

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-520249

(P2012-520249A)

(43) 公表日 平成24年9月6日(2012.9.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 215/54 (2006.01)	C07D 215/54	4C031
C07D 409/12 (2006.01)	C07D 409/12 CSP	4C063
C07D 215/56 (2006.01)	C07D 215/56	4C086
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12	
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 417/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-553352 (P2011-553352)	(71) 出願人	390035404 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト ・ベシュレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ ン、ツイーグルストラーセ、6
(86) (22) 出願日	平成22年3月11日 (2010.3.11)	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(85) 翻訳文提出日	平成23年11月8日 (2011.11.8)	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/001509	(74) 代理人	100139527 弁理士 上西 克礼
(87) 国際公開番号	W02010/102811	(72) 発明者	キューネルト・スヴェン ドイツ連邦共和国、52355 デュー レン、クラークオブストラーセ、5
(87) 国際公開日	平成22年9月16日 (2010.9.16)		
(31) 優先権主張番号	09003597.3		
(32) 優先日	平成21年3月12日 (2009.3.12)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

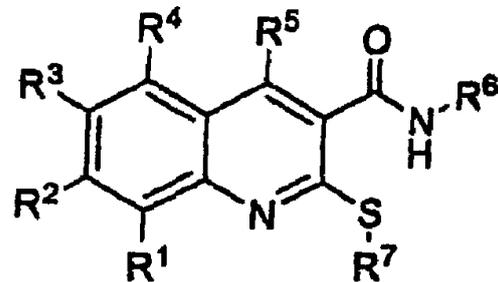
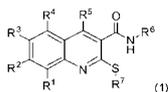
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 KCNQ2/3モジュレーターとしての置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミド

(57) 【要約】

本発明は、置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミド、その製造方法、前記化合物を含有する医薬及び医薬を製造するための前記化合物の使用に関する。

【化1】

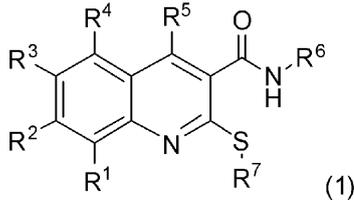


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1)

【化 1】



10

{ 式中、

R^0 は、 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキル又は $C_2 \sim C_{10}$ -ヘテロアルキル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）； $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル又はヘテロサイクリル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）；アリール又はヘテロアリール（これらはそれぞれ非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）； $C_1 \sim C_8$ -アルキル又は $C_2 \sim C_8$ -ヘテロアルキルを介して架橋された $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル又はヘテロサイクリル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されていて、この場合、アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、モノ又はポリ置換されていてよい）；又は $C_1 \sim C_8$ -アルキル又は $C_2 \sim C_8$ -ヘテロアルキルを介して架橋されたアリール又はヘテロアリール（これらはそれぞれ非置換であるか又はモノ又はポリ置換されていて、この場合、このアルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、モノ又はポリ置換されていてよい）を表し；

20

R^1, R^2, R^3, R^4 は、それぞれ相互に無関係に、 H ； F ； Cl ； Br ； I ； NO_2 ； CF_3 ； CN ； R^0 ； $C(=O)H$ ； $C(=O)R^0$ ； CO_2H ； $C(=O)OR^0$ ； $CONH_2$ ； $C(=O)NHR^0$ ； $C(=O)N(R^0)_2$ ； OH ； OR^0 ； $O-C(=O)-R^0$ ； $O-C(=O)-O-R^0$ ； $O-(C=O)-NH-R^0$ ； $O-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $O-S(=O)_2-R^0$ ； $O-S(=O)_2OH$ ； $O-S(=O)_2OR^0$ ； $O-S(=O)_2NH_2$ ； $O-S(=O)_2NHR^0$ ； $O-S(=O)_2N(R^0)_2$ ； NH_2 ； $NH-R^0$ ； $N(R^0)_2$ ； $NH-C(=O)-R^0$ ； $NH-C(=O)-O-R^0$ ； $NH-C(=O)-NH_2$ ； $NH-C(=O)-NH-R^0$ ； $NH-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $NR^0-C(=O)-R^0$ ； $NR^0-C(=O)-O-R^0$ ； $NR^0-C(=O)-NH_2$ ； $NR^0-C(=O)-NH-R^0$ ； $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $NH-S(=O)_2OH$ ； $NH-S(=O)_2R^0$ ； $NH-S(=O)_2OR^0$ ； $NH-S(=O)_2NH_2$ ； $NH-S(=O)_2NHR^0$ ； $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$ ； $NR^0-S(=O)_2OH$ ； $NR^0-S(=O)_2R^0$ ； $NR^0-S(=O)_2OR^0$ ； $NR^0-S(=O)_2NH_2$ ； $NR^0-S(=O)_2NHR^0$ ； $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$ ； SH ； SR^0 ； $S(=O)R^0$ ； $S(=O)_2R^0$ ； $S(=O)_2OH$ ； $S(=O)_2OR^0$ ； $S(=O)_2NH_2$ ； $S(=O)_2NHR^0$ ；又は $S(=O)_2N(R^0)_2$ を表し；

30

40

R^5 は、 H ； F ； Cl ； Br ； I ； NO_2 ； CF_3 ； CN ； R^0 ； $C(=O)H$ ； $C(=O)R^0$ ； CO_2H ； $C(=O)OR^0$ ； $CONH_2$ ； $C(=O)NHR^0$ ； $C(=O)N(R^0)_2$ ； OR^0 ； $O-C(=O)-R^0$ ； $O-C(=O)-O-R^0$ ； $O-(C=O)-NH-R^0$ ； $O-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $O-S(=O)_2-R^0$ ； $O-S(=O)_2OH$ ； $O-S(=O)_2OR^0$ ； $O-S(=O)_2NH_2$ ； $O-S(=O)_2NHR^0$ ； $O-S(=O)_2N(R^0)_2$ ； NH_2 ； $NH-R^0$ ； $N(R^0)_2$ ； $NH-C(=O)-R^0$ ； $NH-C(=O)-O-R^0$ ； $NH-C(=O)-NH_2$ ； $NH-C(=O)-NH-R^0$ ； $NH-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $NR^0-C(=O)-R^0$ ；

50

$\text{NR}^0 - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{R}^0$; $\text{NR}^0 - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH}_2$; $\text{NR}^0 - \text{C}(=\text{O}) - \text{N}$
 $\text{H} - \text{R}^0$; $\text{NR}^0 - \text{C}(=\text{O}) - \text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH} - \text{S}(=\text{O})_2 \text{OH}$; $\text{NH} - \text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^0$; $\text{NH} - \text{S}(=\text{O})_2 \text{OR}^0$; $\text{NH} - \text{S}(=\text{O})_2 \text{NH}_2$; $\text{NH} - \text{S}(=\text{O})_2 \text{NHR}^0$; $\text{NH} - \text{S}(=\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0 - \text{S}(=\text{O})_2 \text{OH}$; $\text{NR}^0 - \text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^0$; $\text{NR}^0 - \text{S}(=\text{O})_2 \text{OR}^0$; $\text{NR}^0 - \text{S}(=\text{O})_2 \text{NH}_2$; $\text{NR}^0 - \text{S}(=\text{O})_2 \text{NHR}^0$; $\text{NR}^0 - \text{S}(=\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^0)_2$; SH ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2 \text{OH}$; $\text{S}(=\text{O})_2 \text{OR}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2 \text{NH}_2$; $\text{S}(=\text{O})_2 \text{NHR}^0$; 又は $\text{S}(=\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^0)_2$ を表し;

R^6 は、 R^0 を表し; 但し、 R^0 が、飽和又は不飽和で、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されたヘテロサイクリル; 又は非置換であるか又はモノ又はポリ置換されたヘテロアリールを表す場合に、このヘテロアリール又はヘテロサイクリルの結合は、このヘテロアリール又はヘテロサイクリルの1つの炭素原子を介して行われるものとし;

R^7 は、 R^0 を表し; 但し、 R^0 が、飽和又は不飽和で、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されたヘテロサイクリル; 又は非置換であるか又はモノ又はポリ置換されたヘテロアリールを表す場合に、このヘテロアリール又はヘテロサイクリルの結合は、このヘテロアリール又はヘテロサイクリルの1つの炭素原子を介して行われるものとし;

その際、「置換されたアルキル」、「置換されたヘテロアルキル」、「置換されたヘテロサイクリル」及び「置換されたシクロアルキル」は、それぞれ相互に無関係に1つ又は複数の水素原子の F ; Cl ; Br ; I ; CN ; CF_3 ; $=\text{O}$; $=\text{NH}$; $=\text{C}(\text{NH}_2)_2$; NO_2 ; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})\text{H}$; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^0$; CO_2H ; $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^0$; CONH_2 ; $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^0$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$; OH ; OR^0 ; $-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル)- $\text{O}-$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{OH}$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{OR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NH}_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NHR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^0)_2$; NH_2 ; $\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{OH}$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{OR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NHR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2 \text{OH}$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2 \text{OR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NHR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^0)_2$; SH ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2 \text{H}$; $\text{S}(=\text{O})_2 \text{OH}$; $\text{S}(=\text{O})_2 \text{OR}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2 \text{NH}_2$; $\text{S}(=\text{O})_2 \text{NHR}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^0)_2$; による置換を表し;

その際、「置換されたアリール」及び「置換されたヘテロアリール」は、それぞれ相互に無関係に1つもしくは複数の水素原子の F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})\text{H}$; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^0$; CO_2H ; $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^0$; CONH_2 ; $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^0$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$; OH ; OR^0 ; $-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル)- $\text{O}-$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{OH}$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{OR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NH}_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NHR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^0)_2$; NH_2 ; $\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{OH}$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{OR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NHR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2 \text{OH}$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2 \text{R}$

10

20

30

40

50

R^0 ; $NR^0 - S(=O)_2 OR^0$; $NR^0 - S(=O)_2 NH_2$; $NR^0 - S(=O)_2 NHR^0$; $NR^0 - S(=O)_2 N(R^0)_2$; SH ; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2 R^0$; $S(=O)_2 OH$; $S(=O)_2 OR^0$; $S(=O)_2 NH_2$; $S(=O)_2 NHR^0$; $S(=O)_2 N(R^0)_2$; による置換を表し;

但し、次の化合物:

N - ベンジル - 2 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピルチオ) - 4 - (2, 4 - ジクロロフェニル)キノリン - 3 - カルボキサミドは除くものとする。}

で表わされる、遊離化合物又は生理学的に許容される酸又は塩基の塩の形での、置換された2 - メルカプトキノリン - 3 - カルボキサミド。

【請求項2】

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、それぞれ相互に無関係に、 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; R^0 ; $C(=O)(R^0 \text{ 又は } H)$; $C(=O)O(R^0 \text{ 又は } H)$; $C(=O)N(R^0 \text{ 又は } H)_2$; OH ; OR^0 ; $O - (C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}) - OH$; $O - (C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}) - O - C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$; OCF_3 ; $O - C(=O) - R^0$; $N(R^0 \text{ 又は } H)_2$; $N(R^0 \text{ 又は } H) - C(=O) - R^0$; $N(R^0 \text{ 又は } H) - C(=O) - N(R^0 \text{ 又は } H)_2$; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $S(=O)_2 R^0$; $S(=O)_2 O(R^0 \text{ 又は } H)$ 及び $S(=O)_2 - N(R^0 \text{ 又は } H)_2$ からなる群から選択され;

R^5 が、 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; R^0 ; $C(=O)(R^0 \text{ 又は } H)$; $C(=O)O(R^0 \text{ 又は } H)$; $C(=O)N(R^0 \text{ 又は } H)_2$; $N(R^0 \text{ 又は } H) - C(=O) - R^0$; $N(R^0 \text{ 又は } H) - C(=O) - N(R^0 \text{ 又は } H)_2$; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $S(=O)_2 R^0$; $S(=O)_2 O(R^0 \text{ 又は } H)$; $S(=O)_2 - N(R^0 \text{ 又は } H)_2$ からなる群から選択され;

R^6 が、 $C_1 \sim C_{10} - \text{アルキル}$ 又は $C_2 \sim C_{10} - \text{ヘテロアルキル}$ (これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OH 、 $=O$ 、 $C(=O) - OH$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $S(=O)_2 OH$ 、 SH 、 SCF_3 、 $C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、 $O - C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、 $S - C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、 $NH - C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、 $N(C_1 \sim C_8 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_3 \sim C_{10} - \text{シクロアルキル}$ 及び ヘテロサイクリル からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、前記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $O - C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、 OH 及び OCF_3 からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記の $C_3 \sim C_{10} - \text{シクロアルキル}$ 又は ヘテロサイクリル は、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、 OH 、 $=O$ 、 $O - C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH - C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、及び $N(C_1 \sim C_8 - \text{アルキル})_2$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい)、

$C_3 \sim C_{10} - \text{シクロアルキル}$ 又は ヘテロサイクリル 又は $C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ を介して若しくは $C_2 \sim C_8 - \text{ヘテロアルキル}$ を介して架橋された $C_3 \sim C_{10} - \text{シクロアルキル}$ 又は ヘテロサイクリル (これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $=O$ 、 $O - C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、 $C(=O) - OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_8 - \text{アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_8 - \text{アルキル})_2$ 、 SH 、 $S - C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、 SCF_3 、 $S(=O)_2 OH$ 、ベンジル、フェニル、ピリジル及びチエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは、それぞれ非置換であるか又は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $O - C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、 $C(=O) - OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_8 - \text{アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_8 - \text{アルキル})_2$ 、 SH 、 $S - C_1 \sim C_8 - \text{アルキル}$ 、 SCF_3 及び $S(=O)$

10

20

30

40

50

$_2$ OH からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく；

及び、その際、場合により、上記アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O)-OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁~C₈-アルキル、O-C₁~C₈-アルキル、S-C₁~C₈-アルキル、NH-C₁~C₈-アルキル、N(C₁~C₈-アルキル)₂、C₃~C₁₀-シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O-C₁~C₈-アルキル、OH 及び OCF₃ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記の C₃~C₁₀-シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、C₁~C₈-アルキル、OH、=O、O-C₁~C₈-アルキル、OCF₃、NH₂、NH-C₁~C₈-アルキル、及び N(C₁~C₈-アルキル)₂ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい)；又は

アリール又はヘテロアリール又は C₁~C₈-アルキルを介して若しくは C₂~C₈-ヘテロアルキルを介して架橋されたアリール又はヘテロアリール(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁~C₈-アルキル、OCF₃、C₁~C₈-アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁~C₈-アルキル)、N(C₁~C₈-アルキル)₂、SH、S-C₁~C₈-アルキル、SCF₃、S(=O)₂OH、ベンジル、フェニル、プリジル及びチエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、ベンジル、フェニル、プリジル、チエニルは、それぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁~C₈-アルキル、OCF₃、C₁~C₈-アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁~C₈-アルキル)、N(C₁~C₈-アルキル)₂、SH、S-C₁~C₈-アルキル、SCF₃ 及び S(=O)₂OH からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく；

及び、その際、場合により、上記アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O)-OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁~C₈-アルキル、O-C₁~C₈-アルキル、S-C₁~C₈-アルキル、NH-C₁~C₈-アルキル、N(C₁~C₈-アルキル)₂、C₃~C₁₀-シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O-C₁~C₈-アルキル、OH 及び OCF₃ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記の C₃~C₁₀-シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、C₁~C₈-アルキル、OH、=O、O-C₁~C₈-アルキル、OCF₃、NH₂、NH-C₁~C₈-アルキル、及び N(C₁~C₈-アルキル)₂ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい)を表し；及び

R⁷ が、C₁~C₁₀-アルキル又は C₂~C₁₀-ヘテロアルキル(これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O)-OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁~C₈-アルキル、O-C₁~C₈-アルキル、S-C₁~C₈-アルキル、NH-C₁~C₈-アルキル、N(C₁~C₈-アルキル)₂、C₃~

10

20

30

40

50

C₁₀ - シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、前記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OH及びOCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記のC₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、C₁ ~ C₈ - アルキル、OH、=O、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、NH₂、NH - C₁ ~ C₈ - アルキル、及びN(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい) ;

10

C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル又はヘテロサイクリル又はC₁ ~ C₈ - アルキルを介して若しくはC₂ ~ C₈ - ヘテロアルキルを介して架橋されたC₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル又はヘテロサイクリル(これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、C(=O) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁ ~ C₈ - アルキル)、N(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃、S(=O)₂OH、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは、それぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ -

20

アルキル、C(=O) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁ ~ C₈ - アルキル)、N(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃及びS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく ; 及び、その際、場合により、上記アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O) - OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、NH - C₁ ~ C₈ - アルキル、N(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群から相互に無関係に選択される1つ若しくは複

30

数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OH及びOCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記のC₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、C₁ ~ C₈ - アルキル、OH、=O、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、NH₂、NH - C₁ ~ C₈ - アルキル、及びN(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい) ; 又は

40

アリール又はヘテロアリール又はC₁ ~ C₈ - アルキルを介して若しくはC₂ ~ C₈ -

50

S(=O)₂OHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく；

及び、その際、場合により、上記アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O)-OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁~C₈-アルキル、O-C₁~C₈-アルキル、S-C₁~C₈-アルキル、NH-C₁~C₈-アルキル、N(C₁~C₈-アルキル)₂、C₃~C₁₀-シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群から相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O-C₁~C₈-アルキル、OH及びOCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記のC₃~C₁₀-シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、C₁~C₈-アルキル、OH、=O、O-C₁~C₈-アルキル、OCF₃、NH₂、NH-C₁~C₈-アルキル、及びN(C₁~C₈-アルキル)₂からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい)を表す、請求項1に記載の置換されたカルボキサミド。

10

【請求項3】

R¹、R²、R³及びR⁴が、それぞれ相互に無関係に、H；F；Cl；Br；I；NO₂；CF₃；CN；R⁰；C(=O)(R⁰又はH)；C(=O)O(R⁰又はH)；C(=O)N(R⁰又はH)₂；OH；OR⁰；O-(C₁~C₈-アルキル)-OH；O-(C₁~C₈-アルキル)-O-C₁~C₈-アルキル；OCF₃；O-C(=O)-R⁰；N(R⁰又はH)₂；N(R⁰又はH)-C(=O)-R⁰；N(R⁰又はH)-C(=O)-N(R⁰又はH)₂；SH；SCF₃；SR⁰；S(=O)₂R⁰；S(=O)₂O(R⁰又はH)；S(=O)₂-N(R⁰又はH)₂からなる群から選択され；

20

及びR⁵が、H；F；Cl；Br；I；NO₂；CF₃；CN；R⁰；C(=O)(R⁰又はH)；C(=O)O(R⁰又はH)；C(=O)N(R⁰又はH)₂；OR⁰；O-(C₁~C₈-アルキル)-OH；O-(C₁~C₈-アルキル)-O-C₁~C₈-アルキル；OCF₃；O-C(=O)-R⁰；N(R⁰又はH)₂；N(R⁰又はH)-C(=O)-R⁰；N(R⁰又はH)-C(=O)-N(R⁰又はH)₂；SH；SCF₃；SR⁰；S(=O)₂R⁰；S(=O)₂O(R⁰又はH)；S(=O)₂-N(R⁰又はH)₂からなる群から選択される、請求項1又は2に記載の置換されたカルボキサミド。

30

【請求項4】

R¹、R²、R³及びR⁴が、それぞれ相互に無関係に、H；F；Cl；Br；I；NO₂；CF₃；CN；C(=O)H；C(=O)-OH；C(=O)-NH₂；C₁~C₈-アルキル、O-C₁~C₈-アルキル、C(=O)C₁~C₈-アルキル、C(=O)O-C₁~C₈-アルキル、O-C(=O)-C₁~C₈-アルキル、C(=O)NH-C₁~C₈-アルキル、C(=O)N(C₁~C₈-アルキル)₂、NH-C₁~C₈-アルキル、N(C₁~C₈-アルキル)₂、NH-C(=O)C₁~C₈-アルキル、N(C₁~C₈-アルキル)-C(=O)C₁~C₈-アルキル、S-C₁~C₈-アルキル、S(=O)₂C₁~C₈-アルキル、S(=O)₂O-C₁~C₈-アルキル(これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O-メチル及びOHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)；OH；OCF₃；SH；SCF₃；S(=O)₂OH；NH₂；C₃~C₁₀-シクロアルキル又はヘテロサイクリル(これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換である)；ベンジル、フェニル、ピリジル又はチエニル(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、NH₂

40

50

、CN、C₁～C₈-アルキル、O-C₁～C₈-アルキル、CF₃、OH、OCF₃、C(=O)-OH、SCF₃及びS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている)から選択され;

R⁵が、H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; C₁～C₈-アルキル、O-C₁～C₈-アルキル、C(=O)C₁～C₈-アルキル、C(=O)O-C₁～C₈-アルキル、O-C(=O)-C₁～C₈-アルキル、C(=O)NH-C₁～C₈-アルキル、C(=O)N(C₁～C₈-アルキル)₂、NH-C₁～C₈-アルキル、N(C₁～C₈-アルキル)₂、NH-C(=O)C₁～C₈-アルキル、N(C₁～C₈-アルキル)-C(=O)C₁～C₈-アルキル、S-C₁～C₈-アルキル、S(=O)₂C₁～C₈-アルキル、S(=O)₂O-C₁～C₈-アルキル(これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O-メチル及びOHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている); OCF₃; SH; SCF₃; S(=O)₂OH; NH₂; C₃～C₁₀-シクロアルキル又はヘテロサイクリル(これらはそれぞれ、飽和又は不飽和で、非置換である); ベンジル、フェニル、ピリジル又はチエニル(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、NH₂、CN、C₁～C₈-アルキル、O-C₁～C₈-アルキル、CF₃、OH、OCF₃、C(=O)-OH、SCF₃及びS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている)からなる群から選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載の置換されたカルボキサミド。

10

20

【請求項5】

R¹、R²、R³及びR⁴が、それぞれ相互に無関係に、H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; メチル; エチル; n-プロピル; iso-プロピル; シクロプロピル; n-ブチル; sec-ブチル; tert-ブチル; CH₂CF₃; C(=O)-メチル; C(=O)-エチル; C(=O)-OH; C(=O)-O-メチル; C(=O)-O-エチル; C(=O)-NH₂; C(=O)-N(メチル)₂; C(=O)-N(エチル)₂; C(=O)-NH-メチル; C(=O)-NH-エチル; C(=O)-N(メチル)(エチル)OH; O-メチル; O-エチル; O-(CH₂)₂-O-CH₃; O-(CH₂)₂-OH; OCF₃; O-C(=O)-メチル; O-C(=O)-エチル; NR^aR^b(この場合、R^a及びR^bは、それぞれ相互に無関係に、H、メチル、エチル、(CH₂)₂-O-CH₃及び(CH₂)₂-OHからなる群から選択されるか又はR^a及びR^bは、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ペリリジニル、4-メチルピペラジニル又はモルホリニルを形成する); NHC(=O)-メチル; NHC(=O)-エチル; SH; SCF₃; S-メチル; S-エチル; S(=O)₂OH; S(=O)₂O-メチル; ベンジル、フェニル、ピリジル(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、CN、メチル、エチル、CF₃、OH、O-メチル及びOCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ、2つ又は3つの置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている)からなる群から選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載の置換されたカルボキサミド。

30

40

【請求項6】

R⁵が、H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; メチル; エチル; n-プロピル; iso-プロピル; シクロプロピル; n-ブチル; sec-ブチル; tert-ブチル; CH₂CF₃; C(=O)-メチル; C(=O)-エチル; C(=O)-OH; C(=O)-O-メチル; C(=O)-O-エチル; C(=O)-NH₂; C(=O)-N(メチル)₂; C(=O)-N(エチル)₂; C(=O)-NH-メチル; C(=O)-NH-エチル; C(=O)-N(メチル)(エチル)O-メチル; O-エチル; O-(CH₂)₂-O-CH₃; O-(CH₂)₂-OH; OCF₃; O-C(=O)-メチル; O-C(=O)-エチル; NR^aR^b(その際、R^a及びR^bは、それぞれ、H、メチル

50

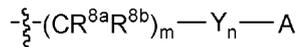
、エチル、 $(CH_2)_2 - O - CH_3$ 、 $(CH_2)_2 - OH$ 、 $C(=O) - メチル$ 、 $C(=O) - エチル$ からなる群から相互に無関係に選択されるか、又は R^a 及び R^b は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジニル、4-メチルピペラジニル又はモルホリニルを形成する)； SH ； SCF_3 ； $S - メチル$ ； $S - エチル$ ； $S(=O)_2 OH$ ； $S(=O)_2 O - メチル$ ；ベンジル(これは非置換であるか又は F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、メチル、エチル、 CF_3 、 OH 、 $O - メチル$ 及び OCF_3 からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ、2つ又は3つの置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている)からなる群から選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載の置換されたカルボキサミド。

【請求項7】

10

R^6 が、下記部分構造(T1)を表わし、

【化2】



(T1)

上記式中、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ相互に無関係に、 H ； F ； Cl ； Br ； I ； NO_2 ； CF_3 ； CN ； OH ； OCF_3 ； NH_2 ； $C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、 $O - C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、 $NH - C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、 $N(C_1 \sim C_4 - アルキル)_2$ (これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $O - C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、 OH 及び OCF_3 からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)； $C_3 \sim C_{10} - シクロアルキル$ 又はヘテロサイクリル(これらはそれぞれ、飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、 OH 、 $=O$ 、 $O - C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH - C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、及び $N(C_1 \sim C_4 - アルキル)_2$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)を表し；

20

m が、0、1、2、3又は4を表し；

30

Y が、 O 又は NR^9 を表し、

この場合、 R^9 は、 H ； $C_1 \sim C_4 - アルキル$ (これは飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、 OH 、 $O - C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH - C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、及び $N(C_1 \sim C_4 - アルキル)_2$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)；又は $C_3 \sim C_{10} - シクロアルキル$ (これは飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、 OH 、 $O - C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH - C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、及び $N(C_1 \sim C_4 - アルキル)_2$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)を表し；

40

n は、0又は1を表し、

但し、 m が0を表す場合に、 n は1を表さないものとし；

A が、 $C_1 \sim C_8 - アルキル$ (これは飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $=O$ 、 $O - C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、 OCF_3 、 $C(=O) - OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4 - アルキル)$ 、 $N(C_1 \sim C_4 - アルキル)_2$ 、 SH 、 $S - C_1 \sim C_4 - アルキル$ 、 SCF_3 及び $S(=O)_2 OH$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)； $C_3 \sim C_{10} - シクロアルキル$ 又はヘテロサイクリル(これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $O - C_1 \sim C_8 - アルキル$ 、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_8 - アルキル$ 、 $C(=O)$

50

) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁ ~ C₈ - アルキル)、N(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃、S(=O)₂OH、ベンジル、フェニル、ピリジル及びチエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは、それぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、C(=O) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁ ~ C₈ - アルキル)、N(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃及びS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい) ; アリール又はヘテロアリール(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、C(=O) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁ ~ C₈ - アルキル)、N(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃、S(=O)₂OH、ベンジル、フェニル、ピリジル及びチエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは、それぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、C(=O) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁ ~ C₈ - アルキル)、N(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃及びS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい)を表す、請求項1から6のいずれか一項に記載の置換されたカルボキサミド。

