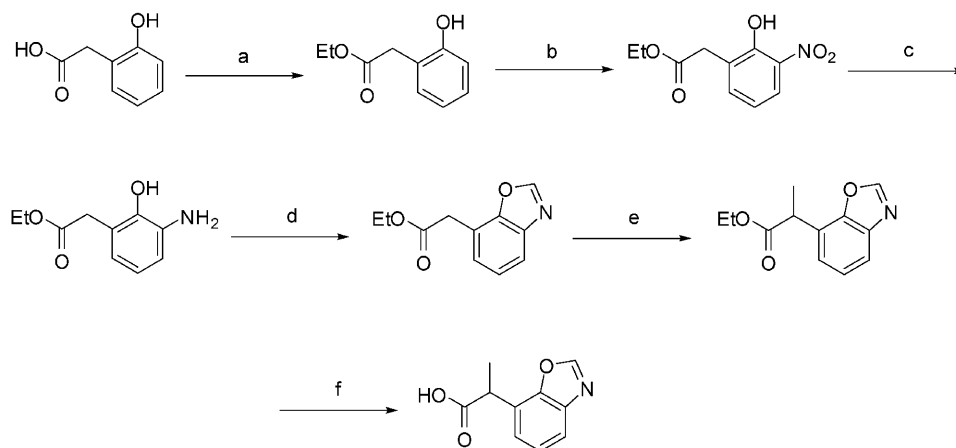
【0223】

6.3 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-7-イル)プロパン酸の製造

化合物 2- (ベンゾ [d] オキサゾール-7-イル) プロパン酸は、2- (2-ヒドロキシフェニル) 酢酸から出発して、2- (ベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) プロパン酸の合成 (6. 1 を参照) と同様にして、調製した。

【0224】

【化49】



a. H_2SO_4 (触媒量), EtOH, 94%; b. HNO_3 , AcOH, 35%; c. 10% Pd/C, H_2 , THF/EtOH, 88%; d. $\text{CH}(\text{OEt})_3$, 96%; e. NaH, CH_3I , DMF, 80%; f. LiOH H_2O , THF/ H_2O , 98%

10

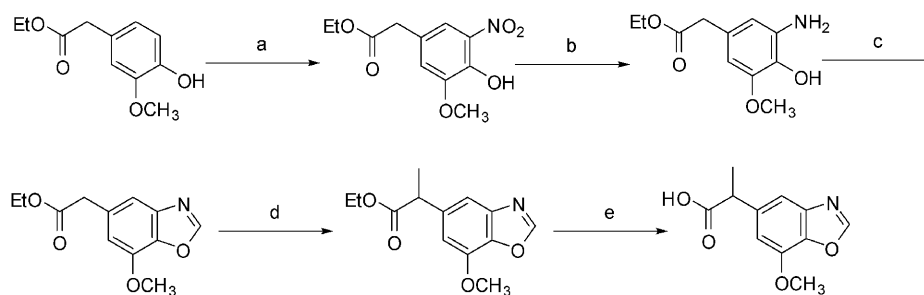
20

【0225】

6. 4 2- (7-メトキシベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) プロパン酸の調製
化合物 2- (7-メトキシベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) プロパン酸は、2- (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) 酢酸エチルから出発して、2- (ベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) プロパン酸の合成 (6. 1 を参照) と同様にして、調製した。

【0226】

【化50】



a. HNO_3 , AcOH, 48%; b. 10% Pd/C, H_2 , THF/EtOH, 定量的; c. オルトギ酸トリエチル, 99%; d. NaH, CH_3I , DMF, 52%; e. LiOH H_2O , THF/ H_2O , 74%

30

【0227】

6. 5 2- (ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル) プロパン酸の調製

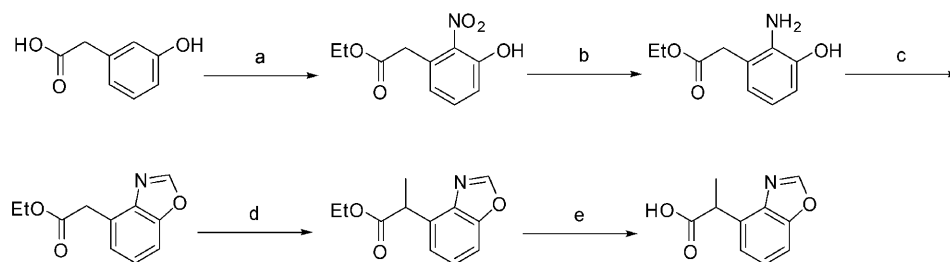
40

化合物 2- (ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル) プロパン酸は、2- (3-ヒドロキシフェニル) 酢酸から出発して、2- (ベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) プロパン酸の合成 (6. 1 を参照) と同様にして、調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 8. 42 (s, 1 H, Ar), 7. 55 (dd, 1 H, $J = 7. 9, 1. 1 \text{ Hz}$, Ar), 7. 37 (m, 2 H, Ar), 4. 38 (q, 1 H, $J = 7. 1 \text{ Hz}$, CHCH_3), 1. 57 (d, 3 H, $J = 7. 4 \text{ Hz}$, CHCH_3)

【0228】

【化 5 1】



a. HNO_3 , AcOH , H_2SO_4 (触媒量), EtOH , 14%; b. 10% Pd/C , H_2 , THF/EtOH , 90%; c. $\text{CH}(\text{OEt})_3$, 90%; d. NaH , CH_3I , DMF , 69%; e. LiOH , H_2O , $\text{THF/H}_2\text{O}$, 67%

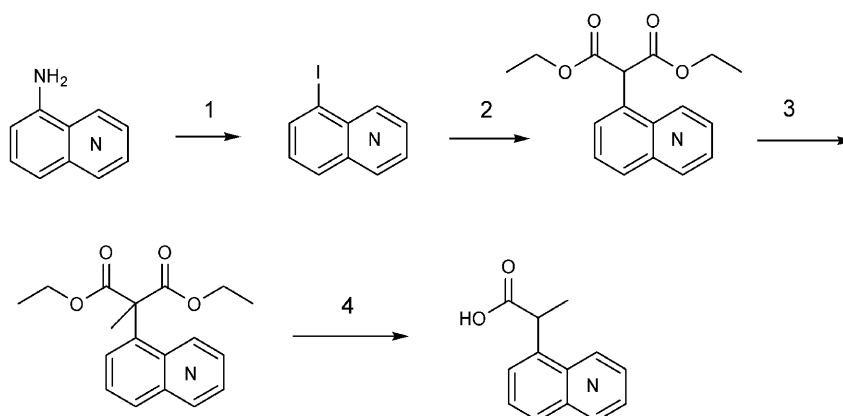
10

【0 2 2 9】

6. 6 a (イソ)キノリンプロパン酸を製造するための共通規定
(実施例 4 9、6 4～6 8を参照)

【0 2 3 0】

【化 5 2】



20

【0 2 3 1】

段階 1：出発化合物 (10.6 mmol) を塩酸 (6 N, 20 mL) に溶かし、得られた溶液を 0℃ に冷却し、亜硝酸ナトリウム (730 mg, 10.6 mmol) を水 (10 mL) に溶かした溶液を滴下する。得られた溶液を、ヨウ化カリウム (7.3 g, 44 mmol) を水 (15 mL) に溶かした溶液に、温度を 0℃ に保ちながら加える。反応混合物の温度を室温まで上げて 3 時間攪拌し、それから酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、10% チオ硫酸ナトリウム、それから飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、ヨウ素化イソキノリンを固体として得る。得られたヨウ素化イソキノリンは特に精製操作を行わず、そのまま次の段階に使用できる。

30

【0 2 3 2】

段階 2：ヨウ化銅 (I) (9.5 mg, 5.0 mmol)、2-ピコリン酸 (12.3 mg, 10.0 mmol)、炭酸セシウム (0.98 g, 3.0 mmol) および 1,4-ジオキサン (10 mL) からなる混合物に、蒸留したマロン酸ジエチル (304 μL, 2.00 mmol) およびヨウ化アリール (1.00 mmol) を加え、反応混合物を 70℃ で 7 時間攪拌する。ついで、反応混合物を室温まで昇温し、酢酸エチル (20 mL × 3) および飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) で抽出する。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。このようにして得られた油状物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィにかけて精製し、所望の α-アリールマロネートを得る。

40

段階 3：DMF (10 mL) に溶解して 0℃ に冷却した α-アリールマロネート (1 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (1.1 mmol) およびヨウ化メチル (1 mmol) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌する。次に反応混合物を減圧濃縮し、残渣を、ヘキサンと酢酸エチルとの混合物 (4:1) を展開溶媒として用いてシリカゲルフラッ

50

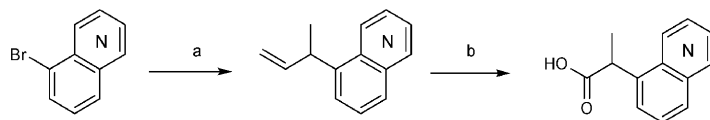
シクロマトグラフィにかけて精製する。

段階4：80%水性エタノールに α -アリールメチルマロネート（1mmol）および水酸化ナトリウム（2mmol）を加えた混合物を6時間加熱還流する。反応混合物を塩酸（1N）で中和し、それから酢酸エチル（20mL×3）で抽出する。有機層を合わせ、減圧濃縮する。このようにして得られる残渣を、ヘキサンと酢酸エチルとの混合物（1：1）を用いてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィにかけて精製すれば、所望の（イソ）キノリンが得られる。

6. 6b （イソ）キノリンプロパン酸を製造するための共通規定

【0233】

【化53】



a. カリウム-アリルトリフルオロボラン, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, D-t-BPF, K_2CO_3 , THF/ H_2O ; b. KMnO_4 , NaIO_4

【0234】

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / D-t-BPF 錯体を触媒とするハロゲン化アリールとアリルトリフルオロボランとの反応の共通規定

Yamamoto, Y他著, Chem. Lett. (2006), 35, 7, 704-705に記載の方法に従い、不活性ガス保護下に、アリルトリフルオロボランカリウム（2.5mmol）、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.03mmol, 3mol%）、D-t-BPF（0.036mmol）および K_2CO_3 （3mmol）をフラスコに入れる。THF（5mL）および対応するアリールプロミド（1mmol）を加えたのち、反応混合物を22時間加熱還流する。溶媒除去後に得られる残渣をカラムクロマトグラフィにかけて精製する（a）。

【0235】

Kawatsura他著, Tetrahedron (2000), 56, 15, 2247-2258に記載されているように、得られたアルケンは、煮沸することによりプロパン酸に変換可能である。そこで、得られた残渣（1mmol）をt-BuOH（18mL）および水（45mL）に溶解し、 KMnO_4 （2.5mmol）、 NaIO_4 （16mmol）および K_2CO_3 （6.5mmol）を加え、3N NaOH水溶液で反応混合物のpHを8に調整する。室温で2時間攪拌したのち、濃塩酸を加えて混合物をpH1とし、亜硫酸水素ナトリウムを加えて MnO_2 を還元する。ここで反応混合物にエーテルを加え、相を分離させ、有機層を3N NaOH水溶液で抽出する。水相は濃塩酸で酸性にし、同様にエーテルで抽出する。有機層を合わせて MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮する（b）。

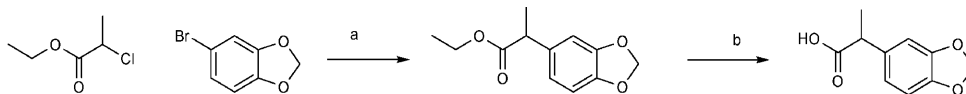
6. 7 ベンゾオキシ環を有するプロピオン酸および酢酸の製造

（実施例9, 58～63を参照）

ベンゼンジオキソールプロピオン酸の規定（実施例60）

【0236】

【化54】



a. NBu_4BF_4 , NiBr_2bipy , DMF, 25°C, 9% b. LiOH, THF/ H_2O , 還流, 12 h, 97%

【0237】

窒素雰囲気下、DMF 15mL中で、4-ブロモ-1, 2-(メチレンジオキシ)ベンゼン（2g, 10mmol）をクロロプロピオン酸エチル（1.6mL, 13mmol）と一緒に室温で攪拌した。次に、活性化するため、Mn（1.1g, 20mmol）、それからついで2, 2'-ビピリジン）ニッケル（II）ジプロミド（0.26g, 0.7

10

20

30

40

50

mmol) および TFA (20 mL) を加えた。反応混合物を 1.5 時間、50 °C で撹拌した。反応混合物を冷却したのち、1 N HCl 25 mL で加水分解し、混合物をジエチルエーテル 25 mL で 3 回抽出し、有機層を水 25 mL と飽和食塩水 25 mL で洗浄し、MgSO₄ で乾燥したのち、減圧濃縮した。ここに得られた沈殿を吸引ろ過し、ジエチルエーテルで洗浄した。カラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン / tert-BME = 9 / 1) で精製したのち、生成物として白色固体 0.198 g (対理論収率 9%) が得られた。

【0238】

上で得られたプロピオン酸エステル (180 mg, 0.81 mmol) を THF (1.6 mL, 20 mmol) と水 (0.8 mL, 45 mmol) の混合物に溶解した。LiOH (0.058 g, 2.43 mmol) を加えたのち、反応混合物を一夜還流させた。反応後の分離操作として、反応混合物に水 25 mL およびジエチルエーテル 25 mL を加え、形成された相を分離した。水相を HCl で酸性にしたのち、ジクロロメタン各 25 mL で 3 回抽出を行った。有機層を合わせて MgSO₄ で乾燥し、減圧濃縮したのち、プロピオン酸を 97% 収率 (0.150 g) で得ることができた。

【0239】

上記の方法と同様にしてさらに次に挙げるベンゾオキソ環を有するプロピオン酸も調製することができる。

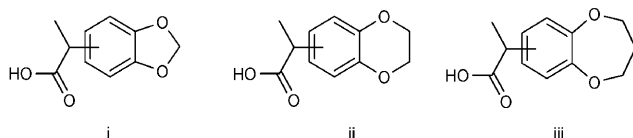
2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール)プロパン酸(I)、

2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン)プロパン酸(II)、

2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン)プロパン酸(III)

【0240】

【化55】



【0241】

ベンゾオキソ環を有する、対応する酢酸もこの方法で調製可能である。

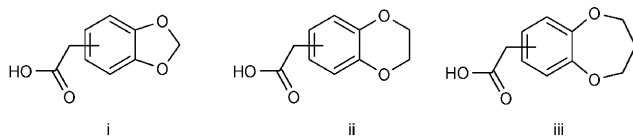
2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール)酢酸(I)、

2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン)酢酸(II)、

2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン)酢酸(III)

【0242】

【化56】

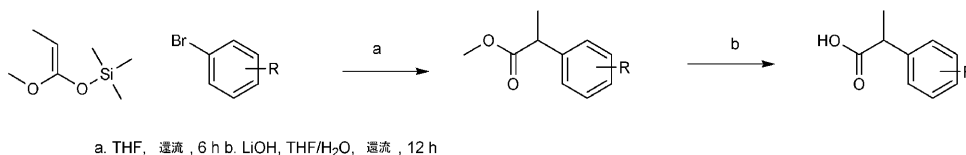


【0243】

6. 8. アリールプロミドからアリールプロピオン酸を製造するための別の可能な方法

【0244】

【化57】



【0245】

触媒の調製

パラジウム(0)触媒を調製するには、Pd(dppf)Cl₂ (110 mg, 0.1

10

20

30

40

50

5 mmol) の乾燥 THF 溶液 (10 mL) に、dppf (83 mg, 0.15 mmol) およびブチルリチウムヘキサン溶液 (0.3 mmol) を加える。反応混合物を室温で 1 分間攪拌し、そのまま次の反応にパラジウム触媒として使用する。

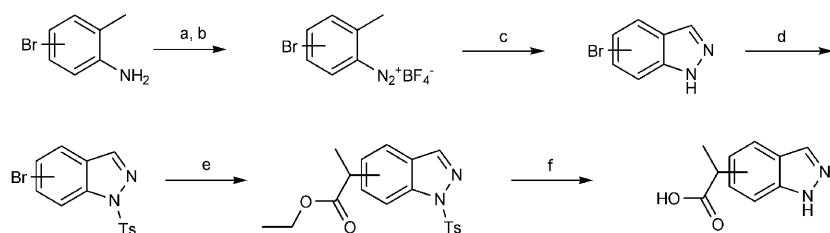
パラジウムを触媒とするアリールハロゲニドと (E)-1-メトキシ-1-トリメチルシロキシプロパンとの反応の共通規定

新しく調製したパラジウム (0) 触媒の乾燥 THF 溶液 (10 mL) を、アルゴン雰囲気下、90% TlOAc (1.78 g, 6 mmol) を含む乾燥 THF (20 mL) に加える。反応混合物を室温で 5 分間攪拌したのち、アリールハロゲニド (3 mmol)、および (E)-1-メトキシ-1-トリメチルシロキシプロパン (0.96 g, 6 mmol) を含む乾燥 THF (10 mL) を加え、4~24 時間加熱還流させる。溶媒を減圧除去し、残渣をジエチルエーテルと水とに溶解し、ろ過する。ろ液をジエチルエーテルで抽出し、有機層を合わせて $MgSO_4$ で乾燥し、ジエチルエーテルを減圧除去する。得られる残渣をカラムクロマトグラフィにかけて分離する。

6. 9 2- (1H-インダゾール) プロパン酸を製造するための別の規定
(実施例 44~46、48、69~72 を参照)

【0246】

【化58】



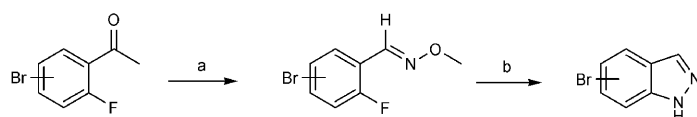
a. HBF_4 aq 50%; b. $NaNO_2$ aq, 0 °C; c. AcOK, 18-クラウン-6, $CHCl_3$, rt; d. TsCl, TEA, CH_2Cl_2 ; e. クロロプロピオン酸エチル, NBu_4BF_4 , $NiBr_2bipy$ DMF, rt; f. TMSCl, NaI, CH_3CN , 還流

【0247】

インダゾール誘導体の調製は上に挙げた反応式に従って行われる。Boulouard M他著、Bioorganic Medicinal Chemistry Letters(2007),17,3177-3180の記載に従って、対応するブロム-メチルアニリンから出発して、所望のプロモ-1-H-インダゾールが得られる (a, b および c)。当業者に知られた方法によって、化合物の 1H-インダゾールはトシル基で保護される (d)。次に、Durandetti M.他著,Tetrahedron(2007),63,1146-1153の記載に従って、トシル基で保護されたこのプロモ-インダゾールは、クロロプロピオン酸エチルと反応させることにより、インダゾールプロパン酸エステルに変換される (e)。所望のインダゾールプロパン酸を得るには、Sabitha G.他著,Tetrahedron Letters(1999),40,1569-1570に記載されているように、プロパン酸官能基と 1-H-インダゾールの脱保護基が行われる (f)。

【0248】

【化59】



a. $NH_2OCH_3 \cdot HCl$, K_2CO_3 ; b. NH_2NH_2

【0249】

Lukin K.他著,J.Org.Chem.(2006),71,21,8166-8172は、プロモ-フルオロフェニルエタノンから出発して、プロモ-1-H-インダゾールの前段階に至る別の経路を記載している (a, b)。

6. 10 2- (1-フェニル-1H-インダゾール) プロパン酸を製造するための共通規定

(実施例 73 を参照)

10

20

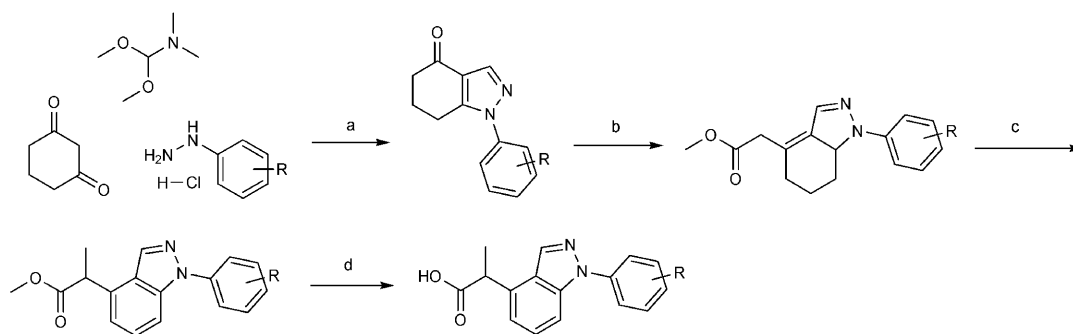
30

40

50

【0250】

【化60】



a. HOAc, H₂O, 2 min, 200 °C, マイクロウェーブ; b. 2-ブロモプロパン酸, Zn, I, HgCl₂, ベンゼン; c. S, 190 °C, 1 h, ラネーニッケル;
d. aq NaOH, 還流, 4 h

10

【0251】

フェニルインドゾールプロパン酸の調製は、米国特許第3657270号の記載と同様に行われる(b~d)。これに必要な物質、すなわち、適当に置換された6,7-ジヒドロ-1-フェニルインドゾール-4(5H)-オンは、Molteni V.他著, Synthesis(2002), 12, 1669-1674に記載されているように、超音波照射下での3成分反応で得ることができる(a)。

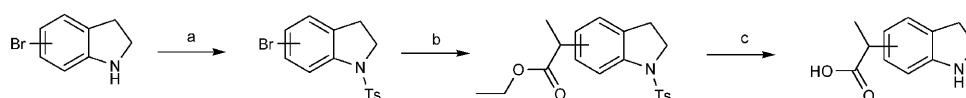
20

6. 1.1 2-(インドリン)プロパン酸を製造するための共通規定

(実施例74~77を参照)

【0252】

【化61】



a. TsCl, TEA, CH₂Cl₂; b. クロロプロピオン酸エチル, NBu₄BF₄, NiBr₂bipy, DMF, rt; c. TMSCl, NaI, CH₃CN, 還流

【0253】

30

対応するブロモインドリンから、当業者に知られた方法によって、トシル保護基を導入する(a)。Durandetti M.他著, Tetrahedron(2007), 63, 1146-1153の記載に倣って、クロロプロピオン酸エチルと反応させ、インドリンプロパン酸エステルに誘導する(b)。所望の2-(インドリン)プロパン酸を得るため、Sabitha G.他著, Tetrahedron Letters(1999), 40, 1569-1570の記載と同様にして、脱保護する(c)。

【0254】

上述の操作法と同様に、対応する

2-(1H-インドール)プロパン酸(I)、

2-(2-オキソインドリン)プロパン酸(II)、

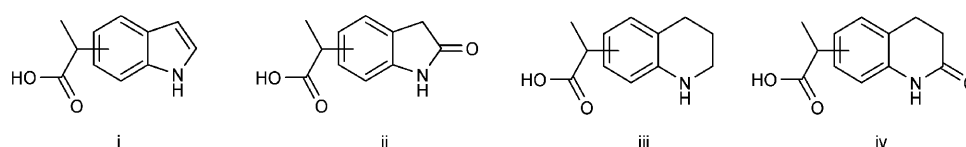
2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン)プロパン酸(III)および

