

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6130827号  
(P6130827)

(45) 発行日 平成29年5月17日 (2017. 5. 17)

(24) 登録日 平成29年4月21日 (2017. 4. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

C O 7 D 413/14 C S P

A 6 1 K 31/444

C O 7 D 401/14

C O 7 D 417/14

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 30 (全 223 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-511504 (P2014-511504)  
(86) (22) 出願日 平成24年5月16日 (2012. 5. 16)  
(65) 公表番号 特表2014-515349 (P2014-515349A)  
(43) 公表日 平成26年6月30日 (2014. 6. 30)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2012/038215  
(87) 国際公開番号 W02012/158844  
(87) 国際公開日 平成24年11月22日 (2012. 11. 22)  
審査請求日 平成27年4月27日 (2015. 4. 27)  
(31) 優先権主張番号 61/487, 224  
(32) 優先日 平成23年5月17日 (2011. 5. 17)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 000001926  
塩野義製薬株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号  
(73) 特許権者 508150854  
パーデュー、ファーマ、リミテッド、パー  
トナーシップ  
アメリカ合衆国、コネチカット州 069  
01-3431, スタンフォード、トレッ  
サー ブーラバード 201, ワン スタ  
ンフォード フォーラム  
(74) 代理人 100078282  
弁理士 山本 秀策  
(74) 代理人 100113413  
弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

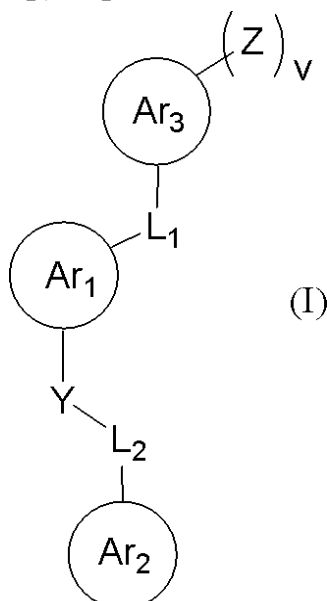
(54) 【発明の名称】 ヘテロ環化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

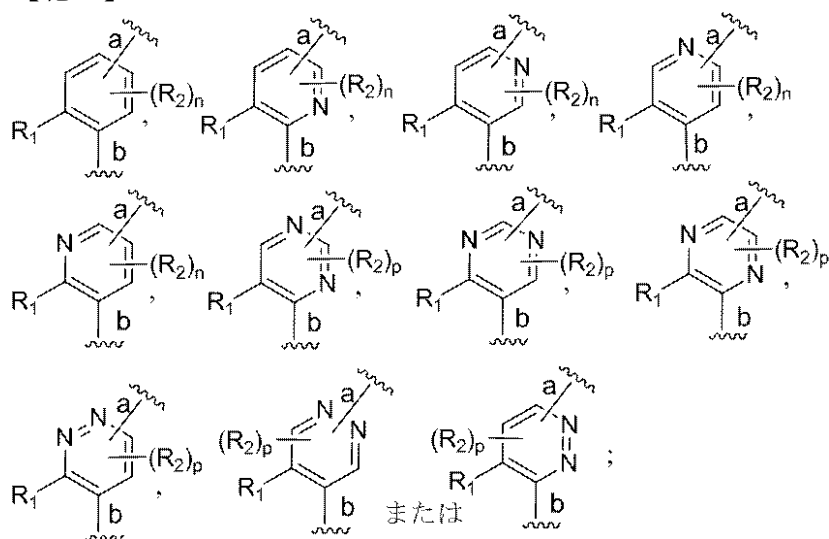
式 I :

【化 1】



(式中、Ar<sub>1</sub>は、

【化2】



10

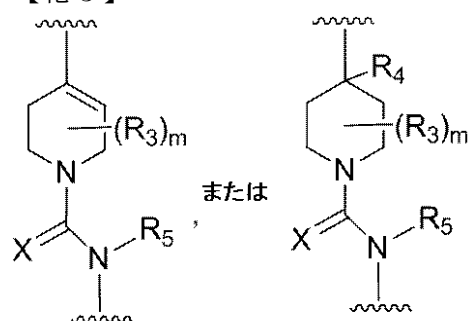
であり；

式中、「結合a」はL<sub>1</sub>に結合し、「結合b」はYに結合し；

20

Yは、

【化3】

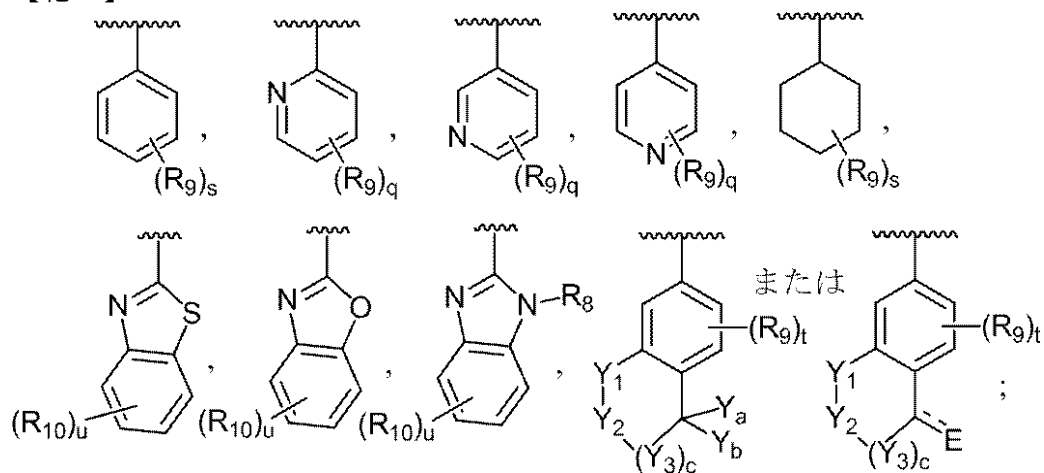


30

であり；

Ar<sub>2</sub>は、

【化4】



40

であり；

Ar<sub>3</sub>は、非置換かまたは1若しくは2個の独立して選択されたR<sub>6</sub>基で置換の—(3

50

～7員)ヘテロ環であり；

Zは、1若しくは2個の-OH基で置換された-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルであり；

L<sub>1</sub>およびL<sub>2</sub>は、それぞれ独立して、単結合、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレン、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニレン、または-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニレンであり、それぞれの-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレン、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニレン、または-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニレンは非置換かまたは1若しくは2個の-OR<sub>7</sub>基で置換されており；

R<sub>1</sub>は-H、-ハロ、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR<sub>7</sub>、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)、-OC(ハロ)<sub>3</sub>、-OCH(ハロ)<sub>2</sub>、またはOCH<sub>2</sub>(ハロ)であり；

R<sub>2</sub>は、それぞれ独立して、-ハロ、-OR<sub>7</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)アルキニル、またはフェニルであり；

Xは、O、S、N-CNまたはN-OR<sub>7</sub>であり；

R<sub>3</sub>は、それぞれ独立して；

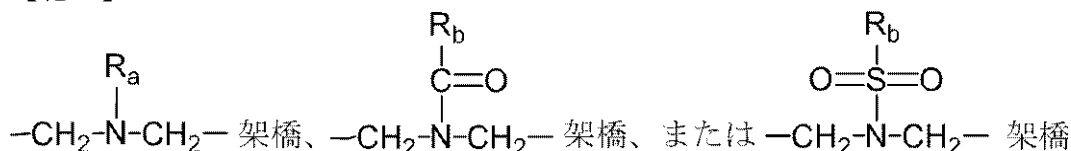
(a) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-OR<sub>13</sub>、-C(O)R<sub>13</sub>、-C(O)OR<sub>13</sub>、-N(R<sub>13</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、または-C(O)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>である；

(b) 二つのR<sub>3</sub>基は一緒になって=Oを形成する；

(c) 二つのR<sub>3</sub>基は一緒になって(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)架橋を形成し、該架橋は非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択されたR<sub>13</sub>で置換され、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)架橋の中に-CH=CH-を含んでいてもよく；あるいは、

(d) 二つのR<sub>3</sub>基は一緒になって、

【化5】



を形成し；

R<sub>4</sub>は、-H、-ハロ、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CH<sub>2</sub>OR<sub>7</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-OC(ハロ)<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>C(O)R<sub>13</sub>、-C(O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、または-NO<sub>2</sub>であり；

R<sub>5</sub>は、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-OC(O)R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>7</sub>、または-C(O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>であり；

R<sub>6</sub>は、それぞれ独立して、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルかまたは二つのR<sub>6</sub>基が一緒になって=Oを形成し；

R<sub>7</sub>は、それぞれ独立して、-Hまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり；

R<sub>8</sub>は、それぞれ独立して、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキルまたはフェニルであり；

R<sub>9</sub>は、それぞれ独立して、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルケニル、フェニル、-(3～7員)ヘテロ環、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルキニル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ヒドロキシアルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)ヒドロキシアルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)ヒドロキシアルキニル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)

10

20

30

40

50

アルキニル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{SR}_{13}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{SR}_{13}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_b\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_b\text{SR}_{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{13})(\text{CH}_2)_b\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{13})\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(3\sim7\text{員})$ ヘテロ環、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}_{13}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、または $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ であり、それぞれにおいて一フェニル、 $-(3\sim7\text{員})$ ヘテロ環、または $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ シクロアルキルは非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択された $\text{R}_{13}$ で置換されており；

10

$\text{R}_{10}$ は、それぞれ独立して：

(a)  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルキニル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_5-\text{C}_8)$ シクロアルケニル、または一フェニルであり、それぞれは非置換かまたは1若しくは2個の $-\text{OH}$ 基で置換され；

(b)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (ハロ)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{ハロ})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{C}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{ハロ})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{ハロ})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{SR}_{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{13}$ であり；あるいは、

20

(c) 隣接する炭素原子上の二つの $\text{R}_{10}$ は一緒になって $(\text{C}_1-\text{C}_2)$ アルキレンジオキシ架橋を形成し、該架橋は非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択された $\text{R}_{13}$ 基で置換されており；

$\text{R}_{13}$ は、それぞれ独立して、 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルキニル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_5-\text{C}_8)$ シクロアルケニル、一フェニル、一ベンジル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル $-\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$ であり；

$\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ 、 $\text{Y}_3$ は、それぞれ独立して、 $\text{C}$ 、 $\text{N}$ または $\text{O}$ であり；

30

ここで、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ または $\text{Y}_3$ のうち一つだけ $\text{O}$ でもよく、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ または $\text{Y}_3$ のうち二つまでは $\text{N}$ でもよく、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ または $\text{Y}_3$ が $\text{N}$ のときは $\text{N}$ は一つの $\text{R}_{14}$ 基と結合し、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ または $\text{Y}_3$ が $\text{C}$ のときは $\text{C}$ は二つの $\text{R}_5$ 基と結合し、ただし、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ または $\text{Y}_3$ の全てにおいて置換している $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基は合計二つまでであり；

$\text{Y}_a$ および $\text{Y}_b$ は、それぞれ独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、若しくは $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルであるか、または $\text{Y}_a$ および $\text{Y}_b$ が結合する炭素と一緒に $3\sim8$ 員の炭素環を形成し；

【化5a】

$\text{---E}$

40

は、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{C}(\text{R}_7)_2$ 、 $=\text{CH}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、または $=\text{N}-\text{OR}_5$ であり；

$\text{R}_a$ は、 $-\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_c)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{OR}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_c)_2$ 、または $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}_c)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ であり；

$\text{R}_b$ は：

(a)  $\text{---H}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-(3\sim7\text{員})$ ヘテロ環、 $-\text{N}(\text{R}_c)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ シクロアルキル、または

50

—N(R<sub>c</sub>)—(3～7員)ヘテロ環であり、それぞれにおいて—(3～7員)ヘテロ環、または—(C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>)シクロアルキルは非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択されたR<sub>13</sub>基で置換されており；あるいは、

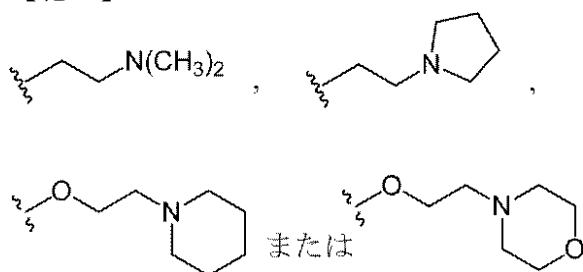
(b)—フェニル、—(5または6員)ヘテロアリール、—N(R<sub>c</sub>)—フェニル、または—N(R<sub>c</sub>)—(5～10員)ヘテロアリールであり、それぞれは非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択されたR<sub>13</sub>基で置換されており；

R<sub>c</sub>は、それぞれ独立して、—Hまたは—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキルであり；

R<sub>14</sub>は、それぞれ独立して、—H、—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、—C(O)R<sub>13</sub>、—S(O)R<sub>13</sub>、—S(O)<sub>2</sub>R<sub>13</sub>、

【化6】

10



であり、

ハロは、それぞれ独立して、—F、—Cl、—Brまたは—Iであり；

20

nは0、1または2の整数であり；

mは0、1または2の整数であり；

pは0または1の整数であり；

qは0、1、2、3または4の整数であり；

sは0、1、2、3、4または5の整数であり；

tは0、1、2または3の整数であり；

uは0、1、2または3の整数であり；

vは1、2または3の整数であり；

bは1または2の整数であり；ならびに、

cが0、1または2の整数である）

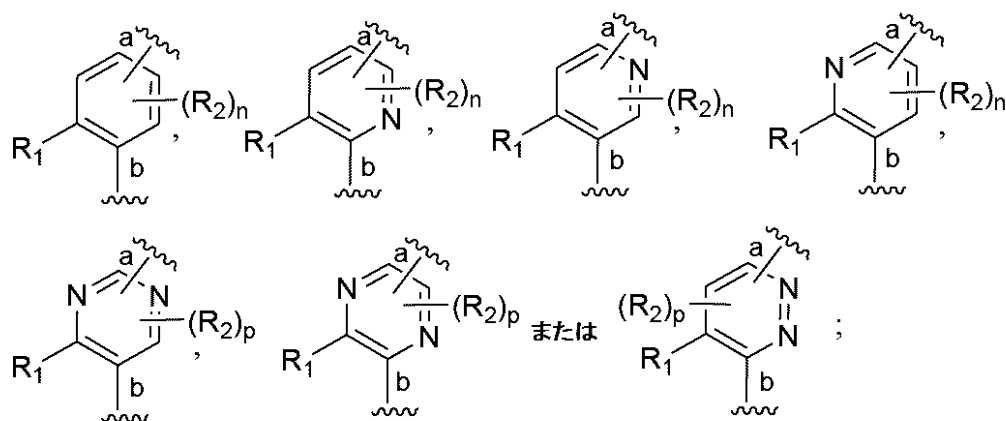
30

で示される化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

【請求項2】

Ar<sub>1</sub>が、

【化10】

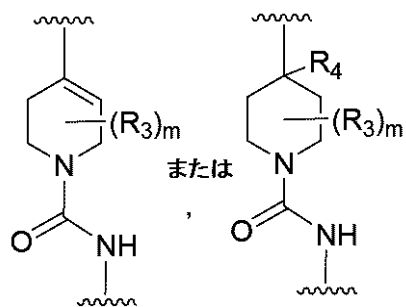


40

であり、式中、「結合a」はL<sub>1</sub>に結合し、「結合b」はYに結合し；

Yが、

## 【化 1 1】

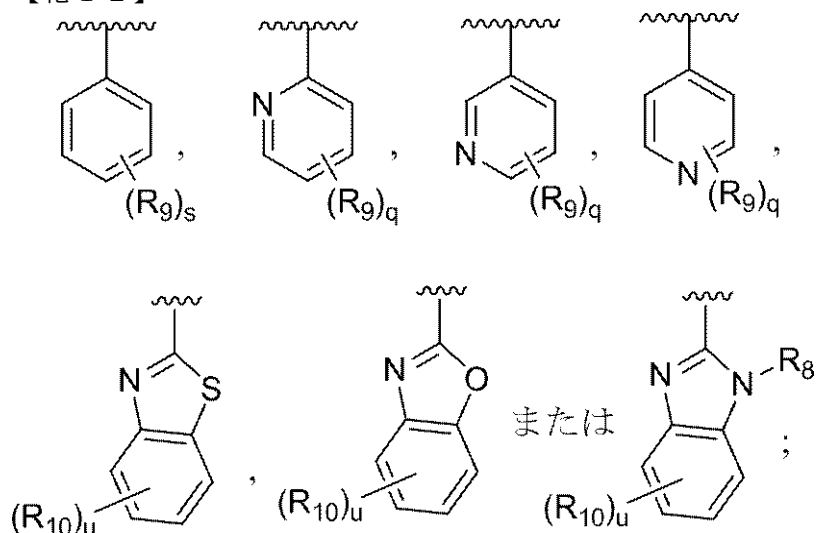


10

であり、

 $Ar_2$  が、

## 【化 1 2】



20

であり、

ならびに

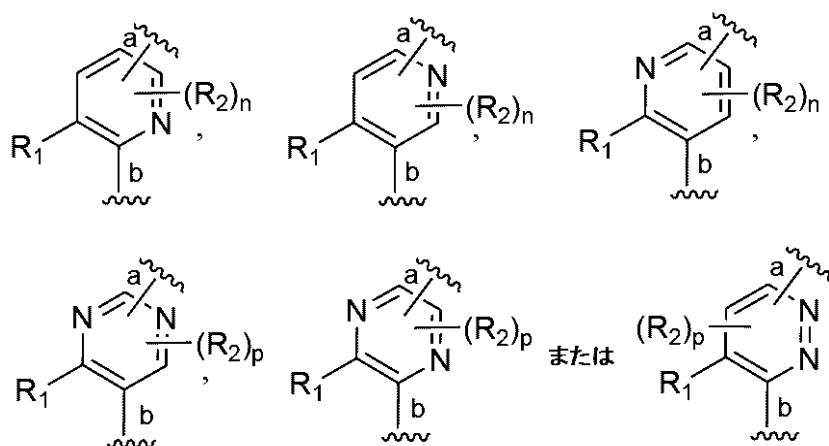
$L_1$  および  $L_2$  がそれぞれ独立して単結合、 $-CH_2-$  または  $-CH=CH-$  である、請求項 1 記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

30

## 【請求項 3】

 $Ar_1$  が、

## 【化 1 3】



40

であり、式中、「結合 a」は  $L_1$  に結合し、「結合 b」は Y に結合する、請求項 1 または

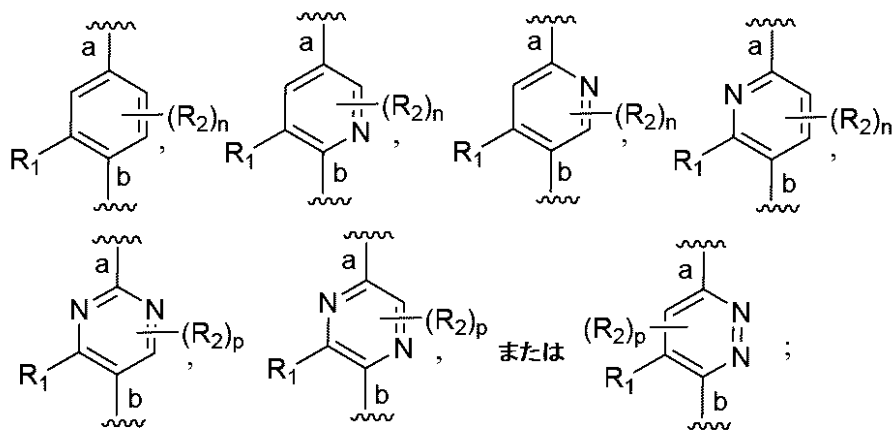
50

2 記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

【請求項 4】

$Ar_1$  が、

【化 1 4】

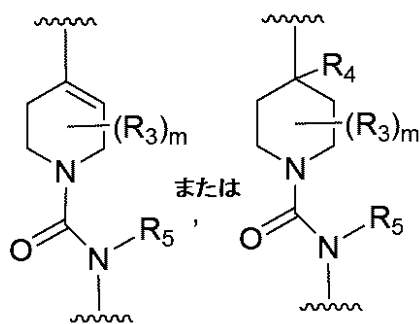


10

であり、式中、「結合 a」は  $L_1$  に結合し、「結合 b」は Y に結合し；

Y が、

【化 1 5】



30

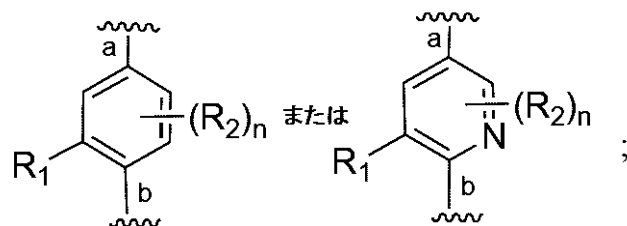
であり、

$L_1$  および  $L_2$  がそれぞれ独立して単結合である、請求項 1 記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

【請求項 5】

$Ar_1$  が、

【化 1 8】

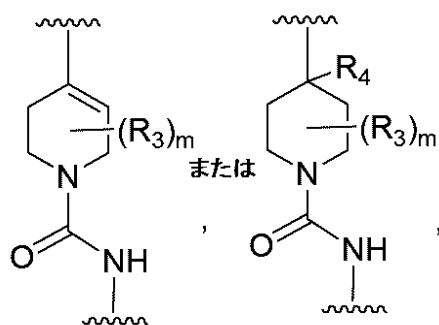


40

であり、式中、「結合 a」は  $L_1$  に結合し、「結合 b」は Y に結合し；

Y が、

【化 19 a】

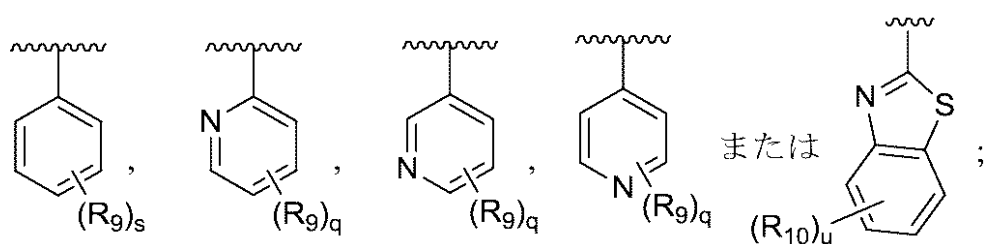


10

であり、

 $Ar_2$  が、

【化 19 b】



20

であり、

$Ar_3$  が非置換かまたは 1 若しくは 2 個の独立して選択された  $R_6$  基で置換の - (5 または 6 員) 芳香族ヘテロ環であり；

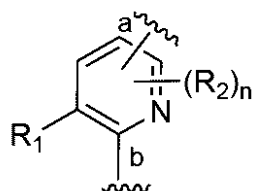
$L_1$  が単結合または  $-CH_2-$  であり；ならびに

$L_2$  が単結合である、請求項 1 記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

【請求項 6】

 $Ar_1$  が、

【化 20】



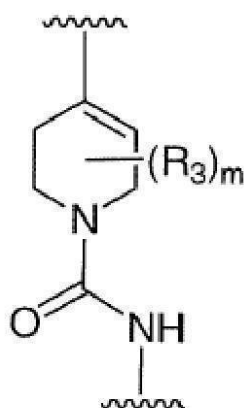
であり、式中、「結合 a」は  $L_1$  に結合し、「結合 b」は Y に結合する、請求項 1～5 の

【請求項 7】

Y が、

40

## 【化 2 1】



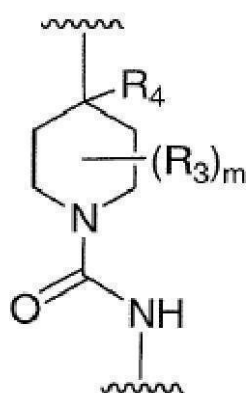
10

である、請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

## 【請求項 8】

Y が、

## 【化 2 2】



20

である、請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

## 【請求項 9】

Z が 1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_1 - C_3)$  アルキルであり；および  $v$  が 1 または 2 である、請求項 1、2、4 および 6～8 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

## 【請求項 10】

$L_1$  および  $L_2$  がそれぞれ独立して単結合である、請求項 9 記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

40

## 【請求項 11】

Z が 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_2 - C_3)$  アルキルであり；および  $v$  が 1 または 2 である、請求項 1～10 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

## 【請求項 12】

Z が  $-CH_2OH$  であり、および  $v$  が 1 または 2 である、請求項 1～10 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

## 【請求項 13】

Z が  $-CH_2CH_2OH$  であり、および  $v$  が 1 または 2 である、請求項 1～10 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

50

## 【請求項 14】

Z が  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})$  であり、および  $v$  が 1 または 2 である、請求項 1～11 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

## 【請求項 15】

$\text{Ar}_3$  が非置換かまたは 1 若しくは 2 個の独立して選択された  $\text{R}_6$  基で置換の  $-(5 \text{ または } 6 \text{ 員})$  芳香族ヘテロ環である、請求項 1～4 および 6～14 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

## 【請求項 16】

$\text{Ar}_3$  がオキサジアゾール、イソキサゾール、オキサゾール、フランまたはピラゾールであり、それぞれは非置換かまたは 1 若しくは 2 個の独立して選択された  $\text{R}_6$  基で置換されている、請求項 1～15 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

10

## 【請求項 17】

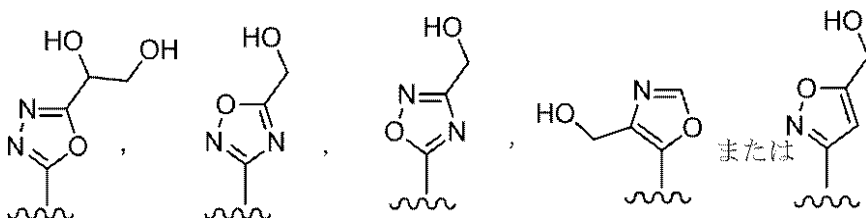
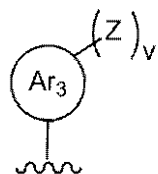
$\text{Ar}_3$  が 非置換かまたは 1 若しくは 2 個の独立して選択された  $\text{R}_6$  基で置換の  $-(5 \text{ または } 6 \text{ 員})$  芳香族ヘテロ環であり、Z が 1 若しくは 2 個の  $-\text{OH}$  基で置換された  $-(\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキルであり； および  $v$  が 1 または 2 である、請求項 1～10 および 15 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

## 【請求項 18】

式中：

## 【化 26】

20



30

である、請求項 1～10 および 15～17 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

## 【請求項 19】

$\text{R}_1$  が  $-\text{メチル}$ 、 $-\text{ハロ}$  または  $-\text{C}(\text{ハロ})_3$  である、請求項 1～18 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

## 【請求項 20】

$\text{R}_4$  が  $-\text{H}$  または  $-\text{ハロ}$  である、請求項 1～6 および 8～19 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

40

## 【請求項 21】

$\text{R}_9$  がそれぞれ独立して  $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{C}(\text{ハロ})_3$ 、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシ、 $-\text{OC}(\text{ハロ})_3$ 、または  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{ハロ})_3$  より選択される、請求項 1～20 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物。

## 【請求項 22】

$\text{Ar}_2$  が、

10

\*c1ccncc1R9a

20

30

40

50

たは溶媒和物、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 9】

請求項 1 ～ 2 6 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含む、動物の疼痛、U I、潰瘍、I B D または I B S を治療または予防するための組成物。

【請求項 3 0】

請求項 1 ～ 2 6 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および／または溶媒和物、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含む、T R P V 1 の機能を阻害するための組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明が属する技術分野

本発明は、式 I で示される化合物および製薬的に許容されるその誘導体、式 I の化合物または製薬的に許容されるその誘導体の有効量を含む組成物、ならびに式 I の化合物または製薬的に許容されるその誘導体の有効量をそれを必要とする動物に投与することを含む疼痛、U I、潰瘍、I B D、および I B S などの疾患を治療または予防する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

20

背景

疼痛は、患者が医学的なアドバイスと治療を必要とする、最も一般的な症状である。疼痛は急性または慢性でありうる。急性疼痛は通常、自然治癒性 (self-limited) であるが、慢性疼痛は 3 か月またはそれ以上の間持続し、患者の人格、ライフスタイル、機能的な能力、および全体的な生活の質において、重大な変化をもたらさう (非特許文献 1)。

【0 0 0 3】

さらに、慢性疼痛は、侵害受容性または神経障害性のいずれかに分類されうる。侵害受容性疼痛としては、組織損傷誘発疼痛、および関節炎と関連したもの等の炎症性疼痛が挙げられる。神経障害性疼痛は、末梢または中枢神経系に対する損傷によって引き起こされ、異常な体性感覚過程によって維持される。疼痛過程に対するバニロイド受容体 (VR 1) (非特許文献 2) における活性に関する多数の証拠が存在する。

30

【0 0 0 4】

侵害受容性疼痛は従来、例えばアセチルサリチル酸、トリサリチル酸コリンマグネシウム、アセトアミノフェン、イブプロフェン、フェノプロフェン、ジフルシナル (diflusal)、およびナプロキセン等の非オピオイド鎮痛薬；またはモルヒネ、ヒドロモルホン、メタドン、レボルファノール、フェンタニル、オキシコドン、およびオキシモルホンを含むオピオイド鎮痛薬の投与により対応されている (前掲)。上記の治療に加えて、治療が困難でありうる神経障害性疼痛は、抗てんかん剤 (例えば、ガバペンチン、カルバマゼピン、バルプロ酸、トピラメート、フェニトイン)、NMDA アンタゴニスト (例えば、ケタミン、デキストロメトルファン)、局所リドカイン (湿疹性神経痛後用)、および三環系抗うつ剤 (例えば、フルオキセチン、セルトラリン、およびアミトリプチリン) によっても治療されている。

40

【0 0 0 5】

尿失禁 (「U I」) は、一般に膀胱排尿筋の不安定によって引き起こされる抑制できない排尿である。U I は、医療背景 (health care settings) および社会の大部分のいずれにおいても、あらゆる年齢およびあらゆる身体的健康レベルの人々に影響を及ぼす。生理的膀胱収縮は、主に膀胱平滑筋における神経節後ムスカリン受容体部位のアセチルコリン誘発刺激に起因する。U I の治療は、膀胱排尿筋過活動の制御に役立つ膀胱弛緩特性を有する薬剤の投与を含む。

50

## 【0006】

UIに対する既存の市販薬による治療は、すべてのクラスのUI患者において完全な成功には至っておらず、重大な有害な副作用を伴わない治療は行われていない。

## 【0007】

潰瘍の治療は通常、攻撃的因子の減少または阻害を含む。例えば、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、重炭酸ナトリウム、および重炭酸カルシウムなどの制酸剤を使用して胃酸を中和することができる。しかしながら、制酸剤はアルカリ血症を引き起こし、悪心、頭痛、および脱力感をもたらさう。また、制酸剤は、他の薬剤の血流への吸収を妨げ、下痢を引き起こさう。

## 【0008】

H<sub>2</sub>アンタゴニスト、例えば、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、およびニザチジンも潰瘍の治療に使用されている。H<sub>2</sub>アンタゴニストは、胃および十二指腸内のヒスタミンおよび他のH<sub>2</sub>アゴニストによって誘発される胃酸および消化酵素分泌を減少させることによって潰瘍の治療を促進する。しかしながら、H<sub>2</sub>アンタゴニストは、男性の乳房隆起やインポテンツ、および精神的変化（特に、高齢者の）、頭痛、眩暈、悪心、筋肉痛、下痢、発疹、および発熱を引き起こさう。

## 【0009】

H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPase阻害剤、例えばオメプラゾールおよびランソプラゾールも潰瘍の治療に使用されている。H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPase阻害剤は、酸を分泌する胃によって使用される酵素の産生を抑制する。H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPase阻害剤と関係した副作用としては、悪心、下痢、腹部疝痛、頭痛、眩暈、傾眠、皮膚発疹、およびアミノトランスフェラーゼの血漿活性の一時的上昇が挙げられる。

## 【0010】

炎症性腸疾患（「IBD」）は、腸が炎症を起こす慢性疾患であり、しばしば反復する痙攣性の腹痛および下痢を引き起こす慢性疾患である。2種類のIBDとして、クローン病と潰瘍性大腸炎が挙げられる。

## 【0011】

局所腸炎、肉芽腫性回腸炎、および回結腸炎を含みうるクローン病は、腸壁の慢性炎症である。クローン病は、男女で同等に発生し、東欧系のユダヤ人においてより一般的である。クローン病の大部分の症例は、30歳以前に発症し、大半は14～24歳に発症する。この疾患は通常、腸壁の全層に影響を及ぼす。一般に、この疾患は小腸（回腸）および大腸の下部に影響を及ぼすが、消化管の一部にも発生さう。

## 【0012】

激しい腹痛および下痢は、クローン病と関連した副作用であり、抗コリン薬、ジフェノキシレート、ロペラミド、脱臭アヘンチンキ、またはコデインによって緩和されう。

## 【0013】

クローン病は腸の閉塞を引き起こし、または膿瘍もしくは瘻孔が治癒しない場合、腸の患部を除去するために外科手術が必要となりう。しかしながら、外科手術は、疾患を治癒させることがなく、腸が再結合されると炎症が再発する傾向がある。症例のほぼ半数においては、2度目の外科手術が必要である。非特許文献3。

## 【0014】

潰瘍性大腸炎は、大腸が炎症を起こし、潰瘍が生じる慢性疾患であり、出血性下痢、激しい腹痛、および発熱の症状をもたらす。潰瘍性大腸炎は通常、15～30歳で発症するが、一部の患者は最初の発作が50～70歳に起こる。クローン病とは異なり、潰瘍性大腸炎は決して小腸に影響を及ぼさず、腸の全層に影響を及ぼすことはない。この疾患は通常、直腸およびS状結腸で開始し、最終的に部分的または完全に大腸を通じて広がる。潰瘍性大腸炎の原因は不明である。

## 【0015】

潰瘍性大腸炎の治療は、炎症を制御し、症状を軽減し、かつ喪失された体液および栄養を補充するように指示される。抗コリン薬および低用量のジフェノキシレートまたはロペ

10

20

30

40

50

ラミドが、軽度の下痢の治療に投与される。さらに強度の下痢には、高用量のジフェノキシレートもしくはロペラミド、または脱臭アヘンチンキまたはコデインが投与される。

【0016】

過敏性腸症候群（「IBS」）は、全胃腸管の運動性の疾患であり、腹痛、便秘、および／または下痢を引き起こす。IBSの女性患者は、男性患者の3倍である。IBSにおいては、ストレス、食事制限、薬剤、ホルモン、または刺激剤等の刺激が、胃腸管を異常に収縮させうる。IBSの症状の発現中、胃腸管の収縮はより強く、かつ頻繁になり、結果として小腸を通じて食物および糞便の急速な通過が生じ、しばしば下痢をもたらす。激しい腹痛は、大腸の強い収縮および大腸における疼痛受容体の感度上昇に起因する。

【0017】

IBSの治療は、典型的に、IBS患者の食事の改善を含む。しばしば、IBS患者は、豆、キャベツ、ソルビトール、およびフルクトースを避けることが推奨される。低脂肪、高繊維食も一部のIBS患者に役立つ。定期的な身体運動も胃腸管の適切な機能を維持する助けになりうる。胃腸管の機能を遅くするプロパンテリンなどの薬剤は、一般にIBSの治療に有効ではない。抗下痢薬、例えばジフェノキシレートおよびロペラミドは、下痢に役立つ。非特許文献4。

【0018】

特許文献1には、慢性および急性疼痛症状、痒み、ならびに尿失禁の治療に有用なアリールピペラジン化合物が記載されている。

【0019】

特許文献2には、D G A T阻害剤としてピペリジン／ピペラジン誘導体が記載されている。

【0020】

特許文献3には、アミロイドβ産生阻害剤としてアミド化合物が記載されている。

【0021】

特許文献4には、M C H受容体アンタゴニストとしてアミド化合物が記載されている。

【0022】

特許文献5および特許文献6には、M C H受容体アンタゴニストとしてピペリジルアミド化合物が記載されている。

【0023】

特許文献7には、P D G 2 アンタゴニストとしてアミド化合物が記載されている。

【0024】

特許文献8には、抗生物質としてビフェニルプロピオールアミド化合物が記載されている。

【0025】

特許文献9には、ロイコトリエンアンタゴニスト、ホスホリパーゼ阻害剤などとしてフェニルプロピナミド化合物が記載されている。

【0026】

特許文献10には、抗ヘリコバクター薬としてピペラジニルアミド化合物が記載されている。

【0027】

特許文献11には、抗真菌薬としてピペラジン化合物が記載されている。

【0028】

特許文献12、特許文献13、特許文献14、特許文献15、特許文献16、特許文献17、特許文献18、特許文献19、特許文献20、特許文献21、特許文献22、特許文献23、特許文献24、特許文献25、特許文献26、および特許文献27、特許文献28、特許文献29、特許文献30、特許文献31、特許文献32、特許文献33、および特許文献34、特許文献35、特許文献36、特許文献37、特許文献38、特許文献39、および特許文献40、特許文献41、特許文献42、および特許文献43は、それぞれ疼痛治療に有用な数種類の化合物が記載されている。

## 【0029】

しかしながら、当該技術分野では、疼痛、U I、潰瘍、I B D、I B Sを治療または予防するために有用な新薬について、明らかな必要性が残されている。本出願におけるいずれの文献の引用も、このような文献が本出願に対する従来技術であることを承認したとは解釈されるべきではない。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0030】

- 【特許文献1】 国際公開第02/08221号
- 【特許文献2】 国際公開第2009/147170号 10
- 【特許文献3】 国際公開第2005/115990号
- 【特許文献4】 米国特許出願公開第2005/0245500号明細書
- 【特許文献5】 国際公開第2003/045313号
- 【特許文献6】 国際公開第2002/083134号
- 【特許文献7】 国際公開第97/00853号
- 【特許文献8】 国際公開第96/11210号
- 【特許文献9】 欧州特許出願公開第173516号
- 【特許文献10】 国際公開第96/01820号
- 【特許文献11】 国際公開第2001/066551号
- 【特許文献12】 米国特許出願公開第2004/0044003号 20
- 【特許文献13】 国際公開第2003/066595号
- 【特許文献14】 米国特許出願公開第2004/0006091号
- 【特許文献15】 国際公開第2003/074520号
- 【特許文献16】 米国特許出願公開第2004/0106625号
- 【特許文献17】 国際公開第2004/002983号
- 【特許文献18】 米国特許出願公開第2004/0235853号
- 【特許文献19】 国際公開第2004/011441号
- 【特許文献20】 米国特許出願公開第2005/0059671号
- 【特許文献21】 国際公開第2004/029031号
- 【特許文献22】 米国特許出願公開第2004/0186111号 30
- 【特許文献23】 国際公開第2004/058754号
- 【特許文献24】 米国特許出願公開第2006/0199824号
- 【特許文献25】 国際公開第2005/009987号
- 【特許文献26】 米国特許出願公開第2006/0128717号
- 【特許文献27】 米国特許出願公開第2006/0258669号
- 【特許文献28】 国際公開第2005/009988号
- 【特許文献29】 国際公開第2005/004866号
- 【特許文献30】 国際公開第2005/012287号
- 【特許文献31】 国際公開第2005/030766号
- 【特許文献32】 国際公開第2005/030753号 40
- 【特許文献33】 国際公開第2005/066130号
- 【特許文献34】 国際公開第2007/069773号
- 【特許文献35】 米国特許出願公開第2009/0170868号
- 【特許文献36】 米国特許出願公開第2009/0170867号
- 【特許文献37】 米国特許出願公開第2009/0176796号
- 【特許文献38】 米国特許出願公開第2010/0120862号
- 【特許文献39】 米国特許出願公開第2010/0130499号
- 【特許文献40】 米国特許出願公開第2010/0137306号
- 【特許文献41】 国際公開第2008/132600号
- 【特許文献42】 国際公開第2008/133973号 50

【特許文献43】国際公開第2004/035549号

【非特許文献】

【0031】

【非特許文献1】K. M. フォリー (Foley)、Pain, in Cecil Textbook of Medicine 100-107頁 (J. C. ベネット (Bennett) およびF. プルム (Plum) 編、第20版、1996年)

【非特許文献2】V. ディ・マルゾ (Di Marzo) ら、Current Opinion in Neurobiology 12:372-379頁 (2002年)

【非特許文献3】R. バーコウ (Berkow) ら、「Crohn's Disease」、The Merck Manual of Medical Information 528-530頁 (編、1997年) 10

【非特許文献4】R. バーコウ (Berkow) ら、「Irritable Bowel Syndrome」The Merck Manual of Medical Information 525-526頁 (1997年)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0032】

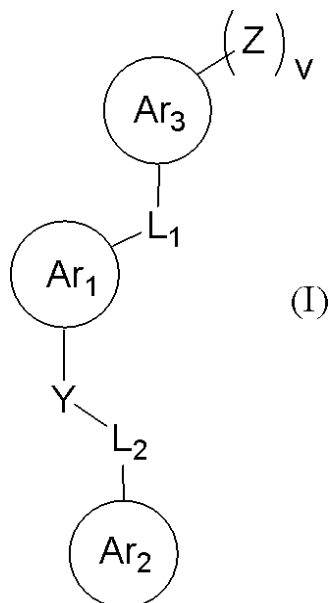
本発明は、以下の発明を提供する：

1) 式I：

【0033】

20

【化1】



30

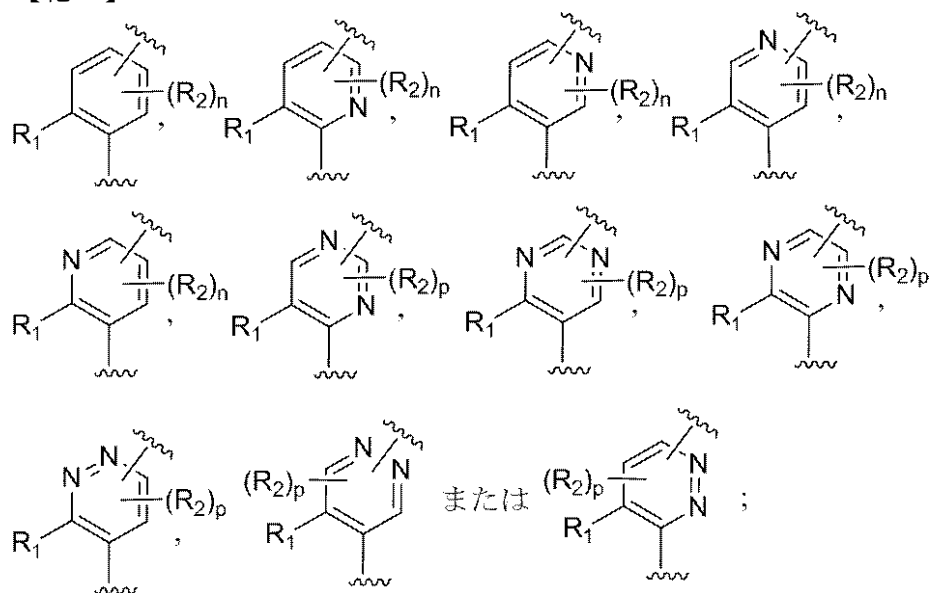
【0034】

40

(式中、Ar<sub>1</sub>は、

【0035】

【化 2】



10

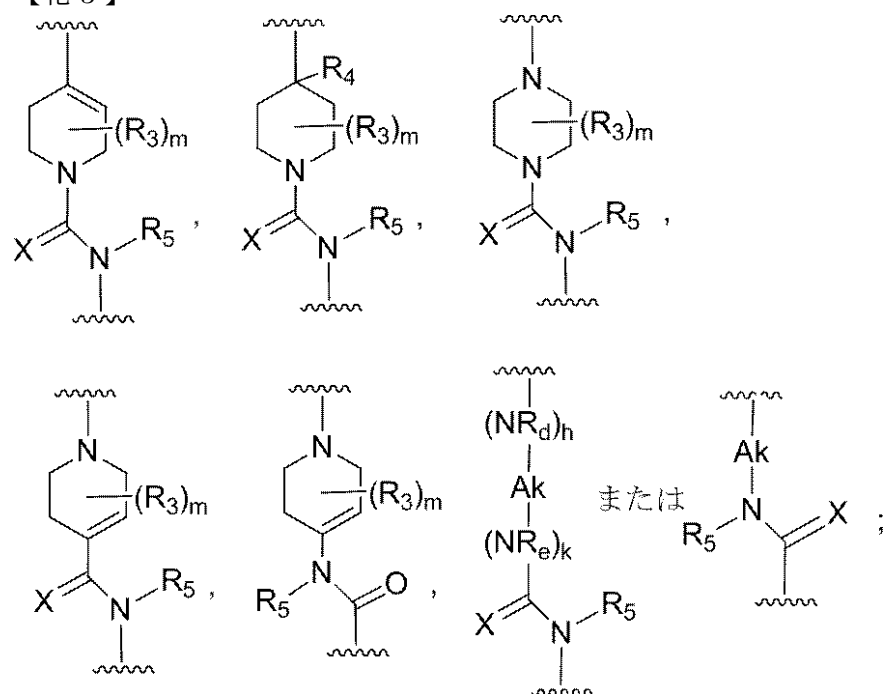
【0036】

であり；

Yは、

【0037】

【化 3】



30

【0038】

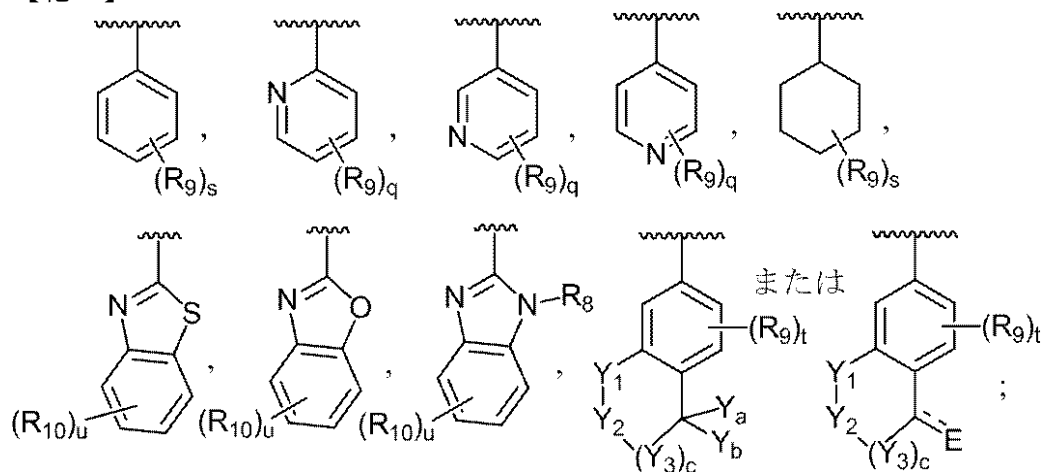
であり；

Ar<sub>2</sub>は、

【0039】

40

## 【化 4】



10

## 【0040】

であり；

A r<sub>3</sub> は、非置換または1若しくは2個の独立して選択されたR<sub>6</sub>基で置換の3～7員のヘテロ環であり；

Zは、

- (a) 非置換または1若しくは2個の－OR<sub>12</sub>基で置換の－(C1－C6)アルキル、  
(b) 非置換または1若しくは2個の－OR<sub>12</sub>基で置換の－(C2－C6)アルケニル

20

- (c) －OR<sub>12</sub>、あるいは、

- (d) －C(O)OR<sub>7</sub>

であり；

L<sub>1</sub>およびL<sub>2</sub>は、それぞれ独立して、単結合、(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>)アルキレン、(C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>)アルケニレン、または(C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>)アルキニレンであり、それぞれの(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>)アルキレン、(C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>)アルケニレン、または(C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>)アルキニレンは非置換かまたは1若しくは2個の－OR<sub>7</sub>基で置換されており；

30

R<sub>1</sub>は－H、－ハロ、－NO<sub>2</sub>、－CN、－OR<sub>7</sub>、－N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>)アルキル、－C(ハロ)<sub>3</sub>、－CH(ハロ)<sub>2</sub>、－CH<sub>2</sub>(ハロ)、－OC(ハロ)<sub>3</sub>、－OCH(ハロ)<sub>2</sub>、またはOCH<sub>2</sub>(ハロ)であり；

R<sub>2</sub>は、それぞれ独立して、－ハロ、－OR<sub>7</sub>、－CN、－NO<sub>2</sub>、－N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、－(C<sub>1</sub>－C<sub>10</sub>)アルキル、－(C<sub>2</sub>－C<sub>10</sub>)アルケニル、－(C<sub>2</sub>－C<sub>10</sub>)アルキニル、またはフェニルであり；

Xは、O、S、N－CNまたはN－OR<sub>7</sub>であり；

R<sub>3</sub>は、それぞれ独立して：

- (a) (C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>)アルキル、－(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>)アルキル－OR<sub>13</sub>、－C(O)R<sub>13</sub>、－C(O)OR<sub>13</sub>、－N(R<sub>13</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、またはC(O)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>；

40

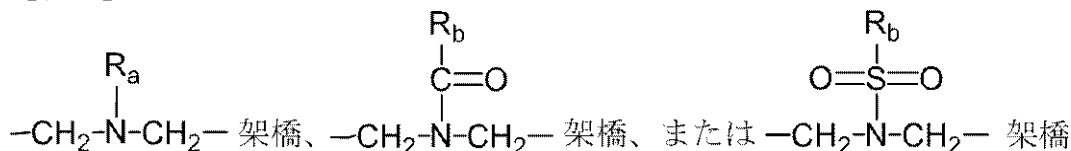
- (b) 二つのR<sub>3</sub>基は一緒になって＝Oを形成；

(c) 二つのR<sub>3</sub>基は一緒になって(C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>)架橋を形成し、該架橋は非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択されたR<sub>13</sub>で置換され、(C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>)架橋の中に－CH＝CH－を含んでいてもよく；あるいは、

- (d) 二つのR<sub>3</sub>基は一緒になって、

## 【0041】

## 【化 5】



## 【0042】

を形成し；

R<sub>4</sub> は、-H、-ハロ、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、-CH<sub>2</sub>OR<sub>7</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)<sub>2</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-OC(ハロ)<sub>3</sub>、-OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>7</sub>C(O)R<sub>13</sub>、-C(O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、または-NO<sub>2</sub>であり； 10

R<sub>5</sub> は、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル-OC(O)R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>7</sub>、またはC(O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>であり；

A<sub>k</sub> は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルケニレンまたは(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルキニレンであり；

R<sub>d</sub> および R<sub>e</sub> は、それぞれ独立して、-Hまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキルであり； 20

R<sub>6</sub> は、それぞれ独立して、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキルかまたは二つのR<sub>6</sub>基が一緒になって=Oを形成し；

R<sub>7</sub> は、それぞれ独立して、-Hまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキルであり；

R<sub>8</sub> は、それぞれ独立して、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルキニル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルキルまたはフェニルであり；

R<sub>9</sub> は、それぞれ独立して、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルキニル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルキル、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、-フェニル、-(3~7員)ヘテロ環、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ハロアルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) ハロアルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) ハロアルキニル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ヒドロキシアルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) ヒドロキシアルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) ヒドロキシアルキニル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルケニル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルキニル、-CN、-ハロ、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH=NR<sub>13</sub>、-N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>13</sub>OR<sub>13</sub>、-OR<sub>13</sub>、-SR<sub>13</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>13</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>SR<sub>13</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>13</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>OR<sub>13</sub>、-N(R<sub>13</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>SR<sub>13</sub>、-N(R<sub>13</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>13</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、-C(O)R<sub>13</sub>、-C(O)OR<sub>13</sub>、-OC(O)R<sub>13</sub>、-OC(O)OR<sub>13</sub>、-S(O)R<sub>13</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>13</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-(3~7員)ヘテロ環、-C(O)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル-C=N-OR<sub>13</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル-C(O)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル-NHS(O)<sub>2</sub>N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、または-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル-C(=NH)-N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>であり、それぞれにおいて-フェニル、-(3~7員)ヘテロ環、または-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルキルは非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択されたR<sub>13</sub>で置換されており； 30 40

R<sub>10</sub> は、それぞれ独立して；

(a) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルキニル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルキル、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、またはフェニルであり、それぞれは非置換かまたは1若しくは2個の-OH基で置換され；

(b) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(ハロ)、-CH<sub>2</sub>CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(ハロ)<sub>3</sub>、-C( 50

ハロ) <sub>3</sub>、-CH (ハロ) <sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub> (ハロ)、-CN、-ハロ、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、  
-CH=NR<sub>13</sub>、-N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>13</sub>OR<sub>13</sub>、-OR<sub>13</sub>、-C(O)R<sub>13</sub>、  
-C(O)OR<sub>13</sub>、-OC(O)R<sub>13</sub>、-OC(O)OR<sub>13</sub>、-SR<sub>13</sub>、  
-S(O)R<sub>13</sub>、または-S(O)<sub>2</sub>R<sub>13</sub>；あるいは、

(c) 隣接する炭素原子上の二つのR<sub>10</sub>は一緒になって(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキレンジオキシ架橋を形成し、該架橋は非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択されたR<sub>13</sub>基で置換されており；

R<sub>12</sub>は、それぞれ独立して、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、-C(O)R<sub>13</sub>、-C(O)OR<sub>13</sub>、またはC(O)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>であり；

10

R<sub>13</sub>は、それぞれ独立して、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルケニル、-フェニル、-ベンジル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ヒドロキシアルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>、またはC(O)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>であり；

Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>は、それぞれ独立して、C、NまたはOであり；

ここで、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>またはY<sub>3</sub>のうち一つだけOでもよく、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>またはY<sub>3</sub>のうち二つまではNでもよく、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>またはY<sub>3</sub>がNのときはNは一つのR<sub>14</sub>基と結合し、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>またはY<sub>3</sub>がCのときはCは二つのR<sub>5</sub>基と結合し、ただし、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>またはY<sub>3</sub>の全てにおいて置換している(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基は合計二つまでであり；

20

Y<sub>a</sub>およびY<sub>b</sub>は、それぞれ独立して、H、-ハロ、若しくは-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであるか、またはY<sub>a</sub>およびY<sub>b</sub>が結合する炭素と一緒にあって3～8員の炭素環を形成し；

## ---E

### 【0043】

は、=O、=S、=C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、=CH(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、または=N-OR<sub>5</sub>であり；

30

R<sub>a</sub>は、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、-CH<sub>2</sub>-C(O)R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)-C(O)OR<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)-C(O)N(R<sub>c</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OR<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>c</sub>)<sub>2</sub>、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(R<sub>c</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>c</sub>であり；

R<sub>b</sub>は：

(a) H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、-(3～7員)ヘテロ環、-N(R<sub>c</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>c</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、または-N(R<sub>c</sub>)-(3～7員)ヘテロ環であり、それぞれにおいて-フェニル、-(3～7員)ヘテロ環、または-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキルは非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択されたR<sub>13</sub>で置換されており；あるいは、

40

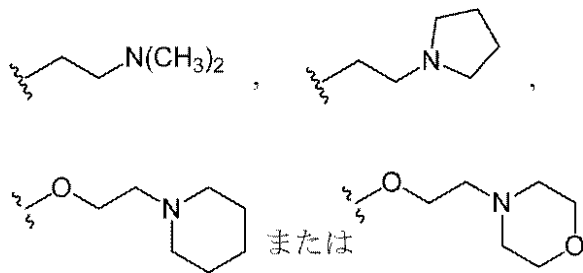
(b) フェニル、-(5または6員)ヘテロアリール、-N(R<sub>c</sub>)-フェニル、または-N(R<sub>c</sub>)-(5～10員)ヘテロアリールであり、それぞれは非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択されたR<sub>13</sub>で置換されており；

R<sub>c</sub>は、それぞれ独立して、-Hまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであり；

R<sub>14</sub>は、それぞれ独立して、-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)R<sub>13</sub>、-S(O)R<sub>13</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>13</sub>、

### 【0044】

【化 6】



10

【0045】

ハロは、それぞれ独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ または $-I$ であり；

$h$ は0または1の整数であり；

$k$ は0または1の整数であり；

$n$ は0、1または2の整数であり；

$m$ は0、1または2の整数であり；

$p$ は0または1の整数であり；

$q$ は0、1、2、3または4の整数であり；

$s$ は0、1、2、3、4または5の整数であり；

$t$ は0、1、2または3の整数であり；

$u$ は0、1、2または3の整数であり；

$v$ は0、1、2または3の整数であり；

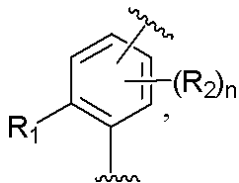
$b$ は1または2の整数であり；ならびに、

$c$ が0、1または2の整数であり；

ここで、 $Ar_1$ が、

【0046】

【化 7】



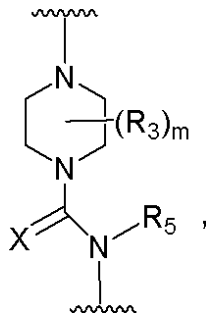
30

【0047】

および $Y$ が、

【0048】

【化 8】



40

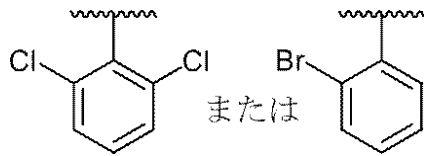
【0049】

である時、 $Ar_2$ は、

50

【0050】

【化9】



【0051】

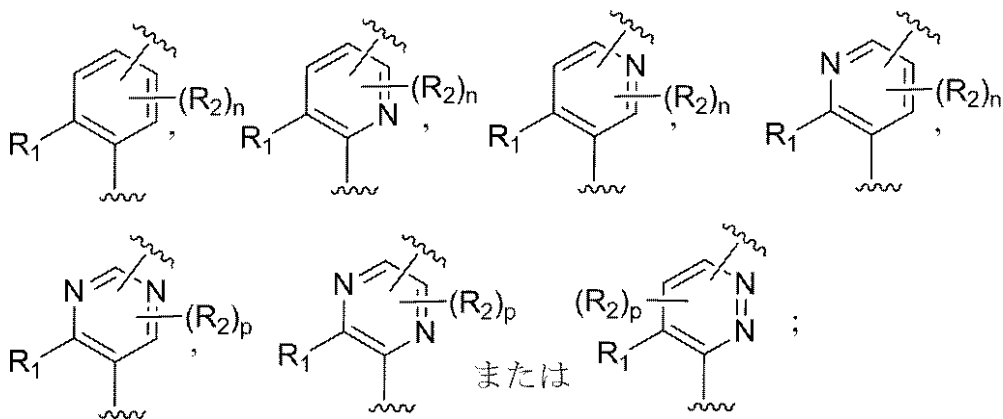
ではない。)

で示される化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

2) Ar<sub>1</sub>が、

【0052】

【化10】

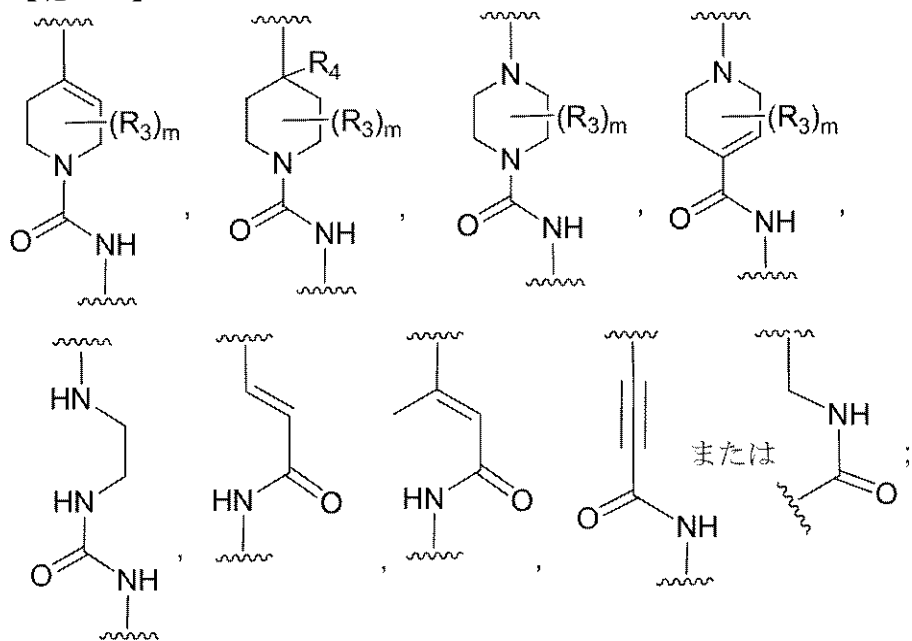


【0053】

Yが、

【0054】

【化11】



10

20

30

40

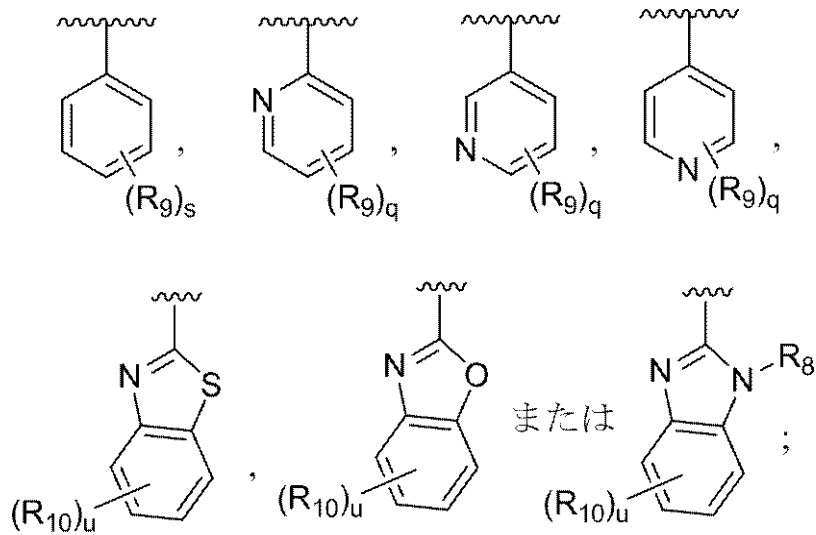
50

【0055】

Ar<sub>2</sub>が、

【0056】

【化12】



10

【0057】

ならびに

L<sub>1</sub> および L<sub>2</sub> がそれぞれ独立して単結合、-CH<sub>2</sub>-または-CH=CH-である、上記1)記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

3) Zが、

(a) 1若しくは2個の-OH基で置換された-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、または

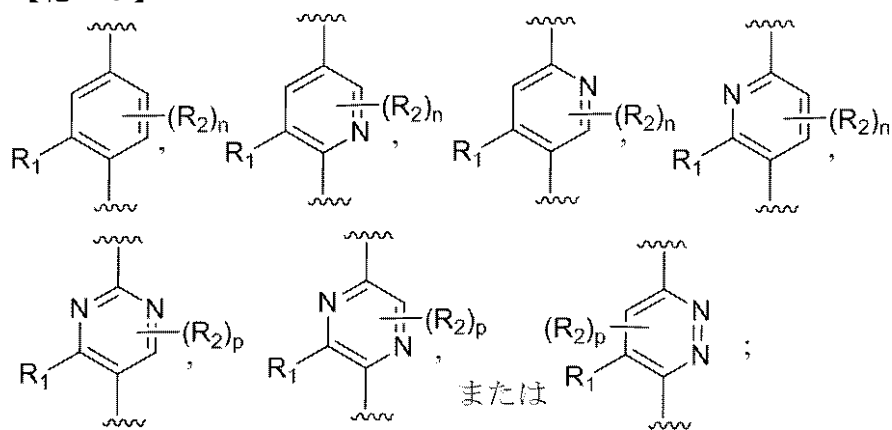
(c) -OH; ならびに

v が1、2または3である、上記1)または2)記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

4) Ar<sub>1</sub>が、

【0058】

【化13】

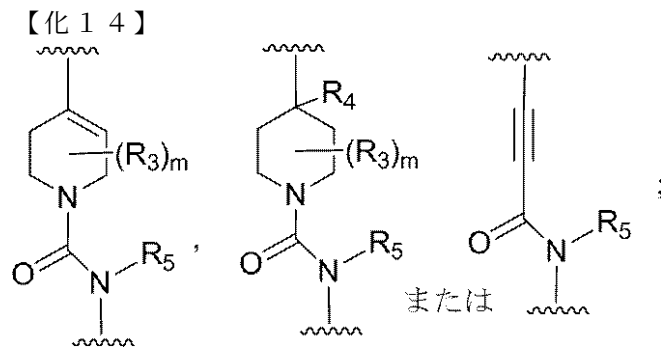


40

【0059】

Yが、

【0060】



10

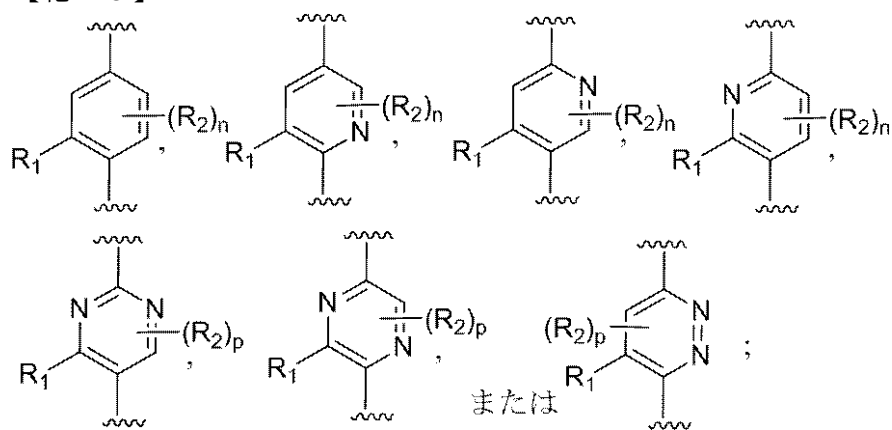
## 【0061】

$L_1$  および  $L_2$  がそれぞれ独立して単結合である、上記 1) 記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

5)  $Ar_1$  が、

## 【0062】

## 【化 1 5】



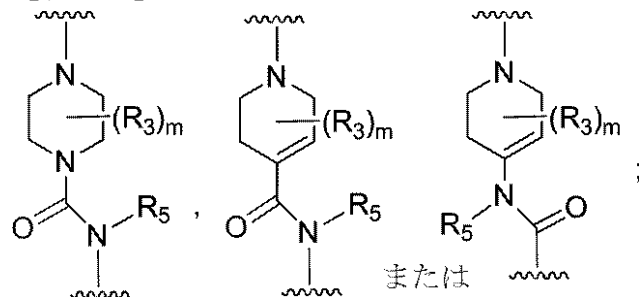
20

## 【0063】

$Y$  が、

## 【0064】

## 【化 1 6】



40

## 【0065】

$Ar_3$  が非置換または 1 若しくは 2 個の独立して選択された  $R_6$  基で置換の— (5 または 6 員) 芳香族ヘテロ環であり；

$Z$  が、

(a) 1 若しくは 2 個の—OH 基で置換された— ( $C_1 - C_3$ ) アルキル、または

(c) —OH；

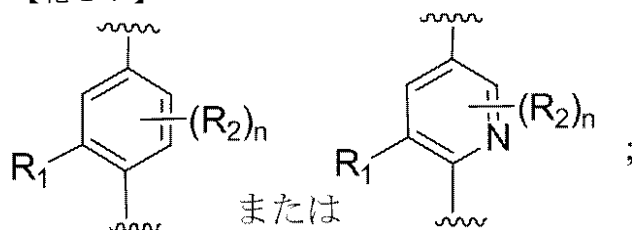
50

$L_1$  および  $L_2$  がそれぞれ独立して単結合である、上記 1) 記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

6)  $Ar_1$  が、

【0066】

【化17】



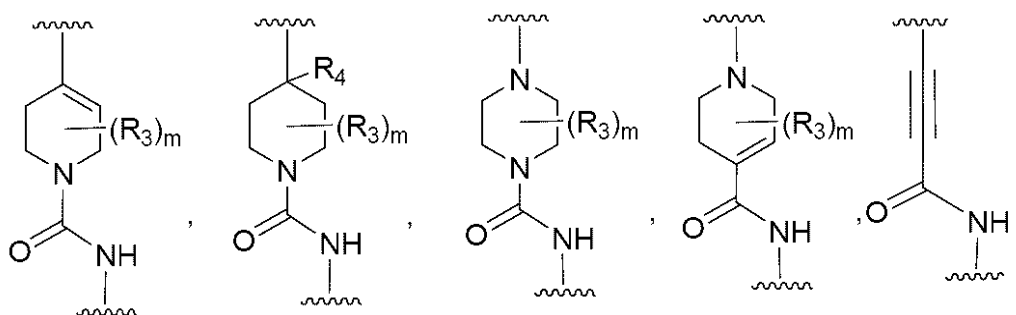
10

【0067】

$Y$  が、

【0068】

【化18a】

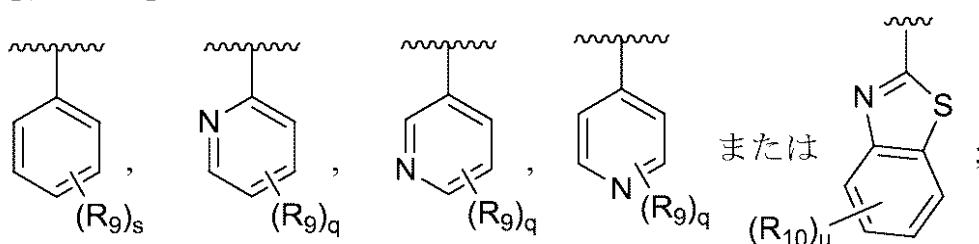


20

$Ar_2$  が、

【0069】

【化18b】



30

$Ar_3$  が非置換または 1 若しくは 2 個の独立して選択された  $R_6$  基で置換の - (5 または 6 員) 芳香族ヘテロ環であり；

$Z$  が、

(a) 1 若しくは 2 個の -OH 基で置換された - ( $C_1 - C_3$ ) アルキル、または

(c) -OH；

$L_1$  が単結合または -CH<sub>2</sub>-；

$L_2$  が単結合；ならびに

$X$  が O である、上記 1) 記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

7)  $L_1$  および  $L_2$  がそれぞれ独立して単結合である、上記 6) 記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

8)  $Z$  が -OH、1 若しくは 2 個の -OH 基で置換された - ( $C_1 - C_3$ ) アルキル、または 1 若しくは 2 個の -OH 基で置換された - ( $C_2 - C_4$ ) アルケニル；および  $v$  が 1 または 2 である、上記 1)、2) および 4) のいずれかに記載の化合物またはその製薬的

40

50

に許容される誘導体。

9) Zが $-OH$ または1若しくは2個の $-OH$ 基で置換された $-(C_1-C_3)$ アルキル；およびvが1または2である、上記1)～4)のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

10) Zが2個の $-OH$ 基で置換された $-(C_2-C_3)$ アルキル；およびvが1または2である、上記1)～4)のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

11) Zが $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、または $-CH(OH)CH(OH)$ ；およびvが1または2である、上記1)～9)のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

12)  $Ar_3$ が非置換または1若しくは2個の独立して選択された $R_6$ 基で置換の $-(5$ または6員)芳香族ヘテロ環である、上記1)、2)、3)、4)、8)、9)、10)、および11)のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

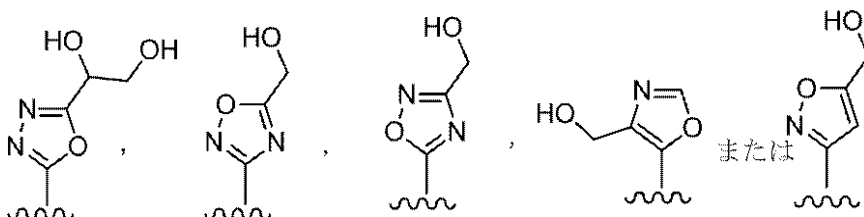
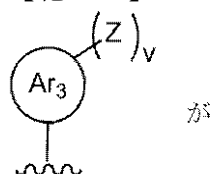
13)  $Ar_3$ がオキサジアゾール、イソキサゾール、オキサゾール、フランまたはピラゾールであり、それぞれは非置換かまたは1若しくは2個の独立して選択された $R_6$ 基で置換されている、上記1)～12)のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

14)  $Ar_3$ が $-(5$ または6員)芳香族ヘテロ環であり、Zが $-OH$ または1若しくは2個の $-OH$ 基で置換された $-(C_1-C_3)$ アルキル；およびvが1または2である、上記1)～13)のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

15) 式中：

【0070】

【化19】



【0071】

である、上記1)～9)および11)～13)のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

16)  $R_1$ が $-Me$ チル、 $-H$ または $-C(H)_3$ である、上記1)～15)のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

17)  $R_4$ が $-H$ または $-H$ である、上記1)～16)のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

18)  $R_9$ がそれぞれ独立して $-H$ 、 $-C(H)_3$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ、 $-OC(H)_3$ 、または $-SO_2C(H)_3$ である、上記1)～17)のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

19)  $Ar_2$ が、

【0072】

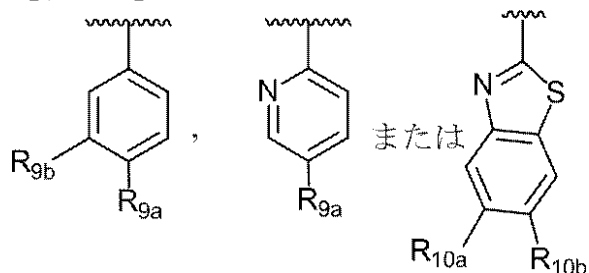
10

20

30

40

## 【化 20】



10

## 【0073】

R<sub>9a</sub> が -C(ハロ)<sub>3</sub> または -OC(ハロ)<sub>3</sub> ;

R<sub>9b</sub> が -H、-ハロ、-メチルまたは -OCH<sub>3</sub> ; ならびに

R<sub>10a</sub> および R<sub>10b</sub> が独立して H、-ハロおよび -メチルより選択される、上記 1) ~ 18) のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

20) n または p = 0 である、上記 1) ~ 19) のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

21) m = 0 である、上記 1) ~ 20) のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

22) 製薬的に許容される誘導体が製薬的に許容される塩である、上記 1) ~ 21) のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

20

23) 上記 1) ~ 22) のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含む組成物。

24) 上記 1) ~ 22) のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含む、動物の疼痛、UI、潰瘍、IBD または IBS を治療または予防するための組成物。

25) 上記 1) ~ 22) のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含む、TRPV1 の機能を阻害するための組成物。

26) 上記 1) ~ 22) のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体の有効量を、それを必要とする動物に投与することを含む、動物の疼痛、UI、潰瘍、IBD または IBS を治療または予防するための方法。

