

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5529124号
(P5529124)

(45) 発行日 平成26年6月25日 (2014. 6. 25)

(24) 登録日 平成26年4月25日 (2014. 4. 25)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 401/04 (2006. 01) C O 7 D 401/04
C O 7 D 401/14 (2006. 01) C O 7 D 401/14
C O 7 D 413/14 (2006. 01) C O 7 D 413/14
C O 7 D 417/14 (2006. 01) C O 7 D 417/14
A 6 1 K 31/4439 (2006. 01) A 6 1 K 31/4439

請求項の数 15 (全 123 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-515392 (P2011-515392)
 (86) (22) 出願日 平成21年6月25日 (2009. 6. 25)
 (65) 公表番号 特表2011-525896 (P2011-525896A)
 (43) 公表日 平成23年9月29日 (2011. 9. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/057998
 (87) 国際公開番号 W02009/156484
 (87) 国際公開日 平成21年12月30日 (2009. 12. 30)
 審査請求日 平成23年2月25日 (2011. 2. 25)
 (31) 優先権主張番号 61/076, 443
 (32) 優先日 平成20年6月27日 (2008. 6. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
 35
 (73) 特許権者 506030826
 ゼノン・ファーマシューティカルズ・イン
 コーポレイテッド
 XENON PHARMACEUTICA
 LS INC.
 カナダ、ブイ5ジー・4ダブリュー8、ブ
 リティッシュ・コロンビア、バーナビー、
 ギルモア・ウェイ3650番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔

最終頁に続く

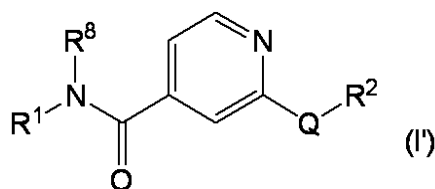
(54) 【発明の名称】 有機化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I') :

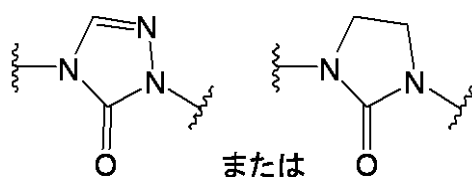
【化 1】



〔式中、

Q は

【化 2】



であり；

R¹ は水素、C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル C₁ - C₆ - アルキル、フェニル C₁ - C₆ - アルキル (場合によりハロおよびヒドロキシから選択される 1 個

以上の置換基で置換されていてよい)、イミダゾリル C_1-C_6 アルキル(場合により1個以上の C_1-C_6 アルキルで置換されていてよい)、イソオキサゾリル C_1-C_6 アルキル(場合により C_1-C_6 アルキル、ハロおよびフェニルから選択される1個以上の置換基で置換されていてよい)、オキサジアゾリル C_1-C_6 アルキル(場合により1個以上の C_1-C_6 アルキルで置換されていてよい)、オキサゾリル C_1-C_6 アルキル、ピラジニル C_1-C_6 アルキル(場合により1個以上の C_1-C_6 アルキルで置換されていてよい)、ピリジニル C_1-C_6 アルキル、チアゾリル C_1-C_6 アルキル(場合により C_1-C_6 アルキル、ハロ、ハロ C_1-C_6 アルキルおよびフェニルから選択される1個以上の置換基で置換されていてよい)またはピラゾリル C_1-C_6 アルキル(場合により1個以上の C_1-C_6 アルキルで置換されていてよい);であり;

10

R^2 は(C_3-C_6 シクロアルキル) C_1-C_6 アルキル、フェニル C_1-C_6 アルキル(場合によりハロ、ハロ C_1-C_6 アルキルまたはハロ C_1-C_6 アルコキシから選択される1個以上の置換基で置換されていてよい)であり;

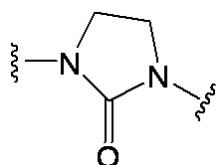
R^8 は水素または C_1-C_6 アルキルである。]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

Qが

【化3】



20

である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^1 が水素、 C_1-C_6 アルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキル C_1-C_6 アルキルである、請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R^1 がフェニル C_1-C_6 アルキル(場合によりハロおよびヒドロキシから選択される1個以上の置換基で置換されていてよい)である、請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項5】

R^1 がイミダゾリル C_1-C_6 アルキル(場合により1個以上の C_1-C_6 アルキルで置換されていてよい)、イソオキサゾリル C_1-C_6 アルキル(場合により C_1-C_6 アルキル、ハロおよびフェニルから選択される1個以上の置換基で置換されていてよい)、オキサジアゾリル C_1-C_6 アルキル(場合により1個以上の C_1-C_6 アルキルで置換されていてよい)、オキサゾリル C_1-C_6 アルキル、ピラジニル C_1-C_6 アルキル(場合により1個以上の C_1-C_6 アルキルで置換されていてよい)、ピリジニル C_1-C_6 アルキル、チアゾリル C_1-C_6 アルキル(場合により C_1-C_6 アルキル、ハロ、ハロ C_1-C_6 アルキルおよびフェニルから選択される1個以上の置換基で置換されていてよい)またはピラゾリル C_1-C_6 アルキル(場合により1個以上の C_1-C_6 アルキルで置換されていてよい)である、請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項6】

次のものの一つである、請求項2に記載の化合物:

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-メチルイソニコチンアミド、

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(オキサゾール-4-イルメチル)イソニコチンアミド、

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-5-イルメチル)イソニコチンアミド、

50

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-
 メチルピラジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(チア
 ズール-2-イルメチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(オキ
 サズール-2-イルメチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1-
 メチル-1H-イミダズール-4-イル)メチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1-
 メチル-1H-ピラズール-3-イル)メチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1,
 3,5-トリメチル-1H-ピラズール-4-イル)メチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1-
 メチル-1H-ピラズール-4-イル)メチル)イソニコチンアミド、
 N-((1H-ピラズール-3-イル)メチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-
 オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-
 メチルイソキサズール-3-イル)メチル)イソニコチンアミド、
 N-((1,5-ジメチル-1H-ピラズール-3-イル)メチル)-2-(3-(4-フルオ
 ロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 (R)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-
 (2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((2-
 メチルチアズール-4-イル)メチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(イソ
 キサズール-3-イルメチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((2-
 (トリフルオロメチル)チアズール-4-イル)メチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((4-
 メチル-2-フェニルチアズール-5-イル)メチル)イソニコチンアミド、
 N-ベンジル-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イ
 ル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリ
 ジン-3-イルメチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリ
 ジン-4-イルメチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリ
 ジン-2-イルメチル)イソニコチンアミドジヒドロクロライド、
 N-(4-フルオロベンジル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾ
 リジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 N-(シクロプロピルメチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾ
 リジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-
 フルオロベンジル)イソニコチンアミド、
 N-(2-シクロプロピルエチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミ
 ダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 N-ベンジル-2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イ
 ル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリ
 ジン-3-イルメチル)イソニコチンアミド、

10

20

30

40

50

2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(3,4-ジフルオロベンジル)イソニコチンアミド、
 N-ベンジル-2-(1-(シクロプロピルメチル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチンアミド、
 N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 N-(4-フルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 N-(4-フルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 N-ベンジル-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)イソニコチンアミド、
 2-(3-((4-(ジフルオロメチル)フェニル)ジフルオロメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)イソニコチンアミド、
 N-(4-フルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(ベンゾ[c][1,2,5]-チアジアゾール-5-イルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-ベンジルイソニコチンアミド、
 N-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(ベンゾ[c][1,2,5]-オキサジアゾール-5-イルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-ベンジルイソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(1-フェニルエチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)キノリン-4-カルボキサミド、
 N-((3-プロモイソキサゾール-5-イル)メチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、

10

20

30

40

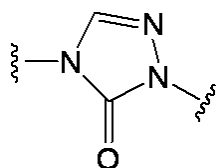
50

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メチル)-イソニコチンアミド、
 N-((2-クロロチアゾール-5-イル)メチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド、
 N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-5-イルメチル)-イソニコチンアミド、
 2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド、
 2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-イソニコチンアミド、
 2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)-イソニコチンアミド、
 N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-5-イルメチル)-イソニコチンアミド、
 N-((2-クロロチアゾール-5-イル)メチル)-2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-イソニコチンアミド、
 2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-5-イルメチル)-イソニコチンアミド、
 2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)-イソニコチンアミド、
 2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、
 N-((2-クロロチアゾール-5-イル)メチル)-2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド、および
 N-((2-クロロチアゾール-5-イル)メチル)-2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド
 またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

Qが

【化4】



である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R¹が水素、C₁-C₆アルキルまたはC₃-C₆シクロアルキル C₁-C₆アルキル

10

20

30

40

50

である、請求項 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R¹ がフェニル C₁ - C₆ - アルキル(場合によりハロおよびヒドロキシから選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい)である、請求項 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R¹ がイミダゾリル C₁ - C₆ アルキル(場合により 1 個以上の C₁ - C₆ アルキルで置換されていてよい)、イソオキサゾリル C₁ - C₆ アルキル(場合により C₁ - C₆ アルキル、ハロおよびフェニルから選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい)、オキサジアゾリル C₁ - C₆ アルキル(場合により 1 個以上の C₁ - C₆ アルキルで置換されていてよい)、オキサゾリル C₁ - C₆ アルキル、ピラジニル C₁ - C₆ アルキル(場合により 1 個以上の C₁ - C₆ アルキルで置換されていてよい)、ピリジニル C₁ - C₆ アルキルまたはチアゾリル C₁ - C₆ アルキル(場合により C₁ - C₆ アルキル、ハロ、ハロ C₁ - C₆ アルキルおよびフェニルから選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい)である、請求項 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

次のものの一つである、請求項 7 に記載の化合物：

N-ベンジル-2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチンアミド；

2-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-イソニコチンアミド；

2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)-イソニコチンアミド；

2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-イソニコチンアミド；

2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-(チアゾール-5-イルメチル)-イソニコチンアミド；

2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド；

2-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)-イソニコチンアミド；および

2-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載する式(I')の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤または担体を含む、医薬組成物。

【請求項 13】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式(I')の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

メタボリック症候群、糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、再灌流傷害、血管形成(angioplastic)再狭窄、血栓症、糖耐性低下、非インスリン依存性真性糖尿病、II 型糖尿病、I 型糖尿病、糖尿病性合併症、体重減少、レプチン関連疾患またはアクネの処置のための、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

異脂肪血症、肥満、インスリン抵抗性、高血圧、高尿酸血症(hyperuricaemia)、または凝固性亢進であるメタボリック症候群の処置のための、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、例えばヘテロ環式誘導体のようなステアロイル-CoAデサチュラーゼ阻害剤、ならびにステアロイル-CoAデサチュラーゼ(SCD)酵素類、殊にSCD1が介在する疾患、特に高い脂質レベルに関連する疾患、心血管疾患、糖尿病、肥満、メタボリック症候群、皮膚科疾患などを含む、種々のヒト疾患の処置および／または予防における同化合物の使用に関する。

【0002】

アシルデサチュラーゼ酵素は、食事起源または肝臓での合成の何れかに由来する脂肪酸類における二重結合の形成を触媒する。哺乳動物において、少なくとも3種の脂肪酸デサチュラーゼ類、デルター9、デルター6およびデルター5が存在し、それぞれ特異性が異なっていて、9-10、6-7および5-6位に二重結合を導入する。

【0003】

ステアロイル-CoAデサチュラーゼ類(SCDs)は、コエンザイムA(CoA)とコンジュゲートしたとき、飽和脂肪酸類のC9-C10位(デルタ9)に二重結合を導入するために、共因子(他の因子)、例えばNADPH、チトクロームb5、チトクロームb5レダクターゼ、Fe、および分子O₂と共に作用する。好ましい基質は、パルミトイル-CoA(16:0)およびステアロイル-CoA(18:0)であり、これらは各々パルミトレイル-CoA(16:1)およびオレイル-CoA(18:1)に変換される。得られたモノ不飽和脂肪酸類は、脂肪酸エロンガーゼ類によるさらなる代謝のための基質であるかまたはリン脂質類、トリグリセリド類、およびコレステロールエステル類に取り込まれる。多くの哺乳動物CD遺伝子がクローン化されている。例えば、2種の遺伝子がヒトで同定されており(hSCD1およびhSCD5)、そして4種のSCD遺伝子がマウスから単離されている(SCD1、SCD2、SCD3、およびSCD4)。SCDの基本的生化学的役割は1970年代からラットおよびマウスで知られているが(Jeffcoat, R. et al., Eur. J. Biochem. (1979), Vol. 101, No. 2, pp. 439-445; de Antueno, R. et al., Lipids (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290)、ヒト疾患の経過と直接関連付けられたのはごく最近になってである。

【0004】

2種のヒトCD遺伝子は先に、hSCD1は、Brownlie et. al.により、PCT公開特許出願、WO01/62954で、hSCD5はBrownlieにより、PCT公開特許出願、WO02/26944で、それぞれ公開されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、SCD活性の調節および脂質レベル、特に血漿脂質レベルの制御に有用であり、SCD介在疾患、例えば異脂肪血症および脂質代謝の障害に関連する疾患、特に高い脂質レベルに関連する疾患、心血管疾患、糖尿病、肥満、メタボリック症候群、皮膚科疾患などの処置に有用である、新規な医薬化合物群を提供することにより、この問題を解決する。

【0006】

本発明は、ステアロイル-CoAデサチュラーゼの活性を調節するヘテロ環式誘導体を提供する。ステアロイル-CoAデサチュラーゼの活性を調節するためのかかる誘導体の使用方法およびかかる誘導体を含む医薬組成物も包含する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

したがって、一面において、本発明は、式(I)：

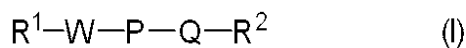
10

20

30

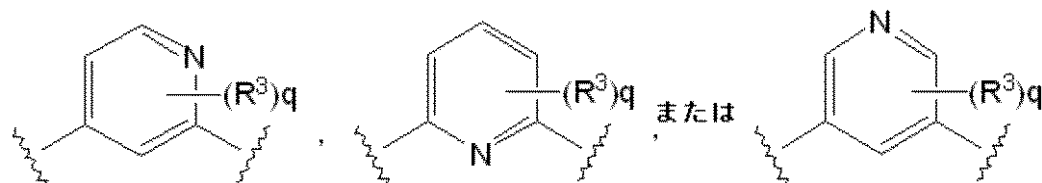
40

【化 1】



〔式中、Pは

【化 2】

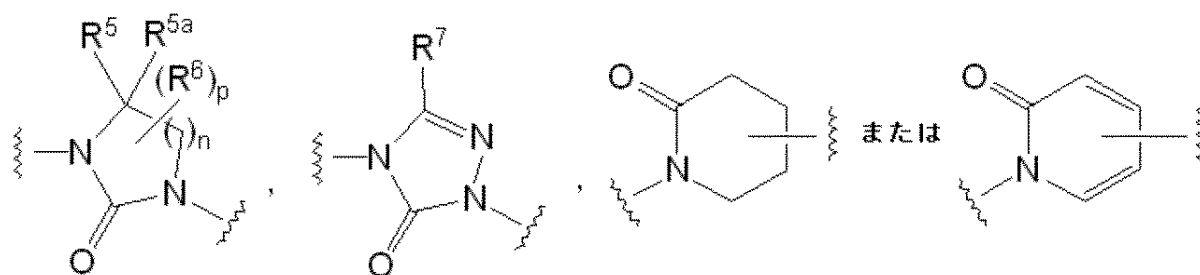


10

であり；

Qは

【化 3】



20

であり；

Wは $-N(R^8)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^8)-$ または直接結合から選択され；

nは1、2または3であり；

pは0、1、2から2nであり；

qは0、1、2または3であり；

【0008】

R^1 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

30

R^2 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、アラルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R^3 はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシまたは $-N(R^8)_2$ であり；

R^5 および R^{5a} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シクロアルキルアルキルまたはアラルキルから選択されるか；

40

または R^5 および R^{5a} は一体となってオキソ(=O)基またはシクロアルキル(aklyl)を形成し；

R^6 はアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルアルキルまたはアラルキルであるか；

または隣接する炭素原子上の R^5 および R^6 は、一体となってシクロアルキル(aklyl)またはアリールを形成し；

R^7 は水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアラルキルであり；

50

そして

R⁸は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアラルキルである。]

の化合物、その立体異性体、鏡像体または互変異性体、その薬学的に許容される塩、その医薬組成物またはそのプロドラッグを提供する。

【0009】

他の面において、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおけるSCD介在疾患または状態の処置方法であって、それを必要とする哺乳動物に治療有効量の上記本発明の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

【0010】

他の面において、本発明は、SCD生物学的活性に関連する疾患または状態、例えば心血管障害および／またはメタボリック症候群(異脂肪血症、インスリン抵抗性および肥満を含む)に包含される疾患の処置、予防および／または診断に有用な化合物または医薬組成物を提供する。

【0011】

他の面において、本発明は、SCD生物学的活性に関連する疾患または状態、例えばアクネを含む、皮膚科疾患に包含される疾患の処置、予防および／または診断に有用な化合物または医薬組成物を提供する。

【0012】

他の面において、本発明は、高脂質レベル、例えば高血漿脂質レベル、特に高トリグリセリドまたはコレステロールレベルと関連する疾患または状態を有する患者における、かかる高レベルの予防または処置方法であって、該患者に治療的または予防的有効量のここに記載した組成物を投与することを含む方法を提供する。本発明はまた、動物における脂質レベル、特にトリグリセリドおよびコレステロールレベルを低下させる治療能を有する新規化合物にも関する。

【0013】

他の面において、本発明は、上記本発明の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。一つの態様において、本発明は、本発明の化合物を薬学的に許容される担体中に、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト患者に投与したときにトリグリセリドレベルを調節しまたは異脂肪血症および脂質代謝の障害に関連する疾患を処置するのに有効な量で含む、医薬組成物に関する。かかる組成物の態様で、患者は該化合物投与前は、脂質レベルが上昇しており、例えば血漿トリグリセリド類またはコレステロールが上昇しており、該化合物を、該脂質レベルの低下に有効な量で提供する。

【0014】

他の面において、本発明は、患者のステアロイル-CoAデサチュラーゼ(SCD)が介在する疾患または状態を処置するか、患者をその発症から守る方法であって、かかる疾患または状態を有するまたはかかる疾患または状態を発症するリスクのある患者に、治療有効量の、投与したときに患者におけるSCDの活性を阻害する化合物を投与することを含む、方法を提供する。

【0015】

他の面において、本発明は、ここに開示された方法により同定される化合物を使用する、脂質代謝および／または脂質恒常性が関与する一定範囲の疾患の処置方法を提供する。それによって、ここに開示されるのは、試験化合物のライブラリーから、該SCDの生物学的活性を調節し、そして脂質類、例えばトリグリセリド類、VLDL、HDL、LDL、および／または総コレステロールの血清レベルに関連するヒト障害または状態の処置に有用である治療剤を同定するためのスクリーニングアッセイに基づいて、該活性を有する一定範囲の化合物である。

【0016】

定義

ここに名称を挙げたある種の化学基は、その示す化学基に見られる総炭素原子数を示す

10

20

30

40

50

略号を前に付けている。例えば、 C_7-C_{12} アルキルは、合計 7～12 個の炭素原子を有する下記で定義するアルキル基を言い、そして C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルは、合計 4～12 個の炭素原子を有する、下記で定義するシクロアルキルアルキル基を言う。略号での炭素の総数は、当該基の置換基に存在し得る炭素は含まない。

【0017】

従って、本明細書および付随する特許請求の範囲で使用されているとき、これと相反する指示がない限り、下記の用語は、そこに記載されている意味を有する：

- “シアノ”は、 $-CN$ 基を意味する；
- “ヒドロキシ”は $-OH$ 基を意味する；
- “ニトロ”は $-NO_2$ 基を意味する；
- “アミノ”は $-NR^{14}$ または NR^{15} 基を意味する；
- “メルカプト”は $-SR$ 基を意味する；
- “酸”は $-COOH$ 基を意味する；
- “トリフルオロメチル”は $-CF_3$ 基を意味する；
- “トリフルオロメトキシル”は $-OCF_3$ 基を意味する；

【0018】

“アルキル”は、不飽和がなく、かつ 1～12 個の炭素原子、好ましくは 1～8 個の炭素原子、1～7 個の炭素原子、1～6 個の炭素原子または 1～4 個の炭素原子を有する、炭素および水素原子からのみ成る直線状または分枝した炭化水素鎖基を意味し、そしてそれは残りの分子に単結合を介して結合しており、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、 n -ブチル、 n -ペンチル、1,1-ジメチルエチル(t -ブチル)などである。本明細書中で特に断らない限り、アルキル基は場合により次の基の 1 個以上で置換されていてよい：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_t R^{16})$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)_t R^{16}$ 、 $-O-Si(R^{16})_3$ および $-S(O)_t N(R^{14})_2$ (ここで、各 R^{14} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 R^{16} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル(例えばトリル)、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 t は 1～2 である)。

【0019】

“アルケニル”は、少なくとも 1 個の二重結合を含み、2～12 個の炭素原子、好ましくは 2～8 個の炭素原子または 2～6 個の炭素原子を有する炭素および水素原子からのみ成る直線状または分枝した炭化水素鎖基を有し、そしてそれは残りの分子に単結合を介して結合しており、例えば、エテニル、プロプ-1-エニル、ブト-1-エニル、ペント-1-エニル、ペンタ-1,4-ジエニルなど。本明細書中で特に断らない限り、アルケニル基は場合により次の基の 1 個以上で置換されていてよい：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_t R^{16})$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)_t R^{16}$ 、および $-S(O)_t N(R^{14})_2$ (ここで、各 R^{14} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 R^{16} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 t

10

20

30

40

50

は1～2である)。

【0020】

“アルキレン”は、1～12個の炭素原子を有し、分子の残りとなる基を連結する、炭素および水素原子のみから成る直線状または分枝した二価炭化水素鎖を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレンなどである。アルキレンは、分子の残りに単結合を介して結合し、かつある基に単結合を介して結合する。アルキレン(alkylene)の分子の残りおよびある基への結合点は、該鎖内の1個の炭素または任意の2個の炭素を介するものであり得る。本明細書中で特に断らない限り、アルキレン基は場合により次の基の1個以上で置換されていてよい：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)_tR^{16}$ 、および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (ここで、各 R^{14} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 R^{16} はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各tは1～2である)。

【0021】

“アルキニル”は、少なくとも1個の三重結合を含み、2～12個の炭素原子、好ましくは2～8個の炭素原子または2～6個の炭素原子を有する炭素および水素原子のみから成る直線状または分枝した炭化水素鎖基を意味し、そしてそれは残りの分子に単結合を介して結合している。本明細書中で特に断らない限り、アルキニル基は場合により次の基の1個以上で置換されていてよい：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)_tR^{16}$ 、および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (ここで、各 R^{14} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル(alky)であり；そして各 R^{16} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各tは1～2である)。

【0022】

“アルケニレン”および“アルケニレン鎖”は、少なくとも1個の二重結合を含み、2～12個の炭素原子または2～6個の炭素原子を有する、炭素および水素のみから成る、分子の残りがある基に連結する直線状または分枝した二価炭化水素鎖を意味し、例えば、エテニレン、プロペニレン、n-ブテニレンなどである。本明細書中で特に断らない限り、アルケニレン鎖は場合により次の基の1個以上で置換されていてよい：アルキル、アルケニル、ハロ、シアノ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)_tR^{16}$ 、および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (ここで、各 R^{14} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 R^{16} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、

ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 t は 1～2 である)。

【0023】

“アルキニレン”および“アルキニレン鎖”は、少なくとも 1 個の三重結合を含み、2～12 個の炭素原子または 2～6 個の炭素原子を有する、炭素および水素のみから成る、分子の残りとなる基を連結させる直線状または分枝した二価炭化水素鎖を意味し、例えばプロピニレン、 n -ブチニレンなどである。本明細書中で特に断らない限り、アルキニレン鎖は場合により次の基の 1 個以上で置換されていてよい：アルキル、アルケニル、ハロ、シアノ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)_tR^{16}$ 、および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (ここで、各 R^{14} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 R^{16} はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 t は 1～2 である)。

10

【0024】

“アルコキシ”は、式 $-OR_a$ (ここで、 R_a は上記で一般的に定義したアルキル基である)の基を意味する。アルコキシ基のアルキル部分は、場合によりアルキル基について上で定義した通りに置換されていてよい。

20

【0025】

“アルコキシアルキル”は、式 $-R_a-O-R_a$ (ここで、各 R_a は独立して上で定義したアルキル基である)の基を意味する。酸素原子は、いずれかのアルキル基の任意の炭素に結合してよい。アルコキシアルキル基の各アルキル部分は、場合によりアルキル基について上で定義した通りに置換されていてよい。

【0026】

“アリール”は、水素および炭素からのみ成り、かつ 6～19 個の炭素原子、好ましくは 6～10 個の炭素原子を含む芳香族性単環式または多環式炭化水素環系を意味し、ここで、該環系は部分的に飽和されていてよい。アリール基は、例えばフルオレニル、フェニルおよびナフチルを含むが、これらの基に限定されない。本明細書中で特に断らない限り、用語“アリール”または接頭辞“アラ(ar-)”(例えば“アラルキル”中)は、場合によりアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 、および $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (ここで、各 R^{14} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{15} は独立して直接結合または直線状または分枝したアルキレンまたはアルケニレン鎖であり；そして各 R^{16} はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 t は 1～2 である)から成る群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよいアリール基を含むことを意味する。

30

40

【0027】

“アラルキル”は、式 $-R_aR_b$ (ここで、 R_a は上で定義したアルキル基であり、そ

50

して R_b は 1 個以上の上で定義したアリール基、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどである)の基を意味する。アラルキル基のアリール部分は、場合によりアリール基について上で定義した通りに置換されていてよい。アラルキル基のアルキル部分は、場合によりアルキル基について上で定義した通りに置換されていてよい。

【0028】

“アラルケニル”は、式 $-R_a R_b$ (ここで、 R_a は上で定義したアルケニレン鎖であり、そして R_b は 1 個以上の上で定義したアリール基であり、これは、場合により上記の通り置換されていてよい)の基を意味する。アラルケニル基のアリール部分は、場合によりアリール基について上で定義した通りに置換されていてよい。アラルケニル基のアルケニレン鎖部分は、場合によりアルケニル基について上で定義した通りに置換されていてよい。

10

【0029】

“アリールオキシ”は、式 $-OR_b$ (ここで、 R_b は上で定義したアリール基である)の基を意味する。アリールオキシ基のアリール部分は、場合により上記の通り置換されていてよい。

【0030】

“アラルキルオキシ”は、式 $-OR_b$ (ここで、 R_b は上で定義したアリール基である)の基を意味する。アラルキルオキシ基のアラルキル部分は、場合により上記の通り置換されていてよい。

【0031】

20

“シクロアルキル”は、3～15個の炭素原子、好ましくは3～12個の炭素原子または3～7個の原子を有する、炭素および水素原子のみから成る、安定な非芳香族性単環式または二環式炭化水素基を意味し、そしてそれは飽和または不飽和であり、分子の残りに単結合により結合しており、例えば、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、デカリニルなどである。本明細書中で特にことわらない限り、用語“シクロアルキル”は、場合によりアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_t R^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_t R^{16}$ 、および $-R^{15}-S(O)_t N(R^{14})_2$ (ここで、各 R^{14} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{15} は独立して直接結合または直線状または分枝したアルキレンまたはアルケニレン鎖であり；そして各 R^{16} はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 t は 1～2 である)から成る群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよいシクロアルキル基を含むことを意図する。

30

40

【0032】

“シクロアルキルアルキル”は、式 $-R_a R_d$ (式中、 R_a は上で定義したアルキル基であり、そして R_d は上で定義したシクロアルキル基である)の基を意味する。シクロアルキル基のシクロアルキル部分は、場合により上でシクロアルキル基について定義した通りに置換されていてよい。シクロアルキル基のアルキル部分は、上でアルキル基について定義した通りに置換されていてよい。

【0033】

“ハロ”はブロモ、クロロ、フルオロまたはヨードを意味する。

“ハロアルキル”は、1 個以上の上で定義したハロ基で置換されている、上で定義したアルキル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチ

50

ル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1-ブロモメチル-2-ブロモエチルなどである。ハロアルキル基のアルキル部分は、上でアルキル基について定義した通りに置換されていてよい。

【0034】

“ヘテロシクリル”は、炭素原子および1～5個の窒素、酸素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子から成る、好ましくは2～10個の炭素原子を有する、安定な3～18員非芳香環基を意味する。本発明の目的で、ヘテロシクリル基は単環式、二環式または三環式環系のいずれでもよく、これは部分的に不飽和でよい縮合または架橋環系を含んでよく；そして、ヘテロシクリル基中の窒素、炭素または硫黄原子は場合により酸化されてよく；窒素原子は場合によりアルキル化／置換されていてよく；そしてヘテロシクリル基は部分的にまたは完全に飽和されていてよい。かかるヘテロシクリル基の例は、ジオキサニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、およびキヌクリジニルを含み、これらに限定されない。本明細書中で特に断らない限り、用語“ヘテロシクリル”は、場合によりアルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、オキソ、チオキソ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 、および $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ （ここで、各 R^{14} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{15} は独立して直接結合または直線状または分枝したアルキレンまたはアルケニレン鎖であり；そして各 R^{16} はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 t は1～2であり；そして上記置換基の各々は置換されていない）から成る群から選択される1個以上の置換基で置換されていてよい、上で定義したヘテロシクリル基を包含することを意図する。

【0035】

“ヘテロシクリルアルキル”は、式 $-R_aR_e$ （ここで、 R_a は上で定義したアルキル基であり、そして R_e は上で定義したヘテロシクリル基であり、ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルであるならば、該ヘテロシクリルは窒素原子でアルキル基に結合してよい）の基を意味する。ヘテロシクリルアルキル基のアルキル部分は、場合によりアルキル基について上で定義した通りに置換されていてよい。ヘテロシクリルアルキル基のヘテロシクリル部分は、場合によりヘテロシクリル基について上で定義した通りに置換されていてよい。

【0036】

“ヘテロアリール”は、炭素原子および1～5個の窒素、酸素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子から成る、好ましくは1～10個の炭素原子を有する、5～18員芳香環基を意味する。本発明の目的で、ヘテロアリール基は単環式、二環式または三環式環系のいずれでもよく、これは部分的に不飽和でよい縮合または架橋環系を含んでよく；そして、ヘテロアリール基中の窒素、炭素または硫黄原子は場合により酸化されていて

10

20

30

40

50

よく；窒素原子は場合によりアルキル化／置換されていてよい。例は、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズインドリル、ベンズチアジャゾリル、ベンズナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル、ベンゾ[b]チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾリル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、フラニル、フラノニル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、インドーリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニルを含み、これらに限定されない。本明細書中で特に断らない限り、用語“ヘテロアリール”は、場合によりアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 、および $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ （ここで、各 R^{14} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{15} は独立して直接結合または直線状または分枝したアルキレンまたはアルケニレン鎖であり；そして各 R^{16} はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、そして t は1～2である）から成る群から選択される1個以上の置換基で置換されていてよいヘテロアリール基を包含することを意図する。

【0037】

“ヘテロアリールアルキル”は、式 $-R_aR_f$ （ここで、 R_a は上で定義したアルキレン鎖であり、そして R_f は上で定義したヘテロアリール基である）の基を意味する。ヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール部分は、は、場合によりヘテロアリール基について上で定義した通りに置換されていてよい。ヘテロアリールアルキル基のアルキル部分は、場合によりアルキル基について上で定義した通りに置換されていてよい。

【0038】

“ヒドロキシアルキル”は、式 $-R_a-OH$ （ここで、 R_a は上で定義したアルキル基である）の基を意味する。ヒドロキシ基は、アルキル基内の任意の炭素でアルキル基と結合してよい。ヒドロキシアルキル基のアルキル部分は、場合によりアルキル基について上で定義した通りに置換されていてよい。

【0039】

“多環構造”は、2～4個の環から成る多環式環系を意味し、ここで、これらの環は、上記で定義したシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択される。各シクロアルキルは、場合によりシクロアルキル基について上で定義した通りに置換されていてよい。各アリールは、場合によりアリール基について上で定義した通りに置換されていてよい。各ヘテロシクリルは、場合によりヘテロシクリル基について上で定義した通りに置換されていてよい。各ヘテロアリールは、場合によりヘテロアリール基について上で定義した通りに置換されていてよい。複数の環は互いに直接結合を

介して結合していても、環のいくつかまたは全てが互いに縮合していてもよい。

【0040】

“プロドラッグ”は、生理学的条件下でまたは加溶媒分解により生物学的に活性な本発明の化合物に変換し得る、化合物を示すことを意図する。故に、用語“プロドラッグ”は、薬学的に許容される本発明の化合物の代謝前駆体を意味する。プロドラッグは、インビボで活性な本発明の化合物に変換するならば、それを必要とする対象に投与したときに不活性でよい。プロドラッグは典型的に、例えば、血中の加水分解または腸内または肝臓内での変換によりインビボで急速に変換されて、本発明の親化合物を生じる。プロドラッグ化合物は、しばしば、哺乳動物生物体における溶解度、組織適合性または放出遅延の利益をもたらす(Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)参照)。

10

【0041】

プロドラッグの検討は、Higuchi, T., et al., “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S. Symposium Series, Vol. 14およびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, Anglican Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に成されている。

【0042】

用語“プロドラッグ”はまた、かかるプロドラッグを哺乳動物対象に投与したときに、インビボで本発明の活性な化合物を遊離する、任意の共有結合的に結合した担体を包含することも意図する。本発明の化合物のプロドラッグは、本発明の化合物上に存在する官能基を、修飾が日常的な操作またはインビボのいずれかで本発明の親化合物を開裂するような方法で修飾することにより製造し得る。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプトまたは酸基が、本発明の化合物のプロドラッグを哺乳動物対象に投与したときに開裂して遊離ヒドロキシ、遊離アミノまたは遊離メルカプトまたは酸基を各々形成する任意の基に結合している、本発明の化合物を含む。プロドラッグの例は、本発明の化合物のアルコールの酢酸エステル、ギ酸エステルおよび安息香酸エステル誘導体またはアミン官能基のアミド類などを含み、これらに限定されない。

20

【0043】

“安定な化合物”および“安定な構造”は、反応混合物から有用な純度の程度で単離に、および有効な治療剤への製造に耐えるのに十分に頑丈である化合物を示すことを意図する。当業者は、置換基の不安定な組み合わせを認識するであろう。

30

【0044】

“所望の”または“場合により”は、その用語に続いて記載された事象または状況が起きても起きなくてもよく、この記載は該事象または状況が起こる場合および起こらない場合を含むことを意味する。例えば、“場合により置換されていてよいアリール”は、アリール基が置換されていて置換されていない場合でもよく、この記載が置換アリール基および置換されていないアリール基の両方を含むことを意味する。

【0045】

“薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤”は、米国食品医薬品局によりヒトまたは家畜動物への使用が認可されている任意のアジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、色素／着色剤、調味料、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定化剤、等張化剤、溶媒または乳化剤を含み、これらに限定されない。

40

【0046】

“薬学的に許容される塩”は酸および塩基付加塩の両方を含む。

“薬学的に許容される酸付加塩”は、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたは他の点でも望ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような、しかしこれらに限定されない無機酸、および酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、樟脳酸、カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシ

50

ル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソグルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムシン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシー-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデセン酸などのような、しかしこれらに限定されない有機酸と形成される塩を意味する。

10

【0047】

“薬学的に許容される塩基付加塩”は、遊離酸の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたは他の点でも望ましくないものではない塩を意味する。これらの塩は、遊離酸への無機塩基または有機塩基の付加により製造する。無機塩基由来の塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などを含むが、これらに限定されない。好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩である。有機塩基由来の塩は、1級、2級、および3級アミン類、天然に存在する置換アミン類、環状アミン類および塩基性イオン交換樹脂、例えばアンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン(hydrabamine)、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン類、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などを含む置換アミンを含み、これらに限定されない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

20

【0048】

結晶化により、しばしば本発明の化合物の溶媒和物が生じる。ここで使用する、用語“溶媒和物”は、本発明の化合物の分子1個以上と溶媒の分子1個以上を含む凝集体を意味する。溶媒は水であってよく、その場合は溶媒和物は水和物であり得る。あるいは、溶媒は有機溶媒であってよい。故に、本発明の化合物は、一水和物、二水和物、ヘミ水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含む水和物、ならびに対応する溶媒和された形態として存在し得る。本発明の化合物は真性な溶媒和物であり得るが、他の場合、本発明の化合物は単に偶発的に水または水と何らかの偶発的溶媒の混合物を保持しているだけであり得る。

30

【0049】

“医薬組成物”は、本発明の化合物と、生物学的活性化合物の哺乳動物、例えば、ヒトへの送達について当分野で一般的に認識されている媒体の製剤を意味する。かかる媒体は、全ての薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む。

40

【0050】

“治療有効量”は、哺乳動物、好ましくはヒトに投与したとき、哺乳動物、好ましくはヒトで、SCD介在疾患または状態を、下記に定義する通り、有効に処置するのに十分な本発明の化合物の量を意味する。“治療有効量”を構成する本発明の化合物の量は、化合物、状態およびその重症度、および処置する哺乳動物の年齢および体重により変わるが、当業者には彼らの知識および本明細書の記載に鑑み、日常的に決定できる。

【0051】

ここで使用する“処置する”または“処置”は、目的の疾患または障害を有する哺乳動

50

物、好ましくはヒトの目的の疾患または状態の処置を包含し：(i)哺乳動物が疾患または状態を発症するのを、特に、かかる哺乳動物がその状態に対する素因を有するが、まだそれを有すると診断されていないときに予防すること；(ii)疾患または状態を阻止する、すなわち、その進行を停止させること；(iii)疾患または状態を軽減する、すなわち、疾患または状態の緩解をもたらすこと；または(iv)疾患または状態を発症するリスクを減らすことを含む。