40

2-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン)プロパン酸(IV)も得ることができる。

【0255】

【化62】



【0256】

7. 一般式VまたはXで表されるアミンと一般式VI Iで表されるカルボン酸との反応の

50

共通規定

方法 A :

一般式 V I I で表される酸 (1 当量)、一般式 V または X で表されるアミン (1. 2 当量) および E D C l (1. 2 当量) を D M F (20 m L に 10 m m o l の酸) 中、室温で 12 時間攪拌したのち水を添加する。反応混合物を数回 E E で抽出し、水相を N a C l で飽和させ、再度 E E で抽出する。有機層を合わせ、1 N 塩酸および飽和食塩水で洗浄し、M g S O₄ で乾燥し、溶媒を減圧除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (S i O₂, E E / ヘキサン 1 : 2) にかけて精製する。

方法 B :

一般式 V I I で表される酸 (1 当量)、一般式 V または X で表されるアミン (1. 1 当量) を D C M (6 m L に 1 m m o l の酸) に溶解し、0 °C で E D C l (1. 5 当量)、H O B t (1. 4 当量) およびトリエチルアミン (3 当量) を加える。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、カラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン / E E = 2 : 1) にかけて精製する。

10

【0257】

以下に挙げる実施例化合物が上記方法 B によって得られた :

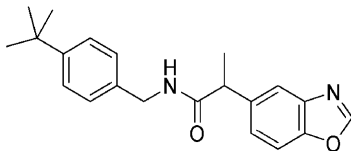
実施例化合物 1 :

2-ベンゾオキサゾール-5-イル-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロピオンアミド

【0258】

20

【化63】



【0259】

¹H-NMR (C D C l₃) δ 8. 10 (s, 1 H, A r), 7. 74 (d, 1 H, J = 1. 7 H z, A r), 7. 56 (d, 1 H, J = 8. 4 H z, A r), 7. 38 (dd, 1 H, J = 8. 6, 1. 8 H z, A r), 7. 30 (d, 2 H, J = 8. 4 H z, A r), 7. 09 (d, 2 H, J = 8. 4 H z, A r), 5. 64 (bs, NH), 4. 37 (m, 2 H, N H C H₂ A r), 3. 72 (q, 1 H, J = 7. 1 H z, C O C H), 1. 61 (d, 3 H, J = 7. 1 H z, C H C H₃), 1. 28 (s, 9 H, C (C H₃)₃)

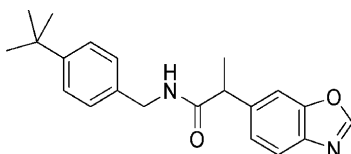
30

実施例化合物 2 の合成 :

2-ベンゾオキサゾール-6-イル-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロピオンアミド

【0260】

【化64】



40

【0261】

¹H-NMR (C D C l₃) δ 8. 02 (d, 1 H, J = 2. 0 H z, A r), 7. 07 (dd, 1 H, J = 8. 3, 1. 7 H z, A r), 7. 54 (s, 1 H, A r), 7. 25 (m, 3 H, A r), 7. 04 (d, 2 H, J = 7. 0 H z, A r), 5. 79 (bs, NH), 4. 32 (m, 2 H, N H C H₂ A r), 3. 67 (q, 1 H, J = 7. 1 H z, C O C H), 1. 55 (d, 3 H, J = 7. 1 H z, C H C H₃), 1. 23 (s,

50

9 H, C (CH₃)₃)

IR 3296, 2963, 1649, 1518, 1479, 1434, 1247, 1067 cm⁻¹

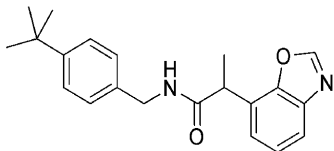
質量 (FAB) m/z 337 「M+H」⁺

実施例化合物 3 の合成:

2-ベンゾオキサゾール-7-イル-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロピオンアミド

【0262】

【化65】



10

【0263】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H, Ar), 7.71 (m, 1H, Ar), 7.39-7.28 (m, 4H, Ar), 7.06 (d, 2H, J=8.4 Hz, Ar), 5.74 (bs, NH), 4.38 (m, 2H, CH₂NH), 4.06 (q, 1H, J=7.1 Hz, CHCH₃), 1.68 (d, 3H, J=7.1 Hz, CHCH₃), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃)

20

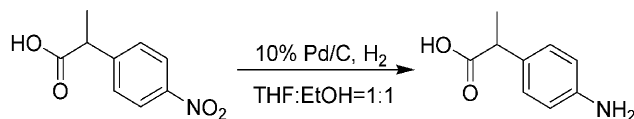
質量 (FAB) m/z 337 「M+H」⁺

実施例化合物 4 の合成:

a) 2-(4-アミノフェニル)プロパン酸

【0264】

【化66】



市場で入手可能な2-(4-ニトロフェニル)プロパン酸

【0265】

市販品を購入可能

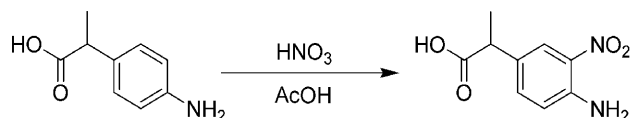
フラスコにTHF/EtOH (1:1, 100 mL)、次に2-(4-ニトロフェニル)プロパン酸 (10 g, 51.2 mmol) および10%パラジウム/炭素 (0.87 g) を室温で入れた。反応混合物を水素化し、45 psiで1時間攪拌したのち、ケイ藻土層を通してろ過し、EtOHで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。白色または淡黒色固体、収率: 定量的。

30

b) 2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)プロパン酸

【0266】

【化67】



40

【0267】

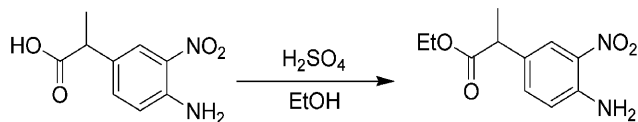
2-(4-アミノフェニル)プロパン酸 (8.45 g, 51.2 mmol) の酢酸 (70 mL) 溶液に硝酸 (60%, 5.66 g) を室温に加えた。反応混合物を還流下で4時間沸騰させ、それから室温まで冷却した。混合物を氷水 (200 mL) に注加し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。

c) 2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)プロパン酸エチル

【0268】

50

【化 6 8】



【0 2 6 9】

2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)プロパン酸の残渣が入ったフラスコに、EtOH (200 mL) および触媒量 (1 mL) の硫酸を室温で入れた。反応混合物を還流下で6時間沸騰させたのち、室温まで冷却した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。

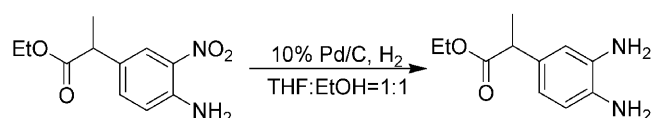
10

淡黄色油状物、収率：17.4% (2工程通算)。

d) 2-(3,4-ジアミノフェニル)プロパン酸エチル

【0 2 7 0】

【化 6 9】



【0 2 7 1】

フラスコにTHF/EtOH (1:1, 50 mL)、次に2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)プロパン酸エチル (2.12 g, 8.90 mmol) および10%パラジウム/炭素 (220 mg) を室温で入れた。反応混合物を水素化し、45 psiで3時間攪拌したのち、ケイ藻土層を通してろ過し、EtOHで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、展開溶媒としてEtOAc:ヘキサン (1:4~1:2) を使用し、精製した。

20

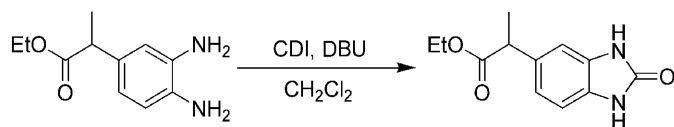
淡黄色油状物、収率：74.5%。

e) 2-(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【0 2 7 2】

【化 7 0】

30



【0 2 7 3】

2-(3,4-ジアミノフェニル)プロパン酸 (217 mg, 1.04 mmol) のCH₂Cl₂ (4 mL) 溶液に1,1'-カルボニルジイミダゾール (189 mg) およびDBU (330 mg, CH₂Cl₂ (4 mL) 中) を室温に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をH₂O (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、展開溶媒としてEtOAc:ヘキサン (1:4~1:2) を使用し、精製した。

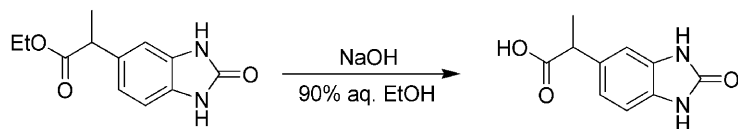
40

淡黄色固体、収率：72.7%。

f) 2-(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾ「d」イミダゾール-5-イル)プロパン酸

【0 2 7 4】

【化 7 1】



【0 2 7 5】

2-(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)プロパン酸エチル(175mg, 0.747mmol)の入ったフラスコに、90%水性EtOH(5mL)を室温に加え、さらにNaOH(70mg)を加えた。反応混合物を40℃で10時間攪拌し、それから室温まで冷却した。混合物を水(25mL)で希釈し、AcOH(4mL, pH=4)で酸性にし、それからCH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、展開溶媒としてCH₂Cl₂:MeOH(10:1)を使用し、精製した。

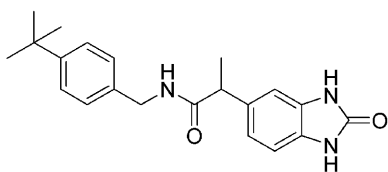
10

淡褐色固体、収率: 63.6%。

実施例4 N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)プロピオンアミド

【0 2 7 6】

【化 7 2】



20

【0 2 7 7】

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 10.6-10.5 (bs, 2H), 8.33 (bt, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.93-6.81 (m, 3H), 4.21-4.17 (m, 2H), 3.60 (q, 1H, J=7.1Hz), 1.34-1.24 (m, 12H)

MS (EI) m/z 451 (M+H)

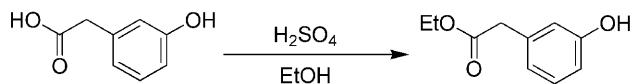
30

実施例化合物5の合成:

a) 2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル

【0 2 7 8】

【化 7 3】



市場で入手可能

【0 2 7 9】

フラスコにEtOH(100mL)を入れ、それから2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸(9.83g, 64.6mmol)および硫酸(触媒量)を加えた。混合物を還流下に3時間沸騰させ、それから室温まで冷却した。混合物を水(100mL)で希釈し、EtOAc(100mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、展開溶媒としてEtOAc:ヘキサン(1:4)を使用し、精製した。

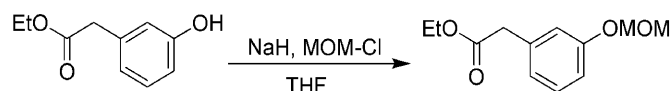
40

淡黄色油状物、収率: 94.5%。

b) 2-(3-メトキシメトキシ)フェニル)酢酸エチル

【0 2 8 0】

【化 7 4】



【0 2 8 1】

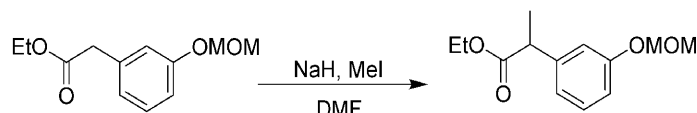
参照文献：JACS, 100, 8031 (1978)

THF (100 mL) に 2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (11 g, 61 mmol) を溶かした溶液に、NaH (2.93 g, 73.3 mmol) および MOM-Cl (5.94 g, 73.3 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 16 時間撹拌したのち室温まで温めた。反応混合物を H₂O (200 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、展開溶媒として EtOAc : ヘキサン (1 : 10) を使用し、精製した。無色油状物、収率：79.7%。

c) 2-(3-メトキシメトキシ)フェニル)プロパン酸エチル

【0 2 8 2】

【化 7 5】



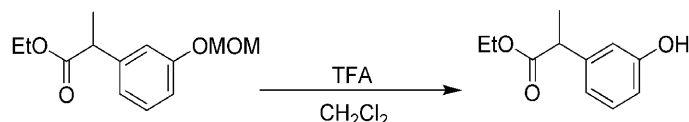
【0 2 8 3】

2-(3-メトキシメトキシ)フェニル)酢酸エチル (8.06 g, 35.9 mmol) を DMF (50 mL) に溶かした溶液に NaH (1.74 g, 43.5 mmol) およびヨードメタン (6.37 g, 44.9 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間撹拌したのち H₂O (250 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc : ヘキサン (1 : 10) を展開溶媒として使用し、精製した。無色油状物、収率：49.1%。

d) 2-(3-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル

【0 2 8 4】

【化 7 6】



【0 2 8 5】

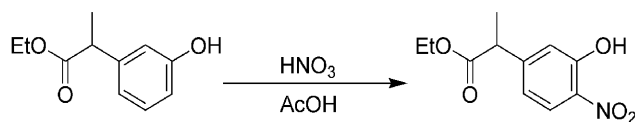
CH₂Cl₂ (80 mL) に 2-(3-メトキシメトキシ)フェニル)プロパン酸エチル (4.17 g, 17.5 mmol) を溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸 (40 mL) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間撹拌し、NaHCO₃ (60 g) でアルカリ性にした。混合物を H₂O (250 mL) でゆっくりと希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc : ヘキサン (1 : 4) を展開溶媒として使用し、精製した。

無色油状物、収率：74.1%。

e) 2-(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)プロパン酸エチル

【0 2 8 6】

【化 77】



【0287】

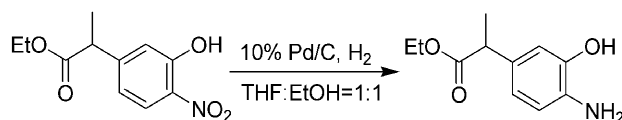
酢酸（20 mL）に2-（3-ヒドロキシフェニル）プロパン酸エチル（2.51 g, 12.9 mmol）を溶かした溶液に、硝酸（1.45 g, 13.8 mmol）を酢酸（2 mL）に溶かした溶液を室温で添加した。無色の油状物が1～2分間攪拌すると暗褐色油状物に変化した。反応混合物を室温で15分間攪拌し、それから氷水（100 mL）中に注加し、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc：ヘキサン（1：6）を展開溶媒として使用し、精製した。

黄色固体（融点45～47℃）、収率：30.8%。

f) 2-（4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル）プロパン酸エチル

【0288】

【化 78】



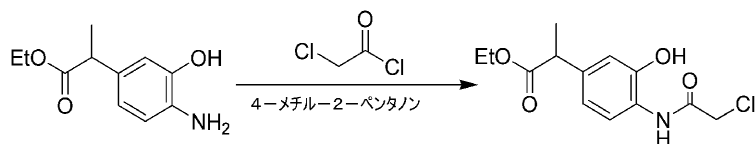
【0289】

フラスコにTHF／EtOH（1：1, 30 mL）、次に2-（3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル）プロパン酸エチル（900 mg, 3.76 mmol）および10%パラジウム／炭素（93 mg）を室温に入れた。反応混合物を水素化し、46 psiで1時間攪拌したのち、ケイ藻土層を通してろ過し、EtOHで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、展開溶媒としてEtOAc：ヘキサン（1：2）を使用し、精製した。白色固体（融点119～121℃）、収率：80.1%。

g) 2-（4-（2-クロロアセトアミド）-3-ヒドロキシフェニル）プロパン酸エチル

【0290】

【化 79】



【0291】

2-（4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル）プロパン酸エチル（101 mg, 0.483 mmol）を4-メチル-2-ペンタノン（4 mL）に溶かした溶液に、4-メチル-2-ペンタノン（2 mL）に溶かしたクロロアセチルクロリド（58 mg, 0.514 mmol）を室温に加えた。反応混合物を80℃で12時間攪拌したのち、室温まで冷却した。混合物をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、展開溶媒としてEtOAc：ヘキサン（1：2）を使用し、精製した。

淡いバラ色の固体（融点118～120℃）、収率：90.6%。

h) 2-（3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-イル）プロパン酸エチル

【0292】

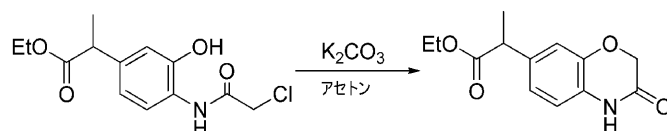
10

20

30

40

【化 80】



【0293】

2-(4-(2-クロロアセトアミド)-3-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチルをアセトン(10 mL)に溶解した溶液に、炭酸カリウム(61 mg)を加えた。反応混合物を還流下に3時間沸騰させ、それから室温まで冷却した。混合物をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、展開溶媒としてEtOAc:ヘキサン(1:2)を使用し、精製した。

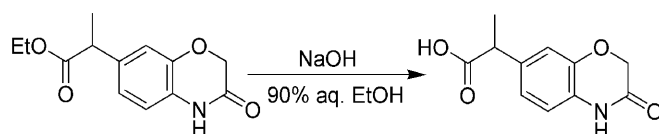
10

白色固体(融点101℃)、収率:91.7%。

i) 2-(3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)プロパン酸

【0294】

【化 81】



20

【0295】

2-(3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)プロパン酸エチル(80 mg, 0.321 mmol)を90%水性EtOH(5 mL)に溶解した溶液に、NaOH(64 mg, 1.60 mmol)を室温で加えた。反応混合物を50℃で12時間攪拌し、それから室温まで冷却した。混合物をH₂O(20 mL)で希釈し、AcOHで酸性にしたのち、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。

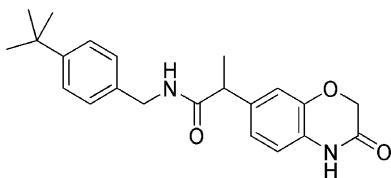
白色固体(融点199~201℃)、収率:98.4%。

実施例5 N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)プロピオンアミド

30

【0296】

【化 82】



【0297】

¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.15(b s, NH), 7.32(d, 2H, J=8.2 Hz, Ar), 7.12(d, 2H, J=8.2 Hz, Ar), 6.93-6.78(m, 3H, Ar), 5.79(b s, NH), 4.58(s, 2H, OCH₂), 4.38(m, 2H, NHCH₂), 3.50(q, 1H, J=7.1 Hz, COCH), 1.51(d, 3H, J=7.1 Hz, CHCH₃), 1.29(s, 9H, C(CH₃)₃)

40

IR 3284, 2962, 1700, 1645, 1517, 1417 cm⁻¹

質量(FAB) m/z 367 [M+H]⁺, 389 [M+Na]⁺

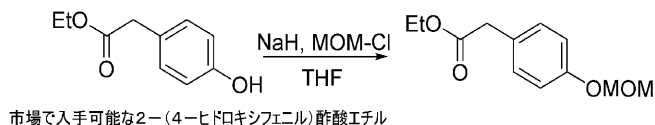
実施例化合物6の合成

a) 2-(4-メトキシメトキシ)フェニル酢酸エチル

【0298】

50

【化 8 3】



【0 2 9 9】

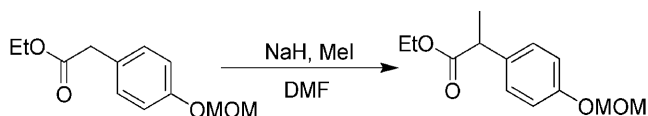
2-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(2.14 g, 11.8 mmol)をTHF(20 mL)に溶解した溶液に水素化ナトリウム(0.50 g, 12.5 mmol)およびクロロメチルメチルエーテル(1.00 g, 12.4 mmol)を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物に水(50 mL)を加え、これをEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにかけ、n-ヘキサン/EtOAc(6:1)で溶出させ、精製した。

無色油状物、収率：67%。

b) 2-(4-メトキシメトキシ)フェニル)プロパン酸エチル

【0 3 0 0】

【化 8 4】



【0 3 0 1】

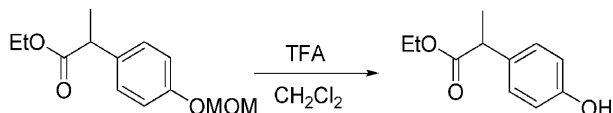
DMF(50 mL)に2-(4-メトキシメトキシ)フェニル酢酸エチル(1.75 g, 7.80 mmol)を溶かした溶液に水素化ナトリウム(330 mg, 8.25 mmol)およびヨードメタン(1.13 g, 7.96 mmol)を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。水(50 mL)を混合物に加え、これをEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにかけ、n-ヘキサン/EtOAc(15:1)で溶出させ、精製した。

無色油状物、収率：57%。

c) 2-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル

【0 3 0 2】

【化 8 5】



【0 3 0 3】

メチレンクロリド(10 mL)に2-(4-メトキシメトキシ)フェニル)プロパン酸エチル(485 mg, 2.04 mmol)を溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸(5 mL)を0℃で加えた。混合物を0℃で40分間攪拌したのち、固体NaHCO₃(7.14 g)および水(100 mL)を0℃でゆっくり加えた。混合物をメチレンクロリドで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにかけ、n-ヘキサン/EtOAc(4:1)で溶出させ、精製した。

無色油状物、収率：67%。

d) 2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロパン酸エチル

【0 3 0 4】

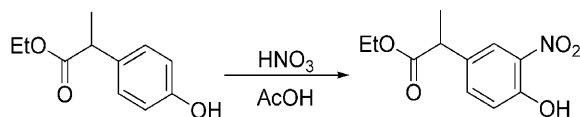
10

20

30

40

【化 8 6】



【0305】

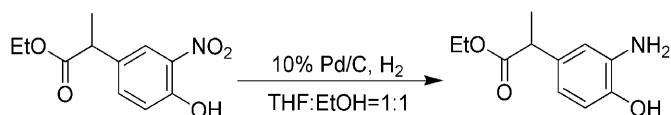
2-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル(275mg, 1.42mmol)を酢酸(2mL)に溶かした溶液に、硝酸(60~62%, 300mg, 2.86mmol)を室温で添加した。反応混合物を50℃で1時間攪拌したのち、室温まで冷却した。反応混合物を氷水(20mL)中に注加し、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過した。EtOAcを蒸発除去した。残渣をカラムクロマトグラフィにかけ、n-ヘキサン/EtOAc(6:1)で溶出させ、精製した。

黄色油状物、収率：87%。

e) 2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル

【0306】

【化 8 7】



【0307】

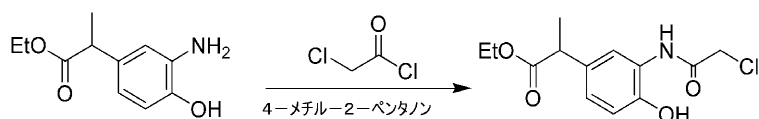
THF(6mL)およびエタノール(6mL)に溶かした2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロパン酸エチル(260mg, 1.09mmol)に10%Pd/C(29mg)を室温でゆっくりと加えた。混合物を2時間43psiで水素化したのち、ケイ藻土を通してろ過し、EtOAcで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにかけ、n-ヘキサン/EtOAc(1:1)で溶出させ、精製した。

