

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5913125号
(P5913125)

(45) 発行日 平成28年4月27日 (2016. 4. 27)

(24) 登録日 平成28年4月8日 (2016. 4. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/28 (2006. 01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16 (2006. 01)

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 21/02 (2006. 01)

A 6 1 P 21/02

請求項の数 17 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-545305 (P2012-545305)
 (86) (22) 出願日 平成22年12月21日 (2010. 12. 21)
 (65) 公表番号 特表2013-515040 (P2013-515040A)
 (43) 公表日 平成25年5月2日 (2013. 5. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/070420
 (87) 国際公開番号 W02011/076812
 (87) 国際公開日 平成23年6月30日 (2011. 6. 30)
 審査請求日 平成25年12月13日 (2013. 12. 13)
 (31) 優先権主張番号 61/288, 918
 (32) 優先日 平成21年12月22日 (2009. 12. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/410, 476
 (32) 優先日 平成22年11月5日 (2010. 11. 5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 513144626
 アッヴィ・ドイチュラント・ゲー・エム・
 ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー
 ドイツ国、6 5 1 8 9・ピースバーデン、
 マインツァー・シュトラッセ・8 1
 (73) 特許権者 512212195
 アッヴィ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 4、
 ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ
 ード・1
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所

前置審査

最終頁に続く

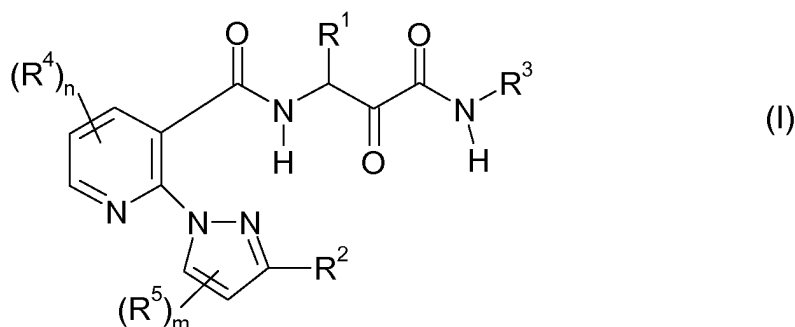
(54) 【発明の名称】 カルボキサミド化合物類およびカルパイン阻害剤 I Vとしてのこれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I のカルボキサミド化合物、またはこの互変異性体、この水和物またはこの医薬的に適する塩：

【化 1】



10

[式中、

R¹ は、置換されていないか若しくは 1 つ又は 2 つの R^{1c} を有するベンジルであり、
 ここで R^{1c} は、独立して、OH、SH、ハロゲン、NO₂、NH₂、CN、COOH、
 OCH₂COOH、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アル
 コキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₆-アルキルチオ、C₃-C₇-シクロアル

20

キル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキルオキシ、アリール、ヘタリール、 O - アリール、 $O - CH_2$ - アリール、 $COOR^{c1}$ 、 $CONR^{c2}R^{c3}$ 、 $SO_2NR^{c2}R^{c3}$ 、 $NR^{c2} - SO_2 - R^{c4}$ 、 $NR^{c2} - CO - R^{c5}$ 、 $SO_2 - R^{c4}$ 、 p が0、1、2、3、4、5または6である - $(CH_2)_p - NR^{c6}R^{c7}$ 、および q が2、3、4、5または6である $O - (CH_2)_q - NR^{c6}R^{c7}$ から選択され；

ここで R^{c1} は、 H 、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリールまたはヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキルであり；

R^{c2} は、 H 、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリールまたはヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキルであり；

および

R^{c3} は、 H 、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリールまたはヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキルであり；

または

2つの基 R^{c2} および R^{c3} は、 N 原子と一緒にあって、環員としての O 、 N 、 S の群からの1、2または3個のさらなる異なるまたは同一のヘテロ原子を場合により有しても良い、3から7員の場合により置換されていても良い窒素複素環を形成し；

R^{c4} は、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリールまたはヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキルであり；

R^{c5} は、 R^{c1} について言及された意味のうちの1つを有し；

R^{c6} は、 H 、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $CO - C_1 - C_6$ - アルキル、 $CO - O - C_1 - C_6$ - アルキル、 $SO_2 - C_1 - C_6$ - アルキル、アリール、ヘタリール、 O - アリール、 OCH_2 - アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、 CO - アリール、 CO - ヘタリール、 $CO - (アリール - C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $CO - (ヘタリール - C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $CO - O - アリール$ 、 $CO - O - ヘタリール$ 、 $CO - O - (アリール - C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $CO - O - (ヘタリール - C_1 - C_4 - アルキル)$ 、 $SO_2 - アリール$ 、 $SO_2 - ヘタリール$ 、 $SO_2 - (アリール - C_1 - C_4 - アルキル)$ または $SO_2 - (ヘタリール - C_1 - C_4 - アルキル)$ であり；

および

R^{c7} は、 H 、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリールまたはヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキルであり；

または

2つの基 R^{c6} および R^{c7} は、N原子と一緒にあって、環員としてのO、NおよびSの群からの1、2または3個のさらなる異なるまたは同一のヘテロ原子を場合により有しても良い3から7員の場合により置換されていていても良い窒素複素環を形成し；

R^2 は、置換されていないか若しくは1、2、3または4個の同一または異なる R^{2c} 基を有するフェニルまたはピリジルであり；

ここで、

R^{2c} は R^{1c} に示された意味のうちの1つを有し；

R^3 は、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_3$ - アルキル、($C_1 - C_4$ - アルキレン) - $COOR^{a1}$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_2$ - アルキル、アリール、アリール - $C_1 - C_3$ - アルキル、ヘタリールまたはヘタリール - $C_1 - C_3$ - アルキル、ここで、言及された最後の4つの基におけるアリールおよびヘタリールは置換されていないか、または1、2、または3個の置換基 R^{xd} を有し；

ここで、 R^{a1} は $C_1 - C_6$ - アルキルであり；

R^{xd} は、ハロゲン、OH、SH、 NO_2 、 $COOH$ 、 $C(O)NH_2$ 、CHO、CN、 NH_2 、 OCH_2COOH 、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルチオ、 $CO - C_1 - C_6$ - アルキル、 $CO - O - C_1 - C_6$ - アルキル、 $NH - C_1 - C_6$ - アルキル、 $NHCHO$ 、 $NH - C(O)C_1 - C_6$ - アルキルおよび $SO_2 - C_1 - C_6$ - アルキルから選択され；

R^4 および R^5 は、相互に独立して、F、 Cl 、CN、 CF_3 、 $C_1 - C_2$ - アルキルおよび $C_1 - C_2$ - アルコキシから選択され、

mは、0または1であり、

nは、0または1である]。

【請求項2】

mが0または1であって、m = 1である場合、 R^5 がFである、請求項1に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項3】

nが0である請求項1に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項4】

R^3 が、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $C_3 - C_4$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_4$ - シクロアルキル - メチル、モルホリン - 4 - イル - $C_1 - C_3$ - アルキル、($C_1 - C_2$ - アルキレン) - $COO - C_1 - C_4$ - アルキル、フェニル - $C_1 - C_3$ - アルキル、ピリジニル - $C_1 - C_3$ - アルキル、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 2 - イル - $C_1 - C_3$ - アルキル、ベンゾ[b]イミダゾール - 2 - イル - $C_1 - C_3$ - アルキル、オキサゾール - 2 - イル - $C_1 - C_3$ - アルキルおよびベンゾオキサゾリル - $C_1 - C_3$ - アルキルから選択される、請求項1に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項5】

R^3 が、プロペニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル - メチル、モルホリン - 4 - イル - プロピル、ベンジル、フェニル - エチル、ピリジン - 2 - イルメチル、ピリジン - 2 - イルエチル、ピリジン - 2 - イルプロピル、1,3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - メチル、ベンゾイミダゾール - 2 - イル - メチル、オキサゾール - 2 - イル - メチル、チアゾール - 2 - イルおよび $CH_2 - C(O)OCH_3$ から選択される、請求項4に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項6】

R^1 が、置換されていないか、またはハロゲン、 $C_1 - C_2$ - アルキルおよび $C_1 - C_2$ - アルコキシから選択される1または2個の同一または異なる基を有していても良いベンジルである、請求項1に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項 7】

R² が、置換されていなくても良いか、またはハロゲン、C₁ - C₂ - アルキルおよび C₁ - C₂ - アルコキシから選択される 1 または 2 個の同一または異なる基を有していても良いフェニルである、請求項 1 に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項 8】

基 R¹ を有する炭素原子において S 立体配置を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項 9】

以下よりなる群：

N - { 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(2 - フェニルエチル) アミノ] ブタン - 2 - イル } - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、 10

N - { 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] ブタン - 2 - イル } - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - { [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] アミノ } ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - { [3 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル] アミノ } ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、 20

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - [3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イルアミノ) ブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、 30

N - (4 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - (4 - (シクロブチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、 40

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - { 4 - [(1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 , 4 - ジオキソ - 4 - (フェネチルアミノ) - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンア 50

ミド、

N - { 4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - { 4 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] フェニル } - 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - { 4 - [(1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - { 4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - [4 - (4 - モルホリニルメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - { 3 - [3 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ニコチンアミド、

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンアミド、

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - { 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ニコチンアミド、

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2 R) - N - { 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(2 - フェニルエチル) アミノ] ブタン - 2 - イル } - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 R) - N - { 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] ブタン - 2 - イル } - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 R) - N - (3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - { [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] アミノ } ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 R) - N - (3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - { [3 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル] アミノ } ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 R) - N - [3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イルアミノ) ブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 R) - N - [4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 R) - N - (4 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェ

10

20

30

40

50

ニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチン
アミド、

(2 R) - N - (4 - (シクロブチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタ
ン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブ
タン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
ニコチンアミド、

(2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3
, 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
) ニコチンアミド、

(2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3
, 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
) ニコチンアミド、

(2 R) - N - { 4 - [(1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] -
3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラ
ゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 R) - N - (3, 4 - ジオキソ - 4 - (フェネチルアミノ) - 1 - フェニルブタン
- 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2 R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル -
2 - ブタニル] - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]
ニコチンアミド、

(2 R) - N - { 4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3
, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2 R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3
, 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
ニコチンアミド、

(2 R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - { 4 - [2 - (4 - モルホリ
ニル) エトキシ] フェニル } - 3, 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル -
1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2 R) - N - { 4 - [(1, 3 - オキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3, 4
- ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール -
1 - イル) ニコチンアミド、

(2 R) - N - { 4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - [4 - (4 - モルホリニルメチ
ル) フェニル] - 3, 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラ
ゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2 R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル -
2 - ブタニル] - 2 - { 3 - [3 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール
- 1 - イル } ニコチンアミド、

(2 R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル -
2 - ブタニル] - 2 - [3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]
ニコチンアミド、

(2 R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル -
2 - ブタニル] - 2 - { 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル } ニコチンアミド、

(2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブ
タン - 2 - イル) - 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
ニコチンアミド、

(2 S) - N - { 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(ピリジン - 2 - イルメチ
ル) アミノ] ブタン - 2 - イル } - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾ

10

20

30

40

50

ール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2S) - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - {[2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] アミノ} ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2S) - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - {[3 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル] アミノ} ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2S) - N - [3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イルアミノ) ブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2S) - N - [4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2S) - N - (4 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - (4 - (シクロブチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - {4 - [(1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル} - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2S) - N - (3, 4 - ジオキソ - 4 - (フェネチルアミノ) - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンアミド、

(2S) - N - {4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル} - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3, 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] フェニル} - 3, 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - {4 - [(1, 3 - オキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル} - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

10

20

30

40

50

(2S) - N - { 4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - [4 - (4 - モルホリニルメチル)フェニル] - 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - { 3 - [3 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ニコチンアミド、

(2S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンアミド、

(2S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - { 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ニコチンアミド、

(2S) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

から選択される請求項 1 に記載のカルボキサミド化合物、この互変異性体、この水和物およびこの医薬的に適する塩。

【請求項 10】

N - (3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - { [(3 - (ピリジン) - 2 - イル)プロピル]アミノ } ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミドである化合物、この互変異性体、この水和物およびこの医薬的に適する塩。

【請求項 11】

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミドである化合物、この互変異性体、この水和物およびこの医薬的に適する塩。

【請求項 12】

N - [4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミドである化合物、この互変異性体、この水和物およびこの医薬的に適する塩

【請求項 13】

N - { 4 - [(1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミドである化合物、この互変異性体、この水和物およびこの医薬的に適する塩。

【請求項 14】

N - (4 - (ベンジルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミドである化合物、この互変異性体、この水和物およびこの医薬的に適する塩。

【請求項 15】

治療で用いられる、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つのカルボキサミド化合物と担体とを含む医薬組成物。

【請求項 17】

神経変性疾患または機能低下、慢性脳供給欠乏、虚血症または外傷の結果として起こる神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多発性硬化症および神経系同時損傷、癲癇、疼痛から選択される障害、機能低下または状態；心臓虚血症後の心臓損傷、骨格筋外傷、筋ジストロフィー、平滑筋細胞の増殖か

10

20

30

40

50

らの損傷、冠動脈血管痙攣、大脳血管痙攣、黄斑変性、目の白内障、血管形成術後の血管の再狭窄；腎臓外傷、慢性腎臓疾患；インターロイキン - I、TNFまたはA のレベル上昇に関連する障害または機能低下；マラリアまたはトキソプラズマ症のような原生動物感染に関連する障害または機能低下を治療するための、

HIV患者を治療するための、並びに

腫瘍およびその転移の化学療法のための、

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なカルボキサミド化合物類、および医薬の製造のためのこれらの使用に関する。該カルボキサミド化合物類はカルパイン（カルシウム依存性システインプロテアーゼ）の阻害剤である。当該発明は、従って、カルパイン活性上昇に関連する障害を治療するためのこれらのカルボキサミド化合物類の使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

カルパインは、システインプロテアーゼ群からの細胞内蛋白質分解酵素であって、多くの細胞で見出される。該酵素カルパインはカルシウム濃度上昇によって活性化され、 μ -モル濃度のカルシウムイオンによって活性化されるカルパイン I または μ -カルパイン、および m-モル濃度のカルシウムイオンによって活性化されるカルパイン II または m-カルパインの間で区別がなされている。現在、さらなるカルパインイソ酵素も仮定されている (M. E. Saez et al.; Drug Discovery Today 2006, 11 (19/20), pp. 917-923; K. Suzuki et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376 (9), pp. 523-9)。

【0003】

カルパインは、種々の生物学的過程において重要な役割を演じる。これらの過程は、プロテインキナーゼ C のような種々の調節蛋白質、MAP2 およびスペクトリンのような細胞骨格蛋白質、および筋肉蛋白質の切断、慢性関節リウマチにおける蛋白質分解、血小板の活性化における蛋白質、ニューロペプチド代謝、有糸分裂における蛋白質、および M. J. Barrett et al., Life Sci, 1991, 48, pp. 1659-69; K. Wang et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1994, 15, pp. 412-419 にリストされた他の方法を含む。

【0004】

カルパインのレベル上昇は、種々の病理生理学的過程、例えば：心臓（例えば、心筋梗塞）、腎臓、肺、肝臓または中枢神経系（例えば、卒中）の虚血症、炎症、筋ジストロフィー、目の白内障、糖尿病、HIV 障害、中枢神経系に対する負傷（例えば、脳外傷）、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症等（前記 K. K. Wang 参照）、およびマラリアのような感染症 (IM Medana et al., Neuropath and Appl. Neurobiol. 2007, 33, pp. 179-192) において測定されてきた。これらの病気と、一般的または持続的細胞内カルシウムレベル上昇との間には関連があると推定される。この結果、過剰活性化されるようになり、もはや通常の生理学的制御には従わないカルシウム依存性過程がもたらされる。カルパインの対応する過剰活性化は病理生理学的過程をトリガーすることもできる。

【0005】

この理由で、カルパインの阻害剤はこれらの病気を治療するのに用いることができるであろうと仮定された。この仮定は種々の調査によって確認された。かくして、Seung-Chyul Hong et al., Stroke 1994, 25 (3), pp. 663-669、および R. T. Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, pp. 249-258 は、カルパイン阻害剤が、脳卒中後

10

20

30

40

50

に起こるような、急性神経変性障害または虚血症において神経保護効果を有することを示した。K. E. Saatman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, pp. 3428 - 3433は、実験的脳外傷に続いて、カルパイン阻害剤は記憶性能欠乏および神経運動障害からの回復も改善したことを記載する。C. L. Edelstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, pp. 7662 - 6は、カルパイン阻害剤が低酸素症 - 損傷腎臓に対して保護効果を有することを見出した。Yoshida, Ken Ischi et al., Jap. Circ. J. 1995, 59(1), pp. 40 - 48は、カルパイン阻害剤が、虚血症または再灌流によって生じた心臓損傷に続いて好都合な効果を有したと指摘した。カルパイン阻害剤BDA - 410は、X. Li et al., Mol. Biochem. Parasitol. 2007, 155(1), pp 26 - 32によって示されるように、マラリア病因のマウスモデルにおいてマラリア感染の進行を遅延させた。

10

【0006】

より最近の研究は、カルバスタチントランスジェニック動物において、カルパインの天然阻害剤の発現が、J. Peltier et al., J. A. Soc. Nephrol. 2006, 17, pp. 3415 - 3423によって示された実験的糸球体腎炎において、アンジオテンシンII誘導高血圧での心血管再構成において、Groshong JS et al., J. Clin. Invest. 2007, 117(10), pp 2903 - 2912によって示された遅チャネル先天性筋無力症候群での損なわれたシナプス伝達において、J. Takano et al., J. Biol. Chem, 2005, 280(16) pp. 16175 - 16184によって示されたミトコンドリア経路を介する興奮毒性DNA断片化において、およびM. J. Spencer et al., Hum. Mol. Gen., 2002, 11(21), pp 2645 - 2655によって示されたジストロフィー筋肉での壊死過程において、活性化されたカルパインの病理生理学的効果を有意に減衰させることを示している。

20

【0007】

近年、アルツハイマー病の発症に関与する多数の重要な蛋白質の機能および代謝の双方がカルパインによって変調されていることが示されている。例えば、興奮性トキシン、酸化的ストレス、またはその他、アミロイド蛋白質の作用のような種々の外的影響が、神経細胞中のカルパインの過剰活性化に導き、カスケードとして、CNS特異的キナーゼcdk5の調節不全および、引き続いての、いわゆるタウ蛋白質の過剰リン酸化を引き起こす。タウ蛋白質の現実の役割は微小管および、かくして、細胞骨格を安定化させることよりなり、リン酸化されたタウはもはやこの機能を満足することができないが；細胞骨格は崩壊し、軸索の物質の輸送は損なわれ、かくして、結局は、神経細胞は変性する(G. Patrick et al., Nature 1999, 402, pp. 615 - 622; E. A. Monaco et al.; Curr. Alzheimer Res. 2004, 1(1), pp. 33 - 38)。リン酸化されたタウの蓄積は、加えて、よく知られたアミロイドプラークと一緒にあって、アルツハイマー病の病理学的ホールマークを表す、いわゆる神経原線維濃縮体(NFT)の形成に導く。一般に、タウオパシーとしての重要な特徴と言われているタウ蛋白質の同様な変化も、正常圧水頭症およびクロイツフェルト - ヤコブ病における、例えば、以下の卒中、脳の炎症、パーキンソン症候群のような他の(神経)変性障害においても観察される。

30

40

【0008】

神経変性過程におけるカルパインの関与は、カルパインの特異的なおよび天然の阻害剤であるカルバスタチンの助けを借りてトランスジェニックマウスで示されている(Higuchi et al.; J. Biol. Chem. 2005, 280(15) pp. 15229 - 15237)。多発性硬化症のマウスモデルにおいて急性自己免疫脳脊髄炎の臨床的兆候を顕著に低下させることは、カルパイン阻害剤の助けを借りて可能であった(F. Mokhtarian et al.; J. Neuroimmunology 20

50

06, Vol. 180, pp. 135 - 146)。さらに、カルパイン阻害剤は、一方において、ニューロンのA β -誘導変性をブロックし(Park et al.; J. Neurosci. 2005, 25, pp. 5365 - 5375)、加えて、 α -アミロイド前駆体蛋白質(A β PP)の放出を低下させる(J. Higaki et al., Neuron, 1995, 14, pp. 651 - 659)ことが示されている。このバックグラウンドにて、十分なCNS利用可能性を有するカルパイン阻害剤は、一般的には、神経変性障害の、特に、また、アルツハイマー病の治療のための新しい治療原理を表す。

【0009】

インターロイキン-1の放出は、同様に、カルパイン阻害剤によって阻害される(N. Watanabe et al., Cytokine 1994, 6(6), pp. 597 - 601)。加えて、カルパイン阻害剤は腫瘍細胞に対して細胞毒性効果を示すことが見出されている(E. Shiba et al., 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25. - 28. Sept., Int. J. Oncol. S(Suppl.), 1994, 381)。

10

【0010】

HIV障害におけるカルパインの関与は最近示されたに過ぎない。かくして、HIV誘導神経毒性がカルパインによって媒介されることが示されている(O'Donnell et al.; J. Neurosci. 2006, 26(3), pp. 981 - 990)。HIVウイルスの複製におけるカルパイン関与もまた示されている(Teranishi et al.; Biochem. Biophys. Res. Comm. 2003, 303(3), pp. 940 - 946)。

20

【0011】

最近の研究は、カルパインがいわゆる侵害受容、疼痛の知覚において役割を演じることを示している。カルパイン阻害剤は、疼痛の種々の前臨床的に関連するモデルにおいて、例えば、ラットにおける熱的に誘導された痛覚過敏において(Kunz et al.; Pain 2004, 110, pp. 409 - 418)において、タキソール誘導神経障害において(Wang et al.; Brain 2004, 127, pp. 671 - 679)、ならびに急性および慢性炎症過程において(Cuzzocrea et al.; American Journal of Pathology 2000, 157(6), pp. 2065 - 2079)、明白に有益な効果を示した。

30

【0012】

慢性腎臓病、例えば、糖尿病性腎症のような腎臓病の発生におけるカルパインの関与もまた最近示されている。かくして、天然カルパイン阻害剤カルパスタチンは腎臓虚血症再灌流の間にダウンレギュレートされることが、Y. Shi et al.によって、動物モデルで示されている(Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2000, 279, pp. 509 - 517)。さらに、A. Dnyanmote et al., Toxicology and Applied Pharmacology 2006, 215, pp. 146 - 157は、カルパスタチンの過剰発現を介するカルパインの阻害が、急性腎不全のモデルにおいてDCVC誘導腎臓負傷の進行を低下させることを示した。加えて、Peltier et al.は、カルパインの活性化および分泌が実験的糸球体腎炎において糸球体負傷を促進することを示した(J. Am. Soc. Nephrol. 2006, 17, pp. 3415 - 3423)。カルパイン阻害剤は、腎臓虚血症 - 再灌流によって引き起こされた腎臓の機能不全および負傷を低下させ、かくして、大動脈血管外科的処置または腎臓移植に関連する腎臓負傷に対する腎臓の許容性を増強させるにおいて有用であろうことも示されている(P. Chatterjee et al., Biochem. Pharmacol. 2005, 7, pp. 1121 - 1131)。

40

【0013】

カルパインは、寄生虫活性に必須の中心的メディエーターとしても同定されている。P

50

lasmodium falciparumおよびToxoplasma gondiiのような寄生虫は、宿主細胞カルバインを開発して、細胞内寄生虫恐怖症空胞および/または宿主原形質膜からの逃避を容易としている。低張により溶解されおよび再度密封された赤血球におけるカルバイン-1の阻害剤は、精製されたカルバイン-1を添加することによって回復された、P. falciparum寄生虫の逃避を妨げた。同様に、哺乳動物線維芽細胞からのT. gondiiの有効な放出は、カルバイン活性の小さな干渉性RNA媒介抑制もしくは遺伝子的欠失いずれかによってブロックされ、遺伝子的補充によって回復できた(D. Greenbaum et al., Science 324, 794 (2009))。寄生虫の宿主細胞から逃げ損ねた当該寄生虫は増殖することができないので、このことは抗寄生虫治療剤に対する戦略を示唆する。カルバインの薬理的阻害剤は、抗マalaria活性を発揮することが示されており、よって、マalariaまたはトキソプラズマ症のような抵抗感染(protest infection)によって引き起こされた病気のような抗寄生虫戦略に対する新規な戦略を表す(Li et al., Mol Biochem Parasitol. 2007; 155(1): 26-32; Jung et al. Archives of Pharmacol Research (2009), 32(6), 899-906, Chandramohanadas et al. Science (2009), 324, 794)。