30

27) 上記 1) ~ 22) のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体の有効量を、TRPV1 発現可能細胞に接触させることを含む、TRPV1 の機能を阻害する方法。

28) 動物の疼痛、UI、潰瘍、IBD または IBS を治療または予防に使用するための、上記 1) ~ 22) のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

29) TRPV1 機能の阻害に使用するための、上記 1) ~ 22) のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

## 【0074】

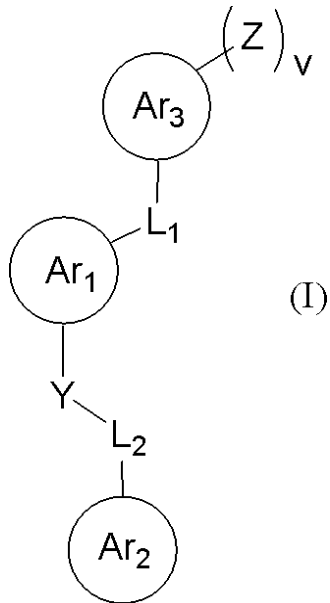
40

本発明はまた、以下の項目を提供する：

(項目 1)

式 I :

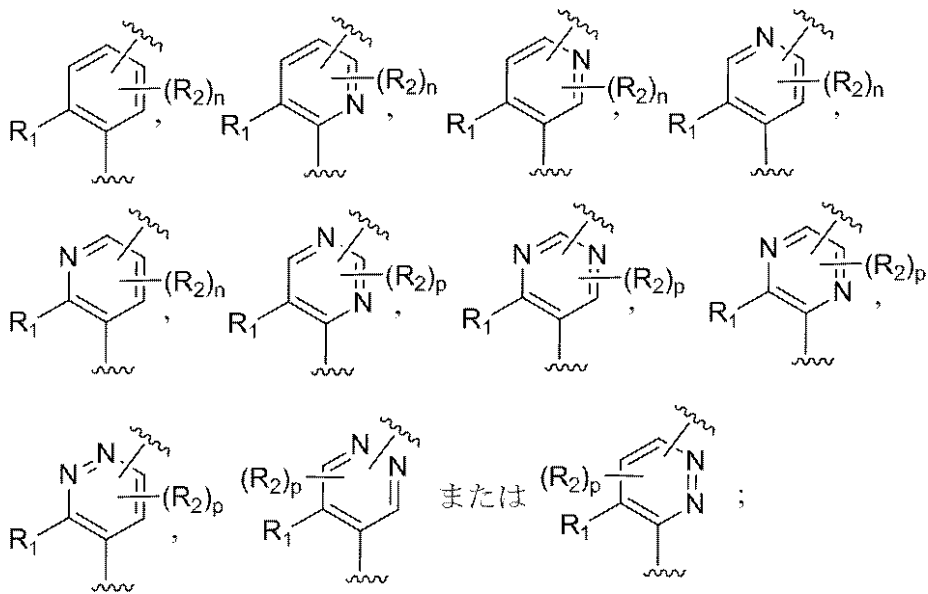
【化 1】



10

(式中、Ar<sub>1</sub>は、

【化 2】



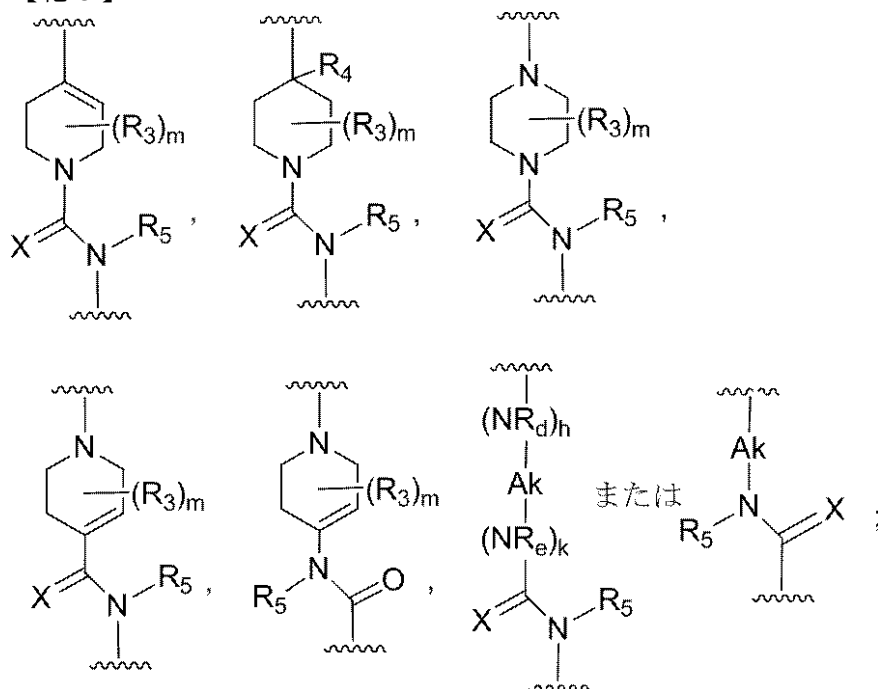
20

30

であり；

Yは、

【化 3】



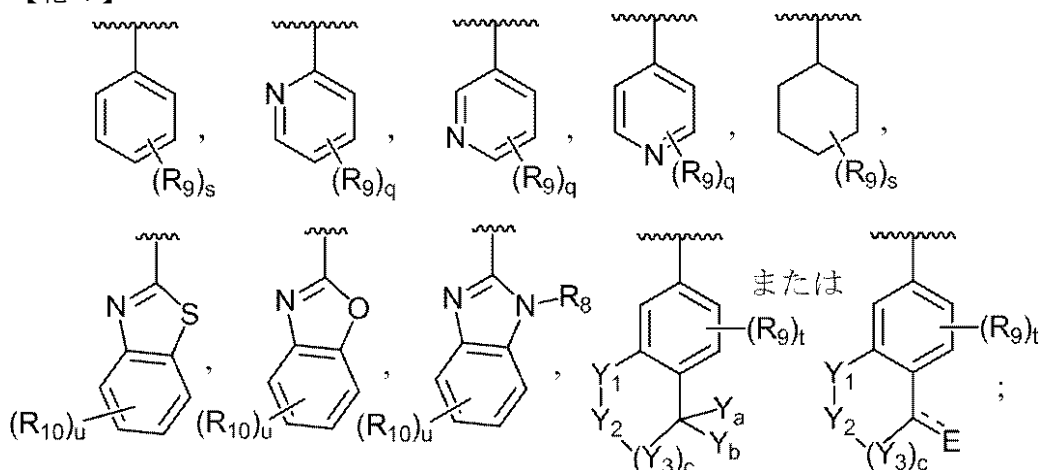
10

20

であり；

 $\text{Ar}_2$  は、

【化 4】



30

であり；

$\text{Ar}_3$  は、非置換または 1 若しくは 2 個の独立して選択された  $\text{R}_6$  基で置換の 3～7 員のヘテロ環であり；

 $\text{Z}$  は、

40

(a) 非置換または 1 若しくは 2 個の  $-\text{OR}_{12}$  基で置換の  $-(\text{C}1-\text{C}6)$  アルキル、(b) 非置換または 1 若しくは 2 個の  $-\text{OR}_{12}$  基で置換の  $-(\text{C}2-\text{C}6)$  アルケニル(c)  $-\text{OR}_{12}$ 、あるいは、(d)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 

であり；

$\text{L}_1$  および  $\text{L}_2$  は、それぞれ独立して、単結合、 $(\text{C}1-\text{C}6)$  アルキレン、 $(\text{C}2-\text{C}6)$  アルケニレン、または  $(\text{C}2-\text{C}6)$  アルキニレンであり、それぞれの  $(\text{C}1-\text{C}6)$  アルキレン、 $(\text{C}2-\text{C}6)$  アルケニレン、または  $(\text{C}2-\text{C}6)$  アルキニレンは非置換かまたは 1 若しくは 2 個の  $-\text{OR}_7$  基で置換されており；

50

$R_1$  は、 $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_7$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-(C_1-C_4)$  アルキル、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、 $-OC(ハロ)_3$ 、 $-OCH(ハロ)_2$ 、または  $OCH_2(ハロ)$  であり；

$R_2$  は、それぞれ独立して、 $-ハロ$ 、 $-OR_7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-(C_1-C_{10})$  アルキル、 $-(C_2-C_{10})$  アルケニル、 $-(C_2-C_{10})$  アルキニル、またはフェニルであり；

$X$  は、 $O$ 、 $S$ 、 $N-CN$  または  $N-OR_7$  であり；

$R_3$  は、それぞれ独立して：

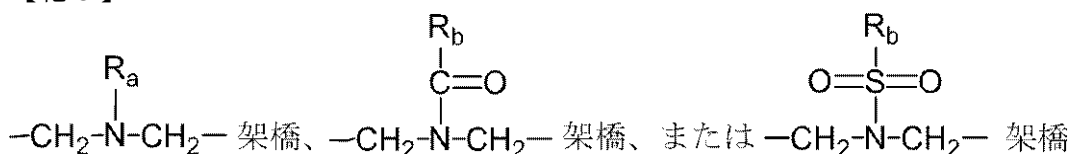
(a)  $(C_1-C_6)$  アルキル、 $-(C_1-C_6)$  アルキル- $OR_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{13})C(O)R_{13}$ 、または  $C(O)N(R_{13})_2$ ；

(b) 二つの  $R_3$  基は一緒になって  $=O$  を形成；

(c) 二つの  $R_3$  基は一緒になって  $(C_2-C_6)$  架橋を形成し、該架橋は非置換かまたは 1、2、若しくは 3 個の独立して選択された  $R_{13}$  で置換され、 $(C_2-C_6)$  架橋の中に  $-CH=CH-$  を含んでいてもよく；あるいは、

(d) 二つの  $R_3$  基は一緒になって、

【化 5】



を形成し；

$R_4$  は、 $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-CH_2OR_7$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-OC(ハロ)_3$ 、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)N(R_8)_2$ 、 $-NR_7C(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_8)_2$ 、 $-S(O)_2R_7$ 、または  $-NO_2$  であり；

$R_5$  は、 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-(C_3-C_8)$  シクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$  アルキル- $OC(O)R_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、または  $C(O)N(R_8)_2$  であり；

$A_k$  は、 $(C_1-C_6)$  アルキレン、 $(C_2-C_6)$  アルケニレンまたは  $(C_2-C_6)$  アルキニレンであり；

$R_d$  および  $R_e$  は、それぞれ独立して、 $-H$  または  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり；

$R_6$  は、それぞれ独立して、 $-(C_1-C_6)$  アルキルかまたは二つの  $R_6$  基が一緒になって  $=O$  を形成し；

$R_7$  は、それぞれ独立して、 $-H$  または  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり；

$R_8$  は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-(C_2-C_6)$  アルケニル、 $-(C_2-C_6)$  アルキニル、 $-(C_3-C_8)$  シクロアルキルまたはフェニルであり；

$R_9$  は、それぞれ独立して、 $-(C_1-C_6)$  アルキル、 $-(C_2-C_6)$  アルケニル、 $-(C_2-C_6)$  アルキニル、 $-(C_3-C_8)$  シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$  シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-(3\sim 7\text{員})$  ヘテロ環、 $-(C_1-C_6)$  ハロアルキル、 $-(C_2-C_6)$  ハロアルケニル、 $-(C_2-C_6)$  ハロアルキニル、 $-(C_1-C_6)$  ヒドロキシアルキル、 $-(C_2-C_6)$  ヒドロキシアルケニル、 $-(C_2-C_6)$  ヒドロキシアルキニル、 $-(C_1-C_6)$  アルコキシ  $(C_1-C_6)$  アルキル、 $-(C_1-C_6)$  アルコキシ  $(C_2-C_6)$  アルケニル、 $-(C_1-C_6)$  アルコキシ  $(C_2-C_6)$  アルキニル、 $-CN$ 、 $-ハロ$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_{13}$ 、 $-N(R_{13})_2$ 、 $-NR_{13}OR_{13}$ 、 $-OR_{13}$ 、 $-SR_{13}$ 、 $-O(CH_2)_bOR_{13}$ 、 $-O(CH_2)_bSR_{13}$ 、 $-O(CH_2)_bN(R_{13})_2$ 、 $-N(R_{13})(CH_2)_bOR$

10

20

30

40

50

$_{13}$ 、 $-N(R_{13})(CH_2)_bSR_{13}$ 、 $-N(R_{13})(CH_2)_bN(R_{13})_{2}$ 、 $-N(R_{13})C(O)R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-C(O)OR_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)OR_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{13})_2$ 、 $-S(O)_2-(3\sim7\text{員})$ ヘテロ環、 $-C(O)N(R_{13})_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル $-C=N-OR_{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル $-C(O)N(R_{13})_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル $-NHS(O)_2N(R_{13})_2$ 、または $-(C_1-C_6)$ アルキル $-C(=NH)-N(R_{13})_2$ であり、それぞれにおいてフェニル、 $-(3\sim7\text{員})$ ヘテロ環、または $-(C_3-C_8)$ シクロアルキルは非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択された $R_{13}$ で置換されており；

$R_{10}$ は、それぞれ独立して：

(a)  $(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、またはフェニルであり、それぞれは非置換かまたは1若しくは2個の $-OH$ 基で置換され；

(b)  $CH_2CH_2$  (ハロ)、 $-CH_2CH$  (ハロ) $_2$ 、 $-CH_2C$  (ハロ) $_3$ 、 $-C$  (ハロ) $_3$ 、 $-CH$  (ハロ) $_2$ 、 $-CH_2$  (ハロ)、 $-CN$ 、 $-ハロ$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_{13}$ 、 $-N(R_{13})_2$ 、 $-NR_{13}OR_{13}$ 、 $-OR_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-C(O)OR_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)OR_{13}$ 、 $-SR_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、または $-S(O)_2R_{13}$ ；あるいは、

(c) 隣接する炭素原子上の二つの $R_{10}$ は一緒になって $(C_1-C_2)$ アルキレンジオキシ架橋を形成し、該架橋は非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択された $R_{13}$ 基で置換されており；

$R_{12}$ は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-C(O)OR_{13}$ 、または $C(O)N(R_{13})_2$ であり；

$R_{13}$ は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-ベンジル$ 、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル $-N(R_8)_2$ 、または $C(O)N(R_8)_2$ であり；

$Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ は、それぞれ独立して、 $C$ 、 $N$ または $O$ であり；

ここで、 $Y_1$ 、 $Y_2$ または $Y_3$ のうち一つだけ $O$ でもよく、 $Y_1$ 、 $Y_2$ または $Y_3$ のうち二つまでは $N$ でもよく、 $Y_1$ 、 $Y_2$ または $Y_3$ が $N$ のときは $N$ は一つの $R_{14}$ 基と結合し、 $Y_1$ 、 $Y_2$ または $Y_3$ が $C$ のときは $C$ は二つの $R_5$ 基と結合し、ただし、 $Y_1$ 、 $Y_2$ または $Y_3$ の全てにおいて置換している $(C_1-C_6)$ アルキル基は合計二つまでであり；

$Y_a$ および $Y_b$ は、それぞれ独立して、 $H$ 、 $-ハロ$ 、若しくは $-(C_1-C_6)$ アルキルであるか、または $Y_a$ および $Y_b$ が結合する炭素と一緒にあって3～8員の炭素環を形成し；

【化5a】

$\text{---}E$

は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R_7)_2$ 、 $=CH(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-N(R_7)_2$ 、または $=N-OR_5$ であり；

$R_a$ は、 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-CH_2-C(O)R_c$ 、 $-(CH_2)-C(O)OR_c$ 、 $-(CH_2)-C(O)N(R_c)_2$ 、 $-(CH_2)_2-OR_c$ 、 $-(CH_2)_2-S(O)_2N(R_c)_2$ 、または $-(CH_2)_2-N(R_c)S(O)_2R_c$ であり；

$R_b$ は：

(a)  $H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(3\sim7\text{員})$ ヘテロ環、 $-N(R_c)_2$ 、 $-N(R_c)-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、または $-$

10

20

30

40

50

$N(R_c)$  - (3~7員) ヘテロ環であり、それぞれにおいてフェニル、- (3~7員) ヘテロ環、または  $(C_3-C_8)$  シクロアルキルは非置換かまたは 1、2、若しくは 3 個の独立して選択された  $R_{1-3}$  で置換されており；あるいは、

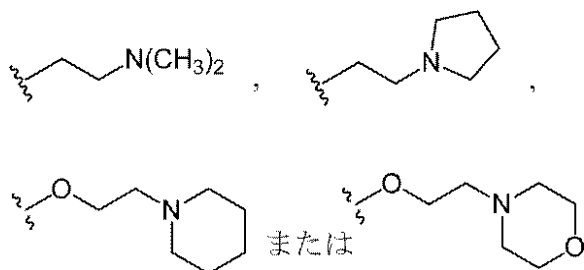
(b) フェニル、- (5または6員) ヘテロアリール、 $N(R_c)$  - フェニル、または  $N(R_c)$  - (5~10員) ヘテロアリールであり、それぞれは非置換かまたは 1、2、若しくは 3 個の独立して選択された  $R_{1-3}$  で置換されており；

$R_c$  は、それぞれ独立して、 $-H$  または  $(C_1-C_4)$  アルキルであり；

$R_{1-4}$  は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $-C(O)R_{1-3}$ 、 $-S(O)R_{1-3}$ 、 $-S(O)_2R_{1-3}$ 、

【化 6】

10



ハロは、それぞれ独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$  または  $-I$  であり；

$h$  は 0 または 1 の整数であり；

$k$  は 0 または 1 の整数であり；

$n$  は 0、1 または 2 の整数であり；

$m$  は 0、1 または 2 の整数であり；

$p$  は 0 または 1 の整数であり；

$q$  は 0、1、2、3 または 4 の整数であり；

$s$  は 0、1、2、3、4 または 5 の整数であり；

$t$  は 0、1、2 または 3 の整数であり；

$u$  は 0、1、2 または 3 の整数であり；

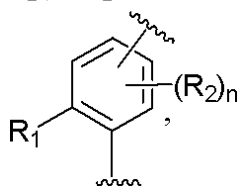
$v$  は 0、1、2 または 3 の整数であり；

$b$  は 1 または 2 の整数であり；ならびに、

$c$  が 0、1 または 2 の整数であり；

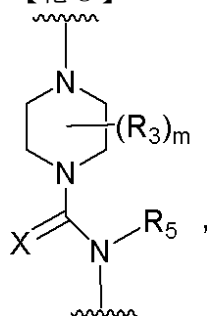
ここで、 $Ar_1$  が、

【化 7】



および  $Y$  が、

【化 8】

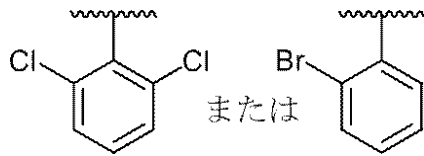


40

50

である時、 $Ar_2$  は、

【化 9】



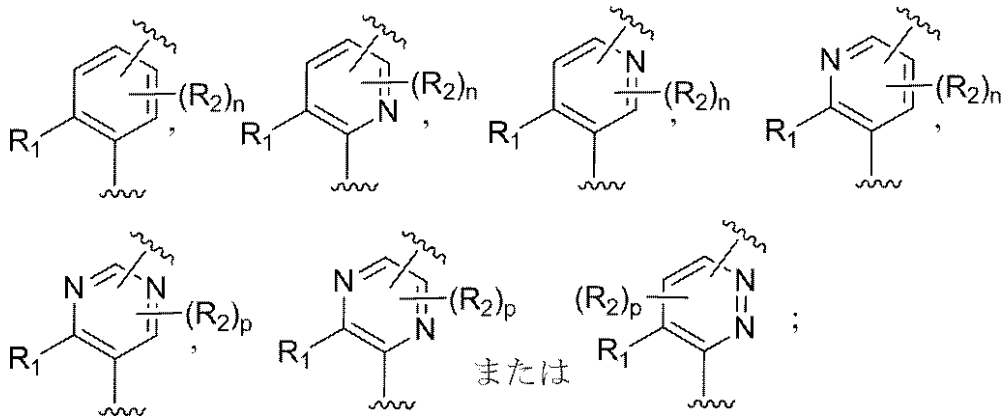
ではない。) )

で示される化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 2)

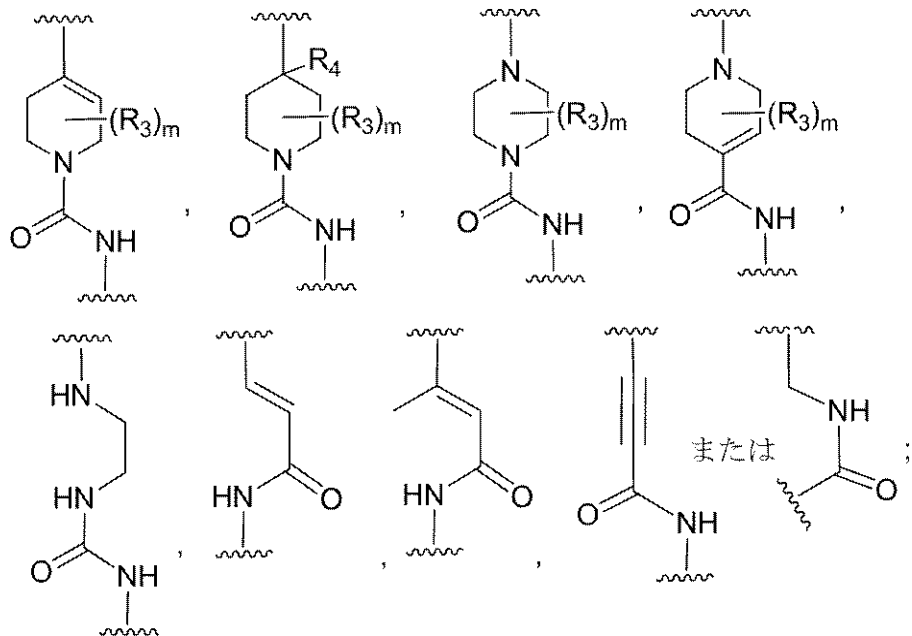
$Ar_1$  が、

【化 10】



$Y$  が、

【化 11】



$Ar_2$  が、

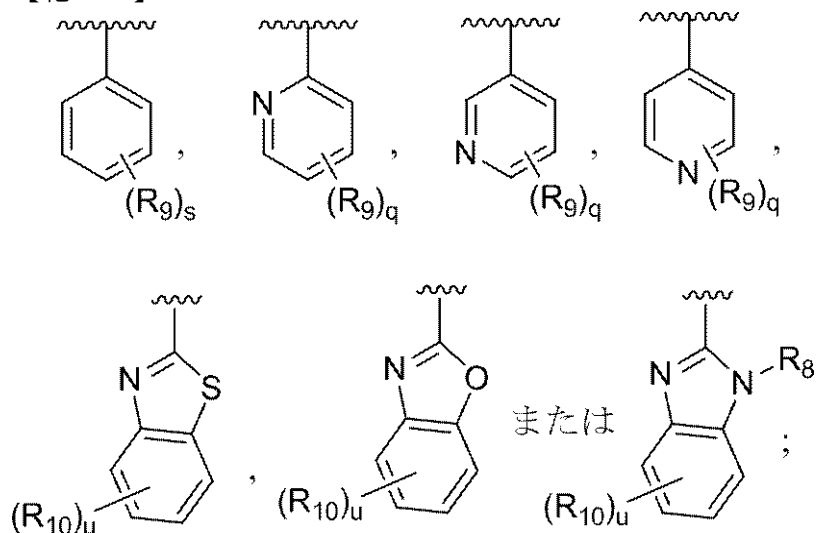
10

20

30

40

## 【化 1 2】



10

ならびに

$L_1$  および  $L_2$  がそれぞれ独立して単結合、 $-CH_2-$  または  $-CH=CH-$  である、項目 1 記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 3)

Z が、

(a) 1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_1-C_3)$  アルキル、または

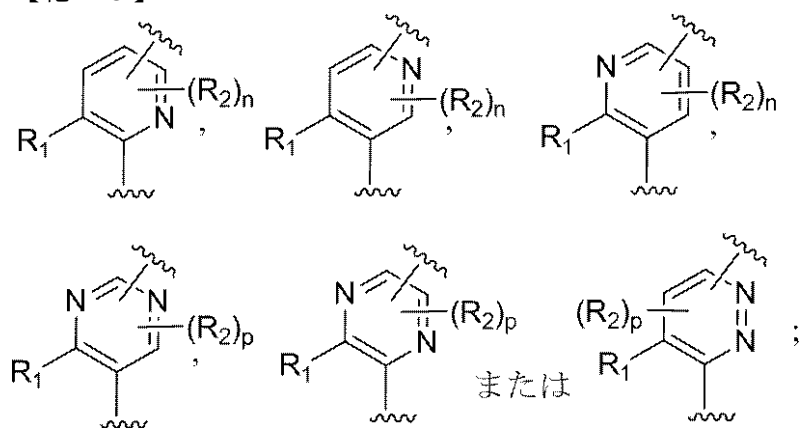
(c)  $-OH$ ; ならびに

$v$  が 1、2 または 3 である、項目 1 または 2 記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 4)

Z が 1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_1-C_3)$  アルキルであり、 $v$  が 1、2 または 3 であり、および  $Ar_1$  が、

## 【化 1 3】



30

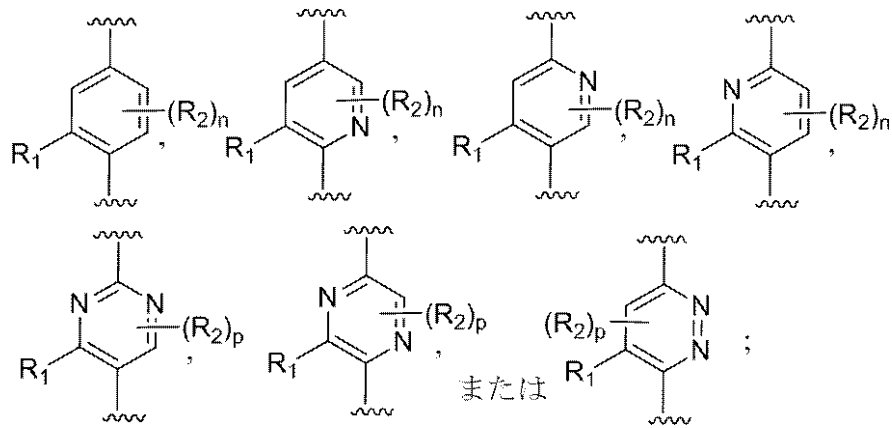
である、項目 1 または 2 記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 5)

$Ar_1$  が、

40

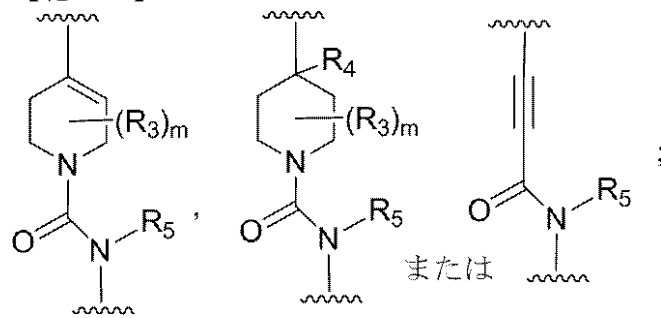
【化 1 4】



10

Y が、

【化 1 5】



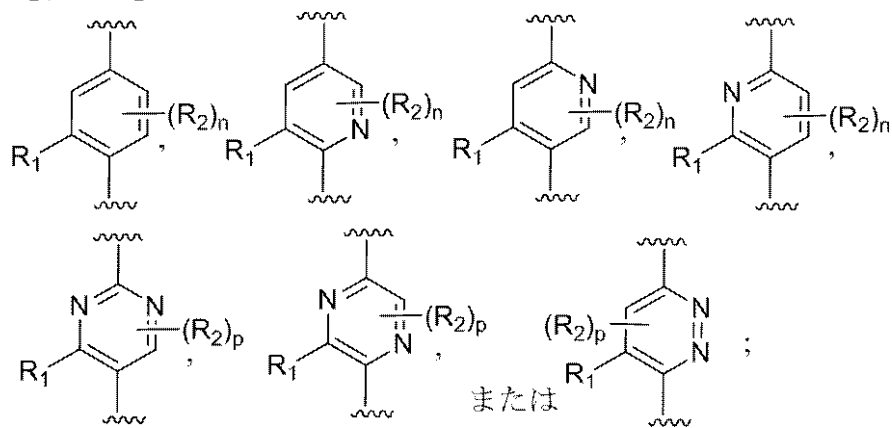
20

$L_1$  および  $L_2$  がそれぞれ独立して単結合である、項目 1 記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 6)

Ar<sub>1</sub> が、

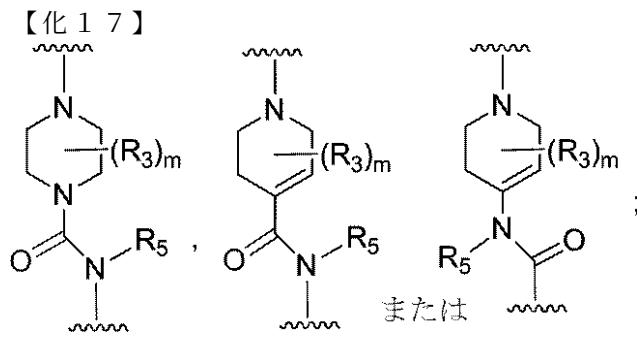
【化 1 6】



30

Y が、

40



10

$Ar_3$  が非置換または 1 若しくは 2 個の独立して選択された  $R_6$  基で置換の - (5 または 6 員) 芳香族ヘテロ環であり；

$Z$  が、

(a) 1 若しくは 2 個の -OH 基で置換された - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル、または

(c) -OH；

$v$  が 1、2 または 3；ならびに

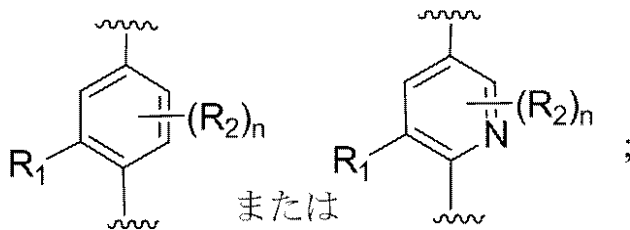
$L_1$  および  $L_2$  がそれぞれ独立して単結合である、項目 1 記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 7)

$Ar_1$  が、

20

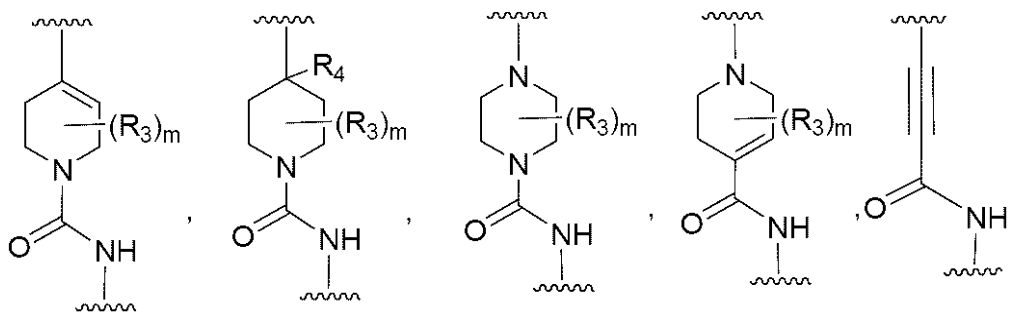
【化 1 8】



$Y$  が、

【化 1 9 a】

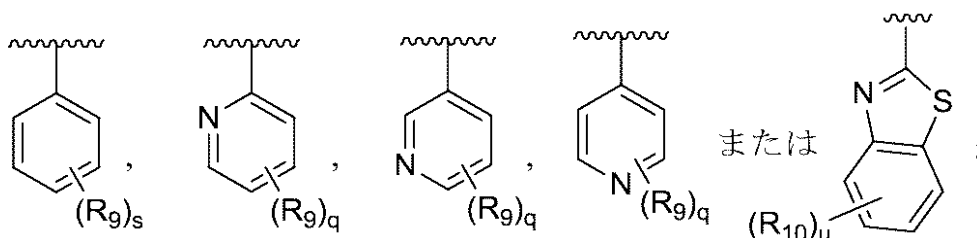
30



40

$Ar_2$  が、

【化 1 9 b】



50

Ar<sub>3</sub> が非置換または 1 若しくは 2 個の独立して選択された R<sub>6</sub> 基で置換の - (5 または 6 員) 芳香族ヘテロ環であり；

Z が、

(a) 1 若しくは 2 個の -OH 基で置換された - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル、または

(c) -OH；

v が 1、2 または 3；

L<sub>1</sub> が単結合または -CH<sub>2</sub>-；

L<sub>2</sub> が単結合；ならびに

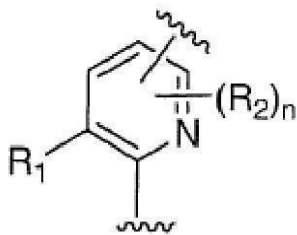
X が O である、項目 1 記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

10

(項目 8)

Ar<sub>1</sub> が、

【化 2 0】



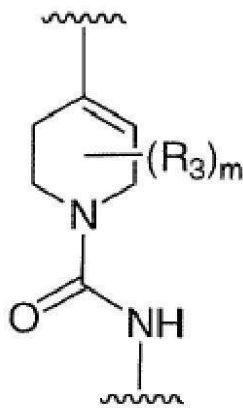
20

である、項目 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 9)

Y が、

【化 2 1】



30

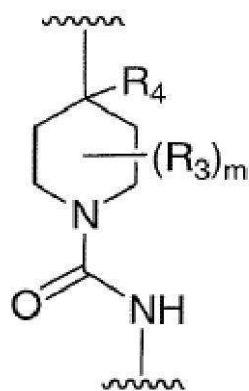
である、項目 1 ～ 8 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

40

(項目 10)

Y が、

【化 2 2】



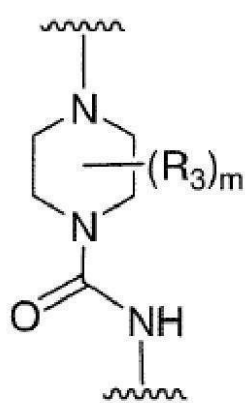
10

である、項目 1 ～ 8 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 1 1)

Y が、

【化 2 3】



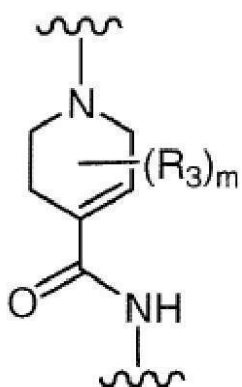
20

である、項目 1 ～ 8 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 1 2)

Y が、

【化 2 4】



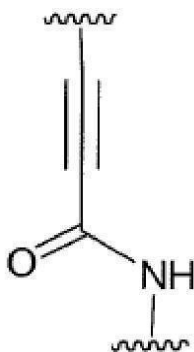
40

である、項目 1 ～ 8 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 1 3)

Y が、

【化 2 5】



10

である、項目 1 ～ 8 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 1 4)

$L_1$  および  $L_2$  がそれぞれ独立して単結合である、項目 1 5 記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 1 5)

Z が  $-OH$ 、1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_1 - C_3)$  アルキル、または 1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_2 - C_4)$  アルケニル；および  $v$  が 1 または 2 である、項目 1、2、5 および 8 ～ 1 4 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

20

(項目 1 6)

Z が  $-OH$  または 1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_1 - C_3)$  アルキル；および  $v$  が 1 または 2 である、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 5 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 1 7)

Z が 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_2 - C_3)$  アルキル；および  $v$  が 1 または 2 である、項目 1 ～ 1 6 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 1 8)

Z が  $-OH$  および  $v$  が 1 または 2 である、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 6 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

30

(項目 1 9)

Z が  $-CH_2OH$  および  $v$  が 1 または 2 である、項目 1 ～ 1 6 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 2 0)

Z が  $-CH_2CH_2OH$  および  $v$  が 1 または 2 である、項目 1 ～ 1 7 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 2 1)

Z が  $-CH(OH)CH(OH)$  および  $v$  が 1 または 2 である、項目 1 ～ 1 7 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 2 2)

40

$Ar_3$  が非置換または 1 若しくは 2 個の独立して選択された  $R_6$  基で置換の  $-(5$  または  $6$  員) 芳香族ヘテロ環である、項目 1 ～ 5 および 8 ～ 2 1 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 2 3)

$Ar_3$  がオキサジアゾール、イソキサゾール、オキサゾール、フランまたはピラゾールであり、それぞれは非置換かまたは 1 若しくは 2 個の独立して選択された  $R_6$  基で置換されている、項目 1 ～ 2 2 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 2 4)

$Ar_3$  が  $-(5$  または  $6$  員) 芳香族ヘテロ環であり、Z が  $-OH$  または 1 若しくは 2 個

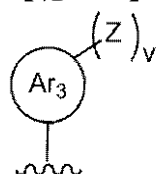
50

の－OH基で置換された－(C<sub>1</sub>－C<sub>3</sub>)アルキル；およびvが1または2である、項目1～23のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

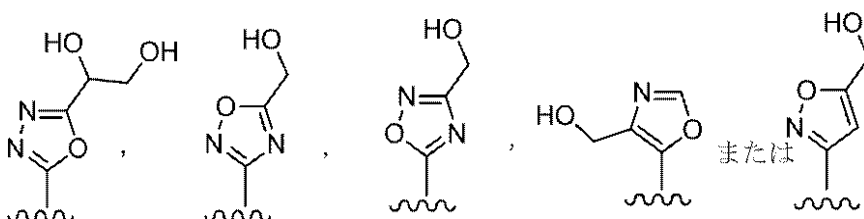
(項目25)

式中：

【化26】



が



10

である、項目1～16および22～24のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

20

(項目26)

R<sub>1</sub>が－メチル、－ハロまたは－C(ハロ)<sub>3</sub>である、項目1～25のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目27)

R<sub>4</sub>が－Hまたは－ハロである、項目1～26のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目28)

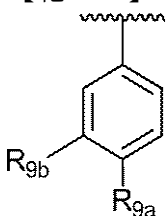
R<sub>9</sub>がそれぞれ独立して－ハロ、－C(ハロ)<sub>3</sub>、－(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>)アルキル、－(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>)アルコキシ、－OC(ハロ)<sub>3</sub>、または－SO<sub>2</sub>C(ハロ)<sub>3</sub>、である、項目1～27のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

30

(項目29)

Ar<sub>2</sub>が、

【化27】

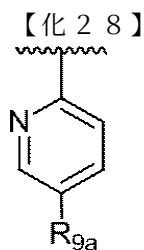


40

R<sub>9a</sub>が－C(ハロ)<sub>3</sub>または－OC(ハロ)<sub>3</sub>；およびR<sub>9b</sub>が－H、－ハロ、－メチルまたは－OCH<sub>3</sub>である、項目1～28のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目30)

Ar<sub>2</sub>が、

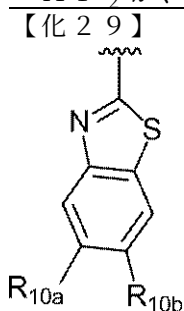


$R_{9a}$  が  $-C(\text{ハロ})_3$  または  $-OC(\text{ハロ})_3$  である、項目 1 ～ 2 8 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

10

(項目 3 1)

$A r_2$  が、



20

$R_{10a}$  および  $R_{10b}$  が独立して H、一ハロおよび一メチルより選択される、項目 1 ～ 2 8 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 3 2)

$n$  または  $p = 0$  である、項目 1 ～ 3 1 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 3 3)

$m = 0$  である、項目 1 ～ 3 2 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 3 4)

製薬的に許容される誘導体が製薬的に許容される塩である、項目 1 ～ 3 3 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

30

(項目 3 5)

項目 1 ～ 3 4 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含む組成物。

(項目 3 6)

項目 1 ～ 3 4 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含む、動物の疼痛、U I、潰瘍、I B D または I B S を治療または予防するための組成物。

(項目 3 7)

項目 1 ～ 3 4 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含む、TRPV1 の機能を阻害するための組成物。

40

(項目 3 8)

項目 1 ～ 3 4 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体の有効量を、それを必要とする動物に投与することを含む、動物の疼痛、U I、潰瘍、I B D または I B S を治療または予防するための方法。

(項目 3 9)

項目 1 ～ 3 4 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体の有効量を、TRPV1 発現可能細胞に接触させることを含む、TRPV1 の機能を阻害する方法

50

。

(項目 40)

動物の疼痛、UI、潰瘍、IBDまたはIBSを治療または予防に使用するための、項目 1～34 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

(項目 41)

TRPV1 機能の阻害に使用するための、項目 1～34 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容される誘導体。

本発明はさらに、「疾患」の治療および／または予防のための医薬を製造するための式 I の化合物またはその製薬的に許容される誘導体の使用に関する。

10

## 【0075】

本発明はさらに、式 I の化合物または製薬的に許容されるその誘導体、および製薬的に許容される担体もしくは賦形剤を混合する工程からなる、組成物の調製にも関する。

## 【0076】

本発明はさらに、式 I の化合物または製薬的に許容されるその誘導体の有効量を含有する容器からなるキットにも関する。

## 【0077】

式 I の化合物または製薬的に許容されるその誘導体は、pH 6.8 または pH 1.2 のどちらかの水溶液中で高い溶解性を示し、TRPV1 受容体に対し極めて強力な作用を有し、優れたバイオアベイラビリティを有し、高い治療指数を有し、および痛みの治療に対し動物において大いに有効であると考えられる。

20

## 【0078】

本発明は、本発明の限定されない実施形態を例示することを目的としている、以下の詳細な記載や実施例を参照することによってより完全に理解される。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0079】

【図1】図1. 異なるアゴニスト溶液で処理した、96-ウェルプレート（アゴニストプレート）。示された通り、異なる硫酸（ $H_2SO_4$ ）濃度（示された通り 15.0 mM から 18 mM までの）で処理した、7種類の硫酸溶液、またはアゴニスト溶液を pH アッセイに利用した。A列のウェルでは、計量したバッファーのみ使用された。アゴニスト溶液を 1:4 で希釈した後の、各列のウェル中の硫酸の最終濃度を、各列の丸括弧内に示す。

30

【図2】. TRPV1/CHO細胞における  $Ca^{2+}$  反応依存的な pH。Fura-2 AM 蛍光発光によって測定された、TRPV1/CHO細胞への  $Ca^{2+}$  流入を、各長方形領域内のグラフに示す。そのグラフは、アゴニスト溶液の滴下開始からの時間の蛍光強度を表している。各長方形領域は、1つの96-ウェルプレート内で実施された1つの実験を表している。各列は、同じ最終硫酸濃度で実施された6つの実験を表している；最終硫酸濃度は左に示されている。実際の pH 値は、実験後に測定され、グラフの上部に示されている。アンタゴニストは、細胞培地に加えなかった。3.2 および 3.3 mM の最終硫酸濃度は、適当な反応をもたらし、続くアッセイ用に選抜された。それらの最終硫酸濃度は、16.0 mM または 16.5 mM のそれぞれの硫酸濃度で処理したアゴニスト溶液の 1:4 希釈により得られた。（図 1 参照）。

40

【図3】図3. (A) 2種の硫酸濃度で処理した96-ウェルプレート。カラム1から6中のウェルは最終硫酸濃度を示した；カラム7から12中のウェルは異なる最終硫酸濃度を示した。その最終硫酸濃度は、それぞれ X mM および  $(X + 0.5)$  mM の硫酸濃度で処理した2種のアゴニスト溶液の 1:4 希釈によって得られた。プロトコル2のセクション2に記載された実験では、X は 16 mM であると定めされた。

(B) 異なる試験化合物、またはアンタゴニストの nM で示される濃度で処理した96-ウェルプレート。96-ウェルプレートにつき、1種類のみ試験化合物を用いた。2種の硫酸濃度を使用してから（カラム1から6対カラム7から12）、試験化合物濃度お

50

よびアゴニスト溶液の各組み合わせに対し、7つのウェルを試験した（例えば、試験化合物濃度 0.977 nM および硫酸溶液 X mM で処理したアゴニスト溶液に対して、ウェル A1、B1、C1、E1、F1、G1、および H1 を試験した）。最大  $Ca^{2+}$  反応を測定するために、D列のウェルにアンタゴニストを入れなかった。

【発明を実施するための形態】

【0080】

発明の詳細な説明

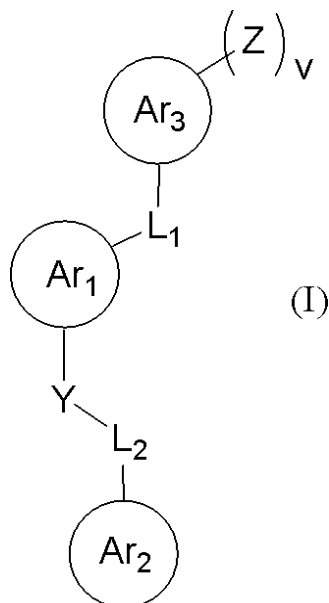
式 I の化合物

本発明は、式 I：

【0081】

10

【化 2 1】



20

【0082】

30

（式中、 $Ar_1$ 、 $Ar_2$ 、 $Ar_3$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $Y$ 、 $Z$  および  $v$  は、式 I の化合物に対する上記の定義と同様である）で示される化合物またはその製薬的に許容される誘導体を包含する。

【0083】

式 I のいくつかの実施形態を以下に示す。

【0084】

一つの実施形態において、式 I の化合物は、式 I の化合物の製薬的に許容される誘導体である。

【0085】

他の実施形態において、式 I の化合物は、式 I の化合物の製薬的に許容される塩である。

40

【0086】

他の実施形態において、 $Ar_1$  はピリジル基である。

【0087】

他の実施形態において、 $Ar_1$  はピリミジニル基である。

【0088】

他の実施形態において、 $Ar_1$  はピラジニル基である。

【0089】

他の実施形態において、 $Ar_1$  はピリダジニル基である。

【0090】

50

他の実施形態において、 $Ar_1$  はフェニル基である。

【0091】

他の実施形態において、 $R_1$  は-Hである。

【0092】

他の実施形態において、 $R_1$  は-Haロである。

【0093】

他の実施形態において、 $R_1$  は-Clである。

【0094】

他の実施形態において、 $R_1$  は-Fである。

【0095】

他の実施形態において、 $R_1$  は-メチルである。

【0096】

他の実施形態において、 $R_1$  は-NO<sub>2</sub>である。

【0097】

他の実施形態において、 $R_1$  は-CNである。

【0098】

他の実施形態において、 $R_1$  は-OHである。

【0099】

他の実施形態において、 $R_1$  は-OCH<sub>3</sub>である。

【0100】

他の実施形態において、 $R_1$  は-NH<sub>2</sub>である。

【0101】

他の実施形態において、 $R_1$  は-C (ハロ)<sub>3</sub>である。

【0102】

他の実施形態において、 $R_1$  は-CF<sub>3</sub>である。

【0103】

他の実施形態において、 $R_1$  は-CH (ハロ)<sub>2</sub>である。

【0104】

他の実施形態において、 $R_1$  は-CH<sub>2</sub> (ハロ)である。

【0105】

他の実施形態において、 $n$  は2である。

【0106】

他の実施形態において、 $n$  または  $p$  は1である。

【0107】

他の実施形態において、 $n$  または  $p$  は0である。

【0108】

他の実施形態において、 $Ar_1$  はピリジル基であり、 $R_1$  は-Haロまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルであり、 $n$  は0である。

【0109】

他の実施形態において、 $Ar_1$  はピラジニル基であり、 $R_1$  は-Haロまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルであり、 $n$  は0である 40

他の実施形態において、 $Ar_1$  はピリミジニル基であり、 $R_1$  は-Haロまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルであり、 $n$  は0である

他の実施形態において、 $Ar_1$  はピリダジニル基であり、 $R_1$  は-Haロまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルであり、 $n$  は0である

他の実施形態において、 $Ar_1$  はフェニル基であり、 $R_1$  は-Haロまたは-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルであり、 $n$  は0である

他の実施形態において、 $Y$  は、

【0110】

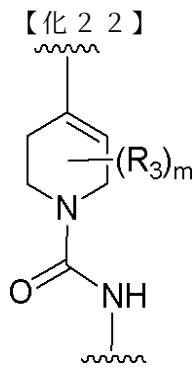
10

20

30

40

50



10

【0 1 1 1】

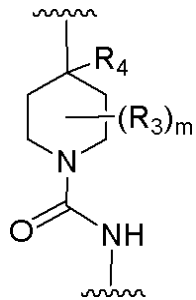
である。

【0 1 1 2】

他の実施形態において、Yは、

【0 1 1 3】

【化 2 3】



20

【0 1 1 4】

である。

【0 1 1 5】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-OH$  である。

【0 1 1 6】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-OCF_3$  である。

【0 1 1 7】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-H$  である。

【0 1 1 8】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-F$  である。

【0 1 1 9】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-Cl$  である。

【0 1 2 0】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-(C_1 - C_6)$  アルキルである。

【0 1 2 1】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-Me$  である。

【0 1 2 2】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-CH_2OH$  である。

【0 1 2 3】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-CH_2Cl$  である。

【0 1 2 4】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-CH_2Br$  である。

50

【0125】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-CH_2I$  である。

【0126】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-CH_2F$  である。

【0127】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-CH(\text{ハロ})_2$  である。

【0128】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-CF_3$  である。

【0129】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-NO_2$  である。

10

【0130】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-OR_7$  である。

【0131】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-SR_7$  である。

【0132】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-C(O)R_7$  である。

【0133】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-C(O)OR_7$  である。

【0134】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-C(O)OH$  である。

20

【0135】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-C(O)H$  である。

【0136】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-OC(O)R_7$  である。

【0137】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-S(O)_2R_7$  である。

【0138】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-OC(O)NHR_7$  である。

【0139】

他の実施形態において、 $R_4$  は  $-NHC(O)R_8$  である。

30

【0140】

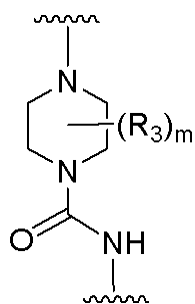
他の実施形態において、 $R_4$  は  $-C(O)N(R_8)_2$  である。

【0141】

他の実施形態において、 $Y$  は、

【0142】

【化24】



40

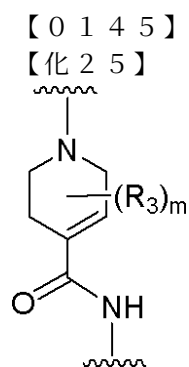
【0143】

である。

【0144】

他の実施形態において、 $Y$  は、

50



10

【0146】  
である。  
【0147】

他の実施形態において、 $m$ は2である。

【0148】

他の実施形態において、 $m$ は1である。

【0149】

他の実施形態において、 $m$ は0である。

【0150】

他の実施形態において $m$ は1であり、 $R_3$ は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。

【0151】

他の実施形態において、 $m$ は1であり、 $R_3$ はメチルである。

【0152】

他の実施形態において、 $m$ は2であり、二つの $R_3$ 基は一緒になって $=O$ を形成する。

【0153】

他の実施形態において、二つの $R_3$ 基が一緒になって $(C_2-C_6)$ 架橋を形成し、該架橋は非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択された $R_{10}$ で置換され、 $(C_2-C_6)$ 架橋の中に $-CH=CH-$ を含んでもよい。

30

【0154】

他の実施形態において、二つの $R_3$ 基が一緒になって $(C_2-C_6)$ 架橋を形成し、該架橋は非置換かまたは $R_{10}$ で置換され、 $(C_2-C_6)$ 架橋の中に $-CH=CH-$ を含んでもよい。

【0155】

他の実施形態において、二つの $R_3$ 基が一緒になって $(C_2-C_3)$ 架橋を形成し、該架橋は非置換かまたは $R_{10}$ で置換され、 $(C_2-C_3)$ 架橋の中に $-CH=CH-$ を含んでもよい。

【0156】

他の実施形態において、二つの $R_3$ 基が一緒になって $(C_2-C_3)$ 架橋を形成し、該架橋は非置換であり、 $(C_2-C_3)$ 架橋の中に $-CH=CH-$ を含んでもよい。

40

【0157】

他の実施形態において、二つの $R_3$ 基が一緒になって $(C_2)$ 架橋、 $-CH=CH-$ 架橋、または $(C_3)$ 架橋を形成し、該架橋はそれぞれ非置換である。

【0158】

他の実施形態において、二つの $R_3$ 基が一緒になって $(C_2-C_6)$ 架橋を形成し、該架橋は非置換かまたは1、2、若しくは3個の独立して選択された $R_{10}$ で置換され、 $(C_2-C_6)$ 架橋の中に $-CH=CH-$ を含んでもよく、該架橋はピペリジン環、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結す

50

るものである。

【0159】

他の実施形態において、二つの  $R_3$  基が一緒になって ( $C_2 - C_6$ ) 架橋を形成し、該架橋は非置換かまたは  $R_{10}$  で置換され、( $C_2 - C_6$ ) 架橋の中に  $-CH=CH-$  を含んでいてもよく、該架橋はピペリジン環、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

【0160】

他の実施形態において、二つの  $R_3$  基が一緒になって ( $C_2 - C_3$ ) 架橋を形成し、該架橋は非置換かまたは  $R_{10}$  で置換され、( $C_2 - C_3$ ) 架橋の中に  $-CH=CH-$  を含んでいてもよく、該架橋はピペリジン環、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

10

【0161】

他の実施形態において、二つの  $R_3$  基が一緒になって ( $C_2 - C_3$ ) 架橋を形成し、該架橋は非置換であり、( $C_2 - C_3$ ) 架橋の中に  $-CH=CH-$  を含んでいてもよく、該架橋はピペリジン環、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

【0162】

他の実施形態において、二つの  $R_3$  基が一緒になって  $-CH_2CH_2-$  架橋、 $-CH=CH-$  架橋、または  $-CH_2CH_2CH_2-$  架橋を形成し、該架橋はピペリジン環、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

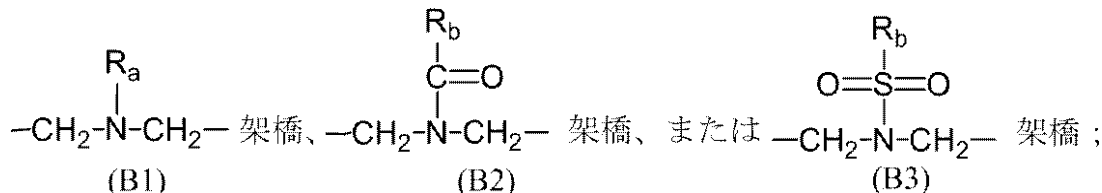
20

【0163】

他の実施形態において、二つの  $R_3$  基が一緒になって

【0164】

【化26】



30

【0165】

式中、 $R_a$  は  $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $-CH_2 - C(O) - R_c$ 、 $-(CH_2) - C(O) - OR_c$ 、 $-(CH_2) - C(O) - N(R_c)_2$ 、 $-(CH_2)_2 - O - R_c$ 、 $-(CH_2)_2 - S(O)_2 - N(R_c)_2$ 、または  $(CH_2)_2 - N(R_c)S(O)_2 - R_c$  であり；

$R_b$  は：

(a)  $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $-(3 \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロ環、 $-N(R_c)_2$ 、 $-N(R_c) - (C_3 - C_8)$  シクロアルキル、または  $-N(R_c) - (3 \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロ環；あるいは

40

(b) フェニル、 $-(5 \text{ または } 6 \text{ 員})$  ヘテロアリール、 $-N(R_c) - \text{フェニル}$ 、または  $-N(R_c) -$  であり、それぞれ非置換かまたは1、2、若しくは3個のそれぞれ独立した  $R_{13}$  基で置換されており；および

$R_c$  はそれぞれ独立して  $-H$  または  $-(C_1 - C_4)$  アルキルである。

【0166】

他の実施形態において、B1、B2またはB3架橋はピペリジン環、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環、またはピペラジン環の2位および6位を連結するものである。

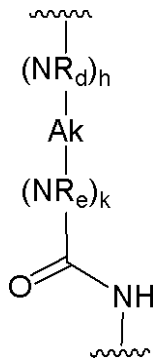
【0167】

50

他の実施形態において、Yは

【0168】

【化27】



10

【0169】

である。

【0170】

他の実施形態において、 $Ak$ は $(C_1 - C_3)$ アルキレンである。

【0171】

他の実施形態において、 $Ak$ が $(C_2 - C_3)$ アルケニレンである。

20

【0172】

他の実施形態において、 $Ak$ が $(C_2 - C_3)$ アルキニレンである。

【0173】

他の実施形態において、 $h$ は1であり、 $R_d$ は $-H$ である。

【0174】

他の実施形態において、 $h$ は0である。

【0175】

他の実施形態において、 $k$ は1であり、 $R_e$ は $-H$ である。

【0176】

他の実施形態において、 $k$ は0である。

30

【0177】

他の実施形態において、 $X$ は $O$ である。

【0178】

他の実施形態において、 $X$ は $S$ である。

【0179】

他の実施形態において、 $X$ は $N-CN$ である。

【0180】

他の実施形態において、 $X$ は $N-OR_7$ である。

【0181】

他の実施形態において、 $X$ は $N-OH$ である。

40

【0182】

他の実施形態において、 $R_5$ は $-H$ である。

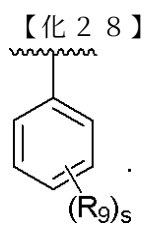
【0183】

他の実施形態において、 $R_5$ は $-(C_1 - C_6)$ アルキルである。

【0184】

他の実施形態において、 $Ar_2$ は、

【0185】



【 0 1 8 6 】

である。

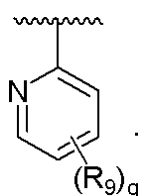
10

【 0 1 8 7 】

他の実施形態において、A r <sub>2</sub> は、

【 0 1 8 8 】

【化 2 9】



20

【 0 1 8 9 】

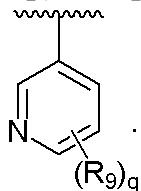
である。

【 0 1 9 0 】

他の実施形態において、A r <sub>2</sub> は、

【 0 1 9 1 】

【化 3 0】



30

【 0 1 9 2 】

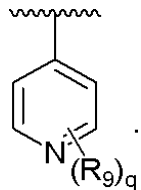
である。

【 0 1 9 3 】

他の実施形態において、A r <sub>2</sub> は、

【 0 1 9 4 】

【化 3 1】



40

【 0 1 9 5 】

である。

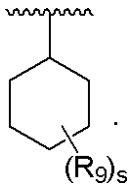
【 0 1 9 6 】

50

他の実施形態において、 $Ar_2$  は、

【0197】

【化32】



10

【0198】

である。

【0199】

他の実施形態において、 $s$  または  $q$  は 0 である。

【0200】

他の実施形態において、 $s$  または  $q$  は 1 である。

【0201】

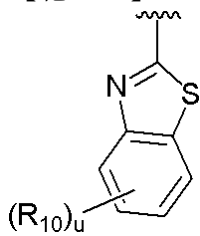
他の実施形態において、 $s$  または  $q$  が 2 である。

【0202】

他の実施形態において、 $Ar_2$  は、

【0203】

【化33】



20

30

【0204】

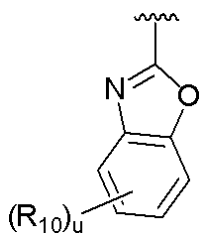
である。

【0205】

他の実施形態において、 $Ar_2$  は、

【0206】

【化34】



40

【0207】

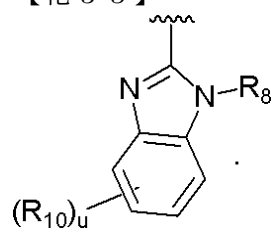
である。

【0208】

他の実施形態において、 $Ar_2$  は、

【0209】

【化 3 5】



【 0 2 1 0 】

10

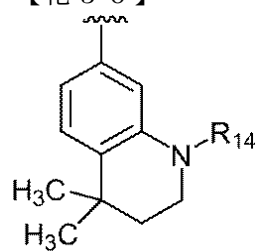
である。

【 0 2 1 1 】

他の実施形態において、Ar<sub>2</sub>は、

【 0 2 1 2 】

【化 3 6】



20

【 0 2 1 3 】

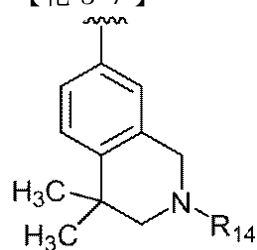
である。

【 0 2 1 4 】

他の実施形態において、Ar<sub>2</sub>は、

【 0 2 1 5 】

【化 3 7】



30

【 0 2 1 6 】

40

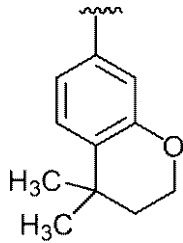
である。

【 0 2 1 7 】

他の実施形態において、Ar<sub>2</sub>は、

【 0 2 1 8 】

【化 3 8】



10

【 0 2 1 9】

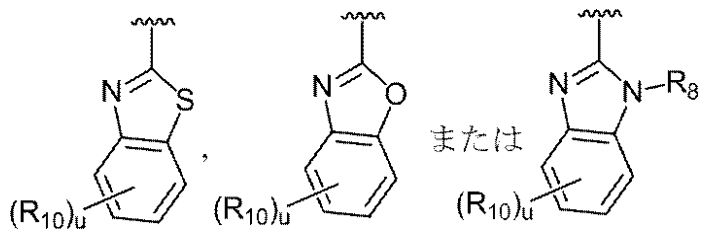
である。

【 0 2 2 0】

他の実施形態において、Ar<sub>2</sub>は、

【 0 2 2 1】

【化 3 9】



20

【 0 2 2 2】

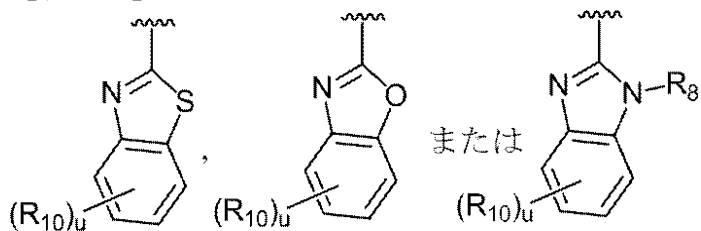
であり、uは1であり、R<sub>10</sub>は一ハロである。

【 0 2 2 3】

他の実施形態において、Ar<sub>2</sub>は、

【 0 2 2 4】

【化 4 0】



30

【 0 2 2 5】

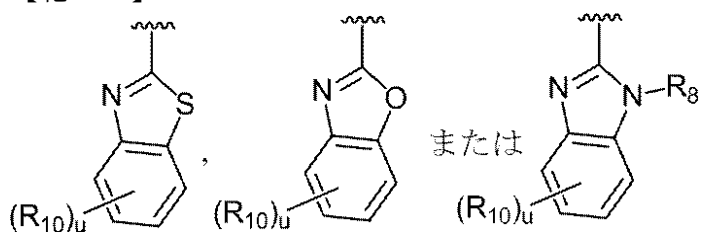
であり、uは1であり、R<sub>10</sub>は—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキルである。

【 0 2 2 6】

他の実施形態において、Ar<sub>2</sub>は、

【 0 2 2 7】

【化 4 1】



50

【0228】

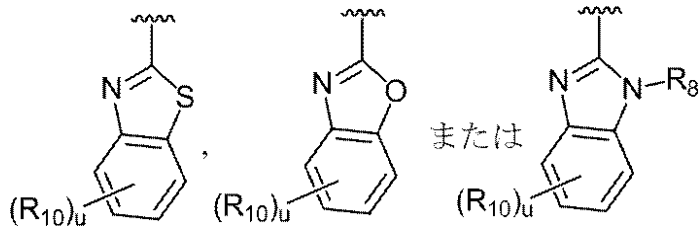
であり、 $u$ は2であり、 $R_{10}$ はそれぞれ独立して $-(C_1-C_4)$ アルキルである。

【0229】

他の実施形態において、 $Ar_2$ は、

【0230】

【化42】



10

【0231】

であり、 $u$ は0である。

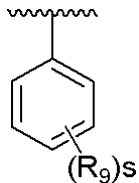
【0232】

他の実施形態において、 $Ar_2$ は

20

【0233】

【化43】



【0234】

であり、 $s$ は1であり、 $R_9$ は $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{C}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{13}$ である。

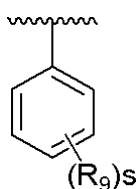
30

【0235】

他の実施形態において、 $Ar_2$ は

【0236】

【化44】



40

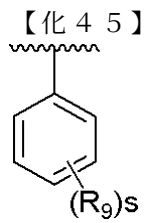
【0237】

であり、 $s$ は1であり、 $R_9$ は $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{C}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{OC}(\text{ハロ})_3$ 、または $-(C_1-C_6)$ アルコキシである。

【0238】

他の実施形態において、 $Ar_2$ は

【0239】



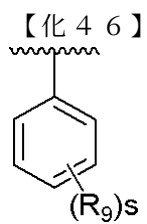
【0 2 4 0】

であり、s は 1 であり、 $R_9$  は  $-(C_1 - C_6)$  アルキル、ハロ、 $-CF_3$ 、または  $OCF_3$  である。 10

【0 2 4 1】

他の実施形態において、 $Ar_2$  は

【0 2 4 2】



20

【0 2 4 3】

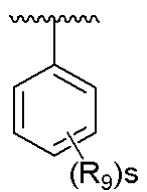
であり、s は 1 であり、 $R_9$  は  $-CF_3$  である。

【0 2 4 4】

他の実施形態において、 $Ar_2$  は

【0 2 4 5】

【化 4 7】



30

【0 2 4 6】

であり、s は 2 であり、 $R_9$  はそれぞれ独立して  $-(C_1 - C_6)$  アルキル、ハロ、 $-C(H)_3$ 、 $-OR_{13}$ 、 $-N(R_{13})_2$ 、または  $-S(O)_2R_{13}$  である。

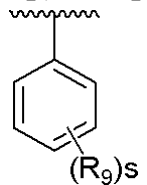
【0 2 4 7】

他の実施形態において、 $Ar_2$  は

40

【0 2 4 8】

【化 4 8】



【0 2 4 9】

50

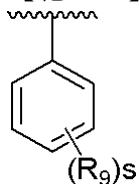
であり、 $s$ は2であり、 $R_9$ はそれぞれ独立して $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-H$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-(C_1-C_6)$ アルコキシである。

【0250】

他の実施形態において、 $Ar_2$ は

【0251】

【化49】



10

【0252】

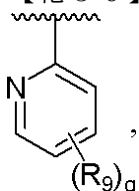
であり、 $s$ は2であり、 $R_9$ はそれぞれ独立して $-Me$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-OCH_3$ である。

【0253】

他の実施形態において、 $Ar_2$ は

【0254】

【化50】



20

【0255】

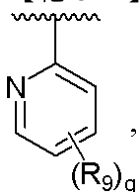
であり、 $q$ は1であり、 $R_9$ は $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-H$ 、 $-C(H)_3$ 、 $-OR_{13}$ 、 $-N(R_{13})_2$ 、または $-S(O)_2R_{13}$ である。

【0256】

他の実施形態において、 $Ar_2$ は

【0257】

【化51】



30

40

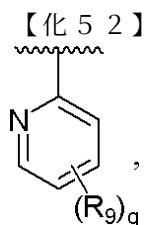
【0258】

であり、 $q$ は1であり、 $R_9$ は $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-H$ 、 $-C(H)_3$ 、 $-OC(H)_3$ 、または $-(C_1-C_6)$ アルコキシである。

【0259】

他の実施形態において、 $Ar_2$ は

【0260】



## 【0 2 6 1】

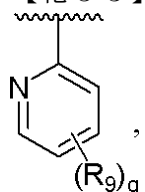
であり、 $q$  は 1 であり、 $R_9$  は  $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-H$ 、 $-CF_3$ 、または  $O$  10  
 $CF_3$  である。

## 【0 2 6 2】

他の実施形態において、 $Ar_2$  は

## 【0 2 6 3】

## 【化 5 3】



20

## 【0 2 6 4】

であり、 $q$  は 1 であり、 $R_9$  は  $-CF_3$  である。

## 【0 2 6 5】

他の実施形態において、 $Ar_3$  は非置換または 1 若しくは 2 個の独立して選択された  $R_6$  基で置換の 3～7 員のヘテロ環である。

## 【0 2 6 6】

他の実施形態において、 $Ar_3$  は非置換または 1 若しくは 2 個の独立して選択された  $R_6$  基で置換の 5 または 6 員の芳香族ヘテロ環である。 30

## 【0 2 6 7】

他の実施形態において、 $R_6$  は  $-(C_1 - C_6)$  アルキルである。

## 【0 2 6 8】

他の実施形態において、二つの  $R_6$  基は一緒になって  $=O$  を形成する。

## 【0 2 6 9】

他の実施形態において、 $Ar_3$  は 5 または 6 員の芳香族ヘテロ環である。

## 【0 2 7 0】

他の実施形態において、 $Ar_3$  はオキサジアゾール、イソキサゾール、オキサゾール、フランまたはピラゾールである。

## 【0 2 7 1】

他の実施形態において、 $Ar_3$  はオキサジアゾール、イソキサゾールまたはオキサゾールである。 40

## 【0 2 7 2】

他の実施形態において、 $Z$  は  $-OR_{12}$  である。

## 【0 2 7 3】

他の実施形態において、 $Z$  は 1 若しくは 2 個の  $-OR_{12}$  基で置換された  $-(C_1 - C_6)$  アルキルである。

## 【0 2 7 4】

他の実施形態において、 $Z$  は 1 若しくは 2 個の  $-OR_{12}$  基で置換された  $-(C_2 - C$  50

6) アルケニルである。

【0275】

他の実施形態において、 $R_{12}$  はそれぞれ  $-H$  である。

【0276】

他の実施形態において、 $R_{12}$  はそれぞれ  $-(C_1 - C_6)$  アルキルである。

【0277】

他の実施形態において、 $R_{12}$  はそれぞれ  $-アセチル$  である。

【0278】

他の実施形態において、 $R_{12}$  はそれぞれ  $-C(O)OH$  である。

【0279】

他の実施形態において、 $R_{12}$  はそれぞれ  $-C(O)NH_2$  である。

【0280】

他の実施形態において、 $Z$  は  $-OH$  である。

【0281】

他の実施形態において、 $Z$  は 1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_1 - C_6)$  アルキルである。

【0282】

他の実施形態において、 $Z$  は 1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_2 - C_6)$  アルケニルである。

【0283】

他の実施形態において、 $Z$  は 1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_1 - C_3)$  アルキルである。

【0284】

他の実施形態において、 $Z$  は 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_1 - C_3)$  アルキルである。

【0285】

他の実施形態において、 $Z$  は 1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_2 - C_4)$  アルケニルである。

【0286】

他の実施形態において、 $Z$  は 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_2 - C_4)$  アルケニルである。

【0287】

他の実施形態において、 $v$  は 1 であり、 $Z$  は 1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_1 - C_6)$  アルキルである。

【0288】

他の実施形態において、 $v$  は 1 であり、 $Z$  は 1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_1 - C_3)$  アルキルである。

【0289】

他の実施形態において、 $v$  は 1 であり、 $Z$  は  $-CH_2OH$  または  $-CH_2CH_2OH$  である。

【0290】

他の実施形態において、 $v$  は 1 または 2 であり、 $Z$  は非置換の  $-(C_1 - C_6)$  アルキルである。

【0291】

他の実施形態において、 $v$  は 1 または 2 であり、 $Z$  は非置換の  $-(C_1 - C_3)$  アルキルである。

【0292】

他の実施形態において、 $v$  は 1 であり、 $Z$  は非置換の  $-(C_1 - C_3)$  アルキルである。

【0293】

10

20

30

40

50

他の実施形態において、 $v$  は 1 であり、 $Z$  は 1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_2 - C_6)$  アルケニルである。

【0294】

他の実施形態において、 $v$  は 1 であり、 $Z$  は 1 若しくは 2 個の  $-OH$  基で置換された  $-(C_2 - C_4)$  アルケニルである。

【0295】

他の実施形態において、 $v$  は 1 または 2 であり、 $Z$  は非置換の  $-(C_2 - C_6)$  アルケニルである。

【0296】

他の実施形態において、 $v$  は 1 または 2 であり、 $Z$  は非置換の  $-(C_2 - C_4)$  アルケニルである。 10

【0297】

他の実施形態において、 $v$  は 1 であり、 $Z$  は非置換の  $-(C_2 - C_4)$  アルケニルである。

【0298】

他の実施形態において、 $v$  は 1 または 2 であり、 $Z$  は  $-OH$  である。

【0299】

他の実施形態において、 $v$  は 2 であり、 $Z$  は  $-OH$  である。

【0300】

他の実施形態において、 $v$  は 1 であり、 $Z$  は  $-C(O)OH$  である。 20

【0301】

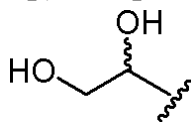
他の実施形態において、 $v$  は 1 であり、 $Z$  は  $-C(O)O-(C_1 - C_6)$  アルキルである。

【0302】

他の実施形態において、 $Z$  は

【0303】

【化54】



30

【0304】

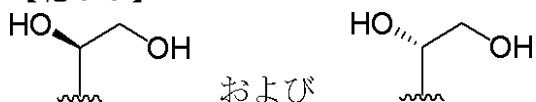
であり、式 I の化合物がラセミである。

【0305】

他の実施形態において、 $Z$  は

【0306】

【化55】



40

【0307】

であり、 $R$  の光学異性体の % ee は 60%、70%、80%、90% または 99% より大きい。

【0308】

他の実施形態において、 $Z$  は

【0309】



【0 3 1 0】

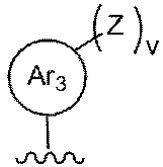
であり、S の光学異性体の % e e は 6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % または 9 9 % より大きい。