黄色油状物、収率：86%。

f) 2-(3-(2-クロロアセトアミド)-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル

【0308】

【化 8 8】



【0309】

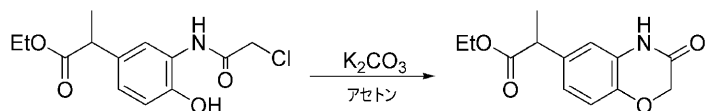
2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル(104mg, 0.497mmol)を4-メチル-2-ペンタノン(4mL)に溶かした溶液に、クロロアセチルクロリド(56mg, 0.496mmol)を室温に加え、混合物を80℃で20時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水(30mL)を加えた。混合物をEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過した。EtOAcを蒸発除去した。残渣をカラムクロマトグラフィにかけ、n-ヘキサン/EtOAc(2:1)で溶出させ、精製した。

白色固体(融点126~128℃)、収率：78%。

g) 2-(3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジーン-6-イル)プロパン酸

【0310】

【化 89】



【0311】

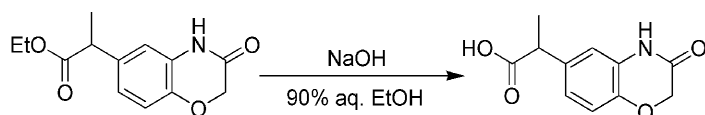
2-(3-(2-クロロアセトアミド)-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル (100 mg, 0.350 mmol) をアセトン (10 mL) に溶解した溶液に、室温で炭酸カリウム (59 mg) を加え、混合物を還流下に3時間沸騰させた。反応混合物を室温まで冷却し、これに水 (15 mL) を加えた。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過した。EtOAc を蒸発除去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、*n*-ヘキサン/EtOAc (2:1) で溶出させ、精製した。

白色固体 (融点 116~118 °C), 収率: 92%。

h) 2-(3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)プロパン酸

【0312】

【化 90】



【0313】

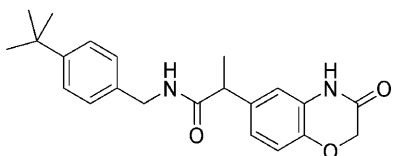
2-(3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)プロパン酸エチル (63 mg, 0.253 mmol) を 90% 水性 EtOH (4.5 mL) に溶解した溶液に、室温で水酸化ナトリウム (50 mg, 1.25 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C で 12 時間攪拌し、それから室温まで冷却した。混合物に水 (20 mL) を加え、酢酸で酸性にした。混合物をメチレンクロリドで抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した。

白色固体 (融点 191~193 °C), 収率: 95%。

実施例化合物 6 N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)プロピオンアミド

【0314】

【化 91】



【0315】

^1H -NMR (CDCl₃) δ 8.76 (bs, NH), 7.32 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, Ar), 7.12 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, Ar), 6.93-6.85 (m, 3H, Ar), 5.73 (bs, NH), 4.58 (s, 2H, OCH₂), 4.38 (m, 2H, NHCH₂), 3.48 (q, 1H, $J=7.1$ Hz, COCH), 1.51 (d, 3H, $J=7.1$ Hz, CHCH₃), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃)

IR 2925, 2855, 1648, 1540, 1459 cm⁻¹

質量 (FAB) m/z 367 [M+H]⁺

実施例化合物 7 の合成:

N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(7-メトキシベンゾオキサゾール-5-イル)プロピオンアミド

【0316】

10

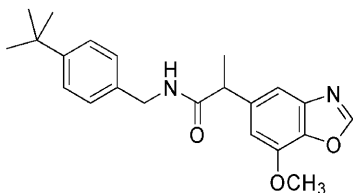
20

30

40

50

【化 9 2】



【0317】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H, Ar), 7.29 (m, 3H, Ar), 7.10 (d, 2H, $J=8.1\text{ Hz}$, Ar), 6.87 (s, 1H, Ar), 5.70 (bs, NH), 4.37 (m, 2H, NHCH_2Ar), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (q, 1H, $J=7.1\text{ Hz}$, COCH), 1.60 (d, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR 3297, 2963, 1647, 1519, 1316, 1110 cm^{-1}

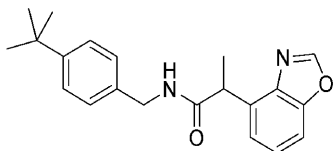
質量 (FAB) m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例化合物 8:

2-ベンゾオキサゾール-4-イル-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロピオンアミド

【0318】

【化 9 3】



【0319】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H, Ar), 7.51 (m, 1H, Ar), 7.41 (m, 2H, Ar), 7.26 (d, 2H, $J=8.2\text{ Hz}$, Ar), 7.03 (d, 2H, $J=8.3\text{ Hz}$, Ar), 6.65 (bs, NH), 4.35 (m, 3H, $\text{NHCH}_2\text{Ar} \& \text{COCH}$), 1.68 (d, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR 3304, 2962, 1658, 1519, 1428, 1242, 1076 cm^{-1}

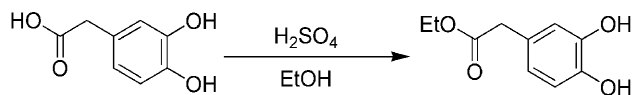
質量 (FAB) m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例化合物 9 の合成:

a) 2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)酢酸エチル

【0320】

【化 9 4】



市場で入手可能

【0321】

フラスコに EtOH (15 mL)、それから 2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)酢酸 (1.07 g, 6.36 mmol) および硫酸 (触媒量) を入れた。混合物を還流下で 3 時間沸騰させ、それから室温まで冷却した。混合物を H_2O (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc:ヘキサン (1:1) を展開溶媒として、精製した。

無色油状物、収率: 89.8%。

b) 2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-7-イル)酢酸エチル

10

20

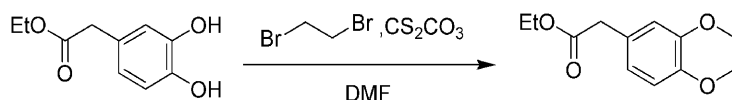
30

40

50

【0322】

【化95】



【0323】

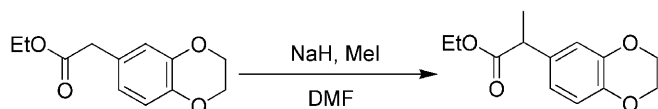
DMF (5 mL) 中、2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)酢酸エチル (1.11 g, 5.66 mmol) および 1,2-ジブロモエタン (1.07 g, 5.69 mmol) の混合物に炭酸セシウム (3.71 g, 11.4 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌し、それから室温まで冷却した。混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc : ヘキサン (1 : 4 ~ 1.2) を展開溶媒として、精製した。

無色油状物、収率：21.5%。

c) 2-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシン-7-イル) プロピオン酸エチル

【0324】

【化96】



【0325】

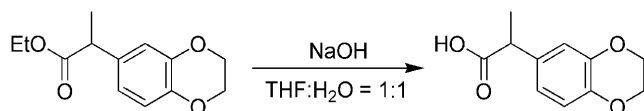
2-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシン-7-イル) 酢酸エチル (257 mg, 1.16 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、DMF (0.5 mL) 中の NaH (50 mg, 1.25 mmol) およびヨードメタン (167 mg, 1.18 mmol) を 0 °C で添加した。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、それから H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc : ヘキサン (1 : 6) を展開溶媒として、精製した。

無色油状物、収率：82.1%。

d) 2-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシン-7-イル) プロピオン酸

【0326】

【化97】



【0327】

フラスコに THF / H₂O (1 : 1.4 mL)、それから SM (133 mg, 0.563 mmol) および NaOH (30 mg, 0.750 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、酢酸 (4 mL, PH = 4) で酸性にしたのち、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。

無色油状物、収率：定量的。

実施例化合物 9 N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシン-6-イル) プロピオンアミド

【0328】

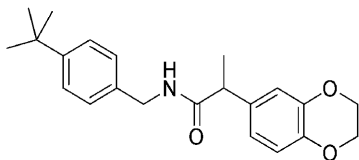
10

20

30

40

【化 9 8】



【0 3 2 9】

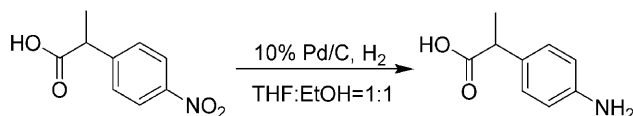
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (d, 2H, $J = 8.3\text{ Hz}$, Ar), 7.10 (d, 2H, $J = 8.3\text{ Hz}$, Ar), 6.84–6.74 (m, 3H, Ar), 5.62 (bs, NH), 4.36 (m, 2H, NHCH_2), 4.25 (s, 4H, CH_2C H₂), 3.49 (q, 1H, $J = 7.1\text{ Hz}$, COCH), 1.51 (d, 3H, $J = 7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 1.30 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)
 IR 3298, 2963, 1648, 1507, 1287, 1255, 1068 cm^{-1}
 質量 (FAB) m/z 354 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例化合物 10 の合成:

a) 2-(4-アミノフェニル)プロパン酸

【0 3 3 0】

【化 9 9】



市場で入手可能な2-(4-ニトロフェニル)プロパン酸

【0 3 3 1】

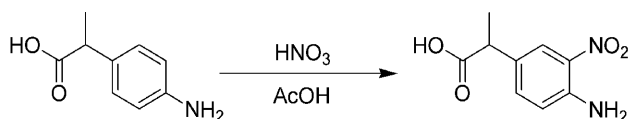
フラスコに THF/EtOH (1:1, 100 mL)、次に市販品の (10 g, 51.2 mmol) および 10% パラジウム/炭素 (0.87 g) を室温で入れた。反応混合物を水素化し、45 psi で 1 時間攪拌し、それからケイ藻土層を通してろ過し、EtOH で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。

白色または淡黒色固体、収率: 定量的。

b) 2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)プロパン酸

【0 3 3 2】

【化 1 0 0】



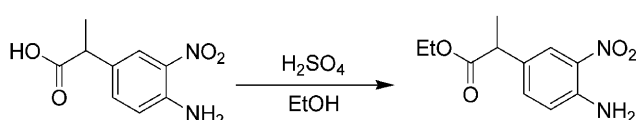
【0 3 3 3】

2-(4-アミノフェニル)プロパン酸 (8.45 g, 51.2 mmol) の AcOH (70 mL) 溶液に室温で HNO_3 (60%, 5.66 g) を加えた。反応混合物を 4 時間還流沸騰させ、それから室温まで冷却した。混合物を氷水 (200 mL) 中に注加し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。

c) 2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)プロパン酸エチル

【0 3 3 4】

【化 1 0 1】



【0 3 3 5】

2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)プロパン酸エチルの残渣が入ったフラスコに EtOH (200 mL) および触媒量 (1 mL) の硫酸を室温に加えた。反応混合物を 6

時間還流沸騰させ、それから室温まで冷却した。混合物をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。

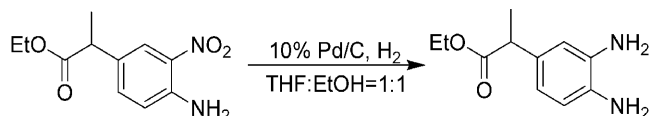
有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。

淡黄色油状物、収率：17.4%（2工程通算）。

d) 2-(3, 4-ジアミノフェニル)プロパン酸エチル

【0336】

【化102】



10

【0337】

フラスコにTHF/EtOH（1：1，50mL）、次に2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)プロパン酸エチル（2.12g，8.90mmol）および10%パラジウム/炭素（0.87g）を室温に入れた。反応混合物を水素化し、45psiで3時間攪拌し、それからケイ藻土層を通してろ過し、EtOHで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc：ヘキサン（1：4～1：2）を展開溶媒として、精製した。

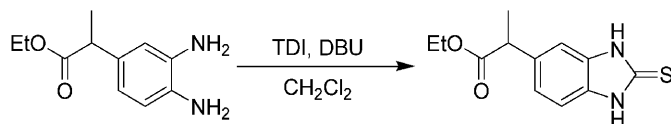
黄色油状物、収率：74.5%。

e) 2-(2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)プロパン酸エチル

20

【0338】

【化103】



【0339】

2-(3, 4-ジアミノフェニル)プロパン酸エチル（222mg，1.07mmol）のCH₂Cl₂（4mL）溶液に1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール（241mg）およびDBU（CH₂Cl₂（4mL）溶液中、345mg）を室温に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をH₂O（20mL）で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、展開溶媒としてEtOAc：ヘキサン（1：4～1：2）を使用し、精製した。

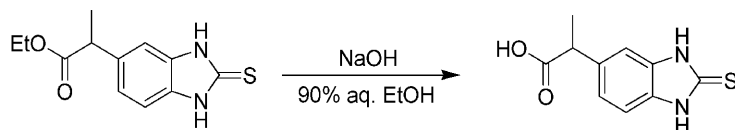
30

無色油状物、収率：35.8%。

f) 2-(2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)プロパン酸

【0340】

【化104】



40

【0341】

2-(2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)プロパン酸エチル（93mg，0.372mmol）の入ったフラスコに、90%水性EtOH（5mL）を室温に加え、さらにNaOH（30mg）を加えた。反応混合物を40℃で10時間攪拌し、それから室温まで冷却した。混合物をH₂O（25mL）で希釈し、AcOH（3mL，pH=4）で酸性にし、それからCH₂Cl₂で抽出した。有機

50

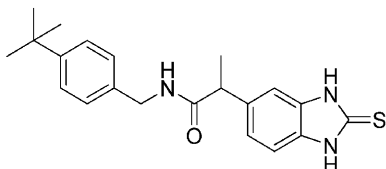
層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、展開溶媒として $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} (10 : 1)$ を使用し、精製した。

褐色油状物、収率：94.3%。

実施例10 N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)プロピオンアミド

【0342】

【化105】



10

【0343】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.28–6.95 (m, 7H), 4.19 (s, 2H), 3.63 (q, 1H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.38 (d, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.16 (s, 9H)

MS (EI) m/z 367 (M+H)

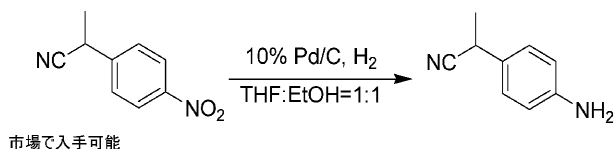
実施例化合物11の合成：

a) 2-(4-アミノフェニル)プロピオニトリル

20

【0344】

【化106】



【0345】

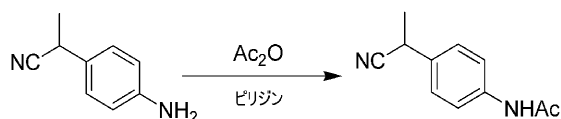
フラスコに THF / EtOH (1 : 1, 70 mL)、次に 2-(4-ニトロフェニル)プロピオニトリル (13.2 g, 74.9 mmol) および 10%パラジウム／炭素 (1.07 g) を室温で入れた。反応混合物を水素化し、47 psi ~ 28 psi で30分間攪拌し、それからケイ藻土層を通してろ過し、EtOHで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc : ヘキサン (1 : 3) を展開溶媒として、精製した。黄色油状物、収率：94.1%。

30

b) N-[4-(シアノメチルメチル)フェニル]アセトアミド

【0346】

【化107】



40

【0347】

参照文献：Eur. J. Med. Chem. (1975), 10, 239

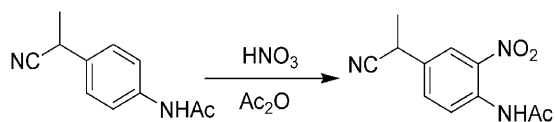
ピリジン (40 mL) に溶解した 2-(4-アミノフェニル)プロピオニトリル (10.2 g, 69.8 mmol) の溶液に室温で Ac_2O (7.49 g, 73.4 mmol) を加えた。反応混合物を還流下に1時間沸騰させ、それから室温まで冷却し、真空下に加えた。

白色固体 (融点 75 ~ 77 °C)、収率：98.2%。

c) N-[4-(シアノメチルメチル)-2-ニトロフェニル]アセトアミド

【0348】

【化 108】



【0349】

参照文献：Eur. J. Med. Chem. (1975), 10, 239

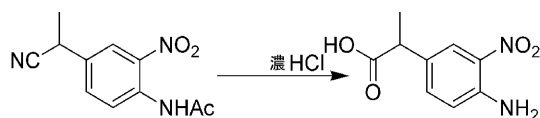
N-[4-(シアノメチルメチル)フェニル]アセトアミド(12.9 mg, 68.5 mmol)の入ったフラスコに、Ac₂O(35 mL)を5℃で。混合物を攪拌し、それにHNO₃(7.45 g, 70.9 mmol)を0℃で加えた。この反応はいちじるしい発熱反応であった。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、さらに室温で3時間冷却した。混合物をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、展開溶媒としてEtOAc：ヘキサン(1：2)を使用し、精製した。

黄色固体(融点84～86℃)、収率：55.7%。

d) 2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸

【0350】

【化 109】



【0351】

参照文献：Eur. J. Med. Chem. (1975), 10, 239

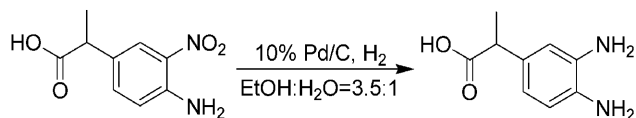
N-[4-(シアノメチルメチル)-2-ニトロフェニル]アセトアミド(8.90 g, 38.2 mmol)が入ったフラスコに、濃塩酸(25 mL)を室温で加えた。反応混合物を5時間還流沸騰させ、それから室温まで冷却した。混合物をH₂O(150 mL)で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、CH₂Cl₂：MeOH(20：1～10：1)を展開溶媒として、精製した。

黄色固体(融点118～120℃)、収率：87.8%。

e) 2-(3,4-ジアミノフェニル)プロパン酸

【0352】

【化 110】



【0353】

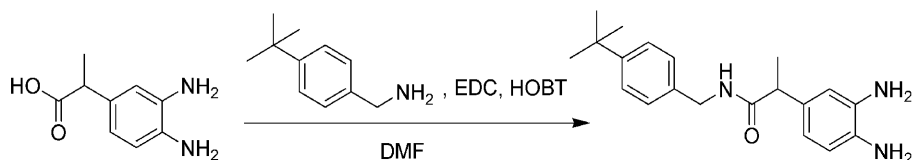
フラスコにEtOH/H₂O(3.5：1, 1.45 mL)、次に2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸(5.73 g, 27.3 mmol)および10%パラジウム／炭素(117 mg)を室温に入れた。反応混合物を水素化し、64 psiで5時間攪拌し、それからケイ藻土層を通してろ過し、EtOHで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、CH₂Cl₂：MeOH(10：1)を展開溶媒として、精製した。

褐色固体(融点142～144℃)、収率：50.0%。

f) N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3,4-ジアミノフェニル)プロピオンアミド

【0354】

【化 1 1 1】



【0 3 5 5】

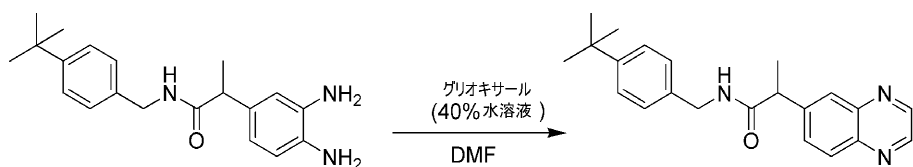
DMF (5 mL) 中の 2-(3,4-ジアミノフェニル)プロパン酸 (436 mg, 2.42 mmol) に 4-tert-ブチルベンジルアミン (399 mg, 2.44 mmol)、EDC (702 mg, 3.66 mmol)、HOBT (496 mg, 3.67 mmol) およびトリエチルアミン (617 mg, 6.10 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、それから混合物に水 (50 mL) を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過した。塩化メチレンを蒸発除去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、 $CH_2Cl_2/MeOH$ (20:1) で溶出させ、精製した。

褐色油状物、収率：70%。

g) N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(キノキサリン-6-イル)プロパンアミド

【0 3 5 6】

【化 1 1 2】



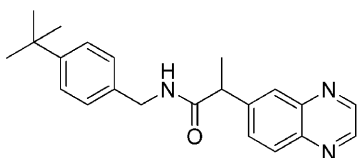
【0 3 5 7】

N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3,4-ジアミノフェニル)プロパンアミド (81 mg, 0.249 mmol) を入れたフラスコに、グリオキサール (4 mL, 40% 水溶液) を室温に加え、そしてグリオキサールに対する SM の溶解性が十分でないため、DMF (4 mL) を追加した。反応混合物を還流下に 2 時間沸騰させ、それから室温まで冷却した。混合物を H_2O (25 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc:ヘキサン (1:1) を展開溶媒として、精製した。褐色固体 (融点 53~55℃)、収率：55.5%。

実施例 11 N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-キノキサリン-6-イルプロピオンアミド

【0 3 5 8】

【化 1 1 3】



【0 3 5 9】

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.81 (dd, 1H, $J=8.8$ Hz, 2.0 Hz), 7.30 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.11 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 5.68 (bt, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.84 (q, 1H, $J=7.1$ Hz), 1.68 (d, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.28 (s, 9H)

MS (FAB) m/z 348 (M+H)

10

20

30

40

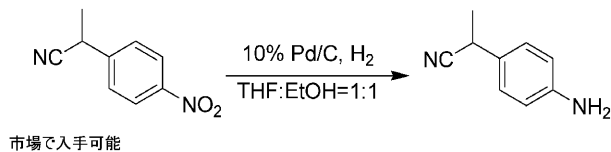
50

実施例化合物 15 の合成：

a) 2-(4-アミノフェニル)プロピオニトリル

【0360】

【化114】



【0361】

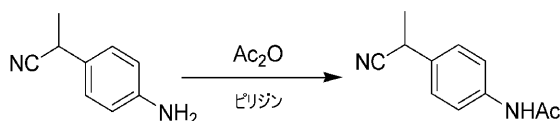
フラスコに THF / EtOH (1 : 1, 70 mL)、次に 2-(4-ニトロフェニル)プロピオニトリル (13.2 g, 74.9 mmol) および 10%パラジウム／炭素 (1.07 g) を室温で入れた。反応混合物を水素化し、47 psi ~ 28 psi で 30 分間攪拌し、それからケイ藻土層を通してろ過し、EtOAc で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc : ヘキサン (1 : 3) を展開溶媒として、精製した。

黄色油状物、収率：94.1%。

b) N-[4-(シアノメチルメチル)フェニル]アセトアミド

【0362】

【化115】



【0363】

参照文献：Eur. J. Med. Chem. (1975), 10, 239

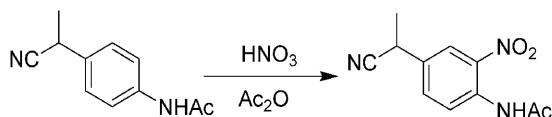
ピリジン (40 mL) に溶解した 2-(4-アミノフェニル)プロピオニトリル (10.2 g, 69.8 mmol) の溶液に Ac₂O (7.49 g, 73.4 mmol) を室温で加えた。反応混合物を還流下に 1 時間沸騰させ、室温まで冷却し、減圧濃縮した。

