

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-525056

(P2010-525056A)

(43) 公表日 平成22年7月22日 (2010.7.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/40 (2006.01)	C O 7 D 213/40 C S P	4 C O 5 5
C07F 5/04 (2006.01)	C O 7 F 5/04 C	4 C O 5 6
C07F 5/02 (2006.01)	C O 7 F 5/02 C	4 C O 6 2
A61P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C O 6 3
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 6 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 157 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-506133 (P2010-506133)
 (86) (22) 出願日 平成20年4月22日 (2008.4.22)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年12月16日 (2009.12.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2008/050459
 (87) 国際公開番号 W02008/130320
 (87) 国際公開日 平成20年10月30日 (2008.10.30)
 (31) 優先権主張番号 60/913, 312
 (32) 優先日 平成19年4月23日 (2007.4.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー 151 85セ
 ーデルティエ
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸

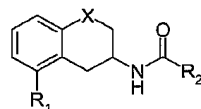
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規化合物

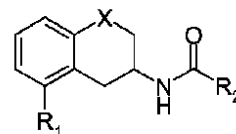
(57) 【要約】

本発明は式 I

【化 1】



(I)



(II)

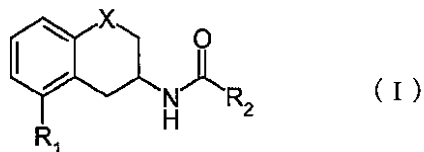
の新規化合物、該化合物を含有する薬剤組成物および治療における上記化合物の使用に関する。本発明はさらに前記化合物の製造法およびその製造において有用な新規中間体に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



[式中、XはOまたはCH₂であり；

10

R₁は独立してR₁₁、R₁₂および/またはR₁₃で一、二または三置換されていてもよいピリジニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾピリジニルまたはピラジニルであり；

ここでR₁₁、R₁₂およびR₁₃は独立してハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₃₋₆シクロアルキルオキシ、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホン酸 -、C₁₋₆ハロアルキルスルホン酸 -、C₃₋₆シクロアルキルスルホン酸 -、C₃₋₆ハロシクロアルキルスルホン酸 -、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルキルスルホン酸 -、C₃₋₆ハロシクロアルキルC₁₋₆アルキルスルホン酸 -、C₁₋₆アルキルスルホニル -、C₁₋₆ハロアルキルスルホニル -、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル -、C₃₋₆ハロシクロアルキルスルホニル -、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルキルスルホニル、C₃₋₆ハロシクロアルキルC₁₋₆アルキルスルホニル、フェニル、フェニルC₁₋₆アルキル -、フェノキシ、C₁₋₆アルキルフェニル -、C₁₋₆アルコキシフェニル -、C₁₋₆アルキルアミン、C₁₋₆ハロアルキルアミン、-C(O)NH C₁₋₆アルキル、-C(O)N(C₁₋₆アルキル)₂および-C(O)NH₂から選択され；

20

R₂は独立してR₁₄、R₁₅および/またはR₁₆で一、二または三置換されていてもよいピラジニル、フェニル、ピリジニル、キノキサリニル、トリアゾリル、ピリドニル、ナフチリジニル、ピリミジニルまたはキノリニルであり；

ここでR₁₄、R₁₅およびR₁₆は独立してハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆アルケニルオキシ、C₃₋₆アルキニルオキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆ヘテロシクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキルオキシ、C₃₋₆ヘテロシクロアルキルオキシ、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル - C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆ヘテロシクロアルキルC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル - C₃₋₆ヘテロシクロアルキルC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシC₁₋₆アルキル、シアノ、ヒドロキシル、NR⁴R⁵、C₁₋₆アルキルスルホン酸 -、C₁₋₆ハロアルキルスルホン酸 -、C₃₋₆シクロアルキルスルホン酸 -、C₃₋₆ハロシクロアルキルスルホン酸 -、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルキルスルホン酸 -、C₃₋₆ハロシクロアルキルC₁₋₆アルキルスルホン酸 -、C₁₋₆アルキルスルホニル -、C₁₋₆ハロアルキルスルホニル -、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル -、C₃₋₆ハロシクロアルキルスルホニル -、C₃₋₆シクロアルキル - C₁₋₆アルキル - スルホニル、C₃₋₆ハロシクロアルキル - C₁₋₆アルキル - スルホニル、フェニル、フェニルC₁₋₆アルキル -、フェノキシ、C₁₋₆アルキルフェニル -、C₁₋₆アルコキシフェニル -、-C(O)NR⁴R⁵、-C(O)C₃₋₆シクロアルキル、-C(O)C₃₋₆ヘテロシクロアルキル、-C(O)C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ、-C(O)C₃₋₆ヘテロシクロアルキルC₁₋₆アルコキシ、-C(O)C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルキルおよび-C(O)C₃₋₆ヘテロシクロアルキルC₁₋₆アルキルから選択され；そして

30

40

R⁴およびR⁵は独立して水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆ハロシクロアルキル、C₃₋₆ヘテロシクロアルキルおよびC₃₋₆ヘテロシクロアルキルC₁₋₆アルキルから選択される]

50

の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

XはOまたはCH₂であり；

R₁は独立してR₁₁、R₁₂および/またはR₁₃で一または二置換されていてもよいピリジニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾピリジニルまたはピラジニルであり；

ここでR₁₁、R₁₂およびR₁₃は独立してハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、シアノ、C₁₋₆アルキルスルホニル -、-C(O)NHC₁₋₆アルキルおよび-C(O)N(C₁₋₆アルキル)₂から選択され；

R₂は独立してR₁₄、R₁₅および/またはR₁₆で一または二置換されていてもよいピラジニル、フェニル、ピリジニル、キノキサリニル、トリアゾリル、ピリドニル、ナフチリジニル、ピリミジニルまたはキノリニルであり；

ここでR₁₄、R₁₅およびR₁₆は独立してハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆アルキニルオキシ、C₃₋₆シクロアルキルオキシ、C₃₋₆ヘテロシクロアルキルオキシ、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆ヘテロシクロアルキルC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-C₃₋₆ヘテロシクロアルキルC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシC₁₋₆アルコキシ、NR⁴₅、C₁₋₆ハロアルキルスルホン酸 -、C₁₋₆アルキルスルホニル -、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル -、フェニル、C₁₋₆アルコキシフェニル -、-C(O)NR⁴₅および-C(O)C₃₋₆ヘテロシクロアルキルから選択され；そして

R⁴およびR⁵は独立して水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₃₋₆ハロシクロアルキルおよびC₃₋₆ヘテロシクロアルキルから選択される請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 3】

R₁はピリジン - 4 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピラゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピリダジン - 4 - イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 6 - イルまたはピラジン - 2 - イルである請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R₁は独立してR₁₁、R₁₂および/またはR₁₃で一、二または三置換され、ここでR₁₁、R₁₂およびR₁₃は独立してシアノ、フルオロ、ヨード、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、すべての異性体のペンチルおよびヘキシル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、i-ブトキシ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、i-プロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、i-ブチルスルホニル、s-ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、すべての異性体のペンチル - およびヘキシル - スルホニル、メチルアミド、ジメチルアミド、N-エチル-N-メチルアミド、エチルアミド、ジエチルアミド、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルから選択される請求項 1 ~ 3 の何れかの 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

R₁は独立してR₁₁、R₁₂および/またはR₁₃で一または二置換され、ここでR₁₁、R₁₂およびR₁₃は独立してシアノ、フルオロ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、メチルスルホニル、メチルアミド、ジメチルアミドおよびシクロプロピルから選択される請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R₂はピラジン - 2 - イル、フェニル、ピリジン - 4 - イル、ピリジン - 3 - イル、キノキサリン - 2 - イル、1,2,3-トリアゾール - 4 - イル、2-ピリドン - 4 - イル、1,8-ナフチリジン - 2 - イル、1,5-ナフチリジン - 2 - イル、1,6-ナフチリジン - 3 - イル、ピリミジン - 5 - イルまたはキノリン - 2 - イルである請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

R_2 は独立して R_{14} 、 R_{15} および/または R_{16} で一、二または三置換され、ここで R_{14} 、 R_{15} および R_{16} は独立してフルオロ、ヨード、クロロ、プロモ、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、すべての異性体のペンチルおよびヘキシル、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、*i*-プロボキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロボキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ、エトキシプロボキシ、プロボキシメトキシ、プロボキシエトキシ、プロボキシプロボキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、プロボキシメチル、プロボキシエチル、プロボキシプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、フルオロブチル、ジフルオロブチル、トリフルオロブチル、プロモプロピル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロプロボキシ、ジフルオロプロボキシ、トリフルオロプロボキシ、フルオロブトキシ、ジフルオロブトキシ、トリフルオロブトキシ、フルオロペントキシ、ジフルオロペントキシ、トリフルオロペントキシ、トリフルオロメトキシメトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシメトキシ、トリフルオロエトキシエトキシ、トリフルオロメトキシメチル、トリフルオロメトキシエチル、トリフルオロエトキシメチル、トリフルオロエトキシエチル、トリフルオロメチルアミン、トリフルオロエチルアミン、トリフルオロプロピルアミン、トリフルオロメタンスルホン酸、ジフルオロメタンスルホン酸、フルオロメタンスルホン酸、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、ブタンスルホニル、フェニル、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、メチルアミド、エチルアミド、プロピルアミド、ブチルアミド、ペンチルアミド、ジメチルアミド、ジエチルアミド、ジプロピルアミド、*N*-メチル-*N*-エチルアミド、*N*-メチル-*N*-プロピルアミド、*N*-メチル-*N*-ブチルアミド、*N*-メチル-*N*-ペンチルアミド、*N*-エチル-*N*-プロピルアミド、*N*-エチル-*N*-ブチルアミド、*N*-エチル-*N*-ペンチルアミド、*N*-プロピル-*N*-メチルアミド、*N*-プロピル-*N*-エチルアミド、*N*-プロピル-*N*-ブチルアミド、*N*-プロピル-*N*-ペンチルアミド、*N*-メトキシメチルアミド、*N*-メトキシエチルアミド、*N*-メトキシプロピルアミド、*N*-メトキシブチルアミド、*N*-エトキシエチルアミド、*N*-エトキシプロピルアミド、*N*-エトキシブチルアミド、*N*-プロボキシメチルアミド、*N*-プロボキシエチルアミド、*N*-プロボキシプロピルアミド、*N*-プロボキシブチルアミド、*N*-ジフルオロシクロプロピルアミド、*N*-ジフルオロシクロブチルアミド、*N*-ジフルオロシクロペンチルアミド、*N*-ジフルオロシクロヘキシルアミド、テトラヒドロピラニルアミド、オキセタニルアミド、テトラヒドロフラニルアミド、オキセパニルアミド、ジオキサニルアミド、トリフルオロメチルアミド、トリフルオロエチルアミド、トリフルオロプロピルアミド、トリフルオロブチルアミド、*N*-トリフルオロメチル-*N*-メチルアミド、*N*-トリフルオロメチル-*N*-エチルアミド、*N*-トリフルオロメチル-*N*-プロピルアミド、*N*-トリフルオロエチル-*N*-メチルアミド、*N*-トリフルオロエチル-*N*-エチルアミド、*N*-トリフルオロエチル-*N*-プロピルアミド、*N*-トリフルオロプロピル-*N*-メチルアミド、*N*-トリフルオロプロピル-*N*-エチルアミド、*N*-トリフルオロプロピル-*N*-プロピルアミド、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、ジオキサニル、オキセタニルオキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、オキセパニルオキシ、ジオキサニルオキシ、オキセタニルメトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、オキセパニルメトキシ、ジオキサニルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピルエトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロブチルエトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、ピロリジニル、ピロリジニル-カルボニル、チアゾリル、チアゾリルメトキシ、チアゾリルエトキシ、メチル

10

20

30

40

50

- チアゾリルメトキシ、メチル - チアゾリルメチル、イソオキサゾリルメトキシ、イソオキサゾリルエトキシ、メチル - イソオキサゾリルメトキシ、メチル - イソオキサゾリルメチル、イミダゾリル、イミダゾリルメトキシ、イミダゾリルエトキシ、メチル - イミダゾリルメトキシ、メチル - イミダゾリルメチル、ピリジニル、ピリジニルメトキシ、ピリジニルエトキシ、メチル - ピリジニルメトキシ、メチル - ピリジニルメチル、ピラジニル、ピラジニルメトキシ、ピラジニルエトキシ、メチルピラジニルメトキシおよびメチルピラジニルメチルから選択される請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

R_2 は独立して R_{14} 、 R_{15} および / または R_{16} で一または二置換され、ここで R_{14} 、 R_{15} および R_{16} は独立してクロロ、メチル、*n* - ブチル、*i* - ブチル、メトキシ、エトキシ、*i* - プロポキシ、*n* - ブトキシ、*i* - ブトキシ、ブチニルオキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、プロポキシエトキシ、メトキシエチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロプロポキシ、ジフルオロプロポキシ、トリフルオロプロポキシ、トリフルオロエトキシエトキシ、トリフルオロエトキシメチル、トリフルオロプロピルアミン、トリフルオロメタンスルホン酸、ブタンスルホニル、フェニル、シクロペンチルスルホニル、ペンチルアミド、ジプロピルアミド、*N* - メチル - *N* - ブチルアミド、*N* - プロポキシプロピルアミド、*N* - ジフルオロシクロヘキシルアミド、テトラヒドロピラニルアミド、トリフルオロエチルアミド、トリフルオロプロピルアミド、トリフルオロブチルアミド、*N* - トリフルオロエチル - *N* - メチルアミド、*N* - トリフルオロプロピル - *N* - メチルアミド、テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、オキセタニルメトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、ジオキサニルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、ピロリジニル - カルボニル、チアゾリルメトキシ、メチル - イソオキサゾリルメトキシ、メチル - イミダゾリルメトキシ、ピリジニルメトキシおよびピラジニルメトキシから選択される請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

N - [(3*S*) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2*H* - クロメン - 3 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、

4 - ブトキシ - *N* - [(3*S*) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2*H* - クロメン - 3 - イル]ベンズアミド、

4 - { [(2*R*) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]カルバモイル } フェニルトリフルオロメタンスルホネート、

N - [(3*S*) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2*H* - クロメン - 3 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、

N - [(3*S*) - 5 - ピリジン - 2 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2*H* - クロメン - 3 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、

N - [(2*R*) - 8 - (1 - メチル - 1*H* - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、

4 - { [(2*R*) - 8 - (1 - メチル - 1*H* - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]カルバモイル } フェニルトリフルオロメタンスルホネート、

5 - メチル - *N* - [(2*R*) - 8 - (1 - メチル - 1*H* - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2 - フェニル - 2*H* - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

N - [(2*R*) - 8 - (3,5 - ジメチル - 1*H* - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、

N - [(2*R*) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、

4 - { [(2*R*) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]カルバモイル } フェニルトリフルオロメタンスルホネート、

N - [(2*R*) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 -

(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 -

(3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

6 - イソプロポキシ - N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、

6 - (シクロペンチルオキシ) - N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、

2,4 - ジメトキシ - N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ベンズアミド、

5 - メチル - 2 - フェニル - N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - (シクロペンチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

2,4 - ジメトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ベンズアミド、

5 - メチル - 2 - フェニル - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

6 - イソブトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - エトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - (2,2 - ジフルオロエトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル)エトキシ] - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

2 - (シクロペンチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

6 - (シクロブチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - (シクロプロピルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - イソプロポキシニコチンアミド、

6 - (2,2 - ジフルオロエトキシ) - N - [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、

2 - (シクロペンチルオキシ) - N - [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、および

6 - (ブチルスルホニル) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 10】

6 - クロロ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

10

20

30

40

50

2 - イソプロボキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン
- 3 - イル]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
5 - メトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 -
イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、
5 - イソプロボキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン
- 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、
N - [(2R) - 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン -
2 - イル] - 6 - イソプロボキシニコチンアミド、
N - [(2R) - 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン -
2 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、
N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]キノキサ
リン - 2 - カルボキサミド、
5 - イソプロボキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン
- 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、
N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 5 - (3,3
,3 - トリフルオロプロボキシ)ピラジン - 2 - カルボキサミド、
5 - メトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 -
イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、
N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 1,8 - ナ
フチリジン - 2 - カルボキサミド、
N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 1,5 - ナ
フチリジン - 2 - カルボキサミド、
2 - メチル - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イ
ル] - 1,6 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド、
N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 -
イル] - 5 - (3,3,3 - トリフルオロプロボキシ)ピラジン - 2 - カルボキサミド、
5 - メトキシ - N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H -
クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、
6 - イソプロボキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン
- 3 - イル]ニコチンアミド、
N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3
,3 - トリフルオロプロボキシ)ニコチンアミド、
2 - イソブチル - 5 - メチル - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H -
クロメン - 3 - イル] - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
6 - イソプロボキシ - N - [(3S) - 5 - ピリミジン - 5 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメ
ン - 3 - イル]ニコチンアミド、
N - [(3S) - 5 - ピリミジン - 5 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3
,3,3 - トリフルオロプロボキシ)ニコチンアミド、
6 - イソプロボキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒド
ロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3
- イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロボキシ)ニコチンアミド、
N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2
,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、
6 - イソプロボキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ
- 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 -
イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロボキシ)ニコチンアミド、
6 - イソプロボキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ
- 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

10

20

30

40

50

N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - イソプロポキシニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]キノキサリン - 2 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]キノリン - 2 - カルボキサミド、

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - イソプロポキシニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

6 - (2,4 - ジメトキシフェニル) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

6 - イソプロポキシ - N - [(2S) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - イソプロポキシニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

6 - イソプロポキシ - N - [(2R) - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - ピリダジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - ピリダジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

6 - イソプロポキシ - N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、

5 - メトキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

10

20

30

40

50

- N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、
- N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 4 - メチル - 2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 4 - メチル - 2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- N - [(3S) - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、
- 2 - イソプロボキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 4 - メチルピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- N - [(3S) - 5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、
- 6 - (シクロブチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3 - フルオロプロボキシ)ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロボキシ)ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (3,6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、
- 6 - (3 - フルオロプロボキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
- 6 - (3 - フルオロプロボキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、
- 2 - イソプロボキシ - N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、
- 2 - イソプロボキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
- 6 - (シクロブチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
- 6 - (シクロブチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
- 2 - イソプロボキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3 - フルオロプロボキシ)ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

- N^5 - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2, N^2 - ジプロピルピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N^5 - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - (3 - メチルブチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N^2 - イソブチル - N^5 - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - メチルピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)ニコチンアミド、
N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (1,3 - チアゾール - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド、
6 - [(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル)メトキシ] - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
6 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メトキシ] - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
6 - (シクロペンチルスルホニル) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド、
N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ)ニコチンアミド、
6 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド、
N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド、
N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメトキシ)ニコチンアミド、
6 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 N^5 - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
6 - (オキセタン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
6 - { [(2R) - 2 - メトキシプロピル]オキシ } - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 N^5 - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N^5 - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - (2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N^5 - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - (3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 5 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピラジン - 2 - カルボキサミド、
N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、

6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

2 - (2 - メトキシエチル) - 5 - メチル - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

6 - (オキセタン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2 - メトキシエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (2 - メトキシエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

1 - ブチル - N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

1 - ブチル - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、

1 - ブチル - N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - [(2S) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3

10

20

30

40

50

- イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 -
- イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、
- N - [(2R) - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン -
- 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、
- N - [(2R) - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン -
- 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、
- N - [(2R) - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン -
- 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド、
- N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン 10
- 2 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3
- イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、
- 6 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメトキシ) - N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 -
- イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、
- 6 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 -
- イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
- 6 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ
- ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
- N⁵ - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレ 20
- ン - 2 - イル] - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
- 6 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イ
- ル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3
- イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、
- N² - (4,4 - ジフルオロシクロヘキシル) - N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 -
- イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
- N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3
- イル] - N² - (4,4,4 - トリフルオロブチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
- N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 30
- イル] - 2 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]イソニコチンアミド、
- N² - メチル - N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H -
- クロメン - 3 - イル] - N² - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミ
- ド、
- N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 -
- イル] - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
- N - { (3S) - 5 - [6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ク
- ロメン - 3 - イル } - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イ
- ル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、 40
- N - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメ
- ン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、
- N - [(3S) - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 -
- イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、
- N⁵ - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H -
- クロメン - 3 - イル] - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサ
- ミド、
- N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H -
- クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド
- 、

- 6 - (シクロペンチルスルホニル) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、
 N^5 - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 6 - (2 - イソプロポキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 6 - (2 - イソプロポキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 N^2 - (3 - イソプロポキシプロピル) - N^5 - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N^2 - (3 - イソプロポキシプロピル) - N^5 - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N^5 - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - (4,4,4 - トリフルオロブチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、
 N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]イソニコチンアミド、
 N^5 - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - メチル - N^2 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N^5 - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - メチル - N^2 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 N^5 - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - メチル - N^2 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N^5 - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N^5 - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - メチル - N^2 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 1 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル) - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド、
 N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 N - [(3S) - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3

- イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチンアミド、
 2 - メトキシ - N,N - ジメチル - 5 - [(3S) - 3 - ({ [6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]カルボニル } アミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ニコチンアミド、
 5 - [(3S) - 3 - { [(6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル)カルボニル]アミノ } - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N - メチルニコチンアミド、
 2 - メトキシ - N - メチル - 5 - [(3S) - 3 - ({ [6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]カルボニル } アミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ニコチンアミド、
 5 - [(3S) - 3 - { [(6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル)カルボニル]アミノ } - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N,N - ジメチルニコチンアミド、
 2 - メトキシ - N,N - ジメチル - 5 - [(3S) - 3 - ({ [6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ピリジン - 3 - イル]カルボニル } アミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ニコチンアミド、
 N,N - ジメチル - 5 - { (3S) - 3 - [({ 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ピリジン - 3 - イル } カルボニル)アミノ] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル } ピリミジン - 2 - カルボキサミド、
 N - { (3S) - 5 - [6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル } - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、
 6 - (3 - フルオロプロポキシ) - N - { (3S) - 5 - [6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル } ニコチンアミド、
 N - { (3S) - 5 - [6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル } - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、および
 N - { (3S) - 5 - [5 - (ヒドロキシメチル)ピラジン - 2 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル } - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド
 からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

治療に使用するための請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 2】

急性または慢性の侵害受容性疼痛、内臓痛、炎症性疼痛および / または中枢性または末梢性の神経因性疼痛を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用。

【請求項 1 3】

活性成分として治療的に有効な量の請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、1 つまたはそれ以上の薬学的に許容しうる希釈剤、賦形剤および / または不活性担体と関連して含有する医薬組成物。

【請求項 1 4】

治療的に有効な量の請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、治療が必要な人間を含む哺乳動物に投与することを含む疼痛性疾患、または急性もしくは慢性の侵害受容性疼痛、内臓痛、炎症性疼痛、および / もしくは中枢性もしくは末梢性の神経因性疼痛の治療方法。

【請求項 1 5】

(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネート、

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン、

(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン、

(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、

- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリジン - 3 - イルクロマン - 3 - アミン、
 (3S) - 5 - ピリジン - 3 - イルクロマン - 3 - アミン、
 (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリジン - 2 - イルクロマン - 3 - アミン、
 (3S) - 5 - ピリジン - 2 - イルクロマン - 3 - アミン、
 (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、
 (2R) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、
 (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、
 (2R) - 8 - (3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、
 (2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、
 (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 [(7R) - 7 - (ジベンジルアミノ) - 5,6,7,8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ボロン酸、
 (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、
 (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 { 5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ピリジン - 2 - イル } メタノール、
 { 5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ピリジン - 2 - イル } メタノール、
 (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 (3S) - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、
 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - N,N - ジメチルニコチンアミド、
 5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N,N - ジメチルニコチンアミド、
 5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N,N - ジメチルニコチンアミド、
 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - N - メチルニコチンアミド、

- 5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N - メチルニコチンアミド、
- 5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N - メチルニコチンアミド、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリミジン - 5 - イルクロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - ピリミジン - 5 - イルクロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- 5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - N,N - ジメチルピリミジン - 2 - カルボキサミド、
- 5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - N,N - ジメチルピリミジン - 2 - カルボキサミド、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリダジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - ピリダジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (3,6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - (3,6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イルクロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イルクロマン - 3 - アミン、
- (2R) - 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、
- (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、
- (2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、
- (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、
- (2R) - 8 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、
- (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、
- (2R) - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、
- (2S) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒ

- ドロナフタレン - 2 - アミン、
 (2S) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2
 - アミン、
 (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒ
 ドロナフタレン - 2 - アミン、
 (2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2
 - アミン、
 (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒド
 ロナフタレン - 2 - アミン、
 (2R) - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 -
 アミン、
 (5 - クロロピラジン - 2 - イル)メタノール、
 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチン酸、
 6 - (ブチルチオ)ニコチン酸、
 メチル6 - (ブチルスルホニル)ニコチネート、
 6 - イソブトキシニコチン酸、
 6 - (2,2 - ジフルオロエトキシ)ニコチン酸、
 6 - [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル)エトキシ]ニコチン酸、
 2 - (シクロペンチルオキシ)ピリミジン - 5 - カルボン酸、
 6 - (シクロブチルオキシ)ニコチン酸、
 6 - (シクロプロピルメトキシ)ニコチン酸、
 2 - イソプロポキシピリミジン - 5 - カルボン酸、
 6 - (3 - フルオロプロポキシ)ニコチン酸、
 5 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ピラジン - 2 - カルボン酸、
 6 - (ジプロピルカルバモイル)ニコチン酸、
 6 - [(3 - メチルブチル)カルバモイル]ニコチン酸、
 6 - [イソブチル(メチル)カルバモイル]ニコチン酸、
 メチル6 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチネート、
 6 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチン酸、
 6 - [メチル(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチン酸、
 メチル6 - [(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル]ニコチネート、
 メチル6 - [メチル(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル]ニコチネート、
 6 - [メチル(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル]ニコチン酸、
 6 - [(4,4 - ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル]ニコチン酸、
 6 - [(4,4,4 - トリフルオロブチル)カルバモイル]ニコチン酸、
 6 - (1,3 - チアゾール - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - [(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル)メトキシ]ニコチン酸、
 6 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メトキシ]ニコチン酸、
 6 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - (シクロペンチルスルホニル)ニコチン酸、
 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - (オキセタン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチン酸、
 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ニコチン酸、
 6 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - { [(2S) - 2 - メトキシプロピル]オキシ } ニコチン酸、

6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチン酸、
 6 - (2 - イソプロポキシエトキシ)ニコチン酸、
 5 - ブロモ - N - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリミジン - 2 - アミン、
 2 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボン酸、
 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチン酸、
 2 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]イソニコチン酸、
 1 - ブチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸、
 2 - オキソ - 1 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル) - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸、

エチル2 - イソブチル - 5 - メチル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート
 エチル2 - (2 - メトキシエチル) - 5 - メチル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート、および

メチル6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルカルバモイル)ニコチネート
 からなる群より選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規化合物、該化合物を含有する薬剤組成物および治療における該化合物の使用に関する。本発明はさらに前記化合物の製造法およびその製造において有用な新規中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

電位依存性ナトリウムチャンネルは筋肉および神経細胞を含む様々な細胞型の電気的興奮性の制御において重要な要素である。筋肉および神経細胞において、電位依存性ナトリウムチャンネルは主に活動電位の上昇相に関与する。電位依存性ナトリウムチャンネルは1個のサブユニットおよび1または2個のサブユニットで構成される。10個の知られているサブユニットタンパク質が存在し、そのうち9個はイオンチャンネルとして機能する。本明細書において種々のサブユニットタンパク質はNav1.xとして言及され、ここでxは1~9の整数である。この表示は国際薬理学協会(International Pharmacological Association)(REF)の協定に従っている。サブユニットはおよそ260kDaの重さの大型タンパク質(約2000アミノ酸)であり、単量体構造のように電位依存性ナトリウムチャンネルとして機能する。現在、4個のサブユニットが知られている。サブユニットはおよそ33~36kDaの重さのより小さいタンパク質である。サブユニットはサブユニットのチャンネル開閉(ゲート機構)の特性や機能発現を調節することができる。

【0003】

5つの主要な証拠により、電位依存性ナトリウムチャンネルが重要な治療標的であるという考えは裏付けられる：

- a) 電位依存性ナトリウムチャンネルの生物物理学的特性、
- b) 電位依存性ナトリウムチャンネルの組織発現パターン、
- c) 前臨床研究からの証拠、
- d) 幾つかの先天性疾患と電位依存性ナトリウムチャンネルのチャンネル病との間の関連、および
- e) 臨床における電位依存性ナトリウムチャンネルで活性な薬剤の使用からの証拠。

【0004】

電位依存性ナトリウムチャンネルの主な生物物理学的特性は適切な電圧刺激の際のチャンネルの速い開閉(活性化および不活性化)である。これらの特徴により殆んどの神経および筋肉細胞における活動電位の立ち上がりの発生に電位依存性ナトリウムチャンネルを絶対不可欠なものとし、それによりそのような組織の機能性にとって中心的なものとしている。そのため、Navの活性への抑制性の薬理的干渉はそのような組織の興奮性に対して抑制効果を有することが期待される。したがって、このような薬剤は神経または筋肉組織

10

20

30

40

50

の活動亢進と関係がある疾患の治療において有用であり得る。

【0005】

上で概説したように、9種の電位依存性ナトリウムチャンネルの機能性 サブユニットが存在する。これらの サブユニットはそれぞれ特徴的な組織発現パターンを有する。ヒト疾患または前臨床の疾患動物モデルにおいて、幾つかの電位依存性ナトリウムチャンネルの発現が組織特異的に上方または下方調節されることから、別個の複数の疾患において特異的な電位依存性ナトリウムチャンネルの中心的な役割が強く裏付けられる。

【0006】

Nav1.7はヒト神経腫で発現し、それは慢性の疼痛状態で存在することが多い膨張した高感受性の神経および神経末端である(非特許文献1)。Nav1.7は後根神経節ニューロンでも発現し、これらの細胞で見られる少しのテトロドトキシン(TTX)感受性成分に寄与する。したがって、Nav1.7はその神経内分泌興奮性における役割に加えて、潜在的な疼痛標的でありうる(非特許文献2)。

10

【0007】

本発明はNav1.7を阻害する活性を示し、そのため様々な急性および慢性疼痛症状の予防および治療において有用であると期待される一群の新規化合物に関する。

【0008】

特許文献1、2、3および4には疼痛の治療に使用される化合物が記載されている。これらの先行技術文献に記載されている化合物はセロトニン受容体と結合する。本発明の化合物はセロトニン受容体に対する活性を殆んどまたは全く持たない。本発明の化合物はまた、先行技術の化合物と比べてより高い経口バイオアベイラビリティ、より低下したクリアランスおよびより減少した分布容量を含み、改善された薬物動態プロファイルを有すると考えられる。どの理論にも拘束されるものでないが、この薬物動態プロファイルの相違は、本発明の化合物において分子の右側が芳香族であるのに対し、公知の化合物ではそうではないという事実によるものと考えられる。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】WO 97/34883

【特許文献2】WO 99/14212

30

【特許文献3】WO 99/05135

【特許文献4】WO 99/14213

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Acta Neurochirurgica, 144(8), 803~810(2002年)

【非特許文献2】EMBO Journal, 14(6), 1084~1090(1995年)

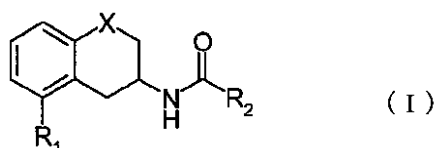
【発明の概要】

【0011】

本発明によれば、式I

【化1】

40



[式中、XはOまたはCH₂であり；

R₁は独立してR₁₁、R₁₂および/またはR₁₃で一、二または三置換されていてもよいピリジニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾピリジニルまたはピラジニルであり；

ここでR₁₁、R₁₂およびR₁₃は独立してハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆

50

シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホン酸 - 、 C_{1-6} ハロアルキルスルホン酸 - 、 C_{3-6} シクロアルキルスルホン酸 - 、 C_{3-6} ハロシクロアルキルスルホン酸 - 、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキルスルホン酸 - 、 C_{3-6} ハロシクロアルキル C_{1-6} アルキルスルホン酸 - 、 C_{1-6} アルキルスルホニル - 、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル - 、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル - 、 C_{3-6} ハロシクロアルキルスルホニル - 、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル C_{1-6} アルキルスルホニル、フェニル、フェニル C_{1-6} アルキル、フェノキシ、 C_{1-6} アルキルフェニル - 、 C_{1-6} アルコキシフェニル - 、 C_{1-6} アルキルアミン、 C_{1-6} ハロアルキルアミン、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ および $-C(O)NH_2$ から選択され；

10

【 0 0 1 2 】

R_2 は独立して R_{14} 、 R_{15} および/または R_{16} で一、二または三置換されていてもよいピラジニル、フェニル、ピリジニル、キノキサリニル、トリアゾリル、ピリドニル、ナフチリジニル、ピリミジニルまたはキノリニルであり；

ここで R_{14} 、 R_{15} および R_{16} は独立してハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニルオキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルオキシ、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル - C_{3-6} ヘテロシクロアルキル C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ C_{1-6} アルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NR^4R^5 、 C_{1-6} アルキルスルホン酸 - 、 C_{1-6} ハロアルキルスルホン酸 - 、 C_{3-6} シクロアルキルスルホン酸 - 、 C_{3-6} ハロシクロアルキルスルホン酸 - 、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} アルキルスルホン酸 - 、 C_{3-6} ハロシクロアルキル C_{1-6} アルキルスルホン酸 - 、 C_{1-6} アルキルスルホニル - 、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル - 、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル - 、 C_{3-6} ハロシクロアルキルスルホニル - 、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル - スルホニル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル - C_{1-6} アルキル - スルホニル、フェニル、フェニル C_{1-6} アルキル - 、フェノキシ、 C_{1-6} アルキルフェニル - 、 C_{1-6} アルコキシフェニル、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル C_{1-6} アルキルおよび $-C(O)C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル C_{1-6} アルキルから選択され；そして

20

30

R^4 および R^5 は独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルおよび C_{3-6} ヘテロシクロアルキル C_{1-6} アルキルから選択される]の化合物またはその薬学的に許容しうる塩が提供される。

【 0 0 1 3 】

一実施態様は式 I [式中、XはOまたは CH_2 であり；

R_1 は独立して R_{11} 、 R_{12} および/または R_{13} で一または二置換されていてもよいピリジニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾピリジニルまたはピラジニルであり；

40

ここで R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は独立してハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、シアノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル - 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキルおよび $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択され；

R_2 は独立して R_{14} 、 R_{15} および/または R_{16} で一または二置換されていてもよいピラジニル、フェニル、ピリジニル、キノキサリニル、トリアゾリル、ピリドニル、ナフチリジニル、ピリミジニルまたはキノリニルであり；

ここで R_{14} 、 R_{15} および R_{16} は独立してハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルキニルオキシ、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルオキシ、 C_{3-6}

50

シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル- C_{3-6} ヘテロシクロアルキル C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 NR^4R^5 、 C_{1-6} ハロアルキルスルホン酸-、 C_{1-6} アルキルスルホニル-、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル-、フェニル、 C_{1-6} アルコキシフェニル-、-C(O) NR^4R^5 および-C(O) C_{3-6} ヘテロシクロアルキルから選択され；そして

R^4 および R^5 は独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキルおよび C_{3-6} ヘテロシクロアルキルから選択される]の化合物またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0014】

一実施態様において、 R_1 はピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピラゾール-4-イル、イソオキサゾール-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピリダジン-4-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルまたはピラジン-2-イルである。

【0015】

他の実施態様において、上で定義されたような R_1 の任意の1つは独立して R_{11} 、 R_{12} および/または R_{13} で、二または三置換され、ここで R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は独立してシアノ、フルオロ、ヨード、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、すべての異性体のペンチルおよびヘキシル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、*i*-プロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、*i*-ブチルスルホニル、*s*-ブチルスルホニル、*t*-ブチルスルホニル、すべての異性体のペンチル-およびヘキシル-スルホニル、メチルアミド、ジメチルアミド、*N*-エチル-*N*-メチルアミド、エチルアミド、ジエチルアミド、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルから選択される。

【0016】

他の実施態様において、上で定義されたような R_1 の任意の1つは独立して R_{11} 、 R_{12} および/または R_{13} で一または二置換され、ここで R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は独立してシアノ、フルオロ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、メチルスルホニル、メチルアミド、ジメチルアミドおよびシクロプロピルから選択される。

【0017】

一実施態様において、 R_1 はシアノ、フルオロ、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチルまたはメチルスルホニルで一置換される、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-2-イルである。

他の実施態様において、 R_1 はメトキシおよびフルオロ、またはジメチルアミドおよびメトキシ、またはメチルアミドおよびメトキシ、またはメチルおよびフルオロで二置換される、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-2-イルである。

【0018】

さらなる実施態様において、 R_1 はメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミドまたはシクロプロピルで一置換されるピリミジン-5-イルである。

なお他の実施態様において、 R_1 はメチルで一または二置換される、またはヒドロキシメチルで一置換される、ピラジン-2-イルである。

なおさらなる実施態様において、 R_1 はメトキシで二置換されるピリダジン-4-イルである。

一実施態様において、 R_1 はメチル-置換ピラゾール-4-イルである。

さらなる実施態様において、 R_1 はメチルで二置換されるイソオキサゾール-4-イルである。

なおさらなる実施態様において、 R_1 はイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルである。

【0019】

一実施態様において、 R_2 はピラジン-2-イル、フェニル、ピリジン-4-イル、ピリジ

10

20

30

40

50

ン - 3 - イル、キノキサリン - 2 - イル、1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル、2 - ピリドン - 4 - イル、1,8 - ナフチリジン - 2 - イル、1,5 - ナフチリジン - 2 - イル、1,6 - ナフチリジン - 3 - イル、ピリミジン - 5 - イルまたはキノリン - 2 - イルである。

【0020】

さらなる実施態様において、上で定義されたような R_2 の任意の1つは独立して R_{14} 、 R_{15} および/または R_{16} で一、二または三置換され、ここで R_{14} は NR^4R^5 であり、そして R^4 および R^5 は独立して水素および C_{1-6} ハロアルキルから選択される。なおさらなる実施態様において、 R_{14} は NR^4R^5 であり、そして R^4 および R^5 は独立して水素およびトリフルオロプロピルアミンから選択される。

【0021】

一実施態様において、上で定義されたような R_2 の任意の1つは独立して R_{14} 、 R_{15} および/または R_{16} で一、二または三置換され、ここで R_{14} は $-C(O)NR^4R^5$ であり、そして R^4 および R^5 は独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキルおよび C_{3-6} ヘテロシクロアルキルから選択される。他の実施態様において、 R_{14} は $-C(O)NR^4R^5$ であり、そして R^4 および R^5 は独立してペンチルアミド、ジプロピルアミド、N - メチル - N - ブチルアミド、N - プロポキシプロピルアミド、N - ジフルオロシクロヘキシルアミド、テトラヒドロピラニルアミド、トリフルオロエチルアミド、トリフルオロプロピルアミド、トリフルオロブチルアミド、N - トリフルオロエチル - N - メチルアミドおよびN - トリフルオロプロピル - N - メチルアミドから選択される。

【0022】

なお他の実施態様において、上で定義されたような R_2 の任意の1つは独立して R_{14} 、 R_{15} および/または R_{16} で一、二または三置換され、ここで R_{14} 、 R_{15} および R_{16} は独立してフルオロ、ヨード、クロロ、プロモ、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、すべての異性体のペンチルおよびヘキシル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ、t - ブトキシ、i - ブトキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシメトキシ、プロポキシエトキシ、プロポキシプロポキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、プロポキシメチル、プロポキシエチル、プロポキシプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、フルオロブチル、ジフルオロブチル、トリフルオロブチル、プロモプロピル、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロプロポキシ、ジフルオロプロポキシ、トリフルオロプロポキシ、フルオロブトキシ、ジフルオロブトキシ、トリフルオロブトキシ、フルオロペントキシ、ジフルオロペントキシ、トリフルオロペントキシ、トリフルオロメトキシメトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシメトキシ、トリフルオロエトキシエトキシ、トリフルオロメトキシメチル、トリフルオロメトキシエチル、トリフルオロエトキシメチル、トリフルオロエトキシエチル、トリフルオロメチルアミン、トリフルオロエチルアミン、トリフルオロプロピルアミン、トリフルオロメタンスルホン酸、ジフルオロメタンスルホン酸、フルオロメタンスルホン酸、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、ブタンスルホニル、フェニル、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、メチルアミド、エチルアミド、プロピルアミド、ブチルアミド、ペンチルアミド、ジメチルアミド、ジエチルアミド、ジプロピルアミド、N - メチル - N - エチルアミド、N - メチル - N - プロピルアミド、N - メチル - N - ブチルアミド、N - メチル - N - ペンチルアミド、N - エチル - N - プロピルアミド、N - エチル - N - ブチルアミド、N - エチル - N - ペンチルアミド、N - プロピル - N - メチルアミド、N - プロピル - N - エチルアミド、N - プロピル - N - ブチルアミド、N - プロピル - N - ペンチルアミド、N - メトキシメチルアミド、N - メトキシエチルアミド、N - メトキシプロピルア

10

20

30

40

50

ミド、N - メトキシブチルアミド、N - エトキシエチルアミド、N - エトキシプロピルアミド、N - エトキシブチルアミド、N - プロポキシメチルアミド、N - プロポキシエチルアミド、N - プロポキシプロピルアミド、N - プロポキシブチルアミド、N - ジフルオロシクロプロピルアミド、N - ジフルオロシクロブチルアミド、N - ジフルオロシクロペンチル (penyl) アミド、N - ジフルオロシクロヘキシルアミド、テトラヒドロピラニルアミド、オキセタニルアミド、テトラヒドロフラニルアミド、オキセパニルアミド、ジオキサニルアミド、トリフルオロメチルアミド、トリフルオロエチルアミド、トリフルオロプロピルアミド、トリフルオロブチルアミド、N - トリフルオロメチル - N - メチルアミド、N - トリフルオロメチル - N - エチルアミド、N - トリフルオロメチル - N - プロピルアミド、N - トリフルオロエチル - N - メチルアミド、N - トリフルオロエチル - N - エチルアミド、N - トリフルオロエチル - N - プロピルアミド、N - トリフルオロプロピル - N - メチルアミド、N - トリフルオロプロピル - N - エチルアミド、N - トリフルオロプロピル - N - プロピルアミド、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、ジオキサニル、オキセタニルオキシ、テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、オキセパニルオキシ、ジオキサニルオキシ、オキセタニルメトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、オキセパニルメトキシ、ジオキサニルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピルエトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロブチルエトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、ピロリジニル、ピロリジニル - カルボニル、チアゾリル、チアゾリルメトキシ、チアゾリルエトキシ、メチル - チアゾリルメトキシ、メチル - チアゾリルメチル、イソオキサゾリルメトキシ、イソオキサゾリルエトキシ、メチル - イソオキサゾリルメトキシ、メチル - イソオキサゾリルメチル、イミダゾリル、イミダゾリルメトキシ、イミダゾリルエトキシ、メチル - イミダゾリルメトキシ、メチル - イミダゾリルメチル、ピリジニル、ピリジニルメトキシ、ピリジニルエトキシ、メチル - ピリジニルメトキシ、メチル - ピリジニルメチル、ピラジニル、ピラジニルメトキシ、ピラジニルエトキシ、メチルピラジニルメトキシおよびメチルピラジニルメチルから選択される。

10

20

30

40

50

【0023】

他の実施態様において、上で定義されたような R_2 の任意の1つは独立して R_{14} 、 R_{15} および/または R_{16} で—または二置換され、ここで R_{14} 、 R_{15} および R_{16} は独立してクロロ、メチル、n - ブチル、i - ブチル、メトキシ、エトキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ、i - ブトキシ、ブチニルオキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、プロポキシエトキシ、メトキシエチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロプロポキシ、ジフルオロプロポキシ、トリフルオロプロポキシ、トリフルオロエトキシエトキシ、トリフルオロエトキシメチル、トリフルオロプロピルアミン、トリフルオロメタンスルホン酸、ブタンスルホニル、フェニル、シクロペンチルスルホニル、ペンチルアミド、ジプロピルアミド、N - メチル - N - ブチルアミド、N - プロポキシプロピルアミド、N - ジフルオロシクロヘキシルアミド、テトラヒドロピラニルアミド、トリフルオロエチルアミド、トリフルオロプロピルアミド、トリフルオロブチルアミド、N - トリフルオロエチル - N - メチルアミド、N - トリフルオロプロピル - N - メチルアミド、テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、オキセタニルメトキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ、テトラヒドロピラニルメトキシ、ジオキサニルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、ピロリジニル - カルボニル、チアゾリルメトキシ、メチル - イソオキサゾリルメトキシ、メチル - イミダゾリルメトキシ、ピリジニルメトキシおよびピラジニルメトキシから選択される。