10

【0014】

カルバイン阻害剤のさらなる可能な適用は:M. Pietsch et al. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 270-293; M. E. Saez et al., Drug Discovery Today 2006, 11(19/20), pp. 917-923; N. O. Carragher, Curr. Pharm. Design 2006, 12, pp. 615-638; K. K. Wang et al., Drugs of the Future 1998, 23(7), pp. 741-749; およびTrends in Pharmacol. Sci. 1994, 15, pp. 412-419に詳説されている。

20

【0015】

今日記載されているカルバイン阻害剤に関しては、不可逆的および可逆的阻害剤と、ペプチドおよび非ペプチド阻害剤との間で、一般的区別がなされている。

【0016】

不可逆的阻害剤は通常アルキル化物質である。該阻害剤は、該阻害剤がまず非選択的に反応し、および/または身体中で不安定であるという不利点を有する。かくして、対応する阻害剤は、しばしば、毒性のような望まない副作用を示し、該阻害剤の適用は、従って、顕著に制限される。不可逆的阻害剤は、例えば、E 64のようなエポキシド、-ハロケトン、およびジスルフィドを包含する。

30

【0017】

非常に多数の公知の可逆的カルバイン阻害剤は、特に、例えば、Z-Val-Phe-H (MDL 28170)のようなジ-またはトリペプチドに由来するペプチダルデヒドである。構造的にアルデヒドから由来する誘導体およびプロドラッグ、特に、対応するアセタールおよびヘミアセタール(例えば、ヒドロキシテトラヒドロフラン、ヒドロキシオキサゾリンジン、ヒドロキシモルホリン等)、またイミンまたはヒドラゾンもまた記載されている。しかしながら、生理学的条件下では、ペプチダルデヒドおよび関連化合物は、通常、これらの反応性のため、頻繁に不安定であり、迅速に代謝され、同様に、毒性効果を引き起こすかもしれない非特異的な反応の傾向があるという不利点を有する(J. A. Fehrentz and B. Castro, Synthesis 1983, pp. 676-78)。

40

【0018】

近年、アミノ部位において-ケト機能を有し、およびカルバインを阻害する多数の非ペプチドカルボキサミドが記載されている。かくしてWO 98/16512は、アミノ基が4-ピペリジンカルボン酸化合物でアミド化された3-アミノ-2-オキソカルボン酸

50

誘導体を記載している。WO 99 / 1 7 7 7 5 は、キノリンカルボン酸でアミド化された同様な化合物を記載する。WO 98 / 2 5 8 8 3、WO 98 / 2 5 8 9 9 および WO 99 / 5 4 2 4 9 は、アミノ基が置換安息香酸でアミド化された 3 - アミノ - 2 - オキソカルボン酸誘導体を記載する。WO 99 / 6 1 4 2 3 は、アミノ基が、テトラヒドロキノリン / イソキノリンおよび 2 , 3 - ジヒドロインドール / イソインドール残基を有する芳香族カルボン酸でアミド化された 3 - アミノ - 2 - オキソカルボン酸誘導体を記載する。芳香族カルボン酸残基が、場合により、リンカーを介して連結されていてもよいヘテロシクロアルキル基または (ヘテロ) アリール基を有する同様な化合物が、WO 99 / 5 4 3 2 0、WO 99 / 5 4 3 1 0、WO 99 / 5 4 3 0 4 および WO 99 / 5 4 3 0 5 に記載されている。同様に、WO 08 / 0 8 0 9 6 9 は、ピリジン環の 2 位において、窒素原子を介して置換されたピラゾールに連結された 3 - アミノ - 2 - オキソカルボン酸誘導体のニコチンアミドを記載する。WO 03 / 0 3 0 1 8 2 は、肺病の治療のための前記アミドの使用を記載する。そこで言及された該非ペプチドカルバイン阻害剤もまた多数の不利点、特に、種々のカテプシンのような関連システインプロテアーゼに関する低い選択性を有し、または選択性を有さず、同様に、恐らくは、望まない副作用に至るであろう。

10

【0019】

WO 07 / 0 1 6 5 8 9 および WO 08 / 1 0 6 1 3 0 は、3 位に N - アシル化 2 - ピロリジンカルボキシルアミド基を有する 2 - オキソカルボン酸誘導体を記載する。また、C 型肝炎ウイルス感染を治療するためのこれらの誘導体の使用も開示されている。

20

【0020】

アミン成分中に - ケトアミド部位を含むカルボキサミド、特に、WO 08 / 0 8 0 9 6 9 に記載されたカルボキサミドは、高度に効果的および選択的なカルバイン阻害剤であることが示されている。しかしながら、本発明の発明者によって見出されたように、幾つかの場合には、これらのカルボキサミドは、即ち、ヒトにおいて限定された細胞ゾル安定性を有し、恐らくは、サイトゾルからのこれらの未成熟排除をもたらす。結果として、これらの化合物の薬物動態学は不十分であろう。

【0021】

- ケトアミド部位を有する該カルボキサミド化合物のサイトゾル分解は、主として、
- 位におけるカルボキシル機能の代謝低下によって引き起こされると信じられている。カルボニル低下は、アルデヒド、ケトンまたはキノン部位をアルコールに変換して、相 I
I コンジュゲーションまたは直接的排出による排除を容易とすることによる、カルボニル
含有薬物の相 I 代謝で重要な工程である (M. J. C. Rosemond and J. S. Walsh: 「Human carbonyl reduction pathways and a strategy for their study in vitro」, Drug Metabolism Reviews, 2004, 36, 335 - 361)。ヒトカルボニル低下活性は普遍的であり、肝臓、肺、脳、心臓、腎臓および血液を含めた多くの組織で見出されている。F. Hoffmann and E. Maser. 「Carbonyl reductases and pluripotent hydroxysteroid dehydrogenases of the short chain dehydrogenases/reductases superfamily」, Drug Metabolism Reviews 2007, 39, 87 - 144 に記載されているように、中鎖 (MDR)、および短鎖 (SDR) デヒドロゲナーゼ / レダクターゼ、アルド - ケトレダクターゼ (AKR)、およびキノンレダクターゼ (QR) を含めた、多数のヒトカルボニル低下酵素が特徴付けられており、これらのほとんどは、肝臓ミクロソームおよびミトコンドリアに存在する幾つかの SDR ファミリーを除いて、肝臓サイトゾルに存在している。

30

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0022】

【特許文献 1】国際公開第 98 / 1 6 5 1 2 号

50

- 【特許文献2】国際公開第99/17775号
- 【特許文献3】国際公開第98/25883号
- 【特許文献4】国際公開第98/25899号
- 【特許文献5】国際公開第99/54249号
- 【特許文献6】国際公開第99/61423号
- 【特許文献7】国際公開第99/54320号
- 【特許文献8】国際公開第99/54310号
- 【特許文献9】国際公開第99/54304号
- 【特許文献10】国際公開第99/54305号
- 【特許文献11】国際公開第08/080969号 10
- 【特許文献12】国際公開第03/030182号
- 【特許文献13】国際公開第07/016589号
- 【特許文献14】国際公開第08/106130号
- 【非特許文献】
- 【0023】
- 【非特許文献1】M. E. Saez et al.; Drug Discovery Today 2006, 11(19/20), pp. 917-923
- 【非特許文献2】K. Suzuki et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), pp. 523-9
- 【非特許文献3】M. J. Barrett et al., Life Sci, 1991 20
 , 48, pp. 1659-69
- 【非特許文献4】K. Wang et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1994, 15, pp. 412-419
- 【非特許文献5】IM Medana et al., Neuropath and Appl. Neurobiol. 2007, 33, pp. 179-192
- 【非特許文献6】Seung-Chyul Hong et al., Stroke 1994, 25(3), pp. 663-669
- 【非特許文献7】R. T. Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, pp. 249-258
- 【非特許文献8】K. E. Saatman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, pp. 3428-3433 30
- 【非特許文献9】C. L. Edelstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, pp. 7662-6
- 【非特許文献10】Yoshida, Ken Ischi et al., Jap. Circ. J. 1995, 59(1), pp. 40-48
- 【非特許文献11】X. Li et al., Mol. Biochem. Parasitol. 2007, 155(1), pp. 26-32
- 【非特許文献12】J. Peltier et al., J. A. Soc. Nephrol. 2006, 17, pp. 3415-3423
- 【非特許文献13】Groshong JS et al., J. Clin. Invest. 2007, 117(10), pp. 2903-2912 40
- 【非特許文献14】J. Takano et al., J. Biol. Chem., 2005, 280(16) pp. 16175-16184
- 【非特許文献15】M. J. Spencer et al., Hum. Mol. Gen., 2002, 11(21), pp. 2645-2655
- 【非特許文献16】G. Patrick et al., Nature 1999, 402, pp. 615-622
- 【非特許文献17】E. A. Monaco et al.; Curr. Alzheimer Res. 2004, 1(1), pp. 33-38
- 【非特許文献18】Higuchi et al.; J. Biol. Chem. 2005 50

- , 280 (15) pp. 15229 - 15237
- 【非特許文献19】F. Mokhtarian et al.; J. Neuroimmunology 2006, Vol. 180, pp. 135 - 146
- 【非特許文献20】Park et al.; J. Neurosci. 2005, 25, pp. 5365 - 5375
- 【非特許文献21】J. Higaki et al., Neuron, 1995, 14, pp. 651 - 659
- 【非特許文献22】N. Watanabe et al., Cytokine 1994, 6 (6), pp. 597 - 601
- 【非特許文献23】E. Shiba et al., 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25. - 28. Sept., Int. J. Oncol. S (Suppl.), 1994, 381
- 【非特許文献24】O'Donnell et al.; J. Neurosci. 2006, 26 (3), pp. 981 - 990
- 【非特許文献25】Teranishi et al.; Biochem. Biophys. Res. Comm. 2003, 303 (3), pp. 940 - 946
- 【非特許文献26】Kunz et al.; Pain 2004, 110, pp. 409 - 418
- 【非特許文献27】Wang et al.; Brain 2004, 127, pp. 671 - 679
- 【非特許文献28】Cuzzocrea et al.; American Journal of Pathology 2000, 157 (6), pp. 2065 - 2079
- 【非特許文献29】Y. Shi et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2000, 279, pp. 509 - 517
- 【非特許文献30】A. Dnyanmote et al., Toxicology and Applied Pharmacology 2006, 215, pp. 146 - 157
- 【非特許文献31】Peltier et al., J. Am. Soc. Nephrol. 2006, 17, pp. 3415 - 3423
- 【非特許文献32】P. Chatterjee et al., Biochem. Pharmacol. 2005, 7, pp. 1121 - 1131
- 【非特許文献33】D. Greenbaum et al., Science 324, 794 (2009)
- 【非特許文献34】Li et al., Mol Biochem Parasitol. 2007; 155 (1): 26 - 32
- 【非特許文献35】Jung et al. Archives of Pharmacol Research (2009), 32 (6), 899 - 906
- 【非特許文献36】Chandramohanadas et al. Science (2009), 324, 794
- 【非特許文献37】M. Pietsch et al. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 270 - 293
- 【非特許文献38】M. E. Saez et al.; Drug Discovery Today 2006, 11 (19/20), pp. 917 - 923
- 【非特許文献39】N. O. Carragher, Curr. Pharm. Design 2006, 12, pp. 615 - 638
- 【非特許文献40】K. K. Wang et al., Drugs of the Future 1998, 23 (7), pp. 741 - 749
- 【非特許文献41】Trends in Pharmacol. Sci. 1994, 15, pp. 412 - 419

【非特許文献42】J. A. Fehrentz and B. Castro, Synthesis 1983, pp. 676 - 78

【非特許文献43】M. J. C. Rosemond and J. S. Walsh: 「Human carbonyl reduction pathways and a strategy for their study in vitro」, Drug Metabolism Reviews, 2004, 36, 335 - 361

【非特許文献44】F. Hoffmann and E. Maser. 「Carbonyl reductases and pluripotent hydroxysteroid dehydrogenases of the shortchain dehydrogenases/reductases superfamily」, Drug Metabolism Reviews 2007, 39, 87 - 144

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

本発明は、かくして、高い親和性および選択性をもってカルパインを阻害する化合物を提供する目的に基づいている。該化合物は、さらに、肝細胞のようなヒト細胞において増強されたサイトゾル安定性および、結果として、改良された薬物動態学を呈することを意図している。

【課題を解決するための手段】

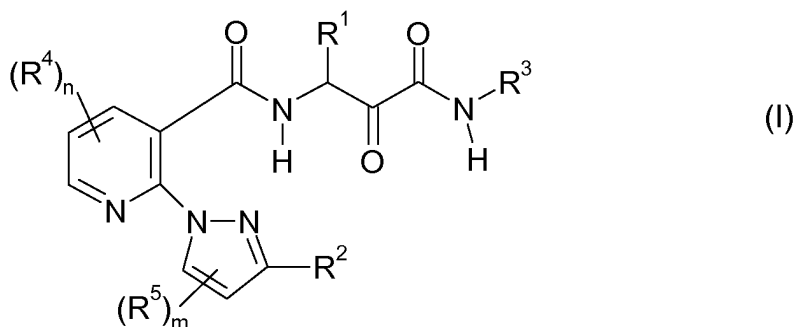
【0025】

20

この目的およびさらなる目的は以下に記載された一般式 I のカルボキシアミド化合物、この医薬的に許容される塩、プロドラッグ、水和物および互変異性体によって達成される：

【0026】

【化1】



30

【式中、

R^1 は $C_1 - C_{10}$ - アルキル、 $C_2 - C_{10}$ - アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ - アルキニル、ここに、言及された最後の3つの基は部分的または完全にハロゲン化されていてもよく、および/または1、2または3個の置換基 R^{1a} を有してもよく、

$C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、ここに、言及された最後の2つの基のシクロアルキル部位における CH_2 基はO、NHまたはSによって置き換えられていてもよく、または2つの隣接するC原子は二重結合を形成してもよく、ここに、該シクロアルキル部位はさらに1、2、3または4個の基 R^{1b} を有してもよく、

40

アリール、ヘタリール、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル、アリール - $C_2 - C_6$ - アルケニル、ヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、またはヘタリール - $C_2 - C_6$ - アルケニル、ここに、言及された最後の6つの基におけるアリールおよびヘタリールは置換されていなくてもよく、または1、2、3または4個の同一または異なる基 R^{1c} を有してもよく；

ここに、

50

R^{1a} は、相互に独立して、OH、SH、COOH、CN、 OCH_2COOH 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキルオキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルチオ、 $COOR^{a1}$ 、 $CONR^{a2}$ 、 R^{a3} 、 $SO_2NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$ 、 $NR^{a2}-CO-R^{a5}$ 、 SO_2-R^{a4} および $NR^{a6}R^{a7}$ から選択され、

R^{1b} は、相互に独立して、OH、SH、COOH、CN、 OCH_2COOH 、ハロゲン、場合により 1、2 または 3 個の置換基 R^{1d} を有してもよいフェニル、

$C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、ここに、言及された最後の 3 つの置換基におけるアルキル部位は部分的または完全にハロゲン化されていてもよく、および / または 1、2 または 3 個の置換基 R^{1a} を有してもよく、

$COOR^{b1}$ 、 $CONR^{b2}R^{b3}$ 、 $SO_2NR^{b2}R^{b3}$ 、 $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$ 、 $NR^{b2}-CO-R^{b5}$ 、 SO_2-R^{b4} および $NR^{b6}R^{b7}$ から選択され、

加えて、2 つの R^{1b} 基は、一緒になって、 $C_1 - C_4$ - アルキレン基を形成してもよく、またはシクロアルキルの隣接する C 原子に結合した 2 つの R^{1b} 基は、これらの基が結合している炭素原子と一緒に、ベンゼン環を形成してもよく、

R^{1c} は、相互に独立して、OH、SH、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、CN、COOH、 OCH_2COOH 、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、ここに、言及された最後の 4 つの置換基におけるアルキル部位は部分的または完全にハロゲン化されていてもよく、および / または 1、2 または 3 個の置換基 R^{1a} を有してもよく、

$C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキルオキシ、ここに、言及された最後の 3 つの基のシクロアルキル部位は、1、2、3 または 4 個の R^{1b} 基を有してもよく、

アリール、ヘタリール、O - アリール、O - CH_2 - アリール、ここに、言及された最後の 3 つの基はアリール部位において置換されておらず、または、1、2、3 または 4 個の R^{1d} 基を有していてもよく、

$COOR^{c1}$ 、 $CONR^{c2}R^{c3}$ 、 $SO_2NR^{c2}R^{c3}$ 、 $NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$ 、 $NR^{c2}-CO-R^{c5}$ 、 SO_2-R^{c4} 、

p が 0、1、2、3、4、5 または 6 である $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ 、および q が 2、3、4、5 または 6 である $O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ から選択され；ここに、

R^{a1} 、 R^{b1} および R^{c1} は、相互に独立して、H、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、1、2 または 3 個の置換基 R^{1a} を有する $C_1 - C_6$ - アルキル、または $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリールまたはヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ここに、言及された最後の 4 つの基におけるアリールおよびヘタリールは置換されておらず、または 1、2 または 3 個の置換基 R^{1d} を有し；

R^{a2} 、 R^{b2} および R^{c2} は、相互に独立して、H、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、1、2 または 3 個の置換基 R^{1a} を有する $C_1 - C_6$ - アルキル、または $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリールまたはヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ここに、言及された最後の 4 つの基におけるアリールおよびヘタリールは置換されていないか、または 1、2 または 3 個の置換基 R^{1d} を有し；

および

R^{a3} 、 R^{b3} および R^{c3} は、相互に独立して、H、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、1、2 または 3 個の置換基 R^{1a} を有する $C_1 - C_6$ - アルキル、

10

20

30

40

50

または $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリーール、アリーール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリールまたはヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ここに、言及された最後の 4 つのラジカにおけるアリーールおよびヘタリールは置換されていないか、または 1、2 または 3 個の置換基 R^{1d} を有し；

または

2 つの基 R^{a2} および R^{a3} 、または R^{b2} および R^{b3} または R^{c2} および R^{c3} は、N 原子と一緒にあって、環員としての O、N、S の群からの 1、2 または 3 個のさらなる異なるまたは同一のヘテロ原子を場合により有してもよい、3 から 7 員の場合により置換

10

されていてもよい窒素複素環を形成し、
 R^{a4} 、 R^{b4} および R^{c4} は、相互に独立して、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、1、2 または 3 個の置換基 R^{1a} を有する $C_1 - C_6$ - アルキル、または $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリーール、アリーール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリールまたはヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ここに、言及された最後の 4 つのラジカにおけるアリーールおよびヘタリールは置換されていないか、または 1、2 または 3 個の置換基 R^{1d} を有し；

および

20

R^{a5} 、 R^{b5} および R^{c5} は、相互に独立して、 R^{a1} 、 R^{b1} および R^{c1} について言及された意味のうちの 1 つを有し；

R^{a6} 、 R^{b6} および R^{c6} は、相互に独立して、H、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、1、2 または 3 個の置換基 R^{1a} を有する $C_1 - C_6$ - アルキル、または $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、CO - $C_1 - C_6$ - アルキル、CO - O - $C_1 - C_6$ - アルキル、SO₂ - $C_1 - C_6$ - アルキル、アリーール、ヘタリール、O - アリーール、OCH₂ - アリーール、アリーール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、CO - アリーール、CO - ヘタリール、CO - (アリーール - $C_1 - C_4$ - アルキル)、CO - (ヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル)、CO - O - アリーール、CO - O - ヘタリール、CO - O - (アリーール - $C_1 - C_4$ - アルキル)、CO - O - (ヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル)、SO₂ - アリーール、SO₂ - ヘタリール、SO₂ - (アリーール - $C_1 - C_4$ - アルキル) または SO₂ - (ヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル) であり、ここに、言及された最後の 18 の基におけるアリーールおよびヘタリールは置換されていないか、または 1、2 または 3 個の置換基 R^{1d} を有し、および

30

R^{a7} 、 R^{b7} および R^{c7} は、相互に独立して、H、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、1、2 または 3 個の置換基 R^{1a} を有する $C_1 - C_6$ - アルキル、または $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリーール、アリーール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリールまたはヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキルであり、ここに、言及された最後の 4 つの基におけるアリーールおよびヘタリールは置換されていないか、または 1、2 または 3 個の置換基 R^{1d} を有し、または

40

2 つの基 R^{a6} および R^{a7} 、または R^{b6} および R^{b7} または R^{c6} および R^{c7} は、N 原子と一緒にあって、環員としての O、N および S の群からの 1、2 または 3 個のさらなる異なるまたは同一のヘテロ原子を場合により有してもよい 3 から 7 員の場合により置換されていてもよい窒素複素環を形成し、

または隣接する C 原子に結合した 2 つの基 R^{1b} または 2 つの基 R^{1c} は、これらが結

50

合しているC原子と一緒にあって、環員としてのO、NおよびSの群からの1、2または3個の異なるまたは同一のヘテロ原子を有する、4、5、6または7員の場合により置換されていてもよい炭素環または場合により置換されていてもよい複素環を形成し；

R^{1d} はハロゲン、OH、SH、 NO_2 、 $COOH$ 、 $C(O)NH_2$ 、CHO、CN、 NH_2 、 OCH_2COOH 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_1-C_6 -ハロアルキルチオ、 $CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CO-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $NH-C_1-C_6$ -アルキル、 $NHCHO$ 、 $NH-C(O)C_1-C_6$ -アルキル、および $SO_2-C_1-C_6$ -アルキルから選択され；

R^2 は C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、ここに、言及された最後の2つの基のシクロアルキル部位における CH_2 基はO、NH、またはSによって置き換えられていてもよく、または2つの隣接するC原子は二重結合を形成してもよく、ここに、該シクロアルキル部位は、加えて、1、2、3または4個の R^{2b} 基を有してもよく、

アリール、O-アリール、O- CH_2 -アリール、ヘタリール、アリール- C_1-C_6 -アルキル、アリール- C_2-C_6 -アルケニル、ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル、またはヘタリール- C_2-C_6 -アルケニル、ここに、言及された最後の8つの基におけるアリールおよびヘタリールは置換されていなくてもよく、または1、2、3または4個の同一または異なる R^{2c} 基を有していてもよく；

ここに、

R^{2b} は R^{1b} について示された意味のうちの1つを有し、および

R^{2c} は R^{1c} に示された意味のうちの1つを有し；

R^3 は C_3-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、1、2または3個の置換基 R^{xa} を有する C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、ここに、言及された最後の3つの基のシクロアルキル部位またはヘテロシクロアルキル部位は1、2、3または4個の基 R^{xb} を有してもよく、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、または C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、ここに、言及された最後の3つの基におけるアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキニルは置換されていないか、または1、2、または3個の置換基 R^{xa} を有し、アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル、ここに、言及された最後の4つの基におけるアリールおよびヘタリールは置換されていないか、または1、2、または3個の置換基 R^{xd} を有し、

ここに、 R^{xa} は R^{1a} について示された意味のうちの1つを有し、 R^{xb} は R^{1b} について示された意味のうちの1つを有し、および R^{xd} は R^{1d} について示された意味のうちの1つを有し、またはアリールまたはヘタリールの隣接する炭素原子に結合している2つの基 R^{xd} は置換されていないか、またはハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシおよび C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される1、2または3個の置換基を有する縮合ベンゼン環を形成してもよく；

R^4 および R^5 は、相互に独立して、ハロゲン、 NH_2 、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、O- CF_3 、O- CHF_2 、O- CH_2F 、 $COOH$ 、 OCH_2COOH 、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -アルコキシ- C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -アルキルチオ、 CH_2NRR' から選択され、ここに、Rおよび R' は、相互に独立して、水素および C_1-C_4 -アルキルから選択され；

mは、0、1または2であり、

nは、0、1または2であり、

ここに、もし R^2 が C_3-C_7 -シクロアルキルまたは C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキルであれば、 R^3 はメチルまたはエチルであってもよく、ここに、言及された最後の2つの基のシクロアルキル部位にける CH_2 の基はO、NH、またはSによって置き換えられていてもよく、または2つの隣接するC原子は二重結合を形成しても

10

20

30

40

50

よく、ここに、該シクロアルキル部位は、加えて、1、2、3または4個のR^{2b}基を有してもよい。】。

【0027】

本発明は、従って、一般式Iのカルボキシアミド化合物類、これらの互変異性体、これら水和物、カルボキサミド化合物類Iの医薬的に適する塩、Iのプロドラッグ、およびIのプロドラッグ、互変異性体または水和物の医薬的に適する塩に関する。

【0028】

式Iの当該発明のカルボキシアミド化合物類、これらの塩、これらのプロドラッグ、これらの水和物およびこれらの互変異性体は、低濃度においてさえ、カルパインを効果的に阻害する。これらは、加えて、カテプシンB、カテプシンK、カテプシンLおよびカテプシンSのような他のシステインプロテアーゼと比較したカルパインの阻害に関する高い選択性によって、およびサイトゾル分解に対するこれらの改良された安定性によって区別される。

10

【0029】

式Iの当該発明のカルボキサミド化合物類、これらの塩、これらのプロドラッグ、これらの水和物およびこれらの互変異性体は、従って、カルパイン活性上昇に関連する動物、特にヒト動物において障害および疾患を治療するのに特に適している。