白色固体 (融点 75 ~ 77 °C)、収率：98.2%。

c) N-[4-(シアノメチルメチル)-2-ニトロフェニル]アセトアミド

【0364】

【化116】



【0365】

参照文献：Eur. J. Med. Chem. (1975), 10, 239

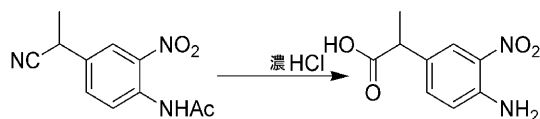
N-[4-(シアノメチルメチル)フェニル]アセトアミド (12.9 g, 68.5 mmol) の入ったフラスコに、Ac₂O (35 mL) を 5 °C で加えた。混合物を攪拌し、それに HNO₃ (7.45 g, 70.9 mmol) を 0 °C で加えた。この反応はいちじるしい発熱反応であった。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、それからさらに室温で 3 時間冷却した。混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、展開溶媒として EtOAc : ヘキサン (1 : 2) を使用し、精製した。

黄色固体 (融点 84 ~ 86 °C)、収率：55.7%。

d) 2-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸

【0366】

【化 1 1 7】



【0 3 6 7】

参照文献：Eur. J. Med. Chem. (1975), 10, 239

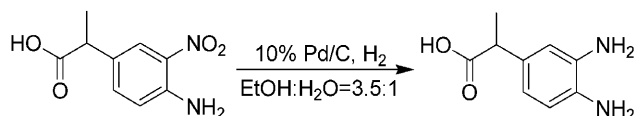
N-〔4-（シアノメチルメチル）-2-ニトロフェニル〕アセトアミド（8.90 g, 38.2 mmol）を入れたフラスコに、濃塩酸（25 mL）を室温に加えた。反応混合物を5時間還流沸騰させ、それから室温まで冷却した。混合物をH₂O（150 mL）で希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、CH₂Cl₂：MeOH（20：1～10：1）を展開溶媒として、精製した。

黄色固体（融点118～120℃）、収率：87.8%。

e) 2-（3, 4-ジアミノフェニル）プロパン酸

【0 3 6 8】

【化 1 1 8】



【0 3 6 9】

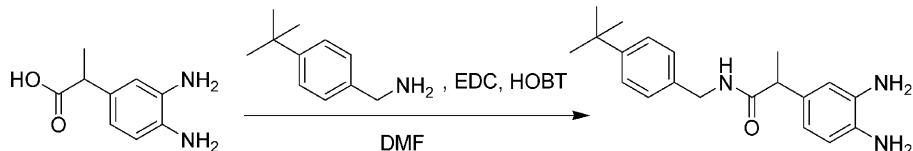
フラスコにEtOH/H₂O（3.5：1, 1.45 mL）、次に2-（4-アミノ-3-ニトロフェニル）プロピオン酸（5.73 g, 27.3 mmol）および10%パラジウム／炭素（117 mg）を室温に入れた。反応混合物を水素化し、64 psiで5時間攪拌し、それからケイ藻土層を通してろ過し、EtOHで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、CH₂Cl₂：MeOH（10：1）を展開溶媒として、精製した。

褐色固体（融点142～144℃）、収率：50.0%。

f) N-〔4-tert-ブチルベンジル）-2-（3, 4-ジアミノフェニル）プロピオンアミド

【0 3 7 0】

【化 1 1 9】



【0 3 7 1】

DMF（5 mL）中の2-（3, 4-ジアミノフェニル）プロパン酸（436 mg, 2.42 mmol）に4-tert-ブチルベンジルアミン（399 mg, 2.44 mmol）、EDC（702 mg, 3.66 mmol）、HOBT（496 mg, 3.67 mmol）およびトリエチルアミン（617 mg, 6.10 mmol）を0℃に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、それから混合物に水（50 mL）を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥およびろ過した。塩化メチレンを蒸発除去した。残渣をカラムクロマトグラフィにかけ、CH₂Cl₂／MeOH（20：1）で溶出させ、精製した。

褐色油状物、収率：70%。

g) N-〔4-tert-ブチルベンジル）-2-（1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパンアミド

10

20

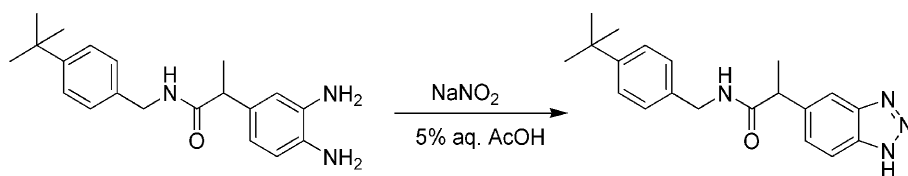
30

40

50

【0372】

【化120】



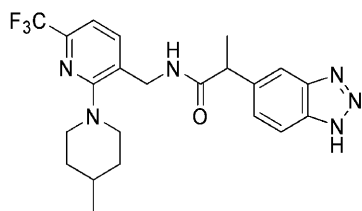
【0373】

5%水性酢酸（3 mL）およびDMF（2.5 mL）中のN-[4-tert-ブチルベンジル]-2-(3,4-ジアミノフェニル)プロピオンアミド（110 mg, 0.338 mmol）に、亜硝酸ナトリウム（30 mg, 0.435 mmol）を0℃で加えた。反応混合物を室温で14時間攪拌した。水（20 mL）を混合物に加え、これを塩化メチレンで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過した。塩化メチレンを蒸発除去した。残渣をカラムクロマトグラフィにかけ、CH₂Cl₂/MeOH（10：1）で溶出させ、精製した。

実施例15 2-(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-N-(4-メチル-6'-トリフルオロメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-3'-イルメチル)プロピオンアミド

【0374】

【化121】



【0375】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.81 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.35 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.77 (bs, NH), 4.52 (d, 2H), 3.84 (q, 1H, J=7.0 Hz), 3.25 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.64 (d, 3H, J=7.0 Hz), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.90 (d, 3H, J=6.4 Hz)

IR 3295, 2921, 1650, 1539, 1458, 1419, 1177, 1136 cm⁻¹

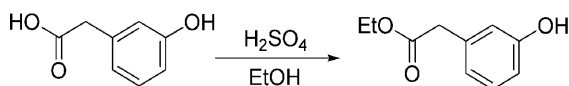
質量 (FAB) m/z 447 [M+H]⁺ (ベース), 469 [M+Na]⁺

実施例化合物16の合成:

a) 2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル

【0376】

【化122】



市場で入手可能な2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸

【0377】

2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸（9.83 g, 64.6 mmol）をエタノール（100 mL）に溶かした溶液に触媒量の硫酸を加えた。混合物を還流下で3時間沸騰させ、それから室温まで冷却した。混合物をH₂O（100 mL）で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc：ヘキサン（1：4）を展開溶媒として

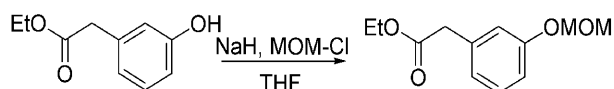
、精製した。

淡黄色油状物，収率：94.5%

b)

【0378】

【化123】



【0379】

2-(3-メトキシメトキシ)フェニル)酢酸エチル

10

2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(24g, 80.51mmol)を加えたTHF(100mL)中に水素化ナトリウム(2.93g, 73.3mmol)およびクロロメチルメチルエーテル(5.94g, 73.7mmol)を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物に水(200mL)を加え、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにかけ、n-ヘキサン：EtOAc(1：4)で溶出させ、精製した。

無色油状物，収率：79.7%。

c)

【0380】

20

【化124】



【0381】

2-(3-メトキシメトキシ)フェニル)プロパン酸エチル

2-(3-メトキシメトキシ)フェニル)酢酸エチル(8.06g, 35.9mmol)をDMF(50mL)に溶かした溶液に、水素化ナトリウム(1.74mg, 43.5mmol)およびヨードメタン(6.37g, 44.9mmol)を0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物に水(250mL)を加え、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにかけ、n-ヘキサン：EtOAc(10：1)で溶出させ、精製した。

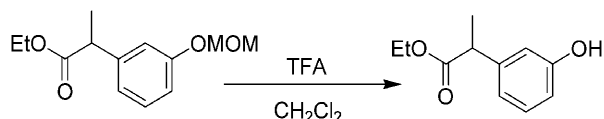
30

無色油状物，収率：49%。

d)

【0382】

【化125】



40

【0383】

2-(3-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル

2-(3-メトキシメトキシ)フェニル)プロパン酸エチル(4.17g, 17.5mmol)を塩化メチレン(80mL)に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸(40mL)を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、それから固体炭酸水素ナトリウム(60g)および水(250mL)を0℃で加えた。混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにかけ、n-ヘキサン：EtOAc(4：1)で溶出させ、精製した。

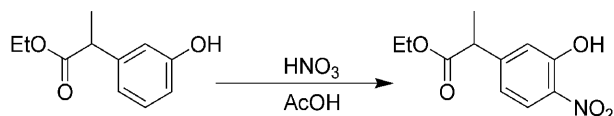
無色油状物，収率：74%。

50

e)

【0384】

【化126】



【0385】

2-(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)プロパン酸エチル

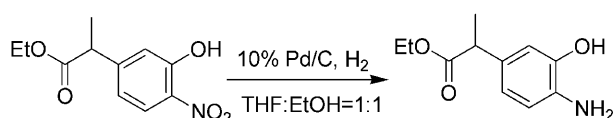
酢酸 (20 mL) 中の 2-(3-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル (2.51 g, 12.9 mmol) に、硝酸 (60~62%, 1.45 g, 13.8 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を氷水 (100 mL) 中に注加し、EtOAc で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過した。EtOAc を蒸発により除去した。残渣をカラムクロマトグラフィにかけ、n-ヘキサン/EtOAc (6:1) で溶出させ、精製した。

黄色固体 (融点 44 °C), 収率: 30.8%。

f)

【0386】

【化127】



【0387】

2-(4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル

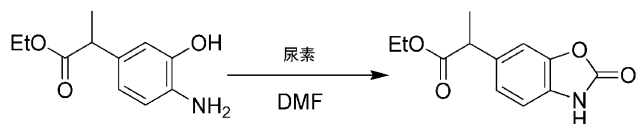
2-(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)プロパン酸エチル (900 mg, 3.76 mmol) を THF/エタノール (1:1, 30 mL) に溶かした溶液に、10% Pd/C (93 mg) を室温で少しずつ加えた。混合物を 46 psi で1時間水素化し、それからケイ藻土の層を通してろ過し、EtOAc で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィにかけ、n-ヘキサン/EtOAc (2:1) で溶出させ、精製した。

白色固体 (融点 119~121 °C), 収率: 80.1%。

g)

【0388】

【化128】



【0389】

参照文献: Heterocycles, Vol.51, No.8, 1929-1943

2-(2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)プロパン酸エチル

2-(4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル (205 mg, 0.978 mmol) を DMF (5 mL) に溶かした溶液に、尿素 (305 mg, 5.19 mmol) を加え、還流下に5時間沸騰させた。反応混合物を室温まで冷却し、水 (30 mL) を加えた。混合物を濃塩酸 (1 mL) で酸性にし、EtOAc で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc/n-ヘキサン (1:2) を展開溶媒として使用し、精製した。

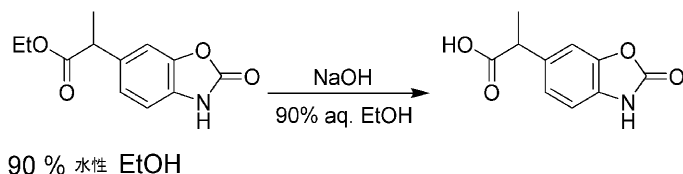
。

褐色油状物，収率：88.2%。

h)

【0390】

【化129】



【0391】

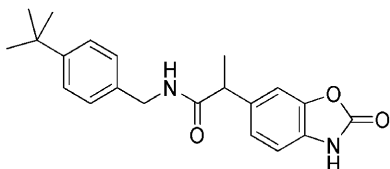
2-(2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)プロパン酸
2-(2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)プロパン酸エチル(95mg, 0.404mmol)を90%水性EtOH(5mL)に溶かした溶液に水酸化ナトリウム(82mg, 2.05mmol)を室温に加えた。反応混合物を45℃で24時間攪拌し、室温まで冷却する。水(10mL)を混合物に加え、酢酸で酸性(pH=4)にした。混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した。

白色固体(融点169~171℃)，収率：83.6%。

実施例16 N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)プロピオンアミド

【0392】

【化130】



【0393】

¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.46(b s, NH), 7.32(d, 2H, J=8.2Hz, Ar), 7.11(m, 4H, Ar), 6.90(d, 1H, J=8.0Hz, Ar), 5.99(b s, NH), 4.40(m, 2H, NHCH₂), 3.61(q, 1H, J=7.1Hz, COCH), 1.54(d, 3H, J=7.1Hz, CHCH₃), 1.28(s, 9H, C(CH₃)₃)

IR 3301, 2963, 1767, 1649, 1501, 1264, 937, 733 cm⁻¹

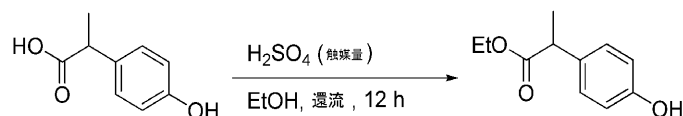
質量(FAB) m/z 353 [M+H]⁺, 375 [M+Na]⁺

実施例化合物17の合成：

a)

【0394】

【化131】



【0395】

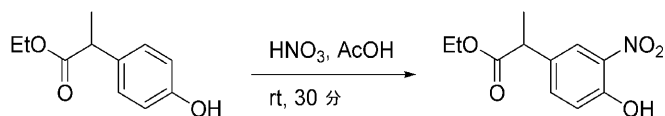
2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル

2-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸(8.60g)をエタノール(70mL)に溶かした溶液に硫酸(10滴)を加え、還流下に12時間沸騰させた。反応混合物を室温まで冷却し、混合物に水(50mL)を加えEtOAcで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した(褐色油状物9.0g)。

b)

【0396】

【化132】



【0397】

2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル

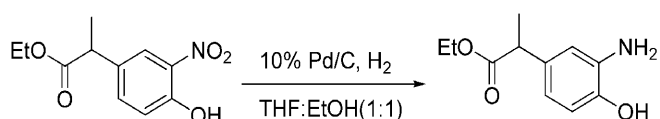
酢酸（75 mL）に溶かした2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル（9.02 g）の溶液に、硝酸（60%、5.24 gをAcOHに加えた溶液）を室温で添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、水を加えた。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（n-ヘキサン：EtOAc = 10：1）にかけ、生成物を淡黄色油状物として得た（9.71 g）。

10

c)

【0398】

【化133】



20

【0399】

2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル

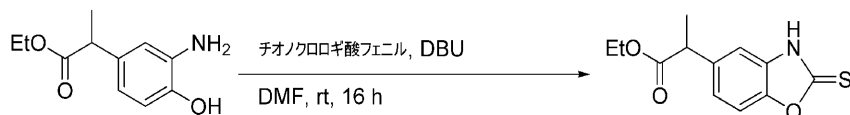
2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル（9.71 g）をTHF（40 mL）およびEtOH（40 mL）に溶かした溶液に、10% Pd/C（0.89 g）を室温でゆっくりと加えた。反応混合物にH₂球形フラスコを接続し、0.5時間水素化したのち、ケイ藻土に通してろ過し、EtOAcで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（n-ヘキサン：EtOAc = 2：1）にかけ、生成物を淡黄色油状物として得た。

30

d)

【0400】

【化134】



【0401】

2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-5-イル)プロピオン酸エチル

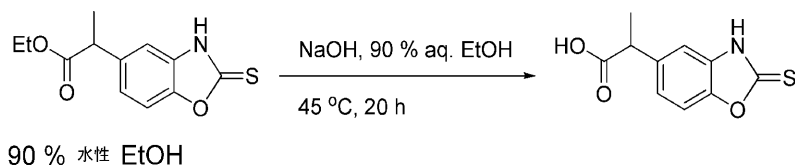
2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル（370 mg）をDMF（2 mL）に溶かした溶液に、フェニル=チオクロロフォーマート（380 mgのDMF溶液）、それからDBU（DMF溶液中、540 mg）を室温に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、この混合物に水を加えた。得られた混合物をエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（n-ヘキサン：EtOAc = 4：1）にかけ、生成物を白色固体として得た（130 mg, 29.2%）。

40

e)

【0402】

【化 1 3 5】



【0 4 0 3】

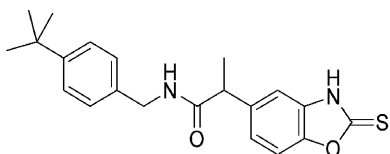
2- (2-チオキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イル) プロピオン酸
 2- (2-チオキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イル) プロピオン酸
 エチルエステル (124 mg) を 90 % 水性 EtOH に溶解した溶液に、攪拌しながら NaOH (102 mg) を室温で加えた。45 °C で 20 時間攪拌したのち、反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。得られた水層を酢酸で酸性にし、それからジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した (105 mg, 95.4 %)。

10

実施例 17 N- (4-tert-ブチルベンジル) -2- (2-チオキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-5-イル) プロピオンアミド

【0 4 0 4】

【化 1 3 6】



20

【0 4 0 5】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.34-7.05 (m, 7H, Ar), 5.99 (bt, NH), 4.52 (m, 2H, NHCH₂), 3.61 (q, 1H, J = 7.1 Hz, COCH), 1.58 (d, 3H, J = 7.0 Hz, CHCH₃), 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃)

IR 3297, 2963, 1646, 1534, 1460, 1428, 1267, 1105 cm⁻¹

30

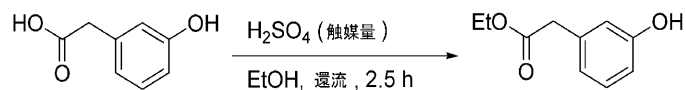
質量 (FAB) m/z 369 [M+H]⁺

実施例化合物 18 の合成:

a)

【0 4 0 6】

【化 1 3 7】



【0 4 0 7】

(3-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチルエステル

40

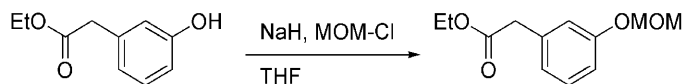
3-ヒドロキシフェニル酢酸 (15.5 g) をエタノール (200 mL) に溶解した溶液に、硫酸 (1 mL) を加え、還流下に 1 時間沸騰させた。反応混合物を室温まで冷却した。混合物に水 (50 mL) を加え、EtOAc で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。

(18.2 g, 褐色油状物)。

b)

【0 4 0 8】

【化 1 3 8】



【0 4 0 9】

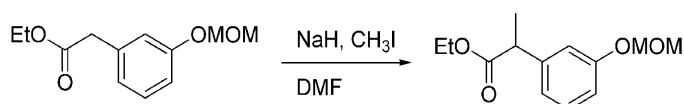
(3-メトキシメトキシフェニル) 酢酸エチルエステル

(3-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチルエステル (27.6 g) を THF に溶解した溶液に、NaH (7.35 g) および MOM-Cl (14.8 g) を 0℃ でゆっくりと加えた。14 時間同温度で攪拌したのち、反応混合物を室温まで昇温した。得られた混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 15:1 ~ 10:1) にかけて、生成物を無色油状物として得た (31.2 g, 90.9%)。

c)

【0 4 1 0】

【化 1 3 9】



【0 4 1 1】

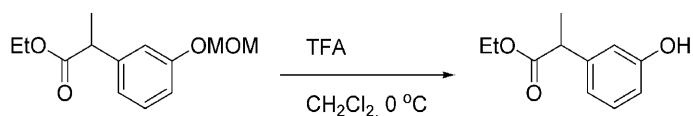
2-(3-メトキシメトキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル

(3-メトキシメトキシフェニル) 酢酸エチルエステル (31.2 g) を DMF (200 mL) に溶かした溶液に、攪拌しながら、水素化ナトリウム (6.21 g) およびヨードメタンを 0℃ でゆっくりと加えた。0℃ で 20 時間攪拌したのち、反応混合物に水を加えて反応を停止した。この混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 10:1) にかけて、生成物を無色油状物として得た。

d)

【0 4 1 2】

【化 1 4 0】



【0 4 1 3】

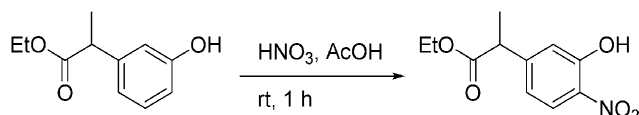
2-(3-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル

2-(3-メトキシメトキシフェニル) プロピオン酸エチルエステルをジクロロメタンに溶かした溶液に、攪拌しながら、TFA (150 mL) を 0℃ で滴下した。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、固体炭酸水素ナトリウム (200 g) をきわめてゆっくり加えた。得られた混合物を氷水中にきわめてゆっくり注加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 10:1 ~ 4:1) にかけて、生成物を無色油状物として得た (19.0 g, 70.4%, 2 工程通算)。

e)

【0 4 1 4】

【化 1 4 1】



10

20

30

40

50

【0415】

2-(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル

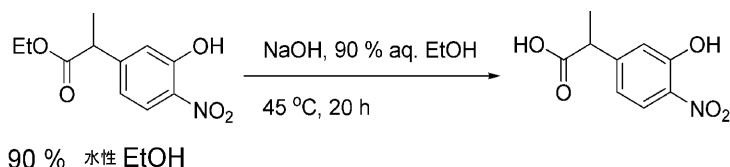
酢酸(150 mL)に2-(3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチル(19.0 g)を溶かした溶液に、硝酸(11.3 g)を室温に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、それから水を加えた。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィにかけ(n-ヘキサン:EtOAc=10:1)、生成物を黄色固体として得た(6.08 g, 26.0%)。

f)

【0416】

10

【化142】



【0417】

2-(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)プロピオン酸

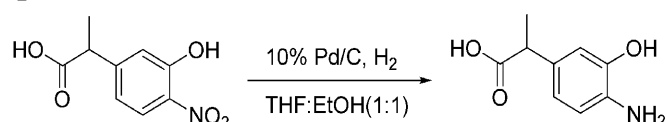
2-(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル(1.48 mg)を90%水性EtOHに溶解した溶液に、攪拌しながら、NaOH(1.24 mg)を室温に加えた。45°Cで14時間攪拌したのち、反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。得られた水層を酢酸で酸性にし、それからジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した(1.30 mg, 99.5%, 黄色固体)。

20

g)

【0418】

【化143】



30

【0419】

2-(4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸

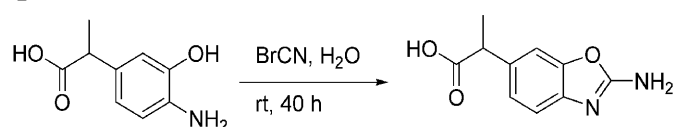
2-(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)プロピオン酸(1.28 g)をTHF(20 mL)およびEtOH(20 mL)に溶かした溶液に、攪拌しながら、10%パラジウム/炭素(0.12 g)を室温でゆっくりと加えた。反応混合物にH₂球形フラスコを接続し、3時間水素化したのち、ケイ藻土に通してろ過し、EtOHで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、生成物を黄色固体として得た(1.08 g, 98.4%)。

h)

【0420】

40

【化144】



【0421】

2-(2-アミノベンズオキサゾール-6-イル)プロピオン酸

2-(4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸(1.02 g)を水に溶かした溶液に、攪拌しながら、BrCN(648 mg)を室温に加えた。室温で40時間攪拌したのち、反応混合物を30%NaOH水溶液で中和してpH6~7に調整し、1時間