【0052】

ここで使用する、用語“疾患”および“状態”は交換可能に使用できまたは、特定の疾病または状態の原因因子が不明であり(故に病因がまだ分かっていない)、故に、疾患としてではなく、多かれ少なかれ一連の特異的症状が臨床医により同定されている望ましくない状態または症候群としてしか認識されていない点で異なり得る。

10

【0053】

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は1個以上の不斉中心を含み得て、故に(R)－または(S)－またはアミノ酸の(D)－または(L)－のような、絶対的立体配置に基づいて定義される鏡像体、ジアステレオマーおよび他の立体異性体形態を生じ得る。本発明は、全てのかかる可能性のある異性体、ならびにそのラセミ体および光学的に純粋な形態を含むことを意図する。光学活性(+)および(－)、(R)－および(S)－または(D)－および(L)－異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して製造できまたは慣用の技術、例えばキラルカラムを用いたHPLCを使用して分離し得る。ここに記載の化合物がオレフィン様二重結合または他の幾何不斉中心を有するとき、そして断りがない限り、本化合物はEおよびZ幾何異性体の両方を包含することを意図する。同様に、全ての互変異性体形態も包含されることが意図される。

20

【0054】

“立体異性体”は、同じ結合により結合した同じ原子から成るが、交換可能ではない異なる三次元構造を有する化合物を意味する。本発明は、種々の立体異性体およびそれらの混合物を意図し、分子が互いに重ね合わせられない鏡像異性体である2個の立体異性体を意味する“鏡像体”を包含する。

【0055】

本発明は、1個以上の原子が、同じ原子数を有するが、原子質量または原子質量数が通常天然に見られる原子質量または原子数と異なる原子で置き換えられている、全ての薬学的に許容される同位体標識された本発明の化合物を含む。

30

【0056】

本発明の化合物に包含するのに適する同位体の例は、水素の同位体、例えば ^2H および ^3H 、炭素の同位体、例えば ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C 、塩素の同位体、例えば ^{36}Cl 、フッ素の同位体、例えば ^{18}F 、ヨウ素の同位体、例えば ^{123}I および ^{125}I 、窒素の同位体、例えば ^{13}N および ^{15}N 、酸素の同位体、例えば ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O 、リンの同位体、例えば ^{31}P および ^{32}P 、および硫黄の同位体、例えば ^{35}S を含む。

【0057】

より重い同位体、例えば重水素、すなわち ^2H への置換は、大きな代謝安定性に起因するある種の治療的利点、例えば長いインビボ半減期または必要投与量の減少をもたらして、それ故にある状況下で好ましいことがある。

40

【0058】

同位体標識された本発明の化合物は、一般に、当業者に既知の一般的方法により、または、添付する実施例および製造セクションに記載する方法に準じて、適当な同位体標識された試薬を先に使用された非標識試薬の代わりに使用して製造できる。

【0059】

ここで用いる化学命名プロトコルおよび構造図は、Chemdraw versions10.0または11.0(Cambridgesoft Corp., Cambridge, MAから入手可能)またはISIS draw version 2.5(MDL information systemsから入手可能)により使用される化学命名特性を用い、かつ信頼して

50

、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R^3 はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、トリフルオロメトキシル、シアノ、ヒドロキシルまたは $-N(R^8)_2$ であり；

R^5 および R^{5a} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シクロアルキルアルキルまたはアラルキルから選択されるか；

または R^5 および R^{5a} は一体となってオキソ(=O)基またはシクロアルキル(aklyl)を形成し；

R^6 はアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルアルキルまたはアラルキルであるか；

または隣接する炭素原子上の R^5 および R^6 は、一体となってシクロアルキル(aklyl)またはアリールを形成し；

R^7 は水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアラルキルであり；そして

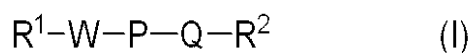
R^8 は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアラルキルである。]

の化合物、その立体異性体、鏡像体または互変異性体、その薬学的に許容される塩、その医薬組成物またはそのプロドラッグに関する。

【0064】

本発明の一態様は、式(I)

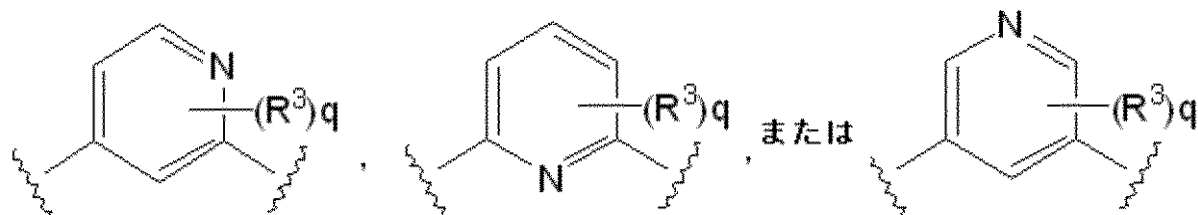
【化7】



〔式中、

Pは

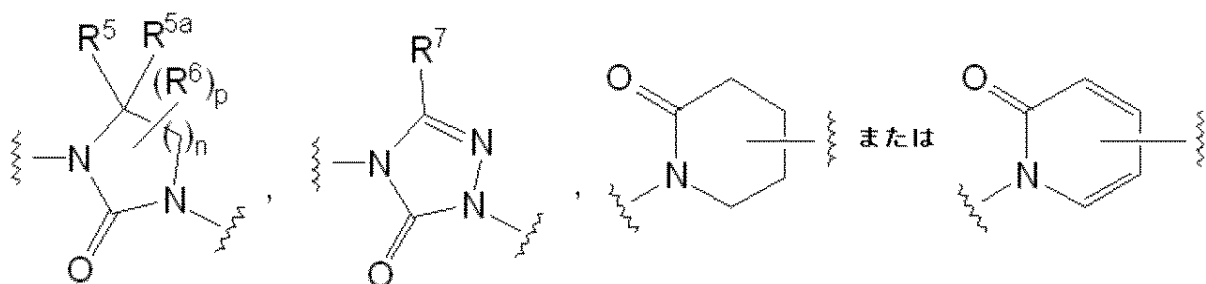
【化8】



であり；

Qは

【化9】



であり；

Wは $-N(R^8)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^8)-$ または直接結合であり；

nは1、2または3であり；

p は 0、1、2 から 2 n であり；

q は 0、1、2 または 3 であり；

【0065】

R¹ は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R² は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、アラルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R³ はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシまたは $-N(R^8)_2$ であり；

R⁵ および R^{5a} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シクロアルキルアルキルまたはアラルキルから選択されるか；

または R⁵ および R^{5a} は一体となってオキソ(=O)基またはシクロアルキル(aklyl)を形成し；

R⁶ はアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルアルキルまたはアラルキルであるか；

または隣接する炭素原子上の R⁵ および R⁶ は、一体となってシクロアルキル(aklyl)またはアリールを形成し；

R⁷ は水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアラルキルであり；そして

R⁸ は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアラルキルである。]

の化合物、その立体異性体、鏡像体または互変異性体、その薬学的に許容される塩、その医薬組成物またはそのプロドラッグに関する。

【0066】

本発明の他の態様は、W が $-N(R^8)C(O)-$ であり、そして R¹ が水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルである式 (I) の化合物である。

【0067】

本発明の他の態様は、W が直接結合であり、そして R¹ がアリールまたはヘテロアリールである式 (I) の化合物である。

【0068】

本発明の他の態様は、

R¹ が水素、C₁ - C₇ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₇ アルコキシ、ヒドロキシ C₁ - C₄ アルキル、アルコキシ C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル C₁ - C₄ アルキル、C₆ - C₁₀ アリール、ハロ C₁ - C₄ アルキル、アラルキル、C₂ - C₁₀ ヘテロシクリル、C₂ - C₁₀ ヘテロシクリル C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₁₀ ヘテロアリールまたは C₁ - C₁₀ ヘテロアリール C₁ - C₄ アルキルであり；

R² が水素、C₁ - C₇ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₇ アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ C₁ - C₄ アルキル、アルコキシ C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル C₁ - C₄ アルキル、C₆ - C₁₀ アリール、ハロ C₁ - C₄ アルキル、アラルキル、アラルキルオキシ、C₂ - C₁₀ ヘテロシクリル、C₂ - C₁₀ ヘテロシクリル C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₁

$_0$ ヘテロアリールまたは C_1-C_{10} ヘテロアリール C_1-C_4 アルキルであり；
 R^3 が C_1-C_7 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_7 アルコキシ、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、アルコキシ C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_{10} ヘテロシクリル、 C_6-C_{10} アリール、アラルキル、 C_1-C_{10} ヘテロアリール、ハロ、ハロ C_1-C_4 アルキル、トリフルオロメトキシル、シアノ、ヒドロキシまたは $-N(R^8)_2$ であり；

R^5 および R^{5a} が独立して水素、 C_1-C_7 アルキル、ハロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_7 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル C_1-C_4 アルキルまたはアラルキルから選択されるか；

または R^5 および R^{5a} が一体となってオキソ(=O)基または C_3-C_7 シクロアルキルを形成し；

R^6 が C_1-C_7 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_{10} ヘテロアリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクリル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、ハロ C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_7 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル C_1-C_4 アルキルまたはアラルキルであるか；

または隣接する炭素原子上の R^5 および R^6 が一体となって C_3-C_7 シクロアルキルまたは C_6-C_{10} アリールを形成し；

R^7 が水素、 C_1-C_7 アルキル、ハロ C_1-C_4 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_{10} ヘテロアリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクリル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル C_1-C_4 アルキルまたはアラルキルであり；そして

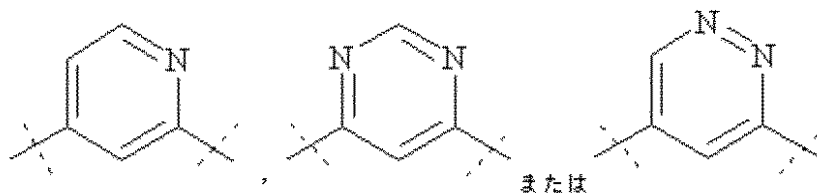
R^8 が水素、 C_1-C_7 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル C_1-C_4 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_{10} ヘテロアリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクリルまたはアラルキルである；

式(I)の化合物、その立体異性体、鏡像体または互変異性体、その薬学的に許容される塩、その医薬組成物またはそのプロドラッグである。

【0069】

式(I)により示される化合物のPの一つのサブグループは

【化10】

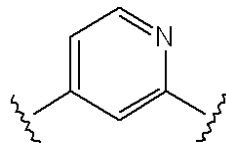


である。

【0070】

式(I)により示される化合物のPの一つのサブグループは

【化11】

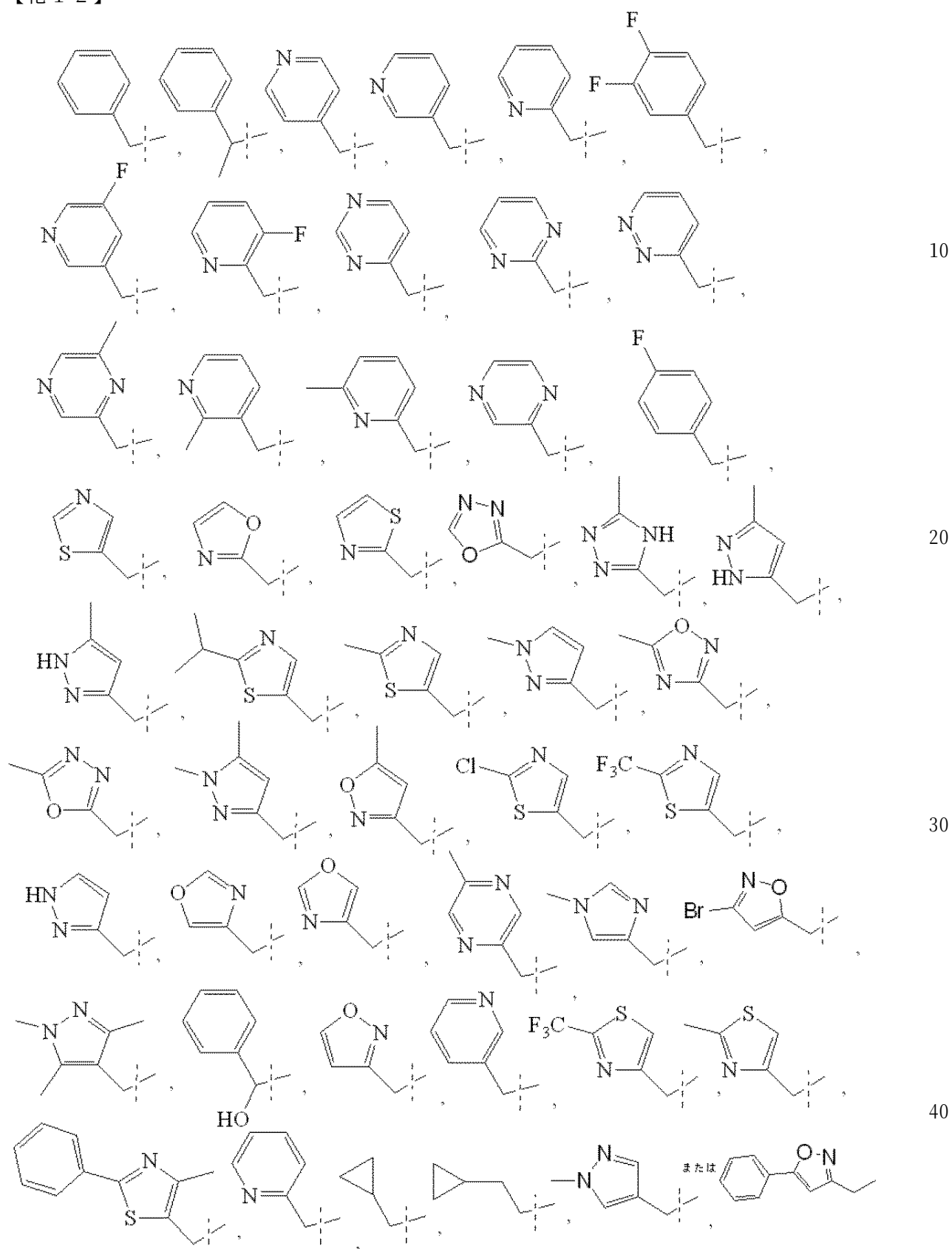


である。

【0071】

式(I)により示される化合物の R^1 一つのサブグループは、Wが $-N(R^8)C(O)-$ であり、そして R^1 が水素、アルキル、

【化 1 2】

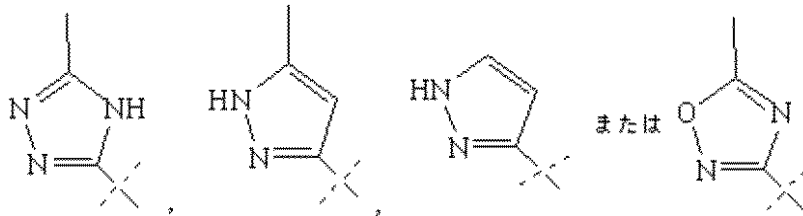


である。

【0072】

式(I)により示される化合物の R^1 一つのサブグループは、Wが直接結合であり、そして R^1 が

【化 1 3】



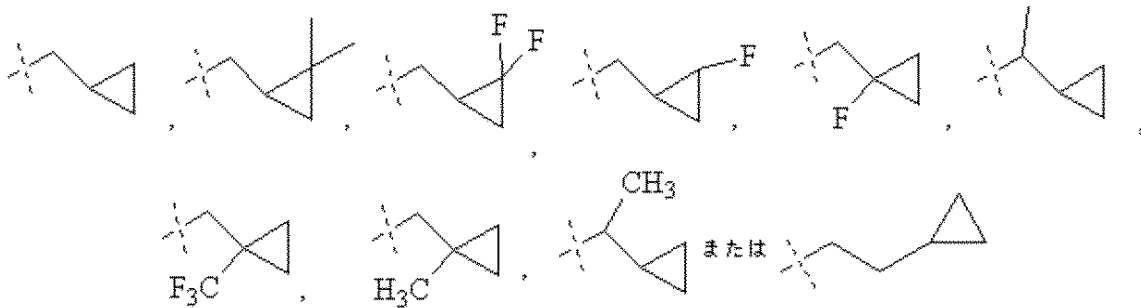
である。

【0073】

式(I)により示される化合物の R^2 の一つのサブグループは、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アラルキル、アラルキルオキシまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該シクロアルキルアルキルは

10

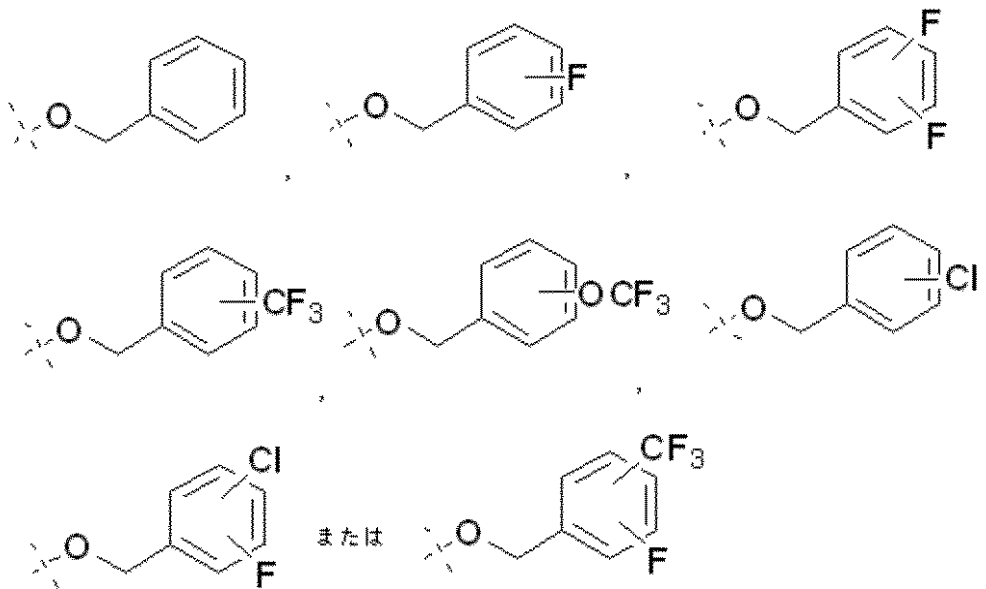
【化 1 4】



20

であり；アラルキルオキシが

【化 1 5】

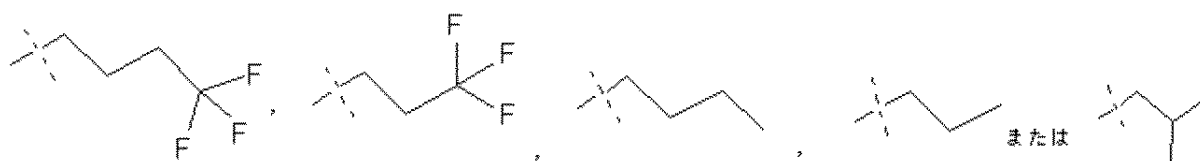


30

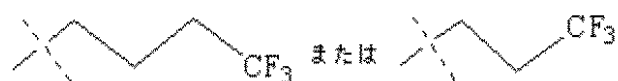
であり、該アラルキルが

40

【化 1 7】

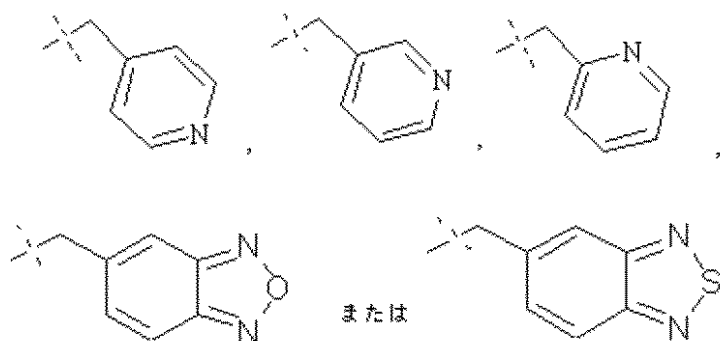


【化 1 8】



であり、該ヘテロアリーラルキルが

【化 19】



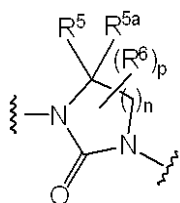
10

である。

【0074】

本発明の他の態様は、Qが

【化 20】



20

であり、nが1であり；pが0であり；Wが $-N(H)C(O)-$ であり； R^1 が水素、アルキルまたはアラルキルであり； R^2 がアラルキル；であり、そして R^5 および R^{5a} の各々が水素である式(I)の化合物である。

【0075】

式(I)により示される化合物の他の下位群において、化合物の一組はWが $-N(R^8)C(O)-$ であり； R^1 がシクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルであり；そして R^2 がアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルである化合物である。

30

【0076】

この化合物の組の中で、他の化合物の一組は、Wが $-N(H)C(O)-$ 、 R^1 がヘテロアリールアルキルであり；そして R^2 がアラルキルである化合物である。

【0077】

この化合物の組の中で、他の化合物の一組は、Wが $-N(H)C(O)-$ 、 R^1 がヘテロアリールアルキルであり；そして R^2 がヘテロアリールアルキルである化合物である。

【0078】

この化合物の組の中で、他の化合物の他の一組は、Wが $-N(H)C(O)-$ であり； R^1 がヘテロアリールアルキルであり；そして R^2 がアルキルまたはシクロアルキルアルキルである化合物である。

40

【0079】

この化合物の組の中で、他の化合物の他の一組は、Wが $-N(H)C(O)-$ であり； R^1 がアラルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり；そして R^2 がアラルキルである化合物である。

【0080】

この化合物の組の中で、他の化合物の他の一組は、Wが $-N(H)C(O)-$ であり； R^1 がアラルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり；そして R^2 がヘテロアリールアルキルである化合物である。

【0081】

この化合物の組の中で、他の化合物の他の一組は、Wが $-N(H)C(O)-$ であり； R^1

50

がアラルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり；そして R^2 がアルキルまたはシクロアルキルアルキルである化合物である。

【0082】

この化合物の組の中で、他の化合物の他の一組は、Wが $-N(H)C(O)-$ であり； R^1 がアリールまたはヘテロシクリルアルキルであり；そして R^2 がヘテロアリールアルキルである化合物である。

【0083】

この化合物の組の中で、他の化合物の他の一組は、Wが $-N(H)C(O)-$ であり； R^1 がシクロアルキルアルキルであり；そして R^2 がアラルキルである化合物である。

【0084】

この化合物の組の中で、他の化合物の他の一組は、Wが $-N(H)C(O)-$ であり； R^1 がシクロアルキルアルキルであり；そして R^2 がヘテロアリールアルキルである化合物である。

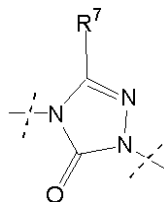
【0085】

この化合物の組の中で、他の化合物の他の一組は、Wが $-N(H)C(O)-$ であり； R^1 がシクロアルキルアルキルであり；そして R^2 がアルキルまたはシクロアルキルアルキルである化合物である。

【0086】

本発明の別の態様は、Qが

【化21】



であり、そして P、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^7 が上で定義した通りである式(I)の化合物である。

【0087】

この群の化合物の中で、下位群の化合物は、Wが $-N(R^8)C(O)-$ であり； R^1 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり； R^2 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、アラルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり； R^3 が水素またはアルキルであり；そして R^7 が独立して水素、アルキル、ハロアルキルまたはアリールである化合物である。

【0088】

この化合物の組の中で、他の化合物の他の一組は、 R^1 がアラルキルであり；そして R^2 がアラルキルである化合物である。

【0089】

この化合物の組の中で、他の化合物の他の一組は、 R^1 がアラルキルであり；そして R^2 がヘテロアリールアルキルまたはシクロアルキルアルキルである化合物である。

【0090】

この化合物の組の中で、他の化合物の他の一組は、 R^1 が水素であり；そして R^2 がアラルキルである化合物である。

【0091】

この化合物の組の中で、他の化合物の他の一組は、 R^1 が水素であり；そして R^2 がア

10

20

30

40

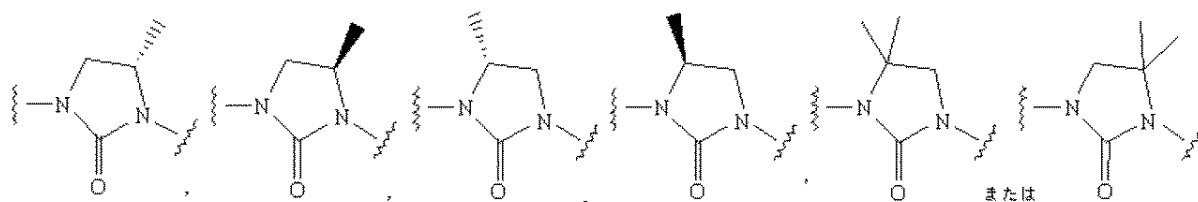
50

ルキルまたはハロアルキルである化合物である。

【0092】

本発明の他の態様は、Qが

【化22】



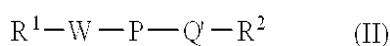
10

である式(I)の化合物である。

【0093】

本発明の他の態様は、式(II)

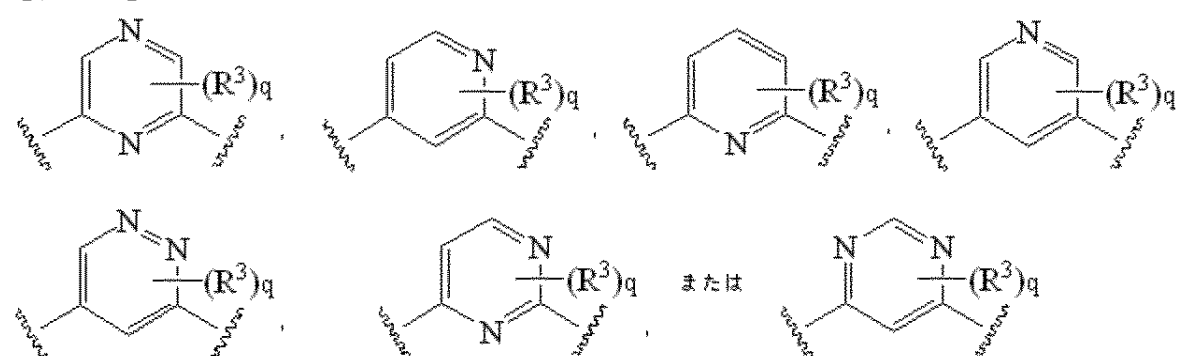
【化23】



〔式中、

Pは

【化24】

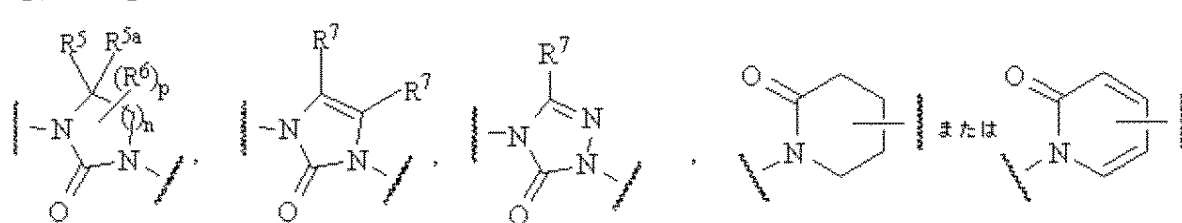


20

であり；

Q'が $-N(R^8)C(O)-$ 、

【化25】



30

であり；

Wは $-N(R^8)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^8)-$ または直接結合であり；

Vは直接結合であり；

nは1、2または3であり；

pは0、1、2から2nであり；

qは0、1、2または3であり；

R^1 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R^2 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル

40

50

、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R^3 はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、トリフルオロメトキシル、シアノ、ヒドロキシルまたは $-N(R^8)_2$ であり；

R^5 および R^{5a} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シクロアルキルアルキルまたはアラルキルから選択されるか；または R^5 および R^{5a} は一体となってオキソ(=O)基またはシクロアルキル(aklyl)を形成し；

R^6 はアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルアルキルまたはアラルキル；または隣接する炭素原子上の R^5 および R^6 は、一体となってシクロアルキル(aklyl)またはアリールを形成し；

R^7 は水素、アルキル、トリフルオロメチル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアラルキルであり；

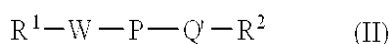
そして R^8 は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアラルキルである。]

その立体異性体、鏡像体または互変異性体、その薬学的に許容される塩、その医薬組成物またはそのプロドラッグである。

【0094】

本発明の他の態様は、式(II)

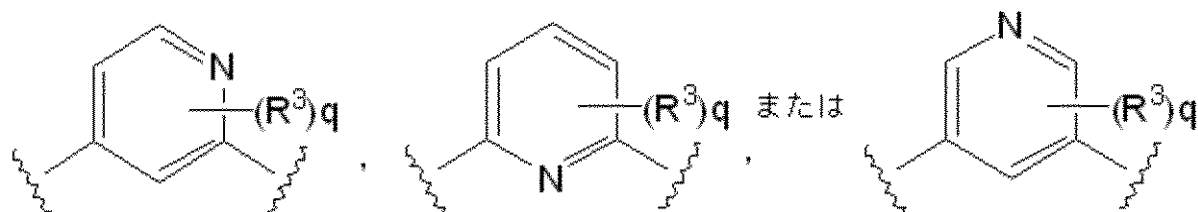
【化26】



〔式中、

Pは

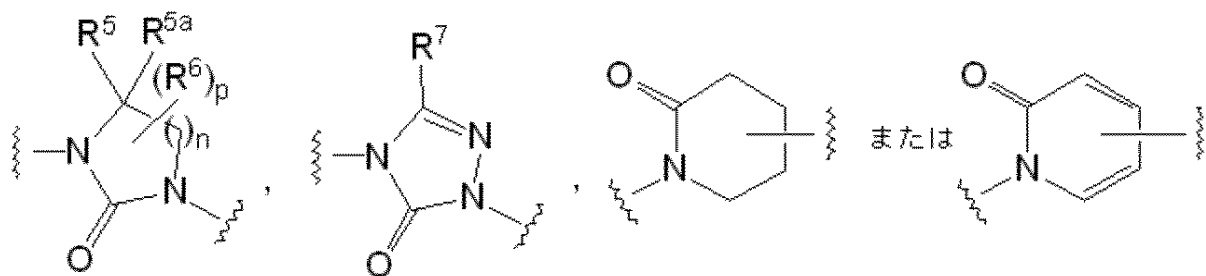
【化27】



であり；

Q' は $-N(R^8)C(O)-$ 、

【化28】



であり；

Wは $-N(R^8)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^8)-$ または直接結合であり；

nは1、2または3であり；

pは0、1、2から2nであり；

q は 0、1、2 または 3 であり；

R¹ は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R² は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、アラルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R³ はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、トリフルオロメトキシル、シアノ、ヒドロキシまたは -N(R⁸)₂ であり；

R⁵ および R^{5a} は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シクロアルキルアルキルまたはアラルキルから選択されるか；または R⁵ および R^{5a} は一体となってオキソ(=O)基またはシクロアルキル(aklyl)を形成し；

R⁶ はアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルアルキルまたはアラルキル；または隣接する炭素原子上の R⁵ および R⁶ は、一体となってシクロアルキル(aklyl)またはアリールを形成し；

R⁷ は水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアラルキルであり；そして R⁸ は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアラルキルである。]

の化合物、その立体異性体、鏡像体または互変異性体、その薬学的に許容される塩、その医薬組成物またはそのプロドラッグである。

【0095】

式(II)の他の態様において、

R¹ が水素、C₁-C₇ アルキル、C₂-C₆ アルケニル、C₂-C₆ アルキニル、C₁-C₇ アルコキシ、ヒドロキシC₁-C₄ アルキル、アルコキシC₁-C₄ アルキル、C₃-C₇ シクロアルキル、C₃-C₇ シクロアルキルC₁-C₄ アルキル、C₆-C₁₀ アリール、ハロC₁-C₄ アルキル、アラルキル、C₂-C₁₀ ヘテロシクリル、C₂-C₁₀ ヘテロシクリルC₁-C₄ アルキル、C₁-C₁₀ ヘテロアリールまたはC₁-C₁₀ ヘテロアリールC₁-C₄ アルキルであり；

R² が水素、C₁-C₇ アルキル、C₂-C₆ アルケニル、C₂-C₆ アルキニル、C₁-C₇ アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₄ アルキル、アルコキシC₁-C₄ アルキル、C₃-C₇ シクロアルキル、C₃-C₇ シクロアルキルC₁-C₄ アルキル、C₆-C₁₀ アリール、ハロC₁-C₄ アルキル、アラルキル、アラルキルオキシ、C₂-C₁₀ ヘテロシクリル、C₂-C₁₀ ヘテロシクリルC₁-C₄ アルキル、C₁-C₁₀ ヘテロアリールまたはC₁-C₁₀ ヘテロアリールC₁-C₄ アルキルであり；

R³ がC₁-C₇ アルキル、C₂-C₆ アルケニル、C₂-C₆ アルキニル、C₁-C₇ アルコキシ、ヒドロキシC₁-C₄ アルキル、アルコキシC₁-C₄ アルキル、C₃-C₇ シクロアルキル、C₃-C₇ シクロアルキルC₁-C₄ アルキル、C₂-C₁₀ ヘテロシクリル、C₆-C₁₀ アリール、アラルキル、C₁-C₁₀ ヘテロアリール、ハロ、ハロC₁-C₄ アルキル、トリフルオロメトキシル、シアノ、ヒドロキシまたは -N(R⁸)₂ であり；

R⁵ および R^{5a} が独立して水素、C₁-C₇ アルキル、ハロC₁-C₄ アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₄ アルキル、C₁-C₇ アルコキシ、C₃-C₇ シクロアルキルC₁-C₄ アルキルまたはアラルキルから選択されるか；

または R^5 および R^{5a} が一体となってオキソ(=O)基または C_3-C_7 シクロアルキルを形成し；

R^6 が C_1-C_7 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_{10} ヘテロアリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクリル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、ハロ C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_7 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル C_1-C_4 アルキルまたはアラルキルであるか；

または隣接する炭素原子上の R^5 および R^6 が一体となって C_3-C_7 シクロアルキルまたは C_6-C_{10} アリールを形成し；

R^7 が水素、 C_1-C_7 アルキル、ハロ C_1-C_4 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_{10} ヘテロアリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクリル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル C_1-C_4 アルキルまたはアラルキルであり；そして

R^8 が水素、 C_1-C_7 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル C_1-C_4 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_{10} ヘテロアリール、 C_2-C_{10} ヘテロシクリルまたはアラルキルである；

化合物、その立体異性体、鏡像体または互変異性体、その薬学的に許容される塩、その医薬組成物またはそのプロドラッグである。

【0096】

本発明の他の態様は、次の化合物である：

N-ベンジル-2-(3-メトキシベンズアミド)イソニコチンアミド；

N-ベンジル-2-(3,5-ジフルオロベンズアミド)イソニコチンアミド；

N-ベンジル-2-(4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)イソニコチンアミド；

N-(4-(4-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド；

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(オキサゾール-4-イルメチル)イソニコチンアミド；

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-メチルピラジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミド；

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)イソニコチンアミド；

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)イソニコチンアミド；

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソニコチンアミドジヒドロクロライド；

N-(4-フルオロベンジル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド；

2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)イソニコチンアミド；

N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド；

2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド；

2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド；

N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド；

2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド；

N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド；

10

20

30

40

50

2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-イソニコチンアミド ;

2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-イソニコチンアミド ;

2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド ;

2-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-イソニコチンアミド ;

2-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド ;

2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド ;

2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド ; または

2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド。

【0097】

他の態様において、P、Q、W、R¹、R²、R³、R⁵、R^{5a}、R⁶、R⁷および R⁸ 基は、以下の実施例部分の実施例1～26.34におけるP、Q、W、R¹、R²、R³、R⁵、R^{5a}、R⁶、R⁷およびR⁸ 基各々である。

【0098】

他の態様において、本発明の個々の化合物は、以下の実施例部分の実施例1～26.34に記載されている。

【0099】

一つの態様において、本発明の方法は、有効量の本発明の化合物を投与することによる、ステアロイル-C o A デサチュラーゼ (SCD)、特にヒトCD(hSCD)が介在する疾患、好ましくは異脂肪血症および脂質代謝の障害に関連する疾患、および特に高血漿脂質レベルと関連する疾患、心血管疾患、糖尿病、肥満、メタボリック症候群、皮膚科疾患などの処置および／または予防に関する。

【0100】

本発明はまた、本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。一つの態様において、本発明は、本発明の化合物を薬学的に許容される担体中に、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト患者に投与したときに、トリグリセリドレベルを調節するのにまたは異脂肪血症および脂質代謝の障害に関連する疾患を処置するのに有効な量で含む、医薬組成物に関する。かかる組成物の態様で、患者は、該化合物投与前は、脂質レベルが上昇しており、例えば血漿トリグリセリド類またはコレステロールが上昇しており、該化合物を、該脂質レベルの低下に有効な量で提供する。

【0101】

本発明の化合物の有用性および試験

本発明は、化合物、医薬組成物および該化合物および医薬組成物のステアロイル-C o A デサチュラーゼ (SCD)、特にヒトCD(hSCD)が介在する疾患、好ましくは異脂肪血症および脂質代謝の障害に関連する疾患、および特に高血漿脂質レベルと関連する疾患、特に心血管疾患、糖尿病、肥満、メタボリック症候群、皮膚科疾患などの処置および／または予防における使用方法であって、かかる処置を必要とする患者に有効量のSCD調節剤、特に阻害剤を投与することによる方法への使用に関する。