【0030】

当該発明は、従って、医薬、特に、カルパイン活性上昇に関連する障害または疾患の治療に適した医薬の製造のための式Iのカルボキサミド化合物類、これらの互変異性体、これらの水和物およびこれらの医薬的に適する塩の使用にも関する。

20

【0031】

当該発明は、さらに、医薬、特に、カルパイン活性上昇に関連する障害または疾患の治療に適した医薬に関する。該医薬は、少なくとも1つの、本明細書中に記載された式Iのカルボキサミド化合物、化合物Iの互変異性体、水和物もしくはプロドラッグ、または化合物Iの、もしくはIの互変異性体、水和物もしくはプロドラッグの医薬的に適する塩を含む。

【0032】

本発明は以下のカルボキサミド化合物：

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、この立体異性体 (2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミドおよび (2 S) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、ならびにこれらの立体異性体の混合物、2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [3 - ヒドロキシ - 4 - (メチルアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] ニコチンアミド、(2 R) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [3 - ヒドロキシ - 4 - (メチルアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] ニコチンアミド、(2 S) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [3 - ヒドロキシ - 4 - (メチルアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] ニコチンアミド、ならびにこれらの立体異性体の混合物、およびこれらの互変異性体、これらの水和物、これらのプロドラッグおよびこれらの医薬的に適する塩にも関する。

30

40

【発明を実施するための形態】

【0033】

式Iの化合物のようなこのカルボキサミド化合物、この塩、プロドラッグ、水和物および互変異性体は、低い濃度においてさえカルパインを効果的に阻害する。これらは、加えて、カテプシンB、カテプシンK、カテプシンLおよびカテプシンSのような他のシステインプロテアーゼと比較したカルパインの阻害に関連する高い選択性によって、およびサ

50

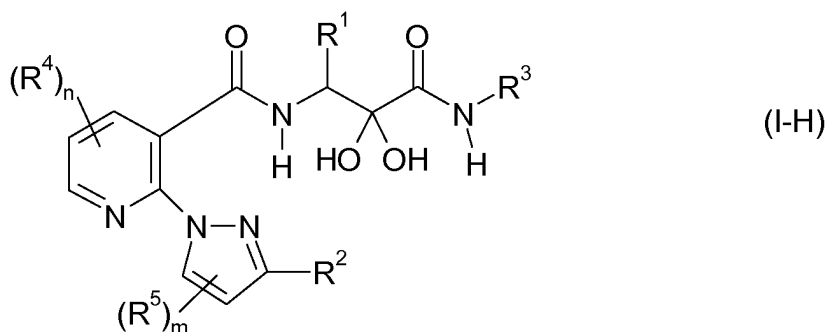
イトゾル分解に対するこれらの改良された安定性によって区別される。従って、これらのカルボキサミド化合物類は、カルパイン活性上昇に関連する、動物、特にヒト動物において障害および疾患を治療するのに特に適している。当該発明は、従って、医薬、特に、式 I の化合物類について本明細書中において記載されたカルパイン活性上昇に関連する障害または疾患の治療に適する医薬の製造のための、これらのカルボキサミド化合物類、これらの互変異性体、これらの水和物およびこれらの医薬的に適する塩の使用にも関する。該互変異性体、該水和物、該医薬的に適する塩または該プロドラッグに関しては、式 I の化合物に対して参照がなされる。

【 0 0 3 4 】

式 I のカルボキサミド化合物は、式 I に示されるように、 α -ケトアミドの形態で存在してもよい。または、これらの化合物は水和物の形態で存在してもよく、即ち、アミン成分中のアミド部位に対して 1 位にあるケト基は、以下の式 I - H に示されるように、2 つのジェミナルヒドロキシ基に変換される。式 I - H 中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m および n は前記した意味を有する。

【 0 0 3 5 】

【 化 2 】



【 0 0 3 6 】

水の存在下で、特に、生理学的条件下で、通常、 α -ケトアミド形態および水和物形態が混合物中に存在する。

【 0 0 3 7 】

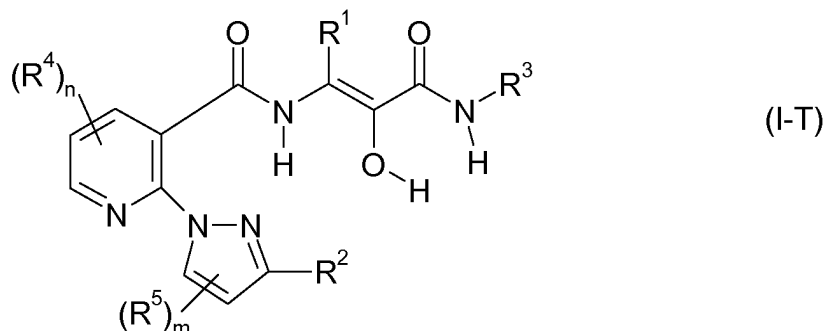
α -ケトアミド形態のみが以下の式および記載中で示された場合、他のことが示されているのであれば、水和物、および α -ケトアミド形態とのこの混合物も含むことを意図する。水和物および α -ケトアミド形態は、カルパイン阻害剤として同等に適している。

【 0 0 3 8 】

式 I の当該発明のカルボキサミド化合物類は、カルパイン阻害剤として同等に相当である互変異性体を形成することもできる。言及すべき互変異性体の特別な例は式 I - T :

【 0 0 3 9 】

【 化 3 】



の化合物である。

【 0 0 4 0 】

式 I - T 中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m および n は前記した意味を有する。

【 0 0 4 1 】

式 I の当該発明のカルボキサミド化合物類は、アルコールとでヘミアセタール、ヘミケタール、アセタールまたはケタールを形成することもできる。これらの化合物はカルバイン阻害剤として同等に適当である。というのは、これらの化合物は、化合物類 I のプロドラッグだからである。従って、式 I - H に示されるジェミナルヒドロキシ基の一方または双方は、アルコールに由来する基であり、特に、 $C_1 - C_6$ - アルコキシもまた当該発明に従って、用いることもできる。

【 0 0 4 2 】

本明細書中で用いるように、および特許請求の範囲における用語プロドラッグは、代謝条件下で式 I の化合物に変換される化合物をいう。前記したヘミアセタール、ヘミケタール、アセタールおよびケタールとは別に、化合物 I のプロドラッグは、アミド部位に対して 位にあるケト基の酸素原子が基 $O - Alk - O$ 、 $S - Alk - O$ または $S - Alk - S$ で置き換えられており、ここに、 Alk は、置換されていなくてもよく、または $C_1 - C_4$ - アルキルまたはハロゲンから選択される 1、2、3 または 4 個の基で置換されていてもよい線状 $C_2 - C_5$ - アルカンジールであり、このような基についての例は $O(CH_2)_2O$ 、 $O(CH_2)_5O$ 、 $O(CH_2)_4O$ 、 $S(CH_2)_2O$ 、 $S(CH_2)_5O$ 、 $S(CH_2)_4O$ 等を含む、式 I の化合物類を含む。さらに、プロドラッグまたは化合物類 I は、アミド部位に対して 位にあるケト基が基 $C = NR^6$ で置き換えられており、ここに、 R^6 が H 、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニルオキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキルオキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキルオキシから選択される式 I の化合物を含む。代謝条件下で、前記プロドラッグは式 I の対応する - ケトアミド化合物類に、または式 I - H の対応する水和物に変換される。従って、該プロドラッグおよびこれらの医薬的に許容される塩もまた当該発明の一部である。

【 0 0 4 3 】

式 I のカルボキサミド化合物、これらの互変異性体、これらの水和物またはこれらのプロドラッグの医薬的に適する塩、特に、生理学的に許容される有機または無機酸との酸付加塩を使用することは、同等に可能である。適する生理学的に許容される有機および無機酸の例は塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、1 から 12 個の炭素原子を有する有機スルホン酸、例えば、メタンスルホン酸のような $C_1 - C_4$ - アルキルスルホン酸、 $S - (+) - 10$ - ショウノウスルホン酸のようなシクロ脂肪族スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸およびトルエンスルホン酸のような芳香族スルホン酸、ジ - およびトリカルボン酸、およびシュウ酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、ムチン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸およびアジピン酸のような、2 から 10 個の炭素原子を有するヒドロキシカルボン酸、ならびにシス - ならびにトランス - 桂皮酸、フラン - 2 - カルボン酸および安息香酸である。さらなる適した酸は *Fortsschritte der Arzneimittelforschung, Volume 10, pages 224* 以下参照、*Birkhauser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966* に記載されている。式 I の化合物の生理学的に許容される塩はモノ -、ジ -、トリ - またはテトラ塩の形態であってよく、これらは式 I の分子当たり 1、2、3 または 4 個の前記酸分子を含んでよいことを意味する。酸分子はこれらの酸性形態で、またはアニオンとして存在してよい。

【 0 0 4 4 】

当該発明の化合物類は、ジアステレオマーの混合物の、または 2 つのジアステレオマーのうち一方が豊富化されたジアステレオマーの混合物の、または本質的にジアステレオマー的に純粋な化合物 (ジアステレオマー過剰 $de > 90\%$) の形態であってよい。該化合物は、好ましくは、本質的にジアステレオマー的に純粋な化合物 (ジアステレオマー過剰 $de > 90\%$) の形態である。当該発明の化合物 I は、さらに、(例えば、ラセミ体としての) エナンチオマーの混合物の、2 つのエナンチオマーのうち一方が豊富化されたエ

10

20

30

40

50

ナンチオマーの混合物の形態、または本質的には、エナンチオマー的に純粋な化合物（エナンチオマー過剰 $e e > 90\%$ ）であってよい。しかしながら、当該発明の化合物類は、混合物がこの炭素原子に関して頻繁に得られ、またはこのC原子に関して均一な立体化学を呈する化合物が生理学的条件下で混合物を形成するように、基 R^1 を有する炭素原子の立体化学に関して、しばしばラセミ化する傾向がある。しかしながら、エナンチオマーおよびジアステレオマーの、これに関連する、他の立体中心および発生に関して、エナンチオマー的に純粋なまたはジアステレオマー的に純粋な化合物を使用することが好ましい。

【0045】

本明細書との関係で、そうでないことが述べられているのでなければ、用語「アルキル」、「アルコキシ」、「アルキルチオ」、「ハロアルキル」、「ハロアルコキシ」、「ハロアルキルチオ」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アルキレン」およびこれらに由来する基は、各々、常に、分岐していないおよび分岐した双方の「アルキル」、「アルコキシ」、「アルキルチオ」、「ハロアルキル」、「ハロアルコキシ」、「ハロアルキルチオ」、「アルケニル」、「アルキニル」および「アルキレン」を含む。

【0046】

接頭辞 $C_n - C_m$ は、炭化水素単位における炭素の各数を示す。そうでないことが示されているのでなければ、ハロゲン化置換基は、好ましくは、1から5個の同一または異なるハロゲン原子、特に、フッ素原子または塩素原子を有する。明細書との関係で、 C_0 - アルキレンまたは $(CH_2)_0$ または同様な表現は、そうでないことが示されているのでなければ、単結合を示す。

【0047】

用語「ハロゲン」は、各場合、フッ素、臭素、塩素またはヨウ素、特に、フッ素、塩素または臭素を示す。

【0048】

他の意味の例は以下の通りである：

アルキル、および例えば、アルコキシ、アルキルチオ、アリールアルキル、ヘタリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアルコシアルキルにおけるアルキル部位：1個以上のC原子、例えば、1から4個、1から6個、または1から10個の炭素原子を有する飽和した直鎖または分岐鎖の炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、1 - メチルエチル、ブチル、1 - メチルプロピル、2 - メチルプロピル、1, 1 - ジメチルエチル、ペンチル、1 - メチルブチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、2, 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、1, 1 - ジメチルプロピル、1, 2 - ジメチルプロピル、1 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチル、1, 1 - ジメチルブチル、1, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル、3, 3 - ジメチルブチル、1 - エチルブチル、2 - エチルブチル、1, 1, 2 - トリメチルプロピル、1, 2, 2 - トリメチルプロピル、1 - エチル - 1 - メチルプロピル、1 - エチル - 2 - メチルプロピルのような $C_1 - C_6$ - アルキル。当該発明の1つの実施形態において、アルキルは $C_1 - C_4$ - アルキルのような小さなアルキル基を表す。当該発明のもう1つの実施形態において、アルキルは、 $C_5 - C_{10}$ - アルキルのようなより大きなアルキル基を表す。

【0049】

ハロアルキル：水素原子がフッ素、塩素、臭素および/またはヨウ素のようなハロゲン原子によって部分的にまたは完全に置き換えられた、前記した通常は1から6個または1から4個のC原子を有するアルキル基、例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、ジクロロフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、2 - フルオロエチル、2 - クロロエチル、2 - プロモエチル、2 - ヨードエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - クロロ - 2 - フルオロエチル、2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2 - ジクロロ - 2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、ペンタフルオロエチル、2 - フルオロプロピル、3 - フルオロプロピル、2, 2 -

ジフルオロプロピル、2, 3 - ジフルオロプロピル、2 - クロロプロピル、3 - クロロプロピル、2, 3 - ジクロロプロピル、2 - ブロモプロピル、3 - ブロモプロピル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、3, 3, 3 - トリクロロプロピル、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、1 - (フルオロメチル) - 2 - フルオロエチル、1 - (クロロメチル) - 2 - クロロエチル、1 - (ブロモメチル) - 2 - ブロモエチル、4 - フルオロブチル、4 - クロロブチル、4 - ブロモブチルおよびノナフルオロブチル。

【0050】

シクロアルキル、および例えば、シクロアルコキシまたはシクロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルキルにおけるシクロアルキル部位：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルのような、3個以上のC原子、例えば、3、4、5、6または7個の炭素環員を有する単環の飽和炭化水素基。

10

【0051】

アルケニル、および例えば、アリール - ($C_2 - C_6$) - アルケニルにおけるアルケニル部位：2個以上のC原子、例えば、2から4個、2から6個または2から10個の炭素原子およびいずれかの位置の1つの二重結合を有するモノ飽和の直鎖または分岐鎖炭化水素基、例えば、エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - メチルエテニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、1 - メチル - 1 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - メチル - 2 - プロペニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、1 - メチル - 1 - ブテニル、2 - メチル - 1 - ブテニル、3 - メチル - 1 - ブテニル、1 - メチル - 2 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、1 - メチル - 3 - ブテニル、2 - メチル - 3 - ブテニル、3 - メチル - 3 - ブテニル、1, 1 - ジメチル - 2 - プロペニル、1, 2 - ジメチル - 1 - プロペニル、1, 2 - ジメチル - 2 - プロペニル、1 - エチル - 1 - プロペニル、1 - エチル - 2 - プロペニル、1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル、1 - メチル - 1 - ペンテニル、2 - メチル - 1 - ペンテニル、3 - メチル - 1 - ペンテニル、4 - メチル - 1 - ペンテニル、1 - メチル - 2 - ペンテニル、2 - メチル - 2 - ペンテニル、3 - メチル - 2 - ペンテニル、4 - メチル - 2 - ペンテニル、1 - メチル - 3 - ペンテニル、2 - メチル - 3 - ペンテニル、3 - メチル - 3 - ペンテニル、4 - メチル - 3 - ペンテニル、1 - メチル - 4 - ペンテニル、2 - メチル - 4 - ペンテニル、3 - メチル - 4 - ペンテニル、4 - メチル - 4 - ペンテニル、1, 1 - ジメチル - 2 - ブテニル、1, 1 - ジメチル - 3 - ブテニル、1, 2 - ジメチル - 1 - ブテニル、1, 2 - ジメチル - 2 - ブテニル、1, 2 - ジメチル - 3 - ブテニル、1, 3 - ジメチル - 1 - ブテニル、1, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、1, 3 - ジメチル - 3 - ブテニル、2, 2 - ジメチル - 3 - ブテニル、2, 3 - ジメチル - 1 - ブテニル、2, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、2, 3 - ジメチル - 3 - ブテニル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブテニル、3, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、1 - エチル - 1 - ブテニル、1 - エチル - 2 - ブテニル、1 - エチル - 3 - ブテニル、2 - エチル - 1 - ブテニル、2 - エチル - 2 - ブテニル、2 - エチル - 3 - ブテニル、1, 1, 2 - トリメチル - 2 - プロペニル、1 - エチル - 1 - メチル - 2 - プロペニル、1 - エチル - 2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - エチル - 2 - メチル - 2 - プロペニルのような $C_2 - C_6$ - アルケニル。

20

30

40

【0052】

アルキニル：2個以上のC原子、例えば、2から4個、2から6個または2から10個の炭素原子、および隣接しないいずれかの位置に1または2個の三重結合を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基、例えば、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、1 - メチル - 2 - プロピニル、1 - ペンチニル、2 - ペンチニル、3 - ペンチニル、4 - ペンチニル、1 - メチル - 2 - ブチニル、1 - メチル - 3 - ブチニル、2 - メチル - 3 - ブチニル、3 - メチル - 1 - ブチニル、1, 1 - ジメチル - 2 - プロピニル、1 - エチル - 2 - プロピニル、1 - ヘキシニル、2 - ヘキシ

50

ニル、3 - ヘキシニル、4 - ヘキシニル、5 - ヘキシニル、1 - メチル - 2 - ペンチニル、1 - メチル - 3 - ペンチニル、1 - メチル - 4 - ペンチニル、2 - メチル - 3 - ペンチニル、2 - メチル - 4 - ペンチニル、3 - メチル - 1 - ペンチニル、3 - メチル - 4 - ペンチニル、4 - メチル - 1 - ペンチニル、4 - メチル - 2 - ペンチニル、1, 1 - ジメチル - 2 - ブチニル、1, 1 - ジメチル - 3 - ブチニル、1, 2 - ジメチル - 3 - ブチニル、2, 2 - ジメチル - 3 - ブチニル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチニル、1 - エチル - 2 - ブチニル、1 - エチル - 3 - ブチニル、2 - エチル - 3 - ブチニル、1 - エチル - 1 - メチル - 2 - プロピニルのような $C_2 - C_6$ - アルキニル。

【0053】

アルコキシ、または例えばアルコシアルキルにおけるアルコキシ部位：

10

O原子を介して連結された、好ましくは1から6個または1から4個のC原子を有する前記定義のアルキル：例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、1 - メチルエトキシ、ブトキシ、1 - メチルプロピキシ、2 - メチルプロポキシまたは1, 1 - ジメチルエトキシ、ペントキシ、1 - メチルブトキシ、2 - メチルブトキシ、3 - メチルブトキシ、1, 1 - ジメチルプロポキシ、1, 2 - ジメチルプロポキシ、2, 2 - ジメチルプロポキシ、1 - エチルプロポキシ、ヘキソキシ、1 - メチルペントキシ、2 - メチルペントキシ、3 - メチルペントキシ、4 - メチルペントキシ、1, 1 - ジメチルブトキシ、1, 2 - ジメチルブトキシ、1, 3 - ジメチルブトキシ、2, 2 - ジメチルブトキシ、2, 3 - ジメチルブトキシ、3, 3 - ジメチルブトキシ、1 - エチルブトキシ、2 - エチルブトキシ、1, 1, 2 - トリメチルプロポキシ、1, 2, 2 - トリメチルプロポキシ、1 - エチル - 1 - メチルプロポキシ、または1 - エチル - 2 - メチルプロポキシ。

20

【0054】

ハロアルコキシ：これらの基の水素原子がハロゲン原子によって部分的にまたは完全に置き換えられた前記したアルコキシ、即ち、例えば、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、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、クロロフルオロメトキシ、ジクロロフルオロメトキシ、クロロジフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、2 - クロロエトキシ、2 - ブロモエトキシ、2 - ヨードエトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、2 - クロロ - 2 - フルオロエトキシ、2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロエトキシ、2, 2 - ジクロロ - 2 - フルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2 - フルオロプロポキシ、3 - フルオロプロポキシ、2, 2 - ジフルオロプロポキシ、2, 3 - ジフルオロプロポキシ、2 - クロロプロポキシ、3 - クロロプロポキシ、2, 3 - ジクロロプロポキシ、2 - ブロモプロポキシ、3 - ブロモプロポキシ、3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ、3, 3, 3 - トリクロロプロポキシ、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、1 - (フルオロメチル) - 2 - フルオロエトキシ、1 - (クロロメチル) - 2 - クロロエトキシ、1 - (ブロモメチル) - 2 - ブロモエトキシ、4 - フルオロブトキシ、4 - クロロブトキシ、4 - ブロモブトキシ、ノナフルオロブトキシ、5 - フルオロ - 1 - ペントキシ、5 - クロロ - 1 - ペントキシ、5 - ブロモ - 1 - ペントキシ、5 - ヨード - 1 - ペントキシ、5, 5, 5 - トリクロロ - 1 - ペントキシ、ウンデカフルオロペントキシ、6 - フルオロ - 1 - ヘキソキシ、6 - クロロ - 1 - ヘキソキシ、6 - ブロモ - 1 - ヘキソキシ、6 - ヨード - 1 - ヘキソキシ、6, 6, 6 - トリクロロ - 1 - ヘキソキシまたはドデカフルオロヘキソキシ、特別には、クロロメトキシ、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、2 - フルオロエトキシ、2 - クロロエトキシまたは2, 2, 2 - トリフルオロエトキシのような $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ。

30

40

【0055】

アルコシアルキル：1つの水素原子が、1から6個または1から4個のC原子を通常有するアルコキシ基によって置き換えられた、1から4個のC原子を通常有するアルキル基。この例は $CH_2 - OCH_3$ 、 $CH_2 - OC_2H_5$ 、n - プロポキシメチル、 $CH_2 - OCH(CH_3)_2$ 、n - ブトキシメチル、(1 - メチルプロポキシ)メチル、(2 - メ

50

チルプロボキシ)メチル、 $\text{CH}_2 - \text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、2-(メトキシ)エチル、2-(エトキシ)エチル、2-(n-プロボキシ)エチル、2-(1-メチルエトキシ)エチル、2-(n-ブトキシ)エチル、2-(1-メチルプロボキシ)エチル、2-(2-メチルプロボキシ)エチル、2-(1,1-ジメチルエトキシ)エチル、2-(メトキシ)プロピル、2-(エトキシ)プロピル、2-(n-プロボキシ)プロピル、2-(1-メチルエトキシ)プロピル、2-(n-ブトキシ)プロピル、2-(1-メチルプロボキシ)プロピル、2-(2-メチルプロボキシ)プロピル、2-(1,1-ジメチルエトキシ)プロピル、3-(メトキシ)プロピル、3-(エトキシ)プロピル、3-(n-プロボキシ)プロピル、3-(1-メチルエトキシ)プロピル、3-(n-ブトキシ)プロピル、3-(1-メチルプロボキシ)プロピル、3-(2-メチルプロボキシ)プロピル、3-(1,1-ジメチルエトキシ)プロピル、2-(メトキシ)ブチル、2-(エトキシ)ブチル、2-(n-プロボキシ)ブチル、2-(1-メチルエトキシ)ブチル、2-(n-ブトキシ)ブチル、2-(1-メチルプロボキシ)ブチル、2-(2-メチルプロボキシ)ブチル、2-(1,1-ジメチルエトキシ)ブチル、3-(メトキシ)ブチル、3-(エトキシ)ブチル、3-(n-プロボキシ)ブチル、3-(1-メチルエトキシ)ブチル、3-(n-ブトキシ)ブチル、3-(1-メチルプロボキシ)ブチル、3-(2-メチルプロボキシ)ブチル、3-(1,1-ジメチルエトキシ)ブチル、4-(メトキシ)ブチル、4-(エトキシ)ブチル、4-(n-プロボキシ)ブチル、4-(1-メチルエトキシ)ブチル、4-(n-ブトキシ)ブチル、4-(1-メチルプロボキシ)ブチル、4-(2-メチルプロボキシ)ブチル、4-(1,1-ジメチルエトキシ)ブチル等である。

10

20

【0056】

アルキルチオ：S原子を介して連結された、好ましくは1から6個または1から4個のC原子を有する前記定義のアルキル、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ等。

【0057】

ハロアルキルチオ：S原子を介して連結された、好ましくは1から6個または1から4個のC原子を有する前記定義のハロアルキル、例えば、フルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、2-フルオロエチルチオ、2,2-ジフルオロエチルチオ、2,2,2-トリフルオロエチルチオ、ペンタフルオロエチルチオ、2-フルオロプロピルチオ、3-フルオロプロピルチオ、2,2-ジフルオロプロピルチオ、2,3-ジフルオロプロピルチオ、およびヘプタフルオロプロピルチオ。

30

【0058】

アリール：フェニルまたはナフチル、特別には、フェニルのようなモノ-、ビ-またはトリ環状芳香族炭化水素基。

【0059】

複素環：飽和または部分的不飽和または芳香族であってよく、および通常は3、4、5、6、7または8個の環原子を有する複素環基、ここに、通常、環原子のうちの1、2、3または4個、特に、1、2または3個は、環員として、炭素原子は別として、N、SまたはOのようなヘテロ原子である。