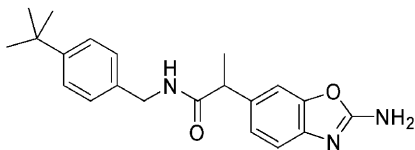
50

攪拌した。固体をろ過し、水で洗浄し、中程度の真空で乾燥し、生成物を黄色固体として得た (760 mg, 65.5%)。

実施例 18 2-(2-アミノベンゾオキサゾール-6-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロピオンアミド

【0422】

【化145】



10

【0423】

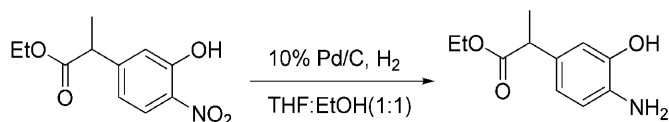
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32–7.28 (m, 4H, Ar), 7.12–7.07 (m, 3H, Ar), 5.61 (bt, NH), 5.01 (bs, NH_2), 4.37 (m, 2H, NHCH_2), 3.63 (q, 1H, $J=7.1\text{ Hz}$, COCH), 1.57 (d, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$, CHCH_3), 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

実施例化合物 19 の合成：

a)

【0424】

【化146】



20

【0425】

2-(4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル

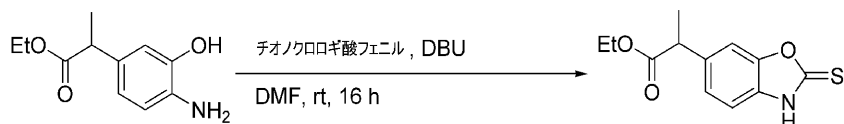
出発物質 (4.63 g) を THF (50 mL) および EtOH (50 mL) に溶かした溶液に、10% Pd/C (0.42 g) を室温でゆっくりと加えた。反応混合物に H_2 球形フラスコを接続し、2時間水素化したのち、ろ過し、EtOH で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン : EtOAc = 4 : 1) にかき、白色または淡いバラ色固体として生成物を得た (3.86 g, 95.1%)。

30

b)

【0426】

【化147】



40

【0427】

2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)プロピオン酸エチルエステル

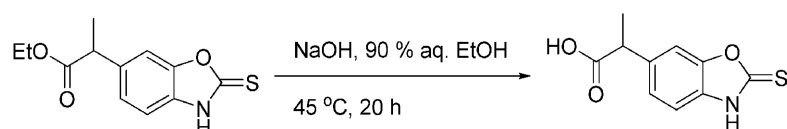
2-(4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル (570 mg) を DMF (5 mL) に溶解した溶液に、フェニル=チオクロロフォーマート (DMF 中、563 mg)、それから DBU (DMF 中、829 mg) を室温に加えた。反応混合物を室温で 14 時間攪拌し、混合物に水を加えた。得られた混合物をエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン : EtOAc = 10 : 1 ~ 4 : 1) にかき、生成物を黄色油状物として得た (90 mg, 13.2%)。

c)

50

【 0 4 2 8 】

【化 1 4 8】



【 0 4 2 9 】

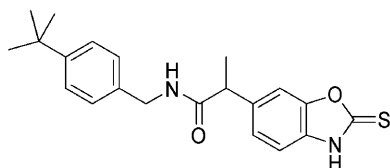
2 - (2 - チオキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル) プロピオン酸

2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)プロピオン酸エチルエステル(76mg)を90%水性EtOHに溶解した溶液に、攪拌しながらNaOH(48mg)を室温で加えた。室温で16時間攪拌したのち、反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。得られた水層を酢酸で酸性にし、それからジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した(58mg, 86.0%, 褐色固体)。

実施例 19 N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(2-チオキソ-2,3-ジ
ヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)プロピオンアミド

【 0 4 3 0 】

【化 1 4 9】



【 0 4 3 1 】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.36 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar), 7.25 (d, 1H, J = 1.5 Hz, Ar), 7.20 (d, 2H, J = 8.3 Hz, Ar), 7.13 (dd, 1H, J = 8.3, 1.5 Hz, Ar), 6.79 (d, 1H, J = 8.1 Hz, Ar), 6.09 (bt, NH), 4.47 (m, 2H, NHCH₂), 3.68 (q, 1H, J = 7.1 Hz, COCH), 1.57 (d, 3H, J = 7.1 Hz, CHCH₃), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃)

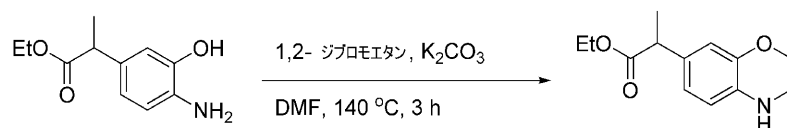
IR 3300, 2962, 1645, 1496, 1418, 1362, 1150 cm⁻¹
質量 (FAB) m/z 369 [M+H]⁺

実施例化合物 20 の合成：

a)

【 0 4 3 2 】

【化 1 5 0】



【 0 4 3 3 】

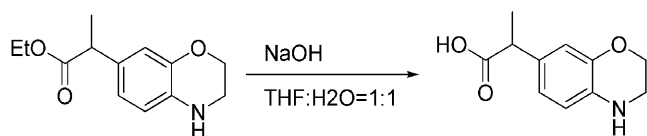
2 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 7 - イル) プロピオン酸
エチルエステル

出発物質（2.01 g）をDMF（25 mL）に溶解した溶液に、炭酸カリウム（2.68 g）および1, 2-ジブロモメタン（1.90 g）を室温で加えた。140℃で3時間攪拌したのち、反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈した。得られた混合物を水で洗い、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（n-ヘキサン：EtOAc = 4：1）にかけ、生成物を褐色油状物として得た（265 mg, 11.7%）。

b)

【0434】

【化151】



【0435】

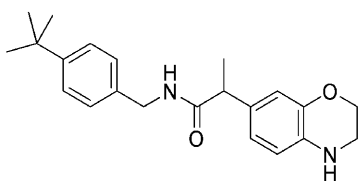
2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)プロピオン酸
 2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)プロパン酸
 エチルエステル (258 mg) を THF (3 mL) および H₂O (3 mL) に溶解した溶
 液に、NaOH (134 mg) を室温で加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌したの
 ち、反応混合物を AcOH で酸性 (pH=4) にしたのち、水で希釈した。得られた混
 合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧
 濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (CH₂Cl₂:MeOH=15
 :1) にかき、生成物を褐色油状物として得た (150 mg, 65.8%)。

10

実施例20 N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3,4-ジヒドロ-2H-
 ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)プロピオンアミド

【0436】

【化152】



20

【0437】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.31 (d, 2H, J=8.4 Hz, Ar), 7.10
 (d, 2H, J=8.2 Hz, Ar), 6.70 (m, 2H, Ar), 6.55 (d, 1
 H, J=7.9 Hz, Ar), 5.68 (bt, NH), 4.44-4.23 (m, 4H
 , OCH₂ & NHCH₂), 3.75 (bt, NH), 3.50-3.39 (m, 3H,
 NHCH₂ & COCH), 1.50 (d, 3H, J=7.1 Hz, CHCH₃), 1.3
 0 (s, 9H, C(CH₃)₃)

30

IR 3304, 2963, 1649, 1516, 1357, 1305 cm⁻¹

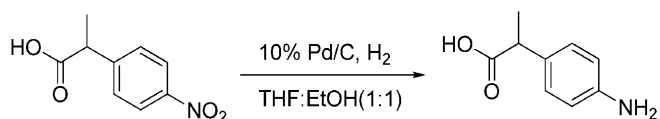
質量 (FAB) m/z 353 [M+H]⁺

実施例化合物21の合成:

a)

【0438】

【化153】



40

【0439】

2-(4-アミノフェニル)プロピオン酸

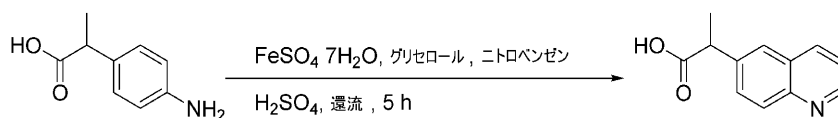
2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 (2.05 g) を THF (20 mL) および
 EtOH (20 mL) に溶かした溶液に、攪拌しながら、10% Pd/C (0.21 g)
 を室温でゆっくりと加えた。H₂ フラスコで2時間水素化したのち、反応混合物をケイ藻
 土に通してろ過し、EtOH で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、生成物を淡褐色固体として
 得た (1.75 g, 定量的)。

b)

【0440】

50

【化 1 5 4】



【0 4 4 1】

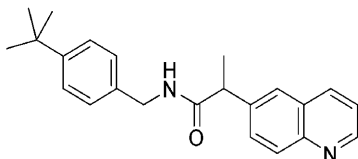
2-キノリン-6-イルプロピオン酸

2-(4-アミノフェニル)プロピオン酸(1.70g)、FeSO₄·7H₂O(0.30g)、グリセロール(4.04g)および硫酸(2mL)の混合物を還流下に5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、それから減圧濃縮した。水溶液を12N NaOH溶液で処理した。固体の沈殿をろ過し、ろ液をAcOHで酸性にした。得られた混合物を抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(CH₂Cl₂:MeOH=15:1~10:1)にかけ、生成物を褐色固体として得た(0.83g, 40.0%)。

実施例 21 N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-キノリン-6-イルプロピオンアミド

【0 4 4 2】

【化 1 5 5】



【0 4 4 3】

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.89(dd, 1H, J=4.2, 1.4 Hz, Ar), 8.10(m, 2H, Ar), 7.74(d, 1H, J=1.8 Hz, Ar), 7.67(dd, 1H, J=8.6, 1.8 Hz, Ar), 7.41(m, 1H, Ar), 7.29(d, 2H, J=8.3 Hz, Ar), 7.09(d, 2H, J=8.1 Hz, Ar), 5.74(bt, NH), 4.39(m, 2H, NHCH₂), 3.77(q, 1H, J=7.1 Hz, COCH), 1.64(d, 3H, J=7.1 Hz, CHCH₃), 1.28(s, 9H, C(CH₃)₃)

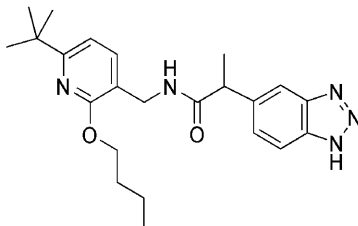
IR 3294, 2962, 1651, 1544, 1366, 1232, 1117 cm⁻¹

実施例化合物 22 の合成:

実施例 22 2-(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-N-(2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イルメチル)プロピオンアミド

【0 4 4 4】

【化 1 5 6】



【0 4 4 5】

¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.80(m, 2H, Ar), 7.37-7.30(m, 2H, Ar), 6.75(d, 1H, J=7.5 Hz, Ar), 6.24(bt, NH), 4.43-4.18(m, 4H, OCH₂ & CH₂NH), 3.74(q, 1H, J=7.1 Hz, CHCH₃), 1.61-1.52(m, 5H, CHCH₃ & OCH₂CH₂), 1.35(m, 2H, CH₂CH₃), 1.27(s, 9H, C(CH₃)₃),

0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃)

IR 3300, 2960, 1648, 1543, 1457, 1413, 1255 cm⁻¹

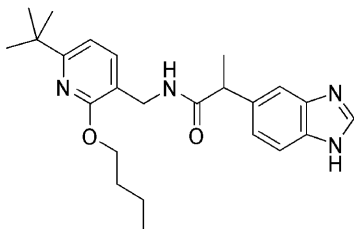
質量 (FAB) m/z 410 [M+H]⁺, 432 [M+Na]⁺

実施例化合物 23:

2-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-N-(2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イルメチル)プロピオンアミド

【0446】

【化157】



10

【0447】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H, Ar), 7.59 (m, 2H, Ar), 7.30 (d, 1H, J = 7.5 Hz, Ar), 7.17 (dd, 1H, J = 8.3, 1.5 Hz, Ar), 6.73 (d, 1H, J = 7.5 Hz, Ar), 6.17 (bt, NH), 4.38-4.14 (m, 4H, OCH₂ & CH₂NH), 3.70 (q, 1H, J = 7.1 Hz, CHCH₃), 1.58-1.47 (m, 5H, CHCH₃ & OCH₂CH₂), 1.38-1.25 (m, 11H, CH₂CH₃ & C(CH₃)₃), 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃)

20

IR 3270, 2961, 1650, 1544, 1456, 1412, 1357, 1254 cm⁻¹

質量 (FAB) m/z 409 [M+H]⁺, 431 [M+Na]⁺

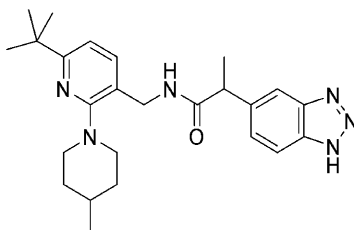
実施例化合物 24:

2-(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-N-(6'-tert-ブチル-4-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-3'-イルメチル)プロピオンアミド

30

【0448】

【化158】



【0449】

40

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ 7.77 (m, 2H, Ar), 7.37-7.26 (m, 2H, Ar), 6.85 (d, 1H, J = 7.7 Hz, Ar), 4.40 (m, 2H, CH₂NH), 3.75 (q, 1H, J = 7.0 Hz, CHCH₃), 3.18 (m, 2H, ピペリジン), 2.72 (m, 2H, ピペリジン), 1.65~1.00 (m, 5H, ピペリジン), 1.60 (d, 3H, J = 7.1 Hz, CHCH₃), 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.88 (d, 3H, J = 6.6 Hz, ピペリジン, CH₃)

IR 3300, 2956, 1646, 1565, 1450, 1371, 1234 cm⁻¹

質量 (FAB) m/z 435 [M+H]⁺

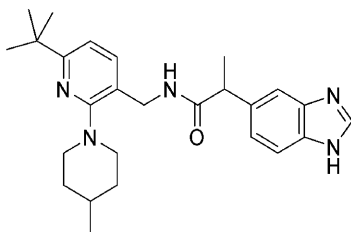
実施例化合物 25:

50

2- (1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) -N- (6'-tert-ブチル-4-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピペリジン-3'-イルメチル) プロピオンアミド

【0450】

【化159】



10

【0451】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H, Ar), 7.60 (bs, 2H, Ar), 7.26-7.19 (m, 2H, Ar), 6.83 (d, 1H, $J=7.7\text{ Hz}$, Ar), 6.73 (bs, NH), 4.40 (m, 2H, CH_2NH), 3.71 (q, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$, CHCH_3), 3.18 (m, 2H, ピペリジン), 2.69 (m, 2H, ピペリジン), 1.65~1.00 (m, 5H, ピペリジン), 1.60 (d, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 1.27 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (d, 3H, $J=6.6\text{ Hz}$, ピペリジン, CH_3)

20

IR 3280, 2955, 1649, 1566, 1451, 1401, 1371, 1252 cm^{-1}

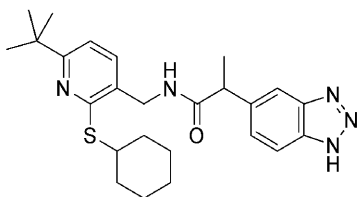
質量 (FAB) m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例化合物 26:

2- (1H-ベンゾトリアゾール-5-イル) -N- (6-tert-ブチル-2-シクロヘキシルスルファニルピリジン-3-イルメチル) プロピオンアミド

【0452】

【化160】



30

【0453】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.79 (bs, 2H, Ar), 7.36-7.30 (m, 2H, Ar), 6.88 (d, 1H, $J=7.9\text{ Hz}$, Ar), 6.29 (bt, NH), 4.36 (m, 2H, CH_2NH), 3.92 (m, 1H, SCH), 3.78 (q, 1H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 2.05-1.20 (m, 10H, Cyclohexyl), 1.60 (d, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

40

2.05~1.20 (m, 10H, シクロヘキシル), 1.60 (d, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR 3278, 2929, 2854, 1649, 1553, 1450, 1370, 1203, 734 cm^{-1}

質量 (FAB) m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 474 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

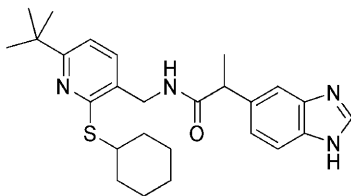
実施例化合物 27:

2- (1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) -N- (6-tert-ブチル-2-シクロヘキシルスルファニルピリジン-3-イルメチル) プロピオンアミド

【0454】

50

【化 1 6 1】



【0 4 5 5】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H, Ar), 7.60 (bs, 2H, Ar), 7.25 (m, 2H, Ar), 6.88 (d, 1H, $J=7.7\text{ Hz}$, Ar), 5.94 (bt, NH), 4.28 (m, 2H, CH_2NH), 3.92 (m, 1H, SCH), 3.72 (q, 1H, $J=7.3\text{ Hz}$, CHCH_3), 2.01 (m, 2H, シクロヘキシル), 1.77~1.20 (m, 8H, シクロヘキシル), 1.59 (d, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

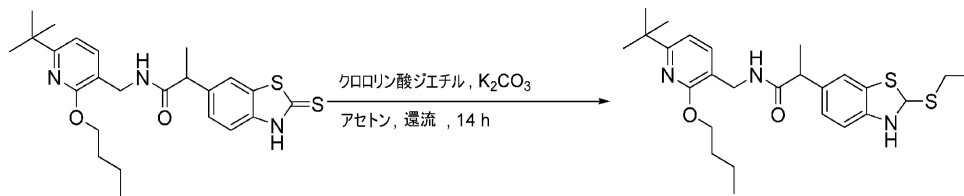
IR 3270, 2928, 2854, 1652, 1554, 1449, 733 cm^{-1}

質量 (FAB) m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 473 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

実施例化合物 29 の合成:

【0 4 5 6】

【化 1 6 2】



【0 4 5 7】

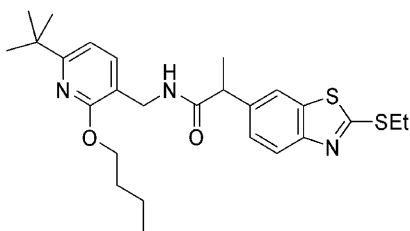
n-(2-ブチルオキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イルメチル)-2-(2-エチルスルファニル-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-イル)プロピオンアミド

dwk-1877 (146 mg) をアセトンに溶解した溶液に、攪拌しながら、クロロリン酸ジエチル (87 mg) および炭酸カリウム (111 mg) を室温で加えた。14 時間加熱還流後、反応混合物を室温まで冷却した。得られた混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 4:1~2:1) にかき、生成物を白色固体として得た (122 mg, 78.7%)。

実施例 29: N-(2-ブトキシ-6-tert-ブチルピリジン-3-イルメチル)-2-(2-エチルスルファニル-ベンゾチアゾール-6-イル)プロピオンアミド

【0 4 5 8】

【化 1 6 3】



【0 4 5 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar), 7.67 (d, 1H, $J=1.7\text{ Hz}$, Ar), 7.34 (d, 1H, $J=7.5\text{ Hz}$, Ar),

7. 2 9 (d d, 1 H, J = 8. 4, 1. 8 H z, A r), 6. 7 6 (d, 1 H, J = 7. 3 H z, A r), 5. 9 8 (b s, N H), 4. 3 5 – 4. 1 3 (m, 4 H, O C H₂ & C H₂ N H), 3. 6 3 (q, 1 H, J = 7. 1 H z, C H C H₃), 3. 3 5 (q, 2 H, J = 7. 5 H z, S C H₂ C H₃), 1. 5 9 – 1. 4 7 (m, 8 H), 1. 3 2 (m, 2 H, C H₂ C H₃), 1. 2 8 (s, 9 H, C (C H₃)₃), 0. 9 0 (t, 3 H, J = 7. 3 H z, C H₂ C H₃)

1 R 3 2 9 6, 2 9 6 0, 1 6 4 8, 1 5 4 3, 1 4 5 0, 1 4 1 2, 1 2 5 4, 1 0 0
2 c m⁻¹

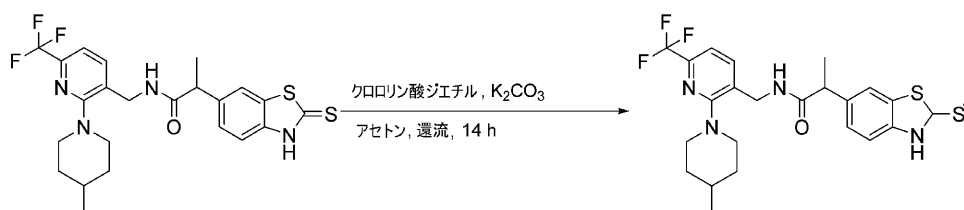
質量 (FAB) m/z 486 [M+H]⁺, 508 [M+Na]⁺

実施例化合物 30 の合成：

10

【 0 4 6 0 】

【化 1 6 4】



【 0 4 6 1 】

2-(2-メチルスルファニル-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-イル)-N-(4-メチル-6'-トリフルオロメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-3'-イルメチル)プロピオンアミド

20

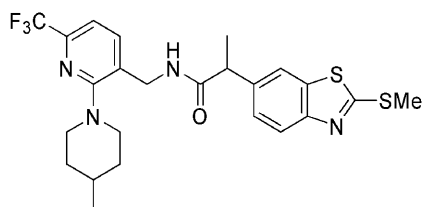
d w k - 1 8 9 1 (1 8 8 m g) のアセトン溶液に、攪拌しながら、クロロリン酸ジメチル (9 2 m g) および炭酸カリウム (1 4 0 m g) を室温で加えた。1 4 時間加熱還流後、反応混合物を室温まで冷却した。得られた混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n - ヘキサン : E t O A c = 2 : 1) にかき、生成物を白色固体として得た (1 6 4 m g , 8 4 . 9 %) 。

実施例 30: 2-(2-メチルスルファニル-ベンゾチアゾール-6-イル)-N-(4-メチル-6'-トリフルオロメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2'-ビピリジニル-3'-イルメチル)プロピオンアミド

30

【 0 4 6 2 】

【化 1 6 5】



【 0 4 6 3 】

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.82 (d, 1H, J = 8.4 Hz, Ar), 7.71 (d, 1H, J = 1.7 Hz, Ar), 7.43 (d, 1H, J = 7.9 Hz, Ar), 7.32 (dd, 1H, J = 8.4, 1.8 Hz, Ar), 7.16 (d, 1H, J = 7.7 Hz, Ar), 6.19 (bt, NH), 4.45 (m, 2H, CH₂NH), 3.70 (q, 1H, J = 7.1 Hz, CHCH₃), 3.25 (m, 2H, ピペリジン)、2.79 (s, 3H, SCH₃)、2.76 (m, 2H, ピペリジン)、1.70~1.05 (m, 5H, ピペリジン)、1.60 (d, 3H, J = 7.1 Hz, CHCH₃)、0.92 (d, 3H, J = 6.6 Hz, ピペリジン, CH₃)

IR 3 2 9 5, 2 9 2 5, 1 6 5 1, 1 5 4 0, 1 4 5 3, 1 1 7 7, 1 1 3 6 cm^{-1}

質量 (FAB) m/z 509 $[M+H]^+$

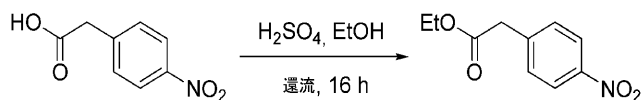
50

実施例化合物 32 の合成：

a)