【0102】

一般に、本発明は、動物、特にヒトにおける脂質レベルが正常範囲外(すなわち、異常脂質レベル、例えば高血漿脂質レベル)、特に正常より高いレベルであり、好ましくは該

10

20

30

40

50

脂質が脂肪酸、例えば遊離または複合体化脂肪酸、トリグリセリド類、リン脂質類またはコレステロールであり、例えばLDL-コレステロールレベルが高いかまたはHDL-コレステロールレベルが低いまたはこれらの任意の組み合わせであり、該脂質関連状態または疾患がSCD介在疾患または状態である、異脂肪血症および／または脂質代謝の障害に関連する障害の患者を処置するかまたは患者を該疾患の発症から保護する方法であって、動物、例えば哺乳動物、特にヒト患者に、治療有効量の本発明の化合物または本発明の化合物を含む医薬組成物を投与することを含み、ここで、該化合物がSCD、好ましくはヒトCD1の活性を調節する、方法を提供する。

【0103】

本発明の化合物は、ヒトCD酵素、特にヒトCD1の活性を調節する、好ましくは阻害する。

10

SCDを調節する、特に阻害する本発明の化合物の一般的な価値は、実施例27に下記のアッセイを使用して測定できる。

【0104】

あるいは、障害および疾患を処置する化合物の一般的な価値は、肥満、糖尿病または高トリグリセリドまたはコレステロールレベルを処置するまたは糖耐性を改善する化合物の効果を証明するための産業標準動物モデルで確立し得る。かかるモデルは、食事誘発肥満のモデルにおいて使用される、Zucker肥満fa/faラット(Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)から入手可能)またはZucker糖尿病性脂肪ラット(ZDF/GmiCrl-fa/fa) (Charles River Laboratories(Montreal, Quebec)から入手可能)、およびSprague Dawleyラット(Charles Rivers)を含む(Ghibaudi, L. et al., (2002), Obes. Res. Vol. 10, pp. 956-963)。類似のモデルがマウスおよびルイスラットについて開発されている。

20

【0105】

本発明の化合物は、デルター9デサチュラーゼ類の阻害剤であり、異常デルター9デサチュラーゼ生物学的活性に起因するまたはデルター9デサチュラーゼ生物学的活性の調節により軽減され得る全てのヒト疾患および障害を含む、ヒトおよび他の生物の疾患および障害の処置に有用である。

【0106】

ここで定義する、SCD介在疾患または状態は、SCDの活性が上昇しているおよび／またはSCD活性の阻害が処置した個体に症状改善をもたらすことが証明されている全ての疾患または状態として定義する。ここで定義する、SCD介在疾患または状態は、心血管疾患、異脂肪血症(トリグリセリドの血清レベルの障害、高トリグリセリド血症、VLDL、HDL、LDL、脂肪酸不飽和指数(例えば18:1/18:0脂肪酸または本明細書の他の場所に定義した他の脂肪酸類の比率)、コレステロール、および総コレステロール、高コレステロール血症、ならびにコレステロール障害(コレステロール逆転送欠損により特徴付けられる障害を含む)を含み、これらに限定されない)、家族性複合型高脂血症、冠動脈疾患、動脈硬化症、アアテローム性動脈硬化症、心臓疾患、脳血管疾患(卒中、虚血性卒中および一過性虚血発作(TIA)を含み、これに限定されない)、末梢血管疾患、および虚血性網膜症であるかまたはこれらに関連する疾患または状態であるが、これらに限定されない。

30

40

【0107】

SCD介在疾患または状態はまたメタボリック症候群(異脂肪血症、肥満およびインスリン抵抗性、高血圧、ミクロアルブミン血症、高尿酸血症(hyperuricaemia)、および凝固性亢進を含み、これらに限定されない)、症候群X、糖尿病、インスリン抵抗性、糖耐性低下、非インスリン依存性真性糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、糖尿病性合併症、体重障害(肥満、過体重、カヘキシー、過食症および摂食障害)、体重減少、消耗性障害、ボディ・マス・インデックスおよびレプチン関連疾患を含む。好ましい態様において、本発明の化合物は真性糖尿病および／または肥満の処置に使用される。

【0108】

SCD介在疾患はまた肥満関連症候群、障害および疾患を含み、これは、(i)遺伝性

50

質、(ii)食習慣、(iii)摂食量、(iv)代謝障害、(v)視床下部障害、(vi)年齢、(vii)異常脂肪分布、(viii)異常脂肪区画分布、(ix)強迫性摂食障害、および(x)糖分、炭水化物、アルコールまたは薬物の消費に対する要求を含む欲求障害の結果としての肥満を含む。肥満関連症候群、障害および疾患に関連する症状は、活動低下を含み、これに限定されない。肥満はまた睡眠時無呼吸、胆石、骨粗鬆症およびある種の癌の危険性を高める。

【0109】

ここで使用する、用語“メタボリック症候群”は、II型糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血圧、肥満、腹囲増加、高トリグリセリド血症、低HDL、高尿酸血症(hyperuricaemia)、凝固性亢進および／またはミクロアルブミン血症の組合せを含み状態を述べるために使用する、認められた臨床用語である。アメリカ心臓協会はメタボリック症候群の診断のガイドラインを出版している、Grundy, S., et. al., (2006) *Cardiol. Rev.* Vol. 13, No. 6, pp. 322-327。

10

【0110】

SCD介在疾患または状態はまた、脂肪肝、肝臓脂肪症、肝炎、非アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎(NAFLD)、アルコール性肝炎、急性脂肪肝、妊婦の脂肪肝、薬剤誘発性肝炎、骨髄性プロトポルフィリン症(erythrohepatic protoporphyria)、鉄過負荷障害、遺伝性ヘモクロマトーシス、肝線維症、肝硬変、肝細胞腫、肝肥大およびそれらに関連する状態も含む。

【0111】

SCD介在疾患または状態はまた、胆石、原発性硬化性胆管炎(PSC)、進行性家族性肝内胆汁うっ滞(PFIC)、高血清ガンマグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)PFIC、低GGT PFIC(すなわちバイラー疾患、バイラー症候群)、カロリー病、胆道蠕虫症、胆道狭窄、総胆管結石、閉塞性胆汁うっ滞、慢性胆汁鬱滞性疾患、胆泥の存在、および胆嚢のコレステロール沈着のような、しかしこれらに限定されない胆管コレステロール結晶化および関連状態も含む。

20

【0112】

SCD介在疾患または状態はまた、除脂肪体重または筋肉のみの重量(lean muscle mass)の増加が望まれる、例えば筋肉を付けることにより能力を高めることが望まれる状態も含む。ミオパシーおよび脂質ミオパシー、例えばカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損(CPT IまたはCPT II)もここに含まれる。かかる処置は、ヒトおよび動物畜産に有用であり、ウシ、ブタまたは鳥類の家畜動物または任意の他の動物への、トリグリセリド産生を低下させるためのおよび／または低脂肪肉製品および／または健康な動物を提供するための投与を含む。

30

【0113】

SCD介在疾患または状態はまた、湿疹、アクネ、酒さ、皮膚加齢、脂漏性皮膚、乾癬、ケロイド癬痕形成または予防を含み、これらに限定されない、多価不飽和脂肪酸(PUFA)障害または皮膚科疾患、粘膜、例えば一価不飽和脂肪酸類、蠟エステル類などの酸性または分泌に関連する疾患も含む。好ましくは、本発明の化合物は、ケロイド癬痕形成を、典型的にケロイド形成をもたらす過剰な皮脂産生を低下させることにより防止または軽減する。アクネの処置におけるSCD阻害剤の役割の研究は、機能的SCD1遺伝子を欠く齧歯類が、眼、皮膚、被膜の状態が変化しているとの発見により進んだ(Zheng Y., et al. “SCD1 is expressed in sebaceous glands and is disrupted in the asebia mouse”, *Nat. Genet.* (1999) 23:268-270. Miyazaki, M., “Targeted Disruption of Stearoyl-CoA Desaturase1 Gene in Mice Causes Atrophy of Sebaceous and Meibomian Glands and Depletion of Wax Esters in the Eyelid”, *J. Nutr.* (2001), Vol. 131, pp 2260-68., Binczek, E. et al., “Obesity resistance of the stearoyl-CoA desaturase-deficient mouse results from disruption of the epidermal lipid barrier and adaptive thermoregulation”, *Biol. Chem.* (2007) Vol. 388 No. 4, pp 405-18)。

40

【0114】

SCD介在疾患または状態はまた炎症、副鼻腔炎、喘息、気管支炎、肺炎、骨関節症、

50

リウマチ性関節炎、嚢胞性線維症、および月経前緊張症を含む。

【0115】

S C D介在疾患または状態はまた、癌、多嚢胞性卵巢症候群、新生物、悪性物、腫瘍転移、腫瘍(良性または悪性)、発癌、肝細胞腫などであるまたはこれらに関連するが、これらに限定されない疾患または状態も含む。

【0116】

S C D介在疾患または状態はまた、筋肉増強を介して動作(performance)を向上する際に望まれるような除脂肪体重または除脂肪筋肉重量の増加が望まれる状態も含む。ミオパシーおよび脂質ミオパシー、例えばカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損(C P T IまたはC P T II)もまたここに含まれる。かかる処置は、ヒトおよび、ウシ、ブタまたは鳥類である飼養動物または任意の他の動物にトリグリセライド産生を減らすおよび／または低脂肪肉製品および／または健康な動物を提供するために投与することを含む畜産で、有用である。

【0117】

S C D介在疾患または状態はまた、神経学疾患、精神障害、多発性硬化症、眼疾患、多嚢胞性卵巢症候群、睡眠障害(例えば呼吸またはサーカディアンリズムの障害、睡眠異常、不眠、睡眠時無呼吸、およびナルコレプシー)、異常アラニントランスフェラーゼレベル、呼吸器障害および免疫障害である、またはこれらに関連する疾患または状態も含む。

【0118】

S C D介在疾患または状態はまた、軽度認知障害(M C I)、脳アミロイド血管症(cerebral amyloid angipathy)(C A A)、ダウン症候群(D S)、鬱病、統合失調症、強迫性障害、および双極性障害を含む、神経学疾患もまた含む。

【0119】

S C D介在疾患または状態はまた、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビ小体に関連する認知症、筋萎縮性側索硬化症またはルー・ゲーリック病、アルパース病、リー病、ペリツェウス・メルツバッヘル病疾患、オリブ橋小脳萎縮症、フリードライヒ失調症、白質ジストロフィー、レット症候群、II型ラムゼイ・ハント症候群、およびダウン症候群を含む、神経変性疾患も含む。

【0120】

S C D介在疾患または状態はまた、全てのプラス鎖RNAウイルス、コロナウイルス、S A R Sウイルス、S A R S関連コロナウイルス、トガウイルス、ピコルナウイルス、コクサッキーウイルス、黄色熱ウイルス、フラビウイルス科；風疹ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、シンドビスウイルス、セムリキ森林ウイルス、チクングニアウイルス、オニョンニョンウイルス、ロスリバーウイルス、マヤロウイルス、アルファウイルスを含むアルファウイルス(トガウイルス科)；アストロウイルス、ヒトアストロウイルスを含むアストロウイルス科；ブタ水疱疹ウイルス、ノーウォークウイルス、カリシウイルス、ウシカリシウイルス、ブタカリシウイルス(calci virus)、E型肝炎を含むカリシウイルス科；コロナウイルス、S A R Sウイルス、鳥類の感染性気管支炎ウイルス、ウシコロナウイルス、イヌコロナウイルス、ネコ感染性腹膜炎ウイルス、ヒトコロナウイルス299E、ヒトコロナウイルスOC43、マウス肝炎ウイルス、ブタ伝染性下痢ウイルス、ブタ血球凝集性脳脊髄炎ウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス、ラットコロナウイルス、シチメンチョウコロナウイルス、ウサギコロナウイルス、ベルンウイルス、ブレイダウイルスを含むコロナウイルス科；C型肝炎ウイルス、西ナイルウイルス、黄色熱ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、デング熱グループ、G型肝炎ウイルス、日本脳炎B型ウイルス、マレー溪谷脳炎ウイルス、中央ヨーロッパダニ媒介脳炎ウイルス、極東ダニ媒介脳炎ウイルス、キャサヌール森林ウイルス、跳躍病ウイルス、ポワッサンウイルス、オムスク出血熱ウイルス、クミリンジ(Kumilinge)ウイルス、アブセタロフ・アンゾロフ・ヒプル(Absetarov anzalova hypr)ウイルス、ルテウス(LTheus)ウイルス、ロチオ(Rocio)脳炎ウイルス、ランガットウイルス、ペスチウイルス、ウシウイルス性下痢、ブタコレラウイルス、リオ・ブラボー・グループ、チェルニー・グ

10

20

30

40

50

ループ、ンタヤ(Ntaya)グループ、ウガンダSグループ、モドック・グループを含むフラビウイルス科；コクサッキーAウイルス、ライノウイルス、A型肝炎ウイルス、脳心筋炎ウイルス、メンゴウイルス、MEウイルス、ヒトポリオウイルス1、コクサッキーBを含むピコルナウイルス科；ポティウイルス、リモ(Rymo)ウイルス、ビヨモ(Bymo)ウイルスを含むポティウイルス科(POCYVIRIDAE)を含み、これに限定されないウイルス疾患または感染症であるまたはそれに関連する疾患または状態も含む。さらに、肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)などが原因のまたはこれらに肝炎する疾患または感染でもあり得る。処置可能なウイルス感染症は、ウイルスがRNA中間体を複製サイクルの一部として使用する(肝炎またはHIV)ものを含み；さらに、RNAマイナス鎖ウイルスが原因のまたはそれに関連する疾患または感染、例えばインフルエンザおよびパラインフルエンザウイルスでもあり得る。

10

【0121】

本明細書において同定されている化合物は、デルター9デサチュラーゼ類、例えばステアロイル-CoAデサチュラーゼ1(SCD1)により達成される種々の脂肪酸の不飽和化(例えばステアロイル-CoAのC₉-C₁₀不飽和化)を阻害する。そのようなものとして、これらの化合物は、種々の脂肪酸類およびその下流代謝物の形成を阻害する。これはステアロイル-CoAまたはパルミトイル-CoAおよび種々の脂肪酸の他の上流前駆体の蓄積をもたらし得て；これは、恐らく脂肪酸代謝の全体的変化を引き起こす負のフィードバックループをもたらし得る。これらの結果のいずれも最終的にこれらの化合物により提供される全体的な治療的利点を担い得る。

20

【0122】

典型的に、成功するSCD阻害治療剤は下記基準のいくつかまたは全てを満たす。経口利用能が20%以上でなければならない。動物モデル有効性が約20mg/Kg、2mg/Kg、1mg/Kgまたは0.5mg/Kg未満であり、標的ヒト投与量が10~250mg/70Kgであるが、この範囲外の投与量は許容され得る。("mg/Kg"は、化合物を投与する対症の体重キログラムあたりの化合物ミリグラムを意味する)。必要な投与量は、好ましくは1日約1回または2回または食事回数を超えてはならない。治療指数(または治療投与量に対する毒性投与量の比)は10より大であるべきである。IC₅₀("阻害濃度-50%")は、SCD活性の50%阻害を、一定期間にわたり、SCD生物学的活性アッセイで達成するのに必要な化合物量の数値である。SCDの活性酵素、好ましくはマウスまたはヒトCD酵素の活性を測定するための任意の方法を用い、該SCD活性の阻害について本発明の方法で有用な化合物の活性をアッセイし得る。本発明の化合物は、15分間ミクロソームアッセイで、好ましくは10mM未満、5μM未満、2.5μM未満、1μM未満、750nM未満、500nM未満、250nM未満、100nM未満、50nM未満、および最も好ましくは20nM未満のIC₅₀("50%阻害濃度")を示す。本発明の化合物は、可逆性阻害(すなわち、競合的阻害)を示し得て、好ましくは他の鉄結合タンパク質を阻害しない。

30

【0123】

本発明の化合物のSCD阻害剤としての同定は、Shanklin J. and Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514に記載されたSCD酵素およびミクロソームアッセイ法を使用して容易に達成できた。このアッセイで試験したとき、本発明の化合物は、試験化合物10μM濃度で50%未満の残存SCD活性、好ましくは試験化合物10μM濃度で40%未満の残存SCD活性、より好ましくは試験化合物10μM濃度で30%未満の残存SCD活性、さらに好ましくは試験化合物10μM濃度で20%未満の残存SCD活性を有し、それにより、本発明の化合物がSCD活性の強力な阻害剤であることが証明される。

40

【0124】

これらの結果は、試験化合物およびSCDの構造-活性相関(SAR)の分析の基礎を提供する。ある群は、より強力な阻害化合物をもたらす傾向にある。SAR分析は、当業者が治療剤として使用するための本発明の化合物の好ましい態様を同定するために用い得るツールの一つである。ここに記載した化合物を試験するための別法も当業者には容易に利

50

用可能である。加えて、化合物がS C Dを阻害する能力の測定は、インビボにおいて達成され得る。かかる態様の一つにおいて、これは、該化学物質をトリグリセリド(T G)ーまたは超低密度リポタンパク質(V L D L)関連障害に罹患している動物に投与し、続いて該動物における血漿トリグリセリドレベルの変化を検出し、それにより、トリグリセリド(ーT G)ーまたは超低密度リポタンパク質(V L D L)関連障害の処置に有用な治療剤を同定することにより達成される。かかる態様において、動物はヒト、例えばかかる障害に罹患し、該障害の処置が必要であるヒト患者であり得る。

【0125】

かかるインビボ法の具体的態様において、該動物におけるS C D 1活性の変化は活性の低下であり、好ましくは該S C D 1調節剤はデルター5デサチュラーゼ、デルター6デサチュラーゼまたは脂肪酸シンテターゼまたは活性部位に鉄を含む他の酵素の生物学的活性を実質的に阻害しない。

10

【0126】

化合物評価に有用なモデルシステムは、例えば高炭水化物餌に維持されているマウスまたは肥満を有するヒトを含むヒトドナーからの、肝臓ミクロソームの使用を含むが、これに限定されない。不死化細胞株、例えばH e p G 2(ヒト肝臓由来)、M C F - 7(ヒト乳癌由来)および3 T 3 - L 1(マウス脂肪細胞由来)も使用し得る。初代細胞株、例えばマウス初代肝細胞も、本発明の化合物評価に有用である。全動物を使用するとき、初代肝細胞の供給源として使用するマウスも使用してよく、ここで、マウスは高炭水化物餌に維持されて、ミクロソーム(miocrosomes)のS C D活性が増加しているおよび／または血漿トリグリセリドレベルが上昇している(すなわち、18:1/18:0比)；あるいは通常の餌で飼育したマウスまたは正常トリグリセリドレベルのマウスを使用してよい。高トリグリセリド血症用に設計したトランスジェニックマウスを用いるマウスモデルも利用可能である。ウサギおよびハムスター、特にC E T P(コレステロールエステル転送タンパク質)を発現するものも動物モデルとして有用である。

20

【0127】

本発明の化合物のインビボ有効性を決定する他の適切な方法は、化合物投与後に対象の不飽和指数を測定することによるS C D酵素阻害に対するその影響の間接的測定である。

【0128】

本明細書で用いる“不飽和指数”は、一定の組織サンプルで測定し、S C D酵素の産物の基質に対する比を意味する。これは3個の異なる数式18:1_{n-9}/18:0(オレイン酸対ステアリン酸)；16:1_{n-7}/16:0(パルミトレイン酸対パルミチン酸)；および／または16:1_{n-7}+18:1_{n-7}/16:0(16:0不飽和化の全反応産物対16:0基質を測定)を使用して計算できる。

30

【0129】

不飽和指数は主に肝臓または血漿トリグリセリドで決定されるが、種々の組織から採取した他の脂質画分で決定してもよい。不飽和指数は、一般的に言うと、血漿脂質プロファイル評価のための資料である。

【0130】

多くのヒト疾患および障害はS C D 1生物学的活性異常の結果であり、本発明の治療剤を用いるS C D 1生物学的活性の調節により軽減され得る。

40

【0131】

S C D発現阻害は、膜リン脂質類の脂肪酸組成、ならびにトリグリセリド類およびコレステロールエステル類の産生またはレベルにも影響を与え得る。リン脂質類の脂肪酸組成は、最終的に膜流動性を左右し、その結果膜内に存在する多くの酵素の活性を調節するが、トリグリセリド類およびコレステロールエステル類の組成に対する効果は、リポタンパク質代謝および脂肪蓄積に影響を与え得る。

【0132】

本発明の方法の実施に関して、特定の緩衝剤、媒体、試薬、細胞、培養条件など記載は、当然限定を意図するものではなく、むしろ、当業者が、それが記載されている特定の状

50

況で関心を持ちまたは価値があると認識する全ての関連物質を含むように解されるべきである。

【0133】

例えば、一つの緩衝系または培養培地を他のものに代えて、同一ではないにしても同様な結果をなお達成することはしばしば可能である。当業者は、ここに記載された方法および工程を使用する目的に最適に役立つように、過度の実験をすることなく、かかる置換をなすことを可能とするような、かかる系および方法についての十分な知識を有している。

【0134】

あるいは、他の形式を使用して、SCD阻害の皮脂腺機能に対する効果を決定できる。齧歯類を使用した典型的試験で、SCD阻害剤の経口、静脈内または局所製剤を齧歯類に1～8日間投与する。皮膚サンプルを採り、皮脂腺数、サイズまたは脂質含量を決定するための組織学的評価のために調整する。皮脂腺サイズ、数または機能の減少が、SCD阻害剤が尋常性ざ瘡に対する有益な作用を有するであろうことを示す(Clark, S.B. et al.

10

“Pharmacological modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications”, Dermatol. Clin. (2007) Vol. 25, No. 2, pp 137-46. Geiger, J. M., “Retinoids and sebaceous gland activity” Dermatology (1995), Vol. 191, No. 4, pp 305-10)。

【0135】

本発明の医薬組成物および投与

本発明はまた、ここに開示した本発明の化合物を含む医薬組成物にも関する。一つの態様において、本発明は、本発明の化合物を薬学的に許容される担体中に、そして動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト患者に投与したときに、トリグリセリドレベルを調節するのにまたは異脂肪血症および脂質代謝の障害に関連する疾患を処置するのに有効な量で含む、組成物に関する。かかる態様の組成物において、該本発明の化合物投与前は、脂質レベルが上昇しており、例えば血漿トリグリセリド類またはコレステロールが上昇しており、本発明の化合物を、該脂質レベルの低下に有効な量で提供する。

20

【0136】

ここで有用な医薬組成物はまた、適当な希釈剤または賦形剤を含む薬学的に許容される担体も含み、当該担体はそれ自体組成物を投与される個体に有害な抗体の産生を誘導せず、過度の毒性を伴わずに投与し得る全ての薬剤を含む。薬学的に許容される担体は、液体、例えば水、食塩水、グリセロールおよびエタノールなどを含み、これらに限定されない。薬学的に許容される担体、希釈剤、および他の賦形剤の詳細はREMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. current edition)に示されている。

30

【0137】

当業者は、ここで意図する疾患および障害の処置に使用するための化合物の適当な投与量をどのようにして決定するか熟知している。

治療的投与量は、一般に、動物試験からもたらされた予備試験結果に基づくヒトでの投与量範囲試験によって決定される。投与量は、患者に望ましくない副作用を引き起こすことなく望む治療的利益をもたらすのに十分でなければならない。動物についての好ましい投与量範囲は0.001mg/Kg～10,000mg/Kgであり、0.5mg/Kg、1.0mg/Kg、2.0mg/Kg、5.0mg/Kg、10mg/Kgおよび20mg/Kgを含むが、この範囲該の投与量が許容され得る。投与スケジュールは1日1回または2回であり得るが、これより多くても少なくとも十分であり得る。

40

【0138】

当業者はまた、投与方法(経口、静脈内、吸入、皮下、経皮、局所など)、投与形態、適当な医薬賦形剤および処置を必要とする対象への化合物の送達に関連する他の事項も熟知している。

【0139】

本発明の別の使用方法として、本発明の化合物を、ここに開示した種々の疾患の処置にまたは予防にまた有用である他の化合物を見出すための比較例となる薬剤としてインビト

50

ロまたはインビボ試験で利用できる。

【0140】

本発明の医薬組成物は、ヒトを含む哺乳動物に、ステアロイル-CoA デサチュラーゼを阻害するため、および、ステアロイルデサチュラーゼ活性と関連する状態の処置のために経腸、例えば経口または直腸、経皮、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、結腸(colonical)、眼、尿道内、鼻(例えば吸入)、腹腔および非経腸投与するのに適している。一般に、本医薬組成物は、治療有効量の本発明の薬理学的活性化合物を単独で、または1種以上の薬学的に許容される担体と共に含む。

【0141】

本発明の薬理学活性化合物は、経腸または非経腸適用のいずれかに適当な賦形剤または担体と組み合わせてまたは混合して、当該化合物の治療有効量を含む医薬組成物の製造に有用である。経腸または非経腸適用のために、有効量の本発明の医薬組成物を錠剤またはゼラチンカプセル剤として投与するのが好ましい。かかる医薬組成物は、例えば、活性成分を希釈剤(例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン)、滑剤(例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および／またはポリエチレングリコール)と共に含んでよく、そして錠剤についてはまた結合剤(例えば、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドン)および崩壊剤(例えば、デンプン類、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩)または起沸性混合物および吸

10

20

【0142】

本発明の他の面において、本化合物はまた注射可能な組成物、例えば好ましくは水性等張溶液または懸濁液の形、および脂肪エマルジョンまたは懸濁液から都合よく製造できる坐薬の形であってよい。本組成物は滅菌してよくおよび／またはアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および／または緩衝剤を含んでよい。加えて、さらに他の治療的に価値のある物質も含んでよい。本組成物は通常の混合、造粒またはコーティング法に従い製造でき、約0.1-75%、好ましくは約1-50%の活性成分を含む。

【0143】

経皮適用に適当な製剤は、治療有効量の本発明の化合物と担体を含む。有利な担体は、宿主の皮膚の通過を助けるための吸収性薬理学的に許容される溶媒を含む。特徴的に、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を場合により担体と共に含む貯蔵部、場合により化合物を宿主の皮膚に制御されかつ予定された速度で長時間にわたり送達するための速度制御バリア、および該デバイスを皮膚に固定するための手段を含む、バンデージの形である。

30

【0144】

最も適当な経路は処置する状態の性質および重症度による。当業者はまた、投与方法、投与形態、適当な医薬賦形剤および処置を必要とする対象への化合物の送達に関連する他の事項も熟知している。

【0145】

本発明の化合物はまた、SCD介在疾患および状態の処置のための1種以上の他の治療剤と有用に組み合わせ得る。好ましくは、この他の治療剤は抗糖尿病剤、脂質低下剤、抗肥満剤、抗高血圧剤または変力剤から選択される。

40

【0146】

それ故、本発明のさらなる面は、治療有効量の本発明の化合物を、1種以上の他の治療剤または診断剤と組み合わせて含む、医薬組成物に関する。例えば、本組成物は、治療有効量の上で定義した本発明の化合物を、他の治療剤と組み合わせて、各々文献で報告されている治療有効量で含むように製剤できる。かかる治療剤は、例えば、インスリン、インスリン誘導体および模倣剤；インスリン分泌促進物質、例えばスルホニルウレア類、例えば、グリピジド、グリブリドおよびアマリール；インスリン分泌性スルホニルウレア受容

50

体リガンド類、例えばメグリチナイド、例えば、ナテグリニドおよびレパグリニド；P P A R γ および／またはP P A R α (ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体)リガンド類、例えばM C C - 5 5 5、M K 7 6 7、L - 1 6 5 0 4 1、G W 7 2 8 2 またはチアゾリジンジオン類、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、バラグリタゾン、トログリタゾンなど；インスリン増感剤、例えばタンパク質チロシンホスファターゼ-1 B (P T P - 1 B) 阻害剤、例えばP T P - 1 1 2；G S K 3 (グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3) 阻害剤、例えばS B - 5 1 7 9 5 5、S B - 4 1 9 5 0 5 2、S B - 2 1 6 7 6 3、N N - 5 7 - 0 5 4 4 1、N N - 5 7 - 0 5 4 4 5 またはR X R リガンド類、例えばG W - 0 7 9 1、A G N - 1 9 4 2 0 4；ナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害剤、例えばT - 1 0 9 5、グリコーゲンホスホリラーゼA阻害剤、例えばB A Y R 3 4 0 1；ビグアナイド類、例えばメトホルミン；アルファグルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース；G L P - 1 (グルカゴン様ペプチド-1)、G L P - 1 アナログ、例えばE x e n d i n - 4、およびG L P - 1 模倣剤；D P P I V (ジペプチジルペプチダーゼIV) 阻害剤、例えばL A F 2 3 7 (ビルダグリプチン) またはシタグリプチン；G I P およびG I P 模倣剤、例えばW O 0 0 / 5 8 3 6 0 に開示されているもの；P A C A P およびP A C A P 模倣剤、例えばW O 0 1 / 2 3 4 2 0 開示されているもの；脂質低下剤、例えば3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリルコエンザイムA (H M G - C o A) レダクターゼ阻害剤、例えば、ロバスタチン、ピタバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ベロスタチン(velostatin)、フルバスタチン、ダルバスタチン(dalvastatin)、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルインドスタチン(fluidostatin) およびリバスタチン(rivastatin)、スクアレニンシンターゼ阻害剤またはF X R (ファルネソイドX受容体) およびL X R (肝臓X受容体) リガンド類、コレステラミン、フィブラート、ニコチン酸およびアスピリン；抗肥満剤、例えばオーリスタット、抗高血圧剤、変力剤および脂質低下剤、例えば、ループ利尿剤、例えばエタクリン酸、フロセミドおよびトルセミド；アンギオテンシン変換酵素(A C E) 阻害剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリノドプリル(perinodopril)、キナプリル、ラミプリルおよびトランドラプリル；N a - K - A T P a s e 膜ポンプの阻害剤、例えばジゴキシン；中性エンドペプチダーゼ(N E P) 阻害剤；A C E / N E P 阻害剤、例えばオマパトリラート、サムパトリラート(sampatrilat) およびファシドトリル；アンギオテンシンIIアンタゴニスト、例えばカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタン、特にバルサルタン； β -アドレナリン受容体ブロッカー、例えばアセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロールおよびチモロール；変力剤、例えばジゴキシン、ドブタミンおよびミルリノン；カルシウムチャネルブロッカー、例えばアムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニフェジピン、ニソルジピンおよびベラパミルを含み得る。他の具体的抗糖尿病性化合物は、Patel Mona (Expert Opin Investig Drugs. (2003) Apr;12(4):623-33)の図1～7に記載されている。本発明の化合物は、他の活性成分と同時に、またはその前にもしくは後に、別々に同じまたは異なる投与経路により、または同じ医薬製剤と一緒に投与してよい。

【0147】

コード番号(nos.)、一般名または商品名により同定している活性成分の構造は、標準概論“The Merck Index”の現行版からまたはデータベース、例えばPatents International (例えばIMS World Publications)から取り得る。

【0148】

他の面は、S C D 介在疾患または状態の処置用医薬の製造における、上記医薬組成物の使用である。

【0149】

他の面は、ステアロイル-C o A デサチュラーゼ活性と関連する状態の処置用医薬の製造における、上に記載した医薬組成物または組合せの使用である。

【0150】

他の面は、ステアロイル-CoAデサチュラーゼの阻害と関連する状態の処置における、上に記載した医薬組成物の使用である。

【0151】

化合物の製造

下記で、記載した式の置換基および／または可変基の組み合わせは、かかる寄与が安定な化合物をもたらす場合のみ許されることは理解されるべきである。

【0152】

当業者には、下記工程において、中間体化合物の官能基が適当な保護基により保護される必要があるかもしれないことは当然である。かかる官能基は、ヒドロキシ、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸を含む。ヒドロキシの適当な保護基は、トリアルキルシリルまたはジアルキルアルキルシリル(例えば、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル)、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどを含む。アミノ、アミジノおよびグアニジノの適当な保護基は、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジロキシカルボニルなどを含む。メルカプトの適当な保護基は $-C(O)-R''$ (ここで、 R'' はアルキル、アリールまたはアリールアルキルである)、*p*-メトキシベンジル、トリチルなどを含む。カルボン酸の適当な保護基はアルキル、アリールまたはアリールアルキルエステル類を含む。

10

【0153】

保護基を、当業者には既知であり、ここに記載した標準技術に従い付加しまたは除去し得る。保護基の使用は、Green, T.W. and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4th Ed., Wileyに詳述されている。保護基はまたポリマー樹脂、例えばWang樹脂または2-クロロトリチルクロライド樹脂であり得る。

20

【0154】

当業者には、本発明の化合物のかかる保護された誘導体がそれ自体では薬理学的活性を有しないかもしれないが、哺乳動物に投与すると、その後、薬理学的に活性である本発明の化合物に代謝され得ることも当然である。かかる誘導体は、故に、“プロドラッグ”として記載され得る。本発明の化合物の全てのプロドラッグは、本発明の範囲内に包含される。

【0155】

下記反応スキームは、本発明の化合物の製造方法を説明する。当業者がこれらの化合物を類似の方法によりまたは当業者に既知の方法により製造できるであろうことは理解される。一般に、出発要素を、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCIおよびFluorochem USAなどの供給源から得ても、当業者に既知の源に従い合成しても(例えば、*Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition (Wiley, December 2000)参照)、本明細書に記載の通り製造してもよい。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、およびWは他に定義しない限り、明細書に記載した通り定義される。 R' は保護基である。

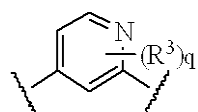
30

【0156】

一般に、Wが $-N(R^8)C(O)-$ であり、Pが

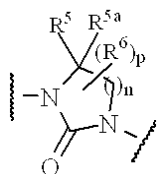
40

【化29】



であり、 q が0であり、 Q が

【化 3 0】

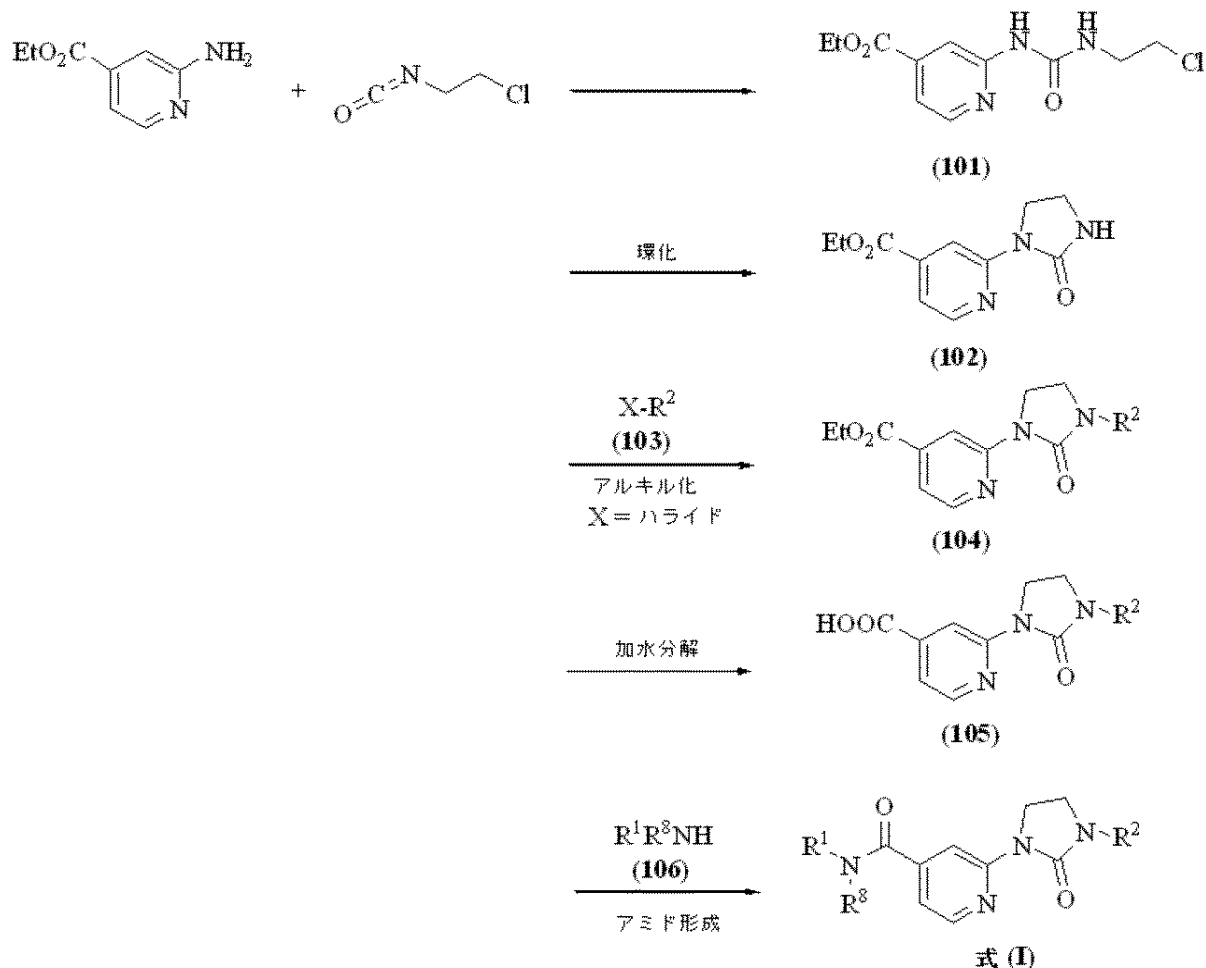


であり、 R^5 および R^{5a} が水素であり、 n が 1 であり、そして p が 0 である本発明の式 (I) の化合物は、反応スキーム 1 に記載する一般法に従い合成できる。

【0157】

反応スキーム 1

【化 3 1】

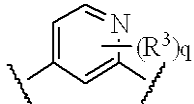


【0158】

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、当業者に既知の方法に従いまたはここに開示した方法により製造できる。一般に、本発明の化合物は、上記反応スキームにおいて下記の通り製造する：