40

【0060】

飽和複素環の例は特に以下のものである：

ヘテロシクロアルキル：即ち、通常、3、4、5、6または7個の環原子を有する飽和複素環基、ここに、通常、環原子のうちの1、2または3は、環員として、炭素原子は別として、N、SまたはOのようなヘテロ原子である。これらは、例えば、以下のものを含む：

2-オキシラニル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-アジリジニル、3-チエタニル、1-アゼチジニル、2-アゼチジニルのようなC結合の3から4員の飽和環。

【0061】

テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン

50

- 2 - イル、テトラヒドロチエン - 3 - イル、テトラヒドロピロール - 2 - イル、テトラヒドロピロール - 3 - イル、テトラヒドロピラゾール - 3 - イル、テトラヒドロピラゾール - 4 - イル、テトラヒドロイソオキサゾール - 3 - イル、テトラヒドロイソオキサゾール - 4 - イル、テトラヒドロイソオキサゾール - 5 - イル、1, 2 - オキサチオラン - 3 - イル、1, 2 - オキサチオラン - 4 - イル、1, 2 - オキサチオラン - 5 - イル、テトラヒドロイソチアゾール - 3 - イル、テトラヒドロイソチアゾール - 4 - イル、テトラヒドロイソチアゾール - 5 - イル、1, 2 - ジチオラン - 3 - イル、1, 2 - ジチオラン - 4 - イル、テトラヒドロイミダゾール - 2 - イル、テトラヒドロイミダゾール - 4 - イル、テトラヒドロオキサゾール - 2 - イル、テトラヒドロオキサゾール - 4 - イル、テトラヒドロオキサゾール - 5 - イル、テトラヒドロチアゾール - 2 - イル、テトラヒドロチアゾール - 4 - イル、テトラヒドロチアゾール - 5 - イル、1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル、1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、1, 3 - オキサチオラン - 2 - イル、1, 3 - オキサチオラン - 4 - イル、1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル、1, 3 - ジチオラン - 2 - イル、1, 3 - ジチオラン - 4 - イル、1, 3, 2 - ジオキサチオラン - 4 - イルのような C 結合 5 員飽和環。

10

【 0 0 6 2 】

テトラヒドロピラン - 2 - イル、テトラヒドロピラン - 3 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イル、ピペリジン - 4 - イル、テトラヒドロチオピラン - 2 - イル、テトラヒドロチオピラン - 3 - イル、テトラヒドロチオピラン - 4 - イル、1, 3 - ジオキサン - 2 - イル、1, 3 - ジオキサン - 4 - イル、1, 3 - ジオキサン - 5 - イル、1, 4 - ジオキサン - 2 - イル、1, 3 - ジチアン - 2 - イル、1, 3 - ジチアン - 4 - イル、1, 3 - ジチアン - 5 - イル、1, 4 - ジチアン - 2 - イル、1, 3 - オキサチアン - 2 - イル、1, 3 - オキサチアン - 4 - イル、1, 3 - オキサチアン - 5 - イル、1, 3 - オキサチアン - 6 - イル、1, 4 - オキサチアン - 2 - イル、1, 4 - オキサチアン - 3 - イル、1, 2 - ジチアン - 3 - イル、1, 2 - ジチアン - 4 - イル、ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イル、ヘキサヒドロピリミジン - 4 - イル、ヘキサヒドロピリミジン - 5 - イル、ヘキサヒドロピラジン - 2 - イル、ヘキサヒドロピリダジン - 3 - イル、ヘキサヒドロピラジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 2 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 5 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 6 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - チアジン - 2 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - チアジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - チアジン - 5 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - チアジン - 6 - イル、テトラヒドロ - 1, 4 - チアジン - 2 - イル、テトラヒドロ - 1, 4 - チアジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 1, 4 - オキサジン - 2 - イル、テトラヒドロ - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 5 - イル、テトラヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 6 - イルのような C 結合 6 員飽和環。

20

30

【 0 0 6 3 】

テトラヒドロピロール - 1 - イル、テトラヒドロピラゾール - 1 - イル、テトラヒドロイソオキサゾール - 2 - イル、テトラヒドロイソチアゾール - 2 - イル、テトラヒドロイミダゾール - 1 - イル、テトラヒドロオキサゾール - 3 - イル、テトラヒドロチアゾール - 3 - イルのような N 結合 5 員飽和環。

40

【 0 0 6 4 】

ピペリジン - 1 - イル、ヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル、ヘキサヒドロピラジン - 1 - イル、ヘキサヒドロピリダジン - 1 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - チアジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 1, 4 - チアジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1, 4 - オキサジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 2 - イルのような N 結合 6 員飽和環。

【 0 0 6 5 】

通常は、4, 5, 6 または 7 個の環原子を有する不飽和複素環基、ここに、通常、環原

50

子のうちの1、2または3個は、環員として、炭素原子は別として、N、SまたはOのようなヘテロ原子である。これらは、例えば、以下のものを含む。

【0066】

2, 3 - ジヒドロフラン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロフラン - 3 - イル、2, 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル、2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル、4, 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル、4, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル、2, 3 - ジヒドロチエン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロチエン - 3 - イル、2, 5 - ジヒドロチエン - 2 - イル、2, 5 - ジヒドロチエン - 3 - イル、4, 5 - ジヒドロ - チエン - 2 - イル、4, 5 - ジヒドロチエン - 3 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール - 2 - イル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール - 3 - イル、3, 4 - ジヒドロ - 5 H - ピロール - 2 - イル、3, 4 - ジヒドロ - 5 H - ピロール - 3 - イル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル、4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル、4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 4 - イル、4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル、2, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル、2, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 4 - イル、2, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル、2, 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 4 - イル、2, 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル、4, 5 - ジヒドロイソチアゾール - 3 - イル、4, 5 - ジヒドロイソチアゾール - 4 - イル、4, 5 - ジヒドロイソチアゾール - 5 - イル、2, 5 - ジヒドロイソチアゾール - 3 - イル、2, 5 - ジヒドロイソチアゾール - 4 - イル、2, 5 - ジヒドロイソチアゾール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロイソチアゾール - 3 - イル、2, 3 - ジヒドロイソチアゾール - 4 - イル、2, 3 - ジヒドロイソチアゾール - 5 - イル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 4 - イル、4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル、4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 4 - イル、4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 5 - イル、2, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル、2, 5 - ジヒドロオキサゾール - 4 - イル、2, 5 - ジヒドロオキサゾール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロオキサゾール - 4 - イル、2, 3 - ジヒドロオキサゾール - 5 - イル、4, 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル、4, 5 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル、4, 5 - ジヒドロチアゾール - 5 - イル、2, 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル、2, 5 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル、2, 5 - ジヒドロチアゾール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル、2, 3 - ジヒドロチアゾール - 5 - イル、1, 3 - ジオキソール - 2 - イル、1, 3 - ジオキソール - 4 - イル、1, 3 - ジチオール - 2 - イル、1, 3 - ジチオール - 4 - イル、1, 3 - オキサチオール - 2 - イル、1, 3 - オキサチオール - 4 - イル、1, 3 - オキサチオール - 5 - イルのような結合5員の部分的に不飽和の環。

【0067】

2 H - 3, 4 - ジヒドロピラン - 6 - イル、2 H - 3, 4 - ジヒドロピラン - 5 - イル、2 H - 3, 4 - ジヒドロピラン - 4 - イル、2 H - 3, 4 - ジヒドロピラン - 3 - イル、2 H - 3, 4 - ジヒドロピラン - 2 - イル、2 H - 3, 4 - ジヒドロチオピラン - 6 - イル、2 H - 3, 4 - ジヒドロチオピラン - 5 - イル、2 H - 3, 4 - ジヒドロチオピラン - 4 - イル、2 H - 3, 4 - ジヒドロチオピラン - 3 - イル、2 H - 3, 4 - ジヒドロ

10

20

30

40

50

50

- 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2 - チアジン - 5 - イル、2 H - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2 - チアジン - 6 - イル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 3 - イル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 4 - イル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 5 - イル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 6 - イル、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 3 - イル、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 4 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 3 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 4 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 5 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 6 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリダジン - 3 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリダジン - 4 - イル、4 H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 2 - イル、4 H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル、4 H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 5 - イル、4 H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 6 - イル、4 H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - チアジン - 2 - イル、4 H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - チアジン - 4 - イル、4 H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - チアジン - 5 - イル、4 H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 - チアジン - 6 - イル、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 6 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピラジン - 2 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピラジン - 5 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 6 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - チアジン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - チアジン - 3 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - チアジン - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - チアジン - 6 - イル、2 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - イル、2 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル、2 H - 1, 3 - オキサジン - 5 - イル、2 H - 1, 3 - オキサジン - 6 - イル、2 H - 1, 3 - チアジン - 2 - イル、2 H - 1, 3 - チアジン - 4 - イル、2 H - 1, 3 - チアジン - 5 - イル、2 H - 1, 3 - チアジン - 6 - イル、4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - イル、4 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル、4 H - 1, 3 - オキサジン - 5 - イル、4 H - 1, 3 - オキサジン - 6 - イル、4 H - 1, 3 - チアジン - 2 - イル、4 H - 1, 3 - チアジン - 4 - イル、4 H - 1, 3 - チアジン - 5 - イル、4 H - 1, 3 - チアジン - 6 - イル、6 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - イル、6 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル、6 H - 1, 3 - オキサジン - 5 - イル、6 H - 1, 3 - オキサジン - 6 - イル、6 H - 1, 3 - チアジン - 2 - イル、6 H - 1, 3 - チアジン - 4 - イル、2 H - 1, 4 - オキサジン - 2 - イル、2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル、2 H - 1, 4 - オキサジン - 5 - イル、2 H - 1, 4 - オキサジン - 6 - イル、2 H - 1, 4 - チアジン - 2 - イル、2 H - 1, 4 - チアジン - 3 - イル、2 H - 1, 4 - チアジン - 5 - イル、2 H - 1, 4 - チアジン - 6 - イル、4 H - 1, 4 - オキサジン - 2 - イル、4 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル、4 H - 1, 4 - チアジン - 2 - イル、4 H - 1, 4 - チアジン - 3 - イル、1, 4 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル、1, 4 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル、1, 4 - ジヒドロピリダジン - 5 - イル、1, 4 - ジヒドロピリダジン - 6 - イル、1, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、1, 2 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、1, 2 - ジヒドロピラジン - 3 - イル、1, 2 - ジヒドロピラジン - 5 - イル、1, 2 - ジヒドロピラジン - 6 - イル、1, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル、1, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル、1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル、1, 4 - ジヒドロピリミジン - 6 - イル、3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル、3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル、3, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル、または 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 6 - イル、のような C 結合 6 員の部分的に不飽和の環。

【0068】

2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H -

ピラゾール - 1 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル、2, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 2 - イル、2, 5 - ジヒドロイソチアゾール - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 2 - イル、4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル、2, 3 - ジヒドロオキサゾール - 3 - イル、2, 3 - ジヒドロチアゾール - 3 - イルのようなN結合5員の部分的に不飽和の環。

【0069】

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル、1, 4 - ジヒドロピリジン - 1 - イル、1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル、2H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 2 - イル、2H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - チアジン - 2 - イル、2H - 3, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 2 - イル、2H - 3, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - チアジン - 2 - イル、2H - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 2 - イル、2H - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2 - チアジン - 2 - イル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 2 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 1 - イル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン - 2 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピラダジン - 1 - イル、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 3 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピラジン - 1 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 1 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 3 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - チアジン - 4 - イル、2H - 1, 2 - オキサジン - 2 - イル、2H - 1, 2 - チアジン - 2 - イル、4H - 1, 4 - オキサジン - 4 - イル、4H - 1, 4 - チアジン - 4 - イル、1, 4 - ジヒドロピリダジン - 1 - イル、1, 4 - ジヒドロピラジン - 1 - イル、1, 2 - ジヒドロピラジン - 1 - イル、1, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 - イルまたは3, 4 - ジヒドロピリミジン - 3 - イルのようなN結合6員の部分的に不飽和の環。

【0070】

ヘテロアリール：通常は、1, 2, 3または4個の窒素原子、または酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子および、もし適切であれば、環員としての炭素原子は別として、環員としての1, 2または3個の窒素原子を有する5または6員の芳香族複素環基：例えば、

2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、ピロール - 2 - イル、ピロール - 3 - イル、ピラゾール - 3 - イル、ピラゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 5 - イル、イソチアゾール - 3 - イル、イソチアゾール - 4 - イル、イソチアゾール - 5 - イル、イミダゾール - 2 - イル、イミダゾール - 4 - イル、オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、1, 2, 3 - オキサジアゾール - 4 - イル、1, 2, 3 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、テトラゾール - 5 - イルのような、1, 2, 3または4個の窒素原子、または酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を有し、およびもし適切であれば、環員としての1, 2または3個の窒素原子を有するC結合5員ヘテロ芳香族基。

【0071】

ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリダジン - 3 - イル、ピリダジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピラジン - 2 - イル、1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル、1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル、1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアジン - 6

10

20

30

40

50

- イル、1, 2, 4, 5 - テトラジン - 3 - イルのような環員としての1, 2, 3または4個の窒素原子を有するC結合6員ヘテロ芳香族基。

【0072】

ピロール - 1 - イル、ピラゾール - 1 - イル、イミダゾール - 1 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、テトラゾール - 1 - イルのような、環員としての1, 2, 3または4個の窒素原子を有するN結合5員ヘテロ芳香族基。

【0073】

ヘテロシクリルは、前記した5または6員の複素環のうち1つ、および、これに縮合したさらなる飽和、不飽和または芳香族炭素環を有する二環複素環、例えば、ベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキセンまたはシクロヘキサジエン環、またはこれに縮合したさらなる5または6員複素環も含み、ここに、後者は同様に飽和、不飽和または芳香族であってよい。これらの二環複素環は、例えば、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾ[*b*]チアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリルおよびベンゾイミダゾリルを含む。縮合したベンゼン環を含む5から6員の非芳香族複素環基の例は、ジヒドロインドリル、ジヒドロインドリジニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、クロメニルおよびクロマニルを含む。

【0074】

アリーラルアルキル：アルキレン基を介して、特に、メチレン、1, 1 - エチレンまたは1, 2 - エチレン基を介して連結された前記定義のアリール基、例えば、ベンジル、1 - フェニル - エチルおよび2 - フェニルエチル (= フェネチル)。

【0075】

アリーラルアルケニル：アルケニレン基を介して、特に、1, 1 - エテニル、1, 2 - エテニルまたは1, 3 - プロペニル基を介して連結された前記定義のアリール基、例えば、2 - フェニルエテン - 1 - イルおよび1 - フェニルエテン - 1 - イル。

【0076】

シクロアルコキシ：酸素原子を介して連結された前記定義のシクロアルキル基、例えば、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。

【0077】

シクロアルキルアルキル：アルキレン基を介して、特に、メチレン、1, 1 - エチレンまたは1, 2 - エチレン基を介して連結された前記定義のシクロアルキル基、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルまたはシクロヘキシルメチル。

【0078】

ヘテロシクリルアルキルおよびヘタリールアルキル：アルキレン基を介して、特に、メチレン、1, 1 - エチレンまたは1, 2 - エチレン基を介して連結された前記定義のヘテロシクリルまたはヘタリール基。

【0079】

表現「場合により置換されていてよい」は、本発明との関係では、各部位が置換されているか、またはハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル、OH、SH、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 $COOH$ 、 $O - CH_2 - COOH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $COO - C_1 - C_6$ - アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH - C_1 - C_6$ - アルキル、 $SO_2NH - C_1 - C_6$ - アルキル、 $CON - (C_1 - C_6 - アルキル)_2$ 、 $SO_2N - (C_1 - C_6 - アルキル)_2$ 、 $NH - SO_2 - C_1 - C_6$ - アルキル、 $NH - CO - C_1 - C_6$ - アルキル、 $SO_2 - C_1 - C_6$ - アルキル、O - フェニル、O - CH_2 - フェニル、 $CONH$ - フェニル、 SO_2NH - フェニル、 $CONH$ - ヘタリール、 SO_2NH - ヘタリール、 SO_2 - フェニル、 $NH - SO_2$ - フェニル、 $NH - CO$ - フェニル、N

10

20

30

40

50

H - SO₂ - ヘタリールおよびNH - CO - ヘタリールから選択される1、2または3個、特に1個の置換基を有することを意味し、ここに、言及された最後の11の基におけるフェニルおよびヘタリールは置換されていないか、またはハロゲン、C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄ハロアルキル、C₁ - C₄アルコキシおよびC₁ - C₄ - ハロアルコキシから選択される1、2または3個の置換基を有していてもよい。

【0080】

カルバイン阻害剤としてのこれらの使用との関係では、変数R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、mおよびnは好ましくは以下の意味を有し、ここに、これらは、共に、これら自体に基づき、および少なくとも一つの方または全ての組合せで考慮されて、式Iの化合物類の特殊な立体配置を表す：

R¹は、部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、および/または1、2または3個の置換基R^{1a}を有してもよいC₁ - C₁₀ - アルキル、好ましくは、C₃ - C₈ - アルキル、特に、置換されていないC₁ - C₁₀ - アルキル、具体的には、置換されていないC₃ - C₈ - アルキル、

C₃ - C₇ - シクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキル、具体的には、C₃ - C₇ - シクロアルキルメチル、1 - (C₃ - C₇ - シクロアルキル)エチルまたは2 - (C₃ - C₇ - シクロアルキル)エチル、ここに、該シクロアルキル部位は1、2、3または4個の基R^{1b}を有してもよく、非常に具体的には、シクロヘキシルメチル、

フェニル - C₁ - C₄ - アルキルまたはヘタリール - C₁ - C₄ - アルキル、特に、ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチル、ヘタリールメチル、1 - ヘタリールエチル、チエニルメチルのような2 - ヘタリールエチル、ピリジニルメチル、ここに、言及された最後の基におけるフェニルおよびヘタリールは置換されていないか、または1、2、3または4個の同一または異なる基R^{1c}を有していてもよい。

【0081】

より好ましくは、R¹はフェニル - C₁ - C₂ - アルキルまたはヘタリール - C₁ - C₂ - アルキルであり、ここに、フェニルおよびヘタリールは置換されていないか、または1または2個の同一または異なる本明細書中で定義された基R^{1c}を有していてもよく、ここに、R^{1c}は、特に、ハロゲン、具体的には、フッ素および塩素、C₁ - C₂ - アルキルおよびC₁ - C₄ - アルコキシから選択される。特に、R¹はベンジルであり、ここに、ベンジルのフェニル基は置換されていないか、または1または2個の同一または異なる本明細書中に定義された基R^{1c}を有していてもよく、ここに、R^{1c}は、特に、フッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選択される。

【0082】

この関係では、R^{1a}、R^{1b}およびR^{1c}は、存在する場合、前記した意味を有する。特に：

R^{1a}はC₁ - C₄ - アルコキシまたはC₁ - C₄ - ハロアルコキシであり；

R^{1b}はハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシまたはC₁ - C₄ - ハロアルコキシであり；および

R^{1c}はハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、OH、SH、CN、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₁ - C₄ - ハロアルコキシ、COOH、O - CH₂ - COOH、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルキルチオ、C₃ - C₇ - シクロアルキル、COO - C₁ - C₆ - アルキル、CONH₂、CONH - C₁ - C₆ - アルキル、SO₂NH - C₁ - C₆ - アルキル、CON - (C₁ - C₆ - アルキル)₂、SO₂N - (C₁ - C₆ - アルキル)₂、NH - SO₂ - C₁ - C₆ - アルキル、NH - CO - C₁ - C₆ - アルキル、SO₂ - C₁ - C₆ - アルキル、

O - フェニル、O - CH₂ - フェニル、CONH - フェニル、SO₂NH - フェニル、CONH - ヘタリール、SO₂NH - ヘタリール、SO₂ - フェニル、NH - SO₂ - フェニル、NH - CO - フェニル、NH - SO₂ - ヘタリール、NH - CO - ヘタリール、ここに、言及された最後の11の基におけるフェニルおよびヘタリールは置換されていないか、またはハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₁ - C₄

10

20

30

40

50

- アルコキシおよび $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシから選択される 1、2 または 3 個の置換基を有してもよく、

p が 0、1、2、3、4、5 または 6、特に、0 である $-(CH_2)_p - NR^{c6}R^{c7}$ 、および

q が 2、3、4、5 または 6、特に、2 である $-O-(CH_2)_q - NR^{c6}R^{c7}$ 、ここに、 R^{c6} 、 R^{c7} は、相互に独立して、水素または $C_1 - C_6$ - アルキルであるか、またはこれらが結合している窒素原子と一緒にあってモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジンまたはピペラジン残基であり、ここに、言及された最後の 5 つの基は置換されていないか、または $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシまたは $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシから選択される 1、2、3 または 4 個の基を有していてもよい。

10

【0083】

R^{1c} は、特に、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $O-CHF_2$ 、 $O-CH_2FOCF_3$ および p が 0、1 または 2 である $-(CH_2)_p - NR^{c6}R^{c7}$ から選択され、ここに、

R^{c6} は H および $C_1 - C_4$ - アルキルよりなる群から選択され、および

R^{c7} は H および $C_1 - C_4$ - アルキルよりなる群から選択され、または 2 つの基 R^{c6} および R^{c7} は N 原子と一緒にあって、場合により、環員としての O、N および S の群からのさらなる異なるまたは同一のヘテロ原子を有してもよい 5、6 または 7 員の飽和窒素複素環を形成し、ここに、該窒素複素環は置換されていないか、または $C_1 - C_4$ - アルキルから選択される 1、2 または 3 個の置換基を有する。

20

【0084】

R^{1c} は、特に、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $O-CF_3$ 、 $O-CHF_2$ または $O-CH_2F$ である。

【0085】

R^2 は $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、具体的には、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキルメチル、1 - ($C_3 - C_7$ - シクロアルキル) エチルまたは 2 - ($C_3 - C_7$ - シクロアルキル) エチル、ここに、該シクロアルキル部位は 1、2、3 または 4 個の基 R^{2b} を有してもよく、

アリールまたはヘタリール、ここに言及された最後の 2 つの基におけるアリールおよびヘタリールは置換されていなくてもよく、または 1、2、3 または 4 個の同一または異なる基 R^{2c} を有していてもよく、

30

アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル、アリール - $C_2 - C_6$ - アルケニルまたはヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ここに、言及された最後の 3 つの基におけるアリールおよびヘタリールは置換されていなくてもよく、または 1、2、3 または 4 個の同一または異なる基 R^{2c} を有していてもよい。

【0086】

より好ましくは、 R^2 はアリール、ヘタリール、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル、アリール - $C_2 - C_6$ - アルケニルまたはヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、特に、アリールまたはヘタリール、および具体的にはフェニル、チエニルまたはピリジルであり、ここに、アリールおよびヘタリール（またはフェニル、チエニルおよびピリジル）は置換されていなくてもよく、または 1、2、3 または 4 個、特に、1 または 2 個の同一または異なる基 R^{2c} を有していてもよい。

40

【0087】

特に、 R^2 は、置換されていなくてもよく、または 1 または 2 個の本明細書中に定義された基 R^{2c} を有していてもよいフェニルであり、 R^{2c} がハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 および p が 0、1 または 2 である $-(CH_2)_p - NR^{c6}R^{c7}$ よりなる群から選択される化合物に特別な優先性が与えられ、ここに、

R^{c6} は H および $C_1 - C_4$ - アルキルよりなる群から選択され、および

50

R^{c7} は H および $C_1 - C_4$ - アルキルよりなる群から選択されるか、または
2つの基 R^{c6} および R^{c7} は、N原子と一緒にあって、場合により、環員としての O、N および S の群からのさらなる異なるまたは同一のヘテロ原子を有してもよい5、6または7員の飽和窒素複素環を形成し、ここに、該窒素複素環は置換されていないか、または $C_1 - C_4$ - アルキルから選択される1、2または3個の置換基を有する。

【0088】

より好ましくは、 R^2 は置換されていなくてもよく、またはハロゲン、 $C_1 - C_2$ - アルキル、 $C_1 - C_2$ - アルコキシ、および p が 0、1 または 2 である $-(CH_2)_p - NR^{c6}R^{c7}$ から選択される1または2個の同一または異なる基を有していてもよいフェニルであり、ここに、

R^{c6} は H および $C_1 - C_4$ - アルキルよりなる群から選択され、および

R^{c7} は H および $C_1 - C_4$ - アルキルよりなる群から選択されるか、または

2つの基 R^{c6} および R^{c7} は、N原子と一緒にあって、場合によって、環員としての O、N および S の群からのさらなる異なるまたは同一のヘテロ原子を有してもよい5、6または7員の飽和窒素複素環を形成し、ここに、該窒素複素環は置換されていないか、または $C_1 - C_4$ - アルキルから選択される1、2または3個の置換基を有する。