【請求項8】

R^{8a}及びR^{8b}が、それぞれ相互に無関係に、H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; メチル; エチル; n - プロピル; i s o - プロピル; シクロプロピル; n - ブチル; sec - ブチル; t e r t - ブチル; CH₂CF₃; OH; O - メチル; O - エチル; O - (CH₂)₂ - O - CH₃; O - (CH₂)₂ - OH; OCF₃; NH₂; NH - メチル; N(メチル)₂; NH - エチル; N(エチル)₂; 又はN(メチル)(エチル)を表し;

mが、1、2又は3を表し;

nが、0を表し;

Aが、C₁ ~ C₄ - アルキル(飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、OH、O - C₁ ~ C₄ - アルキル、OCF₃及びCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている); 飽和で、非置換のC₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル; フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ ~ C₄ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₄ - アルキル、C(=O) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁ ~ C₄ - アルキル)、N(C₁ ~ C₄ - アルキル)₂、SH、S - C₁ ~ C₄ - アルキル、SCF₃、S(=O)₂OHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている)を表す、請求項7に記載の置換されたカルボキサミド。

【請求項9】

R⁷が、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、2 - ブチル、t e r t - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチル - シクロプロピル、メチル - シクロブチル、メチル - シクロペンチル、メチル - シクロヘキシル、エチル - シクロプロピル、エチル - シクロブチル、エチル - シクロペンチル、エチル - シクロヘキシル(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、OCF₃、SCF₃、CF₃、及びOC₁ ~ C₈ - アルキルからなる群から選択された1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている); 又はフェニル、ベンジル又はフェネチル(これらはそ

れぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、OCF₃、SCF₃、CF₃、C₁~C₈-アルキル、OC₁~C₈-アルキル及びCNからなる群から選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)からなる群から選択される、請求項1から8のいずれか一項に記載の置換されたカルボキサミド。

【請求項10】

R¹、R²、R³及びR⁴が、それぞれ相互に無関係に、H；F；Cl；Br；I；NO₂；CF₃；CN；メチル；エチル；C(=O)-メチル；OH；O-メチル；O-(CH₂)₂-O-CH₃；OCF₃；O-C(=O)-メチル；NH₂；NH-C(=O)-メチル；N(メチル)₂；モルホリニル；S-メチル；SCF₃；ベンジル及びフェニル(これらはそれぞれ置換されている)からなる群から選択され；

10

R⁵が、H；F；Cl；Br；I；NO₂；CF₃；CN；メチル；エチル；C(=O)-メチル；O-メチル；O-(CH₂)₂-O-CH₃；OCF₃；O-C(=O)-メチル；NH₂；NH-C(=O)-メチル；N(メチル)₂；モルホリニル；S-メチル；SCF₃；ベンジル(これは非置換である)からなる群から選択され；

R⁶が、部分構造(T1-1)を表し、

【化3】



(T1-1)

20

上記式中、

R^{8a}及びR^{8b}は、それぞれ相互に無関係にH；F；Cl；Br；I；メチル；エチル；n-プロピル；iso-プロピル；n-ブチル；sec-ブチル；tert-ブチル；OH；O-メチル；O-エチル；O-(CH₂)₂-O-CH₃；又はO-(CH₂)₂-OHを表し；

mは1、2又は3を表し；

Aは、メチル；エチル；n-プロピル；iso-プロピル；n-ブチル；sec-ブチル；tert-ブチル；シクロプロピル；シクロブチル；シクロペンチル；シクロヘキシル；シクロヘプチル；アダマンチル；ピシクロ[2.2.1]ヘプチル；ピシクロ[2.2.2]オクチル；フェニル、ピリジル、チエニル(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁~C₄-アルキル、OCF₃、C₁~C₄-アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁~C₄-アルキル)、N(C₁~C₄-アルキル)₂、SH、S-C₁~C₄-アルキル、SCF₃及びS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている)；を表し；

30

R⁷が、C₁~C₈-アルキル又はC₂~C₈-ヘテロアルキル(これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O)-OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁~C₈-アルキル、O-C₁~C₈-アルキル、S-C₁~C₈-アルキル、NH-C₁~C₈-アルキル、N(C₁~C₈-アルキル)₂、C₃~C₈-シクロアルキル又はC₃~C₈-ヘテロサイクリルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択された1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O-C₁~C₈-アルキル、OH及びOCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択された1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、かつその際、上記のC₃~C₁₀-シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、C₁~C₈-アルキル、OH、=O、O-C₁~C₈-アルキル、OCF₃、NH₂、NH-C₁~C₈-アルキル、及びN(C₁~C₈-アルキル)₂からなる群からそれぞれ相互に無関係に選

40

50

扱われる1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい) ;

C₃ ~ C₈ - シクロアルキル又はC₃ ~ C₈ - ヘテロサイクリル又はC₁ ~ C₆ - アルキルを介して若しくはC₂ ~ C₆ - ヘテロアルキルを介して架橋されたC₃ ~ C₈ - シクロアルキル又はC₃ ~ C₈ - ヘテロサイクリル(これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、C(=O) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁ ~ C₈ - アルキル)、N(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S-C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃、S(=O)₂OH、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されて、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは、それぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、C(=O) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁ ~ C₈ - アルキル)、N(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S-C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃、S(=O)₂OHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく ;

及び、その際、場合により、上記アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O) - OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、O-C₁ ~ C₈ - アルキル、S-C₁ ~ C₈ - アルキル、NH-C₁ ~ C₈ - アルキル、N(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、C₃ ~ C₈ - シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群から相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O-C₁ ~ C₈ - アルキル、OH及びOCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記のC₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、C₁ ~ C₈ - アルキル、OH、=O、O-C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、NH₂、NH-C₁ ~ C₈ - アルキル、及びN(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい) ;

アリール又はヘテロアリール又はC₁ ~ C₆ - アルキルを介して若しくはC₂ ~ C₆ - ヘテロアルキルを介して架橋されたアリール又はヘテロアリール(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、C(=O) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁ ~ C₈ - アルキル)、N(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S-C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃、S(=O)₂OH、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されて、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは、それぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、C(=O) - OH、CF₃、NH₂、NH(C₁ ~ C₈ - アルキル)、N(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S-C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃及びS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく ;

及び、その際、場合により、上記アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O) - OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、O-C₁ ~ C₈ - アルキル、S-C₁ ~ C₈ - アルキル、NH-C₁ ~ C₈ - アルキル、N(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群から相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、上記のアルキル基は、それぞ

10

20

30

40

50

れ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OH及びOCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記のC₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、C₁ ~ C₈ - アルキル、OH、=O、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、NH₂、NH - C₁ ~ C₈ - アルキル、及びN(C₁ ~ C₈ - アルキル)₂からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい)を表す、請求項1から8のいずれか一項に記載の置換されたカルボキサミド。

【請求項11】

R¹、R²、R³及びR⁴が、それぞれ相互に無関係に、H；F；Cl；Br；I；CF₃；OH；OCF₃；NH₂；SH；SCF₃；C₁ ~ C₈ - アルキル、O - C₁ ~ C₈ - アルキル(これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換である)；を表し；

R⁵が、H；F；Cl；Br；I；CF₃；OCF₃；NH₂；SH；SCF₃；C₁ ~ C₈ - アルキル、O - C₁ ~ C₈ - アルキル(これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換である)；を表し；

R⁶が、C₁ ~ C₈ - アルキル又はC₂ ~ C₈ - ヘテロアルキル(これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換である)；C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル(これは飽和又は不飽和で、非置換である)；アリール又はヘテロアリール(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、OH、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、CF₃、SH、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)；C₁ ~ C₈ - アルキルを介して若しくはC₂ ~ C₈ - ヘテロアルキルを介して架橋されたC₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル(これは飽和又は不飽和で、非置換である)又はC₁ ~ C₈ - アルキルを介して若しくはC₂ ~ C₈ - ヘテロアルキルを介して架橋されたアリール又はヘテロアリール(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、OH、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、CF₃、SH、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、前記アルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であることができる)；を表し；

R⁷が、C₁ ~ C₈ - アルキル又はC₂ ~ C₈ - ヘテロアルキル(これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、OH、=O、O - C₁ ~ C₈ - アルキルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)；C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル(これは飽和又は不飽和で、非置換である)；アリール又はヘテロアリール(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、OH、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、CF₃、SCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)；C₁ ~ C₈ - アルキルを介して若しくはC₂ ~ C₈ - ヘテロアルキルを介して架橋されたC₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル(これは飽和又は不飽和で、非置換であり、その際、前記アルキル鎖は、分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であることができる)；又はC₁ ~ C₈ - アルキルを介して若しくはC₂ ~ C₈ - ヘテロアルキルを介して架橋されたアリール又はヘテロアリール(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、OH、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、CF₃、SCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、前記アルキル鎖はそれぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であることができる)；を表す、請求項1に記載の置換されたカルボキサミド。

【請求項12】

10

20

30

40

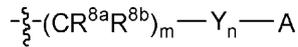
50

R¹、R²、R³及びR⁴が、それぞれ相互に無関係に、H、F、Cl、CF₃及びOCF₃からなる群から選択され；

R⁵が、メチル、OMe又は-CH₂O-メチルを表し；

R⁶が、次の部分構造(T1)を表し、

【化4】



(T1)

10

上記式中、

R^{8a}及びR^{8b}は、それぞれ相互に無関係にHを表し、

mは1を表し、

nは0を表し、及び

Aは、フェニル、ピリジル又はチエニルを表し、これらはそれぞれ、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁~C₄-アルキル、OCF₃、C₁~C₄-アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁~C₄-アルキル)、N(C₁~C₄-アルキル)₂、SH、S-C₁~C₄-アルキル、SCF₃及びS(=O)₂OHからなる群から選択される置換基で0、1、2又は3箇所置換されていて、及び

R⁷が、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル又はシクロプロピルを表す、請求項1に記載の置換されたカルボキサミド。

20

【請求項13】

1 2-(ペンチルチオ)-N-(2-チエニルメチル)-3-キノリンカルボキサミド；

2 3-[[3-[オキソ-(2-チエニルメチルアミノ)メチル]-キノリル]チオ]プロパン酸-メチルエステル；

3 2-(3-シクロヘキシルプロピルチオ)-N-(2-チエニルメチル)-3-キノリンカルボキサミド；

4 2-(3-フェニルプロピルチオ)-N-(2-チエニルメチル)-3-キノリンカルボキサミド；

30

5 2-[2-(フェニルスルホニル)エチルチオ]-N-(2-チエニル-メチル)-3-キノリンカルボキサミド；

6 2-[3-(4-フルオロフェニル)プロピルチオ]-N-(2-チエニルメチル)-3-キノリンカルボキサミド；

7 2-(エチルチオ)-N-(2-チエニルメチル)-3-キノリンカルボキサミド；

8 2-[2-(フェニルスルホニル)エチルチオ]-N-(2-チエニル-メチル)-6-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボキサミド；

9 2-[2-(フェニルスルホニル)エチルチオ]-N-(2-チエニルメチル)-7-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボキサミド；

40

10 2-[2-(フェニルスルホニル)エチルチオ]-N-(2-チエニルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボキサミド

11 2-(ペンチルチオ)-N-(2-チエニルメチル)-6-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボキサミド

12 2-(エチルチオ)-N-(2-チエニルメチル)-6-(トリフルオロメチル)-3-キノリンカルボキサミド；

13 N-(2-チエニルメチル)-2-[2-[3-(トリフルオロメチル)-フェニル]スルホニルエチルチオ]-3-キノリンカルボキサミド

14 2-(エチルチオ)-N-(2-チエニルメチル)-7-(トリフルオロメチル)

50

-) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
 15 2 - (ペンチルチオ) - N - (2 - チエニルメチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
 16 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル)スルホニルエチルチオ] - N - (2 - チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
 17 2 - [2 - (p - トリルスルホニル)エチルチオ] - N - (2 - チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
 18 2 - [2 - (p - トリルチオ)エチルチオ] - N - (2 - チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
 19 2 - [2 - (フェニルスルホニル)エチルチオ] - N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ; 10
 20 2 - [3 - (p - トリル)プロピルチオ] - N - (2 - チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
 21 2 - [2 - (フェニルチオ)エチルチオ] - N - (2 - チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
 22 2 - [2 - (フェニルスルホニル)エチルチオ] - N - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
 23 2 - [2 - (フェニルスルホニル)エチルチオ] - N - (3 , 3 - ジメチルブチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
 24 2 - [2 - [(4 - フルオロフェニル)チオ]エチルチオ] - N - (2 - チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ; 20
 25 N - (3 , 3 - ジメチルブチル) - 2 - (エチルチオ) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
 26 3 - (3 - (チオフエン - 2 - イルメチルカルバモイル) - 6 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - イルチオ)プロパン酸メチルエステル ;
 27 3 - (3 - (チオフエン - 2 - イルメチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - イルチオ)プロパン酸メチルエステル ;
 28 N - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 29 N - (シクロヘプチル - メチル) - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ; 30
 31 N - [(3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 32 N - [(2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 33 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - N - [(3 , 4 , 5 - トリフルオロ - フェニル) - メチル] - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 34 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - N - [(2 , 4 , 5 - トリフルオロ - フェニル) - メチル] - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 35 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (ピリジン - 4 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ; 40
 36 N - [(4 - tert - ブチル - フェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 37 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (3 - メチル - ブチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 38 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - N - [[3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - メチル] - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 39 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - フェネチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 40 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (3 - フェニル - プロピル) - 7 - 50

- (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 4 1 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (ピリジン - 2 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 4 2 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (ピリジン - 3 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 4 3 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (ナフタレン - 2 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 4 4 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (チアゾール - 2 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 4 5 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - ([1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ; 10
- 4 7 N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 2 - (イソプロピルスルファニル) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 4 8 2 - (シクロペンチルスルファニル) - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 4 9 2 - (ブチルスルファニル) - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 5 0 N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 2 - (ペンチルスルファニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 5 1 N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - プロピルスルファニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ; 20
- 5 2 2 - (シクロヘキシルスルファニル) - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 5 3 N - (2シクロペンチル - エチル) - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 5 4 N - (3 - シクロペンチル - プロピル) - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 5 5 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - N - [[4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - メチル] - キノリン - 3 - カルボキサミド ; 30
- 5 6 N - [(3 - tert - ブチル - フェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 5 7 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (4 - メチル - ペンチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 5 8 2 - ベンジルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 5 9 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 0 2 - エチルスルファニル - N - [(5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ; 40
- 6 1 N - [(3 , 4 - ジメチル - フェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 2 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - N - [[4 - (トリフルオロメチルスルファニル) - フェニル] - メチル] - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 3 N - (シクロヘキシル - メチル) - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 4 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 5 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - プロピル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ; 50

- ル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 66 N - ブチル - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 67 2 - エチルスルファニル - N - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 68 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - ペンチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 69 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - [(5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 70 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - [(4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 71 N - [(5 - クロル - チオフェン - 2 - イル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 72 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (2 - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 73 N - (5 - ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル - メチル) - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 74 N - ベンジル - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 75 2 - エチルスルファニル - N - [(2 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 76 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 77 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 78 N - [(2 - クロルフェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 79 N - [(3 - クロルフェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 80 N - [(4 - クロルフェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 81 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (o - トリル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 82 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (m - トリル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 83 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (p - トリル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 84 2 - エチルスルファニル - N - [(2 - メトキシフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 85 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - メトキシフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 86 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - メトキシフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 87 N - [(3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 88 4 - メチル - 2 - メチルスルファニル - N - (チオフェン - 2 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 89 2 - (tert - ブチルスルファニル) - 4 - メチル - N - (チオフェン - 2 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 90 N - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - エチルスルファニル - 7 - (トリフ

- ルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 9 1 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (チオフェン - 2 - イル - メチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 9 2 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 9 3 2 - (tert - ブチルスルファニル) - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 9 4 2 - (tert - ブチルスルファニル) - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 9 5 7 - tert - ブチル - 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ; 10
- 9 6 7 - tert - ブチル - 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 9 7 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 7 - メトキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 9 8 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 7 - メトキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 9 9 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 , 6 - ジメチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 0 0 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 , 6 - ジメチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ; 20
- 1 0 1 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 6 - メトキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 0 2 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 6 - メトキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 0 3 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 0 4 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 0 5 2 - エチルスルファニル - 7 - フルオロ - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ; 30
- 1 0 6 2 - エチルスルファニル - 7 - フルオロ - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 0 7 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 , 7 - ジメチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 0 8 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 , 7 - ジメチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 0 9 2 - エチルスルファニル - 6 , 7 - ジフルオロ - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 1 0 2 - エチルスルファニル - N - (フラン - 2 - イル - メチル) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ; 40
- 1 1 1 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - [(5 - メチル - フラン - 2 - イル) - メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 1 3 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - ヒドロキシフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 1 4 N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 2 - メチルスルファニル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 1 5 N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 2 - メチルスルファニル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 1 6 2 - エチルスルファニル - 6 - フルオロ - N - [(3 - フルオロフェニル) - 50

- メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 1 7 2 - エチルスルファニル - 6 - フルオロ - N - [(4 - フルオロフェニル) -
 メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 1 8 2 - エチルスルファニル - 6 , 7 - ジフルオロ - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 1 9 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - ヒドロキシフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 2 0 2 - エチルスルファニル - 8 - フルオロ - N - [(3 - フルオロフェニル) -
 メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 2 1 2 - エチルスルファニル - 8 - フルオロ - N - [(4 - フルオロフェニル) - 10
 メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 2 3 2 - エチルスルファニル - 5 - フルオロ - N - [(3 - フルオロフェニル) -
 メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 2 4 2 - エチルスルファニル - 5 - フルオロ - N - [(4 - フルオロフェニル) -
 メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 2 5 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 5 -
 メトキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 2 6 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 5 -
 メトキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 2 7 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 5 - 20
 ヒドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 2 8 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 6 -
 ヒドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 2 9 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 7 -
 ヒドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 3 3 7 - ジメチルアミノ - 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 3 4 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 -
 メチル - 7 - モルホリン - 4 - イル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 3 5 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - 30
 メチル - 7 - モルホリン - 4 - イル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 3 6 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 -
 メチル - 8 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 3 7 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 -
 メチル - 8 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 3 8 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 8 -
 メトキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 3 9 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 8 -
 メトキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 4 0 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 8 - 40
 ヒドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 4 1 7 - ジメチルアミノ - 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 4 2 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 -
 メチル - 7 - (トリフルオロメチルオキシ) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 4 3 4 - エチル - 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メ
 チル] - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 1 4 4 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 -
 イソプロピル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
 の群から選択される、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の置換されたカルボキサミ 50

ド又はその生理学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

個々の立体異性体又はその混合物、遊離化合物及び/又はその生理学的に許容される塩の形態での請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の置換されたカルボキサミド又は N - ベンジル - 2 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピルチオ) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) キノリン - 3 - カルボキサミドの化合物、ならびに場合により適切な添加剤及び/又は助剤及び/又は場合により他の有効物質を含有する医薬。

【請求項 1 5】

痛み、てんかん、尿失禁、不安状態、依存症、躁病、双極性障害、偏頭痛、認識障害、失調症と関連する運動障害及び/又は尿失禁の治療のための医薬を製造するための、それぞれ個々の立体異性体又はその混合物、遊離化合物及び/又はその生理学的に許容される塩の形態での請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の置換されたカルボキサミド又は N - ベンジル - 2 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピルチオ) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) キノリン - 3 - カルボキサミドの化合物の使用。

10

【請求項 1 6】

痛み、てんかん、尿失禁、不安状態、依存症、躁病、双極性障害、偏頭痛、認識障害、失調症と関連する運動障害及び/又は尿失禁の治療のための、それぞれ個々の立体異性体又はその混合物、遊離化合物及び/又はその生理学的に許容される塩の形態での請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の置換されたカルボキサミド又は N - ベンジル - 2 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピルチオ) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) キノリン - 3 - カルボキサミドの化合物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換された 2 - メルカプトキノリン - 3 - カルボキサミド、その製造方法、前記化合物を含有する医薬及び医薬を製造するための前記化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

痛み、特に神経障害性痛の治療は、医学において極めて重要である。有効な痛み治療に関して世界的規模の需要が存在する。慢性痛の状態及び非慢性痛の状態に対し患者本位でかつ目的通りに治療を行うための切迫した需要（これは患者にとって成果がありかつ満足される痛みの治療であると解釈される）は、多数の学問的研究にも現れていて、この学問的研究は最近では適用される鎮痛剤の分野並びに痛覚に対する基礎研究の分野に関して現れている。

30

【0003】

慢性痛の病体生理学的特徴は、ニューロンの過剰興奮性にある。このニューロンの興奮性は、 K^+ チャンネルの活性により決定的に影響を受ける。それというのもこの活性が細胞の静止膜電位及びそれと共に興奮性閾値を決定的に決定しているためである。分子のサブタイプ KCNQ2 / 3 (Kv7 . 2 / 7 . 3) のヘテロマー K^+ チャンネルは、中枢（海馬、扁桃体）の及び末梢（背根神経節）の神経系の多様な領域のニューロンにおいて発現されかつその興奮性を調節する。KCNQ2 / 3 K^+ チャンネルの活性化は細胞膜の過分極を引き起こし、それに伴い前記ニューロンの電氣的興奮性の低下が生じる。KCNQ2 / 3 を発現する前記背根神経節のニューロンは、末梢から脊髄中への侵害受容性の興奮の伝達に参与する (Passmore et al. 著, J Neurosci. 2003; 23(18):7227-36) 。

40

【0004】

それに対して、KCNQ2 / 3 アゴニストのレチガビン (Retigabine) について、前臨床的神経障害性痛モデル及び炎症性痛モデルの場合の鎮痛についての有効性を検出することができた (Blackburn-Munro 及び Jensen 著, Eur J Pharmacol. 2003; 460(2-3):109-16; Dost et al. 著, Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2004; 369(4): 382-390) 。

【0005】

50

このKC N Q 2 / 3 K⁺チャンネルは、痛みを治療するための、特に慢性痛、神経障害性痛、炎症性痛及び筋肉性痛 (Nielsen et al. 著, Eur J Pharmacol. 2004; 487(1-3): 93-103)、殊に神経障害性痛及び炎症性痛からなる群から選択される痛みの適当な手掛かりになる。

【0006】

さらに、KC N Q 2 / 3 K⁺チャンネルは、多数の他の疾患、例えば偏頭痛 (米国特許第2002/0128277号明細書)、認識疾患 (Gribkoff 著, Expert Opin Ther Targets 2003; 7(6): 737-748)、不安状態 (Korsgaard et al. 著, J Pharmacol Exp Ther. 2005, 14(1): 282-92)、てんかん (Wickenden et al. 著, Expert Opin Ther Pat 2004, 14(4): 457-469; Gribkoff 著, Expert Opin Ther Targets 2008, 12(5): 565-81; Miceli et al. 著, Curr Opin Pharmacol 2008, 8(1): 65-74)、尿失禁 (Streng et al. 著, J Urol 2004; 172: 2054-2058)、依存症 (Hansen et al. 著, Eur J Pharmacol 2007, 570(1-3): 77-88)、躁病/双極性障害 (Dencker et al. 著, Epilepsy Behav 2008, 12(1): 49-53)、失調症に関連する運動障害 (Richter et al. 著, Br J Pharmacol 2006, 149(6): 747-53) の治療のための適当な対象である。

【0007】

KC N Q 2 / 3 自体への親和性の観点だけでなく同等の又は改善された特性 (効力、有効性) を有する他の化合物の必要性が生じる。

【0008】

よって、これらの化合物の代謝安定性、水性媒体中での溶解度又は透過性が改善することが有利である。これらのファクターは、経口による生物学的利用能に有利に作用するか、又はPK/PD (薬物動態学/薬力学) プロフィールを変更し、これが、例えば良好な作用期間を生じることができる。

【0009】

医薬の吸収及び排泄に關与する輸送分子との相互作用が弱い又は相互作用が存在しないことも、改善された生物学的利用能及び場合により低い医薬相互作用に関する示唆である。さらに、医薬の分解及び排泄に關与する酵素との相互作用もできる限り低いことが好ましい。それというのもこの試験結果は、同様に、場合により医薬相互作用が低い又はほとんどないことを期待できることを示唆しているためである。

【0010】

更に、この化合物がKC N Qファミリーの他のレセプターに対して、例えばKC N Q 1、KC N Q 3 / 5 又はKC N Q 4 に対して高い選択性 (特異性) を有する場合に、有利であることができる。高い選択性は、副作用プロフィールに關して有利な影響を及ぼすことができる。例えばKC N Q 1 と (も) 結合する化合物は、心臓の副作用の高い危険性を伴い、従ってKC N Q 1 に対して高い選択性が好ましいことは公知である。高い選択性はしかしながら他のレセプターに対しても有利であることができる。hERGイオンチャンネル又はL型カルシウムイオンチャンネル (フェニルアルキルアミン結合箇所、ベンゾチアゼピン結合箇所、ジヒドロピリジン結合箇所) に対して低い親和性が有利である。それというのもこれらのレセプターは心臓の副作用の発生との関連づけられているためである。全体として、他の内在性タンパク質 (つまり、例えばレセプター又は酵素) との結合に關する改善された選択性は、副作用プロフィールの改善を生じさせ、それにより改善された許容性を生じさせることができる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許第2002/0128277号明細書

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Passmore et al. 著, J Neurosci. 2003; 23(18):7227-36

【非特許文献2】Blackburn-Munro及びJensen著, Eur J Pharmacol. 2003; 460(2-3):109

10

20

30

40

50

-16

【非特許文献 3】Dost et al. 著, Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2004; 369(4): 382-390

【非特許文献 4】Nielsen et al. 著, Eur J Pharmacol. 2004; 487(1-3): 93-103

【非特許文献 5】Gribkoff 著, Expert Opin Ther Targets 2003; 7(6): 737-748

【非特許文献 6】Korsgaard et al. 著, J Pharmacol Exp Ther. 2005, 14(1): 282-92

【非特許文献 7】Wickenden et al. 著, Expert Opin Ther Pat 2004, 14(4): 457-469

【非特許文献 8】Gribkoff 著, Expert Opin Ther Targets 2008, 12(5): 565-81

【非特許文献 9】Miceli et al. 著, Curr Opin Pharmacol 2008, 8(1): 65-74

【非特許文献 10】Streng et al. 著, J Urol 2004;172: 2054-2058

10

【非特許文献 11】Hansen et al. 著, Eur J Pharmacol 2007, 570(1-3): 77-88

【非特許文献 12】Dencker et al. 著, Epilepsy Behav 2008, 12(1): 49-53

【非特許文献 13】Richter et al. 著, Br J Pharmacol 2006, 149(6): 747-53

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

従って、本発明の課題は、先行技術の化合物と比べて利点を有する新規化合物を提供することにあった。この化合物は、特に医薬中での、好ましくは少なくとも部分的に KCNQ2/3K⁺チャンネルにより引き起こされる障害又は疾患の治療のための医薬中での薬理有効物質として適しているのが好ましい。

20

【課題を解決するための手段】

【0014】

前記課題は、特許請求の範囲の主題によって解決される。

【0015】

先行技術から、hYAK1キナーゼ及びhYAK3キナーゼの阻害剤として適した置換されたキノリニル化合物は公知である（国際公開第02/081728号（WO-A2））。さらに、4-ヒドロキシキノリン-3-カルボン酸誘導体は光保護剤として公知である（欧州特許公開第0900824号明細書（EP-A1））。