【0 3 1 1】

他の実施形態において、

【0 3 1 2】

【化 5 7】

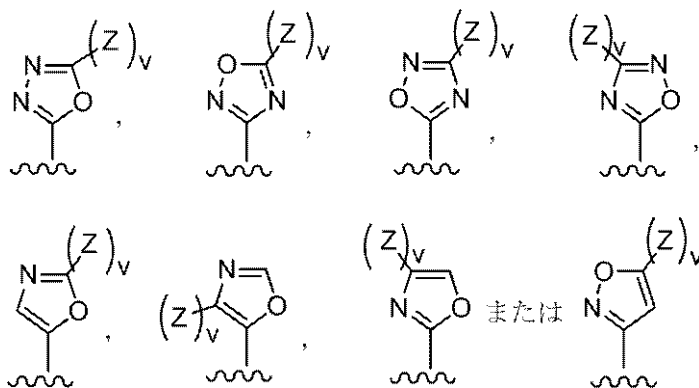


【0 3 1 3】

は、

【0 3 1 4】

【化 5 8】



【0 3 1 5】

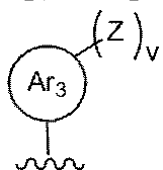
である。

【0 3 1 6】

他の実施形態において、

【0 3 1 7】

【化 5 9】

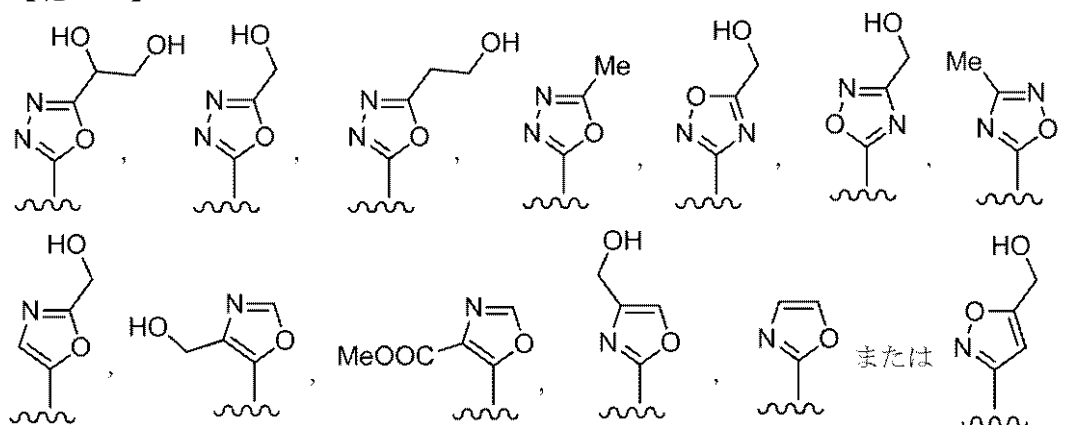


【0 3 1 8】

は、

【 0 3 1 9 】

【化 6 0】



【 0 3 2 0 】

である。

【 0 3 2 1 】

他の実施形態において、 $L_1$  は単結合である。

【 0 3 2 2 】

他の実施形態において、 $L_1$  は  $(C_1 - C_3)$  アルキレンである。

【 0 3 2 3 】

他の実施形態において、 $L_1$  は  $(C_2 - C_3)$  アルケニレンである。

【 0 3 2 4 】

他の実施形態において、 $L_1$  は  $(C_2 - C_3)$  アルキニレンである。

【 0 3 2 5 】

他の実施形態において、 $L_2$  は単結合である。

【 0 3 2 6 】

他の実施形態において、 $L_2$  は  $(C_1 - C_3)$  アルキレンである。

【 0 3 2 7 】

他の実施形態において、 $L_2$  は  $(C_2 - C_3)$  アルケニレンである。

【 0 3 2 8 】

他の実施形態において、 $L_2$ は $(C_2 - C_3)$ アルキニレンである。

【 0 3 2 9 】

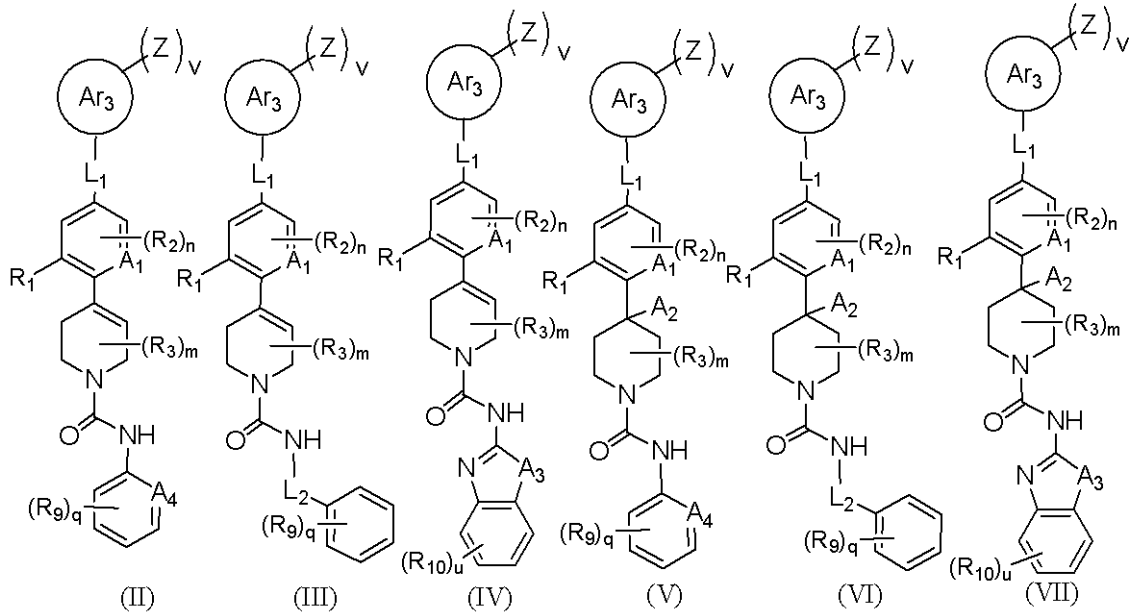
他の実施形態において、 $L_1$  は単結合であり、 $L_2$  は単結合である。

【 0 3 3 0 】

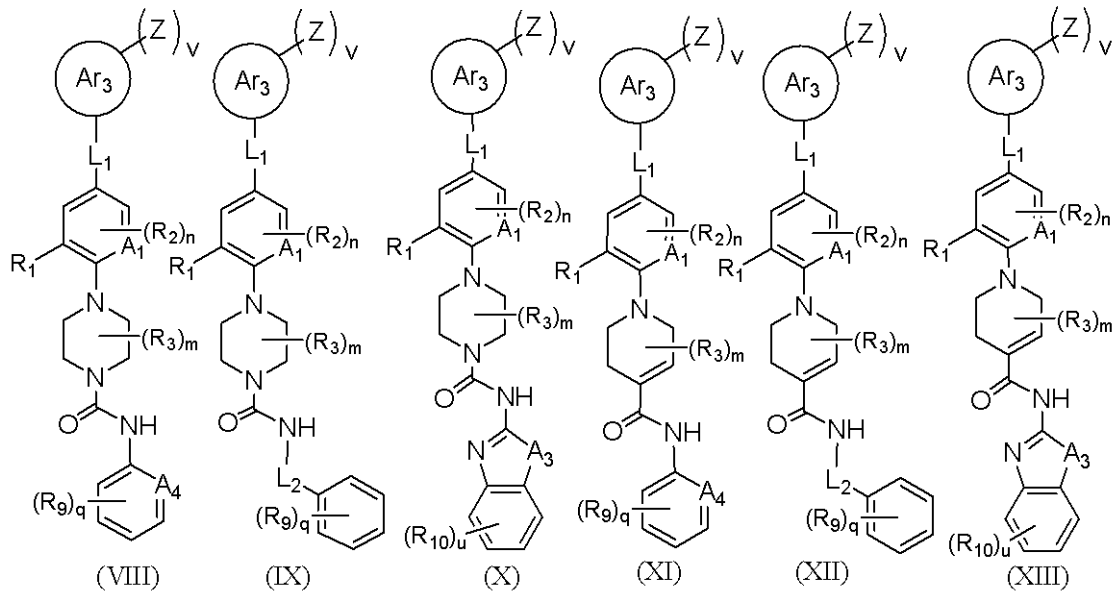
興味のある式 I の化合物は、式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、X I I I、X I V、X V、X V I I、X V I I I、X V I I I または X I X の化合物またはその製薬的に許容される誘導体である：

【 0 3 3 1 】

## 【化 6 1】

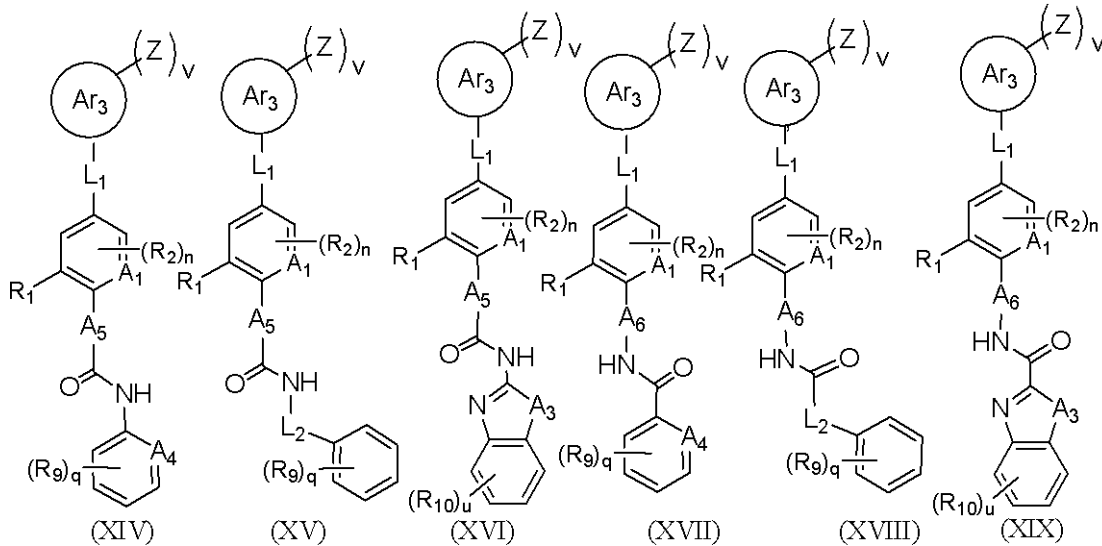


10



20

30



40

## 【0332】

(式中、 $A_1$  はCHまたはNであり、 $A_2$  はHまたは一ハロであり、 $A_3$  はSまたはNHであり、 $A_4$  はCHまたはNであり、 $L_2$  は $CH_2$ または $CH=CH$ であり、 $A_5$  はCH

50

$2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$ 、エチニレンまたは $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ であり、 $\text{A}_6$ は $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$ またはエチニレンであり、ならびに $\text{Z}$ 、 $\text{L}_1$ 、 $\text{Ar}_3$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $v$ 、 $q$ および $u$ は式 I の化合物に対する上記の定義と同様である。)

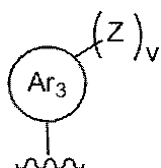
一つの実施形態において、興味のある式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、X I I I、X I V、X V、X V I I、X V I I、X V I I IまたはX I Xの化合物は、 $\text{A}_1$ が $\text{CH}$ または $\text{N}$ 、 $\text{A}_2$ が $\text{H}$ またはハロ、 $\text{A}_3$ が $\text{S}$ または $\text{NH}$ 、 $\text{A}_4$ が $\text{CH}$ または $\text{N}$ 、 $\text{L}_2$ が $\text{CH}_2$ または $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{A}_5$ が $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$ 、エチニレンまたは $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、 $\text{A}_6$ が $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$ またはエチニレン、  
 $\text{Z}$ が $-\text{OH}$ 、 $-\text{メチル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$ または $-\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{L}_1$ が単結合、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $\text{Ar}_3$ がオキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、フラン、ピラゾール、ピロリジンまたはジヒドロオキサゾール（それぞれ非置換またはオキソにより置換）、  
 $\text{R}_1$ が $-\text{ハロ}$ または $-\text{メチル}$ 、  
 $\text{R}_9$ が $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{メチル}$ 、 $-\text{tert-ブチル}$ 、 $-\text{CF}_3$ または $-\text{OCF}_3$ 、  
 $\text{R}_{10}$ が $-\text{ハロ}$ 、  
 $n$ が $0$ 、 $m$ が $0$ 、 $v$ が $0$ 、 $1$ または $2$ 、 $q$ が $0$ 、 $1$ または $2$ 、および $u$ が $0$ 、 $1$ または $2$ の化合物である。

【0333】

一つの実施形態において、興味のある式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、X I I I、X I V、X V、X V I I、X V I I、X V I I IまたはX I Xの化合物は、 $\text{A}_1$ が $\text{CH}$ または $\text{N}$ 、 $\text{A}_2$ が $\text{H}$ またはハロ、 $\text{A}_3$ が $\text{S}$ または $\text{NH}$ 、 $\text{A}_4$ が $\text{CH}$ または $\text{N}$ 、 $\text{L}_2$ が $\text{CH}_2$ または $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{A}_5$ が $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$ 、エチニレンまたは $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、 $\text{A}_6$ が $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$ またはエチニレン、

【0334】

【化62】

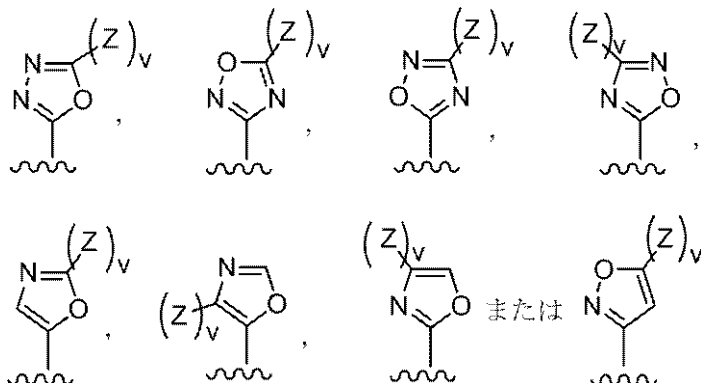


【0335】

が、

【0336】

【化63】



10

20

30

40

50

## 【0337】

であり、

Zが $-\text{OH}$ 、 $-\text{メチル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$ または $-\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{L}_1$ が単結合、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、

$\text{R}_1$ が $-\text{ハロ}$ または $-\text{メチル}$ 、

$\text{R}_9$ が $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{メチル}$ 、 $-\text{tert-ブチル}$ 、 $-\text{CF}_3$ または $-\text{OCF}_3$ 、

$\text{R}_{10}$ が $-\text{ハロ}$ 、

$n$ が0、 $m$ が0、 $v$ が0、1または2、 $q$ が0、1または2、および $u$ が0、1または2の化合物である。

10

## 【0338】

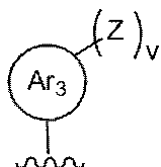
一つの実施形態において、興味のある式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、X I I I、X I V、X V、X V I I、X V I I、X V I I IまたはX I Xの化合物は、 $\text{A}_1$ が $\text{CH}$ または $\text{N}$ 、 $\text{A}_2$ が $\text{H}$ または $\text{ハロ}$ 、 $\text{A}_3$ が $\text{S}$ または $\text{NH}$ 、 $\text{A}_4$ が $\text{CH}$ または $\text{N}$ 、 $\text{L}_2$ が $\text{CH}_2$ または $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{A}_5$ が $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$ 、エチニレンまたは $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、 $\text{A}_6$ が $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$ またはエチニレン、

$\text{L}_1$ が単結合、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、

## 【0339】

## 【化64】

20



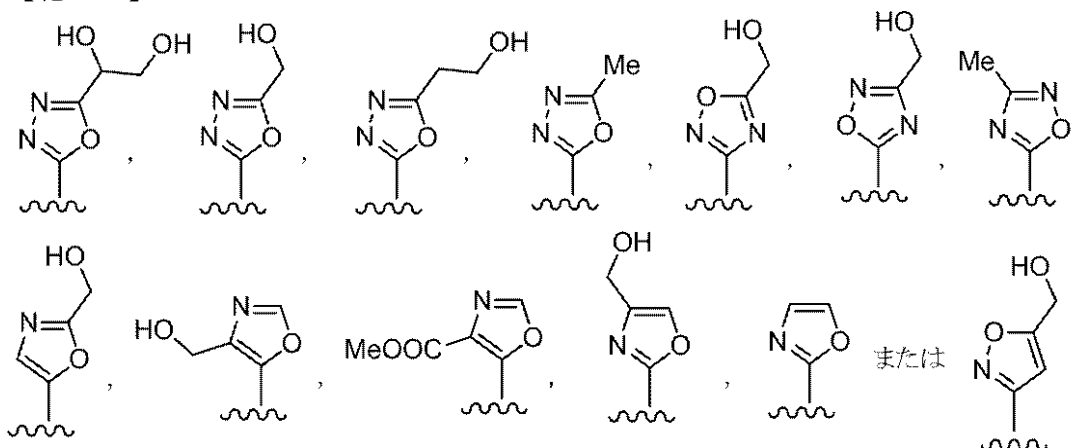
## 【0340】

が、

## 【0341】

30

## 【化65】



40

## 【0342】

であり、

$\text{R}_1$ が $-\text{ハロ}$ または $-\text{メチル}$ 、

$\text{R}_9$ が $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{メチル}$ 、 $-\text{tert-ブチル}$ 、 $-\text{CF}_3$ または $-\text{OCF}_3$ 、

$\text{R}_{10}$ が $-\text{ハロ}$ 、

50

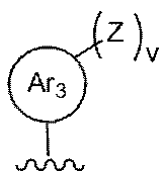
$n$ が0、 $m$ が0、 $q$ が0、1または2、および $u$ が0、1または2の化合物である。

【0343】

一つの実施形態において、興味のある式 I I、I V、V、V I I I、X I または X I V の化合物は、 $A_1$ がCHまたはN、 $A_2$ がハロ、 $A_3$ がS、 $A_4$ がCHまたはN、 $A_5$ がエチニレン

【0344】

【化66】



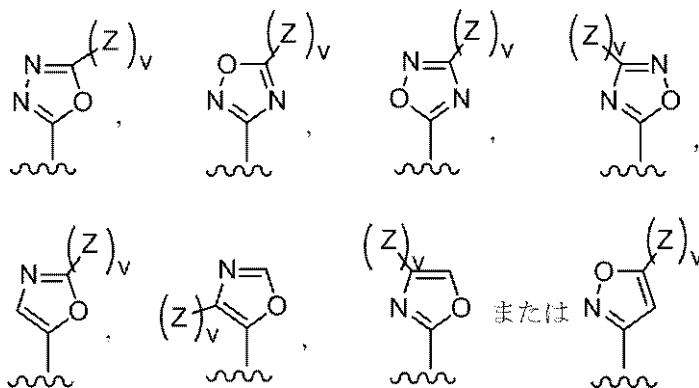
10

【0345】

が、

【0346】

【化67】



20

【0347】

であり、

$Z$ が $-CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OH$ 、 $L_1$ が単結合または $-CH_2-$ 、 $R_1$ がハロまたはメチル、 $R_9$ がハロ、メチル、tert-ブチル、 $-CF_3$ または $-OCF_3$ 、 $R_{10}$ がハロ、 $n$ が0、 $m$ が0、 $v$ が1、 $q$ が1または2、および $u$ が1または2の化合物である。

【0348】

一つの実施形態において、興味のある式 I I、I V、V、V I I I、X I または X I V の化合物は、 $A_1$ がCHまたはN、 $A_2$ がハロ、 $A_3$ がS、 $A_4$ がCHまたはN、 $A_5$ がエチニレン、 $Z$ が $-CH_2OH$ または $-CH_2CH_2OH$ 、 $L_1$ が単結合または $-CH_2-$ 、 $Ar_3$ がオキサゾール、イソキサゾールまたはオキサジアゾール、 $R_1$ がハロまたはメチル、 $R_9$ がハロ、メチル、tert-ブチル、 $-CF_3$ または $-OCF_3$ 、 $R_{10}$ がハロ、 $n$ が0、 $m$ が0、 $v$ が1、 $q$ が1または2、および $u$ が1または2の化合物である。

【0349】

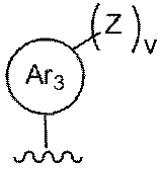
一つの実施形態において、興味のある式 I I、I V、V、V I I I、X I または X I V の化合物は、 $A_1$ がCHまたはN、 $A_2$ がハロ、 $A_3$ がS、 $A_4$ がCHまたはN、 $A_5$ がエチニレン、

【0350】

30

40

【化 6 8】

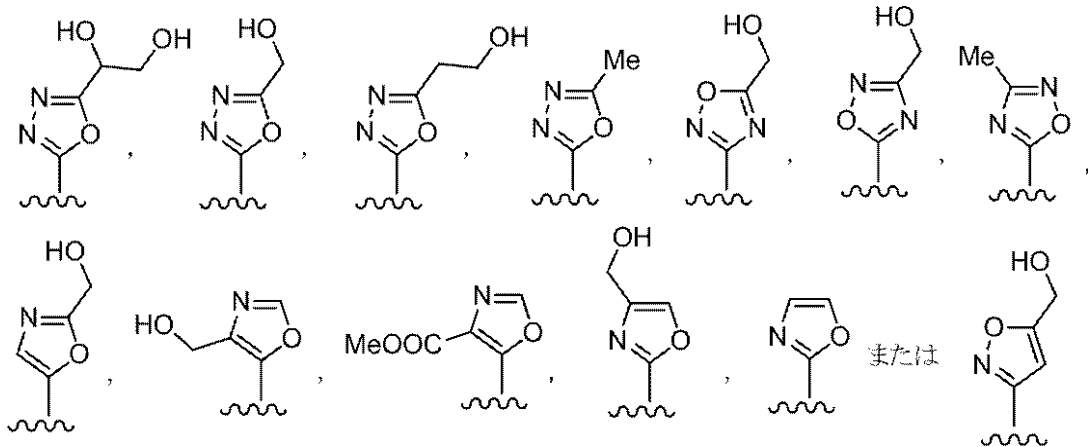


【0 3 5 1】

が、

【0 3 5 2】

【化 6 9】



【0 3 5 3】

であり、

$L_1$  が単結合または  $-CH_2-$ 、 $R_1$  がハロまたはメチル、 $R_9$  がハロ、メチル、 $-tert$ -ブチル、 $-CF_3$  または  $-OCF_3$ 、 $R_{10}$  がハロ、 $n$  が 0、 $m$  が 0、 $q$  が 1 または 2、および  $u$  が 1 または 2 の化合物である。

【0 3 5 4】

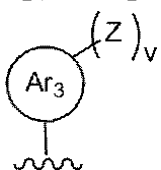
一つの実施形態において、興味のある式 I I、V または X I V の化合物は、 $A_1$  が CH または N、 $A_2$  がハロ、 $A_4$  が CH または N、 $A_5$  がエチニレン、Z が  $-CH_2OH$ 、 $L_1$  が単結合、 $Ar_3$  がオキサゾール、 $R_1$  がハロ、 $R_9$  がハロ、メチルまたは  $-CF_3$ 、 $n$  が 0、 $m$  が 0、 $v$  が 1 および  $q$  が 1 または 2 の化合物である。

【0 3 5 5】

一つの実施形態において、興味のある式 I I、V または X I V の化合物は、 $A_1$  が CH または N、 $A_2$  がハロ、 $A_4$  が CH または N、 $A_5$  がエチニレン、

【0 3 5 6】

【化 7 0】

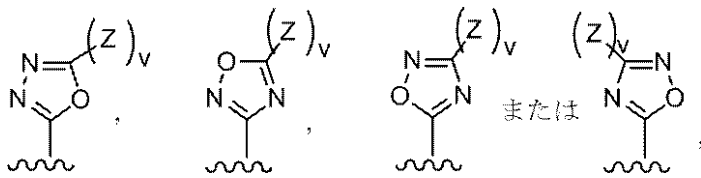


【0 3 5 7】

が、

【0358】

【化71】



【0359】

10

であり、

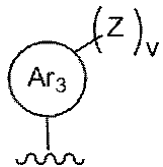
Zが $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{L}_1$ が単結合、 $\text{R}_1$ が一ハロ、 $\text{R}_9$ が一ハロ、一メチルまたは $-\text{CF}_3$ 、 $n$ が0、 $m$ が0、 $v$ が1および $q$ が1または2の化合物である。

【0360】

一つの実施形態において、興味のある式I I、VまたはX I Vの化合物は、 $\text{A}_1$ がCHまたはN、 $\text{A}_2$ がハロ、 $\text{A}_4$ がCHまたはN、 $\text{A}_5$ がエチニレン、

【0361】

【化72】



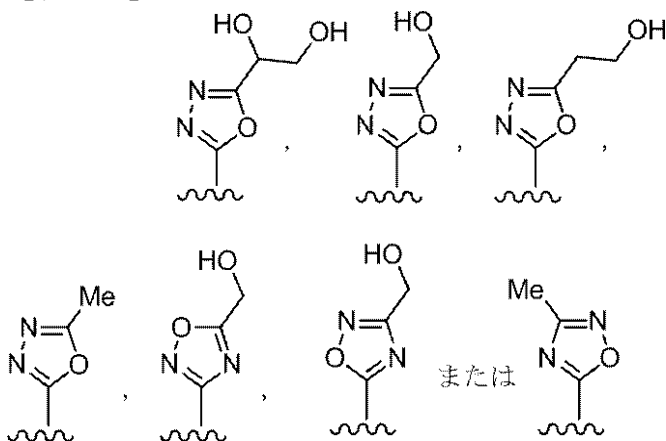
20

【0362】

が、

【0363】

【化73】



30

【0364】

であり、

$\text{L}_1$ が単結合、 $\text{R}_1$ が一ハロ、 $\text{R}_9$ が一ハロ、一メチルまたは $-\text{CF}_3$ 、 $n$ が0、 $m$ が0および $q$ が1または2の化合物である。

【0365】

一つの実施形態において、式Iの化合物は、式Iの化合物の製薬的に許容される誘導体

50

である。

【0366】

他の実施形態において、式 I の化合物は、該誘導体が製薬的に許容される塩である式 I の化合物である。

【0367】

化合物の水溶解度はしばしば好ましい特性を示す。例えば、化合物の水溶解度は、化合物を動物に投与される様々な投薬形態へ、より簡単に形成することを可能にする。化合物が血中において十分に溶解しないとき、血中で沈殿するかもしれないため、おそらく薬物に対する動物の曝露が投薬量に一致しない。水溶解度は化合物が動物の血中で沈殿しない可能性を増大させ、そしてターゲット部位での化合物の曝露を予測する可能性を増大させる。

10

【0368】

式 I の化合物は水溶液中で高い溶解性を示す。例えば、式 I の化合物の pH 6.8 での水溶解度は、 $\mu\text{M}$  にして、 $> 3.0$ 、 $> 10.0$ 、 $> 20.0$ 、 $> 30.0$  または  $> 50.0$  である。式 I の化合物の pH 1.2 での水溶解度は、 $\mu\text{M}$  にして、 $> 3.0$ 、 $> 10.0$ 、 $> 20.0$ 、 $> 30.0$  または  $> 50.0$  である。さらに、それぞれの式 I の化合物の pH 6.8 または pH 1.2 のどちらかでの水溶解度は、 $> 50.0 \mu\text{M}$  である。

【0369】

20

水溶液における高い溶解性に加えて、式 I の化合物は、式 I の化合物を投与された動物において副作用がそれほど重篤でないという理由で望ましい（例えば、中枢神経系副作用の弱化または除去）。例えば、式 I の化合物を投与された動物において筋弛緩が弱化またはなくなる。式 I の化合物を投与された動物において鎮静状態が弱化またはなくなる。式 I の化合物を投与された動物において運動失調が弱化またはなくなる。式 I の化合物を投与された動物において扁平体位が弱化またはなくなる。式 I の化合物を投与された動物において振戦が弱化またはなくなる。化合物が副作用を誘発するのがそれほど重篤でないほど、治療指数（それは有効量と副作用を引き起こす投与量との差である。）が増加する。治療指数は動物へ投与される化合物の安全性の尺度である。治療指数が大きいほど、化合物がより安全性である。

30

【0370】

式 I の化合物は優れた薬物動態の特性を有する。特に、動物における式 I の化合物の血漿中濃度は投与量に比例している。それゆえ、動物の血漿における化合物の量は、動物に投与された化合物の投与量に従ってより容易に制御されうる。

【0371】

式 I に対し記載されたように、優れた薬物動態要素を有する式 I の化合物は、pH 6.8 および pH 1.2 の両方にて水溶液中で高い溶解性を示すことに加えて、高い治療指数を有し、それらはとても生物学的利用能が高く、痛みの治療に対して動物中で高い効果があると考えられているという理由で興味がある。生物学的利用能とは経口投与後、投与量のどれくらいが体循環に到達するかについての尺度である。

40

【0372】

さらに、式 I の化合物は 1 以上の下記特徴を有する可能性がある：

- TRPV1 に対する高い選択性、
- 高い安定性、
- 高い経口吸収性、
- 高い生物学的利用能、
- 低クリアランス、
- 脳への容移行性、
- 長い半減期、
- 薬の長期的有効性、

50

- －低副作用、および／または
- －高い蛋白非結合率。

## 【0373】

従って、式 I の化合物自体が TRPV1 受容体の阻害剤として有用であると考えられる。

## 【0374】

## 定義

本明細書で使用される上記用語は、以下の意味を有する。

10

## 【0375】

「 $-(C_1-C_{10})$  アルキル」は、1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状 $-(C_1-C_{10})$  アルキルとしては、－メチル、－エチル、－*n*－プロピル、－*n*－ブチル、－*n*－ペンチル、－*n*－ヘキシル、－*n*－ヘプチル、－*n*－オクチル、－*n*－ノニル、および－*n*－デシルが挙げられる。典型的な分枝状 $-(C_1-C_{10})$  アルキルとしては、－*iso*－プロピル、－*sec*－ブチル、－*iso*－ブチル、－*tert*－ブチル、－*iso*－ペンチル、－*neo*－ペンチル、1－メチルブチル、2－メチルブチル、3－メチルブチル、1, 1－ジメチルプロピル、1, 2－ジメチルプロピル、1－メチルペンチル、2－メチルペンチル、3－メチルペンチル、4－メチルペンチル、1－エチルブチル、2－エチルブチル、3－エチルブチル、1, 1－ジメチルブチル、1, 2－ジメチルブチル、1, 3－ジメチルブチル、2, 2－ジメチルブチル、2, 3－ジメチルブチル、3, 3－ジメチルブチル、1－メチルヘキシル、2－メチルヘキシル、3－メチルヘキシル、4－メチルヘキシル、5－メチルヘキシル、1, 2－ジメチルペンチル、1, 3－ジメチルペンチル、1, 2－ジメチルヘキシル、1, 3－ジメチルヘキシル、3, 3－ジメチルヘキシル、1, 2－ジメチルヘプチル、1, 3－ジメチルヘプチル、および3, 3－ジメチルヘプチルが挙げられる。

20

## 【0376】

「 $-(C_1-C_6)$  アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状 $-(C_1-C_6)$  アルキルとしては、－メチル、－エチル、－*n*－プロピル、－*n*－ブチル、－*n*－ペンチル、および－*n*－ヘキシルが挙げられる。典型的な分枝状 $-(C_1-C_6)$  アルキルとしては、－*iso*－プロピル、－*sec*－ブチル、－*iso*－ブチル、－*tert*－ブチル、－*iso*－ペンチル、－*neo*－ペンチル、1－メチルブチル、2－メチルブチル、3－メチルブチル、1, 1－ジメチルプロピル、1, 2－ジメチルプロピル、1－メチルペンチル、2－メチルペンチル、3－メチルペンチル、4－メチルペンチル、1－エチルブチル、2－エチルブチル、3－エチルブチル、1, 1－ジメチルブチル、1, 2－ジメチルブチル、1, 3－ジメチルブチル、2, 2－ジメチルブチル、2, 3－ジメチルブチル、および3, 3－ジメチルブチルが挙げられる。

30

## 【0377】

「 $-(C_1-C_6)$  アルキル－ $OR_{13}$ 」、「 $-(C_1-C_6)$  アルキル－ $OC(O)R_7$ 」、「 $-(C_1-C_6)$  アルキル－ $C=N-OR_{13}$ 」、「 $-(C_1-C_6)$  アルキル－ $C(O)N(R_{13})_2$ 」、「 $-(C_1-C_6)$  アルキル－ $NHS(O)_2N(R_{13})_2$ 」、「 $-(C_1-C_6)$  alkyl－ $C(=NH)-N(R_{13})_2$ 」および「 $-(C_1-C_6)$  alkyl－ $N(R_8)_2$ 」におけるそれぞれの $(C_1-C_6)$  アルキル部分は、上記「 $-(C_1-C_6)$  アルキル」と同様である。

40

## 【0378】

「 $-(C_1-C_6)$  ハロアルキル」は、 $-(C_1-C_6)$  アルキルに対する上記定義と同様に、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素で、独立して選択される1、2または3つのハロ基で置換されたものを意味する。

## 【0379】

50

「 $-(C_1-C_6)$  ヒドロキシアルキル」は、 $-(C_1-C_6)$  アルキルに対する上記定義と同様に、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素で、1、2または3つのヒドロキシル基で置換されたものを意味する。

【0380】

「 $-(C_1-C_4)$  アルキル」は、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状 $-(C_1-C_4)$  アルキルとしては、 $-メチル$ 、 $-エチル$ 、 $-n$ -プロピルおよび $-n$ -ブチルが挙げられる。典型的な分枝状 $-(C_1-C_4)$  アルキルとしては、 $-i$ so-プロピル、 $-s$ ec-ブチル、 $-i$ so-ブチルおよび $-t$ ert-ブチルが挙げられる。

【0381】

「 $-(C_1-C_3)$  アルキル」は、1～3個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な $-(C_1-C_3)$  アルキルとしては、 $-メチル$ 、 $-エチル$ 、 $-n$ -プロピルおよび $-i$ so-プロピルが挙げられる。

【0382】

「 $-(C_2-C_3)$  アルキル」としては、 $-エチル$ 、 $-n$ -プロピルおよび $-i$ so-プロピルが挙げられる。

【0383】

「 $-(C_1-C_2)$  アルキル」としては、 $-メチル$ および $-エチル$ が挙げられる。

【0384】

「 $-(C_2-C_{10})$  アルケニル」は、2～10個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状および分枝状 $(C_2-C_{10})$  アルケニルとしては、 $-ビニル$ 、 $-アリル$ 、 $-1$ -ブテニル、 $-2$ -ブテニル、 $-i$ so-ブチレニル、 $-1$ -ペンテニル、 $-2$ -ペンテニル、 $-3$ -メチル-1-ブテニル、 $-2$ -メチル-2-ブテニル、 $-2,3$ -ジメチル-2-ブテニル、 $-1$ -ヘキセニル、 $-2$ -ヘキセニル、 $-3$ -ヘキセニル、 $-1$ -ヘプテニル、 $-2$ -ヘプテニル、 $-3$ -ヘプテニル、 $-1$ -オクテニル、 $-2$ -オクテニル、 $-3$ -オクテニル、 $-1$ -ノネニル、 $-2$ -ノネニル、 $-3$ -ノネニル、 $-1$ -デセニル、 $-2$ -デセニル、 $-3$ -デセニルなどが挙げられる。

【0385】

「 $-(C_2-C_6)$  アルケニル」は、2～6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状および分枝状 $(C_2-C_6)$  アルケニルとしては、 $-ビニル$ 、 $-アリル$ 、 $-1$ -ブテニル、 $-2$ -ブテニル、 $-i$ so-ブチレニル、 $-1$ -ペンテニル、 $-2$ -ペンテニル、 $-3$ -メチル-1-ブテニル、 $-2$ -メチル-2-ブテニル、 $-2,3$ -ジメチル-2-ブテニル、 $-1$ -ヘキセニル、 $-2$ -ヘキセニル、 $-3$ -ヘキセニルなどが挙げられる。

【0386】

「 $-(C_2-C_4)$  アルケニル」は、2～4個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状および分枝状 $(C_2-C_4)$  アルケニルとしては、 $-ビニル$ 、 $-アリル$ 、 $-1$ -ブテニル、 $-2$ -ブテニル、 $-i$ so-ブチレニルなどが挙げられる。

【0387】

「 $=CH(C_2-C_6)$  アルケニル」における $(C_2-C_6)$  アルケニル部分は、上記「 $-(C_2-C_6)$  アルケニル」と同様に定義される。

【0388】

「 $-(C_2-C_6)$  ハロアルケニル」は、 $-(C_2-C_6)$  アルケニルに対する上記定義と同様に、2～6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖状または分枝状の非環状炭化水素で、独立して選択される1、2または3つのハロ基で置換されたものを意味する。

【0389】

「 $-(C_2-C_6)$  ヒドロキシアルケニル」は、 $-(C_2-C_6)$  アルケニルに対する

10

20

30

40

50

上記定義と同様に、2～6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素－炭素二重結合を含む、直鎖状または分枝状の非環状炭化水素で、独立して選択される1、2または3つのヒドロキシル基で置換されたものを意味する。

#### 【0390】

「 $-(C_2-C_{10})$  アルキニル」は、2～10個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素－炭素三重結合を含む直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状および分枝状( $C_2-C_{10}$ )アルキニルとしては、－アセチレニル、－プロピニル、－1－ブチニル、－2－ブチニル、－1－ペンチニル、－2－ペンチニル、－3－メチル－1－ブチニル、－4－ペンチニル、－1－ヘキシニル、－2－ヘキシニル、－5－ヘキシニル、－1－ヘプチニル、－2－ヘプチニル、－6－ヘプチニル、－1－オク

10

チニル、－2－オクチニル、－7－オクチニル、－1－ノニル、－2－ノニル、－8－ノニル、－1－デシニル、－2－デシニル、－9－デシニルなどが挙げられる。

#### 【0391】

「 $-(C_2-C_6)$  アルキニル」は、2～6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素－炭素三重結合を含む直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状および分枝状( $C_2-C_6$ )アルキニルとしては、－エチニル、－プロピニル、－1－ブチニル、－2－ブチニル、－1－ペンチニル、－2－ペンチニル、－3－メチル－1－ブチニル、－4－ペンチニル、－1－ヘキシニル、－2－ヘキシニル、－5－ヘキシニルなどが挙げられる。

20

#### 【0392】

「 $-(C_2-C_6)$  ハロアルキニル」は、2～6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素－炭素三重結合を含む、直鎖状または分枝状の非環状炭化水素で、独立して選択される1、2または3つのハロ基で置換されたものを意味する。

#### 【0393】

「 $-(C_2-C_6)$  ヒドロキシアルキニル」は、2～6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素－炭素三重結合を含む、直鎖状または分枝状の非環状炭化水素で、1、2または3つのヒドロキシル基で置換されたものを意味する。

#### 【0394】

「 $-(C_1-C_6)$  アルコキシ」は、一つ以上のエーテル基かつ1～6個の炭素原子を有する、直鎖状または分枝状の非環状炭化水素を意味する。典型的な直鎖状および分枝状( $C_1-C_6$ )アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどを包含する。

30

#### 【0395】

「 $-(C_1-C_6)$  アルコキシ( $C_1-C_6$ ) アルキル」は、一つ以上のエーテル基かつ $-(C_1-C_6)$  アルキル基に対する上記定義と同様に1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素が、 $-(C_1-C_6)$  アルコキシ基で置換されたものを意味する。

#### 【0396】

「 $-(C_1-C_6)$  アルコキシ( $C_2-C_6$ ) アルケニル」は、 $-(C_2-C_6)$  アルケニル基に対する上記定義と同様に2～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素が、 $-(C_1-C_6)$  アルコキシ基で置換されたものを意味する。

40

#### 【0397】

「 $-(C_1-C_6)$  アルコキシ( $C_2-C_6$ ) アルキニル」は、 $-(C_1-C_6)$  アルコキシ基に対する上記定義と同様に2～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の非環状炭化水素が、 $-(C_2-C_6)$  アルキニル基で置換されたものを意味する。

#### 【0398】

「 $-(C_1-C_6)$  アルキレン」は、1～6個の炭素数、好ましくは1～3の炭素数の直鎖状または分枝状の二価の炭素鎖を意味する。例としては、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンおよびメチルトリメチレンが挙げられる。

#### 【0399】

50

「 $-(C_2-C_6)$  アルケニレン」は、2～6個の炭素数、好ましくは2～4の炭素数の、任意の位置に二重結合を有する、直鎖状または分枝状の二価の炭素鎖を意味する。例としては、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、メチルプロペニレン、ペンテニレンおよびヘキセニレンが挙げられる。

#### 【0400】

「 $-(C_2-C_6)$  アルキニレン」は、2～6個の炭素数、好ましくは2～4の炭素数の、任意の位置に三重結合を有し、さらに任意の位置に二重結合を有していてもよい、直鎖状または分枝状の二価の炭素鎖を意味する。例としては、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレンならびにヘキシニレンが挙げられる。

#### 【0401】

「 $-(C_3-C_8)$  シクロアルキル」は、3～8個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素を意味する。典型的な $(C_3-C_8)$  シクロアルキルとしては、 $-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{シクロブチル}$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{シクロヘキシル}$ 、 $-\text{シクロヘプチル}$ 、および $-\text{シクロオクチル}$ が挙げられる。

#### 【0402】

「 $-N(R_c)-(C_3-C_8)$  シクロアルキル」におけるシクロアルキル部分は、上記「 $-(C_3-C_8)$  シクロアルキル」と同様に定義される。

#### 【0403】

「 $-(C_5-C_8)$  シクロアルケニル」は、環系において少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、および5～8個の炭素原子を有する環状非芳香族炭化水素を意味する。典型的な $(C_5-C_8)$  シクロアルケニルとしては、 $-\text{シクロペンテニル}$ 、 $-\text{シクロペンタジエニル}$ 、 $-\text{シクロヘキセニル}$ 、 $-\text{シクロヘキサジエニル}$ 、 $-\text{シクロヘプテニル}$ 、 $-\text{シクロヘプタジエニル}$ 、 $-\text{シクロヘプタトリエニル}$ 、 $-\text{シクロオクテニル}$ 、 $-\text{シクロオクタジエニル}$ 、 $-\text{シクロオクタトリエニル}$ 、 $-\text{シクロオクタテトラエニル}$ などが挙げられる。

#### 【0404】

「 $-(3\sim7\text{員})$  ヘテロ環」は、飽和、不飽和、非芳香族、または芳香族のいずれかである3～7員単環状ヘテロ環状環を意味する。3員ヘテロ環は1個までのヘテロ原子を含有することができ、4員複素環は2個までのヘテロ原子を含有することができ、5員複素環は4個までのヘテロ原子を含有することができ、6員複素環は4個までのヘテロ原子を含有することができ、7員複素環は5個までのヘテロ原子を含有することができる。ヘテロ原子は、四級化される窒素、酸素、および、スルホキシドおよびスルホンを含む硫黄からそれぞれ独立して選択される。 $-(3\sim7\text{員})$  ヘテロ環は、窒素、または炭素原子によって結合される。典型的な $-(3\sim7\text{員})$  ヘテロ環としては、ピリジン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イミダゾール、トリアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、チアゾール、イソキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール、ピラゾール、テトラゾール、イソチアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1, 3, 5-トリアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、ピロリン、ペペリジン、ピペラジン、チアゾリジン、2, 3-ジヒドロフラン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロピラン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、ジオキサン、チイラン、オキシラン、オキサチオラン、アゼチジン、チアン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジン、ヘキサヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、テトラヒドロピリダジンなどが挙げられる。

#### 【0405】

「 $-N(R_c)-(3\sim7\text{員})$  ヘテロ環」および「 $-S(O)_2-(3\sim7\text{員})$  ヘテロ環」におけるヘテロ環部分は、上記「 $-(3\sim7\text{員})$  ヘテロ環」と同様である。

#### 【0406】

「－（５～１０員）ヘテロアリール」は、単環式および二環式環系を含む５～１０員の芳香族ヘテロ環を意味し、ここで環の１つもしくは両方の少なくとも１つの炭素原子は窒素、酸素、および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置換されている、または環の１つもしくは両方の少なくとも２つの炭素原子は窒素、酸素、および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置換されている。１つの実施形態においては、－（５～１０員）ヘテロアリール環の１つは、少なくとも１つの炭素原子を含有する。他の実施形態においては、－（５～１０員）ヘテロアリール環の両方は、少なくとも１つの炭素原子を含有する。典型的な－（５～１０員）ヘテロアリールとしては、ピリジル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、トリアジニル、シンノリニル、フタラジニルおよびキナゾリニルが挙げられる。

#### 【０４０７】

「－N(R<sub>c</sub>)－（５～１０員）ヘテロアリール」におけるヘテロアリール部分は、上記「－（５～１０員）ヘテロアリール」と同様である。

#### 【０４０８】

「－（５～６員）芳香族ヘテロ環」および「－（５～６員）ヘテロアリール」は、単環式の５または６員の芳香族ヘテロ環を意味し、ここで環の少なくとも１つの炭素原子は窒素、酸素、および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置換されている。一つの実施形態においては、－（５～６員）芳香族ヘテロ環および－（５～６員）ヘテロアリール環の１つは、少なくとも１つの炭素原子を含有する。典型的な－（５～６員）芳香族ヘテロ環としては、ピリジン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イミダゾール、トリアゾール、１，２，３－チアジアゾール、１，３，４－チアジアゾール、１，２，５－チアジアゾール、チアゾール、イソキサゾール、１，２，３－オキサジアゾール、１，３，４－オキサジアゾール、１，２，５－オキサジアゾール、ピラゾール、テトラゾール、イソチアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンならびに１，３，５－トリアジンが挙げられる。

#### 【０４０９】

典型的な－（５～６員）ヘテロアリールとしては、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、１，２，３－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、ならびに１，３，５－トリアジニルが挙げられる。

#### 【０４１０】

「－CH<sub>2</sub>（ハロ）」は、メチル基の水素の１つがハロゲンで置換されたメチル基を意味する。典型的な－CH<sub>2</sub>（ハロ）基としては、－CH<sub>2</sub>F、－CH<sub>2</sub>Cl、－CH<sub>2</sub>Br、および－CH<sub>2</sub>Iが挙げられる。

#### 【０４１１】

「－CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>（ハロ）」は、エチル基の水素の１つがハロゲンで置換されたエチル基を意味する。典型的な－CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>（ハロ）基としては、－CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、－CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Brおよび－CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Iが挙げられる。

#### 【０４１２】

「－CH（ハロ）<sub>2</sub>」は、メチル基の水素の２つがハロゲンで置換されたメチル基を意味する。典型的な－CH（ハロ）<sub>2</sub>基としては、－CHF<sub>2</sub>、－CHCl<sub>2</sub>、－CHBr<sub>2</sub>、－CHBrCl、－CHClI、および－CHI<sub>2</sub>が挙げられる。

#### 【０４１３】

「－CH<sub>2</sub>CH（ハロ）<sub>2</sub>」は、エチル基の水素の２つがハロゲンで置換されたエチル基を意味する。典型的な－CH<sub>2</sub>CH（ハロ）<sub>2</sub>基としては、－CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、－CH

10

20

30

40

50

$2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBrCl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHClI}$  および  $-\text{CHI}_2$  が挙げられる。

【0414】

「 $-\text{C}(\text{ハロ})_3$ 」は、メチル基の全ての水素がハロゲンで置換されたメチル基を意味する。典型的な  $-\text{C}(\text{ハロ})_3$  基としては、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、および  $-\text{CI}_3$  が挙げられる。

【0415】

「 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{ハロ})_3$ 」は、エチル基の水素の3つがハロゲンで置換されたエチル基を意味する。典型的な  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{ハロ})_3$  基としては、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$  および  $-\text{CH}_2\text{CI}_3$  が挙げられる。

10

【0416】

「 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{ハロ})_3$ 」における  $\text{C}(\text{ハロ})_3$  部分は、上記「 $-\text{C}(\text{ハロ})_3$ 」と同様である。

【0417】

「 $-\text{OCH}_2(\text{ハロ})$ 」は、メチル基の水素の1つがハロゲンで置換されたメチル基を意味する。典型的な  $-\text{OCH}_2(\text{ハロ})$  基としては、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、および  $-\text{OCH}_2\text{I}$  が挙げられる。

【0418】

「 $-\text{OCH}(\text{ハロ})_2$ 」は、メチル基の水素の2つがハロゲンで置換されたメチル基を意味する。典型的な  $-\text{OCH}(\text{ハロ})_2$  基としては、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHBrCl}$ 、 $-\text{OCHClI}$ 、および  $-\text{OCHI}_2$  が挙げられる。

20

【0419】

「 $-\text{OC}(\text{ハロ})_3$ 」は、メチル基の全ての水素がハロゲンで置換されたメチル基を意味する。典型的な  $-\text{OC}(\text{ハロ})_3$  基としては、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、および  $-\text{OCI}_3$  が挙げられる。

【0420】

「ハロゲン」または「ハロ」は  $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、または  $-\text{I}$  を意味する。

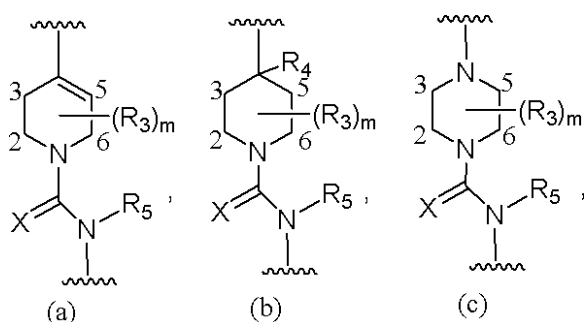
【0421】

本明細書で使用される「 $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  架橋」は、連結した二環式の環系を形成するために、式(a)、(b)および/または(c)の化合物の1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、ピペリジンまたはピペラジン環の2原子を連結する2~6個の炭素原子を有する炭化水素鎖を意味する。ピペリジン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンまたはピペラジン環での連結位置を以下に示す：

30

【0422】

【化74】



40

【0423】

例えば、本発明の化合物はピペリジン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンまたはピペラジン環（二つの  $\text{R}_3$  基は一緒になって  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  架橋を形成しうる）の2位と6位で連結した  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  架橋を含みうる。二つの  $\text{R}_3$  基が一緒になって  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$

50

6) 架橋を形成しうる化合物は、以下の環系からなる化合物を包含する： 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-エン、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-6-エン、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3, 6-ジエン、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-6-エン、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-3-エン、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-6-エン、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-3, 6-ジエン、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-3, 7-ジエン、3, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン、3, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-6-エン、3, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-7-エン、10-アザビシクロ [4. 3. 1] デカン、10-アザビシクロ [4. 3. 1] デカ-8-エン、8, 10-ジアザビシクロ [4. 3. 1] デカン、8, 10-ジアザビシクロ [4. 3. 1] デカ-3-エン、8, 10-ジアザビシクロ [4. 3. 1] デカ-4-エン、8-アザビシクロ [4. 3. 1] デカ-4-エン、8-アザビシクロ [4. 3. 1] デカ-3-エン、8-アザビシクロ [4. 3. 1] デカ-2, 6 (10)-ジエン、8-アザビシクロ [4. 3. 1] デカ-3, 6 (10)-ジエン、8-アザビシクロ [4. 3. 1] デカ-4, 6 (10)-ジエン、11-アザビシクロ [5. 3. 1] ウンデカン、11-アザビシクロ [5. 3. 1] ウンデカ-8-エン、9, 11-ジアザビシクロ [5. 3. 1] ウンデカン、12-アザビシクロ [6. 3. 1] ドデカン、12-アザビシクロ [6. 3. 1] ドデカ-9-エン、および10, 12-ジアザビシクロ [6. 3. 1] ドデカン。

#### 【0424】

本明細書で使用される「(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) アルキレンジオキシ架橋」は、-OCH<sub>2</sub>O-架橋および-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-架橋を意味する。

#### 【0425】

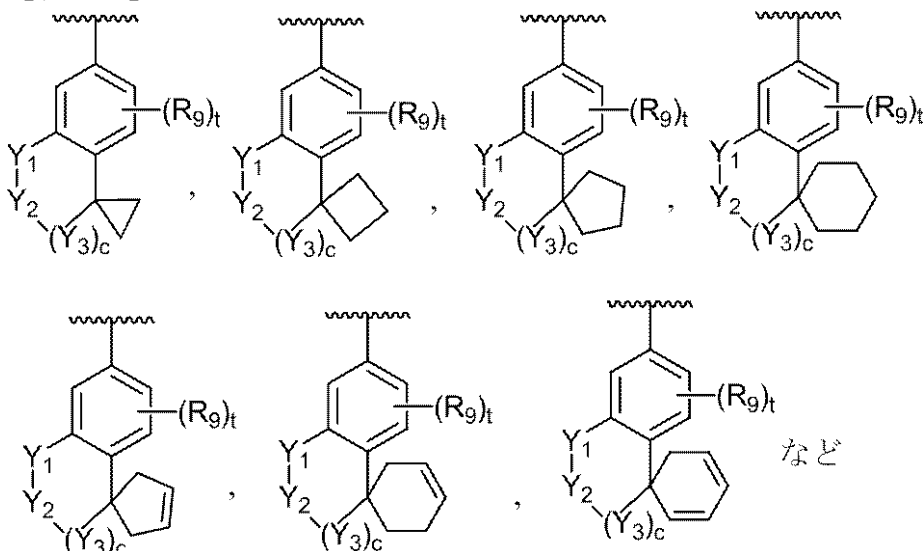
本明細書で使用される「(3~8員)炭素環」は、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルカン環および(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルケン環を意味し、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプテン、シクロオクテンなどが挙げられる。

#### 【0426】

Y aおよびY bが結合する炭素と一緒に3~8員の炭素環を形成する化合物の例として、下記を含む化合物が挙げられる：

#### 【0427】

#### 【化75】



10

20

30

40

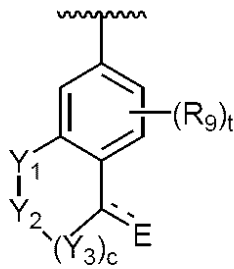
50

【0428】

A r<sub>2</sub> 基に関連して、

【0429】

【化76a】



10

【0430】

【化76】

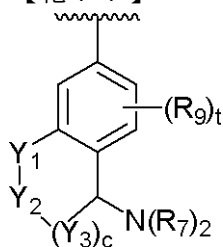


20

が  $-N(R_7)_2$  であるとき、上記 A r<sub>2</sub> 基の破線は存在しないと解されるべきである、すなわち、A r<sub>2</sub> 基は、

【0431】

【化77】



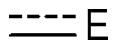
30

【0432】

(式中、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、R<sub>9</sub>、cおよびt は、式Iの化合物に対する上記定義と同様である)である。

【0433】

【化77a】



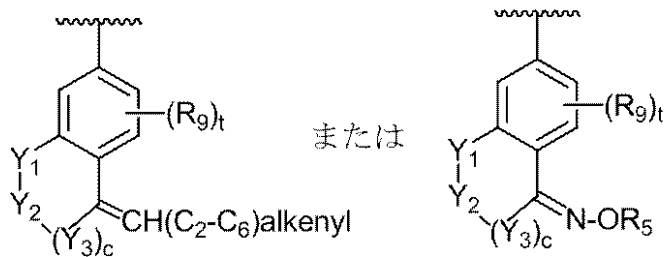
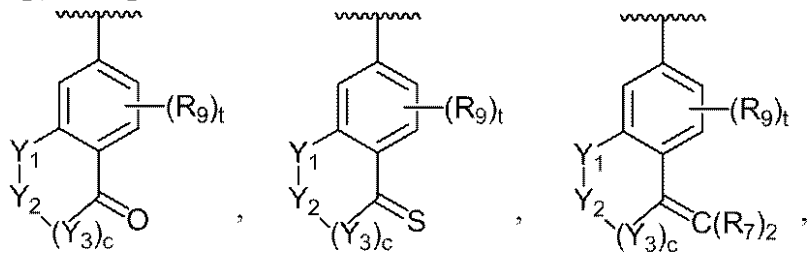
【0434】

が  $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R_7)_2$ 、 $=CH(C_2-C_6)$  アルケニル、または  $=N-OR_5$  であるとき、上記 A r<sub>2</sub> 基の破線は存在すると解されるべきである、すなわち、A r<sub>2</sub> 基は、

【0435】

40

【化 7 8】



10

【0 4 3 6】

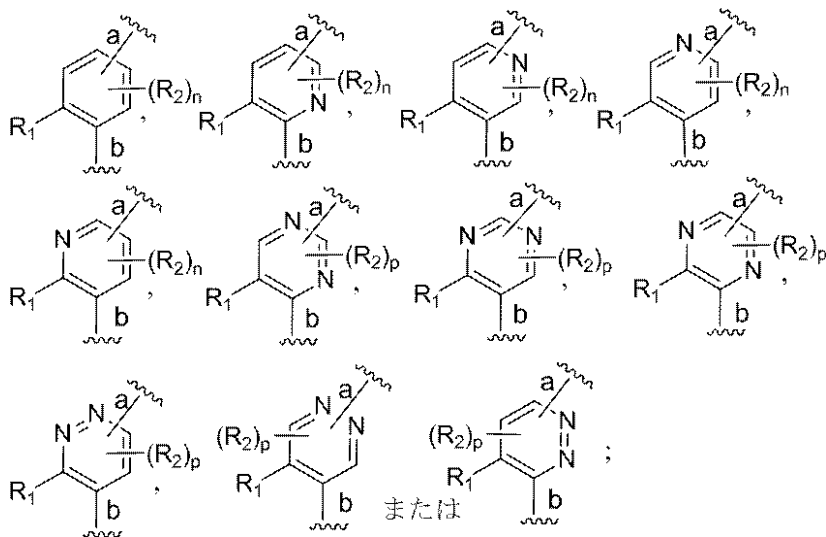
(それぞれ、式中、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $R_9$ 、 $c$ および $t$  は、式 I の化合物に対する上 20  
記定義と同様である)である。

【0 4 3 7】

「 $A r_1$ 」は、

【0 4 3 8】

【化 7 9】



30

【0 4 3 9】

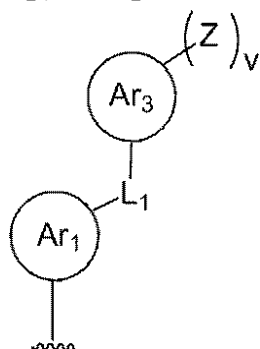
「結合 a」が  $L_1$  に結合し、「結合 b」が Y に結合することを意味する 40  
。

【0 4 4 0】

「 $A r_1$ 」はフェニル基」という用語は、

【0 4 4 1】

【化 8 0】



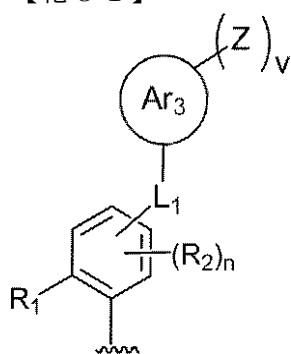
10

【 0 4 4 2】

が、

【 0 4 4 3】

【化 8 1】



20

【 0 4 4 4】

であることを意味し、 $Ar_3$ 、 $L_1$ 、 $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $n$ および $v$ は、式 I の化合物に対する上記定義と同様である。

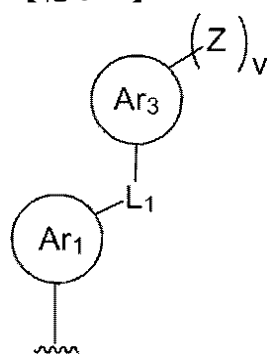
30

【 0 4 4 5】

「 $Ar_1$  はピリジル基」という用語は、

【 0 4 4 6】

【化 8 2】



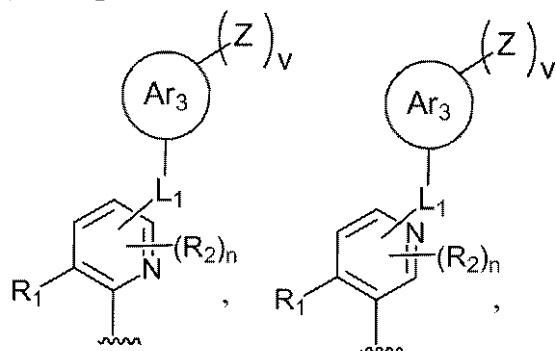
40

【 0 4 4 7】

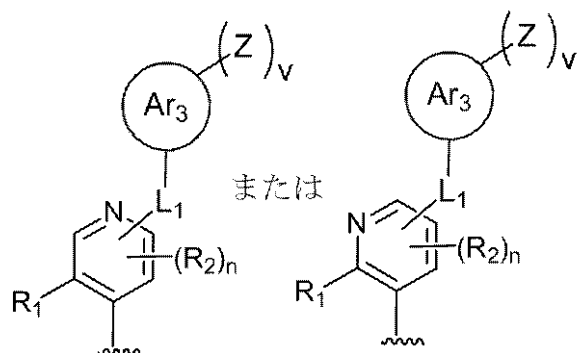
が、

【 0 4 4 8】

【化 8 3】



10



20

【0449】

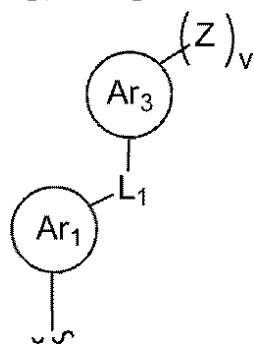
であることを意味し、 $Ar_3$ 、 $L_1$ 、 $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $n$ および $v$ は、式 I の化合物に対する上記定義と同様である。

【0450】

「 $Ar_1$  はピラジニル基」という用語は、

【0451】

【化 8 4】



30

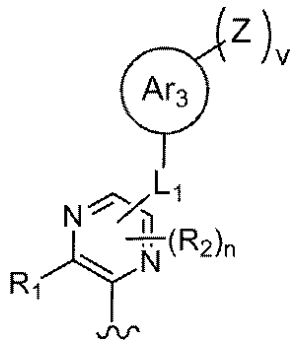
【0452】

が、

【0453】

40

【化 8 5】



10

【0 4 5 4】

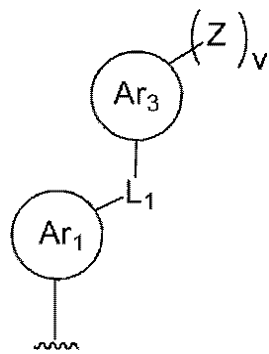
であることを意味し、 $Ar_3$ 、 $L_1$ 、 $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $n$ および $v$ は、式 I の化合物に対する上記定義と同様である。

【0 4 5 5】

「 $Ar_1$  はピリジニル基」という用語は、

【0 4 5 6】

【化 8 6】



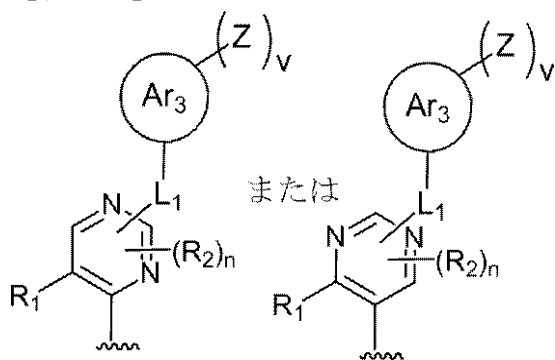
20

【0 4 5 7】

が、

【0 4 5 8】

【化 8 7】



40

【0 4 5 9】

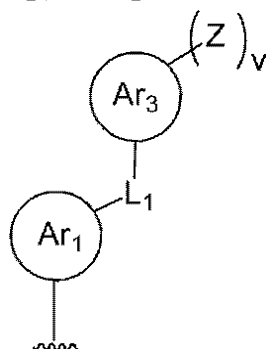
であることを意味し、 $Ar_3$ 、 $L_1$ 、 $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $n$ および $v$ は、式 I の化合物に対する上記定義と同様である。

【0 4 6 0】

「 $Ar_1$  はピリダジニル基」という用語は、

【0 4 6 1】

【化 8 8】



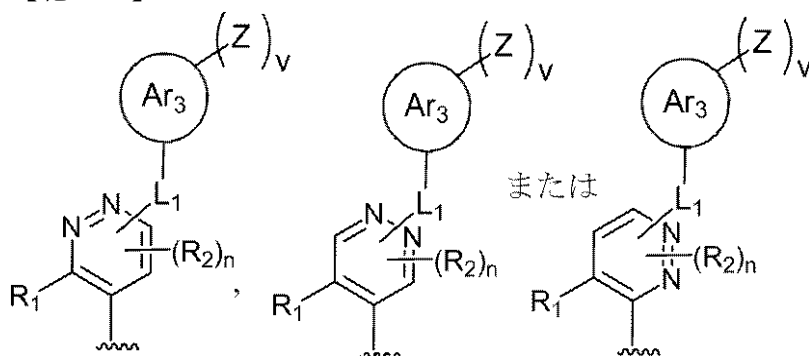
10

【0 4 6 2】

が、

【0 4 6 3】

【化 8 9】



20

【0 4 6 4】

であることを意味し、 $Ar_3$ 、 $L_1$ 、 $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $n$ および $v$ は、式 I の化合物に対する上記定義と同様である。

【0 4 6 5】

「 $Y_1$ 、 $Y_2$  または  $Y_3$  のうち一つだけ O でもよい」という用語は、 $Y_1$ 、 $Y_2$  または  $Y_3$  のうち一つだけが O でもよいという意味である。

30

【0 4 6 6】

「 $Y_1$ 、 $Y_2$  または  $Y_3$  のうち二つまでは N でもよい」という用語は、 $Y_1$ 、 $Y_2$  または  $Y_3$  のうち一つか二つは N でもよいという意味である。

【0 4 6 7】

「動物」という用語は、限定はされないが、ウシ、サル、ヒヒ、チンパンジー、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、およびヒトが含まれる。

【0 4 6 8】

本明細書で用いられる用語「製薬的に許容される誘導体」は、例えば、本発明の式 I の化合物のいずれかの製薬的に許容される塩、溶媒和物、放射性標識体、立体異性体、鏡像体、ジアステレオマー、他の立体異性体、ラセミ混合物、幾何学的異性体、および／または互変異性体を包含する。

40

【0 4 6 9】

一つの実施形態において、製薬的に許容される誘導体は、例えば本発明の式 I の化合物の製薬的に許容される塩、溶媒和物、放射性標識体、立体異性体、光学異性体、ジアステレオマー、他の立体異性体、ラセミ混合物、幾何学的異性体、および／または互変異性体である。他の実施形態において、製薬的に許容される誘導体は、例えば本発明の式 I の化合物の製薬的に許容される塩、放射性標識体、立体異性体、光学異性体、ジアステレオマ

50

一、他の立体異性体、ラセミ混合物、幾何学的異性体、および／または互変異性体である。他の実施形態において、製薬的に許容される誘導体は、例えば本発明の式 I の化合物の製薬的に許容される塩、放射性標識体、立体異性体、光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ混合物、幾何学的異性体、および／または互変異性体である。他の実施形態において、製薬的に許容される誘導体は、例えば本発明の式 I の化合物の製薬的に許容される塩である。

#### 【0470】

本明細書で用いられる用語「製薬的に許容される塩」は、式 I の化合物から調製されるいずれかの製薬的に許容される塩であり、式 I の化合物の一つの酸、および窒素基のような塩基性官能基から形成される塩を包含する。例示的な塩としては、限定はされないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸（すなわち、1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）塩が包含される。「製薬的に許容される塩」という用語は、また、酸性官能基、例えばカルボキシル酸性官能基を有する式 I の化合物および製薬的に許容される無機または有機の塩基から調製される塩を包含する。適当な塩基としては、限定はされないが、ナトリウム、カリウム、セリウムおよびリチウムのようなアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；他の金属、例えばアルミニウムおよび亜鉛の水酸化物；アンモニアおよび有機アミン、例えば非置換またはヒドロキシ置換のモノー、ジー、またはトリアルキルアミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；ピコリン；N-メチル-N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノー、ビスー、またはトリスー（2-ヒドロキシ-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアミン)、例えば、モノー、ビスー、またはトリスー（2-ヒドロキシエチル）アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、またはトリスー（ヒドロキシメチル）メチルアミン、N, N-ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル-N-(ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル)-アミン、例えばN, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン、またはトリ-(2-ヒドロキシエチル)アミン；N-メチル-D-グルカミン；およびアルギニン、リジン等のアミノ酸が包含される。当業者は、例えば、式 I の化合物の酸付加塩は、様々な既知の方法を利用して、化合物と適当な酸の反応により調製されると認識するであろう。

#### 【0471】

式 I の化合物は、式 I の化合物の全ての溶媒和物を包含する。「溶媒和物」は、当該技術分野で周知であり、式 I の化合物と溶媒分子が化合、物理的結合および／または溶媒化したものであり、例えば、式 I の化合物の分子に対する溶媒分子の比率が2:1、1:1または1:2であるとき、それぞれジ溶媒和、モノ溶媒和またはヘミ溶媒和となる。物理的結合は、水素結合を含む様々な程度のイオンおよび共有結合性の結合を包含する。特定の事例において、例えば、一つ以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子の中に取り込まれているとき、溶媒和物は単離することができる。このように、本明細書で使用される「溶媒和」は、溶液相および単離可能な溶媒和の両方を包含する。本発明の式 I の化合物は、水、メタノール、エタノールなどの製薬的に許容される溶媒で溶媒和された形態として存在し得る。また、本発明は、式 I の化合物の溶媒和された、および溶媒和されていない、両形態を包含することを意図する。「水和物」は、溶媒和物の特定のサブグループに関する。例えば、溶媒分子が水であれば、水和物は本発明の溶媒和物に包含される。溶媒和物の調製は、当該技術分野で周知である。例えば、M. カイラ (M. Caira) らの、J. Pharmaceut. Sci., 93 (3): 601-611 頁 (2004 年) には、フルコナゾールと酢酸エチルおよびフルコナゾールと水の溶媒和物の調製が記

10

20

30

40

50

載されている。溶媒和物、ヘミ溶媒和物、水和物などの同様の調製が、E. C. バントナー (E. C. van Tonder) らの、AAPS Pharm. Sci. Tech. 5 (1), article 12 頁 (2004 年)、および A. L. ビンガム (A. L. Bingham) らの、Chem. Commun., 603-604 頁 (2001 年) に記載されている。典型的な、制限されない、工程としては、式 I の化合物を約 20℃～約 25℃の温度で望ましい量の望ましい溶媒 (有機物、水またはそれらの混合物) に溶解し、結晶を形成するために十分な速度で溶液を冷却し、既知の方法、例えば、濾過によって結晶を単離することが包含される。分析技術、例えば、赤外線分光法は、溶媒和物の結晶中の溶媒の存在を示すために使用され得る。

## 【0472】

本明細書に記載された本発明は、本発明の化合物のすべてのプロドラッグをも包含することを意味する。「プロドラッグ」は当該技術分野で周知であり、いずれの製薬的な活性を必ずしも保有しているものの、生体内で、活性を有する親薬物を放出する、共有結合性の担体であると考えられる。一般的に、そのようなプロドラッグは、例えば代謝によって生体内で容易に要求される式 I の化合物へと変換可能な、式 I の化合物の機能的な誘導体である得る。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための通常の方法は、例えば、Design of Prodrugs, H. バンガード (H. Bundgaard) 編集、Elsevier (1985 年) ; 「Drug and Enzyme Targeting, Part A,」, K. ウィダー (K. Widder) ら編集、Vol. 112 in Methods in Enzymology, Academic Press (1985 年) ; バンガード (Bundgaard), 「Design and Application of Prodrugs,」 Chapter 5 (113-191 頁) in A Textbook of Drug Design and Development, P. クログスガードーラーセン (P. Krosggaard-Larsen) および H. バンガード (H. Bundgaard) 編集、Harwood Academic Publishers (1991 年) ; バンガード (Bundgaard) ら、Adv. Drug Delivery Revs. 8:1-38 頁 (1992 年) ; バンガード (Bundgaard) ら、J. Pharmaceut. Sci. 77:285 頁 (1988 年) ; ならびにカケヤ (Kakeya) ら、Chem. Pharm. Bull. 32:692 頁 (1984 年) に記載されている。

## 【0473】

さらに、式 I の化合物の一つ以上の水素、炭素または他の原子は、水素、炭素または他の原子の同位体で置換され得る。式 I の化合物は、式 I の化合物のすべての放射性標識体を包含する。式 I の化合物のそのような「放射性標識化」、「放射性標識体」などは、それぞれが本発明に包含され、代謝薬物動態研究ならびに結合アッセイにおける研究および/または診断ツールとして有用である。本発明の式 I の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、および  $^{36}\text{Cl}$  のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素が包含される。本発明の放射性標識化合物は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式 I のトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式 I の特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えば Pd/C の存在下、塩基の存在または非存在下で、式 I の化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含してもよい。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、「Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A)」, Chapter 6 (1987 年). を参照にできる。 $^{14}\text{C}$ -標識化合物は、 $^{14}\text{C}$  炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

## 【0474】

式 I の化合物は、一つ以上の非対称中心を有することができ、それゆえに鏡像体、ジアステレオマー、および他の立体異性体構造を生じさせる。式 I の化合物は、ラセミ体および分割体またはそれらの混合物と同様に、すべてのとり得る構造を包含する。式 I の化合物がオレフィンの二重結合または他の幾何学的な非対称中心を有するとき、他に特に規定がなければ、すべての「幾何異性体」、例えば、E および Z 両方の幾何異性体を含むことを意味する。全ての「互変異性体」、例えば、ケト-エノール、アミド-イミド酸、ラクタム-ラクチム、エナミン-イミン、アミン-イミン、およびエナミン-エニミン互変異性体は、同様に本発明に含まれていることを意味している。

#### 【0475】

本明細書で使用される「立体異性体」、「立体異性体構造」などの用語は、原子の幾何学的位置のみが異なる個々の分子の全ての異性体に対する一般的用語である。それは、鏡像体、およびお互いに鏡像体の関係にない、二つ以上の不斉中心を有する化合物の異性体である「ジアステレオマー」を包含する。

10

#### 【0476】

「不斉中心」という用語は、四つの異なる基が置換した炭素原子をいう。

#### 【0477】

「鏡像体」または「鏡像体の」という用語は、鏡像上で重なり合うことができない分子をいい、それゆえ、鏡像体が偏光面を一方方向に回転し、その鏡像体が偏光面を反対方向に回転する光学活性な分子である。

#### 【0478】

20

「ラセミの」という用語は、光学不活性な、それぞれの鏡像体が同割合で存在する混合物をいう。

#### 【0479】

「分割」という用語は、分子の二つの鏡像体構造の一つを、分離、濃縮または減少することである。

#### 【0480】

式 I の化合物の光学異性体は、キラルクロマトグラフィー、または光学活性な酸もしくは塩基からのジアステレオマー塩の形成のような、既知の技術によって得ることができる。

#### 【0481】

30

光学純度は、式：

#### 【0482】

#### 【数1】

$$\% ee = \left[ \frac{\text{主要な鏡像異性体(mol)} - \text{少量な鏡像異性体(mol)}}{\text{主要な鏡像異性体(mol)} + \text{少量な鏡像異性体(mol)}} \right] \times 100\%$$

によって定義される、鏡像体過剰率（% ee）で表すことができる。

#### 【0483】

「有効量」という用語が式 I の化合物と関連して用いられる場合は、（a）「疾患」を治療または予防する、または（b）細胞中の TRPV1 を阻害する、ために有効な量を意味する。

40

#### 【0484】

「有効量」という用語が別の治療剤と関連して用いられる場合は、治療剤の治療効果を提供するための量を意味する。

#### 【0485】

「治療指数」という用語は、効果的な投与量と副作用を引き起こす投与量の差を意味する。

#### 【0486】

第一の基が、一つまたはそれ以上の第二の基で置換される場合は、第一の基の一つまた

50

はそれ以上の水素原子が、対応する数の第二の基と置き換わる。第二の基の数が二つまたはそれより多い場合、それぞれの第二の基は、同一か、または異なってもよい。一つの実施形態において、第二の基の数は一または二である。他の実施形態では、第二の基の数は一である。

【0487】

「Py」という用語は、ピリジンを意味する。

【0488】

「Ph」という用語は、フェニルを意味する。

【0489】

「Me」という用語は、メチルを意味する。

10

【0490】

「Bn」という用語は、ベンジルを意味する。

【0491】

「Ms」という用語は、メタンスルホニルを意味する。

【0492】

「i-Pr」という用語は、イソプロピルを意味する。

【0493】

「Et」という用語は、エチルを意味する。

【0494】

「Boc」という用語は、tert-ブチルオキシカルボニルを意味する。

20

【0495】

「TBS」という用語は、tert-ブチルジメチルシリルを意味する。

【0496】

「AcOH」という用語は、酢酸を意味する。

【0497】

「AIBN」という用語は、アゾビスイソブチロニトリルを意味する。

【0498】

「t-BME」という用語はtert-ブチルメチルエーテル、すなわち、2-メトキシ-2-メチルプロパンを意味する。

【0499】

30

「CME」という用語は、シクロペンチルメチルエーテル、すなわち、メトキシシクロペンタンを意味する。

【0500】

「CPME」という用語は、シクロペンチルメチルエーテルを意味する。

【0501】

「DBU」という用語は、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンを意味する。

【0502】

「DEE」という用語は、ジエチルエーテル、すなわち、エトキシエタンを意味する。

【0503】

40

「DIBALH」という用語は、水素化ジイソブチルアルミニウムを意味する。

【0504】

「DIEA」という用語は、N, N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN-エチルジイソプロピルアミン、すなわち、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを意味する。

【0505】

「DIPEA」という用語は、N, N-ジイソプロピルエチルアミンを意味する。

【0506】

「DME」という用語は、1, 2-ジメトキシエタン、すなわち、エチレングリコールジメチルエーテルを意味する。

50

## 【0507】

「DMF」という用語は、N， N－ジメチルホルムアミドを意味する。

## 【0508】

「DMSO」という用語はジメチルスルホキシド、すなわち、メチルスルフィニルメタンを意味する。

## 【0509】

「EtOH」という用語は、エタノール、すなわち、エチルアルコールを意味する。

## 【0510】

「EtOAc」という用語は、酢酸エチルを意味する。

## 【0511】

「HATU」という用語は、O－（7－アザ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リン酸塩を意味する。

10

## 【0512】

「MeOH」という用語は、メタノール、すなわち、メチルアルコールを意味する。

## 【0513】

「NaHMDS」という用語は、ナトリウムヘキサメチルジシラジドを意味する。

## 【0514】

「NMP」という用語は、N－メチルピロリドンに意味する。

## 【0515】

「TBAF」という用語は、フッ化テトラ－nブチルアンモニウムを意味する。

20

## 【0516】

「t-BuOH」という用語はtert－ブチルアルコール、すなわち、2－メチルプロパン－2－オール）を意味する。

## 【0517】

「TBTU」という用語は、2－（1H－ベンゾトリアゾール－1－イル）－1， 1， 3， 3－テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩を意味する。

## 【0518】

「THF」という用語は、テトラヒドロフランを意味する。

## 【0519】

「UI」という用語は、尿失禁を意味する。

30

## 【0520】

「IBD」という用語は、炎症性腸疾患を意味する。

## 【0521】

「IBS」という用語は、過敏性腸症候群を意味する。

## 【0522】

「ALS」という用語は、筋萎縮性側索硬化症を意味する。

## 【0523】

「の治療」、「治療すること」等の用語は、「疾患」またはその症状の改善または停止を包含する。

## 【0524】

一つの実施形態において、治療は、例えば「疾患」またはその症状の発現の全体的な頻度を減少するなどの、阻害を包含する。

40

## 【0525】

「の予防」、「予防」等の用語は、「疾患」またはその症状の発現の回避を包含する。

## 【0526】

式Iの化合物の製造方法

スキーム1. 1

## 【0527】

50

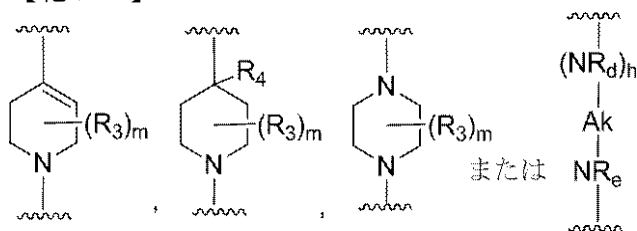
The reaction scheme shows the cross-coupling of two aryl groups. Reactant **i** is an aryl group  $Ar_1$  attached to a leaving group  $L$  and a substituent  $L'$ . Reactant **ii** is an aryl group  $Ar_3$  attached to a boronate ester group  $-B(OR)_2$  via a linker  $L_1$ , and also carrying a substituent  $(Z)_v$ . The reaction is catalyzed by  $PdCl_2(dppf)$  in the presence of  $Na_2CO_3$  to yield product **iii**, where  $Ar_1$  and  $Ar_3$  are coupled via linker  $L_1$ , with  $L$  and  $(Z)_v$  remaining on their respective rings.