【0024】

本発明の他の実施態様において、 R_1 および R_2 は共にピリジニルである。本発明の一実施態様において、 R_1 および R_2 は共にピリミジニルである。一実施態様において、 R_1 はピリジニルであり、そして R_2 はピリミジニルである。さらなる実施態様において、 R_1 はピリミジニルであり、そして R_2 はピリジニルである。なおさらなる実施態様において、 R_1 はピリジ

ニルであり、そして R_2 はフェニルである。一実施態様において、 R_1 はピラゾリルであり、そして R_2 はフェニルである。

さらなる実施態様において、 X は O である式Iの化合物に関する。

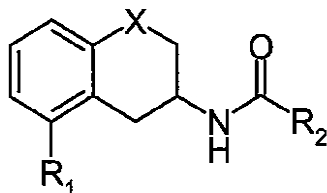
一実施態様において、 X は CH_2 である式Iの化合物に関する。

誤解を避けるために、本発明は、上で定義されたような式Iの範囲内に属する化合物の任意の1つに関する。

【0025】

本発明の他の実施態様は式(Ia)

【化2】



(Ia)

10

[式中、 X は O または CH_2 であり；

R_1 はピペラジニルまたはピペリジニル以外の芳香族または非芳香族複素環式環であり、この複素環式環は R_{11} 、 R_{12} および/または R_{13} で一、二または三置換されていてもよく；

ここで R_{11} 、 R_{12} および/または R_{13} は

C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルコキシ、ハロゲン、 $(CH_2)_{0-6}CN$ 、 OH 、 C_{1-6} アルコキシ、 $NR_{20}R_{21}$ 、 $O_{0-1}(CH_2)_{0-6}CF_3$ 、 $O_{0-1}(CH_2)_{0-6}CHF_2$ 、 $O_{0-1}(CH_2)_{0-6}CH_2F$ 、 $O_{0-1}(CH_2)_{0-6}CH(CF_3)_2$ 、 $O_{0-1}(CH_2)_{0-6}CH(CF_3)_2$ 、 $O_{0-1}(CH_2)_{0-6}CH(CF_3)_2$ 、 $SO_2(CH_2)_{0-6}CH_3$ 、 $SO_3(CH_2)_{0-6}CH_3$ 、 SO_3CF_3 、 $SO_2NR_{20}R_{21}$ 、フェニル、フェニル- C_{1-6} アルキル、フェノキシ、 C_{1-6} アルキルフェニル、 C_{1-6} アルコキシフェニル、 C_{1-6} ハロアルコキシフェニル、 C_{1-6} ハロアルキルフェニルであり；

20

【0026】

R_2 は場合により N 、 O および S から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する芳香族または非芳香族環Aであり、該環は1または2個の他の芳香族または非芳香族環Bおよび/またはCと縮合していてもよく、該1または2個の環Bおよび/またはCは場合により N 、 O および S から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有し、この1または複数個の環A、Bおよび/またはCは R_{14} 、 R_{15} および/または R_{16} で一、二または三置換されていてもよく；

30

ここで R_{14} 、 R_{15} および/または R_{16} は独立して C_{1-6} アルキル； C_{3-6} シクロアルキル； C_{3-6} シクロアルコキシ； C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ；ハロゲン； $(CH_2)_{0-6}CN$ ； OH ； C_{1-6} アルコキシ； $NR_{20}R_{21}$ ； $O_{0-1}(CH_2)_{0-6}CF_3$ ； $O_{0-1}(CH_2)_{0-6}CHF_2$ ； $O_{0-1}(CH_2)_{0-6}CH_2F$ ； $O_{0-1}(CH_2)_{0-6}CH(CF_3)_2$ ； $O_{0-1}(CH_2)_{0-6}CH(CF_3)_2$ ； $O_{0-1}(CH_2)_{0-6}CH(CF_3)_2$ ； $SO_2(CH_2)_{0-6}CH_3$ ； $SO_3(CH_2)_{0-6}CH_3$ ； SO_3CF_3 ； $SO_2NR_{20}R_{21}$ ；フェニル；フェニル- C_{1-6} アルキル；フェノキシ； C_{1-6} アルキルフェニル； C_{1-6} アルコキシフェニル； C_{1-6} ハロアルコキシフェニル； C_{1-6} ハロアルキルフェニル； N 、 O および S から選択される1または2個のヘテロ原子を含有し、ここで1または複数の置換基は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル- C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_mOR_{23}$ および COR_{22} から選択される、場合により置換される複素環式環； N 、 O および S から選択される1または2個のヘテロ原子を含有し、ここで1または複数の置換基は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニル- C_{1-6} アルキルから選択される、場合により置換されるヘテロ芳香族環；または COR_{22} であり；

40

【0027】

ここで R_{20} は H 、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R_{21} は H 、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R_{22} は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 、 $NR_{20}R_{21}$ 、フェニル、 N 、 O および S から選択される1または2個のヘテロ原子を含有するヘテロ芳香族環、または N 、 O および S から選択される1または2個のヘテロ原子を含有する複素環式環であり；そして

R_{23} は H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたはフェニル- C_{1-6} アルキルである]を

50

有する化合物およびその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0028】

誤解を避けるために、本明細書において基が「前で定義された」または「上で定義された」なる表現で限定される場合、該基は最初に現れる最も広い定義とその基に関する他の定義すべてを包含することを、当然のことと理解すべきである。

誤解を避けるために、本明細書において「C₁₋₆」は、当然ながら1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する炭素基を意味する。

本明細書において、特に断りがなければ、「アルキル」なる用語は直鎖状および分枝鎖状アルキル基の両方を含み、これらに限定されないがメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、ネオ-ペンチル、n-ヘキシルまたはi-ヘキシルを意味する。「C₁₋₄アルキル」なる用語は1~4個の炭素原子を有し、これらに限定されないがメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピルまたはt-ブチルを意味する。C₀₋₄アルキルの「C₀」なる用語は炭素原子が存在しない状況の意味する。

本明細書において、特に断りがなければ、「アルケニル」なる用語は少なくとも1個の炭素間の二重結合を有する直鎖状および分枝鎖状アルキル基の両方を含み、これらに限定されないがプロペニル、ブテニルまたはペンテニルであり得る。

本明細書において、特に断りがなければ、「アルキニル」なる用語は少なくとも1個の炭素間の三重結合を有する直鎖状および分枝鎖状アルキル基の両方を含み、これらに限定されないがプロピニル、ブチニルまたはペンチニルであり得る。

「C₃₋₆アルキニルオキシ」なる用語はブチニルオキシを包含する。

特に断りがなければ、「アルコキシ」なる用語は一般式 -O-R(式中、Rは炭化水素基から選択される)の基を意味する。「アルコキシ」なる用語はこれらに限定されないがメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシまたはイソブトキシを含み得る。「C₁₋₄アルコキシアルコキシ」なる用語はこれらに限定されないがメトキシメトキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシメトキシ、プロポキシエトキシおよびプロポキシプロポキシを含み得る。

【0029】

本明細書において、特に断りがなければ、「シクロアルキル」なる用語は芳香族であってもよい単環式、二環式または架橋炭化水素環系を意味する。「C₁₋₆シクロアルキル」なる用語はこれらに限定されないがシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを含み得、または芳香族の場合はフェニルまたはナフチルであり得る。

「C₁₋₆シクロアルキルオキシ」なる用語はこれらに限定されないがシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシであり得る。「C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ」なる用語はこれらに限定されないがシクロプロピルメトキシ、シクロプロピルエトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルプロポキシまたはシクロヘキシルブトキシであり得る。

【0030】

本明細書において、特に断りがなければ、「ヘテロシクロアルキル」なる用語は独立してO、NまたはSから選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を有する芳香族であってもよい単環式、二環式または架橋炭化水素環系を意味する。「C₁₋₆ヘテロシクロアルキル」なる用語はこれらに限定されないがピロリジニル、ピペリジニル、オキセタニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニルまたはジオキサニルであり得、または芳香族の場合はオキサゾリル、イソオキサゾール、フリル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル、インダゾリル、ピリドニルまたはベンゾチエニルであり得る。また、ヘテロアリールはキノリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、イソキノリニルまたはチアゾリルであってもよい。

「C₁₋₆アルキル - C₃₋₆ヘテロシクロアルキルC₁₋₆アルコキシ」なる用語はこれらに限定

されないがメチル - イミダゾリルメトキシまたはエチル - ピロリジニルメトキシを含み得る。

「ハロ」または「ハロゲン」なる用語はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素基を意味する。

【0031】

本明細書において、特に断りがなければ、「ハロアルキル」なる用語は上で定義されたような1個またはそれ以上のハロゲン原子で置換される上で定義されたようなアルキル基を意味する。「 C_{1-6} ハロアルキル」なる用語はこれらに限定されないがフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチルまたはフルオロクロロメチルを含み得る。

10

【0032】

「 C_{1-3} ハロアルコキシ」なる用語はこれらに限定されないがフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、フルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、ジフルオロプロポキシまたはトリフルオロプロポキシを含み得る。

誤解を避けるために、ハロプロポキシ置換基のプロポキシはフルオロで置換されるn - プロポキシまたはi - プロポキシであり、そのフルオロはプロポキシ炭素鎖のどこにでも存在し、例えば実施例19におけるように末端でトリフルオロにより置換されるn - プロポキシ、または実施例27におけるプロポキシ置換基の両末端で1個のフルオロにより置換されるイソプロポキシなどであり得る。

20

【0033】

「ヒドロキシアルキル」なる用語は1個またはそれ以上のヒドロキシル原子で置換される上で定義されたようなアルキル基を意味し、「 C_{3-6} ヒドロキシアルキル」なる用語はこれらに限定されないがヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ジヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ジヒドロキシブチルまたはヒドロキシペンチルを含み得る。

「アミン」または「アミノ」なる用語は一般式 - NRR' (式中、RおよびR'は独立して水素またはヒドロカルビル基から選択される)の基を意味する。

【0034】

本明細書において、特に断りがなければ、「アルキルアミン」なる用語は窒素原子に結合した上で定義されたような1または2個のアルキル基を有する置換基を意味する。「 C_{1-3} アルキルアミン」なる用語はこれらに限定されないがメチルアミン、ジメチルアミンを含み得る。

30

【0035】

「 C_{1-3} ハロアルキルアミン」なる用語はこれらに限定されないがトリフルオロプロピルアミンを含み得る。

誤解を避けるために、アルキルアミド基は直鎖状または分枝状の炭素鎖で置換されるアミドを含み、上記アルキル基のすべての異性体、例えば実施例111のイソペンチル、実施例112のイソブチル、実施例186のイソプロポキシおよびn - プロピルを含む。

誤解を避けるために、 C_{1-6} ハロアルキルスルホン酸で置換される R_2 基は実施例3におけるようなトリフルオロメチルスルホン酸基を含む。

40

当然ながら、本明細書全体を通して、本発明の化合物の環上の置換基の数および性質は立体的に望ましくない組合せを回避するように選択されることになる。

【0036】

本発明の他の実施態様は、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、

4 - ブトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ベンズアミド、

4 - { [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]カルバモイル } フェニルトリフルオロメタンスルホネート、

50

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 2 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、

N - [(2R) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、

4 - { [(2R) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]カルバモイル } フェニルトリフルオロメタンスルホネート、

5 - メチル - N - [(2R) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2 - フェニル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

10

N - [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、

N - [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、

4 - { [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]カルバモイル } フェニルトリフルオロメタンスルホネート、

N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

20

【 0 0 3 7 】

6 - イソプロポキシ - N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、

6 - (シクロペンチルオキシ) - N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、

2,4 - ジメトキシ - N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ベンズアミド、

5 - メチル - 2 - フェニル - N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

30

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - (シクロペンチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

【 0 0 3 8 】

2,4 - ジメトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ベンズアミド、

40

5 - メチル - 2 - フェニル - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

6 - イソブトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - エトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - (2,2 - ジフルオロエトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル)エトキシ] - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル

50

- 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

【 0 0 3 9 】

2 - (シクロペンチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

6 - (シクロブチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - (シクロプロピルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - イソプロポキシニコチンアミド、

6 - (2,2 - ジフルオロエトキシ) - N - [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、

2 - (シクロペンチルオキシ) - N - [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、および

6 - (ブチルスルホニル) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - クロロ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

2 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

【 0 0 4 0 】

5 - メトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、

5 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(2R) - 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - イソプロポキシニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]キノキサリン - 2 - カルボキサミド、

5 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 5 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ピラジン - 2 - カルボキサミド、

5 - メトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 1,8 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 1,5 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド、

【 0 0 4 1 】

2 - メチル - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 1,6 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 5 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ピラジン - 2 - カルボキサミド、

5 - メトキシ - N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン

10

20

30

40

50

- 3 - イル]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、
 2 - イソブチル - 5 - メチル - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
 6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - ピリミジン - 5 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - ピリミジン - 5 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、
 6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 【 0 0 4 2 】
 N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、
 6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、
 6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - イソプロポキシニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]キノキサリン - 2 - カルボキサミド、
 N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]キノリン - 2 - カルボキサミド、
 【 0 0 4 3 】
 6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - イソプロポキシニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、
 6 - (2,4 - ジメトキシフェニル) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、
 6 - イソプロポキシ - N - [(2S) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、
 N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン -

2 - イル] - 6 - イソプロポキシニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

【 0 0 4 4 】

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

6 - イソプロポキシ - N - [(2R) - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - ピリダジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - ピリダジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

6 - イソプロポキシ - N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、

5 - メトキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

【 0 0 4 5 】

N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 4 - メチル - 2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 4 - メチル - 2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

2 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 4 - メチルピリミジン - 5 - カルボキサミド、

【 0 0 4 6 】

N - [(3S) - 5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

6 - (シクロブチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3 - フルオロプロポキシ)ニコチンアミド、

10

20

30

40

50

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロボキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (3,6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

6 - (3 - フルオロプロボキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

【 0 0 4 7 】

6 - (3 - フルオロプロボキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

2 - イソプロボキシ - N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]イソニコチンアミド、

2 - イソプロボキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]イソニコチンアミド、

6 - (シクロブチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - (シクロブチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

2 - イソプロボキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]イソニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3 - フルオロプロボキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、

【 0 0 4 8 】

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N², N² - ジプロピルピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - (3 - メチルブチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

N² - イソブチル - N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - メチルピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (1,3 - チアゾール - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド、

【 0 0 4 9 】

6 - [(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル)メトキシ] - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メトキシ] - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - (シクロペンチルスルホニル) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ)ニコチンアミド、

6 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ

10

20

30

40

50

- 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメトキシ)ニコチンアミド、
 6 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 6 - (オキセタン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 6 - { [(2R) - 2 - メトキシプロピル]オキシ } - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、
【 0 0 5 0 】
 N⁵ - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N⁵ - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - (2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N⁵ - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - (3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、
 N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 5 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピラジン - 2 - カルボキサミド、
 N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 2 - (2 - メトキシエチル) - 5 - メチル - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
 6 - (オキセタン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
【 0 0 5 1 】
 6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2 - メトキシエトキシ)ニコチンアミド、
 N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン -

- 2 - イル] - 6 - (2 - メトキシエトキシ)ニコチンアミド、
 N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 N - [(2R) - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 N - [(2R) - 8 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 1 - ブチル - N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド、
 N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 1 - ブチル - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド、
 N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 1 - ブチル - N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド、
 【 0 0 5 2 】
 N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
 N - [(2S) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 N - [(2R) - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 N - [(2R) - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、
 N - [(2R) - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド、
 N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、
 N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、
 【 0 0 5 3 】
 6 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメトキシ) - N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、
 6 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシ
ピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

N⁵ - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレ
ン - 2 - イル] - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

6 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イ
ル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3
- イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド、

N² - (4,4 - ジフルオロシクロヘキシル) - N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 -
イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3
- イル] - N² - (4,4,4 - トリフルオロブチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3
- イル] - 2 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]イソニコチンアミド、

N² - メチル - N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H -
クロメン - 3 - イル] - N² - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミ
ド、

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 -
イル] - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

【 0 0 5 4 】

N - { (3S) - 5 - [6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ク
ロメン - 3 - イル } - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イ
ル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメ
ン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 -
イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、

N⁵ - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H -
クロメン - 3 - イル] - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサ
ミド、

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H -
クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド
、

【 0 0 5 5 】

6 - (シクロペンチルスルホニル) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) -
3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イ
ル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 -
イル] - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

6 - (2 - イソプロポキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル)
- 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

6 - (2 - イソプロポキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3
,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド、

N² - (3 - イソプロポキシプロピル) - N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)
- 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

N² - (3 - イソプロポキシプロピル) - N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル
) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 -

10

20

30

40

50

イル] - N² - (4,4,4 - トリフルオロブチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

【 0 0 5 6 】

N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、

N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]イソニコチンアミド、

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - メチル - N² - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

N⁵ - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - メチル - N² - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

【 0 0 5 7 】

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - メチル - N² - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - メチル - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 1 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル) - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド、

N - [(3S) - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、

N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチンアミド、

【 0 0 5 8 】

2 - メトキシ - N,N - ジメチル5 - [(3S) - 3 - ({ [6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]カルボニル } アミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ニコチンアミド、

5 - [(3S) - 3 - { [(6 - イソプロボキシピリジン - 3 - イル)カルボニル]アミノ } - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N - メチルニコチンアミド、

2 - メトキシ - N - メチル - 5 - [(3S) - 3 - ({ [6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]カルボニル } アミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ニコチンアミド、

5 - [(3S) - 3 - { [(6 - イソプロボキシピリジン - 3 - イル)カルボニル]アミノ } - 3,4 -

10

20

30

40

50

ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N,N - ジメチルニコチンアミド、
2 - メトキシ - N,N - ジメチル - 5 - [(3S) - 3 - ({ [6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)
ピリジン - 3 - イル]カルボニル} アミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ニコ
チンアミド、

N,N - ジメチル - 5 - {(3S) - 3 - [({ 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]
ピリジン - 3 - イル} カルボニル)アミノ] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル}ピ
リミジン - 2 - カルボキサミド、

N - {(3S) - 5 - [6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ク
ロメン - 3 - イル} - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド、
6 - (3 - フルオロプロボキシ) - N - {(3S) - 5 - [6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 -
イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル}ニコチンアミド、

N - {(3S) - 5 - [6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ク
ロメン - 3 - イル} - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド、および

N - {(3S) - 5 - [5 - (ヒドロキシメチル)ピラジン - 2 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ク
ロメン - 3 - イル} - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミドか
らなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0059】

誤解を避けるために、本発明は上で述べた特定化合物の任意の1つに関する。

【0060】

本発明は前で定義されたような式IまたはIaの化合物およびその薬学的に許容しうる塩
に関する。薬剤組成物に使用される塩は薬学的に許容しうる塩であるが、他の塩は式Iま
たはIaの化合物の製造において有用であり得る。

適した本発明の化合物の薬学的に許容しうる塩は例えば酸付加塩、例えば無機酸または
有機酸との塩である。さらに、適した本発明の化合物の薬学的に許容しうる塩はアルカリ
金属塩、アルカリ土類金属塩または有機塩基との塩である。他の薬学的に許容しうる塩お
よびこれらの塩の製造法は例えばRemington's Pharmaceutical Sciences (第18版、Mack
Publishing社)に記載されている。

本発明の化合物は溶媒和物、溶媒和含水塩(solvated hydrate)または共結晶(co crystal
I)として存在することもできる。

本発明の化合物は互変異性を示すことがある。すべての互変異性形態およびその混合物
は本発明の範囲内に含まれる。

【0061】

本発明の化合物はまた、1個またはそれ以上の不斉炭素原子を含有することができ、そ
のため 光学異性および/またはジアステレオ異性を示すことがある。ジアステレオマー
は従来の方法を使用して、例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶法により分離するこ
とができる。様々な立体異性体は従来の方法、例えば分別結晶法またはHPLCを使用して本
化合物のラセミ体または他の混合物の分離により単離することができる。別法として、所
望の光学異性体はラセミ化またはエピマー化を引き起こさない条件下で適切な光学活性の
出発物質を反応させることにより、または例えばホモキラル酸との誘導体化、次いで従来
の手段(例えばHPLC、シリカ上のクロマトグラフィー)によりジアステレオマーエステルを
分離することにより製造することができる。立体異性体はすべて本発明の範囲内に含まれ
る。

本発明の化合物はコンピューターソフトウェア(ACDLabs 8.0または9.0/Name(IUPAC))を
使用して命名している。

【0062】

方法

本発明の他の目的は一般式IまたはIaの化合物およびその塩を製造するための方法(a)、
(b)、(c)、(d)または(e)に関する。

(a) 式IIIの化合物のようなアシル化剤による式IIの化合物のアシル化(式中、ハロはフ
ルオロ、クロロまたはブロモであり、そしてR₁、R₂およびXは式IまたはIaで定義された通

10

20

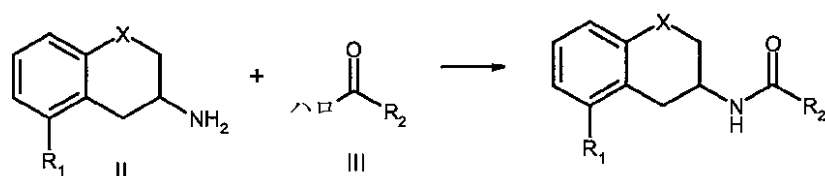
30

40

50

りである)。

【化 3】



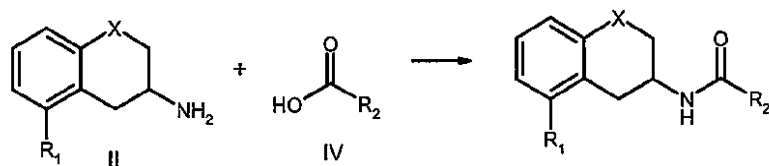
反応は - 20 ~ 還流温度でジクロロメタン、クロロホルム、トルエンまたはアセトニトリルのような適した溶媒中、塩化アシルのような適したアシル化剤を使用し行なうことができる。反応は塩基の存在下で有利に達成される。適した塩基は、有機アミン塩基、例えばピリジン、2,6 - ルチジン、コリジン、トリエチルアミン、モルホリン、N - メチルモルホリン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エンもしくはテトラメチルグアニジン、またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属炭酸塩、もしくは水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムであり得る。反応は4 - ジメチルアミノピリジンの存在下で促進される。

10

【 0 0 6 3】

(b) 適したカルボン酸IVによる式IIの化合物のアシル化(式中、 R_1 、 R_2 およびXは式IまたはIaで定義された通りである)。

【化 4】



20

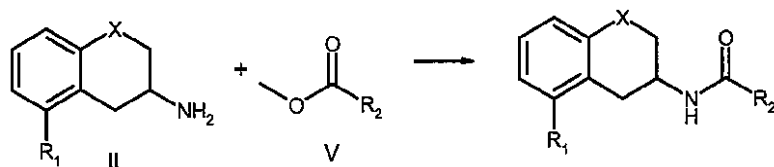
変換は2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1,1,3,3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートまたはN,N' - カルボニルジイミダゾールのような適した活性化剤をトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンのような適した塩基と共に使用し行なうことができる。反応は - 20 ~ 還流温度でジメチルホルムアミド、アセトニトリルまたはジクロロメタンのような適当な溶媒中に行なうことができる。

30

【 0 0 6 4】

(c) 適したカルボン酸エステルVによる式IIの化合物のアシル化(式中、 R_1 、 R_2 およびXは式IまたはIaで定義された通りである)。

【化 5】



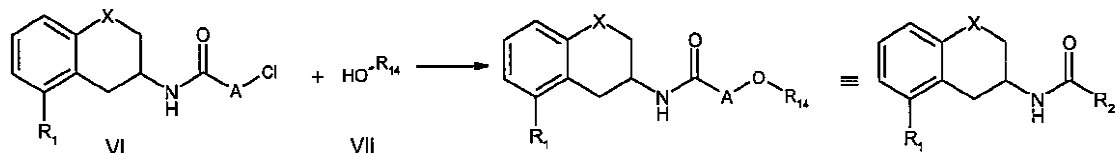
変換はトルエン、ジクロロメタンまたはジクロロエタンのような適した溶媒中、トリメチルアルミニウムのような適した活性化剤を使用して0 ~ 80 の温度で行なうことができる。

40

【 0 0 6 5】

d) 適したアルコールVIIを強塩基の存在下で使用する式VI(式中、Aはピリミジンまたはピラジン環である)の塩素化複素環のアルコキシ化(式中、 R_1 、 R_2 、 R_{14} およびXは式IまたはIaで定義された通りである)。

【化 6】



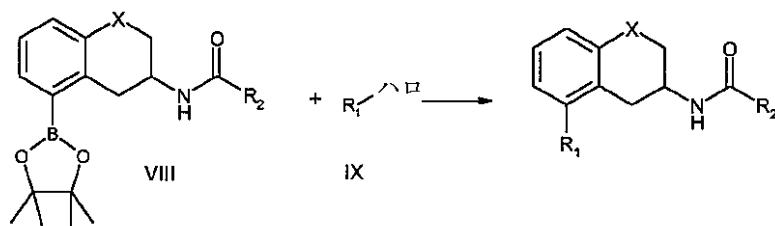
変換はテトラヒドロフランまたはN,N-ジメチルホルムアミドのような適した極性非プロトン性有機溶媒中、カリウムt-ブトキシドまたは水素化ナトリウムのような適当な強塩基を使用して0～65℃の温度で行なうことができる。

【0066】

10

e) ハロゲンがブロモまたはクロロである適したハロピリジン、ハロピリミジンまたはハロピラジンIXとのクロマン-またはテトラリン-ホウ酸塩VIIIのアリール化(Suzuki交差カップリング反応)(式中、R₁、R₂およびXは式IまたはIaで定義された通りである)。

【化 7】



20

変換は1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体またはジクロロ[1,1'-ビス(ジ-t-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)のような適切なパラジウム触媒および炭酸カリウムまたはリン酸カリウムのような無機塩基を使用して行なうことができる。反応は、場合によりマイクロ波合成器において、イソプロパノールまたはジオキサンのような適切な溶媒中80～150℃の温度で行なうことができ、溶媒は水を含んでもよい。

【0067】

30

官能基の保護および脱保護は前記反応工程の前に行なうことができる。保護基は当業者によく知られている方法および後述の方法に従って除去することができる。

保護基の使用はJ.W.F. McOmie編の"Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press(1973年)およびT.W. Greene & P.G.M. Wutsの"Protective Groups in Organic Synthesis", 第3版, Wiley-Interscience(1999年)に詳しく記載されている。

【0068】

40

当業者ならば、代替として、また時にはより好都合な方法で本発明の化合物を得るために、個々の本明細書記載の方法工程は異なる順序で行なうことができ、そして/または個々の反応は全経路のいろいろな段階で行なうことができる(すなわち、置換基は上述の特定の反応に関連する様々な中間体に加えることができ、そして/または化学変換はそれらに対して行なうことができる)。これはとりわけ特定の基質に存在する他の官能基の性質、主要な中間体の利用可能性および(もしあれば)採用しようとする保護基の戦略に依存する。明らかに、含まれる化学構造のタイプは前記合成工程で使用される試薬の選択、使用される保護基の必要性および種類、並びに合成を行なう順序に影響を与える。

【0069】

当業者には当然のことながら、最終の脱保護段階の前に製造することができる式Iの化合物の特定の保護誘導体は、薬理活性そのものを持たないが、それらは非経口的または経口的に投与することができ、その後体内で代謝されて薬理的に活性な本発明の化合物を生成する。したがって、そのような誘導体は「プロドラッグ」と言うことができる。さらに、特定の式Iの化合物は他の式Iの化合物のプロドラッグとして作用することができる。

式Iの化合物のプロドラッグはすべて本発明の範囲内に包含される。

【0070】

50

中間体

本発明の他の実施態様は

(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロ
メタンスルホネート、

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン、

(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン、

(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリジン - 3 - イルクロマン - 3 - アミン、

(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イルクロマン - 3 - アミン、

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリジン - 2 - イルクロマン - 3 - アミン、

(3S) - 5 - ピリジン - 2 - イルクロマン - 3 - アミン、

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テト
ラヒドロナフタレン - 2 - アミン、

(2R) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン
- 2 - アミン、

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 -
テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、

(2R) - 8 - (3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタ
レン - 2 - アミン、

(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタ
レン - 2 - アミン、

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 -
イル)クロマン - 3 - アミン、

(3S) - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3
- アミン、

[(7R) - 7 - (ジベンジルアミノ) - 5,6,7,8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ボロン
酸、

【 0 0 7 1 】

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 -
イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、

(3S) - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、

(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、

(3S) - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、

(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、

(3S) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、

{ 5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ピリジ
ン - 2 - イル } メタノール、

{ 5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ピリジン - 2 - イル
} メタノール、

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、

(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン
- 3 - アミン、

(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル)クロマン - 3

10

20

30

40

50

- アミン、
- (3S) - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - N,N - ジメチルニコチンアミド、
- 5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メ
- トキシ - N,N - ジメチルニコチンアミド、
- 5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N,N -
- ジメチルニコチンアミド、
- 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - N - メチルニコチンアミド、
- 5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メ
- トキシ - N - メチルニコチンアミド、
- 5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N - メ
- チルニコチンアミド、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリミジン - 5 - イルクロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - ピリミジン - 5 - イルクロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン
- 、
- (3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 -
- アミン、
- (3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン
- 、
- (3S) - 5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- 5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - N,N -
- ジメチルピリミジン - 2 - カルボキサミド、
- 5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - N,N - ジメチルピリ
- ミジン - 2 - カルボキサミド、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリダジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - ピリダジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (3,6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル)クロマン - 3 - ア
- ミン、
- (3S) - 5 - (3,6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン
- 、
- (3S) - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン、
- (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イルクロマン - 3 - アミン
- 、
- (3S) - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イルクロマン - 3 - アミン、
- (2R) - 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 -
- アミン、
- 【 0 0 7 2 】
- (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒド
- ロナフタレン - 2 - アミン、
- (2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 -

アミン、

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロ
ナフタレン - 2 - アミン、

(2R) - 8 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - ア
ミン、

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン
- 2 - アミン、

(2R) - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン、

(2S) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒ
ドロナフタレン - 2 - アミン、

(2S) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2
- アミン、

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒ
ドロナフタレン - 2 - アミン、

(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2
- アミン、

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒド
ロナフタレン - 2 - アミン、

(2R) - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 -
アミン、

(5 - クロロピラジン - 2 - イル)メタノール、

6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチン酸、

6 - (ブチルチオ)ニコチン酸、

メチル 6 - (ブチルスルホニル)ニコチネート、

6 - イソブトキシニコチン酸、

6 - (2,2 - ジフルオロエトキシ)ニコチン酸、

6 - [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル)エトキシ]ニコチン酸、

2 - (シクロペンチルオキシ)ピリミジン - 5 - カルボン酸、

6 - (シクロブチルオキシ)ニコチン酸、

6 - (シクロプロピルメトキシ)ニコチン酸、

2 - イソプロポキシピリミジン - 5 - カルボン酸、

6 - (3 - フルオロプロポキシ)ニコチン酸、

5 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ピラジン - 2 - カルボン酸、

6 - (ジプロピルカルバモイル)ニコチン酸、

6 - [(3 - メチルブチル)カルバモイル]ニコチン酸、

6 - [イソブチル(メチル)カルバモイル]ニコチン酸、

メチル 6 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチネート、

6 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチン酸、

6 - [メチル(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチン酸、

メチル 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル]ニコチネート、

メチル 6 - [メチル(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル]ニコチネート、

6 - [メチル(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル]ニコチン酸、

6 - [(4,4 - ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル]ニコチン酸、

6 - [(4,4,4 - トリフルオロブチル)カルバモイル]ニコチン酸、

6 - (1,3 - チアゾール - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、

6 - [(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル)メトキシ]ニコチン酸、

6 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メトキシ]ニコチン酸、

6 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、

6 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ)ニコチン酸、

6 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、

10

20

30

40

50

【 0 0 7 3 】

6 - (シクロペンチルスルホニル)ニコチン酸、
 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - (オキセタン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチン酸、
 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ニコチン酸、
 6 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメトキシ)ニコチン酸、
 6 - { [(2S) - 2 - メトキシプロピル]オキシ } ニコチン酸、
 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチン酸、
 6 - (2 - イソプロポキシエトキシ)ニコチン酸、
 5 - プロモ - N - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリミジン - 2 - アミン、
 2 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボン酸、
 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチン酸、
 2 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]イソニコチン酸、
 1 - ブチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸、
 2 - オキソ - 1 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル) - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボ
 ン酸、

10

エチル2 - イソブチル - 5 - メチル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート
 エチル2 - (2 - メトキシエチル) - 5 - メチル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキ
 シレートおよび

20

メチル6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルカルバモイル)ニコチネートからなる群
 より選択される化合物に関する。

他の実施態様は本発明の化合物の製造における中間体としてのこれらの化合物の使用に
 関する。

【 0 0 7 4 】

医学的用途

本発明の化合物は例えば下記の試験で証明されるように電位依存性ナトリウムチャネル
 を阻害する活性、特にNav1.7を遮断する活性を示す。本発明は任意のナトリウムチャ
 ネルを阻害する式IまたはIaの化合物に関する。

30

薬理的または遺伝子学的ツールによる電位依存性ナトリウムチャネルの調節は、幾
 つかの疾患モデルにおいて異なる電位依存性ナトリウムチャネルの中心的な役割を示し
 ている。

【 0 0 7 5 】

最新の分子生物学的手法を通してNav1.8を発現するDRGニューロンにおけるNav1.7の機
 能発現を排除するマウス系統が生成されている(Proceedings of the National Academy o
 f Sciences, USA, 101(34), 12706 ~ 12711(2004年))。このマウス系統は幾つかの疼痛行
 動モデルにおいて大幅に減少した疼痛反応を示す。同様に、野生型マウスの一次求心性神
 経におけるNav1.7のヘルペスベクター仲介ノックダウンは炎症性痛覚過敏の減少をもたら
 す(Human Gene Therapy, 16(2), 271 ~ 277(2005年))。

40

【 0 0 7 6 】

NaVチャネルのアンタゴニストは急性および慢性の侵害受容性疼痛、内臓痛、炎症性
 疼痛、中枢性および末梢性の神経因性疼痛を含む様々な症状を治療するのに有用であるこ
 とが示されている。さらに詳しくは、NaV活性の調節剤は局所麻酔薬を含む麻酔薬 (Pain,
 87(1), 7 ~ 17(2000年))、神経因性疼痛軽減剤(European Journal of Pain, 6(Supplemen
 t 1), 61 ~ 68(2002年))、急性疼痛軽減剤(The Cochrane Database of Systematic Review
 s, 3(2005年))、慢性疼痛軽減剤(Pharmacotherapy, 21(9), 1070 ~ 1081(2001年))、炎症
 性疼痛軽減剤(Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 96(14), 7645
 ~ 7649)(1999年)、頭痛軽減剤(Headache, 41(Supplement 1), S25 ~ S32(2001年))として

50

現在使用されているか、または臨床試験を受けている。

【0077】

このように、本発明の化合物は、電位依存性ナトリウムチャンネルの阻害により効果があるまたは促進される状態、特に疼痛、例えばこれらに限定されないが、広範痛、限局性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、中枢性疼痛、中枢性および末梢性の神経因性疼痛、中枢性および末梢性の神経原性疼痛、中枢性および末梢性の神経痛、腰痛、術後疼痛、内臓痛、骨盤痛、異痛、有痛性知覚脱失、灼熱痛、感覚異常、線維筋痛、痛覚過敏、知覚過敏、痛覚異常過敏、虚血性疼痛、坐骨神経痛、これに限定されないが間質性膀胱炎を含む膀胱炎に関連する疼痛、多発性硬化症に関連する疼痛、関節炎に関連する疼痛、骨関節炎に関連する疼痛、関節リウマチに関連する疼痛およびガンに関連する疼痛を含む急性および慢性の疼痛性疾患の予防および治療において有用であることが期待される。

10

【0078】

本発明の化合物で治療することができる他の適応症は片頭痛、掻痒、線維筋痛、耳鳴およびてんかんであるが、これらに限定されない。

本発明の化合物は単独で、または他の化合物、特に治療的に活性な化合物と組合わせて投与することができる。

本発明の化合物は例えば1つまたはそれ以上の次の治療的に活性な化合物と組合わせることができる：

プロトンポンプ阻害剤、例えばオメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール(tentorprazole)、パントプラゾール、エソメプラゾール、レバプラザンまたはソルプラザン。

20

【0079】

したがって、本発明の一実施態様は式(I)または(Ia)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、もしくは生体内で加水分解可能なエステル、その溶媒和物、溶媒和含水塩、水和物もしくは共結晶、または式(I)または(Ia)の化合物を含有する薬剤組成物または製剤が下記から選択される他の薬学的に活性な化合物(複数可)と併用して、同時に、連続してまたは別々に投与される組合せに関する：

(i) 抗うつ剤、例えばアゴメラチン、アミトリプチリン、アモキサピン、プロピオン、シタロプラム、クロミブラミン、デシブラミン、ドキセチン、デュロキセチン、エルザソナン、エスシタロプラム、フルボキサミン、フルオキセチン、ゲピロン、イミブラミン、イブサピロン、マプロチリン、ノルトリプチリン、ネファゾドン、パロキセチン、フェネルジン、プロトリプチリン、ラメルテオン、レボキセチン、ロバルゾタン、セルトラリン、シブトラミン、チオニソキセチン、トランシルプロミン(tranylcypromaine)、トラゾドン、トリミブラミン、ベンラファキシン、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

30

(ii) 非定型抗精神病薬、例えばクエチアピンおよびその薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

(iii) 抗精神病薬、例えばアミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、ベンゾイソキシジル(benzisoxidil)、ピフェブルノックス、カルバマゼピン、クロザピン、クロルプロマジン、デベンザピン、ジバルプロエクス、デュロキセチン、エスゾピクロン、ハロペリドール、イロペリドン、ラモトリギン、ロキサピン、メソリダジン、オランザピン、パリペリドン、ペルラピン、ペルフェナジン、フェノチアジン、フェニルブチルピペリジン、ピモジド、プロクロルペラジン、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、スプロクロン、スリクロン、チオリダジン、トリフロペラジン、トリメトジン、バルプロ酸塩(valproate)、バルプロ酸、ゾピクロン、ゾテピン、ジブラシドン、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

40

【0080】

(iv) 抗不安薬、例えばアルネスピロン、アザピロン類、ベンゾジアゼピン類、バルビットール酸類(barbiturates)、例えばアジナゾラム、アルプラゾラム、バレゼパム、ベンタゼパム、プロマゼパム、プロチゾラム、ブスピロン、クロナゼパム、クロラゼパ酸塩(clo

50

razepate)、クロルジアゼポキシド、シブラゼパム、ジアゼパム、ジフェンヒドラミン、エスタゾラム、フェノパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ホサゼパム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、メプロバメート、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、ブラゼパム、クアゼパム、レクラゼパム、トラカゾラート、トレピパム、テマゼパム、トリアゾラム、ウルダゼパム、ゾラゼパム、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

(v) 鎮痙薬、例えばカルバマゼピン、バルプロ酸塩、ラモトリギン(lamotrogine)、ガバペンチン、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

(vi) アルツハイマー病治療薬、例えばドネペジル、メマンチン、タクリン、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

(vii) パーキンソン病治療薬、例えばデプレニル、L-ドーパ、リキップ、ミラベックス；セレギリン(serepine)およびラサギリンのようなMAOB阻害剤、タスマール(Tasmar)のようなcomP阻害剤、A-2阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、NMDAアンタゴニスト、ニコチンアゴニスト、ドーパミンアゴニストおよび神経型一酸化窒素合成酵素阻害剤、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

(viii) 片頭痛治療薬、例えばアルモトリプタン、アマンタジン、プロモクリプチン、ブタルピタール、カベルゴリン、ジクロラルフェナゾン、エレクトリプタン、フロバトリプタン、リスリド、ナラトリプタン、ペルゴリド、プラミペキソール、リザトリプタン、ロピニロール、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ゾミトリプタン、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

(ix) 脳卒中治療薬、例えばアブシキシマブ、アクチパーゼ(actibase)、NXY-059、シチコリン、クロベネチン、デスモテブラーゼ、レピノタン、トラキソプロジル、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

(x) 尿失禁治療薬、例えばダラフェナシン(darafenacin)、フラボキサート(falvoxate)、オキシブチニン、プロピベリン、ロバルゾタン、ソリフェナシン、トルテロジン、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

(xi) 神経因性疼痛治療薬、例えばガバペンチン、リドダーム(lidoderm)、プレガバリン(pregabrin)、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

(xii) 侵害受容性疼痛治療薬、例えばセレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ジクロフェナク、ロキソプロフェン、ナプロキセン、パラセタモール、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

(xiii) GABA_B調節剤、例えばバクロフェン、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

(xiv) グルタミン酸受容体拮抗薬、並びにその等価体、薬学的に活性な塩および1つまたは複数の代謝物。

(xv) 不眠症治療薬、例えばアゴメラチン、アロバルピタール、アロニミド、アモバルピタール、ベンゾクタミン、ブタバルピタール、カプリド、クロラル、クロペリドン、クロレタート(clorethate)、デクスラモール(dexclamol)、エスクロルピノール、エトミデート、グルテチミド、ハラゼパム、ヒドロキシジン、メクロクアロン、メラトニン、メホバルピタール、メタクアロン、ミダフルル、ニソバマート、ペントバルピタール、フェノバルピタール、プロボフォール、ラメルテオン、ロレタミド、トリクロホス、セコバルピタール、ザレプロン、ゾルピデム、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

(xvi) 気分安定剤、例えばカルバマゼピン、ジバルプロエクス、ガバペンチン、ラモトリギン、リチウム、オランザピン、クエチアピン、バルプロ酸塩、バルプロ酸、ペラバミ

10

20

30

40

50

ル、並びにそれらの等価体、薬学的に活性な1つまたは複数の異性体および1つまたは複数の代謝物。

【0081】

このような組合わせ薬剤は本発明の化合物を本明細書で開示された投与量範囲内で、また他の薬学的に活性な1つまたは複数の化合物を治療的に活性な投与量範囲および/または公開文献に記載の投与量で使用する。

【0082】

本発明の一実施態様は、治療に使用するための、上で定義されたような式IもしくはIaの化合物、または上で挙げられた任意の特定化合物、またはその薬学的に許容しうる塩、またはこれらの化合物について挙げられる任意の特定塩に関する。

10

他の実施態様は、疼痛を治療するための薬剤の製造における上で定義されたような式IもしくはIaの化合物、または上で挙げられた任意の特定化合物、またはその薬学的に許容しうる塩、またはこれらの化合物について挙げられる任意の特定塩の使用に関する。

さらなる実施態様は、急性もしくは慢性の侵害受容性疼痛、内臓痛、炎症性疼痛および/または中枢性もしくは末梢性の神経因性疼痛を治療するための薬剤の製造における上で定義されたような式IもしくはIaの化合物、または上で挙げられた任意の特定化合物、またはその薬学的に許容しうる塩、またはこれらの化合物について挙げられる任意の特定塩の使用に関する。

【0083】

一実施態様は治療的に有効な量の上で定義されたような式IもしくはIaの化合物、または上で挙げられた任意の特定化合物、またはその薬学的に許容しうる塩、またはこれらの化合物について挙げられる任意の特定塩、または該化合物を含有する医薬組成物を、疼痛、もしくは急性もしくは慢性の侵害受容性疼痛、内臓痛、炎症性疼痛、および/もしくは中枢性もしくは末梢性の神経因性疼痛に罹患している、またはそのリスクがある患者に投与することからなる該疾患の治療法に関する。

20

活性成分として上で定義されたような式IもしくはIaの化合物、または上で挙げられた任意の特定化合物、またはその薬学的に許容しうる塩、またはこれらの化合物について挙げられる任意の特定塩、または該化合物を含有する医薬組成物を含有する、疼痛、または急性もしくは慢性の侵害受容性疼痛、内臓痛、炎症性疼痛、および/または中枢性もしくは末梢性の神経因性疼痛の治療剤。

30

【0084】

医薬組成物

本発明の化合物は通常、経口的、皮下的、静脈内の、動脈内の、経皮的、鼻腔内の、吸入により、または他の非経口経路により、活性成分を遊離塩基もしくは非毒性の有機酸もしくは無機酸の付加塩として含有する薬剤の形態、または薬学的に許容しうる投与形態で投与することができる。治療しようとする疾患および患者や投与経路に応じて、組成物はいろいろな投与量で投与することができる。