【0016】

意外にも、後記する一般式（1）の置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミドは、痛みの治療のために適していることが見出された。さらに意外にも、後記する一般式（1）の置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミドは、KCNQ2/3K⁺チャンネルに対して際立った親和性も有し、従って、少なくとも部分的に KCNQ2/3K⁺チャンネルにより媒介される障害又は疾患の治療のために適していることが見出された。この場合、置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミドは、KCNQ2/3K⁺チャンネルのモジュレータ、つまりアゴニスト又はアンタゴニストとして作用する。

30

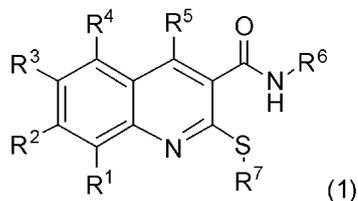
【0017】

本発明の対象は、遊離化合物又は生理学的に許容される酸又は塩基の塩の形での、一般式（1）の置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミドである

40

【0018】

【化1】



【0019】

{ 式中、

50

R^0 は、 $C_1 \sim C_{10}$ - アルキル又は $C_2 \sim C_{10}$ - ヘテロアルキル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）； $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル又はヘテロサイクリル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）；アリール又はヘテロアリール（これらはそれぞれ非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）； $C_1 \sim C_8$ - アルキル又は $C_2 \sim C_8$ - ヘテロアルキルを介して架橋された $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル又はヘテロサイクリル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている、この場合、アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、モノ又はポリ置換されていてもよい）；又は $C_1 \sim C_8$ - アルキル又は $C_2 \sim C_8$ - ヘテロアルキルを介して架橋されたアリール又はヘテロアリール（これらはそれぞれ非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている、この場合、このアルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、モノ又はポリ置換されていてもよい）を表し；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、それぞれ相互に無関係に、 H ； F ； Cl ； Br ； I ； NO_2 ； CF_3 ； CN ； R^0 ； $C(=O)H$ ； $C(=O)R^0$ ； CO_2H ； $C(=O)OR^0$ ； $CONH_2$ ； $C(=O)NHR^0$ ； $C(=O)N(R^0)_2$ ； OH ； OR^0 ； $O-C(=O)-R^0$ ； $O-C(=O)-O-R^0$ ； $O-(C=O)-NH-R^0$ ； $O-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $O-S(=O)_2-R^0$ ； $O-S(=O)_2OH$ ； $O-S(=O)_2OR^0$ ； $O-S(=O)_2NHR^0$ ； $O-S(=O)_2N(R^0)_2$ ； NH_2 ； $NH-R^0$ ； $N(R^0)_2$ ； $NH-C(=O)-R^0$ ； $NH-C(=O)-O-R^0$ ； $NH-C(=O)-NH_2$ ； $NH-C(=O)-NH-R^0$ ； $NH-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $NR^0-C(=O)-R^0$ ； $NR^0-C(=O)-O-R^0$ ； $NR^0-C(=O)-NH_2$ ； $NR^0-C(=O)-NH-R^0$ ； $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $NH-S(=O)_2OH$ ； $NH-S(=O)_2R^0$ ； $NH-S(=O)_2OR^0$ ； $NH-S(=O)_2NHR^0$ ； $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$ ； $NR^0-S(=O)_2OH$ ； $NR^0-S(=O)_2R^0$ ； $NR^0-S(=O)_2OR^0$ ； $NR^0-S(=O)_2NH_2$ ； $NR^0-S(=O)_2NHR^0$ ； $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$ ； SH ； SR^0 ； $S(=O)R^0$ ； $S(=O)_2R^0$ ； $S(=O)_2OH$ ； $S(=O)_2OR^0$ ； $S(=O)_2NH_2$ ； $S(=O)_2NHR^0$ ；又は $S(=O)_2N(R^0)_2$ を表し；

R^5 は、 H ； F ； Cl ； Br ； I ； NO_2 ； CF_3 ； CN ； R^0 ； $C(=O)H$ ； $C(=O)R^0$ ； CO_2H ； $C(=O)OR^0$ ； $CONH_2$ ； $C(=O)NHR^0$ ； $C(=O)N(R^0)_2$ ； OR^0 ； $O-C(=O)-R^0$ ； $O-C(=O)-O-R^0$ ； $O-(C=O)-NH-R^0$ ； $O-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $O-S(=O)_2-R^0$ ； $O-S(=O)_2OH$ ； $O-S(=O)_2OR^0$ ； $O-S(=O)_2NHR^0$ ； $O-S(=O)_2N(R^0)_2$ ； NH_2 ； $NH-R^0$ ； $N(R^0)_2$ ； $NH-C(=O)-R^0$ ； $NH-C(=O)-O-R^0$ ； $NH-C(=O)-NH_2$ ； $NH-C(=O)-NH-R^0$ ； $NH-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $NR^0-C(=O)-R^0$ ； $NR^0-C(=O)-O-R^0$ ； $NR^0-C(=O)-NH_2$ ； $NR^0-C(=O)-NH-R^0$ ； $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $NH-S(=O)_2OH$ ； $NH-S(=O)_2R^0$ ； $NH-S(=O)_2OR^0$ ； $NH-S(=O)_2NH_2$ ； $NH-S(=O)_2NHR^0$ ； $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$ ； $NR^0-S(=O)_2OH$ ； $NR^0-S(=O)_2R^0$ ； $NR^0-S(=O)_2OR^0$ ； $NR^0-S(=O)_2NH_2$ ； $NR^0-S(=O)_2NHR^0$ ； $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$ ； SH ； SR^0 ； $S(=O)R^0$ ； $S(=O)_2R^0$ ； $S(=O)_2OH$ ； $S(=O)_2OR^0$ ； $S(=O)_2NH_2$ ； $S(=O)_2NHR^0$ ；又は $S(=O)_2N(R^0)_2$ を表し；

R^6 は、 R^0 を表し；但し、 R^0 が、飽和又は不飽和で、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されたヘテロサイクリル；又は非置換であるか又はモノ又はポリ置換されたヘテロアリールを表す場合に、このヘテロアリール又はヘテロサイクリルの結合は、このヘテロアリール又はヘテロサイクリルの1つの炭素原子を介して行われるものとし；

10

20

30

40

50

R⁷は、R⁰を表し；但し、R⁰が、飽和又は不飽和で、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されたヘテロサイクリル；又は非置換であるか又はモノ又はポリ置換されたヘテロアリアルを表す場合に、このヘテロアリアル又はヘテロサイクリルの結合は、このヘテロアリアル又はヘテロサイクリルの1つの炭素原子を介して行われるものとし；

その際、「置換されたアルキル」、「置換されたヘテロアルキル」、「置換されたヘテロサイクリル」及び「置換されたシクロアルキル」は、それぞれ相互に無関係に1つ又は複数の水素原子のF；Cl；Br；I；CN；CF₃；=O；=NH；=C(NH₂)₂；NO₂；R⁰；C(=O)H；C(=O)R⁰；CO₂H；C(=O)OR⁰；CONH₂；C(=O)NHR⁰；C(=O)N(R⁰)₂；OH；OR⁰；-O-(C₁~C₈-アルキル)-O-；O-C(=O)-R⁰；O-C(=O)-O-R⁰；O-(C=O)-NH-R⁰；O-C(=O)-N(R⁰)₂；O-S(=O)₂-R⁰；O-S(=O)₂OH；O-S(=O)₂OR⁰；O-S(=O)₂NH₂；O-S(=O)₂NHR⁰；O-S(=O)₂N(R⁰)₂；NH₂；NH-R⁰；N(R⁰)₂；NH-C(=O)-R⁰；NH-C(=O)-O-R⁰；NH-C(=O)-NH₂；NH-C(=O)-NH-R⁰；NH-C(=O)-N(R⁰)₂；NR⁰-C(=O)-R⁰；NR⁰-C(=O)-O-R⁰；NR⁰-C(=O)-NH₂；NR⁰-C(=O)-NH-R⁰；NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂；NH-S(=O)₂OH；NH-S(=O)₂R⁰；NH-S(=O)₂OR⁰；NH-S(=O)₂NH₂；NH-S(=O)₂NHR⁰；NH-S(=O)₂N(R⁰)₂；NR⁰-S(=O)₂OH；NR⁰-S(=O)₂R⁰；NR⁰-S(=O)₂OR⁰；NR⁰-S(=O)₂NH₂；NR⁰-S(=O)₂NHR⁰；NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂；SH；SR⁰；S(=O)R⁰；S(=O)₂R⁰；S(=O)₂H；S(=O)₂OH；S(=O)₂OR⁰；S(=O)₂NH₂；S(=O)₂NHR⁰；S(=O)₂N(R⁰)₂による置換を表し；

その際、「置換されたアリアル」及び「置換されたヘテロアリアル」は、それぞれ相互に無関係に1つ又は複数の水素原子のF；Cl；Br；I；NO₂；CF₃；CN；R⁰；C(=O)H；C(=O)R⁰；CO₂H；C(=O)OR⁰；CONH₂；C(=O)NHR⁰；C(=O)N(R⁰)₂；OH；OR⁰；-O-(C₁~C₈-アルキル)-O-；O-C(=O)-R⁰；O-C(=O)-O-R⁰；O-(C=O)-NH-R⁰；O-C(=O)-N(R⁰)₂；O-S(=O)₂-R⁰；O-S(=O)₂OH；O-S(=O)₂OR⁰；O-S(=O)₂NH₂；O-S(=O)₂NHR⁰；O-S(=O)₂N(R⁰)₂；NH₂；NH-R⁰；N(R⁰)₂；NH-C(=O)-R⁰；NH-C(=O)-O-R⁰；NH-C(=O)-NH₂；NH-C(=O)-NH-R⁰；NH-C(=O)-N(R⁰)₂；NR⁰-C(=O)-R⁰；NR⁰-C(=O)-O-R⁰；NR⁰-C(=O)-NH₂；NR⁰-C(=O)-NH-R⁰；NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂；NH-S(=O)₂OH；NH-S(=O)₂R⁰；NH-S(=O)₂OR⁰；NH-S(=O)₂NH₂；NH-S(=O)₂NHR⁰；NH-S(=O)₂N(R⁰)₂；NR⁰-S(=O)₂OH；NR⁰-S(=O)₂R⁰；NR⁰-S(=O)₂OR⁰；NR⁰-S(=O)₂NH₂；NR⁰-S(=O)₂NHR⁰；NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂；SH；SR⁰；S(=O)R⁰；S(=O)₂R⁰；S(=O)₂OH；S(=O)₂OR⁰；S(=O)₂NH₂；S(=O)₂NHR⁰；S(=O)₂N(R⁰)₂による置換を表し；

但し、次の化合物：

N-ベンジル-2-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピルチオ)-4-(2,4-ジクロロフェニル)キノリン-3-カルボキサミドは除くものとする}。

【発明を実施するための形態】

【0020】

「アルキル」又は「C₁~C₁₀-アルキル」、「C₁~C₈-アルキル」及び「C₁~C₄-アルキル」の表現は、本発明の範囲内で、1~10個又は1~8個又は1~4個のC原子を有する非環式の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を含み、この炭化水素基は分枝又は非分枝並びに非置換であるか又はモノ又はポリ置換されていてもよく、つまり、

10

20

30

40

50

C₁ ~ C₁₀ - アルカニル、C₂ ~ C₁₀ - アルケニル及びC₂ ~ C₁₀ - アルキニル又はC₁ ~ C₈ - アルカニル、C₂ ~ C₈ - アルケニル及びC₂ ~ C₈ - アルキニル又はC₁ ~ C₄ - アルカニル、C₂ ~ C₄ - アルケニル及びC₂ ~ C₄ - アルキニルで置換されていてもよい。この場合、アルケニルは少なくとも1つのC - C二重結合を有し、アルキニルは少なくとも1つのC - C三重結合を有する。メチル、エチル、n - プロピル、2 - プロピル、n - ブチル、iso - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、iso - ペンチル、neo - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、n - デシル、エテニル (ビニル)、エチニル、プロペニル (- CH₂CH = CH₂、- CH = CH - CH₃、- C (= CH₂) - CH₃)、プロピニル (- CH - C ≡ CH、- C ≡ C - CH₃)、ブテニル、ブチニル、ペンテニル、ペンチニル、ヘキセニル及びヘキシニル、ヘプテニル、ヘプチニル、オクテニル、オクチニル、ノネニル、ノニニル、デセニル及びデシニルを有する群から選択されるアルキルが好ましい。

【0021】

「ヘテロアルキル」又は「C₂ ~ C₁₀ - ヘテロアルキル」、「C₂ ~ C₈ - ヘテロアルキル」の表現は、本発明の範囲内で、2 ~ 10個のC原子を有する非環式の脂肪族の、飽和又は不飽和の炭化水素基、つまりC₂ ~ C₁₀ - ヘテロアルカニル、C₂ ~ C₁₀ - ヘテロアルケニル及びC₂ ~ C₁₀ - ヘテロアルキニル、又は2 ~ 8個のC原子を有する炭化水素基、つまりC₂ ~ C₈ - ヘテロアルカニル、C₂ ~ C₈ - ヘテロアルケニル及びC₂ ~ C₈ - ヘテロアルキニルを含み、これらはそれぞれ分枝又は非分枝で、並びに非置換であるか又はモノ又はポリ置換されていてもよく、その中で少なくとも1つ、場合により2又は3個の炭素原子は、O、S、S (= O)、S (= O)₂、N、NH、及びN (C₁ ~ C₈ - アルキル)、有利にN (CH₃) からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択されたヘテロ原子又はヘテロ原子基により置き換えられていて、その際、C₂ ~ C₁₀ - ヘテロアルキル又はC₂ ~ C₈ - ヘテロアルキルを上位の一般構造と結合しているC₂ ~ C₁₀ - ヘテロアルキル又はC₂ ~ C₈ - ヘテロアルキルの始端の炭素原子は、ヘテロ原子又はヘテロ原子基によって置き換えることはできず、かつ相互に隣接する炭素原子は同時にヘテロ原子又はヘテロ原子基によって置き換えられることはできない。場合により、ヘテロアルキルのヘテロ原子基NH及びN (C₁ ~ C₈ - アルキル) はモノ又はポリ置換されていてもよい。C₂ ~ C₁₀ - ヘテロアルケニル及びC₂ ~ C₈ - ヘテロアルケニルは少なくとも1個のC - C - 二重結合又はC - N - 二重結合を有し、かつC₂ ~ C₁₀ - ヘテロアルキニル及びC₂ ~ C₈ - ヘテロアルキニルは少なくとも1個のC - C - 三重結合を有する。有利に、ヘテロアルキルは、- CH₂ - O - CH₃、- CH₂ - CH₂ - O - CH₃、- CH₂ - CH₂ - O - CH₂ - CH₃、- CH₂ - CH₂ - O - CH₂ - C H₂ - O - CH₃、- CH = CH - O - CH₃、- CH = CH - O - CH₂ - CH₃、= CH - O - CH₃、= CH - O - CH₂ - CH₃、= CH - CH₂ - O - CH₂ - CH₃、= CH - CH₂ - O - CH₃、- CH₂ - NH - CH₃、- CH₂ - CH₂ - NH - C H₃、- CH₂ - CH₂ - NH - CH₂ - CH₃、- CH₂ - CH₂ - NH - CH₂ - C H₂ - NH - CH₃、- CH = CH - NH - CH₃、- CH = CH - NH - CH₂ - CH₃、- CH = CH - N (CH₃) - CH₂ - CH₃、= CH - NH - CH₃、= CH - N H - CH₂ - CH₃、= CH - CH₂ - NH - CH₂ - CH₃、= CH - CH₂ - NH - C H₃、- CH₂ - N (CH₃) - CH₃、- CH₂ - CH₂ - N (CH₃) - CH₃、- CH₂ - CH₂ - N (CH₃) - C H₂ - CH₂ - N (CH₃) - CH₃、CH₂ - CH₂ - NH - CH₂ - CH₂ - O - CH₃、CH₂ - CH₂ - O - CH₂ - CH₂ - N (C H₃) - CH₃、CH₂ - NH - CH₂ - O - CH₃、CH₂ - O - CH₂ - NH - CH₃、CH₂ - N (CH₃) - CH₂ - O - CH₃、CH₂ - O - CH₂ - N (CH₃) - C H₃、- CH = CH - N (CH₃) - CH₃、= CH - N (CH₃) - CH₃、= CH - N (CH₃) - CH₂ - CH₃、= CH - CH₂ - N (CH₃) - CH₂ - CH₃、= C H - CH₂ - N (CH₃) - CH₃、- CH₂ - CH₂ = N (CH₃) 及び - CH₂ = N

10

20

30

40

50

(CH_3) を有する群から選択される。

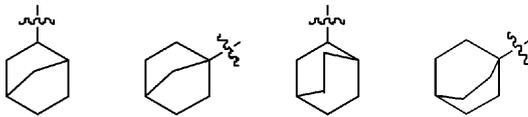
【0022】

「シクロアルキル」又は「 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ - シクロアルキル」の表現は、本発明の目的のために、3、4、5、6、7、8、9又は10個の炭素原子を有する環式脂肪族炭化水素を意味し、この場合、前記炭化水素は飽和又は不飽和（しかしながら芳香族ではない）、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されていてもよい。このシクロアルキルのそれぞれの上位の一般構造への結合は、このシクロアルキル基のそれぞれ任意でかつ可能な環原子を介して行うことができる。このシクロアルキル基は、他の飽和、（部分的に）不飽和の、又は（複素）環式、芳香族若しくはヘテロ芳香族の環系と縮合されていてもよく、つまり、この環系は非置換であるか又はモノ又はポリ置換されているシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール又はヘテロアリールと縮合されていてもよい。このシクロアルキル基は、例えばアダマンチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル又はビスクロ[2.2.2]オクチルの場合のように、さらに1箇所もしくは数箇所架橋されていてもよい。有利に、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、アダマンチル、

10

【0023】

【化2】



20

【0024】

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルを含む群から選択される。

【0025】

「ヘテロサイクリル」又は「ヘテロシクロアルキル」の概念は、3～10個の、つまり3、4、5、6、7、8、9又は10個の環原子を有する脂肪族の飽和又は不飽和の（しかしながら芳香族ではない）シクロアルキルを含み、この場合、少なくとも1つ、場合により2つ又は3つの炭素原子は、O、S、N、NH及びN($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ - アルキル)、有利にN(CH_3)からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択されるヘテロ原子又はヘテロ原子基により置き換えられていて、この場合、この環原子は非置換であるか、又はモノ又はポリ置換されていてもよい。このヘテロサイクリルの上位の一般構造への結合は、このヘテロサイクリル基のそれぞれ任意でかつ可能な環原子を介して行うことができる。このヘテロサイクリル基は、他の飽和、（部分的に）不飽和の、又は（複素）環式、芳香族若しくはヘテロ芳香族の環系と、つまりシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール又はヘテロアリールと縮合されていてもよく、これらは非置換であるか又はモノ又はポリ置換されていてもよい。有利に、ヘテロサイクリル基は、アゼチジニル、アジリジニル、アゼパニル、アゾカニル、ジアゼパニル、ジチオラニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロピロリル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、ジヒドロインデニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリニル、ジヒドロイソインドリル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキシラニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピラニル、テトラヒドロピロリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロインドリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロピリドインドリル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロカルボリニル、テトラヒドロイソオキサゾロピリジニル、チアゾリジニル及びチオモルホリニルを有する群からなる。

30

40

【0026】

「アリール」の概念は、本発明の範囲内で、14個までの環原子を有する芳香族炭化水素、特にフェニル及びナフチルを意味する。それぞれのアリール基は、非置換であるか又

50

はモノ又はポリ置換されて存在していてもよく、その際、複数のアリール置換基は同じ又は異なることができ、かつそれぞれ前記アリールの任意でかつ可能な箇所にあることができる。このアリールの上位の一般構造への結合は、このアリール基のそれぞれ任意でかつ可能な環原子を介して行うことができる。このアリール基は、他の飽和、(部分的に)不飽和の、又は(複素)環式、芳香族若しくはヘテロ芳香族の環系で縮合されていてもよく、つまり、この環系は非置換であるか又はモノ又はポリ置換されているシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール又はヘテロアリールで縮合されていてもよい。縮合されたアリール基の例は、ベンゾジオキサニル及びベンゾジオキサニルである。有利に、アリールは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルを有する群から選択され、これらは、それぞれ非置換であるか又はモノ又はポリ置換されていてもよい。特に有利なアリールは、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されたフェニルである。

10

【0027】

「ヘテロアリール」の概念は、少なくとも1個、場合により2、3、4又は5個のヘテロ原子を含有する5又は6員の環式の芳香族基を表し、この場合、このヘテロ原子は、S、N又はOの群からそれぞれ相互に無関係に選択され、かつこのヘテロアリール基は非置換であるか又はモノ又はポリ置換されていてもよく、ヘテロアリールの置換の場合には、この複数の置換は同じ又は異なることができ、かつこのヘテロアリールのそれぞれ任意でかつ可能な箇所が存在することができる。この上位の一般構造への結合は、このヘテロアリール基のそれぞれ任意でかつ可能な環原子を介して行うことができる。このヘテロアリールは、14個までの環原子を有する二環式又は多環式の系の部分であることもでき、その際、この環系は、他の不飽和、(部分的に)飽和、(複素)環式又は芳香族又はヘテロ芳香族の環によって、つまりシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール又はヘテロアリールによって形成されていてもよく、この環は又非置換であるか又はモノ又はポリ置換されていてもよい。このヘテロアリール基は、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、キノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、フリル(フラニル)、イミダゾリル、イミダゾチアゾリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、ナフチリジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フタラジニル、ピラゾリル、ピリジニル(2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル)、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、プリニル、フェナジニル、チエニル(チオフェニル)、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル又はトリアジニルを有する群から選択されているのが有利である。特に、フリル、ピリジニル及びチエニルが有利である。

20

30

【0028】

「 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_8$ -アルキルを介して架橋されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル又はシクロアルキル」の表現は、本発明の範囲内で、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_8$ -アルキル及びアリール又はヘテロアリール又はヘテロサイクリル又はシクロアルキルは上記の定義された意味を有し、これらのアリール基又はヘテロアリール基又はヘテロサイクリル基又はシクロアルキル基は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル基又は $C_1 \sim C_8$ -アルキル基を介して、それぞれ上位の一般構造と結合されていることを意味する。このアルキル鎖は、全ての場合に、飽和又は不飽和の、分枝又は非分枝の、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されていてもよい。有利に、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_8$ -アルキルは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $-C$

40

50

H (C H ₃) - C H ₂ - C H (C H ₃) - 、 - C H (C H ₃) - C H (C H ₃) - C H ₂
 - 、 - C (C H ₃) ₂ - C H ₂ - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C (C H ₃) ₂ - C H ₂ - 、 - C
 H (C H ₂ C H ₃) - C H ₂ - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H (C H ₂ C H ₃) - C H ₂ - 、
 - C (C H ₃) ₂ - C H (C H ₃) - 、 - C H (C H ₂ C H ₃) - C H (C H ₃) - 、 -
 C (C H ₃) (C H ₂ C H ₃) - C H ₂ - 、 - C H (C H ₂ C H ₂ C H ₃) - C H ₂ - 、
 - C (C H ₂ C H ₂ C H ₃) - C H ₂ - 、 - C H (C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₃) - 、 - C
 (C H ₃) (C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₃) - 、 - C (C H ₂ C H ₃) ₂ - 、 - C H ₂ - (C H ₂
) ₄ - C H ₂ - 、 - C H = C H - 、 - C H = C H - C H ₂ - 、 - C (C H ₃) = C H ₂ -
 、 - C H = C H - C H ₂ - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H = C H - C H ₂ - 、 - C H = C H -
 C H = C H - 、 - C (C H ₃) = C H - C H ₂ - 、 - C H = C (C H ₃) - C H ₂ - 、 -
 C (C H ₃) = C (C H ₃) - 、 - C (C H ₂ C H ₃) = C H - 、 - C H = C H - C H ₂
 - C H ₂ - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H = C H ₂ - C H ₂ - C H ₂ - 、 - C H = C H = C H
 - C H ₂ - C H ₂ - 、 - C H = C H ₂ - C H - C H = C H ₂ - 、 - C C - 、 - C C -
 C H ₂ - 、 - C C - C H ₂ - C H ₂ - 、 - C C - C H (C H ₃) - 、 - C H ₂ - C
 C - C H ₂ - 、 - C C - C C - 、 - C C - C (C H ₃) ₂ - 、 - C C - C H ₂ -
 C H ₂ - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C C - C H ₂ - C H ₂ - 、 - C C - C C - C H ₂ -
 及び - C C - C H ₂ - C C - を含む群から選択される。

【 0 0 2 9 】

「 C ₂ ~ C ₈ - ヘテロアルキルを介して架橋されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロ
 サイクリル又はシクロアルキル」の表現は、本発明の範囲内で、 C ₂ ~ C ₈ - ヘテロアル
 キル及びアリール又はヘテロアリール又はヘテロサイクリル又はシクロアルキルが上記の
 定義された意味を有し、これらのアリール基又はヘテロアリール基又はヘテロサイクリル
 基又はシクロアルキル基は、 C ₂ ~ C ₈ - ヘテロアルキル基を介して、それぞれ上位の一
 般構造と結合されていることを意味する。前記ヘテロアルキル鎖は、全ての場合に、飽和
 又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されていてもよ
 い。 C ₂ ~ C ₈ - ヘテロアルキル基の末端の炭素原子が、ヘテロ原子又はヘテロ原子基に
 置き換えられている場合には、ヘテロアリール又はヘテロサイクリルの C ₂ ~ C ₈ - ヘテ
 ロアルキルのヘテロ原子又はヘテロ原子基への結合は、常にこのヘテロアリール又はヘテ
 ロサイクリルの炭素原子を介して行われる。この末端の炭素原子とは、この鎖の中で、そ
 れぞれ上位の一般構造から最も遠く離れている、 C ₂ ~ C ₈ - ヘテロアルキルの中の炭素
 原子であると解釈され、 C ₂ ~ C ₈ - ヘテロアルキルの末端の炭素原子が N (C H ₃) 基
 により置き換えられている場合、これは C ₂ ~ C ₈ - ヘテロアルキルの中で、上位の一般
 構造から最も遠く離れていて、アリール基又はヘテロアリール基又はヘテロサイクリル基
 又はシクロアルキル基と結合している。有利に、 C ₂ ~ C ₈ - ヘテロアルキルは、 - C H
₂ - N H - 、 - C H ₂ - N (C H ₃) - 、 - C H ₂ - O - 、 - C H ₂ - C H ₂ - N H - 、
 - C H ₂ - C H ₂ - N (C H ₃) - 、 - C H ₂ - C H ₂ - O - 、 - C H ₂ - C H ₂ - C H
₂ - N H - 、 - C H ₂ - C H ₂ - C H ₂ - N (C H ₃) - 、 - C H ₂ - C H ₂ - C H ₂ -
 O - 、 - C H ₂ - O - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H ₂ - O - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H ₂ -
 O - C H ₂ - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H ₂ - O - C H ₂ - C H ₂ - O - C H ₂ - 、 - C H
 = C H - O - C H ₂ - 、 - C H = C H - O - C H ₂ - C H ₂ - 、 = C H - O - C H ₂ - 、
 = C H - O - C H ₂ - C H ₂ - 、 = C H - C H ₂ - O - C H ₂ - C H ₂ - 、 = C H - C H
₂ - O - C H ₂ - 、 - C H ₂ - N H - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H ₂ - N H - C H ₂ - 、 -
 C H ₂ - C H ₂ - N H - C H ₂ - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H ₂ - N H - C H ₂ - C H ₂ -
 N H - C H ₂ - 、 - C H = C H - N H - C H ₂ - 、 - C H = C H - N H - C H ₂ - C H ₂ -
 、 - C H = C H - N (C H ₃) - C H ₂ - C H ₂ - 、 = C H - N H - C H ₂ - 、 = C H -
 N H - C H ₂ - C H ₂ - 、 = C H - C H ₂ - N H - C H ₂ - C H ₂ - 、 = C H - C H ₂ -
 N H - C H ₂ - 、 - C H ₂ - N (C H ₃) - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H ₂ - N (C H ₃)
 - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H ₂ - N (C H ₃) - C H ₂ - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H ₂ -
 N (C H ₃) - C H ₂ - C H ₂ - N (C H ₃) - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H ₂ - N H - C
 H ₂ - C H ₂ - O - C H ₂ - 、 - C H ₂ - C H ₂ - O - C H ₂ - C H ₂ - N H - C H ₂ -