式 i の化合物の THF、トルエン、エタノール、DME、1, 4-ジオキサン、それらの混合溶媒などによる溶液に、1-1.2 当量の式 i i の化合物、0.01-0.1 当量の  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、および 2-5 当量の炭酸ナトリウム (2 M 水溶液) を、室温で窒素下添加する。次に、反応混合物を 70-90℃まで加熱する。70-90℃で 1-6 時間攪拌した後、反応混合物を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  でクエンチし、酢酸エチルで希釈する。結果として得られる有機層を分離し、水層より酢酸エチル、DEEなどで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{MgSO}_4$ などで乾燥し、真空濃縮する。式 i i i の化合物を得るために、結果として得られる産物についてシリカゲルゲルによるクロマトグラフィーか再結晶を行う。

iii + iv → v

【 0 5 3 2 】

【化 9 2】



【0 5 3 3】

10

Rは(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>)アルキル、ならびにAr<sub>1</sub>、Ar<sub>3</sub>、R<sub>1</sub>、L<sub>1</sub>、Y、Zおよびvは式Iの化合物に対して上記で定義された通り。)

式iiiの化合物のTHFまたはジオキサン溶液およびEtOHに、1－3当量の式ivの化合物、0.01－0.1当量のPdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、および2－5当量の炭酸カリウムを添加する。次に、反応混合物を25－85℃まで加熱する。25－85℃で3－24時間攪拌した後、反応混合物を水中でクエンチし、酢酸エチル、DEEなどで抽出する。結果として得られる有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、MgSO<sub>4</sub>などで乾燥し、真空濃縮する。式vの化合物を得るために、結果として得られる産物についてシリカゲルによるクロマトグラフィーか再結晶を行う。

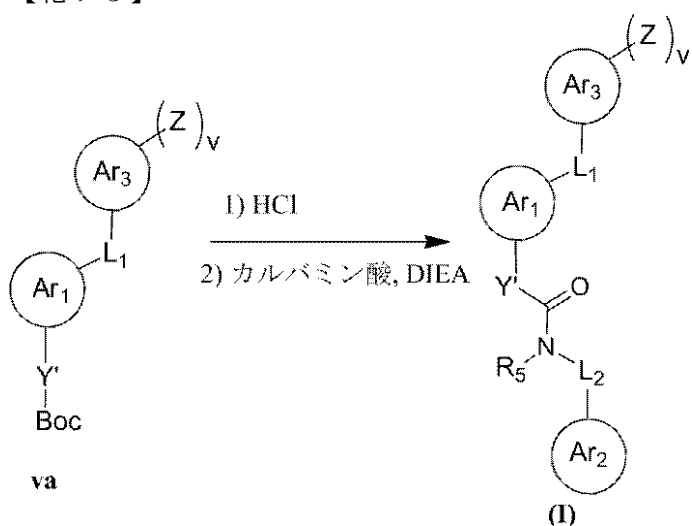
【0 5 3 4】

20

スキーム 1. 3

【0 5 3 5】

【化 9 3】



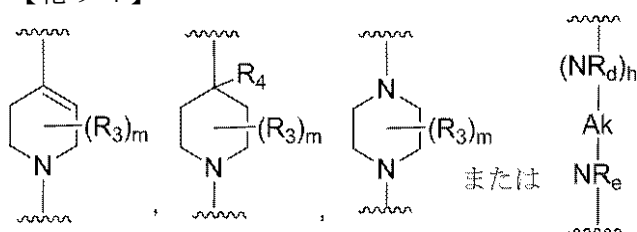
30

【0 5 3 6】

(式中、Y'は、

【0 5 3 7】

【化 9 4】



40

50

## 【0538】

ならびに  $Ar_1$ 、 $Ar_2$ 、 $Ar_3$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $Z$  および  $v$  は式 I の化合物に対して上記で定義された通り。) )

式 va の化合物の  $CH_2Cl_2$  溶液に、室温で過剰量の  $HCl$  の 4 N ジオキサン溶液を添加する。1-2 時間撹拌した後、反応混合液を真空濃縮する。残留物はさらには精製せず、次の反応に用いる。

## 【0539】

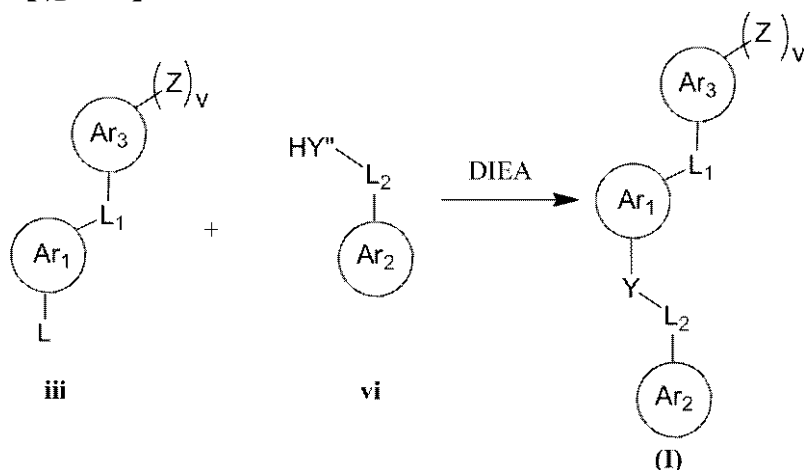
粗生成物の  $CH_2Cl_2$  懸濁液に 1-5 当量の  $DIEA$  および 1-3 当量のカルバミン酸を室温で窒素下添加する。室温で終夜撹拌した後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで希釈する。結果として得られる有機層を分離し、水層より酢酸エチル、 $DEE$  など抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ 、 $MgSO_4$  など乾燥し、真空濃縮する。式 I の化合物を得るために、結果として得られる産物についてシリカゲルによるクロマトグラフィーか再結晶を行う。

## 【0540】

## スキーム 2

## 【0541】

## 【化95】

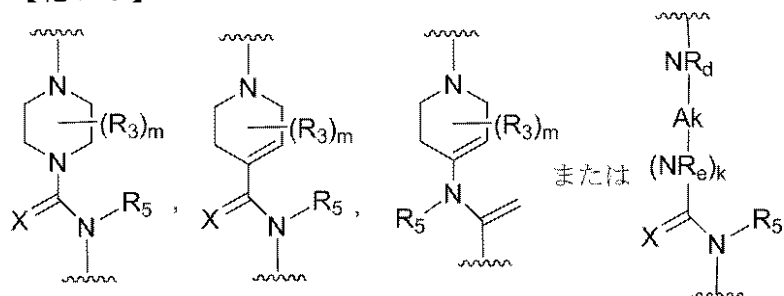


## 【0542】

(式中、 $L$  はハロゲンなどの脱離基、 $Y'$  は、

## 【0543】

## 【化96】



## 【0544】

ならびに  $Ar_1$ 、 $Ar_2$ 、 $Ar_3$ 、 $Y$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $Z$  および  $v$  は式 I の化合物に対して

上記で定義された通り。)

式 i i i の化合物の NMP 溶液に、1. 5-5 当量の式 v i の化合物および 2-5 当量の DIEA を室温で窒素下添加する。次に、反応混合液をマイクロウェーブで 100-120℃ に加熱する。100-120℃ で 1-5 時間攪拌後、反応混合液を水でクエンチし、酢酸エチル、DEE などで抽出する。結果として得られる有機層は水および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、MgSO<sub>4</sub> などで乾燥し、真空濃縮する。式 I の化合物を得るために、結果として得られる産物についてシリカゲルゲルによるクロマトグラフィーか再結晶を行う。

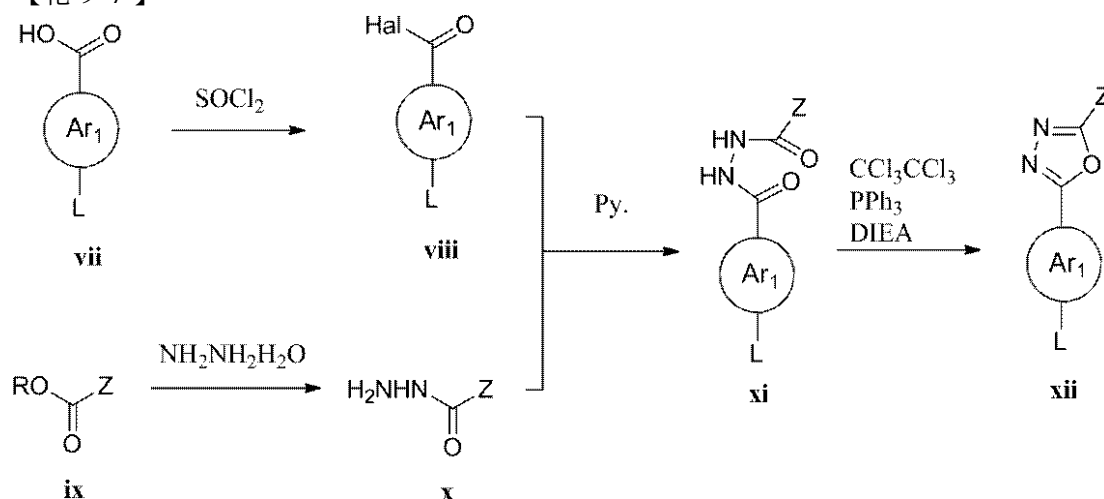
【0545】

10

スキーム 3

【0546】

【化97】



20

【0547】

(式中、L はハロゲンなどの脱離基、Hal はハロゲン、R は (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、ならびに Ar<sub>1</sub>、R<sub>1</sub> および Z は式 I の化合物に対して上記で定義された通り。)

30

式 v i i の化合物のトルエン、エタノール、DME、1, 4-ジオキサン、THF、それらの混合溶媒などによる溶液に、1-3 当量の SOCl<sub>2</sub>、0.01-0.03 当量の DMF を 25℃ で添加し、1-8 時間還流温度にする。次に、反応混合物を真空濃縮する。

【0548】

式 i x の化合物の EtOH、MeOH などによる溶液に、5-15 当量の NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O を 25-90℃ で 1-8 時間添加する。次に、反応混合液を水でクエンチし、酢酸エチル、DEE などで抽出する。結果として得られる有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、MgSO<sub>4</sub> などで乾燥し、真空濃縮する。

40

【0549】

式 v i i i の化合物のトルエン、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> などによる溶液に、3-8 当量のピリジン、NEt<sub>3</sub> などを添加し、次に 1-1.2 当量の式 x の化合物の THF、DEE、t-BME、CME などによる溶液を 0℃ で滴下ロートで窒素下滴下する。1-3 時間攪拌した後、反応混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、酢酸エチル、DEE などで抽出する。結果として得られる有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、MgSO<sub>4</sub> などで乾燥し、真空濃縮する。

【0550】

粗生成物の CH<sub>3</sub>CN 溶液に 3-8 当量の DIEA、1-2 当量の PPh<sub>3</sub>、1-1.5 当量のペルクロロエタンを 0℃ で窒素下添加する。3-6 時間攪拌した後、反応混合液

50

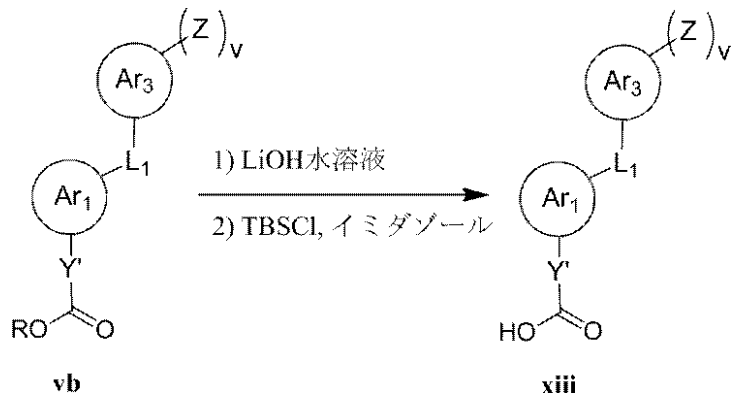
を水でクエンチし、酢酸エチル、D E Eなどで抽出する。結果として得られる有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{MgSO}_4$ などで乾燥し、真空濃縮する。式 x i i i の化合物を得るために、結果として得られる産物についてシリカゲルゲルによるクロマトグラフィーを行う。

【0551】

スキーム 4

【0552】

【化98】

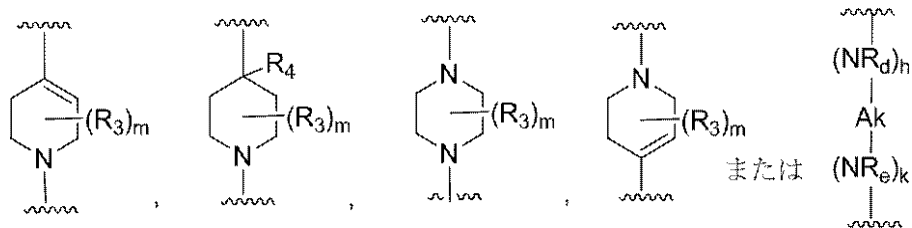


【0553】

(式中、Rは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、Y'は、

【0554】

【化99】



【0555】

ならびにAr<sub>1</sub>、Ar<sub>3</sub>、Y、L<sub>1</sub>、Zおよびvは式Iの化合物に対して上記で定義された通り。)

化合物vbのTHF溶液およびEtOHまたはDMSOに1.5 - 2当量のLiOH水溶液を室温で窒素下添加する。室温で終夜攪拌した後、反応混合物を1MのHCl水溶液でクエンチし、酢酸エチル、D E Eなどで抽出する。結果として得られる有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{MgSO}_4$ などで乾燥し、真空濃縮する。残留物はさらには精製せず、次の反応に用いる。

【0556】

結果として得られる粗化合物のTHF溶液に、3当量のイミダゾールおよび2 - 3当量のTBSClを室温で窒素下添加する。室温で0.5 - 3時間攪拌後、反応混合液を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液でクエンチし、酢酸エチル、D E Eなどで抽出する。結果として得られる有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{MgSO}_4$ などで乾燥し、真空濃縮する。結果として得られる産物xiiiは、さらには精製せず、次の反応、例えばスキーム6の反応に用いることができる。

【0557】

10

20

30

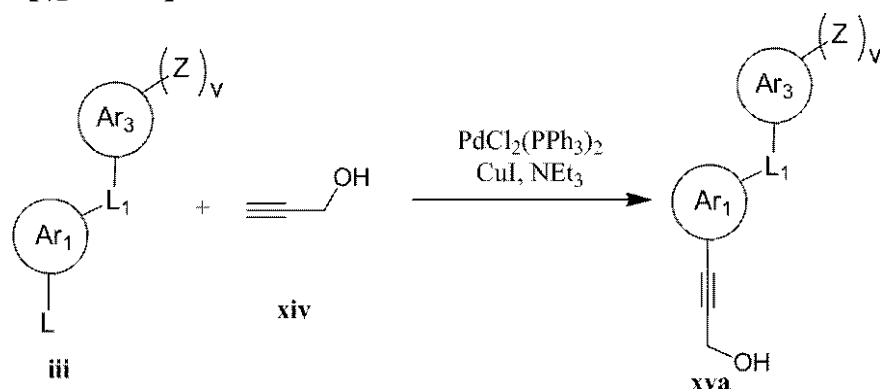
40

50

スキーム 5. 1

【0558】

【化100】



10

【0559】

(式中、 $L$ はハロゲンなどの脱離基、 $Ar_1$ 、 $Ar_3$ 、 $Y$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $Z$ および $v$ は式Iの化合物に対して上記で定義された通り。)

式 **iii** の化合物の DMF 溶液に、1–2 当量の式 **xiv** の化合物、0.01–0.08 当量の  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、0.05–0.3 当量の  $\text{CuI}$  および 1–3 当量の  $\text{NEt}_3$  を室温で窒素下添加する。次に、反応混合液を 85℃ に加熱する。85℃ で 2 時間攪拌後、反応混合液を水でクエンチし、酢酸エチル、DEE などで抽出する。結果として得られる有機層は水および食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{MgSO}_4$  などで乾燥し、真空濃縮する。式 **xva** の化合物を得るために、結果として得られる産物についてシリカゲルゲルによるクロマトグラフィーを行う。

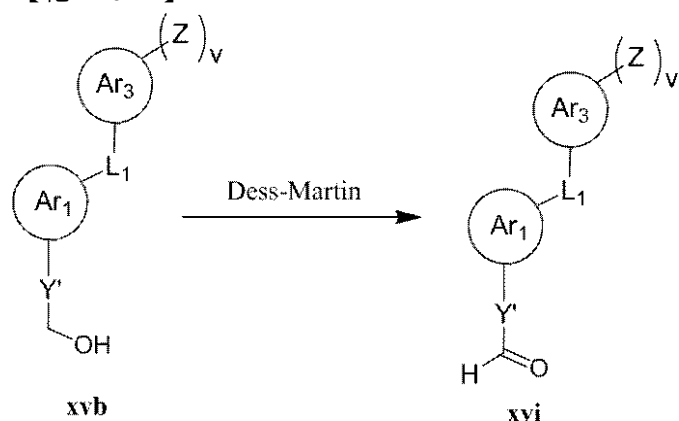
20

【0560】

スキーム 5. 2

【0561】

【化101】



30

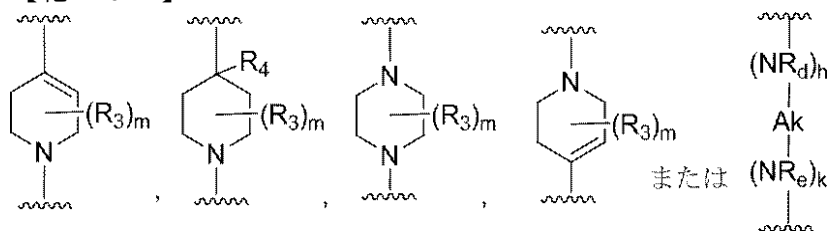
40

【0562】

(式中、 $Y'$  は、

【0563】

【化 1 0 2】



【 0 5 6 4】

10

Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>3</sub>、L<sub>1</sub>、Zおよびvは式 I の化合物に対して上記で定義された通り。）

式 x v b の化合物の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液に、1-2 当量の Dess-Martin 試薬を 0℃で窒素下添加する。0-15℃で15分-1時間攪拌後、反応混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈する。結果として得られる有機層を分離し、水層より酢酸エチル、DEEなどで抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、MgSO<sub>4</sub>などで乾燥し、真空濃縮する。式 x v i の化合物を得るために、結果として得られる産物についてシリカゲルゲルによるクロマトグラフィーを行う。

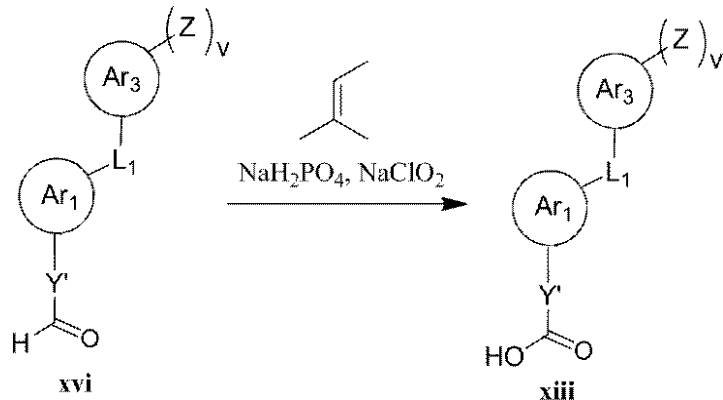
【 0 5 6 5】

20

スキーム 5. 3

【 0 5 6 6】

【化 1 0 3】



30

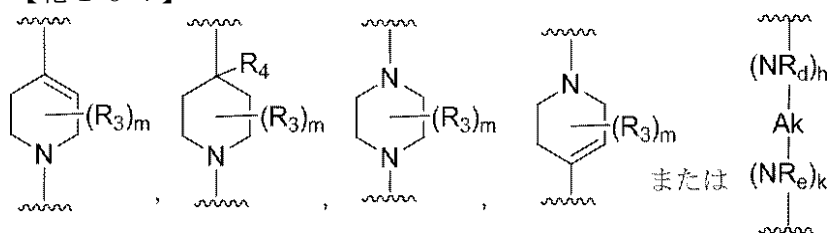
【 0 5 6 7】

(式中、Y'は、

【 0 5 6 8】

【化 1 0 4】

40



【 0 5 6 9】

Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>3</sub>、L<sub>1</sub>、Zおよびvは式 I の化合物に対して上記で定義された通り。）

50

【 0 5 7 0 】

10

【化 1 0 5】



30

【化 1 0 6】



50

## 【0575】

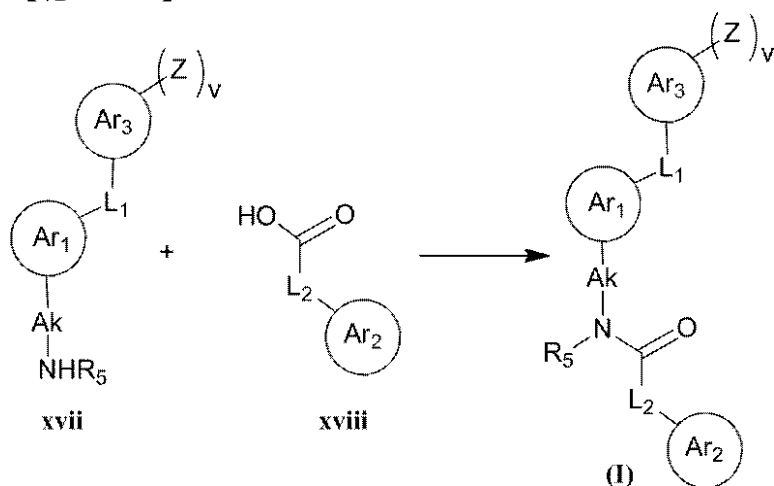
粗生成物のTHF溶液に、1.5-2当量のTBAFまたは過剰量のHCl-ジオキサンを0℃で窒素下添加する。30分-1時間攪拌後、反応混合液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈する。結果として得られる有機層を分離し、水層より酢酸エチル、DEEなどで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、MgSO<sub>4</sub>などで乾燥し、真空濃縮する。式Iの化合物を得るために、結果として得られる産物についてシリカゲルによるクロマトグラフィーまたは再結晶を行う。

## 【0576】

スキーム7

## 【0577】

## 【化107】



## 【0578】

(式中、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、Ar<sub>3</sub>、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、Z、Ak、R<sub>5</sub>およびvは式Iの化合物に対して上記で定義された通り。)

式xviiの化合物および1-2当量の式xviiiの化合物のDMFまたはテトラヒドロフラン溶液に1-2当量のHATU、WSCD、HOBt、PyBOPなどの縮合試薬および1-3当量のDIEAまたはNEt<sub>3</sub>を室温で窒素下添加する。終夜攪拌後、反応混合液をH<sub>2</sub>Oでクエンチし、酢酸エチルで希釈する。結果として得られる有機層を分離し、水層より酢酸エチル、DEEなどで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、MgSO<sub>4</sub>などで乾燥し、真空濃縮する。式Iの化合物を得るために、結果として得られる産物についてシリカゲルによるクロマトグラフィーまたは再結晶を行う。

## 【0579】

式Iの化合物の治療的使用

本発明によれば、式Iの化合物は、疾患の治療または予防を必要とする動物に投与される。

## 【0580】

一つの実施形態においては、式Iの化合物の有効量は、TRPV1を阻害することによって治療可能または予防可能な疾患を、治療または予防するために使用することができる。TRPV1を阻害することによって治療可能または予防可能な疾患の例としては、疼痛、UI、潰瘍、IBD、およびIBSが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0581】

式Iの化合物、または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、急性または慢性疼痛を治

10

20

30

40

50

療または予防するために使用することができる。式 I の化合物を使用して治療可能または予防可能な疼痛の例として、癌疼痛、陣痛、心筋梗塞痛、臍痛、疝痛、術後疼痛、頭痛疼痛、筋疼痛、関節痛、ならびに歯肉炎および歯周炎を含む歯周病と関連した疼痛、が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0582】

式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、動物における炎症または炎症性疾患と関連した疼痛の治療または予防にも使用することができる。このような疼痛は、局所炎症反応および／または全身炎症でありうる体組織の炎症がある場合に生じうる。例えば、式 I の化合物は、以下の炎症性疾患と関連した疼痛を治療または予防することができるが、これらに限定されない：臓器移植拒否反応；心臓、肺、肝、または腎移植を含むが、これらに限定されない臓器移植に起因する再酸化化傷害（例えば、Gruppら、J. Mol. Cell Cardiol. 31: 297-303頁（1999）を参照）；関節炎、リウマチ関節炎、および骨吸収の増大と関連した骨疾患を含む関節の慢性炎症性疾患；回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、およびクローン病などの炎症性腸疾患；喘息、成人呼吸窮迫症候群、および慢性閉塞性気道疾患などの炎症性肺疾患；角膜ジストロフィー、トラコーマ、オンコセルカ症、ブドウ膜炎、交感性眼炎、および眼内炎を含む眼の炎症性疾患；歯肉炎および歯周炎を含む歯肉の慢性炎症性疾患；結核；ハンセン病；尿毒症合併症、糸球体腎炎、およびネフローゼを含む腎の炎症性疾患；硬化性皮膚炎、乾癬、および湿疹を含む皮膚の炎症性疾患；神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、AIDS 関連神経変性およびアルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、およびウイルス性または自己免疫脳炎を含む中枢神経系の炎症性疾患；I 型および II 型糖尿病を含む自己免疫疾患；糖尿病性白内障、緑内障、網膜症、腎症（ミクロアルブミン尿（microalbuminuria）および進行性糖尿病性腎症など）、多発性神経炎、単神経障害、自立性ニューロパシー、足の壊疽、アテローム硬化性冠状動脈疾患、末梢動脈疾患、非ケトン性高血糖性一高浸透圧性昏睡、足潰瘍、関節疾患、および皮膚または粘膜合併症（感染、むこうずねの発疹、カンジダ感染、または糖尿病性リポイド類壊死症など）を含むが、これらに限定されない糖尿病合併症；免疫複合体血管炎、および全身性紅斑性狼瘡（SLE）；心筋症、虚血性心疾患高コレステロール血症、およびアテローム性動脈硬化症などの心臓の炎症性疾患；および子癇前症、慢性肝不全、脳および脊髄損傷、および癌を含む、重大な炎症性成分を有しうるさまざまな他の疾患。式 I の化合物は、例えば、グラム陽性またはグラム陰性ショック、出血性またはアナフィラキシー性ショック、または催炎症性サイトカインに反応した癌化学療法によって誘発されるショック（例えば、催炎症性サイトカインに関連したショック）によって例示される、体の全身性の炎症でありうる炎症性疾患と関連した疼痛の抑制、治療、または予防にも使用することができる。このようなショックは、例えば、癌の治療として投与される化学療法薬によって誘発されうる。

#### 【0583】

式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、UI を治療または予防するために使用することができる。式 I の化合物を使用して治療可能または予防可能な UI の例としては、急迫性尿失禁、緊張性尿失禁、溢流性尿失禁、神経性尿失禁、および全尿失禁が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0584】

式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、潰瘍を治療または予防するために使用することができる。式 I の化合物を使用して治療可能または予防可能な潰瘍の例としては、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、吻合部潰瘍、食道潰瘍、またはストレス潰瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0585】

式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む、IBD を治療または予防するために使用することができる。

#### 【0586】

式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、I B S を治療または予防するために使用することができる。式 I の化合物を使用して治療可能または予防可能な I B S の例としては、けいれん性結腸型 I B S および便秘優勢 I B S を包含するが、これらに限定されない。

#### 【0587】

本出願人は、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体が、TRPV1 のアンタゴニストであると信じている。本発明は、TRPV1 を発現することが可能な細胞を、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体の有効量と接触させることからなる、細胞における TRPV1 機能を抑制する方法にも関する。この方法は、インビトロで使用することができ、例えば、TRPV1 を発現する細胞を選択するためのアッセイとして使用することができ、したがって、疼痛、UI、潰瘍、IBD、または IBS の治療または予防に有用な化合物を選択するためのアッセイの一部として有用である。この方法は、一つの実施形態においては、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体の有効量と、動物における細胞とを接触させることによって、動物における（ヒトはその一態様である）インビボの細胞において、TRPV1 機能を抑制するためにも有用である。一つの実施形態においては、この方法は動物における疼痛の治療または予防に有用である。他の実施形態においては、この方法は動物における UI の治療または予防に有用である。他の実施形態においては、この方法は動物における潰瘍の治療または予防に有用である。他の実施形態においては、この方法は動物における IBD の治療または予防に有用である。他の実施形態においては、この方法は動物における IBS の治療または予防に有用である。

10

20

#### 【0588】

TRPV1 を発現することが可能な細胞からなる組織の例としては、ニューロン、脳、腎、尿路上皮、および膀胱組織が挙げられるが、これらに限定されない。TRPV1 を発現する細胞のアッセイ方法については、当該技術分野において周知である。

#### 【0589】

本発明の治療／予防的投与ならびに組成物

式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、その活性により、獣医学およびヒト医学において有利に有用である。上記のように、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、疾患の治療または予防に有用である。

30

#### 【0590】

動物に投与される場合、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、一般的に、製薬的に許容される担体または賦形剤からなる組成物の成分として投与される。式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体からなる本組成物は、経口投与され得る。式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、他の便利な方法、例えば、注入またはボーラス注入法によって、上皮または粘膜皮膚内膜を通じた吸収（例えば、経口、直腸、および腸粘膜等）によっても投与することが可能であり、他の治療活性剤とともに投与されてもよい。投与は全身または局所であり得る。さまざまな送達システム、例えば、リポソーム、微小粒子、マイクロカプセル、カプセル等を用いたカプセル化が周知であり、これらを使用して式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体を投与することができる。

40

#### 【0591】

投与方法としては、皮内、筋内、腹膜内、静脈内、経皮、直腸、吸入、または、特に耳、鼻、眼、もしくは皮膚への局所が挙げられるが、これらに限定されない。投与方法は医師の裁量に委ねられる。ほとんどの場合、投与の結果、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体の血流への放出が生じる。

#### 【0592】

特定の実施形態においては、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体を

50

局所的に投与することが望まれる。これは、例えば、限定としてではなく、手術中の局所注入によって、例えば、手術後の創傷包帯と併用した局所使用によって、注射によって、カテーテルによって、坐剤または浣腸を用いることによって、またはインプラントによって達成される。前記インプラントは、シアラストック膜 (sialastic membranes) などの膜、または繊維を含む多孔性、非多孔性、またはゼラチン状からなる。

#### 【0593】

特定の実施形態においては、脳室内、髄腔内、および硬膜外注射、ならびに浣腸を含む適切な方法によって、中枢神経系または胃腸管へ式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体を導入することが望まれる。脳室内注射は、例えば、オマヤ槽などの槽に取付けた脳室内カテーテルによって行われ得る。

10

#### 【0594】

経肺投与は、例えば、吸入器または噴霧器、およびエアゾール化剤による製剤を用いて、または過フッ化炭化水素もしくは合成肺胞界面活性剤での灌流によって使用され得る。特定の実施形態においては、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、トリグリセリドなど従来の結合剤および賦形剤とともに坐剤として製剤化され得る。

#### 【0595】

他の実施形態においては、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、小胞、特にリポソームで送達される (ランガー (Langer)、Science 249:1527-1533 頁 (1990 年)、およびトリート (Treat) ら、「Liposome Encapsulated Doxorubicin Preliminary Results of Phase I and Phase II Trials」Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327 頁および 353-365 頁 (1989 年) を参照)。

20

#### 【0596】

さらに他の実施形態においては、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、制御放出製剤または持続放出製剤で送達される (例えば、グッドソン (Goods on)、「Dental Applications」Medical Applications of Controlled Release, 上記を参照、第 2 巻、115-138 頁 (1984 年) を参照)。ランガー (Langer) らによる、Science 249:1527-1533 頁 (1990 年) における総説で考察されている、他の制御または持続放出製剤が使用することができる。一つの実施形態においては、ポンプを使用することができる (ランガー (Langer)、Science 249:1527-1533 頁 (1990 年); セフトン (Sefton)、CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 頁 (1987 年); バックウォルド (Buchwald) ら、Surgery 88:507 頁 (1980 年); およびソーデック (Saudek) ら、N. Engl. J. Med. 321:574 頁 (1989 年))。他の実施形態においては、ポリマー材料を使用することができる (ランガー (Langer) ら、「Classes of Systems」Medical Applications of Controlled Release Vol. I, CRC Press, Boca Raton, FL (1984 年); スモーレン (Smolen) ら、「Drug Product Design and Performance」Controlled Drug Bioavailability, Vol. 1, John Wiley & Sons, New York (1984 年)、レンジャー (Ranger) および Peppas、J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61-126 (1983 年); レビー (Levy) ら、Science 228:190-192 (1985 年)、During ら、Ann. Neurol. 25:351-356 (1989 年); およびハワード (Howard) ら、J. Neurosurg. 71:105

30

40

50

(1989年))。さらに他の実施形態において、制御または持続放出製剤は、式Iの化合物の標的の近傍に、例えば、脊柱、脳、または胃腸管に配置され、したがって、全身量の一部分のみを必要とする。

#### 【0597】

本発明の組成物は、場合により、動物への適切な投与の形態を提供するために、適切な量の製薬的に許容される賦形剤を含むことができる。

#### 【0598】

このような医薬賦形剤は、液体、例えば水、および例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などを含む、石油、動物、植物、または合成起源の油でありうる。医薬賦形剤は、生理食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、でんぷん糊、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、尿素などであり得る。また、助剤、安定化剤、濃化剤、潤滑剤、および着色剤が使用され得る。一つの実施形態においては、製薬的に許容され得る賦形剤は、動物に投与される場合に滅菌される。式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体が静脈内投与される場合には水が特に有用な賦形剤である。食塩溶液、水性デキストロースおよびグリセロール溶液も液体賦形剤として、特に注射剤用に使用されうる。適切な医薬賦形剤としては、でんぷん、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、モルト、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなども挙げられる。本発明の組成物は、必要に応じて、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝剤をも含有し得る。

#### 【0599】

本発明の組成物は、溶剤、懸濁剤、エマルジョン、錠剤、丸剤、ペレット剤、カプセル剤、液体含有カプセル剤、粉末剤、持続放出製剤、坐剤、乳剤、エアロゾル、スプレー、懸濁液の形態、または使用に適切な他の形態をとりうる。一つの実施形態においては、組成物はカプセルの形態である(例えば、米国特許第5,698,155号明細書を参照)。適切な医薬賦形剤の他の例としては、参照することにより本明細書で援用される、Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro編、第19版、1995)に記載されている。

#### 【0600】

一つの実施形態においては、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、ヒトへの経口投与に適した組成物として常法に従って製剤化される。経口送達用の組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、水性または油性懸濁液、顆粒、粉末、乳剤、カプセル、シロップ、またはエリキシル剤の形態でありうる。経口投与される組成物は、1以上の物質、例えば、フルクトース、アスパルテム、またはサッカリン等の甘味剤；ペパーミント、ウィンターグリーン油、またはサクランボ油等の香料添加剤；着色剤、および保存剤を含有し、薬剤として味の良い製剤を提供することができる。さらに、錠剤または丸剤の形態の場合、組成物はコーティングされ、胃腸管における崩壊および吸収を遅延し、長期間にわたって持続作用を提供することができる。浸透活性駆動化合物を取囲む選択的な浸透性膜も経口投与組成物に適切である。これら後者のプラットフォームにおいては、カプセルを取囲む環境からの流体が駆動化合物によって吸収され、膨張することによって、薬剤または薬剤組成物を開口を通じて移動させる。これらの送達プラットフォームは、即効型製剤の強化特性とは対照的に、実質的にゼロ次送達特性を提供しうる。遅延材料、例えばモノステアリン酸グリセロールまたはステアリン酸グリセロールも使用することができる。経口組成物としては、標準の賦形剤、例えばマンニトール、ラクトース、でんぷん、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、および炭酸マグネシウムを挙げることができる。一つの実施形態においては、賦形剤は医薬品グレードのものである。

#### 【0601】

式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、制御放出または持続放出手

段によって、または当業者に周知である送達装置によって投与することができる。例としては、米国特許第 3, 8 4 5, 7 7 0 号明細書、同第 3, 9 1 6, 8 9 9 号明細書、同第 3, 5 3 6, 8 0 9 号明細書、同第 3, 5 9 8, 1 2 3 号明細書、同第 4, 0 0 8, 7 1 9 号明細書、同第 5, 6 7 4, 5 3 3 号明細書、同第 5, 0 5 9, 5 9 5 号明細書、同第 5, 5 9 1, 7 6 7 号明細書、同第 5, 1 2 0, 5 4 8 号明細書、同第 5, 0 7 3, 5 4 3 号明細書、同第 5, 6 3 9, 4 7 6 号明細書、同第 5, 3 5 4, 5 5 6 号明細書、および同第 5, 7 3 3, 5 6 6 号明細書に記載されたものが挙げられるが、これらに限定されず、その各々は参照することにより本明細書で援用される。このような剤形は、各種比率で所望の放出特性を得るために、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロール、他のポリマーマトリクス、ゲル、浸透性膜、浸透圧系、多層コーティング、微小粒子、リポソーム、ミクロスフェア、またはこれらの組合せを使用することで、1 以上の活性成分の制御放出または持続放出を提供することができる。本明細書に記載を含み、当業者に周知の適切な制御放出製剤または持続放出製剤は、本発明の活性成分との使用に容易に選択され得る。したがって、本発明は、経口投与に適切な単一単位剤形、例えば、制御放出または持続放出に適している錠剤、カプセル、ジェルキャップ、およびカプレットを含むが、これらに限定されない。

10

#### 【0602】

制御放出または持続放出医薬組成物は、その非制御または非持続対応物によって達成されるものを超えて薬物療法を改善するという共通の目標を有し得る。1 つの実施形態においては、制御放出または持続放出組成物は、最小量の式 I の化合物を含み、最小量の時間で疾患を治癒または制御する。制御放出または持続放出組成物の利点としては、薬物活性の拡大、投与頻度の減少、および患者のコンプライアンスの向上が挙げられる。また、制御放出または持続放出組成物は、好ましくは、作用の開始時間、または他の特性、例えば式 I の化合物の血中レベルに影響を及ぼし、したがって有害な副作用の発生を減少させることができる。

20

#### 【0603】

制御放出または持続放出組成物は、所望の治療または予防効果を即時に引き起こす式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体の量を最初に放出し、徐々にかつ継続的に他の量の式 I の化合物を放出し、長時間にわたってこの治療または予防効果のレベルを維持しうる。体内で式 I の化合物の一定レベルを維持するために、体内で代謝され、かつ排出される式 I の化合物の量を置換する速度で、剤形から式 I の化合物は放出されうる。活性成分の制御放出または持続放出は、様々な条件、例えば、pH の変化、温度の変化、酵素の濃度または利用可能性、水の濃度または利用可能性、または他の化合物の生理的条件下に影響を受けることがあるが、これらに限定されない。

30

#### 【0604】

他の実施形態においては、式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、静脈内投与用に製剤化されうる。通常、静脈内投与用の組成物は、滅菌等張性水性緩衝液を含む。必要に応じて、組成物は可溶化剤をも含むうる。静脈内投与用の組成物は、場合により、局所麻酔薬、例えばリドカインを含み、注射部位での疼痛を緩和することができる。一般に、成分は別々に、または混合して単位剤形で、例えば、凍結乾燥粉末、または密封容器、例えば活性剤の量を示すアンプルまたは小袋 (s a c h e t t e) 中の水を含まない濃縮物として供給される。式 I の化合物が注入によって投与される場合、それらは、例えば滅菌医薬グレードの水または食塩水を含有する注入ビンで調合される。式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体が注射によって投与される場合、成分が投与前に混合されるように、注射用の滅菌水または食塩水のアンプルが提供される。

40

#### 【0605】

疾患の治療または予防に有効である式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体の量は、標準の臨床的方法によって決定され得る。また、インビトロまたはインビボアッセイを場合により使用し、最適な投与範囲の識別を助けることができる。使用されるこれら正確な用量は、投与経路、および疾患の重篤度によっても決まり、かつ医師の判断

50

および／または各動物の環境に従って決定され得る。しかしながら、適切な有効投与量は、約 0.01 mg/kg 体重～約 2500 mg/kg 体重であるが、それらは通常、約 100 mg/kg 体重以下である。一つの実施形態においては、有効な投与量は、約 0.01 mg/kg 体重～約 100 mg/kg 体重の式 I の化合物であり、他の実施形態においては、約 0.02 mg/kg 体重～約 50 mg/kg 体重であり、かつ他の実施形態においては、約 0.025 mg/kg 体重～約 20 mg/kg 体重である。

#### 【0606】

一つの実施形態においては、有効な投与量は、疾患が緩和されるまで約 24 時間毎に投与される。他の実施形態においては、有効な投与量は、疾患が緩和されるまで約 12 時間毎に投与される。他の実施形態においては、有効な投与量は、疾患が緩和されるまで約 8 時間毎に投与される。他の実施形態においては、有効な投与量は、疾患が緩和されるまで約 6 時間毎に投与される。他の実施形態においては、有効な投与量は、疾患が緩和されるまで約 4 時間毎に投与される。

10

#### 【0607】

本明細書に記載された有効な投与量は、投与される総量を指し、すなわち、1 種類より多い式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体が投与される場合は、有効な投与量は投与される総量に対応する。

#### 【0608】

TRPV1 を発現することが可能な細胞がインビトロで式 I の化合物と接触させられる場合、細胞における TRPV1 受容体機能の抑制に有効な量は、通常、約 0.01  $\mu$ g/L～約 5 mg/L、1 つの実施形態においては、約 0.01  $\mu$ g/L～約 2.5 mg/L、他の実施形態においては、約 0.01  $\mu$ g/L～約 0.5 mg/L、かつ他の実施形態においては、約 0.01  $\mu$ g/L～約 0.25 mg/L の、製薬的に許容される担体または賦形剤の溶液または懸濁液となる。1 つの実施形態においては、式 I の化合物を含む溶液または懸濁液の量は、約 0.01  $\mu$ L～約 1 mL である。他の実施形態においては、溶液または懸濁液の量は約 200  $\mu$ L である。

20

#### 【0609】

式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体は、ヒトにおける使用前に所望の治療または予防活性について、インビトロまたはインビボでアッセイされうる。動物モデルは、安全性および有効性を証明するために使用することができる。

30

#### 【0610】

動物における疾患の治療または予防のための本発明の方法は、必要に応じて式 I の化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体が投与される動物に、さらに、他の治療薬を投与することを包含することができる。1 つの実施形態においては、他の治療薬は有効量で投与される。

#### 【0611】

TRPV1 を発現することが可能な細胞において、TRPV1 の機能を阻害するための本発明の方法は、さらに、細胞を他の治療薬の有効量と接触させることを包含することができる。

40

#### 【0612】

他の治療薬の有効量は当業者に周知である。しかしながら、他の治療薬の最適な有効量範囲を決定するのは、当業者の範囲内である。他の治療薬が動物に投与される本発明の 1 つの実施形態においては、式 I の化合物の有効量は、他の治療薬の有効量が投与されない場合よりも少なくなる。この場合、理論によって制約されることなく、式 I の化合物および他の治療薬は、相乗的に作用し、疾患を治療または予防すると考えられる。

#### 【0613】

他の治療薬は、オピオイドアゴニスト、非オピオイド鎮痛剤、非ステロイド抗炎症剤、抗片頭痛剤、Cox-2 阻害剤、制吐剤、 $\alpha\beta$ -アドレナリン遮断薬、抗痙攣剤、抗うつ剤、Ca<sup>2+</sup>-チャンネル遮断薬、抗癌剤、UI の治療または予防用の薬剤、潰瘍の治療

50

または予防用の薬剤、I B Dの治療または予防用の薬剤、I B Sの治療または予防用の薬剤、嗜癇障害の治療用の薬剤、パーキンソン病およびパーキンソニズムの治療用の薬剤、不安の治療用の薬剤、てんかんの治療用の薬剤、脳卒中の治療用の薬剤、発作の治療用の薬剤、掻痒状態の治療用の薬剤、精神病の治療用の薬剤、ハンチントン舞蹈病の治療用の薬剤、A L Sの治療用の薬剤、認知障害の治療用の薬剤、片頭痛の治療用の薬剤、嘔吐の治療用の薬剤、ジスキネジアの治療用の薬剤、またはうつ病の治療用の薬剤、およびそれらの混合物でありうるが、これらに限定されない。一つの実施形態においては、他の治療薬はオピオイドアゴニスト（例えば、オピオイド鎮痛剤）である。他の実施形態においては、他の治療薬は非オピオイド鎮痛剤である。他の実施形態においては、他の治療薬は抗痙攣薬である。他の実施形態においては、他の治療薬は抗うつ剤である。他の実施形態においては、他の治療薬はデュロキセチン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、モルヒネ、オキシコドン、プレガバリン、それらの製薬的に許容される誘導体、およびそれらの混合物である。他の実施形態において、他の治療薬は、米国特許第7, 202, 259号の第2欄5行より第6欄2行に記載され、そこに例示されている4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物または製薬的に許容される誘導体であり、当該特許はその全体が本明細書に引例として援用される。他の実施形態において、4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物の他の治療薬は、例えば、米国特許第7, 202, 259号の第74欄14-17行に記載されているように、髄腔内投与される。

10

**【0614】**

20

有用なオピオイドアゴニストの例としては、アルフェンタニル、ア ril プロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルフィン、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルフィン、デキシトロモルアミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルフォン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルフィン、エトニタゼンフェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルフィン、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルフィン、ノルピパノン、オピウム、オキシコドン、オキシモルフォン、パパベレツム、ペンタゾシン、フェナドクソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロポキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、それらの製薬的に許容される誘導体、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

30

**【0615】**

一部の実施形態においては、オピオイドアゴニストは、コデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、モルヒネ、トラマドール、オキシモルホン、それらの製薬的に許容される誘導体、およびそれらの混合物から選択される。他の実施形態において、オピオイドアゴニストがヒドロコドン、ヒドロモルホン、モルヒネ、オキシコドン、それらの製薬的に許容される誘導体、およびそれらの混合物から選択される。

40

**【0616】**

有用な非オピオイド鎮痛薬の例としては、非ステロイド抗炎症薬、例えば、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロクス酸 (b u c l o x i c a c i d)、インドメタシン、スリンダック、ト

50

ルメチン、ゾメピラック、チオピナック、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザック、クリダナック、オクスピナック、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルリサル (diflurisal)、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム、および製薬的に許容されるその誘導体、ならびにその混合物が挙げられる。他の適切な非オピオイド鎮痛薬としては、以下の非限定的な化学的分類の鎮痛剤、解熱剤、非ステロイド抗炎症薬が挙げられる。すなわち、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサリチル酸コリンマグネシウム、サルサラート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジン、およびオルサラジンを含むサリチル酸誘導体；アセトアミノフェンおよびフェナセチンを含むパラアミノフェノール誘導体；インドメタシン、スリンダック、およびエトドラックを含むインドールおよびインデン酢酸；トルメチン、ジクロフェナク、およびケトロラクを含むヘテロアリアル酢酸；メヘナム酸およびメクロフェナム酸を含むアントラニル酸 (フェナメート (fenamates))；オキシカム (ピロキシカム、テノキシカム)、およびピラゾリジンジオン (フェニルブタゾン、オキシフェンタルタゾン) を含むエノール酸；およびナブメトンを含むアルカノンが挙げられる。NSAIDのより詳しい説明については、参照することによりその全体が本明細書で援用される、ポール (Paul) A.、Inselらによる、Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57頁 (ペリー (Perry) B. Molinoffおよびレイモンド (Raymond) W.、Ruddon編、第9版、1996) およびグレン (Glen) R. ハンソン (Hanson)、Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy 第II巻、1196-1221頁 (A. R. Gennaro編、第19版、1995) を参照できる。

#### 【0617】

有用なCox-II阻害剤および5-リポキシゲナーゼ阻害剤、およびその組合せの例は、米国特許第6, 136, 839号明細書に記載されており、参照によりその全体が本明細書で援用される。有用なCox-II阻害剤の例としては、ロフェコキシブおよびセレコキシブが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0618】

有用な抗片頭痛剤の例としては、アルピロプリド、ブロモクリプチン、ジヒドロエルゴタミン、ドラセトロン、エルゴコルニン、エルゴコルニン (ergocornine)、エルゴクリプチン、エルゴノビン、麦角、エルゴタミン、酢酸フルメドロキソン、フォナジン、ケタンセリン、リスリド、ロメリジン、メチルエルゴノビン、メチセルギド、メトプロロール、ナラトリプタン、オキセトロン、ピゾチリン、プロプラノロール、リスペリドン、リザトリプタン、スマトリプタン、チモロール、トラゾドン、ゾルミトリプタン、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0619】

他の治療薬は、式Iの化合物の潜在的な副作用を軽減するために有用な薬剤でもありうる。例えば、他の治療薬は制吐剤でありうる。有用な制吐剤の例としては、メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロラペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンザミド、オダNSTエロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシン、モノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ゼンズキナミド、ビエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メルクリジン、メタルラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコポールアミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、およびそれらの混合物が挙

げられるが、これらに限定されない。

#### 【0620】

有用な $\beta$ -アドレナリン阻害薬の例としては、アセブトロール、アルプレノロール、アモスラボール、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、塩酸ブチドリン、ブトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレバロール、エパノロール、エスモロール、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール、ナドロール、ナドキシソロール、ネビバロール、ニフェナロール、ニブラジロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロプラノロール、ソタロール、スフィナロール、タリノロール、テルタトロール、チリソロール、チモロール、トリプロロール、およびキシベノロールが挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0621】

有用な抗痙攣剤の例としては、アセチルフェネツリド、アルブトイン、アロキシドン、アミノグルテチミド、4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸、アトロラクタミド、ベクラミド、ブラメート、臭化カルシウム、カルバマゼピン、シンロミド、クロメチアゾール、クロナゼパム、デシメミド、ジエタジオン、ジメタジオン、ドキシセニトロイン (doxeni troin)、エテロバルブ、エタジオン、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、フルオレソン、ガバベンチン、5-ヒドロキシトリプトファン、ラモトリジン、臭化マグネシウム、硫酸マグネシウム、メフェニトイン、メフォバルビタール、メタルビタール、メテトイン、メトスクシミド、5-メチル-5-(3-フェナントリル)-ヒダントイン、3-メチル-5-フェニルヒダントイン、ナルコバルビタール、ニメタゼパム、ニトラゼパム、オキシカルバゼピン、パラメタジオン、フェナセミド、フェネタルビタール、フェネツリド、フェノバルビタール、フェンスクシイミド、フェニルメチルバルビツール酸、フェニトイン、フェテニレートナトリウム、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、プロガビド、臭化ナトリウム、ソラナム、臭化ストロンチウム、スクロフェニド、スルチアム、テトラントイン、チアガビン、トピラメート、トリメタジオン、バルプロ酸、バルプロミド、ピガバトリン、およびゾニサミドが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

#### 【0622】

有用な抗うつ剤としては、ピネダリン、カロキサゾン、シタロプラム、(S)-シタロプラム、ジメタザン、フェンカミン、インダルピン、塩酸インデロキサジン、ネフォパム、ノミフェンシン、オキシトリプタン、オキシペルチン、パロキセチン、セルトラリン、チアゼシム、トラゾドン、ベンモキシシン、イプロクロジド、イプロニアジド、イソカルボキサジド、ニアラミド、オクタモキシシン、フェネルジン、コチニン、ロリシプリン、ロリプラム、マプロチリン、メトラルインドール、ミアンセリン、ミルタゼピン、アジナゾラム、アミトリプチリン、アミトリプチリノキシド、アモキサピン、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシプチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、ドキシピン、フルアシジン、イミプラミン、イミプラミンN-オキシド、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルトリプチリン、ノキシプチリン、オピプラモール、ピゾチリン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、チアネプチン、トリミプラミン、アドラフィニル、ペナクチジン、ブプロピン、ブタセチン、ジオキサドロール、デュロキセチン (例えば、サインバルタ)、エトペリドン、フェバルバメート、フェモキセチン、フェンペンタジオール、フルオキセチン、フルボキサミン、ヘマトポルフィリン、ヒペリシン、レボファセトペラン、メジフォキサミン、ミルナシプラン、ミナプリン、モクロベミド、ネファゾドン、オキサフロザン、ピベラリン、プロリンタン、ピリスクシデアノール、リタンセリン、ロキシンドール、塩化ルビニウム、スルピリド、タンドスピロン、トザリノン、トフェナシン、トロキサトン、トラニルシプロ

40

50

ミン、L-トリプトファン、ベンラファキシン、ピロキサジン、およびジメリジンが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0623】

有用なCa<sup>2+</sup>-チャンネル阻害薬の例としては、ベプリジル、クレンチアゼム、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、ミベフラジル、プレニルアミン、セモチアジル、テロジリン、ベラパミル、アムロジピン、アラニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、エフォニジピン、エルゴジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、シナリジン、フルナリジン、リドフラジン、ロメリジン、ベンシクラン、エタフェノン、ファントファロン、およびペルヘキシリンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0624】

有用な抗癌剤の例としては、アシビシン、アクラルビシン、塩酸アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アンボマイシン、酢酸アメタントロン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、バチマス、タート、ベンゾデパ、ビカルタミド、塩酸ビスアントレン、ビスナフィドジメシレート、ビゼレシン、硫酸ブレオマイシン、ブレキナールナトリウム、プロピリミン、ブスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、塩酸カルブシン、カルゼレシン、セデフィンゴール、クロラムブシル、シロレマイシン、シスプラチン、クラドリビン、メシル酸クリスナトール、シクロホスファミド、シタラビン、デカルバジン、ダクチノマイシン、塩酸ダウノルビシン、デシタビン、デキソルマプラチン、デザグアニン、メシル酸デザグアニン、ジアジクオン、ドセタクセル、ドキソルビシン、塩酸ドキソルビシン、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン、プロピオン酸ドロモスタノロン、デュアゾマイシン、エダテレキセート、塩酸エフロルニチン、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロメート、エピプロピジン、塩酸エピルビシン、エルプロゾール (erbulozole)、塩酸エソルブシン、エストラムスチン、リン酸エストラムチンナトリウム、エタニダゾール、エトポシド、リン酸エトポシド、エトプリン、塩酸ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フロクスリジン、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルロシタビン、フォスキドン、フォストリエシンナトリウム、ゲムシタビン、塩酸ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、塩酸イダルビシン、イフォスファミド、イルモフォシン、インターロイキンII (組換えインターロイキンIIまたはrIL2を含む)、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-n1、インターフェロンアルファ-n3、インターフェロンベクターia、インターフェロンガンマーIb、イプロプラチン、塩酸イリノテカン、酢酸ランレオチド、レトロゾール、酢酸ロイプロリド、塩酸リアロゾール、ロメトレキソールナトリウム、ロムスチン、塩酸ロソキサトロン、マソプロコール、メイタンシン、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メトプリン、メツレデパ、ミトインドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリン、ミトマルシン、マイトマイシン、ミトスペル、ミトタン、塩酸ミトロキサトロン、ミコフェノール酸、ノコソダゾール、ノガラマイシン、オルマプラチン、オキシスラン、パクリタクセル、ペグアスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、硫酸ペロマイシン、ペルフォスファミド、ピボプロマン、ピボスルファン、塩酸ピロキサトロン、プリカマイシン、プロメスタン、ポリフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、塩酸プロカルバジン、プロマイシン、塩酸プロマイシン、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド、サフィンゴール、塩酸サフィンゴール、セムスチン、シムトラゼン、スパルフォセートナトリウム、スパルソマイシン、塩酸スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾトシン、スロフェナル、タリソマイシン、テコガランナトリウム、テガフル、塩酸テレキサトロン、テモボ

20

30

40

50

ルフィン、テニポシド、テレキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾプリン、チラパザミン、クエン酸トレミフェン、酢酸トレストロン、トリシリピンリン酸塩、トリメトレキサート、グルクロン酸トリメトレキセート、トリプトレリン、塩酸ツプロゾール、ウラシルマスタード、ウレデパ、パブレオチド、ベルテポルフィン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、ビンデシン、硫酸ビンデシン、硫酸ビネピジン、硫酸ビングリシネート、硫酸ビンロイロシン、酒石酸ビノレルビン、硫酸ビンロシジン、硫酸ビンゾリジン、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、塩酸ゾルピシンが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0625】

他の抗癌剤の例としては、20-epI-1、25ジヒドロキシビタミンD3、5-エチニルウラシル、アピラテロン、アクラルピシン、アシルフルベン、アデシペノール、アドゼレシン、アルデスロイキン、ALL-TKアンタゴニスト、アルトレタミン、アムバムスチン、アミドクス、アミフォスチン、アミノレプリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンドログラフォリド、血管形成阻害剤、アンタゴニストD、アンタゴニストG、アンタレリクス、抗-背方化形態形成タンパク質-1、抗アンドロゲン、前立腺癌、抗エストロゲン、抗ネオプラストン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アフィジコリングリシネート、アポトーシス遺伝子調整剤、アポトーシス調節剤、アプリン酸、ara-CDP-DL-PTBA、アルギニンデアミナーゼ、アスラクリン、アタメスタン、アトリムスチン、アキシナスタチン1、アキシナスタチン2、アキシナスタチン3、アザセトロン、アザトキシン、アザチロシン、バッカチンIII誘導体、バラノール、バチマスタート、BCR/ABLアンタゴニスト、ベンゾクロリン、ベンゾイルスタウロスポリン、ベータラクタム誘導体、ベーターアレスチン、ベータクラマイシンB、ベツリン酸、bFGF阻害剤、ピカルタミド、ビスアントレン、ビスアジリジニルスベルミン、ビスナフィド、ビストラテンA、ビゼレシン、ブレフレート、プロピリミン、ブドチタン、ブチオニンスルフォキシミン、カルシポトリオール、カルフォスチンC、カムプトテシン誘導体、カナリボクスIL-2、カペシタビン、カルボキサミド-アミノトリアゾール、カルボキアミドトリアゾール、CaRestM3、CARN700、軟骨由来阻害剤、カルゼレシン、カゼインキナーゼ阻害剤(ICOS)、カスタノスベルミン、セクロピンB、セトロレリクス、クロルン、クロロキノキサリンスルホンアミド、シカプロスト、cis-ポリフィリン、クラドリビン、クロミフェン類似体、クロトリマゾール、コリスマイシンA、コリスマイシンB、コムブレタスタチンA4、コムブレタスタチン類似体、コナゲニン、クラムベシジン816、クリスナトール、クリプトフィシン8、クリプトフィシンA誘導体、クラシンA、シクロペンタントラキノン、シクロプラタム、シペマイシン、シタラビンオクフォスファート、細胞溶解因子、サイトスタチン、ダクリキシマブ、デシタビン、デヒドロジデムニンB、デスロレリン、デキサメタゾン、デキシフォスファミド、デクスラゾキサソ、デクスベラパミル、ジアジクオン、ダイデムニンB、ジドクス、ジエチルノルスベルミン、ジヒドロ-5-アザシチジン、9-ジヒドロタクソール、ジオキサマイシン、ジフェニルスピロムスチン、ドセタクセル、ドコサノール、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドロロキシフェン、ドロナビノール、デュオカルマイシンSA、エブセレン、エコムスチン、エデルフォシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エレメン、エミテフル、エピルピシン、エプリステリド、エストラムスチン類似体、エストロゲン作用薬、エストロゲンアンタゴニスト、エタニダゾール、リン酸エトポシド、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィラグラスチム、フィナステリド、フラボピリドール、フレゼラスチン、フルアステロン、フルダラビン、塩酸フルオロダウノルニシン、フォルフェニメクス、フォルメスタン、フォストリエシン、フォテムスチン、ガドリニウムテクサフィリン、硝酸ガリウム、ガロシタビン、ガニレリクス、ゲラチナーゼ阻害剤、ゲムシタビン、グルタチオン阻害剤、ヘプスルファム、ヘレグリン、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヒペリシン、イバンドロン酸、イダルピシン、イドキシフェン、イドラマントン、イルモホシン、イロマスタート、イミダゾアクリドン、イミキモド、免疫刺激ペプチド、インスリン様成長因子-1受容体阻

10

20

30

40

50

害剤、インターフェロン作用薬、インターフェロン、インターロイキン、イオベングアン、ヨードドキシソルビシン、4-イポメアノール、イロプラクト、イルソグラジン、イソベンガゾール、イソホモハリコンドリリンB、イタセトロン、ヤスプラキノリド、カハラリドF、ラメラリナーN三酢酸塩、ランレオチド、レイナマイシン、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レプトルスタチン、レトロゾール、白血病抑制因子、白血球アルファインターフェロン、ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン、ロイプロレリン、レバミソール、リアロゾール、直鎖状ポリアミン類似体、親油性二糖ペプチド、親油性白金化合物、リソクリナミド7、ロバプラチン、ロムブリシン、ロメトレキソール、ロニドアミン、ロソキサトロン、ロバスタチン、ロキソリビン、ルルトテカン (lurtotecan)、ルテチムテキサフィリン、リソフィリン、細胞溶解性ペプチド、マイタンシン、モノスタチンA、マリマスタート、マソプロコール、マスピン、マトリリシン阻害剤、マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤、メノガリル、メルパロン、メテレリン、メチオニナーゼ、メトクロプラミド、MIF阻害剤、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、ミスマッチド二重鎖RNA、ミトグアゾン、マイトラクツール、マイトマイシン類似体、マイトナフィド、マイトトキシシン線維芽細胞成長因子-サポリン、マイトキサントロン、モファロテン、モルグラモスチム、モノクロナール抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロフィン、モノフォスフォリル脂質A+マイオバクテリウム細胞壁sk、モビダモール、多剤耐性遺伝子阻害剤、多発性腫瘍抑制剤1に基づく治療、マスタード抗癌剤、マイカルペルオキシドB、マイコバクテリア細胞壁抽出物、ミリアポロン、N-アセチルジナリン、N-置換ベンズアミド、ナファレリン、ナグレスティップ、ナルオキシソン+ペンタゾシン、ナパビン、ナフテルピン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネモルビシン、ネリドロロン酸、中性エンドペプチダーゼ、ニルタミド、ニサマイシン、硝酸調整剤、ニトロキシド酸化剤、ニトルリン、O6-ベンジルグアニン、オクトレオチド、オキセノン、オリゴヌクレオチド、オナプリストン、オダンステロン、オラシン、経口サイトカイン誘導剤、オルマプラチン、オサテロン、オキサリプラチン、オキサウノマイシン、パクリタクセル、パクリタクセル類似体、パクリタクセル誘導體、パラウアミン、パルミトイルリゾキシシン、パミドロン酸、パナキシトリオール、パノミフェン、パラバクチン、パゼリプチン、ペグアスバルガーゼ、ペルデシン、ペントサン多硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ペントロゾール、ペルフルブロン、ペルフォスファミド、ペリリルアルコール、フェナジノマイシン、フェニル酢酸塩、ホスファターゼ阻害剤、ピシバニル、塩酸ピロカルピン、ピラルビシン、ピリトレキシム、プラセチンA、プラセチンB、プラスミノゲン活性化因子阻害剤、白金錯体、白金化合物、白金-トリアミン錯体、ポリフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニソン、プロピルビス-アクリドン、プロスタグランジンJ2、プロテアソーム阻害剤、タンパク質Aに基づく免疫調整剤、プロテインキナーゼC阻害剤、プロテインキナーゼC阻害剤、微細藻類、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、プルプリン、ピラゾロアクリジン、ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン共役体、rafアンタゴニスト、ラルチトレキセド、ラモセトロン、rasファルネシルタンパク質転移酵素阻害剤、ras阻害剤、ras-GAP阻害剤、脱メチル化レテリプチン、レニウムRe186エチドロネート、リゾキシシン、リボザイム、RIIレチナミド、ログレチミド、ロヒツキン、ロムルチド、ロキニメクス、ルビギノンB1、ルボキシシル、サフィンゴール、セイントピン、SarCNU、サルコフィトールA、サルグラモスチム、SdI1模倣剤、セムスチン、老化由来阻害剤1、センスオリゴヌクレオチド、シグナル伝達阻害剤、シグナル伝達調整剤、単鎖抗原結合タンパク質、シゾフィラン、ソブゾキサシン、ナトリウムボロカプテート、ナトリウムフェニルアセテート、ソルベロール、ソマトメジン結合タンパク質、ソネルミン、スパルホス酸、スピカマイシンD、スピロムスチン、スプレノペンチン、スポンジスタチン1、スクアルアミン、幹細胞阻害剤、幹細胞分化阻害剤、スチピアミド (stipiamide)、ストロメライシン阻害剤、スルフィノシン、超活性血管作動性ペプチドアンタゴニスト、スラジスタ、スラミン、スワンソニン、合成グリコサミノグリカン、タリムスチン、タモキシフェンメチオジド、タウロムスチン、タザロテン、テコガランナトリウム、テガフル、テル

10

20

30

40

50

ラピリリウム (telurapyrylium)、テロメラゼ阻害剤、テモポルフィン、テモゾロミド、テニボシド、テトラクロロデカオキシド、テトラゾミン、タリブラスチン、チオコラリン、トロンボポイエチン、トロンボポイエチン模倣剤、チマルファシン、チモポイエチン受容体作用薬、チモトリナム、甲状腺刺激ホルモン、チンエチルエチオプルプリン、チラパザミン、二塩化チタノセン、トプセンチン、トレミフェン、全能性幹細胞因子、翻訳阻害剤、トレチオニン、トリアセチルリジン、トリシリピン、トリメトレキサート、トリプトレリン、トロピセトロン、ツロステリド、チロシンキナーゼ阻害剤、チルフォスチン、UBC阻害剤、ウベニメクス、尿生殖路由来成長阻害剤因子、ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト、バプレオチド、バリロリンB、ベクター系、赤血球遺伝子療法、ベラレゾール、ベルアミン、ベルジン、ベルテポルフィン、ビノレルビン、ビンキシサルチン、ビタキシン、ボロゾール、ザノテロン、ゼニプラチン、ジラスコルブ、およびジノスタチンスチマラマーが挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【0626】

UIを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、プロパンテリン、イミプロアミン、ヒオスシアミン、オキシブチニン、およびジサイクロミンが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0627】

潰瘍を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、重炭酸ナトリウム、および重炭酸カルシウムなどの制酸剤；スクラフレート；次サリチル酸ビスマスおよび次クエン酸ビスマスなどのビスマス化合物；シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、およびニザチジンなどのH<sub>2</sub>アンタゴニスト；オメプラゾール、イナソプラゾール、およびランソプラゾールなどのH<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase阻害剤；カルベノキソロン；ミスプロストール；およびテトラサイクリン、メトロニダゾール、チミダゾール、クラリスロマイシン、およびアモキシシリンなどの抗生物質、が挙げられる。

20

## 【0628】

IBDを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、抗コリン薬；ジフェノキシレート；ロペラミド；脱臭アヘンチンキ；コデイン；メトロニダゾールなどの広域抗生物質；スルファサラジン；オルサラジン；メサラミン；プレドニゾン；アザチオプリン；メルカプトプリン；およびメトトレキサートが挙げられるが、これらに限定されない。

30

## 【0629】

IBSを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、プロパンテリン；ピレンザピン、メトクラミン、イプラトロピウム、チオトロピウム、スコポールアミン、メトスコポールアミン、ホマトロピン、ホマトロピンメチル臭化物、およびメタンテリン等のムスカリン受容体アンタゴニスト；ジフェノキシレートおよびロペラミド等の抗下痢薬が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0630】

嗜癮障害を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、メタドン、デシプラミン、アマンタジン、フルオキセチン、ブプレノルフィン、麻酔作用薬、3-フェノキシピリジン、レボメタジル酢酸塩酸塩、およびセロトニンアンタゴニストが挙げられるが、これらに限定されない。

40

## 【0631】

パーキンソン病およびパーキンソニズムを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、カルビドパ／レボドパ、ペルゴリド、ブロモクリプチン、ロピニロール、プラミベクソール、エンタカポン、トルカポン、セレギリン、アマンタジン、および塩酸トリヘキシフェニジルが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0632】

不安を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、アルプラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパート、デモキセパム、ジアゼパム、エスタゾラム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパ

50

ム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、およびトリアゾラムなどのベンゾジアゼピン類；ブスピロン、ゲピロン、イプサピロン、チオスピロン、ゾルピコーン、ゾルピデム、およびザレピオンなどの非ベンゾジアゼピン薬；バルピツエート、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタルビタール、メフォバルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、およびチオペンタールなどのトランキライザー類；およびメプロバメートおよびチバメート等のプロバンジオールカルバメート類、が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0633】

てんかんを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、カルバマゼピン、エトスクシミド、ガバペンチン、ラモトリジン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン、 $\gamma$ -ビニルGABA、アセタゾールアミド、およびフェルバメートが挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0634】

脳卒中を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、ヘパリンなどの抗凝固剤；ストレプトキナーゼまたは組織プラスミノゲン活性化因子など凝血塊を崩壊する薬剤；マンニトールまたはコルチコステロイド、およびアセチルサリチル酸などの腫脹を軽減する薬剤、が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0635】