【0464】

【化166】



【0465】

(4-ニトロフェニル) 酢酸エチルエステル

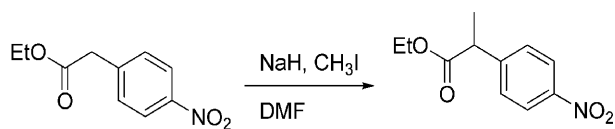
出発物質 (3.42 g) をエタノール (30 mL) に溶かした溶液に、硫酸 (0.3 mL) を室温で加えた。反応混合物を還流下に16時間攪拌し、それから室温まで冷却した。エタノールを減圧濃縮し、残渣に水を加えた。水層をEtOAcで抽出し、それから有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン : EtOAc = 4 : 1) にかけて、生成物を白色固体として得た。

10

b)

【0466】

【化167】



20

【0467】

2-(4-ニトロフェニル) プロピオン酸エチルエステル

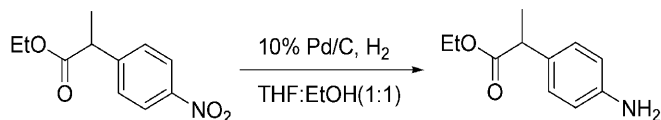
(4-ニトロフェニル) 酢酸エチルエステル (3.88 g) をDMF (15 mL) に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (0.78 g) およびヨードメタン (1.21 mL) を0℃でゆっくりと加えた。室温で14時間攪拌したのち、この反応混合物に水を加えて反応を停止した。混合物をジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン : EtOAc = 10 : 1 ~ 4 : 1) にかけて、生成物を淡黄色油状物として得た (89.1%)。

30

c)

【0468】

【化168】



【0469】

2-(4-アミノフェニル) プロピオン酸エチルエステル

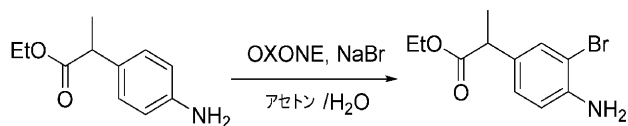
THF (40 mL) およびEtOH (40 mL) に2-(4-ニトロフェニル) プロピオン酸エチルエステル (3.67 g) を溶解した溶液に、攪拌しながら、10% Pd/C (405 mg) を室温でゆっくり加える。H₂ 球形フラスコに接続し、20時間水素化したのち、反応混合物をケイ藻土に通してろ過し、EtOAcで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン : EtOAc = 4 : 1) にかけて、生成物を淡黄色油状物として得た (99.7%)。

40

d)

【0470】

【化 1 6 9】



【0 4 7 1】

2-(4-アミノ-3-ブロモフェニル) プロピオン酸エチルエステル

2-(4-アミノフェニル) プロピオン酸エチルエステル (3.16 g) をアセトンおよび水に溶解した溶液に OXON (10.0 g) および NaBr (6.75 g) を室温で加えた。2 分間室温で攪拌したのち、反応混合物を EtOAc で希釈し、5% Na₂S₂O₃ 水溶液中で振り混ぜた。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 6:1) にか

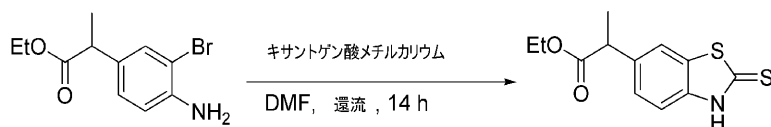
10

け、生成物を白色固体として得た (49.6%)。

e)

【0 4 7 2】

【化 1 7 0】



20

【0 4 7 3】

2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-イル) プロピオン酸エチルエステル

2-(4-アミノ-3-ブロモフェニル) プロピオン酸エチルエステル (1.58 g) を DMF に溶解した溶液に、攪拌しながら、キサントゲン酸メチルカリウム (1.86 g) を室温で加えた。還流下に 14 時間攪拌したのち、反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc = 6:1 ~ 4:1) にか

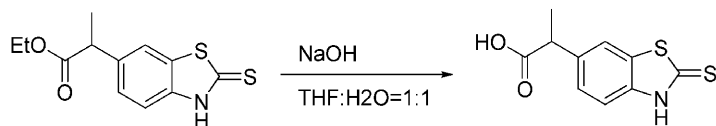
30

け、生成物を黄色油状物として得た (595 mg, 38.3%)。

f)

【0 4 7 4】

【化 1 7 1】



【0 4 7 5】

2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-イル) プロピオン酸

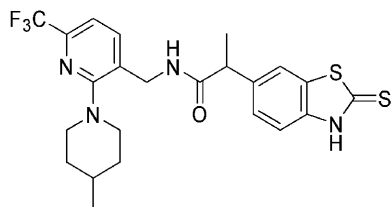
2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-イル) プロピオン酸エチルエステル (587 mg) を THF (4 mL) および水 (4 mL) に溶かした溶液に、攪拌しながら、NaOH (229 mg) を室温で加えた。室温で 14 時間攪拌したのち、反応混合物を AcOH で酸性 (pH = 4) にし、水で希釈した。得られた混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した (511 mg, 97%, 淡黄色固体)。

40

実施例 32 N-(4-メチル-6'-トリフルオロメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-3'-イルメチル)-2-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-イル) プロピオンアミド

【0 4 7 6】

【化 1 7 2】



【0 4 7 7】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.51 (d, 1H, $J=7.9\text{ Hz}$, Ar), 7.41 (d, 1H, $J=1.3\text{ Hz}$, Ar), 7.25–7.19 (m, 2H, Ar), 7.12 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar), 6.42 (bt, NH), 4.51 (m, 2H, CH_2NH), 3.64 (q, 1H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 3.31 (m, 2H, ピペリジン), 2.81 (m, 3H, ピペリジン), 1.78–1.10 (m, 5H, ピペリジン), 1.57 (d, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 0.96 (d, 3H, $J=6.6\text{ Hz}$, ピペリジン, CH_3)

IR 3300, 2924, 1650, 1534, 1472, 1416, 1332, 1177, 1136, 1035 cm^{-1}

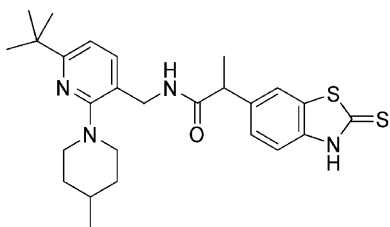
質量 (FAB) m/z 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例化合物 33:

N-(6'-tert-ブチル-4-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジニル-3'-イルメチル)-2-(2-チオキソ-2, 3-ジヒドロベンゾチアゾール-6-イル)プロピオンアミド

【0 4 7 8】

【化 1 7 3】



【0 4 7 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40–7.21 (m, 3H, Ar), 7.06 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar), 7.05 (bs, NH), 6.90 (d, 1H, $J=7.7\text{ Hz}$, Ar), 4.46 (m, 2H, CH_2NH), 3.61 (q, 1H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 3.25 (m, 2H, ピペリジン), 2.83–2.71 (m, 2H, ピペリジン), 1.75–1.50 (m, 3H, ピペリジン), 1.55 (d, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 1.30 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.30–1.10 (m, 2H, ピペリジン), 0.95 (d, 3H, $J=6.4\text{ Hz}$, ピペリジン CH_3)

IR 3295, 2923, 1647, 1536, 1475, 1400, 1034 cm^{-1}

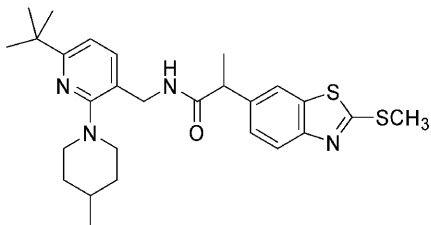
質量 (FAB) m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例化合物 34:

N-(6'-tert-ブチル-4-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジニル-3'-イルメチル)-2-(2-メチルスルファニル-ベンゾチアゾール-6-イル)プロピオンアミド

【0 4 8 0】

【化 1 7 4】



【0 4 8 1】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H, $J=8.3\text{ Hz}$, Ar), 7.72 (s, 1H, Ar), 7.34–7.25 (m, 2H, Ar), 6.85 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$, Ar), 6.68 (bt, NH), 4.40 (m, 2H, CH_2NH), 3.66 (q, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$, CHCH_3), 3.18 (m, 2H, ピペリジン), 2.79 (s, 3H, SCH_3), 2.71 (m, 2H, ピペリジン), 1.65–1.40 (m, 6H, ピペリジンおよび CHCH_3), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.20–1.00 (m, 2H, ピペリジン), 0.89 (d, 3H, $J=6.4\text{ Hz}$, ピペリジン CH_3)

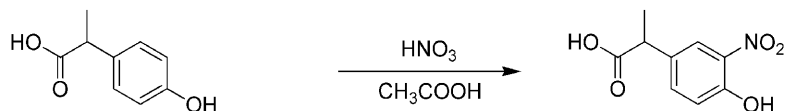
IR 3293, 2955, 1648, 1543, 1450, 1238, 1013 cm^{-1}
質量 (FAB) m/z 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例化合物 35 の合成:

a)

【0 4 8 2】

【化 1 7 5】



【0 4 8 3】

2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸

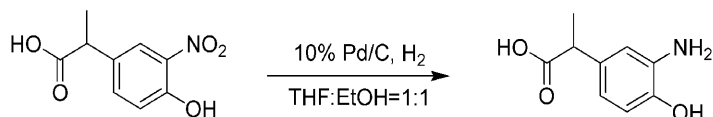
2-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 (788 mg, 1 mmol) を含む酢酸 (10 mL) に、60%硝酸 (552 mg, 1.11 mmol) を室温で加えた。反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物に氷水 (50 mL) を加えた。混合物を酢酸エチルエステルで抽出した。抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 :MeOH) にかけて精製した。

淡黄色固体, 収率 86.9%。

b)

【0 4 8 4】

【化 1 7 6】



【0 4 8 5】

2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸

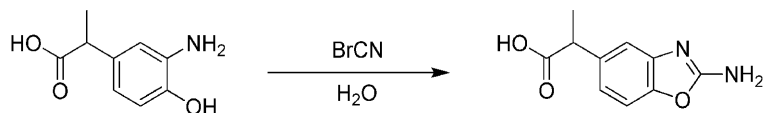
2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸 (810 g, 1 mmol) を含む THF (20 mL) および EtOH (20 mL) の混合物に 10% Pd/C (90 mg) を室温でゆっくりと加えた。反応混合物に H_2 球形フラスコを接続し、3時間、45 psi で水素化した。混合物をケイ藻土に通してろ過し、EtOH で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。

淡黒色固体, 収率: 99.2%。

c)

【0486】

【化177】



【0487】

参照文献：独国特許第2324443号

2-(2-アミノベンゾオキサゾール-5-イル)プロピオン酸

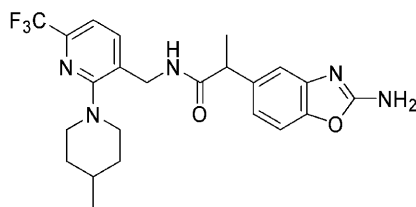
2-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸(630mg、1mmol)を入れたH₂O(33mL)混合物に、BrCN(383mg、1.04mmol)を室温で加えた。反応混合物を室温で40時間攪拌した。反応混合物を40%水性NaOHで中和してpH6.0とし、ろ過した。固体を50%水性MeOHで再結晶し、ろ過した。固体を減圧乾燥した。

淡褐色固体、収率：48.8%。

実施例35 2-(2-アミノベンゾオキサゾール-5-イル)-N-(4-メチル-6'-トリフルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-3'-イルメチル)プロピオンアミド

【0488】

【化178】



【0489】

¹H-NMR(CDCl₃) δ7.43(d, 1H, J=7.5Hz, Ar), 7.28-6.97(m, 4H, Ar), 6.09(bt, NH), 5.35(bs, NH₂), 4.43(d, 2H, J=5.7Hz, CH₂NH), 3.68(q, 1H, J=7.3Hz, CHCH₃), 3.26(m, 2H, ピペリジン), 2.76(m, 2H, ピペリジン), 1.72~1.45(m, 6H, ピペリジンおよびCHCH₃), 1.14(m, 2H, ピペリジン), 0.93(d, 3H, J=6.4Hz, CHCH₃)

IR 3298, 2925, 1660, 1573, 1419, 1178, 1138, 951 cm⁻¹

質量(FAB) m/z 462 [M+H]⁺

実施例化合物36の合成：

a)

【0490】

【化179】



【0491】

2-(4-アミノフェニル)プロピオン酸(1)

2-(4-アミノフェニル)プロピオニトリル(6.03g)に室温で濃塩酸(50mL)を加えた。反応混合物を還流下に14時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。

10

20

30

40

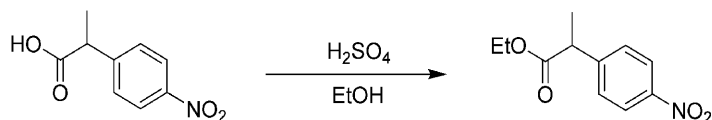
50

淡黄色固体、収率：定量的。

b)

【0492】

【化180】



【0493】

2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル (2)

10

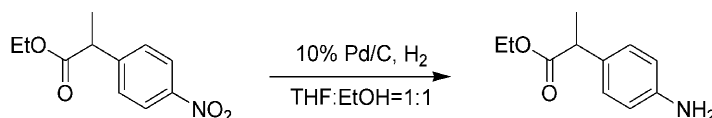
EtOH (100 mL) に 1 (6.7 g、1 mmol) を加えた混合物を室温で攪拌した。混合物に硫酸 (0.5 mL、触媒量) をゆっくりと加えた。反応混合物を 15 時間還流加熱した。混合物を酢酸エチルエステルで抽出した。抽出物を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc) にかけて精製した。

淡黄色油状物、収率：88%。

c)

【0494】

【化181】



20

【0495】

2-(4-アミノフェニル)プロピオン酸エチルエステル (3)

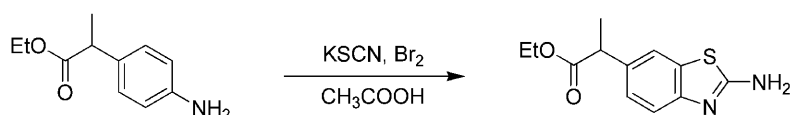
THF (100 mL) および EtOH (100 mL) に溶解した 2 (6.7 g, 1 mmol) の溶液に、10% Pd/C (680 mg) を室温でゆっくりと加えた。反応混合物に H₂ 球形フラスコを接続し、室温で 24 時間水素化した。混合物をケイ藻土に通してろ過し、EtOH で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。淡黄色油状物、収率：54%。

d)

30

【0496】

【化182】



【0497】

参照文献：Indian Journal of Chemistry, Vol.16B, 605-609

2-(2-アミノベンゾチアゾール-6-イル)プロピオン酸エチルエステル (4)

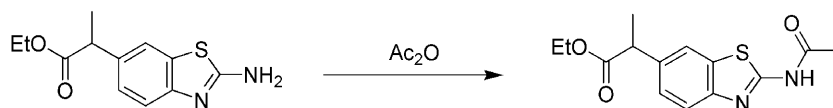
40

3 (3.13 g, 1 mmol) と CH₃COOH (15 mL) の混合物を氷浴中で -5 °C まで冷却した。氷浴中、4 および CH₃COOH を入れたフラスコに、KSCN (6.36 g, 4.04 mmol) と CH₃COOH (15 mL) の混合物を -5 °C で加えた。4, KSCN および CH₃COOH からなる混合物に、攪拌しながら、臭素 (0.80 mL) の CH₃COOH (10 mL) 溶液を -5 °C で氷浴中に滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルエステルで抽出した。抽出物を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン: EtOAc) にかけて精製した。淡黄色固体。

e)

【0498】

【化 183】



【0499】

2-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-6-イル) プロピオン酸エチルエステル (5)

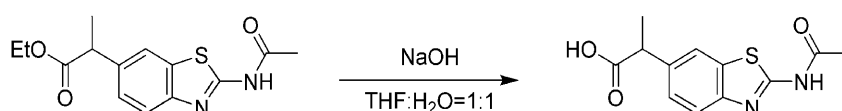
4 (278 mg) と無水酢酸 (4 mL) とからなる混合物を 3 時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却した。混合物に水 (30 mL) を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。抽出物を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。収率：88%。

10

f)

【0500】

【化 184】



【0501】

2-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-6-イル) プロピオン酸 (6)

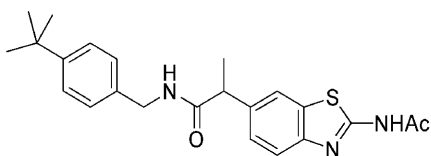
20

THF (10 mL) および H₂O (10 mL) に 5 (276 mg, 1 mmol) を加え、混合物を室温で攪拌した。ついで、混合物に水酸化ナトリウム (96 mg) を加えた。反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸で酸性 (pH 3.4) にした。混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。淡黄色固体、収率：99.8%。

実施例 35 2-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-6-イル) -N-(4-tert-ブチルベンジル) プロピオンアミド

【0502】

【化 185】



30

【0503】

¹H-NMR (CDCl₃) δ 11.17 (bs, NH), 7.78-7.68 (m, 2H, Ar), 7.42-7.21 (m, 3H, Ar), 7.11 (d, 2H, J=8.2 Hz, Ar), 5.75 (bt, NH), 4.39 (m, 2H, CH₂NH), 3.71 (q, 1H, J=7.1 Hz, CHCH₃), 2.27 (s, 3H, COCH₃), 1.61 (d, 3H, J=7.1 Hz, CHCH₃), 1.28 (s, 9H, C(CH₃)₃)

40

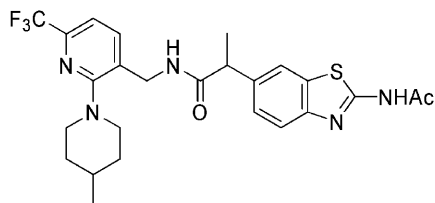
IR 3298, 2963, 1649, 1548, 1462, 1369, 1275 cm⁻¹
質量 (FAB) m/z 410 [M+H]⁺, 432 [M+Na]⁺

実施例化合物 37:

2-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-6-イル) -N-(4-メチル-6'-トリフルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-3'-イルメチル) プロピオンアミド

【0504】

【化 186】



【0505】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80–7.63 (m, 2H, Ar), 7.39 (m, 2H, Ar), 7.13 (d, 1H, $J=7.5\text{ Hz}$, Ar), 4.43 (m, 2H, CH_2NH), 3.78 (m, 1H, CHCH_3), 3.30 (m, 2H, ピペリジン), 2.79 (m, 2H, ピペリジン), 2.31 (s, 3H, COCH_3), 1.80–1.20 (m, 8H, CHCH_3 および ピペリジン), 0.94 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$, ピペリジン CH_3)

IR 3189, 2923, 2455, 1644, 1548, 1458, 1418, 1372, 1335, 1270, 1175, 1135 cm^{-1}

質量 (FAB) m/z 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例化合物 38 の合成:

a)

【0506】

【化 187】



【0507】

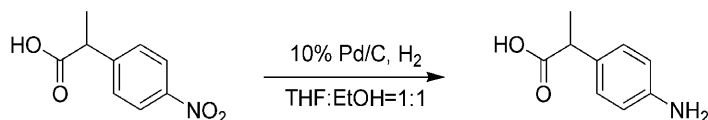
2-(4-アミノフェニル)プロピオン酸 (1)

2-(4-ニトロフェニル)プロピオニトリル (6.03 g) を、室温で濃塩酸 (50 mL) に加えた。反応混合物を 14 時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却した。混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。白色固体、収率: 99%。

b)

【0508】

【化 188】



【0509】

2-(4-アミノフェニル)プロピオン酸 (2)

THF (100 mL) および EtOH (100 mL) に 1 (6.7 g, 1 mmol) を入れた混合物に 10% Pd/C (680 mg) を室温でゆっくりと加えた。反応混合物に H_2 球形フラスコを接続し、室温で 24 時間水素化した。混合物をケイ藻土に通してろ過し、EtOH で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。淡黄色固体、収率: 99.8%。

c)

【0510】

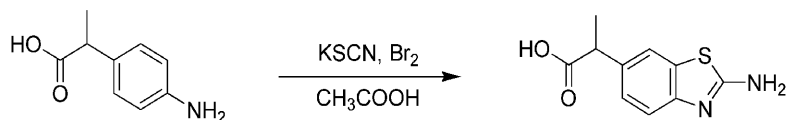
10

20

30

40

【化 1 8 9】



【0 5 1 1】

参照文献：Indian Journal of Chemistry, Vol.16B, 605-609

2-(2-アミノベンゾチアゾール-6-イル)プロピオン酸 (3)

CH₃COOH (15 mL) に 2 (3.13 g, 1 mmol) を入れた混合物を氷浴中で -5℃ に冷却した。4 および CH₃COOH を入れ、氷浴中で -5℃ に冷却したフラスコに、CH₃COOH (15 mL) に KSCN (6.36 g, 4.04 mmol) を入れた混合物を加えた。氷浴中で -5℃ に維持した 4、KSCN および CH₃COOH からなる混合物に、攪拌しながら、臭素 (0.80 mL) の CH₃COOH (10 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルエステルで抽出した。抽出物を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン：EtOAc) にかけて精製した。淡黄色固体。

実施例化合物 39 の合成：

a)

【0 5 1 2】

【化 1 9 0】



【0 5 1 3】

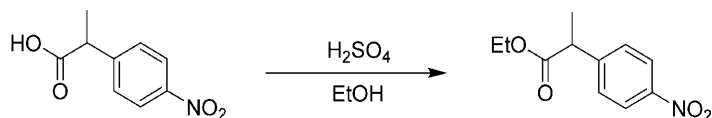
2-(4-アミノフェニル)プロピオン酸 (1)

2-(4-ニトロフェニル)プロピオニトリル (6.03 g) に室温で濃塩酸 (50 mL) を加えた。反応混合物を還流下に 14 時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。淡黄色固体、収率：定量的。

b)

【0 5 1 4】

【化 1 9 1】



【0 5 1 5】

2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル (2)

1 (6.7 g, 1 mmol) を EtOH (100 mL) に加えた混合物を室温で攪拌した。この混合物に硫酸 (0.5 mL；触媒量) をゆっくりと加えた。反応混合物を 15 時間還流加熱した。混合物を酢酸エチルエステルで抽出した。抽出物を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン：EtOAc) にかけて精製した。淡黄色油状物、収率：88%。

c)

【0 5 1 6】

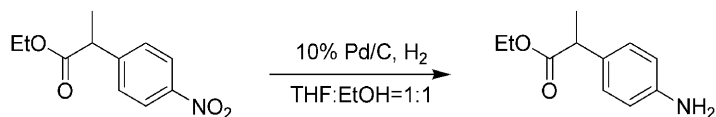
10

20

30

40

【化 1 9 2】



【0 5 1 7】

2- (4-アミノフェニル) プロピオン酸エチルエステル (3)