10

20

30

40

50

、 - CH₂ - CH₂ - N(CH₃) - CH₂ - CH₂ - O - CH₂ - 、 - CH₂ - CH₂ - O - CH₂ - CH₂ - N(CH₃) - CH₂ - 、 - CH₂ - NH - CH₂ - O - CH₂ - 、 - CH₂ - O - CH₂ - NH - CH₂ - 、 - CH₂ - N(CH₃) - CH₂ - O - CH₂ - 、 - CH₂ - O - CH₂ - N(CH₃) - CH₂ - 、 - CH = CH - N(CH₃) - CH₂ - 、 = CH - N(CH₃) - CH₂ - CH₂ - 、 = CH - CH₂ - N(CH₃) - CH₂ - CH₂ - N(CH₃) - CH₂ - CH₂ - S - 、 - CH₂ - CH₂ - S - 、 - CH₂ - CH₂ - CH₂ - S - 、 - CH₂ - CH₂ - CH₂ - S(=O)₂ - 、 - CH₂ - CH₂ - S(=O)₂ - 、 - CH₂ - CH₂ - CH₂ - S(=O)₂ - 及び - CH₂ - CH₂ - CH₂ - S(=O)₂ - を有する群から選択される。

10

【0030】

「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「ヘテロサイクリル」及び「シクロアルキル」との関連で、「モノ又はポリ置換されている」の概念は、本発明の範囲内で、1つ若しくは複数の水素原子が、F; Cl; Br; I; CN; CF₃; =O; =NH; =C(NH₂)₂; NO₂; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OR⁰; -O-(C₁~C₈-アルキル)-O-; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; S(=O)₂N(R⁰)₂ からなる群から選択される置換基によりそれぞれ相互に無関係にモノ又はポリ置換、例えばジ(2)、トリ(3)又はテトラ(4)置換されていると解釈され、この場合、ポリ置換された基とは、異なる原子又は同じ原子が複数箇所、例えばジ、トリ又はテトラ置換されている、例えばCF₃又はCH₂CF₃のように同じC原子にトリ置換されているか、又はCH(OH)-CH=CH-CHCl₂の場合のように異なる箇所で置換されている。置換基は、場合によりさらにそれ自体がモノ又はポリ置換されていてもよい。この多重置換は、同じ又は異なる置換基で行われていてもよい。

20

30

【0031】

有利な「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「ヘテロサイクリル」及び「シクロアルキル」置換基は、F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; =O; =NH; R⁰; C(=O)(R⁰又はH); C(=O)O(R⁰又はH); C(=O)N(R⁰又はH)₂; OH; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-(C₁~C₈-アルキル)-OH; O-(C₁~C₈-アルキル)-O-C₁~C₈-アルキル; OCF₃; N(R⁰又はH)₂; N(R⁰又はH)-C(=O)-R⁰; N(R⁰又はH)-C(=O)-N(R⁰又はH)₂; SH; SCF₃; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰又はH)及びS(=O)₂-N(R⁰又はH)₂ からなる群から選択される。

40

【0032】

特に有利な「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「ヘテロサイクリル」及び「シクロアルキル」置換基は、F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; =O; C₁~C₈-アルキル; C₂~C₈-ヘテロアルキル; アリール; ヘテロアリール; C₃~C₁₀-シク

50

ロアルキル；ヘテロサイクリル； $C_1 \sim C_8$ - アルキル又は $C_2 \sim C_8$ - ヘテロアルキルを介して架橋されたアリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル又はヘテロサイクリル；CHO； $C(=O)C_1 \sim C_8$ - アルキル； $C(=O)$ アリール； $C(=O)$ ヘテロアリール； CO_2H ； $C(=O)O-C_1 \sim C_8$ - アルキル； $C(=O)O$ - アリール； $C(=O)O$ - ヘテロアリール； $CONH_2$ ； $C(=O)NH-C_1 \sim C_8$ - アルキル； $C(=O)N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ ； $C(=O)NH$ - アリール； $C(=O)N$ (アリール) $_2$ ； $C(=O)NH$ - ヘテロアリール； $C(=O)N$ (ヘテロアリール) $_2$ ； $C(=O)N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) (アリール)； $C(=O)N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) (ヘテロアリール)； $C(=O)N$ (ヘテロアリール) (アリール)；OH； $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル； OCF_3 ； $O-(C_1 \sim C_8$ - アルキル) - OH； $O-(C_1 \sim C_8$ - アルキル) - $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル； O - ベンジル； O - アリール； O - ヘテロアリール； $O-C(=O)C_1 \sim C_8$ - アルキル； $O-C(=O)$ アリール； $O-C(=O)$ ヘテロアリール； NH_2 ； $NH-C_1 \sim C_8$ - アルキル； $N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ ； $NH-C(=O)C_1 \sim C_8$ - アルキル； $N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) - $C(=O)C_1 \sim C_8$ - アルキル； $N(C(=O)C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ ； $NH-C(=O)$ - アリール； $NH-C(=O)$ - ヘテロアリール；SH； $S-C_1 \sim C_8$ - アルキル； SCF_3 ； S - ベンジル； S - アリール； S - ヘテロアリール； $S(=O)_2C_1 \sim C_8$ - アルキル； $S(=O)_2$ アリール； $S(=O)_2$ ヘテロアリール； $S(=O)_2OH$ ； $S(=O)_2O-C_1 \sim C_8$ - アルキル； $S(=O)_2O$ - アリール； $S(=O)_2O$ - ヘテロアリール； $S(=O)_2-NH-C_1 \sim C_8$ - アルキル； $S(=O)_2-NH$ - アリール；及び $S(=O)_2-NH-C_1 \sim C_8$ - ヘテロアリールからなる群から選択される。

【0033】

「アリール」及び「ヘテロアリール」との関連で、本発明の範囲内で、「モノ又はポリ置換された」とは、上記の環系の1つの原子又は場合により異なる原子の1つ若しくは複数の水素原子の一箇所又は複数箇所、例えば2、3又は4箇所が、 F ； Cl ； Br ； I ； NO_2 ； CF_3 ； CN ； R^0 ； $C(=O)H$ ； $C(=O)R^0$ ； CO_2H ； $C(=O)OR^0$ ； $CONH_2$ ； $C(=O)NHR^0$ ； $C(=O)N(R^0)_2$ ；OH； OR^0 ； $O-C(=O)-R^0$ ； $O-C(=O)-O-R^0$ ； $O-(C=O)-NH-R^0$ ； $O-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $O-S(=O)_2-R^0$ ； $O-S(=O)_2OH$ ； $O-S(=O)_2OR^0$ ； $O-S(=O)_2NH_2$ ； $O-S(=O)_2NHR^0$ ； $O-S(=O)_2N(R^0)_2$ ； NH_2 ； $NH-R^0$ ； $N(R^0)_2$ ； $NH-C(=O)-R^0$ ； $NH-C(=O)-O-R^0$ ； $NH-C(=O)-NH_2$ ； $NH-C(=O)-NH-R^0$ ； $NH-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $NR^0-C(=O)-R^0$ ； $NR^0-C(=O)-O-R^0$ ； $NR^0-C(=O)-NH_2$ ； $NR^0-C(=O)-NH-R^0$ ； $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$ ； $NH-S(=O)_2OH$ ； $NH-S(=O)_2R^0$ ； $NH-S(=O)_2OR^0$ ； $NH-S(=O)_2NH_2$ ； $NH-S(=O)_2NHR^0$ ； $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$ ； $NR^0-S(=O)_2OH$ ； $NR^0-S(=O)_2R^0$ ； $NR^0-S(=O)_2OR^0$ ； $NR^0-S(=O)_2NH_2$ ； $NR^0-S(=O)_2NHR^0$ ； $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$ ；SH； SR^0 ； $S(=O)R^0$ ； $S(=O)_2R^0$ ； $S(=O)_2OH$ ； $S(=O)_2OR^0$ ； $S(=O)_2NH_2$ ； $S(=O)_2NHR^0$ ； $S(=O)_2N(R^0)_2$ からなる群から選択される置換基によりそれぞれ相互に無関係に置換されていることと解釈され、その際、置換基は、場合によりそれ自体、モノ又はポリ置換されていてよい。この多重置換は、同じ置換基又は異なる置換基で行われる。

【0034】

有利な「アリール」及び「ヘテロアリール」置換基は、 F ； Cl ； Br ； I ； NO_2 ； CF_3 ； CN ； R^0 ； $C(=O)(R^0$ 又は $H)$ ； $C(=O)O(R^0$ 又は $H)$ ； $C(=O)N(R^0$ 又は $H)_2$ ；OH； OR^0 ； $O-C(=O)-R^0$ ； $O-(C_1 \sim C_8$ - アルキル) - $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル； OCF_3 ； $N(R^0$ 又は $H)_2$ ； $N(R^0$ 又は $H)-C(=O)-R^0$ ； $N(R^0$ 又は $H)-C(=O)-N(R^0$ 又は $H)_2$ ；SH； S

CF_3 ; SR^0 ; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2O(R^0$ 又は $H)$; $S(=O)_2-N$
(R^0 又は H)₂ である。

【0035】

特に有利な「アリール」及び「ヘテロアリール」置換基は、 F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; $C_1 \sim C_8$ -アルキル; 又は $C_2 \sim C_8$ -ヘテロアルキル; アリール; ヘテロアリール; $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル; ヘテロサイクリル; $C_1 \sim C_8$ -アルキル又は $C_2 \sim C_8$ -ヘテロアルキルを介して架橋されたアリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル又はヘテロサイクリル; CHO ; $C(=O)C_1 \sim C_8$ -アルキル; $C(=O)$ アリール; $C(=O)$ ヘテロアリール; CO_2H ; $C(=O)O-C_1 \sim C_8$ -アルキル; $C(=O)O$ -アリール; $C(=O)O$ -ヘテロアリール; $CONH_2$; $C(=O)NH-C_1 \sim C_8$ -アルキル; $C(=O)N(C_1 \sim C_8$ -アルキル)₂; $C(=O)NH$ -アリール; $C(=O)N$ (アリール)₂; $C(=O)NH$ -ヘテロアリール; $C(=O)N$ (ヘテロアリール)₂; $C(=O)N(C_1 \sim C_8$ -アルキル)(アリール); $C(=O)N(C_1 \sim C_8$ -アルキル)(ヘテロアリール); $C(=O)N$ (ヘテロアリール)(アリール); OH ; $O-C_1 \sim C_8$ -アルキル; OCF_3 ; $O-(C_1 \sim C_8$ -アルキル)- OH ; $O-(C_1 \sim C_8$ -アルキル)- $O-C_1 \sim C_8$ -アルキル; O -ベンジル; O -アリール; O -ヘテロアリール; $O-C(=O)C_1 \sim C_8$ -アルキル; $O-C(=O)$ アリール; $O-C(=O)$ ヘテロアリール; NH_2 ; $NH-C_1 \sim C_8$ -アルキル; $N(C_1 \sim C_8$ -アルキル)₂; $NH-C(=O)C_1 \sim C_8$ -アルキル; $N(C_1 \sim C_8$ -アルキル)- $C(=O)C_1 \sim C_8$ -アルキル; $N(C(=O)C_1 \sim C_8$ -アルキル)₂; $NH-C(=O)$ -アリール; $NH-C(=O)$ -ヘテロアリール; SH ; $S-C_1 \sim C_8$ -アルキル; SCF_3 ; S -ベンジル; S -アリール; S -ヘテロアリール; $S(=O)_2C_1 \sim C_8$ -アルキル; $S(=O)_2$ アリール; $S(=O)_2$ ヘテロアリール; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2O-C_1 \sim C_8$ -アルキル; $S(=O)_2O$ -アリール; $S(=O)_2O$ -ヘテロアリール; $S(=O)_2-NH-C_1 \sim C_8$ -アルキル; $S(=O)_2-NH$ -アリール; $S(=O)_2-NH-C_1 \sim C_8$ -ヘテロアリールからなる群から選択される。

10

20

【0036】

本発明による化合物は、置換基により、例えば R^1 、 R^2 及び R^3 (第1世代の置換基) により定義され、この置換基はそれ自体場合により置換されている (第2世代の置換基) により定義され、この置換基はそれ自体新たに置換されていてもよい (第3世代の置換基)。例えば $R^3 = R^0$ 、その際、 $R^0 =$ アリール (第1世代の置換基) である場合、このアリールはそれ自体、例えば NHR^0 により置換されていてもよく、その際、 $R^0 = C_1 \sim C_{10}$ -アルキル (第2世代の置換基) である。このことから、官能基アリール- $NHC_1 \sim C_{10}$ -アルキルが生じる。 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキルは、次いでそれ自体新たに、例えば Cl (第3世代の置換基) により置換されていてもよい。このことから、次いで全体として官能基アリール- $NHC_1 \sim C_{10}$ -アルキル- Cl が生じる。

30

【0037】

有利な実施態様の場合に、この第3世代の置換基は新たに置換されることはできず、つまり、第4世代の置換基は存在しない。

40

【0038】

他の有利な実施態様の場合に、この第2世代の置換基は新たに置換されることはできず、つまり、第3世代の置換基はすでに存在しない。換言すると、この実施態様の場合に、例えば一般式(1)の場合に、 $R^0 \sim R^7$ の官能基は、それぞれ場合により置換されていてもよく、それぞれの置換基はそれ自体新たに置換されることができない。

【0039】

1つの分子中の1種の基、例えば基 R^0 が複数存在する場合、多様な置換基についてのこの基は、それぞれ異なる意味を有する: 例えば $R^1 = R^0$ でも、 $R^2 = R^0$ でもあり、 R^1 についての R^0 は、アリール、及び R^2 についての R^0 は、 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキルを表す。

50

【0040】

いくつかの場合に、本発明による化合物は、アリアル基又はヘテロアリアル基を表す又は有する置換基により定義されていて、これらの基はそれぞれ非置換であるか又はモノ又はポリ置換されているか、又はこれらの基が結合する1つ又は複数の環原子としての炭素原子又はヘテロ原子と一緒に環、例えばアリアル又はヘテロアリアルを形成し、これらは非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている。このアリアル基又はヘテロアリアル基も、こうして形成された芳香族環系も、場合によりそれぞれ飽和又は不飽和の $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル又はヘテロサイクリルで、つまり $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、シクロペンチル又はヘテロサイクリル、例えばモルホリニルと縮合されていてもよく、その際、この縮合された $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル基又はヘテロサイクリル基はそれぞれ自体それぞれ非置換であるか又はモノ又はポリ置換されていてもよい。

10

【0041】

いくつかの場合に、本発明による化合物は、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル基又はヘテロサイクリル基を表す又は有する置換基により定義されていて、これらの基はそれぞれ非置換であるか又はモノ又はポリ置換されているか、又はこれらの基が結合する1つ又は複数の環原子としての炭素原子又はヘテロ原子と一緒に環、例えば $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル又はヘテロアリアルを形成し、これらは非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている。この $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル基又はヘテロサイクリル基並びに形成された脂肪族環系は、場合によりアリアル又はヘテロアリアルと縮合されていてもよく、つまりアリアル、例えばフェニル又はヘテロアリアル、例えばピリジルと縮合されていてもよく、その際、こうして縮合されたアリアル基又はヘテロアリアル基は、それぞれ自体非置換であるか又はモノ又はポリ置換されていてもよい。

20

【0042】

いくつかの場合に、本発明による化合物は基によって定義され、その2つの置換基の中では、一般的な表現「(「置換基1」又は「置換基2」又は「置換基3」)」により記載されている。この表現は、「置換基1」及び「置換基2」及び「置換基3」は、これらの基の中で全ての可能な組み合わせで出現できることを意味する。例えば、1つの基の中の「(R^0 又はH)」の表現は、 R^0 及びHがその基の中でそれぞれ可能な組み合わせで存在できることを意味する。例えば、基「 $N(R^0 \text{ 又は } H)_2$ 」は、「 NH_2 」、「 NHR^0 」及び「 $N(R^0)_2$ 」を表すことができる。「 $N(R^0)_2$ 」の場合のように、 R^0 が1つの基の中で複数存在する場合、 R^0 はそれぞれ次の同じ又は異なる意味を有する：「 $N(R^0)_2$ 」のこの例の場合、 R^0 は例えば2つはアリアルを表し、それにより官能基「 $N(\text{アリアル})_2$ 」が生じるか又は R^0 は、1つがアリアルで、もう1つは $C_1 \sim C_{10}$ -アルキルを表し、それにより官能基「 $N(\text{アリアル})(C_1 \sim C_{10}\text{-アルキル})$ 」が生じる。

30

【0043】

本発明の範囲内で、式中使用された

【0044】

【化3】



40

【0045】

の記号は、それぞれ上位の一般構造との対応する基の結合を表す。

【0046】

生理学的に許容される酸と形成される塩の概念とは、本発明の範囲内で、それぞれの有効物質と、生理学的に、特にヒト及び/又は哺乳動物に適用する際に許容される無機酸若しくは有機酸との塩であると解釈される。特に、塩酸塩が有利である。生理学的に許容される塩の例は次のものである：塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、サッカリン酸、モノメチルセバシン酸、5-オキソ-プロリン、ヘキサ

50

- 1 - スルホン酸、ニコチン酸、2 -、3 - 又は 4 - アミノ安息香酸、2, 4, 6 - トリメチル - 安息香酸、 γ - リポ酸、アセチルグリシン、馬尿酸、リン酸及び / 又はアスパラギン酸。特に、クエン酸及び塩酸が有利である。

【0047】

カチオン又は塩基と生理学的に許容される塩は、アニオンとしてのそれぞれの化合物と、生理学的に、特にヒト及び / 又は哺乳類に適用する場合に許容性である少なくとも1種の、有利に無機のカチオンとの塩である。特に有利なのは、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩、並びにアンモニウム塩、特に(一)又は(二)ナトリウム塩、(一)又は(二)カリウム塩、マグネシウム塩又はカルシウム塩である。

【0048】

本発明による化合物の有利な実施態様の場合に、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; R^0 ; $C(=O)(R^0$ 又は $H)$; $C(=O)O(R^0$ 又は $H)$; $C(=O)N(R^0$ 又は $H)_2$; OH ; OR^0 ; $O-(C_1 \sim C_8$ - アルキル) - OH ; $O-(C_1 \sim C_8$ - アルキル) - $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル; OCF_3 ; $O-C(=O)-R^0$; $N(R^0$ 又は $H)_2$; $N(R^0$ 又は $H)-C(=O)-R^0$; $N(R^0$ 又は $H)-C(=O)-N(R^0$ 又は $H)_2$; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2O(R^0$ 又は $H)$ 及び $S(=O)_2-N(R^0$ 又は $H)_2$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される。

【0049】

有利に、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ相互に無関係に、 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; $C(=O)H$; $C(=O)-OH$; $C(=O)NH_2$; $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $C(=O)C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $C(=O)O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $O-C(=O)-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $C(=O)NH-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $C(=O)N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ 、 $NH-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ 、 $NH-C(=O)C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) - $C(=O)C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $S-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $S(=O)_2C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $S(=O)_2O-C_1 \sim C_8$ - アルキル (これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 O - メチル及び OH からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている); OH ; OCF_3 ; SH ; SCF_3 ; $S(=O)_2OH$; NH_2 ; $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル又はヘテロサイクリル (これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換である); ベンジル、フェニル、ピリジル又はチエニル (これらはそれぞれ非置換であるか又は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 NH_2 、 CN 、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 CF_3 、 OH 、 OCF_3 、 $C(=O)-OH$ 、 SCF_3 及び $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ、2つ又は3つの置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている) からなる群から選択される。

【0050】

特に有利に、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ相互に無関係に、 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; CH_2CF_3 ; $C(=O)-OH$; $C(=O)NH_2$; SH ; SCF_3 ; $S(=O)_2OH$; NH_2 ; OCF_3 ; OH ; $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $NH-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ (これらはそれぞれ飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、 O - メチル及び OH からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ、2つ又は3つの置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている); $C(=O)C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $C(=O)O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $O-C(=O)-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $C(=O)NH-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $C(=O)N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ 、 $NH-C(=O)C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) - $C(=O)C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $N(C(=O)C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ 、 $S-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $S(=O)_2O-C_1 \sim C_8$ - アルキル (これらはそれぞれ、飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であ

10

20

30

40

50

る) ; $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル (これは飽和で、非置換である) ; ピロリジニル、ピペリジニル、4 - メチルピペラジニル、ピペラジニル又はモルホリニル (これらはそれぞれ非置換である) ; ベンジル、フェニル又はピリジル (これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、CN、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $O - C_1 \sim C_8$ - アルキル、 CF_3 、OH及び OCF_3 からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ、2つ又は3つの置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている) からなる群から選択される。

【0051】

さらに特に有利に、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ相互に無関係に、H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; メチル ; エチル ; n - プロピル ; i s o - プロピル ; シクロプロピル ; n - ブチル ; sec - ブチル ; tert - ブチル ; CH_2CF_3 ; $C(=O)$ - メチル ; $C(=O)$ - エチル ; $C(=O)$ - OH ; $C(=O)$ - O - メチル ; $C(=O)$ - O - エチル ; $C(=O)$ - NH_2 ; $C(=O)$ - N (メチル) $_2$; $C(=O)$ - N (エチル) $_2$; $C(=O)$ - NH - メチル ; $C(=O)$ - NH - エチル ; $C(=O)$ - N (メチル) (エチル) ; OH ; O - メチル ; O - エチル ; O - (CH_2) $_2$ - O - CH_3 ; O - (CH_2) $_2$ - OH ; OCF_3 ; O - $C(=O)$ - メチル ; O - $C(=O)$ - エチル ; NR^aR^b (この場合、 R^a 及び R^b は、それぞれ相互に無関係に、H、メチル、エチル、(CH_2) $_2$ - O - CH_3 及び (CH_2) $_2$ - OH からなる群から選択されるか又は R^a 及び R^b は、これらが結合している窒素原子と一緒に、ピロリジニル、ピペリジニル、4 - メチルピペラジニル又はモルホリニルを形成する) ; $NHC(=O)$ - メチル ; $NHC(=O)$ - エチル ; SH ; SCF_3 ; S - メチル ; S - エチル ; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2O$ - メチル ; ベンジル、フェニル、ピリジル (これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、CN、メチル、エチル、 CF_3 、OH、O - メチル及び OCF_3 からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ、2つ又は3つの置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている) からなる群から選択される。

10

20

【0052】

特に、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ相互に無関係に、H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; メチル ; エチル ; $C(=O)$ - メチル ; O - メチル ; O - (CH_2) $_2$ - O - CH_3 ; OCF_3 ; O - $C(=O)$ - メチル ; NH - $C(=O)$ - メチル ; N (メチル) $_2$; モルホリニル ; S - メチル ; SCF_3 ; ベンジル及びフェニルからなる群から選択され、これらはそれぞれ非置換である。

30

【0053】

本発明のさらに特に有利な実施態様の場合に、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ相互に無関係に、H、F、Cl、 CF_3 及び OCF_3 からなる群から選択される。

【0054】

本発明による化合物のさらに有利な実施態様の場合に、置換基 R^5 は、H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; R^0 ; $C(=O)$ (R^0 又は H) ; $C(=O)O$ (R^0 又は H) ; $C(=O)N$ (R^0 又は H) $_2$; N (R^0 又は H) $_2$; N (R^0 又は H) - $C(=O)$ - R^0 ; N (R^0 又は H) - $C(=O)$ - N (R^0 又は H) $_2$; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2O$ (R^0 又は H) ; $S(=O)_2$ - N (R^0 又は H) $_2$ からなる群から選択される。

40

【0055】

本発明による化合物のさらに有利な実施態様の場合に、置換基 R^5 は、H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; R^0 ; $C(=O)$ (R^0 又は H) ; $C(=O)O$ (R^0 又は H) ; $C(=O)N$ (R^0 又は H) $_2$; OR^0 ; - O - ($C_1 \sim C_8$ - アルキル) - OH ; O - ($C_1 \sim C_8$ - アルキル) - O - $C_1 \sim C_8$ - アルキル ; OCF_3 ; O - $C(=O)$ - R^0 ; N (R^0 又は H) $_2$; N (R^0 又は H) - $C(=O)$ - R^0 ; N (R^0 又は H) - $C(=O)$ - N (R^0 又は H) $_2$; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2O$ (R^0 又は H) ; $S(=O)_2$ - N (R^0 又は H) $_2$ からなる群から選択される。

50

【0056】

有利に、置換基 R^5 は、H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; C (= O) H ; C (= O) - OH ; C (= O) - NH_2 ; $C_1 \sim C_8$ - アルキル、O - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、C (= O) $C_1 \sim C_8$ - アルキル、C (= O) O - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、O - C (= O) - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、C (= O) NH - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、C (= O) N ($C_1 \sim C_8$ - アルキル)₂、NH - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、N ($C_1 \sim C_8$ - アルキル)₂、NH - C (= O) $C_1 \sim C_8$ - アルキル、N ($C_1 \sim C_8$ - アルキル) - C (= O) $C_1 \sim C_8$ - アルキル、S - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、S (= O)₂ $C_1 \sim C_8$ - アルキル、S (= O)₂ O - $C_1 \sim C_8$ - アルキル (これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O - メチル及びOHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1個又は複数の置換基でモノ又はポリ置換されている) ; OCF_3 ; SH ; SCF_3 ; S (= O)₂ OH ; NH_2 ; $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル又はヘテロサイクリル (これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換である) ; ベンジル、フェニル、ピリジル又はチエニル (これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 NH_2 、CN、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、O - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 CF_3 、OH、 OCF_3 、C (= O) - OH、 SCF_3 及び S (= O)₂ OH からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1個、2個又は3個の置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている) からなる群から選択される。

10

【0057】

特に有利に、置換基 R^5 は、H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; CH_2CF_3 ; C (= O) - OH ; C (= O) - NH_2 ; SH ; SCF_3 ; S (= O)₂ OH ; NH_2 ; OCF_3 ; $C_1 \sim C_8$ - アルキル、O - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、NH - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、N ($C_1 \sim C_8$ - アルキル)₂ (これらはそれぞれ飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、O - メチル及びOHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択された1つ又は複数の置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている) ; C (= O) $C_1 \sim C_8$ - アルキル、C (= O) O - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、O - C (= O) - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、C (= O) NH - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、C (= O) N ($C_1 \sim C_8$ - アルキル)₂、NH - C (= O) $C_1 \sim C_8$ - アルキル、N ($C_1 \sim C_8$ - アルキル) - C (= O) $C_1 \sim C_8$ - アルキル、N (C (= O) $C_1 \sim C_8$ - アルキル)₂、S - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、S (= O)₂ O - $C_1 \sim C_8$ - アルキル (これらはそれぞれ飽和で、分枝又は非分枝で、非置換である) ; $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル (これは飽和で、非置換である) ; ピロリジニル、ピペリジニル、4 - メチルピペラジニル、ピペラジニル又はモルホリニル (これらはそれぞれ非置換である) ; ベンジル、フェニル又はピリジル (これらはそれぞれ、F、Cl、Br、I、CN、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、O - $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 CF_3 、OH 及び OCF_3 からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択された1つ、2つ又は3つの置換基によりモノ、ジ又はトリ置換されている) からなる群から選択される。