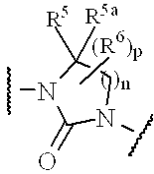
エチル 2-アミノイソニコチネートを 2-クロロエチルイソシアネートと反応させて、化合物 (101) を得て、それを炭酸カリウムのようなしかしこれに限定されない塩基の存在下、分子内環化させて、環化したウレア化合物 (102) を得る。化合物 (102) をハライド ($X-R^2$) 化合物 (103) とアルキル化条件下反応させて化合物 (104) を得て、それを当業者に既知の標準的加水分解して、カルボン酸 (105) を得る。次いで、化合物 (105) をアミン化合物 (106) と標準的アミド形成反応に付して、 W が $-N(R^8)C(O)-$ であり、 P が

【化 3 2】



であり、 q が 0 であり、 Q が

【化 3 3】



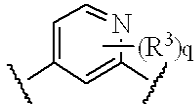
10

であり、 R^5 および R^{5a} が水素であり、 n が 1 であり、そして p が 0 である本発明の式 (I) の化合物を得る。

【0159】

あるいは、 W が $-N(R^8)C(O)-$ であり、 P が

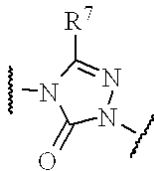
【化 3 4】



であり、 R^3 が水素であり、 q が 0 であり、 Q が

20

【化 3 5】



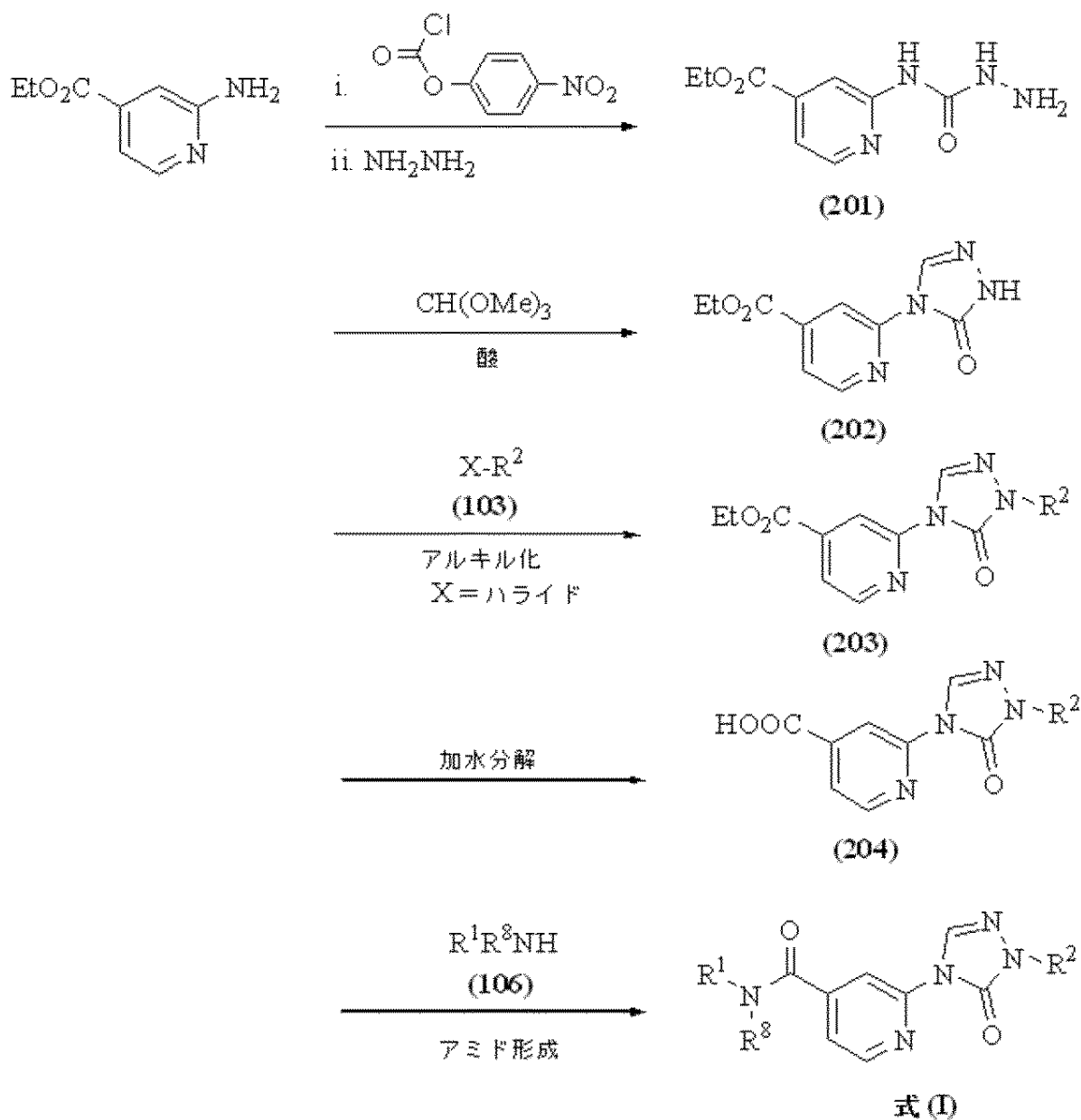
であり、そして R^7 が水素である本発明の式 (I) の化合物は、反応スキーム 2 に記載する一般法に従い合成できる。

【0160】

反応スキーム 2

30

【化 3 6】

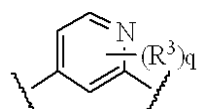


【0161】

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、当業者に既知の方法に従いまたはここに開示した方法により製造できる。一般に、本発明の化合物は、上記反応スキームにおいて下記の通り製造する：

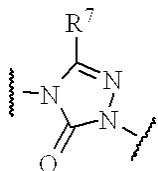
エチル 2-アミノイソニコチネートと 4-ニトロフェニルクロロホルメート、次いでヒドラジンを反応させて、化合物 (201) を得て、それをオルトギ酸トリメチルおよび p-トルエンスルホン酸の存在下分子内環化させて、トリアゾロン化合物 (202) を得る。化合物 (202) をアルキルハライド ($\text{X}-\text{R}^2$) 化合物 (103) とアルキル化条件下で反応させて、化合物 (203) を得て、それを当業者に既知の標準的加水分解して、カルボン酸化合物 (204) を得る。次いで化合物 (204) をアミン化合物 (106) と標準的アミド形成反応に付して、W、W が $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})-$ であり、P が

【化 3 7】



であり、q が 0 であり、Q が

【化 3 8】

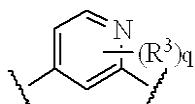


であり、そして R^7 が水素である本発明の式 (I) の化合物を得る。

【0162】

あるいは、 W が $-N(R^8)C(O)-$ であり、 P が

【化 3 9】

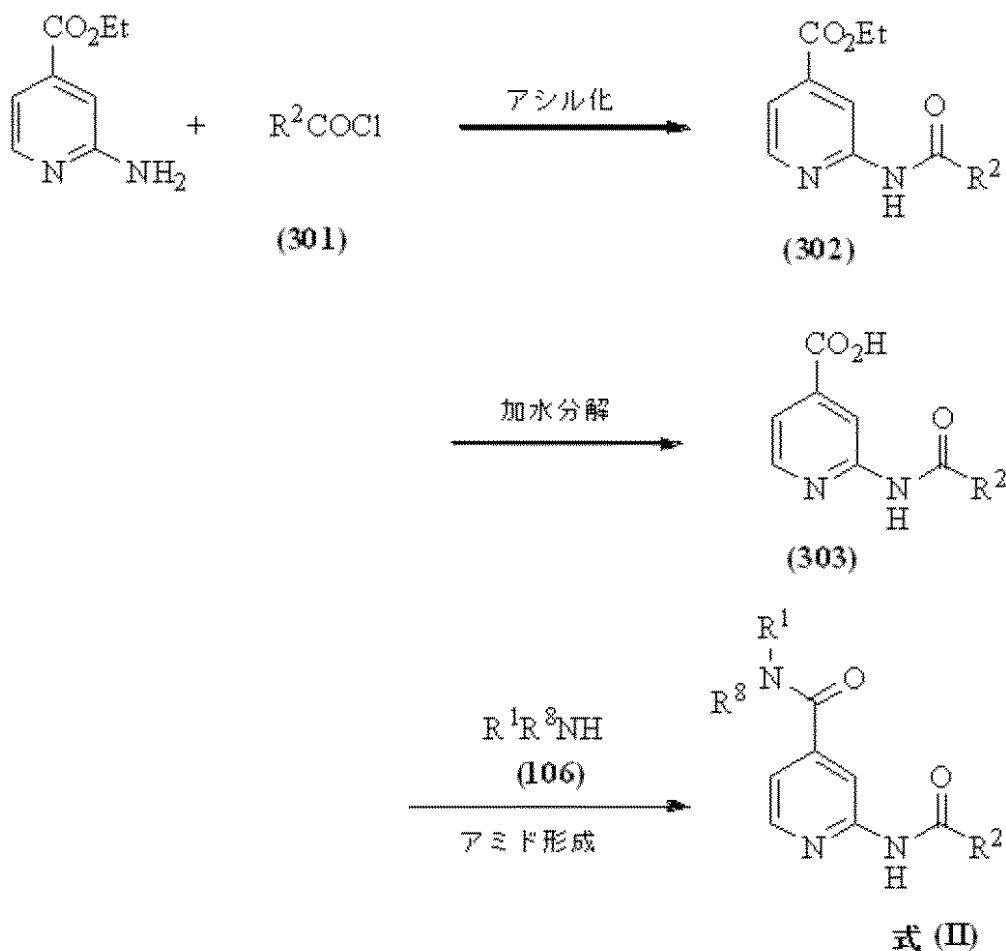


であり、 q が 0 であり、 Q' が $-N(R^8)C(O)-$ であり、そして R^8 が水素である本発明の式 (II) の化合物は、反応スキーム 3 に記載する一般法に従い合成できる。

【0163】

反応スキーム 3

【化 4 0】



【0164】

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、当業者に既知の方法に従いまたはここに開示した方法により製造できる。一般に、本発明の化合物は、上記反応スキームにおいて下記の通り製造する：

エチル 2-アミノイソニコチネートと酸クロライド (301) を、ピリジンのような、しかしこれに限定されない塩基の存在下反応させて、化合物 (302) を得て、これを当業者に既知の標準的加水分解して、化合物 (303) を得る。化合物 (303) をアミン化合物 (

10

20

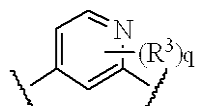
30

40

50

106)と当業者に既知の標準的アミド形成反応条件下反応させて、Wが $-N(R^8)C(O)-$ であり、Pが

【化41】



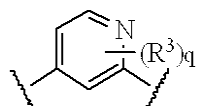
であり、qが0であり、Q'が $-N(R^8)C(O)-$ であり、そして R^8 が水素である本発明の式(II)の化合物を得る。

【0165】

あるいは、Wが $-N(R^8)C(O)-$ であり、 R^8 が水素であり、Pが

10

【化42】

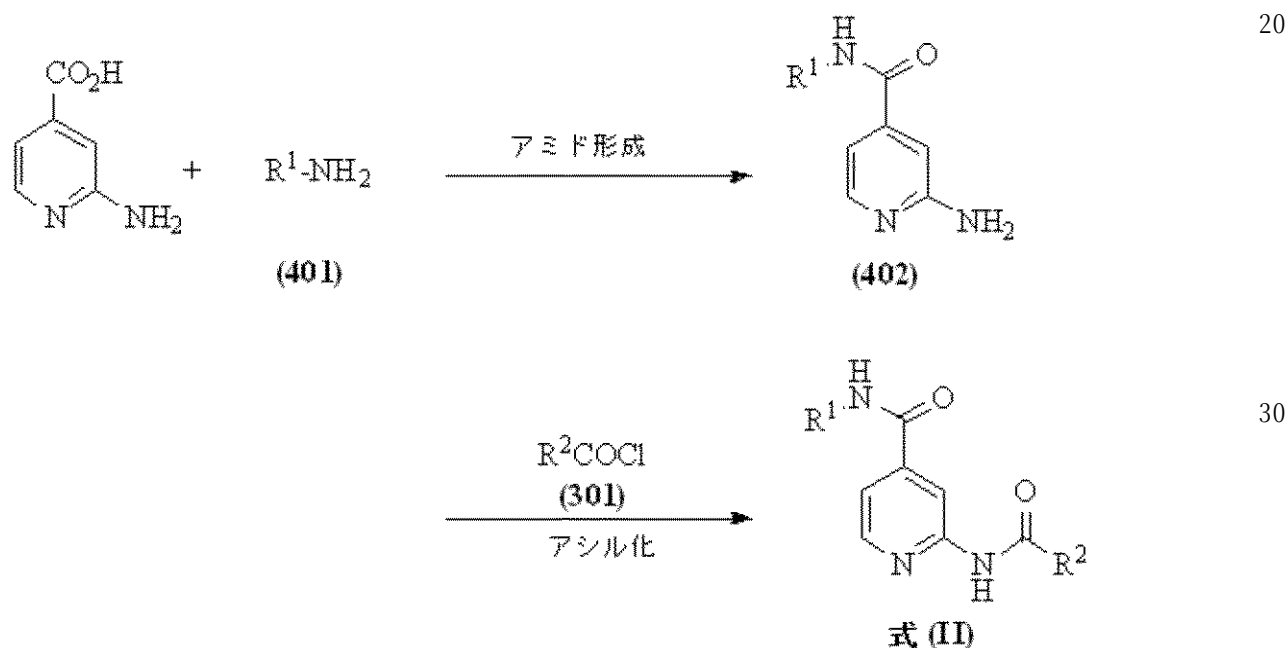


であり、qが0であり、Q'が $-N(R^8)C(O)-$ であり、そして R^8 が水素である本発明の式(II)の化合物は、反応スキーム4に記載する一般法に従い合成できる。

【0166】

反応スキーム4

【化43】



20

30

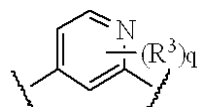
【0167】

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、当業者に既知の方法に従いまたはここに開示した方法により製造できる。一般に、本発明の化合物は、上記反応スキームにおいて下記の通り製造する：

40

2-アミノイソニコチン酸とアミン化合物(401)を、当業者に既知の標準的アミド形成反応条件下で反応させて、化合物(402)を得る。化合物(402)を酸クロライド化合物(301)と、ピリジンのような、しかしこれに限定されない塩基の存在下で反応させて、Wが $-N(R^8)C(O)-$ であり、 R^8 が水素であり、Pが

【化44】



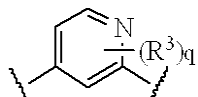
であり、qが0であり、Q'が $-N(R^8)C(O)-$ であり、そして R^8 が水素である本発明の式(II)の化合物を得る。

50

【0168】

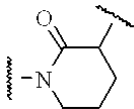
あるいは、Wが $-N(R^8)C(O)-$ であり、 R^8 が水素であり、Pが

【化45】



であり、qが0であり、そしてQが

【化46】

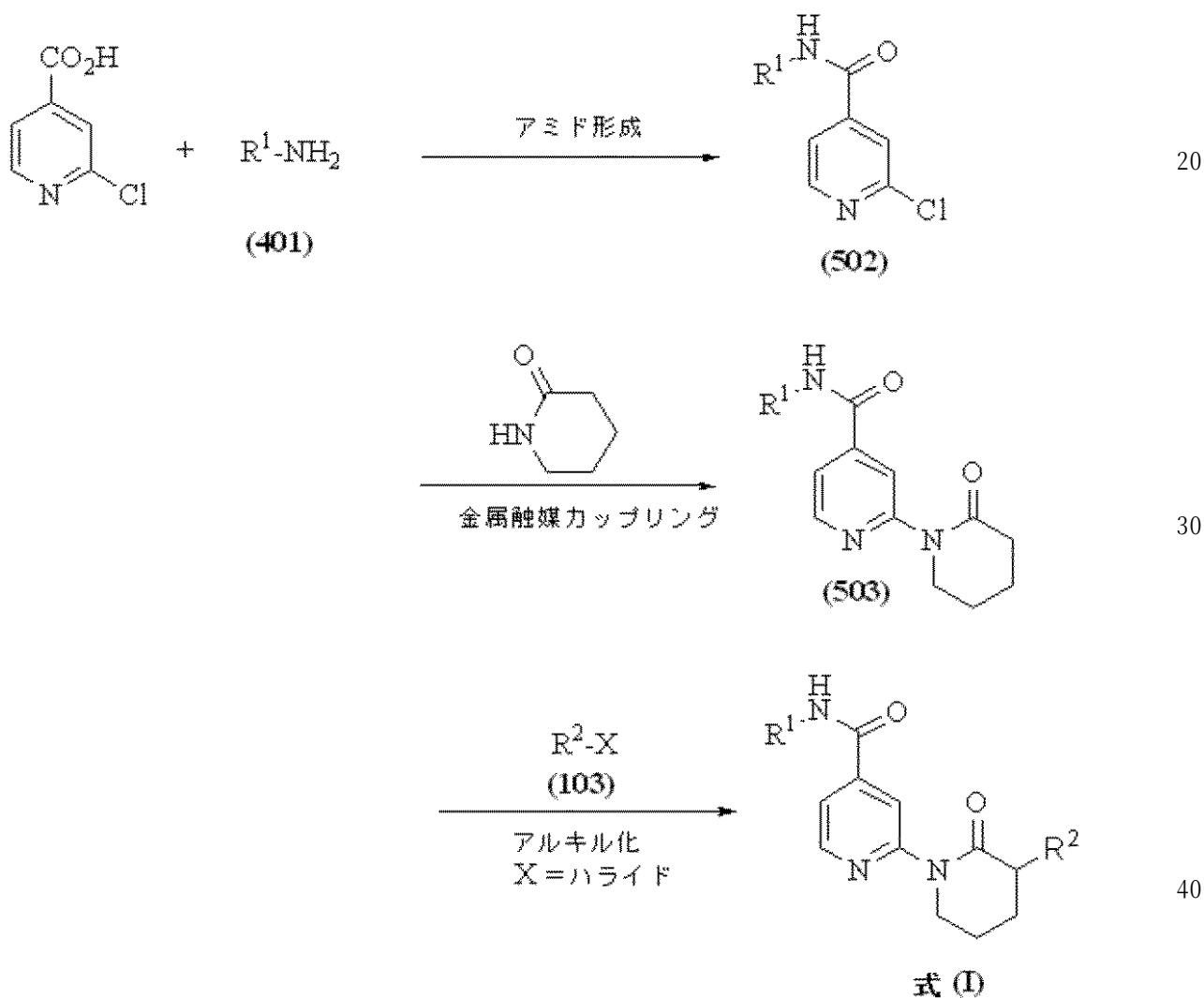


である本発明の式(1)の化合物は、反応スキーム5に記載する一般法に従い合成できる。

【0169】

反応スキーム5

【化47】



【0170】

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、当業者に既知の方法に従いまたはここに開示した方法により製造できる。一般に、本発明の化合物は、上記反応スキームにおいて下記の通り製造する：

2-クロロイソニコチン酸とアミン化合物(401)を、当業者に既知の標準的アミド形成反応条件下反応させて、化合物(502)を得る。化合物(502)をピペリジン-2-オンと、当業者に既知の金属触媒カップリング条件下で反応させて、化合物(503)を得る

10

20

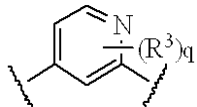
30

40

50

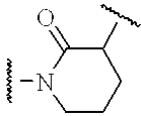
。化合物(503)をハライド化合物(103)と、ビス(トリエチルシリル)アミドのような、しかしこれに限定されない塩基の存在下で反応させて、Wが $-N(R^8)C(O)-$ であり、 R^8 が水素であり、Pが

【化48】



であり、qが0であり、そしてQが

【化49】



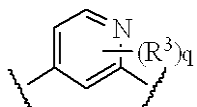
10

である本発明の式(I)の化合物を得る。

【0171】

あるいは、Wが $-N(R^8)C(O)-$ であり、 R^8 が水素であり、Pが

【化50】



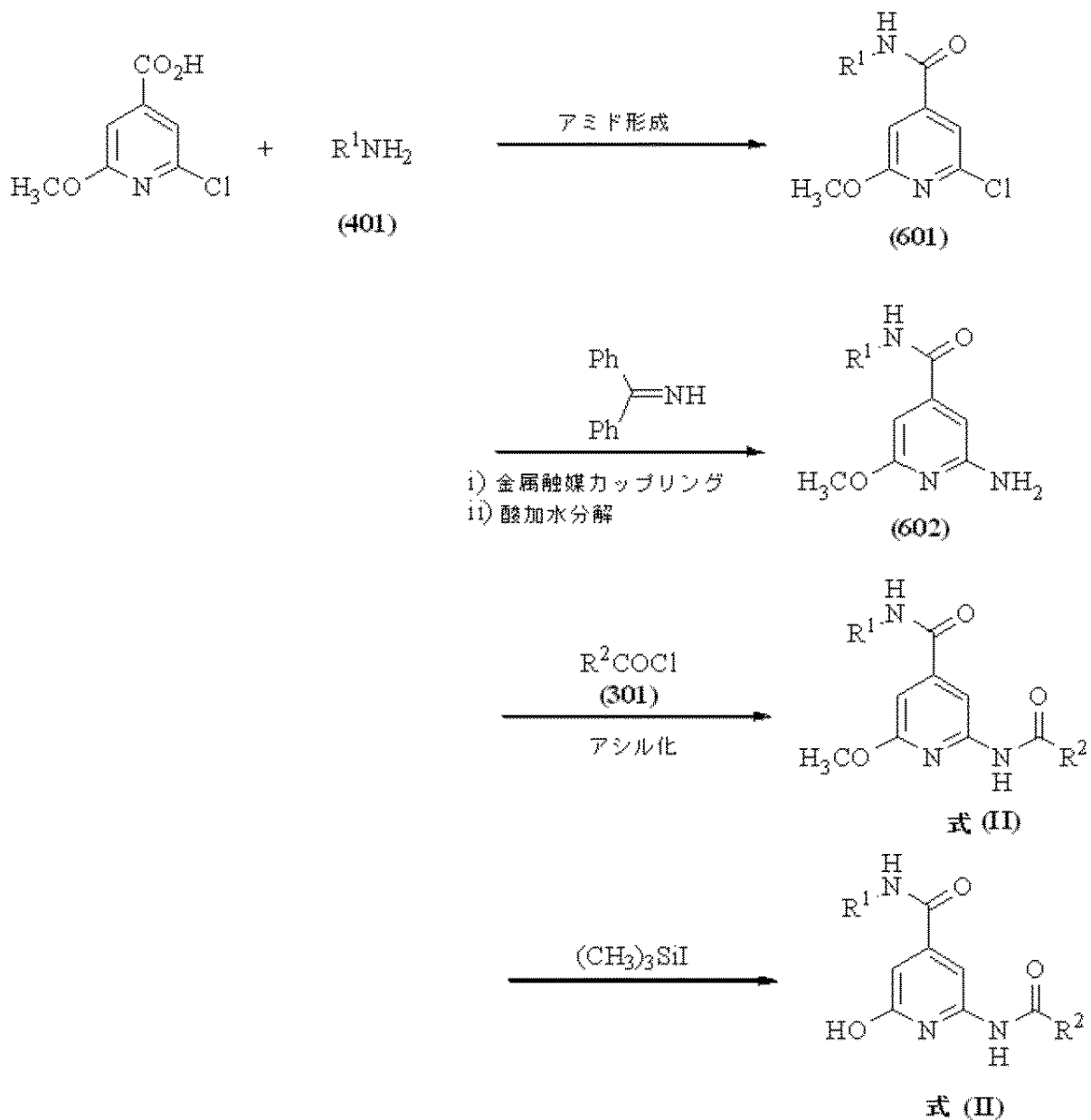
であり、qが1であり、 R^3 が2-ヒドロキシルであり、Q'が $-N(R^8)C(O)-$ であり、そして R^8 が水素である本発明の式(II)の化合物は、反応スキーム6に記載する一般法に従い合成できる。

20

【0172】

反応スキーム6

【化 5 1】

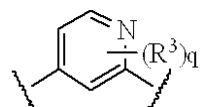


【0173】

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、当業者に既知の方法に従いまたはここに開示した方法により製造できる。一般に、本発明の化合物は、上記反応スキームにおいて下記の通り製造する：

2-クロロ-6-メトキシイソニコチン酸をアミン化合物(401)と当業者に既知の標準的アミド形成反応条件下反応させて、化合物(601)を得る。化合物(601)をベンゾ
 フェノイミンと、当業者に既知の金属触媒カップリング条件下反応させ、続いて酸の存在下で加水分解して、化合物(602)を得る。化合物(602)を、酸クロライド(301)で、ピリジンのような、しかしこれに限定されない塩基の存在下アシル化して、Wが-N(R⁸)C(O)-であり、R⁸が水素であり、Pが

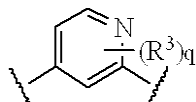
【化 5 2】



であり、qが1であり、R³が2-メトキシルであり、そしてQ'が-N(R⁸)C(O)-であり、そしてR⁸が水素である本発明の式(II)の化合物を得る。この化合物のメチル基

のヨードトリメチルシランを用いる除去により、Wが $-N(R^8)C(O)-$ であり、 R^8 が水素であり、Pが

【化53】



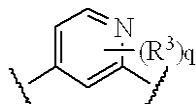
であり、qが1であり、 R^3 が2-ヒドロシルであり、Q'が $-N(R^8)C(O)-$ であり、そして R^8 が水素である本発明の式(II)の化合物を得る。

【0174】

あるいは、Wが直接結合であり、Pが

10

【化54】

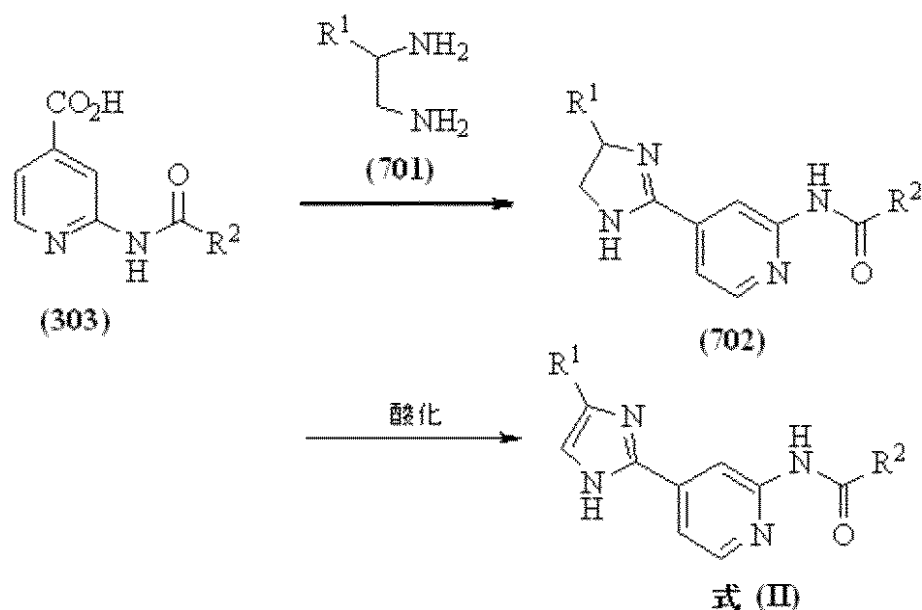


であり、qが0であり、Q'が $-N(R^8)C(O)-$ であり、そして R^8 が水素である本発明の式(II)の化合物を、反応スキーム7に記載する一般法に従い合成できる。

【0175】

反応スキーム7

【化55】



20

30

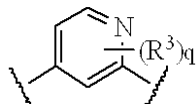
【0176】

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、当業者に既知の方法に従いまたはここに開示した方法により製造できる。一般に、本発明の化合物は、上記反応スキームにおいて下記の通り製造する：

40

カルボン酸化合物(303)をジアミン化合物(701)とオキシ塩化リンの存在下で反応させて、化合物(702)を得て、それを塩化オキサリルおよびジメチルスルホキシドのような、しかしこれらに限定されない酸化剤の存在下酸化反応に付して、Wが直接結合であり、Pが

【化56】



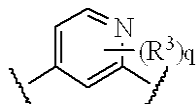
であり、qが0であり、Q'が $-N(R^8)C(O)-$ であり、そして R^8 が水素である本発明の式(II)の化合物を得る。

50

【0177】

あるいは、Wが直接結合であり、Pが

【化57】



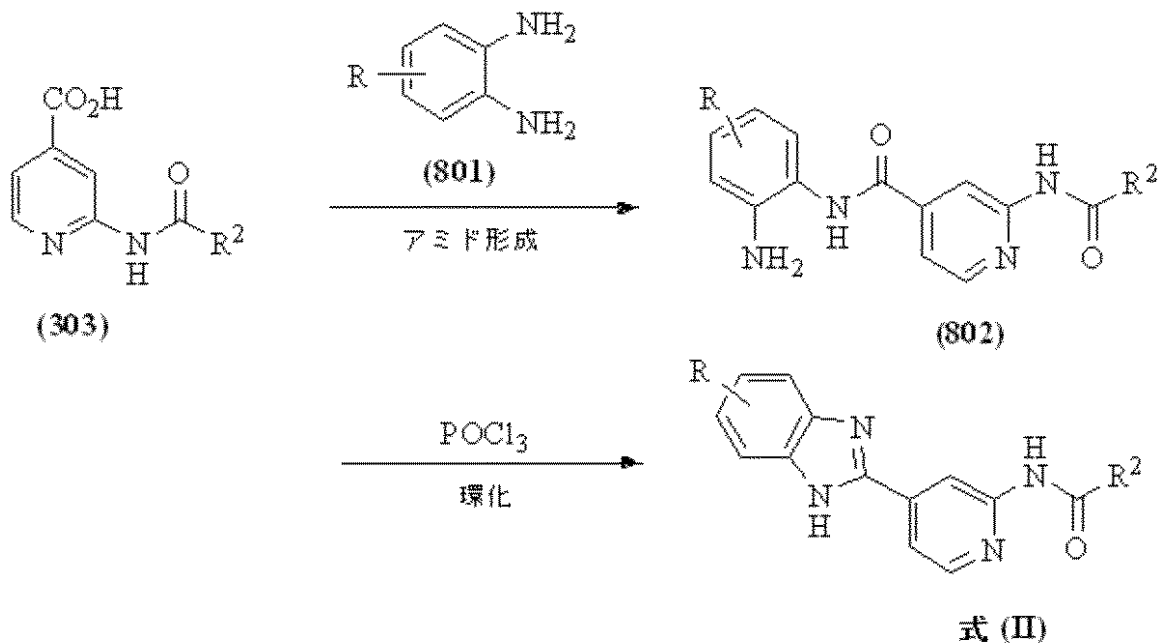
であり、qが0であり、Q'が $-N(R^8)C(O)-$ であり、そして R^8 が水素である本発明の式(II)の化合物は、反応スキーム8に記載する一般法に従い合成できる。

【0178】

反応スキーム8

10

【化58】



20

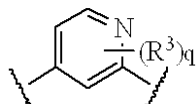
【0179】

30

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、当業者に既知の方法に従いまたはここに開示した方法により製造できる。一般に、本発明の化合物は、上記反応スキームにおいて下記の通り製造する：

カルボン酸(303)を、置換1,2-ジアミノベンゼン(801)と、当業者に既知の標準的アミド形成条件下で反応させて、化合物(802)を得て、それをオキシ塩化リンの存在下環化させて、Wが直接結合であり、Pが

【化59】



であり、qが0であり、Q'が $-N(R^8)C(O)-$ であり、そして R^8 が水素である本発明の式(II)の化合物を得る。

【0180】

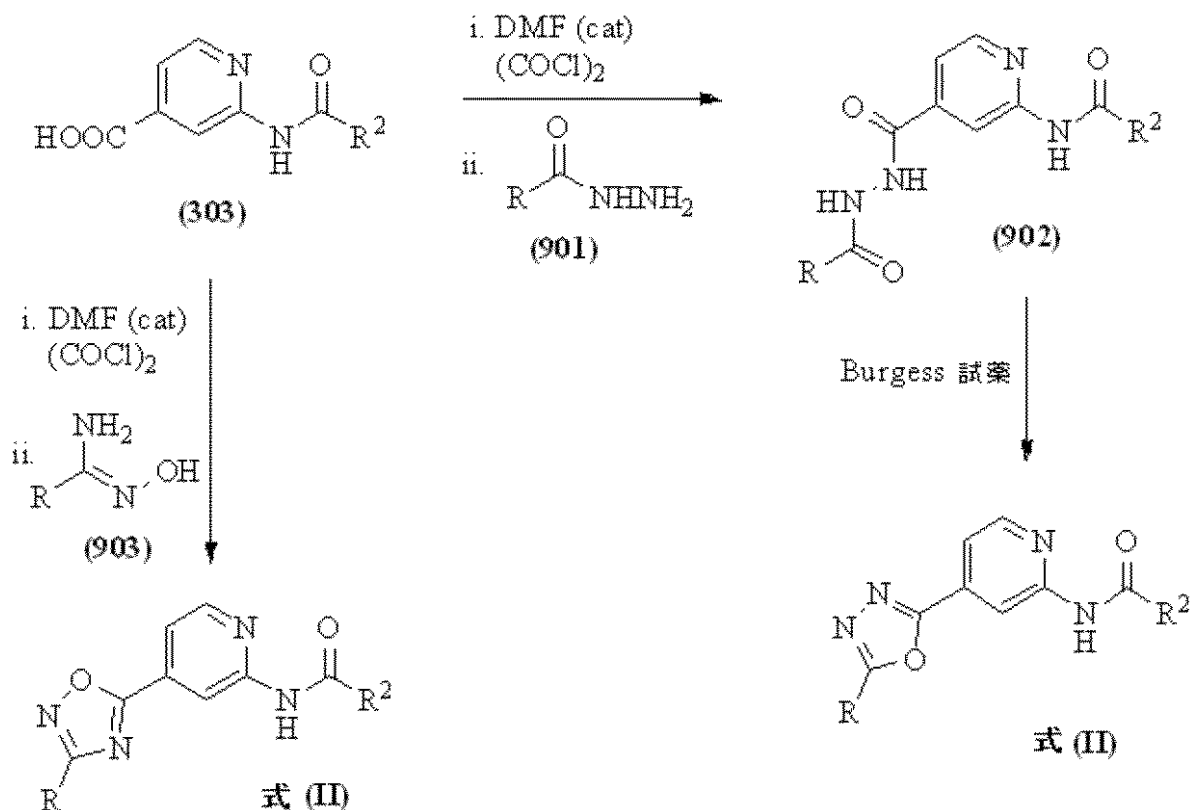
あるいは、本発明の式(II)の化合物は、9反応スキームに記載する一般法に従い合成できる。

【0181】

反応スキーム9

40

【化 6 0】



10

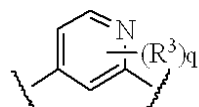
20

【0182】

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、当業者に既知の方法に従いまたはここに開示した方法により製造できる。一般に、本発明の化合物は、上記反応スキームにおいて下記の通り製造する：

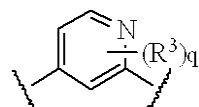
カルボン酸(303)を、塩化オキサリルと反応させ、続いてヒドラジド化合物(901)と反応させて、化合物(902)を得る化合物(902)を、Burgess試薬により脱水して、R¹が置換1,3,4-オキサジアゾールであり、Wが直接結合であり、Pが

【化 6 1】



であり、qが0であり、Q'が-N(R⁸)-C(=O)-であり、そしてR⁸が水素である本発明の式(II)の化合物を得る。あるいは、カルボン酸(303)を塩化オキサリルと反応させ、続いてN'-ヒドロキシアセトイミド(903)化合物と反応させる。得られた中間体をBurgess試薬で脱水して、R¹が置換1,2,4-オキサジアゾールであり、Wが直接結合であり、Pが

【化 6 2】



であり、qが0であり、Q'が-N(R⁸)-C(=O)-であり、そしてR⁸が水素である本発明の式(II)の化合物を得る。

【0183】

あるいは、本発明の式(I)の化合物は、10反応スキームに記載する一般法に従い合成できる。

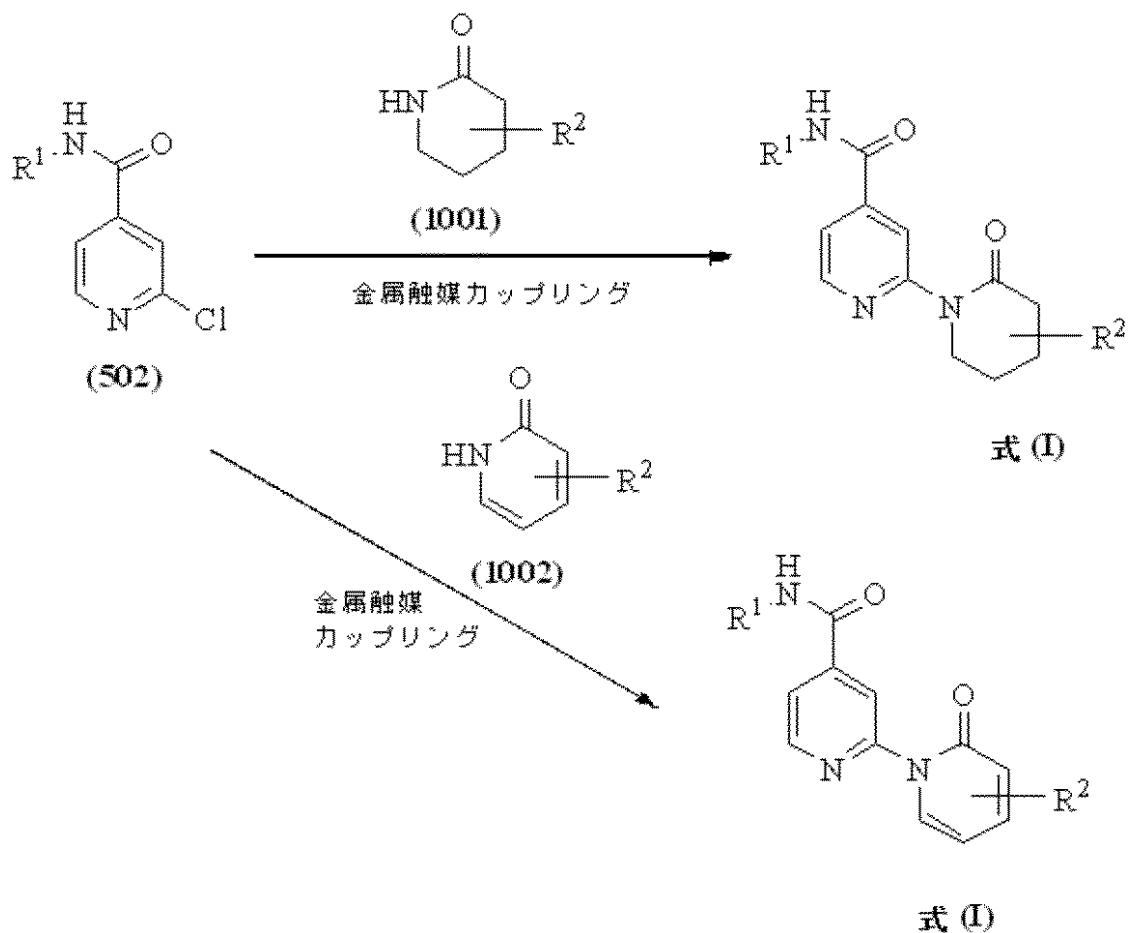
【0184】

反応スキーム10

30

40

【化 6 3】

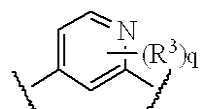


【0185】

上記反応スキームの出発物質は市販されているか、当業者に既知の方法に従いまたはここに開示した方法により製造できる。一般に、本発明の化合物は、上記反応スキームにおいて下記の通り製造する：