発作を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、カルバマゼピン、エトスクシミド、ガバペンチン、ラモトリジン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、 $\gamma$ -ビニルGABA、アセタゾールアミド、およびフェルバメートが挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0636】

掻痒状態を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、ナルトレキソン；ナルメフェン；ダナゾール；アミトリプチリン、イミプラミン、およびドキセピン等の三環系；以下に示されている抗うつ剤；メントール；樟脳；フェノール；プラモキシシン；カプサイシン；タール；ステロイド；および抗ヒスタミンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

#### 【0637】

精神病を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、塩酸クロルプロマジン、メソリダジンベシレート、および塩酸トリダジン等のフェノチアジン類；クロロプロチキセンおよび塩酸チオチキセン等のチオキサnten類；クロザピン；リスペリドン；オランザピン；クエチアピン；フマル酸クエチアピン；ハロペリドール；デカン酸ハロペリドール；コハク酸ロキサピン；塩酸モリンドン；ピモジド；およびジブラシドンが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0638】

ハンチントン舞蹈病を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、ハロペリドールおよびピモジドが挙げられるが、これらに限定されない。

40

#### 【0639】

ALSを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、バクロフェン；神経栄養因子；リルゾール；チザニジン；クロナゼパンおよびダントロレン等のベンゾジアゼピンが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0640】

認知障害を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、タクリンなど認知症を治療または予防するための薬剤；ドネペジル；イププロフェン；チオリダジンおよびハロペリドール等の抗精神病薬；および以下に示される抗うつ剤が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0641】

50

片頭痛を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、スマトリプタン；メチセルギド；エルゴタミン；カフェイン；およびプロパノロール、ベラパミル、およびジバルプロエクス等のベータ阻害薬、が挙げられるが、これらに限定されない。

【0642】

嘔吐を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、オダンステロン、ドラセトロン、グラニセトロン、およびトロピセトロン等の5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト；プロクロルペラジン、チエチルペラジン、クロルプロマジン、メトクロプラミド、およびドムペリドン等のドーパミン受容体アンタゴニスト；デキサメタゾン等のグルココルチコイド類；およびロラゼパムおよびアルプラゾラム等のベンゾジアゼピン類、が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0643】

ジスキネジアを治療または予防するために有用な治療薬の例としては、レセプリンおよびテトラベナジンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0644】

うつ病を治療または予防するために有用な治療薬の例としては、アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ネファザドン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、トラゾドン、トリミプラミン、およびベンラファキシン等の三環系抗うつ剤；シタロプラム、(S)-シタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセトラリン等の選択的セロトニン再取り込み阻害剤；イソカルボキサジド、パーギリン、フェネルジン、およびトラニルシプロミン等のモノアミンオキシダーゼ阻害剤；およびデキストロアンフェタミンおよびメチルフェニデート等の精神刺激薬、が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0645】

式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体、および他の治療薬は、相加的に、または、1つの実施形態においては、相乗的に作用する。1つの実施形態においては、式Iの化合物は他の治療薬と同時に投与され、例えば、式Iの化合物の有効量および他の治療薬の有効量を含む組成物が投与される。あるいは、式Iの化合物の有効量を含む組成物と他の治療薬の有効量を含む異なる組成物が同時に投与されうる。他の実施形態においては、式Iの化合物の有効量が、他の治療薬の有効量の投与前または投与後に投与される。この実施形態においては、式Iの化合物が投与されると同時に、他の治療薬がその治療効果を発揮し、または他の治療薬が投与されると同時に式Iの化合物が疾患を治療または予防するための治療効果を発揮する。

30

【0646】

本発明の組成物は、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体、および製薬的に許容される担体または賦形剤を混合することからなる方法によって調製される。混合は、化合物（または塩）および製薬的に許容される担体または賦形剤を混合するための周知の方法を使用して行うことができる。1つの実施形態においては、式Iの化合物は、有効量で組成物中に存在する。

【0647】

40

キット

本発明は、式Iの化合物または製薬的に許容されるそれらの誘導体の動物への投与を簡単にしうるキットを包含する。

【0648】

本発明の典型的なキットは、式Iの化合物の単位剤形を包含する。1つの実施形態においては、単位剤形は、式Iの化合物の有効量、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含む、無菌であり得る容器である。キットはさらに、疾患を治療する式Iの化合物の使用を指示するラベルまたは印刷された説明書を包含することができる。キットはさらに、他の治療薬の単位剤形、例えば、他の治療薬の有効量、および製薬的に許容される担体

50

または賦形剤を含有する第2の容器をも包含することができる。他の実施形態においては、キットは、式Iの化合物の有効量、他の治療薬の有効量、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含有する容器を包含する。他の治療薬の例としては、上記のものが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0649】

本発明のキットはさらに、単位剤形を投与するために有用であるデバイスを含むことができる。このようなデバイスの例としては、注射器、点滴用バッグ、パッチ、吸入器、および浣腸用バッグが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0650】

以下の例は、本発明の理解を助けるために記載されており、本明細書に記載されおよびクレームされた本発明を具体的に限定するものとして考慮されるべきではない。当業者の範囲内にある、現在周知であるか、または今後開発されるすべての等価体への置換を含む、本発明のこのような変形物、および製剤における変更、または実験計画における変更は、本明細書に記載された本発明の範囲内にあると考えるべきである。

#### 【実施例】

#### 【0651】

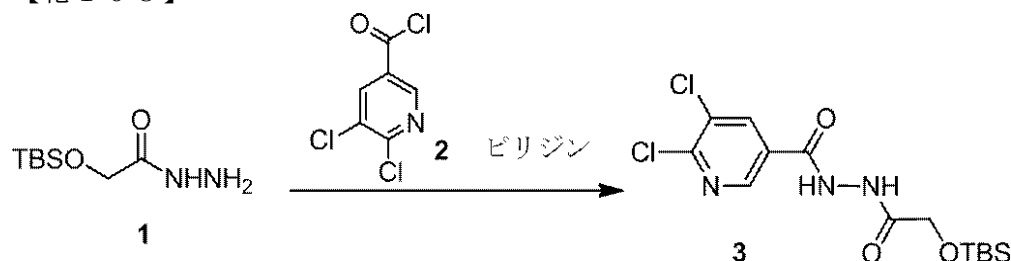
##### 実施例1

##### 第一工程

N'-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アセチル)-5,6-ジクロロニコチノヒドラジド(3)

#### 【0652】

#### 【化108】



#### 【0653】

(1) (341 mg, 1.668 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) に、ピリジン (0.162 ml, 2.001 mmol) および (2) (351 mg, 1.668 mmol) のトルエン溶液 (1.0 ml) を 0℃ で窒素下添加した。

#### 【0654】

H<sub>2</sub>O (5 ml) および飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチした後、水層より酢酸エチル (×3) で抽出し、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。

#### 【0655】

粗生成物は、さらには精製せず次の反応に使用した。

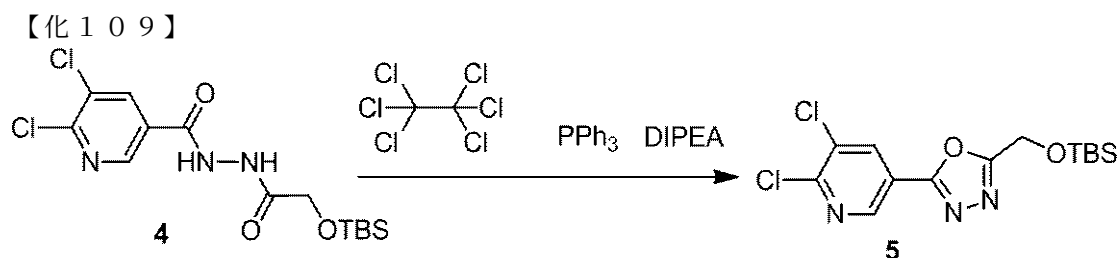
3: <sup>1</sup>H NMR: δ (300 MHz, DMSO): 10.75 (1H, s), 9.83 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.49 (1H, s), 4.19 (2H, s), 0.90 (9H, s), 0.11 (6H, s)。

#### 【0656】

##### 第二工程

2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-5-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール(5)

#### 【0657】



## 【0658】

10

(4) (691 mg, 1.826 mmol) のアセトニトリル溶液 (7 ml) に、DIPEA (1.850 ml, 10.59 mmol)、PPh<sub>3</sub> (814 mg, 3.10 mmol) およびヘキサクロロエタン (562 mg, 2.374 mmol) を 0℃ で窒素下添加した。混合物は室温で 2 時間撹拌した。

## 【0659】

H<sub>2</sub>O (5 ml) でクエンチした後、混合物より酢酸エチル (×3) で抽出し、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用い、ヘキサン／酢酸エチル (4 : 1) により溶出することによりクロマトグラフィーを行った。集めた分画を真空乾燥し、(5) (646 mg, 1.793 mmol, 98%) を白色固体として得た。

20

5 : <sup>1</sup>H NMR : δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.96 (1H, s), 8.46 (1H, s), 4.96 (2H, s), 0.94 (9H, s), 0.17 (6H, s)。

## 【0660】

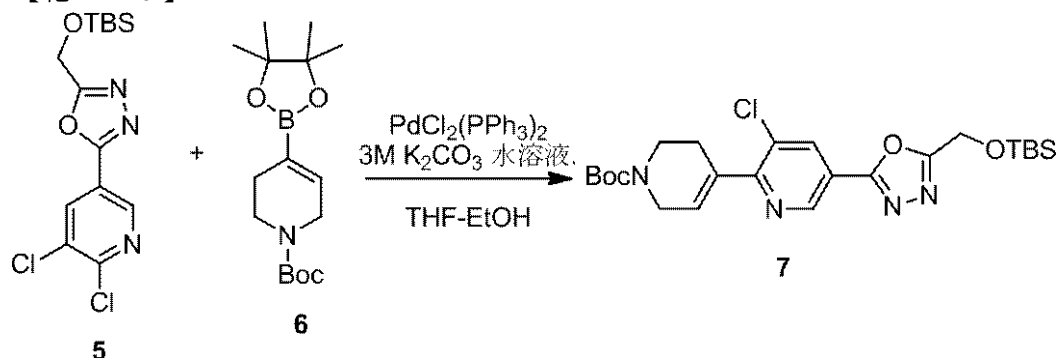
## 第三工程

4-((5-((5-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-クロロピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (7)

## 【0661】

## 【化 1 1 0】

30



40

## 【0662】

(5) (743 mg, 2.062 mmol) の THF (3.0 ml) - EtOH (1.51 ml) - 3M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (1.512 ml, 4.54 mmol) による溶液に、4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (6) (765 mg, 2.475 mmol) および PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (72.4 mg, 0.103 mmol) を室温で窒素下添加した。混合物は 85℃ で 2 時間撹拌した。

## 【0663】

50

H<sub>2</sub>O (5 ml) でクエンチした後、混合物より酢酸エチル (×3) で抽出し、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。

【0664】

粗生成物は、シリカゲルを用い、ヘキサン/酢酸エチル (2:1) により溶出することによりクロマトグラフィーを行った。集めた分画を真空乾燥し、(7) (1040 mg, 2.051 mmol 99%) を黄色油状物として得た。

7: <sup>1</sup>H NMR: δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.10 (1H, s), 8.37 (1H, s), 6.30 (1H, m), 4.96 (2H, s), 4.13 (2H, m), 3.67 (2H, m), 2.64 (2H, m), 1.51 (9H, s), 0.94 (9H, s), 0.17 (6H, s)。

10

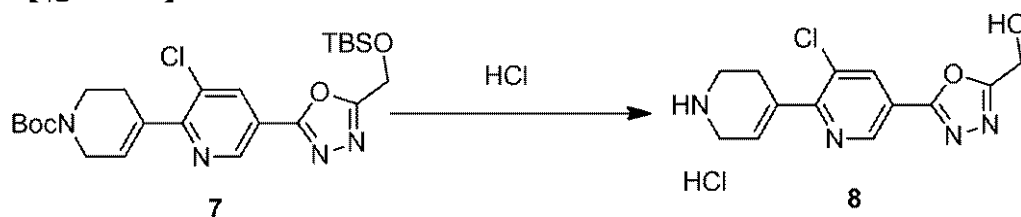
【0665】

第四工程

2-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-5-(5-クロロ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール (8)

【0666】

【化111】



20

【0667】

(7) (1.055 g, 2.080 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 溶液 (1.512 ml, 4.54 mmol) に、4M の HCl-ジオキサン (2.080 ml, 8.32 mmol) を 0℃ で添加した。混合物は室温で 3 時間攪拌した。

【0668】

30

白色固体が沈殿した。固形物をろ過し、酢酸エチルで洗浄し、(8) (680 mg, 2.066 mmol, 99%) を白色固体として得た。

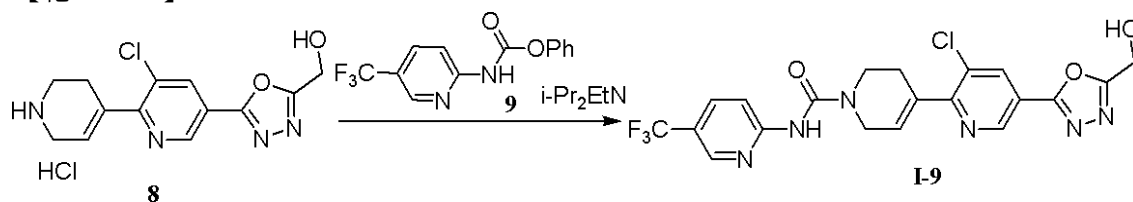
【0669】

第五工程

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド (I-9)

【0670】

【化112】



40

【0671】

(8) (158.4 mg, 0.481 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (3 ml) に、i-Pr<sub>2</sub>EtN (0.378 ml, 2.165 mmol) を室温で窒素下添加した。混合物は 85℃ で 30 分攪拌し、(9) を 0℃ で添加した。結果として得られ

50

た混合物を室温で18時間攪拌した。 $H_2O$  (5 ml) でクエンチした後、混合物より酢酸エチル (×3) で抽出し、食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、濃縮した。

【0672】

結果として得られた固形物は酢酸エチルで洗浄し、I-9 (113 mg 0.235 mmol, 49%) を白色固体として得た。

I-9:  $^1H$  NMR:  $\delta$  (300 MHz, DMSO): 9.85 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.61 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.40 (1H, s), 6.02 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz), 4.75 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.26 (2H, m), 3.72 (2H, m), 2.63 (2H, m)。

10

【0673】

### 実施例2

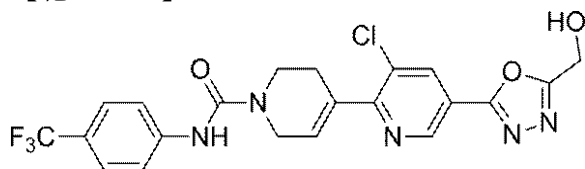
以下の化合物は、実施例1と同様の方法で得た。

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド (I-10)

【0674】

【化113】

20



【0675】

I-10:  $^1H$  NMR:  $\delta$  (300 MHz, DMSO): 9.08, (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.72 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.42 (1H, s), 6.20 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz), 4.74 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.24 (2H, m), 3.71 (2H, m), 2.64 (2H, m)。

30

【0676】

### 実施例3

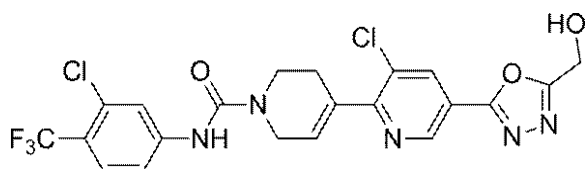
以下の化合物は、実施例1と同様の方法で得た。

N-(3-chloro-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-(3-chloro-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド (I-11)

40

【0677】

【化114】



50

## 【0678】

I-11:  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (300 MHz, DMSO): 9.15, (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.73 (1H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 6.42 (1H, m), 6.03 (1H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ), 4.74 (2H, d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ), 4.24 (2H, m), 3.71 (2H, m), 2.64 (2H, m)。

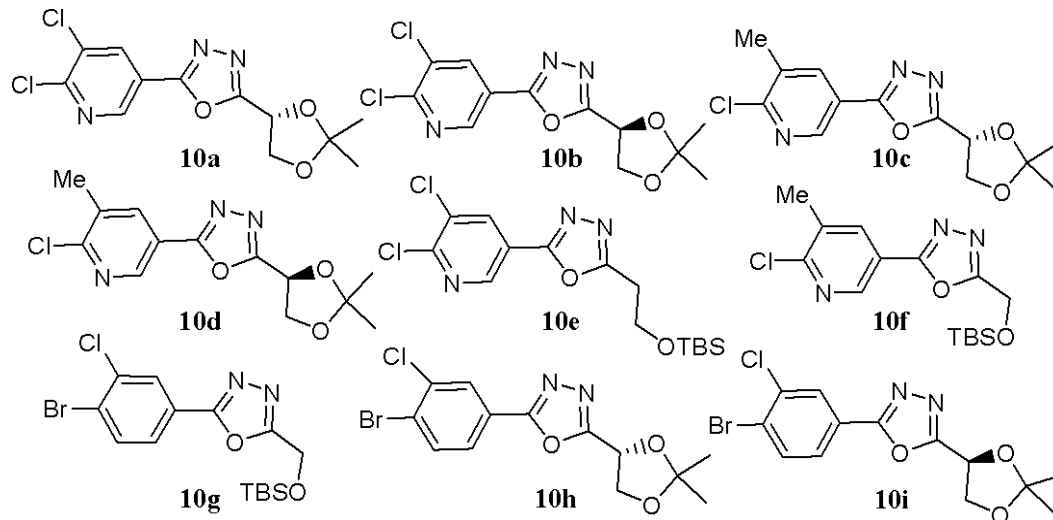
## 【0679】

## 参考例 1

他の化合物は、実施例 1 の第一工程および第二工程と同様の方法で得た。

## 【0680】

## 【化 115】



## 【0681】

他の化合物は、実施例 1 の第一工程および第二工程と同様の方法で得た。

10a: 83%、黄色固体

(R)-2-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)-5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.98 (1H, d,  $J = 1.98\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J = 1.98\text{ Hz}$ ), 5.48 (1H, t,  $J = 6.06\text{ Hz}$ ), 4.41 (2H, d,  $J = 6.06\text{ Hz}$ ), 1.46 (3H, s), 1.41 (3H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 316.

10b: 77%、黄色固体

(S)-2-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)-5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.98 (1H, d,  $J = 1.98\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J = 1.98\text{ Hz}$ ), 5.48 (1H, t,  $J = 6.06\text{ Hz}$ ), 4.41 (2H, d,  $J = 6.06\text{ Hz}$ ), 1.46 (3H, s), 1.41 (3H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 316.

10c: 70%、黄色固体

(R)-2-(6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル)-5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.83 (1H, s), 8.40 (1H, s), 5.47 (1H, t,  $J = 6.06$  Hz), 4.41 (2H, d,  $J = 6.06$  Hz), 2.45 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.41 (3H, s). LC/MS (M+1): 296.

10 d: 63%、黄色固体

(S)-2-(6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル)-5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.84 (1H, s), 8.41 (1H, s), 5.47 (1H, t,  $J = 5.31$  Hz), 4.41 (2H, d,  $J = 5.31$  Hz), 2.46 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.41 (3H, s). LC/MS (M+1): 296.

10

10 e: 89%、白色固体

2-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-5-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.96 (1H, s), 8.64 (1H, s), 4.05 (2H, t,  $J = 6.06$  Hz), 3.17 (2H, t,  $J = 6.06$  Hz), 0.79 (9H, s), 0.00 (6H, s). LC/MS (M+1): 374.

20

10 f: 80%、白色固体

2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-5-(6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.88 (1H, s), 8.46 (1H, s), 5.04 (2H, s), 2.56 (3H, s), 0.95 (9H, s), 0.20 (6H, s).

10 g: 90%、白色固体

2-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.99 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 4.84 (2H, s), 0.76 (9H, s), 0.00 (6H, s). LC/MS (M+1): 405.

30

10 h: 80%、黄色油状物

(R)-2-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.13 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 5.45 (1H, t,  $J = 5.05$  Hz), 4.39 (2H, d,  $J = 5.05$  Hz), 1.45 (3H, s), 1.40 (3H, s). LC/MS (M+1): 359.

40

10 j: 84%、橙色油状物

(S)-2-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.16 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 5.46 (1H, t,  $J = 5.05$  Hz), 4.39 (2H, d,  $J = 5.05$  Hz), 1.45 (3H, s), 1.41 (3H, s). LC/MS (M+1): 359.

【0682】

50

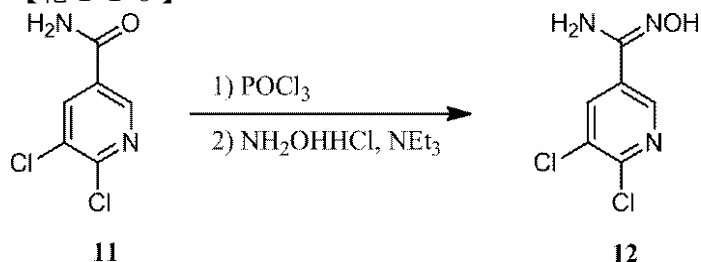
## 参考例 2

## 第一工程

5, 6-ジクロロ-N'-ヒドロキシニコチンイミドアミド

【0683】

【化116】



10

【0684】

アミド(11)(942 mg, 4.93 mmol)のCHCl<sub>3</sub>溶液(6 ml)に、POCl<sub>3</sub>(2 ml, 21.5 mmol)を0℃で窒素下添加した。反応混合物は、85℃で2時間攪拌した後、真空濃縮した。残留物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチした後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より

20

【0685】

NH<sub>2</sub>OH・HCl(514 mg, 7.40 mmol)のEtOH溶液(10 ml)に、NEt<sub>3</sub>(2.1 ml, 14.8 mmol)を室温で窒素下添加した。反応混合物は、室温で10分攪拌した後、上記の粗生成物を添加し、加熱して還流させた。反応混合物は、同じ温度で1時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。残留物をCHCl<sub>3</sub>存在下で粉砕した。結果として得られた固体をガラスロートでろ過し、ヘキサンで洗浄し、894 mg

30

の求める産物(12)を88%の収率で白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.11 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.31 (1H, s), 6.13 (2H, s). LC/MS (M+1): 206。

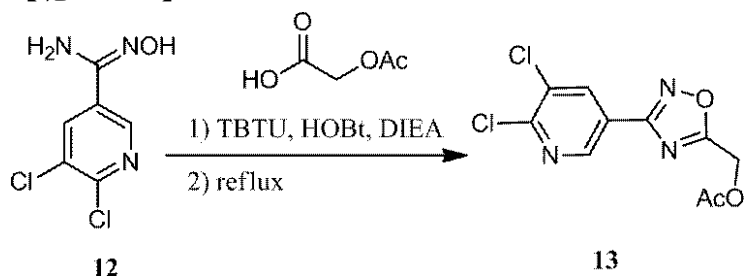
【0686】

## 第二工程

酢酸(3-(5, 6-ジクロロピリジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル

【0687】

【化117】



40

【0688】

50

アミドキシム (12) (350 mg, 1.70 mmol) の DMF 溶液 (3 ml) に、2-アセトキシ酢酸 (201 mg, 1.70 mmol)、TBTU (545 mg, 1.70 mmol)、HOBT (46 mg, 0.349 mmol) および DIEA (1.5 ml, 8.49 mmol) を 0℃ で窒素下添加した。反応混合物は、室温で 1 時間攪拌した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。残留物は、さらには精製せず次の反応に使用した。

【 0 6 8 9 】

粗生成物のトルエン（8 ml）溶液に、窒素下で還流温度まで加熱した。反応混合物は、同じ温度で5時間攪拌した後、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン／酢酸エチルの10－30%グラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、368mgの求める産物（13）を75%の収率で白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.96 (1H, s), 8.60 (1H, s), 5.51 (2H, s), 2.18 (3H, s). LC/MS (M+1): 289.

【 0 6 9 0 】

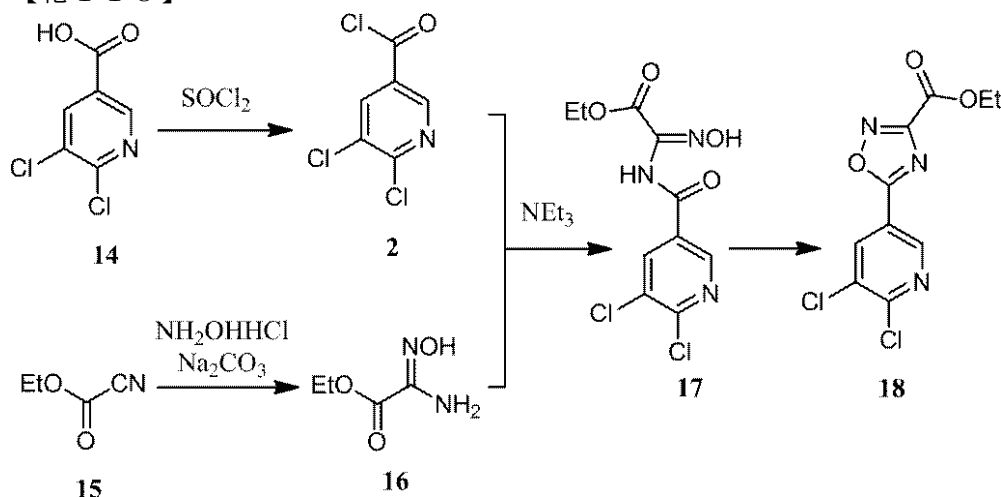
### 参考例 3

## 第一工程

5-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル

【 0 6 9 1 】

【化 1 1 8】



【 0 6 9 2 】

5, 6-ジクロロニコチン酸 (14) (2.0 g, 1.83 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液に、 $\text{SOCl}_2$  (1.14 ml, 15.6 mmol) および 0.01 当量の DMF (16  $\mu\text{l}$ , 0.208 mmol) を 25℃ で添加し、還流温度まで 3 時間加熱した。次に、反応混合物を真空濃縮した。

【 0 6 9 3 】

エチルカルボシアニデート (15) の EtOH (13 ml) および H<sub>2</sub>O (7.5 ml) 溶液に、NH<sub>2</sub>OH・HCl (1.44 g, 20.7 mmol) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.17 g, 11.1 mmol) を 25℃ で添加した。反応混合液は、2 時間攪拌した後、真空濃縮した。残留物は CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、食塩水でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。結果として得られた有機層は食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。

4で乾燥し、真空濃縮した。

【0694】

(16) (1.27 g, 9.60 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液に  $\text{NEt}_3$  (6.65 ml, 48.0 mmol) を添加し、次に塩化5,6-ジクロロニコチノイル(2)のトルエン溶液(3 ml)を滴下ロートにより0℃で窒素下滴下した。反応混合物は、2時間攪拌した後、 $\text{CHCl}_3$ /ヘキサンを添加した。結果として得られた固形物をガラスロートでろ過し、ヘキサンで洗浄して集めた。

【0695】

粗生成物のDMF(30 ml)溶液に、窒素下還流温度まで加熱した。反応混合物は、2.5時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空濃縮した。残留物は、 $\text{CHCl}_3$ /ヘキサン存在下で粉碎した。結果として得られた固形物は、ガラスロートでろ過し、ヘキサンで洗浄し、1.04 gの求める産物(18)を40%の収率で白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 9.13 (1H, s), 8.86 (1H, s), 4.47 (2H, q,  $J = 6.91$  Hz), 1.37 (3H, t,  $J = 6.91$  Hz). LC/MS ( $M+1$ ): 288。

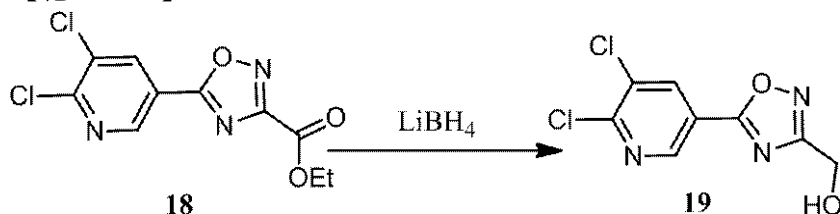
【0696】

第二工程

(5-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

【0697】

【化119】



【0698】

エステル(18)(300 mg, 1.04 mmol)のTHF(8 ml)およびEtOH(8 ml)溶液に、 $\text{LiBH}_4$ (34 mg, 1.56 mmol)を0℃で窒素下添加した。反応混合物は、室温で終夜攪拌し、 $\text{LiBH}_4$ (13.6 mg, 0.625 mmol)を0℃で添加した。反応混合物は、室温で終夜攪拌し、10%クエン酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチルの30-50%グラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、85.4 mgの求める産物(19)を33%の収率で白色固体として得た。

LC/MS ( $M+1$ ): 246。

【0699】

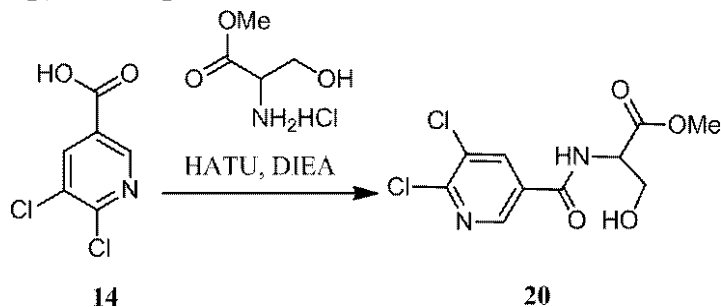
参考例4

第一工程

2-(5,6-ジクロロニコチンアミド)-3-ヒドロキシプロパン酸メチル

【0700】

## 【化 1 2 0】



10

## 【0 7 0 1】

5, 6-ジクロロニコチン酸 (14) (1 g, 5.21 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、2-アミノ-3-ヒドロキシプロパン酸メチル塩酸塩 (972 mg, 6.25 mmol)、HATU (2.2 g, 5.73 mmol) および DIEA (2.73 ml, 15.6 mmol) を 0℃ で窒素下添加した。反応混合物は、室温で終夜攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチルの 30-50% グラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、460 mg の求める産物 (20) を 43% の収率で黄色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.09 (1H, d,  $J = 6.57$  Hz), 8.83 (1H, s), 8.57 (1H, s), 5.13 (1H, br), 4.57 (1H, m), 3.80 (2H, m), 3.67 (3H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 294.

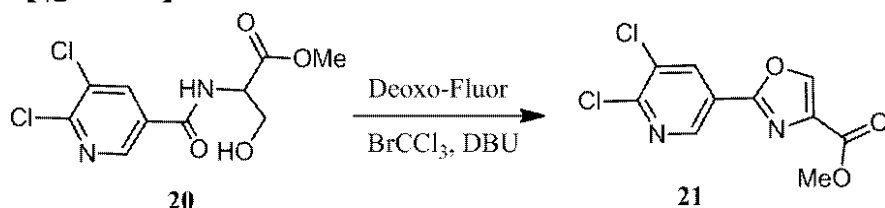
## 【0 7 0 2】

第二工程

2-(5, 6-ジクロロピリジン-3-イル) オキサゾール-4-カルボン酸メチル

## 【0 7 0 3】

## 【化 1 2 1】



30

## 【0 7 0 4】

(20) (443 mg, 1.51 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 ml) 溶液に、Deoxo-Fluor (ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファトリフルオリド、334  $\mu\text{l}$ , 1.80 mmol) を滴下ロートにより -20℃ で窒素下滴下した。反応混合物は、-20℃ で 30 分攪拌し、プロモトリクロロメタン (596  $\mu\text{l}$ , 6.05 mmol) および DBU (911  $\mu\text{l}$ , 6.05 mmol) を滴下し、次に 2-3℃ まで温度を上げた。反応混合物は、さらに 6 時間攪拌し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、酢酸エチル/ヘキサンの 10-30% グラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、263 mg の求める産物 (21) を 64% の収率で白色固体として得た。

40

50

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.13 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.64 (1H, s), 3.87 (3H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 273。

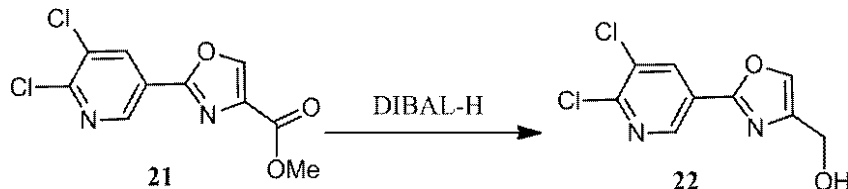
【0705】

第三工程

(2-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)オキサゾール-4-イル)メタノール

【0706】

【化122】



10

【0707】

エステル(21)(253 mg, 0.925 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15 ml)溶液に、DIBAL-H(1Mトルエン溶液)(2.29 ml, 2.31 mmol)を滴下ロートにより $-78^\circ\text{C}$ で窒素下滴下した。反応混合物は、 $-78^\circ\text{C}$ で30分攪拌し、1.5時間以上 $-30^\circ\text{C}$ まで温度を上げた。反応混合物は、10%クエン酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、酢酸エチル/ヘキサンの10-40%グラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、105 mgの求める産物(22)を46%の収率で白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.92 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.18 (1H, s), 5.34 (1H, br), 4.47 (2H, d,  $J = 6.06$  Hz). LC/MS ( $M+1$ ): 245。

【0708】

30

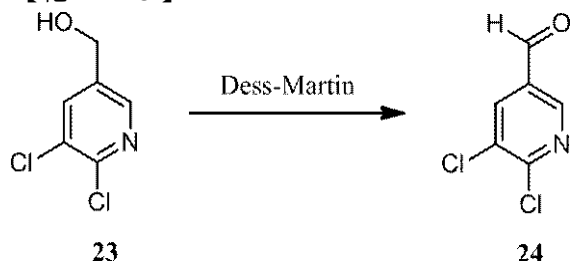
参考例5

第一工程

2-(5,6-ジクロロニコチンアミド)-3-ヒドロキシプロパン酸メチル

【0709】

【化123】



40

【0710】

(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)メタノール(23)(1 g, 5.62 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40 ml)溶液に、Dess-Martin試薬(2.6 g, 6.18 mmol)を $0^\circ\text{C}$ で窒素下添加した。反応混合物は、 $0^\circ\text{C}$ で30分攪拌し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液でクエンチし、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出し、合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

50

、水および食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空濃縮した。残留物は、 $\text{CHCl}_3$ 存在下で粉碎した。結果として得られた固形物は、ガラスロートでろ過し、 $\text{CHCl}_3$ で洗浄した。液体残留物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン／酢酸エチルの10－20%グラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、867mgの求める産物(24)を88%の収率で白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.09 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.55 (1H, s). LC/MS (M+1): 176.

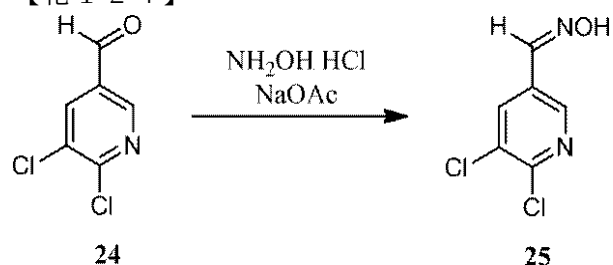
【 0 7 1 1 】

## 第二工程

5, 6-ジクロロニコチンアルデヒドオキシム

【 0 7 1 2 】

【化 1 2 4】



【 0 7 1 3 】

(24) (866 mg, 4.92 mmol) の EtOH (16 ml) 溶液に、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (581 mg, 8.36 mmol) および  $\text{NaOAc}$  (848 mg, 10.3 mmol) を室温で窒素下添加した。反応混合物は、還流温度で3時間攪拌した後、水中に注ぎ、グラスファイバー紙を用いてろ過した。結果として得られた固形物は  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に再溶解し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。残留物は、ヘキサン存在下で粉碎した。結果として得られた固形物は、ガラスロートでろ過し、ヘキサンで洗浄し、681 mg の求める産物 (25) を72%の収率で白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.85 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.21 (1H, s). LC/MS (M+1): 191.

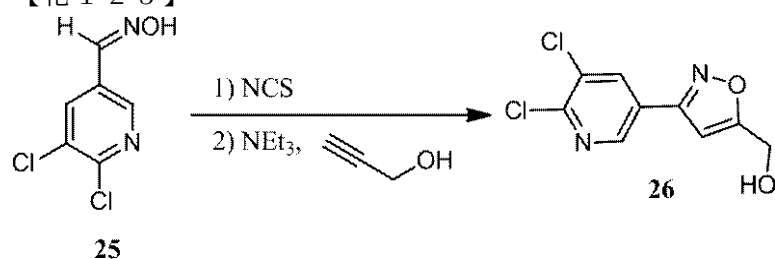
【 0 7 1 4 】

### 第三工程

(3-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)イソオキサゾール-5-イル)メタノール

【 0 7 1 5 】

【化 1 2 5】



【 0 7 1 6 】

(25) (758 mg, 3.96 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、NCS (582 mg, 4.36 mmol) を 0℃ で窒素下添加した。反応混合物は、

室温で2時間攪拌した後、水中に注ぎ、グラスファイバー紙を用いてろ過した。結果として得られた固形物は酢酸エチルに再溶解し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空濃縮した。残留物はさらには精製せず次の反応に使用した。

【0717】

粗生成物および2-プロピン-1-オール (555 mg, 9.90 mmol) のトルエン (20 ml) 溶液に、 $\text{NEt}_3$  (1.0 ml, 7.92 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液を、滴下ロートにより0℃で窒素下滴下した。反応混合物は、同じ温度で7時間攪拌した後、食塩水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空濃縮した。残留物は、 $\text{CHCl}_3$ /ヘキサン存在下で粉碎した。結果として得られた固形物は、ガラスロートでろ過し、ヘキサンで洗浄し、654 mgの求める産物 (26) を67%の収率で白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.91 (1H, s), 8.62 (1H, s), 7.14 (1H, s), 5.81 (1H, t,  $J = 4.55$  Hz), 4.65 (2H, d,  $J = 4.55$  Hz). LC/MS ( $M+1$ ): 245.

【0718】

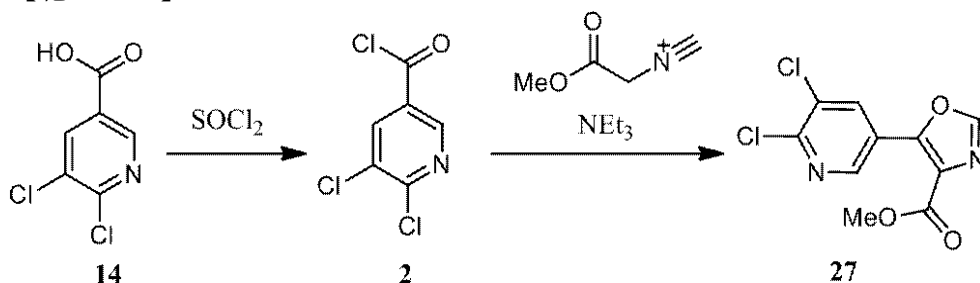
参考例6

第一工程

5-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)オキサゾール-4-カルボン酸メチル

【0719】

【化126】



【0720】

5,6-ジクロロニコチン酸 (14) (500 mg, 2.60 mmol) の溶液に、 $\text{SOCl}_2$  (285  $\mu\text{l}$ , 3.91 mmol) および0.01当量のDMF (4.05  $\mu\text{l}$ , 0.052 mmol) を25℃で添加し、還流温度まで6時間加熱した。次に、反応混合物を真空濃縮した。

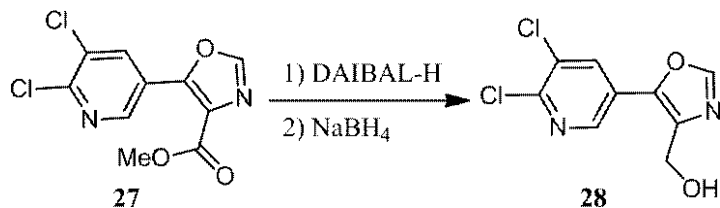
【0721】

結果として得られた (2) (547 mg) および2-メトキシ-N-メチルピリジン-2-オキシエタンアミニウム (260 mg, 2.59 mmol) の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) 溶液に、 $\text{NEt}_3$  (1.44 ml, 10.4 mmol) の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 ml) 溶液を、0℃で窒素下滴下した。反応混合物は、同じ温度で4時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空濃縮した。液体残留物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチルの20-45%グラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、558 mgの求める産物 (27) を79%の収率で黄色固体として得た。LC/MS ( $M+1$ ): 273.

【0722】

第二工程

(5-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)オキサゾール-4-イル)メタノール  
【0723】  
【化127】



10

【0724】

(27) (500 mg, 1.83 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) 溶液に、DIBAL-H (1M THF 溶液) (4.58 ml, 4.58 mmol) を  $-78^\circ\text{C}$  で滴下した。反応混合物は、同じ温度で40分撹拌した後、酢酸エチルで希釈し、10%酒石酸カリウムナトリウム水溶液により  $-78^\circ\text{C}$  でクエンチし、室温まで温度を上げた。反応混合物は、同じ温度で1時間撹拌した後、酢酸エチル抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。

【0725】

粗生成物 (445 mg) の THF (6 ml) - EtOH (6 ml) 溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (80 mg, 2.11 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で窒素下添加した。反応混合物は、同じ温度で30分撹拌し、10%クエン酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。液体残留物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチルの20-40%グラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、292 mg の求める産物 (28) を65%の収率で褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.73 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.42 (1H, s), 5.54 (1H, t,  $J = 4.55$  Hz), 4.58 (2H, d,  $J = 4.55$  Hz). LC/MS ( $M+1$ ): 245.

【0726】

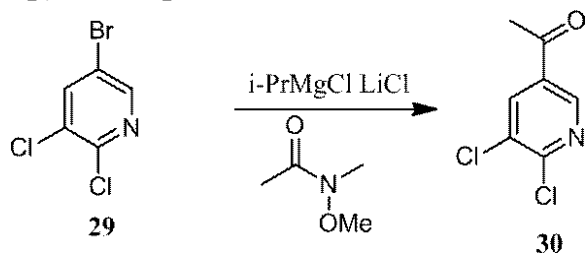
参考例 7

第一工程

1-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)エタノン

【0727】

【化128】



40

【0728】

5-ブロモ-2,3-ジクロロピリジン (29) (702 mg, 3.09 mmol) の THF (7 ml) 溶液に、塩化イソプロピルマグネシウムおよび塩化リチウムの混合物 (3.09 ml, 4.02 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で10分滴下した。次に、N-

50

メトキシ-N-メチルアセトアミド (658  $\mu$ l, 6.19 mmol) の THF (2 ml) 溶液に、反応混合物を同じ温度で滴下し、2時間攪拌した。次に、反応混合物を水溶液によりクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。結果として得られた産物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチルの 5-15% グラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、232 mg の求める産物 (30) を 40% の収率で白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.91 (1H, s), 8.55 (1H, s), 2.65 (3H, s)。

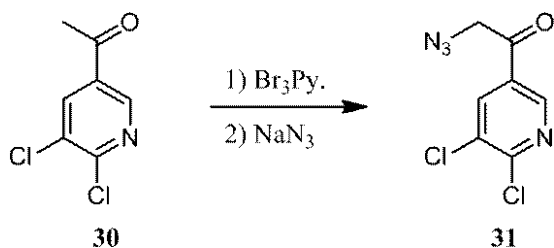
【0729】

第二工程

2-アジド-1-(5, 6-ジクロロピリジン-3-イル) エタノン

【0730】

【化129】



20

【0731】

(30) (983 mg, 5.17 mmol) のトルエン (30 ml) 溶液に、ピリジニウムトリブロミド (1.95 g, 5.68 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物は、室温で終夜攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。

【0732】

30

粗生成物 (1.4 g) の DMSO (13 ml) 溶液に、 $\text{NaN}_3$  (403 mg, 6.20 mmol) を 0°C で窒素下滴下した。反応混合物は、同じ温度で 3 時間攪拌した後、水によりクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。結果として得られた産物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチルの 5-15% グラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、464 mg の求める産物 (31) を 39% の収率で白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.87 (1H, s), 8.54 (1H, s), 4.91 (2H, s)。LC/MS (M+1) : 231。

【0733】

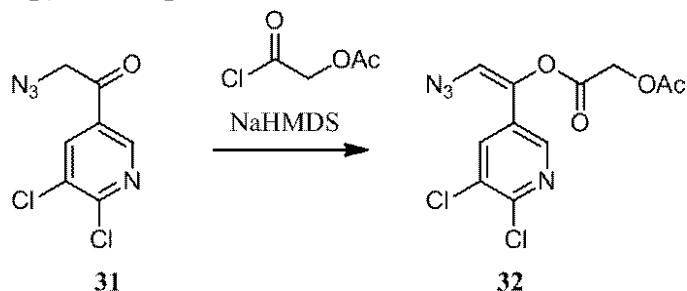
40

第三工程

2-アセトキシ酢酸 (E)-2-アジド-1-(5, 6-ジクロロピリジン-3-イル) ビニル

【0734】

## 【化 1 3 0】



10

## 【0 7 3 5】

(31) (464 mg, 2.00 mmol) の THF (9 ml) 溶液に、NaHMDS (2.21 ml, 2.21 mmol) を  $-78^{\circ}\text{C}$  で滴下した。反応混合物は、同じ温度で 30 分撹拌した後、酢酸 2-クロロ-2-オキソエチル (548 mg, 4.01 mmol) に  $-78^{\circ}\text{C}$  で滴下した。反応混合物は、同じ温度で 1 時間撹拌した後、室温で 30 分温め、水でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。結果として得られた産物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチルの 10-25% グラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、347 mg の求める産物 (32) を 52% の収率で黄色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.48 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.84 (1H, s), 5.03 (2H, s), 2.14 (3H, s)。

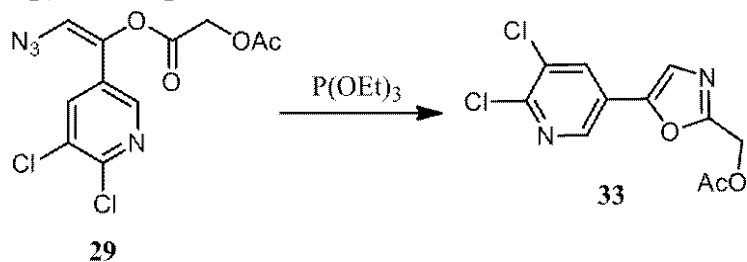
## 【0 7 3 6】

## 第四工程

酢酸 (5- (5, 6-ジクロロピリジン-3-イル) オキサゾール-2-イル) メチル

## 【0 7 3 7】

## 【化 1 3 1】



30

## 【0 7 3 8】

(29) (347 mg, 1.05 mmol) のジオキサン (25 ml) 溶液に、 $\text{P(OEt)}_3$  (1.83 ml, 10.5 mmol) を室温で添加した。反応混合物は、同じ温度で 1 時間撹拌した後、 $90^{\circ}\text{C}$  まで加熱した。反応混合物は、2.5 時間撹拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。結果として得られた産物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチルの 15-35% グラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、484 mg の求める産物 (33) を黄色油状物として得た。

40

LC/MS ( $M+1$ ) : 287。

## 【0 7 3 9】

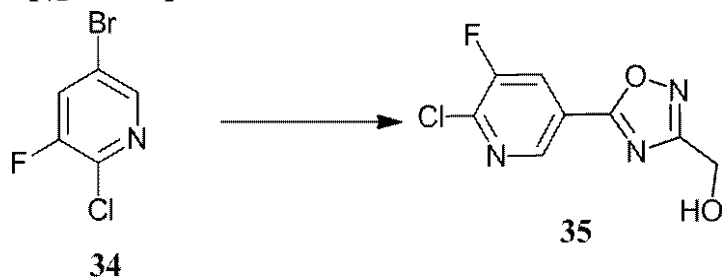
50

## 参考例 8

(5-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール

【0740】

【化132】



10

【0741】

化合物(35)は、実施例1の第一工程および第二工程と同様の方法で得た。

LC/MS (M+1): 230。

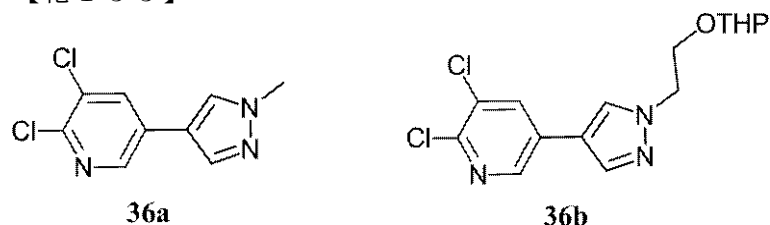
【0742】

## 参考例 9

以下の化合物は、参考例16の第一工程と同様の方法で得た。

【0743】

【化133】



30

【0744】

36a: 収率99%、黄色固体。

2,3-ジクロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.66 (1H, s), 8.37 (2H, s), 8.07 (1H, s), 3.89 (3H, s).

LC/MS (M+1): 229.

36b: 収率97%、黄色アモルファス。

2,3-ジクロロ-5-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン

LC/MS (m+1): 342。

【0745】

40

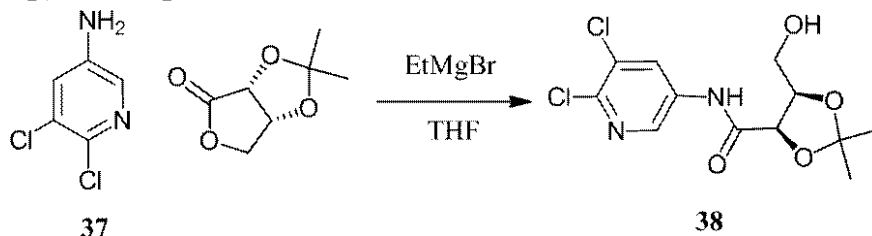
## 参考例 10

## 第一工程

(4R,5R)-N-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボキサミド

【0746】

## 【化 1 3 4】



## 【0 7 4 7】

5, 6-ジクロロピリジン-3-アミン (37) (1.8 g, 11.0 mmol) の THF (6.0 ml) 溶液に、EtMgBr (1.0 M の THF 溶液) (14.3 ml, 14.3 mmol) を、黄褐色溶液を得るために滴下ロートにより -78 °C で窒素下滴下した。反応混合物は、20 分攪拌した後、0 °C まで温度を上げた。反応混合物は、さらに 10 分攪拌した後、(3aR, 6aR)-2, 2-ジメチルジヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4 (3aH)-オン (1.663 ml, 19.2, 2 mmol) の THF (6 ml) 溶液を -78 °C で滴下した。次に、反応混合物は、1 時間攪拌した後、10 % クエン酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、酢酸エチル (30-50 %) / ヘキサンのグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、1.45 g の求める産物 (38) を 41 % の収率で褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 10.09 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.43 (1H, s), 4.77 (1H, br), 4.70 (1H, d, J = 7.58 Hz), 4.43 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.45 (1H, m), 1.55 (3H, s), 1.36 (3H, s)。

LC/MS (M+1) : 321。

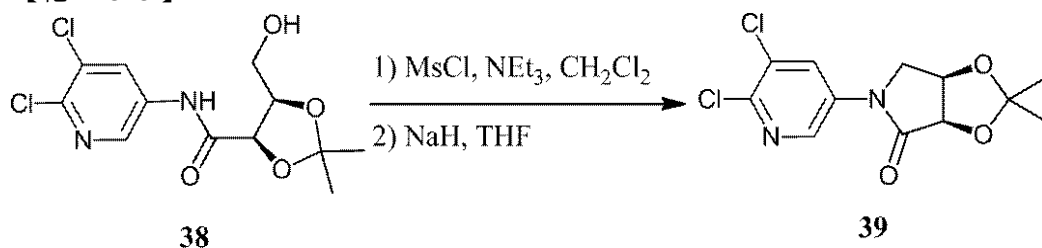
## 【0 7 4 8】

## 第二工程

(3aR, 6aR)-5-(5, 6-ジクロロピリジン-3-イル)-2, 2-ジメチルジヒドロ-3aH-[1, 3]ジオキソロ [4, 5-c]ピロール-4 (5H)-オン

## 【0 7 4 9】

## 【化 1 3 5】



## 【0 7 5 0】

アルコール (38) (190 mg, 0.592 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 溶液に、NEt<sub>3</sub> (205 μl, 1.48 mmol) および MsCl (60 μl, 0.77 mmol) を、0 °C で窒素下添加した。反応混合物は、室温で 30 分攪拌した後、飽和 Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、合わせた有機層を水及

び食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空濃縮した。残留物はさらには精製せず次の反応に使用した。

【0751】

粗生成物のTHF (3 ml) 溶液に、NaH (60重量%の油状物) (70.9 mg, 1.77 mmol) を、室温で窒素下添加した。反応混合物は、室温で終夜撹拌した後、10%クエン酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{HCO}_3$ 水溶液および食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、酢酸エチル (20–50%) / ヘキサンのグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、153 mgの求める産物 (39) を85%の収率で白色固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.76 (1H, s), 8.55 (1H, s), 4.92–4.85 (2H, m), 4.10 (1H, dd,  $J$  = 11.6, 4.29 Hz), 3.98 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz), 1.35 (6H, s).

LC/MS ( $M+1$ ): 303.

【0752】

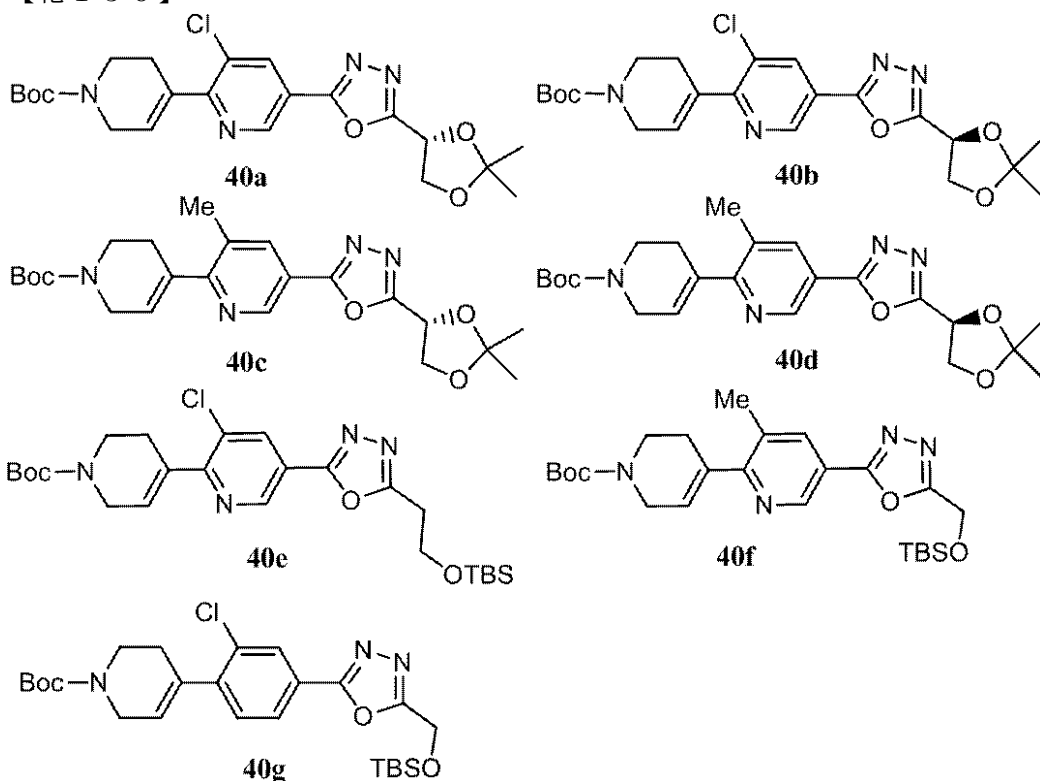
参考例 11

以下の化合物は、実施例 1 と同様の方法で得た。

20

【0753】

【化 136】

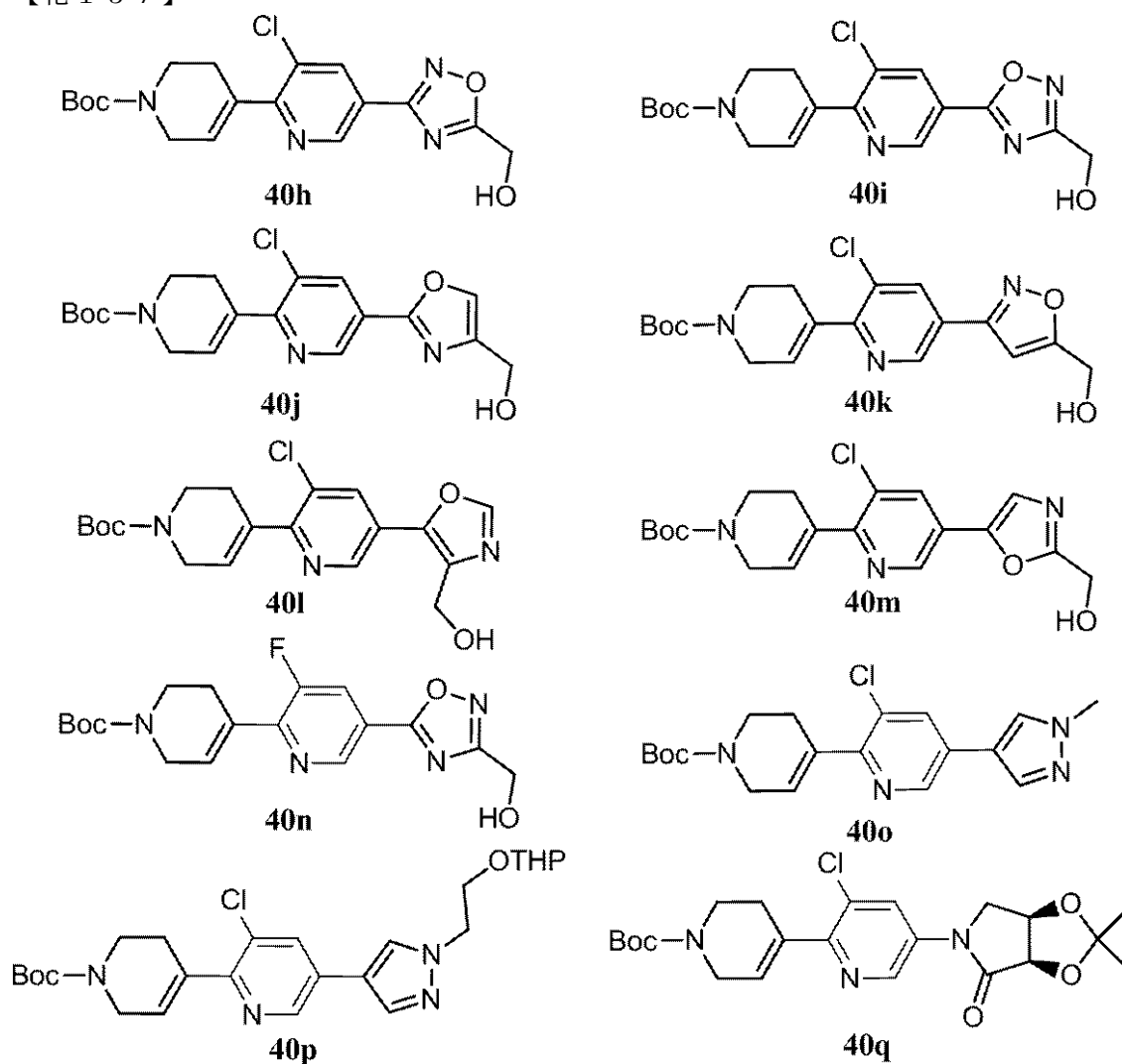


30

40

【0754】

## 【化 1 3 7】



## 【0 7 5 5】

40a: 定量的、橙色油状物。

4-(3-クロロ-5-(5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸(R)-tert-ブチル

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.08 (1H, d, J = 1.98 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.98 Hz), 6.37 (1H, br), 5.47 (1H, d, J = 6.06 Hz), 4.41 (2H, br), 4.08 (2H, t, J = 6.06 Hz), 3.56 (2H, br), 1.45 (12H, s), 1.42 (3H, s). LC/MS (M+1): 463.

40b: 96%、橙色アモルファス。

4-(3-クロロ-5-(5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸(S)-tert-ブチル

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.08 (1H, d, J = 1.98 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.98 Hz), 6.37 (1H, br), 5.47 (1H, d, J = 6.06 Hz), 4.41 (2H, br), 4.08 (2H, t, J = 6.06 Hz), 3.56 (2H, br), 1.45 (12H, s), 1.42 (3H, s). LC/MS (M+1): 463.

b r), 1.45 (12H, s) 1.42 (3H, s). LC/MS (M+1): 463.

40c: 定量的、黄色アモルファス。

4-(5-(5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸(R)-tert-ブチル

LC/MS (m+1): 443.

40d: 定量的、黄色固体。

4-(5-(5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸(S)-tert-ブチル

LC/MS (m+1): 443.

40e: 98%、黄色固体。

4-(5-(5-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-クロロピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.06 (1H, s), 8.42 (1H, s), 6.36 (1H, br), 4.08-4.03 (4H, m), 3.56 (2H, br), 3.17 (2H, t, J = 5.81 Hz), 2.54 (2H, br), 1.45 (9H, s), 0.79 (9H, s), 0.00 (6H, s). LC/MS (M+1): 521.

40f: 定量的、黄色アモルファス。

4-(4-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル

LC/MS (m+1): 487.

40g: 90%、黄色油状物。

4-(4-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.98 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.08 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.08 Hz), 5.84 (1H, br), 4.97 (2H, s), 4.00 (2H, br), 3.55 (2H, br), 2.40 (2H, br), 1.44 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.13 (6H, s). LC/MS (M+1): 506.

40h: 92%、黄色油状物。

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.07 (1H, s), 8.40 (1H, s), 6.33 (1H, br), 6.14 (1H, t, J = 6.06 Hz), 4.84 (2H, d, J = 6.06 Hz), 4.07 (2H, br), 3.56 (2H, br), 2.53 (2H, br), 1.45 (9H, s). LC/MS (M+1): 393.

40i: 72%、黄色油状物。

4-(3-クロロ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.17 (1H, s), 8.57 (1H

10

20

30

40

50

, s), 6.39 (1H, br), 5.84 (1H, t,  $J = 4.08$  Hz), 4.66 (2H, d,  $J = 4.04$  Hz), 4.08 (2H, br), 3.57 (2H, t,  $J = 5.56$  Hz), 2.55 (2H, br), 1.45 (9H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 393.

40j: 65%、黄色油状物。

4-(3-クロロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.04 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.15 (1H, s), 6.32 (1H, br), 5.32 (1H, br), 4.47 (2H, d,  $J = 6.06$  Hz), 4.06 (2H, br), 3.56 (2H, br), 2.51 (2H, br), 1.45 (9H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 392.

10

40k: 定量的、黄色油状物。

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

LC/MS ( $m+1$ ): 392.

40l: 定量的、褐色油状物。

4-(3-クロロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

20

LC/MS ( $m+1$ ): 392.

40m: 92%、黄色油状物。

4-(3-クロロ-5-(2-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.85 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.86 (1H, s), 6.26 (1H, br), 5.79 (1H, t,  $J = 5.05$  Hz), 4.59 (2H, d,  $J = 5.05$  Hz), 4.05 (2H, br), 3.55 (2H, br), 2.51 (2H, br), 1.45 (9H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 392.

40n: 収率41%、黄色固体。

30

4-(3-フルオロ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.08 (1H, s), 8.37 (1H, d,  $J = 12.13$  Hz), 6.77 (1H, br), 5.83 (1H, t,  $J = 5.56$  Hz), 4.66 (2H, d,  $J = 5.56$  Hz), 4.12 (2H, br), 3.55 (2H, br), 2.63 (2H, br), 1.44 (9H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 376.

40o: 収率23%、橙色固体。

4-(3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.76 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.04 (1H, s), 6.18 (1H, br), 4.03 (2H, t,  $J = 5.41$  Hz), 3.88 (3H, s), 3.54 (2H, br), 2.58 (2H, br), 1.44 (9H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 375.

40p: 収率68%、橙色油状物。

4-(3-クロロ-5-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

50

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.78 (1H, d,  $J = 1.83$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J = 1.83$  Hz), 8.08 (1H, s), 6.19 (1H, br), 4.55 (1H, br), 4.31 (2H, br), 4.03–3.94 (4H, br), 3.76 (1H, m), 3.54 (3H, br), 1.67–1.30 (6H, m). LC/MS ( $M+1$ ): 489.

40 q: 収率97%、橙色アモルファス。

4-(3-クロロ-5-((3aR, 6aR)-2,2-ジメチル-4-オキソ-3aH-[1,3]ジオキサロ[4,5-c]ピロール-5(4H, 6H, 6aH)-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.84 (1H, s), 8.36 (1H, s), 6.18 (1H, br), 4.88 (2H, m), 4.12–3.96 (4H, m), 3.54 (2H, br), 2.51 (2H, br), 1.44 (9H, s), 1.34 (6H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 450.

【0756】

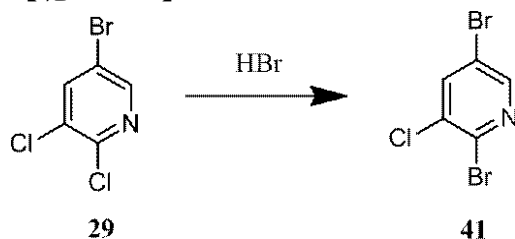
参考例12

第一工程

2,5-ジブromo-3-クロロピリジン

【0757】

【化138】



【0758】

5-bromo-2,3-dichloropyridine (29) (11.7 g, 51.6 mmol) に、HBr (5M 酢酸溶液) (51.6 ml, 258 mmol) を室温で添加した。次に、反応混合物を70℃まで加熱した。反応混合物は、70℃で7時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を1MのNaOHで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空濃縮した。残留物はヘキサン-酢酸エチルにより再結晶を行い、11.2 gの求める産物(41)を80%の収率で白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.55 (1H, s), 8.49 (1H, s)。

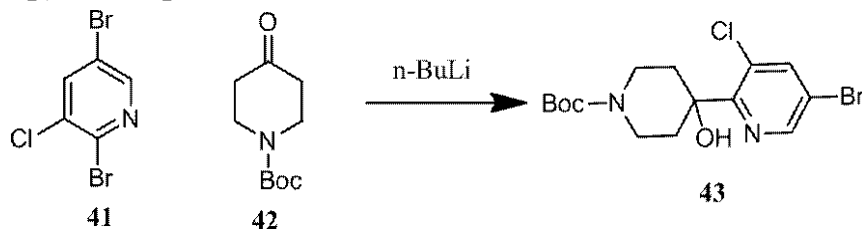
【0759】

第二工程

4-(5-bromo-3-chloropyridin-2-yl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylic acid tert-butyl

【0760】

## 【化 1 3 9】



## 【0 7 6 1】

10

(41) (11.2 g, 41.2 mmol) のトルエン (150 ml) 溶液に、n-ブチルリチウム (2.73 Mヘキサン溶液) (16.6 ml, 45.3 mmol) を-60℃で滴下し、同じ温度で10分撹拌した。4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (42) (8.62 g, 43.3 mmol) のトルエン (14 ml) 溶液を反応混合物に-60℃で滴下した。反応混合物は、-60℃で1時間撹拌し

た後、10%クエン酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチル (15-20%) のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、9.1 gの求める産物 (43) を56%の収率で無色アモルファスとして得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.62 (1H, s), 8.24 (1H, s), 5.40 (1H, s), 3.77 (2H, d, J = 10.61 Hz), 3.20 (2H, br), 2.02 (2H, m), 1.87 (2H, d, J = 12.63 Hz), 1.40 (9H, s)。

## 【0 7 6 2】

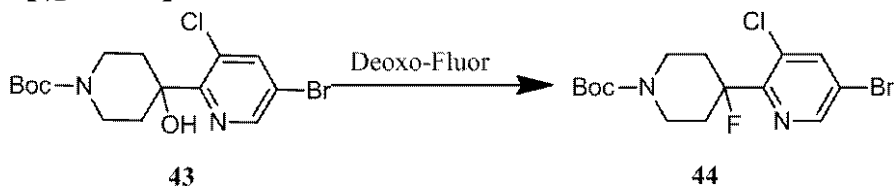
## 第三工程

4-(5-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

## 【0 7 6 3】

30

## 【化 1 4 0】



## 【0 7 6 4】

アルコール (43) (9.1 g, 23.2 mmol) のトルエン (100 ml) 溶液に、Deoxo-Fluor (ビス (2-メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド, 4.71 ml, 25.5 mmol) を-40℃で添加した。次に、反応混合物を1時間以上で0℃まで温度を上げ、同じ温度で2時間撹拌した。次に、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチル (15-20%) のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、6 gの求める産物 (44) を65%の収率で白色固体として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.69 (1H, s), 8.39 (1H, s), 3.92 (2H, m), 3.14 (2H, br), 2.19-2.