【0089】

特別な実施形態において、 R^2 は置換されていなくてもよく、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシから選択される1つの基を有していてもよいフェニルである。

【0090】

この関係では、 R^{2b} および R^{2c} は、存在する場合、前記した意味を有する。

【0091】

特に：

R^{2b} はハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル、OH、CN、 CF_3 、 $O - CF_3$ 、 $COOH$ 、 $O - CH_2 - COOH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、 $COO - C_1 - C_6$ - アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH - C_1 - C_6$ - アルキル、 $SO_2NH - C_1 - C_6$ - アルキル、 $CONH$ - フェニル、 SO_2NH - フェニル、 $CONH$ - ヘタリール、 SO_2NH - ヘタリール、 $CON - (C_1 - C_6 - アルキル)_2$ 、 $SO_2N - (C_1 - C_6 - アルキル)_2$ 、 $NH - SO_2 - C_1 - C_6$ - アルキル、 $NH - CO - C_1 - C_6$ - アルキル、 $SO_2 - C_1 - C_6$ - アルキル、 SO_2 - フェニル、 $NH - SO_2$ - フェニル、 $NH - CO$ - フェニル、 $NH - SO_2$ - ヘタリール、 $NH - CO$ - ヘタリールまたは $NR^{b6}R^{b7}$ であり、ここに、 R^{b6} 、 R^{b7} は、相互に独立して、水素または $C_1 - C_6$ - アルキルであり、またはこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジンまたはピペラジン残基であり、ここに、言及された最後の5つの基は置換されていないか、または $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシまたは $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシから選択される1、2または4個の基を有していてもよく；および

R^{2c} はハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル、OH、SH、CN、 CF_3 、 $O - CF_3$ 、 $COOH$ 、 $O - CH_2 - COOH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキルチオ、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $COO - C_1 - C_6$ - アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH - C_1 - C_6$ - アルキル、 $SO_2NH - C_1 - C_6$ - アルキル、 $CON - (C_1 - C_6 - アルキル)_2$ 、 $SO_2N - (C_1 - C_6 - アルキル)_2$ 、 $NH - SO_2 - C_1 - C_6$ - アルキル、 $NH - CO - C_1 - C_6$ - アルキル、 $SO_2 - C_1 - C_6$ - アルキル、

O - フェニル、 $O - CH_2$ - フェニル、 $CONH$ - フェニル、 SO_2NH - フェニル、 $CONH$ - ヘタリール、 SO_2NH - ヘタリール、 SO_2 - フェニル、 $NH - SO_2$ - フェニル、 $NH - CO$ - フェニル、 $NH - SO_2$ - ヘタリール、 $NH - CO$ - ヘタリール、ここに、言及された最後の11の基におけるフェニルおよびヘタリールは、置換されていないか、またはハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシおよび $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシから選択される1、2または3個の置換基を有してもよく、

10

20

30

40

50

p が 0、1、2、3、4、5 または 6、特に、0 である - (CH₂)_p - NR^{c 6} R^{c 7}、および

q が 2、3、4、5 または 6、特に 2 である - O - (CH₂)_q - NR^{c 6} R^{c 7}、ここに、R^{c 6}、R^{c 7} は、相互に独立して、水素または C₁ - C₆ - アルキルであり、またはこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジンまたはピペラジン残基であり、ここに、言及された最後の 5 つの基は置換されていないか、または C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシまたは C₁ - C₄ - ハロアルコキシから選択される 1、2、3 または 4 個の基を有していてもよく、

R^{2 c} は、特に、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、CF₃、OCF₃ および p が 0、1 または 2 である - (CH₂)_p - NR^{c 6} R^{c 7} から選択され、ここに、

R^{c 6} は H および C₁ - C₄ - アルキルよりなる群から選択され、および

R^{c 7} は H および C₁ - C₄ - アルキルよりなる群から選択され、または 2 つの基 R^{c 6} および R^{c 7} は、N 原子と一緒にあって、場合により、環員としての O、N および S の群からのさらなる異なるまたは同一のヘテロ原子を有してもよい 5、6 または 7 員の飽和窒素複素環を形成し、およびここに、該窒素複素環は置換されていないか、または C₁ - C₄ - アルキルから選択される 1、2 または 3 個の置換基を有する。

【0092】

R³ は C₃ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - ハロアルキル、1、2 または 3 個の置換基 R^{x a} を有する C₁ - C₆ - アルキル、または C₂ - C₆ - アルケニル、C₃ - C₇ - シクロアルキル、C₃ - C₇ - シクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₇ - ヘテロシクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキル、ここに、言及された最後の 4 つの基におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルは置換されていないか、または 1、2 または 3 個の置換基 R^{x a} を有し、

アリール、アリール - C₁ - C₄ - アルキル、ヘタリールまたはヘタリール - C₁ - C₄ - アルキル、ここに、言及された最後の 4 つの基におけるアリールおよびヘタリールは置換されていないか、または 1、2 または 3 個の置換基 R^{x d} を有し、

ここに、R^{x a} および R^{x d} は前記した意味を有し、特に以下の意味を有し：

R^{x a} は CN、C₁ - C₂ - アルコキシまたは C₁ - C₂ - ハロアルコキシであり、ここに、R^{a 1} は本明細書で定義された通りであり、特に、C₁ - C₄ - アルキルであり、および

R^{x d} は CN、NO₂、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシまたは C₁ - C₄ - ハロアルコキシであり、または隣接する炭素原子に結合した 2 つの基 R^{x d} は縮合したベンゼン環を形成する。

【0093】

特に、R³ は C₃ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - ハロアルキル、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₆ - アルキニル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - ヘテロシクロアルキル - C₁ - C₃ - アルキル、(C₁ - C₄ - アルキレン) - COOR^{a 1}、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₂ - アルキル、アリール、アリール - C₁ - C₃ - アルキル、ヘタリールおよびヘタリール - C₁ - C₃ - アルキルから選択され、ここに、言及された最後の 4 つの基におけるアリールおよびヘタリールは置換されていないか、または 1、2 または 3 個の置換基 R^{x d} を有し、ここに、R^{a 1} および R^{x d} は本明細書中で定義された通りである。

【0094】

より好ましくは、R³ は C₃ - C₄ - アルキル、具体的には、n - プロピル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₂ - C₄ - アルケニル、具体的には、プロパ - 2 - エン - 1 - イル (= アリル)、C₃ - C₆ - シクロアルキル、具体的には、シクロプロピルまたはシクロブチル、C₃ - C₆ - シクロアルキル - C₁ - C₂ - アルキル、具体的には、シクロプロピルメチル、C₃ - C₆ - ヘテロシクロアルキル - C₁ - C₂ - アルキル、具体的には、

10

20

30

40

50

3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル、フェニル - $C_1 - C_3$ - アルキル、具体的には、ベンジルまたは 2 - フェニル - エチル、ピリジン - 2 - イル - $C_1 - C_3$ - アルキル、具体的には、ピリジン - 2 - イル - メチル、2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルまたは 3 - (ピリジン - 2 - イル) - プロピル、1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - メチルのようなベンゾオキサゾール - $C_1 - C_3$ - アルキル、ベンゾイミダゾール - 2 - イル - メチルのようなベンゾ [b] イミダゾール - 2 - イル - $C_1 - C_3$ - アルキル、オキサゾール - 2 - イル - メチルのようなオキサゾール - 2 - イル - $C_1 - C_3$ - アルキル、2 - チアゾロリル、オキサゾール - 2 - イル - メチルのような 2 - チアゾリル - $C_1 - C_3$ - アルキル、または $CH_2 - C(O)OCH_3$ 、 $CH(CH_3) - C(O)OCH_3$ 、 $CH_2 - C(O)OC_2H_5$ または $CH(CH_3) - C(O)OC_2H_5$ のような式 ($C_1 - C_2$ - アルキレン) - $COO - C_1 - C_4$ - アルキルの基である。

10

【0095】

R^4 および R^5 は、相互に独立して、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 - C_2$ - アルキルまたは $C_1 - C_2$ - アルコキシである。

【0096】

より好ましくは、 R^4 および R^5 は、相互に独立して、フッ素、塩素、メチル、エチルまたはメトキシ、特に、フッ素、塩素またはメチルである。

【0097】

m および n は、相互に独立して、0 または 1、特に 0 である。

【0098】

20

そうでなければ、基 R^{1d} 、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 、 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 、 R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} 、 R および R' は、そうでないことが示されているのでなければ、相互に独立して、好ましくは、以下の意味のうちの 1 つを有する：

R^{1d} ：ハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシおよび $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシ。

【0099】

相互に独立した、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} ：水素、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、フェニル、ベンジル、ヘタリールおよびヘタリールメチル、ここに、言及された最後の 4 つの基におけるフェニルおよびヘタリールは置換されていないか、またはハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシおよび $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシから選択される 1, 2 または 3 個の置換基を有する。

30

【0100】

相互に独立した、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} ：水素、 $C_1 - C_6$ - アルキル、フェニル、ベンジル、ヘタリールおよびヘタリールメチル、ここに、言及された最後の 4 つの基におけるフェニルおよびヘタリールは置換されていないか、またはハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシおよび $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシから選択される 1, 2 または 3 個の置換基を有する。

【0101】

40

相互に独立した、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} ：水素または $C_1 - C_6$ - アルキル、またはこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、 R^{a2} と R^{a3} とで (および、同様に、 R^{b2} と R^{b3} とで、および R^{c2} と R^{c3} とで) モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジンまたはピペラジン残基であり、ここに、言及された最後の 5 つの基は置換されていないか、または $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシまたは $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシから選択される 1, 2, 3 または 4 個の基を有していてもよい。

【0102】

相互に独立した、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} ： $C_1 - C_6$ - アルキル、フェニル、ベンジル、ヘタリールおよびヘタリールメチル、ここに、言及された最後の 4 つの基におけるフ

50

エニルおよびヘタリールは置換されていないか、またはハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシおよび $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシから選択される1, 2または3個の置換基を有する。

【0103】

相互に独立した、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} ：水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、フェニル、ベンジル、ヘタリールおよびヘタリールメチル、ここに言及された最後の4つの基におけるフェニルおよびヘタリールは置換されていないか、またはハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシおよび $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシから選択される1, 2または3個の置換基を有している。

【0104】

相互に独立した、 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} ：水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、フェニル、ベンジル、ヘタリールおよびヘタリールメチル、ここに、言及された最後の4つの基におけるフェニルおよびヘタリールは置換されていないか、またはハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシおよび $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシから選択される1, 2または3個の置換基を有する。

【0105】

相互に独立した、 R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} ：水素または $C_1 - C_6$ -アルキル、またはこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、 R^{a6} と R^{a7} とで（および、同様に、 R^{b6} と R^{b7} とで、および R^{c6} と R^{c7} とで）、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジンまたはピペラジン残基であり、ここに、言及された最後の5つの基は置換されていないか、または $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、または $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシから選択される1, 2, 3または4個の基を有していてもよい。

【0106】

相互に独立した、 R および R' ：水素、メチルまたはエチル。

【0107】

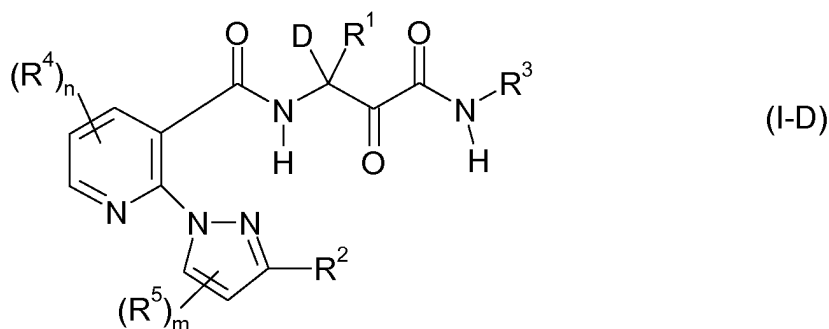
本発明の好ましい実施形態によると、式Iの化合物類は、基 R^1 を有する炭素原子においてS立体配置であるのが圧倒的であり、特に好ましい実施形態によると、化合物類Iは該位置において完全にS立体配置である。

【0108】

本発明の1つの態様によると、化合物Iの基 R^1 を有する炭素原子に連結された水素原子は、以下の式I-Dに示されたように、ジューテリウム原子によって置き換えられている。式I-Hにおける R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m および n は前記した意味を有する。

【0109】

【化4】



【0110】

該位置におけるジューテリウム化の程度は通常80%を超え、好ましくは90%を超え、特に、95%を超える。式I-Dのジューテリウム化ジアステレオマーは、しばしば、恐らくは、動的な同位体効果により、式Iのこれらのカウンターパートよりもラセミ化に対して顕著に高い安定性を示す (F. Maltais et al. J. Med. Che

10

20

30

40

50

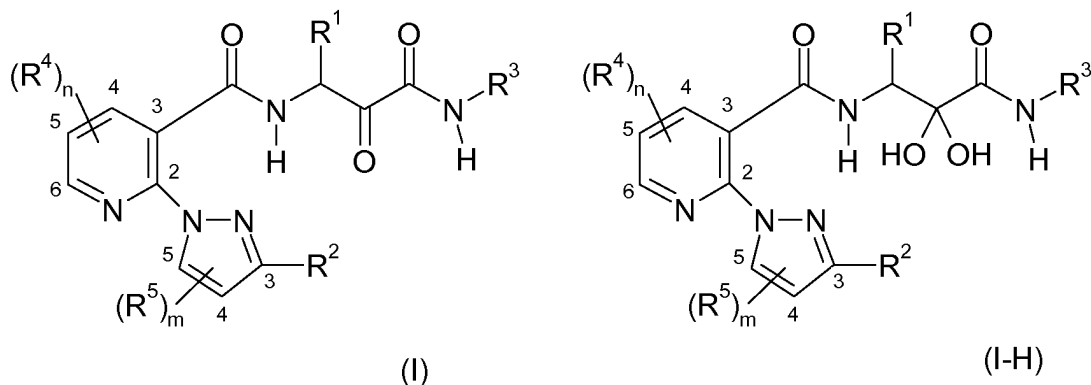
m, DOI 10.1021/jm901023f 参照)。かくして、ジューテリウムを当該発明の前記した好ましい実施形態による化合物類 I の基 R^1 を有する炭素原子に導入することによって、この炭素原子における S - 立体配置を安定化させることは、一般的に可能である。

【0111】

以下の表 1 から 35 に示された一般式 I および I - H の化合物、およびこれらの互変異性体、プロドラッグおよび医薬的に許容される塩は、本発明の自体好ましい実施形態を表す。以下の表 A に示された R^2 、 R^3 、m および R^5 についての意味は、同様に、相互に独立して、および特別に、組み合わせて好ましい当該発明の実施形態を表す。

【0112】

【化 5】



【0113】

表 1

R^1 がベンジルであり、n が 0 であり、即ち、 $(R^4)_n$ が存在せず、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、m および R^5 の組合せが表 A の 1 つの行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【0114】

表 2

R^1 が 3 - フルオロ - ベンジルであり、n が 0 であり、即ち、 $(R^4)_n$ が存在せず、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、m および R^5 の組合せが表 A の 1 つの行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【0115】

表 3

R^1 が 4 - フルオロ - ベンジルであり、n が 0 であり、即ち、 $(R^4)_n$ が存在せず、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、m および R^5 の組合せが表 A の 1 つの行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【0116】

表 4

R^1 が 3 - クロロ - ベンジルであり、n が 0 であり、即ち、 $(R^4)_n$ が存在せず、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、m および R^5 の組合せが表 A の 1 つの行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【0117】

表 5

R^1 が 4 - クロロ - ベンジルであり、n が 0 であり、即ち、 $(R^4)_n$ が存在せず、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、m および R^5 の組合せが表 A の 1 つの行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【0118】

表 6

R^1 が 4 - メトキシ - ベンジルであり、n が 0 であり、即ち、 $(R^4)_n$ が存在せず、

10

20

30

40

50

および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 つの行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 1 9 】

表 7

R^1 が 4 - (2 - (モルホリン - 4 イル) エトキシ) ベンジルであり、 $n = 0$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が存在せず、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 2 0 】

表 8

R^1 が 4 - (モルホリン - 4 イル) メチル) ベンジルであり、 $n = 0$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が存在せず、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

10

【 0 1 2 1 】

表 9

R^1 がベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 4 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 2 2 】

表 10

R^1 が 3 - フルオロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 4 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

20

【 0 1 2 3 】

表 11

R^1 が 4 - フルオロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 4 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 2 4 】

表 12

R^1 が 3 - クロロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 4 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

30

【 0 1 2 5 】

表 13

R^1 が 4 - クロロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 4 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 2 6 】

表 14

R^1 が 4 - メトキシベンジルであり、 $n = 1$ 、即ち $(R^4)_n$ が 4 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

40

【 0 1 2 7 】

表 15

R^1 が 4 - (2 - (モルホリン - 4 イル) エトキシ) ベンジルであり、 $n = 1$ 、即ち $(R^4)_n$ が 4 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 2 8 】

表 16

R^1 が 4 - (モルホリン - 4 イル) メチル) ベンジルであり、 $n = 1$ 、即ち $(R^4)_n$

50

が 4 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 2 9 】

表 1 7

R^1 がベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 5 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 3 0 】

表 1 8

R^1 が 3 - フルオロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 5 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

10

【 0 1 3 1 】

表 1 9

R^1 が 4 - フルオロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 5 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 3 2 】

表 2 0

R^1 が 3 - クロロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 5 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

20

【 0 1 3 3 】

表 2 1

R^1 が 4 - クロロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 5 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 3 4 】

表 2 2

R^1 が 4 - メトキシベンジルであり、 $n = 1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が 5 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

30

【 0 1 3 5 】

表 2 3

R^1 が 4 - (2 - (モルホリン - 4 イル) エトキシ) ベンジルであり、 $n = 1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が 5 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 3 6 】

表 2 4

R^1 が 4 - (モルホリン - 4 - イル) メチル) ベンジルであり、 $n = 1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が 5 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

40

【 0 1 3 7 】

表 2 5

R^1 がベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 6 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 3 8 】

表 2 6

R^1 が 3 - フルオロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 6 - F であり、および各場合にお

50

ける化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 3 9 】

表 2 7

R^1 が 4 - フルオロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 6 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 4 0 】

表 2 8

R^1 が 3 - クロロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 6 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

10

【 0 1 4 1 】

表 2 9

R^1 が 4 - クロロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 6 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 4 2 】

表 3 0

R^1 が 4 - メトキシベンジルであり、 $n = 1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が 6 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

20

【 0 1 4 3 】

表 3 1

R^1 が 4 - (2 - (モルホリン - 4 イル) エトキシ) ベンジルであり、 $n = 1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が 6 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 4 4 】

表 3 2

R^1 が 4 - (モルホリン - 4 イル) メチル) ベンジルであり、 $n = 1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が 6 - F であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

30

【 0 1 4 5 】

表 3 3

R^1 がベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 4 - Cl であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 4 6 】

表 3 4

R^1 が 3 - フルオロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 4 - Cl であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

40

【 0 1 4 7 】

表 3 5

R^1 が 4 - フルオロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 4 - Cl であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 4 8 】

表 3 6

R^1 が 3 - クロロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 4 - Cl であり、および各場合にお

50

ける化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【0149】

表 37

R^1 が 4 - クロロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 4 - C1 であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【0150】

表 38

R^1 が 4 - メトキシベンジルであり、 $n = 1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が 4 - C1 であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

10

【0151】

表 39

R^1 が 4 - (2 - (モルホリン - 4 イル) エトキシ) ベンジルであり、 $n = 1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が 4 - C1 であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【0152】

表 40

R^1 が 4 - (モルホリン - 4 イル) メチル) ベンジルであり、 $n = 1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が 4 - C1 であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

20

【0153】

表 41

R^1 がベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 5 - C1 であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【0154】

表 42

R^1 が 3 - フルオロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 5 - C1 であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

30

【0155】

表 43

R^1 が 4 - フルオロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 5 - C1 であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【0156】

表 44

R^1 が 3 - クロロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 5 - C1 であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

40

【0157】

表 45

R^1 が 4 - クロロ - ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が 5 - C1 であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【0158】

表 46

R^1 が 4 - メトキシベンジルであり、 $n = 1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が 5 - C1 であり、お

50

よび各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表Aの1行に対応する、式IおよびI-Hの化合物。

【0159】

表47

R^1 が4-(2-(モルホリン-4イル)エトキシ)ベンジルであり、 $n=1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が5-Clであり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表Aの1行に対応する、式IおよびI-Hの化合物。

【0160】

表48

R^1 が4-(モルホリン-4イル)メチル)ベンジルであり、 $n=1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が5-Clであり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表Aの1行に対応する、式IおよびI-Hの化合物。 10

【0161】

表49

R^1 がベンジルであり、 $(R^4)_n$ が6-Clであり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表Aの1行に対応する、式IおよびI-Hの化合物。

【0162】

表50

R^1 が3-フルオロ-ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が6-Clであり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表Aの1行に対応する、式IおよびI-Hの化合物。 20

【0163】

表51

R^1 が4-フルオロ-ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が6-Clであり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表Aの1行に対応する、式IおよびI-Hの化合物。

【0164】

表52

R^1 が3-クロロ-ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が6-Clであり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表Aの1行に対応する、式IおよびI-Hの化合物。 30

【0165】

表53

R^1 が4-クロロ-ベンジルであり、 $(R^4)_n$ が6-Clであり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表Aの1行に対応する、式IおよびI-Hの化合物。

【0166】

表54

R^1 が4-メトキシベンジルであり、 $n=1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が6-Clであり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表Aの1行に対応する、式IおよびI-Hの化合物。 40

【0167】

表55

R^1 が4-(2-(モルホリン-4イル)エトキシ)ベンジルであり、 $n=1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ が6-Clであり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表Aの1行に対応する、式IおよびI-Hの化合物。

【0168】

表56

R^1 が4-(モルホリン-4イル)メチル)ベンジルであり、 $n=1$ 、即ち、 $(R^4)_n$ 50

n が 6 - C 1 であり、および各場合における化合物についての R^2 、 R^3 、 m および R^5 の組合せが表 A の 1 行に対応する、式 I および I - H の化合物。

【 0 1 6 9 】

【 表 1 】

表 A

No.	R^2	R^3	m	R^5
A-1	フェニル	n-プロピル	0	—
A-2	2-メチルフェニル	n-プロピル	0	—
A-3	2-メトキシフェニル	n-プロピル	0	—
A-4	2-クロロフェニル	n-プロピル	0	—
A-5	2-フルオロフェニル	n-プロピル	0	—
A-6	3-メチルフェニル	n-プロピル	0	—
A-7	3-メトキシフェニル	n-プロピル	0	—
A-8	3-クロロフェニル	n-プロピル	0	—
A-9	3-フルオロフェニル	n-プロピル	0	—
A-10	4-メチルフェニル	n-プロピル	0	—
A-11	4-メトキシフェニル	n-プロピル	0	—
A-12	4-クロロフェニル	n-プロピル	0	—
A-13	4-フルオロフェニル	n-プロピル	0	—
A-14	2, 4-ジフルオロフェニル	n-プロピル	0	—
A-15	2, 6-ジフルオロフェニル	n-プロピル	0	—
A-16	3, 5-ジフルオロフェニル	n-プロピル	0	—
A-17	2, 4-ジクロロフェニル	n-プロピル	0	—
A-18	2, 6-ジクロロフェニル	n-プロピル	0	—
A-19	3, 5-ジクロロフェニル	n-プロピル	0	—
A-20	2-クロロ-4-フルオロフェニル	n-プロピル	0	—
A-21	ヒリシソ-2-イル	n-プロピル	0	—
A-22	ヒリシソ-4-イル	n-プロピル	0	—
A-23	チエン-2-イル	n-プロピル	0	—
A-24	3-トリフルオロメチルフェニル	n-プロピル	0	—
A-25	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	n-プロピル	0	—
A-26	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	n-プロピル	0	—
A-27	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	n-プロピル	0	—
A-28	フェニル	アリル	0	—
A-29	2-メチルフェニル	アリル	0	—
A-30	2-メトキシフェニル	アリル	0	—
A-31	2-クロロフェニル	アリル	0	—
A-32	2-フルオロフェニル	アリル	0	—
A-33	3-メチルフェニル	アリル	0	—
A-34	3-メトキシフェニル	アリル	0	—
A-35	3-クロロフェニル	アリル	0	—
A-36	3-フルオロフェニル	アリル	0	—