【0085】

一実施態様は活性成分として治療的に有効な量の上で定義されたような式IまたはIaの化合物を1つまたはそれ以上の薬学的に許容しうる希釈剤、賦形剤および/または不活性担体と一緒に含有する薬剤組成物に関する。

40

他の実施態様は疼痛、または急性もしくは慢性の侵害受容性疼痛、内臓痛、炎症性疼痛、および/もしくは中枢性もしくは末梢性の神経因性疼痛の治療に使用するための前記薬剤組成物に関する。

【0086】

ヒトの治療的処置において適した本発明の化合物の1日量は、経口投与では約0.005~25.0mg/kg体重であり、非経口投与では約0.005~10.0mg/kg体重である。ヒトの治療的処置における本発明の化合物の1日量の範囲の例は経口投与で約0.005~10.0mg/kg体重であり、非経口投与で約0.005~5.0mg/kg体重である。

【0087】

50

本発明の化合物はまた、先行技術で公知の化合物よりも有効であり、より毒性が少なく、より広範囲の活性を示し、より強力であり、より長く作用し、生ずる副作用がより少なく、より容易に吸収され、またはそれらを超える他の有用な薬理学的特性を持つという利点を有し得る。

本発明を次の実施例により詳しく説明する。

【実施例】

【0088】

一般法

使用した出発物質は商業的供給元より入手可能であったか、または文献記載の方法に従って製造した。質量スペクトルは次の機器を使用して記録した：

A) Waters Alliance 2795 HPLC、Waters PDA 2996ダイオードアレイ検出器、Sedex 85 ELS検出器およびZQシングル四重極質量分析計で構成されるLC - MSシステム。質量分析計は陽イオンまたは陰イオンモードで操作するエレクトロスプレーイオン源(ES)を備えている。キャピラリー電圧を3.2kVに、コーン電圧を30Vにそれぞれ設定した。質量分析計は0.3秒のスキャン時間でm/z 100 ~ 700をスキャンした。ダイオードアレイ検出器は200 ~ 400nmをスキャンした。ELS検出器の温度を40 に調整し、圧力を1.9バールに設定した。分離はX - Terra MS C8、3.0mm x 50mm、3.5 μm(Waters)において1ml/分の流速で行なった。100%A(A : 5%アセトニトリル中の10mM酢酸アンモニウム、または5%アセトニトリル中の8mMギ酸)で開始し、100%B(B : アセトニトリル)で終了する直線グラジエントを適用した。カラムオープン温度を40 に設定した。

【0089】

B) Watersサンプルマネージャ2777C、Waters 1525 μバイナリポンプ、Waters 1500 カラムオープン、Waters ZQ シングル四重極質量分析計、Waters PDA 2996ダイオードアレイ検出器およびSedex 85 ELS検出器で構成されるLC - MSシステム。質量分析計はさらに大気圧光イオン化(APPI)装置を備えた大気圧化学イオン化(APCI)イオン源を有する。質量分析計は正イオンモードでAPCIおよびAPPIモードを切り替えながらスキャンした。質量範囲は0.3秒のスキャン時間を使用してm/z 120 ~ 800に設定した。APPIリペラー電圧およびAPCIコロナ電流をそれぞれ0.86kVおよび0.80 μAに設定した。さらに、APCIおよびAPPIモードの両方について脱溶媒温度(300)、脱溶媒ガス(400L/時)およびコーンガス(5L/時)を一定にした。分離はGemini C18カラム、3.0mm x 50mm、3 μm(Phenomenex)を使用して1 ml/分の流速で行なった。100%A(A : 5%メタノール中の10mM酢酸アンモニウム)で開始し、100%B(メタノール)で終了する直線グラジエントを使用した。カラムオープン温度を40 に設定した。

【0090】

C) Waters Alliance 2795 HPLCおよび120 で操作するWaters Micromass ZQ検出器で構成されるLC - MSシステム。質量分析計は正イオンまたは負イオンモードで操作するエレクトロスプレーイオン源(ESI)を有する。質量分析計は0.3秒のスキャン時間でm/z 100 ~ 1000をスキャンした。使用したLC系は75%のアセトニトリルおよび25%の0.1%ギ酸水溶液であった。

【0091】

D) G1322Aマイクロ真空脱ガス装置、G1312Aバイナリポンプ、G1367Aウェルプレートオートサンプラー、G1316Aサーモスタット付きカラムコンパートメント、G1315Cダイオードアレイ検出器および6120、G1978B質量分析計で構成されるAgilent HP1100システム。質量分析計は正イオンおよび負イオンモードで操作する大気圧化学イオン化(APCI)イオン源を有する。APCIコロナ電流を5.0 μAに設定した。キャピラリー電圧を2.0kVに設定した。さらに、脱溶媒温度(350)、脱溶媒ガス(5L/分)。質量分析計はm/z 100 ~ 1000をスキャンした。使用したカラムはGemini C18 3.0 x 50、3 μm(Phenomenex)であり、1.0ml/分の流速で行なった。カラムオープン温度を40 に設定した。ダイオードアレイ検出器は200 ~ 400nmをスキャンした。純度測定法は2または3部からなる：最初に3分間のカラム洗浄を行ない(この部分は任意である)、第2にブランク操作を行ない、最後に試料を分析した。ブ

ランクおよび試料の両方について100%A(A:5%アセトニトリル中の10mM酢酸アンモニウム)で開始し、3.0分後に95%B(B:アセトニトリル)、その後1分間の95%Bで4.0分時に終了する直線グラジエントを使用した。積分を0~4.0分間行なった。ブランク操作を波長220nm、254nm、290nmの試料操作、並びに正イオンおよび負イオンモードの質量分析計のクロマトグラムから引いた。

【0092】

分取用HPLCは次のシステムの1つで操作した：

A) 自動フラクションコレクター(Waters 2767)、グラジエントポンプ(Waters 2525)、カラムスイッチ(Waters CFO)およびPDA(Waters 2996)と組合せたオートサンプラーを有するWaters FractionLynx システム。カラム；共にガードカラムXTerra(登録商標)Prep MS C8 10 μ m 19x10mmカートリッジを有するXTerra(登録商標)Prep MS C8 10 μ m OBD(登録商標)19x300mmまたはXTerra(登録商標)Prep MS C8 10 μ m OBD(登録商標) 30x150mm。100%A(95%のMilliQ水中0.1M酢酸アンモニウムおよび5%アセトニトリル)~100%B(100%アセトニトリル)のグラジエントをLC - 分離に20ml/分の流速で適用した。PDAは210~350nmをスキャンした。UVトリガリングが分画収集を決定した。

10

【0093】

B) Waters Symmetry(登録商標)カラム(C18、5 μ m、100mm x 19mm)を備えたShimadzu SPD-10A UV-vis. - 検出器を有する半分取用Shimadzu LC-8A HPLC。アセトニトリル/MilliQ水中の0.1%トリフルオロ酢酸を使用し、典型的には35%~60%アセトニトリルで20分間グラジエントを操作した。流速：10mL/分。別法として、他のカラムを使用した；Atlantis C18 19 x 100mm、5 μ mカラム。アセトニトリル/MilliQ水中の0.1M酢酸アンモニウムおよび5%アセトニトリルを使用し、0%から35~50%までのアセトニトリルで15分間グラジエントを操作した。流速：15mL/分。

20

【0094】

NMRスペクトルはVarian 400 ATB PFGプローブを備えた400MHzで操作するVarian Mercury Plus 400 NMR分光計；またはプロトンについては400MHz、炭素-13については100MHzで操作するZ-グラジエント付き5mmBBOプローブを備えたVarian Unity+400NMR分光計；またはプロトンについては400MHz、炭素-13については100MHzで操作し、試料注入時にBEST 215液体ハンドラーを使用するZ-グラジエント付き3mmフローインジェクションSEI $^1\text{H}/\text{D}$ - ^{13}C プローブヘッドを備えたBruker av400 NMR分光計；またはプロトンについては400MHz、炭素-13については100MHzで操作するZ-グラジエント付き4核プローブを備えたBruker DPX400 NMR分光計において測定した。次の基準シグナルを使用した：TMS 0.00、あるいは残留溶媒シグナルのDMSO- d_6 2.49、 CD_3OD 3.31または CDCl_3 7.25(特に断りがなければ)。共鳴多重度は一重線、二重線、三重線、四重線、多重線および幅広のピークについてそれぞれs、d、t、q、mおよびbrと示す。

30

【0095】

マイクロ波照射は2450MHzで連続照射するCreator(登録商標)、Initiator(登録商標)またはSmith Synthesizer(登録商標)シングルモードマイクロ波キャビティにおいて行なった。

カラムクロマトグラフィーはMerckシリカゲル60(0.040~0.063mm)を使用して、またはRediSep(登録商標)順相フラッシュカラムを使用するCombi Flash(登録商標)Companion(登録商標)システムを採用して行なった。

40

化合物はAdvanced Chemistry Development社(ACD/Labs；カナダオンタリオ州トロント、www.acdlabs.com、2004)製のACD/命名ソフトウェア・バージョン8.0または9.0を使用して命名した。

回転異性体はスペクトルの解釈の容易さに依存するがスペクトルに示される場合、示されない場合がある。特に断りがなければ、化学シフトは内部標準の溶媒とのppmで示す。

【0096】

反応物質

新規な(下記の合成手順を参照)、商業的に入手できる、または文献記載の次の反応物質

50

を標的化合物(実施例1~213)の製造において使用した。

アミン：

アミン1：(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン

アミン2：(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

アミン3：(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イルクロマン - 3 - アミン

アミン4：(3S) - 5 - ピリジン - 2 - イルクロマン - 3 - アミン

アミン5：(2R) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

アミン6：(2R) - 8 - (3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

アミン7：(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

アミン8：(3S) - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン9：(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン10：(3S) - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン11：(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン12：(3S) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン13：{ 5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ピリジン - 2 - イル } メタノール

アミン14：(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン15：(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン16：(3S) - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン17：5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N,N - ジメチルニコチンアミド

アミン18：5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N - メチルニコチンアミド

アミン19：(3S) - 5 - ピリミジン - 5 - イルクロマン - 3 - アミン

アミン20：(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン21：(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン22：(3S) - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン23：(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン24：(3S) - 5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン25：5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - N,N - ジメチルピリミジン - 2 - カルボキサミド

アミン26：(3S) - 5 - ピリダジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン

アミン27：(3S) - 5 - (3,6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン28：(3S) - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン29：(3S) - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン

アミン30：(3S) - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イルクロマン - 3 - アミン

アミン31：(2R) - 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

アミン32：(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

アミン33：(2R) - 8 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

アミン34：(2R) - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

10

20

30

40

50

アミン35 : (2S) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフ
タレン - 2 - アミン

アミン36 : (2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフ
タレン - 2 - アミン

アミン37 : (2R) - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフ
タレン - 2 - アミン

【 0 0 9 7 】

カルボン酸 :

酸1 : 5 - メチル - 2 - フェニル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸

酸2 : 4 - ブトキシ安息香酸

酸3 : 4 - { [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ } 安息香酸

酸4 : 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチン酸

酸5 : 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチン酸

酸6 : 6 - イソプロポキシニコチン酸

酸7 : 6 - (シクロペンチルオキシ)ニコチン酸

酸8 : 2,4 - ジメトキシ安息香酸

酸9 : 6 - イソブトキシニコチン酸

酸10 : 6 - エトキシニコチン酸

酸11 : 6 - (2,2 - ジフルオロエトキシ)ニコチン酸

酸12 : 6 - [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル)エトキシ]ニコチン酸

酸13 : 2 - (シクロペンチルオキシ)ピリミジン - 5 - カルボン酸

酸14 : 6 - (シクロブチルオキシ)ニコチン酸

酸15 : 6 - (シクロプロピルメトキシ)ニコチン酸

酸16 : 6 - クロロニコチン酸

酸17 : 2 - イソプロポキシピリミジン - 5 - カルボン酸

酸18 : 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボン酸

酸19 : 6 - (3 - フルオロプロポキシ)ニコチン酸

酸20 : 5 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ピラジン - 2 - カルボン酸

酸21 : 1,8 - ナフチリジン - 2 - カルボン酸

酸22 : 1,5 - ナフチリジン - 2 - カルボン酸

酸23 : 2 - メチル - 1,6 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

酸24 : キノリン - 2 - カルボン酸

酸25 : 4 - メチル - 2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ピリミジン - 5 - カルボン酸

酸26 : 2 - イソプロポキシイソニコチン酸

酸27 : 6 - (ジプロピルカルバモイル)ニコチン酸

酸28 : 6 - [(3 - メチルブチル)カルバモイル]ニコチン酸

酸29 : 6 - [イソブチル(メチル)カルバモイル]ニコチン酸

酸30 : 6 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチン酸

酸31 : 6 - [メチル(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチン酸

酸32 : 6 - [メチル(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル]ニコチン酸

酸33 : 6 - [(4,4 - ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル]ニコチン酸

酸34 : 6 - [(4,4,4 - トリフルオロブチル)カルバモイル]ニコチン酸

酸35 : 6 - [(3 - イソプロポキシプロピル)カルバモイル]ニコチン酸

酸36 : 6 - (1,3 - チアゾール - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸

酸37 : 6 - [(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル)メトキシ]ニコチン酸

酸38 : 6 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メトキシ]ニコチン酸

酸39 : 6 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸

酸40 : 6 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ)ニコチン酸

酸41 : 6 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸

酸42 : 6 - (シクロペンチルスルホニル)ニコチン酸

10

20

30

40

50

- 酸43 : 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸
 酸44 : 6 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸
 酸45 : 6 - (オキセタン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸
 酸46 : 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチン酸
 酸47 : 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ニコチン酸
 酸48 : 6 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸
 酸49 : 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメトキシ)ニコチン酸
 酸50 : 6 - (2 - メトキシエトキシ)ニコチン酸
 酸51 : 6 - { [(2S) - 2 - メトキシプロピル]オキシ } ニコチン酸
 酸52 : 6 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)ニコチン酸 10
 酸53 : 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチン酸
 酸54 : 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチン酸
 酸55 : 6 - (2 - イソプロポキシエトキシ)ニコチン酸
 酸56 : 2 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボン酸
 酸57 : 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチン酸
 酸58 : 2 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]イソニコチン酸
 酸59 : 1 - ブチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸
 酸60 : 2 - オキソ - 1 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル) - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸
 酸61 : 2 - クロロピリミジン - 5 - カルボン酸 20
 酸62 : 6 - (2,4 - ジメトキシフェニル)ピリジン - 3 - カルボン酸
 【 0 0 9 8 】
 塩化アシル :
 塩化4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾイル
 塩化キノキサリン - 2 - カルボニル
 【 0 0 9 9 】
 カルボン酸エステル :
 メチル6 - (ブチルスルホニル)ニコチネート
 エチル2 - イソブチル - 5 - メチル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート
 エチル2 - (2 - メトキシエチル) - 5 - メチル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート 30
 メチル5 - クロロピラジン - 2 - カルボキシレート
 メチル2 - クロロピリミジン - 5 - カルボキシレート
 メチル2 - イソプロポキシ - 4 - メチルピリミジン - 5 - カルボキシレート
 メチル6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)ニコチネート
 メチル6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルカルバモイル)ニコチネート
 メチル6 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチネート
 メチル6 - [(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル]ニコチネート
 【 0 1 0 0 】
 合成の一般法 40
 方法A :
 無水ジクロロメタン中のアミン(1モル当量)およびトリエチルアミン(1.2モル当量)の溶液に酸クロリド(1.2モル当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で5~30分間攪拌し、次いで真空で濃縮した。粗生成物を逆相固定相の分取用HPLC法を使用して精製して標的生成物を得た。
 【 0 1 0 1 】
 方法B1 :
 トリエチルアミン(3モル当量)および2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1,1,3,3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.5モル当量)を無水アセトニトリル中のカルボン酸(1モル当量)の溶液に加え、反応混合物を10分間攪拌した。無水アセ 50

トトリル中のアミン(1モル当量)の溶液を加え、反応混合物を周囲温度で1~20時間撹拌した。揮発物を真空で除去し、粗製残留物を分取用HPLCにより精製した。

【0102】

方法B2:

N,N - ジメチルホルムアミド中のカルボン酸(1モル当量)およびN,N' - カルボニルジイミダゾール(1モル当量)の混合物を50 に30分間加熱した。N,N - ジメチルホルムアミド中のアミン(1モル当量)の溶液を加え、反応混合物を50 で4時間、次に周囲温度で一晩撹拌した。粗製物を分取用HPLCにより精製した。

【0103】

方法C:

ヘキサン中のトリメチルアルミニウム(3モル当量)の2M溶液を窒素雰囲気下で無水ジクロロメタンまたはトルエン中のアミン(1モル当量)の溶液にゆっくりと加えた。反応混合物を周囲温度で30分間撹拌し、次いでカルボン酸エステル(1モル当量)を加えた。反応混合物を40~80 に3~20時間加熱した。気体の発生が止まるまで水または1M塩酸を注意しながら加えた。塩基性のpHに達するまで1M水酸化ナトリウムを加えた。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物を分取用HPLCにより精製した。

【0104】

方法D:

塩素化複素環を方法A~Cに従って合成した。アルコール(1.1モル当量)を0 でテトラヒドロフラン中のカリウムt - ブトキシド(1.1モル当量)の1M溶液に加えた。混合物を0 で5分間撹拌した。塩素化複素環を加え、反応混合物を一晩還流した。混合物をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物を分取用HPLCにより精製した。

【0105】

方法E:

クロマン - またはテトラリン - ボラートを方法A~Cに従って合成した。イソプロパノール中のクロマン - またはテトラリン - ボラート(1モル当量)、2M炭酸カリウム(3モル当量)、置換ハロピリジン、ハロピリミジンまたはハロピラジン(1.2~1.4モル当量)および1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(0.1モル当量)の混合物にマイクロ波合成器中140 で20分間照射した。揮発物を真空で除去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。溶液をセライトパッドを通してろ過し、真空で濃縮した。残留物をヘプタン中の酢酸エチルでグラジエント溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0106】

下記の化合物を方法A、B、C、DまたはEに従って製造した:

[実施例1]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ) - ベンズアミド

表題化合物をアミン1および塩化4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾイルから出発して方法Aに従って合成した; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ppm 8.57 - 8.68 (m, 2H), 7.69 - 7.79 (m, 2H), 7.19 - 7.30 (m, 5H), 6.99 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.62 - 4.71 (m, 1H), 4.23 - 4.32 (m, 2H), 3.12 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H); MS (ESI) m/z 415 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【0107】

[実施例2]

4 - ブトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ベンズアミド

表題化合物をアミン1および酸2から出発して方法B1に従って合成した; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ppm 8.65 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.16 - 7.26 (m, 3H), 6.98 (dd, 1H), 6

10

20

30

40

50

.81 - 6.91 (m, 3H), 6.27 (d, 1H), 4.58 - 4.70 (m, 1H), 4.23 - 4.31 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.09 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 1.69 - 1.83 (m, 2H), 1.43 - 1.55 (m, 2H), 0.98 (t, 3H); MS (ESI) m/z 403 [M + H⁺].

【0108】

[実施例3]

4 - {[(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]カルバモイル}フェニルトリフルオロメタンスルホネート

表題化合物をアミン2および酸3から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 8.65 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.21 - 7.30 (m, 4H), 7.07 (dd, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.41 (br. s., 1H), 2.93 - 3.18 (m, 3H), 2.51 - 2.65 (m, 1H), 2.19 - 2.30 (m, 1H), 1.78 - 1.97 (m, 1H); MS (ESI) m/z 477 [M + H⁺].

10

【0109】

[実施例4]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ) - ベンズアミド

表題化合物をアミン3および塩化4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾイルから出発して方法Aに従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 8.58 (d, 2H) 7.74 (m, 2H) 7.62 (m, 1H) 7.35 (m, 1H) 7.25 (m, 3H) 6.97 (m, 1H) 6.88 (m, 1H) 6.43 (d, 1H) 4.66 (m, 1H) 4.27 (m, 2H) 3.10 (m, 1H) 2.69 (m, 1H); MS (ESI) m/z 415 [M + H⁺].

20

【0110】

[実施例5]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 2 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ) - ベンズアミド

表題化合物をアミン4および塩化4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾイルから出発して方法Aに従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.59 (d, 1H) 7.83 - 7.98 (m, 3H) 7.51 (d, 1H) 7.42 (m, 1H) 7.33 (d, 2H) 7.24 (t, 1H) 6.94 (d, 2H) 4.39 (m, 1H) 4.29 (m, 1H) 4.13 (m, 1H) 2.92 (m, 2H); MS (ESI) m/z 415 [M + H⁺].

【0111】

[実施例6]

N - [(2R) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ) - ベンズアミド

30

表題化合物をアミン5および塩化4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾイルから出発して方法Aに従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.53 (d, 1H) 7.99 (d, 2H) 7.82 (s, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.45 (d, 2H) 7.14 (d, 2H) 7.04 (t, 1H) 4.03 - 4.16 (m, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.04 (dd, 1H) 2.87 - 2.97 (m, 2H) 2.76 (dd, 1H) 2.00 - 2.11 (m, 1H) 1.70 - 1.85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 416 [M + H⁺].

【0112】

[実施例7]

4 - {[(2R) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]カルバモイル}フェニルトリフルオロメタンスルホネート

40

表題化合物をアミン5および酸3から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 7.94 - 8.03 (m, 2H) 7.70 (s, 1H) 7.57 (s, 1H) 7.44 - 7.52 (m, 2H) 7.15 (d, 2H) 7.04 - 7.11 (m, 1H) 4.16 - 4.30 (m, 1H) 3.92 (s, 3H) 3.16 (dd, 1H) 2.98 - 3.07 (m, 2H) 2.79 (dd, 1H) 2.15 - 2.24 (m, 1H) 1.78 - 1.93 (m, 1H); MS (ESI) m/z 480 [M + H⁺].

【0113】

[実施例8]

5 - メチル - N - [(2R) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2 - フェニル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド

50

表題化合物をアミン5および酸1から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.00 - 8.13 (m, 2H) 7.72 (s, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.48 - 7.56 (m, 2H) 7.37 - 7.45 (m, 1H) 7.11 - 7.17 (m, 2H) 7.04 - 7.11 (m, 1H) 4.19 - 4.30 (m, 1H) 3.92 (s, 3H) 3.15 (dd, 1H) 2.97 - 3.06 (m, 2H) 2.87 (dd, 1H) 2.57 (s, 3H) 2.14 - 2.23 (m, 1H) 1.85 - 1.97 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 413 [M + H⁺].

【 0 1 1 4 】

[実施例9]

N - [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ) - ベンズアミド

表題化合物をアミン6および塩化4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾイルから出発して方法Aに従って合成した；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 7.85 - 7.92 (m, 2H) 7.34 (d, 2H) 7.10 - 7.21 (m, 2H) 6.92 (dd, 1H) 4.13 - 4.27 (m, 1H) 2.98 - 3.08 (m, 2H) 2.78 (dd, 1H) 2.47 (dd, 1H) 2.12 - 2.24 (m, 1H) 2.05 (s, 3H) 2.02 (s, 3H) 1.72 - 1.89 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 430 [M + H⁺].

10

【 0 1 1 5 】

[実施例10]

N - [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ) - ベンズアミド

表題化合物をアミン7および塩化4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゾイルから出発して方法Aに従って合成した；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 7.78 (dd, 2H) 7.25 - 7.29 (m, 2H) 7.18 - 7.25 (m, 2H) 6.96 (dd, 1H) 6.01 (d, 1H) 4.35 - 4.47 (m, 1H) 2.94 - 3.15 (m, 2H) 2.87 (td, 1H) 2.30 - 2.41 (m, 1H) 2.26 (s, 2H) 2.23 - 2.29 (m, 1H) 2.21 (s, 1H) 2.11 (s, 1H) 2.07 (s, 2H) 1.72 - 1.87 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 431 [M + H⁺].

20

【 0 1 1 6 】

[実施例11]

4 - { [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]カルバモイル } フェニルトリフルオロメタンスルホネート

表題化合物をアミン7および酸3から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 7.96 (d, 2H) 7.40 - 7.50 (m, 2H) 7.17 - 7.28 (m, 2H) 6.89 - 7.01 (m, 1H) 4.16 - 4.29 (m, 1H) 2.99 - 3.11 (m, 2H) 2.68 - 2.89 (m, 1H) 2.50 (dd, 1H) 2.17 - 2.29 (m, 4H) 2.07 (d, 3H) 1.74 - 1.93 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 495 [M + H⁺].

30

【 0 1 1 7 】

[実施例12]

N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン2および酸4から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.47 - 8.65 (m, 3H) 8.12 (dd, 1H) 7.40 (d, 2H) 7.17 - 7.30 (m, 2H) 7.05 (dd, 1H) 6.94 (d, 1H) 4.85 - 4.97 (m, 2H) 4.09 - 4.26 (m, 1H) 3.00 - 3.10 (m, 2H) 2.91 (dd, 1H) 2.67 - 2.79 (m, 1H) 2.11 - 2.24 (m, 1H) 1.76 - 1.93 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 428 [M + H⁺].

40

【 0 1 1 8 】

[実施例13]

N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン2および酸5から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.42 - 8.68 (m, 3H) 8.05 (d, 1H) 7.39 (d, 2H) 7.17 - 7.30 (m, 2H) 7.05 (d, 1H) 6.82 (d, 1H) 4.57 (t, 2H) 4.10 - 4.25 (m, 1H) 2.99 - 3.10 (m, 2H) 2.90 (dd, 1H) 2.60 - 2.79 (m, 3H) 2.10 - 2.24 (m, 1H) 1.74 - 1.98 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 442 [M + H⁺].

【 0 1 1 9 】

50

[実施例14]

6 - イソプロポキシ - N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン2および酸6から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.43 - 8.64 (m, 3H) 8.01 (dd, 1H) 7.40 (d, 2H) 7.13 - 7.29 (m, 2H) 7.05 (d, 1H) 6.72 (d, 1H) 5.22 - 5.41 (m, 1H) 4.08 - 4.25 (m, 1H) 2.98 - 3.10 (m, 2H) 2.90 (dd, 1H) 2.64 - 2.78 (m, 1H) 2.08 - 2.24 (m, 1H) 1.79 - 1.93 (m, 1H) 1.33 (d, 6H) ; MS (ESI) m/z 388 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 2 0 】

[実施例15]

6 - (シクロペンチルオキシ) - N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン2および酸7から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.48 - 8.61 (m, 3H) 8.02 (dd, 1H) 7.40 (d, 2H) 7.15 - 7.30 (m, 2H) 7.01 - 7.07 (m, 1H) 6.74 (d, 1H) 5.35 - 5.44 (m, 1H) 4.12 - 4.24 (m, 1H) 2.99 - 3.09 (m, 2H) 2.84 - 2.95 (m, 1H) 2.64 - 2.78 (m, 1H) 2.12 - 2.22 (m, 1H) 1.92 - 2.03 (m, 2H) 1.82 - 1.93 (m, 1H) 1.71 - 1.83 (m, 4H) 1.56 - 1.71 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 414 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 2 1 】

[実施例16]

2,4 - ジメトキシ - N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - ベンズアミド

表題化合物をアミン2および酸8から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.57 (br. s., 2H) 8.21 (d, 1H) 7.86 (d, 1H) 7.40 (d, 2H) 7.20 - 7.32 (m, 2H) 7.09 (dd, 1H) 6.55 - 6.67 (m, 2H) 4.25 - 4.39 (m, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.05 (t, 2H) 2.97 (dd, 1H) 2.70 (dd, 1H) 2.08 - 2.21 (m, 1H) 1.88 - 2.05 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 389 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 2 2 】

[実施例17]

5 - メチル - 2 - フェニル - N - [(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド

表題化合物をアミン2および酸1から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.58 (br. s., 2H) 8.06 (d, 2H) 7.51 (t, 2H) 7.33 - 7.47 (m, 3H) 7.19 - 7.29 (m, 2H) 7.06 (dd, 1H) 4.15 - 4.28 (m, 1H) 3.00 - 3.11 (m, 2H) 2.73 - 2.93 (m, 2H) 2.53 (s, 3H) 2.13 - 2.24 (m, 1H) 1.83 - 1.98 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 410 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 2 3 】

[実施例18]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸4から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.50 - 8.61 (m, 3H) 8.10 (dd, 1H) 7.41 - 7.46 (m, 2H) 7.24 (t, 1H) 6.93 (d, 2H) 6.86 (dd, 1H) 4.91 (q, 2H) 4.35 - 4.43 (m, 1H) 4.28 - 4.35 (m, 1H) 4.01 - 4.11 (m, 1H) 2.91 - 3.01 (m, 1H) 2.78 - 2.87 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 430 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 2 4 】

[実施例19]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸5から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz

10

20

30

40

50

, CD₃OD) ppm 8.54 - 8.60 (m, 3H) 8.04 (dd, 1H) 7.38 - 7.45 (m, 2H) 7.23 (t, 1H) 6.93 (d, 1H) 6.85 (dd, 1H) 6.81 (d, 1H) 4.57 (t, 2H) 4.35 - 4.42 (m, 1H) 4.27 - 4.35 (m, 1H) 4.00 - 4.10 (m, 1H) 2.89 - 3.00 (m, 1H) 2.77 - 2.88 (m, 1H) 2.61 - 2.76 (m, 2H); MS (ESI) m/z 444 [M + H⁺].

【 0 1 2 5 】

[実施例20]

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸6から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.59 (br. s., 2H) 8.54 (d, 1H) 8.00 (dd, 1H) 7.44 (d, 2H) 7.24 (t, 1H) 6.94 (d, 1H) 6.86 (dd, 1H) 6.72 (d, 1H) 5.24 - 5.36 (m, 1H) 4.35 - 4.43 (m, 1H) 4.28 - 4.35 (m, 1H) 4.01 - 4.09 (m, 1H) 2.91 - 2.99 (m, 1H) 2.76 - 2.88 (m, 1H) 1.32 (d, 6H); MS (ESI) m/z 390 [M + H⁺].

10

【 0 1 2 6 】

[実施例21]

6 - (シクロペンチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸7から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.58 (d, 2H) 8.54 (d, 1H) 8.00 (dd, 1H) 7.44 (d, 2H) 7.24 (t, 1H) 6.94 (d, 1H) 6.86 (dd, 1H) 6.74 (d, 1H) 5.37 - 5.43 (m, 1H) 4.35 - 4.43 (m, 1H) 4.30 - 4.35 (m, 1H) 4.01 - 4.08 (m, 1H) 2.90 - 2.99 (m, 1H) 2.78 - 2.87 (m, 1H) 1.90 - 2.03 (m, 2H) 1.71 - 1.84 (m, 4H) 1.55 - 1.70 (m, 2H); MS (ESI) m/z 416 [M + H⁺].

20

【 0 1 2 7 】

[実施例22]

2,4 - ジメトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ベンズアミド

表題化合物をアミン1および酸8から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.57 (d, 2H) 7.89 (d, 1H) 7.41 (d, 2H) 7.28 (t, 1H) 6.99 (d, 1H) 6.89 (d, 1H) 6.57 - 6.64 (m, 1H) 6.55 (s, 1H) 4.43 - 4.54 (m, 1H) 4.18 - 4.32 (m, 2H) 3.82 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.11 (dd, 1H) 2.69 (dd, 1H); MS (ESI) m/z 391 [M + H⁺].

30

【 0 1 2 8 】

[実施例23]

5 - メチル - 2 - フェニル - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド

表題化合物をアミン1および酸1から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.60 (d, 2H) 8.05 (d, 2H) 7.52 (t, 2H) 7.45 - 7.48 (m, 2H) 7.38 - 7.45 (m, 1H) 7.27 (t, 1H) 6.98 (d, 1H) 6.89 (d, 1H) 4.42 - 4.50 (m, 1H) 4.36 (dd, 1H) 4.09 - 4.16 (m, 1H) 2.88 - 3.01 (m, 2H) 2.56 (s, 3H); MS (ESI) m/z 412 [M + H⁺].

40

【 0 1 2 9 】

[実施例24]

6 - イソブトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸9から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.59 (br. s., 2H) 8.55 (d, 1H) 8.03 (dd, 1H) 7.45 (d, 2H) 7.24 (t, 1H) 6.94 (d, 1H) 6.86 (dd, 1H) 6.80 (d, 1H) 4.35 - 4.45 (m, 1H) 4.25 - 4.35 (m, 1H) 4.02 - 4.13 (m, 3H) 2.90 - 3.02 (m, 1H) 2.76 - 2.89 (m, 1H) 2.02 - 2.14 (m, 1H) 0.96 - 1.05 (m, 6H); MS (ESI) m/z 404 [M + H⁺].

50

【 0 1 3 0 】

[実施例25]

6 - エトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸10から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.58 (br. s., 2H) 8.54 (d, 1H) 8.02 (dd, 1H) 7.44 (d, 2H) 7.23 (t, 1H) 6.93 (d, 1H) 6.85 (dd, 1H) 6.77 (d, 1H) 4.28 - 4.42 (m, 4H) 4.00 - 4.08 (m, 1H) 2.90 - 2.99 (m, 1H) 2.78 - 2.88 (m, 1H) 1.37 (t, 3H) ; MS (ESI) m/z 376 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 3 1 】

[実施例26]

6 - (2,2 - ジフルオロエトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸11から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.54 - 8.62 (m, 3H) 8.08 (dd, 1H) 7.44 (d, 2H) 7.24 (t, 1H) 6.94 (d, 1H) 6.83 - 6.91 (m, 2H) 6.19 (tt, 1H) 4.57 (td, 2H) 4.36 - 4.43 (m, 1H) 4.29 - 4.35 (m, 1H) 4.03 - 4.13 (m, 1H) 2.92 - 3.01 (m, 1H) 2.78 - 2.88 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 412 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 3 2 】

[実施例27]

6 - [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル)エトキシ] - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸12から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.55 - 8.61 (m, 3H) 8.07 (dd, 1H) 7.44 (d, 2H) 7.24 (t, 1H) 6.94 (d, 1H) 6.84 - 6.89 (m, 2H) 5.54 - 5.72 (m, 1H) 4.77 (dd, 2H) 4.65 (dd, 2H) 4.36 - 4.44 (m, 1H) 4.31 - 4.35 (m, 1H) 4.02 - 4.09 (m, 1H) 2.91 - 3.00 (m, 1H) 2.77 - 2.88 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 426 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 3 3 】

[実施例28]

2 - (シクロペンチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリミジン - 5 - カルボキサミド

表題化合物をアミン1および酸13から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.88 (s, 2H) 8.58 (d, 2H) 7.38 - 7.48 (m, 2H) 7.24 (t, 1H) 6.94 (d, 1H) 6.86 (dd, 1H) 5.41 - 5.53 (m, 1H) 4.36 - 4.46 (m, 1H) 4.23 - 4.35 (m, 1H) 4.02 - 4.09 (m, 1H) 2.93 - 3.04 (m, 1H) 2.81 (dd, 1H) 1.91 - 2.04 (m, 2H) 1.74 - 1.89 (m, 4H) 1.60 - 1.73 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 417 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 3 4 】

[実施例29]

6 - (シクロブチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸14から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.58 (d, 2H) 8.53 (d, 1H) 8.02 (dd, 1H) 7.44 (d, 2H) 7.24 (t, 1H) 6.94 (d, 1H) 6.86 (d, 1H) 6.75 (d, 1H) 5.12 - 5.23 (m, 1H) 4.35 - 4.43 (m, 1H) 4.26 - 4.35 (m, 1H) 4.01 - 4.09 (m, 1H) 2.89 - 2.99 (m, 1H) 2.76 - 2.87 (m, 1H) 2.39 - 2.51 (m, 2H) 2.03 - 2.18 (m, 2H) 1.78 - 1.90 (m, 1H) 1.63 - 1.78 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 402 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 3 5 】

[実施例30]

6 - (シクロプロピルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸15から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz

10

20

30

40

50

z, CD₃OD) ppm 8.58 (d, 2H) 8.54 (d, 1H) 8.02 (dd, 1H) 7.39 - 7.46 (m, 2H) 7.24 (t, 1H) 6.94 (d, 1H) 6.86 (d, 1H) 6.79 (d, 1H) 4.35 - 4.43 (m, 1H) 4.28 - 4.35 (m, 1H) 4.15 (d, 2H) 4.00 - 4.10 (m, 1H) 2.91 - 2.99 (m, 1H) 2.77 - 2.87 (m, 1H) 1.19 - 1.33 (m, 1H) 0.55 - 0.63 (m, 2H) 0.29 - 0.36 (m, 2H); MS (ESI) m/z 402 [M + H⁺].

【 0 1 3 6 】

[実施例31]

N - [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - イソプロポキシ - ニコチンアミド

表題化合物をアミン7および酸6から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.58 (d, 1H) 8.03 (dd, 1H) 7.18 - 7.26 (m, 2H) 6.92 - 6.99 (m, 1H) 6.74 (d, 1H) 5.25 - 5.37 (m, 1H) 4.16 - 4.27 (m, 1H) 2.96 - 3.09 (m, 2H) 2.69 - 2.84 (m, 1H) 2.42 - 2.54 (m, 1H) 2.22 (d, 3H) 2.13 - 2.20 (m, 1H) 2.06 (d, 3H) 1.74 - 1.87 (m, 1H) 1.33 (d, 6H); MS (ESI) m/z 406 [M + H⁺].

10

【 0 1 3 7 】

[実施例32]

6 - (2,2 - ジフルオロエトキシ) - N - [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン7および酸11から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.61 (d, 1H) 8.11 (dd, 1H) 7.17 - 7.25 (m, 2H) 6.94 - 7.00 (m, 1H) 6.90 (d, 1H) 6.19 (tt, 1H) 4.57 (td, 2H) 4.15 - 4.27 (m, 1H) 2.98 - 3.08 (m, 2H) 2.68 - 2.87 (m, 1H) 2.42 - 2.53 (m, 1H) 2.22 (d, 3H) 2.14 - 2.23 (m, 1H) 2.06 (d, 3H) 1.70 - 1.89 (m, 1H); MS (ESI) m/z 428 [M + H⁺].

20

【 0 1 3 8 】

[実施例33]

2 - (シクロペンチルオキシ) - N - [(2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ピリミジン - 5 - カルボキサミド

表題化合物をアミン7および酸18から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.92 (s, 2H) 7.16 - 7.25 (m, 2H) 6.92 - 6.99 (m, 1H) 5.39 - 5.55 (m, 1H) 4.15 - 4.27 (m, 1H) 2.98 - 3.09 (m, 2H) 2.70 - 2.86 (m, 1H) 2.38 - 2.54 (m, 1H) 2.22 (d, 3H) 2.16 - 2.22 (m, 1H) 2.06 (d, 3H) 1.93 - 2.03 (m, 3H) 1.75 - 1.89 (m, 4H) 1.61 - 1.73 (m, 2H); MS (ESI) m/z 433 [M + H⁺].

30

【 0 1 3 9 】

[実施例34]

6 - (ブチルスルホニル) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1およびメチル6 - (ブチルスルホニル)ニコチネートから出発して方法Cに従って合成した。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 9.08 (m, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.64 (d, 2H), 8.46 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.82 (t, 3H); MS (ESI) m/z 452 [M + H⁺].

40

【 0 1 4 0 】

[実施例35]

6 - クロロ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸16から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.72 (d, 1H), 8.53 - 8.61 (m, 2H), 8.13 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42 - 7.45 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.37 - 4.46 (m, 1H), 4.28 - 4.35 (m, 1H), 4.05 - 4.14 (m, 1H), 2.94 - 3.03 (m, 1H), 2.77 - 2.87 (m, 1H); MS (ESI) m/z 366, 368 [M + H⁺].

【 0 1 4 1 】

50

[実施例36]

2 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリミジン - 5 - カルボキサミド

表題化合物をアミン1および酸17から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.79 (s, 2H), 8.49 (br. s., 2H), 7.32 - 7.37 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.20 - 5.32 (m, 1H), 4.26 - 4.36 (m, 1H), 4.18 - 4.26 (m, 1H), 3.95 - 4.05 (m, 1H), 2.84 - 2.94 (m, 1H), 2.63 - 2.77 (m, 1H), 1.28 (d, 6H) ; MS (ESI) m/z 391 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 4 2 】

[実施例37]

5 - メトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド

表題化合物をアミン1および酸18から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.76 (d, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 4.41 - 4.50 (m, 1H), 4.26 - 4.33 (m, 1H), 4.11 - 4.18 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.97 - 3.05 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H) ; MS (ESI) m/z 363 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 4 3 】

[実施例38]

5 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド

表題化合物を対応する塩素化複素環(アミン1およびメチル5 - クロロピラジン - 2 - カルボキシレートから方法Cに従って合成した)およびイソプロパノールから方法Dに従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.73 (d, 1H), 8.50 - 8.63 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 5.32 - 5.42 (m, 1H), 4.39 - 4.50 (m, 1H), 4.26 - 4.33 (m, 1H), 4.12 - 4.18 (m, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 1.38 (d, 3H), 1.36 (d, 3H) ; MS (ESI) m/z 391 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 4 4 】

[実施例39]

N - [(2R) - 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - イソプロポキシニコチンアミド

表題化合物をアミン31および酸6から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.56 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.04 - 7.10 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 4.15 - 4.27 (m, 1H), 3.07 (dd, 2H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 2.61 - 2.70 (m, 1H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.33 (d, 6H) ; MS (ESI) m/z 406 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 4 5 】

[実施例40]

N - [(2R) - 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン31および酸4から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.60 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.04 - 7.09 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.88 - 4.95 (m, 2H), 4.16 - 4.27 (m, 1H), 3.02 - 3.09 (m, 2H), 2.74 - 2.83 (m, 1H), 2.59 - 2.71 (m, 1H), 2.15 - 2.24 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 446 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 4 6 】

[実施例41]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]キノキサリン - 2 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

表題化合物をアミン1および塩化キノキサリン - 2 - カルボニルから出発して方法Aに従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 9.47 (s, 1H), 8.49 - 8.59 (m, 2H), 8.11 - 8.20 (m, 2H), 7.87 - 7.97 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.49 - 4.58 (m, 1H), 4.33 - 4.40 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.00 - 3.09 (m, 1H), 2.89 - 2.98 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 383 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 4 7 】

[実施例42]

5 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド

表題化合物を対応する塩素化複素環(アミン3およびメチル5 - クロロピラジン - 2 - カルボキシレートから方法Cに従って合成した)およびイソプロパノールから方法Dに従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.73 (d, 1H), 8.48 - 8.54 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.84 (dt, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.32 - 5.40 (m, 1H), 4.41 - 4.49 (m, 1H), 4.26 - 4.32 (m, 1H), 4.10 - 4.17 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.35 (d, 3H) ; MS (ESI) m/z 391 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

10

【 0 1 4 8 】

[実施例43]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 5 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ピラジン - 2 - カルボキサミド

20

表題化合物をアミン3および酸20から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.67 (d, 1H), 8.37 - 8.45 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.74 (dt, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.31 - 4.40 (m, 1H), 4.16 - 4.22 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 2.82 - 2.91 (m, 1H), 2.58 - 2.74 (m, 3H) ; MS (ESI) m/z 445 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 4 9 】

[実施例44]

5 - メトキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド

表題化合物をアミン3および酸18から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.66 (d, 1H), 8.39 - 8.45 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.72 - 7.76 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.82 - 6.86 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.31 - 4.40 (m, 1H), 4.17 - 4.22 (m, 1H), 4.00 - 4.07 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.88 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H) ; MS (ESI) m/z 363 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

30

【 0 1 5 0 】

[実施例45]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 1,8 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド

表題化合物をアミン3および酸21から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 9.07 - 9.13 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.50 - 8.56 (m, 3H), 8.31 (d, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.49 - 4.58 (m, 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.22 - 4.29 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H) ; MS (ESI) m/z 383 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

40

【 0 1 5 1 】

[実施例46]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 1,5 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド

表題化合物をアミン3および酸22から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 9.01 (dd, 1H), 8.47 - 8.57 (m, 4H), 8.40 (d, 1H), 7.76 - 7.88 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.46 - 4.56 (m, 1H)

50

), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H), 2.96 - 3.05 (m, 1H), 2.85 - 2.94 (m, 1H); MS (ESI) m/z 383 [M+H⁺].

【 0 1 5 2 】

[実施例47]

2 - メチル - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 1,6 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

表題化合物をアミン3および酸23から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 9.27 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.50 - 8.53 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.92 - 6.96 (m, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.44 - 4.51 (m, 1H), 4.32 - 4.38 (m, 1H), 4.23 - 4.30 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.72 (s, 3H); MS (ESI) m/z 397 [M+H⁺].

10

【 0 1 5 3 】

[実施例48]

N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 5 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ピラジン - 2 - カルボキサミド

表題化合物をアミン11および酸20から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.78 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.87 - 6.91 (m, 1H), 6.81 - 6.87 (m, 2H), 4.65 (t, 2H), 4.41 - 4.50 (m, 1H), 4.24 - 4.32 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.93 - 3.02 (m, 1H), 2.68 - 2.84 (m, 3H); MS (ESI) m/z 475 [M+H⁺].