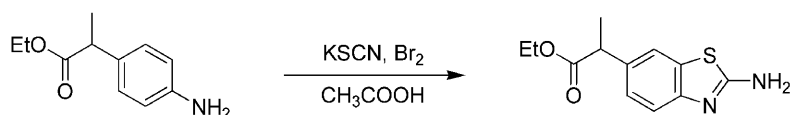
THF (100 mL) および EtOH (100 mL) に 2 (6.7 g, 1 mmol) を入れた混合物に 10% Pd/C (680 mg) を室温でゆっくりと加えた。反応混合物に H₂ 球形フラスコを接続し、室温で 24 時間水素化した。混合物をケイ藻土に通してろ過し、EtOH で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。淡黄色油状物、収率：54%。

10

d)

【0 5 1 8】

【化 1 9 3】



【0 5 1 9】

参照文献：Indian Journal of Chemistry, Vol.16B, 605-609

20

2- (2-アミノベンゾチアゾール-6-イル) プロピオン酸エチルエステル (4)

3 (3.13 g, 1 mmol) を CH₃COOH (15 mL) に加えた混合物を氷浴中で -5℃ まで冷却した。氷浴中、4 および CH₃COOH を入れたフラスコに、KSCN (6.36 g, 4.04 mmol) を CH₃COOH (15 mL) に入れた混合物を -5℃ で加えた。4、KSCN および CH₃COOH からなる混合物に、攪拌しながら、臭素 (0.80 mL) の CH₃COOH (10 mL) 溶液を -5℃ で滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルエステルで抽出した。抽出物を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン：EtOAc) にかけて精製した。淡黄色固体。

e)

30

【0 5 2 0】

【化 1 9 4】



【0 5 2 1】

2- (2-メタンスルホニルアミノ-ベンゾチアゾール-6-イル) プロピオン酸エチルエステル (5)

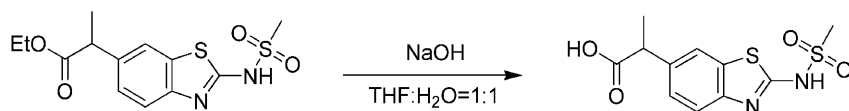
4 (347 mg, 1 mmol) をピリジン (3 mL) に加えた混合物を、室温で MsCl (0.13 mL, 1.21 mmol) に添加した。反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。混合物に 1N HCl (30 mL) を加えた。混合物を酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン：EtOAc) にかけて精製した。淡黄色油状物、収率：35%。

40

f)

【0 5 2 2】

【化 195】



【0523】

2-(2-メタンスルホニルアミノベンゾチアゾール-6-イル)プロピオン酸(6)
THF(10mL)およびH₂O(10mL)に5(156mg, 1mmol)を入れた混合物を室温で攪拌した。混合物に水酸化ナトリウム(50mg, 2.5mmol)を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸で酸性(pH3.4)にした。混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。収率：定量的。

10

実施例化合物40の合成：

a)

【0524】

【化 196】



【0525】

20

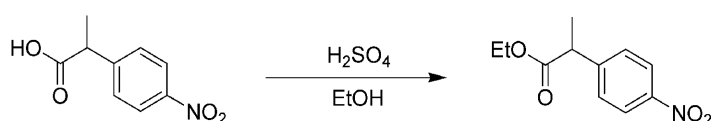
2-(4-アミノフェニル)プロピオン酸(1)

2-(4-ニトロフェニル)プロピオニトリル(6.03g)に室温で濃塩酸(50mL)を加えた。反応混合物を還流下に14時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。淡黄色固体、収率：定量的。

b)

【0526】

【化 197】



30

【0527】

2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル(2)

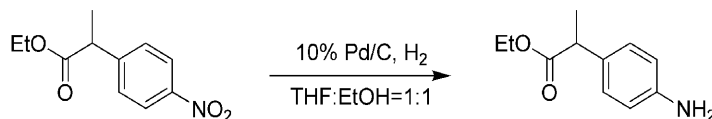
1(6.7g, 1mmol)をEtOH(100mL)に加えた混合物を室温で攪拌した。この混合物に硫酸(0.5mL; 触媒量)をゆっくりと加えた。反応混合物を15時間加熱還流した。混合物を酢酸エチルエステルで抽出した。抽出物を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン:EtOAc)にかけて精製した。淡黄色油状物、収率：88%。

c)

40

【0528】

【化 198】



【0529】

2-(4-アミノフェニル)プロピオン酸エチルエステル(3)

THF(100mL)およびEtOH(100mL)に2(6.7g, 1mmol)を加えた混合物に10%Pd/C(680mg)を室温でゆっくりと加えた。反応混合物に

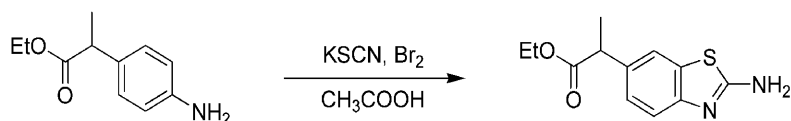
50

H₂ 球形フラスコを接続し、室温で 24 時間水素化した。混合物をケイ藻土に通してろ過し、EtOH で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。淡黄色油状物、収率：54%。

d)

【0530】

【化199】



【0531】

10

参照文献：Indian Journal of Chemistry, Vol.16B, 605-609

2-(2-アミノベンゾチアゾール-6-イル)プロピオン酸エチルエステル(4)

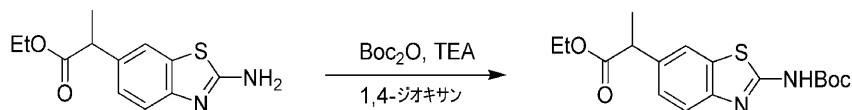
CH₃COOH (15 mL) に 4 (3.13 g, 1 mmol) を加えた混合物を氷浴中で -5℃ まで冷却した。氷浴中、4 および CH₃COOH を入れたフラスコに、KSCN (6.36 g, 4.04 mmol) を加えた CH₃COOH (15 mL) 混合物を -5℃ で加えた。4、KSCN および CH₃COOH からなる混合物に、攪拌しながら、臭素 (0.80 mL) の CH₃COOH (10 mL) 溶液を -5℃ で滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン：EtOAc) にかけて精製した。淡黄色固体。

20

e)

【0532】

【化200】



【0533】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノベンゾチアゾール-6-イル)プロピオン酸エチルエステル(5)

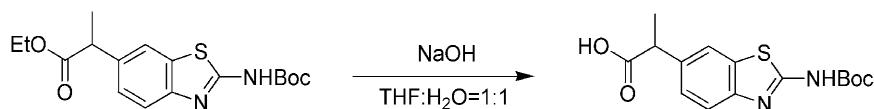
1,4-ジオキサンに 4 (793 mg, 1 mmol) を入れた混合物を、Boc₂O (3.5 g, 5 mmol) および TEA (2.21 mL, 5 mmol) に室温で加えた。反応混合物を 14 時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却した。混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン：EtOAc) にかけて精製した。淡白色固体、収率：22%。

30

f)

【0534】

【化201】



40

【0535】

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノベンゾチアゾール-6-イル)プロピオン酸(6)

THF (10 mL) および H₂O (10 mL) に 5 (239 mg, 1 mmol) を入れた混合物を室温で攪拌した。混合物に水酸化ナトリウム (68.2 mg, 2.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸で酸性 (pH 3.4) にした。混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。収率：定量的。

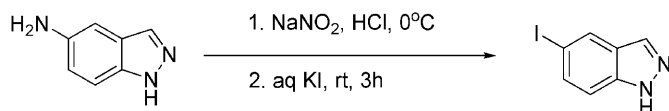
実施例化合物 44 の合成

50

a)

【0536】

【化202】



【0537】

1H-インダゾール-5-イルアミン

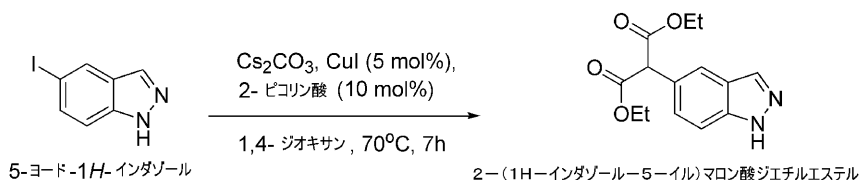
5-ヨード-1H-インダゾール

1H-インダゾール-5-アミン (1.41 g, 10.6 mmol) を 6N HCl (20 mL) に溶解し、 0°C に冷却した溶液に、 NaNO_2 (730 mg, 10.6 mmol) を水 (10 mL) に溶かした溶液を滴下した。得られた溶液を、水 (5 mL) に KI (7.3 g, 44 mmol) を溶かした溶液に加えた。温度を 0°C に維持した。反応混合物を室温まで戻し、3時間攪拌し、酢酸エチルエステルで抽出した。合わせた有機層を 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、それから食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥、減圧濃縮し、淡褐色固体を得た (1.90 g, 75%)。得られた固体には精製操作を行わず、そのまま次の工程に使用した。

b)

【0538】

【化203】



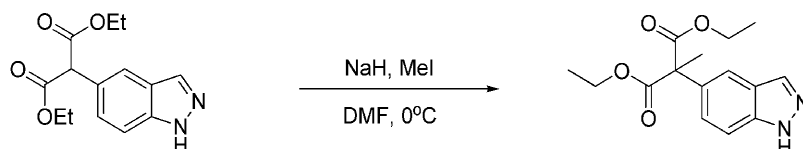
【0539】

1,4-ジオキサン (10 mL) 中、 CuI (9.5 mg, 5.0 mol%), 2-ピコリン酸 (12.3 mg, 10.0 mol%), Cs_2CO_3 (0.98 g, 3.0 mmol) およびアリールヨード (1.0 mmol) に、蒸留したマロン酸ジエチル (304 μL , 2.00 mmol) および 5-ヨード-1H-インダゾール (1.00 mmol) を加えた。 70°C で7時間攪拌したのち、反応混合物を室温まで冷却した。混合物を酢酸エチル (20 mL $\times$ 3) および飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) で抽出／洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 でろ過、減圧濃縮した。油状残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィにかけて精製し、目的生成物を無色油状物として得た (60%)。

c)

【0540】

【化204】



【0541】

2-(1H-インダゾール-5-イル) 1H-インダゾール-5-イル) -

マロン酸ジエチルエステル

2-メチルマロン酸ジエチルエステル

2-(1H-インダゾール-5-イル) マロン酸ジエチル (1 mmol) を DMF (10 mL) に溶解した冷溶液を、 0°C で NaH (1.1 mmol) および MeI (1.2 mmol) で処理し、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、 EtOAc : ヘキサン (1 : 4) を展開溶媒として精製した。(65%)。

10

20

30

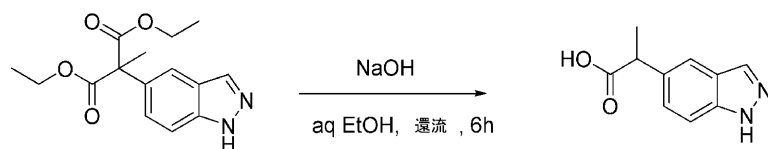
40

50

d)

【0542】

【化205】



【0543】

2-(1H-インダゾール-5-イル) 2-(1H-インダゾール-5イル)
 -2-メチルマロン酸ジエチルエステル -2-プロピオン酸

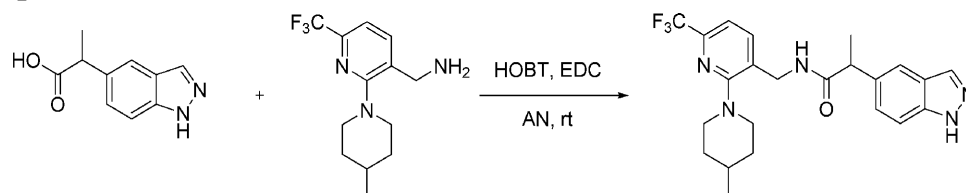
10

80%水性EtOH(10mL)に2-(1H-インダゾール-5-イル)-2-メチルマロン酸ジエチル(1mmol)およびNaOH(2mmol)を加えた混合物を6時間加熱還流した。混合物を1N HClで中和した。反応混合物を酢酸エチルエステル(20mL×3)で抽出し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc:ヘキサン(1:1)を展開溶媒として精製した。53%。

e)

【0544】

【化206】



20

【0545】

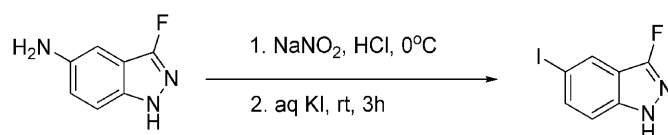
DMF(20mL)に酸(10mmol)、アミン(12mmol)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(12mmol)を加えた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)で抽出した。水相をNaClで飽和させ、再度EtOAc(25mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を1N HCl(25mL)および食塩水(25mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc:ヘキサン(1:2)を展開溶媒として精製した。75%、白色固体、融点=113~115℃。

30

実施例化合物45の合成:

【0546】

【化207】



40

【0547】

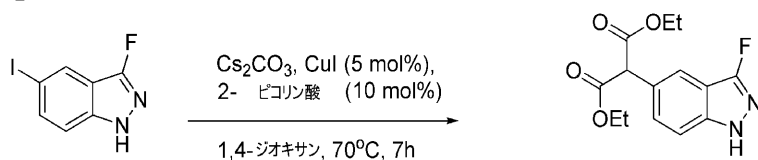
3-フルオロ-1H-インダゾール 3-フルオロ-5-ヨード
 -5-イルアミン -1H-インダゾール

一般的方法による合成

56% 無色油状物

【0548】

【化 2 0 8】



【0 5 4 9】

3-フルオロ-5-ヨード
-1H-インダゾール2-(3-フルオロ-1H-インダゾール
-5-イル) マロン酸ジエチルエステル

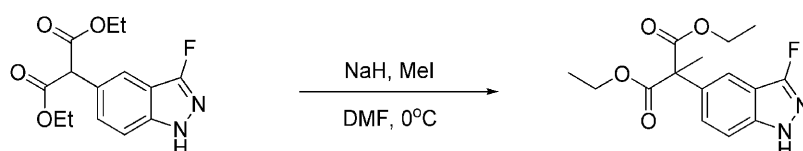
10

一般的方法による合成

無色油状物 (60%)

【0 5 5 0】

【化 2 0 9】



【0 5 5 1】

2-(3-フルオロ-1H-インダゾール
-5-イル) マロン酸ジエチルエステル2-(3-フルオロ-1H-インダゾール
-5-イル)-2-メチル-マロン酸ジエチルエス
テル

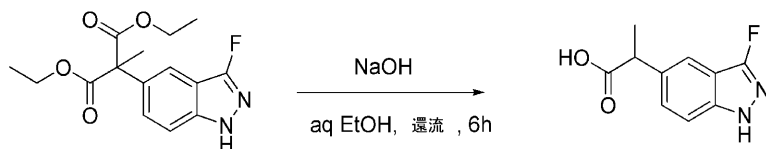
20

一般的方法による合成

無色油状物 (70%)

【0 5 5 2】

【化 2 1 0】



30

【0 5 5 3】

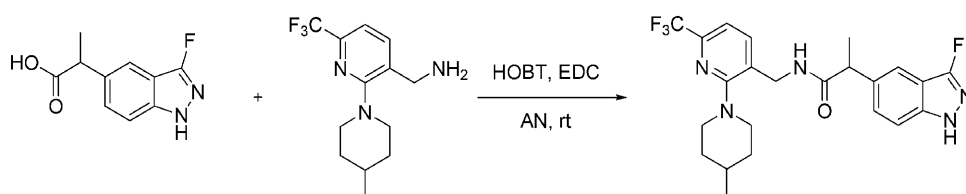
2-(3-フルオロ-1H-インダゾール
-5-イル) プロピオン酸2-(3-フルオロ-1H-インダゾール
-5-イル)-2-メチルマロン酸
ジエチルエステル

一般的方法による合成

無色油状物 (53%)

【0 5 5 4】

【化 2 1 1】



40

【0 5 5 5】

2-(3-フルオロ-1H-インダゾール 2-(3-フルオロ-1H-インダゾール

50

－５－イル）プロピオン酸

－５－イル）－Ｎ－（（２－（４－
メチルピペリジン－１－イル）－６－

一般的方法による合成

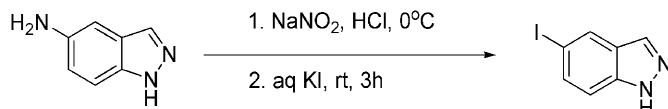
７０％、白色固体、融点＝１２３～１２７℃。

実施例化合物４６の合成：

a)

【０５５６】

【化２１２】



10

【０５５７】

1H-インダゾール-５-イルアミン

５-ヨード-1H-インダゾール

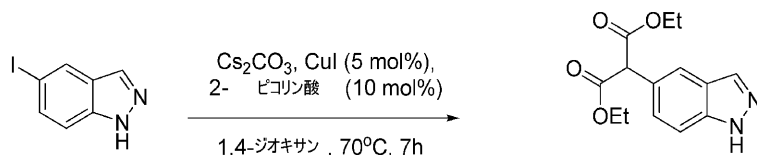
１Ｈ－インダゾール－５－アミン（１．４１ｇ，１０．６ｍｍｏｌ）を６Ｎ ＨＣｌ（２０ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した溶液に、水（１０ｍＬ）に溶解したＮａＮＯ_２（７３０ｍｇ，１０．６ｍｍｏｌ）溶液を滴下した。生成した溶液を、ＫＩ（７．３ｇ，４４ｍｍｏｌ）を水（１５ｍＬ）に溶解した溶液に加え、温度を０℃に維持した。反応混合物を室温まで戻し、３時間攪拌し、それから酢酸エチルエステルで抽出した。合わせた層を１０％Ｎａ_２Ｓ_２Ｏ_３、それから食塩水でそれぞれ洗浄し、Ｎａ_２ＳＯ_４で乾燥、減圧濃縮し、淡褐色固体（１．９０ｇ，７５％）を得た。得られた固体は、精製しないでそのまま次の工程で使用した。

20

b)

【０５５８】

【化２１３】



30

【０５５９】

５-ヨード－１Ｈ－インダゾール

２－（１－Ｈ－インダゾール－５－イル）

マロン酸ジエチルエステル

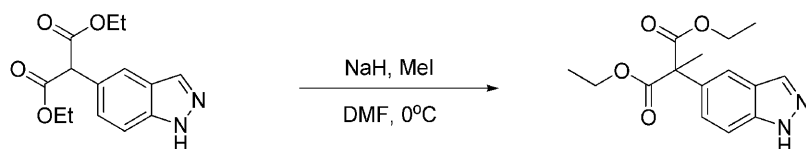
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に、Ｃｕ Ｉ（９．５ｍｇ，５．０ｍｍｏｌ％）、２－ピコリン酸（１２．３ｍｇ，１０．０ｍｍｏｌ％）、Ｃｓ_２ＣＯ_３（０．９８ｇ，３．０ｍｍｏｌ）およびアリアルヨージド（１．０ｍｍｏｌ）を加えた混合物に、蒸留したマロン酸ジエチル（３０４μｌ、２．００ｍｍｏｌ）および５-ヨード－１Ｈ－インダゾール（１．０ｍｍｏｌ）を加えた。７０℃で７時間攪拌したのち、反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物を酢酸エチルエステル（２０ｍＬ×３）および飽和ＮＨ_４Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａ_２ＳＯ_４で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。油状残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィにかけて精製し、目的生成物を無色油状物の形で得た（６０％）。

40

c)

【０５６０】

【化 2 1 4】



【0 5 6 1】

2-(1H-インダゾール-5-イル) マロン酸ジエチル
 -2-メチルマロン酸
 ジエチルエステル

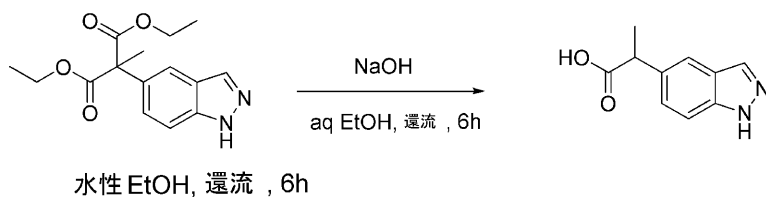
10

2-(1H-インダゾール-5-イル) マロン酸ジエチル (1 mmol) を DMF (10 mL) に溶解した冷溶液を、NaH (1.1 mmol) および MeI (1.2 mmol) と 0°C で処理し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc : ヘキサン (1 : 4) を展開溶媒として精製した。(65%)。

d)

【0 5 6 2】

【化 2 1 5】



20

【0 5 6 3】

2-(1H-インダゾール-5-イル) -2-メチルマロン酸ジエチル
 -2-メチルマロン酸
 プロピオン酸

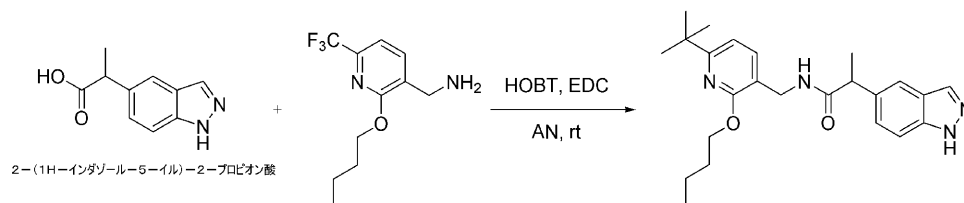
80% 水性 EtOH (10 mL) に 2-(1H-インダゾール-5-イル) -2-メチルマロン酸ジエチル (1 mmol) および NaOH (2 mmol) を加えた混合物を 6 時間加熱還流した。反応混合物を 1N HCl で中和した。反応混合物を酢酸エチルエステル (20 mL × 3) で抽出し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc : ヘキサン (1 : 1) を展開溶媒として精製した。53%。

30

e)

【0 5 6 4】

【化 2 1 6】



40

【0 5 6 5】

2-(1H-インダゾール-5-イル) -2-プロピオン酸
 N-(2-ブトキシ-6-tert-ブチル-ピリジン-3-イルメチル)
 -2-(1H-インダゾール
 5-イル) プロピオンアミド

一般的方法による合成

50

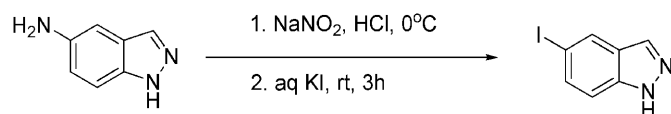
60%、白色固体、融点 = 103 ~ 107 °C

実施例化合物 48 の合成

a)

【0566】

【化217】



【0567】

1H-インダゾール

5-ヨード-1H-インダゾール

10

-5-イルアミン

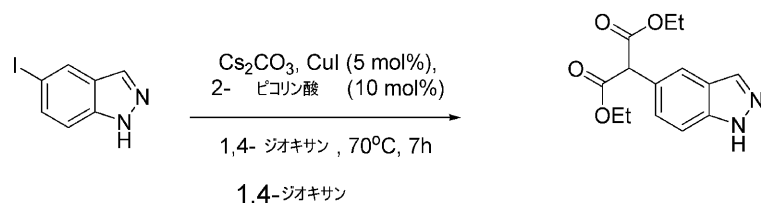
1H-インダゾール-5-アミン (1.41 g, 10.6 mmol) を 6N HCl (20 mL) に溶解し、0 °C に冷却した溶液に、水 (10 mL) に溶解した NaNO₂ (730 mg, 10.6 mmol) 溶液を滴下した。生成した溶液を、KI (7.3 g, 44 mmol) を水 (15 mL) に溶解した溶液に加え、温度を 0 °C に維持した。反応混合物を室温まで戻し、3 時間攪拌し、それから酢酸エチルエステルで抽出した。合わせた層を 10% Na₂S₂O₃、それから食塩水でそれぞれ洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥、減圧濃縮し、生成物を淡褐色固体 (1.90 g, 75%) として得た。得られた固体は、精製しないでそのまま次の工程で使用了。