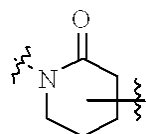
クロロイソニコチンアミド化合物(502)を、ピペリジノン化合物(1001)と、当業者に既知の金属触媒カップリング条件下でカップリングさせて、Wが $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})-$ であり、 R^8 が水素であり、Pが

【化 6 4】



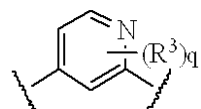
であり、qが0であり、そしてQが

【化 6 5】



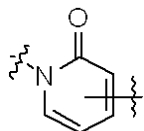
である本発明の式(I)の化合物を得る。あるいは、クロロイソニコチンアミド化合物(502)を、ピリジノン化合物(1002)と当業者に既知の金属触媒カップリング条件下でカップリングさせて、Wが $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})-$ であり、 R^8 が水素であり、Pが

【化 6 6】



であり、qが0であり、そしてQが

【化 6 7】



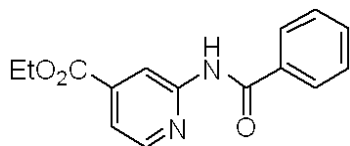
である本発明の式(I)の化合物を得る。

【 0 1 8 6 】

製造例 1

エチル 2-ベンズアミドイソニコチネートの製造

【化 6 8】

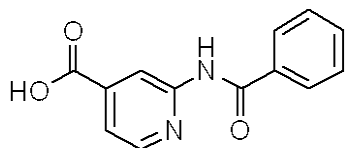


エチル 2-アミノイソニコチネート(1.00 g、6.02 mmol)の無水ピリジン(13 mL)溶液に、ベンゾイルクロライド(0.77 mL、6.63 mmol)を 0℃で窒素雰囲気下で滴下した。得られた溶液を環境温度に温め、18時間攪拌し、真空で濃縮した。残留物を酢酸エチル(75 mL)に溶解し、2 M 水性塩酸溶液(20 mL)および飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(20 mL)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物を 10-50%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、エチル 2-ベンズアミドイソニコチネートを無色固体として得た(1.35 g、83%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.70-7.47 (m, 4H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 271.5 (M + 1)。

【 0 1 8 7 】

製造例 2

【化 6 9】



2-ベンズアミドイソニコチン酸の製造

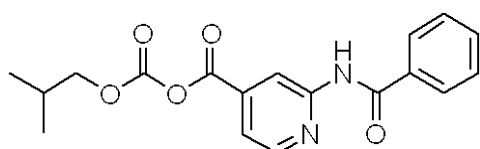
エチル 2-ベンズアミドイソニコチネート(1.38 g、5.09 mmol)および水酸化リチウム一水和物(1.07 g、24.45 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)および水(15 mL)混合物中の溶液を、環境温度で4時間攪拌し、有機溶媒を真空で除去した。水性溶液を、pH 7になるまで10%水性塩酸溶液で酸性化した。無色固体を回収し、真空で乾燥させて、2-ベンズアミドイソニコチン酸を無色固体として得た(1.10 g、89%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.69 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57-8.56 (m, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 4H); MS (ES+) m/z 243.1 (M + 1)。

【 0 1 8 8 】

製造例 3

2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物の製造

【化 7 0】



2-ベンズアミドイソニコチン酸(0.20 g、0.83 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(12 mL)およびN-メチルモルホリン(0.09 mL、0.83 mmol)溶液に、イソブチルクロロホルメート(0.11 mL、0.83 mmol)を 0℃で窒素雰囲気下で滴下した。得ら

10

20

30

40

50

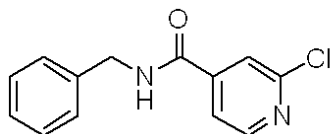
れた溶液を1時間、0℃および3時間、環境温度で攪拌した。得られた貯蔵溶液をさらなる反応に使用した。

【0189】

製造例4

N-ベンジル-2-クロロイソニコチンアミドの製造

【化71】



10

2-クロロイソニコチン酸(5.00 g、31.7 mmol)の塩化チオニル(25 mL)溶液を、30分間還流し、真空で濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、ベンジルアミン(3.40 g、31.7 mmol)およびトリエチルアミン(6.64 mL、47.6 mmol)の混合物のジクロロメタン(40 mL)溶液に添加した。得られた溶液を環境温度で16時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 mL)、水(30 mL)および塩水(30 mL)で洗浄した。分離した有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、60-80%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出して、N-ベンジル-2-クロロイソニコチンアミドを無色固体として得た(5.35 g、49%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44-9.40 (m, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 4.49 (d, J = 5.1 Hz, 2H), MS (ES+) m/z 247.2 (M + 1)。

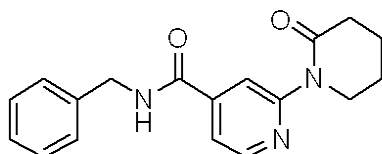
20

【0190】

製造例5

N-ベンジル-2-(2-オキソピペリジン-1-イル)イソニコチンアミドの製造

【化72】



30

N-ベンジル-2-クロロイソニコチンアミド(0.30 g、1.22 mmol)、ピペリジン-2-オン(0.12 g、1.22 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(0.03 g、0.05 mmol)、酢酸パラジウム(0.01 g、0.05 mmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(0.12 g、1.22 mmol)の混合物のトルエン(10 mL)溶液を130℃で36時間窒素雰囲気下にて加熱し、真空で濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、水(30 mL)で洗浄した。分離した有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、65-75%酢酸エチルの石油エーテル溶液で溶出して、N-ベンジル-2-(2-オキソピペリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として得た(0.08 g、21%)：MS (ES+) m/z 310.1 (M + 1)。

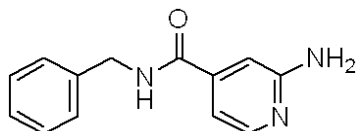
40

【0191】

製造例6

2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドの製造

【化73】



2-アミノイソニコチン酸(2.76 g、20.0 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロ

50

クロライド(5.00 g、26.0 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(10 mL、57.7 mmol)を添加した。得られた溶液を30分間、環境温度で攪拌し、続いて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(3.24 g、24.0 mmol)およびベンジルアミン(3.2 mL、29.3 mmol)を添加した。反応混合物を72時間、環境温度で攪拌し、水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(200 mL×4)で抽出した。合わせた有機層を塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸塩で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルおよびヘキサン(1:10比)で摩砕し、濾過し、真空中で乾燥させて、2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドを無色固体として得た(1.97 g、43%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.09 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.42 (br s, 1H), 4.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 228.5 (M + 1)。

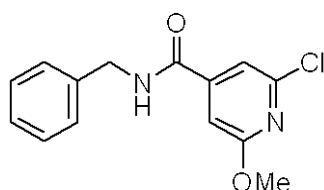
10

【0192】

製造例7

N-ベンジル-2-クロロ-6-メトキシイソニコチンアミドの製造

【化74】



2-クロロ-6-メトキシイソニコチン酸(4.90 g、26.00 mmol、Okajima S., Yakugaku Zasshi, (1953), 73, 845-847に従い製造)および4-メチルモルホリン(3.3 mL、30.00 mmol)のテトラヒドロフラン(100 mL)溶液に、イソブチルクロロホルメート(3.8 mL、28.00 mmol)を0℃で添加した。得られた溶液を環境温度で1時間攪拌し、続いてベンジルアミン(4.2 mL、38.00 mmol)を添加した。反応混合物を環境温度で20時間攪拌し、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(30 mL)および塩水(30 mL)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸塩で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して、N-ベンジル-2-クロロ-6-メトキシイソニコチンアミドを得た(6.20 g、86%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 4.58 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H); MS (ES+) m/z 277.4 (M + 1)。

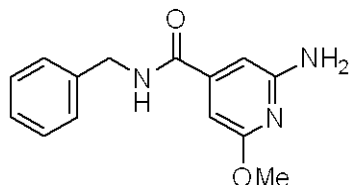
30

【0193】

製造例8

2-アミノ-N-ベンジル-6-メトキシイソニコチンアミドの合成

【化75】



脱気したN-ベンジル-2-クロロ-6-メトキシイソニコチンアミド(1.38 g、5.00 mmol)、ベンゾフェノンイミン(1.0 mL、5.78 mmol)、ナトリウムt-ブトキシド(1.20 g、12.0 mmol)およびrac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.02 g、0.03 mmol)の混合物のトルエン(40 mL)溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.01 g、0.01 mmol)を添加した。得られた溶液を90℃で18時間加熱し、真空中で濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(20 mL)および10%塩酸溶液(20 mL)の混合物に溶解し、20時間、環境温度で攪拌した。得られた溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液でpH 8-9まで中和し、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、2-アミノ-N-ベンジル-6-メトキシイソニコチンアミドを得た(0.80 g、62%)：MS (ES+) m/

40

50

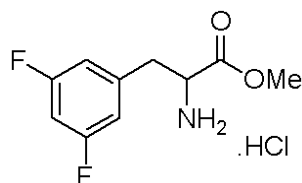
z 258.5 (M + 1)。

【0194】

製造例 9

メチル 2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエートヒドロクロライドの製造

【化 7 6】



10

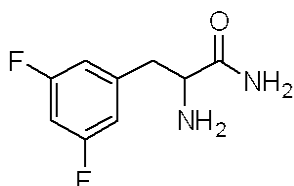
撹拌している DL-3,5-ジフルオロフェニルアラニン(3.00 g、14.9 mmol)の無水メタノール(30 mL)懸濁液に、塩化チオニル(1.64 mL、22.5 mmol)を 0 °C で滴下した。得られた溶液を 18 時間還流し、環境温度に冷却し、真空で濃縮乾固した。残留物をジエチルエーテルで摩砕して、メチル 2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエートヒドロクロライドを無色結晶性固体として得た(3.68 g、98%)：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 6.93-6.84 (m, 3H), 4.34 (dd, J = 7.4, 6.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30-3.09 (m, 2H)。

【0195】

製造例 10

2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパンアミドの製造

【化 7 7】



メチル 2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエートヒドロクロライド(3.67 g、14.6 mmol)の水性水酸化アンモニウム(5.5 mL)および水(22 mL)中の溶液を環境温度で 18 時間撹拌し、ジクロロメタン(4 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮乾固して、2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパンアミドを無色固体として得た(1.50 g、51%)：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 6.92-6.75 (m, 3H), 3.56 (dd, J = 7.3, 6.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 13.4, 6.3 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 13.4, 7.4 Hz, 1H)。

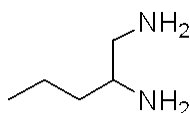
30

【0196】

製造例 11

ペンタン-1,2-ジアミンの製造

【化 7 8】



40

2-アミノペンタンニトリル(1.18 g、12.02 mmol、Deng et al, Synthesis, (2001), 16, 2445-2449に従い製造)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、リチウムアルミニウムヒドライド(7.2 mLのテトラヒドロフラン中 2 M 溶液、14.4 mmol)を 0 °C で滴下した。得られた反応混合物を 2 時間還流し、0 °C に冷却し、硫酸ナトリウム十水合物でクエンチした。得られた沈殿を濾過し、酢酸エチル(200 mL)で洗浄した。濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させおよび真空で濃縮乾固して、ペンタン-1,2-ジアミンを明黄色油状物として得た(0.62 g、50%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.88-1.65 (m, 3H), 1.59-1.08 (m, 4H), 0.98-0.77 (m, 3H)。

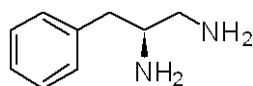
【0197】

50

製造例 11.1

(S)-3-フェニルプロパン-1,2-ジアミンの製造

【化79】



製造例 11 に記載した方法に従い、2-アミノペンタンニトリルをL-フェニルアラニンアミドに変えるのに必要な改変を行い、リチウムアルミニウムハイドライドと反応させて、(S)-3-フェニルプロパン-1,2-ジアミンを無色固体として35%収率で得た：MS (ES+) m/z 151.2 (M + 1)。

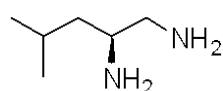
10

【0198】

製造例 11.2

(S)-4-メチルペンタン-1,2-ジアミンの製造

【化80】



製造例 11 に記載した方法に従い、2-アミノペンタンニトリルをL-ロイシンアミドに変えるのに必要な改変を行い、リチウムアルミニウムハイドライドと反応させて、(S)-4-メチルペンタン-1,2-ジアミンを無色固体として75%収率で得た：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.80-2.64 (m, 2H), 2.49-2.34 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 1H), 1.40 (br s, 4H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.00-0.80 (m, 6H)。

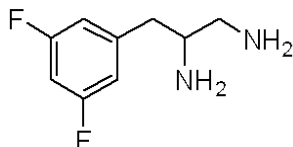
20

【0199】

製造例 11.3

3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン-1,2-ジアミンの製造

【化81】



30

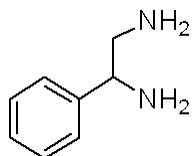
製造例 11 に記載した方法に従い、2-アミノペンタンニトリルを2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパンアミドに変えるのに必要な改変を行い、リチウムアルミニウムハイドライドと反応させて、3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン-1,2-ジアミンを無色固体として75%収率で得た：粗生成物を次工程に使用した。

【0200】

製造例 11.4

1-フェニルエタン-1,2-ジアミンの製造

【化82】



40

製造例 11 に記載した方法に従い、2-アミノペンタンニトリルを2-アミノ-2-フェニルアセトニトリル(Crossley et al., J. Chem., Perkin Trans. 1, (1974), 2327-2330)に変えるのに必要な改変を行い、リチウムアルミニウムハイドライドと反応させて、1-フェニルエタン-1,2-ジアミンを無色固体として35%収率で得た。粗生成物を次工程に使用した。

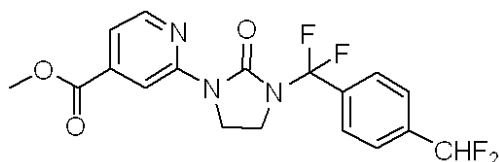
【0201】

製造例 12

50

メチル 2-((3-((4-(ジフルオロメチル)フェニル)ジフルオロメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネート)の製造

【化 8 3】



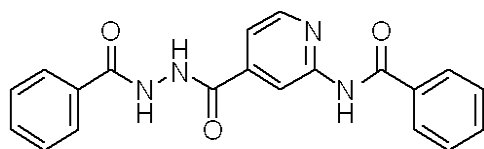
2-((2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネート(0.50 g、2.26 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)溶液に、水素化ナトリウム(0.10 g、鉍油中60%分散、2.5 mmol)を0℃で添加した。得られた溶液を0℃で30分間攪拌し、続いて1-(ブロモジフルオロメチル)-4-(ジフルオロメチル)ベンゼン(0.58 g、2.26 mmol)を添加した。混合物を環境温度に温め、55時間攪拌した。1-(ブロモジフルオロメチル)-4-(ジフルオロメチル)ベンゼン(0.13 g、0.5 mmol)を再添加し、反応を60℃で5時間攪拌し、次いで真空中で濃縮乾固した。残留物をヘキサンおよび酢酸エチル(10:1から1:1)で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、メチル 2-((3-((4-(ジフルオロメチル)フェニル)-ジフルオロメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネート)を無色固体として得た(0.09 g、13%) : MS (ES+) m/z 397.8 (M + 1)。

【0202】

製造例 13

N-(4-(2-ベンゾイルヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの製造

【化 8 4】



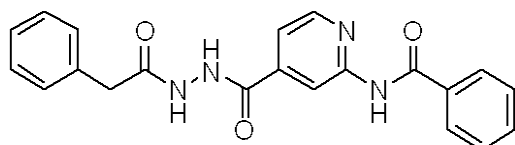
2-ベンズアミドイソニコチン酸(0.30 g、1.23 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.1 mL)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、塩化オキサリル(0.13 mL、1.48 mmol)を環境温度で添加した。反応混合物を1時間攪拌し、真空中で濃縮した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解し、ベンゾヒドラジド(0.20 g、1.48 mmol)およびピリジン(0.3 mL、3.70 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液に0℃で添加した。反応混合物を環境温度に温め、3時間攪拌し、酢酸エチル(30 mL)で希釈し、水(25 mL)および塩水(25 mL)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶して、N-(4-(2-ベンゾイルヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを得た(0.30 g、67%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02-7.88 (m, 5H), 7.65-7.49 (m, 7H); MS (ES+) m/z 361.4 (M + 1)。

【0203】

製造例 13.1

N-(4-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの製造

【化 8 5】



製造例 13 に記載した方法に従い、ベンゾヒドラジドを2-フェニルアセトヒドラジドに変えて2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、N-(4

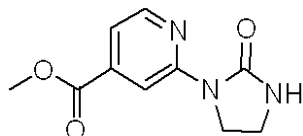
-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを65%収率で得た:MS (ES+) m/z 374.9 (M + 1)。

【0204】

製造例14

メチル2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートの製造

【化86】



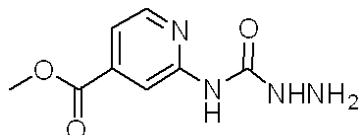
メチル2-アミノイソニコチネート(5.00 g、32.9 mmol)および2-クロロエチルイソシアネート(4.51 g、42.7 mmol)の無水テトラヒドロフラン(85 mL)溶液を、環境温度で17時間攪拌し、3時間還流し、続いてトリエチルアミン(10 mL)および炭酸カリウム(9.60 g、69.50 mmol)を添加した。反応混合物を23時間還流し、環境温度に冷却し、濾過した。固体残留物を水(2×20 mL)、ヘキサン(2×20 mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、メチル2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートを無色固体として得た(4.22 g、58%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 2H); MS (ES+) m/z 222.1。

【0205】

製造例15

メチル2-(ヒドラジンカルボキサミド)イソニコチネートの製造

【化87】



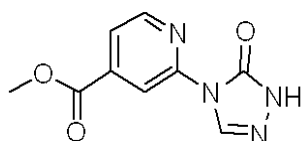
メチル2-アミノイソニコチネート(5.00 g、32.9 mmol)およびピリジン(3.90 g、49.3 mmol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)およびジクロロメタン(100 mL)中の溶液に、4-ニトロフェニルクロロホルメート(7.95 g、39.4 mmol)を0℃で添加した。得られた溶液を1時間、環境温度で攪拌し、濾過した。固体をテトラヒドロフラン(30 mL)で洗浄し、真空中で濃縮乾固した。残留物をテトラヒドロフラン(40 mL)に溶解し、続いてヒドラジン-水和物(6.50 mL、134.00 mmol)を添加した。混合物を17時間、環境温度で攪拌し、濾過した。固体を水(20 mL)および酢酸エチル(20 mL)で洗浄し、次いで真空中で乾燥させて、メチル2-(ヒドラジンカルボキサミド)イソニコチネートを帯黄色固体として得た(4.05 g、59%):MS (ES+) m/z 211.1 (M + 1)。

【0206】

製造例16

メチル2-(5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチネートの製造

【化88】



2-(ヒドラジンカルボキサミド)イソニコチネート(2.10 g、10.0 mmol)のエタノール(140 mL)溶液に、オルトギ酸トリメチル(2.43 g、22.9 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.70 g、3.68 mmol)を環境温度で添加した。反応混合物を4時間還流し、環境温度に冷却し、最少量となるまで真空中で濃縮した。固体を濾過し、冷メタノール(20 mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、メチル2-(5-オキソ-1H-1,2

10

20

30

40

50

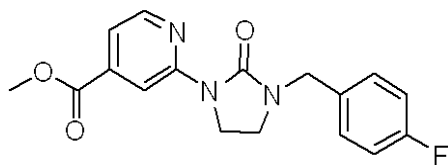
, 4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチネートは無色固体として得た(1.68 g、76%) : MS (ES+) m/z 221.1 (M + 1)。

【0207】

製造例17

メチル2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートの製造

【化89】



10

2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネート(10.00 g、45.20 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(300 mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散、1.90 g、45.20 mmol)を0℃で添加した。得られた溶液を30分間、0℃で攪拌し、続いて1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン(8.54 g、45.20 mmol)を添加した。反応混合物を環境温度に温め、17時間攪拌し、真空で濃縮乾固した。残留物をジクロロメタンおよび酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、メチル2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートは無色固体として得た(10.03 g、67%) : mp 119-121℃; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.20 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.35 (t, J = 7.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 164.0, 160.7, 156.8, 153.4, 148.0, 138.7, 132.3, 130.0, 116.7, 115.8, 115.5, 112.5, 52.6, 47.8, 41.3, 41.0; MS (ES+) m/z 330.2 (M + 1)。

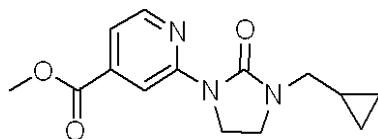
20

【0208】

製造例17.1

メチル2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートの製造

【化90】



30

製造例17に記載した方法に従い、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンを(ブロモメチル)シクロプロパンに変えるのに必要な改変を行い、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させて、メチル2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートは無色固体として69%収率で得た : mp 75-77℃; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.97-0.87 (m, 1H), 0.49-0.43 (m, 2H), 0.22-0.15 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 165.8, 156.5, 153.8, 149.1, 138.4, 116.1, 111.4, 53.2, 48.2, 41.7, 41.5, 9.4, 3.6; MS (ES+) m/z 276.3 (M + 1)。

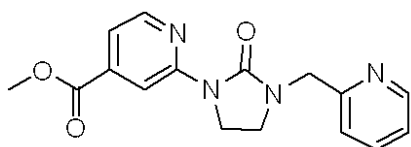
40

【0209】

製造例17.2

メチル2-(2-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートの製造

【化 9 1】



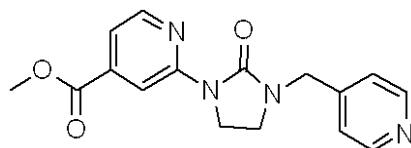
製造例 17 に記載した方法に従い、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンを2-(ブロモメチル)ピリジンヒドロブロマイドに変えるのに必要な改変を行い、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させて、メチル2-(2-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートを無色固体として66%収率で得た：mp 100-102°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.07 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (t, J = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 157.0, 156.6, 153.4, 149.3, 148.0, 138.7, 137.2, 122.7, 122.4, 116.7, 112.5, 52.6, 49.6, 41.9, 41.5; MS (ES+) m/z 312.9 ($M + 1$)。 10

【0210】

製造例 17.3

メチル2-(2-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートの製造

【化 9 2】



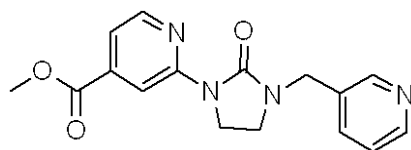
製造例 17 に記載した方法に従い、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンを4-(ブロモメチル)ピリジンヒドロブロマイドに変えるのに必要な改変を行い、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させて、メチル2-(2-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートを無色固体として43%収率で得た：mp 111-113°C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.45-8.44 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.99 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (t, J = 7.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.7, 156.9, 153.7, 150.3, 149.1, 146.6, 138.5, 123.0, 116.4, 111.5, 53.2, 46.4, 41.7, 39.1; MS (ES+) m/z 312.9 ($M + 1$)。 30

【0211】

製造例 17.4

メチル2-(2-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートの製造

【化 9 3】



製造例 17 に記載した方法に従い、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンを3-(ブロモメチル)ピリジンヒドロブロマイドに変えるのに必要な改変を行い、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させて、メチル2-(2-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートを無色固体として47%収率で得た：mp 165-167°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 2H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 5.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.05 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 50

10

20

30

40

50

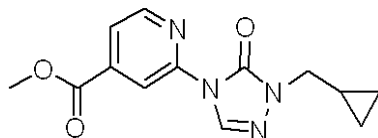
3.92 (s, 3H), 3.39 (t, J = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 156.9, 153.2, 149.6, 149.4, 148.0, 138.8, 136.0, 132.1, 123.8, 116.9, 112.5, 52.6, 45.5, 41.3, 41.2; MS (ES+) m/z 312.9 (M + 1)。

【0212】

製造例 17.5

メチル 2-(1-(シクロプロピルメチル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチネートの製造

【化94】



10

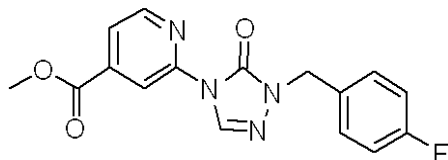
製造例 17 に記載した方法に従い、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンを(ブロモメチル)シクロプロパンに変えるのに必要な改変を行い、メチル 2-(5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチネートと反応させて、メチル 2-(1-(シクロプロピルメチル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチネートを無色固体として 65% 収率で得た：MS (ES+) m/z 275.1 (M + 1)。

【0213】

製造例 17.6

メチル 2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチネートの製造

【化95】



20

製造例 17 に記載した方法に従い、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートをメチル 2-(5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチネートに変えるのに必要な改変を行い、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンと反応させて、メチル 2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチネートを無色固体として 65% 収率で得た：MS (ES+) m/z 328.9 (M + 1)。

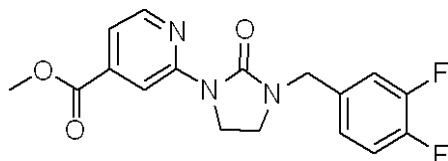
30

【0214】

製造例 17.7

メチル 2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートの製造

【化96】



40

製造例 17 に記載した方法に従い、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンを 4-(ブロモメチル)-1,2-ジフルオロベンゼンに変えるのに必要な改変を行い、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させて、メチル 2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートを無色固体として 66% 収率で得た： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.86-8.85 (m, 1H), 8.37 (dd, J = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.16-7.01 (m, 3H), 4.43 (s, 2H),

50

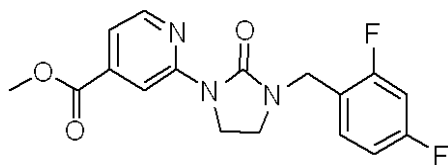
4.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 348.0 (M + 1)。

【0215】

製造例 17.8

メチル 2-(3-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートの製造

【化97】



10

製造例 17 に記載した方法に従い、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼンを 1-(ブロモメチル)-2,4-ジフルオロベンゼンに変えるのに必要な改変を行い、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させて、メチル 2-(3-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートを無色固体として 64% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.46-7.31 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.04 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.44 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 347.9 (M + 1)。

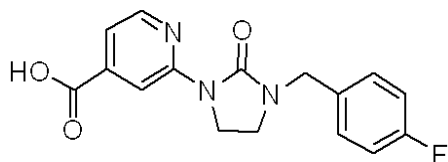
20

【0216】

製造例 18

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸の製造

【化98】



30

メチル 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネート (4.57 g, 13.90 mmol) および水酸化リチウム-水和物 (4.05 g, 96.52 mmol) のテトラヒドロフラン (170 mL) および水 (85 mL) 溶液を、19 時間攪拌した。有機溶媒を真空で除去した。水性溶液を、12 M 塩酸溶液で pH 3 まで酸性化した。固体を濾過し、水 (30 mL) で洗浄した、ヘキサン (20 mL) および真空で乾燥させて、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸を無色固体として得た (4.15 g, 95%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 316.2 (M + 1)。

40

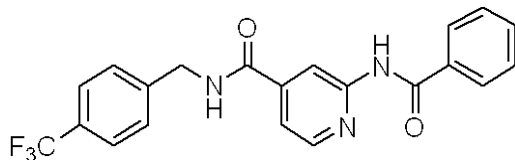
【実施例】

【0217】

実施例 1

2-ベンズアミド-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化99】



50

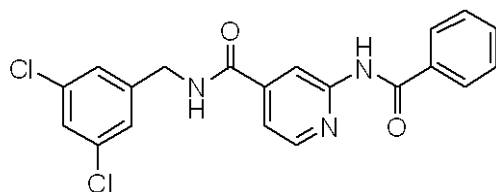
2-ベンズアミドイソニコチン酸(0.18 g、0.74 mmol)の塩化チオニル(10 mL)溶液を30分間還流し、真空で濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン(25 mL)に溶解し、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミン(0.13 g、0.74 mmol)およびトリエチルアミン(0.31 mL、2.23 mmol)の混合物のジクロロメタン(20 mL)溶液に添加した。反応混合物を環境温度で30分間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 mL)、水(30 mL)および塩水(30 mL)で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物を30-45%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、2-ベンズアミド-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-イソニコチンアミドを無色固体として得た(0.02 g、8%)：mp 165-168°C (ジクロロメタン/ヘキサン)；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (br s, 2H), 8.66 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.59-7.44 (m, 8H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H)；¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 165.4, 152.1, 149.1, 143.7, 141.7, 133.6, 132.7, 129.0 (2 peaks), 128.1 (2 peaks), 127.2 (2 peaks), 125.8, 125.7, 118.7, 110.3, 43.7；MS (ES+) m/z 400.4 (M + 1)。

【0218】

実施例1.1

2-ベンズアミド-N-(3,5-ジクロロベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化100】



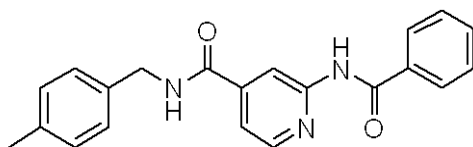
実施例1に記載した方法に従い、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンを(3,5-ジクロロフェニル)メタンアミンに変えて2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(3,5-ジクロロベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として41%収率で得た：mp 248-251°C (ジクロロメタン/ヘキサン)；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 8.63-8.54 (m, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.60-7.39 (m, 7H), 4.53-4.51 (d, J = 4.5 Hz, 2H)。

【0219】

実施例1.2

2-ベンズアミド-N-(4-メチルベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化101】

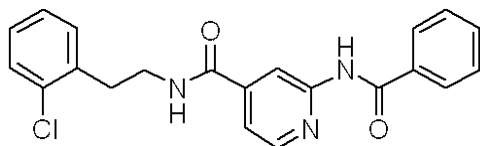


実施例1に記載した方法に従い、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンをp-トリルメタンアミンに変えて2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(4-メチルベンジル)-イソニコチンアミドを無色固体として35%収率で得た：mp 135-138°C (ジクロロメタン/ヘキサン)；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.33-9.30 (m, 1H), 8.60-8.51 (m, 2H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.63-7.50 (m, 4H), 6.25-7.03 (m, 4H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)；¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 166.0, 164.7, 152.8, 148.4, 143.6, 136.1, 135.9, 133.8, 131.9, 128.8, 128.3, 127.9, 127.3, 117.2, 112.7, 42.4, 20.6；MS (ES+) m/z 346.5 (M + 1)。

【0220】

実施例 1.3

2-ベンズアミド-N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]イソニコチンアミドの合成
【化102】

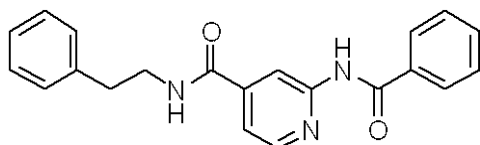


実施例 1 に記載した方法に従い、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンを 2-(2-クロロフェニル)エタナミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]イソニコチンアミドを無色固体として 27% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91-10.82 (m, 1H), 8.91-8.85 (m, 1H), 8.56-8.44 (m, 2H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.63-7.17 (m, 8H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 2H); MS (ES+) m/z 380.5 (M + 1), 382.3 (M + 2)。

【0221】

実施例 1.4

2-ベンズアミド-N-フェネチルイソニコチンアミドの合成
【化103】

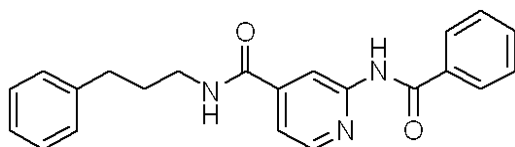


実施例 1 に記載した方法に従い、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンを 2-フェニルエタナミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-フェネチルイソニコチンアミドを無色固体として 67% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.90-8.86 (m, 1H), 8.55-8.50 (m, 2H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.64-7.47 (m, 4H), 7.34-7.18 (m, 5H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.4 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 346.5 (M + 1)。

【0222】

実施例 1.5

2-ベンズアミド-N-(3-フェニルプロピル)イソニコチンアミドの合成
【化104】



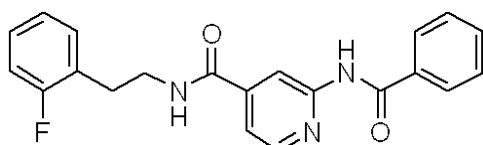
実施例 1 に記載した方法に従い、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンを 3-フェニルプロパン-1-アミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(3-フェニルプロピル)イソニコチンアミドを無色固体として 72% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.64-7.50 (m, 4H), 7.32-7.16 (m, 5H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H); MS (ES+) m/z 360.5 (M + 1)。

【0223】

実施例 1.6

2-ベンズアミド-N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]イソニコチンアミドの合成

【化 105】



実施例 1 に記載した方法に従い、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンを 2-(2-フルオロフェニル)エタナミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-イソニコチンアミドを無色物として得た；2H), 3.00 (t, J = 7.0 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 364.6 (M + 1)。

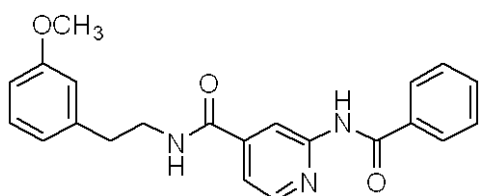
10

【0224】

実施例 1.7

2-ベンズアミド-N-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]イソニコチンアミドの合成

【化 106】



20

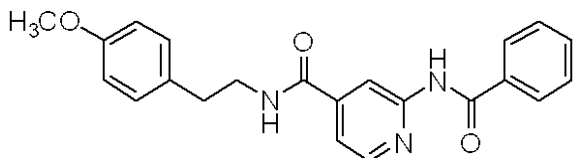
実施例 1 に記載した方法に従い、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンを 2-(3-メトキシフェニル)エタナミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]イソニコチンアミドを無色固体として 45% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52-8.49 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.63-7.48 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.3 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 376.5 (M + 1)。

【0225】

実施例 1.8

2-ベンズアミド-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]イソニコチンアミドの合成

【化 107】



30

実施例 1 に記載した方法に従い、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンを 2-(4-メトキシフェニル)エタナミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]イソニコチンアミドを無色固体として 48% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.62-7.43 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 4H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.45-6.43 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 376.5 (M + 1)。

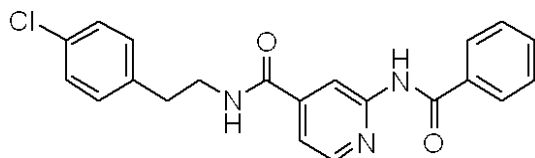
40

【0226】

実施例 1.9

2-ベンズアミド-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]イソニコチンアミドの合成

【化 1 0 8】



実施例 1 に記載した方法に従い、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンを 2-(4-クロロフェニル)エタナミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-イソニコチンアミドを無色固体として 52% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.82-8.05 (m, 1H), 8.54-8.49 (m, 2H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.63-7.46 (m, 4H), 7.38-7.27 (m, 4H), 3.51-3.49 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 380.4 (M + 1), 382.3 (M + 2)。

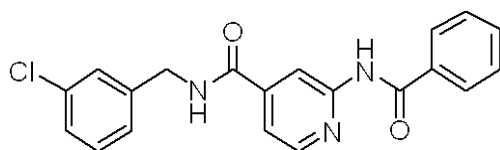
10

【0 2 2 7】

実施例 2

2-ベンズアミド-N-(3-クロロベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 0 9】



20

2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物(6.25 mL、0.07 M N,N'-ジメチルホルムアミド溶液、0.41 mmol)溶液を、3-クロロベンジルアミン(0.06 g、0.41 mmol)の N,N'-ジメチルホルムアミド(0.8 mL)溶液に環境温度で添加した。得られた溶液を 44 時間攪拌し、酢酸エチル(20 mL)で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(3 × 20 mL)および水(20 mL)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物を 20-60% 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルで摩砕して、2-ベンズアミド-N-(3-クロロベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として得た(0.03 g、22%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.40 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.43-7.27 (m, 4H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 366.4 (M + 1), 368.5 (M + 2)。