20

30

【0058】

さらに特に有利に、置換基 R^5 は、H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; メチル ; エチル ; n - プロピル ; iso - プロピル ; シクロプロピル ; n - ブチル ; sec - ブチル ; tert - ブチル ; CH_2CF_3 ; C (= O) - メチル ; C (= O) - エチル ; C (= O) - OH ; C (= O) - O - メチル ; C (= O) - O - エチル ; C (= O) - NH_2 ; C (= O) - N (メチル)₂ ; C (= O) - N (エチル)₂ ; C (= O) - NH - メチル ; C (= O) - NH - エチル ; C (= O) - N (メチル) (エチル) ; O - メチル ; O - エチル ; O - $(CH_2)_2$ - O - CH_3 ; O - $(CH_2)_2$ - OH ; OCF_3 ; O - C (= O) - メチル ; O - C (= O) - エチル ; NR^aR^b (その際、 R^a 及び R^b は、それぞれ、H、メチル、エチル、 $(CH_2)_2$ - O - CH_3 、 $(CH_2)_2$ - OH、C (= O) - メチル、C (= O) - エチルからなる群から相互に無関係に選択されるか、又は R^a 及び R^b は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジニル、4 - メチルピペラジニル又はモルホリニルを形成する) ; SH ; SCF_3

40

50

; S - メチル; S - エチル; S (= O)₂ OH; S (= O)₂ O - メチル; ベンジル (これは非置換であるか又は F、Cl、Br、I、CN、メチル、エチル、CF₃、OH、O - メチル及び OCF₃ からなる群から相互に無関係に選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている) からなる群から選択される。

【0059】

特に、置換基 R⁵ は、H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; メチル; エチル; - CH₂ - O - メチル、C (= O) - メチル; O - メチル; O - (CH₂)₂ - O - CH₃; OCF₃; O - C (= O) - メチル; NH - C (= O) - メチル; N (メチル)₂; モルホリニル; S - メチル; SCF₃; 非置換のベンジルからなる群から選択される。

10

【0060】

本発明のさらに特に有利な実施態様の場合に、R⁵ は、メチル、OMe 又は - CH₂ O - メチルである。

【0061】

さらに有利な実施態様の場合に、置換基 R⁶ は、

C₁ ~ C₁₀ - アルキル又は C₂ ~ C₁₀ - ヘテロアルキル (これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、= O、C (= O) - OH、OCF₃、NH₂、S (= O)₂ OH、SH、SCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、NH - C₁ ~ C₈ - アルキル、N (C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択された 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OH 及び OCF₃ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択された 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記の C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、C₁ ~ C₈ - アルキル、OH、= O、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、NH₂、NH - C₁ ~ C₈ - アルキル、及び N (C₁ ~ C₈ - アルキル)₂ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択された 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい);

20

30

C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル又はヘテロサイクリル又は C₁ ~ C₈ - アルキルを介して若しくは C₂ ~ C₈ - ヘテロアルキルを介して架橋された C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル又はヘテロサイクリル (これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、= O、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、C (= O) - OH、CF₃、NH₂、NH (C₁ ~ C₈ - アルキル)、N (C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃、S (= O)₂ OH、ベンジル、フェニル、ピリジル及びチエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、C (= O) - OH、CF₃、NH₂、NH (C₁ ~ C₈ - アルキル)、N (C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃ 及び S (= O)₂ OH からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される 1 つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく;

40

及び、その際、場合により、上記アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、= O、C (= O) - OH、OCF₃、NH₂、S (= O)₂ OH、SH、SCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、NH - C₁ ~ C₈ - アルキル、N (C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される 1 つ若

50

しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O-C₁~C₈-アルキル、OH及びOCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記のC₃~C₁₀-シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、C₁~C₈-アルキル、OH、=O、O-C₁~C₈-アルキル、OCF₃、NH₂、NH-C₁~C₈-アルキル、及びN(C₁~C₈-アルキル)₂からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい)；

アリール又はヘテロアリール又はC₁~C₈-アルキルを介して若しくはC₂~C₈-ヘテロアルキルを介して架橋されたアリール又はヘテロアリール(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁~C₈-アルキル、OCF₃、C₁~C₈-アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁~C₈-アルキル)、N(C₁~C₈-アルキル)₂、SH、S-C₁~C₈-アルキル、SCF₃、S(=O)₂OH、ベンジル、フェニル、ピリジル及びチエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは、それぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁~C₈-アルキル、OCF₃、C₁~C₈-アルキル、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁~C₈-アルキル)、N(C₁~C₈-アルキル)₂、SH、S-C₁~C₈-アルキル、SCF₃及びS(=O)₂OHからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく；

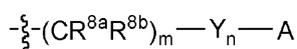
及び、その際、場合により、上記アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O)-OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁~C₈-アルキル、O-C₁~C₈-アルキル、S-C₁~C₈-アルキル、NH-C₁~C₈-アルキル、N(C₁~C₈-アルキル)₂、C₃~C₁₀-シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O-C₁~C₈-アルキル、OH及びOCF₃からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記のC₃~C₁₀-シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、C₁~C₈-アルキル、OH、=O、O-C₁~C₈-アルキル、OCF₃、NH₂、NH-C₁~C₈-アルキル、及びN(C₁~C₈-アルキル)₂からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい)を表す。

【0062】

さらに有利な実施態様の場合に、置換基R⁶は、次の部分構造(T1)を表し

【0063】

【化4】



(T1)

【0064】

式中、

R^{8a}及びR^{8b}は、それぞれ相互に無関係に、H；F；Cl；Br；I；NO₂；CF₃；CN；OH；OCF₃；NH₂；C₁~C₄-アルキル、O-C₁~C₄-アルキ

10

20

30

40

50

ル、 $\text{NH}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{-アルキル})_2$ を表し、これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 $\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、OH及び OCF_3 ； $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ -シクロアルキル又はヘテロサイクリル（これらはそれぞれ、飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、OH、=O、 $\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、 OCF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、及び $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{-アルキル})_2$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている）からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている、

mは、0、1、2、3又は4を表し；

Yは、O又は NR^9 を表し、

この場合、 R^9 は、H； $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル（これは飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、OH、 $\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、 OCF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、及び $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{-アルキル})_2$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている）；又は $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ -シクロアルキル（これは飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、OH、 $\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、 OCF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、及び $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{-アルキル})_2$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている）を表し；

nは、0又は1を表し、

但し、mが0を表す場合に、nは1を表さないものとし；

Aは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル（これは飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、=O、 $\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{-アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{-アルキル})_2$ 、SH、 $\text{S}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、 SCF_3 及び $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている）； $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ -シクロアルキル又はヘテロサイクリル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル、 OCF_3 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル、 $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8\text{-アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8\text{-アルキル})_2$ 、SH、 $\text{S}-\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル、 SCF_3 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、ベンジル、フェニル、ピリジル及びチエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは、それぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル、 OCF_3 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル、 $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8\text{-アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8\text{-アルキル})_2$ 、SH、 $\text{S}-\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル、 SCF_3 及び $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてよい）；アリール又はヘテロアリール（これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル、 OCF_3 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル、 $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8\text{-アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8\text{-アルキル})_2$ 、SH、 $\text{S}-\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル、 SCF_3 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、ベンジル、フェニル、ピリジル及びチエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは、それぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル、 OCF_3 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル、 $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8\text{-アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8\text{-アルキル})_2$ 、SH、 $\text{S}-\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ -アルキル、 SCF_3 及び $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換さ

10

20

30

40

50

れていてもよい)を表す。

【0065】

有利に、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ相互に無関係に、H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CH_2CF_3 ; CN ; OH ; OCF_3 、 NH_2 ; $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $O-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $O-C_1 \sim C_4$ - アルキル - OH、 $O-C_1 \sim C_4$ - アルキル - OC H_3 、 $NH-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $N(C_1 \sim C_4$ - アルキル) $_2$ (これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換である) ; $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル (これは飽和又は不飽和で、非置換又は、F、Cl、Br、I、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、OH、 $O-C_1 \sim C_4$ - アルキルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)を表し；

m は、0、1、2、3又は4を表し；

Y は、O又は NR^9 を表し、

その際、 R^9 は、H ; $C_1 \sim C_4$ - アルキル (これは飽和又は不飽和、非置換である) ; 又は $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル (これは飽和又は不飽和、非置換である)を表し；

n は、0又は1を表し；

但し、mが0を表す場合に、nは1を表さないものとし；

A は、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル (これは飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 OCF_3 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4$ - アルキル)、 $N(C_1 \sim C_4$ - アルキル) $_2$ 、 SCF_3 からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている) ; $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル又はヘテロサイクリル (これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4$ - アルキル)、 $N(C_1 \sim C_4$ - アルキル) $_2$ 、 SCF_3 からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている) ; アリアル又はヘテロアリアル (これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4$ - アルキル)、 $N(C_1 \sim C_4$ - アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、ベンジル、フェニル及びピリジルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、ベンジル、フェニル又はピリジルは、それぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4$ - アルキル)、 $N(C_1 \sim C_4$ - アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 SCF_3 及び $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)を表す。

【0066】

特に有利に、 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ相互に無関係に、H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; メチル ; エチル ; n - プロピル ; iso - プロピル ; シクロプロピル ; n - ブチル ; sec - ブチル ; tert - ブチル ; CH_2CF_3 ; OH ; O - メチル ; O - エチル ; $O-(CH_2)_2-O-CH_3$; $O-(CH_2)_2-OH$; OCF_3 ; NH_2 ; NH - メチル ; $N(メチル)_2$; NH - エチル ; $N(エチル)_2$; 又は $N(メチル)(エチル)$ を表し；

m は、1、2又は3を表し；

n は0を表し；及び

A は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル (これは飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、OH、 $O-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 OCF_3 及び CF_3 からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又

10

20

30

40

50

はポリ置換されている) ; 飽和で、非置換の $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル ; フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル (これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4$ - アルキル)、 $N(C_1 \sim C_4$ - アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている) を表す。

【0067】

さらに特に有利に、 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ相互に無関係に H ; F ; Cl ; Br ; I ; メチル ; エチル ; n - プロピル ; iso - プロピル ; n - ブチル ; sec - ブチル ; tert - ブチル ; OH ; O - メチル ; O - エチル ; $O-(CH_2)_2-O-CH_3$; 又は $O-(CH_2)_2-OH$ を表す。

10

【0068】

m は、1、2 又は 3 を表し ;

n は 0 を表し ; 及び

A は、メチル ; エチル ; n - プロピル ; iso - プロピル ; n - ブチル ; sec - ブチル ; tert - ブチル ; シクロプロピル ; シクロブチル ; シクロペンチル ; シクロヘキシル ; シクロヘプチル ; アダマンチル ; ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル ; ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル ; フェニル、ピリジル、チエニルを表し、これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4$ - アルキル)、 $N(C_1 \sim C_4$ - アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 SCF_3 及び $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている。

20

【0069】

特に有利な実施態様の場合に、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ相互に無関係に、H を表し、

m は 1 を表し、

n は 0 を表し及び

A は、フェニル、ピリジル又はチエニルを表し、これらはそれぞれ、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4$ - アルキル)、 $N(C_1 \sim C_4$ - アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_1 \sim C_4$ - アルキル、 SCF_3 及び $S(=O)_2OH$ からなる群から選択される1つの置換基で、0、1、2 又は 3 箇所置換されている。

30

【0070】

n = 0 の場合に、 R^6 について部分構造 (T - 1) から、部分構造 (T 1 - 1) が生じる :

【0071】

【化5】



40

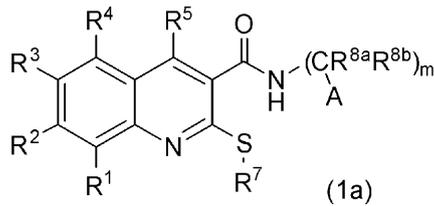
(T1-1)

【0072】

次の一般式 (1 a) の本発明による化合物が特に有利である。

【0073】

【化6】



【0074】

更に有利な実施態様の場合に、置換基 R^7 は、

$C_1 \sim C_{10}$ -アルキル又は $C_2 \sim C_{10}$ -ヘテロアルキル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、CN、OH、 $=O$ 、 $C(=O)-OH$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $S(=O)_2OH$ 、SH、 SCF_3 、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $O-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $S-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $NH-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C_8-アルキル)_2$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択された1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 $O-C_1 \sim C_8$ -アルキル、OH及び OCF_3 からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択された1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記の $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、OH、 $=O$ 、 $O-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_1 \sim C_8$ -アルキル、及び $N(C_1 \sim C_8-アルキル)_2$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択された1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい）；

$C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル又はヘテロサイクリル又は $C_1 \sim C_8$ -アルキルを介して若しくは $C_2 \sim C_8$ -ヘテロアルキルを介して架橋された $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル又はヘテロサイクリル（これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $=O$ 、 $O-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_8-アルキル)$ 、 $N(C_1 \sim C_8-アルキル)_2$ 、SH、 $S-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_8-アルキル)$ 、 $N(C_1 \sim C_8-アルキル)_2$ 、SH、 $S-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく；

及び、その際、場合により、上記アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、CN、OH、 $=O$ 、 $C(=O)-OH$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $S(=O)_2OH$ 、SH、 SCF_3 、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $O-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $S-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $NH-C_1 \sim C_8$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C_8-アルキル)_2$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 $O-C_1 \sim C_8$ -アルキル、OH及び OCF_3 からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記の $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル、OH、

= O、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、NH₂、NH - C₁ ~ C₈ - アルキル、及び N (C₁ ~ C₈ - アルキル)₂ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい) ;

アリール又はヘテロアリール又は C₁ ~ C₈ - アルキルを介して若しくは C₂ ~ C₈ - ヘテロアルキルを介して架橋されたアリール又はヘテロアリール (これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、C (= O) - OH、CF₃、NH₂、NH (C₁ ~ C₈ - アルキル)、N (C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃、S (= O)₂ OH、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されて 10

いて、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは、それぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、C (= O) - OH、CF₃、NH₂、NH (C₁ ~ C₈ - アルキル)、N (C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、SH、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、SCF₃ 及び S (= O)₂ OH からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく ;

及び、その際、場合により、上記アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、= O、C (= O) - OH、OCF₃、NH₂、S (= O)₂ OH、SH、SCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、NH - C₁ ~ C₈ - アルキル、N (C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群から相互に無関係に選択される1つ若しくは 20

複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OH 及び OCF₃ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記の C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、C₁ ~ C₈ - アルキル、OH、= O、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、NH₂、NH - C₁ ~ C₈ - アルキル、及び N (C₁ ~ C₈ - アルキル)₂ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは 30

複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい) を表す。

【0075】

有利に R⁷ は、

C₁ ~ C₈ - アルキル又は C₂ ~ C₈ - ヘテロアルキル (これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、= O、C (= O) - OH、OCF₃、NH₂、S (= O)₂ OH、SH、SCF₃、C₁ ~ C₈ - アルキル、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、S - C₁ ~ C₈ - アルキル、NH - C₁ ~ C₈ - アルキル、N (C₁ ~ C₈ - アルキル)₂、C₃ ~ C₈ - シクロアルキル又は C₃ ~ C₈ - ヘテロサイクリルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択された1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OH 及び OCF₃ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択された1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記の C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、C₁ ~ C₈ - アルキル、OH、= O、O - C₁ ~ C₈ - アルキル、OCF₃、NH₂、NH - C₁ ~ C₈ - アルキル、及び N (C₁ ~ C₈ - アルキル)₂ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択された1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい) ;

C₃ ~ C₈ - シクロアルキル又は C₃ ~ C₈ - ヘテロサイクリル又は C₁ ~ C₆ - アルキルを介して若しくは C₂ ~ C₆ - ヘテロアルキルを介して架橋された C₃ ~ C₈ - シク 40

10

20

30

40

50

ロアルキル又は $C_3 \sim C_8$ - ヘテロサイクリル、(これらはそれぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、=O、 $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_8$ - アルキル)、 $N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは、それぞれ非置換

10

であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_8$ - アルキル)、 $N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく；及び、その際、場合により、上記アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、CN、OH、=O、 $C(=O)-OH$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $S(=O)_2OH$ 、SH、 SCF_3 、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $S-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $NH-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル及び $C_3 \sim C_8$ - ヘテロサイクリルからなる群から相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、OH及び OCF_3 からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上記の $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、OH、=O、 $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_1 \sim C_8$ - アルキル、及び $N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい) 及び

20

アリール又はヘテロアリール又は $C_1 \sim C_6$ - アルキルを介して若しくは $C_2 \sim C_6$ - ヘテロアルキルを介して架橋されたアリール又はヘテロアリール(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_8$ - アルキル)、 $N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルからなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていて、その際、ベンジル、フェニル、ピリジル、チエニルは、それぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 OCF_3 、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_8$ - アルキル)、 $N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ 、SH、 $S-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 SCF_3 及び $S(=O)_2OH$ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく；

30

40

及び、その際、場合により、上記アルキル鎖又はヘテロアルキル鎖は、それぞれ分枝又は非分枝で、飽和又は不飽和で、非置換であるか、F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、CN、OH、=O、 $C(=O)-OH$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $S(=O)_2OH$ 、SH、 SCF_3 、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $S-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $NH-C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $N(C_1 \sim C_8$ - アルキル) $_2$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル及びヘテロサイクリルからなる群から相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、その際、上記のアルキル基は、それぞれ飽和又は不飽和で、分枝又は非分枝で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 $O-C_1 \sim C_8$ - アルキル、OH及び OCF_3 からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよく、かつその際、上

50

記の $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル又はヘテロサイクリルは、それぞれ飽和又は不飽和で、非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、OH、=O、O- $C_1 \sim C_8$ - アルキル、OCF₃、NH₂、NH- $C_1 \sim C_8$ - アルキル、及びN($C_1 \sim C_8$ - アルキル)₂ からなる群からそれぞれ相互に無関係に選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されていてもよい)を表す。

【0076】

特に有利に、R⁷ は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、2-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチル-シクロプロピル、メチル-シクロブチル、メチル-シクロペンチル、メチル-シクロヘキシル、エチル-シクロプロピル、エチル-シクロブチル、エチル-シクロペンチル、エチル-シクロヘキシル(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、OCF₃、SCF₃、CF₃、及びOC₁~ C_8 - アルキルからなる群から選択された1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)；又はフェニル、ベンジル又はフェネチル(これらはそれぞれ非置換であるか又は、F、Cl、Br、I、OCF₃、SCF₃、CF₃、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、OC₁~ C_8 - アルキル及びCNからなる群から選択される1つ若しくは複数の置換基でモノ又はポリ置換されている)；からなる群から選択される。

10

【0077】

さらに特に有利に、R⁷ は、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル又はシクロプロピルを表す。

20

【0078】

次の群

1 2 - (ペンチルチオ) - N - (2-チエニルメチル) - 3 - キノリン - カルボキサミド；

2 3 - [[3 - [オキシ - (2-チエニルメチルアミノ)メチル] - キノリル] チオ] プロパン酸 - メチルエステル；

3 2 - (3-シクロヘキシルプロピルチオ) - N - (2-チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド；

4 2 - (3-フェニルプロピルチオ) - N - (2-チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド；

30

5 2 - [2 - (フェニルスルホニル)エチルチオ] - N - (2-チエニル - メチル) - 3 - キノリンカルボキサミド；

6 2 - [3 - (4-フルオロフェニル)プロピルチオ] - N - (2-チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド；

7 2 - (エチルチオ) - N - (2-チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド；

8 2 - [2 - (フェニルスルホニル)エチルチオ] - N - (2-チエニル - メチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド；

9 2 - [2 - (フェニルスルホニル)エチルチオ] - N - (2-チエニルメチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド；

40

10 2 - [2 - (フェニルスルホニル)エチルチオ] - N - (2-チエニルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド，

11 2 - (ペンチルチオ) - N - (2-チエニルメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド；

12 2 - (エチルチオ) - N - (2-チエニルメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド；

13 N - (2-チエニルメチル) - 2 - [2 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] スルホニルエチルチオ] - 3 - キノリンカルボキサミド；

14 2 - (エチルチオ) - N - (2-チエニルメチル) - 7 - (トリフルオロメチル)

50

- 3 - キノリンカルボキサミド ;
- 15 2 - (ペンチルチオ) - N - (2 - チエニルメチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
- 16 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル)スルホニルエチルチオ] - N - (2 - チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
- 17 2 - [2 - (p - トリルスルホニル)エチルチオ] - N - (2 - チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
- 18 2 - [2 - (p - トリルチオ)エチルチオ] - N - (2 - チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
- 19 2 - [2 - (フェニルスルホニル)エチルチオ] - N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ; 10
- 20 2 - [3 - (p - トリル)プロピルチオ] - N - (2 - チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
- 21 2 - [2 - (フェニルチオ)エチルチオ] - N - (2 - チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
- 22 2 - [2 - (フェニルスルホニル)エチルチオ] - N - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
- 23 2 - [2 - (フェニルスルホニル)エチルチオ] - N - (3 , 3 - ジメチルブチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
- 24 2 - [2 - [(4 - フルオロフェニル)チオ]エチルチオ] - N - (2 - チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ; 20
- 25 N - (3 , 3 - ジメチルブチル) - 2 - (エチルチオ) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;
- 26 3 - (3 - (チオフエン - 2 - イルメチルカルバモイル) - 6 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - イルチオ)プロパン酸メチルエステル ;
- 27 3 - (3 - (チオフエン - 2 - イルメチルカルバモイル) - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 2 - イルチオ)プロパン酸メチルエステル ;
- 28 N - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 29 N - (シクロヘプチル - メチル) - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ; 30
- 31 N - [(3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 32 N - [(2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 33 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - N - [(3 , 4 , 5 - トリフルオロ - フェニル) - メチル] - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 34 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - N - [(2 , 4 , 5 - トリフルオロ - フェニル) - メチル] - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 35 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (ピリジン - 4 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ; 40
- 36 N - [(4 - tert - ブチル - フェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 37 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (3 - メチル - ブチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 38 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - N - [[3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - メチル] - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 39 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - フェネチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド ;
- 40 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (3 - フェニル - プロピル) - 7 - (50

- トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 4 1 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (ピリジン - 2 - イル - メチル) - 7
- (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 4 2 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (ピリジン - 3 - イル - メチル) - 7
- (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 4 3 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (ナフタレン - 2 - イル - メチル) - 7
- (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 4 4 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (チアゾール - 2 - イル - メチル) - 7
- (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 4 5 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - ([1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 10
- 4 7 N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 2 - (イソプロピルスルファニル) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 4 8 2 - (シクロペンチルスルファニル) - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 4 9 2 - (ブチルスルファニル) - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 5 0 N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 2 - (ペンチルスルファニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 5 1 N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - プロピルスルファニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 20
- 5 2 2 - (シクロヘキシルスルファニル) - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 5 3 N - (2 - シクロペンチル - エチル) - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 5 4 N - (3 - シクロペンチル - プロピル) - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 5 5 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - N - [[4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - メチル] - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 5 6 N - [(3 - tert - ブチル - フェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 30
- 5 7 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (4 - メチル - ペンチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 5 8 2 - ベンジルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 5 9 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 6 0 2 - エチルスルファニル - N - [(5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 6 1 N - [(3 , 4 - ジメチル - フェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 40
- 6 2 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - N - [[4 - (トリフルオロメチルスルファニル) - フェニル] - メチル] - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 6 3 N - (シクロヘキシル - メチル) - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 6 4 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 6 5 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - プロピル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 50

- 66 N - ブチル - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 67 2 - エチルスルファニル - N - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 68 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - ペンチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 69 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - [(5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 70 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - [(4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 10
- 71 N - [(5 - クロル - チオフェン - 2 - イル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 72 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (2 - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 73 N - (5 - ピシクロ [2.2.1] ヘブチル - メチル) - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 74 N - ベンジル - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 75 2 - エチルスルファニル - N - [(2 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 20
- 76 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 77 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 78 N - [(2 - クロルフェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 79 N - [(3 - クロルフェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 80 N - [(4 - クロルフェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 30
- 81 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (o - トリル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 82 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (m - トリル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 83 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (p - トリル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 84 2 - エチルスルファニル - N - [(2 - メトキシフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 85 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - メトキシフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 40
- 86 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - メトキシフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 87 N - [(3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - メチル] - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 88 4 - メチル - 2 - メチルスルファニル - N - (チオフェン - 2 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 89 2 - (tert - ブチルスルファニル) - 4 - メチル - N - (チオフェン - 2 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 90 N - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - 2 - エチルスルファニル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 50

- 9 1 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (チオフェン - 2 - イル - メチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 9 2 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 9 3 2 - (tert - ブチルスルファニル) - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 9 4 2 - (tert - ブチルスルファニル) - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 9 5 7 - tert - ブチル - 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド 10
- 9 6 7 - tert - ブチル - 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 9 7 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 7 - メトキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 9 8 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 7 - メトキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 9 9 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 , 6 - ジメチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 1 0 0 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 , 6 - ジメチル - キノリン - 3 - カルボキサミド 20
- 1 0 1 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 6 - メトキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 1 0 2 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 6 - メトキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 1 0 3 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 1 0 4 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 1 0 5 2 - エチルスルファニル - 7 - フルオロ - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド 30
- 1 0 6 2 - エチルスルファニル - 7 - フルオロ - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 1 0 7 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 , 7 - ジメチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 1 0 8 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 , 7 - ジメチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 1 0 9 2 - エチルスルファニル - 6 , 7 - ジフルオロ - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 1 1 0 2 - エチルスルファニル - N - (フラン - 2 - イル - メチル) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 40
- 1 1 1 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - [(5 - メチル - フラン - 2 - イル) - メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 1 1 3 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - ヒドロキシフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 1 1 4 N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 2 - メチルスルファニル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 1 1 5 N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 2 - メチルスルファニル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
- 1 1 6 2 - エチルスルファニル - 6 - フルオロ - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド 50

1 1 7 2 - エチルスルファニル - 6 - フルオロ - N - [(4 - フルオロフェニル) - メ
 チル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 1 8 2 - エチルスルファニル - 6 , 7 - ジフルオロ - N - [(3 - フルオロフェニル
) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 1 9 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - ヒドロキシフェニル) - メチル] - 4 -
 メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 2 0 2 - エチルスルファニル - 8 - フルオロ - N - [(3 - フルオロフェニル) - メ
 チル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 2 1 2 - エチルスルファニル - 8 - フルオロ - N - [(4 - フルオロフェニル) - メ
 チル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド 10
 1 2 3 2 - エチルスルファニル - 5 - フルオロ - N - [(3 - フルオロフェニル) - メ
 チル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 2 4 2 - エチルスルファニル - 5 - フルオロ - N - [(4 - フルオロフェニル) - メ
 チル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 2 5 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 5 - メ
 トキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 2 6 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 5 - メ
 トキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 2 7 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 5 - ヒ
 ドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド 20
 1 2 8 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 6 - ヒ
 ドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 2 9 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 7 - ヒ
 ドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 3 3 7 - ジメチルアミノ - 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル
) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 3 4 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メ
 チル - 7 - モルホリン - 4 - イル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 3 5 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メ
 チル - 7 - モルホリン - 4 - イル - キノリン - 3 - カルボキサミド 30
 1 3 6 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メ
 チル - 8 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 3 7 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メ
 チル - 8 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 3 8 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 8 - メ
 トキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 3 9 2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 8 - メ
 トキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 4 0 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 8 - ヒ
 ドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド 40
 1 4 1 7 - ジメチルアミノ - 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル
) - メチル] - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 4 2 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メ
 チル - 7 - (トリフルオロメチルオキシ) - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 4 3 4 - エチル - 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチ
 ル] - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
 1 4 4 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - イ
 ソプロピル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド
 からなる化合物又はその生理学的に許容される塩が特に有利である。