20

【 0 1 5 4 】

[実施例49]

5 - メトキシ - N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド

表題化合物をアミン11および酸18から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.72 - 8.78 (m, 1H), 8.13 - 8.17 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.80 - 6.91 (m, 3H), 4.37 - 4.49 (m, 1H), 4.23 - 4.31 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.98 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H); MS (ESI) m/z 393 [M+H⁺].

30

【 0 1 5 5 】

[実施例50]

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン3および酸6から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.54 - 8.62 (m, 3H), 8.39 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 5.23 - 5.33 (m, 1H), 4.17 - 4.30 (m, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 1H), 2.73 - 2.87 (m, 2H), 1.29 (d, 6H); MS (ESI) m/z 390 [M+H⁺].

【 0 1 5 6 】

[実施例51]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン3および酸5から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.61 - 8.64 (m, 1H), 8.56 - 8.60 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.18 - 4.31 (m, 2H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 2.72 - 2.88 (m, 4H); MS (ESI) m/z 444 [M+H⁺].

40

【 0 1 5 7 】

[実施例52]

2 - イソブチル - 5 - メチル - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ク

50

ロメン - 3 - イル] - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド

表題化合物をアミン3およびエチル2 - イソブチル - 5 - メチル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレートから出発して方法Cに従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.65 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.55 (dd, 1H), 7.75 - 7.80 (m, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 4.09 - 4.30 (m, 5H), 2.93 (dd, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88 - 2.00 (m, 1H), 0.75 (d, 3H), 0.73 (d, 3H) ; MS (ESI) m/z 392 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 5 8 】

[実施例53]

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - ピリミジン - 5 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

10

表題化合物をアミン19および酸6から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 9.22 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.23 - 5.33 (m, 1H), 4.16 - 4.31 (m, 2H), 3.91 - 3.99 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 1.29 (d, 6H) ; MS (ESI) m/z 391 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 5 9 】

[実施例54]

N - [(3S) - 5 - ピリミジン - 5 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

20

表題化合物をアミン19および酸5から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 9.22 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.63 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.19 - 4.31 (m, 2H), 3.92 - 4.00 (m, 1H), 2.73 - 2.89 (m, 4H) ; MS (ESI) m/z 445 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 6 0 】

[実施例55]

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

30

表題化合物をアミン20および酸6から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.65 (s, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.25 - 5.32 (m, 1H), 4.17 - 4.30 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.89 - 3.94 (m, 1H), 2.80 - 2.86 (m, 2H), 1.29 (d, 6H) ; MS (ESI) m/z 421 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 6 1 】

[実施例56]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

40

表題化合物をアミン20および酸5から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.65 (s, 2H), 8.62 - 8.64 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.86 - 6.94 (m, 3H), 4.53 (t, 2H), 4.19 - 4.31 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91 - 3.95 (m, 1H), 2.74 - 2.87 (m, 4H) ; MS (ESI) m/z 475 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 1 6 2 】

[実施例57]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

50

表題化合物をアミン3および酸4から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.63 (dd, 1H), 8.57 - 8.60 (m, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.05 (q, 2H), 4.19 - 4.32 (m, 2H), 3.90 - 3.99 (m, 1H), 2.78

- 2.84 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 430 [M+H⁺].

【 0 1 6 3 】

[実施例58]

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン9および酸6から出発して方法B1に従って合成した ; ¹H NMR (400MHz , DMSO - d₆) ppm 8.60 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.75 - 6.80 (m, 2H), 5.23 - 5.33 (m, 1H), 4.17 - 4.29 (m, 2H), 3.89 - 3.96 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.73 - 2.88 (m, 2H), 1.29 (d, 6H) ; MS (ESI) m/z 420 [M+H⁺].

10

【 0 1 6 4 】

[実施例59]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン9および酸5から出発して方法B1に従って合成した ; ¹H NMR (400MHz , DMSO - d₆) ppm 8.63 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.86 - 6.92 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.77 - 6.80 (m, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.18 - 4.30 (m, 2H), 3.90 - 3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.72 - 2.89 (m, 5H) ; MS (ESI) m/z 474 [M+H⁺].

20

【 0 1 6 5 】

[実施例60]

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン21および酸6から出発して方法B1に従って合成した ; ¹H NMR (400MHz , DMSO - d₆) ppm 8.73 (s, 2H), 8.59 - 8.61 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.23 - 5.33 (m, 1H), 4.18 - 4.31 (m, 2H), 3.91 - 3.98 (m, 1H), 2.81 - 2.86 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.29 (d, 6H) ; MS (ESI) m/z 405 [M+H⁺].

【 0 1 6 6 】

[実施例61]

N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン21および酸5から出発して方法B1に従って合成した ; ¹H NMR (400MHz , DMSO - d₆) ppm 8.73 (s, 2H), 8.62 - 8.64 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.86 - 6.92 (m, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.18 - 4.32 (m, 2H), 3.91 - 3.99 (m, 1H), 2.73 - 2.87 (m, 4H), 2.67 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z 459 [M+H⁺].

30

【 0 1 6 7 】

[実施例62]

N - [(3S) - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - イソプロポキシニコチンアミド

表題化合物をアミン8および酸6から出発して方法B1に従って合成した ; ¹H NMR (400MHz , DMSO - d₆) ppm 8.58 - 8.62 (m, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.20 - 7.23 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.23 - 5.34 (m, 1H), 4.17 - 4.31 (m, 2H), 3.90 - 3.99 (m, 1H), 2.77 - 2.89 (m, 2H), 1.29 (d, 6H) ; MS (ESI) m/z 408 [M+H⁺].

40

【 0 1 6 8 】

[実施例63]

N - [(3S) - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

50

表題化合物をアミン8および酸5から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.63 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.37 - 7.40 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.21 - 7.23 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.86 - 6.91 (m, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 3.92 - 3.99 (m, 1H), 2.73 - 2.86 (m, 4H)；MS (ESI) m/z 462 [M + H⁺]

【 0 1 6 9 】

[実施例64]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]キノキサリン - 2 - カルボキサミド

表題化合物をアミン3および塩化キノキサリン - 2 - カルボニルから出発して方法Aに従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 9.44 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.55 - 8.60 (m, 2H), 8.14 - 8.24 (m, 2H), 7.92 - 8.02 (m, 2H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.35 - 4.45 (m, 1H), 4.27 - 4.34 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H)；MS (ESI) m/z 383 [M + H⁺]

10

【 0 1 7 0 】

[実施例65]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]キノリン - 2 - カルボキサミド

表題化合物をアミン3および酸24から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.84 (d, 1H), 8.54 - 8.60 (m, 3H), 8.13 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.84 - 7.89 (m, 1H), 7.80 - 7.84 (m, 1H), 7.68 - 7.74 (m, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.34 - 4.44 (m, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.09 - 4.16 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H)；MS (ESI) m/z 382 [M + H⁺]

20

【 0 1 7 1 】

[実施例66]

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン10および酸6から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.56 - 8.60 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.42 - 8.46 (m, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.01 - 8.07 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.87 - 6.93 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.70 (td, 1H), 5.23 - 5.31 (m, 1H), 4.19 - 4.31 (m, 2H), 3.80 - 3.89 (m, 1H), 2.52 - 2.68 (m, 1H), 2.31 - 2.48 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.28 (d, 6H)；MS (ESI) m/z 404 [M + H⁺]

30

【 0 1 7 2 】

[実施例67]

N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - イソプロポキシニコチンアミド

表題化合物をアミン12および酸6から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.58 - 8.61 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.22 - 8.25 (m, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.02 (td, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.23 - 5.33 (m, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 2H), 3.90 - 3.97 (m, 1H), 2.75 - 2.82 (m, 2H), 1.29 (d, 6H)；MS (ESI) m/z 408 [M + H⁺]

40

【 0 1 7 3 】

[実施例68]

N - [(3S) - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン10および酸5から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.59 - 8.64 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.43 - 8.46 (m, 1H), 8.41 (

50

t, 1H), 8.07 - 8.13 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.85 - 6.93 (m, 2H), 6.70 (td, 1H), 4.50 - 4.55 (m, 2H), 4.22 - 4.32 (m, 2H), 3.81 - 3.89 (m, 1H), 2.73 - 2.86 (m, 2H), 2.53 - 2.64 (m, 1H), 2.31 - 2.48 (m, 1H), 2.03 (d, 3H); MS (ESI) m/z 458 [M + H⁺].

【 0 1 7 4 】

[実施例69]

N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン12および酸5から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.61 - 8.64 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.02 (td, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.84 - 6.90 (m, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.19 - 4.29 (m, 2H), 3.91 - 3.98 (m, 1H), 2.73 - 2.86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 462 [M + H⁺].

10

【 0 1 7 5 】

[実施例70]

6 - (2,4 - ジメトキシフェニル) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸62から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.96 - 9.00 (m, 1H), 8.63 - 8.66 (m, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.39 - 7.42 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 - 6.70 (m, 2H), 4.23 - 4.33 (m, 2H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.82 - 2.87 (m, 2H); MS (ESI) m/z 468 [M + H⁺].

20

【 0 1 7 6 】

[実施例71]

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン14および酸6から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.59 (d, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.72 - 6.79 (m, 2H), 5.22 - 5.33 (m, 1H), 4.25 (br. s., 2H), 3.83 - 3.93 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.61 - 2.79 (m, 2H), 1.28 (d, 6H); MS (ESI) m/z 420 [M + H⁺].

30

【 0 1 7 7 】

[実施例72]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン14および酸5から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.62 (d, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.84 - 6.90 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 4.52 (t, 2H), 4.26 (br. s., 2H), 3.83 - 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.72 - 2.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 474 [M + H⁺].

40

【 0 1 7 8 】

[実施例73]

6 - イソプロポキシ - N - [(2S) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン35および酸6から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.58 - 8.62 (m, 3H), 8.36 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.19 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.23 - 5.34 (m, 1H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.90 - 3.02 (m, 2H), 2.65 - 2.82 (m, 2H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 1.70 - 1.83 (m, 1H), 1.29 (d, 6H); MS (ESI) m/z 419 [M + H⁺].

【 0 1 7 9 】

50

[実施例74]

N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - イソプロポキシニコチンアミド

表題化合物をアミン32および酸6から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.59 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.25 - 8.29 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.85 - 7.93 (m, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 7.04 - 7.09 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 5.22 - 5.33 (m, 1H), 4.03 - 4.16 (m, 1H), 2.90 - 3.04 (m, 2H), 2.52 - 2.65 (m, 2H), 2.01 - 2.10 (m, 1H), 1.68 - 1.82 (m, 1H), 1.28 (d, 6H) ; MS (ESI) m/z 406 [M + H⁺].

【 0 1 8 0 】

10

[実施例75]

N - [(2R) - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン34および酸5から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 9.14 - 9.24 (m, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.68 - 7.77 (m, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.06 - 7.17 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.15 - 4.27 (m, 1H), 3.01 - 3.11 (m, 2H), 2.86 - 2.96 (m, 1H), 2.62 - 2.83 (m, 3H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 443 [M + H⁺].

【 0 1 8 1 】

20

[実施例76]

6 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン11および酸6から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.54 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.84 - 6.89 (m, 2H), 6.80 - 6.83 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.22 - 5.37 (m, 1H), 4.34 - 4.41 (m, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.86 - 2.97 (m, 1H), 2.74 - 2.84 (m, 1H), 1.32 (d, 6H) ; MS (ESI) m/z 420 [M + H⁺].

【 0 1 8 2 】

[実施例77]

N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン11および酸5から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.58 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.84 - 6.90 (m, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.34 - 4.43 (m, 1H), 4.28 - 4.34 (m, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.89 - 2.98 (m, 1H), 2.77 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.75 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 474 [M + H⁺].

【 0 1 8 3 】

30

[実施例78]

6 - イソプロポキシ - N - [(2R) - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン34および酸6から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 9.22 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.09 - 7.15 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.25 - 5.36 (m, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 1H), 3.02 - 3.09 (m, 2H), 2.86 - 2.94 (m, 1H), 2.72 - 2.81 (m, 1H), 2.15 - 2.24 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 1H), 1.32 (d, 6H) ; MS (ESI) m/z 389 [M + H⁺].

【 0 1 8 4 】

40

[実施例79]

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド

表題化合物をアミン15および酸18から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400M

50

Hz, CD₃OD) ppm 8.76 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.41 - 4.50 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.02 (s, 6H), 2.93 - 3.06 (m, 1H), 2.73 - 2.88 (m, 1H); MS (ESI) m/z 411 [M + H⁺].

【 0 1 8 5 】

[実施例80]

N - [(3S) - 5 - ピリダジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン26および酸4から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 9.14 - 9.30 (m, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 4.91 - 4.96 (m, 2H), 4.38 - 4.48 (m, 1H), 4.30 - 4.37 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.81 - 2.91 (m, 1H); MS (ESI) m/z 431 [M + H⁺].

10

【 0 1 8 6 】

[実施例81]

N - [(3S) - 5 - ピリダジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン26および酸5から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 9.26 (s, 1H), 9.24 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.36 - 4.44 (m, 1H), 4.29 - 4.37 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H), 2.97 - 3.05 (m, 1H), 2.81 - 2.91 (m, 1H), 2.62 - 2.75 (m, 2H); MS (ESI) m/z 445 [M + H⁺].

20

【 0 1 8 7 】

[実施例82]

6 - イソプロポキシ - N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン36および酸6から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.57 - 8.63 (m, 3H), 8.36 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 5.23 - 5.34 (m, 1H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.87 - 3.03 (m, 2H), 2.65 - 2.82 (m, 2H), 2.02 - 2.11 (m, 1H), 1.70 - 1.83 (m, 1H), 1.29 (d, 6H); MS (ESI) m/z 419 [M + H⁺].

30

【 0 1 8 8 】

[実施例83]

5 - メトキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピラジン - 2 - カルボキサミド

表題化合物をアミン20および酸18から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.76 (d, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.53 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.88 - 6.95 (m, 2H), 4.28 - 4.37 (m, 1H), 4.23 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.92 - 3.00 (m, 1H), 2.79 - 2.87 (m, 1H); MS (ESI) m/z 394 [M + H⁺].

40

【 0 1 8 9 】

[実施例84]

N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン36および酸5から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.62 - 8.64 (m, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.00 - 4.08 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.92 - 3.00 (m, 2H), 2.64 - 2.88 (m, 4H), 2.03 - 2.12 (m, 1H), 1.70 - 1.82 (m, 1H); MS (ESI) m/z 473 [M + H⁺].

【 0 1 9 0 】

50

[実施例85]

N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン36および酸4から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.62 - 8.68 (m, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.06 (q, 2H), 4.03 - 4.14 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.90 - 3.02 (m, 2H), 2.65 - 2.84 (m, 2H), 2.04 - 2.13 (m, 1H), 1.71 - 1.84 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 459 [M + H⁺].

【 0 1 9 1 】

[実施例86]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸4から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.61 - 8.66 (m, 3H), 8.51 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.04 - 7.08 (m, 1H), 6.86 - 6.95 (m, 2H), 5.05 (q, 2H), 4.19 - 4.32 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91 - 3.98 (m, 1H), 2.85 (d, 2H) ; MS (ESI) m/z 461 [M + H⁺].

【 0 1 9 2 】

[実施例87]

N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン32および酸4から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.60 (d, 1H), 8.19 - 8.23 (m, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.78 - 7.87 (m, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 7.03 - 7.08 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.91 (q, 2H), 4.22 (br. s., 1H), 3.00 - 3.10 (m, 2H), 2.54 - 2.84 (m, 2H), 2.14 - 2.26 (m, 1H), 1.78 - 1.94 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 446 [M + H⁺].

【 0 1 9 3 】

[実施例88]

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン15および酸4から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.59 - 8.61 (m, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.92 - 6.96 (m, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 4.91 (q, 2H), 4.35 - 4.43 (m, 1H), 4.28 - 4.35 (m, 1H), 4.03 - 4.08 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.91 - 3.01 (m, 1H), 2.77 - 2.87 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 478 [M + H⁺].

【 0 1 9 4 】

[実施例89]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 4 - メチル - 2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド

表題化合物をアミン20および酸25から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.62 - 8.68 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.86 - 6.94 (m, 2H), 5.06 (q, 2H), 4.20 - 4.29 (m, 2H), 4.00 - 4.07 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.93 (dd, 1H), 2.69 - 2.78 (m, 1H), 2.45 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z 476 [M + H⁺].

【 0 1 9 5 】

[実施例90]

N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 4 - メチル - 2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド

表題化合物をアミン36および酸25から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.57 - 8.62 (m, 4H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 5.06 (q, 2H), 4.02 - 4.12 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.90 - 3.02 (m, 2H), 2.77 - 2.86 (m, 1

10

20

30

40

50

H), 2.67 (dd, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.04 - 2.13 (m, 1H), 1.71 - 1.81 (m, 1H); MS (ESI) m/z 474 $[M + H^+]$ 。

【 0 1 9 6 】

[実施例91]

N - [(3S) - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン30および酸4から出発して方法B1に従って合成した; 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.63 (d, 1H), 8.56 - 8.59 (m, 2H), 8.19 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 - 7.63 (m, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 5.01 - 5.07 (m, 2H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 3.91 - 3.96 (m, 1H), 2.80 - 2.92 (m, 2H); MS (APCI/APCI) m/z 469 $[M + H^+]$ 。

10

【 0 1 9 7 】

[実施例92]

2 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 4 - メチルピリミジン - 5 - カルボキサミド

表題化合物をアミン20およびメチル2 - イソプロポキシ - 4 - メチルピリミジン - 5 - カルボキシレートから出発して方法Cに従って合成した; 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.63 (s, 2H), 8.53 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.87 - 6.93 (m, 2H), 5.15 - 5.24 (m, 1H), 4.19 - 4.29 (m, 2H), 3.98 - 4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H), 2.68 - 2.77 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.29 (d, 6H); MS (ESI) m/z 436 $[M + H^+]$ 。

20

【 0 1 9 8 】

[実施例93]

N - [(3S) - 5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン24および酸4から出発して方法B1に従って合成した; 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.64 (m, 3H), 8.51 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.88 - 6.94 (m, 2H), 5.05 (m, 2H), 4.37 - 4.42 (m, 2H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.85 (d, 2H), 1.36 (t, 3H); MS (ESI) m/z 475 $[M + H^+]$ 。

30

【 0 1 9 9 】

[実施例94]

6 - (シクロブチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン15および酸14から出発して方法B1に従って合成した; 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.58 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.03 - 8.11 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.73 - 7.83 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.78 - 6.95 (m, 3H), 5.10 - 5.21 (m, 1H), 4.15 - 4.33 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (t, 1H), 2.74 - 2.90 (m, 2H), 2.34 - 2.44 (m, 2H), 1.96 - 2.12 (m, 2H), 1.77 (q, 1H), 1.56 - 1.70 (m, 1H); MS (APCI) m/z 450 $[M + H^+]$ 。

40

【 0 2 0 0 】

[実施例95]

N - [(3S) - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン22および酸4から出発して方法B1に従って合成した; 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.77 (s, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.14 - 8.25 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.88 - 6.99 (m, 2H), 5.05 (q, 2H), 4.16 - 4.34 (m, 2H), 3.96 (t, 1H), 2.95 (q, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.32 (t, 3H); MS (APCI) m/z 459 $[M + H^+]$ 。

50

【 0 2 0 1 】

[実施例96]

N - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3 - フルオロプロボキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン23および酸19から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 8.52 (s, 2H) 8.46 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.67 (t, 2H), 4.55 (t, 1H), 4.46 (t, 2H), 4.23 - 4.33 (m, 2H) 3.11 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 1H), 2.16 - 2.23 (m, 1H), 2.09 - 2.16 (m, 1H), 1.15 - 1.22 (m, 2H), 1.10 - 1.16 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 449 [M + H⁺].

【 0 2 0 2 】

[実施例97]

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3,3,3 - トリフルオロプロボキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン15および酸5から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.64 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.08 - 8.19 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.73 - 7.84 (dd, 1H), 7.15 - 7.26 (m, 1H), 6.82 - 6.95 (m, 3H), 4.53 (t, 2H), 4.17 - 4.33 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (t, 1H), 2.71 - 2.90 (m, 4H) ; MS (APCI) m/z 492 [M + H⁺].

【 0 2 0 3 】

[実施例98]

N - [(3S) - 5 - (3,6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン27および酸4から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 8.48 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.78 - 6.82 (m, 2H), 6.36 (d, 1H), 4.78 (q, 2H), 4.64 (br. s., 1H), 4.30 - 4.35 (m, 1H), 4.22 - 4.27 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.97 (br. s., 3H), 3.00 (br. s., 1H), 2.59 (br. s., 1H) ; MS (APCI) m/z 491 [M + H⁺].

【 0 2 0 4 】

[実施例99]

N - [(3S) - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン28および酸4から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.64 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 - 8.53 (m, 2H), 8.20 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 5.08 - 5.01 (m, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H) ; MS (APCI) m/z 445 [M + H⁺].

【 0 2 0 5 】

[実施例100]

6 - (3 - フルオロプロボキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸19から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.65 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 3H), 4.65 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 4H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 439 [M + H⁺].

【 0 2 0 6 】

[実施例101]

6 - (3 - フルオロプロボキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン21および酸19から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.73 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.

10

20

30

40

50

26 (t, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 3H), 4.64 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 2H); MS (APCI) m/z 423 [M + H⁺].

【 0 2 0 7 】

[実施例102]

N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン21および酸4から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.74 (s, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.16 - 8.25 (dd, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.88 - 6.99 (m, 2H), 5.06 (q, 2H), 4.19 - 4.34 (m, 2H), 3.96 (t, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.68 (s, 3H); MS (APCI) m/z 445 [M + H⁺].

10

【 0 2 0 8 】

[実施例103]

2 - イソプロポキシ - N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]イソニコチンアミド

表題化合物をアミン36および酸26から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.53 - 8.63 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 7.18 - 7.30 (m, 3H), 7.05 - 7.13 (m, 2H), 5.18 - 5.30 (m, 1H), 4.00 - 4.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.87 - 3.01 (m, 2H), 2.69 - 2.78 (m, 2H), 1.98 - 2.11 (m, 1H), 1.71 - 1.84 (m, 1H), 1.28 (d, 6H); MS (APCI) m/z 419 [M + H⁺].

20

【 0 2 0 9 】

[実施例104]

2 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]イソニコチンアミド

表題化合物をアミン21および酸26から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.73 (s, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.86 - 6.98 (m, 2H), 5.18 - 5.31 (m, 1H), 4.16 - 4.30 (m, 2H), 3.91 - 4.03 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.28 (d, 6H); MS (APCI) m/z 405 [M + H⁺].

30

【 0 2 1 0 】

[実施例105]

6 - (シクロブチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン21および酸14から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.73 (s, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.03 - 8.11 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.86 - 6.99 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 5.10 - 5.21 (m, 1H), 4.17 - 4.30 (m, 2H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.35 - 2.44 (m, 2H), 1.99 - 2.10 (m, 2H), 1.73 - 1.84 (m, 1H), 1.59 - 1.71 (m, 1H); MS (APCI) m/z 417 [M + H⁺].

40

【 0 2 1 1 】

[実施例106]

6 - (シクロブチルオキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸14から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.64 (s, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.03 - 8.13 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.85 - 6.96 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 5.10 - 5.21 (m, 1H), 4.17 - 4.31 (m, 2H), 3.87 - 4.02 (m, 4H), 2.83 (m, 2H), 2.34 - 2.46 (m, 2H), 1.96 - 2.13 (m, 2H), 1.71 - 1.85 (m, 1H), 1.58 - 1.71 (m, 1H); MS (APCI) m/z 433 [M + H⁺].

【 0 2 1 2 】

[実施例107]

50

2 - イソプロポキシ - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]イソニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸26から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, CDCl₃) ppm 8.48 (s, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.84 - 6.90 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 4.63 - 4.71 (m, 1H), 4.21 - 4.32 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H), 2.69 (d, 1H), 1.33 (d, 6H) ; MS (ESI) m/z 421 [M + H⁺].

【 0 2 1 3 】

[実施例108]

N - [(3S) - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (3 - フルオロプロポキシ)ニコチンアミド

10

表題化合物をアミン29および酸19から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.60 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.52 (t, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 2H), 2.50 (s, 溶媒シグナルとオーバーラップしている, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 437 [M + H⁺].

【 0 2 1 4 】

[実施例109]

N - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

20

表題化合物をアミン23および酸4から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.77 (s, 1H), 8.66 - 8.70 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.46 - 8.55 (m, 1H), 8.16 - 8.23 (m, 1H), 7.20 - 7.30 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.84 - 6.97 (m, 2H), 5.05 (q, 2H), 4.17 - 4.31 (m, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 1H), 2.79 - 2.87 (m, 2H), 2.19 - 2.29 (m, 1H), 1.76 - 1.89 (m, 1H), 1.01 - 1.13 (m, 2H), 0.96 (t, 1H) ; MS (APCI) m/z 471 [M + H⁺].

【 0 2 1 5 】

[実施例110]

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N²,N² - ジプロピルピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

30

表題化合物をアミン20および酸27から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.92 - 8.95 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.26 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 4.20 - 4.32 (m, 2H), 3.97 - 4.12 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.35 - 3.40 (m, 2H), 3.10 - 3.15 (m, 2H), 2.87 (d, 2H), 1.55 - 1.65 (m, 2H), 1.40 - 1.52 (m, 2H), 0.90 (t, 3H), 0.63 (t, 3H) ; MS (APPI/APCI) m/z 490 [M + H⁺].

【 0 2 1 6 】

[実施例111]

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - (3 - メチルブチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

40

表題化合物をアミン20および酸28から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.95 - 8.98 (m, 1H), 8.80 - 8.85 (m, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.34 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 4.25 - 4.35 (m, 2H), 3.98 - 4.02 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.20 - 3.45 (m, 2H, により隠されているH₂O), 2.85 - 2.90 (m, 2H), 1.54 - 1.63 (m, 1H), 1.40 - 1.47 (m, 2H), 0.89 (d, 6H) ; MS (APPI/APCI) m/z 476 [M + H⁺].

【 0 2 1 7 】

[実施例112]

N² - イソブチル - N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2

50

H - クロメン - 3 - イル] - N² - メチルピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン20および酸29から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.92 - 8.97 (m, 1H), 8.70 - 8.75 (m, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.23 - 8.29 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 4.22 - 4.32 (m, 2H), 3.98 - 4.10 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.30 (d, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.98 (s, 1.5H), 2.87 (m, 2H), 2.84 (s, 1.5H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 1.80 - 1.90 (m, 1H), 0.91 (d, 3H), 0.67 (d, 3H) ; MS (APPI/APCI) m/z 476 [M + H⁺].

【 0 2 1 8 】

[実施例113]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)ニコチンアミド

10

表題化合物をアミン1およびメチル6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)ニコチネートから出発して方法Cに従って合成した；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.93 (d, 1H), 8.58 (d, 2H), 8.24 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.93 - 6.97 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H), 4.38 - 4.48 (m, 1H), 4.27 - 4.38 (m, 1H), 4.08 - 4.17 (m, 1H), 3.62 (t, 4H), 2.95 - 3.06 (m, 1H), 2.77 - 2.88 (m, 1H), 1.87 - 2.00 (m, 4H) ; MS (ESI) m/z 429 [M + H⁺].

【 0 2 1 9 】

[実施例114]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (1,3 - チアゾール - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド

20

表題化合物をアミン1および酸36から出発して方法B2に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.61 (m, 3H), 8.47 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 3.93 - 3.98 (m, 1H), 2.82 (d, 2H) ; MS (APPI/APCI) m/z 445 [M + H⁺].

【 0 2 2 0 】

[実施例115]

6 - [(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル)メトキシ] - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

30

表題化合物をアミン1および酸37から出発して方法B2に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.60 - 8.70 (m, 3H), 8.45 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.90 - 6.97 (m, 2H), 6.81 - 6.87 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.20 - 4.35 (m, 2H), 3.96 (t, 1H), 2.84 (d, 2H), 2.38 (s, 3H) ; MS (APPI/APCI) m/z 443 [M + H⁺].

【 0 2 2 1 】

[実施例116]

6 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メトキシ] - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

40

表題化合物をアミン1および酸38から出発して方法B2に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.62 - 8.68 (m, 3H), 8.45 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 - 6.95 (m, 2H), 6.82 - 6.88 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.20 - 4.32 (m, 2H), 3.93 - 3.98 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.83 (d, 2H) ; MS (APPI/APCI) m/z 442 [M + H⁺].

【 0 2 2 2 】

[実施例117]

6 - (シクロペンチルスルホニル) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸42から出発して方法B2に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 9.07 - 9.10 (m, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.64 (d, 2H), 8.46 (dd, 1H

50

), 8.14 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.25 - 4.35 (m, 2H), 3.99 - 4.10 (m, 2H), 2.77 - 2.92 (m, 2H), 1.75 - 1.90 (m, 4H), 1.50 - 1.70 (m, 4H); MS (APPI/APCI) m/z 464 [M + H⁺].

【0223】

[実施例118]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸39から出発して方法B2に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.61 - 8.65 (m, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 - 7.41 (m, 2H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 3.92 - 3.98 (m, 1H), 2.82 (d, 2H); MS (APPI/APCI) m/z 439 [M + H⁺].

10

【0224】

[実施例119]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸40から出発して方法B2に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.66 - 8.69 (m, 1H), 8.61 - 8.65 (m, 3H), 8.53 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.84 - 7.89 (m, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 3H), 7.24 (t, 1H), 6.93 (t, 2H), 6.84 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 3.93 - 3.97 (m, 1H), 2.82 (d, 2H); MS (APPI/APCI) m/z 439 [M + H⁺].

20

【0225】

[実施例120]

6 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸41から出発して方法B2に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.74 - 8.76 (m, 1H), 8.61 - 8.65 (m, 3H), 8.57 - 8.61 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 3.93 - 3.97 (m, 1H), 2.82 (d, 2H); MS (APPI/APCI) m/z 440 [M + H⁺].

30

【0226】

[実施例121]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸44から出発して方法B2に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.64 (s, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.84 - 6.94 (m, 3H), 4.20 - 4.32 (m, 4H), 4.12 - 4.18 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 - 3.95 (m, 1H), 3.74 - 3.79 (m, 1H), 3.63 - 3.68 (m, 1H), 2.85 (d, 2H), 1.92 - 2.02 (m, 1H), 1.75 - 1.90 (m, 2H), 1.60 - 1.67 (m, 1H); MS (ESI) m/z 463 [M + H⁺].

40

【0227】

[実施例122]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸43から出発して方法B2に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.64 (s, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.85 - 6.94 (m, 3H), 4.20 - 4.30 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.85 - 3.95 (m, 2H), 3.57 - 3.65 (m, 1H), 3.20 - 3.40 (m, 1H, H₂Oにより隠されている), 2.85 (d, 2H), 1.77 - 1.85 (m, 1H), 1.61 (d, 1H), 1.45 - 1.50 (m, 3H), 1.25 - 1.35 (m, 1H); MS

50

(ESI) m/z 477 $[M+H^+]$ 。

【 0 2 2 8 】

[実施例123]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸49から出発して方法B2に従って合成した； 1H NMR (400M Hz, DMSO - d_6) ppm 8.64 (s, 2H), 8.59 - 8.62 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.83 - 6.94 (m, 3H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 4.16 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 - 3.95 (m, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.20 - 2.45 (m, 2H, H_2O により隠されている), 2.84 (d, 2H), 1.95 - 2.05 (m, 1H), 1.60 - 1.67 (m, 2H), 1.25 - 1.37 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 477 $[M+H^+]$ 。

10

【 0 2 2 9 】

[実施例124]

6 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸52から出発して方法B2に従って合成した； 1H NMR (400M Hz, DMSO - d_6) ppm 8.64 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.70 - 6.94 (m, 3H), 4.97 (m, 2H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 3.96 (s, 3H) ; 3.90 - 3.95 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 1.80 - 1.84 (m, 3H) ; MS (ESI) m/z 431 $[M+H^+]$ 。

20

【 0 2 3 0 】

[実施例125]

N^5 - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン20および酸30から出発して方法B1に従って合成した； 1H NMR (400M Hz, DMSO - d_6) ppm 9.08 (t, 1H), 8.96 - 9.0 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.36 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 4.25 - 4.33 (m, 2H), 3.98 - 4.04 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.53 - 3.58 (m, 2H), 2.85 - 2.89 (m, 2H), 2.53 - 2.64 (m, 2H) ; MS (APPI/APCI) m/z 502 $[M+H^+]$ 。

【 0 2 3 1 】

[実施例126]

6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸50から出発して方法B1に従って合成した； 1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.57 (d, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.43 - 4.48 (m, 2H), 4.34 - 4.42 (m, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 1H), 4.01 - 4.07 (m, 1H), 3.70 - 3.75 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.90 - 3.00 (m, 1H), 2.79 - 2.88 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 406 $[M+H^+]$ 。

30

【 0 2 3 2 】

[実施例127]

6 - (オキセタン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸45から出発して方法B1に従って合成した； 1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.58 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.83 - 6.89 (m, 2H), 5.10 - 5.18 (m, 1H), 4.66 - 4.73 (m, 1H), 4.58 - 4.65 (m, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.35 - 4.43 (m, 1H), 4.28 - 4.35 (m, 1H), 4.02 - 4.09 (m, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 2.71 - 2.89 (m, 2H), 2.57 - 2.70 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 418 $[M+H^+]$ 。

40

【 0 2 3 3 】

[実施例128]

6 - { [(2R) - 2 - メトキシプロピル]オキシ } - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 -

50

ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン1および酸51から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.58 (d, 2H), 8.55 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.84 (dd, 2H), 4.24 - 4.44 (m, 4H), 4.01 - 4.10 (m, 1H), 3.68 - 3.79 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.90 - 3.01 (m, 1H), 2.77 - 2.88 (m, 1H), 1.23 (d, 3H) ; MS (ESI) m/z 420 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 3 4 】

[実施例129]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド

10

表題化合物をアミン1および酸53から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.56 - 8.60 (m, 2H), 8.55 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.24 - 5.32 (m, 1H), 4.36 - 4.45 (m, 1H), 4.29 - 4.35 (m, 1H), 4.02 - 4.10 (m, 1H), 3.89 - 3.98 (m, 2H), 3.54 - 3.65 (m, 2H), 2.91 - 3.00 (m, 1H), 2.77 - 2.87 (m, 1H), 2.02 - 2.11 (m, 2H), 1.67 - 1.80 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 432 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 3 5 】

[実施例130]

N^5 - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

20

表題化合物をアミン1およびメチル6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルカルバモイル)ニコチネートから出発して方法Cに従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.95 (d, 1H), 8.58 (d, 2H), 8.26 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.39 - 4.49 (m, 1H), 4.30 - 4.37 (m, 1H), 4.07 - 4.17 (m, 2H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 3.53 (td, 2H), 2.97 - 3.05 (m, 1H), 2.84 (dd, 1H), 1.84 - 1.93 (m, 2H), 1.65 - 1.78 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 459 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 3 6 】

[実施例131]

N^5 - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

30

表題化合物をアミン1およびメチル6 - [(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル]ニコチネートから出発して方法Cに従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.96 - 9.00 (m, 1H), 8.57 - 8.60 (m, 2H), 8.28 (dd, 1H), 8.14 - 8.18 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 4.40 - 4.48 (m, 1H), 4.32 - 4.38 (m, 1H), 4.08 - 4.16 (m, 3H), 2.97 - 3.06 (m, 1H), 2.81 - 2.88 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 457 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 3 7 】

[実施例132]

N^5 - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N^2 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

40

表題化合物をアミン3およびメチル6 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチネートから出発して方法Cに従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.95 (d, 1H), 8.47 - 8.56 (m, 2H), 8.26 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.85 (dt, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.40 - 4.47 (m, 1H), 4.30 - 4.37 (m, 1H), 4.09 - 4.14 (m, 1H), 3.67 (t, 2H), 2.93 - 3.01 (m, 1H), 2.76 - 2.85 (m, 1H), 2.45 - 2.59 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 471 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 3 8 】

[実施例133]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 5 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピラジン - 2 - カルボキサミド

50

表題化合物を対応する塩素化複素環(アミン3およびメチル5 - クロロピラジン - 2 - カルボキシレートから方法Cに従って合成した)およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オールから方法Dに従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.70 - 8.74 (m, 1H), 8.47 - 8.56 (m, 2H), 8.09 - 8.14 (m, 1H), 7.84 (dt, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.27 - 5.38 (m, 1H), 4.41 - 4.50 (m, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 3.90 - 3.99 (m, 2H), 3.55 - 3.65 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2.03 - 2.13 (m, 2H), 1.71 - 1.83 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 433 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 3 9 】

[実施例134]

N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド 10

表題化合物をアミン11および酸53から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.55 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.83 - 6.90 (m, 2H), 6.75 - 6.83 (m, 2H), 5.22 - 5.31 (m, 1H), 4.33 - 4.42 (m, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.90 - 3.98 (m, 5H), 3.54 - 3.63 (m, 2H), 2.87 - 2.97 (m, 1H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 2.01 - 2.10 (m, 2H), 1.67 - 1.80 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 462 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 4 0 】

[実施例135]

N - [(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド 20

表題化合物をアミン11および酸46から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.54 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.86 (t, 2H), 6.76 - 6.83 (m, 2H), 5.05 - 5.14 (m, 1H), 4.33 - 4.42 (m, 1H), 4.26 - 4.33 (m, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (dd, 1H), 3.59 - 3.75 (m, 3H), 2.87 - 2.97 (m, 1H), 2.76 - 2.85 (m, 1H), 2.01 - 2.12 (m, 1H), 1.77 - 1.95 (m, 2H), 1.55 - 1.66 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 462 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 4 1 】

[実施例136]

N - [(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド 30

表題化合物をアミン1および酸46から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.56 - 8.60 (m, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.91 - 6.96 (m, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.07 - 5.14 (m, 1H), 4.35 - 4.42 (m, 1H), 4.30 - 4.35 (m, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.60 - 3.74 (m, 3H), 2.91 - 2.99 (m, 1H), 2.79 - 2.88 (m, 1H), 2.01 - 2.12 (m, 1H), 1.77 - 1.94 (m, 2H), 1.54 - 1.67 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 432 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 4 2 】

[実施例137]

6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド 40

表題化合物をアミン3および酸50から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.54 - 8.61 (m, 3H), 8.42 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.77 - 7.83 (m, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.83 - 6.94 (m, 3H), 4.38 - 4.43 (m, 2H), 4.19 - 4.30 (m, 2H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 3.63 - 3.67 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.73 - 2.88 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 406 $[\text{M} + \text{H}]$ 。

【 0 2 4 3 】

[実施例138]

2 - (2 - メトキシエチル) - 5 - メチル - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド 50

表題化合物をアミン3およびエチル2 - (2 - メトキシエチル) - 5 - メチル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレートから出発して方法Cに従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.51 (br. s., 2H), 7.79 - 7.85 (m, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.34 - 4.43 (m, 1H), 4.23 - 4.30 (m, 1H), 4.04 - 4.12 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.87 - 2.95 (m, 1H), 2.74 - 2.82 (m, 1H), 2.41 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z 394 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 4 4 】

[実施例139]

6 - (オキセタン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

10

表題化合物をアミン3および酸45から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO} - d_6$) ppm 8.57 - 8.62 (m, 3H), 8.43 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 7.46 - 7.50 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.89 - 6.93 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 4.96 - 5.04 (m, 1H), 4.38 - 4.56 (m, 4H), 4.19 - 4.31 (m, 2H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 2.75 - 2.88 (m, 2H), 2.63 - 2.73 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 418 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 4 5 】

[実施例140]

6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

20

表題化合物をアミン9および酸50から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO} - d_6$) ppm 8.57 - 8.62 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.85 - 6.89 (m, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.77 - 6.80 (m, 1H), 4.39 - 4.44 (m, 2H), 4.19 - 4.29 (m, 2H), 3.90 - 3.96 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 - 3.67 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.77 - 2.88 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 436 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 4 6 】

[実施例141]

6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

30

表題化合物をアミン21および酸50から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO} - d_6$) ppm 8.73 (s, 2H), 8.59 - 8.62 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.86 - 6.96 (m, 3H), 4.39 - 4.43 (m, 2H), 4.18 - 4.31 (m, 2H), 3.91 - 3.98 (m, 1H), 3.62 - 3.67 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.81 - 2.86 (m, 2H), 2.67 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z 421 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 4 7 】

[実施例142]

6 - (2 - メトキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

40

表題化合物をアミン10および酸50から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO} - d_6$) ppm 8.56 - 8.61 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.03 - 8.11 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.88 - 6.93 (m, 1H), 6.84 - 6.88 (m, 1H), 6.70 (td, 1H), 4.38 - 4.43 (m, 2H), 4.20 - 4.31 (m, 2H), 3.81 - 3.89 (m, 1H), 3.62 - 3.67 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.52 - 2.64 (m, 1H), 2.34 - 2.48 (m, 1H), 2.03 (d, 3H) ; MS (ESI) m/z 420 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 4 8 】

[実施例143]

N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (2 - メトキシエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン12および酸50から出発して方法B1に従って合成した ; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO} - d_6$) ppm 8.57 - 8.62 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.09 (dd, 1

50

H), 8.02 (td, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.84 - 6.89 (m, 2H), 4.38 - 4.43 (m, 2H), 4.18 - 4.29 (m, 2H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 3.61 - 3.67 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.76 - 2.82 (m, 2H); MS (ESI) m/z 424 [M + H⁺].

【 0 2 4 9 】

[実施例144]

N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (2 - メトキシエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン32および酸50から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.59 (d, 1H), 8.35 - 8.42 (m, 1H), 8.23 - 8.28 (m, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.38 - 4.43 (m, 2H), 4.03 - 4.15 (m, 1H), 3.62 - 3.67 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.92 - 3.02 (m, 2H), 2.59 (br. s., 2H), 2.02 - 2.10 (m, 1H), 1.70 - 1.81 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422 [M + H⁺].

10

【 0 2 5 0 】

[実施例145]

N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン32および酸53から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.57 - 8.60 (m, 1H), 8.34 - 8.41 (m, 1H), 8.25 - 8.29 (m, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 7.04 - 7.09 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.18 - 5.26 (m, 1H), 4.03 - 4.15 (m, 1H), 3.81 - 3.88 (m, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 2.88 - 3.01 (m, 2H), 2.58 (br. s., 2H), 1.94 - 2.09 (m, 3H), 1.69 - 1.81 (m, 1H), 1.56 - 1.68 (m, 2H); MS (ESI) m/z 448 [M + H⁺].

20

【 0 2 5 1 】

[実施例146]

N - [(2R) - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン34および酸46から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, CD₃OD) ppm 9.18 - 9.25 (m, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 7.07 - 7.16 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.08 - 5.15 (m, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.59 - 3.75 (m, 3H), 3.03 - 3.10 (m, 2H), 2.86 - 2.94 (m, 1H), 2.72 - 2.81 (m, 1H), 2.16 - 2.24 (m, 1H), 2.03 - 2.12 (m, 1H), 1.79 - 1.96 (m, 3H), 1.56 - 1.67 (m, 1H); MS (ESI) m/z 431 [M + H⁺].

30

【 0 2 5 2 】

[実施例147]

N - [(2R) - 8 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド

表題化合物を相当する塩素化複素環(アミン33および酸61から方法Bに従って合成した)およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オールから方法Dに従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, CD₃OD) ppm 8.91 (s, 2H), 8.31 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.16 - 7.27 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 5.07 - 5.16 (m, 1H), 4.12 - 4.24 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.61 - 3.75 (m, 3H), 3.04 (dd, 2H), 2.88 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.06 - 2.24 (m, 2H), 1.79 - 2.00 (m, 3H), 1.53 - 1.69 (m, 1H); MS (ESI) m/z 445 [M + H⁺].

40

【 0 2 5 3 】

[実施例148]

1 - プチル - N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド

表題化合物をアミン15および酸59から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, CD₃OD) ppm 7.89 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.89

50

(d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 4.31 - 4.39 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 - 4.08 (m, 3H), 2.88 - 2.99 (m, 1H), 2.73 - 2.84 (m, 1H), 1.64 - 1.77 (m, 2H), 1.26 - 1.42 (m, 2H), 0.96 (t, 3H); MS (ESI) m/z 452 [M + H⁺].

【 0 2 5 4 】

[実施例149]

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド

表題化合物を相当する塩素化複素環(アミン15およびメチル2 - クロロピリミジン - 5 - カルボキシレートから方法Cに従って合成した)およびテトラヒドロフラン - 3 - オールから方法Dに従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.91 (s, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.56 - 5.69 (m, 1H), 4.35 - 4.45 (m, 1H), 4.26 - 4.35 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.85 - 4.10 (m, 5H), 2.90 - 3.04 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.25 - 2.38 (m, 1H), 2.10 - 2.23 (m, 1H); MS (ESI) m/z 467 [M + H⁺].