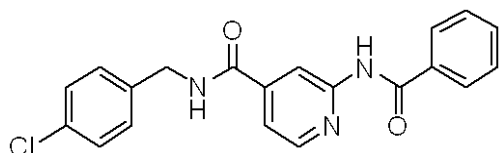
30

【0 2 2 8】

実施例 2.1

2-ベンズアミド-N-(4-クロロベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 1 0】



40

実施例 2 に記載した方法に従い、3-クロロベンジルアミンを 4-クロロベンジルアミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(4-クロロベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として 26% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.38 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 5.1, 0.5 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.44-7.34 (m, 4H), 4.48 (d, J = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 366.4 (M + 1), 368.5 (M + 2)。

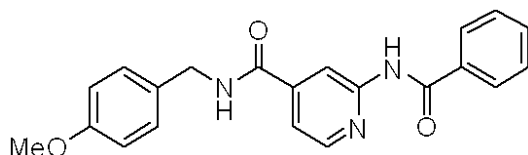
【0 2 2 9】

50

実施例 2.2

2-ベンズアミド-N-(4-メトキシベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 1 1】



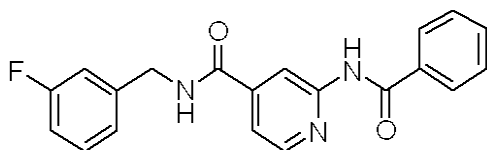
実施例 2 に記載した方法に従い、3-クロロベンジルアミンを 4-メトキシベンジルアミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物と反応させるのに必要
 10 必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(4-メトキシベンジル)イソニコチンアミドを
 無色固体として 26% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.34
 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.65
 -7.49 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.42 (d, J =
 5.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H); MS (ES+) m/z 362.5 (M + 1)。

【0 2 3 0】

実施例 2.3

2-ベンズアミド-N-(3-フルオロベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 1 2】



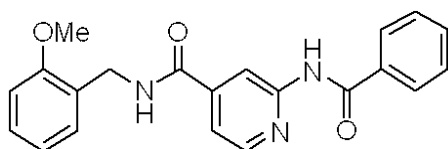
実施例 2 に記載した方法に従い、3-クロロベンジルアミンを 3-フルオロベンジルア
 ミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物と反応させるのに必
 20 要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(3-フルオロベンジル)イソニコチンアミドを
 無色固体として 17% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.40
 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J =
 7.1 Hz, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.21-7.04 (m, 3H), 4.51 (d,
 J = 6.0 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 350.6 (M + 1)。

【0 2 3 1】

実施例 2.4

2-ベンズアミド-N-(2-メトキシベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 1 3】



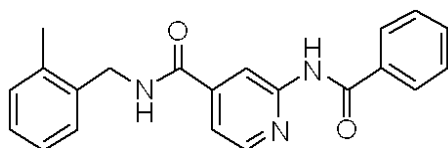
実施例 2 に記載した方法に従い、3-クロロベンジルアミンを 2-メトキシベンジルア
 ミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物と反応させるのに必
 40 要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(2-メトキシベンジル)イソニコチンアミドを
 無色固体として 14% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.17
 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H),
 7.65-7.49 (m, 4H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 1
 H), 4.47 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); MS (ES+) m/z 362.5 (M + 1)。

【0 2 3 2】

実施例 2.5

2-ベンズアミド-N-(2-メチルベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 1 4】



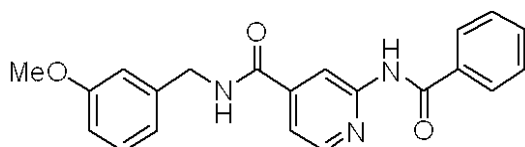
実施例 2 に記載した方法に従い、3-クロロベンジルアミンを2-メチルベンジルアミンに変えて2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(2-メチルベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として14%収率で得た： ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.22 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.49 (m, 4H), 7.29-7.15 (m, 4H), 4.48 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ES+) m/z 346.6 ($M + 1$)。 10

【0 2 3 3】

実施例 2.6

2-ベンズアミド-N-(3-メトキシベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 1 5】



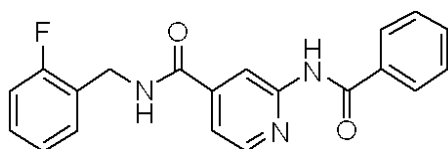
実施例 2 に記載した方法に従い、3-クロロベンジルアミンを3-メトキシベンジルアミンに変えて2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(3-メトキシベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として30%収率で得た： ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H); MS (ES+) m/z 362.5 ($M + 1$)。 20

【0 2 3 4】

実施例 2.7

2-ベンズアミド-N-(2-フルオロベンジル)イソニコチンアミドの合成 30

【化 1 1 6】



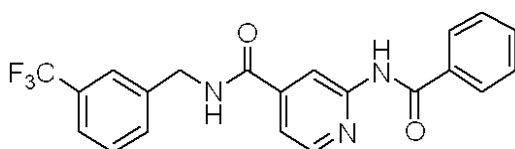
実施例 2 に記載した方法に従い、3-クロロベンジルアミンを2-フルオロベンジルアミンに変えて2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(2-フルオロベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として35%収率で得た： ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.35 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.66-7.47 (m, 4H), 7.44-7.28 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 4.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 350.5 ($M + 1$)。 40

【0 2 3 5】

実施例 2.8

2-ベンズアミド-N-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 1 7】



実施例 2 に記載した方法に従い、3-クロロベンジルアミンを 3-トリフルオロメチルベンジルアミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として 18% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.73-7.49 (m, 8H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 400.5 (M + 1)。

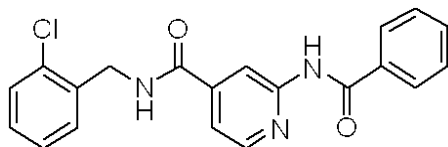
【0236】

実施例 2.9

2-ベンズアミド-N-(2-クロロベンジル)イソニコチンアミドの合成

10

【化118】



実施例 2 に記載した方法に従い、3-クロロベンジルアミンを 2-クロロベンジルアミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(2-クロロベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として 30% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.66-7.28 (m, 8H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 366.5 (M + 1), 368.5 (M + 2)。

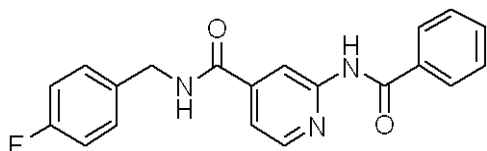
20

【0237】

実施例 2.10

2-ベンズアミド-N-(4-フルオロベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化119】



30

実施例 2 に記載した方法に従い、3-クロロベンジルアミンを 4-フルオロベンジルアミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(4-フルオロベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として 18% 収率で得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.68-7.47 (m, 4H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 4.47 (d, J = 5.9 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 350.5 (M + 1)。

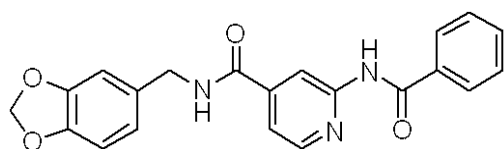
【0238】

実施例 2.11

2-ベンズアミド-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチル)イソニコチンアミドの合成

40

【化120】



実施例 2 に記載した方法に従い、3-クロロベンジルアミンをピペロニルアミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチル)イ

50

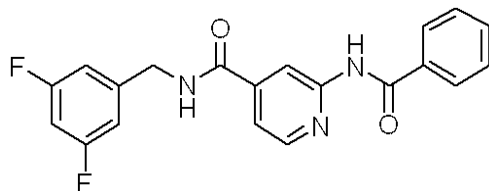
ソニコチンアミドを無色固体として39%収率で得た： ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.29 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.48 (m, 4H), 6.93-6.79 (m, 3H), 5.99 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 376.4 ($M + 1$)。

【0239】

実施例2.12

2-ベンズアミド-N-(3,5-ジフルオロベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化121】



10

実施例2に記載した方法に従い、3-クロロベンジルアミンを3,5-ジフルオロベンジルアミンに変えて2-ベンズアミドイソニコチン(イソブチル炭酸)無水物と反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-(3,5-ジフルオロベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として38%収率で得た： ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.41 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (dd, $J = 5.1, 0.7$ Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65-7.49 (m, 4H), 7.19-7.02 (m, 3H), 4.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 368.5 ($M + 1$)。

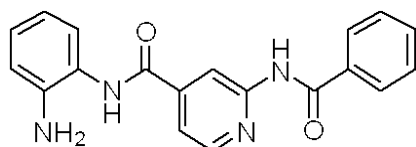
20

【0240】

実施例3

N-(2-アミノフェニル)-2-ベンズアミドイソニコチンアミドの合成

【化122】



2-ベンズアミドイソニコチン酸(0.50 g、2.06 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.10 mL、6.32 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.418 g、3.09 mmol)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロライド(0.59 g、3.09 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25 mL)溶液を15分間、環境温度で攪拌し、1,2-フェニレンジアミン(0.22 g、2.06 mmol)を添加した。得られた溶液を20時間、環境温度で攪拌した、酢酸エチル(75 mL)で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(50 mL)および水(50 mL)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をジエチルエーテルで摩砕して、N-(2-アミノフェニル)-2-ベンズアミドイソニコチンアミドを灰白色固体として得た(0.37 g、53%)：MS (ES+) m/z 333.5 ($M + 1$)。

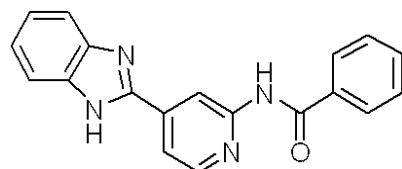
30

【0241】

実施例4

N-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化123】



N-(2-アミノフェニル)-2-ベンズアミドイソニコチンアミド(0.18 g、0.5

40

50

3 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、オキシ塩化リン (0.14 mL、1.57 mmol) を環境温度で添加した。得られた溶液を 5 時間還流し、環境温度に冷却し、真空で濃縮した。残留物を 1 M 水性水酸化ナトリウム溶液 (50 mL) に取り込み、ジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮乾固した。残留物を 20–100 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを薄黄色固体として得た (0.02 g、9%) : mp 145-146°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 7.66-7.51 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 315.5 (M + 1)。

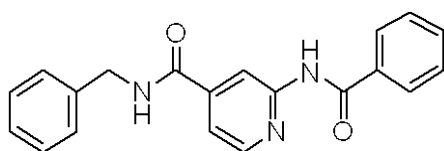
10

【0242】

実施例 5

2-ベンズアミド-N-ベンジルイソニコチンアミドの合成

【化124】



2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミド (0.23 g、0.43 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.01 g、0.08 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.3 mL、1.7 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、0 °C でベンゾイルクロライド (0.12 mL、1.00 mmol) を添加した。得られた溶液を環境温度に温め、18 時間攪拌し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (20 mL) および塩水 (20 mL) で洗浄した。有機溶液を無水硫酸塩で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、2-ベンズアミド-N-ベンジルイソニコチンアミドを得た (0.02 g、15%) : mp 174-176°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.60-7.32 (m, 9H), 6.73 (br s, 1H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 165.0, 151.9, 148.3, 144.4, 137.4, 133.5, 132.7, 129.0, 128.8, 128.0, 127.8, 127.2, 118.6, 110.5, 44.3; MS (ES+) m/z 332.5 (M + 1)。

20

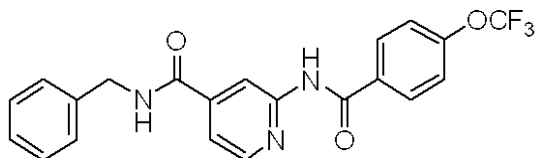
30

【0243】

実施例 5.1

N-ベンジル-2-(4-トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ)イソニコチンアミドの合成

【化125】



40

実施例 5 に記載した方法に従い、ベンゾイルクロライドを 4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(4-トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ)イソニコチンアミドを 6 % 収率で得た : mp 151-153°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 7H), 6.75 (br s, 1H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 164.5, 152.2, 151.8, 148.9, 144.2, 137.4, 132.0, 129.1, 128.8, 128.0, 127.8, 121.9, 120.8, 118.7, 118.5, 115.1, 110.5, 44.2; MS (ES+) m/z 416.4 (M + 1)。

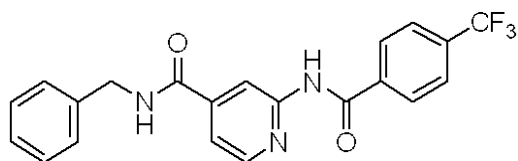
【0244】

50

実施例 5.2

N-ベンジル-2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)イソニコチンアミドの合成

【化 1 2 6】



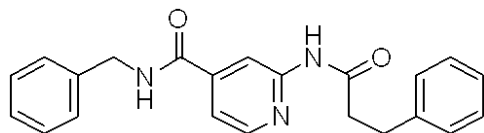
実施例 5 に記載した方法に従い、ベンゾイルクロライドを 4-(トリフルオロメチル(methy))ベンゾイルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)-イソニコチンアミドを 60% 収率で得た: mp 181-183°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.38-7.15 (m, 5H), 6.98 (br s, 1H), 4.63 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 400.4 ($M + 1$).

【0 2 4 5】

実施例 5.3

N-ベンジル-2-(3-フェニルプロパンアミド)イソニコチンアミドの合成

【化 1 2 7】



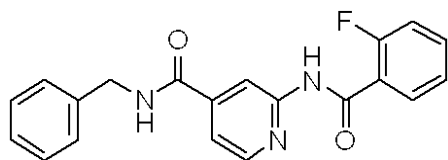
実施例 5 に記載した方法に従い、ベンゾイルクロライドをヒドロシンナモイルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(3-フェニルプロパンアミド)-イソニコチンアミドを 42% 収率で得た: mp 177-179°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.63 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.46-8.36 (m, 2H), 7.54-7.14 (m, 11H), 4.43 (s, 2H), 2.86-2.68 (m, 4H); MS (ES+) m/z 360.6 ($M + 1$).

【0 2 4 6】

実施例 6

N-ベンジル-2-(2-フルオロベンゾアミド)イソニコチンアミドの合成

【化 1 2 8】



2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミド (0.10 g, 0.44 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (0.01 g, 0.08 mmol) のピリジン (3.0 mL) 溶液に、2-フルオロベンゾイルクロライド (0.07 g, 0.44 mmol) を添加した。得られた溶液を環境温度で 16 時間攪拌し、ジクロロメタン (25 mL) で希釈し、水 (2 x 25 mL) および塩水 (10 mL) で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物を 45% 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、N-ベンジル-2-(2-フルオロベンゾアミド)イソニコチンアミドを無色固体として得た (0.07 g, 44%): mp 175-176°C (ヘキサン/酢酸エチル); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 2H), 7.35-7.16 (m, 7H), 6.68 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 165.2, 162.1, 161.9, 158.8, 151.7, 148.8, 144.1

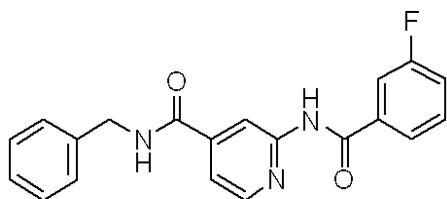
, 137.5, 134.5, 134.4, 131.9, 128.8, 127.7, 125.1, 120.7, 118.8, 116.6, 116.3, 111.0, 44.2; MS (ES+) m/z 350.6 (M + 1)。

【0247】

実施例 6.1

N-ベンジル-2-(3-フルオロベンズアミド)イソニコチンアミドの合成

【化129】



10

実施例 6 に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドを 3-フルオロベンゾイルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(3-フルオロベンズアミド)イソニコチンアミドを無色固体として 44% 収率で得た：mp 140-143°C (ヘキサン/酢酸エチル); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) d 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 6H), 6.76-6.66 (m, 1H), 4.65 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 350.5 (M + 1)。

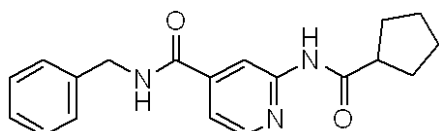
【0248】

20

実施例 6.2

N-ベンジル-2-(シクロペンタンカルボキサミド)イソニコチンアミドの合成

【化130】



実施例 6 に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドをシクロペンタンカルボニルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(シクロペンタンカルボキサミド)イソニコチンアミドを無色固体として 88% 収率で得た：mp 55-57°C (ヘキサン/酢酸エチル); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) d 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 6H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 1.22-0.82 (m, 8H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) d 175.7, 165.3, 152.2, 148.2, 144.1, 137.5, 128.7, 128.4, 127.9, 127.6, 118.2, 110.9, 46.4, 44.1, 30.3, 25.9; MS (ES+) m/z 324.6 (M + 1)。

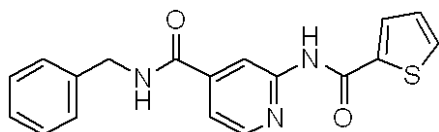
30

【0249】

実施例 6.3

N-ベンジル-2-(チオフエン-2-カルボキサミド)イソニコチンアミドの合成

【化131】



40

実施例 6 に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドをチオフエン-2-カルボニルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(チオフエン-2-カルボキサミド)イソニコチンアミドを無色固体として 73% 収率で得た：mp 160-162°C (ヘキサン/酢酸エチル); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) d 11.07 (s, 1H), 9.32 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.53-8.47 (m, 2H), 8.23-8.22 (m, 1H), 7.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.31-7

50

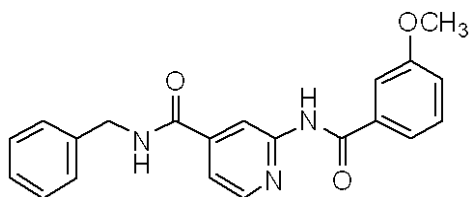
.37 (m, 6H), 4.46 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 338.5 ($M + 1$).

【0250】

実施例 6.4

N-ベンジル-2-(3-メトキシベンズアミド)イソニコチンアミドの合成

【化132】



10

実施例 6 に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドを 3-メトキシベンゾイルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(3-メトキシベンズアミド)イソニコチンアミドを無色固体として 46% 収率で得た：mp 95-96°C (ヘキサン/酢酸エチル); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.80 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 165.8, 165.1, 160.0, 151.9, 148.6, 144.2, 137.4, 135.0, 129.9, 128.8, 128.0, 127.8, 118.9, 118.8, 118.6, 112.4, 110.5, 55.5, 44.2; MS (ES+) m/z 362.5 ($M + 1$).

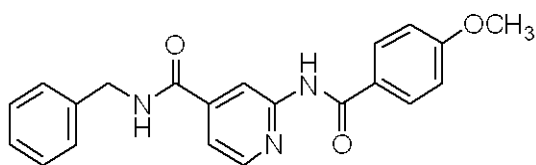
20

【0251】

実施例 6.5

N-ベンジル-2-(4-メトキシベンズアミド)イソニコチンアミドの合成

【化133】



実施例 6 に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドを 4-メトキシベンゾイルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(4-メトキシベンズアミド)イソニコチンアミドを無色固体として 28% 収率で得た：mp 165-166°C (ヘキサン/酢酸エチル); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 8.91 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 5.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.64 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); MS (ES+) m/z 362.5 ($M + 1$).

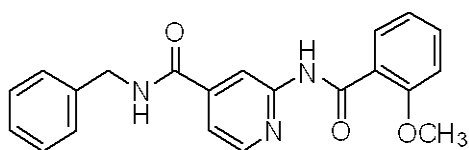
30

【0252】

実施例 6.6

N-ベンジル-2-(2-メトキシベンズアミド)イソニコチンアミドの合成

【化134】



実施例 6 に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドを 2-メトキシベンゾイルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(2-メトキシベンズアミド)イソニコチンアミドを無色固体として 76% 収率で得た：mp 205-207°C (ヘキサン/酢酸エチル); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 10.56 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.20 (

40

50

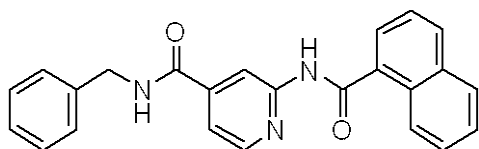
dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 5H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.64 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.08 (s, 3H); MS (ES+) m/z 362.5 ($M + 1$).

【0253】

実施例6.7

2-(1-ナフトアミド)-N-ベンジルイソニコチンアミドの合成

【化135】



10

実施例6に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドを1-ナフトイルクロライドに変えて2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、2-(1-ナフトアミド)-N-ベンジルイソニコチンアミドを無色固体として20%収率で得た：mp 65-67°C (ヘキサン/酢酸エチル); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29-8.22 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97-7.84 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.50-7.31 (m, 7H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.08 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 382.5 ($M + 1$).

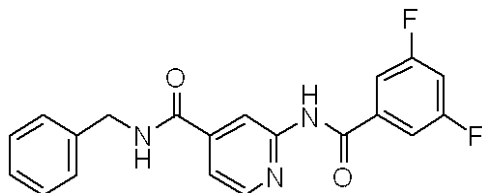
【0254】

20

実施例6.8

N-ベンジル-2-(3,5-ジフルオロベンズアミド)イソニコチンアミドの合成

【化136】



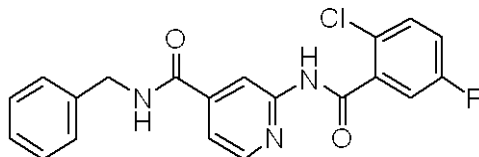
実施例6に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドを3,5-ジフルオロベンゾイルクロライドに変えて2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(3,5-ジフルオロベンズアミド)イソニコチンアミドを無色固体として68%収率で得た：mp 185-187°C (ヘキサン/酢酸エチル); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.16 (s, 1H), 9.35 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 5H), 4.46 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 368.5 ($M + 1$).

【0255】

実施例6.9

N-ベンジル-2-(2-クロロ-5-フルオロベンズアミド)イソニコチンアミドの合成

【化137】



実施例6に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドを2-クロロ-5-フルオロベンゾイルクロライドに変えて2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(2-クロロ-5-フルオロベンズアミド)イソニコチンアミドを無色固体として57%収率で得た：mp 180-181°C (ヘキサン/酢酸エチル); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 8.60 (

50

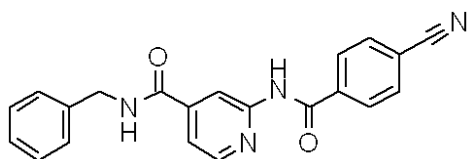
s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 6.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36-7.12 (m, 6H), 6.67 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 384.5 ($M + 1$).

【0256】

実施例 6.10

N-ベンジル-2-(4-シアノベンズアミド)イソニコチンアミドの合成

【化138】



10

実施例 6 に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドを 4-シアノベンゾイルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(4-シアノベンズアミド)イソニコチンアミドを無色固体として 35% 収率で得た：mp 180-181°C (ヘキサン/酢酸エチル); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 6.69 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 357.5 ($M + 1$).

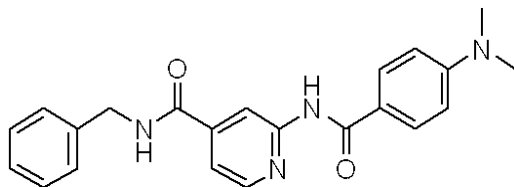
【0257】

20

実施例 6.11

N-ベンジル-2-(4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)イソニコチンアミドの合成

【化139】



実施例 6 に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドを 4-(ジメチルアミノ)ベンゾイルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)-イソニコチンアミドを無色固体として 7% 収率で得た：mp 160-165°C (ヘキサン/酢酸エチル); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) d 10.49 (s, 1H), 9.28 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 5H), 6.70 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.96 (s, 6H); MS (ES+) m/z 375.5 ($M + 1$).

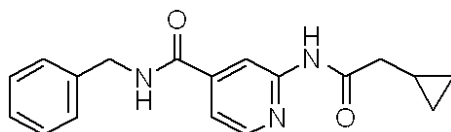
【0258】

30

実施例 6.12

N-ベンジル-2-(2-シクロプロピルアセトアミド)イソニコチンアミドの合成

【化140】



実施例 6 に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドを 2-シクロプロピルアセチルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(2-シクロプロピルアセトアミド)イソニコチンアミドを無色固体として 57% 収率で得た： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 5H), 6.87 (br s, 1H), 4.60 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 7.2$ H

40

50

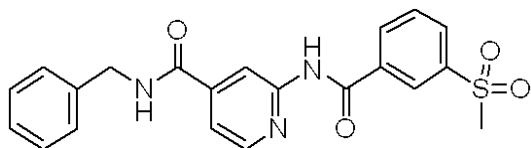
z, 2H), 1.08-0.99 (m, 1H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.25 (q, J = 4.9 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 310.6 (M + 1)。

【0259】

実施例 6.13

N-ベンジル-2-(3-(メチルスルホニル)ベンズアミド)イソニコチンアミドの合成

【化141】



10

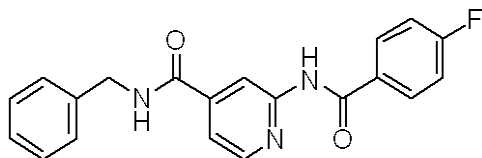
実施例 6 に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドを 3-(メチルスルホニル)ベンゾイルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(3-(メチルスルホニル)ベンズアミド)-イソニコチンアミドを無色固体として 36% 収率で得た：mp 170-171°C (ヘキサン/酢酸エチル); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1H), 9.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 2H), 8.30-8.27 (m, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 5H), 4.47 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H); MS (ES+) m/z 410.5 (M + 1)。

【0260】

実施例 6.14

N-ベンジル-2-(4-フルオロベンズアミド)イソニコチンアミドの合成

【化142】



20

実施例 6 に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドを 4-フルオロベンゾイルクロライドに変えて 2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(4-フルオロベンズアミド)イソニコチンアミドを無色固体として 27% 収率で得た：mp 170-171°C (ヘキサン/酢酸エチル); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 5.7, 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.78-6.65 (m, 1H), 4.64 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 350.5 (M + 1)。

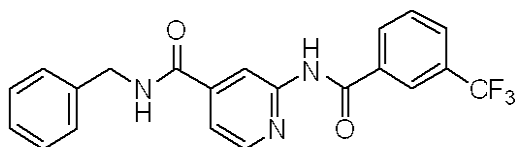
30

【0261】

実施例 6.15

N-ベンジル-2-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)イソニコチンアミドの合成

【化143】



40

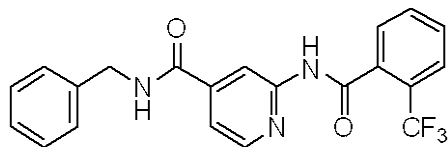
実施例 6 に記載した方法に従い、3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライドを 2-フルオロベンゾイルクロライドに変えるのに必要な重要ではない改変を行い、2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させて、N-ベンジル-2-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-イソニコチンアミドを無色固体として 80% 収率で得た：mp 126-128°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.36 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.41-8.14 (m, 4H), 7.95-7.27 (m, 7H), 7.03 (s, 1H), 4.57 (d, J = 5.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 400.5 (M + 1)。

【0262】

50

実施例 6.16

N-ベンジル-2-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)イソニコチンアミドの合成
【化144】

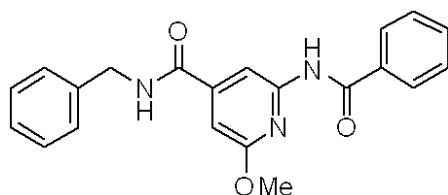


実施例 6 に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドを2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライドに変えて2-アミノ-N-ベンジルイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)イソニコチンアミドを無色固体として73%収率で得た：mp 87-88°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.82-6.95 (m, 12H), 4.57 (d, J = 5.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 400.5 (M + 1)。

【0263】

実施例 6.17

2-ベンズアミド-N-ベンジル-6-メトキシイソニコチンアミドの合成
【化145】

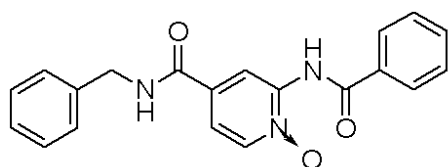


実施例 6 に記載した方法に従い、2-フルオロベンゾイルクロライドをベンゾイルクロライドに変えて2-アミノ-N-ベンジル-6-メトキシイソニコチンアミドと反応させるのに必要な改変を行い、2-ベンズアミド-N-ベンジル-6-メトキシイソニコチンアミドを無色固体として14%収率で得た：mp 132-133°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.57-7.43 (m, 3H), 7.34-7.23 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.57 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 165.6, 165.3, 163.6, 149.8, 147.0, 137.6, 133.8, 132.4, 128.9, 128.7, 127.9, 127.6, 127.1, 105.2, 102.4, 54.0, 44.1; MS (ES+) m/z 362.5 (M + 1)。

【0264】

実施例 7

2-ベンズアミド-N-ベンジルイソニコチンアミド-1-N-オキシドの合成
【化146】



2-ベンズアミド-N-ベンジルイソニコチンアミド(0.15 g、0.43 mmol)のクロロホルム(20 mL)に3-クロロペルオキシ安息香酸(0.12 g、0.53 mmol)を添加した。得られた溶液を環境温度で18時間攪拌し、酢酸エチル(30 mL)で希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム溶液(20 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(20 mL)、水(20 mL)および塩水(20 mL)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸塩で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、2-ベンズアミド-N-ベンジルイソニコチンアミド-1-N-オキシドを無色固体として得た(0.14 g、90%)：mp 198-201°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.79 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.98-7.85 (m, 2H), 7.63-7.28 (m, 9H), 6.89 (br s, 1H), 4.63 (d,

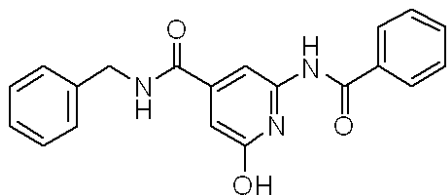
J = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 348.5 (M + 1)。

【0265】

実施例 8

2-ベンズアミド-N-ベンジル-6-ヒドロキシイソニコチンアミドの合成

【化147】



10

2-ベンズアミド-N-ベンジル-6-メトキシイソニコチンアミド(0.18 g、0.50 mmol)およびナトリウムアイオダイド(0.45 g、3.00 mmol)のアセトニトリル(10 mL)溶液に、クロロトリメチルシラン(0.39 mL、3.00 mmol)および水(0.1 mL)を0℃で添加した。得られた溶液を環境温度で20時間攪拌し、メタノール(10 mL)でクエンチし、10分間攪拌し、真空で濃縮した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(5 mL)および水(5 mL)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、最少量まで真空で濃縮し、酢酸エチルで摩砕した。固体を濾過し、真空で乾燥させて、2-ベンズアミド-N-ベンジル-6-ヒドロキシイソニコチンアミドを無色固体として得た(0.04 g、20%)：mp 257℃ (分解)；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 8.46-6.59 (m, 12H), 4.37 (br s, 2H); MS (ES+) m/z 348.5 (M + 1)。

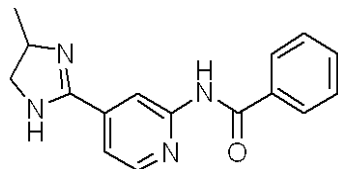
20

【0266】

実施例 9

N-(4-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化148】



30

2-ベンズアミドイソニコチン酸(0.50 g、2.06 mmol)および1,2-ジアミノプロパン(0.35 mL、4.12 mmol)の1,4-ジオキサン(20 mL)溶液に、オキシ塩化リン(0.94 mL、10.30 mmol)を環境温度で窒素雰囲気下滴下した。得られた溶液を15時間還流し、環境温度に冷却し、真空で濃縮乾固した。残留物を飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(50 mL)で希釈し、ジクロロメタン(4×50 mL)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物を酢酸エチル、続いて9：1：0.1比の酢酸エチル、メタノールおよびトリエチルアミンで溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(4-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを薄黄色泡状物として得た(0.17 g、29%)：MS (ES+) m/z 281.5 (M + 1)。

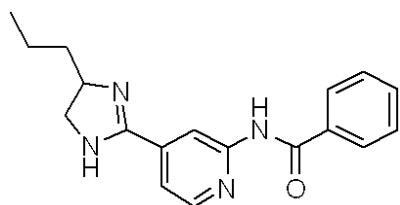
40

【0267】

実施例 9.1

N-(4-(4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化 1 4 9】



実施例 9 に記載した方法に従い、1,2-ジアミノプロパンを 1,2-ジアミノペンタンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、N-(4-(4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを 20% 収率で得た：MS (ES+) m/z 309.4 (M + 1)。

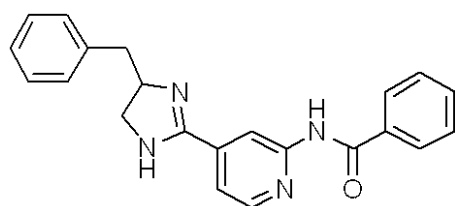
10

【0 2 6 8】

実施例 9.2

N-(4-(4-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化 1 5 0】



20

実施例 9 に記載した方法に従い、1,2-ジアミノプロパンを (S)-3-フェニルプロパン-1,2-ジアミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、N-(4-(4-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを 34% 収率で得た：MS (ES+) m/z 357.3 (M + 1)。

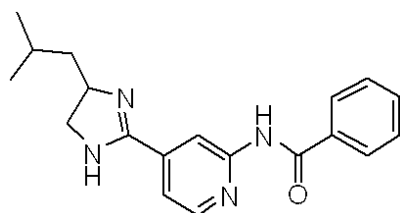
【0 2 6 9】

実施例 9.3

N-(4-(4-イソブチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

30

【化 1 5 1】



実施例 9 に記載した方法に従い、1,2-ジアミノプロパンを (S)-4-メチルペンタン-1,2-ジアミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、N-(4-(4-イソブチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを 23% 収率で得た：MS (ES+) m/z 323.2 (M + 1)。

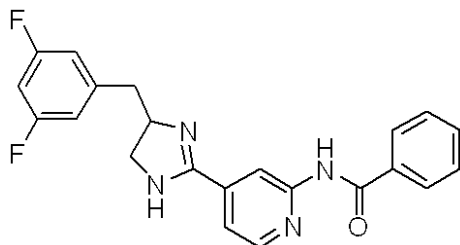
40

【0 2 7 0】

実施例 9.4

N-(4-(4-(3,5-ジフルオロベンジル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化 1 5 2】



実施例 9 に記載した方法に従い、1,2-ジアミノプロパンを 3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン-1,2-ジアミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、N-(4-(4-(3,5-ジフルオロベンジル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを 24% 収率で得た：MS (ES+) m/z 393.2 (M + 1)。

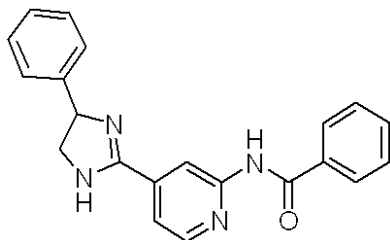
10

【0 2 7 1】

実施例 9.5

N-(4-(4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化 1 5 3】



20

実施例 9 に記載した方法に従い、1,2-ジアミノプロパンを 1-フェニルエタン-1,2-ジアミンに変えて 2-ベンズアミドイソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、N-(4-(4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを 17% 収率で得た：MS (ES+) m/z 343.3 (M + 1)。

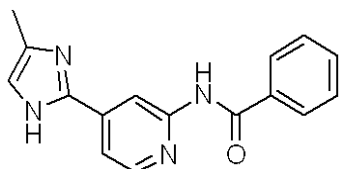
【0 2 7 2】

30

実施例 10

N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化 1 5 4】



塩化オキサリル(0.06 mL、0.72 mmol)の無水ジクロロメタン(1.0 mL)溶液に、無水ジメチルスルホキシド(0.09 mL、1.20 mmol)を、-78℃で窒素雰囲気下滴下した。得られた溶液を 10 分間攪拌し、続いて N-(4-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(0.17 g、0.60 mmol)の無水ジクロロメタン(1.5 mL)酔え右記を滴下した。反応混合物を 40 分間攪拌し、続いて無水トリエチルアミン(0.33 mL、2.38 mmol)を添加し、3 時間の間に環境温度まで温め、水(15 mL)およびジクロロメタン(25 mL)に分配した。水性層をジクロロメタン(2×25 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル、続いてメタノールの酢酸エチル溶液(1:2.5 比)で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを無色固体として得た(0.05 g、38%)

40

50

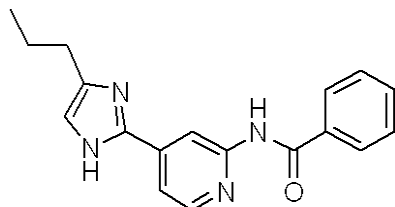
: mp 133-135°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.70 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.64-7.49 (m, 4H), 6.95 (br s, 1H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 168.5, 154.1, 149.8, 144.5, 140.8, 135.6, 133.4, 129.8, 128.8, 116.9, 111.4, 11.6; MS (ES+) m/z 279.4 ($M + 1$).

【0273】

実施例 10.1

N-(4-(4-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化155】



10

実施例 10 に記載した方法に従い、N-(4-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドをN-(4-(4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドに変えるのに必要な改変を行い、N-(4-(4-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを無色固体として35%収率で得た: mp 95-97°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 2.54 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 307.3 ($M + 1$).

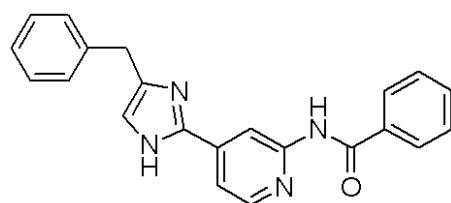
20

【0274】

実施例 10.2

N-(4-(4-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化156】



30

実施例 10 に記載した方法に従い、N-(4-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドをN-(4-(4-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドに変えるのに必要な改変を行い、N-(4-(4-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを無色固体として19%収率で得た: mp 110-112°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.30-7.14 (m, 5H), 6.81 (br s, 1H), 3.96 (s, 2H); MS (ES+) m/z 355.3 ($M + 1$).