10

20

30

40

A-37	4-メチルフェニル	アリル	0	—
A-38	4-メトキシフェニル	アリル	0	—
A-39	4-クロロフェニル	アリル	0	—
A-40	4-フルオロフェニル	アリル	0	—
A-41	2, 4-ジフルオロフェニル	アリル	0	—
A-42	2, 6-ジフルオロフェニル	アリル	0	—
A-43	3, 5-ジフルオロフェニル	アリル	0	—
A-44	2, 4-ジクロロフェニル	アリル	0	—
A-45	2, 6-ジクロロフェニル	アリル	0	—
A-46	3, 5-ジクロロフェニル	アリル	0	—
A-47	2-クロロ-4-フルオロフェニル	アリル	0	—
A-48	ヒ° リシン-2-イル	アリル	0	—
A-49	ヒ° リシン-4-イル	アリル	0	—
A-50	チエン-2-イル	アリル	0	—
A-51	3-トリフルオロメチルフェニル	アリル	0	—
A-52	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	アリル	0	—
A-53	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	アリル	0	—
A-54	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	アリル	0	—
A-55	フェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-56	2-メチルフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-57	2-メトキシフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-58	2-クロロフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-59	2-フルオロフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-60	3-メチルフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-61	3-メトキシフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-62	3-クロロフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-63	3-フルオロフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-64	4-メチルフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-65	4-メトキシフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-66	4-クロロフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-67	4-フルオロフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-68	2, 4-ジフルオロフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-69	2, 6-ジフルオロフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-70	3, 5-ジフルオロフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-71	2, 4-ジクロロフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-72	2, 6-ジクロロフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-73	3, 5-ジクロロフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—
A-74	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロフ°ロピ°ル	0	—

10

20

30

40

A-75	ヒ°リジ°ン-2-イル	シクロプ°ロヒ°ル	0	—
A-76	ヒ°リジ°ン-4-イル	シクロプ°ロヒ°ル	0	—
A-77	チエン-2-イル	シクロプ°ロヒ°ル	0	—
A-78	フェニル	シクロプ°チル	0	—
A-79	2-メチルフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-80	2-メトキシフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-81	2-クロロフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-82	2-フルオロフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-83	3-メチルフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-84	3-メトキシフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-85	3-クロロフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-86	3-フルオロフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-87	4-メチルフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-88	4-メトキシフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-89	4-クロロフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-90	4-フルオロフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-91	2, 4-ジ°フルオロフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-92	2, 6-ジ°フルオロフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-93	3, 5-ジ°フルオロフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-94	2, 4-ジ°クロロフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-95	2, 6-ジ°クロロフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-96	3, 5-ジ°クロロフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-97	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-98	ヒ°リジ°ン-2-イル	シクロプ°チル	0	—
A-99	ヒ°リジ°ン-4-イル	シクロプ°チル	0	—
A-100	チエン-2-イル	シクロプ°チル	0	—
A-101	3-トリフルオロメチルフェニル	シクロプ°チル	0	—
A-102	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプ°チル	0	—
A-103	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	シクロプ°チル	0	—
A-104	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプ°チル	0	—
A-105	フェニル	シクロプ°ロヒ°ルメチル	0	—
A-106	2-メチルフェニル	シクロプ°ロヒ°ルメチル	0	—
A-107	2-メトキシフェニル	シクロプ°ロヒ°ルメチル	0	—
A-108	2-クロロフェニル	シクロプ°ロヒ°ルメチル	0	—
A-109	2-フルオロフェニル	シクロプ°ロヒ°ルメチル	0	—
A-110	3-メチルフェニル	シクロプ°ロヒ°ルメチル	0	—
A-111	3-メトキシフェニル	シクロプ°ロヒ°ルメチル	0	—
A-112	3-クロロフェニル	シクロプ°ロヒ°ルメチル	0	—

10

20

30

40

A-113	3-フルオロフェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-114	4-メチルフェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-115	4-メトキシフェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-116	4-クロロフェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-117	4-フルオロフェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-118	2, 4-ジフルオロフェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-119	2, 6-ジフルオロフェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-120	3, 5-ジフルオロフェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-121	2, 4-ジクロロフェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-122	2, 6-ジクロロフェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-123	3, 5-ジクロロフェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-124	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-125	ヒリシソ-2-イル	シクロプロピルメチル	0	—
A-126	ヒリシソ-4-イル	シクロプロピルメチル	0	—
A-127	チエン-2-イル	シクロプロピルメチル	0	—
A-128	3-トリフルオロメチルフェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-129	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-130	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-131	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプロピルメチル	0	—
A-132	フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-133	2-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-134	2-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-135	2-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-136	2-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-137	3-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-138	3-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-139	3-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-140	3-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-141	4-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-142	4-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-143	4-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-144	4-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-145	2, 4-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-146	2, 6-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-147	3, 5-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-148	2, 4-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-149	2, 6-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-150	3, 5-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—

10

20

30

40

A-151	2-クロロ-4-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-152	ヒロリジン-2-イル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-153	ヒロリジン-4-イル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-154	チエン-2-イル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-155	3-トリフルオロメチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-156	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-157	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-158	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	0	—
A-159	フェニル	ヘンジール	0	—
A-160	2-メチルフェニル	ヘンジール	0	—
A-161	2-メトキシフェニル	ヘンジール	0	—
A-162	2-クロロフェニル	ヘンジール	0	—
A-163	2-フルオロフェニル	ヘンジール	0	—
A-164	3-メチルフェニル	ヘンジール	0	—
A-165	3-メトキシフェニル	ヘンジール	0	—
A-166	3-クロロフェニル	ヘンジール	0	—
A-167	3-フルオロフェニル	ヘンジール	0	—
A-168	4-メチルフェニル	ヘンジール	0	—
A-169	4-メトキシフェニル	ヘンジール	0	—
A-170	4-クロロフェニル	ヘンジール	0	—
A-171	4-フルオロフェニル	ヘンジール	0	—
A-172	2, 4-ジフルオロフェニル	ヘンジール	0	—
A-173	2, 6-ジフルオロフェニル	ヘンジール	0	—
A-174	3, 5-ジフルオロフェニル	ヘンジール	0	—
A-175	2, 4-ジクロロフェニル	ヘンジール	0	—
A-176	2, 6-ジクロロフェニル	ヘンジール	0	—
A-177	3, 5-ジクロロフェニル	ヘンジール	0	—
A-178	2-クロロ-4-フルオロフェニル	ヘンジール	0	—
A-179	ヒロリジン-2-イル	ヘンジール	0	—
A-180	ヒロリジン-4-イル	ヘンジール	0	—
A-181	チエン-2-イル	ヘンジール	0	—
A-182	3-トリフルオロメチルフェニル	ヘンジール	0	—
A-183	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	ヘンジール	0	—
A-184	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	ヘンジール	0	—
A-185	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	ヘンジール	0	—
A-186	フェニル	2-フェニル-エチル	0	—
A-187	2-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	0	—

10

20

30

40

A-188	2-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-189	2-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-190	2-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-191	3-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-192	3-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-193	3-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-194	3-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-195	4-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-196	4-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-197	4-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-198	4-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-199	2, 4-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-200	2, 6-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-201	3, 5-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-202	2, 4-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-203	2, 6-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-204	3, 5-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-205	2-クロロ-4-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-206	ヒ° リジン-2-イル	2-フェニル-エチル	0	-
A-207	ヒ° リジン-4-イル	2-フェニル-エチル	0	-
A-208	チエン-2-イル	2-フェニル-エチル	0	-
A-209	3-トリフルオロメチルフェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-210	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-211	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-212	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	2-フェニル-エチル	0	-
A-213	フェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	0	-
A-214	2-メチルフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	0	-
A-215	2-メトキシフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	0	-
A-216	2-クロロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	0	-
A-217	2-フルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	0	-
A-218	3-メチルフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	0	-
A-219	3-メトキシフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	0	-
A-220	3-クロロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	0	-
A-221	3-フルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	0	-
A-222	4-メチルフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	0	-
A-223	4-メトキシフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	0	-
A-224	4-クロロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	0	-
A-225	4-フルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	0	-

10

20

30

40

A-226	2, 4-ジフルオロフェニル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-227	2, 6-ジフルオロフェニル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-228	3, 5-ジフルオロフェニル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-229	2, 4-ジクロロフェニル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-230	2, 6-ジクロロフェニル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-231	3, 5-ジクロロフェニル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-232	2-クロロ-4-フルオロフェニル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-233	ビリジン-2-イル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-234	ビリジン-4-イル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-235	チエノ-2-イル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-236	フェニル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-237	3-トリフルオロメチルフェニル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-238	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-239	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-240	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	ビリジン-2-イル-メチル	0	-
A-241	2-メチルフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-242	2-メトキシフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-243	2-クロロフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-244	2-フルオロフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-245	3-メチルフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-246	3-メトキシフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-247	3-クロロフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-248	3-フルオロフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-249	4-メチルフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-250	4-メトキシフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-251	4-クロロフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-252	4-フルオロフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-253	2, 4-ジフルオロフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-254	2, 6-ジフルオロフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-255	3, 5-ジフルオロフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-256	2, 4-ジクロロフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-257	2, 6-ジクロロフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-258	3, 5-ジクロロフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-259	2-クロロ-4-フルオロフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-260	ビリジン-2-イル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-261	ビリジン-4-イル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-262	チエノ-2-イル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-
A-263	3-トリフルオロメチルフェニル	2-(ビリジン-2-イル)-エチル	0	-

10

20

30

40

A-264	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	0	-
A-265	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	0	-
A-266	4-(モルホリン 4-イル)フェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	0	-
A-267	フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-268	2-メチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-269	2-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-270	2-クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-271	2-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-272	3-メチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-273	3-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-274	3-クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-275	3-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-276	4-メチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-277	4-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-278	4-クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-279	4-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-280	2, 4-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-281	2, 6-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-282	3, 5-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-283	2, 4-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-284	2, 6-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-285	3, 5-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-286	2-クロロ-4-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-287	ヒ°リジ°ン-2 イル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-288	ヒ°リジ°ン-4 イル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-289	チエン-2-イル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-290	3-トリフルオロメチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-291	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-292	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-293	4-(モルホリン 4-イル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2 イル)-フ°ロヒ°ル	0	-
A-294	フェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	0	-
A-295	2-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	0	-
A-296	2-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	0	-
A-297	2-クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	0	-
A-298	2-フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	0	-
A-299	3-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	0	-
A-300	3-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	0	-

10

20

30

40

A-301	3-クロロフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-302	3-フルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-303	4-メチルフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-304	4-メトキシフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-305	4-クロロフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-306	4-フルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-307	2, 4-ジフルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-308	2, 6-ジフルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-309	3, 5-ジフルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-310	2, 4-ジクロロフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-311	2, 6-ジクロロフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-312	3, 5-ジクロロフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-313	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-314	ヒ°リジン-2-イル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-315	ヒ°リジン-4-イル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-316	チエン-2-イル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-317	3-トリフルオロメチルフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-318	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-319	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-320	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	0	-
A-321	フェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-322	2-メチルフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-323	2-メトキシフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-324	2-クロロフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-325	2-フルオロフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-326	3-メチルフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-327	3-メトキシフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-328	3-クロロフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-329	3-フルオロフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-330	4-メチルフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-331	4-メトキシフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-332	4-クロロフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-333	4-フルオロフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-334	2, 4-ジフルオロフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-335	2, 6-ジフルオロフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-336	3, 5-ジフルオロフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-337	2, 4-ジクロロフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-338	2, 6-ジクロロフェニル	1H-ヘンゾ イミダゾール-2-イルメチル	0	-

10

20

30

40

A-339	3, 5-ジクロロフェニル	1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-340	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-341	ヒリシソ-2-イル	1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-342	ヒリシソ-4-イル	1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-343	チエン-2-イル	1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-344	3-トリフルオロメチルフェニル	1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-345	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-346	4-(モルホリソ-4-イルメチル)フェニル	1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-347	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル	0	-
A-348	フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-349	2-メチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-350	2-メトキシフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-351	2-クロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-352	2-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-353	3-メチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-354	3-メトキシフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-355	3-クロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-356	3-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-357	4-メチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-358	4-メトキシフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-359	4-クロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-360	4-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-361	2, 4-ジフルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-362	2, 6-ジフルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-363	3, 5-ジフルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-364	2, 4-ジクロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-365	2, 6-ジクロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-366	3, 5-ジクロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-367	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-368	ヒリシソ-2-イル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-369	ヒリシソ-4-イル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-370	チエン-2-イル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-371	3-トリフルオロメチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-372	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-373	4-(モルホリソ-4-イルメチル)フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-374	4-(モルホリソ-イル)フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-375	フェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-

10

20

30

40

A-376	2-メチルフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-377	2-メトキシフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-378	2-クロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-379	2-フルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-380	3-メチルフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-381	3-メトキシフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-382	3-クロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-383	3-フルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-384	4-メチルフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-385	4-メトキシフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-386	4-クロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-387	4-フルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-388	2, 4-ジフルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-389	2, 6-ジフルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-390	3, 5-ジフルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-391	2, 4-ジクロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-392	2, 6-ジクロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-393	3, 5-ジクロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-394	2-クロロ-4-フルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-395	ヒ° リシ°ン-2-イル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-396	ヒ° リシ°ン-4-イル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-397	チエン-2-イル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-398	3-トリフルオロメチルフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-399	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-400	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル)	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-401	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	0	-
A-402	フェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-403	2-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-404	2-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-405	2-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-406	2-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-407	3-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-408	3-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-409	3-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-410	3-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-411	4-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-412	4-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-413	4-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	0	-

10

20

30

40

A-414	4-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-415	2, 4-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-416	2, 6-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-417	3, 5-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-418	2, 4-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-419	2, 6-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-420	3, 5-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-421	2-クロロ-4-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-422	ヒリジン-2-イル	チアゾール-2-イル	0	-
A-423	ヒリジン-4-イル	チアゾール-2-イル	0	-
A-424	チエン-2-イル	チアゾール-2-イル	0	-
A-425	3-トリフルオロメチルフェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-426	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-427	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-428	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	チアゾール-2-イル	0	-
A-429	シクロプロピル	n-プロピル	0	-
A-430	シクロプロピル	アリル	0	-
A-431	シクロプロピル	シクロプロピル	0	-
A-432	シクロプロピル	シクロプロピル	0	-
A-433	シクロプロピル	シクロプロピルメチル	0	-
A-434	シクロプロピル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	0	-
A-435	シクロプロピル	ヘンジール	0	-
A-436	シクロプロピル	2-フェニルエチル	0	-
A-437	シクロプロピル	ヒリジン-2-イルメチル	0	-
A-438	シクロプロピル	2-(ヒリジン-2-イル)エチル	0	-
A-439	シクロプロピル	3-(ヒリジン-3-イル)エチル	0	-
A-440	シクロプロピル	1, 3-ヘンソキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-441	シクロプロピル	1H-ヘンソキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-442	シクロプロピル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	0	-
A-443	シクロプロピル	1, 3-チアゾール-2-イル	0	-
A-444	シクロプロピル	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-445	フェニル	n-プロピル	1	4-F
A-446	2-メチルフェニル	n-プロピル	1	4-F
A-447	2-メトキシフェニル	n-プロピル	1	4-F
A-448	2-クロロフェニル	n-プロピル	1	4-F
A-449	2-フルオロフェニル	n-プロピル	1	4-F
A-450	3-メチルフェニル	n-プロピル	1	4-F
A-451	3-メトキシフェニル	n-プロピル	1	4-F

10

20

30

40

A-452	3-クロロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-453	3-フルオロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-454	4-メチルフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-455	4-メトキシフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-456	4-クロロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-457	4-フルオロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-458	2, 4-ジ [°] フルオロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-459	2, 6-ジ [°] フルオロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-460	3, 5-ジ [°] フルオロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-461	2, 4-ジ [°] クロロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-462	2, 6-ジ [°] クロロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-463	3, 5-ジ [°] クロロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-464	2-クロロ-4-フルオロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-465	ヒ [°] リジ [°] ン-2-イル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-466	ヒ [°] リジ [°] ン-4-イル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-467	チエソ-2-イル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-468	3-トリフルオロメチルフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-469	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-470	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-471	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	4-F
A-472	フェニル	アリル	1	4-F
A-473	2-メチルフェニル	アリル	1	4-F
A-474	2-メトキシフェニル	アリル	1	4-F
A-475	2-クロロフェニル	アリル	1	4-F
A-476	2-フルオロフェニル	アリル	1	4-F
A-477	3-メチルフェニル	アリル	1	4-F
A-478	3-メトキシフェニル	アリル	1	4-F
A-479	3-クロロフェニル	アリル	1	4-F
A-480	3-フルオロフェニル	アリル	1	4-F
A-481	4-メチルフェニル	アリル	1	4-F
A-482	4-メトキシフェニル	アリル	1	4-F
A-483	4-クロロフェニル	アリル	1	4-F
A-484	4-フルオロフェニル	アリル	1	4-F
A-485	2, 4-ジ [°] フルオロフェニル	アリル	1	4-F
A-486	2, 6-ジ [°] フルオロフェニル	アリル	1	4-F
A-487	3, 5-ジ [°] フルオロフェニル	アリル	1	4-F
A-488	2, 4-ジ [°] クロロフェニル	アリル	1	4-F
A-489	2, 6-ジ [°] クロロフェニル	アリル	1	4-F

10

20

30

40

A-490	3, 5-ジクロロフェニル	アリル	1	4-F
A-491	2-クロロ-4-フルオロフェニル	アリル	1	4-F
A-492	ヒリシソ-2-イル	アリル	1	4-F
A-493	ヒリシソ-4-イル	アリル	1	4-F
A-494	チエン-2-イル	アリル	1	4-F
A-495	3-トリフルオロメチルフェニル	アリル	1	4-F
A-496	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	アリル	1	4-F
A-497	4-(モルホリソ-4-イルメチル)フェニル	アリル	1	4-F
A-498	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	アリル	1	4-F
A-499	フェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-500	2-メチルフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-501	2-メトキシフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-502	2-クロロフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-503	2-フルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-504	3-メチルフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-505	3-メトキシフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-506	3-クロロフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-507	3-フルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-508	4-メチルフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-509	4-メトキシフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-510	4-クロロフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-511	4-フルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-512	2, 4-ジフルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-513	2, 6-ジフルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-514	3, 5-ジフルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-515	2, 4-ジクロロフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-516	2, 6-ジクロロフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-517	3, 5-ジクロロフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-518	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-519	ヒリシソ-2-イル	シクロプロピル	1	4-F
A-520	ヒリシソ-4-イル	シクロプロピル	1	4-F
A-521	チエン-2-イル	シクロプロピル	1	4-F
A-522	3-トリフルオロメチルフェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-523	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-524	4-(モルホリソ-4-イルメチル)フェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-525	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	シクロプロピル	1	4-F
A-526	フェニル	シクロプロピル	1	4-F

10

20

30

40

A-527	2-メチルフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-528	2-メトキシフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-529	2-クロロフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-530	2-フルオロフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-531	3-メチルフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-532	3-メトキシフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-533	3-クロロフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-534	3-フルオロフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-535	4-メチルフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-536	4-メトキシフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-537	4-クロロフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-538	4-フルオロフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-539	2, 4-ジフルオロフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-540	2, 6-ジフルオロフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-541	3, 5-ジフルオロフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-542	2, 4-ジクロロフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-543	2, 6-ジクロロフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-544	3, 5-ジクロロフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-545	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-546	ヒリジン-2-イル	シクロブチル	1	4-F
A-547	ヒリジン-4-イル	シクロブチル	1	4-F
A-548	チエン-2-イル	シクロブチル	1	4-F
A-549	3-トリフルオロメチルフェニル	シクロブチル	1	4-F
A-550	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロブチル	1	4-F
A-551	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	シクロブチル	1	4-F
A-552	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロブチル	1	4-F
A-553	フェニル	シクロブチルメチル	1	4-F
A-554	2-メチルフェニル	シクロブチルメチル	1	4-F
A-555	2-メトキシフェニル	シクロブチルメチル	1	4-F
A-556	2-クロロフェニル	シクロブチルメチル	1	4-F
A-557	2-フルオロフェニル	シクロブチルメチル	1	4-F
A-558	3-メチルフェニル	シクロブチルメチル	1	4-F
A-559	3-メトキシフェニル	シクロブチルメチル	1	4-F
A-560	3-クロロフェニル	シクロブチルメチル	1	4-F
A-561	3-フルオロフェニル	シクロブチルメチル	1	4-F
A-562	4-メチルフェニル	シクロブチルメチル	1	4-F
A-563	4-メトキシフェニル	シクロブチルメチル	1	4-F
A-564	4-クロロフェニル	シクロブチルメチル	1	4-F

10

20

30

40

A-565	4-フルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-566	2, 4-ジフルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-567	2, 6-ジフルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-568	3, 5-ジフルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-569	2, 4-ジクロロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-570	2, 6-ジクロロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-571	3, 5-ジクロロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-572	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-573	ヒリシソ-2-イル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-574	ヒリシソ-4-イル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-575	チエン-2-イル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-576	3-トリフロロメチルフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-577	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-578	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-579	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-580	フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-581	2-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-582	2-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-583	2-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-584	2-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-585	3-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-586	3-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-587	3-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-588	3-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-589	4-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-590	4-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-591	4-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-592	4-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-593	2, 4-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-594	2, 6-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-595	3, 5-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-596	2, 4-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-597	2, 6-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-598	3, 5-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-599	2-クロロ-4-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-600	ヒリシソ-2-イル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-601	ヒリシソ-4-イル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-602	チエン-2-イル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F

10

20

30

40

A-603	3-トリフルオロメチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-604	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-605	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-606	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	4-F
A-607	フェニル	ベンジル	1	4-F
A-608	2-メチルフェニル	ベンジル	1	4-F
A-609	2-メトキシフェニル	ベンジル	1	4-F
A-610	2-クロロフェニル	ベンジル	1	4-F
A-611	2-フルオロフェニル	ベンジル	1	4-F
A-612	3-メチルフェニル	ベンジル	1	4-F
A-613	3-メトキシフェニル	ベンジル	1	4-F
A-614	3-クロロフェニル	ベンジル	1	4-F
A-615	3-フルオロフェニル	ベンジル	1	4-F
A-616	4-メチルフェニル	ベンジル	1	4-F
A-617	4-メトキシフェニル	ベンジル	1	4-F
A-618	4-クロロフェニル	ベンジル	1	4-F
A-619	4-フルオロフェニル	ベンジル	1	4-F
A-620	2,4-ジフルオロフェニル	ベンジル	1	4-F
A-621	2,6-ジフルオロフェニル	ベンジル	1	4-F
A-622	3,5-ジフルオロフェニル	ベンジル	1	4-F
A-623	2,4-ジクロロフェニル	ベンジル	1	4-F
A-624	2,6-ジクロロフェニル	ベンジル	1	4-F
A-625	3,5-ジクロロフェニル	ベンジル	1	4-F
A-626	2-クロロ-4-フルオロフェニル	ベンジル	1	4-F
A-627	ピリジン-2-イル	ベンジル	1	4-F
A-628	ピリジン-4-イル	ベンジル	1	4-F
A-629	チエン-2-イル	ベンジル	1	4-F
A-630	3-トリフルオロメチルフェニル	ベンジル	1	4-F
A-631	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	ベンジル	1	4-F
A-632	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	ベンジル	1	4-F
A-633	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	ベンジル	1	4-F
A-634	フェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-635	2-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-636	2-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-637	2-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-638	2-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-639	3-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F

10

20

30

40

A-640	3-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-641	3-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-642	3-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-643	4-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-644	4-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-645	4-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-646	4-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-647	2, 4-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-648	2, 6-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-649	3, 5-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-650	2, 4-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-651	2, 6-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-652	3, 5-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-653	2-クロロ-4-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-654	ヒ° リジン-2-イル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-655	ヒ° リジン-4-イル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-656	チエン-2-イル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-657	3-トリフルオロメチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-658	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-659	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-660	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	2-フェニル-エチル	1	4-F
A-661	フェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-662	2-メチルフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-663	2-メトキシフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-664	2-クロロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-665	2-フルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-666	3-メチルフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-667	3-メトキシフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-668	3-クロロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-669	3-フルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-670	4-メチルフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-671	4-メトキシフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-672	4-クロロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-673	4-フルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-674	2, 4-ジフルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-675	2, 6-ジフルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-676	3, 5-ジフルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F
A-677	2, 4-ジクロロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	4-F