10

【 0 2 5 5 】

[実施例150]

1 - ブチル - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド

表題化合物をアミン20および酸59から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.57 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.75 - 6.82 (m, 1H), 6.60 (dd, 1H), 4.32 - 4.40 (m, 1H), 4.23 - 4.32 (m, 1H), 4.06 - 4.11 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 2.97 (dd, 1H), 2.71 - 2.85 (m, 1H), 1.63 - 1.77 (m, 2H), 1.30 - 1.44 (m, 2H), 0.96 (t, 3H); MS (ESI) m/z 435 [M + H⁺].

20

【 0 2 5 6 】

[実施例151]

N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン16および酸46から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.55 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.76 - 6.86 (m, 2H), 5.03 - 5.16 (m, 1H), 4.33 - 4.42 (m, 1H), 4.27 - 4.34 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.58 - 3.75 (m, 3H), 2.87 - 2.96 (m, 1H), 2.73 - 2.83 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 1.79 - 1.97 (m, 2H), 1.52 - 1.68 (m, 1H); MS (ESI) m/z 464 [M + H⁺].

30

【 0 2 5 7 】

[実施例152]

1 - ブチル - N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド

表題化合物をアミン16および酸59から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.78 - 6.86 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 4.31 - 4.39 (m, 1H), 4.23 - 4.31 (m, 1H), 4.02 - 4.08 (m, 1H), 3.99 (t, 2H), 2.85 - 2.96 (m, 1H), 2.70 - 2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.64 - 1.75 (m, 2H), 1.30 - 1.42 (m, 2H), 0.96 (t, 3H); MS (ESI) m/z 436 [M + H⁺].

40

【 0 2 5 8 】

[実施例153]

N - [(3S) - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ピリミジン - 5 - カルボキサミド

50

表題化合物を相当する塩素化複素環(アミン16および酸61から方法Bに従って合成した)およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オールから方法Dに従って合成した; ^1H NMR (400M Hz, CD_3OD) ppm 8.91 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.72 - 7.83 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 1H), 4.36 - 4.44 (m, 1H), 4.28 - 4.34 (m, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.66 - 3.75 (m, 3H), 2.96 (dd, 1H), 2.72 - 2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 1.85 - 2.01 (m, 2H), 1.58 - 1.69 (m, 1H); MS (ESI) m/z 465 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 5 9 】

[実施例154]

N - [(2S) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド 10

表題化合物をアミン35および酸53から出発して方法B1に従って合成した; ^1H NMR (400M Hz, $\text{DMSO} - d_6$) ppm 8.60 (s, 3H), 8.37 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 5.18 - 5.28 (m, 1H), 4.00 - 4.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 - 3.88 (m, 2H), 3.45 - 3.53 (m, 2H), 2.88 - 3.01 (m, 2H), 2.65 - 2.81 (m, 2H), 1.95 - 2.10 (m, 3H), 1.70 - 1.82 (m, 1H), 1.55 - 1.68 (m, 2H); MS (ESI) m/z 461 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 6 0 】

[実施例155]

N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド 20

表題化合物をアミン20および酸53から出発して方法B1に従って合成した; ^1H NMR (400M Hz, $\text{DMSO} - d_6$) ppm 8.73 (s, 2H), 8.59 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.88 - 6.95 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 5.18 - 5.28 (m, 1H), 4.17 - 4.30 (m, 2H), 3.91 - 3.98 (m, 1H), 3.81 - 3.88 (m, 2H), 3.45 - 3.53 (m, 2H), 2.79 - 2.86 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.94 - 2.03 (m, 2H), 1.57 - 1.68 (m, 2H); MS (ESI) m/z 447 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 6 1 】

[実施例156]

N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド 30

表題化合物をアミン36および酸53から出発して方法B1に従って合成した; ^1H NMR (400M Hz, $\text{DMSO} - d_6$) ppm 8.58 - 8.61 (m, 3H), 8.37 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 5.18 - 5.27 (m, 1H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 - 3.88 (m, 2H), 3.46 - 3.53 (m, 2H), 2.90 - 2.99 (m, 2H), 2.65 - 2.81 (m, 2H), 1.95 - 2.11 (m, 3H), 1.71 - 1.83 (m, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 2H); MS (ESI) m/z 461 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 6 2 】

[実施例157]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド 40

表題化合物をアミン20および酸46から出発して方法B1に従って合成した; ^1H NMR (400M Hz, $\text{DMSO} - d_6$) ppm 8.65 (s, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.87 - 6.94 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 5.02 - 5.08 (m, 1H), 4.18 - 4.30 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 3.48 - 3.57 (m, 2H), 2.81 - 2.87 (m, 2H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 1.69 - 1.84 (m, 2H), 1.48 - 1.59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 463 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 2 6 3 】

[実施例158]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - 50

イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸47から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.65 (s, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.84 - 6.94 (m, 3H), 5.51 - 5.56 (m, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 - 3.95 (m, 2H), 3.80 - 3.87 (m, 1H), 3.70 - 3.78 (m, 2H), 2.84 (d, 2H), 2.17 - 2.29 (m, 1H), 1.93 - 2.03 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 449 [M + H⁺].

【 0 2 6 4 】

[実施例159]

N - [(2R) - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

10

表題化合物をアミン37および酸47から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.69 (s, 2H), 8.61 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.51 - 5.56 (m, 1H), 4.00 - 4.12 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.80 - 3.87 (m, 1H), 3.71 - 3.79 (m, 2H), 2.92 - 3.00 (m, 2H), 2.70 - 2.76 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.51 - 2.57 (m, 1H), 2.18 - 2.29 (m, 1H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 1.94 - 2.03 (m, 1H), 1.71 - 1.83 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 431 [M + H⁺].

【 0 2 6 5 】

[実施例160]

N - [(2R) - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

20

表題化合物をアミン37および酸46から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.69 (s, 2H), 8.56 - 8.60 (m, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 3.99 - 4.11 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 3.47 - 3.57 (m, 2H), 2.92 - 3.03 (m, 2H), 2.70 - 2.76 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.51 - 2.57 (m, 1H), 1.95 - 2.11 (m, 2H), 1.68 - 1.83 (m, 3H), 1.48 - 1.59 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 445 [M + H⁺].

【 0 2 6 6 】

[実施例161]

N - [(2R) - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ)ニコチンアミド

30

表題化合物をアミン37および酸44から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.67 - 8.72 (m, 2H), 8.58 - 8.61 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.20 - 4.32 (m, 2H), 4.01 - 4.19 (m, 2H), 3.73 - 3.80 (m, 1H), 3.62 - 3.69 (m, 1H), 2.93 - 3.02 (m, 2H), 2.67 - 2.78 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 1.92 - 2.02 (m, 1H), 1.71 - 1.92 (m, 3H), 1.58 - 1.69 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 445 [M + H⁺].

【 0 2 6 7 】

[実施例162]

N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド

40

表題化合物をアミン36および酸54から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.59 - 8.63 (m, 3H), 8.41 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.45 (dd, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.02 - 4.10 (m, 1H), 3.91 - 3.97 (m, 5H), 2.92 - 2.99 (m, 2H), 2.65 - 2.81 (m, 2H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 1.70 - 1.83 (m, 1H) ; MS (APPI/APCI) m/z 503 [M + H⁺].

【 0 2 6 8 】

[実施例163]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸54から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M

50

Hz, DMSO - d_6) ppm 8.65 (s, 2H), 8.61 - 8.62 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.87 - 6.94 (m, 3H), 4.43 - 4.47 (m, 2H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91 - 3.95 (m, 3H), 2.81 - 2.87 (m, 2H), 2.51 - 2.55 (m, 1H); MS (APPI/APCI) m/z 503 $[M + H^+]$ 。

【 0 2 6 9 】

[実施例164]

6 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメトキシ) - N - [(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン32および酸48から出発して方法B1に従って合成した; 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.59 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.18 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.19 - 4.32 (m, 2H), 4.09 (br. s., 1H), 3.69 - 3.91 (m, 3H), 3.54 - 3.69 (m, 2H), 3.43 - 3.53 (m, 1H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 2.88 - 3.05 (m, 2H), 2.59 (br. s., 2H), 2.01 - 2.12 (m, 1H), 1.67 - 1.83 (m, 1H); MS (ESI) m/z 464 $[M + H^+]$ 。

10

【 0 2 7 0 】

[実施例165]

6 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン9および酸48から出発して方法B1に従って合成した; 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.60 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.86 - 6.95 (m, 2H), 6.75 - 6.86 (m, 2H), 4.16 - 4.37 (m, 4H), 3.82 - 4.00 (m, 4H), 3.70 - 3.82 (m, 2H), 3.55 - 3.70 (m, 2H), 3.43 - 3.54 (m, 1H), 3.34 - 3.43 (m, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.73 - 2.90 (m, 2H); MS (ESI) m/z 478 $[M + H^+]$ 。

20

【 0 2 7 1 】

[実施例166]

6 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメトキシ) - N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン15および酸48から出発して方法B1に従って合成した; 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.61 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.79 - 6.96 (m, 3H), 4.16 - 4.34 (m, 4H), 3.70 - 4.03 (m, 6H), 3.54 - 3.70 (m, 2H), 3.42 - 3.53 (m, 1H), 3.34 - 3.43 (m, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.75 - 2.89 (m, 2H); MS (ESI) m/z 496 $[M + H^+]$ 。

30

【 0 2 7 2 】

[実施例167]

N^5 - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - N^2 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン36および酸30から出発して方法B1に従って合成した; 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 9.11 (t, 1H), 8.99 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.36 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 4.15 - 4.25 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.53 - 3.58 (m, 2H), 2.90 - 3.05 (m, 2H), 2.70 - 2.85 (m, 2H), 2.52 - 2.64 (m, 2H), 2.05 - 2.15 (m, 1H), 1.75 - 1.85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 500 $[M + H^+]$ 。

40

【 0 2 7 3 】

[実施例168]

6 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン36および酸52から出発して方法B1に従って合成した; 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.62 (dd, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.95 - 5.0 (m, 2H), 4.02 - 4.15 (m

50

, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.90 - 3.03 (m, 2H), 2.65 - 2.80 (m, 2H), 2.02 - 2.11 (m, 1H), 1.81 (t, 3H), 1.72 - 1.79 (m, 1H); MS (ESI) m/z 429 [M+H⁺].

【 0 2 7 4 】

[実施例169]

N - [(3S) - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン30および酸53から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.59 (dd, 1H), 8.55 - 8.56 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 5.18 - 5.25 (m, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.80 - 3.87 (m, 2H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 2.79 - 2.90 (m, 2H), 1.95 - 2.05 (m, 2H), 1.56 - 1.65 (m, 2H); MS (APPI/APCI) m/z 471 [M+H⁺].

10

【 0 2 7 5 】

[実施例170]

N² - (4,4 - ジフルオロシクロヘキシル) - N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン20および酸33から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.98 (dd, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.66 (s, 2H), 8.36 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.88 - 6.95 (m, 2H), 4.25 - 4.35 (m, 2H), 3.95 - 4.05 (m, 5H), 2.87 (d, 2H), 1.70 - 2.10 (m, 8H); MS (ESI) m/z 524 [M+H⁺].

20

【 0 2 7 6 】

[実施例171]

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - (4,4,4 - トリフルオロブチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン20および酸34から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 9.07 (t, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.35 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 4.25 - 4.34 (m, 2H), 3.95 - 4.02 (m, 4H), 3.33 - 3.39 (m, 2H), 2.87 (d, 2H), 2.21 - 2.34 (m, 2H), 1.72 - 1.79 (m, 2H); MS (ESI) m/z 516 [M+H⁺].

30

【 0 2 7 7 】

[実施例172]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]イソニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸58から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, CDCl₃) ppm 8.47 (s, 2H), 8.19 (d, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.96 - 7.01 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.62 - 4.70 (m, 1H), 4.47 - 4.52 (m, 2H), 4.21 - 4.31 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.96 - 3.98 (m, 2H), 3.89 - 3.95 (m, 2H), 3.11 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H); MS (ESI) m/z 505 [M+H⁺].

【 0 2 7 8 】

[実施例173]

N² - メチル - N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン21および酸32から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.90 - 9.04 (m, 1H), 8.74 (s, 3H), 8.25 - 8.36 (dd, 1H), 7.64 - 7.80 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.85 - 6.99 (m, 2H), 4.60 (q, 1H), 4.39 (q, 1H), 4.22 - 4.34 (m, 2H), 3.94 - 4.05 (m, 1H), 2.98 - 3.17 (m, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.67 (s, 3H); MS (APCI) m/z 486 [M+H⁺].

40

【 0 2 7 9 】

[実施例174]

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イ

50

ル] - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン22および酸30から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 9.00 (t, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.66 (m, 3H), 8.17 - 8.28 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.74 - 6.87 (m, 2H), 4.11 - 4.26 (m, 2H), 3.88 (t, 1H), 3.37 - 3.50 (m, 2H), 2.83 (q, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.44 - 2.52 (m, 2H), 1.20 (t, 3H) ; MS (APCI) m/z 500 [M + H⁺].

【 0 2 8 0 】

[実施例175]

N - { (3S) - 5 - [6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル } - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド

10

表題化合物を対応するクロマンボラート(中間体実施例I - 15および酸54から方法Bに従って合成した)および5 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル)ピリジンから出発して方法Eに従って合成した；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 8.68 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.54 - 4.52 (m, 2H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 3.99 - 3.97 (m, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H) ; MS (APCI) m/z 552 [M + H⁺].

【 0 2 8 1 】

[実施例176]

N - [(3S) - 5 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド

20

表題化合物を対応するクロマンボラート(中間体実施例I - 15および酸54から方法Bに従って合成した)および5 - ブロモピリジン - 2 - カルボニトリルから出発して方法Eに従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.79 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 3H), 7.28 (t, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 2H), 4.46 - 4.43 (m, 2H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 3H), 2.87 - 2.76 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 499 [M + H⁺].

【 0 2 8 2 】

[実施例177]

N - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド

30

表題化合物をアミン23および酸54から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 8.53 (s, 2H), 8.46 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.63 - 4.71 (m, 1H), 4.49 - 4.54 (m, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.95 - 4.00 (m, 2H), 3.88 - 3.96 (m, 2H), 3.11 (d, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 1H), 1.16 - 1.20 (m, 2H), 1.10 - 1.16 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 515 [M + H⁺].

【 0 2 8 3 】

[実施例178]

N - [(3S) - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド

40

表題化合物をアミン22および酸54から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.77 (s, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.06 - 8.16 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.86 - 6.99 (m, 3H), 4.38 - 4.51 (m, 2H), 4.18 - 4.34 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.88 - 3.99 (m, 3H), 2.95 (q, 2H), 2.79 - 2.90 (m, 2H), 1.32 (t, 3H) ; MS (APCI) m/z 503 [M + H⁺].

【 0 2 8 4 】

[実施例179]

N⁵ - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミ

50

ド

表題化合物をアミン15および酸30から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 9.12 (t, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.31 - 8.41 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 - 7.85 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.80 - 6.97 (m, 2H), 4.21 - 4.35 (m, 2H), 3.90 - 4.04 (m, 4H), 3.50 - 3.62 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.54 - 2.66 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 519 [M + H⁺].

【 0 2 8 5 】

[実施例180]

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド

10

表題化合物をアミン15および酸54から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.62 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.05 - 8.19 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.72 - 7.85 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.81 - 6.95 (m, 3H), 4.36 - 4.53 (m, 2H), 4.18 - 4.34 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.84 - 4.05 (m, 6H), 2.74 - 2.91 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 522 [M + H⁺].

【 0 2 8 6 】

[実施例181]

6 - (シクロペンチルスルホニル) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸42から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 9.10 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.46 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 4H), 1.67 - 1.52 (m, 4H) ; MS (APCI) m/z 495 [M + H⁺].

20

【 0 2 8 7 】

[実施例182]

N - [(3S) - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド

表題化合物をアミン28および酸54から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.62 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.46 - 4.43 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 3H), 2.97 - 2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H) ; MS (APCI) m/z 489 [M + H⁺].

30

【 0 2 8 8 】

[実施例183]

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン21および酸30から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 9.12 (t, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.36 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 486 [M + H⁺].

40

【 0 2 8 9 】

[実施例184]

6 - (2 - イソプロポキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸55から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.65 (s, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 3H), 4.39 - 4.36 (m, 2H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 4H), 3.69 - 3.67 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 1.08 (d,

50

6H) ; MS (APCI) m/z 465 [M + H⁺].

【 0 2 9 0 】

[実施例185]

6 - (2 - イソプロポキシエトキシ) - N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン21および酸55から出発して方法B1に従って合成した ; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.73 (s, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 3H), 4.39 - 4.36 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 3.69 - 3.67 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.08 (d, 6H) ; MS (APCI) m/z 449 [M + H⁺].

10

【 0 2 9 1 】

[実施例186]

N² - (3 - イソプロポキシプロピル) - N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン21および酸35から出発して方法B1に従って合成した ; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.96 (dd, 1H), 8.94 (t, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.34 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H, 部分的に水のピークとオーバーラップしている), 2.88 - 2.86 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.09 (d, 6H) ; MS (APCI) m/z 490 [M + H⁺].

20

【 0 2 9 2 】

[実施例187]

N² - (3 - イソプロポキシプロピル) - N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル]ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン20および酸35から出発して方法B1に従って合成した ; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.97 (dd, 1H), 8.94 (t, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.35 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 4H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H, 部分的に水のピークとオーバーラップしている), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.09 (d, 6H) ; MS (APCI) m/z 506 [M + H⁺].

30

【 0 2 9 3 】

[実施例188]

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - (4,4,4 - トリフルオロブチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン20および酸34から出発して方法B1に従って合成した ; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 9.08 (t, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.34 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.39 - 3.31 (2H, 部分的に水のピークとオーバーラップしている), 2.88 - 2.86 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 500 [M + H⁺].

40

【 0 2 9 4 】

[実施例189]

N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド

表題化合物をアミン21および酸54から出発して方法B1に従って合成した ; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.73 (s, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.07 - 8.15 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.86 - 6.98 (m, 3H), 4.39 - 4.50 (m, 2H), 4.18 - 4.35 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.89 - 4.02 (m, 3H), 2.79 - 2.91 (m, 2H), 2.67 (s, 3H) ; MS (APCI) m/z 489 [M + H⁺].

【 0 2 9 5 】

50

[実施例190]

N - [(2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 2 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]イソニコチンアミド

表題化合物をアミン36および酸58から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.55 - 8.66 (m, 3H), 8.24 (d, 1H), 7.29 - 7.36 (dd, 1H), 7.19 - 7.29 (m, 3H), 7.06 - 7.13 (m, 1H), 4.38 - 4.48 (m, 2H), 4.00 - 4.20 (m, 3H), 3.88 - 4.00 (m, 5H), 2.89 - 3.03 (m, 2H), 2.69 - 2.82 (m, 2H), 1.99 - 2.13 (m, 1H), 1.69 - 1.85 (m, 1H) ; MS (APCI) m/z 503 [M + H⁺].

【 0 2 9 6 】

[実施例191]

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - メチル - N² - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン20および酸32から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.93 - 9.02 (m, 1H), 8.71 - 8.81 (m, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.26 - 8.36 (dd, 1H), 7.65 - 7.79 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.86 - 6.97 (m, 2H), 4.53 - 4.67 (m, 1H), 4.39 (q, 1H), 4.22 - 4.34 (m, 2H), 3.91 - 4.04 (m, 4H), 2.98 - 3.16 (m, 3H), 2.82 - 2.94 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 502 [M + H⁺].

【 0 2 9 7 】

[実施例192]

N⁵ - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - メチル - N² - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン15および酸32から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.93 - 9.02 (m, 1H), 8.71 - 8.82 (m, 1H), 8.25 - 8.37 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.61 - 7.86 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 6.82 - 6.98 (m, 2H), 4.53 - 4.69 (m, 1H), 4.39 (q, 1H), 4.20 - 4.34 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 2.95 - 3.18 (m, 3H), 2.86 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 519 [M + H⁺].

【 0 2 9 8 】

[実施例193]

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン15および酸57から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.93 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.81 - 6.97 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.14 - 4.39 (m, 4H), 3.86 - 4.05 (m, 4H), 2.74 - 2.94 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 492 [M + H⁺].

【 0 2 9 9 】

[実施例194]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン20および酸57から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.93 (d, 1H), 8.57 - 8.70 (m, 3H), 8.22 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.85 - 6.98 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.15 - 4.37 (m, 4H), 3.89 - 4.02 (m, 4H), 2.86 (d, 2H) ; MS (APCI) m/z 475 [M + H⁺].

【 0 3 0 0 】

[実施例195]

N - [(3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド

表題化合物をアミン20および酸56から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400M

10

20

30

40

50

Hz, DMSO - d₆) ppm 8.67 - 8.79 (m, 2H), 8.65 (s, 2H), 8.26 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.84 - 6.96 (m, 2H), 4.12 - 4.34 (m, 2H), 3.85 - 4.02 (m, 4H), 3.54 (q, 2H), 2.82 (d, 2H), 2.51 - 2.61 (m, 2H); MS (APCI) m/z 475 [M + H⁺].

【 0 3 0 1 】

[実施例196]

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - メチル - N² - (2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン23および酸32から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.90 - 9.04 (m, 1H), 8.77, 8.67 (s + s, 2H), 8.72 - 8.77 (m, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.76, 7.69 (d + d, 1H), 7.18 - 7.31 (m, 1H), 6.85 - 6.98 (m, 2H), 4.60, 4.39 (q + q, 2H), 4.17 - 4.34 (m, 2H), 3.89 - 4.05 (m, 1H), 3.13, 3.02 (s + s, 3H), 2.81 - 2.94, 1.74 - 1.87 (m + m, 3H), 2.18 - 2.30 (m, 1H), 1.01 - 1.14 (m, 3H); MS (APCI) m/z 512 [M + H⁺].

10

【 0 3 0 2 】

[実施例197]

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン23および酸30から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 9.12 (t, 1H), 8.96 - 9.01 (m, 1H), 8.75 - 8.83 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 1H), 6.86 - 6.99 (m, 2H), 4.21 - 4.35 (m, 2H), 3.94 - 4.05 (m, 1H), 3.55 (q, 2H), 2.81 - 2.93 (m, 2H), 2.52 - 2.65 (m, 2H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 1.76 - 1.88 (m, 1H), 1.00 - 1.13 (m, 3H), 0.96 (t, 1H); MS (APCI) m/z 512 [M + H⁺].

20

【 0 3 0 3 】

[実施例198]

N⁵ - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - N² - メチル - N² - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリジン - 2,5 - ジカルボキサミド

表題化合物をアミン23および酸31から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.93 - 8.99 (m, 1H), 8.70 - 8.75 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 - 8.32 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 1H), 6.85 - 6.98 (m, 2H), 4.21 - 4.35 (m, 2H), 3.93 - 4.04 (m, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.49 - 3.57 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.82 - 2.96 (m, 4H), 2.58 - 2.79 (m, 2H), 2.20 - 2.29 (m, 1H), 1.75 - 1.88 (m, 1H), 1.00 - 1.13 (m, 3H), 0.96 (t, 1H); MS (APCI) m/z 526 [M + H⁺].

30

【 0 3 0 4 】

[実施例199]

N - [(3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 1 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル) - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド

40

表題化合物をアミン23および酸60から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400M Hz, DMSO - d₆) ppm 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 - 8.61 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 1H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 6.87 - 6.90 (m, 1H), 6.80 - 6.82 (m, 1H), 6.48 - 6.54 (m, 1H), 4.19 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 4.16 (m, 2H), 3.88 - 3.99 (m, 1H), 2.87 - 2.94 (m, 1H), 2.79 - 2.85 (m, 2H), 2.63 - 2.78 (m, 2H), 2.18 - 2.29 (m, 1H), 1.77 - 1.86 (m, 1H), 1.00 - 1.13 (m, 2H), 0.96 (t, 1H); MS (APCI) m/z 485 [M + H⁺].

【 0 3 0 5 】

[実施例200]

N - [(3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ク

50

ロメン - 3 - イル] - 2 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド

表題化合物をアミン15および酸56から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.62 - 8.79 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.80 - 6.93 (m, 2H), 4.12 - 4.31 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (t, 1H), 3.54 (q, 2H), 2.75 - 2.85 (m, 2H), 2.53 - 2.61 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 492 [M + H⁺].

【 0 3 0 6 】

[実施例201]

N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 2 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボキサミド

10

表題化合物をアミン21および酸56から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.58 - 8.80 (m, 4H), 8.26 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.85 - 6.99 (m, 2H), 4.13 - 4.33 (m, 2H), 3.92 (t, 1H), 3.54 (q, 2H), 2.82 (d, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.51 - 2.61 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z 459 [M + H⁺].

【 0 3 0 7 】

[実施例202]

N - [(3S) - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド

20

表題化合物をアミン29および酸54から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 8.47 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 4.54 - 4.52 (m, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 3.99 - 3.97 (m, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.35 (s, 3H) ; MS (APCI) m/z 503 [M + H⁺].

【 0 3 0 8 】

[実施例203]

N - [(3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル] - 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチンアミド

30

表題化合物をアミン21および酸57から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.87 (d, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.20 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.37 - 4.51 (m, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.00 - 4.20 (m, 3H), 2.93 - 3.08 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.74 (s, 3H) ; MS (APCI) m/z 459 [M + H⁺].

【 0 3 0 9 】

[実施例204]

2 - メトキシ - N,N - ジメチル - 5 - [(3S) - 3 - ({ [6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]カルボニル} アミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ニコチンアミド

40

表題化合物をアミン17および酸53から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.60 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.84 - 6.90 (m, 3H), 5.20 - 5.26 (m, 1H), 4.21 - 4.27 (m, 2H), 3.90 - 3.96 (m, 4H), 3.82 - 3.87 (m, 2H), 3.46 - 3.52 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.80 - 2.85 (m, 5H), 1.95 - 2.05 (m, 2H), 1.58 - 1.67 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 533 [M + H⁺].

【 0 3 1 0 】

[実施例205]

5 - [(3S) - 3 - {[(6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル)カルボニル]アミノ} - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N - メチルニコチンアミド

50

表題化合物をアミン18および酸6から出発して方法B1に従って合成した；¹H NMR (400MHz

z, DMSO - d₆) ppm 8.60 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.27 - 8.33 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 4.20 - 4.28 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 - 3.97 (m, 1H), 2.75 - 2.85 (m, 5H), 1.29 (d, 6H); MS (ESI) m/z 477 [M + H⁺].

【 0 3 1 1 】

[実施例206]

2 - メトキシ - N - メチル - 5 - [(3S) - 3 - ({ [6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]カルボニル } アミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン18および酸53から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.59 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.27 - 8.33 (m, 2H), 8.09 (td, 2H), 7.22 (t, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.82 - 6.86 (m, 2H), 5.18 - 5.27 (m, 1H), 4.20 - 4.28 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.91 - 3.97 (m, 1H), 3.82 - 3.87 (m, 2H) 3.40 - 3.52 (m, 2H), 2.75 - 2.85 (m, 5H), 1.95 - 2.03 (m, 2H), 1.57 - 1.66 (m, 2H); MS (ESI) m/z 519 [M + H⁺].

10

【 0 3 1 2 】

[実施例207]

5 - [(3S) - 3 - { [(6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル)カルボニル]アミノ } - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N,N - ジメチルニコチンアミド

表題化合物をアミン17および酸6から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.60 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.83 - 6.90 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 5.25 - 5.31 (m, 1H), 4.22 - 4.28 (m, 2H), 3.91 - 3.96 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.80 - 2.85 (m, 5H), 1.29 (d, 6H); MS (ESI) m/z 491 [M + H⁺].

20

【 0 3 1 3 】

[実施例208]

2 - メトキシ - N,N - ジメチル - 5 - [(3S) - 3 - ({ [6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ピリジン - 3 - イル]カルボニル } アミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ニコチンアミド

表題化合物をアミン17および酸4から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.64 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.83 - 6.90 (m, 2H), 5.02 - 5.08 (m, 2H), 4.22 - 4.28 (m, 2H), 3.90 - 3.97 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.80 - 2.90 (m, 5H); MS (ESI) m/z 531 [M + H⁺].

30

【 0 3 1 4 】

[実施例209]

N,N - ジメチル - 5 - { (3S) - 3 - [({ [6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ピリジン - 3 - イル } カルボニル)アミノ] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル } ピリミジン - 2 - カルボキサミド

表題化合物をアミン25および酸54から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.94 (s, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.46 - 4.43 (m, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.91 - 2.89 (m, 2H), 2.85 (s, 3H); MS (APPI/APCI) m/z 546 [M + H⁺].

40

【 0 3 1 5 】

[実施例210]

N - { (3S) - 5 - [6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル } - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド

表題化合物をアミン13および酸54から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.60 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.

50

81 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 5.47 (t, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.45 - 4.43 (m, 2H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 2H); MS (APPI/APCI) m/z 504 [M + H⁺].

【0316】

[実施例211]

6 - (3 - フルオロプロポキシ) - N - { (3S) - 5 - [6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル } ニコチンアミド

表題化合物をアミン13および酸19から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.61 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 3H), 5.47 (t, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 2H); MS (APPI/APCI) m/z 438 [M + H⁺].

10

【0317】

[実施例212]

N - { (3S) - 5 - [6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル } - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)ニコチンアミド

表題化合物をアミン13および酸4から出発して方法B1に従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.64 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.47 (t, 1H), 5.08 - 5.01 (m, 2H), 4.61 - 4.60 (d, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 2H); MS (APPI/APCI) m/z 460 [M + H⁺].

20

【0318】

[実施例213]

N - { (3S) - 5 - [5 - (ヒドロキシメチル)ピラジン - 2 - イル] - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 3 - イル } - 6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチンアミド

表題化合物を対応するクロマンボラート(中間体例I - 15および酸54から方法Bに従って合成した)および(5 - クロロピラジン - 2 - イル)メタノール(中間体例I - 79に記載)から出発して方法Eに従って合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.76 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.65 (t, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.46 - 4.43 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 3H), 3.05 - 2.92 (m, 2H); MS (APPI/APCI) m/z 505 [M + H⁺].

30

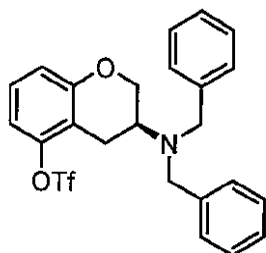
【0319】

中間体の合成

[中間体実施例I - 1]

(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネート

【化8】



40

トリエチルアミン(8.8mL、63.2ミリモル)を窒素雰囲気下で無水ジクロロメタン(250mL)中の(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ)クロマン - 5 - オール(15.6g、45.2ミリモル、WO9914212A1に記載されている)の冷却(-40)溶液に加えた。無水ジクロロメタン(70mL)中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物(9.4mL、56.5ミリモル)の溶液を反応混合物に25分かけ

50

て滴加した。冷却を取り除き、反応混合物を周囲温度に達するまで攪拌し、再び0℃に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水を加えた。水層をジクロロメタンで抽出し、合一した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して20.0g(93%)の表題化合物を得た：¹H NMR (CDCl₃) 7.36 - 7.44 (m, 4H), 7.33 (t, 4H), 7.21 - 7.27 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.82 (t, 2H), 4.29 - 4.37 (m, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.20 - 3.31 (m, 1H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 2.86 - 2.97 (m, 1H); MS (ESI) m/z 478 [M + H⁺]

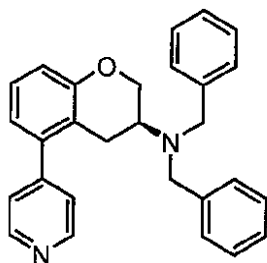
【0320】

[中間体実施例I-2]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン

10

【化9】



ジオキサン(15mL)中の(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネート(1.00g、2.1ミリモル)、ピリジン - 4 - ボロン酸(644mg、5.2ミリモル)、1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリド(256mg、0.3ミリモル)およびリン酸カリウム(1.34g、6.3ミリモル)の混合物にマイクロ波を150℃で2.5時間照射した。セライトパッドを通して混合物をろ過し、真空で濃縮した。溶離剤としてのヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して707mg(83%)の表題化合物を得た：MS (ESI) m/z 407 [M + H⁺]

20

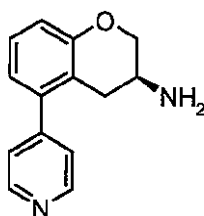
【0321】

[中間体実施例I-3]

アミン1：(3S) - 5 - ピリジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン

30

【化10】



10%パラジウム炭素(212mg、30w%)およびギ酸アンモニウム(1.100g、17.4ミリモル)を無水メタノール中の(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン(707mg、1.74ミリモル)の溶液に加えた。混合物を窒素雰囲気下で20時間加熱還流した。混合物をセライトパッドを通してろ過し、真空で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水性アンモニアおよびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空で濃縮して280mg(71%)の表題化合物を得た：¹H NMR (DMSO - d₆) 8.63 (d, 2H) 7.32 - 7.45 (m, 2H) 7.18 (t, 1H) 6.73 - 6.88 (m, 2H) 4.06 - 4.29 (m, 1H) 3.69 - 3.88 (m, 1H) 3.64 (t, 0.5H) 2.98 - 3.08 (m, 0.5H) 2.58 - 2.81 (m, 1H) 2.36 - 2.47 (m, 1H); MS (ESI) m/z 227 [M + H⁺]

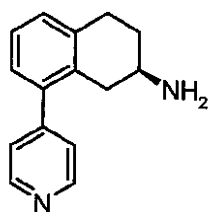
40

【0322】

[中間体実施例I-4]

アミン2：(2R) - 8 - ピリジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【化 1 1】



ジオキサン(0.8mL)中のピリジン - 4 - ボロン酸(54mg、0.44ミリモル)、ジクロロ[1,1' - ビス(ジ - t - プチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(14mg、0.022ミリモル)、(2R) - 8 - ブロモ - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン(50mg、0.22ミリモル)および炭酸カリウム水(2M、0.19mL、0.37ミリモル)の混合物にマイクロ波を140℃で10分間照射した。セライトパッドを通して混合物をろ過し、真空中で濃縮した。溶離剤としての1%トリエチルアミンを含有するメタノール中のジクロロメタンのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して48mg(97%)の表題化合物を得た：¹H NMR (CDCl₃) 8.57 - 8.67 (m, 2H), 7.14 - 7.26 (m, 4H), 6.93 - 7.05 (m, 1H), 3.01 - 3.18 (m, 1H), 2.82 - 3.02 (m, 2H), 2.71 - 2.83 (m, 1H), 2.37 - 2.70 (m, 2H), 1.97 - 2.21 (m, 1H); MS (ESI) m/z 225 [M + H⁺]

10

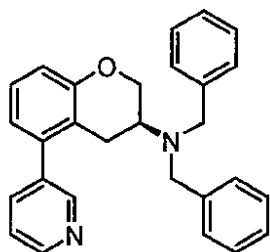
【0323】

[中間体実施例I - 5]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリジン - 3 - イルクロマン - 3 - アミン

20

【化 1 2】



ジオキサン(4mL)中のパラジウム - テトラキス(トリフェニルホスフィン)(48mg、0.042ミリモル)および(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネート(200mg、0.42ミリモル)をアルゴン雰囲気下で3 - (トリ - N - プチルスタンニル)ピリジン(232mg、0.63ミリモル)に加え、得られた反応混合物にマイクロ波を120 ~ 140℃で1.5時間照射した。さらにパラジウム - テトラキス(トリフェニルホスフィン)(48mg、0.042ミリモル)を加え、照射を140℃で1時間続けた。水(20mL)を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を溶離剤としてのヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して63mg(74%)の表題化合物を得た：MS (ES) m/z 407 [M + H⁺]

30

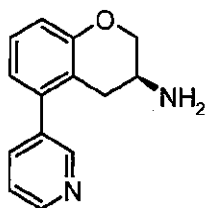
【0324】

[中間体実施例I - 6]

40

アミン3：(3S) - 5 - ピリジン - 3 - イルクロマン - 3 - アミン

【化 1 3】



ギ酸アンモニウム(195mg、3ミリモル)および10%パラジウム炭素(13mg)をメタノール(10mL)中の(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリジン - 3 - イルクロマン - 3 - アミン(63mg、0.1

50

5ミリモル)の溶液に加えた。反応混合物を3.5時間加熱還流し、追加量のギ酸アンモニウム(195mg、3ミリモル)および10%パラジウム炭素(13mg)を加え、混合物をさらに2.5時間加熱還流した。混合物を周囲温度に冷却し、セライトパッドを通してろ過し、真空で濃縮した。残留物を塩化ナトリウム(20mL)で飽和した2Mアンモニア水および酢酸エチル(20mL)の間で分配し、水相を酢酸エチルで抽出した。合一した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空で濃縮して35mg(定量的収率)の表題化合物を得た：¹H NMR (CDCl₃) 8.54 - 8.64 (m, 2H), 7.60 - 7.68 (m, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 7.14 - 7.24 (m, 1H), 6.86 - 6.95 (m, 1H), 6.76 - 6.86 (m, 1H), 4.14 - 4.30 (m, 1H), 3.79 - 3.89 (m, 1H), 3.24 - 3.35 (m, 1H), 2.80 - 2.90 (m, 1H), 2.38 - 2.48 (m, 1H); MS (ES) m/z 227 [M + H⁺]

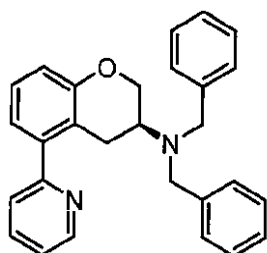
【0325】

10

[中間体実施例I-7]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリジン - 2 - イルクロマン - 3 - アミン

【化14】



20

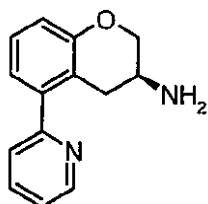
表題化合物を中間体実施例I-5についての記載のようにして(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネートおよび2 - (トリ - N - ブチルスタンニル)ピリジンから出発し、マイクロ波を140 °Cで全3時間照射して23%の収率で合成した; MS (ES) m/z 407 [M + H⁺]

【0326】

[中間体実施例I-8]

アミン4: (3S) - 5 - ピリジン - 2 - イルクロマン - 3 - アミン

【化15】



30

表題化合物を中間体実施例I-6についての記載のようにして(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリジン - 2 - イルクロマン - 3 - アミンから出発して86%の収率で合成した：¹H NMR (CDCl₃) 8.63 - 8.72 (m, 1H), 7.69 - 7.81 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.16 - 7.31 (m, 2H), 6.94 - 7.02 (m, 1H), 6.88 - 6.94 (m, 1H), 4.15 - 4.23 (m, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 1H), 3.24 - 3.34 (m, 1H), 2.96 - 3.09 (m, 1H), 2.55 - 2.66 (m, 1H); MS (ES) m/z 227 [M + H⁺]

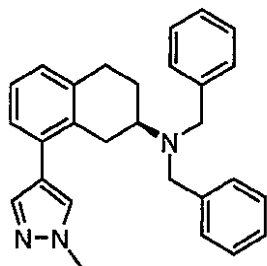
40

【0327】

[中間体実施例I-9]

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【化 1 6】



表題化合物を中間体実施例 I - 2 についての記載のようにして 1 - メチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールおよび (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - プロモ - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンから出発して 96 % の収率で合成した : MS (ESI) m/z 408 $[M + H^+]$ 。

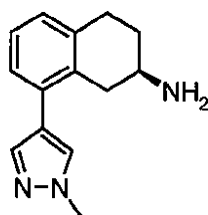
10

【 0 3 2 8】

[中間体実施例 I - 10]

アミン 5 : (2R) - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【化 1 7】



20

表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンから出発して 71 % の収率で合成した : 1H NMR (CD_3OD) 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 6.97 - 7.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.99 - 3.10 (m, 2H), 2.82 - 3.00 (m, 2H), 2.54 (dd, 1H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 1.51 - 1.70 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 228 $[M + H^+]$ 。

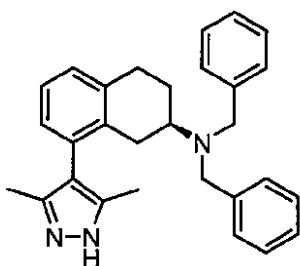
30

【 0 3 2 9】

[中間体実施例 I - 11]

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【化 1 8】



40

表題化合物を中間体実施例 I - 4 についての記載のようにして 3,5 - ジメチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールおよび (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - プロモ - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン (WO9905134A 1 に記載されている) から出発して 58 % の収率で合成した ; MS (ESI) m/z 422 $[M + H^+]$ 。

【 0 3 3 0】

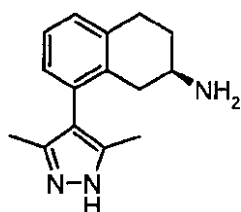
[中間体実施例 I - 12]

アミン 6 : (2R) - 8 - (3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒド

50

ロナフタレン - 2 - アミン

【化 19】



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンから出発して 82% の収率で合成した: ^1H NMR (CD_3OD) 7.05 - 7.18 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H), 2.98 - 3.07 (m, 1H), 2.81 - 2.97 (m, 2H), 2.60 - 2.73 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.03 - 2.07 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.49 - 1.63 (m, 1H); MS (ESI) m/z 242 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

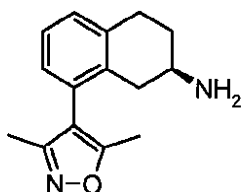
10

【0331】

[中間体実施例 I - 13]

アミン 7: (2R) - 8 - (3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【化 20】



20

表題化合物を中間体実施例 I - 4 についての記載のようにして 3,5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - ボロン酸および (2R) - 8 - ブロモ - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンから出発して 80% の収率で合成した: ^1H NMR (CD_3OD) 7.14 - 7.23 (m, 2H), 6.90 - 6.99 (m, 1H), 2.99 - 3.11 (m, 1H), 2.90 - 2.98 (m, 2H), 2.59 - 2.74 (m, 1H), 2.15 - 2.26 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.00 - 2.09 (m, 1H), 1.50 - 1.66 (m, 1H); MS (ESI) m/z 243 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

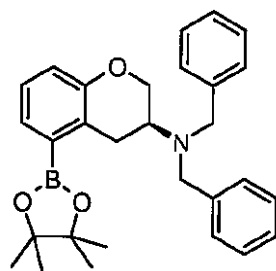
30

【0332】

[中間体実施例 I - 14]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 21】



40

窒素雰囲気下、ジオキサン (3mL) 中の (3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2 - H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネート (1500mg、3.14ミリモル)、ビス(ピナコラート)ジボロン (1595mg、6.28ミリモル)、1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II) ジクロリド (128mg、0.16ミリモル) および酢酸カリウム (925mg、9.42ミリモル) の混合物にマイクロ波を 150 で 1 時間照射した。セライトパッドを通して混合物をろ過し、次いでメタノールで洗浄した。ろ液を真空中で濃縮し、粗製物を酢酸エチル

50

および1M水酸化ナトリウムの間で分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して1182mg(83%)の表題化合物を無色の油状物として得た：¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 7.27 - 7.39 (m, 8H), 7.21 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.14 - 3.27 (m, 1H), 2.99 - 3.09 (m, 2H), 1.30 (d, 12H) ; MS (ESI) m/z 456, 457 [M + H⁺]

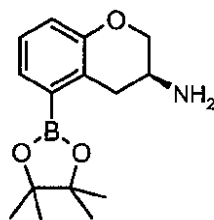
【 0 3 3 3 】

[中間体実施例 I - 15]

(3S) - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン

10

【 化 2 2 】



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、47w%の10%パラジウム炭素を使用して67%の収率で合成した。反応混合物を55に1.5時間加熱した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 7.19 (dd, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.00 - 4.06 (m, 1H), 3.50 - 3.59 (m, 1H), 3.14 - 3.23 (m, 1H), 2.98 - 3.12 (m, 1H), 2.52 - 2.60 (m, 1H), 1.29 (s, 12H), 1.06 (s, 2H) ; MS (APPI/APCI) m/z 276 [M + H⁺]

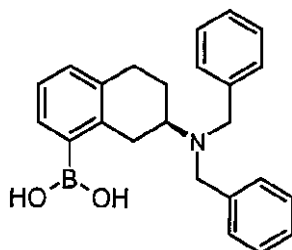
20

【 0 3 3 4 】

[中間体実施例 I - 16]

[(7R) - 7 - (ジベンジルアミノ) - 5,6,7,8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ボロン酸

【 化 2 3 】



30

窒素雰囲気下で無水テトラヒドロフラン(10mL)中の(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - ブロモ - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン(1000mg、2.46ミリモル)の溶液にn - ブチルリチウム(1.6M、2.3mL、3.69ミリモル)を - 70 で5分かけて加えた。反応混合物を0で10分間攪拌し、トリエチルボラート (0.50mL, 2.95ミリモル)を加えた。反応混合物を0でさらに5分間攪拌し、次に周囲温度に達するにまかせさらに2時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム(水溶液)でクエンチし、白色の沈殿物をろ去した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮して612mg(67%)の表題化合物を固体として得た：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 8.31 (d, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 4H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.02 - 7.26 (m, 6H), 3.65 - 3.92 (m, 4H), 3.34 - 3.45 (m, 1H), 2.70 - 3.19 (m, 4H), 2.16 (br. s., 1H), 1.66 - 1.79 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 371, 372 [M + H⁺]

40

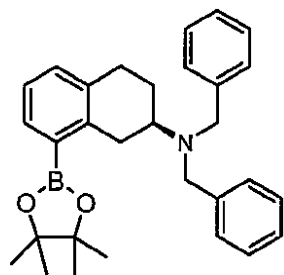
【 0 3 3 5 】

[中間体実施例 I - 17]

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

50

【化 2 4】



表題化合物を中間体実施例 I - 14 についての記載のようにして (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - プロモ - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンおよびビス(ピナコラート)ジボロンから出発し、塩基としての 2M 炭酸カリウムおよび溶媒としてのイソプロパノールを使用して 56% の収率で合成した。反応混合物にマイクロ波を 140 で 30 分間照射した；MS (APPI/APCI) m/z 454, 455 $[M+H^+]$ 。

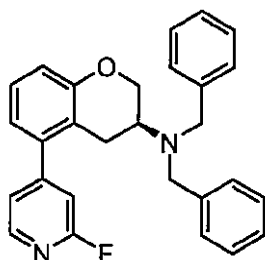
10

【 0 3 3 6】

[中間体実施例 I - 18]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 2 5】



20

表題化合物を 2 - フルオロ - 4 - ピリジニルボロン酸および (3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネートから出発して中間体実施例 I - 2 についての記載のようにして 68% の収率で合成した。反応混合物にマイクロ波を 150 で 3 時間照射した； 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.30 (d, 1 H), 7.33 - 7.37 (m, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 8 H), 7.15 - 7.22 (m, 4 H), 6.79 - 6.87 (m, 2 H), 4.32 - 4.38 (m, 1 H), 4.04 - 4.10 (m, 1 H), 3.61 - 3.74 (m, 4 H), 2.93 - 3.10 (m, 2 H), 2.42 - 2.48 (m, 1 H)；MS (ESI) m/z 425 $[M+H^+]$ 。

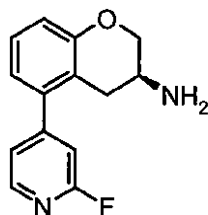
30

【 0 3 3 7】

[中間体実施例 I - 19]

アミン 8：(3S) - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 2 6】



40

表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、20 当量のギ酸アンモニウムおよび 20w% の 10% パラジウム炭素を使用して 79% の収率で合成した； 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.30 (d, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.13 - 7.23 (m, 2 H), 6.82 - 6.89 (m, 2 H), 4.06 - 4.14 (m, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 2.97 - 3.09 (m, 1 H), 2.59 - 2.69 (m, 1 H), 2.36 - 2.48 (m, 1 H), 1.72 (br. s., 2 H)；MS (ESI) m/z 245 $[M+H^+]$ 。

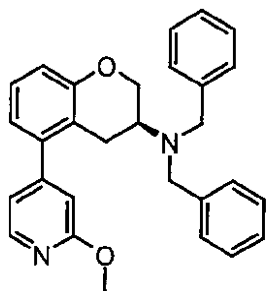
50

【 0 3 3 8 】

[中間体実施例 I - 20]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン

【 化 2 7 】



10

表題化合物を2 - メトキシピリジン - 4 - ボロン酸および(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネートから出発して中間体実施例 I - 2についての記載のようにして100%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.22 (d, 1 H), 7.23 - 7.34 (m, 8 H), 7.09 - 7.23 (m, 3 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.80 (dd, 1 H), 6.70 - 6.78 (m, 2 H), 4.31 - 4.37 (m, 1 H), 4.03 - 4.10 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.62 - 3.73 (m, 4 H), 2.90 - 3.07 (m, 2 H), 2.43 - 2.49 (m, 1 H)；MS (ESI) m/z 437 [M + H⁺].