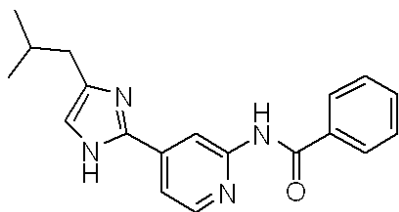
40

【0275】

実施例 10.3

N-(4-(4-イソブチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化 1 5 7】



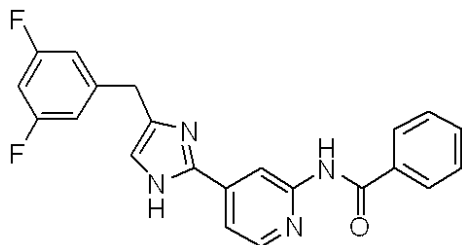
実施例 10 に記載した方法に従い、N-(4-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドをN-(4-(4-イソブチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド
10
に替えるのに必要な重要ではない改変を行い、N-(4-(4-イソブチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを無色固体として36%収率で得た：
mp 103-105°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59-7.40 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 2.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.98-1.79 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ES+) m/z 321.3 ($M + 1$)。

【0 2 7 6】

実施例 10.4

N-(4-(4-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成
20

【化 1 5 8】



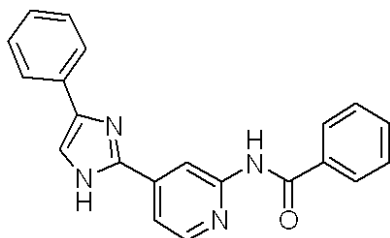
実施例 10 に記載した方法に従い、N-(4-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドをN-(4-(4-(3,5-ジ
30
フルオロベンジル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドに替えるのに必要な改変を行い、N-(4-(4-(3,5-ジフルオロ
ベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを無色固
体として32%収率で得た： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.61-
7.40 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 6.66-6.57 (m, 2H), 3.94 (s, 2H); M
S (ES+) m/z 391.1 ($M + 1$)。

【0 2 7 7】

実施例 10.5

N-(4-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズア
40
ミドの合成

【化 1 5 9】



実施例 10 に記載した方法に従い、N-(4-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-

イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドをN-(4-(4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドに変えるのに必要な改変を行い、N-(4-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを無色固体として13%収率で得た: mp 265-267°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.14 (br s, 1H), 10.88 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.65-7.36 (m, 6H), 7.28-7.21 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 165.9, 152.8, 148.5, 143.6, 141.9, 139.1, 134.1, 134.0, 131.9, 128.5, 128.4, 127.9, 126.5, 124.5, 115.8, 115.2, 110.0; MS (ES+) m/z 341.3 (M + 1)。

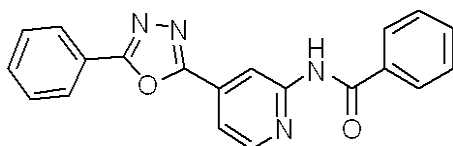
【0278】

10

実施例11

N-(4-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【化160】



N-(4-(2-ベンゾイルヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(0.10 g、0.27 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチル水酸化アンモニウム(0.35 g、0.63 mmol)を環境温度で添加した。得られた溶液を7時間還流し、真空で濃縮乾固した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(4-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドを得た(0.03 g、32%): mp 151-155°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.03-9.00 (m, 2H), 8.41 (br s, 1H), 8.19-7.97 (m, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.1, 167.6, 164.9, 154.7, 151.1, 135.9, 135.4, 134.7, 134.3, 131.3, 131.1, 129.4, 127.3, 125.4, 119.0, 112.9; MS (ES+) m/z 343.5 (M + 1)。

20

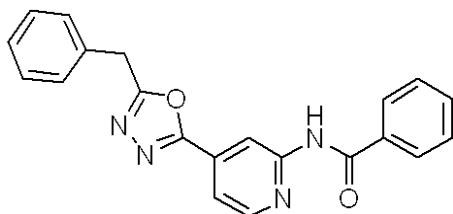
【0279】

実施例11.1

30

N-[4-(5-ベンジル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]ベンズアミドの合成

【化161】



実施例11に記載した方法に従い、N-(4-(2-ベンゾイルヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドをN-(4-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドに変えて(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチル水酸化アンモニウムと反応させるのに必要な改変を行い、N-[4-(5-ベンジル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-2-イル]ベンズアミドを無色固体として17%収率で得た: mp 187-189°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.55-7.51 (m, 3H), 7.39-7.20 (m, 5H), 4.29 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 166.0, 163.5, 152.4, 148.4, 133.6, 133.4, 132.7, 129.1, 128.9, 128.8, 127.7, 127.4, 116.9, 111.3, 31.9; MS (ES+) m/z 357.2 (M + 1)。

40

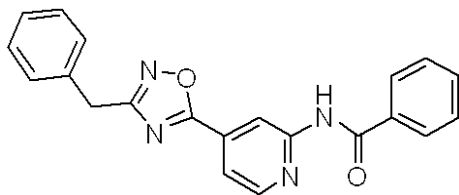
【0280】

50

実施例 12

N-[4-(3-ベンジル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミドの合成

【化162】



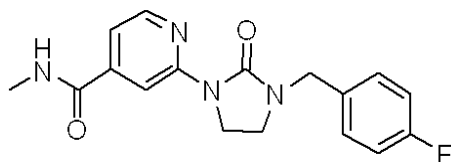
2-ベンズアミドイソニコチン酸(0.35 g、1.44 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.1 mL)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、塩化オキサリル(0.15 mL、1.73 mmol)を環境温度で添加した。得られた混合物を環境温度で1時間攪拌しおよび真空中で濃縮乾固した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解し、N'-ヒドロキシ-2-フェニルアセトイミドアミド(0.24 g、1.59 mmol)およびピリジン(0.3 mL、3.70 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液に0℃で添加した。反応混合物を環境温度で3時間攪拌し、酢酸エチル(40 mL)で希釈し、水(20 mL)および塩水(20 mL)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をトルエン(10 mL)に溶解し、続いて(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチル水酸化アンモニウム(0.53 g、2.16 mmol)を添加した。混合物を1時間還流し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[4-(3-ベンジル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミドを無色固体として得た(0.06 g、12%)：mp 150-151℃；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.62-7.48 (m, 3H), 7.39-7.24 (m, 5H), 4.16 (s, 2H)；MS (ES+) m/z 357.5 (M + 1)。

【0281】

実施例 13

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-メチルイソニコチンアミドの合成

【化163】



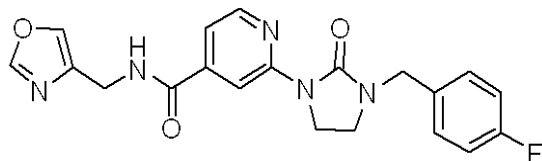
2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸(0.18 g、0.56 mmol)および4-メチルモルホリン(0.12 g、1.18 mmol)の無水テトラヒドロフラン(15 mL)溶液に、イソブチルクロロホルメート(0.10 g、0.69 mmol)を0℃で添加した。得られた溶液を環境温度で3時間攪拌し、続いてメチルアミンヒドロクロライド(0.08 g、1.12 mmol)および4-メチルモルホリン(0.06 g、0.56 mmol)を0℃で添加した。反応混合物を17時間攪拌し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-メチルイソニコチンアミドを無色固体として得た(0.08 g、43%)：mp 118-120℃；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.47 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.98 (d, J = 4.8 Hz, 3H)；¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 153.0, 148.4, 143.1, 132.1, 129.9, 129.8, 116.1, 115.9, 115.6, 108.8, 47.3, 41.3, 41.0, 26.8；MS (ES+) m/z 329.2 (M + 1)。

【0282】

実施例 1 4

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(オキサゾール-4-イルメチル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 6 4】



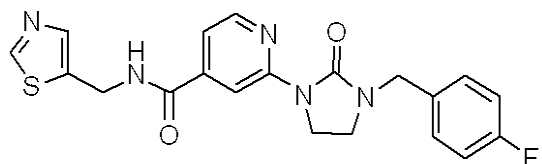
2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸(0.35 g、1.11 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.86 g、6.66 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.39 g、2.89 mmol)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(0.28 g、1.44 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(10.0 mL)溶液を環境温度で10分間攪拌し、続いてオキサゾール-4-イルメタンアミン(0.23 g、1.67 mmol)を添加した。得られた反応混合物を環境温度で17時間攪拌し、真空で濃縮した。残留物を酢酸エチル(60 mL)に溶解し、飽和水性重炭酸ナトリウム(10 mL)溶液、水(2×10 mL)および塩水(10 mL)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(オキサゾール-4-イルメチル)イソニコチンアミドを無色固体として得た(0.21 g、49%)：mp 197-199°C；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37-8.30 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.35-7.06 (m, 5H), 4.49-4.33 (m, 4H), 3.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.37-3.25 (m, 2H)；¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 165.6, 163.6, 160.4, 156.8, 153.5, 152.5, 148.4, 143.3, 137.8, 136.6, 133.6, 133.6, 130.4, 130.3, 116.0, 115.7, 115.2, 110.5, 46.6, 41.6, 35.7；MS (ES+) m/z 396.3 (M + 1)。

【0 2 8 3】

実施例 1 4 . 1

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-5-イルメチル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 6 5】



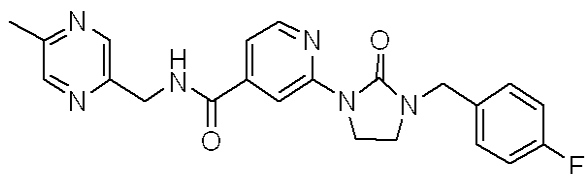
実施例 1 4 に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンをチアゾール-5-イルメタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-5-イルメチル)イソニコチンアミドを無色固体として43%収率で得た：mp 148-150°C；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 8.0 Hz, 2H)；MS (ES+) m/z 412.0 (M + 1)。

【0 2 8 4】

実施例 1 4 . 2

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-メチルピラジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 6 6】



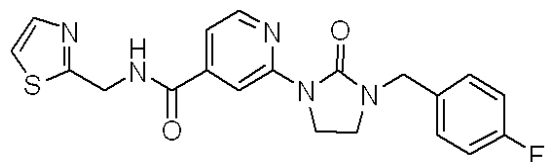
実施例 1 4 に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンを(5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-メチルピラジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミドを無色固体として39%収率で得た：mp 169-171°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.39-8.35 (m, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 4.74 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 421.1 ($M + 1$)。 10

【0 2 8 5】

実施例 1 4 . 3

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 6 7】



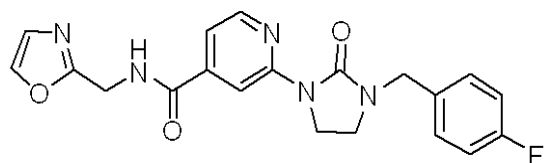
実施例 1 4 に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンをチアゾール-2-イルメタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)イソニコチンアミドを無色固体として88%収率で得た：mp 123-125°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 5H), 7.04-6.99 (m, 2H), 4.93 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.02 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 411.9 ($M + 1$)。 30

【0 2 8 6】

実施例 1 4 . 4

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(オキサゾール-2-イルメチル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 6 8】



実施例 1 4 に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンをオキサゾール-2-イルメタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(オキサゾール-2-イルメチル)イソニコチンアミドを無色固体として49%収率で得た：mp 148-150°C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, J 40 50

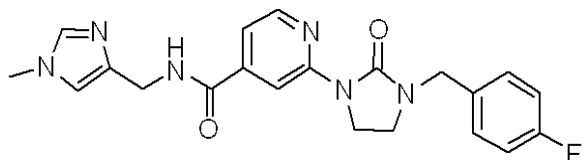
= 5.1 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.18-7.07 (m, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 396.0 (M + 1)。

【0287】

実施例 14.5

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)イソニコチンアミドの合成

【化169】



10

実施例 14 に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンを(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)イソニコチンアミドを無色固体として52%収率で得た：mp 174-176°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 409.1 (M + 1)。

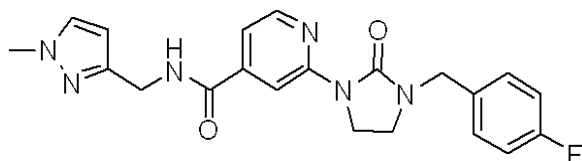
20

【0288】

実施例 14.6

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)イソニコチンアミドの合成

【化170】



30

実施例 14 に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンを(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)イソニコチンアミドを無色固体として30%収率で得た：mp 79-81°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.03-6.91 (m, 3H), 6.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 408.8 (M + 1)。

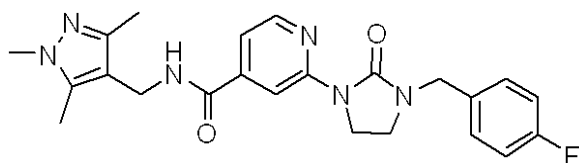
40

【0289】

実施例 14.7

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 7 1】



実施例 1 4 に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンを(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)イソニコチンアミドを無色固体として67%収率で得た：mp 179-181°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

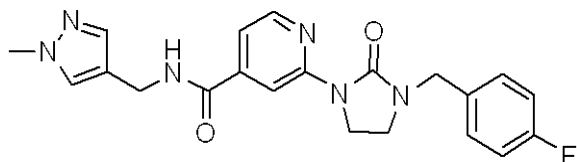
δ 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.37(dd, J = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.35 (br s, 1H), 4.40-4.36 (m, 4H), 4.01 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.34 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); MS (ES+) m/z 436.8 (M + 1)。

【0 2 9 0】

実施例 1 4 . 8

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 7 2】



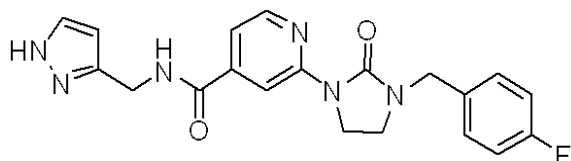
実施例 1 4 に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンを(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)イソニコチンアミドを無色固体として23%収率で得た：mp 165-166°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 4.45-4.41 (m, 4H), 4.03 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (t, J = 8.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 164.0, 160.7, 157.0, 152.9, 148.2, 143.0, 138.9, 132.1, 132.0, 129.9, 129.8, 116.0, 115.9, 115.6, 109.0, 47.2, 41.3, 41.0, 39.0, 34.5; MS (ES+) m/z 408.9 (M + 1)。

【0 2 9 1】

実施例 1 4 . 9

N-((1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 7 3】



実施例 1 4 に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンを(1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、N-((1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として23%収率で得た：mp 165-166°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 4.45-4.41 (m, 4H), 4.03 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (t, J = 8.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 164.0, 160.7, 157.0, 152.9, 148.2, 143.0, 138.9, 132.1, 132.0, 129.9, 129.8, 116.0, 115.9, 115.6, 109.0, 47.2, 41.3, 41.0, 39.0, 34.5; MS (ES+) m/z 408.9 (M + 1)。

(1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として23%収率で得た: mp 178-180°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.33-8.24 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 3H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.70 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 394.9 (M + 1)。

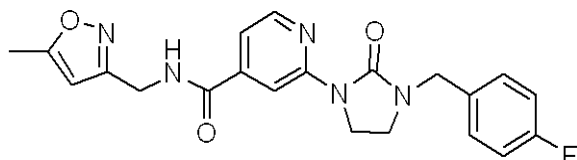
【0292】

実施例14.10

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)イソニコチンアミドの合成

10

【化174】



実施例14に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンを(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)イソニコチンアミドを無色固体として55%収率で得た: mp 153-155°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) m/z 409.9 (M + 1)。

20

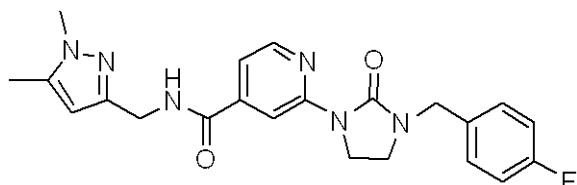
【0293】

実施例14.11

N-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【化175】

30



実施例14に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンを(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、N-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として70%収率で得た: mp 150-152°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.87 (br s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.53 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.02 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H); MS (ES+) m/z 422.9 (M + 1)。

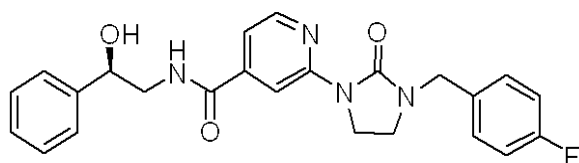
40

【0294】

実施例14.12

(R)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 7 6】



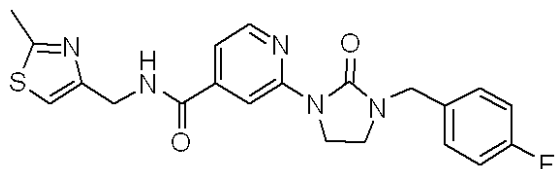
実施例 1 4 に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンを(R)-2-アミノ-1-フェニルエタノールに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、(R)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)イソニコチンアミドを無色固体として49%収率で得た：mp 97-99°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.39-7.16 (m, 8H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 3H), 4.03-3.87 (m, 3H), 3.46-3.31 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 164.0, 160.8, 156.9, 152.6, 148.0, 143.2, 141.9, 131.9, 131.9, 129.9, 129.8, 128.5, 127.8, 125.8, 116.2, 115.9, 115.6, 109.5, 48.1, 47.2, 41.4, 41.0; MS (ES+) m/z 434.7 ($M + 1$)。

【0 2 9 5】

実施例 1 4.1 3

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 7 7】



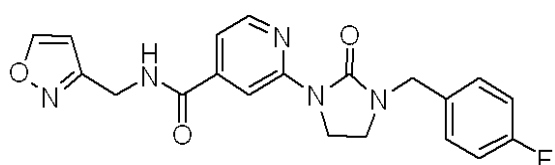
実施例 1 4 に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンを(2-メチルチアゾール-4-イル)メタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)イソニコチンアミドを無色固体として26%収率で得た：mp 76-78°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 4H), 4.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H); MS (ES+) m/z 425.8 ($M + 1$)。

【0 2 9 6】

実施例 1 4.1 4

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(イソキサゾール-3-イルメチル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 7 8】



実施例 1 4 に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンをイソキサゾール-3-イルメタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(イソキサゾール

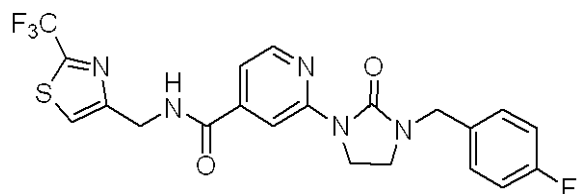
－3－イルメチル)イソニコチンアミドを無色固体として53%収率で得た：mp 127-129℃; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 8.37-8.34 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 395.7 ($M + 1$)。

【0297】

実施例14.15

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メチル)イソニコチンアミドの合成

【化179】



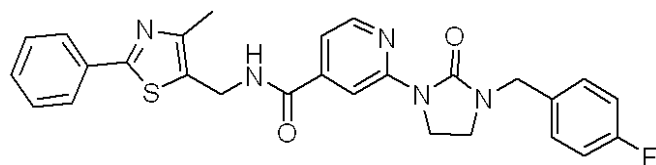
実施例14に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンを(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メチル)イソニコチンアミドを無色固体として30%収率で得た：mp 66-68℃; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.17-6.99 (m, 3H), 4.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 479.8 ($M + 1$)。

【0298】

実施例14.16

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-イル)メチル)イソニコチンアミドの合成

【化180】



実施例14に記載した方法に従い、オキサゾール-4-イルメタンアミンを(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-イル)メタンアミンに変えて2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸と反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-イル)メチル)イソニコチンアミドを無色固体として53%収率で得た：mp 182-184℃; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.03-6.93 (m, 3H), 4.75 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 165.6, 164.0, 160.7, 157.0, 153.0, 151.1, 148.5, 142.4, 133.6, 132.0, 129.9, 129.8, 128.9, 127.7, 126.4, 116.0, 115.8, 115.6, 109.0, 47.2, 41.3, 41.0, 35.8, 15.3; MS (ES+) m/z 501.9 ($M + 1$)。

【0299】

実施例15

N-ベンジル-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イ

10

20

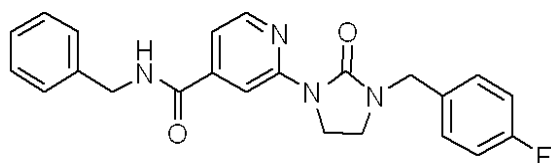
30

40

50

ル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 8 1】



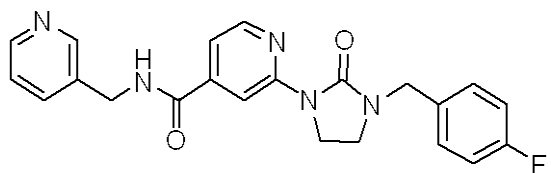
メチル 2-((3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネート(0.26 g、0.78 mmol)およびナトリウムシアニド(78 mg、1.56 mmol)のベンジルアミン(5.0 mL)溶液を 95℃で 16 時間攪拌し、真空で濃縮した。残留物を 0~90%の酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、N-ベンジル-2-((3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として得た(0.19 g、収率 59%)：mp 167-169℃；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.42-7.18 (m, 8H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H)；¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 164.0, 160.7, 157.0, 153.0, 148.4, 143.0, 137.7, 132.1, 132.0, 129.9, 129.8, 128.8, 128.0, 127.7, 116.1, 115.8, 115.6, 109.0, 47.2, 44.2, 41.3, 41.0；MS (ES+) m/z 405.2 (M + 1)。

【0 3 0 0】

実施例 1 5.1

2-((3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 8 2】



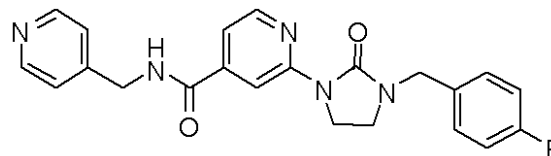
実施例 1 5 に記載した方法に従い、ベンジルアミンをピリジン-3-イルメタンアミンに変えてメチル 2-((3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させるのに必要な改変を行い、2-((3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)イソニコチンアミドを無色固体として 39%収率で得た：mp 153-155℃；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (br, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H)；¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 156.8, 153.5, 149.3, 148.7, 148.5, 143.2, 135.7, 135.1, 133.6, 133.6, 130.4, 130.3, 124.0, 116.0, 115.7, 115.2, 110.4, 46.6, 41.6, 41.2, 41.0；MS (ES+) m/z 406.2 (M + 1)。

【0 3 0 1】

実施例 1 5.2

2-((3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 8 3】



10

20

30

40

50

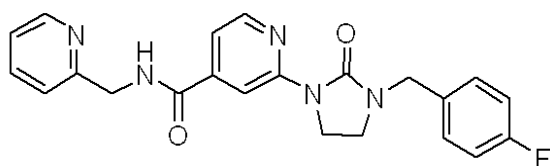
実施例 15 に記載した方法に従い、ベンジルアミンをピリジン-4-イルメタンアミンに変えてメチル 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)イソニコチンアミドを無色固体として 42% 収率で得た：mp 205-207°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 2H), 8.39 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.47 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 165.9, 160.4, 156.8, 153.6, 150.1, 148.6, 143.1, 133.6, 133.6, 130.4, 130.3, 122.6, 116.0, 115.7, 115.2, 110.4, 46.6, 42.3, 41.6, 41.2; MS (ES+) m/z 406.0。

【0302】

実施例 15.3

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソニコチンアミドジヒドロクロライドの合成

【化184】



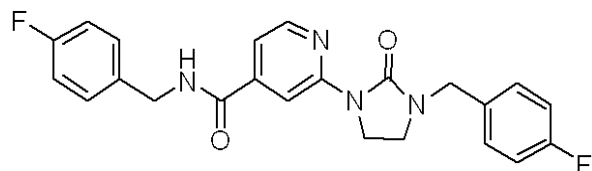
実施例 15 に記載した方法に従い、ベンジルアミンをピリジン-2-イルメタンアミンに変えてメチル 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソニコチンアミドジヒドロクロライドを無色固体として 45% 収率で得た：mp 141-143°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56-8.41 (m, 2H), 7.99-7.87 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 4.83 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.95 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 406.2 ($M + 1$)。

【0303】

実施例 15.4

N-(4-フルオロベンジル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【化185】



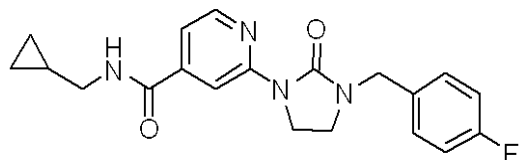
実施例 15 に記載した方法に従い、ベンジルアミンを 4-フルオロベンジルアミンエタナミンに変えてメチル 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させるのに必要な改変を行い、N-(4-フルオロベンジル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として 50% 収率で得た：mp 173-175°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 4H), 7.04-6.96 (m, 4H), 6.84 (br s, 1H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 423.2 ($M + 1$)。

【0304】

実施例 15.5

N-(シクロプロピルメチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【化186】



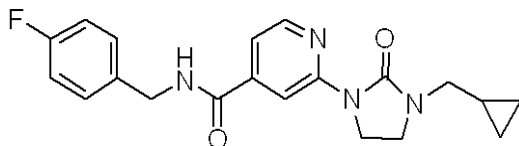
実施例15に記載した方法に従い、ベンジルアミンをシクロプロピルメタンアミンに変えてメチル2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させるのに必要な改変を行い、N-(シクロプロピルメチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として54%収率で得た：mp 135-137°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.50 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.46-3.26 (m, 4H), 1.08-0.97 (m, 1H), 0.56-0.50 (m, 2H), 0.28-0.23 (m, 2H); MS (ES+) m/z 369.2 ($M + 1$)。 10

【0305】

実施例15.6

2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)イソニコチンアミドの合成 20

【化187】



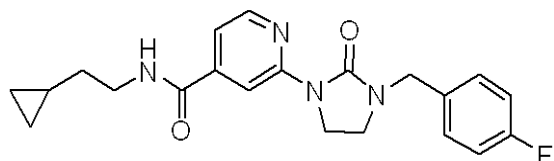
実施例15に記載した方法に従い、ベンジルアミンを4-フルオロベンジルアミンに変えてメチル2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として77%収率で得た：mp 150-151°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 3H), 4.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 99-0.85 (m, 1H), 0.59-0.51 (m, 2H), 0.24-0.19 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 163.9, 160.6, 156.9, 153.1, 148.0, 133.6, 133.6, 129.8, 129.7, 115.9, 115.7, 115.4, 108.9, 48.6, 43.4, 41.6, 41.5, 9.0, 3.4; MS (ES+) m/z 369.3 ($M + 1$)。 30

【0306】

実施例15.7

N-(2-シクロプロピルエチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成 40

【化188】



実施例15に記載した方法に従い、ベンジルアミンを2-シクロプロピルエタナミンに変えてメチル2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させるのに必要な改変を行い、N-(2-シクロプロピルエチル) 50

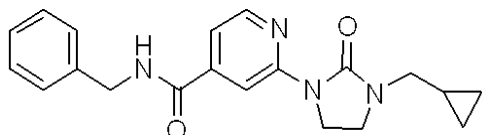
－2－(3－(4－フルオロベンジル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)イソニコチンアミドを無色固体として70%収率で得た：mp 123-125°C；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.52 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.37 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 0.77-0.64 (m, 1H), 0.53-0.45 (m, 2H), 0.11-0.02 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 383.3 (M + 1)。

【0307】

実施例15.8

N－ベンジル－2－(3－(シクロプロピルメチル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)イソニコチンアミドの合成

【化189】



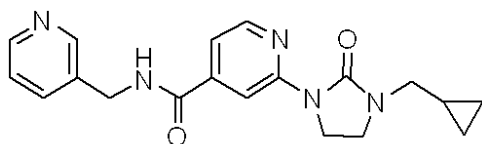
実施例15に記載した方法に従い、メチル2－(3－(4－フルオロベンジル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)イソニコチネートをメチル2－(3－(シクロプロピルメチル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)イソニコチネートに変えてベンジルアミンと反応させるのに必要な改変を行い、N－ベンジル－2－(3－(シクロプロピルメチル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)イソニコチンアミドを無色固体として31%収率で得た：mp 121-123°C；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 5H), 6.73 (br s, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.00-0.87 (m, 1H), 0.57-0.51 (m, 2H), 0.24-0.19 (m, 2H)；¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 156.9, 153.2, 148.2, 142.9, 137.7, 128.8, 128.0, 127.7, 115.9, 108.8, 48.6, 44.2, 41.6, 41.5, 31.0, 9.0, 3.4；MS (ES+) m/z 351.3 (M + 1)。

【0308】

実施例15.9

2－(3－(シクロプロピルメチル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－N－(ピリジン－3－イルメチル)イソニコチンアミドの合成

【化190】



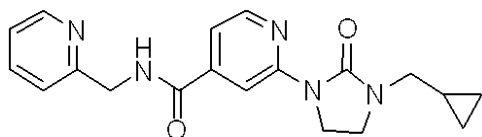
実施例15に記載した方法に従い、メチル2－(3－(4－フルオロベンジル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)イソニコチネートをメチル2－(3－(シクロプロピルメチル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)イソニコチネートに変えてピリジン－3－イルメタンアミンと反応させるのに必要な改変を行い、2－(3－(シクロプロピルメチル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－N－(ピリジン－3－イルメチル)イソニコチンアミドを無色固体として46%収率で得た：mp 122-123°C；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 0.96-0.85 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 2H), 0.21-0.15 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 352.2 (M + 1)。

【0309】

実施例15.10

2－(3－(シクロプロピルメチル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－N－(ピリジン－2－イルメチル)イソニコチンアミドの合成

【化 1 9 1】



実施例 15 に記載した方法に従い、メチル 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートをメチル 2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートに変えてピリジン-2-イルメタンアミンと反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソニコチンアミドを無色固体として 71% 収率で得た：mp 122-123°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.77-7.63 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.74 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.00-0.87 (m, 1H), 0.57-0.50 (m, 2H), 0.25-0.20 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 156.9, 155.7, 153.3, 148.4, 148.2, 142.9, 137.6, 122.7, 122.6, 115.5, 109.5, 48.6, 44.5, 41.6, 41.5, 9.1, 3.4; MS (ES+) m/z 352.3 ($M + 1$)。

10

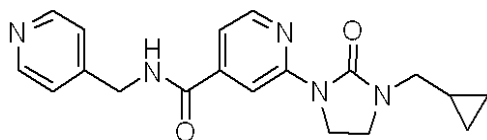
【0 3 1 0】

実施例 15.11

2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)イソニコチンアミドの合成

20

【化 1 9 2】



実施例 15 に記載した方法に従い、メチル 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートをメチル 2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートに変えてピリジン-4-イルメタンアミンと反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)イソニコチンアミドを無色固体として 60% 収率で得た：mp 160-162°C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.7-8.52 (m, 3H), 8.37 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 3H), 4.60 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.60-0.49 (m, 2H), 0.29-0.15 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 166.2, 156.9, 153.2, 149.8, 148.5, 147.3, 142.2, 122.5, 115.8, 108.8, 48.6, 42.8, 41.6, 41.5, 9.0, 3.4; MS (ES+) m/z 352.3 ($M + 1$)。

30

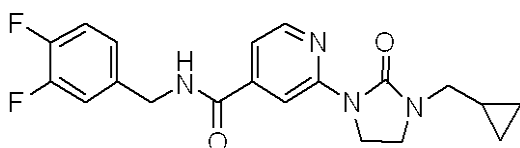
【0 3 1 1】

実施例 15.12

2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(3,4-ジフルオロベンジル)イソニコチンアミドの合成

40

【化 1 9 3】



実施例 15 に記載した方法に従い、メチル 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートをメチル 2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートに変えて 3,4-ジフル

50

オロベンジルアミンと反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(3,4-ジフルオロベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として49%収率で得た：mp 134-136°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.17-7.00 (m, 4H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.00-0.87 (m, 1H), 0.58-0.52 (m, 2H), 0.24-0.19 (m, 2H); MS (ES+) m/z 387.3 (M + 1)。

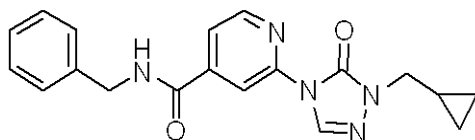
【0312】

実施例15.13

N-ベンジル-2-(1-(シクロプロピルメチル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチンアミドの合成

10

【化194】



実施例15に記載した方法に従い、メチル2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートをメチル2-(1-(シクロプロピルメチル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチネートに変えてベンジルアミンと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(1-(シクロプロピルメチル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチンアミドを無色固体として38%収率で得た：mp 137-139°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 6.85 (br s, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.29-1.16 (m, 1H), 0.59-0.53 (m, 2H), 0.40-0.35 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 151.2, 149.3, 147.9, 144.6, 137.3, 132.2, 128.9, 128.1, 127.9, 120.7, 109.3, 50.2, 44.4, 10.2, 3.6; MS (ES+) m/z 350.3 (M + 1)。

20

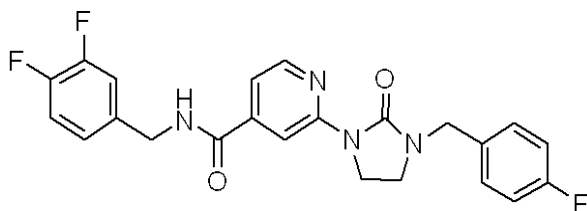
【0313】

実施例15.14

N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

30

【化195】



実施例15に記載した方法に従い、ベンジルアミンを3,4-ジフルオロベンジルアミンに変えてメチル2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させるのに必要な改変を行い、N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として34%収率で得た：mp 182-183°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.24-6.99 (m, 9H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.04 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 8.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 157.0, 153.0, 148.4, 142.6, 131.9, 129.9, 129.7, 123.9, 117.6, 117.4, 117.0, 116.8, 116.1, 115.9, 115.6, 108.9, 47.2, 43.1, 41.3, 41.1; MS (ES+) m/z 440.9 (M + 1)。

40

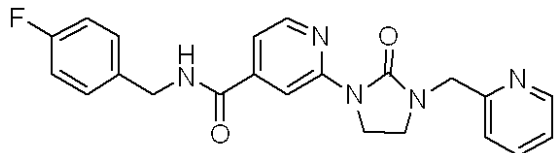
【0314】

実施例15.15

50

N-(4-フルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【化196】



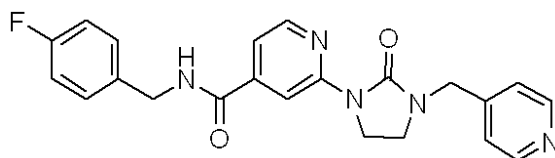
実施例15に記載した方法に従い、ベンジルアミンを4-フルオロベンジルアミンに変えてメチル2-(2-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させるのに必要な改変を行い、表題化合物を無色固体として52%収率で得た：mp 141-142°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.53 (m, 2H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.68-6.86 (m, 9H), 4.57-4.54 (m, 4H), 4.06 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 405.7 (M + 1)。

【0315】

実施例15.16

N-(4-フルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【化197】



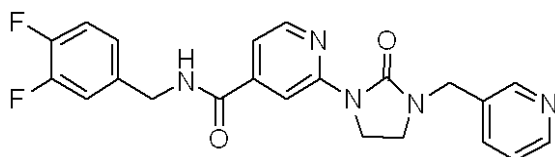
実施例15に記載した方法に従い、ベンジルアミンを4-フルオロベンジルアミンに変えてメチル2-(2-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させるのに必要な改変を行い、N-(4-フルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として48%収率で得た：mp 161-163°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67-8.50 (m, 3H), 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.49-7.20 (m, 5H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 405.8 (M + 1)。

【0316】

実施例15.17

N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【化198】



実施例15に記載した方法に従い、ベンジルアミンを3,4-ジフルオロベンジルアミンに変えてメチル2-(2-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させるのに必要な改変を行い、N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として59%収率で得た：mp 178-180°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63-8.53 (m, 3H), 8.36 (dd, J = 5.4, 0.6 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.17-7.03 (m, 4H), 4.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 8.1

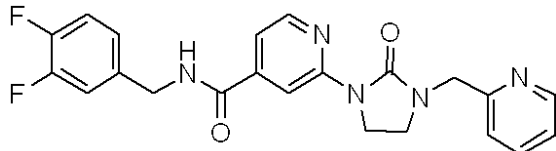
Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 157.0, 152.9, 149.5, 149.4, 148.5, 142.6, 135.8, 134.9, 131.9, 123.9, 123.8, 117.6, 117.4, 117.0, 116.8, 116.1, 108.9, 45.5, 43.1, 41.3, 41.2; MS (ES+) m/z 423.9 ($M + 1$).

【0317】

実施例 15.18

N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【化199】



10

実施例 15 に記載した方法に従い、ベンジルアミンを 3,4-ジフルオロベンジルアミンに変えてメチル 2-(2-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートと反応させるのに必要な改変を行い、N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として 61% 収率で得た: mp 143-145°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64-8.53 (m, 2H), 8.36-8.35 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.29-7.02 (m, 6H), 4.57-4.52 (m, 4H), 4.06 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 157.2, 156.3, 153.0, 149.5, 148.4, 142.5, 137.1, 134.9, 123.9, 122.7, 122.1, 117.6, 117.3, 117.0, 116.8, 116.0, 108.9, 49.5, 43.0, 41.8, 41.5; MS (ES+) m/z 423.9 ($M + 1$).

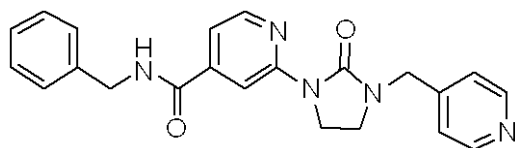
20

【0318】

実施例 15.19

N-ベンジル-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【化200】



30

実施例 15 に記載した方法に従い、メチル 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートをメチル 2-(2-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートに変えてベンジルアミンと反応させるのに必要な改変を行い、N-ベンジル-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として 37% 収率で得た: mp 154-156°C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.25 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 2H), 8.38 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.37-7.18 (m, 8H), 4.45-4.43 (m, 4H), 3.99 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 387.8 ($M + 1$).