【 0 0 7 9 】

本発明による置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミド並びにそれぞれ相応する酸、塩基、塩及び溶媒和物は、医薬中の製剤学的有効物質として適している。

【0080】

従って、本発明の他の主題は、一般式(1)(式中、基 $R^1 \sim R^7$ は上記の意味を有する)の少なくとも1種の本発明による置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミド並びに場合により1種又は数種の製剤学的に許容された助剤を含有する医薬である。

【0081】

本発明による医薬は、少なくとも1種の本発明による化合物の他に、場合により適当な添加剤及び/又は助剤、並びに担持剤、充填剤、溶剤、希釈剤、着色剤及び/又は結合剤を含有し、かつ液状の医薬剤形として注射溶液、滴剤又は液剤の形態に、半固体の医薬剤形として顆粒剤、錠剤、ペレット、パッチ、カプセル、プラスター/スプレープラスター又はエアゾールの形態に加工することができる。この助剤等の選択並びにその使用されるべき量は従って、前記医薬が、経口、経口的、腸管外、静脈内、腹腔内、皮内、筋肉内、点鼻、パッカル、直腸又は局所、例えば皮膚、粘膜又は目に対して適用されるかどうかにより依存する。経口適用のために、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、顆粒剤、滴剤、液剤及びシロップ剤の形態の調製物が適しており、腸管外、局所及び吸入適用のために、溶液、懸濁液、容易に再構築可能な乾燥調製物並びにスプレー剤が適している。場合により皮膚浸透を促進する薬剤の添加下で、デポー剤、溶解した形態又はプラスターの形態の本発明による化合物は、適当な経皮適用調製物である。経口又は経皮適用することができる調製剤形は、それぞれ本発明による化合物を遅延放出することができる。本発明による化合物は、腸管外の長時間デポー剤形、例えばインプラント又はインプラントされたポンプの形で適用することができる。原則として、本発明による医薬に、当業者に公知の他の有効物質が添加されていてもよい。

10

20

【0082】

この本発明による医薬は、KCNQ2/3-チャンネルに影響を及ぼすために適しており、かつアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用、特にアゴニスト作用により優れている。

【0083】

有利に、本発明による医薬は、少なくとも部分的にKCNQ2/3-チャンネルにより媒介される障害又は疾患の治療のために適している。

30

【0084】

有利に、本発明による医薬は、痛み、有利に急性痛、慢性痛、神経障害性痛、筋肉性痛及び炎症性痛からなる群から選択される痛み；てんかん、尿失禁、不安状態、依存症、躁病、双極性障害、偏頭痛、認識疾患、失調症と関連する運動障害及び/又は尿失禁からなる群から選択される1種又は数種の疾患の治療のために適している。

【0085】

特に有利に、本発明による医薬は、痛み、特に有利に慢性痛、神経障害性痛、炎症性痛及び筋肉性痛の治療のために適している。

【0086】

さらに、本発明による医薬は、有利にてんかんの治療のために適している。

40

【0087】

本発明の他の主題は、少なくとも部分的にKCNQ2/3-チャンネルにより媒介される障害又は疾患の治療のための医薬を製造するための、少なくとも1種の本発明による置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミド並びに場合により1種又は数種の製剤学的に許容された助剤の使用である。

【0088】

痛み、有利に急性痛、慢性痛、神経障害性痛、筋肉性痛及び炎症性痛から選択される痛み；てんかん、尿失禁、不安状態、依存症、躁病、双極性障害、偏頭痛、認識障害、失調症と関連する運動障害及び/又は尿失禁を治療するための医薬を製造するための、少なく

50

とも1種の本発明による置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミド並びに場合により1種若しくは数種の製剤学的に許容された助剤の使用が有利である。

【0089】

特に、痛みの治療のための、更に特に慢性痛、神経障害性痛、炎症性痛及び筋肉性痛の治療のための医薬を製造するための、少なくとも1種の本発明による置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミド並びに場合により1種若しくは数種の製剤学的に許容された助剤の使用が有利である。

【0090】

さらに特に、てんかんの治療のための医薬の製造のための、少なくとも1種の本発明による置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミド並びに場合により1種又は数種の製剤学的に許容された助剤の使用が有利である。

10

【0091】

本発明の他の主題は、少なくとも部分的にKCNQ2/3-チャンネルにより媒介される障害又は疾患を治療するための、少なくとも1種の本発明による置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミド並びに場合により1種又は数種の製剤学的に許容された助剤である。

【0092】

本発明の他の主題は、痛み、有利に急性痛、慢性痛、神経障害性痛、筋肉性痛及び炎症性痛から選択される痛み；てんかん、尿失禁、不安状態、依存症、躁病、双極性障害、偏頭痛、認識障害、失調症と関連する運動障害及び/又は尿失禁を治療するための、少なくとも1種の本発明による置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミド並びに場合により1種若しくは数種の製剤学的に許容された助剤である。

20

【0093】

特に、痛みの治療のための、更に特に慢性痛、神経障害性痛、炎症性痛及び筋肉性痛の治療のための、少なくとも1種の本発明による置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミド並びに場合により1種若しくは数種の製剤学的に許容された助剤が有利である。

【0094】

特に、てんかんを治療するための、少なくとも1種の本発明による置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミド並びに場合により1種若しくは数種の製剤学的に許容された助剤も有利である。

30

【0095】

痛みに対するこの作用は、例えばベネットモデル若しくはチュングモデルで示すことができる (Bennett, G.J.及びXie, Y.K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain 1988, 33(1), 87-107; Kim, S.H.及びChung, J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain 1992, 50(3), 355-363)。てんかんに対するこの有効性は、例えばDBA/2マウスモデル (De Sarro et al. 著, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2001, 363, 330-336) において確認することができる。

40

【0096】

有利に、本発明による置換された2-メルカプト-キノリン-3-カルボキサミドは、最高で10 μ M又は最高で5 μ M、特に最高で3 μ M又は最高で2 μ M、さらに有利に最高で1.5 μ M又は最高で1 μ M、最も有利に最高で0.8 μ M又は最高で0.5 μ M、殊に最高で0.4 μ M又は最高で0.2 μ MのEC₅₀値を有する。EC₅₀値の測定方法は、当業者に公知である。有利に、このEC₅₀値の測定は、蛍光分析により行われ、特に有利に「薬理学的試験」に記載されたように行われる。

【0097】

本発明の他の主題は、本発明による置換された2-メルカプトキノリン-3-カルボキサミドの製造方法である。

50

【0098】

次に記載する反応において使用される薬品及び反応成分は市場で入手することができるか、又はそれぞれ当業者に公知の通常の方法により製造することができる。

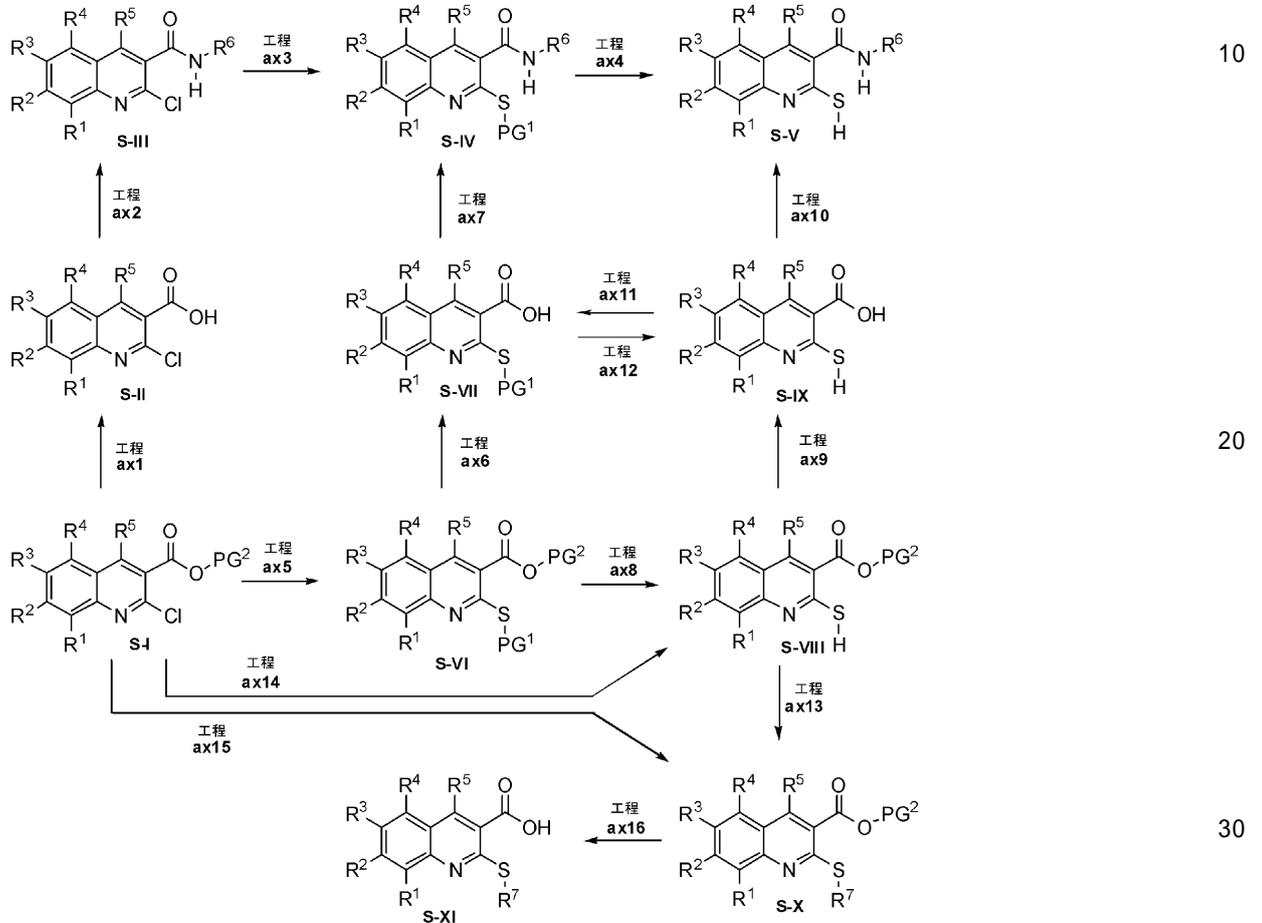
【0099】

一般的反応式

反応式 1 :

【0100】

【化7】



【0101】

工程 a x 1、a x 6、a x 9 及び a x 16 において、保護されたエステル S - I 又は S - V I 又は S - V I I I 又は S - X の保護基 P G ² (これは例えば tert - ブチル基又はベンジル基である) を、エステル分解の当業者に公知の方法を用いて、場合により酸又は塩基の存在下で分解し、S - I、S - V I、S - V I I I 又は S - X を、カルボン酸 S - I I 又は S - V I I 又は S - I X 又は S - X I に変換することができる。

【0102】

工程 a x 2、a x 7 及び a x 10 において、このカルボン酸 S - I I 又は S - V I I 又は S - I X を、当業者に周知の方法を用いて、相応するアミド S - I I I 又は S - I V 又は S - V に変換することができる。この場合、S - I I 又は S - V I I 又は S - I X は、例えばまず適切な塩素化剤、例えば塩化チオニルを用いて、酸塩化物に反応させ、これを、引き続き、場合により塩基の存在下で、第 1 級アミン R ⁶ - N H ₂ を用いてアミド S - I I I 又は S - I V 又は S - V に反応させることができる。これとは別に、S - I I 又は S - V I I 又は S - I X を、適切なカップリング試薬、例えば H A T U 又は C D I の存在下で、場合により塩基の添加下で、第 1 級アミン R ⁶ - N H ₂ と反応させることができる。

【0103】

工程 a x 3 及び a x 5 において、この保護基 P G ¹ により保護されたチオール S - I V

10

20

30

40

50

及び S - V I を、2 - クロロ - キノリン S - I I I 及び S - I から出発して当業者に周知の方法で生成させることができ、例えば相応するチオール P G ¹ - S H を用いたアルキル化により i p s o 置換で、場合により塩基の存在下で、チオエーテル S - I V 及び S - V I にすることができる。

【 0 1 0 4 】

工程 a x 4、a x 8 及び a x 1 2 において、例えばチオエーテルとして保護されたチオール S - I V 又は S - V I 又は S - V I I を、場合により酸又は塩基の存在下で、保護基 P G ¹ の分解により、チオール S - V 又は S - V I I I 又は S - I X に変換することができる。

【 0 1 0 5 】

工程 a x 1 1 において、このチオール S - I X を、当業者に周知の方法を用いて、保護基 P G ¹ により保護されたチオール官能基を有する S - V I I I に変換することができる。この場合、チオール S - I X は、例えば、場合により塩基の存在下で、アルキルハロゲン化物 P G ¹ - H a l の使用によりアルキル化することができる。

【 0 1 0 6 】

工程 a x 1 3 において、このチオール S - V I I I を、相応するチオエーテル S - X に、当業者に周知の方法を用いて変換することができる。この場合、チオール S - V I I I は、例えば、場合により塩基の存在下で、アルキルハロゲン化物 R ⁷ - H a l の使用によりアルキル化することができる。

【 0 1 0 7 】

工程 a x 1 4 において、2 - クロロ - キノリン S - I を、当業者に公知の方法を用いて、例えばチオール、例えば 3 - メルカプトプロパン酸エチルエステルを用いた置換により、まず相応するチオエーテルに変換し、このチオエーテルを引き続き、場合により酸又は塩基の存在下で分解して、チオール S - V I I I にすることができる。

【 0 1 0 8 】

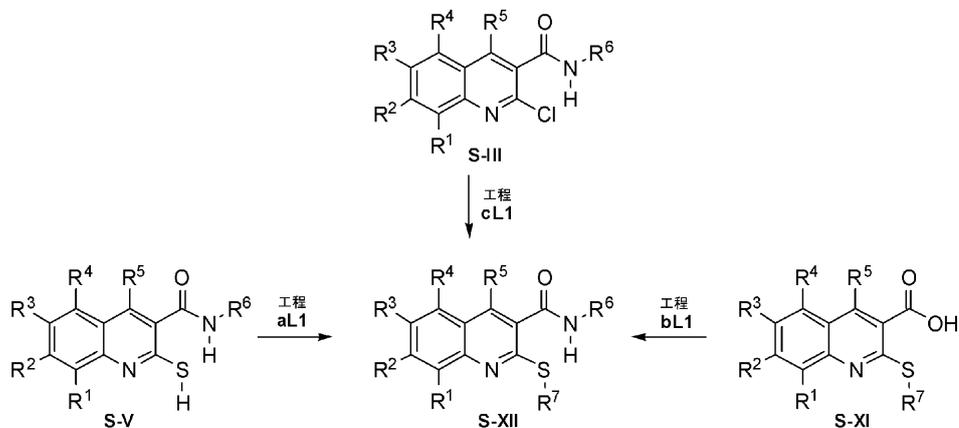
工程 a x 1 5 において、このチオエーテル S - X は、2 - クロロ - キノリン S - I から出発して、当業者に周知の方法を用いて、例えば、場合により塩基の存在下で、相応するチオール R ⁷ - S H を用いてそれぞれアルキル化することにより i p s o 置換で生成することができる。

【 0 1 0 9 】

反応式 2 :

【 0 1 1 0 】

【 化 8 】



【 0 1 1 1 】

工程 a L 1 において、このチオール S - V を、相応するチオエーテル S - X I I に、当業者に周知の方法を用いて変換することができる。この場合、チオール S - V は、例えば、場合により塩基の存在下で、アルキルハロゲン化物 R ⁷ - H a l の使用によりアルキル化することができる。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 2 】

工程 b L 1 において、このカルボン酸 S - X I を、当業者に周知の方法を用いて、相応するアミド S - X I I に反応させることができる。この場合、S - X I は、例えばまず適切な塩素化剤、例えば塩化チオニルを用いて、酸塩化物に反応させ、引き続き、場合により塩基の存在下で第 1 級アミン R⁶ - NH₂ を用いてアミド S - X I I に反応させることができる。これとは別に、S - X I を、適切なカップリング試薬、例えば H A T U 又は C D I の存在下で、場合により塩基の添加下で、第 1 級アミン R⁶ - NH₂ と反応させることができる。

【 0 1 1 3 】

工程 c L 1 において、このチオエーテル S - X I I は、2 - クロロ - キノリン S - I I I から出発して、当業者に周知の方法を用いて、例えば、場合により塩基の存在下で、相応するチオール R⁷ - S H を用いてそれぞれアルキル化することにより i p s o 置換で生成することができる。

10

【 0 1 1 4 】

これらの反応工程 a x 1 ~ a x 1 6 及び a L 1、b L 1 及び c L 1 を実施するための当業者に周知の方法は、有機化学の基本図書、例えば J. March 著, Advanced Organic Chemistry, Wiley & Sons, 6th edition, 2007; F. A. Carey, R. J. Sundberg 著, Advanced Organic Chemistry, Parts A and B, Springer, 5th edition, 2007); 共同著者, Compendium of Organic Synthetic Methods, Wiley & Sons から推知することができる。さらに、他の方法並びに文献参照は、周知のデータベース、例えば Elsevier 社 (Amsterdam, NL) の Reaxys (登録商標) データベース又は American Chemical Society (Washington, US) の SciFinder (登録商標) データベースによることができる。

20

【 0 1 1 5 】

合成の記載省略記号

A c O H	酢酸	
a q .	水性	
ブライン	飽和 N a C l 水溶液	
B u L i	ブチルリチウム	
d	日	30
D C M	ジクロロメタン	
D I P E A	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	
E E	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
g e s .	飽和	
h	時間	
H A T U	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ホスファート	
L s g .	溶液	
m / z	質量対電荷の比率	40
M	モル	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
M S	質量スペクトル分析	
N / A	使用不可能	
N E t ₃	トリエチルアミン	
R G	レチガビン	
R T	室温 23 ± 7	
S C	シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー	50

THF テトラヒドロフラン

v v 体積比率

詳細には記載されていない全ての出発材料は、市場で入手可能（提供元は、例えばMDL社（San Ramon, US）のSymyx（登録商標）Available Chemicalsデータベースでサーチすることができる）であるか、又はこの合成は専門文献に既に正確に記載されている（実験的手法は例えばElsevier社（Amsterdam, NL）のReaxys（登録商標）データベースでサーチすることができる）か、又は当業者に公知の方法により製造することができる。

【0116】

カラムクロマトグラフィー（SC）のための固定相として、シリカゲル60（0.040~0.063mm）を使用した。

10

【0117】

全ての中間生成物及び実施例化合物の分析的特性決定は、¹H-NMR-分光分析を用いて行った。さらに、全ての実施例化合物及び選択された中間生成物について、質量分析調査（MS、[M+H]⁺についてm/zの表示）を実施した。

【0118】

中間生成物の合成

中間生成物VVV01の合成：2-クロロ-N-(チオフェン-2-イルメチル)キノリン-3-カルボキサミド

2-クロロキノリン-3-カルボン酸2.1g（10.0mmol）の塩化チオニル（60ml）中の溶液を85に2時間加熱した。引き続き、過剰量の塩化チオニルを真空中で除去した。この残留物をDCM（60ml）で収容し、この溶液を0に冷却し、引き続きNEt₃ 4.0ml（30.0mmol）及びチオフェン-2-メチルアミン1.03ml（10.0mmol）を添加した。室温で90分間攪拌した後で、EEで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液で洗浄した。この水相をEEで抽出した。この合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物のSC（ヘキサン/EE 4:1）により、2-クロロ-N-(チオフェン-2-イルメチル)キノリン-3-カルボキサミド1.44g（4.8mmol、48%）が得られた。

20

【0119】

中間生成物VVV02の合成：2-メルカプト-N-(チオフェン-2-イルメチル)キノリン-3-カルボキサミド

ナトリウム600mg（26.1mmol）を、ゆっくりとMeOH（500ml）に添加した。引き続き、3-[[3-[オキソ-(2-チエニルメチルアミノ)メチル]-2-キノリル]-チオ]プロパン酸-メチルエステル（実施例2）1.16g（3.0mmol）のMeOH（60ml）中の溶液を、室温で添加した。次いで、この反応溶液を70で1時間加熱した。室温に冷却した後、真空中で濃縮した。この残留物を水に収容し、この溶液をEEで洗浄した。次いで、濃塩酸でpH3に酸性化した。この生じた沈殿物を濾別し、乾燥した。この場合、2-メルカプト-N-(チオフェン-2-イルメチル)キノリン-3-カルボキサミド805mg（2.7mmol、90%）が得られた。

30

【0120】

中間生成物VVV03の合成：2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸

ジソプロピルアミン1.54ml（11.0mmol）のTHF（38ml）中の溶液を、0に冷却した。この温度で、n-BuLi 6.9ml（ヘキサン中で1.6M、11.0mmol）を滴加し、引き続き-78で30分間攪拌した。次いで、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キノリン2.31g（10.0mmol）のTHF（12ml）中の溶液を-78で滴加し、-78でさらに30分間攪拌した。引き続き、この反応混合物を、細かく砕いたドライアイスに注いだ。室温に温めた後に、真空中で濃縮し、残留物を水で収容した。1NのNaOH水溶液で塩基性に調節し、次いでエーテルで洗浄した。その後、10%の水性塩酸で酸性に調節し、EEで抽出した。この有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留

40

50

物として、2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)キノリン - 3 - カルボン酸 198 mg (0.7 mmol, 72%) が得られた。

【0121】

中間生成物 V V V 04 の合成：2 - (2 - (フェニルスルホニル)エチルチオ) - 6 - (トリフルオロ - メチル)キノリン - 3 - カルボン酸

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)キノリン - 3 - カルボン酸 (前駆体 V V V 03) 827 mg (1.0 mmol) のアセトン (3 ml) 中の溶液に、 K_2CO_3 206 mg (1.5 mmol) 及び 2 - (フェニルスルホニル)エタンチオール 303 mg (1.5 mmol) を添加し、70 で 5 時間加熱した。次いで濾別し、濾液を真空中で濃縮した。この残留物を水に溶かし、1 N 塩酸で酸性にした。次いで、E E で抽出し、この有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物の晶析 (DCM / ヘキサン) により、2 - (2 - (フェニル - スルホニル)エチルチオ) - 6 - (トリフルオロメチル)キノリン - 3 - カルボン酸 316 mg (0.7 mmol, 72%) が得られた。

10

【0122】

中間生成物 V V V 05 の合成：2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

3 - (2 - アセチル - 5 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ) - 3 - オキソプロパン酸 - エチルエステル 1.7 g (5.36 mmol) の EtOH (16 ml) 中の溶液に、水素化ナトリウム 235 mg (鉍油中 60%、5.89 mmol) を還流下で加熱し、室温でさらに 16 時間撹拌した。引き続き、AcOH 1.34 ml (6.70 mmol) を添加し、E E (30 ml) 及びブライン (10 ml) で希釈した。この相を分離し、この有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物の晶析 (E E) により、2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 920 mg (3.07 mmol, 57%) が得られた。

20

【0123】

中間生成物 V V V 06 の合成：2 - クロロ - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (前駆体 V V V 05) 4.3 g (14.4 mmol) を、 $POCl_3$ 13.3 ml (144.1 mmol) と一緒に 100 で 2 時間加熱した。室温に冷却した後、真空中で濃縮した。残留物として、2 - クロロ - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 4.5 g (14.2 mmol, 98%) が得られた。

30

【0124】

中間生成物 V V V 07 の合成：2 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルチオ) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

3 - メルカプト - プロピオン酸メチルエステル 360 mg (3.0 mmol) の DMF (8 ml) 中の溶液に、0 で、カリウム - tert - ブチレート 336 mg (3.0 mmol) を添加し、0 で 30 分間撹拌した。次いで、2 - クロロ - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 953 mg (3.0 mmol) を添加し、この反応溶液をゆっくりと 50 に温め、この温度で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、水で希釈し、E E で抽出した。この有機相を、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物の SC (ヘキサン / E E 9 : 1) により、2 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピルチオ) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 625 mg (1.5 mmol, 50%) が得られた。

40

【0125】

中間生成物 V V V 08 の合成：2 - (エチルチオ) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボン酸

50

ナトリウム 400 mg (17.4 mmol) を、ゆっくりと MeOH (50 ml) に添加し、この溶液を室温で5分間攪拌した。引き続き、2-(3-エトキシ-3-オキソプロピルチオ)-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(前駆体 VVV07) 800 mg (2.0 mmol) の MeOH (10 ml) 中の溶液を、室温で添加した。次いで、この反応溶液を 70 で30分間加熱した。室温に冷却した後、1-ヨードエタン 488 μ l (6.0 mmol) を添加し、室温で2時間攪拌した。その後で真空中で濃縮し、残留物を EE に収容した。これを水で洗浄し、この水相を EE で抽出した。この合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物として、2-(エチルチオ)-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボン酸 391 mg (1.2 mmol, 62%) が得られ、これをさらに精製することなしにさらに反応させた。

10

【0126】

中間生成物 VVV17 の合成：2-クロロ-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド

a) 2-クロロ-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボニルクロリドの合成

2-ヒドロキシ-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボン酸-エチルエステル(VVV05) 50 g (55.3 mmol) を、POCl₃ 51 ml (553.1 mmol) と一緒に 100 で2時間加熱した。引き続き、トルエン(10 ml) を添加し、この混合物を 60 で10分間攪拌し、その後で真空中で濃縮した。この残留物を水に収容し、EE で抽出した。この有機相を、1MのNaHCO₃ 水溶液、水及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物として、2-クロロ-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボニルクロリド 12.6 g (40.9 mmol, 74%) が得られ、これをさらに精製することなしにさらに反応させた。

20

【0127】

b) 2-クロロ-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミドの合成

2-クロロ-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボニルクロリド 6.0 g (19.5 mmol) のジオキサソ(35 ml) 中の溶液に、室温で3-フルオロ-ベンジルアミン 2.9 g (23.4 mmol) の溶液を滴加した。引き続き、室温で60分間攪拌し、次いで水でクエンチした。この反応溶液を EE で抽出し、この有機相を 1MのNH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物の晶析(EE)により、2-クロロ-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド 6.4 g (16.1 mmol, 83%) が得られた。