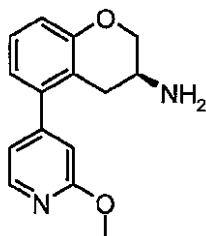
20

【 0 3 3 9 】

[中間体実施例 I - 21]

アミン9：(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン

【 化 2 8 】



30

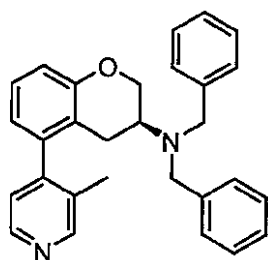
表題化合物を中間体実施例 I - 3についての記載のようにして(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、20当量のギ酸アンモニウムおよび20w%の10%パラジウム炭素を使用して70%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.21 (dd, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.81 - 6.84 (m, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.73 - 6.76 (m, 1 H), 4.07 - 4.12 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.64 (dd, 1 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 2.60 - 2.69 (m, 1 H), 2.41 (dd, 1 H)；MS (ESI) m/z 257 [M + H⁺].

【 0 3 4 0 】

[中間体実施例 I - 22]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン

【 化 2 9 】



40

表題化合物を中間体実施例 I - 2についての記載のようにして3 - メチルピリジン - 4 - ボロン酸および(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルト

50

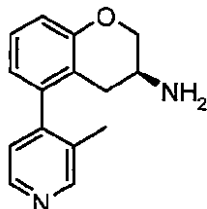
リフルオロメタンスルホネートから出発して76%の収率で合成した； ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.54 (d, 1 H), 8.46 (dd, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 8 H), 7.05 - 7.24 (m, 4 H), 6.76 - 6.83 (m, 1 H), 6.59 - 6.64 (m, 1 H), 4.26 - 4.34 (m, 1 H), 4.04 - 4.13 (m, 1 H), 3.55 - 3.68 (m, 4 H), 2.93 - 3.07 (m, 1 H), 2.34 - 2.43 (m, 1 H), 2.08 - 2.22 (m, 1 H), 1.92 - 2.02 (m, 3 H)；MS (ESI) m/z 421 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 3 4 1 】

[中間体実施例 I - 23]

アミン10：(3S) - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン

【 化 3 0 】



10

表題化合物を中間体実施例 I - 3についての記載のようにして(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、20当量のギ酸アンモニウムおよび20w%の10%パラジウム炭素を使用して90%の収率で合成した； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.52 (d, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 7.05 - 7.20 (m, 2 H), 6.82 (d, 1 H), 6.58 - 6.67 (m, 1 H), 4.02 - 4.12 (m, 1 H), 3.49 - 3.64 (m, 1 H), 2.95 - 3.09 (m, 1 H), 2.21 - 2.46 (m, 1 H), 2.02 (d, 3 H), 1.89 - 2.17 (m, 1 H), 1.61 (br. s., 2 H)；MS (ESI) m/z 241 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

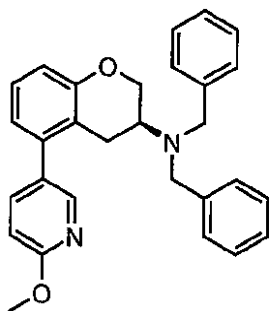
20

【 0 3 4 2 】

[中間体実施例 I - 24]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

【 化 3 1 】



30

表題化合物を2 - メトキシ - 5 - ピリジンボロン酸(1.7当量)および(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネートから出発して中間体実施例 I - 2についての記載のようにして84%の収率で合成した；MS (ESI) m/z 437 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

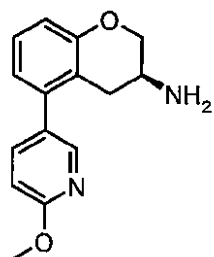
【 0 3 4 3 】

[中間体実施例 I - 25]

アミン11：(3S) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

40

【化 3 2】



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、10当量のギ酸アンモニウムおよび20w%の10%パラジウム炭素を使用して89%の収率で合成した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.05 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 4.14 - 4.20 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.78 (dd, 1 H), 3.12 - 3.20 (m, 1 H), 2.78 - 2.86 (m, 1 H), 2.47 (dd, 1 H); MS (ESI) m/z 257 [M + H⁺].

10

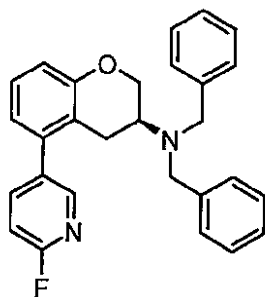
【 0 3 4 4 】

[中間体実施例 I - 26]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 3 3】

20



表題化合物を中間体実施例 I - 2 についての記載のようにして2 - フルオロ - 5 - ピリジルボロン酸および(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネートから出発して64%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.22 (d, 1 H), 7.95 - 8.03 (m, 1 H), 7.23 - 7.34 (m, 9 H), 7.11 - 7.23 (m, 3 H), 6.75 - 6.84 (m, 2 H), 4.30 - 4.38 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 4 H), 2.92 - 3.07 (m, 2 H), 2.40 - 2.49 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 425 [M + H⁺].

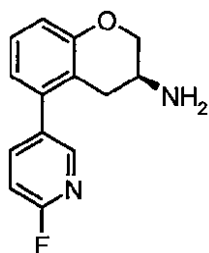
30

【 0 3 4 5 】

[中間体実施例 I - 27]

アミン12：(3S) - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 3 4】



40

表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、20当量のギ酸アンモニウムおよび20w%の10%パラジウム炭素を使用して94%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.21 (d, 1 H), 7.91 - 8.05 (m, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 7.18 (t, 1 H), 6.75 - 6.87 (m, 2 H), 4.06 - 4.15 (m, 1 H), 3.64 (t, 1 H), 2.95 - 3.10 (m

50

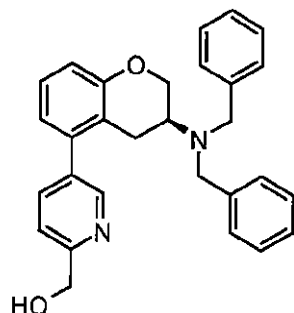
, 1 H), 2.62 (dd, 1 H), 2.33 - 2.44 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 245 [M + H⁺].

【 0 3 4 6 】

[中間体実施例 I - 28]

{ 5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ピリジン - 2 - イル } メタノール

【 化 3 5 】



10

マイクロ波合成器中 (5 - ブロモピリジン - 2 - イル)メタノール(0.205g、1.09ミリモル)、(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン(イソプロパノール中0.13M、8.4mL、1.09ミリモル)、1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(0.045g、0.05ミリモル)および2M炭酸カリウム(1.64mL、3.28ミリモル)の混合物に140 で20分間照射した。セライトパッドを通して溶液をろ過し、真空で濃縮した。残留物をヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。粗製物をクロロホルムに溶解し、不溶性物質を除去した。溶媒を真空で蒸発させて0.360g(76%)の油状物を得た；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.46 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.24 - 7.34 (m, 8 H), 7.06 - 7.22 (m, 3 H), 6.69 - 6.83 (m, 2 H), 5.51 (t, 1 H), 4.64 (d, 2 H), 4.28 - 4.39 (m, 1 H), 3.99 - 4.10 (m, 1 H), 3.59 - 3.74 (m, 4 H), 2.86 - 3.11 (m, 1 H), 2.39 - 2.49 (m, 1 H); MS (APPI/APCI) m/z 437 [M + H⁺].

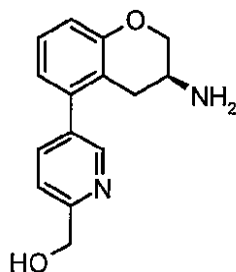
20

【 0 3 4 7 】

[中間体実施例 I - 29]

アミン13: { 5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ピリジン - 2 - イル } メタノール

【 化 3 6 】



40

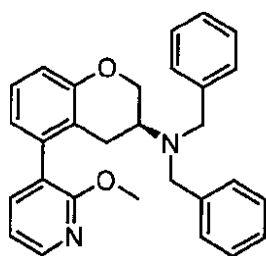
表題化合物を中間体実施例 I - 3についての記載のようにして { 5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル]ピリジン - 2 - イル } メタノールから出発し、15当量のギ酸アンモニウムおよび37w%の10%パラジウム炭素を使用して73%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.39 - 8.45 (m, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 6.75 - 6.84 (m, 2 H), 5.48 (t, 1 H), 4.61 (d, 2 H), 4.06 - 4.13 (m, 1 H), 3.56 - 3.66 (m, 1 H), 2.97 - 3.07 (m, 1 H), 2.56 - 2.66 (m, 1 H), 2.36 - 2.45 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 257 [M + H⁺].

【 0 3 4 8 】

[中間体実施例 I - 30]

50

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン
【化 3 7】



表題化合物を中間体実施例 I - 2 についての記載のようにして 2 - メトキシピリジン - 3 - ボロン酸および (3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネートから出発して 93% の収率で合成した。反応混合物にマイクロ波を 150 で 1 時間照射した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 7.52 (dd, 1 H), 7.25 - 7.34 (m, 9 H), 7.16 - 7.24 (m, 2 H), 7.04 - 7.14 (m, 2 H), 6.76 (d, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 4.25 - 4.35 (m, 1 H), 4.05 (t, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.55 - 3.70 (m, 4 H), 2.93 - 3.04 (m, 1 H), 2.55 - 2.84 (m, 1 H), 2.27 - 2.38 (m, 1 H)；MS (ESI) m/z 437 [M + H⁺]。

10

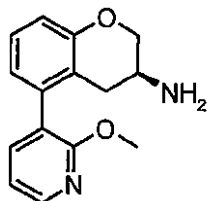
【 0 3 4 9 】

[中間体実施例 I - 31]

アミン 14：(3S) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

20

【化 3 8】



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、20 当量のギ酸アンモニウムおよび 20w% の 10% パラジウム炭素を使用して 98% の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.20 (dd, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.03 - 7.15 (m, 2 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 4.05 - 4.10 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.56 (t, 1 H), 3.00 (br. s., 1 H), 2.02 - 2.46 (m, 2 H), 1.64 (br. s., 2 H)；MS (ESI) m/z 257 [M + H⁺]。

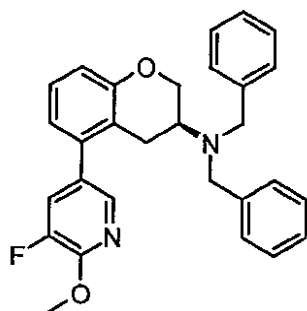
30

【 0 3 5 0 】

[中間体実施例 I - 32]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 3 9】



40

表題化合物を中間体実施例 I - 2 についての記載のようにして 5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イルボロン酸 (1.7 当量) および (3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒド

50

ロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンズルホネート (1当量) から出発して71%の収率で合成した: ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 7.96 (d, 1 H), 7.73 (dd, 1 H), 7.23 - 7.37 (m, 8 H), 7.06 - 7.22 (m, 3 H), 6.78 (dd, 2 H), 4.34 (d, 1 H), 3.92 - 4.08 (m, 4 H), 3.60 - 3.79 (m, 4 H), 3.18 - 3.30 (m, 1 H), 2.89 - 3.10 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 455 [$M + H^+$].

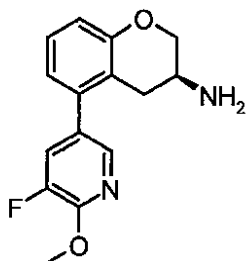
【 0 3 5 1 】

[中間体実施例 I - 33]

アミン15: (3S) - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

【 化 4 0 】

10



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、20w % の10% パラジウム炭素を使用して75%の収率で合成した: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ppm 7.89 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 4.19 (ddd, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.84 (ddd, 1 H), 3.27 - 3.36 (m, 1 H), 2.87 (dd, 1 H), 2.44 (dd, 1 H); MS (ESI) m/z 275 [$M + H^+$].

20

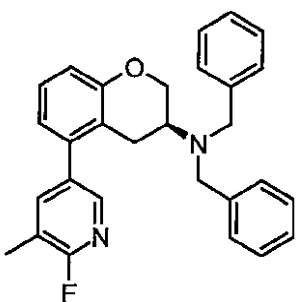
【 0 3 5 2 】

[中間体実施例 I - 34]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

【 化 4 1 】

30



表題化合物を中間体実施例 I - 2 についての記載のようにして 6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イルボロン酸 (1.7当量) および (3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンズルホネートから出発して79%の収率で合成した: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ppm 7.98 (s, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 8 H), 7.17 - 7.26 (m, 2 H), 7.14 (t, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 4.32 - 4.42 (m, 1 H), 4.03 (t, 1 H), 3.65 - 3.76 (m, 4 H), 3.11 - 3.25 (m, 1 H), 2.73 - 2.85 (m, 1 H), 2.61 (dd, 1 H), 2.36 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 439 [$M + H^+$].

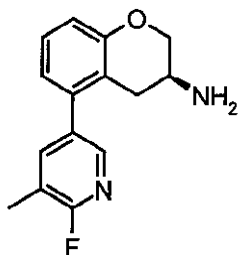
40

【 0 3 5 3 】

[中間体実施例 I - 35]

アミン16: (3S) - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 4 2】



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、20w% の10%パラジウム炭素を使用して73%の収率で合成した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 7.94 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 4.15 - 4.21 (m, 1 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 H), 3.12 - 3.22 (m, 1 H), 2.81 (dd, 1 H), 2.46 (dd, 1 H), 2.34 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 259 [M + H⁺].

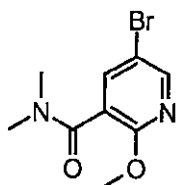
10

【 0 3 5 4】

[中間体実施例 I - 36]

5 - ブロモ - 2 - メトキシ - N,N - ジメチルニコチンアミド

【化 4 3】



20

アセトニトリル(1mL)中の5 - ブロモ - 2 - メトキシニコチン酸(80mg、0.34ミリモル)、トリエチルアミン(192 μl、1.38ミリモル)および2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1,1,3,3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートの混合物にテトラヒドロフラン中の2Mジメチルアミン(172 μl、0.34ミリモル)を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、周囲温度で3時間撹拌した。混合物を水および酢酸エチルの間で分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空で濃縮して粗生成物を得、それをヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して54mg(60%)の表題化合物を白色の固体として得た：¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.36 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 259, 261 [M + H⁺].

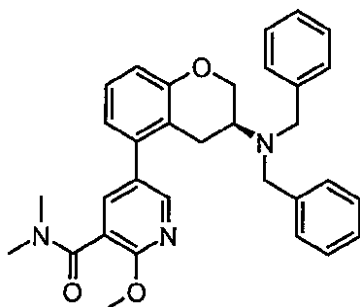
30

【 0 3 5 5】

[中間体実施例 I - 37]

5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N,N - ジメチルニコチンアミド

【化 4 4】



40

表題化合物を中間体実施例 I - 28についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミンおよび5 - ブロモ - 2 - メトキシ - N,N - ジメチルニコチンアミドから出発して38%の収

50

率で合成した。反応混合物にマイクロ波を140 °で45分間照射した：¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.19 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.25 - 7.40 (m, 8 H), 7.11 - 7.22 (m, 3 H), 6.70 - 6.80 (m, 2 H), 4.32 - 4.38 (m, 1 H), 3.97 - 4.04 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.62 - 3.75 (m, 4 H), 3.02 - 3.13 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.91 - 2.98 (m, 1 H), 2.85 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 508 [M+H⁺].

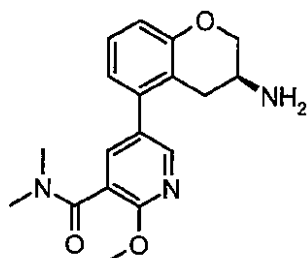
【 0 3 5 6 】

[中間体実施例 I - 38]

アミン17 : 5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N,N - ジメチルニコチンアミド

【 化 4 5 】

10



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N,N - ジメチルニコチンアミドから出発し、55w%の10%パラジウム炭素を使用して93%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.19 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.77 - 6.82 (m, 2 H), 4.05 - 4.12 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.54 - 3.67 (m, 1 H), 2.99 - 3.08 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 2.61 - 2.69 (m, 1 H), 2.41 (dd, 1 H); MS (ESI) m/z 328 [M+H⁺].

20

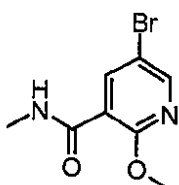
【 0 3 5 7 】

[中間体実施例 I - 39]

5 - ブロモ - 2 - メトキシ - N - メチルニコチンアミド

【 化 4 6 】

30



表題化合物を中間体実施例 I - 36についての記載のようにして5 - ブロモ - 2 - メトキシニコチン酸およびメチルアミン塩酸塩(4.3当量)から出発して43%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.42 (d, 1 H), 8.26 - 8.35 (m, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 2.79 (d, 3 H); MS (APPI/APCI) m/z 245, 247 [M+H⁺].

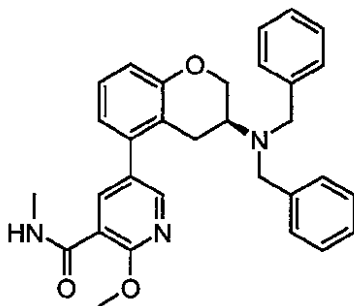
【 0 3 5 8 】

[中間体実施例 I - 40]

5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N - メチルニコチンアミド

40

【化 4 7】



表題化合物を中間体 I - 28 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミンおよび 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - N - メチルニコチンアミドから出発して66%の収率で合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.33 (q, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.24 - 7.32 (m, 8 H), 7.11 - 7.21 (m, 3 H), 6.71 - 6.82 (m, 2 H), 4.26 - 4.38 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 4.01 - 4.11 (m, 1 H), 3.57 - 3.73 (m, 4 H), 2.87 - 3.09 (m, 2 H), 2.84 (d, 3 H), 2.46 - 2.54 (m, 1 H, DMSOにより隠されている) ; MS (ESI) m/z 494 [$M + H^+$].

10

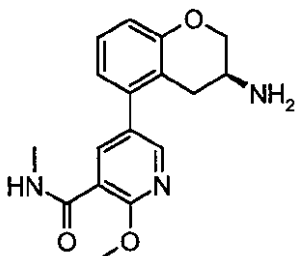
【 0 3 5 9 】

[中間体実施例 I - 41]

アミン18 : 5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N - メチルニコチンアミド

20

【化 4 8】



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして 5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - 2 - メトキシ - N - メチルニコチンアミドから出発し、55w%の10%パラジウム炭素を使用して91%の収率で合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.31 (q, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 6.77 - 6.83 (m, 2 H), 4.06 - 4.11 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.58 - 3.65 (m, 1 H), 2.97 - 3.06 (m, 1 H), 2.82 (d, 3 H), 2.55 - 2.69 (m, 1 H), 2.34 - 2.43 (m, 1 H) ; MS (APPI/APCI) m/z 314 [$M + H^+$].

30

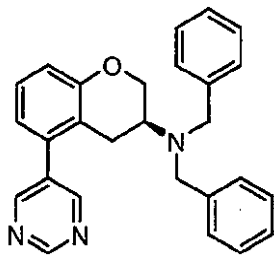
【 0 3 6 0 】

[中間体実施例 I - 42]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリミジン - 5 - イルクロマン - 3 - アミン

【化 4 9】

40



表題化合物を中間体実施例 I - 2 についての記載のようにして 5 - ピリミジニルボロン酸および (3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネートから出発して78%の収率で合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6)

50

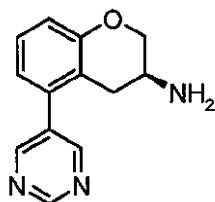
) ppm 9.24 (s, 1 H), 8.86 (s, 2 H), 7.24 - 7.34 (m, 8 H), 7.15 - 7.23 (m, 3 H), 6.86 (d, 2 H), 4.32 - 4.38 (m, 1 H), 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 3.61 - 3.75 (m, 4 H), 3.05 - 3.14 (m, 1 H), 2.93 - 3.03 (m, 1 H), 2.46 - 2.54 (m, 1 H, DMSO(DSMO)により隠されている); MS (ESI) m/z 408 [M + H⁺].

【 0 3 6 1 】

[中間体実施例 I - 43]

アミン19: (3S) - 5 - ピリミジン - 5 - イルクロマン - 3 - アミン

【 化 5 0 】



10

表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリミジン - 5 - イルクロマン - 3 - アミンから出発し、20当量のギ酸アンモニウムおよび20w%の10%パラジウム炭素を使用して79%の収率で合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 9.21 (s, 1 H), 8.84 (s, 2 H), 7.22 (t, 1 H), 6.80 - 6.89 (m, 2 H), 4.07 - 4.13 (m, 1 H), 3.64 (dd, 1 H), 2.99 - 3.10 (m, 1 H), 2.60 - 2.69 (m, 1 H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H), 1.67 (br. s., 2 H); MS (ESI) m/z 228 [M + H⁺].

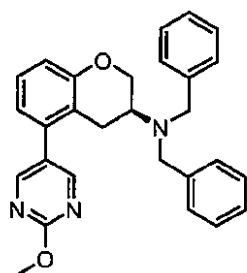
20

【 0 3 6 2 】

[中間体実施例 I - 44]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン

【 化 5 1 】



30

表題化合物を中間体実施例 I - 2 についての記載のようにして 2 - メトキシ - 5 - ピリミジンボロン酸および (3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネートから出発して93%の収率で合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.64 (s, 2 H), 7.24 - 7.36 (m, 8 H), 7.11 - 7.23 (m, 3 H), 6.82 (d, 2 H), 4.27 - 4.39 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.93 - 4.06 (m, 1 H), 3.57 - 3.76 (m, 4 H), 3.02 - 3.14 (m, 1 H), 2.91 - 3.01 (m, 1 H), 2.51 - 2.58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 438 [M + H⁺].

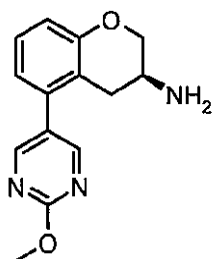
40

【 0 3 6 3 】

[中間体実施例 I - 45]

アミン20: (3S) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン

【 化 5 2 】



50

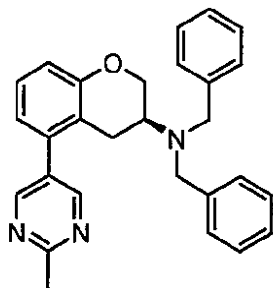
表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、20当量のギ酸アンモニウムおよび20w%の10%パラジウム炭素を使用して98%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.62 (s, 2 H), 7.18 (t, 1 H), 6.81 - 6.86 (m, 2 H), 4.07 - 4.13 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.57 - 3.65 (m, 1 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 2.61 - 2.70 (m, 1 H), 2.43 (dd, 1 H), 1.64 (br. s., 2 H) ; MS (APPI/APCI) m/z 258 [M + H⁺]

【 0 3 6 4 】

[中間体実施例 I - 46]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン
【 化 5 3 】

10



表題化合物を中間体実施例 I - 2 についての記載のようにして (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)ボロン酸および (3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネートから出発して79%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.73 (s, 2 H), 7.24 - 7.35 (m, 8 H), 7.14 - 7.22 (m, 3 H), 6.80 - 6.86 (m, 2 H), 4.31 - 4.37 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.61 - 3.74 (m, 4 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.51 - 2.56 (m, 1 H, DMSOにより隠されている) ; MS (ESI) m/z 422 [M + H⁺]

20

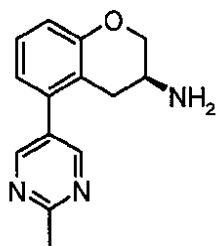
【 0 3 6 5 】

[中間体実施例 I - 47]

アミン21 : (3S) - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン

【 化 5 4 】

30



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、20当量のギ酸アンモニウムおよび20w%の10%パラジウム炭素を使用して81%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.71 (s, 2 H), 7.20 (t, 1 H), 6.80 - 6.88 (m, 2 H), 4.07 - 4.13 (m, 1 H), 3.63 (dd, 1 H), 2.98 - 3.10 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.60 - 2.67 (m, 1 H), 2.38 - 2.47 (m, 1 H) ; MS (ESI) m/z 242 [M + H⁺]

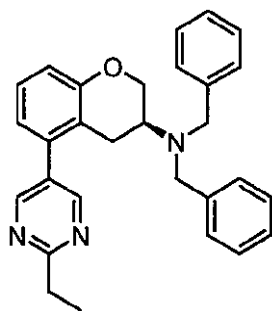
40

【 0 3 6 6 】

[中間体実施例 I - 48]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - エチルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 5 5】



10

ジオキサン(6mL)中の(3S)-N,N-ジベンジル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-3-アミン(278mg、0.61ミリモル)、5-プロモ-2-エチルピリミジン(114mg、0.61ミリモル)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジ-t-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(24mg、0.04ミリモル)および2M炭酸カリウム(0.64mL、1.28ミリモル)の混合物にマイクロ波をアルゴン雰囲気下、140℃で1時間照射した。反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、それをメタノールで洗浄し、ろ液を真空中で濃縮した。粗製物を酢酸エチルおよび水の間で分配し、有機層を乾燥し、真空中で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して145mg(55%)の所望の化合物を得た；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.76 (s, 2 H), 7.23 - 7.35 (m, 8 H), 7.14 - 7.22 (m, 3 H), 6.78 - 6.87 (m, 2 H), 4.29 - 4.39 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.59 - 3.75 (m, 4 H), 3.03 - 3.14 (m, 1 H), 2.92 - 3.03 (m, 3 H), 2.52 - 2.57 (m, 1 H, DMSOにより隠されている), 1.36 (t, 3 H)；MS (ESI) m/z 436 [M + H⁺]。

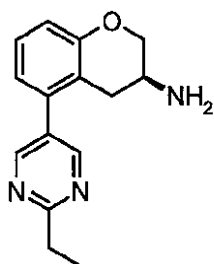
20

【 0 3 6 7 】

[中間体実施例 I - 49]

アミン22：(3S)-5-(2-エチルピリミジン-5-イル)クロマン-3-アミン

【化 5 6】



30

表題化合物を中間体実施例 I - 3についての記載のようにして(3S)-N,N-ジベンジル-5-(2-エチルピリミジン-5-イル)クロマン-3-アミンから出発し、20当量のギ酸アンモニウムおよび20w%の10%パラジウム炭素を使用して93%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.71 (s, 2 H), 7.22 (t, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 4.16 - 4.23 (m, 1 H), 3.82 (dd, 1 H), 3.13 - 3.24 (m, 1 H), 3.01 (q, 2 H), 2.76 - 2.89 (m, 1 H), 2.50 (dd, 1 H), 1.39 (t, 3 H)；MS (ESI) m/z 256 [M + H⁺]。

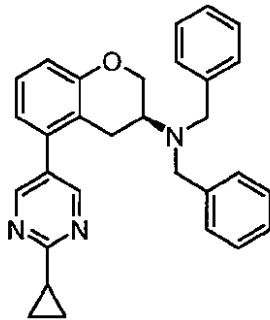
40

【 0 3 6 8 】

[中間体実施例 I - 50]

(3S)-N,N-ジベンジル-5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)クロマン-3-アミン

【化 5 7】



10

表題化合物を中間体実施例 I - 28 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミンおよび 5 - ブロモ - 2 - シクロプロピルピリミジン (1.1 当量) から出発して 53% の収率で合成した; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ppm 8.55 (s, 2 H), 7.27 - 7.36 (m, 8 H), 7.13 - 7.26 (m, 3 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 4.32 - 4.41 (m, 1 H), 4.02 (t, 1 H), 3.70 (s, 4 H), 3.14 - 3.25 (m, 1 H), 2.76 - 2.89 (m, 1 H), 2.59 - 2.69 (m, 1 H), 2.30 - 2.40 (m, 1 H), 1.22 - 1.28 (m, 2 H), 1.13 - 1.21 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 448 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

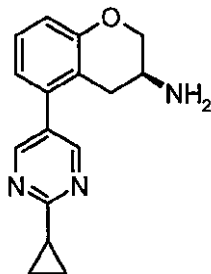
【 0 3 6 9 】

[中間体実施例 I - 51]

20

アミン 23: (3S) - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 5 8】



30

2 個の 20mL マイクロ波バイアルにおいて、エタノール (4mL) 中の 10% パラジウム炭素 (100 mg) およびギ酸アンモニウム (265mg、4.20 ミリモル) の懸濁液をアルゴン雰囲気下で 2 分間攪拌した。エタノール (6mL) に溶解した (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン (235mg、0.525 ミリモル) をそれぞれのバイアルに加え、キャップした。反応混合物にマイクロ波を 110 ° で 10 分間照射した。粗製混合物を周囲温度に冷却するにまかせ、セライトパッドを通してろ過し、それをメタノールで洗浄した。ろ液を真空で濃縮し、クロロホルム / メタノール / アンモニア (メタノール中 7 M) 900/90/10 の系を使用してカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含有するフラクションをプールし、それらを一緒に真空で濃縮して 189mg (67%) の所望の生成物を得た; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ppm 8.65 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.12 - 7.26 (m, 1 H), 6.89 - 6.98 (m, 1 H), 6.74 - 6.86 (m, 1 H), 4.17 - 4.24 (m, 1 H), 3.79 - 3.92 (m, 1 H), 3.30 - 3.38 (m, 1 H), 2.97 - 3.03 (m, 1 H), 2.83 - 2.93 (m, 1 H), 2.39 - 2.51 (m, 1 H), 2.25 - 2.36 (m, 1 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H), 1.10 - 1.22 (m, 1 H), 1.05 (t, 1 H); MS (ESI) m/z 268 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

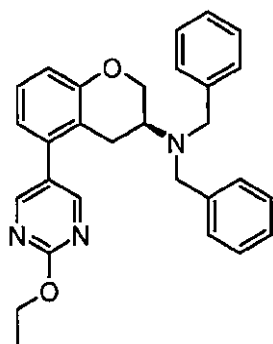
40

【 0 3 7 0 】

[中間体実施例 I - 52]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 5 9】



10

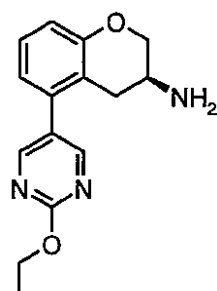
表題化合物を中間体実施例 I - 28 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン および 5 - ブロモ - 2 - エトキシピリミジンから出発して 62% の収率で合成した。反応混合物にマイクロ波を 140 で 20 分間照射した ; MS (ESI) m/z 452 $[M + H^+]$ 。

【 0 3 7 1】

[中間体実施例 I - 53]

アミン 24 : (3S) - 5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 6 0】



20

表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、47w% の 10% パラジウム炭素を使用して 86% の収率で合成した ; MS (ESI) m/z 272 $[M + H^+]$ 。

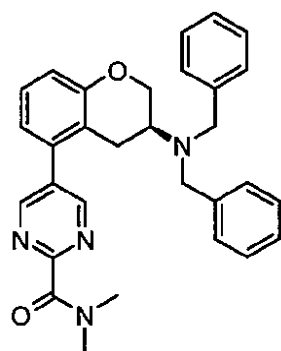
30

【 0 3 7 2】

[中間体実施例 I - 54]

5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - N,N - ジメチルピリミジン - 2 - カルボキサミド

【化 6 1】



40

表題化合物を中間体実施例 I - 28 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン および 5 - ブロモ - N,N - ジメチルピリミジン - 2 - カルボキサミドから出発して 61% の収率で合成した。反応混合物にマイクロ波を 140 で 20 分間照射した ; 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.92 (s, 2 H), 7.23 - 7.34 (m, 8 H), 7.15 - 7.22 (m, 3 H), 6.84 - 6.93

50

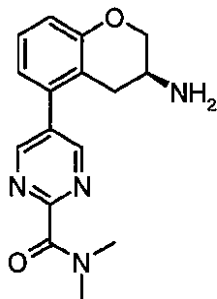
(m, 2 H), 4.31 - 4.39 (m, 1 H), 4.05 (t, 1 H), 3.60 - 3.76 (m, 4 H), 3.08 - 3.15 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.94 - 3.05 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 452 [M + H⁺].

【 0 3 7 3 】

[中間体実施例 I - 55]

アミン25 : 5 - [(3S) - 3 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - N,N - ジメチルピリミジン - 2 - カルボキサミド

【 化 6 2 】



10

表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして 5 - [(3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イル] - N,N - ジメチルピリミジン - 2 - カルボキサミドから出発し、15当量のギ酸アンモニウムおよび35w%の10%パラジウム炭素を使用して99%の収率で合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.92 (s, 2 H), 7.23 (t, 1 H), 6.86 - 6.95 (m, 2 H), 4.08 - 4.16 (m, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.06 - 3.10 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H), 2.65 - 2.74 (m, 1 H), 2.41 - 2.48 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 272 [M + H⁺].

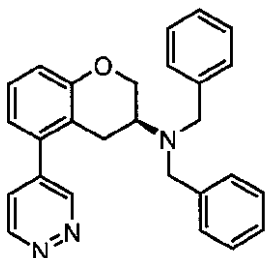
20

【 0 3 7 4 】

[中間体実施例 I - 56]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリダジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン

【 化 6 3 】



30

表題化合物を中間体実施例 I - 48 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミンおよび4 - プロモピリダジン(1.2当量)から出発して62%の収率で合成した。マイクロ波を140 で45分間照射した; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 9.26 (dd, 1 H), 9.19 - 9.22 (m, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 8 H), 7.16 - 7.25 (m, 3 H), 6.91 (d, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 4.36 - 4.43 (m, 1 H), 4.06 (t, 1 H), 3.64 - 3.77 (m, 4 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 2.86 (dd, 1 H), 2.57 (ddd, 1 H); MS (ESI) m/z 408 [M + H⁺].

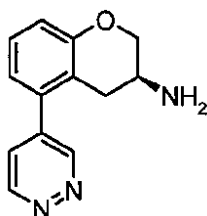
40

【 0 3 7 5 】

[中間体実施例 I - 57]

アミン26 : (3S) - 5 - ピリダジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミン

【化 6 4】



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - ピリダジン - 4 - イルクロマン - 3 - アミンから出発し、30w% の 10% パラジウム炭素を使用して 89% の収率で合成した：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 9.14 - 9.27 (m, 2 H), 7.76 (dd, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.93 (dd, 2 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 3.16 - 3.26 (m, 1 H), 2.87 (dd, 1 H), 2.55 (dd, 1 H) ; MS (ESI) m/z 228 [M + H⁺]

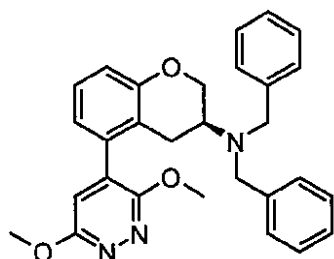
10

【 0 3 7 6 】

[中間体実施例 I - 58]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (3,6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 6 5】



20

- 20 に冷却したテトラヒドロフラン (2.0mL) にヘキサン中の n - ブチルリチウムの 2.5M 溶液 (0.644mL、1.61ミリモル) をシリンジを介して加えた。5分後、ジイソプロピルアミン (0.227mL、1.61ミリモル) を加え、反応混合物をその温度で 15 分間攪拌し、次に - 78 に冷却した。テトラヒドロフラン (2.0mL) 中の 3,6 - ジメトキシピリダジン (0.098g、0.7ミリモル) の溶液を加え、反応混合物を - 78 で 1 時間攪拌した。ジエチルエーテル中の塩化亜鉛の 1.0M 溶液 (1.610mL、1.61ミリモル) を加え、反応混合物を周囲温度に温まるにまかせた。テトラヒドロフラン (2.0mL) 中の (3S) - 3 - (ジベンジルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネート (0.368g、0.77ミリモル) の溶液およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.032g、0.03ミリモル) を加え、反応混合物を 16 時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空で濃縮し、ヘプタン中の酢酸エチルでグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して 0.235g (72%) の所望の化合物を 無色の油状物として得た；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 7.25 - 7.36 (m, 8 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.15 (t, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 4.04 - 4.09 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.69 (s, 4 H), 3.23 (br. s., 1 H), 2.29 - 2.99 (m, 2 H) ; MS (APPI/APCI) m/z 468 [M + H⁺]

30

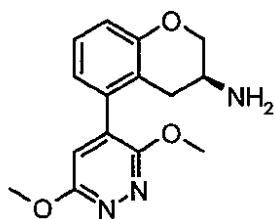
40

【 0 3 7 7 】

[中間体実施例 I - 59]

アミン 27：(3S) - 5 - (3,6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 6 6】



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (3,6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、20w% の 10% パラジウム炭素を使用して 86% の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 7.20 (t, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 4.16 - 4.22 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 3.82 - 3.91 (m, 1 H), 3.35 (br. s., 1 H), 2.73 (br. s., 2 H), 2.35 (br. s., 2 H)；MS (APPI/APCI) m/z 288 [M + H⁺]

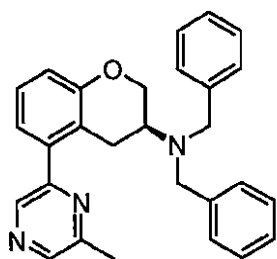
10

【 0 3 7 8】

[中間体実施例 I - 60]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 6 7】



20

表題化合物を中間体実施例 I - 28 についての記載のようにして (S) - N,N - ジベンジル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミンおよび 2 - クロロ - 6 - メチルピラジン (1.1 当量) から出発して 83% の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.59 (s, 1 H), 8.54 - 8.56 (m, 1 H), 7.24 - 7.34 (m, 8 H), 7.16 - 7.22 (m, 3 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 4.31 - 4.37 (m, 1 H), 4.07 (t, 1 H), 3.64 - 3.73 (m, 4 H), 3.12 - 3.21 (m, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 1 H), 2.64 - 2.73 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H)；MS (APPI/APCI) m/z 422 [M + H⁺]

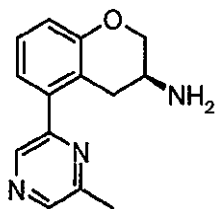
30

【 0 3 7 9】

[中間体実施例 I - 61]

アミン 28：(3S) - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン

【化 6 8】



40

表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、50w% の 10% パラジウム炭素を使用して 73% の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.56 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 4.07 - 4.13 (m, 1 H), 3.64 (dd, 1 H), 2.98 - 3.09 (m, 1 H), 2.72 - 2.81 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.47 - 2.55 (m, 1 H, DMSO により隠されている)；MS (APPI/APCI) m/z 242 [M + H⁺]

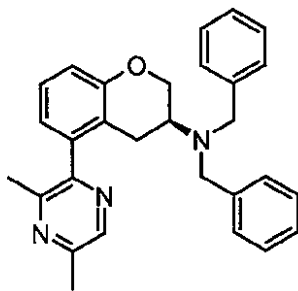
【 0 3 8 0】

[中間体実施例 I - 62]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン

50

【化 6 9】



表題化合物を中間体実施例 I - 28 についての記載のようにして (S) - N,N - ジベンジル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミンおよび 2 - クロロ - 3,5 - ジメチルピラジン (1.2 当量) から出発して 72% の収率で合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.43 (s, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 8 H), 7.17 - 7.22 (m, 2 H), 7.11 - 7.17 (m, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 4.27 - 4.34 (m, 1 H), 4.07 (t, 1 H), 3.56 - 3.67 (m, 4 H), 2.95 - 3.05 (m, 1 H), 2.56 - 2.67 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.28 - 2.40 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H) ; MS (APPI/APCI) m/z 436 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

10

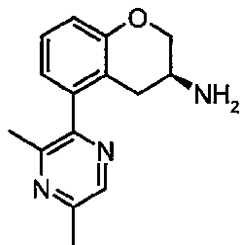
【 0 3 8 1】

[中間体実施例 I - 63]

アミン 29 : (3S) - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミン

20

【化 7 0】



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - (3,5 - ジメチルピラジン - 2 - イル)クロマン - 3 - アミンから出発し、15 当量のギ酸アンモニウムおよび 30w% の 10% パラジウム炭素を使用して 89% の収率で合成した ; MS (ESI) m/z 256 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

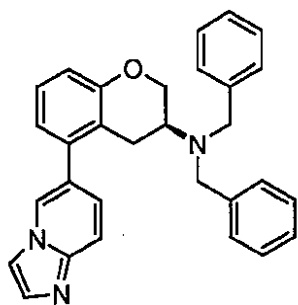
30

【 0 3 8 2】

[中間体実施例 I - 64]

(3S) - N,N - ジベンジル - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イルクロマン - 3 - アミン

【化 7 1】



40

表題化合物を中間体実施例 I - 2 についての記載のようにしてイミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - ボロン酸 (1.5 当量) および (3S) - 3 - (ジベンジリアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 5 - イルトリフルオロメタンスルホネートから出発し、イソプロパノール (10mL) 中で操作し、塩基として 2M 炭酸カリウムを使用して 76% の収率で合成した。反応混合物にマイクロ波を 140 で 15 分間照射した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.51 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 7.23 - 7.30 (m, 9 H), 7.13 - 7.17 (m, 3 H), 6. 。

50

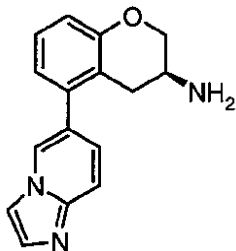
80 - 6.85 (m, 2 H), 4.33 - 4.36 (m, 1 H), 4.00 - 4.09 (m, 1 H), 3.63 - 3.72 (m, 4 H), 2.99 - 3.02 (m, 2 H), 2.53 - 2.55 (m, 1 H); MS (APPI/APCI) m/z 446 $[M+H]^+$ 。

【 0 3 8 3 】

[中間体実施例 I - 65]

アミン30：(3S) - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イルクロマン - 3 - アミン

【 化 7 2 】



10

表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (3S) - N,N - ジベンジル - 5 - イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 6 - イルクロマン - 3 - アミンから出発し、68w% の 10% パラジウム炭素を使用して 86% の収率で合成した： ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.55 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.59 - 7.61 (m, 2 H), 7.23 (dd, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 6.82 - 6.87 (m, 2 H), 4.07 - 4.12 (m, 1 H), 3.63 (t, 1 H), 3.02 - 3.07 (m, 1 H), 2.71 (dd, 1 H), 2.43 (dd, 1 H); MS (APPI/APCI) m/z 266 $[M+H]^+$ 。

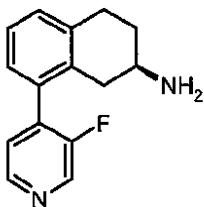
【 0 3 8 4 】

20

[中間体実施例 I - 66]

アミン31：(2R) - 8 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【 化 7 3 】



30

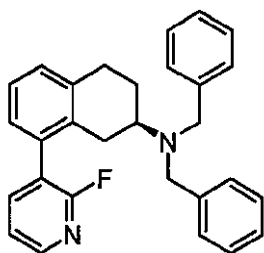
表題化合物を中間体 I - 4 についての記載のようにして 3 - フルオロピリジン - 4 - ボロン酸および (2R) - 8 - ブロモ - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンから出発し、3 当量の 2M 炭酸カリウムを使用して 71% の収率で合成した： ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 8.54 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 2 H), 7.05 - 7.14 (m, 1 H), 2.96 - 3.07 (m, 3 H), 2.72 - 2.84 (m, 1 H), 2.46 - 2.62 (m, 1 H), 2.12 - 2.22 (m, 1 H), 1.70 - 1.84 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 243 $[M+H]^+$ 。

【 0 3 8 5 】

[中間体実施例 I - 67]

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【 化 7 4 】



40

表題化合物を中間体実施例 I - 4 についての記載のようにして (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - ブロモ - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンおよび 2 - フルオロピリジン - 3

50

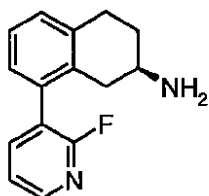
- ボロン酸から出発して75%の収率で合成した； ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.29 - 8.34 (m, 1 H), 7.78 - 7.89 (m, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 8 H), 7.11 - 7.21 (m, 4 H), 7.01 (dd, 1 H), 3.51 - 3.61 (m, 4 H), 2.89 - 3.00 (m, 1 H), 2.83 (br. s., 1 H), 2.59 - 2.78 (m, 2 H), 2.34 - 2.46 (m, 1 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 1.64 - 1.79 (m, 1 H) ; MS (ESI) m/z 424 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

【 0 3 8 6 】

[中間体実施例 I - 68]

アミン32：(2R) - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【 化 7 5 】



10

表題化合物を中間体実施例 I - 3についての記載のようにして(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンから出発し、20当量のギ酸アンモニウムおよび20w%の10%パラジウム炭素を使用して91%の収率で合成した； ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.24 - 8.31 (m, 1 H), 7.80 - 7.92 (m, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 1 H), 7.14 - 7.24 (m, 2 H), 6.96 - 7.08 (m, 1 H), 2.74 - 2.98 (m, 3 H), 2.42 - 2.57 (m, 1 H), 2.07 - 2.26 (m, 1 H), 1.80 - 1.94 (m, 1 H), 1.64 (br. s., 2 H), 1.31 - 1.51 (m, 1 H) ; MS (ESI) m/z 242 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

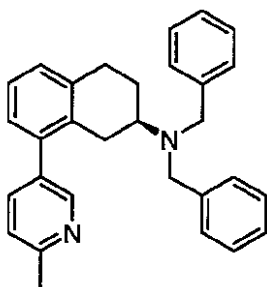
20

【 0 3 8 7 】

[中間体実施例 I - 69]

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【 化 7 6 】



30

表題化合物を中間体実施例 I - 48についての記載のようにして[(7R) - 7 - (ジベンジルアミノ) - 5,6,7,8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル]ボロン酸および5 - ブロモ - 2 - メチルピリジン(1.6当量)から出発して63%の収率で合成した； ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ppm 8.45 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 4 H), 7.23 - 7.29 (m, 5 H), 7.07 - 7.23 (m, 4 H), 7.00 (d, 1 H), 3.63 (s, 4 H), 2.90 - 3.04 (m, 2 H), 2.74 - 2.86 (m, 1 H), 2.68 - 2.73 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.11 - 2.19 (m, 1 H), 1.67 - 1.82 (m, 1 H) ; MS (ESI) m/z 420 $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

40

【 0 3 8 8 】

[中間体実施例 I - 70]

アミン33：(2R) - 8 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【化 7 7】



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンから出発し、20w% の 10% パラジウム炭素を使用して 95% の収率で合成した：¹H NMR (400MHz, C D₃OD) ppm 8.31 (d, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.12 - 7.23 (m, 2 H), 7.01 (dd, 1 H), 2.86 - 3.06 (m, 3 H), 2.76 (dd, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.42 (dd, 1 H), 1.97 - 2.11 (m, 1 H), 1.53 - 1.67 (m, 1 H) ; MS (ESI) m/z 239 [M + H⁺].