10

20

30

40

A-678	2, 6-ジクロロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	4-F
A-679	3, 5-ジクロロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	4-F
A-680	2-クロロ-4-フルオロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	4-F
A-681	ヒ° リジ° ソー-2-イル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	4-F
A-682	ヒ° リジ° ソー-4-イル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	4-F
A-683	チエソ-2-イル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	4-F
A-684	フェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	4-F
A-685	3-トリフルオロメチルフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	4-F
A-686	3-(モルホリン-4-イル) フェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	4-F
A-687	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	4-F
A-688	4-(モルホリン-4-イル) フェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	4-F
A-689	2-メチルフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-690	2-メトキシフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-691	2-クロロフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-692	2-フルオロフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-693	3-メチルフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-694	3-メトキシフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-695	3-クロロフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-696	3-フルオロフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-697	4-メチルフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-698	4-メトキシフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-699	4-クロロフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-700	4-フルオロフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-701	2, 4-ジフルオロフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-702	2, 6-ジフルオロフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-703	3, 5-ジフルオロフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-704	2, 4-ジクロロフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-705	2, 6-ジクロロフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-706	3, 5-ジクロロフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-707	2-クロロ-4-フルオロフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-708	ヒ° リジ° ソー-2-イル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-709	ヒ° リジ° ソー-4-イル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-710	チエソ-2-イル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-711	3-トリフルオロメチルフェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-712	3-(モルホリン-4-イル) フェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-713	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F
A-714	4-(モルホリン-4-イル) フェニル	2-(ヒ° リジ° ソー-2-イル)-エチル	1	4-F

10

20

30

40

A-715	フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-716	2-メチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-717	2-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-718	2-クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-719	2-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-720	3-メチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-721	3-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-722	3-クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-723	3-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-724	4-メチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-725	4-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-726	4-クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-727	4-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-728	2, 4-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-729	2, 6-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-730	3, 5-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-731	2, 4-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-732	2, 6-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-733	3, 5-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-734	2-クロロ-4-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-735	ヒ°リジ°ン-2-イル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-736	ヒ°リジ°ン-4-イル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-737	チエン-2-イル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-738	3-トリフルオロメチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-739	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-740	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-741	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2イル)-フ°ロヒ°ル	1	4-F
A-742	フェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-743	2-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-744	2-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-745	2-クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-746	2-フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-747	3-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-748	3-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-749	3-クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-750	3-フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-751	4-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-752	4-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-F

10

20

30

40

A-753	4-クロロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-754	4-フルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-755	2, 4-ジ ^o フルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-756	2, 6-ジ ^o フルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-757	3, 5-ジ ^o フルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-758	2, 4-ジ ^o クロロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-759	2, 6-ジ ^o クロロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-760	3, 5-ジ ^o クロロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-761	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-762	ヒ ^o リジ ^o ン-2-イル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-763	ヒ ^o リジ ^o ン-4-イル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-764	チエン-2-イル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-765	3-トリフルオロメチルフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-766	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-767	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-768	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	4-F
A-769	フェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-770	2-メチルフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-771	2-メトキシフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-772	2-クロロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-773	2-フルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-774	3-メチルフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-775	3-メトキシフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-776	3-クロロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-777	3-フルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-778	4-メチルフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-779	4-メトキシフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-780	4-クロロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-781	4-フルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-782	2, 4-ジ ^o フルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-783	2, 6-ジ ^o フルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-784	3, 5-ジ ^o フルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-785	2, 4-ジ ^o クロロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-786	2, 6-ジ ^o クロロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-787	3, 5-ジ ^o クロロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-788	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-789	ヒ ^o リジ ^o ン-2-イル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F
A-790	ヒ ^o リジ ^o ン-4-イル	1H-ベンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	4-F

10

20

30

40

A-791	チエン-2-イル	1H-ベンゾ ^{イミダゾール} -2-イルメチル	1	4-F
A-792	3-トリフルオロメチルフェニル	1H-ベンゾ ^{イミダゾール} -2-イルメチル	1	4-F
A-793	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	1H-ベンゾ ^{イミダゾール} -2-イルメチル	1	4-F
A-794	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	1H-ベンゾ ^{イミダゾール} -2-イルメチル	1	4-F
A-795	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	1H-ベンゾ ^{イミダゾール} -2-イルメチル	1	4-F
A-796	フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-797	2-メチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-798	2-メトキシフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-799	2-クロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-800	2-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-801	3-メチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-802	3-メトキシフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-803	3-クロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-804	3-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-805	4-メチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-806	4-メトキシフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-807	4-クロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-808	4-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-809	2, 4-ジフルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-810	2, 6-ジフルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-811	3, 5-ジフルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-812	2, 4-ジクロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-813	2, 6-ジクロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-814	3, 5-ジクロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-815	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-816	ピリジン-2-イル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-817	ピリジン-4-イル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-818	チエン-2-イル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-819	3-トリフルオロメチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-820	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-821	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-822	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-823	フェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-824	2-メチルフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-825	2-メトキシフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-826	2-クロロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-827	2-フルオロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F

10

20

30

40

A-828	3-メチルフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-829	3-メトキシフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-830	3-クロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-831	3-フルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-832	4-メチルフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-833	4-メトキシフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-834	4-クロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-835	4-フルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-836	2, 4-ジフルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-837	2, 6-ジフルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-838	3, 5-ジフルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-839	2, 4-ジクロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-840	2, 6-ジクロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-841	3, 5-ジクロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-842	2-クロロ-4-フルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-843	ピリジン-2-イル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-844	ピリジン-4-イル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-845	チエソ-2-イル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-846	3-トリフルオロメチルフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-847	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-848	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-849	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-F
A-850	フェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-851	2-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-852	2-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-853	2-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-854	2-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-855	3-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-856	3-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-857	3-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-858	3-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-859	4-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-860	4-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-861	4-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-862	4-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-863	2, 4-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-864	2, 6-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-865	3, 5-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F

10

20

30

40

A-866	2, 4-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-867	2, 6-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-868	3, 5-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-869	2-クロロ-4-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-870	ピリジン-2-イル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-871	ピリジン-4-イル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-872	チエン-2-イル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-873	3-トリフルオロメチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-874	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-875	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-876	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	チアゾール-2-イル	1	4-F
A-877	シクロプロピル	n-プロピル	1	4-F
A-878	シクロプロピル	アリル	1	4-F
A-879	シクロプロピル	シクロプロピル	1	4-F
A-880	シクロプロピル	シクロブチル	1	4-F
A-881	シクロプロピル	シクロプロピルメチル	1	4-F
A-882	シクロプロピル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-F
A-883	シクロプロピル	ベンジル	1	4-F
A-884	シクロプロピル	2-フェニルエチル	1	4-F
A-885	シクロプロピル	ピリジン-2-イルメチル	1	4-F
A-886	シクロプロピル	2-(ピリジン-2-イル)エチル	1	4-F
A-887	シクロプロピル	3-(ピリジン-3-イル)エチル	1	4-F
A-888	シクロプロピル	1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-889	シクロプロピル	シクロプロピル 1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-890	シクロプロピル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-F
A-891	シクロプロピル	1, 3-チアゾール-2-イル	1	4-F
A-892	シクロプロピル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-893	フェニル	n-プロピル	1	5-F
A-894	2-メチルフェニル	n-プロピル	1	5-F
A-895	2-メトキシフェニル	n-プロピル	1	5-F
A-896	2-クロロフェニル	n-プロピル	1	5-F
A-897	2-フルオロフェニル	n-プロピル	1	5-F
A-898	3-メチルフェニル	n-プロピル	1	5-F
A-899	3-メトキシフェニル	n-プロピル	1	5-F
A-900	3-クロロフェニル	n-プロピル	1	5-F
A-901	3-フルオロフェニル	n-プロピル	1	5-F
A-902	4-メチルフェニル	n-プロピル	1	5-F

10

20

30

40

A-903	4-メトキシフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-904	4-クロロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-905	4-フルオロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-906	2, 4-ジ [°] フルオロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-907	2, 6-ジ [°] フルオロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-908	3, 5-ジ [°] フルオロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-909	2, 4-ジ [°] クロロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-910	2, 6-ジ [°] クロロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-911	3, 5-ジ [°] クロロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-912	2-クロロ-4-フルオロフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-913	ヒ [°] リジ [°] ン-2-イル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-914	ヒ [°] リジ [°] ン-4-イル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-915	チエソ-2-イル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-916	3-トリフルオロメチルフェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-917	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-918	4-(モルホリソ-4-イルメチル) フェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-919	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	n-ブ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-920	フェニル	アリル	1	5-F
A-921	2-メチルフェニル	アリル	1	5-F
A-922	2-メトキシフェニル	アリル	1	5-F
A-923	2-クロロフェニル	アリル	1	5-F
A-924	2-フルオロフェニル	アリル	1	5-F
A-925	3-メチルフェニル	アリル	1	5-F
A-926	3-メトキシフェニル	アリル	1	5-F
A-927	3-クロロフェニル	アリル	1	5-F
A-928	3-フルオロフェニル	アリル	1	5-F
A-929	4-メチルフェニル	アリル	1	5-F
A-930	4-メトキシフェニル	アリル	1	5-F
A-931	4-クロロフェニル	アリル	1	5-F
A-932	4-フルオロフェニル	アリル	1	5-F
A-933	2, 4-ジ [°] フルオロフェニル	アリル	1	5-F
A-934	2, 6-ジ [°] フルオロフェニル	アリル	1	5-F
A-935	3, 5-ジ [°] フルオロフェニル	アリル	1	5-F
A-936	2, 4-ジ [°] クロロフェニル	アリル	1	5-F
A-937	2, 6-ジ [°] クロロフェニル	アリル	1	5-F
A-938	3, 5-ジ [°] クロロフェニル	アリル	1	5-F
A-939	2-クロロ-4-フルオロフェニル	アリル	1	5-F
A-940	ヒ [°] リジ [°] ン-2-イル	アリル	1	5-F

10

20

30

40

A-941	ヒ [°] リジ [°] ン-4-イル	アリル	1	5-F
A-942	チエン-2-イル	アリル	1	5-F
A-943	3-トリフルオロメチルフェニル	アリル	1	5-F
A-944	3-(モルホリ [°] ン-4-イル)フェニル	アリル	1	5-F
A-945	4-(モルホリ [°] ン-4-イルメチル)フェニル	アリル	1	5-F
A-946	4-(モルホリ [°] ン-4-イル)フェニル	アリル	1	5-F
A-947	フェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-948	2-メチルフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-949	2-メトキシフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-950	2-クロロフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-951	2-フルオロフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-952	3-メチルフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-953	3-メトキシフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-954	3-クロロフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-955	3-フルオロフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-956	4-メチルフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-957	4-メトキシフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-958	4-クロロフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-959	4-フルオロフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-960	2, 4-ジ [°] フルオロフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-961	2, 6-ジ [°] フルオロフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-962	3, 5-ジ [°] フルオロフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-963	2, 4-ジ [°] クロロフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-964	2, 6-ジ [°] クロロフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-965	3, 5-ジ [°] クロロフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-966	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-967	ヒ [°] リジ [°] ン-2-イル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-968	ヒ [°] リジ [°] ン-4-イル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-969	チエン-2-イル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-970	3-トリフルオロメチルフェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-971	3-(モルホリ [°] ン-4-イル)フェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-972	4-(モルホリ [°] ン-4-イルメチル)フェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-973	4-(モルホリ [°] ン-4-イル)フェニル	シクロフ [°] ロヒ [°] ル	1	5-F
A-974	フェニル	シクロフ [°] チル	1	5-F
A-975	2-メチルフェニル	シクロフ [°] チル	1	5-F
A-976	2-メトキシフェニル	シクロフ [°] チル	1	5-F
A-977	2-クロロフェニル	シクロフ [°] チル	1	5-F

10

20

30

40

A-978	2-フルオロフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-979	3-メチルフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-980	3-メトキシフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-981	3-クロロフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-982	3-フルオロフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-983	4-メチルフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-984	4-メトキシフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-985	4-クロロフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-986	4-フルオロフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-987	2, 4-ジフルオロフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-988	2, 6-ジフルオロフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-989	3, 5-ジフルオロフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-990	2, 4-ジクロロフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-991	2, 6-ジクロロフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-992	3, 5-ジクロロフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-993	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-994	ヒリシソ-2-イル	シクロブチル	1	5-F
A-995	ヒリシソ-4-イル	シクロブチル	1	5-F
A-996	チエン-2-イル	シクロブチル	1	5-F
A-997	3-トリフルオロメチルフェニル	シクロブチル	1	5-F
A-998	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	シクロブチル	1	5-F
A-999	4-(モルホリソ-4-イルメチル)フェニル	シクロブチル	1	5-F
A-1000	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	シクロブチル	1	5-F
A-1001	フェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1002	2-メチルフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1003	2-メトキシフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1004	2-クロロフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1005	2-フルオロフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1006	3-メチルフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1007	3-メトキシフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1008	3-クロロフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1009	3-フルオロフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1010	4-メチルフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1011	4-メトキシフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1012	4-メトキシフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1013	4-フルオロフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1014	2, 4-ジフルオロフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F
A-1015	2, 6-ジフルオロフェニル	シクロブチルメチル	1	5-F

10

20

30

40

A-1016	3, 5-ジフルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	5-F
A-1017	2, 4-ジクロロフェニル	シクロプロピルメチル	1	5-F
A-1018	2, 6-ジクロロフェニル	シクロプロピルメチル	1	5-F
A-1019	3, 5-ジクロロフェニル	シクロプロピルメチル	1	5-F
A-1020	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	5-F
A-1021	ヒリシソ-2-イル	シクロプロピルメチル	1	5-F
A-1022	ヒリシソ-4-イル	シクロプロピルメチル	1	5-F
A-1023	チエン-2-イル	シクロプロピルメチル	1	5-F
A-1024	3-トリフルオロメチルフェニル	シクロプロピルメチル	1	5-F
A-1025	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプロピルメチル	1	5-F
A-1026	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	シクロプロピルメチル	1	5-F
A-1027	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプロピルメチル	1	5-F
A-1028	フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1029	2-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1030	2-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1031	2-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1032	2-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1033	3-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1034	3-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1035	3-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1036	3-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1037	4-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1038	4-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1039	4-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1040	4-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1041	2, 4-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1042	2, 6-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1043	3, 5-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1044	2, 4-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1045	2, 6-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1046	3, 5-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1047	2-クロロ-4-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1048	ヒリシソ-2-イル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1049	ヒリシソ-4-イル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1050	チエン-2-イル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1051	3-トリフルオロメチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1052	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1053	4-(モルホリン-4-イルメチル)	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-F

10

20

30

40

	フェニル			
A-1054	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	3-(モルホリソ-4-イル)-プロピル	1	5-F
A-1055	フェニル	ベンジル	1	5-F
A-1056	2-メチルフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1057	2-メトキシフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1058	2-クロロフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1059	2-フルオロフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1060	3-メチルフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1061	3-メトキシフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1062	3-クロロフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1063	3-フルオロフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1064	4-メチルフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1065	4-メトキシフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1066	4-クロロフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1067	4-フルオロフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1068	2, 4-ジフルオロフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1069	2, 6-ジフルオロフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1070	3, 5-ジフルオロフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1071	2, 4-ジクロロフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1072	2, 6-ジクロロフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1073	3, 5-ジクロロフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1074	2-クロロ-4-フルオロフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1075	ピリジン-2-イル	ベンジル	1	5-F
A-1076	ピリジン-4-イル	ベンジル	1	5-F
A-1077	チエン-2-イル	ベンジル	1	5-F
A-1078	3-トリフルオロメチルフェニル	ベンジル	1	5-F
A-1079	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	ベンジル	1	5-F
A-1080	4-(モルホリソ-4-イルメチル)フェニル	ベンジル	1	5-F
A-1081	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	ベンジル	1	5-F
A-1082	フェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1083	2-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1084	2-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1085	2-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1086	2-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1087	3-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1088	3-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1089	3-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1090	3-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F

10

20

30

40

A-1091	4-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1092	4-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1093	4-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1094	4-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1095	2, 4-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1096	2, 6-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1097	3, 5-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1098	2, 4-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1099	2, 6-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1100	3, 5-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1101	2-クロロ-4-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1102	ヒ° リジン-2-イル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1103	ヒ° リジン-4-イル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1104	チエン-2-イル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1105	3-トリフルオロメチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1106	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1107	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1108	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	2-フェニル-エチル	1	5-F
A-1109	フェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1110	2-メチルフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1111	2-メトキシフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1112	2-クロロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1113	2-フルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1114	3-メチルフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1115	3-メトキシフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1116	3-クロロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1117	3-フルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1118	4-メチルフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1119	4-メトキシフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1120	4-クロロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1121	4-フルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1122	2, 4-ジフルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1123	2, 6-ジフルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1124	3, 5-ジフルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1125	2, 4-ジクロロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1126	2, 6-ジクロロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1127	3, 5-ジクロロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1128	2-クロロ-4-フルオロフェニル	ヒ° リジン-2-イル-メチル	1	5-F

10

20

30

40

A-1129	ヒ°リジ°ン-2-イル	ヒ°リジ°ン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1130	ヒ°リジ°ン-4-イル	ヒ°リジ°ン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1131	チエン-2-イル	ヒ°リジ°ン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1132	フェニル	ヒ°リジ°ン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1133	3-トリフルオロメチルフェニル	ヒ°リジ°ン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1134	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	ヒ°リジ°ン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1135	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	ヒ°リジ°ン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1136	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	ヒ°リジ°ン-2-イル-メチル	1	5-F
A-1137	2-メチルフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1138	2-メトキシフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1139	2-クロロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1140	2-フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1141	3-メチルフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1142	3-メトキシフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1143	3-クロロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1144	3-フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1145	4-メチルフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1146	4-メトキシフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1147	4-クロロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1148	4-フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1149	2,4-ジ°フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1150	2,6-ジ°フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1151	3,5-ジ°フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1152	2,4-ジ°クロロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1153	2,6-ジ°クロロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1154	3,5-ジ°クロロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1155	2-クロロ-4-フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1156	ヒ°リジ°ン-2-イル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1157	ヒ°リジ°ン-4-イル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1158	チエン-2-イル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1159	3-トリフルオロメチルフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1160	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1161	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1162	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	5-F
A-1163	フェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-プロピル	1	5-F
A-1164	2-メチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-プロピル	1	5-F
A-1165	2-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-プロピル	1	5-F

10

20

30

40

A-1166	2-クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1167	2-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1168	3-メチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1169	3-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1170	3-クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1171	3-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1172	4-メチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1173	4-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1174	4-クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1175	4-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1176	2, 4-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1177	2, 6-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1178	3, 5-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1179	2, 4-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1180	2, 6-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1181	3, 5-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1182	2-クロロ-4-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1183	ヒ°リジ°ン-2-イル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1184	ヒ°リジ°ン-4-イル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1185	チエン-2-イル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1186	3-トリフルオロメチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1187	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1188	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1189	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン 2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-F
A-1190	フェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1191	2-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1192	2-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1193	2-クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1194	2-フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1195	3-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1196	3-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1197	3-クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1198	3-フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1199	4-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1200	4-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1201	4-クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1202	4-フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1203	2, 4-ジ°フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-F

10

20

30

40

A-1204	2, 6-ジフルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1205	3, 5-ジフルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1206	2, 4-ジクロロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1207	2, 6-ジクロロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1208	3, 5-ジクロロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1209	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1210	ピリジン-2-イル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1211	ピリジン-4-イル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1212	チエン-2-イル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1213	3-トリフルオロメチルフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1214	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1215	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1216	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾール-2-イル-メチル	1	5-F
A-1217	フェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1218	2-メチルフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1219	2-メトキシフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1220	2-クロロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1221	2-フルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1222	3-メチルフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1223	3-メトキシフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1224	3-クロロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1225	3-フルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1226	4-メチルフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1227	4-メトキシフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1228	4-クロロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1229	4-フルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1230	2, 4-ジフルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1231	2, 6-ジフルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1232	3, 5-ジフルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1233	2, 4-ジクロロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1234	2, 6-ジクロロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1235	3, 5-ジクロロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1236	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1237	ピリジン-2-イル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1238	ピリジン-4-イル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1239	チエン-2-イル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1240	3-トリフルオロメチルフェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1241	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	1H-ベンゾ ^o イミダゾール-2-イルメチル	1	5-F

10

20

30

40

A-1242	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	1H-ベンゾ ^{イミダゾール} -2-イルメチル	1	5-F
A-1243	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	1H-ベンゾ ^{イミダゾール} -2-イルメチル	1	5-F
A-1244	フェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1245	2-メチルフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1246	2-メトキシフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1247	2-クロロフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1248	2-フルオロフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1249	3-メチルフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1250	3-メトキシフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1251	3-クロロフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1252	3-フルオロフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1253	4-メチルフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1254	4-メトキシフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1255	4-クロロフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1256	4-フルオロフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1257	2,4-ジフルオロフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1258	2,6-ジフルオロフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1259	3,5-ジフルオロフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1260	2,4-ジクロロフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1261	2,6-ジクロロフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1262	3,5-ジクロロフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1263	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1264	ピリジン-2-イル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1265	ピリジン-4-イル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1266	チエン-2-イル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1267	3-トリフルオロメチルフェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1268	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1269	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1270	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1271	フェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1272	2-メチルフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1273	2-メトキシフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1274	2-クロロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1275	2-フルオロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1276	3-メチルフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1277	3-メトキシフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1278	3-クロロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F

10

20

30

40

A-1279	3-フルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1280	4-メチルフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1281	4-メトキシフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1282	4-クロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1283	4-フルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1284	2, 4-ジフルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1285	2, 6-ジフルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1286	3, 5-ジフルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1287	2, 4-ジクロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1288	2, 6-ジクロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1289	3, 5-ジクロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1290	2-クロロ-4-フルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1291	ヒ°リシン-2-イル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1292	ヒ°リシン-4-イル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1293	チエン-2-イル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1294	3-トリフルオロメチルフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1295	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1296	4-(モルホリン-イルメチル)フェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1297	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	5-F
A-1298	フェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1299	2-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1300	2-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1301	2-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1302	2-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1303	3-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1304	3-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1305	3-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1306	3-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1307	4-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1308	4-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1309	4-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1310	4-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1311	2, 4-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1312	2, 6-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1313	3, 5-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1314	2, 4-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1315	2, 6-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1316	3, 5-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F

10

20

30

40

A-1317	2-クロロ-4-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1318	ヒリジノン-2-イル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1319	ヒリジノン-4-イル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1320	チエン-2-イル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1321	3-トリフルオロメチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1322	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1323	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1324	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1325	シクロプロピル	n-プロピル	1	5-F
A-1326	シクロプロピル	アリル	1	5-F
A-1327	シクロプロピル	シクロプロピル	1	5-F
A-1328	シクロプロピル	シクロプロピル	1	5-F
A-1329	シクロプロピル	シクロプロピルメチル	1	5-F
A-1330	シクロプロピル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	5-F
A-1331	シクロプロピル	ベンジル	1	5-F
A-1332	シクロプロピル	2-フェニルエチル	1	5-F
A-1333	シクロプロピル	ヒリジノン-2-イルメチル	1	5-F
A-1334	シクロプロピル	2-(ヒリジノン-2-イル)エチル	1	5-F
A-1335	シクロプロピル	3-(ヒリジノン-3-イル)エチル	1	5-F
A-1336	シクロプロピル	1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1337	シクロプロピル	1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1338	シクロプロピル	1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イルメチル	1	5-F
A-1339	シクロプロピル	1, 3-チアゾール-2-イル	1	5-F
A-1340	シクロプロピル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1341	フェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1342	2-メチルフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1343	2-メトキシフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1344	2-クロロフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1345	2-フルオロフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1346	3-メチルフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1347	3-メトキシフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1348	3-クロロフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1349	3-フルオロフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1350	4-メチルフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1351	4-メトキシフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1352	4-クロロフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1353	4-フルオロフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1354	2, 4-ジフルオロフェニル	n-プロピル	1	4-C1