30

【0128】

中間生成物 VVV22 の合成：7-tert-ブチル-2-エチルスルファニル-4-メチル-キノリン-3-カルボン酸

a) 3-(2-アセチル-5-tert-ブチルフェニルアミノ)-3-オキソプロパン酸エチルエステルの合成

1-(2-アミノ-4-tert-ブチルフェニル)エタノン 200 mg (1.0 mmol) のDCM (20 ml) 中の溶液に、NEt₃ 160 μ l (1.15 mol) を添加し、0 に冷却した。この温度で、3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチルエステル 170 μ l (1.4 mmol) を添加し、引き続き室温で2時間攪拌した。その後水で希釈し、DCM で抽出した。この有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物のSC(ヘキサソ/EE 19:1)により、3-(2-アセチル-5-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-オキソプロパン酸エチルエステル 190 mg (0.62 mmol, 60%) が得られた。

40

【0129】

50

b) 7 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成

3 - (2 - アセチル - 5 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - 3 - オキソプロパン酸エチルエステル 190 mg (0.62 mmol) の EtOH (2 ml) 中の溶液に、水素化ナトリウム 30 mg (0.68 mmol、鉱油中 60%) を添加し、80 で 2 時間加熱した。その後水で希釈し、5 N AcOH で酸性にした。引き続き EE で抽出した。この有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物として、7 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 150 mg (0.52 mmol、84%) が得られ、これをさらに精製することなしにさらに反応させた。

【 0 1 3 0 】

c) 7 - tert - ブチル - 2 - クロロ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成

7 - tert - ブチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 150 mg (0.52 mmol) 及び POCl₃ (1 ml) との混合物を、150 で 2 時間加熱した。その後で、この反応溶液を氷水 (15 ml) 中に注ぎ、飽和 NaHCO₃ 水溶液で塩基性に調節した。次いで、EE で抽出し、この有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物として、7 - tert - ブチル - 2 - クロロ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 140 mg (0.46 mmol、88%) が得られ、これをさらに精製することなしにさらに反応させた。

【 0 1 3 1 】

d) 7 - tert - ブチル - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成

7 - tert - ブチル - 2 - クロロ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 140 mg (0.46 mmol) の DMF (3 ml) 中の溶液に、K₂CO₃ 190 mg (1.38 mmol) 及びエタンチオール 100 μl (1.38 mmol) を添加し、60 で 16 時間撪拌した。その後、水で希釈し、EE で抽出した。この有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物の SC (ヘキサン / EE 19 : 1) により、7 - tert - ブチル - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 100 mg (0.30 mmol、65%) が得られた。

【 0 1 3 2 】

e) 7 - tert - ブチル - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸の合成

7 - tert - ブチル - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 1.7 g (5.1 mmol) の THF / メタノール混合物 (2 : 1 v/v、30 ml) 中の溶液に、水酸化リチウム一水和物 600 mg (14.36 mmol) の水 (30 ml) 中の溶液を添加し、引き続き、この反応溶液を 60 で 16 時間撪拌した。次いで、真空中で濃縮し、この残留物を水に収容し、EE で洗浄した。この水相を 1 M 塩酸で pH 2 に調節し、その後で EE で抽出した。この有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物として、7 - tert - ブチル - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸 420 mg (1.38 mmol、27%) が得られ、これをさらに精製することなしにさらに反応させた。

【 0 1 3 3 】

中間生成物 V V V 30 の合成 : 2 - エチルスルファニル - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸

a) 6 , 7 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成

1 - (2 - アミノ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) エタノンから、前駆体 V V V 22 の

10

20

30

40

50

工程 a) 及び b) に記載された方法により、6, 7 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルを製造した。

【0134】

b) 2 - エチルスルファニル - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成

6, 7 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 550 mg (2.1 mmol) のピリジン/トルエン混合物 (1 : 10 v/v、6 ml) 中の溶液に、室温で、ローソン試薬 3.4 g (8.2 mmol) を添加し、引き続き 80 で 3 時間加熱した。引き続き、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 ml) でクエンチし、EE (3 × 60 ml) で抽出した。この合わせた有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物 (450 mg) を DMF (6 ml) 中に溶かし、K₂CO₃ 660 mg (4.8 mmol) 及びヨードエタン 740 mg (4.8 mmol) を添加した。次いで、この反応溶液を 50 で 30 分間加熱した。その後で、水 (60 ml) で希釈し、EE (3 × 80 ml) で抽出した。この合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物の SC (ヘキサン / EE 19 : 1) により、2 - エチルスルファニル - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 300 mg (0.96 mmol、47%) が得られた。

10

【0135】

c) 2 - エチルスルファニル - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸の合成

2 - エチルスルファニル - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸 400 mg (1.3 mmol) から、前駆体 V V V 22 の工程 e) に記載された方法により、2 - エチルスルファニル - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸 220 mg (0.78 mmol、60%) を製造した。

20

【0136】

中間生成物 V V V 39 の合成：7 - ジメチルアミノ - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

a) 2 - エチルスルファニル - 7 - フルオロ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成

1 - (2 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) エタノンから、前駆体 V V V 30 の工程 a) 及び b) に記載された方法により、2 - エチルスルファニル - 7 - フルオロ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルを製造した。

30

【0137】

b) 7 - ジメチルアミノ - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルの合成

2 - エチルスルファニル - 7 - フルオロ - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 2.0 g (6.8 mmol) の EtOH (20 ml) 中の溶液に、K₂CO₃ 2.8 g (20.5 mmol) 及び 40% のジメチルアミン水溶液 (20.5 ml) を添加し、閉鎖した容器中で 90 で 16 時間加熱した。引き続き、この反応溶液を真空中で濃縮し、残留物を水で収容した。次いで EE で抽出した。この有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物の SC (ヘキサン / EE 25 : 1) により、7 - ジメチルアミノ - 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 810 mg (2.55 mmol、38%) が得られた。

40

【0138】

中間生成物 V V V 41 の合成：2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - ヒドロキシ - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド

a) N - (1 - エチルチオ - 2 - (1 - オキシブチル) - ヘキサン - 3 - オニリデン)

50

- 3 - (トリフルオロメチル) - アニリンの合成

水素化ナトリウム 2.0 g (41.2 mmol) の DMF (120 ml) 中の溶液に、ジエチルマロナート 7.2 g (45.0 mmol) の DMF (10 ml) 中の溶液を添加し、引き続き、室温で 30 分間攪拌した。次いで、N - (1 - クロロ - 1 - エチルチオ - メチレン) - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン 10.0 g (37.5 mmol) の DMF (10 ml) 中の溶液を添加し、この反応溶液を 100 で 30 分間加熱した。その後、水で希釈し、エーテルで抽出した。この有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物として、N - (1 - エチルチオ - 2 - (1 - オキシブチル) - ヘキサン - 3 - オニリデン) - 3 - (トリフルオロメチル) - アニリン 4.5 g (11.5 mmol, 31%) が得られ、これはさらに精製することなしにさらに反応させた。

10

【0139】

b) 2 - (エチルチオ) - 4 - ヒドロキシ - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 3 - カルボン酸 - エチルエステルの合成

N - (1 - エチルチオ - 2 - (1 - オキシブチル) - ヘキサン - 3 - オニリデン) - 3 - (トリフルオロメチル) - アニリン 4.0 g (10.2 mmol) を、真空下で 180 で 1 時間加熱した。室温に冷却し、この残留物の SC (ヘキサン / EE 249 : 1) により 2 - (エチルチオ) - 4 - ヒドロキシ - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 1.0 g (2.9 mmol, 28%) が得られた。

20

【0140】

c) 2 - (エチルチオ) - N - (3 - フルオロベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 3 - カルボキサミドの合成

2 - (エチルチオ) - 4 - ヒドロキシ - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル 1.0 g (2.9 mmol) のトルエン (18 ml) 中の溶液に、連続してトリメチルアルミニウム 5.8 ml (11.6 mmol, トルエン中で 2 M) 及び 3 - フルオロ - ベンジルアミン 1.5 g (11.6 mmol) を添加し、引き続き 80 で 2 時間加熱した。次いで、水で希釈し、EE で抽出した。この有機相を 1 M 塩酸、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物の SC (ヘキサン / EE 17 : 3) により、2 - (エチルチオ) - N - (3 - フルオロベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 3 - カルボキサミド 0.9 g (2.1 mmol, 73%) が得られた。

30

【0141】

他の中間生成物の合成

他の中間生成物の合成は、既に記載された方法により行った。表 1 中に、どの化合物がどの方法と同様に製造されたかが記載されている。当業者には、この場合、どの出発物質及び試薬がそれぞれ使用されたかは明らかである。

【0142】

【表 1】

表 1 :

中間産物	化学名	製造類似中間産物
V V V 0 9	2-クロロ-N-(シクロヘキシルメチル)キノリン-3-カルボキサミド	V V V 0 1
V V V 1 0	2-クロロ-N-(2-シクロヘキシルエチル)キノリン-3-カルボキサミド	V V V 0 1
V V V 1 1	2-クロロ-N-(3,3-ジメチルブチル)キノリン-3-カルボキサミド	V V V 0 1
V V V 1 2	2-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸	V V V 0 3
V V V 1 3	2-クロロ-N-(チオフェン-2-イルメチル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキサミド	V V V 0 1
V V V 1 4	2-(3-メトキシ-3-オキソプロピルチオ)-6-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸	V V V 0 4
V V V 1 5	2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸	V V V 0 3
V V V 1 6	2-クロロ-N-(チオフェン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボキサミド	V V V 0 1
V V V 1 8	4-メチル-2-メチルスルファニル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボン酸	V V V 0 8
V V V 1 9	2-(tert-ブチルスルファニル)-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボン酸	V V V 2 2
V V V 2 1	2-エチルスルファニル-4-メチル-キノリン-3-カルボン酸	V V V 2 2
V V V 2 3	2-エチルスルファニル-7-メトキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボン酸	V V V 2 2
V V V 2 4	2-エチルスルファニル-4,6-ジメチル-キノリン-3-カルボン酸	V V V 2 2
V V V 2 5	2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチルオキシ)-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル	V V V 2 2 工程 e) なし
V V V 2 6	4-エチル-2-エチルスルファニル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボン酸	V V V 0 8
V V V 2 7	2-エチルスルファニル-4-イソプロピル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボン酸	V V V 0 8
V V V 2 8	2-エチルスルファニル-8-メトキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル	V V V 2 2 工程 e) なし
V V V 2 9	2-エチルスルファニル-4-メチル-8-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル	V V V 2 2 工程 e) なし

10

20

30

40

【 0 1 4 3 】

V V V 3 1	2-エチルスルファニル-5-フルオロ-4-メチル-キノリン-3-カルボン酸	V V V 3 0
V V V 3 2	2-エチルスルファニル-8-フルオロ-4-メチル-キノリン-3-カルボン酸	V V V 3 0
V V V 3 3	2-エチルスルファニル-7-フルオロ-4-メチル-キノリン-3-カルボン酸	V V V 2 2
V V V 3 4	2-エチルスルファニル-6-フルオロ-4-メチル-キノリン-3-カルボン酸	V V V 2 2
V V V 3 5	2-エチルスルファニル-4,7-ジメチル-キノリン-3-カルボン酸	V V V 2 2
V V V 3 6	2-エチルスルファニル-5-メトキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボン酸	V V V 2 2
V V V 3 7	2-エチルスルファニル-6-メトキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボン酸	V V V 2 2
V V V 3 8	2-エチルスルファニル-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボン酸	V V V 2 2
V V V 4 0	2-エチルスルファニル-4-メチル-7-モルホリン-4-イル-キノリン-3-カルボン酸	V V V 3 9 + V V V 2 2 工程 e) なし

10

【0144】

実施例化合物の合成

実施例化合物1の合成：2-(ペンチルチオ)-N-(2-チエニルメチル)-3-キノリン-カルボキサミド

20

【0145】

【化9】



【0146】

2-メルカプト-N-(チオフエン-2-イルメチル)キノリン-3-カルボキサミド (前駆体 V V V 0 2) 300 mg (1.0 mmol) の DMF (2.3 ml) 中の溶液に、室温で K_2CO_3 151 mg (1.1 mmol) を添加し、30分間撹拌した。引き続き、1-ヨードペンタン 131 μ l (1.0 mmol) を添加し、室温でさらに3日間撹拌した。次いで、真空中で濃縮し、この残留物を EE に収容し、水で洗浄した。この水相を EE で抽出し、この合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物の EE からの晶析により、2-(ペンチルチオ)-N-(2-チエニルメチル)-3-キノリン-カルボキサミド 146 mg (0.4 mmol, 39%) が得られた。MS: m/z 371.1 [M+H]⁺。

30

【0147】

実施例化合物2の合成：3-{[3-[オキソ-(2-チエニルメチルアミノ)メチル]-2-キノリル]チオ}プロパン酸メチルエステル

40

【0148】

【化10】



【0149】

3-メルカプトプロピオン酸メチルエステル 361 mg (3.0 mmol) の DMF (

50

18 ml)中の溶液を0℃に冷却し、カリウム - tert - ブチレート 336.6 mg (3.0 mmol)を添加し、10分間攪拌した。次いで、2 - クロロ - N - (チオフェン - 2 - イルメチル)キノリン - 3 - カルボキサミド (前駆体 V V V 0 1) 908 mg (3.0 mmol)を添加し、引き続きゆっくりと50℃に温め、この温度で16時間攪拌した。次いで、EEで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液で洗浄した。この水相をEEで抽出した。この合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物のSC (ヘキサン/EE 4:1)により、3 - [[3 - [オキソ - (2 - チエニルメチルアミノ)メチル] - 2 - キノリル]チオ]プロパン酸メチルエステル 614 mg (1.6 mmol, 53%)が得られた。MS: m/z 387.1 [M + H]⁺。

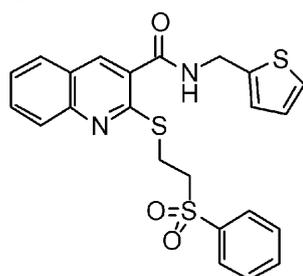
10

【0150】

実施例化合物5の合成: 2 - [2 - (フェニルスルホニル)エチルチオ] - N - (2 - チエニル - メチル) - 3 - キノリンカルボキサミド

【0151】

【化11】



20

【0152】

2 - (フェニルスルホニル)エタンチオール 202 mg (1.0 mmol)のDMF (6 ml)中の溶液に、0℃で、カリウム - tert - ブチレート 112 mg (1.0 mmol)を添加し、0℃で10分間攪拌した。次いで、2 - クロロ - N - (チオフェン - 2 - イルメチル)キノリン - 3 - カルボキサミド (前駆体 V V V 0 1) 303 mg (1.0 mmol)を0℃で添加し、ゆっくりと50℃に温め、この温度で16時間攪拌した。室温に冷却した後に、EEで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液で洗浄した。この水相をEEで抽出した。この合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物のSC (ヘキサン/EE 4:1)により、2 - [2 - (フェニルスルホニル)エチルチオ] - N - (2 - チエニル - メチル) - 3 - キノリン - カルボキサミド 326 mg (0.7 mmol, 70%)が得られた。MS: m/z 469.1 [M + H]⁺。

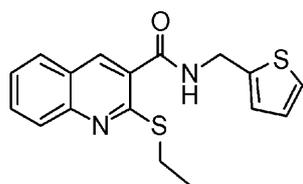
30

【0153】

実施例化合物7の合成: 2 - (エチルチオ) - N - (2 - チエニルメチル) - 3 - キノリンカルボキサミド

【0154】

【化12】



40

【0155】

2 - クロロ - N - (チオフェン - 2 - イルメチル)キノリン - 3 - カルボキサミド (前駆体 V V V 0 1) 303 mg (1.0 mmol)のエタノール (10 ml)中の溶液に、ナトリウムチオエタノレート 92 mg (1.1 mmol)を添加し、90分間還流しながら加熱した。引き続き、水に注ぎ、EEで数回抽出した。この合わせた有機相を、MgS

50

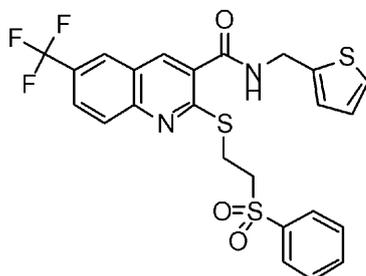
O₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物の晶析（EE/ヘキサン）により、2-（エチルチオ）-N-（2-チエニルメチル）-3-キノリンカルボキサミド 103 mg（0.3 mmol、31%）が得られた。MS：m/z 329.1 [M+H]⁺。

【0156】

実施例化合物8の合成：2-〔2-（フェニルスルホニル）エチルチオ〕-N-（2-チエニル-メチル）-6-（トリフルオロメチル）-3-キノリンカルボキサミド

【0157】

【化13】



10

【0158】

2-（2-（フェニルスルホニル）エチルチオ）-6-（トリフルオロメチル）-キノリン-3-カルボン酸（前駆体VVV04）441 mg（1.0 mmol）のDMF（5 ml）中の溶液に、HATU 456 mg（1.2 mmol）及びDIPEA 680 μl（4.0 mmol）を添加し、室温で15時間撹拌した。その後、EEで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄した。この有機相を、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物のSC（ヘキサン/EE 7：3）により、2-〔2-（フェニルスルホニル）エチルチオ〕-N-（2-チエニルメチル）-6-（トリフルオロメチル）-3-キノリンカルボキサミド 107 mg（0.2 mmol、20%）が得られた。MS：m/z 537.1 [M+H]⁺。

20

【0159】

実施例化合物11の合成：2-（ペンチルチオ）-N-（2-チエニルメチル）-6-（トリフルオロメチル）-3-キノリンカルボキサミド

【0160】

【化14】



30

【0161】

ナトリウム 198 mg（8.6 mmol）を、ゆっくりとMeOH（86 ml）に添加し、この溶液を室温で5分間撹拌した。引き続き、3-（3-（チオフェン-2-イルメチルカルバモイル）-6-（トリフルオロメチル）キノリン-2-イルチオ）プロパン酸メチルエステル（実施例26）455 mg（1.0 mmol）のMeOH（10 ml）中の溶液を、室温で添加した。次いで、この反応溶液を70℃で30分間加熱した。引き続き、1-ヨードペンタン 396 μl（3.0 mmol）を室温で添加し、室温で1時間撹拌した。その後で真空中で濃縮し、残留物をEEに収容した。これを水及びブラインで洗浄し、この有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物として、2-（ペンチルチオ）-N-（2-チエニルメチル）-6-（トリフルオロメチル）-3-キノリンカルボキサミド 167 mg（0.4 mmol、38%）が得られた。MS：m/z 439.1 [M+H]⁺。

40

【0162】

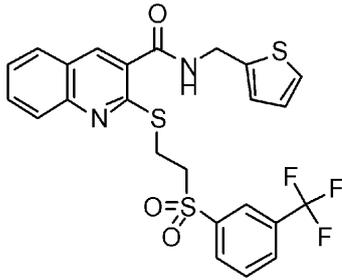
実施例化合物13の合成：N-（2-チエニルメチル）-2-〔2-〔3-（トリフル

50

オロメチル) - フェニル]スルホニルエチルチオ] - 3 - キノリンカルボキサミド

【0163】

【化15】



10

【0164】

2 - メルカプト - N - (チオフェン - 2 - イルメチル)キノリン - 3 - カルボキサミド (前駆体 VVV02) 300 mg (1.0 mmol) のアセトン (10 ml) 中の溶液に、室温で K_2CO_3 151 mg (1.1 mmol) 及び 1 - (2 - クロロエチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼン 300 mg (1.1 mmol) を添加し、70 で 3 時間攪拌した。次いで濾別し、濾液を真空中で濃縮した。この残留物を EE に収容し、これを水及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物の SC (ヘキサン/EE 20:1) により、N - (2 - チエニルメチル) - 2 - [2 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル]スルホニルエチルチオ] - 3 - キノリンカルボキサミド 163 mg (0.3 mmol, 30%) が得られた。MS: m/z 537.1 [M+H]⁺。

20

【0165】

実施例化合物 30 の合成: 2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (チオフェン - 2 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド

【0166】

【化16】



30

【0167】

2 - (エチルチオ) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 3 - カルボン酸 (VVV08) 330 mg (1.05 mmol) の THF (8 ml) 中の溶液に、連続してチオフェンメタンアミン 134 μ l (1.3 mmol)、HATU 438 mg (1.1 mmol) 及び NEt_3 420 μ l (3.0 mmol) を添加し、引き続き 50 で 24 時間攪拌した。その後、EE で希釈し、4 M の NH_4Cl 水溶液、1 M の Na_2CO_3 水溶液及びブラインで洗浄した。この有機相を、 $MgSO_4$ で乾燥し、引き続きシリカゲル層を通して濾過した。この残留物の SC (ヘキサン/EE 7:3) により、2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - N - (チオフェン - 2 - イル - メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 277 mg (0.67 mmol, 65%) が得られた。MS: m/z 411.1 [M+H]⁺。

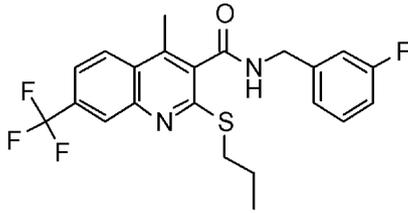
40

【0168】

実施例化合物 46 の合成: N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 2 - (プロピルスルファニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド

【0169】

【化17】



【0170】

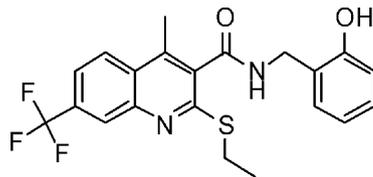
2-クロロ-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド(VVV17) 200 mg (0.5 mmol) のDMF (4 ml) 中の溶液に、 K_2CO_3 209 mg (1.5 mmol) 及びプロパンチオール 137 μ l (1.5 mmol) を添加し、閉鎖された容器中で40 で72時間加熱した。室温に冷却した後に水で希釈し、EEで抽出した。この有機相を、水及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物のSC(ヘキサン/EE 3:1)により、N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-2-(プロピルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド 146 mg (0.33 mmol, 67%) が得られた。MS: m/z 437.1 [M+H]⁺。 10

【0171】

実施例化合物112の合成: 2-エチルスルファニル-N-[(2-ヒドロキシフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド 20

【0172】

【化18】



【0173】

2-エチルスルファニル-N-[(2-メトキシフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド(実施例84) 350 mg (0.8 mmol) のDCM (10 ml) 中の溶液を0 に冷却した。この温度で、三臭化ホウ素 500 μ l (4.9 mmol) を滴加した。その後で室温で90分間撹拌した。引き続き、水で希釈し、DCMで抽出した。この有機相を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物のSC(ヘキサン/EE 4:1)により、2-エチルスルファニル-N-[(2-ヒドロキシフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド 240 mg (0.57 mmol, 70%) が得られた。MS: m/z 421.1 [M+H]⁺。 30

【0174】

実施例化合物122の合成: 4-クロロ-2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド 40

【0175】

【化19】



【0176】

2 - (エチルチオ) - N - (3 - フルオロベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン - 3 - カルボキサミド 1.0 g (2.36 mmol) 及び POC₁₃ (10 ml) からなる混合物を、130 で2時間加熱した。室温に冷却した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 約 8 に調節し、EE で抽出した。この有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物の SC (ヘキサン/EE 22:3) により、4 - クロロ - 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 0.5 g (1.1 mmol, 48%) が得られた。MS: m/z 443.1 [M + H]⁺。

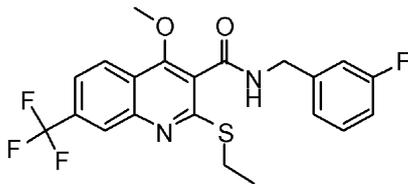
10

【0177】

実施例化合物 130 の合成: 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メトキシ - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド

【0178】

【化20】



20

【0179】

メタノール (6 ml) に室温でナトリウム 20 mg (0.95 mmol) を添加した。ナトリウムが完全に溶解した後に、4 - クロロ - 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド (実施例 122) 210 mg (0.47 mmol) の MeOH (2 ml) 中の溶液を室温で滴加した。その後に、60 で30分間加熱した。引き続き、真空中で濃縮し、この残留物を水に収容し、EE で洗浄した。この有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物の SC (ヘキサン/EE 9:1) により、2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メトキシ - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 80 mg (0.18 mmol, 38%) が得られた。MS: m/z 439.1 [M + H]⁺。

30

【0180】

実施例化合物 131 の合成: 4 - ジメチルアミノ - 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド

【0181】

【化21】



40

【0182】

4 - クロロ - 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド (実施例 122) 200 mg (0.45 mmol) の DMF (3 ml) 中の溶液に、室温で、K₂CO₃ 60 mg (0.45 mmol) 及びジメチルアミン 0.7 ml (1.36 mmol, THF 中の 2 M) を添加し、引き続き閉鎖された容器中で 80 で150分間加熱した。次いで、水で希釈し、EE で抽出した。この有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し

50

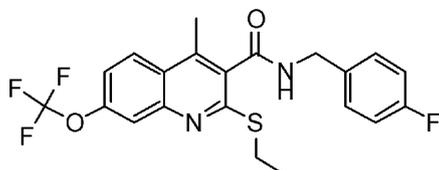
、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物のSC（ヘキサン/EE 17：3）により、4 - ジメチルアミノ - 2 - エチルスルファニル - N - [(3 - フルオロフェニル) - メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン - 3 - カルボキサミド 120 mg (0 . 27 mmol、60%) が得られた。MS : m/z 452 . 1 [M + H]⁺。

【0183】

実施例化合物132の合成：2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチルオキシ) - キノリン - 3 - カルボキサミド

【0184】

【化22】



10

【0185】

2 - エチルスルファニル - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチルオキシ) - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (V V V 25) 200 mg (0 . 56 mmol) のトルエン (7 ml) 中の溶液に、連続してトリメチルアルミニウム 1 . 12 ml (2 . 24 mmol、トルエン中で 2 M) 及び 4 - フルオロ - ベンジルアミン 260 μl (2 . 24 mmol) を添加し、引き続き 90 で 3 時間加熱した。次いで、0 . 5 M 塩酸で希釈し、EE で抽出した。この有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残留物のSC（ヘキサン/EE 3：2）により、2 - エチルスルファニル - N - [(4 - フルオロフェニル) - メチル] - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチルオキシ) - キノリン - 3 - カルボキサミド 150 mg (0 . 34 mmol、61%) が得られた。MS : m/z 439 . 1 [M + H]⁺。

20

【0186】

他の実施例化合物の合成

他の実施例化合物の合成は、既に記載された方法により行った。表2中に、どの化合物がどの方法により製造されたかが記載されている。当業者には、この場合、どの出発物質及び試薬がそれぞれ使用されたかは明らかである。

30

【0187】

【表 2】

表 2 :

例	化学名	製造類似物 例	MS m/z [M+H] ⁺
3	2-(3-シクロヘキシル-プロピルスルファニル)-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-キノリン-3-カルボキサミド	1	425.2
4	2-(3-フェニル-プロピルスルファニル)-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-キノリン-3-カルボキサミド	1	419.1
6	2-[3-(4-フルオロフェニル)-プロピルスルファニル]-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-キノリン-3-カルボキサミド	13	437.1
9	2-[2-(ベンゾールスルホニル)-エチルスルファニル]-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	5	537.1
10	2-[2-(ベンゾールスルホニル)-エチルスルファニル]-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-5-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	5	537.1
12	2-エチルスルファニル-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-6-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	11	397.1
14	2-エチルスルファニル-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	11	397.1
15	2-(ペンチルスルファニル)-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	11	439.1
16	2-[2-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-エチルスルファニル]-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-キノリン-3-カルボキサミド	13	487.1
17	2-[2-(p-トリルスルホニル)-エチルスルファニル]-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-キノリン-3-カルボキサミド	13	483.1
18	2-[2-(p-トリルスルファニル)-エチルスルファニル]-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-キノリン-3-カルボキサミド	13	451.1