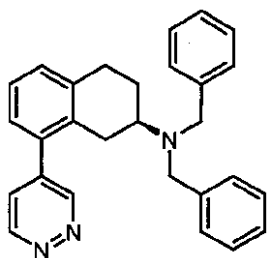
10

【 0 3 8 9】

[中間体実施例 I - 71]

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【化 7 8】



20

表題化合物を中間体実施例 I - 48 についての記載のようにして [(7R) - 7 - (ジベンジルアミノ) - 5,6,7,8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ボロン酸および 4 - プロモピリダジン (1 当量) から出発して 45% の収率で合成した：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 9.24 (dd, 1 H), 9.17 (dd, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 5 H), 7.25 - 7.30 (m, 4 H), 7.15 - 7.24 (m, 4 H), 7.00 (dd, 1 H), 3.59 - 3.70 (m, 4 H), 2.92 - 3.08 (m, 2 H), 2.69 - 2.89 (m, 2 H), 2.51 - 2.62 (m, 1 H), 2.13 - 2.25 (m, 1 H), 1.71 - 1.86 (m, 1 H) ; MS (ESI) m/z 406 [M + H⁺].

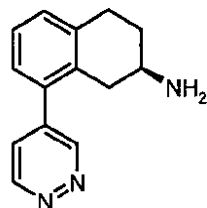
30

【 0 3 9 0】

[中間体実施例 I - 72]

アミン 34 : (2R) - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【化 7 9】



40

表題化合物を中間体実施例 I - 6 についての記載のようにして (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - ピリダジン - 4 - イル - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンから出発し、10 当量のギ酸アンモニウムを使用して 47% の収率で合成した。20 時間還流した後、さらに 10 当量のギ酸アンモニウムおよび 5w% の 10% パラジウム炭素を加えた：¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 9.19 - 9.24 (m, 2 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 2 H), 7.07 - 7.12 (m, 1 H), 2.87 - 3.08 (m, 3 H), 2.73 - 2.80 (m, 1 H), 2.51 (dd, 1 H), 2.02 - 2.11 (

50

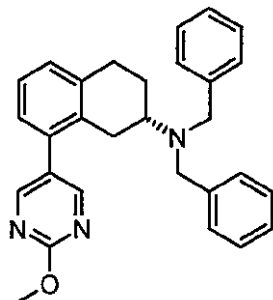
m, 1 H), 1.55 - 1.70 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 226 [M + H⁺].

【 0 3 9 1 】

[中間体実施例 I - 73]

(2S) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【 化 8 0 】



10

表題化合物を中間体実施例 I - 4 についての記載のようにして (S) - N,N - ジベンジル - 8 - プロモ - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンおよび 2 - メトキシピリミジン - 5 - ボロン酸 (1.9 当量) から出発して 80% の収率で合成した。反応混合物にマイクロ波をアルゴン雰囲気下、140 で 1 時間照射した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.59 (s, 2 H), 7.22 - 7.32 (m, 8 H), 7.09 - 7.20 (m, 4 H), 7.00 - 7.04 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.53 - 3.70 (m, 4 H), 2.87 - 3.00 (m, 2 H), 2.64 - 2.85 (m, 2 H), 2.45 - 2.54 (m, 1 H, DMSO により隠れている), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 1.62 - 1.78 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 436 [M + H⁺].

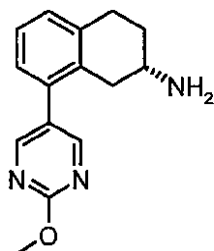
20

【 0 3 9 2 】

[中間体実施例 I - 74]

アミン 35: (2S) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【 化 8 1 】



30

表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (2S) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンから出発し、20 当量のギ酸アンモニウムおよび 20w% の 10% パラジウム炭素を使用して 88% の収率で合成した; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.58 (s, 2 H), 7.12 - 7.24 (m, 2 H), 7.05 (dd, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.87 - 2.97 (m, 2 H), 2.74 - 2.86 (m, 1 H), 2.63 (dd, 1 H), 2.34 (dd, 1 H), 1.83 - 1.91 (m, 1 H), 1.58 (br. s., 2 H), 1.36 - 1.51 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 256 [M + H⁺].

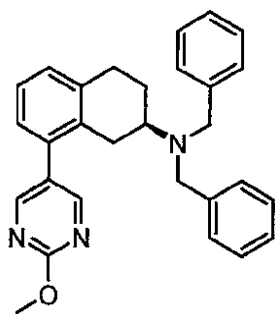
40

【 0 3 9 3 】

[中間体実施例 I - 75]

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

【化 8 2】



10

表題化合物を中間体実施例 I - 2 についての記載のようにして 2 - メトキシピリミジン - 5 - ボロン酸および (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - プロモ - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンから出発して 63% の収率で合成した。反応混合物にマイクロ波を 150 で 1 時間照射した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.59 (s, 2 H), 7.21 - 7.33 (m, 8 H), 7.08 - 7.21 (m, 4 H), 7.02 (dd, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.53 - 3.70 (m, 4 H), 2.87 - 3.01 (m, 2 H), 2.64 - 2.84 (m, 2 H), 2.43 - 2.53 (m, 1 H, DMSO により隠れている), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 1.62 - 1.77 (m, 1 H) ; MS (ESI) m/z 436 [M + H⁺]

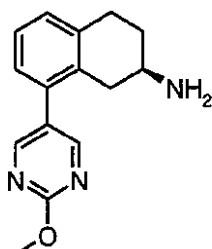
【 0 3 9 4 】

[中間体実施例 I - 76]

アミン 36 : (2R) - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

20

【化 8 3】



表題化合物を中間体実施例 I - 3 についての記載のようにして (2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミンから出発し、20 当量のギ酸アンモニウムおよび 20w% の 10% パラジウム炭素を使用して 81% の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.58 (s, 2 H), 7.12 - 7.22 (m, 2 H), 7.05 (dd, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.86 - 2.96 (m, 2 H), 2.75 - 2.85 (m, 1 H), 2.63 (dd, 1 H), 2.34 (dd, 1 H), 1.83 - 1.91 (m, 1 H), 1.56 (br. s., 2 H), 1.36 - 1.50 (m, 1 H) ; MS (ESI) m/z 256 [M + H⁺]

30

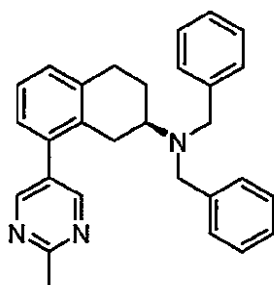
【 0 3 9 5 】

[中間体実施例 I - 77]

(2R) - N,N - ジベンジル - 8 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

40

【化 8 4】



表題化合物を中間体実施例 I - 2 についての記載のようにして (2 - メチルピリミジン - 5

50

-イル)ボロン酸および(2R)-N,N-ジベンジル-8-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミンから出発して58%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.68 (s, 2 H), 7.22 - 7.32 (m, 8 H), 7.11 - 7.21 (m, 4 H), 7.03 (dd, 1 H), 3.50 - 3.70 (m, 4 H), 2.88 - 3.02 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.66 - 2.83 (m, 2 H), 2.42 - 2.53 (m, 1 H, DMSOにより隠れている), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 1.64 - 1.79 (m, 1 H)；MS (ESI) m/z 420 [M+H⁺]

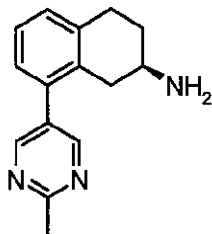
【0396】

[中間体実施例I-78]

アミン37：(2R)-8-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

10

【化85】



表題化合物を中間体実施例I-3についての記載のようにして(2R)-N,N-ジベンジル-8-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミンから出発し、20当量のギ酸アンモニウムおよび20w%の10%パラジウム炭素を使用して55%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.63 (s, 2 H), 7.15 - 7.28 (m, 2 H), 7.03 (dd, 1 H), 2.80 - 3.05 (m, 3 H), 2.69 - 2.80 (m, 4 H), 2.45 (dd, 1 H), 1.98 - 2.08 (m, 1 H), 1.53 - 1.67 (m, 1 H)；MS (ESI) m/z 240 [M+H⁺]

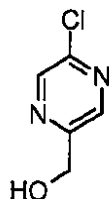
20

【0397】

[中間体実施例I-79]

(5-クロロピラジン-2-イル)メタノール

【化86】



30

水素化ジイソブアルミニウム(4.29mL、4.29ミリモル)を窒素雰囲気下、-70℃でテトラヒドロフラン(10mL)中のメチル5-クロロピラジン-2-カルボキシレート(185mg、1.07ミリモル)の溶液に5分かけて滴加した。反応混合物を-70℃で5分間攪拌し、次に周囲温度に到達するにまかせ、そして一晩攪拌した。反応混合物を氷上で冷却し、約2mLの1M水酸化ナトリウムを攪拌しながら滴加した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、周囲温度で45分間攪拌し、ろ過した。ろ液を真空で濃縮し、残留物をヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して43mg(28%)の表題生成物を得た；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.72 (d, 1 H), 8.52 - 8.55 (m, 1 H), 5.71 (t, 1 H), 4.64 (d, 2 H)；

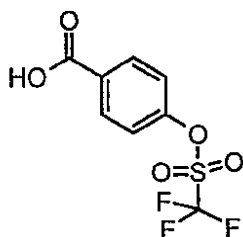
40

【0398】

[中間体実施例I-80]

酸3：4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}安息香酸

【化 8 7】



硫酸(30%、47mL)中の4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)ベンズアルデヒド(5.2g、20.5ミリモル、JACS, 109, 5478(1987年)に記載されている)およびニクロム酸カリウム(2.5g)の懸濁液を65℃で1時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却するにまかせ、氷上に注いだ。生成した沈殿物をろ過し、水で数回洗浄した。粗生成物を水/エタノール(1:1)から再結晶して2.63g(収率47%)の表題化合物を得た：融点178~180℃；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) 8.11 (d, 2 H), 7.64 (d, 2 H)。

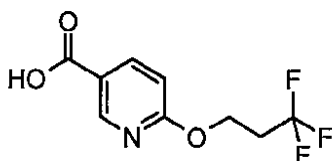
10

【0399】

[中間体実施例 I - 81]

酸5:6 - (3,3,3 - トリフルオロプロポキシ)ニコチン酸

【化 8 8】



20

テトラヒドロフラン(10mL)中のカリウムt - ブトキシド(0.864g、7.7ミリモル)の溶液に3,3,3 - トリフルオロプロパン - 1 - オール(0.878g、7.7ミリモル)を0℃で加えた。5分後、6 - クロロニコチネート(1.3g、7.0ミリモル)を撹拌溶液に加えた。混合物を周囲温度に到達するにまかせ、さらに2時間撹拌した。ブラインを加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。黄色の油状物としての残留物(1.26g、4.8ミリモル)をテトラヒドロフラン(4mL)および水(1mL)の混合物に溶解し、水酸化リチウム(0.126g、3.0ミリモル)で処理した。混合物を周囲温度で16時間撹拌し、次にテトラヒドロフランを真空中で除去した。残留物を水(5mL)で希釈し、pHを4M塩酸で2に調整した。得られた沈殿物をろ過により集め、水で洗浄し、真空中で乾燥して表題生成物を白色の固体(0.913g、81%)として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.72 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.56 (t, 2 H), 2.81 (dd, 2 H); MS (ESI) m/z 236 [M + H⁺]。

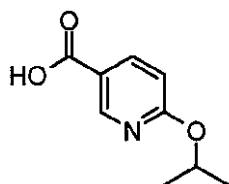
30

【0400】

[中間体実施例 I - 82]

酸6:6 - イソプロポキシニコチン酸

【化 8 9】



40

0℃でテトラヒドロフラン(40mL)中のカリウムt - ブトキシド(0.891g、7.94ミリモル)の溶液にイソプロパノール(0.608mL、7.94ミリモル)を加えた。5分間撹拌した後に6 - クロロニコチニトリル(1.0g、7.22ミリモル)を加え、反応混合物を周囲温度に到達するにまかせた。反応混合物を真空中で濃縮し、水(50mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチル(3x50mL)で抽出した。粗製物を4M水酸化ナトリウム(30mL)中で懸濁し、一晚加熱還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、酸性のpHになるまで1M塩酸を加えた。生成した沈殿物をろ過に

50

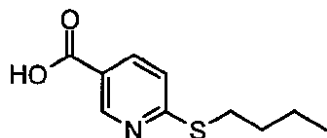
より集め、水で洗浄して1.140g(85%)の表題化合物を得た； ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 12.99 (s, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 5.21 - 5.40 (m, 1 H), 1.31 (d, 6 H) ; MS (ESI) m/z 182 [$\text{M} + \text{H}^+$]。

【0401】

[中間体実施例 I - 83]

6 - (ブチルチオ)ニコチン酸

【化90】



10

1M水酸化ナトリウム(0.7mL)中のブタンチオール(150mg、1.68ミリモル)の懸濁液を1M水酸化ナトリウム(2mL)中の6 - クロロニコチン酸(265mg、1.68ミリモル)の溶液に加えた。テトラヒドロフラン(2mL)を加え、混合物を60 で一晩撹拌した。さらに150mgのブタンチオールおよび2mLのエタノールを加え、混合物を70 で24時間加熱した。揮発物を除去し、残留物を酢酸エチルおよび水の間で分配した。1Mの塩酸溶液を加えて水相のpHを5に調整した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮して粗生成物を残し、それをヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して74mgの表題化合物(21%)を白色の固体として得た。MS (ESI) m/z 212 [$\text{M} + \text{H}^+$]。

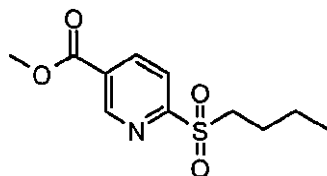
【0402】

20

[中間体実施例 I - 84]

メチル6 - (ブチルスルホニル)ニコチネート

【化91】



N,N - ジメチルホルムアミド(1.5mL)中の6 - (ブチルチオ)ニコチン酸(61mg、0.29ミリモル)およびm - クロロ過安息香酸(60%、175mg、0.61ミリモル)の混合物を周囲温度で一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をメタノールに溶解した。濃硫酸(0.15mL)を加え、溶液を4時間加熱還流した。揮発物を除去し、残留物をジエチルエーテルで溶解し、水酸化ナトリウムの1M溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をヘプタン中の酢酸エチル(50 ~ 100%)のグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して36mg(48%)の白色の固体を得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) (ppm) 9.24 (m, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.49 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.36 (m, 2 H), 0.83 (t, 3 H) ; MS (ESI) m/z 258 [$\text{M} + \text{H}^+$]。

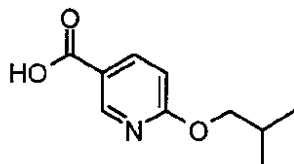
30

【0403】

[中間体実施例 I - 85]

酸9 : 6 - イソプトキシニコチン酸

【化92】



表題化合物を中間体実施例 I - 81の記載のようにしてエチル6 - クロロニコチネートおよび2 - メチルプロパン - 1 - オールから出発して25%の収率で合成した。還元は3当量の水酸化リチウムを使用して行ない、反応混合物を35 で一晩撹拌した。生成物は58%の6 -

50

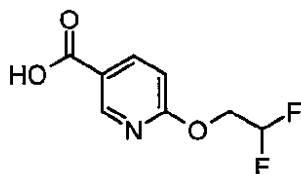
エトキシニコチン酸を含有する；MS (ESI) m/z 194 $[M - H^+]$ 。

【0404】

[中間体実施例1 - 86]

酸11：6 - (2,2 - ジフルオロエトキシ)ニコチン酸

【化93】



10

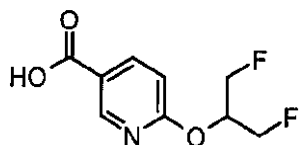
表題化合物を中間体実施例I - 81の記載のようにしてエチル6 - クロロニコチネートおよび2,2,2 - トリフルオロエタノールから出発して79%の収率で合成した。還元は3当量の水酸化リチウムを使用して行ない、反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した； 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.73 (d, 1 H), 8.20 (dd, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.21 - 6.57 (m, 1 H), 4.65 (dt, 2 H)；MS (ESI) m/z 202 $[M - H^+]$ 。

【0405】

[中間体実施例I - 87]

酸12：6 - [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル)エトキシ]ニコチン酸

【化94】



20

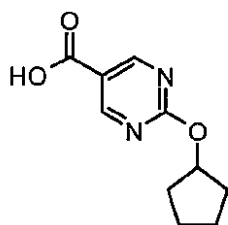
表題化合物を中間体実施例I - 81の記載のようにしてエチル6 - クロロニコチネートおよび1,3 - ジフルオロ - 2 - プロパノールから出発して47%の収率で合成した。還元は3当量の水酸化リチウムを使用して行ない、反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した； 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.71 (d, 1 H), 8.19 (dd, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 5.62 - 5.80 (m, 1 H), 4.77 - 4.87 (m, 2 H), 4.65 - 4.75 (m, 2 H)；MS (ESI) m/z 216 $[M - H^+]$ 。

【0406】

[中間体実施例I - 88]

酸13：2 - (シクロペンチルオキシ)ピリミジン - 5 - カルボン酸

【化95】



30

表題化合物を中間体実施例I - 81の記載のようにしてメチル2 - クロロピリミジン - 5 - カルボキシレートおよびシクロペンタノールから出発して32%の収率で合成した。還元は3当量の水酸化リチウムを使用して行ない、反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した； 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.99 (s, 2 H), 5.38 - 5.48 (m, 1 H), 1.89 - 2.04 (m, 2 H), 1.67 - 1.83 (m, 4 H), 1.55 - 1.67 (m, 2 H)；MS (ESI) m/z 207 $[M - H^+]$ 。

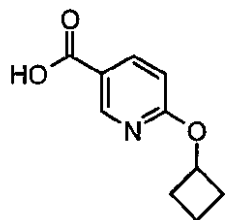
40

【0407】

[中間体実施例I - 89]

酸14：6 - (シクロブチルオキシ)ニコチン酸

【化 9 6】



表題化合物を中間体実施例 I - 82 の記載のようにして 6 - クロロニコチノニトリルおよびシクロブタノールから出発して 62% の収率で合成した。最終の酸性溶液を酢酸エチルで抽出して生成物を集めた；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.69 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 5.13 - 5.26 (m, 1 H), 2.37 - 2.47 (m, 2 H), 2.00 - 2.14 (m, 2 H), 1.73 - 1.86 (m, 1 H), 1.54 - 1.73 (m, 1 H)；MS (ESI) m/z 192 [M + H⁺]。

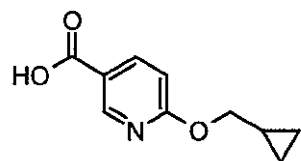
10

【 0 4 0 8】

[中間体実施例 I - 90]

酸 15：6 - (シクロプロピルメトキシ)ニコチン酸

【化 9 7】



20

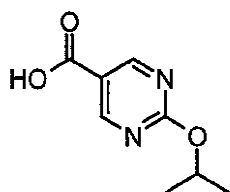
表題化合物を中間体実施例 I - 89 の記載のようにして 6 - クロロニコチノニトリルおよびシクロプロパンメタノールから出発して 57% の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.69 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 4.17 (d, 2 H), 1.12 - 1.34 (m, 1 H), 0.47 - 0.61 (m, 2 H), 0.27 - 0.38 (m, 2 H)；MS (ESI) m/z 192 [M + H⁺]。

【 0 4 0 9】

[中間体実施例 I - 91]

酸 17：2 - イソプロポキシピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 9 8】



30

表題化合物を中間体実施例 I - 81 の記載のようにしてメチル 2 - クロロピリミジン - 5 - カルボキシレートおよびイソプロパノールから出発して 14% の収率で合成した。加水分解は 75 °C で 2 時間、40 °C でさらに 12 時間加熱しながら行ない、酸性水層を酢酸エチルで抽出して生成物を集めた。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮して表題化合物を得た；¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 9.05 (s, 2 H), 5.29 - 5.51 (m, 1 H), 1.41 (d, 6 H)；MS (ESI) m/z 181 [M - H⁺]。

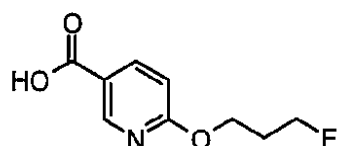
40

【 0 4 1 0】

[中間体実施例 I - 92]

酸 19：6 - (3 - フルオロプロポキシ)ニコチン酸

【化 9 9】



水素化ナトリウム (0.220g、5.50 ミリモル) を N, N - ジメチルホルムアミド (5mL) 中におけ

50

る3-フルオロプロパン-1-オール(0.390g、5ミリモル)の溶液に加えた。混合物を窒素雰囲気下で25分間攪拌し、N,N-ジメチルホルムアミド(2.5mL)中におけるエチル6-クロロニコチネート(0.928g、5.00ミリモル)の溶液を加えた。反応混合物を35分間攪拌し、水でクエンチした。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空で蒸発させた。ヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して油状物を得た。粗製物を1M水酸化ナトリウム(16.50mL、16.50ミリモル)およびエタノール(20mL)に溶解し、50℃に1.5時間加熱した。有機溶媒を真空で除去し、残留水溶液を氷で冷却した。酸性のpHになるまで2M塩酸を加えた。得られた沈殿物をろ過し、氷-水で洗浄し、真空で乾燥して表題化合物0.53g(81%)を白色の固体として得た；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.71 (dd, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 4.65 (t, 1 H), 4.54 (t, 1 H), 4.43 (t, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 2 H)；MS (APPI/APCI) m/z 228 [M + H⁺]

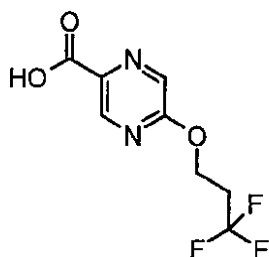
10

【0411】

[中間体実施例I-93]

酸20：5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)ピラジン-2-カルボン酸

【化100】



20

表題化合物を中間体実施例I-81の記載のようにしてメチル 5-クロロピラジン-2-カルボキシレートおよび3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オールから出発して53%の収率で合成した。周囲温度で1時間攪拌した後、さらに1当量のカリウムt-ブトキシドで脱プロトン化した3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オールを0℃で加えた。水酸化リチウムおよび水を加えることなくエステルの加水分解が行なわれたため、水が存在していたに違いない。酸性水層を酢酸エチルで抽出して生成物を集めた。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空で濃縮して表題化合物を反応中でまた生成した5-メトキシピラジン-2-カルボン酸との74：26混合物として得た；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.81 (s, 1 H), 8.30 - 8.47 (m, 1 H), 4.62 (t, 2 H), 2.78 - 2.95 (m, 2 H)；MS (ESI) m/z 237 [M + H⁺], m/z 235 [M - H]

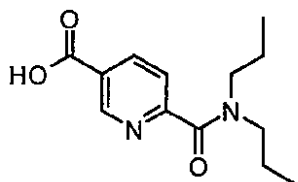
30

【0412】

[中間体実施例I-94]

酸27：6-(ジプロピルカルバモイル)ニコチン酸

【化101】



40

N,N'-カルボニルジイミダゾール(145mg、0.89ミリモル)を60℃でN,N-ジメチルホルムアミド(2.5mL)中の5-(メトキシカルボニル)ピラジン-2-カルボン酸(162mg、0.89ミリモル)の溶液に加えた。反応混合物を60℃で10分間攪拌した。N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中のジプロピルアミン(90mg、0.89ミリモル)を加え、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムおよび酢酸エチルの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空で濃縮した。半量(83mg、0.31ミリモル)の粗製中間体をエタノール(3mL)および1M水酸化ナトリウム(3mL、3ミリモル)に溶解し、50℃まで30分間加熱した。溶媒を真空で除去し、残留物を水(3mL)に溶解し、氷上で

50

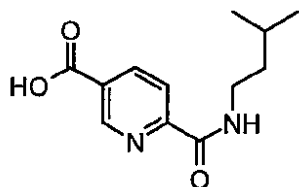
冷却した。6M塩酸溶液を滴加し、溶媒を真空で除去した。残留物にアセトニトリルを加えて真空で蒸発させることにより微量の水を除去した。その手順を2回繰り返した。その物質をN,N - ジメチルホルムアミド中で懸濁し、ろ過した。ろ液を真空で濃縮して80mg(全収率64%)を得た；MS (APPI/APCI) m/z 251 $[M + H^+]$ 。

【0413】

[中間体実施例 I - 95]

酸28：6 - [(3 - メチルブチル)カルバモイル]ニコチン酸

【化102】



10

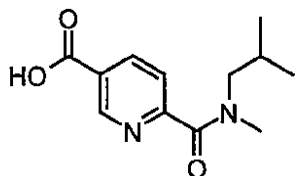
表題化合物を中間体実施例 I - 94の記載のようにして5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 - カルボン酸および3 - メチルブタン - 1 - アミンから出発して58%の収率で合成した；MS (APPI/APCI) m/z 237 $[M + H^+]$ 。

【0414】

[中間体実施例 I - 96]

酸29：6 - [イソブチル(メチル)カルバモイル]ニコチン酸

【化103】



20

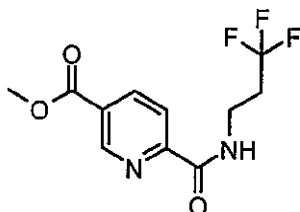
表題化合物を中間体実施例 I - 94の記載のようにして5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 - カルボン酸およびn - メチルイソブチルアミンから出発して75%の収率で合成した；MS (APPI/APCI) m/z 237 $[M + H^+]$ 。

【0415】

[中間体実施例 I - 97]

メチル 6 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチネート

【化104】



30

5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 - カルボン酸(100mg、0.55ミリモル)をアセトニトリル(1mL)に溶解した。トリエチルアミン(0.230mL、1.66ミリモル)およびO - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(314mg、0.83ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌した。3,3,3 - トリフルオロプロピルアミン塩酸塩(83mg、0.55ミリモル)を加え、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、粗製物を酢酸エチルおよび1M水酸化ナトリウムの間で分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して38mg(25%)の表題化合物を白色の固体として得た； 1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 9.17 (t, 1 H), 9.11 (d, 1 H), 8.48 (dd, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.53 - 3.60 (m, 2 H), 2.54 - 2.66 (m, 2 H)；MS (ESI) m/z 277 $[M + H^+]$, m/z 275 $[M - H^+]$ ；

40

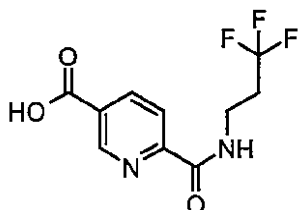
50

【 0 4 1 6 】

[中間体実施例 I - 98]

酸30 : 6 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチン酸

【 化 1 0 5 】



10

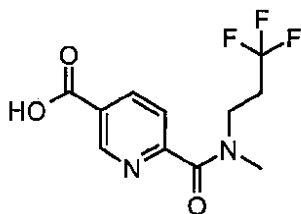
メチル6 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチネート(0.265g、0.96ミリモル)、水酸化ナトリウム(9.60ml、9.60ミリモル)およびエタノール(10mL)の溶液を50℃まで3.5時間加熱した。揮発物を真空中で除去した。残留物を水(20mL)中で懸濁し、不溶性物質をろ去した。ろ液を氷上で冷却し、酸性のpHになるまで6M塩酸を撹拌しながら加えた。沈殿物をろ過し、氷 - 水で洗浄し、真空中で乾燥して78mg(31%)を得た；MS (APPI/APC I) m/z 263 $[M + H]^+$ 。

【 0 4 1 7 】

[中間体実施例 I - 99]

酸31 : 6 - [メチル(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチン酸

【 化 1 0 6 】



20

N,N - ジメチルホルムアミド(10mL)中のメチル6 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)カルバモイル]ニコチネート(2.4g、8.6ミリモル)の溶液に水素化ナトリウム(60%懸濁液、鉱油中)(1.3g)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間撹拌した。ヨウ化メチル(3.42g、5.0mL、24.1ミリモル)を加え、反応混合物を一晩撹拌し、次に水(20mL)を加えた。反応混合物をさらに30分間撹拌し、酢酸エチル(2x50mL)で抽出した。水層をクエン酸で酸性にし、生成した沈殿物をろ過し、真空オーブンで乾燥して1.12g(47%)の表題化合物を得た； 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) ppm 9.26 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 7.78 - 7.91 (dd, 1 H), 3.80 (t, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 1 H), 3.16 (d, 3 H), 2.46 - 2.76 (m, 2 H)；MS (ESI) m/z 277 $[M + H]^+$ 。

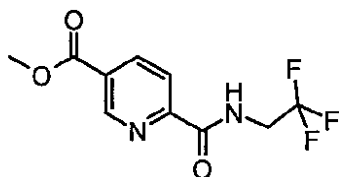
30

【 0 4 1 8 】

[中間体実施例 I - 100]

メチル 6 - [(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル]ニコチネート

【 化 1 0 7 】



40

5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 - カルボン酸(100mg、0.55ミリモル)を塩化チオニル(2mL)に溶解した。反応混合物を周囲温度で5分間撹拌し、数滴のN,N - ジメチルホルムアミドを加えた。反応混合物を周囲温度で5時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、粗製物をトルエンに加え、それを再び3回蒸発させて塩化チオニルをすべて除去した。粗製物を乾燥ジクロロメタン(5mL)に溶解し、0℃に冷却した。ジクロロメタン(2mL)中の2,2,2 - トリフルオロエチルアミン(176 μ L、2.21ミリモル)の溶液をゆっくりと反応混合物に加

50

えた。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。溶媒を真空で除去し、粗製物を酢酸エチルおよび1M水酸化ナトリウムの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して89mg(62%)の表題化合物を白色の固体として得た；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 9.50 (t, 1 H), 9.14 (d, 1 H), 8.51 (dd, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 4.03 - 4.16 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H)；MS (ESI) m/z 263 [M + H⁺], m/z 261 [M - H⁺]。

【0419】

[中間体実施例 I - 101]

メチル 6 - [メチル(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル]ニコチネート

10

【化108】



テトラヒドロフラン(15mL)中のメチル6 - [(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル]ニコチネート(3.0g、11.5ミリモル)の溶液に周囲温度で水素化ナトリウム(60%懸濁液、鉱油中)(1.4g)を加えた。反応混合物を1時間撹拌し、ヨウ化メチル(1.5mL)を加えた。反応混合物を一晩撹拌し、次に水(20mL)でクエンチした。混合物を酢酸エチル(3x50mL)で抽出し、合した有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮して1.72g(61%)の表題化合物を得た；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 8.43 (d, 1 H), 4.50 (q, 1 H), 4.23 (q, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.24 (d, 3 H)；MS (ESI) m/z 277 [M + H⁺]。

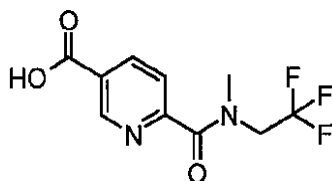
20

【0420】

[中間体実施例 I - 102]

酸32：6 - [メチル(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル]ニコチン酸

【化109】



30

テトラヒドロフラン(17mL)および水(8.5mL)中のメチル6 - (メチル(2,2,2 - トリフルオロエチル)カルバモイル)ニコチネート(425mg、1.54ミリモル)に水酸化リチウム一水和物(193mg、4.60ミリモル)を加え、反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。有機溶媒を蒸発させ、酸性のpHになるまで1M塩酸を加え、次に酢酸エチル(3x25mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空で濃縮して366mg(91%)の表題化合物を固体として得た；MS (APPI/APCI) m/z 263 [M + H⁺]。

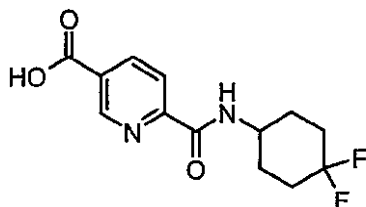
【0421】

40

[中間体実施例 I - 103]

酸33：6 - [(4,4 - ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル]ニコチン酸

【化110】



表題化合物を2工程で合成した。最初の工程は5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 -

50

カルボン酸および4,4 - ジフルオロシクロヘキシルアミン塩酸塩から出発して中間体実施例 I - 97 の記載のようにし、第2工程は最初の工程で得られた生成物（これはまずヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した）から出発し、55 で中間体実施例 I - 98 に記載のようにした。全収率(2工程)65%；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 9.08 (dd, 1 H), 8.89 (d, 1 H), 8.43 (dd, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 3.95 - 4.07 (m, 1 H), 1.68 - 2.11 (m, 8 H)；MS (ESI) m/z 285 [M + H⁺], m/z 283 [M - H⁺]。

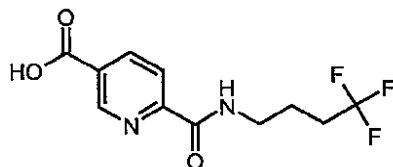
【 0 4 2 2 】

[中間体実施例 I - 104]

酸34：6 - [(4,4,4 - トリフルオロブチル)カルバモイル]ニコチン酸

10

【 化 1 1 1 】



表題化合物を2工程で合成した。最初の工程は5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 - カルボン酸および4,4,4 - トリフルオロブタン - 1 - アミンから出発して中間体実施例 I - 97 の記載のようにし、第2工程は最初の工程で得られた生成物（これはまずヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した）から出発し、55 で中間体実施例 I - 98 に記載のようにした。全収率(2工程)34%；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 9.16 (t, 1 H), 9.09 (dd, 1 H), 8.44 (dd, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 3.38 (q, 2 H), 2.20 - 2.36 (m, 2 H), 1.71 - 1.81 (m, 2 H)；MS (ESI) m/z 277 [M + H⁺], m/z 275 [M - H⁺]。

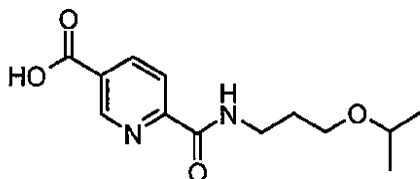
20

【 0 4 2 3 】

[中間体実施例 I - 105]

酸35：6 - [(3 - イソプロポキシプロピル)カルバモイル]ニコチン酸

【 化 1 1 2 】



30

表題化合物を2工程で合成した。最初の工程は5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 - カルボン酸および3 - イソプロポキシプロピルアミンから出発して中間体実施例 I - 97 の記載のようにし、第2工程は最初の工程で得られた生成物（これはまずヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した）から出発し、55 で中間体実施例 I - 98 に記載のようにした。全収率(2工程)22%；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 9.06 (d, 1 H), 8.99 (t, 1 H), 8.43 (dd, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 3.48 - 3.56 (m, 1 H), 3.34 - 3.45 (m, 4 H, H₂Oにより隠されている), 1.70 - 1.80 (m, 2 H), 1.09 (d, 6 H)；MS (APPI/APCI) m/z 267 [M + H⁺]。

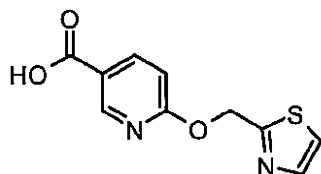
40

【 0 4 2 4 】

[中間体実施例 I - 106]

酸36：6 - (1,3 - チアゾール - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸

【 化 1 1 3 】



50

表題化合物をエチル6 - クロロニコチネートおよび1,3 - チアゾール - 2 - イルメタノールから出発して中間体実施例I - 81の記載のようにして21%の収率で合成した。脱プロトン化工程を周囲温度で行ない、中間体生成物をヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。還元工程を50 に加熱した水酸化ナトリウム：エタノール50/50中で1.5時間行なった；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.74 (d, 1 H), 8.21 (dd, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 5.74 (s, 2 H) ; MS (APPI/APCI) m/z 237 [M + H⁺]

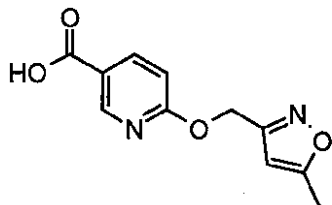
【 0 4 2 5 】

[中間体実施例I - 107]

酸37：6 - [(5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メトキシ]ニコチン酸

10

【 化 1 1 4 】



表題化合物を中間体実施例I - 106の記載のようにしてエチル6 - クロロニコチネートおよび1,3 - チアゾール - 2 - イルメタノールから出発して10%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.73 (d, 1 H), 8.18 (dd, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 2.39 (s, 3 H) ; MS (APPI/APCI) m/z 235 [M + H⁺]

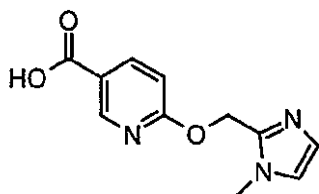
20

【 0 4 2 6 】

[中間体実施例I - 108]

酸38：6 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メトキシ]ニコチン酸

【 化 1 1 5 】



30

表題化合物を中間体実施例I - 92の記載のようにしてエチル6 - クロロニコチネートおよび(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メタノールから出発して46%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.74 (d, 1 H), 8.24 (dd, 1 H), 7.58 - 7.74 (m, 2 H), 7.06 (d, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H) ; MS (APPI/APCI) m/z 234 [M + H⁺]

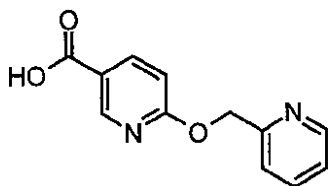
【 0 4 2 7 】

[中間体実施例I - 109]

酸39：6 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸

【 化 1 1 6 】

40



表題化合物を中間体実施例I - 92の記載のようにしてエチル6 - クロロニコチネートおよび(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メタノールから出発して56%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.71 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.19 (dd, 1 H), 7.81 (td, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 5.50 (s, 2 H).

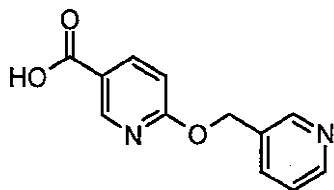
【 0 4 2 8 】

50

[中間体実施例 I - 110]

酸40 : 6 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ)ニコチン酸

【化 1 1 7】



表題化合物を中間体実施例 I - 92の記載のようにしてエチル6 - クロロニコチネートおよびピリジン - 3 - メタノールから出発して66%の収率で合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.67 - 8.76 (m, 2 H), 8.54 (d, 1 H), 8.17 (dd, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 5.47 (s, 2 H) ; (APPI/APCI) m/z 231 [M + H $^+$].

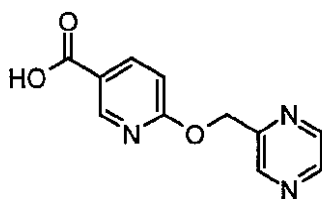
10

【 0 4 2 9 】

[中間体実施例 I - 111]

酸41 : 6 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸

【化 1 1 8】



20

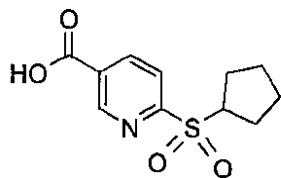
表題化合物を中間体実施例 I - 92の記載のようにしてエチル6 - クロロニコチネートおよびピリジン - 3 - メタノールから出発して66%の収率で合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.75 - 8.80 (m, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.58 - 8.66 (m, 2 H), 8.19 (dd, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 5.57 (s, 2 H) ; (APPI/APCI) m/z 232 [M + H $^+$].