50

0.4 (4H, m), 1.41 (9H, s)。

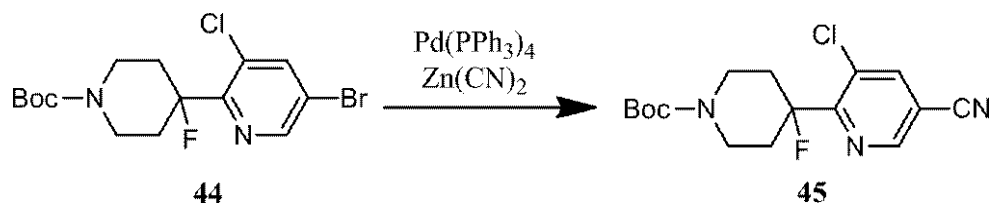
【0765】

第四工程

4-(3-クロロ-5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0766】

【化141】



10

【0767】

(44) (902 mg, 2.29 mmol) の DMF (9 ml) 溶液に、Zn(CN)<sub>2</sub> を Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> と共に室温で添加した。反応混合物をマイクロウェーブにより 120℃ で 1 時間加熱した。次に、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチル (5-15%) のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、494 mg の求める産物 (45) を 63% の収率で白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.02 (1H, s), 8.67 (1H, s), 3.94 (2H, m), 3.14 (2H, br), 2.20-2.09 (4H, m), 1.41 (9H, s)。

【0768】

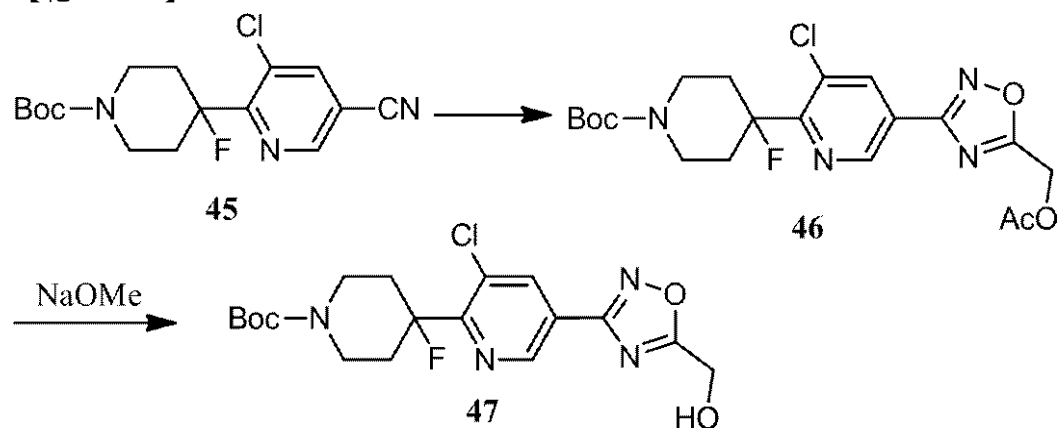
第五工程

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

30

【0769】

【化142】



40

【0770】

化合物 (46) は参考例 2 の第一工程および第二工程に示される方法を用いて得た。残留物はさらには精製せず次の反応に使用した。

【0771】

(46) (359 mg, 0.788 mmol) の THF (2 ml) 溶液に、N

50

aOMe (42.6 mg, 0.788 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物は、同じ温度で 30 分撹拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン／酢酸エチル (20–40%) のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、310 mg の求める産物 (47) を 95% の収率で白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.09 (1H, s), 8.44 (1H, s), 6.15 (1H, t,  $J = 5.05$  Hz), 4.85 (2H, d,  $J = 5.05$  Hz), 3.96 (2H, m), 3.17 (2H, br), 2.25–2.13 (4H, m), 1.42 (9H, s)。LC/MS (M+1) : 413。

【0772】

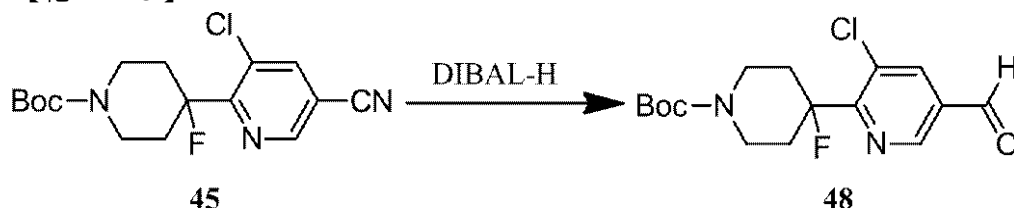
### 参考例 13

#### 第一工程

4-(3-クロロ-5-ホルミルピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0773】

【化143】



【0774】

(45) (100 mg, 0.294 mmol) のトルエン (2 ml) 溶液に、DIBAL-H (0.95 M トルエン溶液) (1.95 ml, 1.85 mmol) を -78℃ で添加した。反応混合物は、同じ温度で 5 時間撹拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン／酢酸エチル (15–20%) のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、43 mg の求める産物 (48) を 42% の収率で無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 10.11 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.39 (1H, s), 3.96 (2H, m), 3.15 (2H, br), 2.23–2.12 (4H, m), 1.42 (9H, s)。

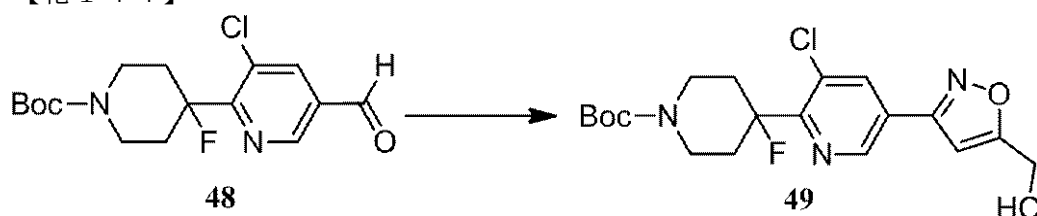
【0775】

#### 第二工程

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0776】

【化144】



10

20

30

40

50

## 【0777】

化合物(49)は、参考例5の第二工程および第三工程に示される方法を用いて得られ、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン／酢酸エチル(20－40%)のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、463mgの求める産物(49)を72%の収率で白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.02 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.14 (1H, s), 5.80 (1H, t,  $J = 5.81$  Hz), 4.65 (2H, d,  $J = 5.81$  Hz), 3.95 (2H, m), 3.17 (2H, br), 2.25－2.13 (4H, m), 1.42 (9H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 412。

10

## 【0778】

## 参考例14

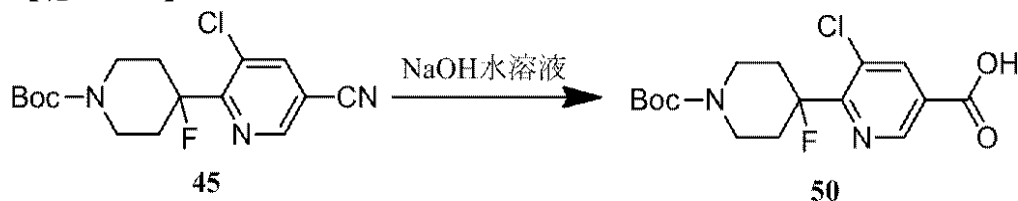
## 第一工程

6-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)-5-クロロニコチン酸

## 【0779】

## 【化145】

20



## 【0780】

(45) (1.26 g, 3.71 mmol) の THF (10 ml) および EtOH (20 ml) 溶液に、2M の NaOH 水溶液 (18.5 ml, 37.1 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物は、還流温度で2時間攪拌した後、1M の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。残留物はさらには精製せず次の反応に使用した。

30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.96 (1H, s), 8.31 (1H, s), 3.95 (2H, m), 3.16 (2H, br), 2.23－2.12 (4H, m), 1.42 (9H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 359。

## 【0781】

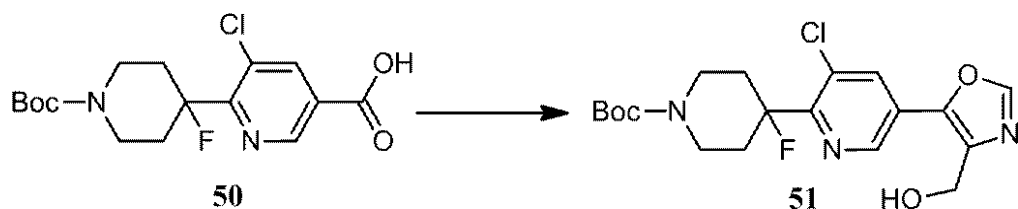
## 第二工程

4-(3-クロロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

40

## 【0782】

## 【化146】



50

## 【0783】

化合物(51)は、参考例6の第一工程および第二工程に示される方法を用いて得られ、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン／酢酸エチル(30－60%)のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、204mgの求める産物(51)を42%の収率で褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.88 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.27 (1H, s), 5.51 (1H, br), 4.59 (2H, br), 3.95 (2H, m), 3.16 (2H, br), 2.25－2.12 (4H, m), 1.42 (9H, s)。

10

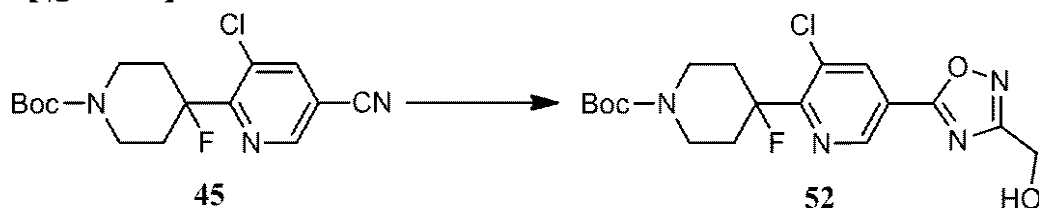
## 【0784】

## 参考例15

4－(3－クロロ－5－(3－(ヒドロキシメチル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル)ピリジン－2－イル)－4－フルオロピペリジン－1－カルボン酸tert－ブチル

## 【0785】

## 【化147】



20

## 【0786】

化合物(52)は、参考例3の第一工程および第二工程に示される方法を用いて得られ、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン／酢酸エチル(30－60%)のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、368mgの求める産物(52)を90%の収率で褐色アモルファスとして得た。

30

LC/MS (M+1) : 413。

## 【0787】

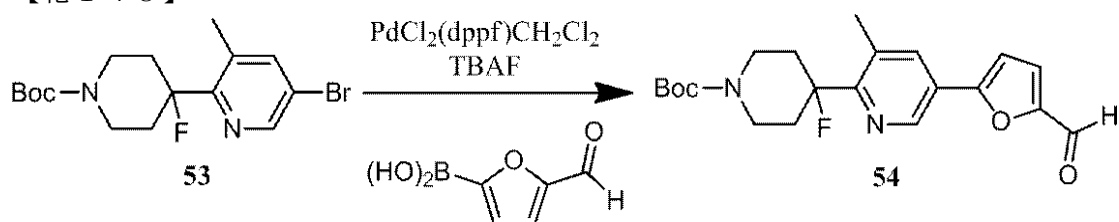
## 参考例16

## 第一工程

4－フルオロ－4－(5－(5－ホルミルフラン－2－イル)－3－メチルピリジン－2－イル)ピペリジン－1－カルボン酸tert－ブチル

## 【0788】

## 【化148】



40

## 【0789】

(53) (1 g, 2.68 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、5－ホル

50

ミルフラン-2-イルボロン酸 (431 mg, 3.08 mmol) を  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (131 mg, 0.161 mmol) と共に室温で添加した。反応混合物を 85 °C で 1 時間加熱した。次に、反応混合物は水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチル (10-35%) のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、905 mg の求める産物 (54) を 87% の収率で橙色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 9.65 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J = 3.54$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J = 3.54$  Hz), 3.96 (2H, br), 3.13 (2H, br), 2.54 (3H, s), 2.25-2.01 (4H, m), 1.43 (9H, s)。

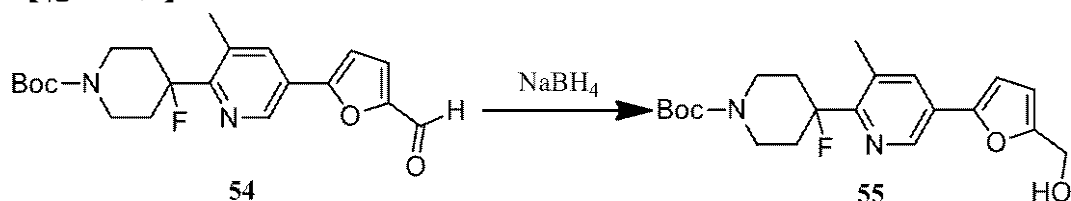
【0790】

第二工程

4-フルオロ-4-(5-(5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0791】

【化149】



【0792】

(54) (1.05 g, 2.70 mmol) の THF (10 ml) および EtOH (10 ml) 溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (107 mg, 2.84 mmol) を 0 °C で窒素下添加した。反応混合物は、同じ温度で 30 分撹拌した後、10% クエン酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。液体残留物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチル (20-40%) のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、940 mg の求める産物 (55) を 89% の収率で褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 8.69 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.03 (1H, s), 6.45 (1H, s), 5.34 (1H, br), 4.47 (2H, br), 3.95 (2H, m), 3.14 (2H, br), 2.20-2.01 (4H, m), 1.43 (9H, s)。

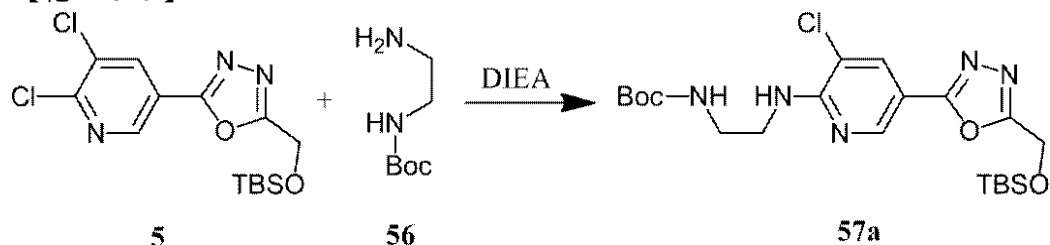
【0793】

参考例 17

2-(5-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-クロロピリジン-2-イルアミノ)エチルカルバミン酸 tert-ブチル

【0794】

【化 1 5 0】



10

【 0 7 9 5 】

(5) (400 mg, 1.11 mmol) の NMP (1.0 ml) 溶液に、2-アミノエチルカルバミン酸 tert-ブチル (445 mg, 2.78 mmol) および DIEA (0.388 ml, 2.22 mmol) を室温で窒素下添加した。次に、反応混合物をマイクロウェーブにより 120℃ で加熱した。反応混合物は、同じ温度で 1 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を水及び食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。液体残留物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン／酢酸エチル (20-40%) のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、412 mg の求める産物 (57a) を 77% の収率で無色アモルファスとして得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.55 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.35 (1H, br), 6.95 (1H, br), 4.93 (2H, s), 3.50 (2H, m), 3.18 (2H, m), 1.38 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.13 (6H, s). LC/MS (M+1) : 484。

【 0 7 9 6 】

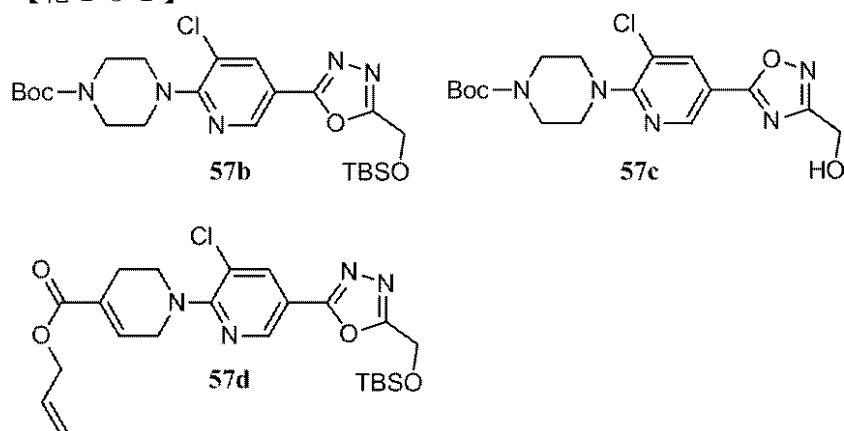
### 参考例 18

以下の化合物は、参考例 17 と同様の方法で得た。

【 0 7 9 7 】

30

【化 1 5 1】



40

【 0 7 9 8 】

57b: 98%、黄色油状物。

4-(5-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-  
オキサジアゾール-2-イル)-3-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カル  
ボン酸tert-ブチル

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.73 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.02 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.12 (1H, s), 6.02 (1H, s), 5.92 (1H, s), 5.82 (1H, s), 5.72 (1H, s), 5.62 (1H, s), 5.52 (1H, s), 5.42 (1H, s), 5.32 (1H, s), 5.22 (1H, s), 5.12 (1H, s), 5.02 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.82 (1H, s), 4.72 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.52 (1H, s), 4.42 (1H, s), 4.32 (1H, s), 4.22 (1H, s), 4.12 (1H, s), 4.02 (1H, s), 3.92 (1H, s), 3.82 (1H, s), 3.72 (1H, s), 3.62 (1H, s), 3.52 (1H, s), 3.42 (1H, s), 3.32 (1H, s), 3.22 (1H, s), 3.12 (1H, s), 3.02 (1H, s), 2.92 (1H, s), 2.82 (1H, s), 2.72 (1H, s), 2.62 (1H, s), 2.52 (1H, s), 2.42 (1H, s), 2.32 (1H, s), 2.22 (1H, s), 2.12 (1H, s), 2.02 (1H, s), 1.92 (1H, s), 1.82 (1H, s), 1.72 (1H, s), 1.62 (1H, s), 1.52 (1H, s), 1.42 (1H, s), 1.32 (1H, s), 1.22 (1H, s), 1.12 (1H, s), 1.02 (1H, s), 0.92 (1H, s), 0.82 (1H, s), 0.72 (1H, s), 0.62 (1H, s), 0.52 (1H, s), 0.42 (1H, s), 0.32 (1H, s), 0.22 (1H, s), 0.12 (1H, s), 0.02 (1H, s).

50

, s), 4.95 (2H, s), 3.47 (8H, brm), 1.43 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.13 (6H, s). LC/MS (M+1): 510.

57c: 88%、黄色固体。

4-(3-クロロ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.86 (1H, s), 8.34 (1H, s), 5.77 (1H, t, J = 5.05 Hz), 4.61 (2H, d, J = 5.05 Hz), 3.50 (8H, br), 1.43 (9H, s). LC/MS (M+1): 396.

10

57d: 56%、黄色油状物。

1-(5-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-クロロピリジン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸アリル

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.73 (1H, s), 8.25 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 7.58 Hz), 5.93 (1H, br), 5.32 (1H, d, J = 17.18 Hz), 5.23 (1H, d, J = 10.61 Hz), 4.94 (3H, brm), 4.60 (2H, d, J = 3.54 Hz), 3.74 (2H, brm), 3.65 (1H, brm), 2.05 (2H, brm), 0.88 (9H, s), 0.12 (6H, s). LC/MS (M+1): 491.

20

【0799】

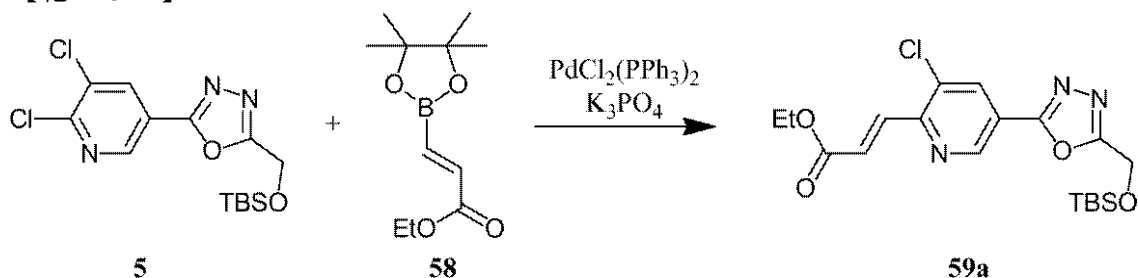
参考例19

(E)-3-(5-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-クロロピリジン-2-イル)アクリル酸エチル

【0800】

【化152】

30



【0801】

40

(5) (109 mg, 0.302 mmol) のジオキサン (1.0 ml) および EtOH (1.0 ml) 溶液に、(E)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アクリル酸エチル (82 mg, 0.363 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12.7 mg, 0.018 mmol) および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (64.2 mg, 0.302 mmol) を室温で窒素下添加した。次に、反応混合物を 90℃ で加熱した。反応混合物は、90℃ で 6 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を水および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。液体残留物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチル (5-15%) のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、81.9 mg の求める産物 (59a) を 64% の収率で黄色固体として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.14 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J = 16.17$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J = 15.16$  Hz), 4.99 (2H, s), 4.25 (2H, q,  $J = 7.07$  Hz), 1.28 (3H, t,  $J = 7.07$  Hz), 0.89 (9H, s), 0.14 (6H, s). LC/MS ( $M+1$ ) : 424。

【0802】

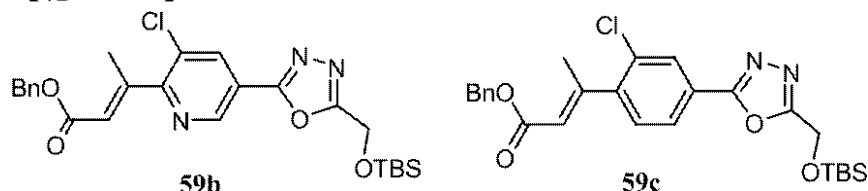
参考例 20

以下の化合物は、参考例 19 と同様の方法で得た。

10

【0803】

【化153】



【0804】

20

59b : 47%、無色油状物。

(E)-3-(5-(5-(tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-chloropyridin-5-yl 2-butenate benzyl

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.08 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.40-7.30 (5H, m), 6.18 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.99 (2H, s), 2.47 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.13 (6H, s). LC/MS ( $M+1$ ) : 500。

59c : 32%、黄色油状物。

(E)-3-(4-(5-(tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-chlorophenyl 2-butenate benzyl

30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.02 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J = 7.58$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 7.58$  Hz), 7.40-7.34 (5H, m), 5.95 (1H, s), 5.20 (2H, s), 4.96 (2H, s), 2.44 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.12 (6H, s). LC/MS ( $M+1$ ) : 499。

【0805】

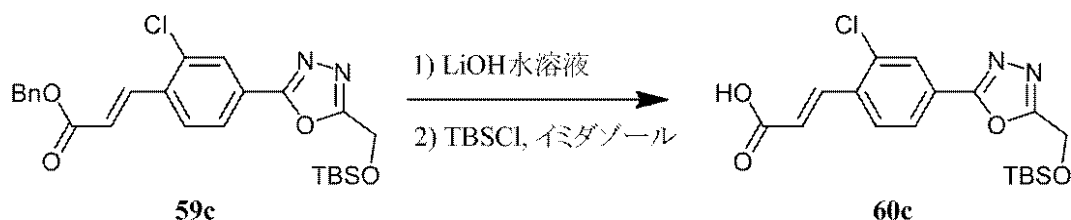
参考例 21

(E)-3-(4-(5-(tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-chlorophenyl 2-butenate

40

【0806】

【化154】



50

## 【0807】

59c (613 mg, 0.60 mmol) の THF (3 ml) および EtOH (3 ml) 溶液に、LiOH (38 mg, 0.90 mmol) の水溶液 (1 ml) を室温で添加した。反応混合物は、同じ温度で終夜撹拌した後、1 M の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。残留物はさらには精製せず次の反応に使用した。

## 【0808】

結果として得られた粗化合物の THF (2 ml) 溶液に、イミダゾール (246 mg, 3.60 mmol) および TBSCl (362 mg, 2.40 mmol) を室温で窒素下添加した。反応混合物は、同じ温度で5時間撹拌した後、1 M の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。残留物はさらには精製せず次の反応に使用した。

LC/MS (M+1) : 409。

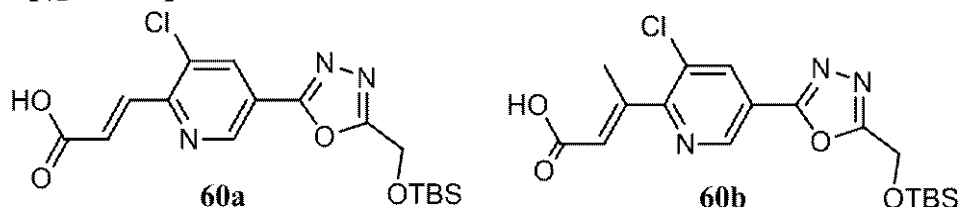
## 【0809】

## 参考例 22

以下の化合物は、参考例 21 と同様の方法で得た。

## 【0810】

## 【化155】



## 【0811】

60a : (E)-3-(5-(5-(tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-chloropyridin-2-yl acrylate

LC/MS (M+1) : 396.

60b : (E)-3-(5-(5-(tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-chloropyridin-2-yl 2-propenoate

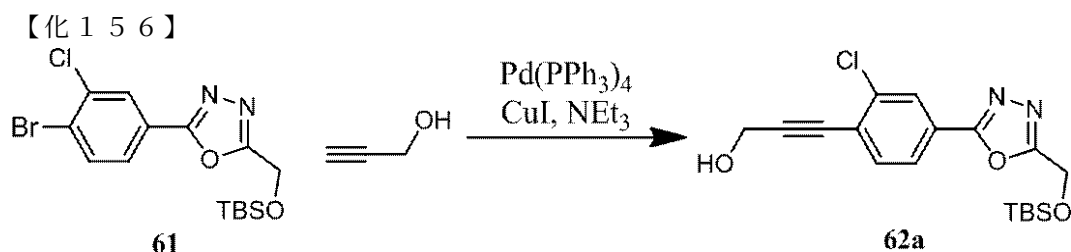
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.10 (1H, s), 8.50 (1H, s), 6.06 (1H, s), 5.00 (2H, s), 2.44 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.14 (6H, s). LC/MS (M+1) : 410。

## 【0812】

## 参考例 23

3-(4-(5-(tert-butyl dimethylsilyloxy)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-chlorophenyl 2-propenoate

## 【0813】



【0 8 1 4】

10

(61) (300 mg, 0.743 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に、2-プロピン-1-オール (58.3 mg, 1.04 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (51.5 mg, 0.045 mmol)、CuI (14.2 mg, 0.074 mmol) および NEt<sub>3</sub> (0.206 ml, 1.486 mmol) を室温で窒素下添加した。次に、反応混合物を 85℃ で加熱した。反応混合物は、85℃ で 2 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を水および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。液体残留物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン／酢酸エチル (10-30%) のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、281 mg の求める産物 (62a) を定量的に黄色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.07 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.08 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.08 Hz), 5.50 (1H, t, J = 5.56 Hz), 4.97 (2H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.56 Hz), 0.89 (9H, s), 0.13 (6H, s). LC/MS (M+1): 379.

【0 8 1 5】

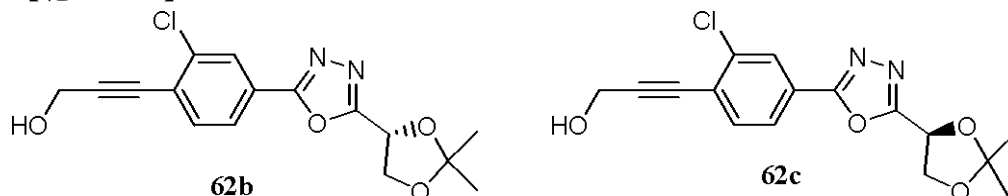
## 参考例 2 4

以下の化合物は、参考例 2 3 と同様の方法で得た。

【0 8 1 6】

30

【化 1 5 7】



【0 8 1 7】

62b: 85%、黄色固体。

(R)-3-(2-クロロ-4-(5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)2-プロピン-1-オール

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.09 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.08 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.08 Hz), 5.52 (1H, t, J = 6.32 Hz), 5.46 (1H, t, J = 5.56 Hz), 4.40 (4H, m), 1.45 (3H, s), 1.41 (3H, s). LC/MS (M+1): 335.

62c: 79%、橙色固体。

(S)-3-(2-クロロ-4-(5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-クロロフェニル)2-プロピン-1-オール

50

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.09 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 5.52 (1H, t,  $J = 6.32$  Hz), 5.46 (1H, t,  $J = 5.56$  Hz), 4.40 (4H, m), 1.45 (3H, s), 1.41 (3H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 335.

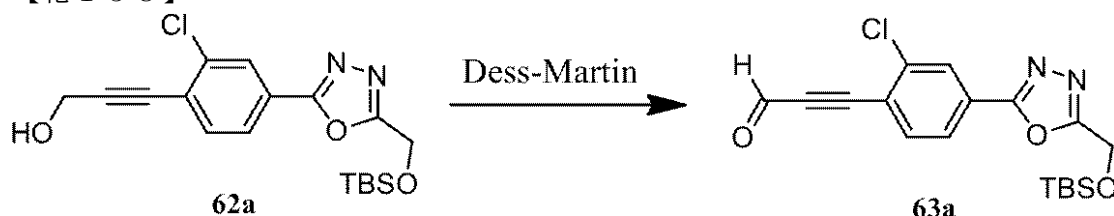
【0818】

参考例 25

3-(4-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-クロロフェニル)プロピオールアルデヒド

【0819】

【化158】



【0820】

(62a) (280 mg, 0.739 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) 溶液に、Dess-Martin 試薬 (376 mg, 0.887 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で窒素下添加した。反応混合物は、 $0^\circ\text{C}$  で 30 分撹拌した後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、水および食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。液体残留物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチル (15–20%) のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、211 mg の求める産物 (63a) を 76% の収率で白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.52 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.04 (2H, s), 4.99 (2H, s), 0.89 (9H, s), 0.14 (6H, s)。

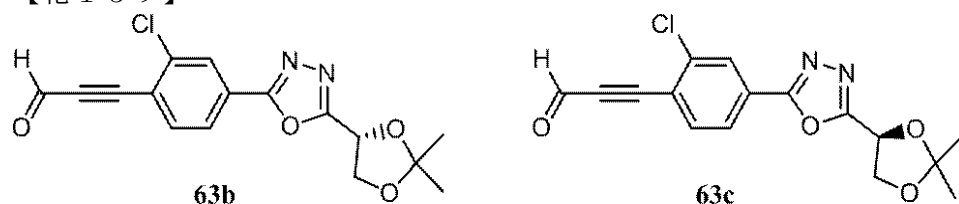
【0821】

参考例 26

以下の化合物は、参考例 25 と同様の方法で得た。

【0822】

【化159】



【0823】

63b: 定量的、白色固体。

(R)-3-(2-クロロ-4-(5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)プロピオールアルデヒド  
LC/MS ( $M+1$ ): 333.

63c: 93%、白色固体。

(S)-3-(2-クロロ-4-(5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)プロピオールアルデヒド  
LC/MS (M+1): 333。

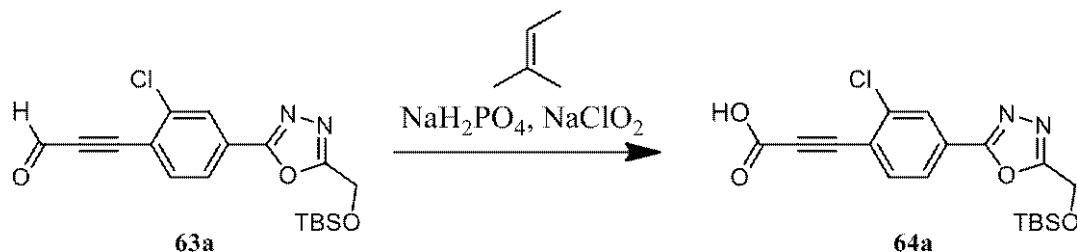
【0824】

#### 参考例 27

3-(4-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-クロロフェニル)プロピン酸

【0825】

【化160】



【0826】

(63a) (211 mg, 0.560 mmol) の t-BuOH (2 ml) および H<sub>2</sub>O (1 ml) 溶液に、2-メチル-2-ブテン (1 ml)、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>・2H<sub>2</sub>O (131 mg, 0.840 mmol) および NaClO<sub>4</sub> (152 mg, 1.68 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物は、室温で終夜撹拌した後、1 M の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。結果として得られた生成物はさらには精製せず次の反応に使用した。

LC/MS (M+1): 393。

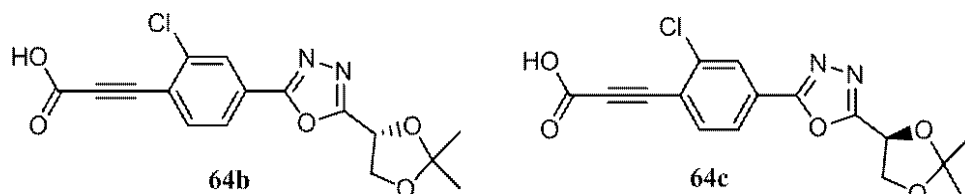
【0827】

#### 参考例 28

以下の化合物は、参考例 27 と同様の方法で得た。

【0828】

【化161】



【0829】

64b: (R)-3-(2-クロロ-4-(5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)プロピン酸  
LC/MS (M+1): 349。

64c: (S)-3-(2-クロロ-4-(5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)プロピン酸  
LC/MS (M+1): 349。

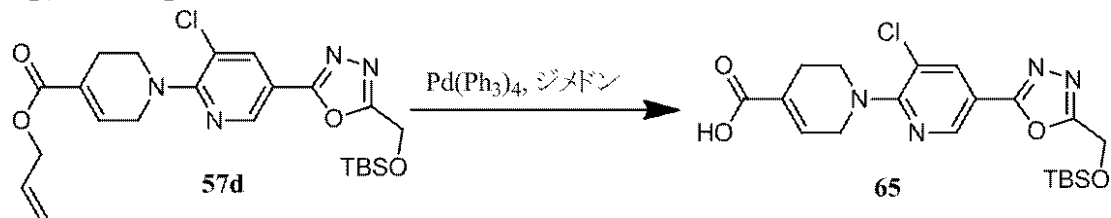
【0830】

## 参考例 29

1-(5-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-クロロピリジン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸

【0831】

【化162】



10

【0832】

(57d) (153 mg, 0.311 mmol) の THF (2 ml) 溶液に、5,5-ジメチルシクロヘキサン-1,3-ジオン (65 mg, 0.467 mmol) および  $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$  (36 mg, 0.031 mmol) を室温で添加した。反応混合物は、同じ温度で1時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。結果として得られた生成物はさらには精製せず、実施例2の反応に使用した。

20

LC/MS ( $M+1$ ): 451。

【0833】

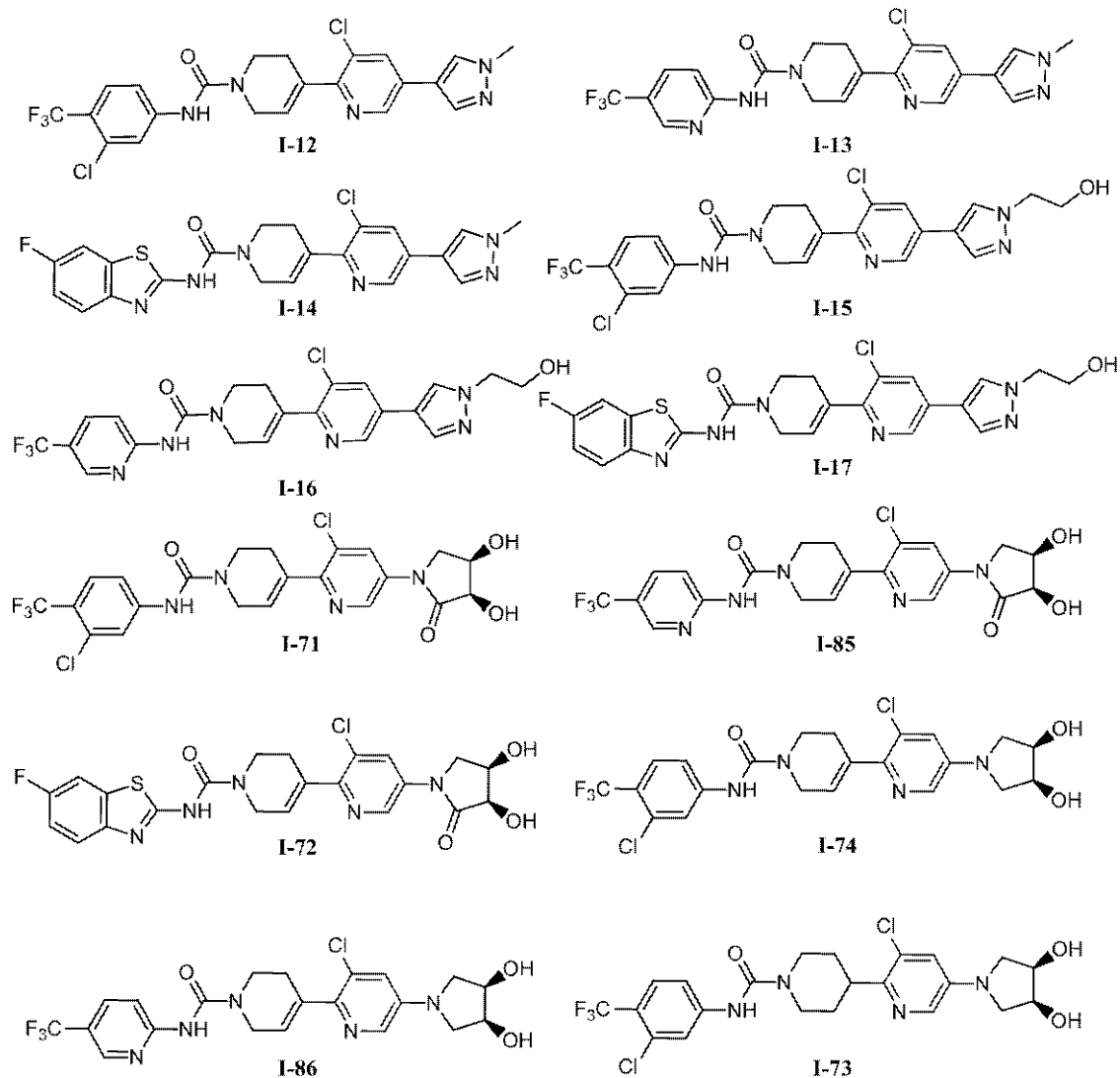
## 実施例 4

以下の化合物は、実施例1の第四工程および第五工程と同様の方法で得た。

【0834】

30

## 【化 1 6 3】



10

20

30

## 【0 8 3 5】

I-12: 収率72%、ベージュ色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.13 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 1.68 Hz), 8.33 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 1.86 Hz), 8.04 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.85 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.85 Hz), 6.25 (1H, br), 4.20 (2H, d, J = 2.44 Hz), 3.87 (3H, s), 3.69 (2H, t, J = 5.41 Hz), 2.59 (1H, br)

40

LC/MS (M+1): 496.

I-13: 収率47%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.82 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.

50

9.8 Hz), 8.33 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J = 1.83$  Hz), 8.05 (1H, dd,  $J = 1.98, 8.85$  Hz), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J = 8.85$  Hz), 6.23 (1H, br), 4.21 (2H, br), 3.87 (3H, s), 3.71 (2H, t,  $J = 5.41$  Hz), 2.58 (2H, br). LC/MS ( $M+1$ ): 463.

I-14: 62%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

1H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.76 (1H, d,  $J = 1.68$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J = 1.68$  Hz), 8.04 (1H, s), 7.77 (1H, dd,  $J = 2.75, 7.17$  Hz), 7.55 (1H, br), 7.20 (1H, td,  $J = 9.07, 2.75$  Hz), 6.25 (1H, br), 4.26 (2H, br), 3.87 (3H, s), 3.78 (2H, t,  $J = 5.41$  Hz), 2.57 (2H, br). LC/MS ( $M+1$ ): 469.

I-15: 収率59%、白色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

1H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.13 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J = 1.98$  Hz), 8.36 (1H, s), 8.16 (1H, d,  $J = 1.98$  Hz), 8.06 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J = 1.68$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 8.85$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.85, 1.68$  Hz), 6.25 (1H, br), 4.94 (1H, t,  $J = 5.26$  Hz), 4.20 (2H, d,  $J = 2.75$  Hz), 4.16 (2H, t,  $J = 5.57$  Hz), 3.76 (2H, dt,  $J = 5.57, 5.26$  Hz), 3.69 (2H, t,  $J = 5.57$  Hz), 2.59 (2H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 526.

I-16: 収率70%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

1H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.81 (1H, s), 8.77 (1H, d,  $J = 1.83$  Hz), 8.61 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J = 1.83$  Hz), 8.06 (1H, s), 8.05 (1H, dd,  $J = 8.85, 2.44$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 8.85$  Hz), 6.23 (1H, br), 4.94 (1H, t,  $J = 5.26$  Hz), 4.22 (2H, d,  $J = 2.75$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J = 5.57$  Hz), 3.78-3.69 (4H, m), 2.58 (2H, br). LC/MS ( $M+1$ ): 493.

I-17: 収率59%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

1H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.77 (1H, d,  $J = 1.9$

10

20

30

40

50

8 Hz), 8.35 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 1.98 Hz), 8.06 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J = 8.69, 2.59 Hz), 7.56 (1H, m), 7.20 (1H, td, J = 8.69, 2.59 Hz), 6.25 (1H, br), 4.94 (1H, t, J = 5.34 Hz), 4.26 (2H, br), 4.16 (2H, t, J = 5.57 Hz), 3.76 (4H, m), 2.58 (2H, br). LC/MS (M+1): 499.

I-71: 47%、橙色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(3R, 4R)-3, 4-ジヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.12 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 2.29 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.29 Hz), 7.92 (1H, d, J = 1.60 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.62 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.62, 1.60 Hz), 6.24 (1H, br), 5.74 (1H, d, J = 6.41 Hz), 5.24 (1H, d, J = 2.75 Hz), 4.31 (2H, d, J = 4.88 Hz), 4.19 (2H, d, J = 2.90 Hz), 3.92 (1H, dd, J = 10.29, 2.75 Hz), 3.67 (3H, m), 2.57 (2H, br). LC/MS (M+1): 531.

I-85: 収率31%、ベージュ色固体。

4-(3-クロロ-5-(3R, 4R)-3, 4-ジヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.80 (1H, s), 8.81 (1H, d, J = 2.29 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.36 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.29 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 9.00, 2.36 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9.00 Hz), 6.22 (1H, br), 5.73 (1H, d, J = 6.71 Hz), 5.23 (1H, d, J = 3.05 Hz), 4.31 (2H, d, J = 5.34 Hz), 4.21 (2H, d, J = 2.59 Hz), 3.92 (1H, dd, J = 10.45, 3.05 Hz), 3.72-3.63 (3H, m), 2.57 (2H, br). LC/MS (M+1): 498.

I-72: 収率56%、ベージュ色固体。

4-(3-クロロ-5-(3R, 4R)-3, 4-ジヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-N-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.81 (1H, d, J = 2.29 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.29 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.69, 2.44 Hz), 7.55 (1H, m), 7.20 (1H, td, J = 8.69, 2.64 Hz), 6.24 (1H, br), 5.73 (1H, d, J = 6.25 Hz), 5.23 (1H, br), 4.28 (4H, m), 3.92 (1H, dd, J = 10.83, 2.67 Hz), 3.77 (2H, t, J = 5.49 Hz), 3.65 (1H, d, J = 10.83 Hz), 2.56 (2H, br). LC/MS (M+1): 504.

I-74: 62%、橙色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(

10

20

30

40

50

(3S, 4R) - 3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) - 5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.08 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 1.53 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.59 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.85 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.85, 1.53 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.59 Hz), 6.08 (1H, br), 4.97 (2H, d, J = 4.58 Hz), 4.15 (4H, br), 3.66 (2H, t, J = 5.64 Hz), 3.45 (2H, dd, J = 9.46, 5.49 Hz), 3.14 (2H, dd, J = 9.91, 4.27 Hz), 2.53 (2H, br). LC/MS (M+1): 517. I-86: 収率73%、ベージュ色固体。

10

4-(3-クロロ-5-(3S, 4R) - 3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -N-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.75 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 2.44 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.85, 2.44 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.85 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.44 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.44 Hz), 6.06 (1H, br), 4.97 (2H, d, J = 4.42 Hz), 4.17-4.13 (4H, m), 3.67 (2H, t, J = 5.57 Hz), 3.44 (2H, dd, J = 9.68, 4.42 Hz), 3.13 (2H, dd, J = 9.91, 4.42 Hz), 2.53 (2H, br). LC/MS (M+1): 484.

20

I-73: 80%、ベージュ色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) -4-(3-クロロ-5-(3S, 4R) - 3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキサミド

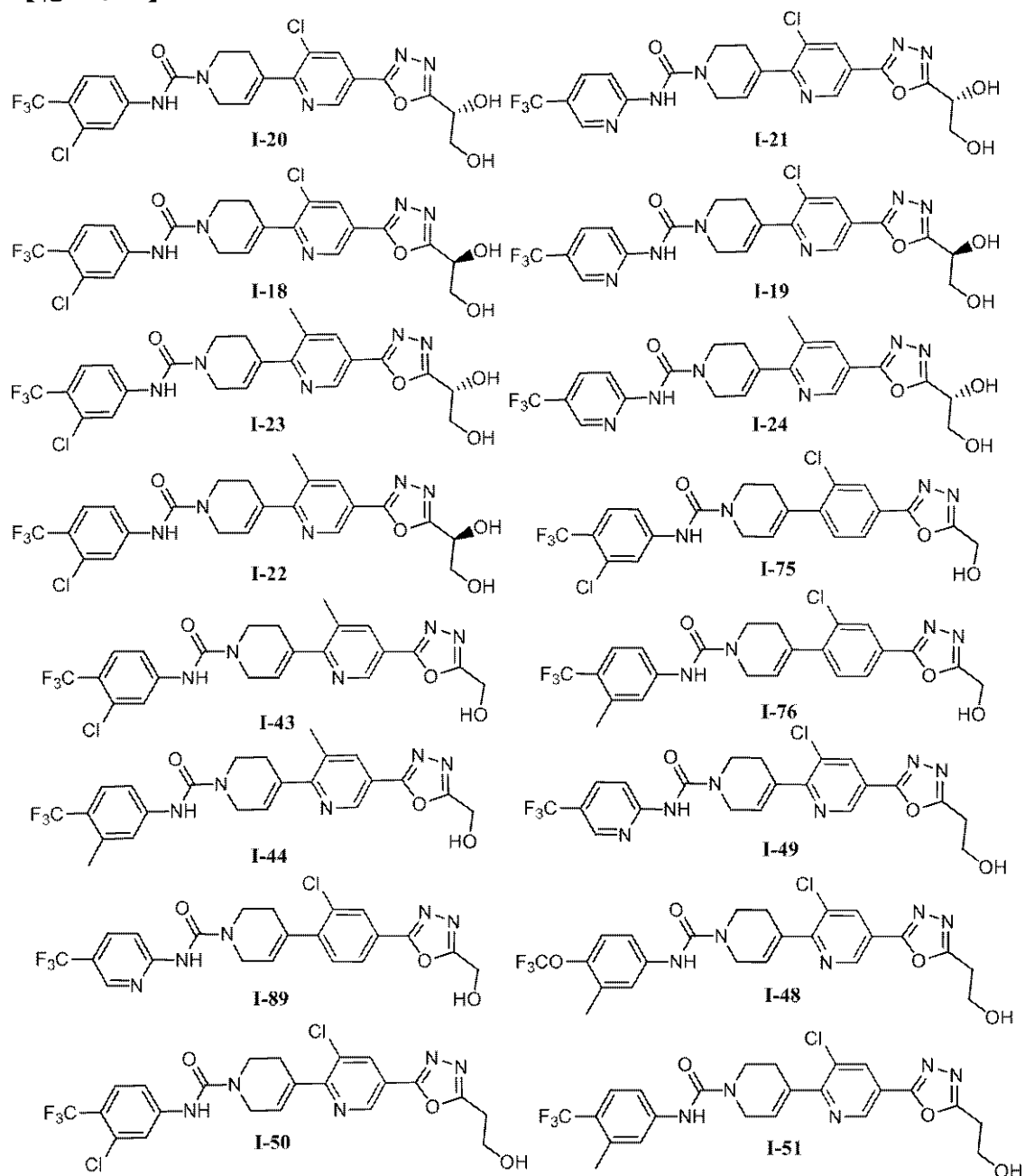
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.07 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 1.22 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.44 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.85 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.85, 1.22 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.44 Hz), 4.94 (2H, d, J = 4.58 Hz), 4.23 (2H, d, J = 13.12 Hz), 4.12 (2H, d, J = 3.51 Hz), 3.41 (2H, dd, J = 8.77, 4.96 Hz), 3.21 (1H, m), 3.10 (2H, dd, J = 9.76, 4.27 Hz), 3.00-2.91 (2H, m), 1.69 (4H, br). LC/MS (M+1): 519.

30

【0836】

40

## 【化 1 6 4】



## 【0 8 3 7】

I-20: 収率47%、黄色アモルファス。

(R)-N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.14 (1H, s), 9.09 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.83 Hz), 7.92 (1H, d, J = 1.53 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.85 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.85, 1.53 Hz), 6.43 (1H, br), 6.20 (1H, d, J = 5.64 Hz), 5.05 (1H, t, J = 5.64 Hz), 4.87 (1H, q, J = 5.64 Hz), 4.24 (2H, d, J = 2.75 Hz), 3.78 (2H, q, J = 5.64

10

20

30

40

50

H z), 3.72 (2H, t, J = 5.41 Hz), 2.64 (2H, br). LC/MS (M+1): 544.

I-21: 収率38%、ベージュ色固体。

(R)-4-(3-クロロ-5-(5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.83 (1H, s), 9.08 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.36 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.85, 2.36 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.85 Hz), 6.41 (1H, br), 6.20 (1H, d, J = 6.05 Hz), 5.05 (1H, t, J = 6.02 Hz), 4.87 (1H, q, J = 6.05 Hz), 4.26 (2H, d, J = 2.59 Hz), 3.81-3.71 (4H, m), 2.64 (2H, br). LC/MS (M+1): 511.

I-18: 収率46%、ベージュ色固体。

(S)-N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.15 (1H, s), 9.09 (1H, d, J = 1.98 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.98 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.37 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.85 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.85, 1.37 Hz), 6.43 (1H, br), 6.20 (1H, d, J = 6.10 Hz), 5.06 (1H, t, J = 6.02 Hz), 4.87 (1H, q, J = 6.10 Hz), 4.24 (2H, d, J = 2.44 Hz), 3.81-3.70 (4H, m), 2.64 (2H, br). LC/MS (M+1): 544.

I-19: 収率36%、白色固体。

(S)-4-(3-クロロ-5-(5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.83 (1H, s), 9.08 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.36 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 9.00, 2.36 Hz), 7.98 (1H, d, J = 9.00 Hz), 6.41 (1H, br), 6.21 (1H, d, J = 6.10 Hz), 5.07 (1H, t, J = 5.95 Hz), 4.87 (1H, q, J = 6.10 Hz), 4.26 (2H, d, J = 2.44 Hz), 3.81-3.71 (4H, m), 2.63 (2H, br). LC/MS (M+1): 511.

I-23: 収率34%、ベージュ色固体。

(R)-N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-(5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.15 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 0.82 Hz), 7.95 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.79 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.79, 0.82 Hz), 6.18 (1H, d, J = 6.04 Hz), 6.09 (1H, br), 5.06 (1H, t, J = 6.02 Hz), 4.87 (1H, q, J = 6.04 Hz), 4.26 (2H, d, J = 2.44 Hz), 3.81-3.71 (4H, m), 2.64 (2H, br), 2.10 (3H, s). LC/MS (M+1): 544.

, t,  $J = 6.04$  Hz), 4.87 (1H, q,  $J = 6.04$  Hz), 4.22 (2H, d,  $J = 1.92$  Hz), 3.81–3.71 (4H, m), 2.60 (2H, br), 2.48 (3H, s).  
LC/MS (M+1): 524.

I-24: 収率32%、ベージュ色固体。

(R)-4-(5-(5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド  
1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.82 (1H, s), 8.98 (1H, d,  $J = 1.92$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J = 2.06$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 1.92$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 8.93, 2.06$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 8.93$  Hz), 6.18 (1H, d,  $J = 6.04$  Hz), 6.07 (1H, br), 5.06 (1H, t,  $J = 6.04$  Hz), 4.86 (1.0H, q,  $J = 6.04$  Hz), 4.24 (2H, d,  $J = 1.92$  Hz), 3.81–3.72 (4H, m), 2.59 (2H, br), 2.47 (3H, s). LC/MS (M+1): 491.

10

I-22: 収率38%、ベージュ色固体。

(S)-N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-(5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド  
1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.14 (1H, s), 8.98 (1H, d,  $J = 1.92$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 1.92$  Hz), 7.94 (1H, s), 7.73 (1H, d,  $J = 8.79$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 8.79$  Hz), 6.18 (1H, d,  $J = 6.04$  Hz), 6.09 (1H, br), 5.06 (1H, t,  $J = 6.04$  Hz), 4.86 (1H, q,  $J = 6.04$  Hz), 4.22 (2H, d,  $J = 2.20$  Hz), 3.81–3.71 (4H, m), 2.60 (2H, br), 2.48 (3H, s). LC/MS (M+1): 524.

20

30

I-43: 収率40%、白色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド  
1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.14 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J = 1.83$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 1.83$  Hz), 7.95 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 8.59$  Hz), 6.09 (1H, br), 6.01 (1H, br), 4.75 (2H, brs), 4.23 (2H, br), 3.73 (2H, br), 2.60 (2H, br), 2.47 (3H, s). LC/MS (M+1): 494.

40

I-44: 収率50%、白色固体。

4-(5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド  
1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.98 (1H, d,  $J = 1.83$  Hz), 8.90 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J = 1.83$  Hz), 7.57–7.54 (3H, m), 6.09 (1H, br), 6.00 (1H, t,  $J = 5.56$  Hz), 4.75 (2H, d

50

,  $J = 5.56$  Hz), 4.22 (2H, br), 3.72 (2H, br), 2.59 (2H, br), 2.48 (3H, s), 2.39 (3H, s). LC/MS (M+1): 474.

I-75: 収率47%、白色固体。

4-(2-クロロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.14 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.94 (2H, s), 7.72 (1H, d,  $J = 9.09$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 9.09$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 5.99 (1H, t,  $J = 5.81$  Hz), 5.92 (1H, br), 4.73 (2H, d,  $J = 5.81$  Hz), 4.19 (2H, br), 3.72 (2H, br), 2.50 (2H, br). LC/MS (M+1): 513. 10

I-89: 収率45%、白色固体。

4-(2-クロロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.82 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J = 7.58$  Hz), 8.02 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J = 7.58$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 5.99 (1H, t,  $J = 5.56$  Hz), 5.90 (1H, br), 4.73 (2H, d,  $J = 5.56$  Hz), 4.21 (2H, br), 3.73 (2H, br), 2.50 (1H, br). LC/MS (M+1): 480. 20

I-76: 収率45%、白色固体。

4-(2-クロロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド 30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.89 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.56-7.53 (4H, m), 5.99 (1H, t,  $J = 6.06$  Hz), 5.92 (1H, br), 4.73 (2H, d,  $J = 6.06$  Hz), 4.18 (2H, br), 3.71 (2H, br), 2.50 (2H, br), 2.39 (3H, s). LC/MS (M+1): 493.

I-50: 収率52%、白色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド 40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.18 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 8.59$  Hz), 6.43 (1H, br), 5.00 (1H, t,  $J = 5.05$  Hz), 4.25 (2H, br), 3.86 (2H, dd,  $J = 5.81, 5.05$  Hz), 3.73 (2H, br), 3.10 (2H, t,  $J = 5.81$  Hz), 2.64 (2H, br). LC/MS (M+1): 528.

I-49: 収率23%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド 50

ル-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.84 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 9.09 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.09 Hz), 6.41 (1H, br), 4.99 (1H, t, J = 5.56 Hz), 4.27 (2H, br), 3.86 (2H, dd, J = 6.06, 5.56 Hz), 3.74 (2H, br), 3.10 (2H, t, J = 6.06 Hz), 2.64 (2H, br). LC/MS (M+1): 495.

10

I-51: 収率48%、橙色固体。

4-(3-クロロ-5-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.08 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.56-7.53 (3H, m), 6.43 (1H, br), 5.00 (1H, t, J = 5.05 Hz), 4.24 (2H, br), 3.86 (2H, dd, J = 6.06, 5.05 Hz), 3.72 (2H, t, J = 4.80 Hz), 3.10 (2H, t, J = 6.06 Hz), 2.64 (2H, br), 2.38 (3H, s). LC/MS (M+1): 508.

20

I-48: 収率48%、白色固体。

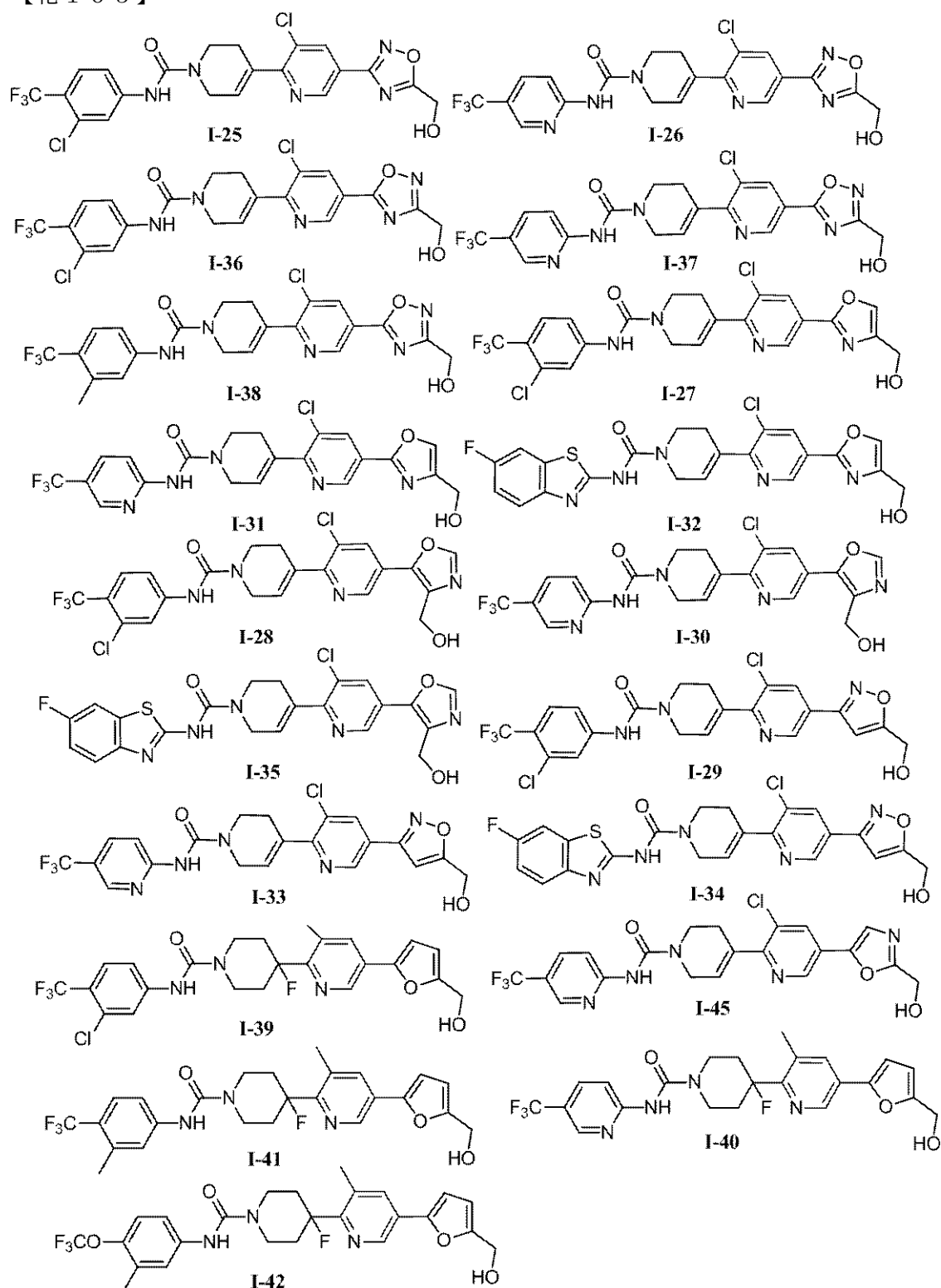
4-(3-クロロ-5-(5-(2-ヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.07 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.08 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.08 Hz), 6.42 (1H, br), 5.00 (1H, t, J = 5.56 Hz), 4.22 (2H, br), 3.86 (2H, dd, J = 6.06, 5.56 Hz), 3.70 (2H, t, J = 5.05 Hz), 3.10 (2H, t, J = 6.06 Hz), 2.62 (2H, br), 2.23 (3H, s). LC/MS (M+1): 524.

30

【0838】

## 【化 1 6 5】



## 【0 8 3 9】

I-25: 収率 51%、黄色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.14 (1H, s), 9.08 (1H, d,  $J = 1.83$  Hz), 8.41 (1H, d,  $J = 1.$

10

20

30

40

50

8.3 Hz), 7.92 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.69 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.69 Hz), 6.40 (1H, br), 6.13 (1H, t, J = 6.41 Hz), 4.83 (2H, d, J = 6.41 Hz), 4.23 (2H, d, J = 1.07 Hz), 3.71 (2H, t, J = 5.19 Hz), 2.63 (2H, br). LC/MS (M+1): 514.

I-26: 収率45%、黄色固体。

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.83 (1H, s), 9.07 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.61 (1H, d, J = 0.92 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.85, 0.92 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.85 Hz), 6.38 (1H, br), 6.13 (1H, t, J = 6.41 Hz), 4.83 (2H, d, J = 6.41 Hz), 4.25 (2H, d, J = 1.53 Hz), 3.72 (2H, t, J = 5.19 Hz), 2.63 (2H, br). LC/MS (M+1): 481.

I-36: 収率50%、黄色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.16 (2H, m), 8.56 (1H, d, J = 1.83 Hz), 7.92 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.69 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.69 Hz), 6.45 (1H, br), 5.83 (1H, t, J = 5.87 Hz), 4.65 (2H, d, J = 5.87 Hz), 4.25 (2H, br), 3.71 (2H, t, J = 5.49 Hz), 2.64 (2H, br). LC/MS (M+1): 514.

I-37: 収率80%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.17 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.62 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.59 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.59 Hz), 6.45 (1H, br), 5.84 (1H, t, J = 6.06 Hz), 4.67 (2H, d, J = 6.06 Hz), 4.28 (2H, br), 3.74 (2H, br), 2.65 (2H, br). LC/MS (M+1): 481.

I-38: 収率35%、ベージュ色固体。

4-(3-クロロ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.16 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.83 Hz), 7.55-7.52 (3H, m), 6.46 (1H, br), 5.84 (1H, t, J = 5.56 Hz), 4.67 (2H, d, J = 5.56 Hz), 4.25 (2H, br), 3.72 (2H, br).

10

20

30

40

50

b r), 2.64 (2H, b r), 2.38 (3H, s). LC/MS (M+1): 494.

I-27: 収率53%、ベージュ色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.95 (1H, s), 8.85 (1H, d, J = 1.92 Hz), 8.16 (1H, d, J = 1.92 Hz), 7.95 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 9.06 Hz), 7.45 (1H, d, J = 9.06 Hz), 6.19 (1H, b r), 4.26 (2H, s), 4.04 (2H, d, J = 1.92 Hz), 3.51 (2H, t, J = 5.49 Hz), 2.43 (2H, b r). LC/MS (M+1): 513.

I-31: 収率52%、黄色固体。

4-(3-クロロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.83 (1H, s), 9.03 (1H, d, J = 1.53 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.07 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.53 Hz), 8.13 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J = 9.00, 1.07 Hz), 7.98 (1H, d, J = 9.00 Hz), 6.36 (1H, b r), 5.32 (1H, t, J = 5.64 Hz), 4.45 (2H, d, J = 5.64 Hz), 4.24 (2H, d, J = 1.83 Hz), 3.72 (2H, t, J = 5.49 Hz), 2.62 (2H, b r). LC/MS (M+1): 480.

I-32: 収率54%、褐色固体。

4-(3-クロロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.03 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.13 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J = 8.62, 1.75 Hz), 7.54 (1H, m), 7.20 (1H, m), 6.38 (1H, b r), 5.32 (1H, b r), 4.45 (2H, d, J = 2.59 Hz), 4.29 (2H, b r), 3.79 (2H, t, J = 4.96 Hz), 2.61 (2H, b r). LC/MS (M+1): 486.

I-28: 収率51%、黄色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.14 (1H, s), 8.85 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.50 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 1.83 Hz), 7.92 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.54 Hz), 6.35 (1H, b r), 5.49 (1H, t, J = 5.41 Hz), 4.57 (2H, d, J = 5.41 Hz), 4.22 (2H, d, J = 1.68 Hz), 3.71 (2H, t, J

= 5.11 Hz), 2.62 (2H, br). LC/MS (M+1): 513.

I-30: 収率33%、黄色固体。

4-(3-クロロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.83 (1H, s), 8.85 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.53 Hz), 8.50 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.85, 1.53 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.85 Hz), 6.33 (1H, br), 5.49 (1H, t, J = 5.11 Hz), 4.56 (2H, d, J = 5.11 Hz), 4.24 (2H, d, J = 1.83 Hz), 3.72 (2H, t, J = 5.26 Hz), 2.61 (2H, br). LC/MS (M+1): 480

I-35: 収率40%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.66 (1H, d, J = 1.92 Hz), 8.31 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 1.92 Hz), 7.58 (1H, m), 7.36 (1H, br), 7.01 (1H, td, J = 9.06, 2.47 Hz), 6.16 (1H, br), 5.29 (1H, t, J = 5.36 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.36 Hz), 4.09 (2H, br), 3.60 (2H, br), 2.41 (2H, br). LC/MS (M+1): 486.

I-29: 収率44%、ベージュ色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.14 (1H, s), 9.01 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.41 (1H, d, J = 1.83 Hz), 7.92 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.69 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.69 Hz), 7.12 (1H, s), 6.35 (1H, br), 5.78 (1H, t, J = 5.64 Hz), 4.63 (2H, d, J = 5.64 Hz), 4.22 (2H, d, J = 1.98 Hz), 3.71 (2H, t, J = 5.41 Hz), 2.62 (2H, br). LC/MS (M+1): 513.

I-33: 収率43%、ベージュ色固体。

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.83 (1H, s), 9.00 (1H, d, J = 1.83 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.21 Hz), 8.40 (H, d, J = 1.83 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 9.00, 2.21 Hz), 7.98 (1H, d, J = 9.00 Hz), 7.11 (1H, s), 6.33 (1H, br), 5.78 (1H, br), 4.63 (2H, br), 4.24 (

2 H, d,  $J = 2.29$  Hz), 3.72 (2 H, t,  $J = 5.34$  Hz), 2.61 (2 H, br). LC/MS ( $M+1$ ): 480

I-34: 収率52%、ベージュ色固体。

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール3-イル)ピリジン-2-イル)-N-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.01 (1 H, s), 8.40 (1 H, s), 7.78 (1 H, br), 7.60 (1 H, br), 7.20 (1 H, t,  $J = 8.62$  Hz), 7.11 (1 H, s), 6.35 (1 H, br), 5.79 (1 H, br), 4.63 (2 H, s), 4.28 (2 H, br), 3.79 (2 H, br), 2.61 (2 H, br). LC/MS ( $M+1$ ): 486.

10

I-45: 収率44%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(2-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.83 (1 H, s), 8.86 (1 H, d,  $J = 1.83$  Hz), 8.63 (1 H, s), 8.24 (1 H, d,  $J = 1.83$  Hz), 8.07 (1 H, d,  $J = 8.59$  Hz), 8.00 (1 H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.86 (1 H, s), 6.32 (1 H, br), 5.79 (1 H, t,  $J = 5.56$  Hz), 4.59 (2 H, d,  $J = 5.56$  Hz), 4.25 (2 H, br), 3.73 (2 H, br), 2.61 (2 H, br). LC/MS ( $M+1$ ): 480

20

I-39: 収率51%、無色アモルファス。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-フルオロ-4-(5-(5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.19 (1 H, s), 8.70 (1 H, s), 7.92 (1 H, s), 7.90 (1 H, s), 7.72 (1 H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.63 (1 H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.04 (1 H, d,  $J = 2.53$  Hz), 6.45 (1 H, d,  $J = 2.53$  Hz), 5.33 (1 H, t,  $J = 5.31$  Hz), 4.47 (2 H, d,  $J = 5.31$  Hz), 4.15 (2 H, d,  $J = 12.63$  Hz), 3.26 (2 H, t,  $J = 12.63$  Hz), 2.52 (3 H, s), 2.35-2.19 (2 H, m), 2.12 (2 H, t,  $J = 12.63$  Hz). LC/MS ( $M+1$ ): 512.

30

I-40: 収率30%、無色アモルファス。

4-フルオロ-4-(5-(5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.89 (1 H, s), 8.70 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 8.06 (1 H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.99 (1 H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.90 (1 H, s), 7.04 (1 H, d,  $J = 2.53$  Hz), 6.46 (1 H, d,  $J = 2.53$  Hz), 5.33 (1 H, t,  $J = 3.54$  Hz), 4.47 (2 H, d,  $J = 3.54$  Hz), 4.18 (2 H, d,  $J = 11.62$  Hz), 3.25 (2 H, t,  $J = 11.62$  Hz), 2.36-2.20 (2 H, m), 2.10 (2

50

H, t,  $J = 11.62$  Hz). LC/MS (M+1): 479.

I-41: 収率40%、無色アモルファス。

4-フルオロ-4-(5-(5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル)-3-メチル  
ピリジン-2-イル)-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペ  
リジン-1-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.95 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.55-7.52 (3H, m), 7.04 (1H, s), 6.46 (1H, s), 5.33 (1H, t,  $J = 4.55$  Hz), 4.47 (2H, d,  $J = 4.55$  Hz), 4.15 (2H, d,  $J = 12.38$  Hz), 3.24 (2H, t,  $J = 12.38$  Hz), 2.39 (3H, s), 2.33-2.17 (2H, m), 2.11 (2H, t,  $J = 12.38$  Hz).

10

LC/MS (M+1): 492.

I-42: 収率33%、無色アモルファス。

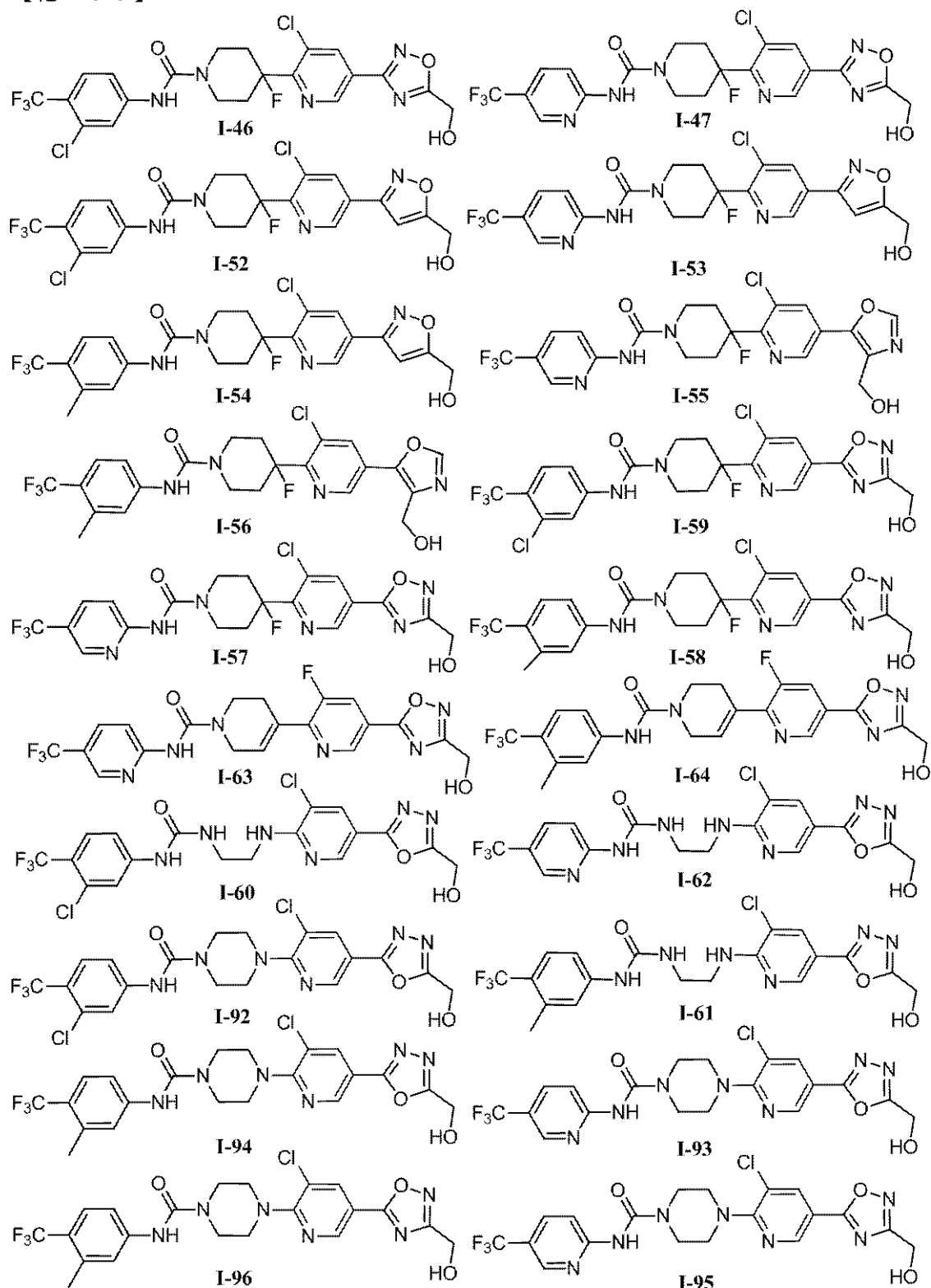
4-フルオロ-4-(5-(5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-イル)-3-メチル  
ピリジン-2-イル)-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピ  
ペリジン-1-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.76 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.04 (1H, s), 6.46 (1H, s), 5.33 (1H, t,  $J = 5.05$  Hz), 4.47 (2H, d,  $J = 5.05$  Hz), 4.13 (2H, d,  $J = 12.13$  Hz), 3.23 (2H, t,  $J = 12.13$  Hz), 2.33-2.10 (5H, m), 2.09 (2H, t,  $J = 12.13$  Hz). LC/MS (M+1): 508.

20

【0840】

## 【化 1 6 6】



## 【0841】

I-46: 収率92%、無色アモルファス。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.21 (1H, s), 9.10 ( 50

1 H, s), 8.45 (1 H, s), 7.91 (1 H, s), 7.71 (1 H, d,  $J = 9.09$  Hz), 7.62 (1 H, d,  $J = 9.09$  Hz), 6.15 (1 H, t,  $J = 6.06$  Hz), 4.85 (2 H, d,  $J = 6.06$  Hz), 4.15 (2 H, d,  $J = 13.14$  Hz), 3.31 (2 H, t,  $J = 13.14$  Hz), 2.34–2.29 (4 H, br m). LC/MS ( $M+1$ ): 534.

I-47: 収率82%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

1 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.91 (1 H, s), 9.09 (1 H, s), 8.61 (1 H, s), 8.44 (1 H, s), 8.05 (1 H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.98 (1 H, d,  $J = 8.59$  Hz), 6.15 (1 H, t,  $J = 6.57$  Hz), 4.85 (2 H, d,  $J = 6.57$  Hz), 4.19 (2 H, d,  $J = 13.14$  Hz), 3.28 (2 H, t,  $J = 13.14$  Hz), 2.36–2.28 (4 H, br m). LC/MS ( $M+1$ ): 501.

I-52: 収率75%、白色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール3-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキサミド

1 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.21 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 8.46 (1 H, s), 7.91 (1 H, s), 7.72 (1 H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.62 (1 H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.15 (1 H, s), 5.81 (1 H, t,  $J = 5.56$  Hz), 4.65 (2 H, d,  $J = 5.56$  Hz), 4.15 (2 H, d,  $J = 13.14$  Hz), 3.30 (2 H, t,  $J = 13.14$  Hz), 2.33–2.25 (4 H, br m). LC/MS ( $M+1$ ): 533.

I-53: 収率57%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール3-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

1 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.90 (1 H, s), 9.04 (1 H, s), 8.61 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 8.05 (1 H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.97 (1 H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.15 (1 H, s), 5.80 (1 H, t,  $J = 5.56$  Hz), 4.65 (2 H, d,  $J = 5.56$  Hz), 4.18 (2 H, d,  $J = 13.64$  Hz), 3.30 (2 H, t,  $J = 13.64$  Hz), 2.32–2.28 (4 H, br m). LC/MS ( $M+1$ ): 500.

I-54: 収率78%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール3-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド

1 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.04 (1 H, s), 8.96 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 7.54–7.51 (3 H, m), 7.15 (1 H, s), 5.80 (1 H, t,  $J = 5.56$  Hz), 4.65 (2 H, d,  $J = 5.56$  Hz), 4.14 (2 H, d,  $J = 13.14$  Hz), 3.27 (2 H, t,  $J = 13.14$

10

20

30

40

50

H z), 2.38 (3H, s), 2.38-2.28 (4H, brm).

LC/MS (M+1): 513.

I-55: 収率53%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.90 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.59 Hz), 5.52 (1H, t, J = 4.55 Hz), 4.59 (2H, d, J = 4.55 Hz), 4.17 (2H, d, J = 13.64 Hz), 3.30 (2H, t, J = 13.64 Hz), 2.32-2.27 (4H, brm). LC/MS (M+1): 500.

10

I-56: 収率48%、黄色アモルファス。

4-(3-クロロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.96 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.54-7.52 (3H, m), 5.52 (1H, t, J = 5.05 Hz), 4.59 (2H, d, J = 5.05 Hz), 4.14 (2H, d, J = 13.14 Hz), 3.29 (2H, t, J = 13.14 Hz), 2.38-2.28 (7H, m). LC/MS (M+1): 513.

20

I-59: 収率55%、白色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.21 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.59 Hz), 5.84 (1H, t, J = 4.04 Hz), 4.67 (2H, d, J = 4.04 Hz), 4.16 (2H, d, J = 12.63 Hz), 3.30 (2H, t, J = 12.63 Hz), 2.33-2.29 (4H, m). LC/MS (M+1): 534.

30

I-57: 収率66%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.91 (1H, s), 9.20 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.08 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.08 Hz), 5.84 (1H, t, J = 6.06 Hz), 4.67 (2H, d, J = 6.06 Hz), 4.19 (2H, d, J = 14.15 Hz), 3.30 (2H, t, J = 14.15 Hz), 2.32-2.28 (4H, m). LC/MS (M+1): 501.

40

I-58: 収率78%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(3-メチル-4-(トリフルオ

50

ロメチル) フェニル) ピペリジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.20 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.53-7.51 (3H, m), 5.84 (1H, t, J = 5.56 Hz), 4.67 (2H, d, J = 5.56 Hz), 4.16 (2H, d, J = 13.14 Hz), 3.29 (2H, t, J = 13.14 Hz), 2.38 (3H, s), 2.32-2.28 (4H, m). LC/MS (M+1): 514.

I-63: 収率62%、白色固体。

4-(3-フルオロ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.84 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 12.13 Hz), 8.07 (1H, d, J = 9.09 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.09 Hz), 6.82 (1H, br), 5.83 (1H, br), 4.66 (2H, d, J = 3.54 Hz), 4.32 (2H, br), 3.74 (2H, t, J = 5.05 Hz), 2.73 (2H, br). LC/MS (M+1): 465.

I-64: 収率60%、白色固体。

4-(3-フルオロ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.11 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 12.13 Hz), 7.55-7.53 (3H, m), 6.83 (1H, br), 5.84 (1H, t, J = 6.06 Hz), 4.66 (2H, d, J = 6.06 Hz), 4.29 (2H, br), 3.71 (2H, t, J = 5.81 Hz), 2.73 (2H, br), 2.38 (3H, s). LC/MS (M+1): 478.