20

b)

【0568】

【化218】



【0569】

5-ヨード-1H-インダゾール

2-(1H-インダゾール-5-イル)

-マロン酸ジエチルエステル

30

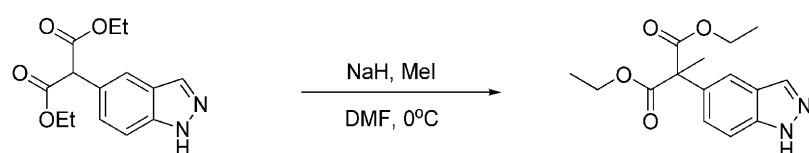
1,4-ジオキサン (10 mL) 中の CuI (9.5 mg, 5.0 mmol%), 2-ピコリン酸 (12.3 mg, 10.0 mmol%), Cs₂CO₃ (0.98 g, 3.0 mmol) およびアリールヨード (1.0 mmol) に、蒸留したマロン酸ジエチル (304 μL, 2.00 mmol) および 5-ヨード-1H-インダゾール (1.00 mmol) を加えた。70 °C で 7 時間攪拌したのち、反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物を酢酸エチルエステル (20 mL × 3) および飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。油状残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィにかけて精製し、目的生成物を無色油状物として得た (60%)。

40

c)

【0570】

【化219】



【0571】

50

2 - (1H-インダゾール-5-イル)
マロン酸ジエチルエステル

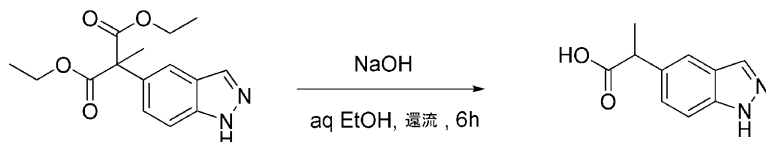
2 - (1H-インダゾール-5-イル)
- 2 - メチルマロン酸
ジエチルエステル

2 - (1H-インダゾール-5-イル) マロン酸ジエチル (1 mmol) を DMF (10 mL) に溶解した冷溶液を、NaH (1.1 mmol) および MeI (1.2 mmol) と 0 °C で処理し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc : ヘキサン (1 : 4) を展開溶媒として精製した。(65%)。

d)

【0572】

【化220】



【0573】

2 - (1H-インダゾール-5-イル)
- 2 - メチルマロン酸
ジエチルエステル

2 - (1H-インダゾール-5-イル)
プロピオン酸

10

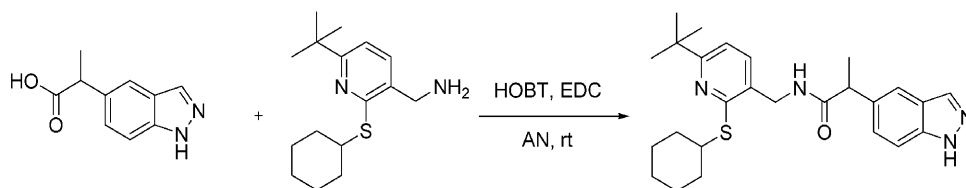
20

2 - (1H-インダゾール-5-イル) - 2 - メチルマロン酸ジエチル (1 mmol) および NaOH (2 mmol) を 80 % 水性 EtOH (10 mL) に加えた混合物を 6 時間加熱還流した。混合物を 1 N HCl で中和した。反応混合物を酢酸エチルエステル (20 mL × 3) で抽出し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにかけ、EtOAc : ヘキサン (1 : 1) を展開溶媒として精製した。53%。

e)

【0574】

【化221】



【0575】

2 - (1H-インダゾール-5-イル)
プロピオン酸
- 3 - イルメチル) - 2 -

N - (6 - tert - ブチル
- 2 - シクロヘキシルスルファニル - ピリジン
1H-インダゾール-5-イル)
プロピオンアミド

30

40

一般的方法による合成

76%、白色固体、融点 = 105 ~ 108 °C

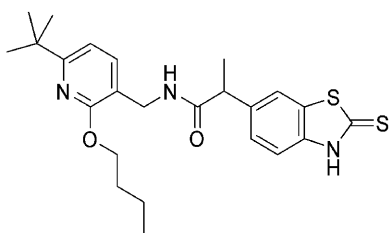
実施例化合物 49 の合成：

N - (2 - ブトキシ - 6 - tert - ブチルピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (2 - チオキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾチアゾール - 6 - イル) プロピオンアミド

50

【0576】

【化222】



【0577】

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.38 (m, 2H, Ar), 7.21–7.03 (m, 2H, Ar), 6.79 (d, 1H, $J=7.5\text{ Hz}$, Ar), 6.16 (bs, NH), 4.33 (m, 4H, OCH_2 & CH_2NH), 3.58 (q, 1H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 1.65 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.52 (d, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 1.40 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.30 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (t, 3H, $J=7.3\text{ Hz}$, CH_2CH_3)

IR 2958, 1648, 1537, 1475, 1405, 1254, 1033 cm^{-1}

質量 (FAB) m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$

その他の実施例化合物の合成

実施例化合物 12:

20

2-(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロピオンアミド

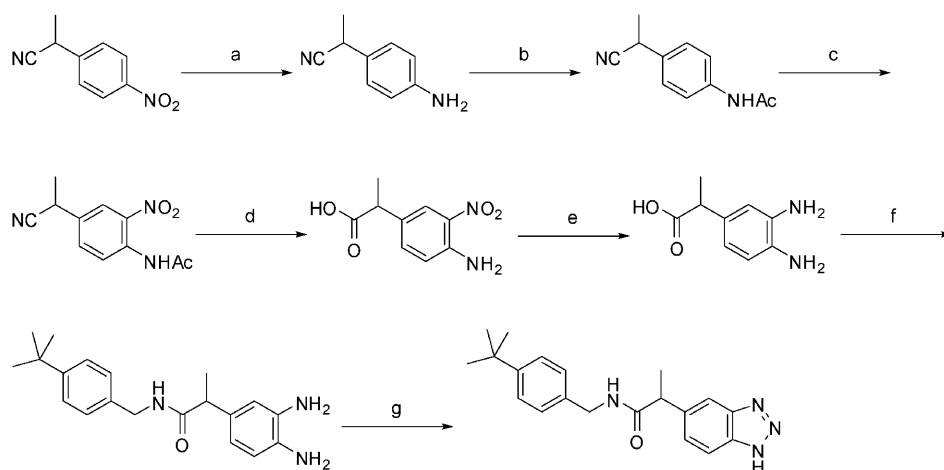
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.82 (m, 2H, Ar), 7.48 (dd, 1H, Ar), 7.26 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar), 7.08 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar), 4.30 (s, 2H, NHCH_2), 3.87 (q, 1H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 1.54 (d, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$, CHCH_3), 1.26 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

質量 (FAB) m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0578】

【化223】

30



40

a. 10% Pd/C, H_2 , THF/EtOH, 94%; b. Ac_2O , ピリジン, 98%; c. Ac_2O , HNO_3 , 56%; d. 濃 HCl, 88%; e. 10% Pd/C, H_2 , H_2O /EtOH, 50%; f. 4-tert-ブチルベンジルアミン, EDCI, HOBT, TEA, DMF, 70%; g. NaNO_2 , 5% aq. AcOH, 定量的

【0579】

実施例化合物 13:

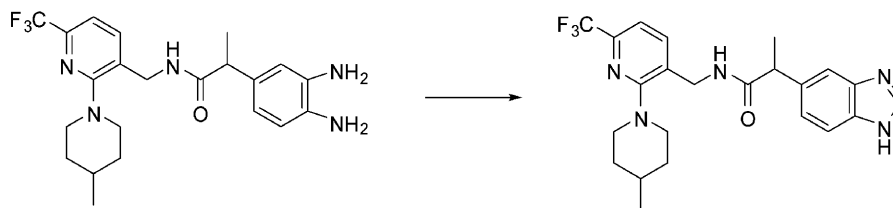
2-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチル-6'-トリフルオロメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-3'-イル

50

メチル) プロピオンアミド

【0580】

【化224】



【0581】

10

2-(3,4-ジアミノフェニル)-N-(4-メチル-6'-トリフルオロメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']-ビピリジニル-3'-イルメチル)プロピオンアミド(48mg, 0.110mmol)にオルトギ酸トリエチル(2mL)を室温で加えた。反応混合物を2時間加熱還流し、室温まで冷却した。反応混合物に水を加え、数回DCMで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ(DCM/MeOH 10:1)にかけて精製した。

¹H-NMR(CD₃OD) δ 8.16(s, 1H), 7.61-7.56(m, 2H), 7.39(d, 1H, J=7.3Hz), 7.28(dd, 1H, J=8.3, 1.7Hz), 7.08(d, 1H, J=7.7Hz), 4.46-4.27(m, 2H), 3.84(q, 1H, J=7.0Hz), 3.37-3.30(m, 2H), 2.81-2.70(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.54(d, 3H, J=7.0Hz), 1.52-1.45(m, 1H), 1.32-1.21(m, 2H), 0.94(d, 3H, J=6.6Hz)

20

IR 3310, 2921, 1650, 1539, 1457, 1418, 1134, 759 cm⁻¹

質量(FAB) m/z 447 [M+H]⁺

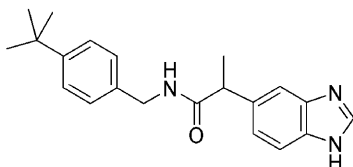
実施例化合物14:

2-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-N-(4-tert-ブチルベンジル)プロピオンアミド

30

【0582】

【化225】



【0583】

本化合物は、実施例化合物13と同様にして、N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3,4-ジアミノフェニル)プロパンアミドとオルトギ酸トリエチルとの反応により得られる。

40

¹H-NMR(CD₃OD) δ 8.13(s, 1H), 7.61-7.53(m, 2H), 7.29-7.24(m, 3H), 7.06(d, 1H, J=8.6Hz), 4.29(s, 2H), 3.78(q, 1H, J=7.1Hz), 1.52(d, 3H, J=7.1Hz), 1.25(s, 9H)

IR 3272, 2965, 1649, 1515, 1266, 1113, 756 cm⁻¹

質量(FAB) m/z 337 [M+H]⁺

実施例化合物61~77および43~49も、ここに記載の方法によって同様に得ることができる。

薬理学データ

50

パニロイド受容体 1 (VR1/TRV1 受容体) に対する本発明による化合物の親和性は、上で述べた方法により決定した。

(薬理学的方法 I または II)

上記化学式 I で表される、本発明による化合物は、VR1/TRV1 受容体に対して顕著な親和性を有する (表 1)。

【0584】

【表 4】

実施例に記載 の化合物	K _i (ラット) カプサイシン [nM]	K _i (ヒト) カプサイシン [nM]	IC ₅₀ (ヒト) [nM] pH 刺激後
1		579	ne
7		2173	ne
9		1075	ne
11		Ne	
13		7	ne
14		ne	
20		9% @ 5 μM ; 0% @ 1 μM	ne
23		15.3	ne
34		38% @ 5 μM ; 3% @ 1 μM	ne
38		28, 4	ne
39		15% @ 1 μM ; 0% @ 0, 1 μM	ne
40		34% @ 5 μM ; 14% @ 1 μM 0% @ 0, 1 μM	37% @ 10 μM ; 21% @ 5 μM 0% @ 1 μM
41		18% @ 1 μM 5% @ 0, 1 μM	ne
50		10% @ 5 μM	53% @ 10 μM

【0585】

		6 % @ 1 μ M 0 % @ 0, 1 μ M	25 % @ 5 μ M 10 % @ 1 μ M
51		27 % @ 1 μ M 3 % @ 0, 1 μ M	39 % @ 5 μ M 27 % @ 1 μ M 10 % @ 0, 1 μ M
52		18 % @ 1 μ M 5 % @ 0, 1 μ M	n e
55		12 % @ 5 μ M 0 % @ 1 μ M	27 % @ 5 μ M 5 % @ 1 μ M
56		18, 7	12 % @ 10 μ M 2 % @ 5 μ M
57		32, 8	32 % @ 10 μ M 3 % @ 5 μ M
58	60	27, 8	n e
59	5, 7	3, 5	n e
60	45, 8	26	n e

10

20

【0586】

「n e」はそれぞれ「無効」であること、すなわち「反応が認められなかった」ことを意味する。

30

【0587】

記号@のうしろにつづく数値は、それぞれ阻止率（百分率）を決定しときの濃度を表す。

【0588】

本発明による化合物の効果は、マウスを使ったホルマリン試験（薬理学的方法 I I I）でも決定された。

【0589】

【表5】

実施例に記載 の化合物	抑制 ホルマリン試験
13	0.3 p. o. 2 5 %
23	0.3 p. o. 1 3 %

40

【0590】

50

p . o . （経口）

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/003027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D417/12 C07D231/56 C07D241/42 C07D249/18
C07D265/36 C07D319/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/070247 A (ABBOTT LAB [US]) 28 August 2003 (2003-08-28) the whole document examples 1-307 claim 82 page 1	1-28
X	WO 2005/016890 A (ABBOTT LAB [US]; LEE CHIH HUNG [US]; BAYBURT EROL K [US]; DIDOMENICO S) 24 February 2005 (2005-02-24) the whole document	1-28
X	US 2005/113576 A1 (LEE CHIH-HUNG [US] ET AL) 26 May 2005 (2005-05-26) the whole document	1-28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 Oktober 2008

Date of mailing of the international search report

30/10/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, Karl Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/003027

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheets

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-28 (partially)
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/003027

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=SF5.

2. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=O-CF3 and TUVW=CCNC.

3. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=O-CF3 and TUVW=CNCC.

4. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=O-CF3 and TUVW=NCCC.

5. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=O-CF3 and TUVW=NNCC.

6. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=O-CF3 and TUVW=NCNC.

7. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=O-CF3 and TUVW=CNNC.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/003027

8. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein $R_8 = O-CF_3$ and $TUVW = CCCC$.

9. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein $R_8 = CF_3$ and $TUVW = CNCC$.

10. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein $R_8 = CF_3$ and $TUVW = NCCC$.

11. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein $R_8 = CF_3$ and $TUVW = NNCC$.

12. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein $R_8 = CF_3$ and $TUVW = NCNC$.

13. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein $R_8 = CF_3$ and $TUVW = CNNC$.

14. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein $R_8 = O-CFH_2/O-CF_2H$ and $TUVW = CCNC$.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/003027

15. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein $R8=O-CFH_2/O-CF_2H$ and $TUVW=CNCC$.

16. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein $R8=O-CFH_2/O-CF_2H$ and $TUVW=NCCC$.

17. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein $R8=O-CFH_2/O-CF_2H$ and $TUVW=NNCC$.

18. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein $R8=O-CFH_2/O-CF_2H$ and $TUVW=NCNC$.

19. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein $R8=O-CFH_2/O-CF_2H$ and $TUVW=CNNC$.

20. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein $R8=O-CFH_2/O-CF_2H$ and $TUVW=CCCC$.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/003027

21. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=CFH2/CF2H and TUVW=CCNC.

22. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=CFH2/CF2H and TUVW=CNCC.

23. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=CFH2/CF2H and TUVW=NCCC.

24. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=CFH2/CF2H and TUVW=NNCC.

25. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=CFH2/CF2H and TUVW=NCNC.

26. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=CFH2/CF2H and TUVW=CNNC.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/003027

27. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=CFH2/CF2H and TUVW=CCCC.

28. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=tert butyl and TUVW=CNCC.

29. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=tert butyl and TUVW=NCCC.

30. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=tert butyl and TUVW=NNCC.

31. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=tert butyl and TUVW=NCNC.

32. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=tert butyl and TUVW=CNNC.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/003027

33. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=tert butyl and TUVW=CCCC.

34. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=CF3 and TUVW=CCCC.

35. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=tert butyl and TUVW=CCNC.

36. Claims 1-28 (in part, insofar as concerned)

Compounds according to formula (I) in claim 1 wherein R8=CF3 and TUVW=CCNC.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/003027

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03070247	A	28-08-2003	CA 2476936 A1	28-08-2003
			EP 1478363 A1	24-11-2004
			JP 2006505494 T	16-02-2006
			MX PA04008073 A	26-11-2004
WO 2005016890	A	24-02-2005	AU 2004265306 A1	24-02-2005
			CA 2534542 A1	24-02-2005
			EP 1660455 A1	31-05-2006
			US 2004157849 A1	12-08-2004
US 2005113576	A1	26-05-2005	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/003027

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D401/12 C07D417/12 C07D231/56 C07D241/42 C07D249/18 C07D265/36 C07D319/18		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/070247 A (ABBOTT LAB [US]) 28. August 2003 (2003-08-28) das ganze Dokument Beispiele 1-307 Anspruch 82 Seite 1	1-28
X	WO 2005/016890 A (ABBOTT LAB [US]; LEE CHIH HUNG [US]; BAYBURT EROL K [US]; DIDOMENICO S) 24. Februar 2005 (2005-02-24) das ganze Dokument	1-28
X	US 2005/113576 A1 (LEE CHIH-HUNG [US] ET AL) 26. Mai 2005 (2005-05-26) das ganze Dokument	1-28
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
13. Oktober 2008		30/10/2008
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Bader, Karl Günther

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/003027

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
3. ☒ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
1-28 (teilweise)
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich
eines Widerspruchs

- ☐ Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- ☐ Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- ☒ Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2008 /003027

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=SF5

2. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=OCF3 und
TUVW=CCNC

3. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=OCF3 und
TUVW=CNCC.

4. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=OCF3 und
TUVW=NCCC.

5. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=OCF3 und
TUVW=NNCC.

6. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=OCF3 und
TUVW=NCNC.

7. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=OCF3 und
TUVW=CNNC.

8. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=OCF3 und
TUVW=CCCC.

9. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=CF3 und
TUVW=CNCC.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2008/003027

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

10. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=CF3 und
TUVW=NCCC.

11. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=CF3 und
TUVW=NNCC.

12. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=CF3 und
TUVW=NCNC.

13. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=CF3 und
TUVW=CNCC.

14. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=OCFH2/OCF2H und
TUVW=CCNC.

15. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=OCFH2/OCF2H und
TUVW=CNCC.

16. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=OCFH2/OCF2H und
TUVW=NCCC.

17. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=OCFH2/OCF2H und
TUVW=NNCC.

18. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=OCFH2/OCF2H und
TUVW=NCNC.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2008 /003027

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

19. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit $R8=OCFH2/OCF2H$ und $TUVW=CNNC$.

20. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit $R8=OCFH2/OCF2H$ und $TUVW=CCCC$.

21. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit $R8=CFH2/CF2H$ und $TUVW=CCNC$.

22. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit $R8=CFH2/CF2H$ und $TUVW=CNCC$.

23. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit $R8=CFH2/CF2H$ und $TUVW=NCCC$.

24. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit $R8=CFH2/CF2H$ und $TUVW=NNCC$.

25. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit $R8=CFH2/CF2H$ und $TUVW=NCNC$.

26. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit $R8=CFH2/CF2H$ und $TUVW=CNNC$.

27. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit $R8=CFH2/CF2H$ und $TUVW=CCCC$.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2008/003027

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

28. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=tert butyl und
TUVW=CNCC.

29. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=tert butyl und
TUVW=NCCC.

30. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=tert butyl und
TUVW=NNCC.

31. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=tert butyl und
TUVW=NCNC.

32. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=tert butyl und
TUVW=CNCC.

33. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=tert butyl und
TUVW=CCCC.

34. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=CF3 und
TUVW=CCCC.

35. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=tert butyl und
TUVW=CCNC.

36. Ansprüche: 1-28 (teilweise soweit betroffen)

Verbindungen lt. Formel I Anspruch 1 mit R8=CF3 und
TUVW=CCNC.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/003027

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03070247 A	28-08-2003	CA 2476936 A1	28-08-2003
		EP 1478363 A1	24-11-2004
		JP 2006505494 T	16-02-2006
		MX PA04008073 A	26-11-2004
WO 2005016890 A	24-02-2005	AU 2004265306 A1	24-02-2005
		CA 2534542 A1	24-02-2005
		EP 1660455 A1	31-05-2006
		US 2004157849 A1	12-08-2004
US 2005113576 A1	26-05-2005	KEINE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/14	(2006.01)	A 6 1 P 11/14	
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 31/20	(2006.01)	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
C 0 7 D 263/54	(2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	C 0 7 D 263/54	C S P
C 0 7 D 265/36	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	C 0 7 D 265/36	
C 0 7 D 319/16	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/357	(2006.01)	C 0 7 D 319/16	
C 0 7 D 235/26	(2006.01)	A 6 1 K 31/357	
C 0 7 D 235/28	(2006.01)	C 0 7 D 235/26	B
C 0 7 D 241/40	(2006.01)	C 0 7 D 235/28	B
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	C 0 7 D 241/40	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	

C O 7 D 277/82 (2006.01) C O 7 D 417/14
 A 6 1 K 31/428 (2006.01) C O 7 D 277/82
 C O 7 D 235/04 (2006.01) A 6 1 K 31/428
 C O 7 D 235/04

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,K M,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 フランク・ローベルト
 ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 0 アーヘン、ルイーゼンストラーセ、2 8
 (72)発明者 バーレンベルク・グレーゴル
 ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 8 アーヘン、クラインバーンストラーセ、7 アー
 (72)発明者 クリストフ・トーマス
 ドイツ連邦共和国、5 2 0 8 0 アーヘン、シルダーストラーセ、4 2
 (72)発明者 シーネ・クラウス
 ドイツ連邦共和国、4 1 3 6 3 ユーヒェン、シャアン、5 1
 (72)発明者 デ・ヴリー・ジャン
 ドイツ連邦共和国、5 2 2 2 3 シュトルベルク、ミューレンレッツェン、4 0
 (72)発明者 ソーンダース・デレク・ジョン
 ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 2 アーヘン、フェルスターストラーセ、1 9
 (72)発明者 ズンダーマン・ベルント
 ドイツ連邦共和国、6 1 3 8 1 フリードリヒスドルフ、タンネンミューレンヴェーク、8
 (72)発明者 リー・イェーウー
 大韓民国、4 2 5 - 8 3 8 ギェンギード、アンサンーシ、シンギルードン 1 2 2 7、デジタル
 バイオテック・カンパニー・リミテッド

Fターム(参考) 4C031 BA07

4C033 AE14 AE20
 4C056 AA01 AA02 AB01 AC02 AC03 AD03 AE03 CA01 CC01 CD06
 EA01 EB01 EB03 EC01
 4C063 AA01 AA03 BB09 CC22 CC42 CC62 DD12 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA15 BC28 BC52 BC61 BC70 BC74
 BC84 GA07 GA08 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA04 ZA06
 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36 ZA42 ZA59 ZA61
 ZA66 ZA70 ZA73 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB11 ZB13 ZB15
 ZB33 ZC41