【 0 4 3 0 】

[中間体実施例 I - 112]

酸42 : 6 - (シクロペンチルスルホニル)ニコチン酸

【化 1 1 9】



30

水素化ナトリウム(0.022g、0.55ミリモル)をN,N - ジメチルホルムアミド(0.7mL)中のシクロペンタンチオール(0.053mL、0.50ミリモル)の溶液に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で5分間撹拌した。エチル6 - クロロニコチネート(0.093g、0.5ミリモル)を加え、反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。水および酢酸エチルを加え、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。ヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して無色の油状物を得た。粗製物をN,N - ジメチルホルムアミド(1.7mL)に溶解し、m - クロロ過安息香酸(60%、171mg、0.59ミリモル)を加えた。反応混合物を窒素下、周囲温度で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を1M水酸化ナトリウムおよび酢酸エチルの間で分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。生成した中間体を中間体実施例 I - 97に記載のように還元して表題化合物58mg(46%)を得た ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 9.22 (d, 1 H), 8.58 (dd, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 4.04 - 4.15 (m, 1 H), 1.79 - 1.93 (m, 4 H), 1.52 - 1.72 (m, 4 H) ; MS (APPI/APCI) m/z 256 [M + H $^+$].

40

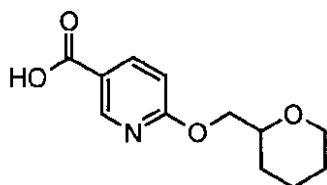
【 0 4 3 1 】

50

[中間体実施例 I - 113]

酸43：6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸

【化 1 2 0】



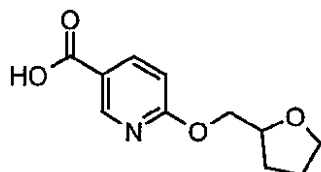
表題化合物を中間体実施例 I - 92の記載のようにしてエチル6 - クロロニコチネートおよびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルメタノールから出発し、最終の反応混合物を1.5時間攪拌して34%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.69 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.26 (d, 2 H), 3.87 (d, 1 H), 3.58 - 3.68 (m, 1 H), 3.37 - 3.44 (m, 1 H, H₂Oにより隠されている), 1.72 - 1.86 (m, 1 H), 1.62 (d, 1 H), 1.39 - 1.55 (m, 3 H), 1.23 - 1.36 (m, 1 H)；MS (ESI) m/z 238 [M + H⁺].

【 0 4 3 2 】

[中間体実施例 I - 114]

酸44：6 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸

【化 1 2 1】



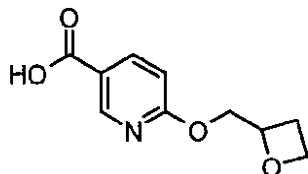
表題化合物を中間体実施例 I - 92の記載のようにしてエチル6 - クロロニコチネートおよびテトラヒドロフラン - 2 - イルメタノールから出発して24%の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.70 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 4.23 - 4.35 (m, 2 H), 4.10 - 4.21 (m, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 3.61 - 3.71 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 1.74 - 1.93 (m, 2 H), 1.58 - 1.70 (m, 1 H)；MS (ESI) m/z 224 [M + H⁺], m/z 222 [M - H⁺].

【 0 4 3 3 】

[中間体実施例 I - 115]

酸45：6 - (オキシタン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸

【化 1 2 2】



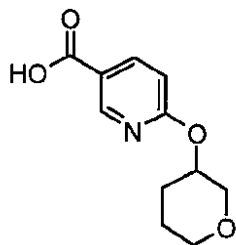
表題化合物を中間体実施例 I - 81の記載のようにしてエチル6 - クロロニコチネートおよびオキシタン - 2 - イルメタノールから出発して42%の収率で合成した。還元は3当量の水酸化リチウムを使用して75℃に加熱しながら3.5時間行なった。最終の水溶液を酢酸エチルで抽出して生成物を集めた；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.71 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 4.96 - 5.06 (m, 1 H), 4.41 - 4.57 (m, 4 H), 2.64 - 2.75 (m, 1 H), 2.46 - 2.56 (m, 1 H)；MS (ESI) m/z 210 [M + H⁺], m/z 208 [M - H⁺].

【 0 4 3 4 】

[中間体実施例 I - 116]

酸46：6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イルオキシ)ニコチン酸

【化 1 2 3】



表題化合物を中間体 I - 89 の記載のようにして 6 - クロロニコチノニトリルおよびテトラヒドロ - ピラン - 3 - オールから出発して 65 % の収率で合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.69 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 4.98 - 5.15 (m, 1 H), 3.84 (dd, 1 H), 3.48 - 3.65 (m, 3 H), 1.98 - 2.11 (m, 1 H), 1.70 - 1.86 (m, 2 H), 1.45 - 1.57 (m, 1 H) ; MS (ESI) m/z 224 [$M + H^+$], m/z 222 [$M - H^+$]。

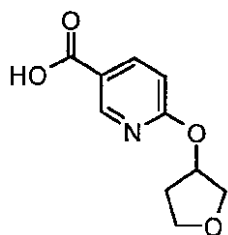
10

【 0 4 3 5】

[中間体実施例 I - 117]

酸 47 : 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ニコチン酸

【化 1 2 4】



20

表題化合物を中間体 I - 89 の記載のようにして 6 - クロロニコチノニトリルおよび 3 - ヒドロキシテトラヒドロフランから出発して 65 % の収率で合成した ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.70 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 5.52 - 5.61 (m, 1 H), 3.72 - 3.96 (m, 4 H), 2.17 - 2.32 (m, 1 H), 1.92 - 2.08 (m, 1 H) ; MS (ESI) m/z 210 [$M + H^+$], m/z 208 [$M - H^+$]。

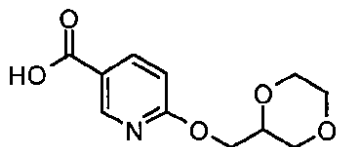
30

【 0 4 3 6】

[中間体実施例 I - 118]

酸 48 : 6 - (1,4 - ジオキサン - 2 - イルメトキシ)ニコチン酸

【化 1 2 5】



表題化合物を中間体実施例 I - 81 の記載のようにしてエチル 6 - クロロニコチネートおよび 1,4 - ジオキサン - 2 - イルメタノールから出発して 58 % の収率で合成した。還元は 3 当量の水酸化リチウムを使用して行なった。最終の水溶液を酢酸エチルで抽出して生成物を集めた ; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 8.70 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 4.28 - 4.32 (m, 2 H), 3.84 - 3.92 (m, 1 H), 3.72 - 3.83 (m, 2 H), 3.56 - 3.69 (m, 2 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 3.35 - 3.42 (m, 1 H) ; MS (ESI) m/z 240 [$M + H^+$], m/z 238 [$M - H^+$]。

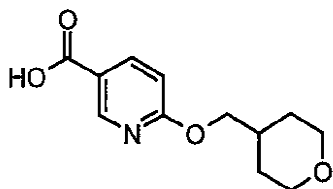
40

【 0 4 3 7】

[中間体実施例 I - 119]

酸 49 : 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメトキシ)ニコチン酸

【化 1 2 6】



表題化合物を中間体実施例 I - 92 の記載のようにしてエチル 6 - クロロニコチネートおよびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメタノールから出発して 60 % の収率で合成した ; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.70 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 4.19 (d, 2 H), 3.86 (dd, 2 H), 3.09 - 3.50 (m, 2 H, H₂O により隠されている), 1.95 - 2.10 (m, 1 H), 1.59 - 1.70 (m, 2 H), 1.25 - 1.40 (m, 2 H) ; MS (ESI) m/z 236 [M - H⁺]

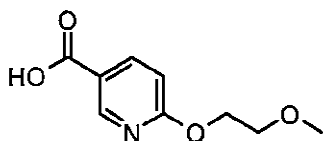
10

【 0 4 3 8】

[中間体実施例 I - 120]

酸 50 : 6 - (2 - メトキシエトキシ)ニコチン酸

【化 1 2 7】



20

表題化合物を中間体実施例 I - 81 の記載のようにしてエチル 6 - クロロニコチネートおよび 2 - メトキシエタノールから出発して 67 % の収率で合成した。還元は 3 当量の水酸化リチウムを使用して 40 ° に加熱しながら週末かけて行なった。最終の水溶液を酢酸エチルで抽出して生成物を集めた ; ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.70 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.42 - 4.47 (m, 2 H), 3.62 - 3.68 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H) ; MS (ESI) m/z 198 [M + H⁺]

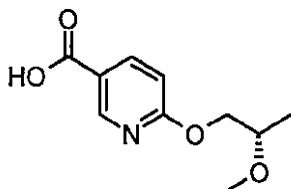
【 0 4 3 9】

[中間体実施例 I - 121]

酸 51 : 6 - { [(2S) - 2 - メトキシプロピル]オキシ } ニコチン酸

30

【化 1 2 8】



表題化合物を中間体実施例 I - 81 の記載のようにしてエチル 6 - クロロニコチネートおよび (S) - (+) - 2 - メトキシプロパノールから出発して 67 % の収率で合成した。還元は 3 当量の水酸化リチウムを使用して 75 ° に加熱しながら 3 時間行なった。最終の水溶液を酢酸エチルで抽出して生成物を集めた ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 8.77 (d, 1 H), 8.21 (dd, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 4.27 - 4.40 (m, 2 H), 3.69 - 3.81 (m, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 1.24 (d, 3 H) ; MS (ESI) m/z 212 [M + H⁺], m/z 210 [M - H⁺]

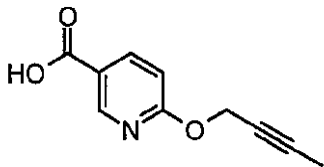
40

【 0 4 4 0】

[中間体実施例 I - 122]

酸 52 : 6 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)ニコチン酸

【化 1 2 9】



表題化合物を中間体実施例 I - 92 の記載のようにしてエチル 6 - クロロニコチネートおよび 2 - ブチン - 1 - オールから出発して 38% の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.61 - 8.76 (m, 1 H), 8.03 - 8.23 (m, 1 H), 6.83 - 6.98 (m, 1 H), 4.94 - 5.05 (m, 2 H), 1.74 - 1.91 (m, 3 H)；MS (ESI) m/z 192 [M + H⁺], m/z 190 [M - H⁺]。

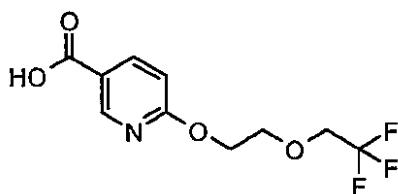
10

【 0 4 4 1】

[中間体実施例 I - 123]

酸 54：6 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]ニコチン酸

【化 1 3 0】



20

表題化合物を中間体実施例 I - 92 の記載のようにしてエチル 6 - クロロニコチネートおよび 2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エタノールから出発して 71% の収率で合成した。水素化ナトリウムおよび 2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エタノールの反応を 0 で 3 分間、次に周囲温度で 15 分間行ない、0 まで冷却してエチル 6 - クロロニコチネートを加えた；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.71 (d, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 4.42 - 4.52 (m, 2 H), 4.14 (q, 2 H), 3.92 - 3.97 (m, 2 H)；MS (APPI/APCI) m/z 266 [M + H⁺]。

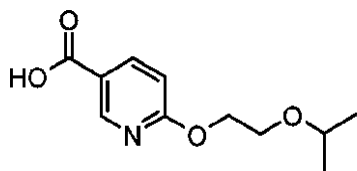
【 0 4 4 2】

[中間体実施例 I - 124]

酸 55：6 - (2 - イソプロポキシエトキシ)ニコチン酸

30

【化 1 3 1】



表題化合物を中間体実施例 I - 92 の記載のようにしてエチル 6 - クロロニコチネートおよび 2 - イソプロポキシエタノールから出発して 51% の収率で合成した；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.70 (dd, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.39 - 4.43 (m, 2 H), 3.67 - 3.71 (m, 2 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 1.09 (d, 6 H)；MS (APPI/APCI) m/z 226 [M + H⁺]。

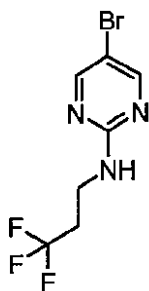
40

【 0 4 4 3】

[中間体実施例 I - 125]

5 - ブロモ - N - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリミジン - 2 - アミン

【化 1 3 2】



水素化ナトリウム (560mg、14.0ミリモル) を周囲温度で無水テトラヒドロフラン中の3,3,3 - トリフルオロプロピルアミン (1.59g、14.0ミリモル) の溶液に少しずつ加えた。反応混合物を30分間攪拌し、テトラヒドロフラン中の5 - ブロモ - 2 - ヨードピリミジン (2.0g、7.0ミリモル) の溶液を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、水 (10mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空で濃縮した。粗製残留物をヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して950mg (48%) の表題化合物を得た；¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 8.30 (s, 2H), 5.42 (br. s, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.41 (m, 2H)。

10

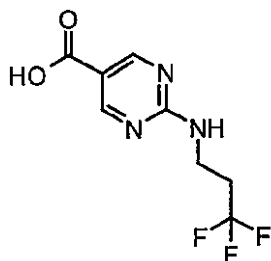
【0 4 4 4】

[中間体実施例 I - 126]

酸56：2 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル)アミノ]ピリミジン - 5 - カルボン酸

20

【化 1 3 3】



N,N - ジメチルホルムアミド / メタノール (3 : 1) (6ml) およびトリエチルアミン (1ml、7.2ミリモル) 中の5 - ブロモ - N - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)ピリミジン - 2 - アミン (500mg、1.8ミリモル) の溶液を1時間脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (0.1当量) を加え、反応混合物を一酸化炭素を混合物中で6時間絶えず泡立たせながら80℃に加熱した。反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、溶媒を真空で蒸発させた。粗生成物をヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。

30

中間体生成物をテトラヒドロフラン / 水 (4 : 1) (8mL) に溶解し、水酸化リチウム (25.4mg、1ミリモル) を加え、周囲温度で4時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させ、残留物を水に再溶解し、クエン酸で中和した。生成した沈殿物をろ過し、水で洗浄し、真空オーブンで乾燥して収量200mg (88%) を得た；¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) ppm 8.77 (br. s., 1 H), 8.71 (br. s., 1 H), 8.14 (t, 1 H), 3.58 (q, 2 H), 2.43 - 2.67 (m, 2 H)；MS (ESI) m/z 236 [M + H⁺]。

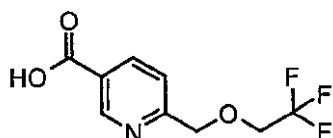
40

【0 4 4 5】

[中間体実施例 I - 127]

酸57：6 - [(2,2,2 - トリフルオロエトキシ)メチル]ニコチン酸

【化 1 3 4】



テトラヒドロフラン (30mL) 中のメチル6 - (ヒドロキシメチル)ニコチネート (500mg、2.9

50

9ミリモル)の溶液に水素化ナトリウム(鉱油中60%分散; 126mg、3.14ミリモル)を加え、反応混合物を周囲温度で5分間撹拌した。2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(729mg、3.14ミリモル)を加え、反応混合物を周囲温度で4時間撹拌した。さらに水素化ナトリウム(42mg、1.05ミリモル)、5分後に2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(243mg、1.45ミリモル)を加えた。水(20mL)を注意しながら加え、次に水酸化リチウム-水和物(0.376g、8.97ミリモル)を加え、生成した反応混合物を周囲温度で5.5時間撹拌した。溶媒の一部を真空で除去し、酸性のpHになるまで1M塩酸を加えた。混合物を酢酸エチル(3x25mL)で抽出し、合一した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空で濃縮した。ジクロロメタン中のメタノールのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して171mg(24%)の表題化合物を得た; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 9.02 (dd, 1 H), 8.32 (dd, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.26 (q, 2 H); MS (ESI) m/z 236 [$M + H^+$].

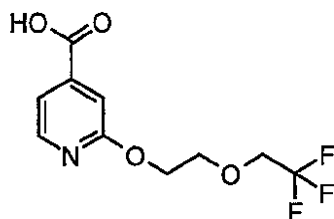
10

【0446】

[中間体実施例 I - 128]

酸58: 2 - [2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エトキシ]イソニコチン酸

【化135】



20

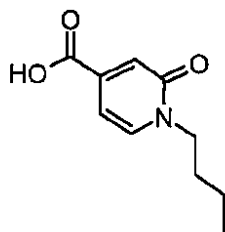
表題化合物を中間体実施例 I - 89の記載のようにして2 - クロロイソニコチノニトリルおよび2 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)エタノールから出発して62%の収率で合成した; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ppm 8.32 (dd, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 4.50 - 4.61 (m, 2 H), 4.00 - 4.04 (m, 2 H), 3.97 (q, 2 H); MS (ESI) m/z 266 [$M + H^+$], m/z 264 [$M - H^+$].

【0447】

[中間体実施例 I - 129]

酸59: 1 - ブチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸

【化136】



30

無水アセトン(5mL)中のメチルイソニコチネート(540mg、3.94ミリモル)の溶液に1 - ヨードブタン(1.35mL、11.8ミリモル)、次にトルエン(1mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で3時間撹拌し、次に50℃まで一晩加熱した。アセトニトリル(5mL)を加え、温度を80℃に5時間上昇させた。反応混合物を周囲温度に冷却し、週末かけて撹拌した。溶媒を真空で除去し、粗製物を1%酢酸を含むジクロロメタン中のメタノールのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。615mgの中間体生成物を水(6mL)に溶解し、温水中の水酸化ナトリウムの10M溶液(1.149mL、11.49ミリモル)およびフェリシアン化カリウム(III)の1.25M溶液(3.06mL、3.83ミリモル)を2時間かけて滴加した。反応混合物を周囲温度で4時間撹拌した。酸性のpHになるまで3M塩酸を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空で濃縮して235mg(全収率40%)の表題化合物を固体として得た; ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) ppm 7.78 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.53 (dd, 1 H), 3.89 (t, 2 H), 1.52 - 1.65 (m, 2 H), 1.18 - 1.34 (m,

40

50

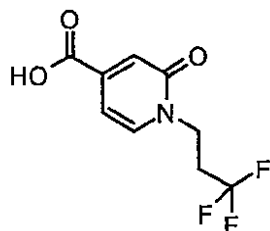
2 H), 0.89 (t, 3 H); MS (ESI) m/z 196 $[M+H^+]$, m/z 194 $[M-H^+]$ 。

【0448】

[中間体実施例 I - 130]

酸60: 2 - オキソ - 1 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル) - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸

【化137】



10

メチルisonicotinate (1.02g、0.88mL、7.44ミリモル) および 1,1,1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - プロパン (5g、2.6mL、22.3ミリモル) をアセトニトリル (12mL) に溶解した。反応混合物にマイクロ波を 110 ° で 10 時間照射した。溶媒を真空で除去し、残留物をヘキサンおよびエーテルで数回共蒸発させた (co-evaporated)。

中間体生成物の一部 (210mg、0.58ミリモル) を水 (1mL) に溶解した。水 (1mL) 中の水酸化ナトリウム (139mg、3.49ミリモル) および水 (1mL) 中のフェリシアン化カリウム (III) (490mg、1.16ミリモル) を反応混合物に加えた。反応混合物を 4 時間攪拌し、6M 塩酸で酸性にした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空で濃縮した。粗製物をジクロロメタン中のメタノールのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して 87mg (全収率 29%) を得た; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) ppm 7.4 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 4.2 (m, 2H), 2.8 (m, 2H); MS (ESI) m/z 236 $[M+H^+]$ 。

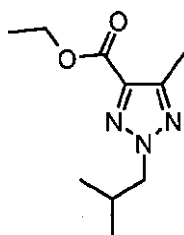
20

【0449】

[中間体実施例 I - 131]

エチル 2 - イソブチル - 5 - メチル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート

【化138】



30

アセトニトリル (40mL) 中のエチル 5 - メチル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (0.5g、3.2ミリモル) の溶液 (av solution) に 1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (1.25mL、11.5ミリモル)、炭酸カリウム (2.66g、19.2ミリモル) および触媒量のヨウ化カリウムを加えた。反応混合物を 60 ° まで 22 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却するにまかせ、水 (50mL) で希釈し、酢酸エチル (3x50mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空で濃縮して 293mg (43%) の表題化合物を得た; MS (APPI/APCI) m/z 212 $[M+H^+]$ 。

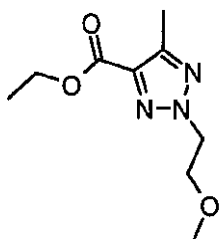
40

【0450】

[中間体実施例 I - 132]

エチル 2 - (2 - メトキシエチル) - 5 - メチル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート

【化 1 3 9】



表題化合物を中間体実施例 I - 131 の記載のようにしてエチル 5 - メチル - 2H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレートおよび 2 - ブロモエチルメチルエーテルから出発して 54 % の収率で合成した ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ppm 4.58 (t, 2 H), 4.42 (q, 2 H), 3.90 (t, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.49 - 2.56 (m, 3 H), 1.34 - 1.46 (m, 3 H) ; MS (ESI) m/z 214 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

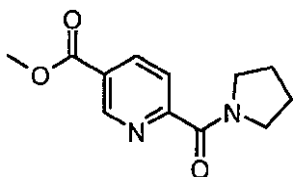
10

【 0 4 5 1】

[中間体実施例 I - 133]

メチル 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)ニコチネート

【化 1 4 0】



20

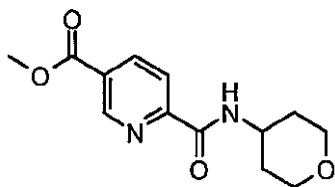
表題化合物を中間体実施例 I - 97 に記載のようにして 5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 - カルボン酸およびピロリジンから出発して 36 % の収率で合成した。ヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 9.15 (d, 1 H), 8.47 (dd, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.61 - 3.68 (m, 4 H), 1.90 - 2.03 (m, 4 H) ; MS (ESI) m/z 235 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 4 5 2】

[中間体実施例 I - 134]

メチル 6 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルカルバモイル)ニコチネート

【化 1 4 1】



30

5 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 - カルボン酸 (100mg、0.55ミリモル) を無水ジクロロメタン (3mL) 中で懸濁し、塩化オキサリル (0.190mL、2.21ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。溶媒および過剰の塩化オキサリルを真空中で蒸発させ、粗製物を乾燥ジクロロメタン (3mL) 中で懸濁し、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - アミン (112mg、1.10ミリモル) を加えた。反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、粗製物を酢酸エチルおよび 1M 水酸化ナトリウムの間で分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮して 30mg (21 %) の表題化合物を白色の固体として得た ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) ppm 9.15 - 9.20 (m, 1 H), 8.51 (dd, 1 H), 8.18 - 8.21 (m, 1 H), 4.08 - 4.19 (m, 1 H), 3.98 - 4.03 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.55 (td, 2 H), 1.88 - 1.95 (m, 2 H), 1.67 - 1.80 (m, 2 H) ; MS (ESI) m/z 265 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【 0 4 5 3】

生物学的試験

細胞系における電位依存性ナトリウムチャンネルの発現 :

当該技術分野でよく知られているようにして、対象の電位依存性ナトリウムチャンネル

50

の全長タンパク質をコードする遺伝子(複数可)を適切な細胞系において適当なプロモーターの存在下でクローニングし、発現させる。そのようにして構築した安定な細胞系をスクリーニングアッセイで使用して電位依存性ナトリウムチャンネルに対して活性である適切な化合物を同定する。適切なスクリーニングアッセイは次の通りである。

【0454】

Li⁺流入アッセイ

関心ある電位依存性ナトリウムチャンネルを発現する細胞系を従来の96または384ウェル組織プレートにおいて適切な細胞密度(例えば96ウェルプレートでは40000細胞/ウェル、または384ウェルプレートでは20000細胞/ウェル)で平板培養する。次に、適切な商業的に入手できる洗浄機(例えばEL-405洗浄機)を使用して細胞を適切なNaを含まない緩衝液で繰り返し洗浄してすべての組織培地をウェルから除去する。適切なNaを含まない緩衝液は組成(mM): 塩化コリン 137、KCl 5.4、MgSO₄ 0.81、CaCl₂ 0.95、グルコース 5.55およびHEPES 25(pH7.4)を有し得るが、他の適切な組成であってもよい。すべての洗浄工程が終了した後、細胞を適切なNaを含まない緩衝液中で15分間インキュベートする。次に、Naを含まない緩衝液を除去し、LiClを多く含む緩衝液と一緒に細胞を37℃で60分間インキュベートする。LiCl緩衝液をさらにカリウムイオンで富化し、細胞に対する脱分極刺激を引き起こす。そのような緩衝液は組成(mM): LiCl 100、KCl 50、MgSO₄ 0.81、CaCl₂ 0.95、グルコース 5.55およびHEPES 25(pH7.4)を有し得るが、他の適当な組成であってもよい。シグナル-ノイズ比を高めるために、有効濃度(例えば100 μM)の電位依存性ナトリウムチャンネル開口薬ベラトリジン、または任意の他の適切な電位依存性ナトリウムチャンネル開口薬を培地に加えてシグナル検出感度を向上させることができる。さらに、シグナル-ノイズ比を高めるために、有効濃度(例えば10 μg/ml)の適切なサソリ毒を培地に加えてチャンネルの不活化を遅らせることができる。関心ある電位依存性ナトリウムチャンネルの調節物質を見い出すために、アッセイは化合物ライブラリーからの化合物で補完することができる。関心ある化合物を各ウェルのLiを多く含む溶液に加える。インキュベーション期間の終了時に、Naを含まない緩衝液で細胞を繰り返し洗浄してすべての細胞外LiClを除去する。細胞をトリトン(1%)と一緒に15分間インキュベートすることにより、または他の適切な方法により細胞溶解を行なう。次に、得られた細胞溶解物を原子吸光分光光度計に導入し、上述手順の間のLi流入の量を定量する。

【0455】

該記載のアッセイは96-ウェルフォーマット、384-ウェルフォーマットのプレート、または任意の他の従来のプレートフォーマットを使用して原子吸光分光光度計で操作することができる。記載のアッセイは任意の所定の1つまたはそれ以上の電位依存性ナトリウムチャンネル サブユニット、並びに1つの電位依存性 サブユニットと1つまたはそれ以上の サブユニットの任意の所定の組合せを発現する細胞系に適用することができる。

【0456】

必要に応じて、選択細胞系をさらに一時的な共トランスフェクション(co-transfection)または安定に共トランスフェクションした細胞系の確立を通して適切なカリウム漏洩イオンチャンネル、例えばTREK-1の発現により過分極化することができる。Kリーク電流の良好な発現は従来の細胞内電気生理学的手法、例えばホールセルパッチクランプ法、穿孔パッチクランプ法または従来の二電極式ボルテジクランプ法を使用して確認することができる。トランスフェクションした適切なカリウム漏洩イオンチャンネルと一緒に関心ある電位依存性ナトリウムチャンネルを良好に発現するように修飾された選択細胞系を上述のようにして原子吸光分光光度計を使用するスクリーニングに使用することができる。

【0457】

ホールセルボルテジクランプ法による電気生理学的アッセイ

関心ある電位依存性ナトリウムチャンネルを安定に発現する細胞におけるナトリウム電流の電気生理学的記録は活性を裏付け、このようなチャンネルを特異的に阻害する化合物の効力の機能的尺度を与える。

【0458】

電気生理学的試験は自動パッチクランプ電気生理学的プラットフォーム、例えばIonWorks HT、IonWorks Quattro、PatchXpress、QPatchまたは任意の他の適切なプラットフォームを使用して行なうことができる。関心ある電位依存性ナトリウムチャンネルを発現する細胞系は自動パッチクランププラットフォームの製造業者により示唆されるようにして適切に調製される。そのような実験に適した細胞外および細胞内緩衝液は自動パッチクランププラットフォームの製造業者により提供される説明書に従って適用される。関心ある電位依存性ナトリウムチャンネルタンパク質を発現する細胞はプラットフォームに組み込まれたピペットシステムを通して薬剤に曝露される。適切な電圧刺激プロトコルを使用して規定の保持電位から脱分極により関心ある電位依存性ナトリウムチャンネルタンパク質を活性化する。

10

【 0 4 5 9 】

電気生理学的試験はホールセル構成の標準パッチクランプ法を使用して行なうこともできる。このアッセイでは、関心ある電位依存性ナトリウムチャンネルタンパク質を発現する細胞は慣用の微小灌流システムにより薬剤に曝露され、適切な電圧刺激プロトコルを使用して電位依存性ナトリウムチャンネルを活性化する。

【 0 4 6 0 】**試験例**

上述実施例の表題化合物を上述のホールセル電圧固定電気生理学的アッセイにおいて試験し、下表に示される IC_{50} 値を示すことを見出した。

【 0 4 6 1 】

20

【表 1】

実施例 番号	pIC50	実施例 番号	pIC50	実施例 番号	pIC50	実施例 番号	pIC50	実施例 番号	pIC50
1	6.4	44	6.2	87	6.7	130	5.4	173	5.8
2	6.9	45	5.9	88	6.4	131	6.2	174	6.7
3	6.6	46	5.5	89	5.7	132	7.1	175	5.6
4	5.9	47	5	90	5.8	133	6.1	176	6.9
5	5.8	48	6.2	91	7.1	134	6.5	177	7.3
6	6	49	5.9	92	5.3	135	6.5	178	7.2
7	6.7	50	7.2	93	6.2	136	6.5	179	6.7
8	5.8	51	7.4	94	6.1	137	6.1	180	6.5
9	5.2	52	5.4	95	6.8	138	5.5	181	6.3
10	5.4	53	6.6	96	7.3	139	5.8	182	7.2
11	6.2	54	7.2	97	6.4	140	6.2	183	6.5
12	7.2	55	6.5	98	5.2	141	5.4	184	6.3
13	7.4	56	7.1	99	6.4	142	5.5	185	6.5
14	6.6	57	7.1	100	6.4	143	5.8	186	5.7
15	7.6	58	6.4	101	6.8	144	5.5	187	5.8
16	5.7	59	6.9	102	7	145	6.7	188	6.6
17	5.4	60	6.8	103	5	146	5.1	189	7.1
18	7	61	7.3	104	5.6	147	5.8	190	5.1
19	7.1	62	6.6	105	7.2	148	6.1	191	6.1
20	6.8	63	7.1	106	6.6	149	5.2	192	6.2
21	7.2	64	5	107	5.4	150	6	193	6.8
22	5.2	65	5.3	108	5.4	151	6.6	194	6.7
23	5.9	66	6.8	109	6.9	152	5.9	195	6.4
24	6.9	67	6.3	110	5.7	153	6.2	196	6.3
25	5.7	68	7	111	6.6	154	5.2	197	6.8
26	6.2	69	7.1	112	5.8	155	5.9	198	6.3
27	6.2	70	6	113	5	156	5.7	199	6.3
28	7	71	5.7	114	6	157	6	200	6.5
29	6.8	72	6.3	115	6.5	158	5.4	201	6.4
30	6.7	73	5.4	116	5.7	159	5.2	202	6.1
31	5.6	74	6.6	117	6.3	160	5.5	203	6.7

10

20

30

40

【表 2】

(表のつづき)

32	5	75	6.2	118	5.8	161	5.1	204	5.1
33	6.5	76	6.4	119	5.7	162	6.3	205	5.9
34	6.2	77	6.9	120	5.8	163	7.4	206	5.5
35	6.2	78	5.5	121	5.3	164	6	207	5.4
36	5.9	79	5.9	122	5.7	165	6.8	208	5.8
37	6	80	5.6	123	6	166	6.3	209	5.1
38	6.2	81	6.4	124	6.8	167	6.4	210	7
39	6.9	82	5.6	125	6.5	168	5.2	211	6.7
40	7.3	83	5.3	126	5.7	169	6.7	212	7
41	5.3	84	6.4	127	5.5	170	6.6	213	6.5
42	6	85	6.3	128	6	171	6.9		
43	6.3	86	7.1	129	6.7	172	6.7		

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2008/050459

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9734883 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 25 Sept 1997 (25.09.1997), claims 1,23,29, examples 99,100,101 --	1-15
X	WO 9914212 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 25 March 1999 (25.03.1999), claims 1,22,26, examples 21,27 --	1-15
X	WO 9914213 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 25 March 1999 (25.03.1999), claims 1,24,29,33, example 11 --	1-15
X	WO 9905134 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 4 February 1999 (04.02.1999), claims 1,18,21,26, examples 38,47 --	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 Sept 2008

Date of mailing of the international search report

10-10-2008

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson /LR

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2008/050459

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

See extra sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-14 and 15 (partly)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2008/050459

Box II.1

Claim 14 relates to a method for treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for this claim. The search has been directed to the technical content of the claim.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2008/050459

Box III

- 1) Claims 1-14 and 15 partly; Compounds of formula I and the intermediates of claims 15-16 containing the structural element of a chroman substituted in 5-position with heterocyclyl or heteroaromate, or a tetrahydronaphtalen substituted in 8-position with heterocyclyl or heteroaromate.
- 2) Claim 15 partly; The intermediate (3S)-3-(Dibenzylamino)-3,4-dihydro-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate.
- 3) Claim 15 partly; Four intermediates where the chroman or tetrahydronaphtalene is substituted with a substituent containing boron.
- 4) Claim 15 partly; Two intermediates which are nicotinic amides substituted in position 2 and 5.
- 5) Claim 15 partly; Two intermediates which are pyrazines.
- 6) Claim 15 partly; Two intermediates which are triazoles.
- 7) Claim 15 partly; Three intermediates which are pyridines substituted with alkoxy or oxo in position 2 and with -COOH in position 4.
- 8) Claim 15 partly; Four intermediates which are pyrimidines substituted in position 2 and 5.
- 9) Claim 15 partly; Thirtynine intermediates which are nicotinic acid or esters thereof substituted in position 6.

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2008/050459

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005013914 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 17 February 2005 (17.02.2005), claims 1,19,110-114 --	1-15
A	US 20050137190 A1 (GONZALEZ, J.E., III ET AL), 23 June 2005 (23.06.2005), claims 1,18,110-114 --	1-15
A	US 20060025415 A1 (CONZALEZ J.E., III ET AL), 2 February 2006 (02.02.2006), claims 1,18,110-114 -- -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2008/050459

International patent classification (IPC)

C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **FZJHFVHSJC**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

30/08/2008

International application No.

PCT/SE2008/050459

WO	9734883	A1	25/09/1997	AT	231847	T	15/02/2003
				AT	255481	T	15/12/2003
				AU	705964	B	03/06/1999
				AU	709856	B	09/09/1999
				AU	2186597	A	10/10/1997
				AU	6949796	A	27/03/1997
				BR	9708093	A	27/07/1999
				CA	2247940	A	25/09/1997
				CN	1073101	B,C	17/10/2001
				CN	1219170	A	09/06/1999
				CZ	9803019	A	12/05/1999
				DE	69630979	D	00/00/0000
				DE	69718771	D,T	23/10/2003
				EE	9800300	A	15/02/1999
				EP	0888319	A,B	07/01/1999
				SE	0888319	T3	
				EP	0969946	A,B	12/01/2000
				HR	970166	A	30/04/1998
				HU	9902454	A	29/11/1999
				ID	16298	A	18/09/1997
				IL	126070	D	00/00/0000
				IL	145681	D	00/00/0000
				IS	4844	A	09/09/1998
				JP	3937183	B	27/06/2007
				JP	11511387	T	05/10/1999
				JP	2000506883	T	06/06/2000
				NO	311803	B	28/01/2002
				NO	984385	A	23/11/1998
				NZ	331613	A	27/03/2000
				PL	329121	A	15/03/1999
				SE	9601110	D	00/00/0000
				SK	118898	A	10/03/1999
				SK	282359	B	07/01/2002
				TR	9801868	T	21/12/1998
				US	6036077	A	14/03/2000
				US	6124283	A	26/09/2000
				US	6410530	B	25/06/2002
				ZA	9702056	A	22/09/1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

30/08/2008

International application No.

PCT/SE2008/050459

WO	9914212	A1	25/03/1999	AT	255098	T	15/12/2003
				AU	734580	B	14/06/2001
				AU	9193298	A	05/04/1999
				BR	9812238	A	18/07/2000
				CA	2304037	A	25/03/1999
				CN	1278810	A,T	03/01/2001
				DE	69820102	D,T	15/07/2004
				EE	200000140	A	15/02/2001
				EP	1025095	A,B	09/08/2000
				SE	1025095	T3	
				HR	20000132	A	31/12/2001
				HU	0100684	A	29/05/2002
				IL	135073	D	00/00/0000
				IS	5402	A	14/03/2000
				JP	2001516754	T	02/10/2001
				NO	20001402	A	09/05/2000
				PL	339664	A	02/01/2001
				SE	9703377	D	00/00/0000
				SK	2862000	A	07/11/2000
				TR	200000736	T	21/07/2000
				US	6479497	B	12/11/2002
				US	6670359	B	30/12/2003
				US	7056921	B	06/06/2006
				US	7384943	B	10/06/2008
				US	20030100556	A	29/05/2003
				US	20040157857	A	12/08/2004
				US	20060223828	A	05/10/2006
				ZA	9807813	A	18/03/1999
<hr/>							
WO	9914213	A1	25/03/1999	AT	255099	T	15/12/2003
				AU	9193398	A	05/04/1999
				BR	9812239	A	18/07/2000
				CA	2303926	A	25/03/1999
				CN	1278809	A,T	03/01/2001
				DE	69820103	D,T	02/09/2004
				EE	200000144	A	15/02/2001
				EP	1025096	A,B	09/08/2000
				SE	1025096	T3	
				HR	20000133	A	31/12/2001
				HU	0100276	A	29/05/2002
				IL	135074	D	00/00/0000
				IS	5403	A	14/03/2000
				JP	4002392	B	31/10/2007
				JP	2001516755	T	02/10/2001
				NO	20001403	A	18/05/2000
				PL	339661	A	02/01/2001
				SE	9703378	D	00/00/0000
				SK	2872000	A	07/11/2000
				TR	200000737	T	21/09/2000
				US	6384225	B	07/05/2002
				US	6387899	B	14/05/2002
				ZA	9807806	A	18/03/1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

30/08/2008

International application No.

PCT/SE2008/050459

WO	9905134	A1	04/02/1999	AT	228510	T	15/12/2002
				AU	739569	B	18/10/2001
				AU	8370398	A	16/02/1999
				BR	9811042	A	15/08/2000
				CA	2296518	A	04/02/1999
				CN	1270585	A,T	18/10/2000
				DE	69809755	D,T	17/07/2003
				DK	1000048	T	03/03/2003
				DZ	2569	A	15/02/2003
				EE	4238	B	16/02/2004
				EE	200000041	A	16/10/2000
				EP	1000048	A,B	17/05/2000
				SE	1000048	T3	
				ES	2187983	T	16/06/2003
				HK	1025963	A	23/05/2003
				HR	980404	A,B	30/04/1999
				HU	0004334	A	28/03/2001
				ID	24583	A	27/07/2000
				IL	134108	D	00/00/0000
				IS	5358	A	24/01/2000
				JP	3895923	B	22/03/2007
				JP	2001510837	T	07/08/2001
				MA	26521	A	20/12/2004
				NO	315609	B	29/09/2003
				NO	20000356	A	27/03/2000
				NZ	502384	A	25/05/2001
				PL	338563	A	06/11/2000
				PT	1000048	T	31/03/2003
				RU	2194696	C	20/12/2002
				SE	9702799	D	00/00/0000
				SI	1000048	T	30/04/2003
				SK	188399	A	11/07/2000
				SK	283918	B	04/05/2004
				TR	200000229	T	21/06/2000
				TW	438781	B	07/06/2001
				UA	69389	C	16/10/2000
				US	6313118	B	06/11/2001
				US	6410532	B	25/06/2002
				US	6534652	B	18/03/2003
				US	20010051623	A	13/12/2001
				US	20010051626	A	13/12/2001
				ZA	9806588	A	25/01/1999
<hr/>							
WO	2005013914	A2	17/02/2005	AU	2004263179	A	17/02/2005
				CA	2539227	A	17/02/2005
				CN	1863785	A	15/11/2006
				EP	1673357	A	28/06/2006
				JP	2007501804	T	01/02/2007
				KR	20060073930	A	29/06/2006
				NO	20061092	A	27/04/2006
				US	20050137190	A	23/06/2005
				US	20060025415	A	02/02/2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/08/2008

International application No.

PCT/SE2008/050459

US	20050137190	A1	23/06/2005	AU	2004263179	A	17/02/2005
				CA	2539227	A	17/02/2005
				CN	1863785	A	15/11/2006
				EP	1673357	A	28/06/2006
				JP	2007501804	T	01/02/2007
				KR	20060073930	A	29/06/2006
				NO	20061092	A	27/04/2006
				US	20060025415	A	02/02/2006
				WO	2005013914	A	17/02/2005

US	20060025415	A1	02/02/2006	AU	2004263179	A	17/02/2005
				CA	2539227	A	17/02/2005
				CN	1863785	A	15/11/2006
				EP	1673357	A	28/06/2006
				JP	2007501804	T	01/02/2007
				KR	20060073930	A	29/06/2006
				NO	20061092	A	27/04/2006
				US	20050137190	A	23/06/2005
				WO	2005013914	A	17/02/2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 C 0 7 D 405/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4418 (2006.01)
 C 0 7 D 231/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)
 C 0 7 D 261/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)
 A 6 1 K 31/498 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 A 6 1 K 31/455 (2006.01)
 C 0 7 D 213/82 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 C 0 7 D 239/28 (2006.01)
 C 0 7 D 311/58 (2006.01)
 C 0 7 D 213/38 (2006.01)
 C 0 7 D 213/61 (2006.01)
 C 0 7 D 237/08 (2006.01)
 C 0 7 D 213/64 (2006.01)
 C 0 7 D 239/34 (2006.01)
 C 0 7 D 239/26 (2006.01)
 C 0 7 D 241/16 (2006.01)
 C 0 7 D 213/80 (2006.01)
 C 0 7 D 241/24 (2006.01)
 C 0 7 D 213/81 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 239/42 (2006.01)
 C 0 7 D 213/79 (2006.01)
 C 0 7 D 249/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 25/08
 C 0 7 D 405/04
 A 6 1 K 31/4433
 A 6 1 K 31/4418
 C 0 7 D 231/12 A
 A 6 1 K 31/415
 C 0 7 D 261/08
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/498
 C 0 7 D 471/04 1 1 4 A
 C 0 7 D 471/04 1 1 3
 A 6 1 K 31/444
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 403/12
 A 6 1 K 31/4192
 A 6 1 K 31/455
 C 0 7 D 213/82
 C 0 7 D 401/12
 A 6 1 K 31/4439
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 413/12
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/501
 C 0 7 D 239/28
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 A
 C 0 7 D 311/58
 C 0 7 D 213/38
 C 0 7 D 213/61
 C 0 7 D 237/08
 C 0 7 D 213/64
 C 0 7 D 239/34
 C 0 7 D 239/26
 C 0 7 D 241/16
 C 0 7 D 213/80
 C 0 7 D 241/24
 C 0 7 D 213/81
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 239/42
 C 0 7 D 213/79
 C 0 7 D 249/04 5 0 6
 Z

(81)指定国

AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

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

(72)発明者 エフゲニー・ベシードスチ

スウェーデン国S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セ
ーデルティエ

(72)発明者 インゲル・チェス

スウェーデン国S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セ
ーデルティエ

(72)発明者 マーチン・ニールフ

スウェーデン国S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セ
ーデルティエ

(72)発明者 ラス・サンドペルイ

スウェーデン国S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セ
ーデルティエ

(72)発明者 カーリン・スコグホルム

スウェーデン国S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セ
ーデルティエ

F ターム(参考) 4C055 AA01 AA03 AA04 BA01 BA02 BA05 BA06 BA37 BA41 BA42
BA46 BA47 BA58 BB01 BB02 BB03 BB07 BB08 CA01 CA02
CA03 CA08 CA27 CA28 CA39 CA57 CA58 CB01 CB02 CB10
DA01 DA08 DA27 DA28 DA57 DB10 EA01 FA01
4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 AF05 FA14 FB01 FC01
4C062 FF90
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB08 BB09 CC25 CC28 CC29 CC42
CC51 CC62 CC72 CC73 CC78 CC79 CC82 DD12 DD22 DD29
EE01
4C065 AA03 AA04 BB06 BB09 CC01 DD02 EE02 HH08 HH10 JJ01
KK01 LL01 PP12 PP18 QQ05
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC19 BC36 BC41 BC42 BC48 BC52
BC60 BC67 BC82 CB05 CB09 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06 ZA08 ZA89 ZC41
4H048 AA01 AB84