I-60: 収率35%、白色固体。

1-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イルアミノ)エチル)ウレア

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.22 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.44-7.39 (2H, m), 6.60 (1H, br), 5.93 (1H, t, J = 5.31 Hz), 4.68 (2H, d, J = 5.31 Hz), 3.57 (2H, d, J = 4.55 Hz), 3.37 (2H, brm). LC/MS (M+1): 491.

I-62: 収率22%、白色固体。

1-(2-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イルアミノ)エチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ウレア

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.70 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.03-7.97 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 9.09 Hz), 7.49 (1H, t, J = 5.05 Hz), 5.92 (1H, t, J = 6.06 Hz), 4.67 (2H, d, J = 6.06 Hz), 3.61 (2H, b

10

20

30

40

50

r), 3.45 (2H, br). LC/MS (M+1): 458.

I-61: 収率39%、白色固体。

1-(2-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イルアミノ)エチル)-3-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.86 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.08 Hz), 7.44-7.40 (3H, m), 6.46 (1H, br), 5.93 (1H, t, J = 6.06 Hz), 4.68 (2H, d, J = 6.06 Hz), 3.56 (2H, br), 3.35 (2H, br), 2.36 (3H, s). LC/MS (M+1): 471.

10

I-92: 収率49%、白色固体。

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.19 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.59 Hz), 5.98 (1H, br), 4.72 (2H, d, J = 5.56 Hz), 3.66 (4H, br), 3.55 (4H, br). LC/MS (M+1): 517.

20

I-93: 収率44%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.87 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8.08 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.08 Hz), 5.98 (1H, t, J = 5.56 Hz), 4.72 (2H, d, J = 5.56 Hz), 3.68 (4H, br), 3.53 (4H, br). LC/MS (M+1): 484.

30

I-94: 収率38%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.93 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.54-7.53 (3H, m), 5.98 (1H, t, J = 6.06 Hz), 4.72 (2H, d, J = 6.06 Hz), 3.64 (4H, br), 3.54 (4H, br), 2.38 (3H, s). LC/MS (M+1): 497.

40

I-95: 収率84%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.87 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 9.09 Hz), 7.98 (1H, d, J = 9.09 Hz), 5.78 (1H, t, J = 6.06 Hz), 4.62 (2H, d, J = 6.06 Hz), 3.67 (4H, br), 3.60 (4H, br). LC/MS (M+1): 484.

50

I-96: 収率88%、白色固体。

4-(3-クロロ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.93 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.54-7.52 (3H, m), 5.78 (1H, t,  $J = 6.06$  Hz), 4.62 (2H, d,  $J = 6.06$  Hz), 3.64 (4H, br), 3.61 (4H, br), 2.38 (3H, s). LC/MS ( $M+1$ ): 497.

【0842】

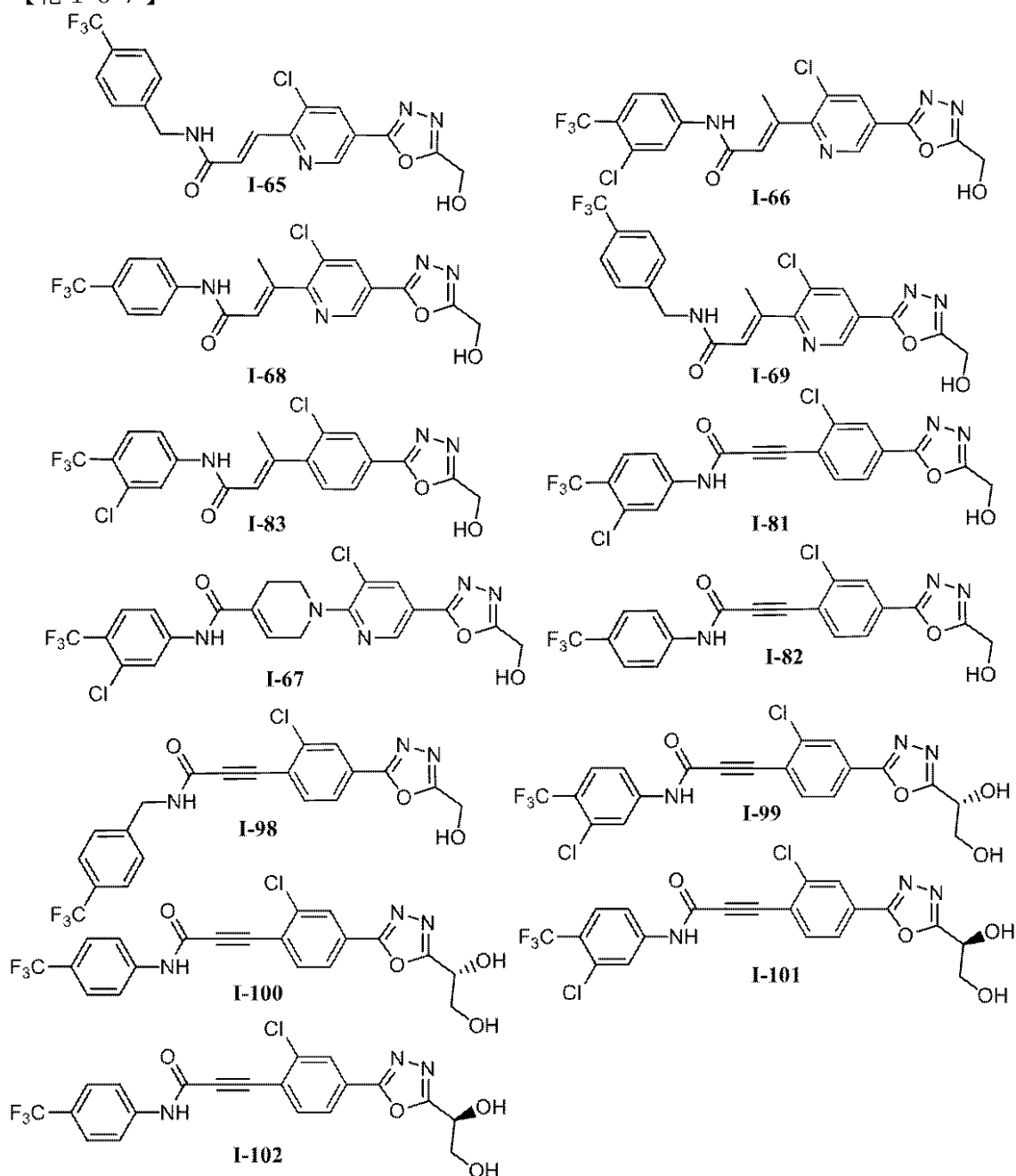
10

### 実施例5

以下の化合物は、実施例1の第五工程と同様の方法で得た。

【0843】

【化167】



20

30

40

50

## 【0844】

I-65: 収率5%、褐色固体。

(E)-3-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アクリルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.14 (2H, s), 8.50 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 14.65 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.08 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.08 Hz), 7.42 (1H, d, J = 14.65 Hz), 6.03 (1H, t, J = 5.56 Hz), 4.76 (2H, d, J = 5.56 Hz), 4.53 (2H, d, J = 5.05 Hz). LC/MS (M+1): 439. 10

I-66: 収率25%、黄色固体。

(E)-N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)2-ブテンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.78 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.59 Hz), 6.38 (1H, s), 6.06 (1H, t, J = 6.06 Hz), 4.77 (2H, d, J = 6.06 Hz), 2.55 (3H, s). LC/MS (M+1): 473. 20

I-68: 収率15%、黄色固体。

(E)-3-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)2-ブテンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.61 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.59 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.59 Hz), 6.40 (1H, s), 6.05 (1H, t, J = 5.56 Hz), 4.77 (2H, d, J = 5.56 Hz), 2.55 (3H, s). LC/MS (M+1): 439. 30

I-69: 収率16%、黄色固体。

(E)-3-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)2-ブテンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.12 (1H, s), 8.83 (1H, br), 8.51 (1H, s), 7.71 (2H, d, J = 7.58 Hz), 7.52 (2H, d, J = 7.58 Hz), 6.22 (1H, s), 6.04 (1H, t, J = 5.56 Hz), 4.76 (2H, d, J = 5.56 Hz), 4.45 (2H, brs), 2.48 (3H, s). LC/MS (M+1): 453. 40

I-83: 収率7%、白色固体。

(E)-3-(2-クロロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)2-ブテンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.67 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8.08 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.08 Hz), 7.6 50

8 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 6.11 (1H, s), 6.01 (1H, t,  $J = 6.06$  Hz), 4.75 (2H, d,  $J = 6.06$  Hz). LC/MS (M+1): 472.

I-81: 収率39%、黄色固体。

3-(2-クロロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピンアミド

1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$ : 11.54 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J = 8.59$  Hz), 8.02 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 6.02 (1H, t,  $J = 6.06$  Hz), 4.75 (2H, d,  $J = 6.06$  Hz). LC/MS (M+1): 456.

I-82: 3-(2-クロロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピンアミド

収率27%、白色固体。

1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$ : 11.39 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J = 7.58$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 7.58$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J = 8.08$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J = 8.08$  Hz), 6.03 (1H, t,  $J = 6.06$  Hz), 4.75 (2H, d,  $J = 6.06$  Hz). LC/MS (M+1): 422.

I-98: 収率55%、白色固体。

3-(2-クロロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)プロピンアミド

1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$ : 9.60 (1H, t,  $J = 5.56$  Hz), 8.16 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J = 7.58$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J = 7.58$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.08$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J = 8.08$  Hz), 6.01 (1H, t,  $J = 6.06$  Hz), 4.74 (2H, d,  $J = 6.06$  Hz), 4.47 (2H, d,  $J = 5.56$  Hz). LC/MS (M+1): 436.

I-99: 収率46%、黄色固体。

(R)-3-(2-クロロ-4-(5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピンアミド

1H-NMR (DMSO-d6)  $\delta$ : 11.54 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J = 8.59$  Hz), 8.02 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 8.08$  Hz), 6.22 (1H, d,  $J = 5.56$  Hz), 5.08 (1H, t,  $J = 6.06$  Hz), 4.88 (1H, dt,  $J = 6.06, 5.56$  Hz), 3.79 (2H, dd,  $J = 6.06, 5.56$  Hz). LC/MS (M+1): 486.

I-100: 収率58%、白色固体。

(R)-3-(2-クロロ-4-(5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)

) プロピンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.39 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.08 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.08 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.59 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.59 Hz), 6.21 (1H, d, J = 5.56 Hz), 5.07 (1H, t, J = 6.06 Hz), 4.88 (1H, dt, J = 6.06, 5.56 Hz), 3.79 (2H, dd, J = 6.06, 5.56 Hz). LC/MS (M+1): 452.

I-101: 収率19%、黄色固体。

10

(S)-3-(2-クロロ-4-(5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.54 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.59 Hz), 8.02 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.08 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.08 Hz), 6.21 (1H, d, J = 6.06 Hz), 5.07 (1H, t, J = 5.56 Hz), 4.88 (1H, dt, J = 6.06, 5.65 Hz), 3.79 (2H, d, J = 5.56 Hz). LC/MS (M+1): 486.

20

I-102: 収率21%、黄色固体。

(S)-3-(2-クロロ-4-(5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.39 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.08 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.08 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.59 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.59 Hz), 6.21 (1H, d, J = 5.56 Hz), 5.07 (1H, t, J = 6.06 Hz), 4.88 (1H, dt, J = 6.06, 5.56 Hz), 3.79 (2H, dd, J = 6.06, 5.56 Hz). LC/MS (M+1): 452.

30

I-67: 収率6%、黄色固体。

N-(3-クロロ-4-(クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-1,2,3,6-トリフルオロメチル)フェニル)-1-(3-テトラヒドロピリジン-4-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.26 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.86-7.80 (2H, m), 6.89 (1H, br), 5.98 (1H, t, J = 6.06 Hz), 4.72 (2H, d, J = 6.06 Hz), 4.24 (2H, br), 3.69 (2H, br), 2.62 (2H, br). LC/MS (M+1): 514.

40

【0845】

#### 実施例6

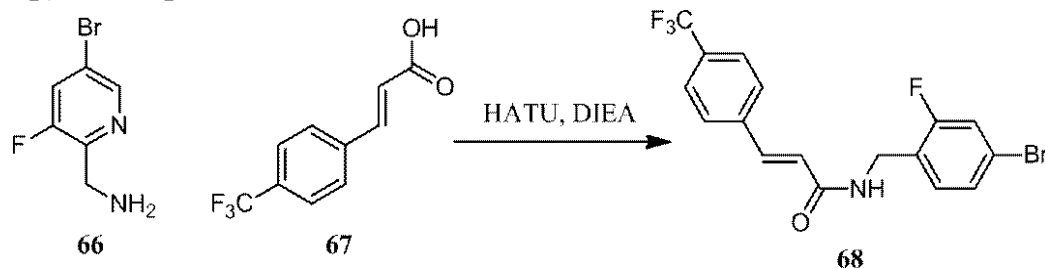
##### 第一工程

(E)-N-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリルアミド

【0846】

50

## 【化 1 6 8】



10

## 【0 8 4 7】

(E)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリル酸 (67) (500 mg, 2.31 mmol) および (4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタンアミン (66) (519 mg, 2.54 mmol) の DMF (5 ml) 溶液に、HATU (924 mg, 2.43 mmol) および DIEA (0.81 ml, 4.63 mmol) を 0℃ で窒素下添加した。反応混合物は、室温で終夜攪拌した後、10%クエン酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。結果として得られた有機層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、ヘキサン/酢酸エチル (20-40%) のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、460 mg の求

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.74 (1H, t,  $J = 5.05$  Hz), 7.79 (4H, s), 7.56-7.52 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J = 8.34$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 8.34$  Hz), 6.81 (1H, d,  $J = 15.66$  Hz), 4.41 (2H, d,  $J = 5.05$  Hz). LC/MS ( $M+1$ ): 404。

## 【0 8 4 8】

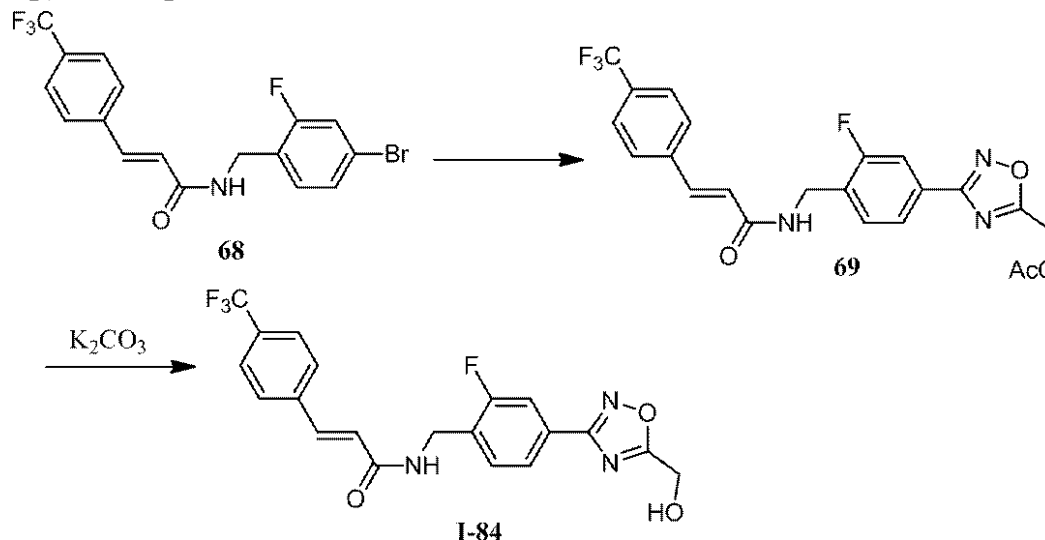
## 第二工程

(E)-N-(2-フルオロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリルアミド

30

## 【0 8 4 9】

## 【化 1 6 9】



40

## 【0 8 5 0】

50

化合物(69)は、参考例2の第一工程および第二工程に示される方法を用いて得た。残留物はさらには精製せず次の反応に使用した。

【0851】

(59) (359 mg, 0.788 mmol) の THF (3 ml) および EtOH (3 ml) 溶液に、 $K_2CO_3$  (108 mg, 0.764 mmol) 水溶液 (0.5 ml) を 0℃ で添加した。反応混合物は、室温で終夜攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。結果として得られた有機層を食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、クロロホルム／メタノール (0–5%) のグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、65 mg の求める産物 (I-84) を 40% の収率で白色固体として得た。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.83 (1H, br), 7.86 (1H, d,  $J$  = 7.58 Hz), 7.79–7.74 (5H, m), 7.58–7.54 (2H, m), 6.85 (1H, d,  $J$  = 15.66 Hz), 6.10 (1H, t,  $J$  = 6.06 Hz), 4.81 (2H, d,  $J$  = 6.06 Hz), 4.52 (2H, brs). LC/MS ( $M+1$ ) : 422.

【0852】

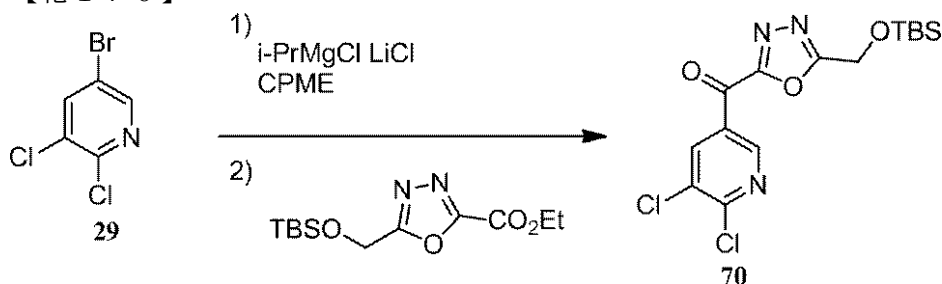
実施例 7

第一工程

(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) (5,6-ジクロロピリジン-3-イル) メタノン (68)

【0853】

【化170】



【0854】

窒素雰囲気下、 $-10^\circ\text{C}$  の 5-ブromo-2,3-ジクロロピリジン (29) (1.72 g, 7.58 mmol) の 12 ml シクロペンチルメチルエーテル溶液に、 $i\text{-PrMgCl}$   $\text{LiCl}$  混合物 (1.3 M テトラヒドロフラン溶液) (6.41 mL, 8.34 mmol) を  $-5^\circ\text{C}$  以下の温度を維持しながら滴下添加した。添加終了後に、混合物を  $-10^\circ\text{C}$  で 10 分攪拌し、5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル (3.26 g, 11.37 mmol) の 5.2 ml シクロペンチルメチルエーテル溶液を 5 分以上の間添加した。結果として得られた混合物は  $-10^\circ\text{C}$  で 0.5 時間攪拌した。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を反応フラスコに添加し、混合液より酢酸エチル (50 mL  $\times$  2) で抽出した。結果として得られた有機層を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、酢酸エチル (3–15%) / ヘキサンのグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、1.75 mg の合成物 (70) を得た (59%)。

$^1H$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 9.42 (1H, d,  $J$  = 2.1 Hz), 8.95 (1H, d,  $J$  = 2.1 Hz), 5.01 (2H, s),

0.94 (9H, s), 0.18 (6H, s)。

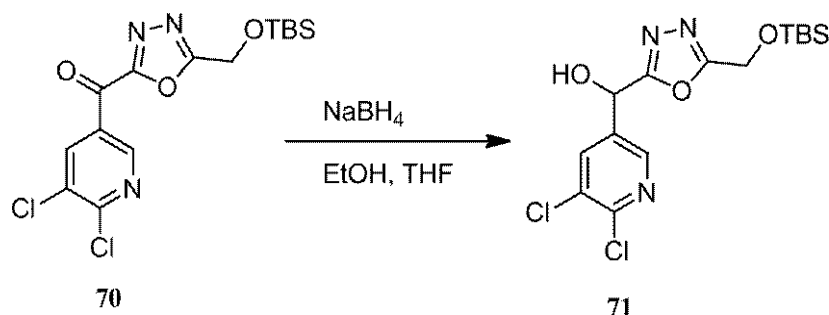
【0855】

第二工程

(5-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)メタノール(71)

【0856】

【化171】



10

【0857】

(5-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)メタノン(70)(1.75 g, 4.51 mmol)のテトラヒドロフラン(8.8 mL)およびエタノール(8.8 mL)溶液に、テトラヒドロボロン酸ナトリウム(0.085 g, 2.25 mmol)を窒素雰囲気下の0℃で添加した。結果として得られた混合物を0℃で15分間攪拌した。AcOHを反応フラスコに添加し、混合物より酢酸エチル(50 mL x 2)で抽出した。結果として得られた有機層を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、1.79 mgの合成物(71)を薄黄色油状物として得た(定量的)。

20

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ: 8.42(1H, dd, J = 2.2, 0.5 Hz), 7.98(1H, d, J = 2.2 Hz), 6.12(1H, s), 4.84(2H, s), 0.87(9H, s), 0.09(6H, s)。

30

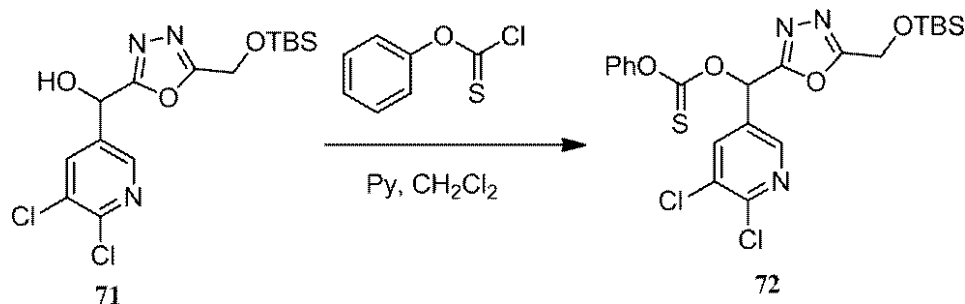
【0858】

第三工程

O-(5-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)メチルO-フェニルカルボノチオアート(72)

【0859】

【化172】



40

【0860】

(5-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1,3,4-オキサジア

50

ゾール-2-イル) (5, 6-ジクロロピリジン-3-イル) メタノール (71) (1.77 g, 4.53 mmol) のジクロロメタン (12.4 mL) およびピリジン (12.4 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、クロロチオノギ酸フェニル (1.17 g, 6.80 mmol) を 0℃ で添加した。その結果得られた混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> を反応フラスコに添加し、混合物より酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。結果として得られた有機層を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、酢酸エチル (5-20%) /ヘキサンのグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、1.79 mg の合成物 (72) を薄黄色油状物として得た (75%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.53 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.50 (1H, s), 7.45-7.39 (2H, m), 7.33-7.30 (1H, m), 7.11-7.08 (2H, m), 4.90 (2H, s), 0.90 (9H, s), 0.13 (6H, s)。

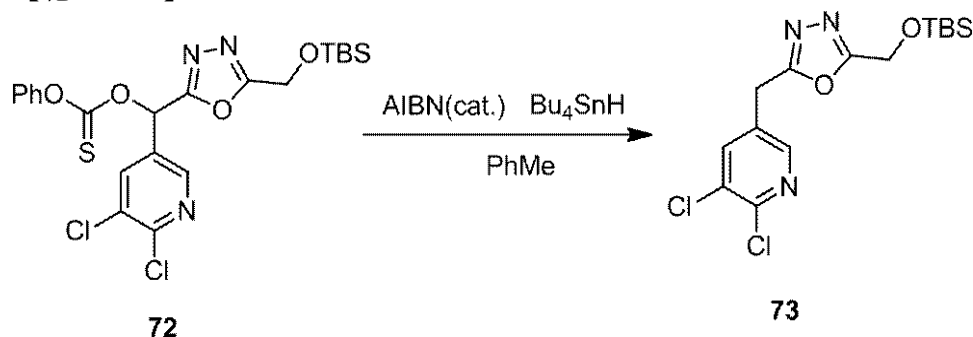
【0861】

第五工程

2-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-5-((5, 6-ジクロロピリジン-3-イル)メチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール (73)

【0862】

【化173】



【0863】

窒素雰囲気下、O-((5-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) (5, 6-ジクロロピリジン-3-イル) メチル O-フェニルカルボチオアート (72) (1.75 g, 3.32 mmol) の 18 mL トルエン溶液に、AIBN (0.027 g, 0.166 mmol) およびトリブチルスタナン (1.16 g, 3.99 mmol) を室温で添加した。混合物は 80℃ で 3 時間攪拌した。

【0864】

反応混合物は、20% KF 水溶液 (20 mL) で希釈し、30 分攪拌し、次に酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。粗生成物は、シリカゲルを用いることにより、酢酸エチル (20-50%) /ヘキサンのグラジエントで溶出してクロマトグラフィーを行い、1.13 mg の合成物 (73) を無色油状物として得た (91%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.83 (2H, s), 4.21 (2H, s), 0.88 (9H, s), 0.10 (6H, s)。

【0865】

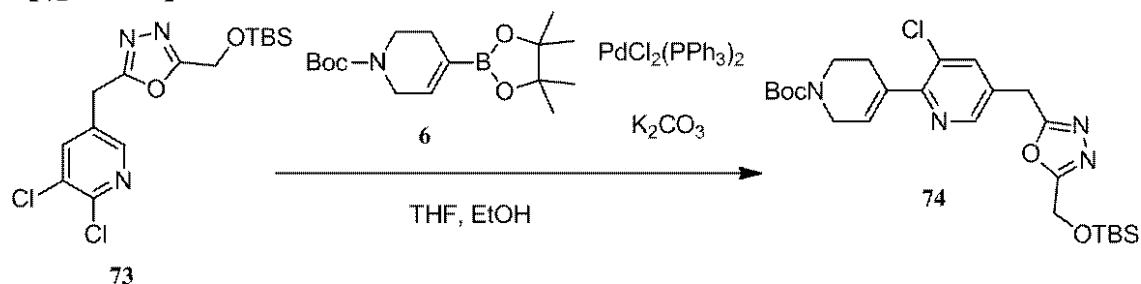
第六工程

4-((5-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-1, 3, 4

ーオキサジアゾールー2-イル)メチル)ー3-クロロピリジンー2-イル)ー5,6-ジヒドロピリジンー1(2H)ーカルボン酸tert-ブチル(74)

【0866】

【化174】



10

【0867】

化合物(74)は、実施例1の第三工程に示される方法を用いて得た。(収率89%)  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.43(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.69(1H, d, J = 2.0 Hz), 6.10(1H, br), 4.83(2H, s), 4.20(3H, s), 4.10(2H, br), 3.64(2H, t, J = 5.4 Hz), 2.56(2H, br), 1.49(9H, s), 0.87(9H, s), 0.10(6H, s)。

20

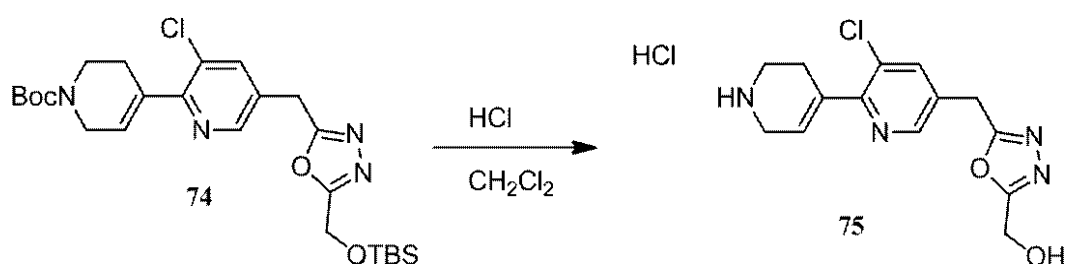
【0868】

第七工程

(5-((5-クロロ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール塩酸塩(75)

【0869】

【化175】



30

【0870】

化合物(75)は、実施例1の第四工程に示される方法を用いて得た。(収率98%)。

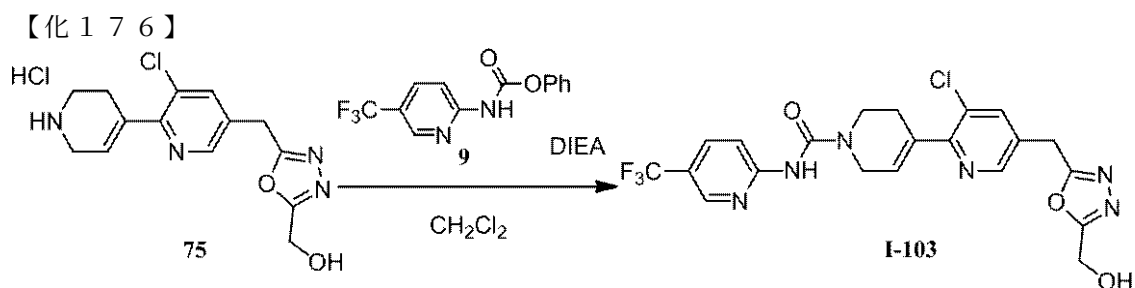
40

【0871】

第八工程

4-(3-クロロ-5-((5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

【0872】



10

## 【0 8 7 3】

化合物 I - 1 0 3 は、実施例 1 の第五工程に示される方法を用いて得た。(収率 9 8 %)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.45 (2H, d, J = 2.0 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46 (1H, s), 6.23-6.21 (1H, m), 4.85 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.28-4.22 (4H, m), 3.79 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.71-2.71 (2H, m), 2.49 (1H, t, J = 6.6 Hz)。

20

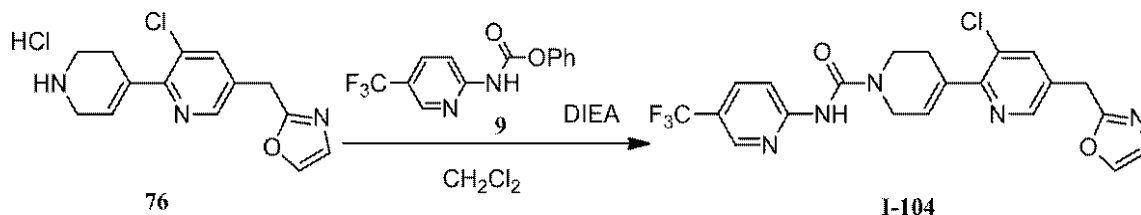
## 【0 8 7 4】

## 実施例 8

4-(3-クロロ-5-(オキサゾール-2-イルメチル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

## 【0 8 7 5】

## 【化 1 7 7】



30

## 【0 8 7 6】

化合物 I - 1 0 4 は、実施例 1 の第五工程に示される方法を用いて得た。(収率 6 8 %)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.47-8.43 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.08 (1H, s), 6.21-6.19 (1H, m), 4.26 (2H, q, J = 2.9 Hz), 4.13 (2H, s), 3.79 (2H, t, J = 5.6 Hz)。

## 【0 8 7 7】

## 実施例 9

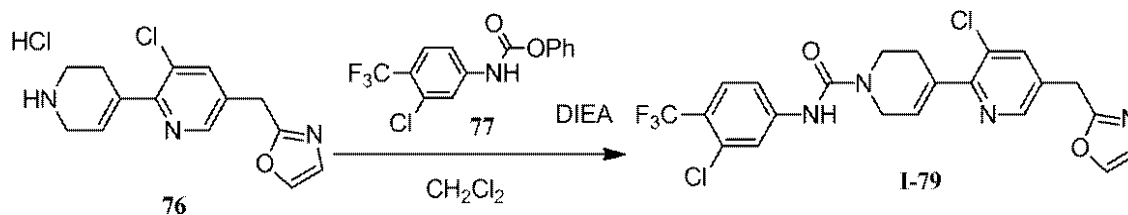
N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(オキサゾール-2-イルメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1

50

(2H) -カルボキサミド

【0878】

【化178】



10

【0879】

化合物 I-79 は、実施例 1 の第五工程に示される方法を用いて得た。(収率 70%)  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.48 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.74 (2H, dd, J = 4.6, 1.8 Hz), 7.64 (2H, dd, J = 11.7, 4.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.13 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.25-6.23 (1H, m), 4.27 (2H, q, J = 2.8 Hz), 4.18 (2H, s), 3.80 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.77-2.74 (2H, m)。

20

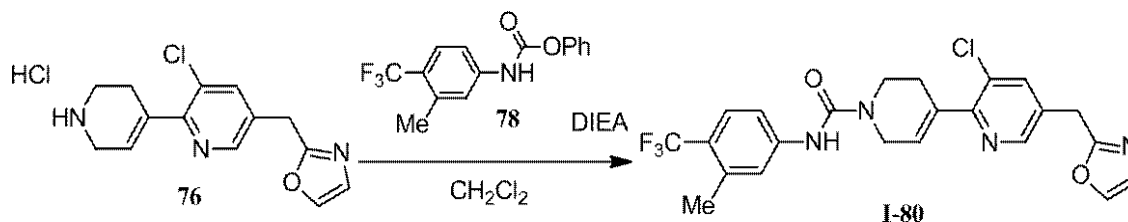
【0880】

実施例 10

4-(3-クロロ-5-(オキサゾール-2-イルメチル)ピリジン-2-イル)-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

【0881】

【化179】



30

【0882】

化合物 I-80 は、実施例 1 の第五工程に示される方法を用いて得た。(収率 65%)  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.38-7.28 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.44 (1H, s), 6.20-6.18 (1H, m), 4.22 (2H, q, J = 2.8 Hz), 4.13 (2H, s), 3.76 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.70-2.69 (2H, m), 2.45 (3H, s)。

40

【0883】

実施例 11

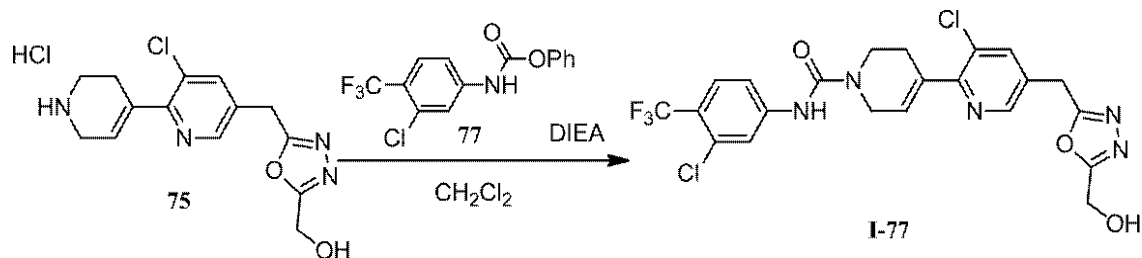
N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(

50

(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

【0884】

【化180】



10

【0885】

化合物 I-77 は、実施例 1 の第五工程に示される方法を用いて得た。(収率 36%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.46 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 7.73 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 7.68 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 7.58 (1H, d,  $J$  = 8.9 Hz), 7.36 (1H, dd,  $J$  = 8.9, 2.0 Hz), 6.52 (1H, s), 6.23-6.21 (1H, m), 4.85 (2H, d,  $J$  = 6.7 Hz), 4.24-4.23 (4H, m), 3.76 (2H, t,  $J$  = 5.6 Hz), 2.72-2.69 (2H, m), 2.22 (1H, br).

20

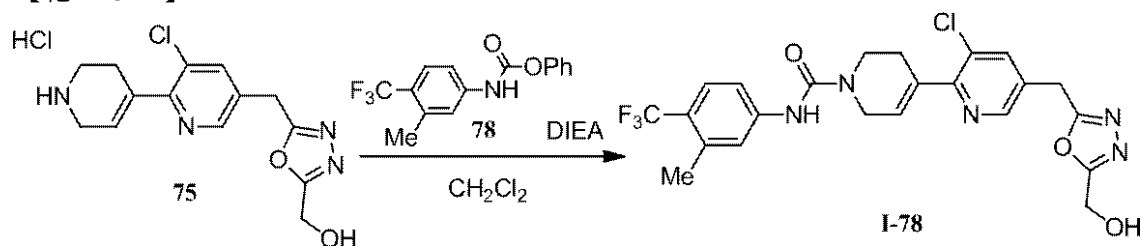
【0886】

#### 実施例 12

4-(3-クロロ-5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

【0887】

【化181】



30

【0888】

化合物 I-78 は、実施例 1 の第五工程に示される方法を用いて得た。(収率 40%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.46 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 7.73 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 7.52 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 7.38-7.29 (2H, m), 6.47 (1H, s), 6.23-6.21 (1H, m), 4.86 (2H, d,  $J$  = 6.7 Hz), 4.25-4.23 (4H, m), 3.77 (2H, t,  $J$  = 5.6 Hz), 2.71-2.71 (2H, m), 2.46-2.40 (4H, m).

40

【0889】

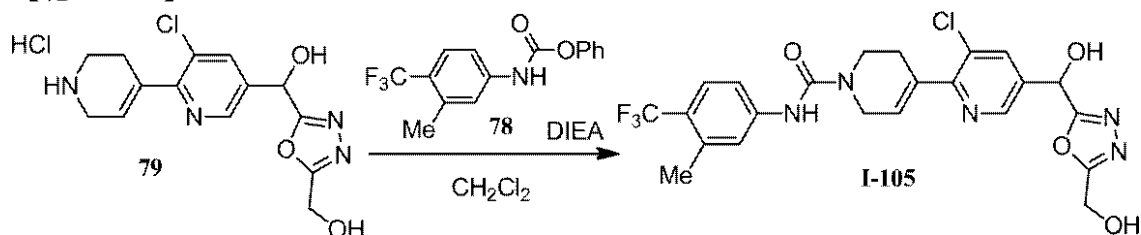
50

## 実施例 13

4-(3-クロロ-5-(ヒドロキシ(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-N-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

【0890】

【化182】



10

【0891】

化合物 I-105 は、実施例 1 の第五工程に示される方法を用いて得た。(収率 30%)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.90 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.56-7.53 (3H, m), 6.26-6.17 (2H, m), 4.64 (2H, s), 4.20 (2H, s), 3.71-3.69 (2H, m), 2.60-2.57 (2H, m), 2.38 (3H, s)。

20

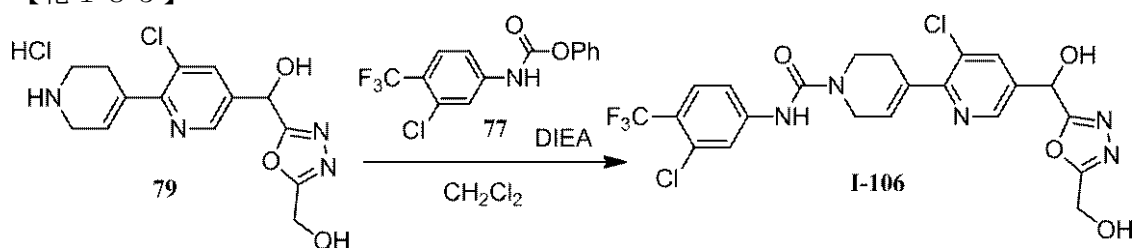
【0892】

## 実施例 14

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(ヒドロキシ(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

【0893】

【化183】



30

【0894】

化合物 I-106 は、実施例 1 の第五工程に示される方法を用いて得た。(収率 20%)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.15 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.28-6.25 (1H, m), 6.17 (1H, s), 4.64 (2H, s), 4.23-4.20 (2H, m), 3.72-3.70 (2H, m), 2.60-2.58 (2H, m)。

40

【0895】

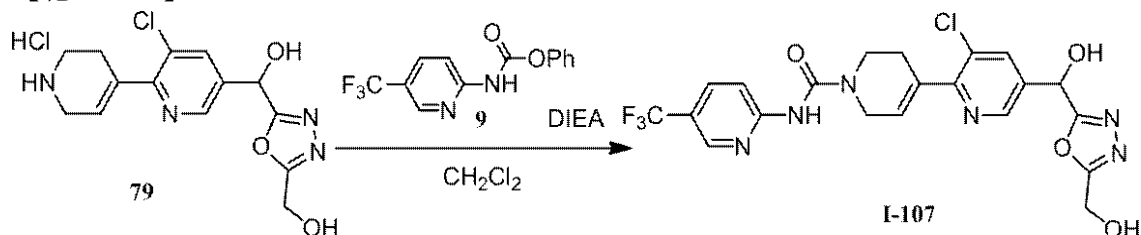
50

## 実施例 15

4-(3-クロロ-5-(ヒドロキシ(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

【0896】

【化184】



10

【0897】

化合物 I-107 は、実施例 1 の第五工程に示される方法を用いて得た。(収率 22%)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.84 (1H, s), 8.62 (2H, s), 8.06-8.00 (3H, m), 6.24-6.17 (2H, m), 4.64 (2H, s), 4.24-4.22 (2H, m), 3.74-3.71 (2H, m), 2.59 (2H, s)。

20

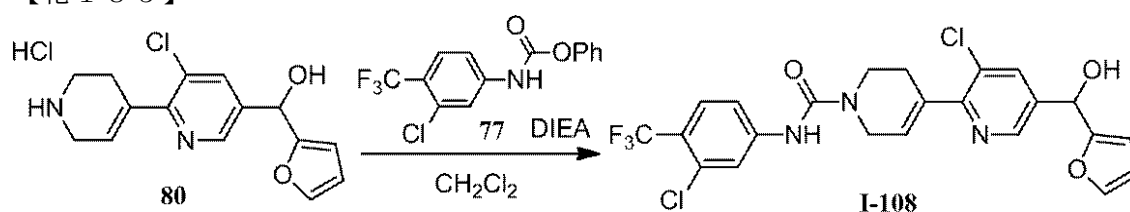
【0898】

## 実施例 16

N-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(3-クロロ-5-(フラン-2-イル(ヒドロキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド

【0899】

【化185】



30

【0900】

化合物 I-108 は、実施例 1 の第五工程に示される方法を用いて得た。(収率 6%)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.16 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.92 (2H, d,  $J = 22.0$  Hz), 7.72-7.61 (3H, m), 6.41 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.29 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.25-6.23 (1H, m), 5.84 (1H, s), 4.22-4.20 (2H, m), 3.72-3.69 (2H, m), 2.60-2.57 (2H, m)。

【0901】

40

## 実施例 17

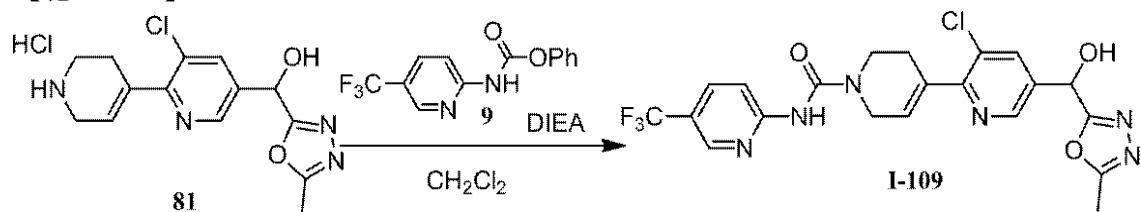
4-(3-クロロ-5-(ヒドロキシ(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2

50

－イル)メチル)ピリジン－2－イル)－N－(5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－5,6－ジヒドロピリジン－1(2H)－カルボキサミド

【0902】

【化186】



10

【0903】

化合物 I-109 は、実施例 1 の第五工程に示される方法を用いて得た。(収率 33%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.57 (1H, dd,  $J$  = 1.9, 0.5 Hz), 8.45 (1H, s), 8.20 (1H, d,  $J$  = 9.0 Hz), 7.89–7.86 (2H, m), 7.45 (1H, s), 6.25–6.21 (1H, m), 6.08 (1H, d,  $J$  = 3.4 Hz), 4.27–4.26 (2H, m), 3.79 (2H, t,  $J$  = 5.6 Hz), 2.73–2.70 (2H, m), 2.55 (3H, s)。

20

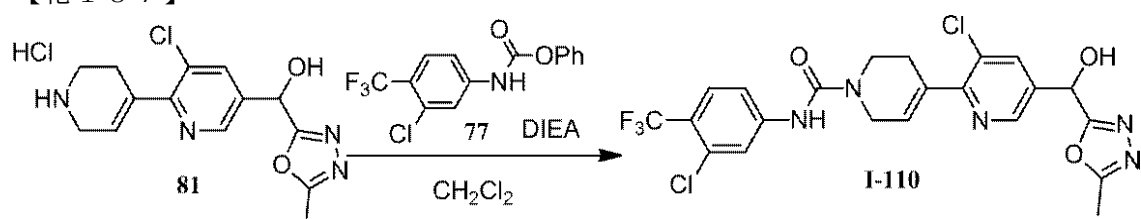
【0904】

#### 実施例 18

N－(3－クロロ－4－(トリフルオロメチル)フェニル)－4－(3－クロロ－5－(ヒドロキシ(5－メチル－1,3,4－オキサジアゾール－2－イル)メチル)ピリジン－2－イル)－5,6－ジヒドロピリジン－1(2H)－カルボキサミド

【0905】

【化187】



30

【0906】

化合物 I-110 は、実施例 1 の第五工程に示される方法を用いて得た。(収率 38%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.57 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 0.6 Hz), 7.91 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 0.6 Hz), 7.68 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 7.58 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 7.37 (1H, dd,  $J$  = 8.7, 2.0 Hz), 6.58 (1H, s), 6.25–6.23 (1H, m), 6.08 (1H, d,  $J$  = 4.5 Hz), 4.24–4.23 (2H, m), 3.76 (2H, t,  $J$  = 5.6 Hz), 3.48 (1H, br), 2.72–2.71 (2H, m), 2.55 (3H, s)。

40

【0907】

#### 実施例 19

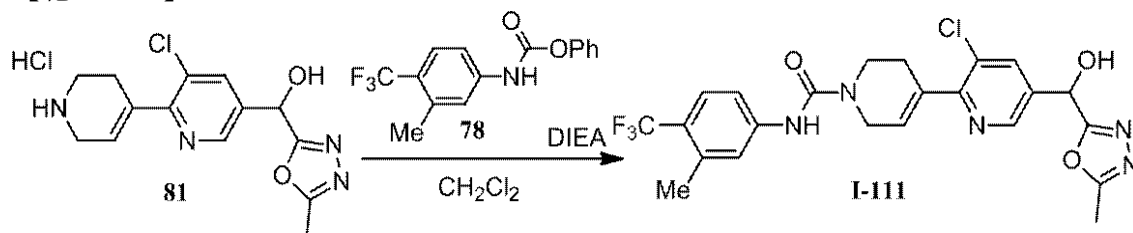
4－(3－クロロ－5－(ヒドロキシ(5－メチル－1,3,4－オキサジアゾール－2

50

－イル)メチル)ピリジン－2－イル)－N－(3－メチル－4－(トリフルオロメチル)フェニル)－5,6－ジヒドロピリジン－1(2H)－カルボキサミド

【0908】

【化188】



10

【0909】

化合物 I-111 は、実施例 1 の第五工程に示される方法を用いて得た。(収率 43%)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.57 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.90 (1H, dd,  $J = 2.0, 0.5$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.35–7.31 (2H, m), 6.46 (1H, s), 6.25–6.23 (1H, m), 6.08 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz), 4.23–4.23 (2H, m), 3.76 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz), 3.39 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.71–2.71 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.46–2.45 (3H, m)。

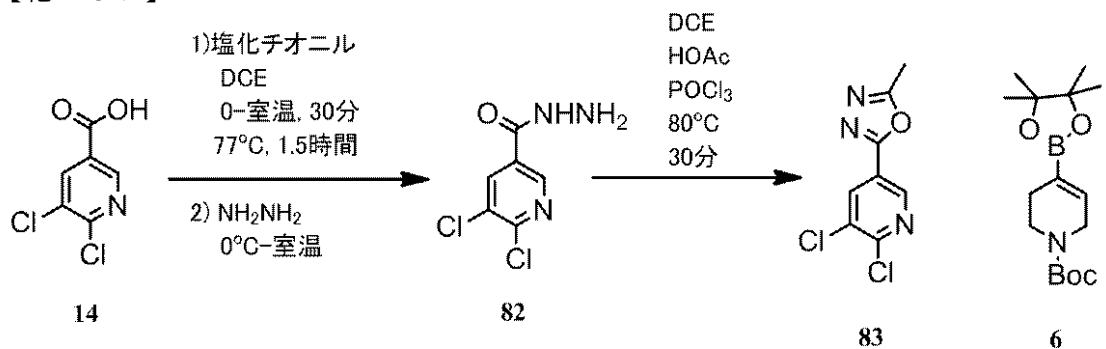
20

【0910】

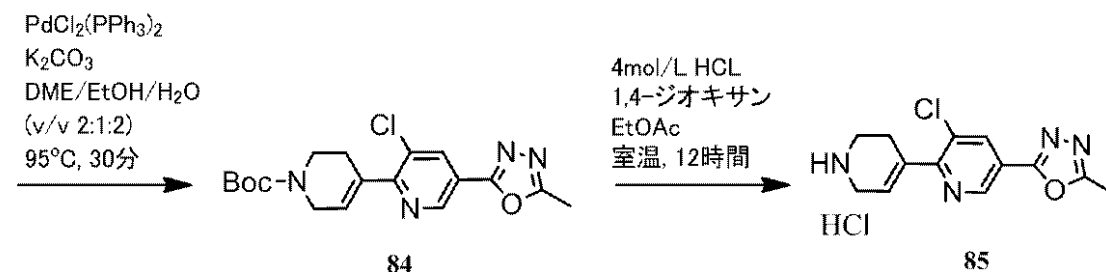
実施例 20

【0911】

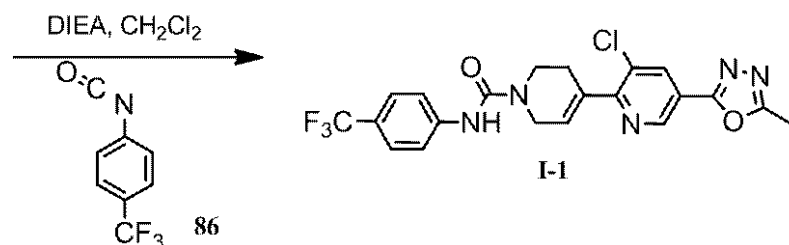
【化189】



30



40



50

## 【0912】

丸底フラスコに14 (1 g, 5.2 mmol)、DCE (20 ml) および塩化チオニル (0.852 ml) を0℃で攪拌しつつ添加した。結果として得られた混合物を77℃の油浴で5時間加熱し、過剰の塩化チオニルおよび溶媒をロータリーエバポレーターにより減圧下除去した。残留物をDCM (20 ml) で希釈し、0℃まで冷却した。この混合物に、ヒドラジン (0.333 ml, 10 mmol) のDCM (1 ml) 溶液をシリンジにより添加した。結果として得られた混合物は、室温まで温め、30分攪拌した。次に、反応液をEtOAc (50 ml) で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で二回洗浄した。水層をEtOAc (50 ml) で抽出し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮することにより粗82 (540 mg, 2.6 mmol) が得られ、さらには精製せず使用した。粗82をDCE (10 ml) に溶解し、酢酸 (1 ml) およびPOCl<sub>3</sub> (1 ml, 6.4 mmol) を室温で添加し、結果として得られた粘性混合物を81℃の油浴で30分加熱した。反応混合物は、冷却し、氷水上に注ぎ、0℃でNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> によりpH7に調整した。結果として得られた混合物よりEtOAc (3×50 ml) で抽出し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘキサン) により精製し、83 (435 mg, 1.9 mmol) を得た。反応容器に、83 (435 mg, 1.9 mmol)、6 (734 mg, 2.37 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (524 mg, 3.8 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (107 mg, 0.15 mmol)、DME (4 ml)、EtOH (2 ml) および水 (4 ml) を添加した。次に、容器をアルゴンで満たし、密封し、90℃の油浴で30分加熱した。混合物は、室温まで冷やした後、EtOAc (3×50 ml) で抽出し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (5~10% MeOH/DCM) により精製し、84を得た。84のEtOAc (10 ml) 溶液に4 mol/L HClの1,4-ジオキサン (2 ml) 溶液を室温で添加し、12時間攪拌した。次に、混合物を溶媒を除くためにロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物をEt<sub>2</sub>Oで希釈した。析出物をろ過して集め、85 (580 mg, 1.6 mmol、2 HCl塩としての) を得た。バイアルに、85 (100 mg, 0.28 mmol)、DIEA (0.5 g, 1.92 mmol) 担持ポリマーおよびDCM (2 ml) を添加した。この懸濁液に、0℃で86 (52 mg, 0.28 mmol) を添加し、反応混合物を室温まで温め、30分間攪拌した。透明な溶液をシリカゲルカラムに写し、クロマトグラフィー (5~10% MeOH/DCM) により精製し、I-1 (36 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ, ppm): 8.98 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.37 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.50 (m, 4H), 6.29 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.71 (t, 2H, J=5.6 Hz), 2.63 (m, 2H), 2.56 (s, 3H)。MS: 464 (M+1)。

## 【0913】

## 実施例21

次の化合物は、実施例20と同様の方法により得た。

I-2: <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ, ppm): 8.98 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.37 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.3.9 (m, 2H), 7.09 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.29 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.69 (t, 2H, J=5.6 Hz), 2.62 (m, 2H), 2.56 (s, 3H)。MS: 480 (M+1)。

I-5: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 9.02 (d, 1H, J=2 Hz), 8.41 (m, 1H), 8.29 (1H, J=2 Hz), 8.1

5 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.81 (dd, 1 H, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.36 (s, NH, 1 H), 6.34 (m, 1 H), 4.24 (m, 2 H), 3.75 (t, 2 H, J = 5.6 Hz), 2.71 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H). MS: 465 (M+1).

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 9.02 (d, 1H,  $J = 2\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H,  $J = 2\text{ Hz}$ ), 7.25 (m, 4H), 6.31 (m, 1H), 6.24 (m, NH, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.71 (t, 2H,  $J = 6\text{ Hz}$ ), 2.69 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.24 (s, 9H). MS: 452 ( $M+1$ ).

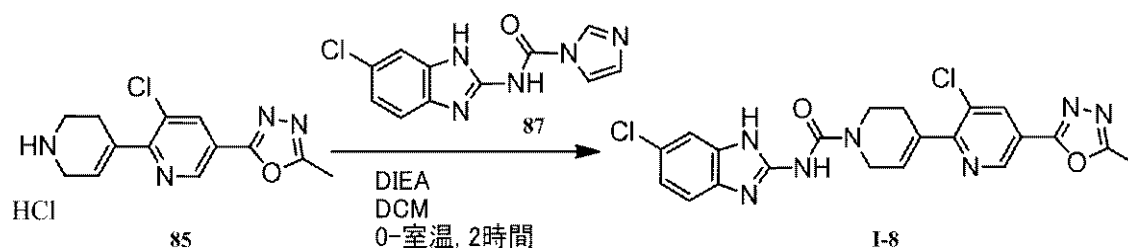
【 0 9 1 4 】

10

## 实施例 22

【 0 9 1 5 】

【化 1 9 0】



20

【 0 9 1 6 】

85 (40 mg, 0.11 mmol)、DIEA (0.1 ml, 0.55 mmol) のDMC (1 ml) 溶液に、87 (34 mg, 0.13 mmol) を 0 °C で添加した。結果として得られた混合物を室温まで温め、2 時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を prep-TLC (10 % MeOH / DCM) により精製し、I-8 (13 mg) を得た。

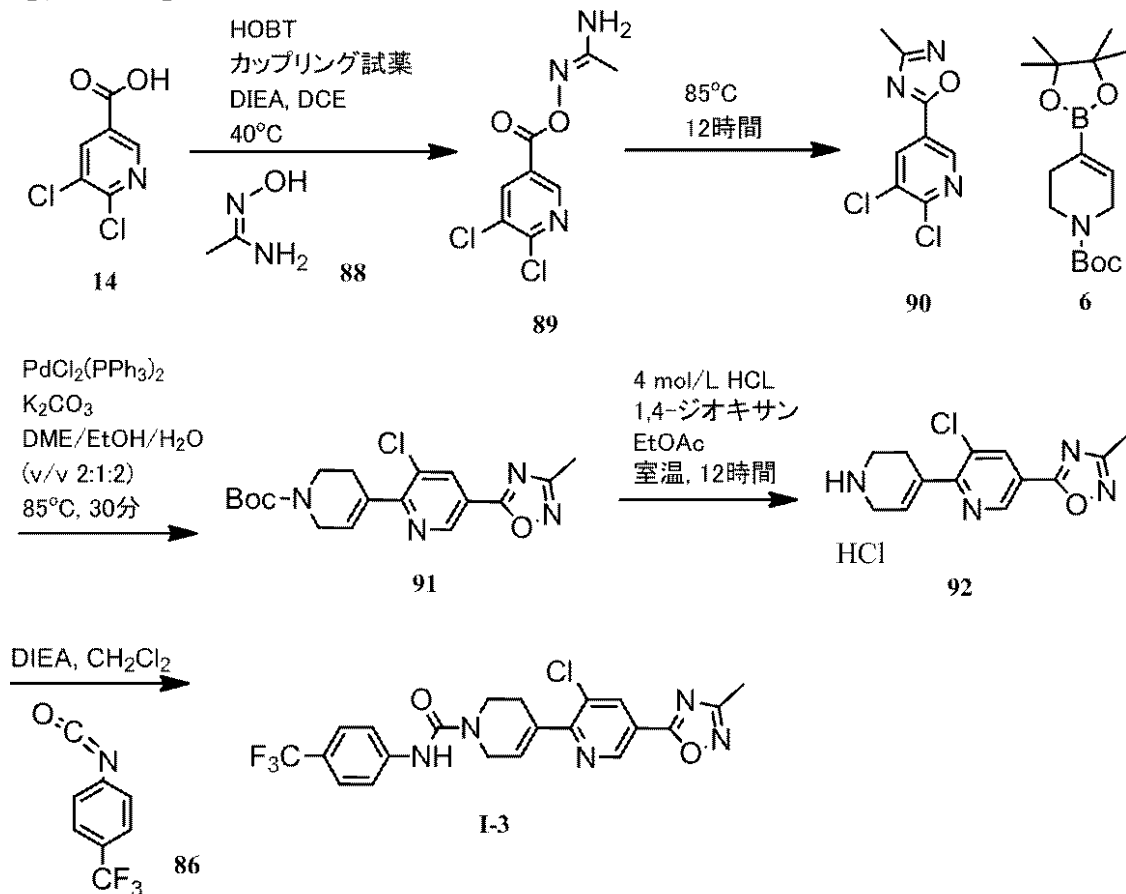
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ, ppm): 9.09 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.47 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 2, 8 Hz), 6.41 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)。MS: 470 (M+1)。

【 0 9 1 7 】

### 实施例 23

【 0 9 1 8 】

## 【化 1 9 1】



カップリング試薬: N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

## 【0 9 1 9】

14 (500 mg, 2.6 mmol)、N-(3-ジメチルエチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (599 mg, 3.12 mmol)、HOBt (421 mg, 3.12 mmol)、DIEA (2 g, 7.8 mmol) 担持ポリマー、88 (211 mg, 2.86 mmol) の DCE (20 ml) 懸濁液を 40°C で 12 時間加熱した。室温まで冷却後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフ (50-100% EtOAc/ヘキサン) により精製し、89 (330 mg) を白色固体として得た。89 (330 mg, 1.3 mmol) の DCE (10 ml) およびアセトニトリル (1 ml) の混合溶媒溶液を 85°C 油浴で 12 時間加熱した。室温まで冷却後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフ (5-15% EtOAc/ヘキサン) により精製し、90 (110 mg) を白色固体として得た。90 (110 mg, 0.48 mmol)、6 (185 mg, 0.6 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (27 mg, 0.04 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132 mg, 0.96 mmol) の混合物の DME (2 ml)、EtOH (1 ml) および水 (2 ml) の混合溶媒溶液を含有するバイアルをアルゴンで満たし、密封し、85°C で油浴中において 30 分加熱した。室温まで冷却後、混合物より EtOAc (3 × 20 ml) で抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフ (5-15% EtOAc/ヘキサン) で精製し、91 を得て EtOAc (3 ml) に溶解し、4 mol/L HCl の 1,4-ジオキサン溶液 (1 ml) により室温で 12 時間処理した。ロータリーエバポレーターで溶媒を除去した後、残留物を Et<sub>2</sub>O で洗浄し、92 (70 mg) を白色固体として得た。92 (30 mg, 0.096 mmol)、DIEA (100 mg, 0.38 mmol) 担持ポリマーの DCM (1

10

20

30

40

50

ml) 懸濁液に 86 (19 mg, 0.096 mmol) を室温で添加し、結果として得られた混合物を 30 分攪拌した。混合物はシリカゲルクロマトグラフ (50% EtOAc/ヘキサン)、次に prep TLC により精製し、I-3 (24 mg) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 9.11 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.35 (1H, J = 2 Hz), 7.47 (m, 4H), 6.47 (s, NH, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.73 (t, 2H, J = 6 Hz), 2.72 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). MS: 464 (M+1).

【0920】

10

#### 実施例 24

I-4 は、実施例 23 と同様の方法により得た。

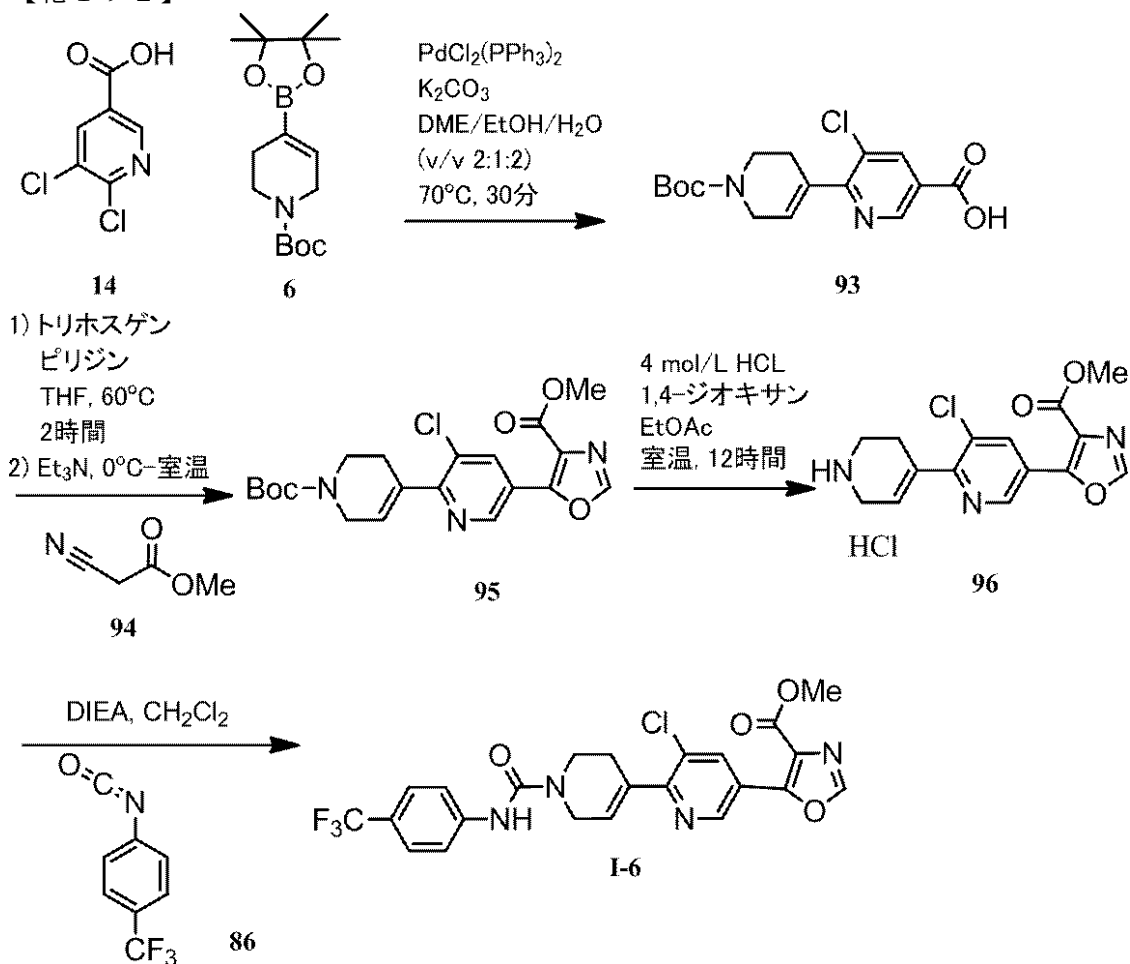
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 9.11 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.35 (1H, J = 2 Hz), 7.35 (m, 2H), 7.10 (d, 2H, J = 8 Hz), 6.34 (m, NH, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.72 (t, 2H, J = 6 Hz), 2.71 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). MS: 480 (M+1).

【0921】

#### 実施例 25

【0922】

【化192】



30

40

【0923】

50

14 (1 g、5.2 mmol)、6 (1.9 g、6.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (292 mg、0.4 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.4 g、10.4 mmol) の混合物の DME (4 ml)、EtOH (2 ml) および水 (4 ml) の混合溶液を含有する反応容器をアルゴンで満たし、密封し、70℃油浴で30分加熱した。室温まで冷却後、混合物より EtOAc (50 ml) で抽出した。有機層は  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液 (50 ml) により洗浄した。合わせた水層を0℃で希塩酸により pH7 に中和し、凍結乾燥した。固形物質は5% MeOH/DMC (50 ml X 3) で攪拌した。10分攪拌した後、懸濁液をろ過するごとに合わせたろ紙上物質を濃縮し、93 (1.5 g) を得た。6 (52 mg, 0.22 mmol) の THF (2 ml) 溶液に、ピリジン (70 mg, 0.88 mmol)、トリホスゲン (65 mg, 0.22 mmol) を室温で添加した。結果として得られた溶液を60℃で2時間加熱した。この溶液に、0℃で94 (33  $\mu\text{l}$ , 0.33 mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.1 ml, 0.66 mmol) の THF (0.5 ml) 溶液製剤を添加した。結果として得られた溶液を室温に温め、3時間攪拌した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフ (20–50% EtOAc/ヘキサン) により精製して95を得て、2N HCl の  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液により室温で10分処理することにより96を得た。粗96のDCM (2 ml) 懸濁液に、0℃でDIEA (121  $\mu\text{l}$ , 0.66 mmol) および86 (31  $\mu\text{l}$ , 0.22 mmol) を添加した。結果として得られた混合物を室温に温め、30分攪拌した。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフ (50–100% EtOAc/ヘキサン)、次に prep-TLC により精製し、I-6 (9 mg) を褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 9.05 (d, 1H,  $J=2\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H,  $J=2\text{ Hz}$ ), 7.94 (s, 1H), 7.47 (m, 4H), 6.46 (m, NH, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 2.71 (m, 2H). MS: 407 ( $\text{M}+1$ ).

【0924】

実施例 26

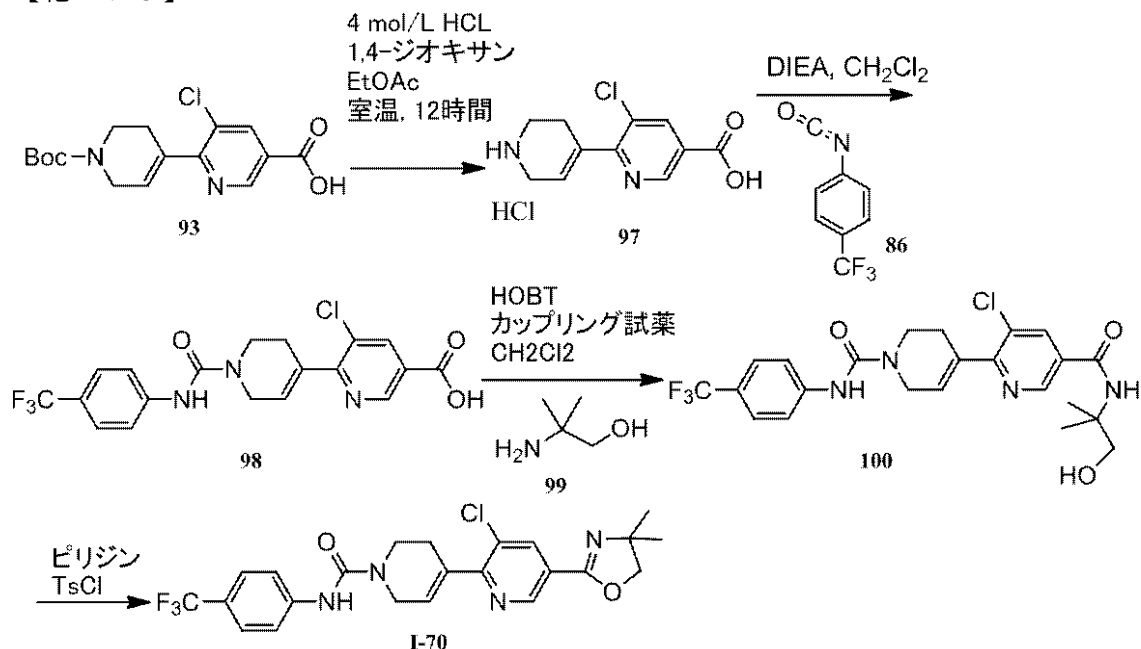
【0925】

10

20

30

## 【化 1 9 3】



カップリング試薬: N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩  
酸塩

## 【0 9 2 6】

93 (800 mg, 2.3 mmol)、4 mol/L HClの1,4-ジオキサン (2 ml) 溶液を室温で12時間攪拌した。ロータリエバポレーターにより溶媒を除去した後、残留物をDCM (4 ml) 中に懸濁した。懸濁液にDIEA (1.7 ml, 9.6 mmol)、続いて7 (462 μl, 3.2 mmol) を0℃で添加した。結果として得られた混合物を室温に温め、30分攪拌した。反応混合物は、DCM (20 ml) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機層

をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、ロータリエバポレーターで濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフ (10-30% MeOH/DCM) により精製し、98 (665 mg) を白色固体として得た。98 (70 mg, 0.16 mmol) のDCM (1

ml) 懸濁液に、0℃でN-(3-ジメチルアンモニウムプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (31 mg, 0.16 mmol)、HOBT (22 mg, 0.16 mmol) および99 (14 mg, 0.16 mmol) を添加した。結果として得られた溶液を室温に温め、2時間攪拌した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフ (10% MeOH/DCM) により精製し、100を得た。粗21のピリジン (2

ml) 溶液にp-塩化トルエンスルホン (156 mg, 0.48 mmol) を添加し、40℃で1時間加熱した。I-70 (23 mg) を取得するために、粗混合物をシリカゲルクロマトグラフ (0-15% MeOH/DCM) により精製し、I-70 (23 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 8.88 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.19 (1H, J = 2 Hz), 7.46 (m, 4H), 6.44 (m, NH, 1H), 6.21 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.71 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.67 (m, 2H), 1.32 (s, 6H). MS: 479 (M+1).