10

20

30

40

【0188】

19	2-[2-(ベンゾールスルホニル)-エチルスルファニル]-N-(シクロヘキシル-メチル)-キノリン-3-カルボキサミド	5	469.2
20	2-[3-(p-トリル)-プロピルスルファニル]-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-キノリン-3-カルボキサミド	13	433.1
21	2-(2-フェニルスルファニル)-エチルスルファニル]-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-キノリン-3-カルボキサミド	13	437.1
22	2-[2-(ベンゾールスルホニル)-エチルスルファニル]-N-(2-シクロヘキシル-エチル)-キノリン-3-カルボキサミド	5	483.2
23	2-[2-(ベンゾールスルホニル)-エチルスルファニル]-N-(3,3-ジメチル-ブチル)-キノリン-3-カルボキサミド	5	457.2
24	2-[2-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-エチルスルファニル]-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-キノリン-3-カルボキサミド	13	455.1
25	N-(3,3-ジメチル-ブチル)-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	8	399.2
26	3-[[3-(チオフェン-2-イル-メチル-カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル]スルファニル]-プロピオン酸メチルエステル	8	455.1
27	3-[[3-(チオフェン-2-イル-メチル-カルバモイル)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル]スルファニル]-プロピオン酸メチルエステル	2	455.1
28	N-(2,2-ジメチル-プロピル)-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	385.1
29	N-(シクロヘブチル-メチル)-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	425.2
31	N-[(3,4-ジフルオロ-フェニル)-メチル]-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	441.1

10

20

30

40

3 2	N- [(2, 4-ジフルオロフェニル)-メチル]-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 4 1. 1
3 3	2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-N- [(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-メチル]-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 5 9. 1
3 4	2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-N- [(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-メチル]-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 5 9. 1
3 5	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(ピリジン-4-イル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 0 6. 1
3 6	N- [(4-tert-ブチルフェニル)-メチル]-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 6 1. 2
3 7	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(3-メチル-ブチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 8 5. 1
3 8	2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-N- [[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-メチル]-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 7 3. 1
3 9	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-フェネチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 1 9. 1
4 0	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(3-フェニル-プロピル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 3 3. 1
4 1	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(ピリジン-2-イル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 0 6. 1
4 2	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(ピリジン-3-イル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 0 6. 1
4 3	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(ナフタレン-2-イル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 5 5. 1

10

20

30

40

4 4	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(チアゾール-2-イル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 1 2 . 1
4 5	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 9 7 . 1
4 7	N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-2-(イソプロピルスルファニル)-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	4 6	4 3 7 . 1
4 8	2-(シクロペンチルスルファニル)-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	4 6	4 6 3 . 1
4 9	2-(プチルスルファニル)-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	4 6	4 5 1 . 1
5 0	N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-2-(ペンチルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	4 6	4 6 5 . 2
5 1	N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-2-(1-メチル-プロピルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	4 6	4 5 1 . 1
5 2	2-(シクロヘキシルスルファニル)-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	4 6	4 7 7 . 2
5 3	N-(2-シクロペンチル-エチル)-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 1 1 . 2
5 4	N-(3-シクロペンチル-プロピル)-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 2 5 . 2
5 5	2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-N-[[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-メチル]-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 7 3 . 1
5 6	N-[(3-tert-プチル-フェニル)-メチル]-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 6 1 . 2

10

20

30

40

57	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(4-メチル-ペンチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	399.2
58	2-ベンジルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	46	485.1
59	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	453.1
60	2-エチルスルファニル-N-[(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	453.1
61	N-[(3,4-ジメチルフェニル)-メチル]-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	433.1
62	2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-N-[[4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル]-メチル]-キノリン-3-カルボキサミド	30	505.1
63	N-(シクロヘキシル-メチル)-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	411.2
64	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(テトラヒドロピラン-2-イル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	413.1
65	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-プロピル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	357.1
66	N-ブチル-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	371.1
67	2-エチルスルファニル-N-(2-メトキシエチル)-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	373.1
68	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-ペンチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	385.1

10

20

30

【0192】

69	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-[(5-メチル-チオフェン-2-イル)-メチル]-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	425.1
70	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-[(4-メチル-チオフェン-2-イル)-メチル]-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	425.1
71	N-[(5-クロル-チオフェン-2-イル)-メチル]-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	445
72	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	425.1
73	N-(5-ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル-メチル)-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	423.2
74	N-ベンジル-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	405.1
75	2-エチルスルファニル-N-[(2-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	423.1
76	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	423.1
77	2-エチルスルファニル-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	423.1
78	N-[(2-クロルフェニル)-メチル]-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	439.1
79	N-[(3-クロルフェニル)-メチル]-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	439.1
80	N-[(4-クロルフェニル)-メチル]-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	439.1

10

20

30

40

8 1	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(<i>o</i> -トリル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 1 9 . 1
8 2	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(<i>m</i> -トリル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 1 9 . 1
8 3	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(<i>p</i> -トリル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 1 9 . 1
8 4	2-エチルスルファニル-N-[(2-メトキシフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 3 5 . 1
8 5	2-エチルスルファニル-N-[(3-メトキシフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 3 5 . 1
8 6	2-エチルスルファニル-N-[(4-メトキシフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 3 5 . 1
8 7	N-[(3, 5-ジフルオロフェニル)-メチル]-2-エチルスルファニル-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 4 1 . 1
8 8	4-メチル-2-メチルスルファニル-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 9 7 . 1
8 9	2-(<i>tert</i> -ブチルスルファニル)-4-メチル-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 3 9 . 1
9 0	N-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-エチルスルファニル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 7 1 . 1
9 1	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-(チオフェン-2-イル-メチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 4 3 . 1
9 2	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 5 5 . 1

10

20

30

9 3	2-(tert-ブチルスルファニル)-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 5 1. 1
9 4	2-(tert-ブチルスルファニル)-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 5 1. 1
9 5	7-tert-ブチル-2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 1 1. 2
9 6	7-tert-ブチル-2-エチルスルファニル-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 1 1. 2
9 7	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-7-メトキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 8 5. 1
9 8	2-エチルスルファニル-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-7-メトキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 8 5. 1
9 9	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4, 6-ジメチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 6 9. 1
1 0 0	2-エチルスルファニル-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4, 6-ジメチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 6 9. 1
1 0 1	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-6-メトキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 8 5. 1
1 0 2	2-エチルスルファニル-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-6-メトキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 8 5. 1
1 0 3	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 2 3. 1
1 0 4	2-エチルスルファニル-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	4 2 3. 1

10

20

30

【 0 1 9 5 】

105	2-エチルスルファニル-7-フルオロ-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	30	373.1
106	2-エチルスルファニル-7-フルオロ-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	30	373.1
107	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4,7-ジメチル-キノリン-3-カルボキサミド	30	369.1
108	2-エチルスルファニル-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4,7-ジメチル-キノリン-3-カルボキサミド	30	369.1
109	2-エチルスルファニル-6,7-ジフルオロ-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	30	391.1
110	2-エチルスルファニル-N-(フラン-2-イル)-メチル)-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	395.1
111	2-エチルスルファニル-4-メチル-N-[(5-メチル-フラン-2-イル)-メチル]-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	409.1
113	2-エチルスルファニル-N-[(3-ヒドロキシフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	112	421.1
114	N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-2-メチルスルファニル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	409.1
115	N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-2-メチルスルファニル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	409.1
116	2-エチルスルファニル-6-フルオロ-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	30	373.1
117	2-エチルスルファニル-6-フルオロ-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	30	373.1

10

20

30

【0196】

1 1 8	2-エチルスルファニル-6,7-ジフルオロ-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 9 1. 1
1 1 9	2-エチルスルファニル-N-[(4-ヒドロキシフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	1 1 2	4 2 1. 1
1 2 0	2-エチルスルファニル-8-フルオロ-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 7 3. 1
1 2 1	2-エチルスルファニル-8-フルオロ-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 7 3. 1
1 2 3	2-エチルスルファニル-5-フルオロ-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 7 3. 1
1 2 4	2-エチルスルファニル-5-フルオロ-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 7 3. 1
1 2 5	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-5-メトキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 8 5. 1
1 2 6	2-エチルスルファニル-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-5-メトキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	3 0	3 8 5. 1
1 2 7	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-5-ヒドロキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	1 1 2	3 7 1. 1
1 2 8	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-6-ヒドロキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	1 1 2	3 7 1. 1
1 2 9	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-7-ヒドロキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	1 1 2	3 7 1. 1
1 3 3	7-ジメチルアミノ-2-エチルスルファニル-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	1 3 2	3 9 8. 2

10

20

30

40

134	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-モルホリン-4-イル-キノリン-3-カルボキサミド	30	440.2
135	2-エチルスルファニル-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-モルホリン-4-イル-キノリン-3-カルボキサミド	30	440.2
136	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-8-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	132	423.1
137	2-エチルスルファニル-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-8-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	132	423.1
138	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-8-メトキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	132	385.1
139	2-エチルスルファニル-N-[(4-フルオロフェニル)-メチル]-8-メトキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	132	385.1
140	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-8-ヒドロキシ-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	112	371.1
141	7-ジメチルアミノ-2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-キノリン-3-カルボキサミド	132	398.2
142	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-メチル-7-(トリフルオロメチルオキシ)-キノリン-3-カルボキサミド	132	439.1
143	4-エチル-2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	437.1
144	2-エチルスルファニル-N-[(3-フルオロフェニル)-メチル]-4-イソプロピル-7-(トリフルオロメチル)-キノリン-3-カルボキサミド	30	451.1

10

20

30

【0198】

薬理的試験

「膜電位感受性色素 (voltage sensitive dyes)」の使用下での蛍光アッセイ

40

ヒトKCNQ2/3チャンネルを発現するCHO-K1-細胞を、細胞培養フラスコ(例えば80cm²のTCフラスコ、Nunc)中で、10%FCS(PAN Biotech, 3302-P270 521など)を含むDMEM-ハイ-グルコース(Sigma Aldrich, D7777)又は別のMEMアルファ媒体(MEM Alpha Medium)(1x、液状、Invitrogen、#22571)、10%牛胎児血清(FCS)(Invitrogen、#10270-106、熱により不活性化)及び必要な選択抗生物質と共に、37℃、5%CO₂及び95%空気湿度で接着的に培養した。

【0199】

測定のために播種する前に、前記細胞をCa²⁺/Mg²⁺なしの1xDPBS緩衝液(例えば、Invitrogen、#14190-094)で洗浄し、Accutase(PAA Laboratories、#L11-007)を用いて培養容器の底部から剥離させた(37℃で15分間Accutaseと一緒にインキュ

50

バージョン)。次に存在する細胞数の決定を、CASYTM細胞カウンター(モデルTCC、Sc haerfe System)を用いて実施し、引き続き密度最適化に応じて個々のセルラインに対して20000~30000細胞/ウェル/前記培養基100μlを、タイプCorningTMCel lBINDTMの96ウェル-測定プレート(Flat Clear Bottom Black Polystyrene Microplat es, #3340)上に播種した。その後、室温で通気なし又は空気湿度の調節なしで1時間のインキュベーションを行い、37℃、5%CO₂及び95%空気湿度での24時間のインキュベーションを続けた。

【0200】

膜電位アッセイキット(RedTM Bulk format part R8123 for FLIPR, MDS Analytical T echnologiesTM)からの電位感受性蛍光染料を、膜電位アッセイキットのレッドコンポーネントA(Membrane Potential Assay Kit Red Component A)の容器の内容物を細胞外緩衝液(ES緩衝液、120mM NaCl、1mM KCl、10mM HEPES、2mM CaCl₂、2mM MgCl₂、10mM グルコース; pH7.4)200mL中に溶かすことにより準備した。培養基を除去した後に、前記細胞をES緩衝液200μlで洗浄し、引き続き上記の染料溶液100μlで覆い、室温で45分間光遮断下でインキュベーションした。

10

【0201】

この蛍光測定を、BMG Labtech FLUOstarTM装置、BMG Labtech NOVostarTM装置又はBMG Labtech POLARstarTM装置を用いて実施した(525nmエクシテーション、560nm エミッション、ボトムレッドモード)。染料-インキュベーションの後に、試験すべき物質50μlを所望の濃度で、又は対照の目的でES緩衝液50μlを測定プレートの別々のキャピティ中に添加し、室温で30分間光遮断下でインキュベートした。引き続き、5分間染料の蛍光強度を測定し、規定された一定の時点で、それぞれのウェルの蛍光値F₁を決定した。それに基づいて、それぞれのウェル中に100mM KCl溶液(最終濃度92mM)15μlの添加を行った。前記の蛍光の変化を、引き続き、全ての適切な測定値が得られるまで(特に5~30分間)測定した。KCl適用後の規定された時点で、この場合に蛍光ピークの時点が生じる蛍光値F₂を測定する。

20

【0202】

算出のために、前記蛍光強度F₂を蛍光強度F₁と比較し、そこから目標化合物のカリウムチャンネルに関するアゴニスト活性を決定した。F₂とF₁とはこのために次のように比較した:

30

【0203】

【数1】

$$\left(\frac{F_2 - F_1}{F_1} \right) \times 100 = \frac{\Delta F}{F} (\%)$$

【0204】

物質がアゴニスト活性を有しているかどうかを決定するために、例えば、

【0205】

【数2】

$$\frac{\Delta F}{F}$$

40

【0206】

を、対照細胞の

【0207】

【数3】

$$\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$$

【0208】

50

と比較することができる。

【0209】

【数4】

$$\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$$

【0210】

は、前記反応バッチに、試験すべき物質の代わりに、緩衝剤溶液だけを添加し、蛍光強度の値 F_{1K} を決定し、カリウムイオンを前記したのと同様に添加し、蛍光強度の値 F_{2K} を測定することにより算出した。次いで、 F_{2K} と F_{1K} とを次のように差し引き計算した： 10

【0211】

【数5】

$$\left(\frac{F_{2K} - F_{1K}}{F_{1K}}\right) \times 100 = \left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K (\%)$$

【0212】

【数6】

$$\frac{\Delta F}{F}$$

20

【0213】

が

【0214】

【数7】

$$\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$$

【0215】

よりも大きい場合に、物質がカリウムチャンネルに関するアゴニスト活性を有する：

【0216】

30

【数8】

$$\frac{\Delta F}{F} > \left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$$

【0217】

【数9】

$$\frac{\Delta F}{F}$$

【0218】

と

40

【0219】

【数10】

$$\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_K$$

【0220】

との比較とは無関係に、目標化合物の用量の増加と共に

【0221】

【数 1 1】

$$\frac{\Delta F}{F}$$

【0 2 2 2】

の増加が観察できる場合には、前記目標化合物のアゴニスト活性に関しても推論される。

【0 2 2 3】

EC₅₀ 値の計算は、「Prism v4.0」(GraphPad Software™)のソフトウェアを用いて実施した。

【0 2 2 4】

ラットに関する低強度テールフリック

急性の有害熱刺激に関するテスト物質の抗侵害受容的な有効性を、ラットに関する熱放射(テールフリック)テストでドゥアモア及びスミス(D'Amour and Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74-79 (1941))の方法により試験した。このために、体重200~250gのオスのスプラグドリー(Sprague-Dawley)ラット(飼育業者: Janvier, Le Genest St. Isle, 仏国)を使用した。これらの動物を、個々に特別な試験コンパートメント中に置き、尾の付け根を無痛覚測定器(モデル 2011, Rhema Labortechnik, Hofheim, ドイツ国)のフォーカスされた熱放射にさらした。1群あたり10匹の動物を使用した。本発明による物質を投与する前に、5分間の間隔で、逃避潜伏(熱放射のスイッチオンから尾を突然逃避させる動作までの時間)を2回測定し、この平均値を対照潜伏時間として定義した。この熱放射強度を、この場合、対照潜伏時間が7~9秒になるように選択した。この逃避潜伏の測定を、次に、物質の経口投与後の10分、20分、30分及び60分で繰り返した。試験物質の抗侵害受容的な効果を、逃避潜伏の増加率として次の式により決定した：

$$MPE [\%] = [(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$$

この場合、T₀ : 物質投与前の対照潜伏時間、T₁ : 物質投与後の潜伏時間、T₂ : 熱放射線の最大露光時間(30秒)、MPE : 最大可能効果(maximum possible effect)。

【0 2 2 5】

分散分析(repeated measures ANOVA)を用いて、物質群と付形剤群との間の統計的に有意な差異に関して試験した。この有意水準は0.05で試験した。

【0 2 2 6】

薬理学的データ

表3中で、上述に記載された薬理学的モデルからの結果がまとめられている。

【0 2 2 7】

10

20

30

【表 3】

表 3

化合物例	蛍光分析 E C 5 0 [nM]	蛍光分析%効率(50 μM レ チガピン=100%)	低強度で尾を打ったラ ットでの 経口%効果(用量[m g/kg])
1	744	143	
2		26	
3	1931	77	
4	144	168	
5	2657	98	
6	1221	111	
7	1350		
8		46	
9		26	
10		9	
11		41	
12	412	155	
13	991	136	
14	291	223	9(21.5)
15	778	145	
16	78	164	
17		77	
18		72	
19	167	71	
20		64	
21	119	30	
22		15	
23		14	
24		27	
25		8	
28		47	
29	367	86	
30	82	141	31(10)
31	145	159	
32	59	70	
33	140	162	
34	98	72	
35	2655	142	
36	136	93	
37	85	121	0(10.0)
38	76	142	
39	473	48	
40	194	152	
41	1105	121	
42	1690	175	51(21.5)
43	159	77	

10

20

30

40

【0228】

4 4	5 8 7	1 6 9	
4 5		2 3	
4 6	1 4 1	1 5 5	
4 7	7 3	1 5 2	
4 8	5 6	1 3 3	
4 9	7 4	1 5 1	
5 0	6 1	1 5 0	
5 1	3 7	1 5 8	
5 2	6 4	1 0 2	
5 3	2 5 6	7 3	
5 4	1 6 2	2 2 9	
5 5	1 4 9	1 6 7	
5 6	6 7	9 7	
5 7	1 5 0	2 0 5	
6 9	8 5 8	1 2 3	
7 0	1 4 6 3	1 1 4	
7 1	3 0 5	1 6 3	
7 2	7 3 2	5 9	
7 3		2 5	
7 4	1 6 3	1 2 8	
7 5	7 1	8 8	
7 6	9 2	1 8 2	ED ₅₀ 6. 3
7 7	1 0 5	1 3 7	3 7 (1 0)
7 8		3 3	
7 9	1 2 4	1 1 6	
8 0	1 4 8	1 3 5	
8 1		2 8	
8 2	2 1 9	1 0 8	
8 3	2 4 2	1 3 0	
8 4		2 5	
8 5	4 1 3	8 9	
8 6	5 6 5	1 0 8	
8 7	1 4 4	1 5 9	
8 8	2 1 2	1 5 4	
8 9	6 4	2 2 0	ED ₅₀ 2. 7
9 0	8 4 2	5 3	
9 1	1 2 1 3	5 0	
9 2	9 5 0	6 5	
9 3	8 8	1 5 7	
9 4	5 4	1 6 2	7 1 (4. 6 4)
9 5	6 2 7	9 6	
9 6	8 0 8	1 0 1	
9 7	6 2 2	6 0	
9 8	4 0 4	7 0	
9 9	6 2 3	9 0	
1 0 0	3 3 7	4 5	
1 0 1		1 7	
1 0 2		1 4	

10

20

30

40

【 0 2 2 9 】

1 0 3	7 8 4	1 1 5	
1 0 4		2 5	
1 0 5	2 4 8	1 4 0	
1 0 6	2 1 6	1 4 3	
1 0 7	4 9 9	1 6 1	
1 0 8	5 0 9	1 4 9	
1 0 9	1 8 7	1 4 4	7 (10.0)
1 1 0	8 9	1 8 3	
1 1 1	8 6	1 7 8	
1 1 2	1 3 0	2 1 1	17 (10.0)
1 1 3	3 9 9 2	6 6	
1 1 4	1 6 9	1 7 5	
1 1 5	1 3 6	1 5 0	
1 1 6	5 9 8	1 4 7	
1 1 7	2 2 2	8 7	
1 1 8	1 4 7	1 4 9	
1 1 9	2 7 4 8	7 2	
1 2 0	1 2 1 2	1 5 7	
1 2 1	3 3 4	9 0	
1 2 2	6 5	1 7 1	
1 2 3		8	
1 2 4		8	
1 2 5		1 4	
1 2 6		5	
1 2 7		1 8	
1 2 8		3 9	
1 2 9		1 2	
1 3 0	5 8	1 8 0	
1 3 1	1 8 1 8	1 0 4	
1 3 2	5 1	1 6 1	
1 3 3		1 5	
1 3 4		2 1	
1 3 5		6	
1 3 6	2 2 7	1 6 4	
1 3 7	2 2 5	1 6 6	
1 3 8	2 2 3 5	9 1	
1 3 9	1 9 5 8	9 1	
1 4 0	1 1 5 0	1 0 1	

10

20

30

40

【0230】

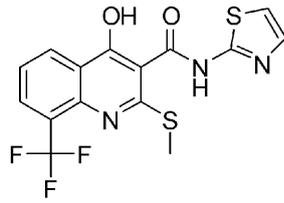
仏国特許第2532939号明細書から、4-OH-2-メルカプト-キノリン-3-カルボキサミドは公知であり、これについては、作用メカニズムの記述なしに、痛みモデルにおいて及び炎症性モデルにおいて薬理作用が記載されている。

【0231】

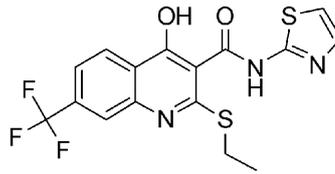
しかしながら、この仏国特許公開第2532939号明細書の教示の調査により、4-ヒドロキシ官能基を有するこのような2-メルカプト-キノリン-3-カルボキサミドは、30 μmolまでの重要な範囲内の濃度まで、KCNQ2/3に関する蛍光分析で薬理モデルにおいて効果を示さなかったことが判明した。

【0232】

【化23】

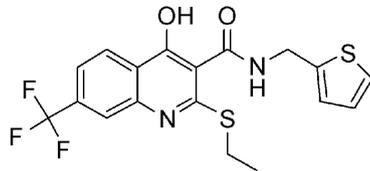


仏国特許第2532939号
の実施例4

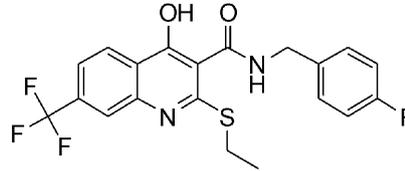


8位の代わりに7位にCF₃基を有する、仏国特許第2532939号
明細書の実施例4の同族体

10



仏国特許第2532939号明細書の実施例4に
関連する実施例14及び30の4-OH同族体



仏国特許第2532939号明細書の実施例4に
関連する実施例77の4-OH同族体

【0233】

特許請求の範囲に記載された本発明による化合物の場合、R⁵の適切な定義により、4-ヒドロキシ官能基は除外されている。 20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/EP2010/001509
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D215/54 C07D409/12 A61P25/00 A61K31/4709 A61K31/47 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/081728 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; BRYAN DEBORAH L [US]; BURGESS JOELLE L []) 17 October 2002 (2002-10-17) cited in the application claim 1	1-13
A	WO 00/42026 A (NOVONORDISK AS [DK]; AGOURON PHARMA [US]; TENG MIN [US]; TRUESDALE LAR) 20 July 2000 (2000-07-20) claim 1	1-13
Y	FR 2 532 939 A1 (ROUSSEL UCLAF [FR]) 16 March 1984 (1984-03-16) cited in the application claim 1 page 8, line 4 - line 10	1-12, 14-16
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 7 June 2010		Date of mailing of the international search report 16/06/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Miniejew, Catherine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/001509

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/066900 A1 (VALEANT PHARMACEUTICALS INTERN [US]; CHEN HUANMING [US]; SONG JENNY [U] 5 June 2008 (2008-06-05) claim 1 example 26	1-12, 14-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/001509

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02081728	A	17-10-2002	AU 2002256085 A1 21-10-2002
			EP 1372654 A2 02-01-2004
			JP 2004526756 T 02-09-2004
WO 0042026	A	20-07-2000	AU 3033500 A 01-08-2000
			EP 1147094 A1 24-10-2001
			JP 2002534512 T 15-10-2002
FR 2532939	A1	16-03-1984	NONE
WO 2008066900	A1	05-06-2008	AU 2007325629 A1 05-06-2008
			CA 2670966 A1 05-06-2008
			CN 101578259 A 11-11-2009
			EA 200900749 A1 30-12-2009
			EP 2086925 A1 12-08-2009
			JP 2010511052 T 08-04-2010
			KR 20090083479 A 03-08-2009
			US 2008234334 A1 25-09-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/001509

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D215/54 C07D409/12 A61P25/00 A61K31/4709 A61K31/47 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/081728 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; BRYAN DEBORAH L [US]; BURGESS JOELLE L []) 17. Oktober 2002 (2002-10-17) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-13
A	WO 00/42026 A (NOVONORDISK AS [DK]; AGOURON PHARMA [US]; TENG MIN [US]; TRUESDALE LAR) 20. Juli 2000 (2000-07-20) Anspruch 1	1-13
Y	FR 2 532 939 A1 (ROUSSEL UCLAF [FR]) 16. März 1984 (1984-03-16) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 Seite 8, Zeile 4 - Zeile 10	1-12, 14-16
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
7. Juni 2010		16/06/2010
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Miniejew, Catherine

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/001509

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2008/066900 A1 (VALEANT PHARMACEUTICALS INTERN [US]; CHEN HUANMING [US]; SONG JENNY [U] 5. Juni 2008 (2008-06-05) Anspruch 1 Beispiel 26	1-12, 14-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/001509

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02081728 A	17-10-2002	AU 2002256085 A1	21-10-2002
		EP 1372654 A2	02-01-2004
		JP 2004526756 T	02-09-2004
WO 0042026 A	20-07-2000	AU 3033500 A	01-08-2000
		EP 1147094 A1	24-10-2001
		JP 2002534512 T	15-10-2002
FR 2532939 A1	16-03-1984	KEINE	
WO 2008066900 A1	05-06-2008	AU 2007325629 A1	05-06-2008
		CA 2670966 A1	05-06-2008
		CN 101578259 A	11-11-2009
		EA 200900749 A1	30-12-2009
		EP 2086925 A1	12-08-2009
		JP 2010511052 T	08-04-2010
		KR 20090083479 A	03-08-2009
		US 2008234334 A1	25-09-2008

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/4706 (2006.01)	A 6 1 K 31/4706	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 パーレンベルク・グレーゴル
ドイツ連邦共和国、 5 2 1 5 6 モンシャウ - コンツェン、 アウフ・アーデリヒ、 3 8

(72) 発明者 クレス・アヒム
ドイツ連邦共和国、 5 2 0 7 2 アーヘン、 ベーレンスベルガー・ヴィンケル、 1 4

(72) 発明者 シュレーダー・ヴォルフガング
ドイツ連邦共和国、 5 2 0 7 4 アーヘン、 アウフ・デア・ヘルン、 9 2

Fターム(参考) 4C031 NA01 PA10
4C063 AA01 BB09 CC14 CC58 CC62 CC75 CC78 CC92 DD12 DD14
EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC29 BC73 GA02 GA04 GA07 GA08 GA10
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15
ZA18 ZA22 ZA81 ZC39 ZC41