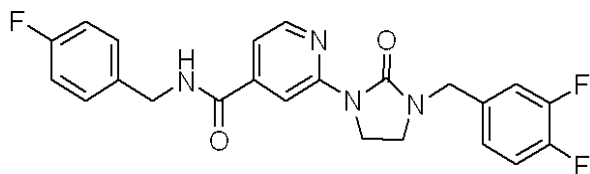
40

【0319】

実施例 15.20

2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)イソニコチンアミドの合成

【化 2 0 1】



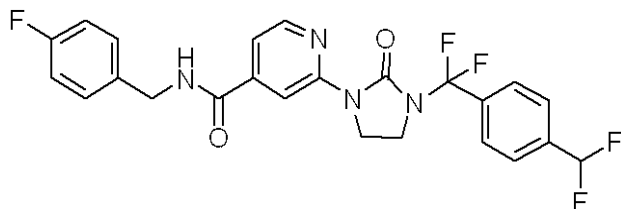
実施例 15 に記載した方法に従い、メチル 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートをメチル 2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートに変えて 4-フルオロベンジルアミンと反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として 40% 収率で得た：mp 165-167°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 5.1, 0.6$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 5.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.13-6.97 (m, 5H), 6.80 (br s, 1H), 4.57 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.05 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 441.1 ($M + 1$)。 10

【0 3 2 0】

実施例 15.21

2-(3-((4-(ジフルオロメチル)フェニル)ジフルオロメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)イソニコチンアミドの合成 20

【化 2 0 2】



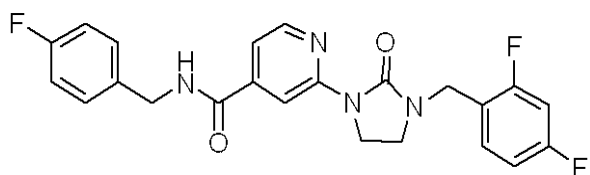
実施例 15 に記載した方法に従い、メチル 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートをメチル 2-(3-((4-(ジフルオロメチル)フェニル)ジフルオロメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートに変えて 4-フルオロベンジルアミンと反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-((4-(ジフルオロメチル)フェニル)-ジフルオロメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として 41% 収率で得た：mp 173-175°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.86-6.42 (m, 2H), 4.50 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 490.9 ($M + 1$)。 30

【0 3 2 1】

実施例 15.22

2-(3-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)イソニコチンアミドの合成 40

【化 2 0 3】



実施例 15 に記載した方法に従い、メチル 2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートをメチル 2-(3-(2,4-ジフルオロ 50

ベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネートに変えて4-フルオロベンジルアミンと反応させるのに必要な改変を行い、2-(3-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル)イソニコチンアミドを無色固体として55%収率で得た: mp 171-173°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 5.1, 0.6$ Hz, 1H), 7.56-7.27 (m, 4H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.92-6.74 (m, 3H), 4.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 441.1 ($M + 1$)。

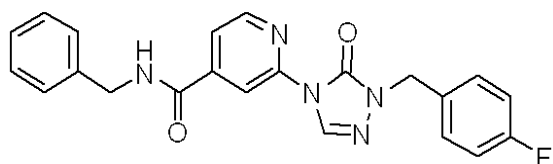
【0322】

実施例16

N-ベンジル-2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチンアミドの合成

10

【化204】



A. メチル2-(5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチネート(1.68g、7.63mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(76mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散、0.67g、16.80mmol)を0°Cで添加した。得られた反応混合物を1時間、0°Cで攪拌し、続いて1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン(3.23g、17.09mmol)を滴下した。反応混合物を環境温度で48時間攪拌し、真空中で濃縮乾固して、メチル2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチネートを得て、精製せずにさらなる反応に使用した。

20

【0323】

B. メチル2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチネートおよびナトリウムシアニド(0.80g、1.43mmol)のベンジルアミン(50mL)溶液を100°Cで23時間および110°Cで3時間攪拌し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル(30mL)に溶解し、水(20mL)および塩水(20mL)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固した。残留物を酢酸エチルのジクロロメタン溶液(0%~50%)で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、N-ベンジル-2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチンアミドを無色固体として得た(0.29g、6%): mp 173-175°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.55 (m, 1H), 8.49 (dd, $J = 5.1, 0.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 7H), 7.00-6.95 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 403.9。

30

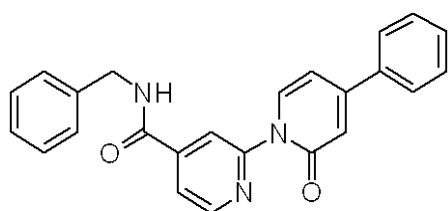
【0324】

実施例17

N-ベンジル-2-(2-オキソ-4-フェニルピリジン-1(2H)-イル)イソニコチンアミドの合成

40

【化205】



脱気したN-ベンジル-2-クロロイソニコチンアミド(0.25g、1.01mmol)、4

50

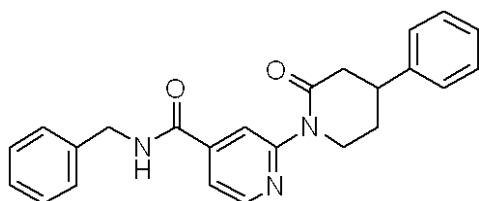
ーフェニルピリジン-2(1H)-オン(0.17 g、0.91 mmol)、炭酸カリウム(0.20 g、1.44 mmol)、8-ヒドロキシキニリン(0.02 g、0.14 mmol)およびヨウ化銅(I)(0.03 g、0.14 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)中の混合物を130℃で18時間加熱した。得られた溶液を環境温度に冷却し、水酸化アンモニウム溶液(10 mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×25 mL)で抽出した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、N-ベンジル-2-(2-オキソ-4-フェニルピリジン-1(2H)-イル)イソニコチンアミドを無色固体として得た(0.10 g、25%)：mp 162-163℃；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24, (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.36-7.18 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H)；¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 164.2, 161.6, 152.7, 152.0, 150.2, 143.6, 139.4, 137.4, 136.6, 130.5, 129.6, 128.8, 127.9, 127.4, 127.3, 121.6, 119.9, 116.8, 105.6, 43.3；MS (ES+) m/z 382.6 (M + 1)。

【0325】

実施例 18

2-オキソ-4-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4'-カルボン酸ベンジルアミドの合成

【化206】



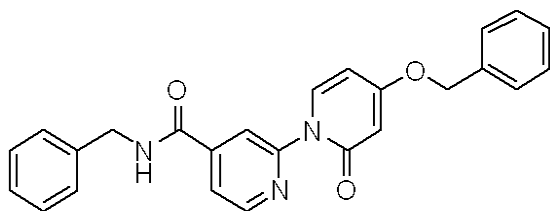
脱気したN-ベンジル-2-クロロイソニコチンアミド(0.05 g、0.20 mmol)、4-フェニルピペリジン-2-オン(0.04 g、0.22 mmol)、炭酸セシウム(0.20 g、0.61 mmol)および9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(0.005 g、0.008 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.004 g、0.004 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)中の混合物を90℃で18時間加熱し、環境温度に冷却した。得られた溶液を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、水(20 mL)および塩水(20 mL)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、2-オキソ-4-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4'-カルボン酸ベンジルアミドを無色固体として得た(0.06 g、77%)：mp 55-60℃；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.40-7.16 (m, 11H), 4.59-4.46 (m, 2H), 4.09-3.84 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 17.5, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 17.5, 11.2 Hz, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 1H)；¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 165.1, 154.8, 148.7, 143.2, 142.9, 137.8, 128.9, 128.7, 128.1, 127.6, 127.0, 126.5, 119.0, 117.8, 47.4, 44.1, 40.8, 38.6, 30.3；MS (ES+) m/z 386.5 (M + 1)。

【0326】

実施例 19

4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-[1,2']ビピリジニル-4'-カルボン酸ベンジルアミドの合成

【化 2 0 7】



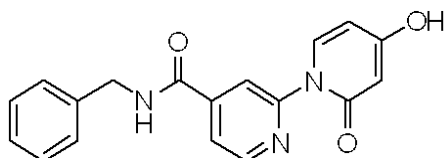
N-ベンジル-2-クロロイソニコチンアミド(1.00 g、4.06 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.12 g、0.61 mmol)、8-ヒドロキシキノリン(0.09 g、0.61 mmol)、炭酸カリウム(0.84 g、6.09 mmol)、4-(ベンジルオキシ)ピリジン-2(1H)-オン(0.82 g、4.06 mmol)のN,N-ジメチル(methy)ホルムアミド(20 mL)中の混合物を110℃で16時間、窒素雰囲気下で加熱し、真空で濃縮した。残留物をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮乾固した。残留物を60-75%酢酸エチルの石油エーテル溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、4-ベンジルオキシ-2-オキソ-2H-[1,2']ビピリジニル-4'-カルボン酸ベンジルアミドを無色固体として得た(0.89 g、53%)：mp 158-161℃ (ジクロロメタン/ヘキサン)；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 11H), 6.16-6.13 (m, 1H) 5.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H)；MS (ES+) m/z 412.2 (M + 1)。

【0 3 2 7】

実施例 2 0

4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-[1,2']ビピリジニル-4'-カルボン酸ベンジルアミドの合成

【化 2 0 8】



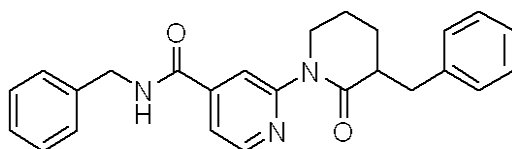
N-ベンジル-2-(4-(ベンジルオキシ)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)イソニコチンアミド(0.88 g、2.14 mmol)および20重量%パラジウム/活性炭(0.10 g)のメタノール(50 mL)溶液を、大気圧の水素下、2時間攪拌した。得られた溶液を濾過し、真空で濃縮した。残留物をメタノール(10 mL)から再結晶して、4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-[1,2']ビピリジニル-4'-カルボン酸ベンジルアミドを無色固体として得た(0.34 g、50%)：mp 102-105℃ (メタノール)；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.20-6.17 (m, 1H), 5.86 (s, 1H) 4.57 (s, 2H)；¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 167.6, 164.0, 162.9, 150.8, 147.9, 142.4, 136.5, 135.9, 126.6, 125.7, 125.4, 119.5, 117.9, 100.9, 96.8, 41.8；MS (ES+) m/z 322.3 (M + 1)。

【0 3 2 8】

実施例 2 1

N-ベンジル-2-(3-ベンジル-2-オキソピペリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【化 2 0 9】



N-ベンジル-2-(2-オキソピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド(0.14 g

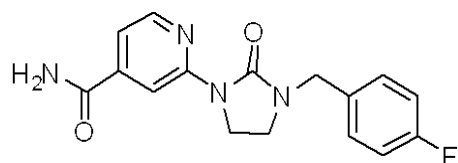
、0.45 mmol)の無水テトラヒドロフラン(15 mL)溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン(0.52 mL、0.45 mmol)溶液を、 -78°C で窒素雰囲気下に添加した。得られた溶液を30分間、 -78°C で攪拌し、続いて臭化ベンジル(0.15 g、0.90 mmol)の無水テトラヒドロフラン(5 mL)溶液を -78°C で滴下した。反応混合物を環境温度に温め、2時間攪拌し、水性飽和塩化アンモニウム溶液(10 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物を50–65%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、N-ベンジル-2-(3-ベンジル-2-オキソピペリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として得た(0.06 g, 32%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.42–7.12 (m, 10H), 4.58 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 2.88–2.81 (m, 2H), 2.1–1.91 (m, 4H), 1.81–1.58 (m, 3H); MS (ES+) m/z 400.5 ($M + 1$)。 10

【0329】

実施例22

2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドの合成

【化210】



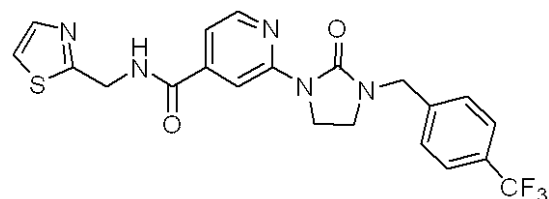
2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸(0.35 g、1.11 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.58 g、4.44 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(0.30 g、2.22 mmol)およびO-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(0.71 g、2.22 mmol)および塩化アンモニウム(0.36 g、6.66 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を環境温度で23時間攪拌し、真空で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(15 mL)および水(30 mL)で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミドを無色固体として得た(0.14 g、40%): mp $206-208^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.34 (d, 4.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33–7.13 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 3.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.34 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 314.9 ($M + 1$)。 30

【0330】

実施例23

2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)イソニコチンアミドの合成

【化211】



2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチン酸(0.30 g、1.11 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.85 mL、6.75 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(0.28 g、2.07 mmol)およびO-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウ 50

ロニウムテトラフルオロボレート(0.58 g、1.81 mmol)およびチアゾール-2-イルメタンアミン(0.19 g、1.67 mmol)の混合物のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を環境温度で23時間攪拌し、真空で濃縮した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)およびエーテル(2.5 mL)の混合物に懸濁し、環境温度で一夜攪拌した。固体を濾過により回収し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水、エーテル、ヘキサンで洗浄し、真空で乾燥させて、2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)-イソニコチンアミドを無色固体として得た(0.21 g、41%) : mp 139-141°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (br s, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H); MS (ES+) m/z 461.9 (M + 1)。

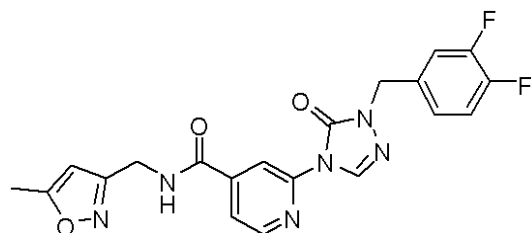
10

【0331】

実施例24

2-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-イソニコチンアミドの合成

【化212】



20

2-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)イソニコチン酸(0.22 g、0.66 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.6 mL、9.57 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(0.20 g、1.44 mmol)およびO-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(0.40 g、1.24 mmol)および(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メタンアミン(0.19 g、0.99 mmol)の混合物のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を環境温度で23時間攪拌し、真空で濃縮した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)およびエーテル(2.5 mL)の混合物に懸濁し、環境温度で一夜攪拌した。固体を濾過により回収し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水、エーテル、ヘキサンで洗浄し、真空で乾燥させて、2-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-イソニコチンアミドを無色固体として得た(0.20 g、71%収率) : mp 160-161°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.25-7.09 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.67 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); MS (ES+) m/z 427.0 (M + 1)。

30

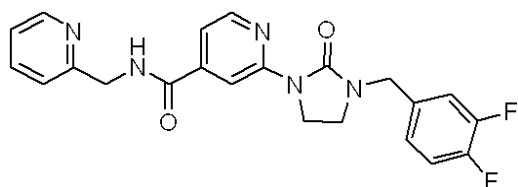
40

【0332】

実施例25

2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミドの合成

【化 2 1 3】



メチル 2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチネート(0.25 g、0.72 mmol)およびナトリウムシアニド(0.10 g、2.04 mmol)のピリジン-2-イルメタンアミン(3.0 mL)溶液を 95℃で 16 時間攪拌し、真空で濃縮した。残留物を 0～90%の酢酸エチルのジクロロメタン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、N-ベンジル-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-イソニコチンアミドを無色固体として得た(0.17 g、収率 54%)：mp 99-101℃；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.44-7.22 (m, 5H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.96 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 8.1 Hz, 2H)；MS (ES+) m/z 423.8 (M + 1)。

10

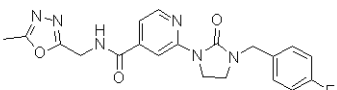
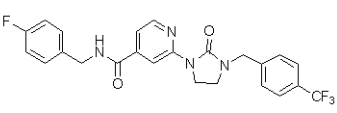
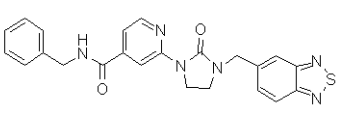
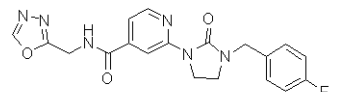
【0 3 3 3】

実施例 26

次の化合物を、上の反応スキームおよび実施例に記載した、または当業者に既知の方法に従い製造した：

20

【表 1】

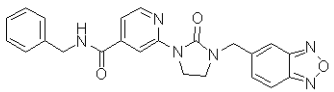
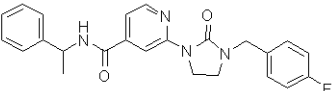
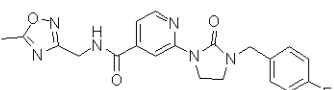
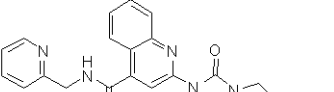
番号	構造式	化学名	特徴付データ
26.1		2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾール-5-イル)-N-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)イソニコチンアミト	mp 136-138°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 2H), 4.81 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H); MS (ES+) <i>m/z</i> 410.8 (M + 1).
26.2		N-(4-フルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾール-5-イル)-N-((5-メチル-2-オキソイミダゾール-5-イル)メチル)イソニコチンアミト	mp 168-170°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.46-7.22 (m, 5H), 7.09-6.91 (m, 2H), 6.81 (br s, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 473.0 (M + 1).
26.3		2-(3-(ベンジル)-[c][1,2,5]-チアジアゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-5-イル)-N-((5-メチル-2-オキソイミダゾール-5-イル)メチル)イソニコチンアミト	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.43-7.17 (m, 6H), 6.77 (br s, 1H), 4.63-4.62 (m, 4H), 4.08 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 444.9 (M + 1).
26.4		N-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾール-5-イル)-N-((5-メチル-2-オキソイミダゾール-5-イル)メチル)イソニコチンアミト	mp 211-213°C; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.35-7.08 (m, 6H), 4.38 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 396.9 (M + 1).

10

20

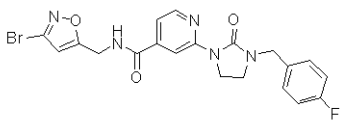
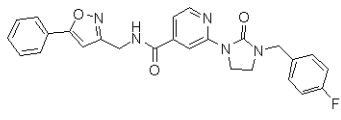
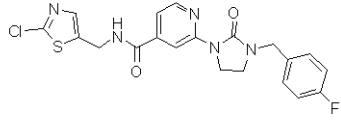
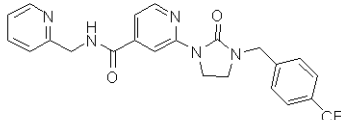
30

【表 2】

番号	構造式	化学名	特徴付データ
26.5		2-(3-(ベンゾ [c][1,2,5]-オキサスピロ ール-5-イルメチル)-2-オキソイ ミタスピロリジン-1-イ ル)-N-ベンゾリイソニコチン アミト	mp 165-167°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42-7.21 (m, 7H), 6.81 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 428.8 (<i>M</i> + 1).
26.6		2-(3-(4-フルオロベンジ ル)-2-オキソイミタスピリジ ン-1-イル)-N-(1-フェニルエ チル)-イソニコチンアミト	mp 115-117°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 8H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.36-5.27 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H); MS (ES+) <i>m/z</i> 418.8 (<i>M</i> + 1).
26.7		2-(3-(4-フルオロベンジ ル)-2-オキソイミタスピリジ ン-1-イル)-N-((5-メチル -1,2,4-オキサスピロール -3-イル)メチル)-イソニコチンア ミト	mp 163-165°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.38-7.19 (m, 4H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H); MS (ES+) <i>m/z</i> 410.7 (<i>M</i> + 1).
26.8		2-(3-(4-フルオロベンジ ル)-2-オキソイミタスピリジ ン-1-イル)-N-(ヒリジン -2-イルメチル)キノリン-4-カル ボキサミト	mp 161-163°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.71-7.56 (m, 3H), 7.43-7.17 (m, 5H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.84 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.17 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.34 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 455.9 (<i>M</i> + 1).

【 0 3 3 4 】

【表 3】

番号	構造式	化学名	特徴付データ
26.9		<i>N</i> -((3-ブロモイソキサゾール-5-イル)メチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド	mp 178-180°C; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.39 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 475.6 (<i>M</i> + 1), 473.6 (<i>M</i> + 1).
26.10		2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)- <i>N</i> -((5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メチル)-イソニコチンアミド	mp 199-201°C; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.35 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 471.9 (<i>M</i> + 1).
26.11		<i>N</i> -((2-クロロチアゾール-5-イル)メチル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド	mp 185-186°C; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32-7.13 (m, 5H), 4.56 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.93 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.34 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 445.6 (<i>M</i> + 1), 447.5 (<i>M</i> + 1).
26.12		2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)- <i>N</i> -(6-フェニル-2-イルメチル)-イソニコチンアミド	mp 161-163°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.07 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 455.9 (<i>M</i> + 1).

10

20

30

【表 4】

番号	構造式	化学名	特徴付データ
26.13		N-(<i>N</i> -((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-ベンシル)イミダゾリジソン-1-イル)イソニコチンアミド	mp 129-130°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.19-7.07 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.04 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) <i>m/z</i> 475.9 (<i>M</i> + 1).
26.14		2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンシル)イミダゾリジソン-1-イル)-N-(チアゾール-5-イルメチル)-イソニコチンアミド	mp 189-191°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 7.18-7.04 (m, 3H), 4.81 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 477.7 (<i>M</i> + 1).
26.15		2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンシル)イミダゾリジソン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド	mp 123-125°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 3H), 4.76 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 472.0 (<i>M</i> + 1).
26.16		2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンシル)イミダゾリジソン-1-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-イソニコチンアミド	mp 185-187°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.64 (br s, 2H), 8.51 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.31-7.16 (m, 5H), 7.04 (br s, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 471.9 (<i>M</i> + 1).

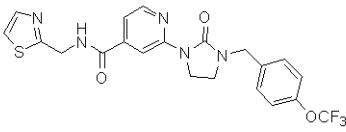
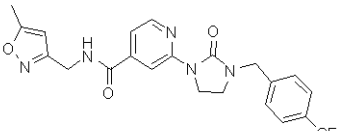
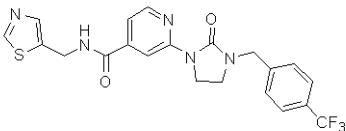
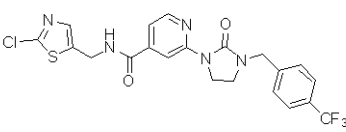
【 0 3 3 5 】

10

20

30

【表 5】

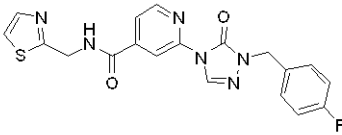
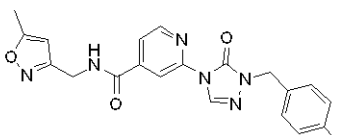
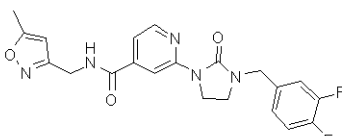
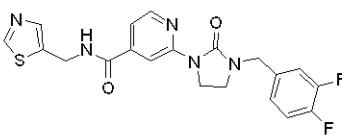
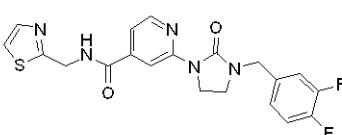
番号	構造式	化学名	特徴付データ
26.17		2-((2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)イミダゾール-1-イル)-2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-5-イル)イソニコチンアミド	mp 97-99°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 2H), 4.94 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 477.8 (M + 1).
26.18		<i>N</i> -((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-2-((2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾール-1-イル)イソニコチンアミド	mp 153-155°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) <i>m/z</i> 459.8 (M + 1).
26.19		2-((2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾール-1-イル)-2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-5-イル)イソニコチンアミド	mp 163-165°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.18 (br s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.40 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 461.8 (M + 1).
26.20		<i>N</i> -((2-クロロチアゾール-5-イル)メチル)-2-((2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾール-1-イル)イソニコチンアミド	mp 209-211°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 4.69 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 495.8 (M + 1), 497.7 (M + 1).

10

20

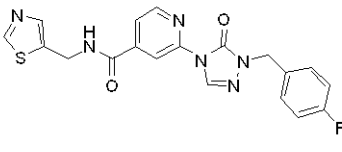
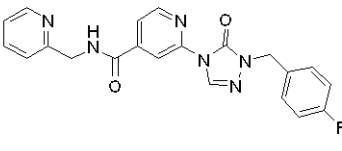
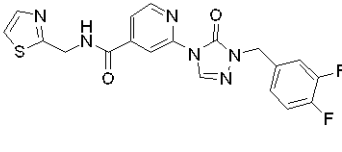
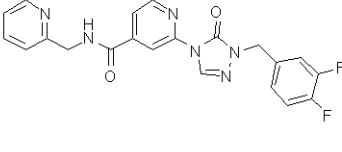
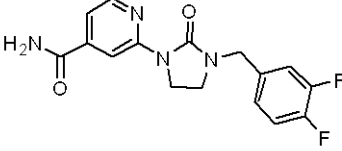
30

【表 6】

番号	構造式	化学名	特徴付データ
26.21		2-(1-(4-フルオロベンジ ル)-5-オキソ-1H-1,2,4- トリアゾール-4(5H)-イ ル)-N-(チアゾール-2-イルメ チル)-イソニコチンアミド	mp 170-172°C; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.79 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.70-8.60 (m, 3H), 7.77-7.61 (m, 3H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.96 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 410.8 (<i>M</i> + 1).
26.22		2-(1-(4-フルオロベンジ ル)-5-オキソ-1H-1,2,4- トリアゾール-4(5H)-イ ル)-N-((5-メチルイソキサゾ ール-3-イル)メチル)-イソニコ チンアミド	mp 198-200°C; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (s, 1H), 8.69-8.56 (m, 3H), 7.73 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.33 (s, 3H); MS (ES+) <i>m/z</i> 408.8 (<i>M</i> + 1).
26.23		2-(3-(3,4-ジフルオロヘ ンシル)-2-オキソイミダゾ リジン-1-イル)-N-((5-メ チルイソキサゾール-3-イル)メ チル)-イソニコチンアミド	mp 153-155°C; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.15 (br s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.50-4.49 (m, 4H), 3.95 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); MS (ES+) <i>m/z</i> 427.8 (<i>M</i> + 1).
26.24		2-(3-(3,4-ジフルオロヘ ンシル)-2-オキソイミダゾ リジン-1-イル)-N-(チアゾ ール-5-イルメチル)-イソニコ チンアミド	mp 111-113°C; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.15 (br s, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.37 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 429.7 (<i>M</i> + 1).
26.25		2-(3-(3,4-ジフルオロヘ ンシル)-2-オキソイミダゾ リジン-1-イル)-N-(チアゾ ール-2-イルメチル)-イソニコ チンアミド	mp 105-107°C; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.96 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 429.7 (<i>M</i> + 1).

【 0 3 3 6 】

【表 7】

番号	構造式	化学名	特徴付データ
26.26		2-(1-(4-フルオロベンジ ル)-5-オキソ-1H-1,2,4- トリアゾール-4(5H)-イ ル)-N-(チアゾール-5-イルメ チル)-イソニコチンアミド	mp 181-183°C; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.58 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61-8.56 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.68 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 410.8 (M + 1).
26.27		2-(1-(4-フルオロベンジ ル)-5-オキソ-1H-1,2,4- トリアゾール-4(5H)-イ ル)-N-(ピリジン-2-イルメ チル)-イソニコチンアミド	mp 181-183°C; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.51 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63-8.59 (m, 2H), 8.49 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.57 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 404.9 (M + 1).
26.28		2-(1-(3,4-ジフルオロベ ンジル)-5-オキソ -1H-1,2,4-トリアゾール -4(5H)-イル)-N-(チアゾ ール-2-イルメチル)-イソニコ チンアミド	mp 161-163°C; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.83 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 428.8 (M + 1).
26.29		2-(1-(3,4-ジフルオロベ ンジル)-5-オキソ -1H-1,2,4-トリアゾール -4(5H)-イル)-N-(ピリ ジン-2-イルメチル)-イソニコ チンアミド	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.50 (br s, 1H), 8.70-8.48 (m, 4H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.41-7.16 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 4.57 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 422.8 (M + 1).
26.30		2-(3-(3,4-ジフルオロ ベンジル)-2-オキソイミダ ゾリジン-1-イル)イソニコ チンアミド	mp 195-198°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.36 (br s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.40 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 332.8 (M + 1).

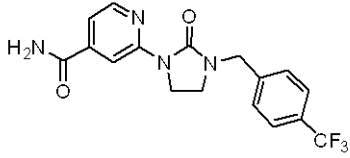
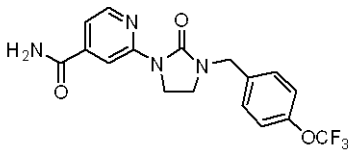
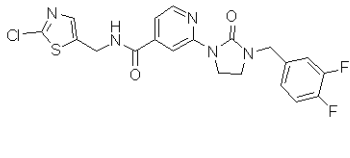
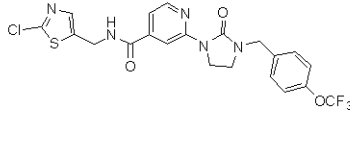
10

20

30

40

【表 8】

番号	構造式	化学名	特徴付データ
26.31		2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)-ベンゾシール)イミダゾピリジン-1-イル)イソニコチンアミド	mp 167-169°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 3H), 6.49 (br s, 1H), 5.83 (br s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.08 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.41 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 364.8 (<i>M</i> + 1).
26.32		2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-ベンゾシール)イミダゾピリジン-1-イル)イソニコチンアミド	mp 175-176°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.52 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.40 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 380.8 (<i>M</i> + 1).
26.33		<i>N</i> -((2-クロロチアゾール-5-イル)メチル)-2-(2-オキソ-3-(3,4-シフルオロベンゾシール)イミダゾピリジン-1-イル)イソニコチンアミド	mp 161-163°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.16-7.00 (m, 3H), 4.67 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 463.8 (<i>M</i> + 1), 465.7 (<i>M</i> + 1).
26.34		<i>N</i> -((2-クロロチアゾール-5-イル)メチル)-2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-ベンゾシール)イミダゾピリジン-1-イル)イソニコチンアミド	mp 184-186°C; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 5H), 4.68 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.05 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.40 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) <i>m/z</i> 511.8 (<i>M</i> + 1), 513.7 (<i>M</i> + 1).

【0337】

実施例 27

マウス肝臓ミクロソームを使用した試験化合物のステアロイル-CoAデサチュラーゼ阻害活性の測定

本発明の化合物のSCD阻害剤としての同定は、Shanklin J. and Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514に記載されたSCDミクロソームアッセイ法を使用して容易に達成された。

【0338】

マウス肝臓ミクロソームの調製：

高炭水化物、低脂肪餌で飼育した雄ICR異系交配マウスを、軽いハロタン(鉱油中15%)麻酔下、高酵素活性の期間に放血により屠殺する。肝臓を直ぐに冷0.9%NaCl溶液で濯ぎ、秤量し、鋏で切断する。全ての工程を、断りのない限り4℃で行う。肝臓を0.25Mスクロース、62mMカリウムホスフェート緩衝液(pH7.0)、0.15M KCl、15mM N-アセチルシステイン(acetylcysteine)、5mM MgCl₂、お

10

20

30

40

50

よび 0.1 mM EDTA を含む溶液 (1 / 3 w / v) 中、Potter-Elvehjem 組織ホモゲナイザーの 4 ストロークを使用して均質化する。均質化物を 10,400 × g で 20 分間遠心分離し、ミトコンドリアおよび細胞残骸を除去する。上清を 3 層チーズクロスを通して濾過し、105,000 × g で 60 分間遠心分離する。ミクロソームペレットを同じ均質化溶液中に、小さいガラス／テフロンホモゲナイザーを用いて穏やかに再懸濁し、-70 °C で貯蔵する。ミトコンドリア不純物の不存在を酵素的に評価する。タンパク質濃度を、標準としてウシ血清アルブミンを使用して測定する。

【0339】

マウス肝臓ミクロソームと試験化合物のインキュベーション：

デサチュラーゼ活性を、[9,10-³H]ステアロイル-CoA からの ³H₂O 有利として測定する。アッセイ点条件下あたりの反応は次の通りである：2 μL 1.5 mM ステアロイル-CoA、0.25 μL 1 mCi/mL ³H ステアロイル-CoA、10 μL 20 mM NADH、36.75 μL 0.1 M PK 緩衝液 (K₂HPO₄ / NaH₂PO₄、pH 7.2)。試験化合物またはコントロール溶液を 1 μL 体積で添加する。50 μL のミクロソーム (1.25 mg/mL) 添加により反応を開始させる。プレートを混合し、15 分間、加熱ブロック (25 °C) 上でのインキュベーション後、10 μL 60 % PCA の添加により反応を停止させる。次いで 100 μL 量を炭で前処理したフィルタープレートに移し、プレートを 4000 rpm で 1 分間遠心分離する。SCD 1 不飽和化反応により遊離される ³H₂O 含有フロー・スルーをシンチレーション液に添加し、放射活性を Packard TopCount で測定する。データを分析して、試験化合物および参照化合物の IC₅₀ を同定する。

【0340】

本発明の代表的な化合物は、このアッセイで試験したとき SCD 阻害剤としての活性を示した。この活性を、所望の濃度の試験化合物で残っている SCD 酵素活性 % または IC₅₀ 濃度の観点から定義する。実施例化合物のステアロイル-CoA デサチュラーゼに対する IC₅₀ (親和性) は、約 20 mM ~ 0.0001 μM または約 5 μM ~ 0.0001 μM または約 1 μM ~ 0.0001 μM に含まれる。

【0341】

下記表は、代表的化合物およびそのミクロソーム IC₅₀ (μM) データを例示するデータを提供する。

【表 9】

実施例	化合物名	ミクロソーム IC ₅₀ (μ M)
6.4	N-ベンジル-2-(3-メトキシベンズアミド)イソニコチンアミド	0.13
6.8	N-ベンジル-2-(3,5-ジフルオロベンズアミド)イソニコチンアミド	0.41
6.11	N-ベンジル-2-(4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)イソニコチンアミド	0.02
10.2	N-(4-(4-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド	0.17
14	2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(オキサゾール-4-イルメチル)イソニコチンアミド	0.20
14.2	2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-メチルピラジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミド	0.08
14.5	2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)イソニコチンアミド	0.19
14.10	2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)イソニコチンアミド	0.26
15.3	2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)イソニコチンアミドジヒドロクロライド	0.07
15.4	N-(4-フルオロベンジル)-2-(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド	0.02
15.11	2-(3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)イソニコチンアミド	0.67
15.17	N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(2-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド	0.26
23	2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)イソニコチンアミド	0.01

10

20

30

【表 10】

2 4	2-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-イソニコチンアミド	0.0 2
2 5	2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド	0.0 2
2 6.1 2	2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド	0.0 1
2 6.1 3	N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド	0.0 1
2 6.1 5	2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド	0.0 5
2 6.1 8	N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド	0.0 1
2 6.1 9	2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イルメチル)-イソニコチンアミド	0.0 1
2 6.2 2	2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-イソニコチンアミド	0.0 1

10

20

30

【表 11】

2 6.2 3	2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-イソニコチンアミド	0.0 1
2 6.2 7	2-(1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド	0.1 2
2 6.2 9	2-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-4(5H)-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-イソニコチンアミド	0.0 3
2 6.3 0	2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド	1.1 0
2 6.3 1	2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド	0.1 8
2 6.3 2	2-(2-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル)イミダゾリジン-1-イル)イソニコチンアミド	1.2 0

40

50

【0342】

当業者は、ミクロソームまたは細胞における試験化合物によるステアロイル-CoAデサチウラーゼ活性の阻害を測定するのに有用であり得るこのアッセイの種々の変法を知っている。

【0343】

前記から、本発明の具体的態様が説明目的で記載されているが、種々の改変を、本発明の精神および範囲から逸脱することなく成し得ることは当然である。従って、本発明は、添付の特許請求の範囲による以外には限定されない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	13/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(74)代理人 100101454

弁理士 山田 卓二

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(72)発明者 ナタリー・デールス

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア 4 0 0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ザイファイ・チャン

カナダ、ブイ 5 ジー・4 ダブリュー 8、ブリティッシュ・コロンビア、バーナビー、ギルモア・ウェイ 3 6 5 0 番、ゼノン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ジャンミン・フ

カナダ、ブイ 5 ジー・4 ダブリュー 8、ブリティッシュ・コロンビア、バーナビー、ギルモア・ウェイ 3 6 5 0 番、ゼノン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 デュアンジー・ホウ

カナダ、ブイ 5 ジー・4 ダブリュー 8、ブリティッシュ・コロンビア、バーナビー、ギルモア・ウェイ 3 6 5 0 番、ゼノン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 シャオイ・スン

カナダ、ブイ 5 ジー・4 ダブリュー 8、ブリティッシュ・コロンビア、バーナビー、ギルモア・ウェイ 3 6 5 0 番、ゼノン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ビシュスマーシー・コドゥムル

カナダ、ブイ 5 ジー・4 ダブリュー 8、ブリティッシュ・コロンビア、バーナビー、ギルモア・ウェイ 3 6 5 0 番、ゼノン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ナタリア・ボクロブスカイア

カナダ、ブイ 5 ジー・4 ダブリュー 8、ブリティッシュ・コロンビア、バーナビー、ギルモア・ウェイ 3 6 5 0 番、ゼノン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

審査官 春日 淳一

- (56)参考文献 国際公開第2006/034446 (WO, A2)
国際公開第2006/034440 (WO, A2)
特表2005-524620 (JP, A)
特表2003-535860 (JP, A)
特表平10-502383 (JP, A)
特開平07-233162 (JP, A)
特開平02-049725 (JP, A)
特開昭61-033172 (JP, A)
国際公開第2004/009558 (WO, A2)
特開2004-107323 (JP, A)
国際公開第2004/013102 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D, A61K, A61P
CAplus, REGISTRY (STN)