## 【0 9 2 7】

10

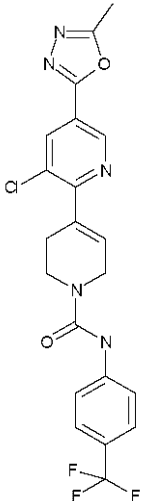
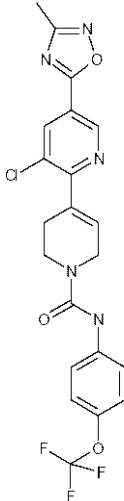
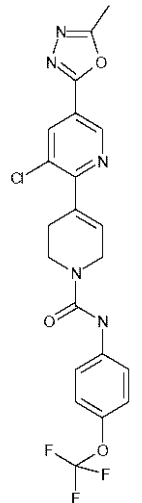
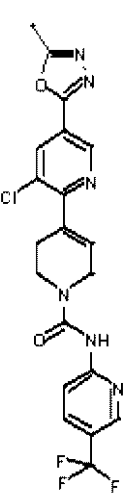
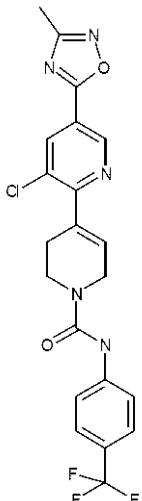
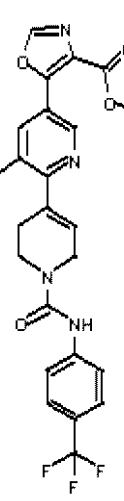
20

30

40

50

【表 1 a】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-1       |    | I-4       |    |
| I-2       |   | I-5       |   |
| I-3       |  | I-6       |  |

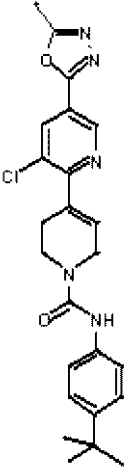
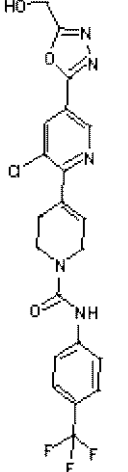
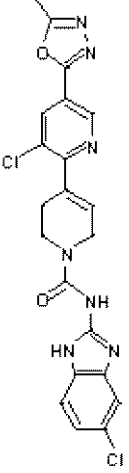
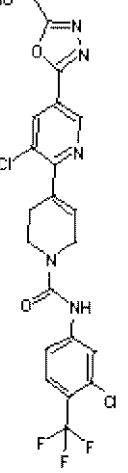
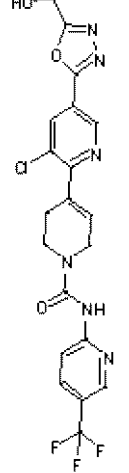
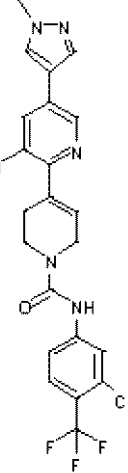
10

20

30

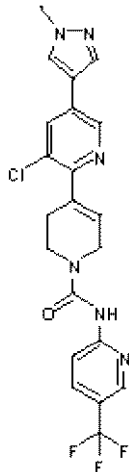
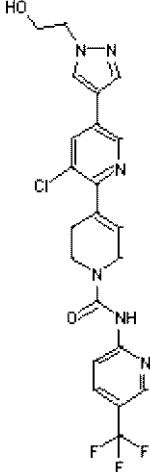
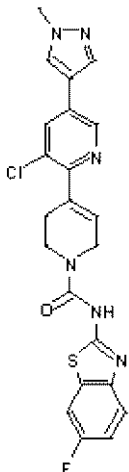
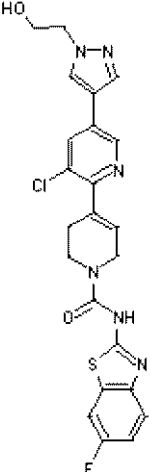
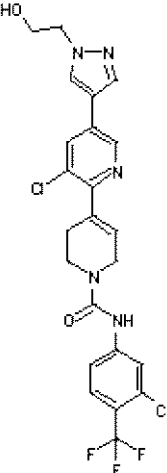
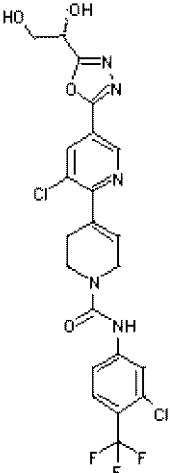
40

【表 1 b】

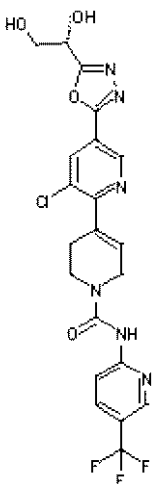
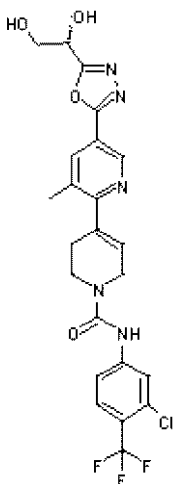
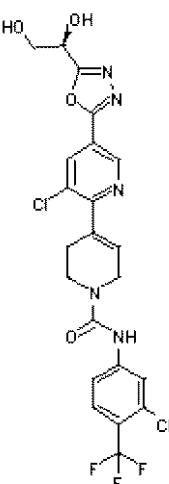
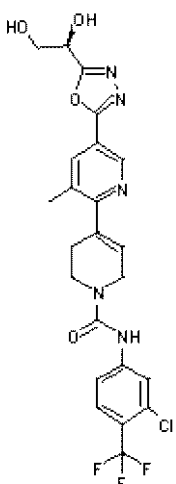
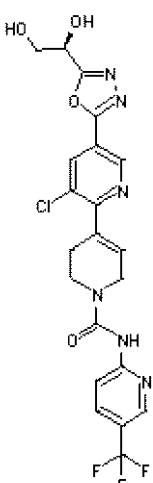
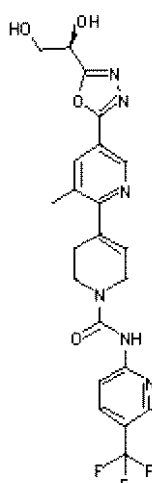
| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-7       |    | I-10      |    |
| I-8       |   | I-11      |   |
| I-9       |  | I-12      |  |

【 0 9 2 9 】

【表 1 c】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-13      |    | I-16      |    |
| I-14      |   | I-17      |   |
| I-15      |  | I-18      |  |

【表 1 d】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-19      |    | I-22      |    |
| I-20      |   | I-23      |   |
| I-21      |  | I-24      |  |

【 0 9 3 1 】

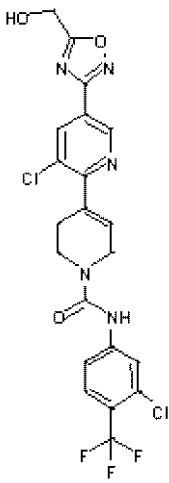
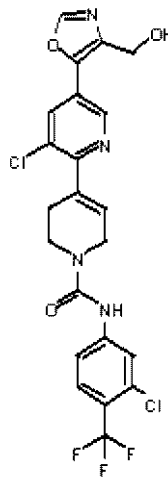
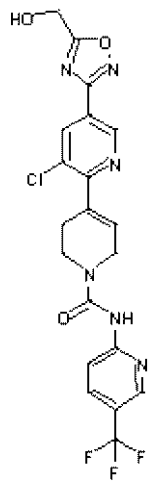
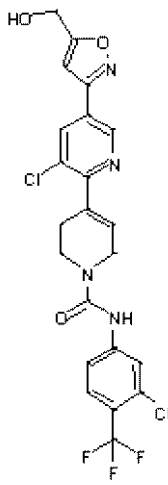
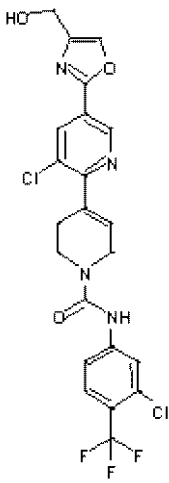
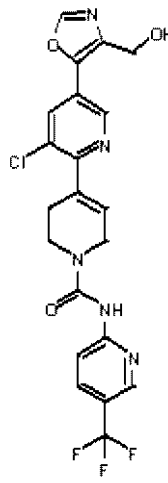
10

20

30

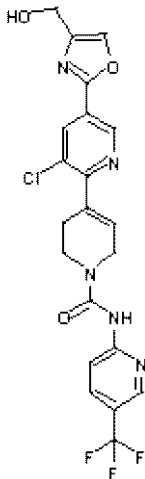
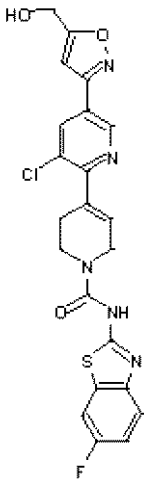
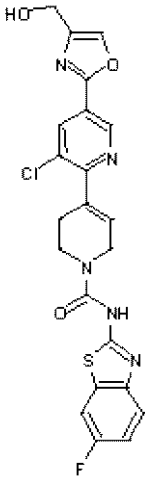
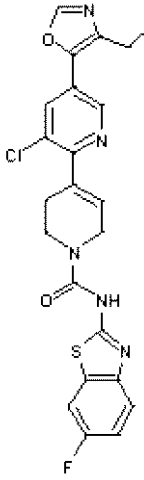
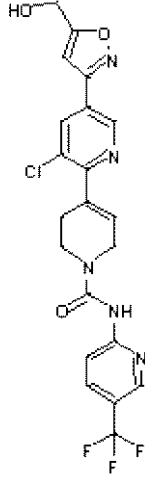
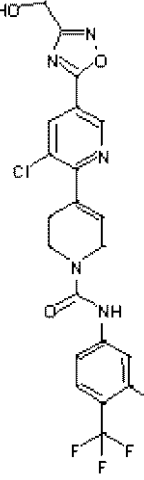
40

【表 1 e】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-25      |    | I-28      |    |
| I-26      |   | I-29      |   |
| I-27      |  | I-30      |  |

【 0 9 3 2 】

【表 1 f】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-31      |    | I-34      |    |
| I-32      |   | I-35      |   |
| I-33      |  | I-36      |  |

【 0 9 3 3 】

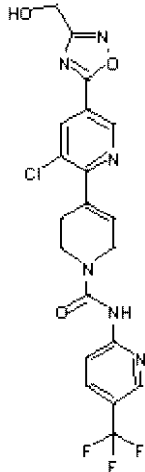
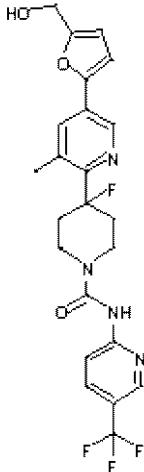
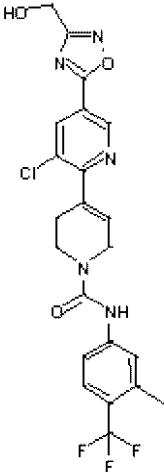
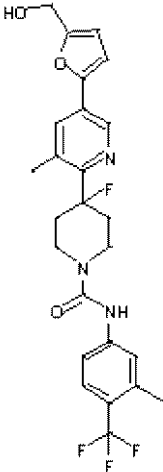
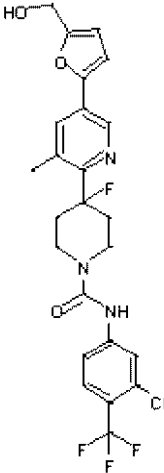
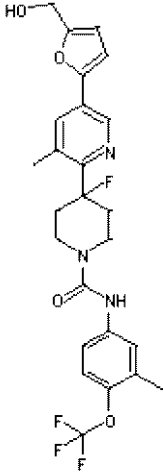
10

20

30

40

【表 1 g】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-37      |    | I-40      |    |
| I-38      |   | I-41      |   |
| I-39      |  | I-42      |  |

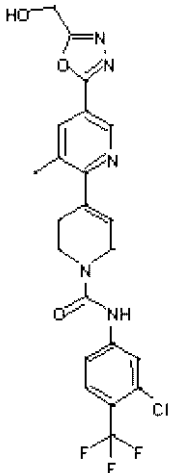
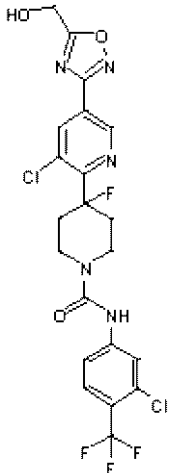
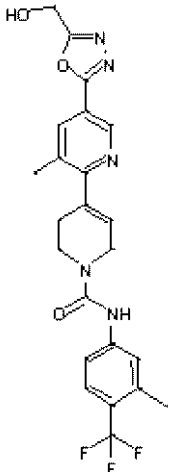
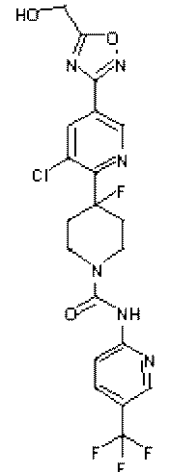
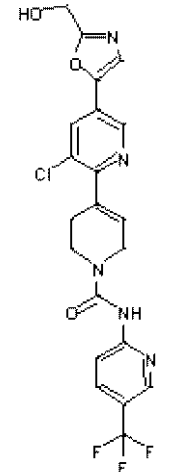
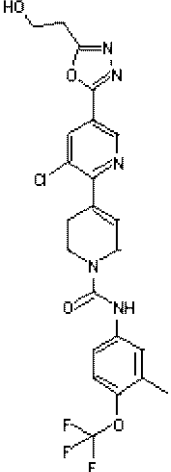
10

20

30

40

【表 1 h】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-43      |    | I-46      |    |
| I-44      |   | I-47      |   |
| I-45      |  | I-48      |  |

【 0 9 3 5 】

【表 1 i】

| 化合物<br>番号 | 構造 | 化合物<br>番号 | 構造 |
|-----------|----|-----------|----|
| I-49      |    | I-52      |    |
| I-50      |    | I-53      |    |
| I-51      |    | I-54      |    |

【 0 9 3 6 】

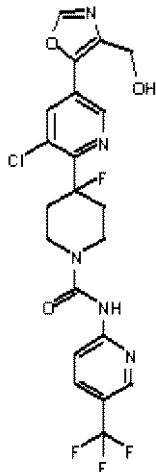
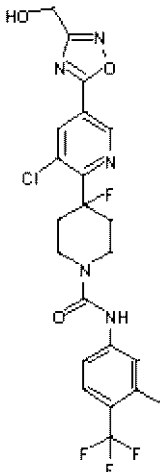
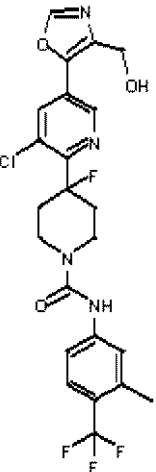
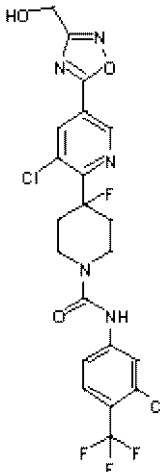
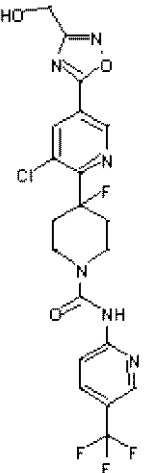
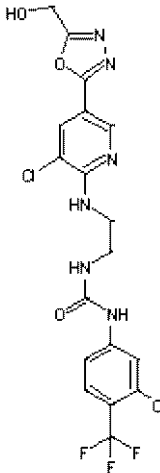
10

20

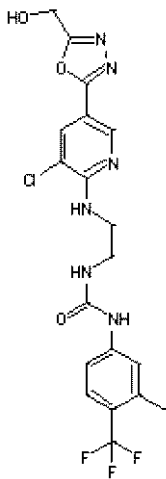
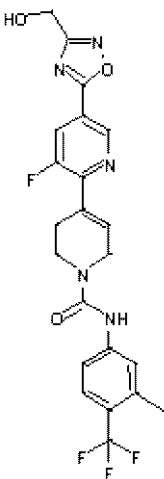
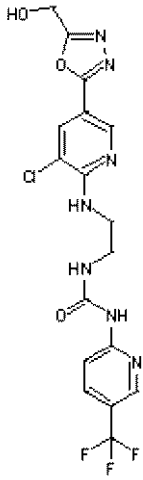
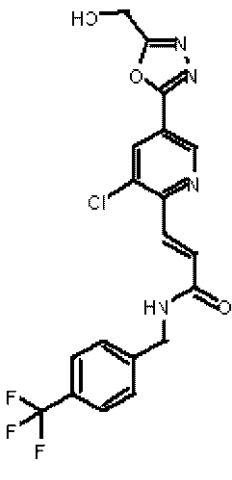
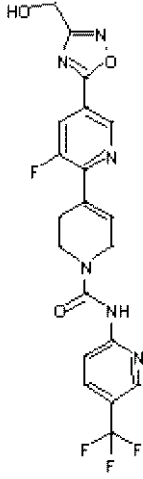
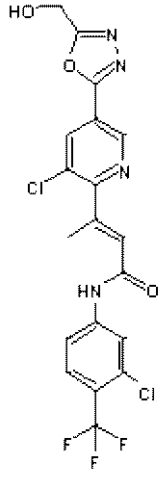
30

40

【表 1 j】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-55      |    | I-58      |    |
| I-56      |   | I-59      |   |
| I-57      |  | I-60      |  |

【表 1 k】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-61      |    | I-64      |    |
| I-62      |   | I-65      |   |
| I-63      |  | I-66      |  |

【 0 9 3 8 】

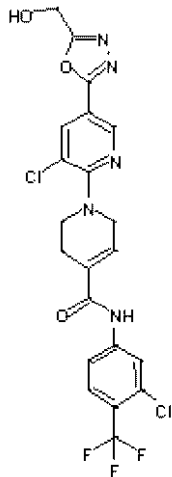
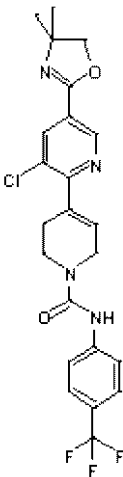
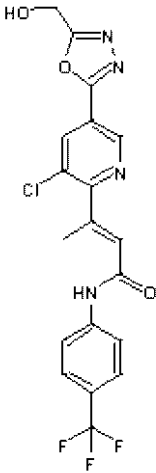
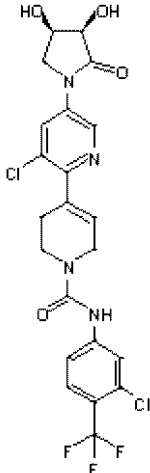
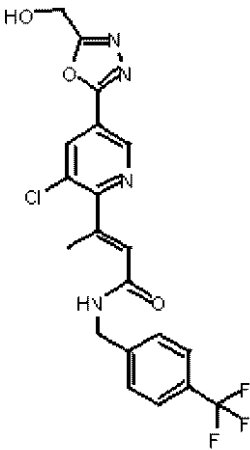
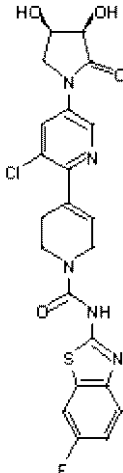
10

20

30

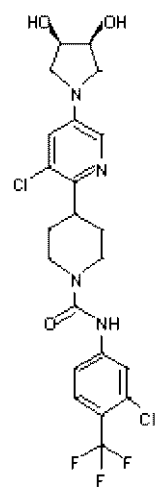
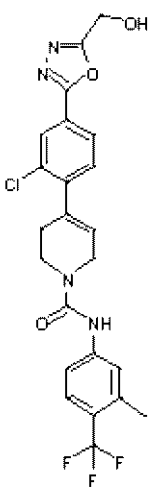
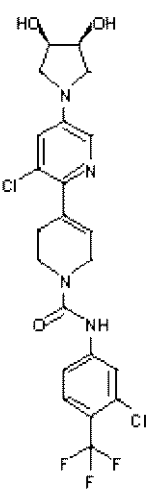
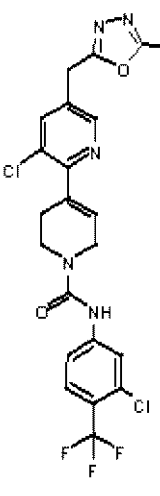
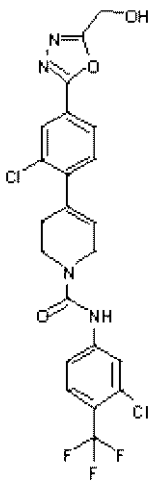
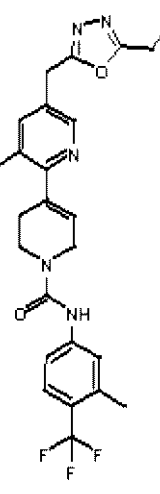
40

【表 1 1】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-67      |    | I-70      |    |
| I-68      |   | I-71      |   |
| I-69      |  | I-72      |  |

【 0 9 3 9 】

【表 1 m】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-73      |    | I-76      |    |
| I-74      |   | I-77      |   |
| I-75      |  | I-78      |  |

【表 1 n】

| 化合物<br>番号 | 構造 | 化合物<br>番号 | 構造 |
|-----------|----|-----------|----|
| I-79      |    | I-82      |    |
| I-80      |    | I-83      |    |
| I-81      |    | I-84      |    |

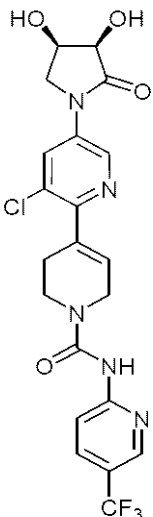
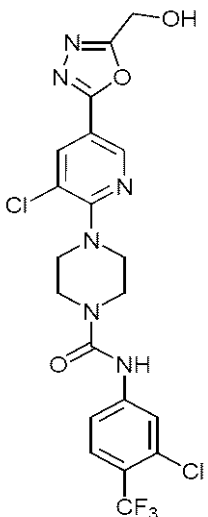
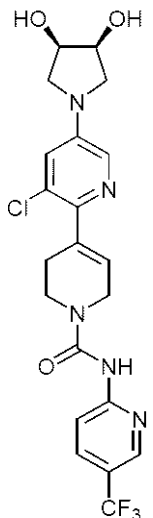
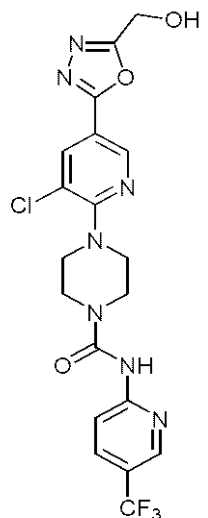
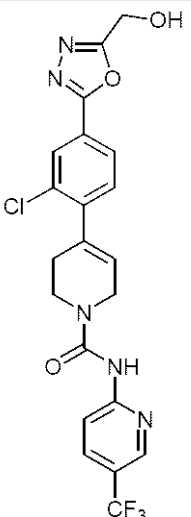
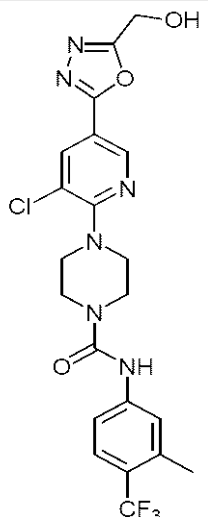
10

20

30

40

【表 1 o】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-85      |    | I-92      |    |
| I-86      |   | I-93      |   |
| I-89      |  | I-94      |  |

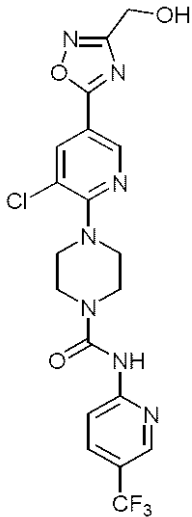
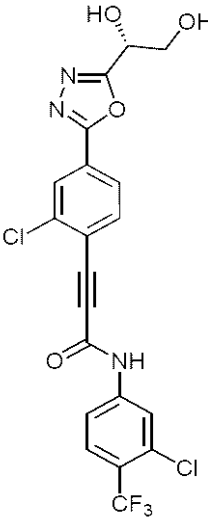
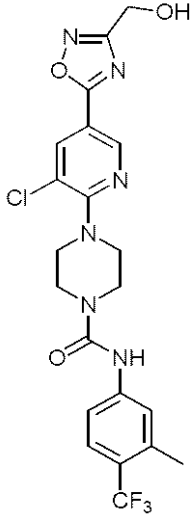
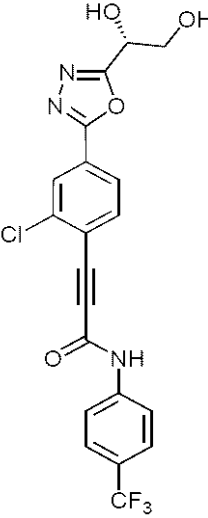
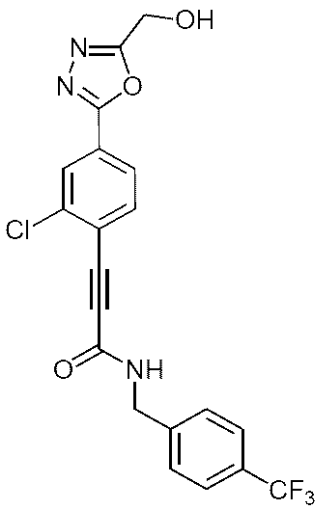
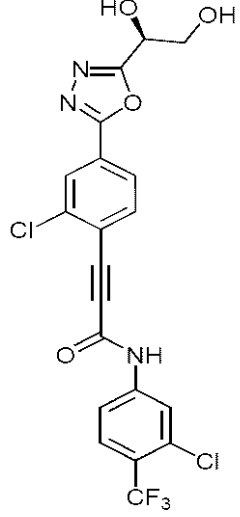
10

20

30

40

【表 1 p】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-95      |    | I-99      |    |
| I-96      |   | I-100     |   |
| I-98      |  | I-101     |  |

【 0 9 4 3 】

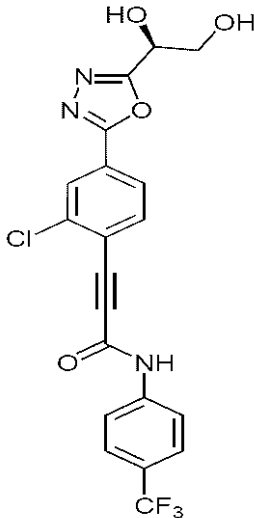
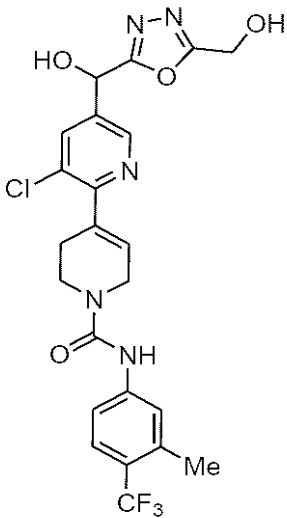
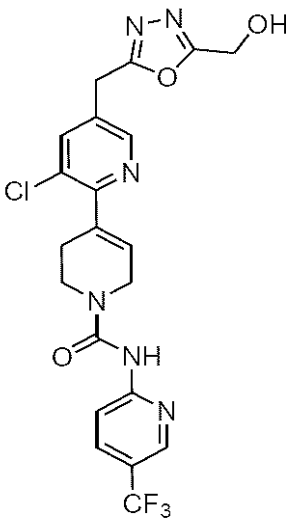
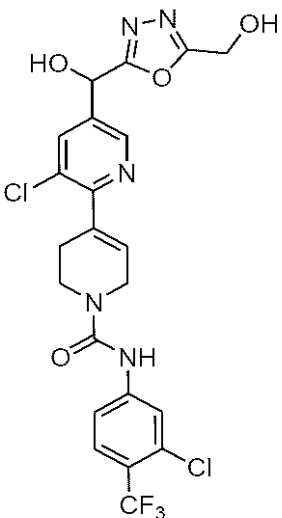
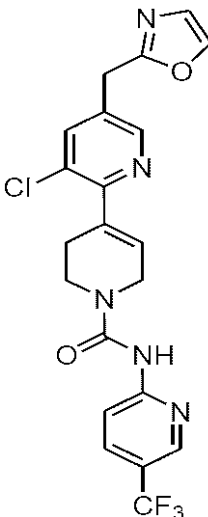
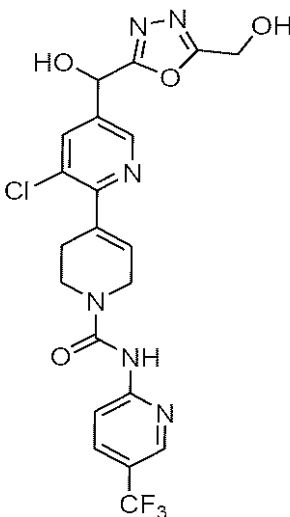
10

20

30

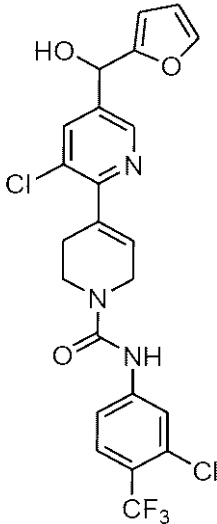
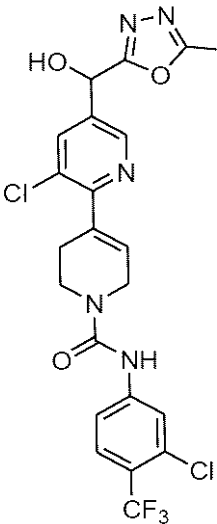
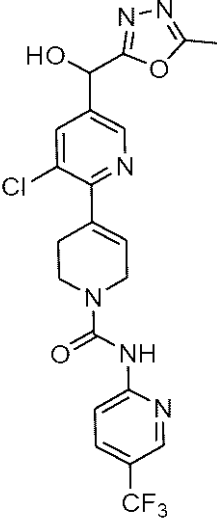
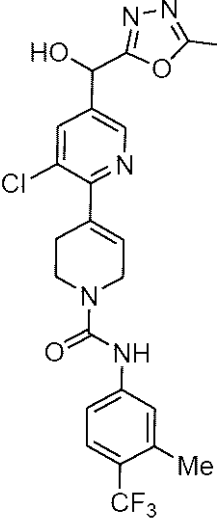
40

【表 1 q】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-102     |    | I-105     |    |
| I-103     |   | I-106     |   |
| I-104     |  | I-107     |  |

【 0 9 4 4 】

【表 1 r】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                 | 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I-108     |   | I-110     |   |
| I-109     |  | I-111     |  |

。

## 【0945】

## 実施例 27 溶解度試験

化合物の溶解度は、1% DMSO 添加条件下で決定する。DMSO にて 10 mM 化合物溶液を調製し、化合物溶液 6  $\mu$ L を pH 6.8 人工腸液 (0.2 mol/L リン酸二水素カリウム試液 250 mL に 0.2 mol/L NaOH 試液 118 mL、水を加えて 1000 mL とした) 594  $\mu$ L に添加する。25℃ で 16 時間静置させた後、混液を吸引濾過する。濾液をメタノール/水 = 1/1 にて 2 倍希釈し、絶対検量線法により HPLC または LC/MS/MS を用いてろ液中濃度を測定する。

## 【0946】

## 実施例 28 体温上昇測定

## 試験動物：

本試験用のラット (Cr1/SD ラット、7 週、雄) の選択は、薬物投与日の朝に測定された直腸体温に基づいて行う。更に、本試験用に選択された動物は、自発的、ストレス誘発の体温上昇を最小限にするため、直腸の測定手続及び触れられ投薬されることの双方

10

20

30

40

50

に慣らされる。試験は、室温及び湿度が維持された動物ケア研究室で行う。ラットは試験の間、運動、食物および水に対して自由である。各ラットは、尾にそれぞれカラー線で番号付けされ、各ケージに収容されて、正常範囲内の運動が許容される。動物は、それぞれ体温が測定される直前に、測定毎に、単一のケージに移される。体温に影響するストレスを減らすために、測定時にラットをタオルで覆う。次いで、サーミスタープローブを、各ラットの直腸に注意深く挿入し、デジタル表示の値が安定するまで、そこに留めおく。

#### アッセイ：

薬物投与前日に、試験またはコントロール処置の投与に先立って測定手続に動物を慣れさせるために、直腸体温を、9：00、10：00、11：00、12：30、13：30、14：30および15：30に測定する。触れられ、投薬される手順に動物を順応させ及び馴染ませるために、ラットに、12：30に賦形剤のない経口胃管栄養も投与する。

10

#### 【0947】

薬物投与日に、その直腸の体温が37.0℃から37.7℃の範囲内であったラットだけを本試験用を選択する。直腸体温を、9：00、10：00および11：00に測定する。その直腸体温が10：00に37.9℃を超えたラット、および11：00に37.0℃から37.7℃の範囲外にあったラットは、試験から除外する。選択されたラットを、11：00でのそれらの直腸体温に基づいていくつかのグループに分ける。選択されたラットの直腸体温を、12：30に再び測定する。そして、その直腸の体温が38.0℃以上であったいずれのラットも試験から除外する。

20

#### 【0948】

グループ割付に続いて、試験化合物または賦形剤をラットに投与する。試験化合物をそれぞれ0.5%のメチルセルロース中に溶解し、化合物の最終濃度を1mg/mLに調節する。試験化合物を、容量10mL/kgにて経口で一度に投与する。賦形剤（0.5%のメチルセルロース）10mL/kgを賦形剤グループに投与する。直腸体温を、投与の0.5、1および2時間後に測定する。試験は、室温及び湿度が維持された動物ケア研究室で行われる。化合物I-20、I-25、I-26、I-28、I-29、I-33、I-34、I-36、I-37、I-63およびI-64の体温上昇（ $\Delta T_b$ ）は0.3℃以下であった。

#### 【0949】

30

#### 実施例29 疼痛の予防または治療のためのインビボアッセイ

##### 試験動物：

各実験では、実験開始時に体重200～260gのラットを用いる。ラットは群飼され、式Iの化合物を経口投与前16時間は食物が除去される以外は常に食物および水が自由に得られる。コントロール群は、テトラヒドロ式Iの化合物で処置されるラットに対する比較として作用する。コントロール群は、式Iの化合物用の担体を投与される。コントロール群に投与される担体の容量はテスト群に投与される担体および式Iの化合物の容量と同じである。

##### 急性疼痛：

40

急性疼痛の治療または予防に対する式Iの化合物の作用を評価するために、ラットテイルフリックテストを用いることができる。ラットを手で緩やかに拘束し、テイルフリックユニット（Model 7360、イタリア、Ugo Basileより市販）を用いて尾の先から5cmの位置に放射熱の焦点ビームを当てる。熱刺激の開始から尾を振るまでの期間をテイルフリック潜期と定義する。20秒以内に反応しない動物はテイルフリックユニットから外し、20秒の退避潜期を指定する。テイルフリック潜期は式Iの化合物の投与直前（処置前）ならびに投与から1、3および5時間後に測定する。データをテイルフリック潜期として表し、最大可能効果率、すなわち20秒の最大可能効果率（% MPE）は以下のように計算する。

#### 【0950】

50

【数 2】

$$\% \text{ MPE} = \frac{[(\text{投与後潜期}) - (\text{投与前潜期})]}{(20 \text{ 秒の投与前潜期})} \times 100$$

ラットのテイルフリックテストは F. E. D'Amour ら、 “ A Method for Determining Loss of Pain Sensation, ” J. Pharmacol. Exp. Ther. 72:74-79 頁 (1941 年) に記載されている。

10

【0951】

急性疼痛は、以下に記載されるように、足を退ける閾値 (「PWT」) を判定することにより不快な機械的刺激に対する動物の反応を測定することによっても評価することができる。

炎症性疼痛：

炎症性疼痛の治療または予防に対する式 I の化合物の作用を評価するために、炎症性疼痛のフロイント完全アジュバント (「FCA」) モデルを用いる。ラット後足の FCA-誘導型炎症は、持続性炎症の機械的痛覚過敏の発生と関連づけられ、臨床的に有用な鎮痛剤の抗鎮痛作用を確実に予測させる (L. Bartho ら、 “ Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation, ” Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. 342:666-670 頁 (1990 年) )。各動物の左後足に 50  $\mu$ L の 50% FCA を足底内注射する。注射の 24 時間後に、以下のように PWT を判定することにより不快な機械的刺激に対する、または PWL を判定することにより不快な熱刺激に対する動物の反応を評価する。ラットに、1、3、10 または 30 mg/Kg の式 I の化合物または、セレブレックス、インドメタシンまたはナプロキセンから選択される 30 mg/Kg のコントロールまたは担体のいずれかを 1 回注射する。投与から 1、3、5 および 24 時間後に、不快な機械的または熱刺激に対する反応を判定する。各動物の痛覚過敏のパーセンテージリバーサルは以下のように定義される。

20

30

【0952】

【数 3】

$$\% \text{ リバーサル} = \frac{[(\text{投与後 PWT または PWL}) - (\text{投与前 PWT または PWL})]}{[(\text{ベースライン PWT または PWL}) - (\text{投与前 PWT または PWL})]} \times 100$$

40

神経因性疼痛：

神経因性疼痛の治療または予防に対する式 I の化合物の作用を評価するために、Seltzer モデルまたは Chung モデルを用いることができる。

【0953】

Seltzer モデルでは、神経因性疼痛の部分座骨神経結紮モデルを用いて、ラット体内に神経因性痛覚過敏を生じさせる (Z. Seltzer ら、 “ A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury, ” Pain 43:205-218 頁 (1990

50

年) )。左の座骨神経の部分結紮をイソフルラン／O<sub>2</sub> 吸入麻酔下で行う。麻酔誘導に続いて、ラットの左大腿部を剃り、小さく切開することにより高大腿部レベルで座骨神経を露出させ、後方二頭筋半腱様筋神経が共通座骨神経から分枝する点に対して遠位の転子近傍の部位で周囲の結合組織を慎重に取り除く。神経に3／8カーブの逆カッティングミニ針を用いて7－0絹縫合糸を挿入し、神経厚みの背側1／3～1／2が結紮内に保持されるように強く結ぶ。筋肉を1回縫合すること（4－0ナイロン（ビクリル））とベトボン組織糊により傷口を縫い合わせる。手術後、傷口領域に抗生物質パウダーを振りかける。疑似処置を施したラットにも、座骨神経を処理する以外は同一の外科手順を行う。手術後、動物の体重を測定し麻酔から覚めるまで暖かいパッド上に置く。その後、動物を、挙動テストを開始するまでケージに戻す。以下に述べるように、手術前（ベースライン）、動物の後足に薬物を投与した直後、および投与してから1、3および5時間経過後に、PWTを判定することにより不快な機械的刺激に対する動物の反応を評価する。神経因性痛覚過敏のパーセンテージリバーサルは以下のように定義される。

【0954】

【数4】

[(投与後 PWT) - (投与前 PWT)]

% リバーサル =  $\frac{\quad}{\quad} \times 100$

[ベースライン PWT) - (投与前 PWT)]

Chung モデルでは、神経因性疼痛の背骨神経結紮モデルを用いて、ラットに機械的痛覚過敏、熱的痛覚過敏および触覚的異痛を発生させる。手術をイソフルラン／O<sub>2</sub> 吸入麻酔下で行う。麻酔誘導に続いて、3 cm切除を行いL<sub>4</sub>～S<sub>2</sub> レベルで左の傍脊椎線を棘状突起から分離する。L<sub>6</sub> 横突起を1対の小さい骨鉗子で慎重に除去することにより、L<sub>4</sub>～L<sub>6</sub> 背骨神経を視覚的に確認する。左のL<sub>5</sub>（またはL<sub>5</sub>およびL<sub>6</sub>）背骨神経を分離して絹縫合糸で強く結紮する。完全な止血を確認し、ナイロン縫合またはステンレス鋼ステープル等の非吸収型縫合糸で傷口を縫合する。疑似処置を施したラットにも、背骨神経を処理する以外は同一の外科手順を行う。手術後、動物の体重を測定し、塩水または乳酸リンガー液を皮下注射し、傷口領域に抗生物質パウダーを振りかけ、麻酔から覚めるまで暖かいパッド上に置く。その後、動物を、挙動テストを開始するまでケージに戻す。以下に述べるように、手術前（ベースライン）、動物の左後足に式Iの化合物を投与した直後、および投与してから1、3および5時間経過後に行うPWTを判定することにより不快な機械的刺激に対する動物の反応を評価する。さらに以下に述べるように不快な熱的刺激または触覚的異痛に対する動物の反応を評価することができる。神経因性疼痛用のChungモデルは、S. H. Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," Pain 50 (3): 355-363 頁 (1992年)に記載されている。

機械的痛覚過敏の評価としての機械的刺激に対する反応:

足圧力アッセイを用いて機械的痛覚過敏を評価することができる。このアッセイのために、痛覚過敏メータ (Model 7200、イタリア、Ugo Basileより市販) を用いて不快な機械的刺激に対して後足を退ける閾値 (PWT) を、C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds," Pharmacol. Biochem. and Behavior 31: 451-455 頁 (1988年) に従って判定する。後足に与えることができる最大重量を250 gに設定し、足の完全

な撤退を主要エンドポイントとみなす。各ラットについて各時間点でPWTを1回判定し、影響を受けた（同側の）足のみをテストする。

熱的痛覚過敏の評価としての熱的刺激に対する反応：

足底テストを用いて熱的痛覚過敏を評価することができる。このテストのために、足底テスト装置（イタリア、Ugo Basileより市販）を用いて不快な熱的刺激に対する後足退避潜期をK. Hargreavesら、“A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia,” Pain 32 (1) : 77-88 頁（1988年）に記載の手法に従って判定する。組織損傷を回避する最大露出時間を32秒と設定し、熱源からいずれの方向に足が撤退してもそれをエンドポイントとみなす。各時間点で三つの潜期を判定しその平均値を取る。影響を受けた（同側の）足のみをテストする。

10

触覚的異痛の評価：

触覚的異痛を評価するために、ラットを透明な、ワイヤメッシュ床のプレキシガラス製コンパートメント内に入れ、少なくとも15分間慣らす。慣れた後、一連のフォンフライモノフィラメントで各ラットの左（手術した）足底表面に触れる。一連のフォンフライモノフィラメントは、直径が順に増加する6本のモノフィラメントからなり、最初に最小径のファイバーで触れる。これを各フィラメントで5回ずつ、約2分間隔で行う。各回を4～8秒または痛覚に対する退避挙動が観察されるまで行う。尻込みしたり、足を引っ込めたり、または足を舐めたりすると、これを痛覚に対する挙動反応とみなす。

20

カプサイシン誘発のEye Wipe試験：

TRPV1受容体媒介の疼痛における式Iの化合物の効果を評価するために、カプサイシン誘発のEye Wipe試験が用いられた（N. R. Gavvaら、「AMG 9810 [(E)-3-(4-tert-butylphenyl)-N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)アクリルアミド]、抗痛覚過敏的な特性を有する新規バニロイド受容体（Novel Vanilloid Receptor 1 (TRPV1)）アンタゴニスト」、J. Pharmacol. Exp. Ther. 313: 474-484 頁（2005年））。そのEye wipe試験は、TRPV1アンタゴニスト効果に関して、信頼性のあるハイスループット試験である。ラットに式Iの化合物の1、3、10または30 mg/kgのいずれかを単回投与する；セレブレックス、インドメタシンもしくはナプロキセン；または担体から選択されたコントロール30 mg/kg。薬物投与後1、3または5時間に、100 μMカプサイシン溶液（10% EtOH/PBS中）の3 μLをピペットを用いて各動物の一方の目の中に注入する。カプサイシンを目の中に注入した後、前肢を動かした回数（カプサイシンを処理した目を触る、または拭くこと）を2分間カウントする。

30

【0955】

実施例30 実施例12：式Iの化合物のTRPV1への結合

TRPV1を阻害できる化合物をアッセイする方法は当業者に既知であり、例えばDuckworthらの米国特許第6,239,267号；McIntyreらの米国特許第6,406,908号；またはJuliusらの米国特許第6,335,180号に開示される。これらのアッセイの結果は、テトラヒドロピペリジル化合物がTRPV1に結合し、TRPV1の活性を調節することを示している。

40

手順 1

ヒトTRPV1のクローニング：

ヒト脊髄RNA（クロンテック（カリフォルニア州パロアルト）から市販）を用いた。逆転写を1.0 μgの全RNAに対して、サーモスクリプト逆転写酵素（Thermoscript Reverse Transcriptase）（インビトロジェン（カリフォルニア州カールスバート）から市販）と製品記載に開示したオリゴdTプライマーを用いて行った。逆転写反応は、55℃で1時間インキュベートし、85℃で5分間熱による不活性化を行い、37℃で20分間RNaseH処理を行った。

50

## 【0956】

ヒトTRPV1 cDNA配列を、アノテーション前のヒトゲノム配列と公開されたラットの配列を比較することにより得た。イントロン配列を除去し、隣接するエクソン配列を連結して、仮想のヒトcDNAを生成した。ヒトTRPV1のコーディング領域に隣接するプライマーを次の通りデザインした。フォワードプライマー、GAAGATCTTCGCTGGTTGTCACACTGGGCCACA (SEQ ID No: 1); およびリバースプライマー、GAAGATCTTCGGGGACAGTGACGGTTGGATGT (SEQ ID No: 2)。

## 【0957】

TRPV1のPCRを逆転写反応混合物の1/10に対して、拡張型長テンプレートポリメラーゼ (Expand Long Template Polymerase) および拡張緩衝液 (Expand Buffer) 2 (最終容量50  $\mu$ L) を用いて製造業者 (ロシュ・アプライドサイエンシズ (インディアナ州インディアナポリス)) の指示に従って行った。94°Cで2分間変性した後、PCR増幅を94°Cで15秒間、58°Cで30秒間、68°Cで3分間、25サイクル行い、その後、72°Cで7分間最終インキュベーションを行うことにより増幅を完了させた。約2.8 kbのPCR産物を、1.6  $\mu$ g/mLのクリスタルバイオレットを含む1.0%アガロース、トリス-酢酸ゲルを用いてゲル単離し、S. N. A. P UVフリーのゲル精製キット (インビトロジェンより市販) で精製した。TRPV1 PCR生成物を、製造業者の指示に従ってpIND/V5-His-TOPOベクター (インビトロジェンより市販) にクローニングした。DNA調製、制限酵素反応および予備的DNAシーケンシングを標準プロトコルに従って行った。完全長シーケンシングによりヒトTRPV1の同一性が確認された。

誘導性細胞株の産生:

他に記載がない限り、細胞培養用試薬はライフテクノロジーズ (メリーランド州ロックビル) より購入した。エクソソレセプターを発現するHEK293-ECR細胞 (インビトロジェンより市販) を成長培地 (10%胎児ウシ血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (ハイクロン (ユタ州ローガン) より市販)、1倍ペニシリン/ストレプトマイシン、1倍グルタミン、1 mMピルビン酸ナトリウム、および400  $\mu$ g/mLのゼオシン (インビトロジェンより市販)) 中で培養した。TRPV1-pIND構築物を、Fugeneトランスフェクション試薬 (ロシュ・アプライドサイエンシズ (スイス・バーゼル) より市販) を用いてHEK293-ECR細胞株にトランスフェクトした。48時間後、細胞を選択培地 (300  $\mu$ g/mL G418を含む成長培地 (インビトロジェンより市販)) に移送した。約3週間後、個々のゼオシン/G418耐性コロニーを単離し、培地にひろげた。機能クローンを同定するために、複数のコロニーを96穴プレートに播き、5  $\mu$ MポナステロンA (「PonA」; インビトロジェンより市販) を補給した選択培地を用いて48時間に亘って発現を誘導した。アッセイ当日、細胞にFluor-4 (感カルシウム染料; モレキュラープロブ (オレゴン州ユージーン) より市販) をロードし、CAP-仲介によるカルシウム流入を、以下に述べるようにFLIPRを用いて測定した。機能クローンを再アッセイして拡張し、凍結保存した。

pH-ベースアッセイ:

このアッセイを行う2日前に、ポリ-D-リジンをコーティングした96穴透明底黒色プレート (Becton-Dickinsonより市販) に5  $\mu$ M PonA (インビトロジェンより市販) を含む成長培地中で75,000細胞/ウェルで細胞を接種することによりTRPV1の発現を誘導した。アッセイ当日、プレートを0.2 mLの1.6 mM  $\text{CaCl}_2$  および20 mM HEPESを含む1倍ハンクスの平衡塩溶液 (ライフテクノロジーズより市販; pH 7.4; 「洗浄緩衝液」) で洗浄し、Fluor-4 (最終濃度3  $\mu$ M、モレキュラープロブより市販) を含む0.1 mLの洗浄緩衝液をロードした。1時間後、細胞を0.2 mLの洗浄緩衝液で2回洗浄し、0.05 mL 3.5 mM  $\text{CaCl}_2$  および10 mMクエン酸塩を含む1倍ハンクスの平衡塩溶液 (ライフテクノロジーズより市販; pH 7.4; 「アッセイ緩衝剤」) で再懸濁した

10

20

30

40

50

。その後、プレートをFLIPRに移してアッセイを行った。試験化合物をアッセイ緩衝液で希釈し、得られた溶液を細胞プレートに添加し、溶液を2分間モニターした。試験化合物の最終濃度は約50 pM～約3 μMの範囲であった。その後、アゴニスト緩衝液（アッセイ緩衝液と1：1で混合したときにpH5.5を有する溶液を得るために1N HClで滴定した洗浄緩衝液）（0.1 mL）を各ウェルに添加し、プレートをさらに1分間インキュベートした。全期間に亘るデータを収集し、エクセルおよびグラフパッドプリズムを用いて分析し、IC50を決定した。

#### カプサイシンベースアッセイ：

このアッセイを行う2日前に、ポリ-D-リジンをコーティングした96穴透明底黒色プレート（50,000細胞／ウェル）に5 μM Pona（Invitrogenより市販）を含む成長培地中で細胞を接種することによりTRPV1の発現を誘導した。アッセイ当日、プレートを0.2 mLの1 mM CaCl<sub>2</sub>および20 mM HEPESを含む1倍ハンクスの平衡塩溶液（Life Technologiesより市販；pH 7.4）で洗浄し、細胞にFluo-4（最終濃度3 μM）を含む0.1 mLの洗浄緩衝液をロードした。1時間後、細胞を0.2 mLの洗浄緩衝液で2回洗浄し、0.1 mLの洗浄緩衝液で再懸濁した。プレートをFLIPRに移送してアッセイを行った。アッセイ緩衝液（1 mM CaCl<sub>2</sub>および20 mM HEPESを含む1倍ハンクスの平衡塩溶液、pH 7.4）で希釈した50 μLの試験化合物を細胞プレートに添加して2分間インキュベートした。化合物の最終濃度は約50 pM～約3 μMの範囲であった。50 μLのカプサイシン（400 nM）を添加することによりヒトTRPV1を活性化し、プレートをさらに3分間インキュベートした。全期間に亘るデータを収集し、エクセルおよびグラフパッドプリズムを用いて分析し、IC50を決定した。

#### 手順2

手順2において、ヒト組換え TRPV1を安定に発現するよう設計された、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）株化細胞を用いた（TRPV1／CHO細胞）。TRPV1／CHO株化細胞は、下記の通り作成した。

#### ヒトTRPV1 クローニング：

ヒトTRPV1受容体（hTRPV1）のcDNAは、ヒト脳cDNAライブラリー（BioChain）から、PCR（KOD-Plus DNAポリメラーゼ、東洋紡績、日本）により、hTRPV1完全オープンリーディングフレームを囲んでデザインしたプライマー（forward 5'-GGATCCAGCAAGGATGAAGAAATGG（SEQ ID NO：3）、およびreverse 5'-TGTCCTGCGTGACGTCCTCACTTCT（SEQ ID NO：4））を用いて増幅した。その結果得られたPCR産物を、アガロースゲルよりGel Band Purificationキット（GE Healthcare Bioscience）を用いて精製し、pCR-Bluntベクター（Invitrogen）へサブクローニングした。クローニングされたcDNAは、蛍光ダイターミネーター試薬（BigDye Terminator ver3.1 Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems）およびABI Prism 3100ジェネティックアナライザー（Applied Biosystems）を用いて完全にシークエンスした。そのhTRPV1 cDNAを含有するpCR-Bluntベクターは、EcoRIにより制限酵素消化を受けた。その制限酵素断片を、発現ベクターであるpcDNA3.1（-）（Invitrogen）内にサブクローニングし、pcDNA3.1（-）-hVR1プラスミドと名づけた。TRPV1をコードするcDNAの配列は、GenBankによりアクセッション番号AJ277028で得ることができる。

#### TRPV1／CHO株化細胞の作成：

CHO-K1細胞は、α-MEM、10% FBS（Hyclone）、および100 IU/mL ペニシリン-100 μg/mL ストレプトマイシン混合溶液（ナカライテスク、日本）からなる増殖培地中において、37℃で湿度95%および5%CO<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

状況下で維持した。その細胞へ、p c D N A 3. 1 ( - ) - h V R 1 プラスミドを F u G E N E 6 ( R o c h e ) を用いて製造業者の手順により遺伝子導入した。遺伝子導入より 2 4 時間後に、ネオマイシン耐性細胞を 1 m g / m L G 4 1 8 ( ナカライテスク ) を用いて選択した。2 週間後、個々のコロニーを拾い上げ、増殖させ、カプサイシン誘導  $C a^{2+}$  流入アッセイ ( 下記参照 ) により F L I P R ( M o l e c u l a r D e v i c e s ) を用いて、h T R P V 1 発現を求めて選別した。カプサイシンによる最も大きな  $C a^{2+}$  応答を有するクローンを選択し、同じ手順により再クローニングした。その h T R P V 1 発現細胞を、1 m g / m L G 4 1 8 を添加した増殖培地中で培養した。およそ 1 ヶ月後、選択された株化細胞における機能的な T R P V 受容体の安定発現を、カプサイシンアッセイにおいてカプサゼピン ( S i g m a , a t 1 n M - 1 0 μ M ) 存在下または非存在下の  $C a^{2+}$  応答を検証することにより確認した。

10

#### 細胞選択のためのカプサイシン誘導 $C a^{2+}$ 流入アッセイ：

以下のアッセイを、h T R P V 1 発現細胞を同定するために行った。p c D N A 3. 1 ( - ) - h V R 1 プラスミド導入 C H O - K 1 細胞を 3 8 4 穴 b l a c k - w a l l c l e a r - b o t t o m プレート ( C o r n i n g ) 中に播き、増殖培地 ( 上記参照 ) 中で 1 日培養した。実験日に、培地を 4 μ M F l u o - 3 - A M ( 同人、日本 ) を含むアッセイバッファー ( 2 0 m M H E P E S , 1 3 7 m M N a C l , 2. 7 m M K C l , 0. 9 m M M g C l <sub>2</sub> , 5. 0 m M C a C l <sub>2</sub> , 5. 6 m M D - グルコース , 2. 5 m M プロベネシド , p H 7. 4 ) に交換した。3 7 ° C で 1 時間インキュベートした後、それぞれのウェルをアッセイバッファーで E M B L A 3 8 4 プレートウォッシャー ( M o l e c u l a r D e v i c e s ) を用いて 3 回洗浄し、アッセイバッファーにより再度満たした。そのプレートを 2 5 ° C の温度で 1 0 分インキュベートした。その後、そのプレートを F L I P R 中に挿入し、アッセイバッファー中で調製した 1. 5 μ M カプサイシン ( S i g m a ) 溶液を各ウェルに添加した ( 最終濃度は 5 0 0 n M ) 。細胞内応答を 5 分間モニターした。

20

#### 細胞培養：

##### 1. 細胞培地

1. α - M E M ( G i b c o , C A T : 1 2 5 6 1 - 0 5 6 , L O T : 1 2 8 5 7 5 2 ) : 4 5 0 m L .

【 0 9 5 8 】

30

2. 牛胎児血清 ( F B S ) 、非働化处理済 ( G i b c o , C A T : 1 6 1 4 0 - 0 7 1 , L O T : 1 2 7 6 4 5 7 ) : 5 0 m L .

【 0 9 5 9 】

3. H E P E S 緩衝液、1 M 保存液 ( G i b c o , C A T : 1 5 6 3 0 - 0 8 0 ) : 1 0 m L ( f i n a l 2 0 m M ) .

【 0 9 6 0 】

4. ジェネティシン、5 0 m g / m L 保存液 ( G i b c o , C A T : 1 0 1 3 5 - 0 3 5 ) : 1 0 m L ( f i n a l 1 m g / m L ) .

【 0 9 6 1 】

5. 抗生物質 - 抗真菌剤混合溶液、1 0 0 倍濃縮 ( ナカライテスク、日本、C A T : 0 2 8 9 2 - 5 4 ) : 5 m L .

40

【 0 9 6 2 】

上記成分 1 - 5 を指示量で混合し、4 ° C で保存した。その細胞培地を使用前に約 3 7 ° C にした。場合により、成分 5 はペニシリン - ストレプトマイシン ( 例えば、G i b c o 1 5 1 4 0 - 1 2 2 または S i g m a P - 0 7 8 1 ) に置き換えてもよい。

##### 2. 細胞の解凍

T R P V 1 / C H O 細胞はセルバンカー <sup>T M</sup> ( 十慈フィールド、日本、C A T : B L C - 1 ) 中で凍結させ、- 8 0 ° C で保存した。ジメチルスルホキシドおよび F B S を含有する、最適化した凍結保存液を使用した。

【 0 9 6 3 】

50

TRPV1/CHO細胞を含有するバイアルは、 $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。 $-80^{\circ}\text{C}$ より除去した後、そのバイアルを直ちに $37^{\circ}\text{C}$ の水浴に、約1-2分で解凍するために移した。一旦完全に解凍した後、バイアル内容物(1 mL/バイアル)を滅菌した15 mLのテストチューブに移し、9 mLの暖めた培地をゆっくり添加した。その後に、テストチューブを1,000 rpmで4分、約 $25^{\circ}\text{C}$ の温度で遠心した。上清を除去し、沈殿を10 mLの培地で再懸濁した。その細胞懸濁液を滅菌75 cm<sup>2</sup>プラスチックフラスコに移し、5%CO<sub>2</sub>/95%加湿した空気中において、 $37^{\circ}\text{C}$ でインキュベートした。生死をモニターするために、インキュベート後およそ1時間後に、その細胞を視覚的に検査および/またはカウントした。

### 3. 細胞の継代

フラスコ内の細胞を、継代時にコンフルエント状態に近づけた。細胞培地を培養フラスコより除去し、10 mLの滅菌PBS(-)を添加し、フラスコを穏やかに振盪した。そのPBSをフラスコより除去し、2 mLのトリプシン-EDTA溶液(0.05% trypsin with EDTA-4Na; Gibco, CAT: 25300-054)を添加し、フラスコを穏やかに振盪した。そのフラスコを $37^{\circ}\text{C}$ で約2分インキュベートした。8 mLの細胞培地をその後にフラスコに添加し、フラスコを全ての細胞が溶液に浸かることを確認して振盪した。そして、その細胞懸濁液を15 mLまたは50 mLの滅菌プラスチックチューブに移し、1,000 rpmで4分、約 $25^{\circ}\text{C}$ の温度で遠心した。上清を除去し、沈殿を約5 mLの培地に再懸濁した。細胞数はビルケルチュルク血球計数盤を用いて測定した。

#### 【0964】

その細胞を、滅菌75 cm<sup>2</sup>プラスチックフラスコ中に約 $0.8 \times 10^5$  cells/mLで播き、5%CO<sub>2</sub>/95%加湿した空気中において $37^{\circ}\text{C}$ で72時間インキュベートした。

### 4. 細胞の凍結

細胞数の測定までの手順は上記「細胞の継代」と同様である。その後に、その細胞懸濁液を1,000 rpmで4分、約 $25^{\circ}\text{C}$ の温度で遠心した。上清を除去し、沈殿をセルバンカー<sup>TM</sup>液に、最終濃度が $5 \times 10^5$ から $5 \times 10^6$  cells/mLとなるように再度懸濁した。その細胞懸濁液を、適切にラベルした1 mLのクリオバイアルに移し、そして $-80^{\circ}\text{C}$ の冷凍庫中に置いた。

### pHに基づくアッセイ:

以下のアッセイは、TRPV1への影響について化合物を評価するのに最適なCa<sup>2+</sup>応答を誘導するpHを生じさせる硫酸濃度を決定するために行われる。

#### 1. 細胞

TRPV1/CHO細胞を96穴clear-bottom black-wallプレート(Nunc)に $1-2 \times 10^4$  cells/ウェルの密度で播き、100  $\mu\text{L}$ の培地(10% FBS、20 mM HEPES、1 mg/mL ジェネティシンおよび1%抗生物質-抗真菌剤混合溶液を添加した $\alpha$ -MEM)中で実験前の1~2日間増殖させた。

#### 2. pH感受性およびアゴニスト用量の決定

##### 2. 1. アゴニスト溶液

15 mMから18 mMまでの硫酸濃度を含有する異なるアゴニスト溶液(図1参照)を、1 M 硫酸を測定バッファーで希釈することにより作成した。アゴニスト溶液中の異なる硫酸濃度は、1:4希釈により最終硫酸濃度がそれぞれ図1で示す通り3.0 mMから3.6 mMまでになるように選択された。

##### 2. 2. アッセイ

96穴プレート中で培養したTRPV1/CHO細胞における、pH依存性Ca<sup>2+</sup>応答を図2に示す。特に、低pHへの応答としてTRPV1/CHO細胞へ流入したCa<sup>2+</sup>を、Fura-2 AM蛍光の測定結果として図2に示す。細胞を、3.0 mM (ウェル番号B1-6)、3.1 mM (C1-6)、3.2 mM (D1-6)、3

10

20

30

40

50

． 3 mM (E1-6)、3.4 mM (F1-6)、3.5 mM (G1-6)、若しくは3.6 mM (H1-6)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  または $\text{H}_2\text{SO}_4$ を含有しないpH 7.2の測定バッファー(A1-6)(図2)を用いて刺激した。

【0965】

(1) 培地を8連ピペット(Rainin, USA)を用いて96穴プレートより除去し、ウェルを5  $\mu\text{M}$ のFura-2 AM (同人、日本)を含有する100  $\mu\text{L}$ のローディングバッファー(20 mM HEPES、115 mM NaCl、5.4 mM KCl、0.8 mM  $\text{MgCl}_2$ 、1.8 mM  $\text{CaCl}_2$ 、13.8 mM D-グルコース、2.5 mM プロベネシド、pH 7.4)で再度満たした。

【0966】

(2) その96穴プレートを37℃で45分インキュベートした。

【0967】

(3) ローディングバッファーを各ウェルより除去した。その後、細胞を150  $\mu\text{L}$ の測定バッファー(20 mM HEPES、115 mM NaCl、5.4 mM KCl、0.8 mM  $\text{MgCl}_2$ 、5.0 mM  $\text{CaCl}_2$ 、13.8 mM D-グルコース、0.1 % BSA、pH 7.4)(プロベネシドを含まない)で2回洗浄した。そして、ウェルを80  $\mu\text{L}$ の測定バッファーで再度満たした。

【0968】

(4) 4℃で15分インキュベートした後、96穴プレートをFDSS-3000(浜松ホトニクス、日本)に移した。

【0969】

(5) Fura-2 蛍光強度を、340 nmおよび380 nmの波長において、それぞれ240秒間で0.5 Hzの速度でモニターした。16時点(32秒)のベースライン検出の後、20  $\mu\text{L}$ のアゴニスト溶液を各ウェルに添加した。最終量は100  $\mu\text{L}$ /ウェルであった。

【0970】

(6) 蛍光強度比は、特定の時点における、340 nmの蛍光強度を380 nmの蛍光強度で割った値を適用する。ベースラインは、アゴニスト溶液添加前の最初の16時点における蛍光強度の平均として設定した。最大の応答は、アゴニスト溶液添加後の60時点の間で最も高い蛍光強度比であった。

【0971】

(7) 各ウェルの最大シグナル割合は、FDSS-3000分析プログラムを用いて、出力データとして計算した。データは、Excel (Microsoft)およびXlfit (idbs)ソフトウェアを用いて分析した。

## 2. 3. pH決定

$\text{Ca}^{2+}$  応答の観察の後、それぞれのレーンのバッファー(50  $\mu\text{L}$ /ウェル、8-20 ウェル/プレート)を、ウェルを連続して集め、携帯式pHメーター(新電元工業、日本)を用いてpH値を測定した。

【0972】

図2に示すとおり、DおよびEレーンの $\text{Ca}^{2+}$  応答は中間であり、従って化合物のTRPV1カルシウムチャンネルを評価するのに最適であった。これらのレーンのウェルにおける最終硫酸濃度は、それぞれ3.2 mMおよび3.3 mMであった。これらの最終硫酸濃度は、それぞれ16.0 mMおよび16.5 mMの硫酸濃度のアゴニスト溶液を用いることにより得られた(図1のDおよびEレーン)。これらの硫酸濃度を用いて得られたpHは約5.0 - 5.1であった。

【0973】

従って、それぞれ16.0 mMおよび16.5 mMの硫酸濃度のアゴニスト溶液(図1のDおよびEレーン)が、下記のセクション3の実験のために選択された。

## 3. pH アッセイ

### 3. 1. アゴニスト

10

20

30

40

50

異なる $\text{H}_2\text{SO}_4$ 濃度の2つの異なるアゴニスト溶液をpHアッセイに用いた（図3A）。96穴プレートの半分に一方のアゴニスト溶液を用い、もう一方の半分にもう一方のアゴニスト溶液を用いた。アゴニスト溶液は、硫酸（ $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、1 M）を測定バッファで希釈することにより得た。2つのアゴニスト溶液の濃度は、上記の手順2のセクション2の通り決定された。

#### 【0974】

2つのアゴニスト溶液の間の硫酸濃度は、0.5 mMだけ異なる。手順2のセクション2に記載された実験において、アゴニスト溶液の硫酸濃度はそれぞれ16 mMおよび16.5 mMと決定された。アゴニスト溶液の1:4希釈の後、最終硫酸濃度はそれぞれ3.2 mMおよび3.3 mMであった。pHアッセイにおける結果としてのpH値は5.0から5.1であった。

10

#### 3. 2. 試験化合物

試験化合物をDMSOに溶解し、1 mMの保存液を得た。その保存液を、さらにDMSOを用いて、6点（1000  $\mu\text{M}$ 、250  $\mu\text{M}$ 、62.5  $\mu\text{M}$ 、15.625  $\mu\text{M}$ 、3.9062  $\mu\text{M}$ および0.977  $\mu\text{M}$ ）の1:3連続希釈段階に希釈した。それによって得られた溶液を、さらに測定バッファ（1:100）で、DMSO濃度が1%の10 $\times$ 保存連続希釈液として希釈した。10  $\mu\text{L}$ の10 $\times$ 保存液を、手順2の段階3.3.（4）において各ウェルに添加した。そして、アンタゴニストの最終濃度は、0.1% DMSOを含み、1000–0.977 nMの範囲であった（図3B）。

#### 3. 3. アッセイ

20

本アッセイの段階（1）および（2）は、それぞれ手順2の段階2.2.（1）および2.2.（2）と同様であった。

#### 【0975】

（3）細胞を150  $\mu\text{L}$ の測定バッファ（手順2の段階2.2.（3）において述べた、プロベネシドを含まない）で2回洗浄した。

#### 【0976】

（4）10  $\mu\text{L}$ の測定バッファまたは10  $\mu\text{L}$ の試験化合物の10 $\times$ 保存連続希釈液（上記3.2.に記載）を各ウェルに添加した。通常、1つの試験化合物のみが96穴プレートごとに評価される。特定の濃度の特定のアンタゴニストについての96穴プレートごとの複製の数は、2つの異なる硫酸濃度が96穴プレートごとに使用される（ $N = 7 \times 2$ ）（図3）ため、 $7 \times 2$ である。

30

#### 【0977】

段階（5）は、上記2.2.（4）と同様である。

#### 【0978】

（6）Fura-2蛍光強度は、上記2.2.（5）の通りモニターした。16時点のベースライン検出後、20  $\mu\text{L}$ のアゴニスト溶液（1:4で試験化合物を含む測定バッファと混合した際に、pH 5.0 – 5.1となるように $\text{H}_2\text{SO}_4$ で設定された測定バッファ）を各ウェルに添加した（最終量100  $\mu\text{L}$ /ウェル）。

#### 【0979】

段階（7）および（8）は、それぞれ上記2.2.（6） and 2.2.（7）と同様である。

40

#### 3. 4. pH確認

（1）A1  $\rightarrow$  H1およびA7  $\rightarrow$  H7（縦方向；図3）のウェルにおけるバッファのpH値を、携帯型pHメーターで順次測定した。

#### 【0980】

（2）ウェルがpH 5.0 または5.1と確認できた時、その右側の次の5ウェルを続いてチェックした。

#### 【0981】

（3）IC<sub>50</sub>算出のため、pH値が5.0–5.1のウェルのデータのみ用いた。pHを評価したウェルの数はプレート間で異なる（約16 – 60ウェル/プレート）

50

。その数は、上記 3. 4. (1) の結果および  $\text{Ca}^{2+}$  応答に依存した。

カプサイシンに基づくアッセイ：

アッセイの 1 日前に、TRPV1 / CHO 細胞を 96 穴透明底黒色プレートに増殖培地中に播いた (20,000 cells / ウェル)。実験日に、その細胞を 1.6 mM  $\text{CaCl}_2$  および 20 mM HEPES、pH 7.4 (「洗浄バッファー」) を含む 0.2 mL 1x Hank's Balanced Salt Solution (Life Technologies) で洗浄した。その後、細胞を最終濃度 3  $\mu\text{M}$  の Fluo-4 を含有する 0.1 mL の洗浄バッファー中でインキュベートした。1 時間後、その細胞を 0.2 mL の洗浄バッファーで洗浄し、0.1 mL の洗浄バッファーに再懸濁した。そして、プレートを蛍光イメージングプレートリーダー (Molecular Devices) に移した。ベースラインを設定するため、蛍光強度を 15 秒モニターした。その次に、1% の DMSO を含むアッセイバッファー (1 mM  $\text{CaCl}_2$  および 20 mM HEPES、pH 7.4 を含有する 1x Hank's Balanced Salt Solution) 中で希釈した試験化合物を細胞プレートに添加し、蛍光を 2 分間モニターした。化合物の最終濃度は 100  $\mu\text{M}$  から 1.5625  $\mu\text{M}$  までの範囲に調整された。もし、試験化合物が特に有力なアンタゴニストであった場合、化合物の最終濃度は 10  $\mu\text{M}$  から 1.5625 nM までの範囲に調整された。そして、ヒト TRPV1 は 50  $\mu\text{L}$  カプサイシン (最終濃度 100 nM) の添加により活性化され、プレートはさらに 3 分インキュベートされた。データをタイムコース全体を通して集め、Excel および curve-fitting formula GraphPad Prism を用いて解析した。

【0982】

手順 2 のアッセイ結果を表 2 および表 3 に示す。

【0983】

【表 2】

TRPV1  $\text{IC}_{50}$  値

| 化合物         | pH アッセイ<br>$\text{IC}_{50}(\text{nM})$ |
|-------------|----------------------------------------|
| <b>I-7</b>  | <b>0.5</b>                             |
| <b>I-34</b> | <b>33.6</b>                            |
| <b>I-44</b> | <b>1</b>                               |
| <b>I-50</b> | <b>60.8</b>                            |
| <b>I-73</b> | <b>160.1</b>                           |
| <b>I-76</b> | <b>2.1</b>                             |
| <b>I-81</b> | <b>12.8</b>                            |

以下に示す化合物は pH アッセイにおける  $\text{IC}_{50}$  値が 100 nM 以下であった。

化合物 I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-9、I-10、I-11、I-2

5、I-26、I-28、I-29、I-33、I-36、I-37、I-38、I-43、I-45、I-46、I-47、I-48、I-51、I-52、I-53、I-54、I-58、I-59、I-64、I-67、I-75、I-82、I-89、I-92、I-93、I-94、I-95およびI-96。

【0984】

【表3】

TRPV1 IC<sub>50</sub> 値

| 化合物         | カプサイシンに基づく<br>アッセイ<br><br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------------|-------------------------------------------------|
| <b>I-20</b> | <b>146.9</b>                                    |
| <b>I-39</b> | <b>342.2</b>                                    |
| <b>I-57</b> | <b>16.6</b>                                     |
| <b>I-60</b> | <b>357.3</b>                                    |
| <b>I-71</b> | <b>322.2</b>                                    |
| <b>I-77</b> | <b>38.8</b>                                     |
| <b>I-80</b> | <b>223.4</b>                                    |

10

20

30

以下に示す化合物はカプサイシンに基づくアッセイにおける IC<sub>50</sub> 値が 100 nM 以下であった。

化合物 I-1、I-2、I-5、I-7、I-9、I-10、I-11、I-25、I-26、I-33、I-36、I-37、I-38、I-43、I-44、I-45、I-46、I-47、I-52、I-53、I-54、I-56、I-58、I-59、I-63、I-64、I-67、I-75、I-76、I-81、I-82、I-89、I-92、I-93、I-94、I-95およびI-96。

【0985】

40

製剤例

以下に示す製剤例は例示に過ぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

製剤例 1 錠剤

本発明化合物 15 mg

乳糖 15 mg

ステアリン酸カルシウム 3 mg

ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とする。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とする。

【0986】

50

## 製剤例 2 カプセル剤

|              |       |
|--------------|-------|
| 本発明化合物       | 10 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 10 mg |
| 乳糖           | 80 mg |

を均一に混合して粉末又は細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とする。

【0987】

## 製剤例 3 顆粒剤

|              |       |
|--------------|-------|
| 本発明化合物       | 30 g  |
| 乳糖           | 265 g |
| ステアリン酸マグネシウム | 5 g   |

よく混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とする。

【0988】

本発明の範囲は、実施例に開示された特定の実施態様に限定されるものではない。特定の実施態様は、本発明のいくつかの局面を説明することを意図しており、機能的に均等な実施態様であれば、いずれも本発明の範囲内である。実際、当業者にとって、本明細書に示され、記載されたものの他に、様々な変更が明らかであり、これらも請求の範囲に含まれると解釈される。

【0989】

多くの参考文献が引用されているが、これらの開示内容全てを参照することにより本明細書に援用する。

【図 1】

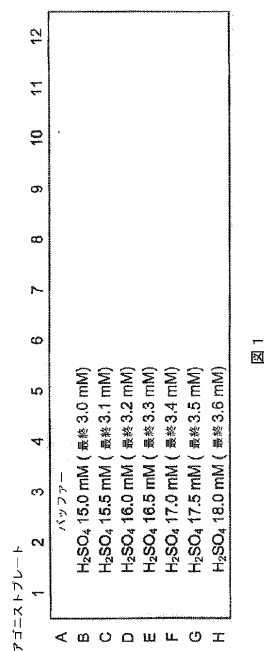


図 1

【図 2】

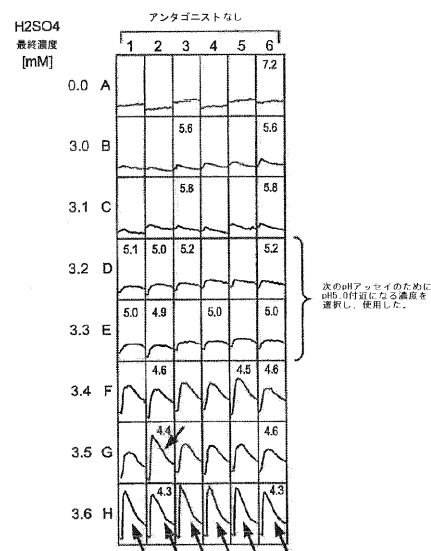


図 2

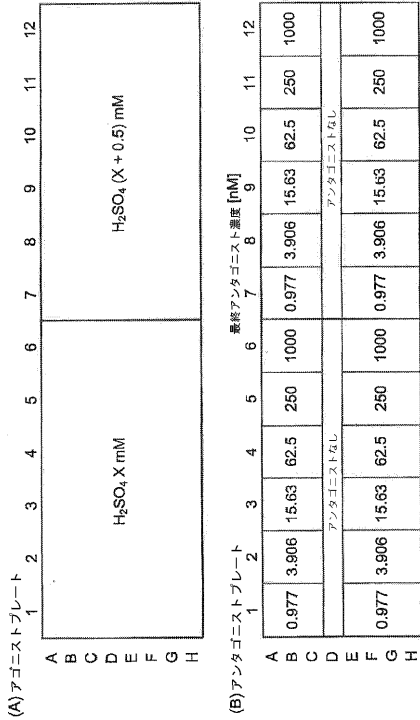


図 3

フロントページの続き

|                |           |                |       |
|----------------|-----------|----------------|-------|
| (51)Int.Cl.    |           | F I            |       |
| C 0 7 D 413/10 | (2006.01) | C 0 7 D 413/10 |       |
| C 0 7 D 405/14 | (2006.01) | C 0 7 D 405/14 |       |
| A 6 1 P 1/04   | (2006.01) | A 6 1 P 1/04   |       |
| A 6 1 P 1/10   | (2006.01) | A 6 1 P 1/10   |       |
| A 6 1 P 1/12   | (2006.01) | A 6 1 P 1/12   |       |
| A 6 1 P 13/10  | (2006.01) | A 6 1 P 13/10  |       |
| A 6 1 P 25/04  | (2006.01) | A 6 1 P 25/04  |       |
| A 6 1 P 43/00  | (2006.01) | A 6 1 P 43/00  | 1 1 1 |
| A 6 1 P 1/00   | (2006.01) | A 6 1 P 1/00   |       |
| A 6 1 P 29/00  | (2006.01) | A 6 1 P 29/00  | Z N A |

- (72)発明者 黒瀬 規之  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 渕野 光記  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 畑 佳世子  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 井宗 康悦  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 山口 奈緒子  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 シャオ, ビン  
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 8 9 5 4, リッチボロ, シェルボーン ロード 2 3
- (72)発明者 タフェッセ, レイケア  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 6 9 1, ロビンズビル, アビントン レーン 1 1
- (72)発明者 ゴウ, シャオミン  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 6, プレインズボロ, ドッグウッド ドライブ 2 2
- (72)発明者 ユウ, ジャンミン  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 6, プレインズボロ, マリオン ドライブ 1 0 0

審査官 谷尾 忍

- (56)参考文献 特表2010-523726 (JP, A)  
特開平11-139969 (JP, A)  
特表2006-528642 (JP, A)  
特表2006-528643 (JP, A)  
国際公開第2010/064597 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D 4 1 3 / 1 4  
A 6 1 K 3 1 / 4 4 4  
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5  
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4  
C 0 7 D 4 0 5 / 1 4  
C 0 7 D 4 1 3 / 1 0

C07D 417/14

C07D 271/10

C07D 413/04

A61K 31/4245

A61K 31/4439

A61K 31/496

CAplus/REGISTRY (STN)