10

20

30

40

A-1355	2, 6-ジフルオロフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1356	3, 5-ジフルオロフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1357	2, 4-ジクロロフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1358	2, 6-ジクロロフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1359	3, 5-ジクロロフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1360	2-クロロ-4-フルオロフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1361	ヒリシソ-2-イル	n-プロピル	1	4-C1
A-1362	ヒリシソ-4-イル	n-プロピル	1	4-C1
A-1363	チエン-2-イル	n-プロピル	1	4-C1
A-1364	3-トリフルオロメチルフェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1365	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1366	4-(モルホリソ-4-イルメチル)フェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1367	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	n-プロピル	1	4-C1
A-1368	フェニル	アリル	1	4-C1
A-1369	2-メチルフェニル	アリル	1	4-C1
A-1370	2-メトキシフェニル	アリル	1	4-C1
A-1371	2-クロロフェニル	アリル	1	4-C1
A-1372	2-フルオロフェニル	アリル	1	4-C1
A-1373	3-メチルフェニル	アリル	1	4-C1
A-1374	3-メトキシフェニル	アリル	1	4-C1
A-1375	3-クロロフェニル	アリル	1	4-C1
A-1376	3-フルオロフェニル	アリル	1	4-C1
A-1377	4-メチルフェニル	アリル	1	4-C1
A-1378	4-メトキシフェニル	アリル	1	4-C1
A-1379	4-クロロフェニル	アリル	1	4-C1
A-1380	4-フルオロフェニル	アリル	1	4-C1
A-1381	2, 4-ジフルオロフェニル	アリル	1	4-C1
A-1382	2, 6-ジフルオロフェニル	アリル	1	4-C1
A-1383	3, 5-ジフルオロフェニル	アリル	1	4-C1
A-1384	2, 4-ジクロロフェニル	アリル	1	4-C1
A-1385	2, 6-ジクロロフェニル	アリル	1	4-C1
A-1386	3, 5-ジクロロフェニル	アリル	1	4-C1
A-1387	2-クロロ-4-フルオロフェニル	アリル	1	4-C1
A-1388	ヒリシソ-2-イル	アリル	1	4-C1
A-1389	ヒリシソ-4-イル	アリル	1	4-C1
A-1390	チエン-2-イル	アリル	1	4-C1
A-1391	3-トリフルオロメチルフェニル	アリル	1	4-C1
A-1392	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	アリル	1	4-C1

10

20

30

40

A-1393	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	アリル	1	4-C1
A-1394	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	アリル	1	4-C1
A-1395	フェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1396	2-メチルフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1397	2-メトキシフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1398	2-クロロフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1399	2-フルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1400	3-メチルフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1401	3-メトキシフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1402	3-クロロフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1403	3-フルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1404	4-メチルフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1405	4-メトキシフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1406	4-クロロフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1407	4-フルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1408	2, 4-ジフルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1409	2, 6-ジフルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1410	3, 5-ジフルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1411	2, 4-ジクロロフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1412	2, 6-ジクロロフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1413	3, 5-ジクロロフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1414	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1415	ピリジン-2-イル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1416	ピリジン-4-イル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1417	チエン-2-イル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1418	3-トリフルオロメチルフェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1419	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1420	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1421	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1422	フェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1423	2-メチルフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1424	2-メトキシフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1425	2-クロロフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1426	2-フルオロフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1427	3-メチルフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1428	3-メトキシフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1429	3-クロロフェニル	シクロブチル	1	4-C1

10

20

30

40

A-1430	3-フルオロフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1431	4-メチルフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1432	4-メトキシフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1433	4-クロロフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1434	4-フルオロフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1435	2, 4-ジフルオロフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1436	2, 6-ジフルオロフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1437	3, 5-ジフルオロフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1438	2, 4-ジクロロフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1439	2, 6-ジクロロフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1440	3, 5-ジクロロフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1441	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1442	ヒリシソ-2-イル	シクロブチル	1	4-C1
A-1443	ヒリシソ-4-イル	シクロブチル	1	4-C1
A-1444	チエン-2-イル	シクロブチル	1	4-C1
A-1445	3-トリフルオロメチルフェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1446	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1447	4-(モルホリソ-4-イルメチル)フェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1448	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	シクロブチル	1	4-C1
A-1449	フェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1450	2-メチルフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1451	2-メトキシフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1452	2-クロロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1453	2-フルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1454	3-メチルフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1455	3-メトキシフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1456	3-クロロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1457	3-フルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1458	4-メチルフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1459	4-メトキシフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1460	4-クロロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1461	4-フルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1462	2, 4-ジフルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1463	2, 6-ジフルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1464	3, 5-ジフルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1465	2, 4-ジクロロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1466	2, 6-ジクロロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1467	3, 5-ジクロロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1

10

20

30

40

A-1468	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1469	ヒリジン-2-イル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1470	ヒリジン-4-イル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1471	チエン-2-イル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1472	3-トリフルオロメチルフェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1473	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1474	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1475	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1476	フェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1477	2-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1478	2-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1479	2-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1480	2-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1481	3-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1482	3-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1483	3-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1484	3-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1485	4-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1486	4-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1487	4-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1488	4-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1489	2, 4-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1490	2, 6-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1491	3, 5-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1492	2, 4-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1493	2, 6-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1494	3, 5-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1495	2-クロロ-4-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1496	ヒリジン-2-イル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1497	ヒリジン-4-イル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1498	チエン-2-イル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1499	3-トリフルオロメチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1500	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1501	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1502	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1503	フェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1504	2-メチルフェニル	ベンジル	1	4-C1

10

20

30

40

A-1505	2-メトキシフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1506	2-クロロフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1507	2-フルオロフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1508	3-メチルフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1509	3-メトキシフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1510	3-クロロフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1511	3-フルオロフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1512	4-メチルフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1513	4-メトキシフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1514	4-クロロフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1515	4-フルオロフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1516	2, 4-ジフルオロフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1517	2, 6-ジフルオロフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1518	3, 5-ジフルオロフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1519	2, 4-ジクロロフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1520	2, 6-ジクロロフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1521	3, 5-ジクロロフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1522	2-クロロ-4-フルオロフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1523	ヒリシソ-2-イル	ベンジル	1	4-C1
A-1524	ヒリシソ-4-イル	ベンジル	1	4-C1
A-1525	チエン-2-イル	ベンジル	1	4-C1
A-1526	3-トリフルオロメチルフェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1527	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1528	4-(モルホリソ-4-イルメチル)フェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1529	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	ベンジル	1	4-C1
A-1530	フェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1531	2-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1532	2-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1533	2-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1534	2-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1535	3-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1536	3-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1537	3-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1538	3-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1539	4-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1540	4-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1541	4-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1542	4-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1

10

20

30

40

A-1543	2, 4-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1544	2, 6-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1545	3, 5-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1546	2, 4-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1547	2, 6-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1548	3, 5-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1549	2-クロロ-4-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1550	ヒ°リジン-2-イル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1551	ヒ°リジン-4-イル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1552	チエン-2-イル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1553	3-トリフルオロメチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1554	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1555	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1556	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	2-フェニル-エチル	1	4-C1
A-1557	フェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1558	2-メチルフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1559	2-メトキシフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1560	2-クロロフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1561	2-フルオロフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1562	3-メチルフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1563	3-メトキシフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1564	3-クロロフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1565	3-フルオロフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1566	4-メチルフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1567	4-メトキシフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1568	4-クロロフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1569	4-フルオロフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1570	2, 4-ジフルオロフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1571	2, 6-ジフルオロフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1572	3, 5-ジフルオロフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1573	2, 4-ジクロロフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1574	2, 6-ジクロロフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1575	3, 5-ジクロロフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1576	2-クロロ-4-フルオロフェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1577	ヒ°リジン-2-イル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1578	ヒ°リジン-4-イル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1579	チエン-2-イル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1580	フェニル	ヒ°リジン-2-イル-メチル	1	4-C1

10

20

30

40

A-1581	3-トリフルオロメチルフェニル	ヒ°リジ°ン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1582	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	ヒ°リジ°ン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1583	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	ヒ°リジ°ン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1584	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	ヒ°リジ°ン-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1585	2-メチルフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1586	2-メトキシフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1587	2-クロロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1588	2-フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1589	3-メチルフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1590	3-メトキシフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1591	3-クロロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1592	3-フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1593	4-メチルフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1594	4-メトキシフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1595	4-クロロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1596	4-フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1597	2, 4-ジ°フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1598	2, 6-ジ°フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1599	3, 5-ジ°フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1600	2, 4-ジ°クロロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1601	2, 6-ジ°クロロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1602	3, 5-ジ°クロロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1603	2-クロロ-4-フルオロフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1604	ヒ°リジ°ン-2-イル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1605	ヒ°リジ°ン-4-イル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1606	チエン-2-イル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1607	3-トリフルオロメチルフェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1608	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1609	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1610	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	2-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-エチル	1	4-C1
A-1611	フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)プロピ°ル	1	4-C1
A-1612	2-メチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)プロピ°ル	1	4-C1
A-1613	2-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)プロピ°ル	1	4-C1
A-1614	2-クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)プロピ°ル	1	4-C1
A-1615	2-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)プロピ°ル	1	4-C1
A-1616	3-メチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)プロピ°ル	1	4-C1
A-1617	3-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)プロピ°ル	1	4-C1

10

20

30

40

A-1618	3-クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1619	3-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1620	4-メチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1621	4-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1622	4-クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1623	4-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1624	2, 4-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1625	2, 6-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1626	3, 5-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1627	2, 4-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1628	2, 6-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1629	3, 5-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1630	2-クロロ-4-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1631	ヒ°リジ°ン-2-イル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1632	ヒ°リジ°ン-4-イル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1633	チエン-2-イル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1634	3-トリフルオロメチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1635	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1636	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1637	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)フ°ロヒ°ル	1	4-C1
A-1638	フェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1639	2-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1640	2-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1641	2-クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1642	2-フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1643	3-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1644	3-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1645	3-クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1646	3-フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1647	4-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1648	4-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1649	4-クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1650	4-フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1651	2, 4-ジ°フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1652	2, 6-ジ°フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1653	3, 5-ジ°フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1654	2, 4-ジ°クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1655	2, 6-ジ°クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	4-C1

10

20

30

40

A-1656	3, 5-ジクロロフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1657	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1658	ピリジン-2-イル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1659	ピリジン-4-イル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1660	チエン-2-イル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1661	3-トリフルオロメチルフェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1662	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1663	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1664	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-ヘンゾ オキサゾール-2-イル-メチル	1	4-C1
A-1665	フェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1666	2-メチルフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1667	2-メトキシフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1668	2-クロロフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1669	2-フルオロフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1670	3-メチルフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1671	3-メトキシフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1672	3-クロロフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1673	3-フルオロフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1674	4-メチルフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1675	4-メトキシフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1676	4-クロロフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1677	4-フルオロフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1678	2, 4-ジフルオロフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1679	2, 6-ジフルオロフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1680	3, 5-ジフルオロフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1681	2, 4-ジクロロフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1682	2, 6-ジクロロフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1683	3, 5-ジクロロフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1684	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1685	ピリジン-2-イル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1686	ピリジン-4-イル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1687	チエン-2-イル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1688	3-トリフルオロメチルフェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1689	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1690	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1691	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	1H-ベンゾ イミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1692	フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1

10

20

30

40

A-1693	2-メチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1694	2-メトキシフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1695	2-クロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1696	2-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1697	3-メチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1698	3-メトキシフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1699	3-クロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1700	3-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1701	4-メチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1702	4-メトキシフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1703	4-クロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1704	4-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1705	2, 4-ジフルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1706	2, 6-ジフルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1707	3, 5-ジフルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1708	2, 4-ジクロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1709	2, 6-ジクロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1710	3, 5-ジクロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1711	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1712	ヒ°リジン-2-イル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1713	ヒ°リジン-4-イル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1714	チエン-2-イル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1715	3-トリフルオロメチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1716	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1717	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1718	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1719	フェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-C1
A-1720	2-メチルフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-C1
A-1721	2-メトキシフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-C1
A-1722	2-クロロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-C1
A-1723	2-フルオロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-C1
A-1724	3-メチルフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-C1
A-1725	3-メトキシフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-C1
A-1726	3-クロロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-C1
A-1727	3-フルオロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-C1
A-1728	4-メチルフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-C1
A-1729	4-メトキシフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-C1
A-1730	4-クロロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-C1

10

20

30

40

A-1731	4-フルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1732	2, 4-ジフルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1733	2, 6-ジフルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1734	3, 5-ジフルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1735	2, 4-ジクロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1736	2, 6-ジクロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1737	3, 5-ジクロロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1738	2-クロロ-4-フルオロフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1739	ヒ°リシン-2-イル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1740	ヒ°リシン-4-イル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1741	チエン-2-イル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1742	3-トリフルオロメチルフェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1743	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1744	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1745	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	$\text{CH}_2\text{-COO-CH}_3$	1	4-C1
A-1746	フェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1747	2-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1748	2-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1749	2-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1750	2-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1751	3-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1752	3-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1753	3-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1754	3-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1755	4-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1756	4-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1757	4-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1758	4-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1759	2, 4-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1760	2, 6-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1761	3, 5-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1762	2, 4-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1763	2, 6-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1764	3, 5-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1765	2-クロロ-4-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1766	ヒ°リシン-2-イル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1767	ヒ°リシン-4-イル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1768	チエン-2-イル	チアゾール-2-イル	1	4-C1

10

20

30

40

A-1769	3-トリフルオロメチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1770	3-(モルホリノ-4-イル)フェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1771	4-(モルホリノ-4-イルメチル)フェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1772	4-(モルホリノ-4-イル)フェニル	チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1773	シクロプロピル	n-プロピル	1	4-C1
A-1774	シクロプロピル	アリル	1	4-C1
A-1775	シクロプロピル	シクロプロピル	1	4-C1
A-1776	シクロプロピル	シクロブチル	1	4-C1
A-1777	シクロプロピル	シクロプロピルメチル	1	4-C1
A-1778	シクロプロピル	3-(モルホリノ-4-イル)プロピル	1	4-C1
A-1779	シクロプロピル	ベンジル	1	4-C1
A-1780	シクロプロピル	2-フェニルエチル	1	4-C1
A-1781	シクロプロピル	ヒリジノ-2-イルメチル	1	4-C1
A-1782	シクロプロピル	2-(ヒリジノ-2-イル)エチル	1	4-C1
A-1783	シクロプロピル	3-(ヒリジノ-3-イル)エチル	1	4-C1
A-1784	シクロプロピル	1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1785	シクロプロピル	1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1786	シクロプロピル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	4-C1
A-1787	シクロプロピル	1, 3-チアゾール-2-イル	1	4-C1
A-1788	シクロプロピル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-C1
A-1789	フェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1790	2-メチルフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1791	2-メトキシフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1792	2-クロロフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1793	2-フルオロフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1794	3-メチルフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1795	3-メトキシフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1796	3-クロロフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1797	3-フルオロフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1798	4-メチルフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1799	4-メトキシフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1800	4-クロロフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1801	4-フルオロフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1802	2, 4-シフルオロフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1803	2, 6-シフルオロフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1804	3, 5-シフルオロフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1805	2, 4-シクロロフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1806	2, 6-シクロロフェニル	n-プロピル	1	5-C1

10

20

30

40

A-1807	3, 5-ジクロロフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1808	2-クロロ-4-フルオロフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1809	ヒリシソ-2-イル	n-プロピル	1	5-C1
A-1810	ヒリシソ-4-イル	n-プロピル	1	5-C1
A-1811	チエン-2-イル	n-プロピル	1	5-C1
A-1812	3-トリフルオロメチルフェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1813	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1814	4-(モルホリソ-4-イルメチル)フェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1815	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	n-プロピル	1	5-C1
A-1816	フェニル	アリル	1	5-C1
A-1817	2-メチルフェニル	アリル	1	5-C1
A-1818	2-メトキシフェニル	アリル	1	5-C1
A-1819	2-クロロフェニル	アリル	1	5-C1
A-1820	2-フルオロフェニル	アリル	1	5-C1
A-1821	3-メチルフェニル	アリル	1	5-C1
A-1822	3-メトキシフェニル	アリル	1	5-C1
A-1823	3-クロロフェニル	アリル	1	5-C1
A-1824	3-フルオロフェニル	アリル	1	5-C1
A-1825	4-メチルフェニル	アリル	1	5-C1
A-1826	4-メトキシフェニル	アリル	1	5-C1
A-1827	4-クロロフェニル	アリル	1	5-C1
A-1828	4-フルオロフェニル	アリル	1	5-C1
A-1829	2, 4-ジフルオロフェニル	アリル	1	5-C1
A-1830	2, 6-ジフルオロフェニル	アリル	1	5-C1
A-1831	3, 5-ジフルオロフェニル	アリル	1	5-C1
A-1832	2, 4-ジクロロフェニル	アリル	1	5-C1
A-1833	2, 6-ジクロロフェニル	アリル	1	5-C1
A-1834	3, 5-ジクロロフェニル	アリル	1	5-C1
A-1835	2-クロロ-4-フルオロフェニル	アリル	1	5-C1
A-1836	ヒリシソ-2-イル	アリル	1	5-C1
A-1837	ヒリシソ-4-イル	アリル	1	5-C1
A-1838	チエン-2-イル	アリル	1	5-C1
A-1839	3-トリフルオロメチルフェニル	アリル	1	5-C1
A-1840	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	アリル	1	5-C1
A-1841	4-(モルホリソ-4-イルメチル)フェニル	アリル	1	5-C1
A-1842	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	アリル	1	5-C1
A-1843	フェニル	シクロプロピル	1	5-C1

10

20

30

40

A-1844	2-メチルフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1845	2-メトキシフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1846	2-クロロフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1847	2-フルオロフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1848	3-メチルフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1849	3-メトキシフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1850	3-クロロフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1851	3-フルオロフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1852	4-メチルフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1853	4-メトキシフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1854	4-クロロフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1855	4-フルオロフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1856	2, 4-ジフルオロフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1857	2, 6-ジフルオロフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1858	3, 5-ジフルオロフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1859	2, 4-ジクロロフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1860	2, 6-ジクロロフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1861	3, 5-ジクロロフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1862	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1863	ヒリシソ-2-イル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1864	ヒリシソ-4-イル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1865	チエソ-2-イル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1866	3-トリフルオロメチルフェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1867	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1868	4-(モルホリソ-4-イルメチル)フェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1869	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	シクロプロピル	1	5-C1
A-1870	フェニル	シクロブチル	1	5-C1
A-1871	2-メチルフェニル	シクロブチル	1	5-C1
A-1872	2-メトキシフェニル	シクロブチル	1	5-C1
A-1873	2-クロロフェニル	シクロブチル	1	5-C1
A-1874	2-フルオロフェニル	シクロブチル	1	5-C1
A-1875	3-メチルフェニル	シクロブチル	1	5-C1
A-1876	3-メトキシフェニル	シクロブチル	1	5-C1
A-1877	3-クロロフェニル	シクロブチル	1	5-C1
A-1878	3-フルオロフェニル	シクロブチル	1	5-C1
A-1879	4-メチルフェニル	シクロブチル	1	5-C1
A-1880	4-メトキシフェニル	シクロブチル	1	5-C1
A-1881	4-クロロフェニル	シクロブチル	1	5-C1

10

20

30

40

A-1882	4-フルオロフェニル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1883	2, 4-ジ [°] フルオロフェニル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1884	2, 6-ジ [°] フルオロフェニル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1885	3, 5-ジ [°] フルオロフェニル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1886	2, 4-ジ [°] クロロフェニル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1887	2, 6-ジ [°] クロロフェニル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1888	3, 5-ジ [°] クロロフェニル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1889	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1890	ヒ [°] リジ [°] ン-2-イル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1891	ヒ [°] リジ [°] ン-4-イル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1892	チエン-2-イル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1893	3-トリフルオロメチルフェニル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1894	3- (モルホリ [°] ン-4-イル) フェニル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1895	4- (モルホリ [°] ン-4-イルメチル) フェニル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1896	4- (モルホリ [°] ン-4-イル) フェニル	シクロブ [°] チル	1	5-C1
A-1897	フェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1898	2-メチルフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1899	2-メトキシフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1900	2-クロロフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1901	2-フルオロフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1902	3-メチルフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1903	3-メトキシフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1904	3-クロロフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1905	3-フルオロフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1906	4-メチルフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1907	4-メトキシフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1908	4-クロロフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1909	4-フルオロフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1910	2, 4-ジ [°] フルオロフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1911	2, 6-ジ [°] フルオロフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1912	3, 5-ジ [°] フルオロフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1913	2, 4-ジ [°] クロロフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1914	2, 6-ジ [°] クロロフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1915	3, 5-ジ [°] クロロフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1916	2-クロロ-4-フルオロフェニル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1917	ヒ [°] リジ [°] ン-2-イル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1918	ヒ [°] リジ [°] ン-4-イル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1
A-1919	チエン-2-イル	シクロブ [°] ロヒ [°] ルメチル	1	5-C1

10

20

30

40

A-1920	3-トリフルオロメチルフェニル	シクロプロピルメチル	1	5-C1
A-1921	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプロピルメチル	1	5-C1
A-1922	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	シクロプロピルメチル	1	5-C1
A-1923	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	シクロプロピルメチル	1	5-C1
A-1924	フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1925	2-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1926	2-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1927	2-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1928	2-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1929	3-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1930	3-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1931	3-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1932	3-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1933	4-メチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1934	4-メトキシフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1935	4-クロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1936	4-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1937	2, 4-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1938	2, 6-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1939	3, 5-ジフルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1940	2, 4-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1941	2, 6-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1942	3, 5-ジクロロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1943	2-クロロ-4-フルオロフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1944	ヒリジン-2-イル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1945	ヒリジン-4-イル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1946	チエン-2-イル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1947	3-トリフルオロメチルフェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1948	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1949	4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1950	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(モルホリン-4-イル)-プロピル	1	5-C1
A-1951	フェニル	ペンジル	1	5-C1
A-1952	2-メチルフェニル	ペンジル	1	5-C1
A-1953	2-メトキシフェニル	ペンジル	1	5-C1
A-1954	2-クロロフェニル	ペンジル	1	5-C1
A-1955	2-フルオロフェニル	ペンジル	1	5-C1
A-1956	3-メチルフェニル	ペンジル	1	5-C1

10

20

30

40

A-1957	3-メトキシフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1958	3-クロロフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1959	3-フルオロフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1960	4-メチルフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1961	4-メトキシフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1962	4-クロロフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1963	4-フルオロフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1964	2, 4-ジフルオロフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1965	2, 6-ジフルオロフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1966	3, 5-ジフルオロフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1967	2, 4-ジクロロフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1968	2, 6-ジクロロフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1969	3, 5-ジクロロフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1970	2-クロロ-4-フルオロフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1971	ピリジン-2-イル	ベンジル	1	5-C1
A-1972	ピリジン-4-イル	ベンジル	1	5-C1
A-1973	チエン-2-イル	ベンジル	1	5-C1
A-1974	3-トリフルオロメチルフェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1975	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1976	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1977	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	ベンジル	1	5-C1
A-1978	フェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1979	2-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1980	2-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1981	2-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1982	2-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1983	3-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1984	3-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1985	3-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1986	3-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1987	4-メチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1988	4-メトキシフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1989	4-クロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1990	4-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1991	2, 4-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1992	2, 6-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1993	3, 5-ジフルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1994	2, 4-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1

10

20

30

40

A-1995	2, 6-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1996	3, 5-ジクロロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1997	2-クロロ-4-フルオロフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1998	ヒ° リジ° ソー-2-イル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-1999	ヒ° リジ° ソー-4-イル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-2000	チエン-2-イル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-2001	3-トリフルオロメチルフェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-2002	3-(モルホリソ-4-イル) フェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-2003	4-(モルホリソ-4-イルメチル) フェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-2004	4-(モルホリソ-4-イル) フェニル	2-フェニル-エチル	1	5-C1
A-2005	フェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2006	2-メチルフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2007	2-メトキシフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2008	2-クロロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2009	2-フルオロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2010	3-メチルフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2011	3-メトキシフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2012	3-クロロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2013	3-フルオロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2014	4-メチルフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2015	4-メトキシフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2016	4-クロロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2017	4-フルオロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2018	2, 4-ジフルオロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2019	2, 6-ジフルオロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2020	3, 5-ジフルオロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2021	2, 4-ジクロロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2022	2, 6-ジクロロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2023	3, 5-ジクロロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2024	2-クロロ-4-フルオロフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2025	ヒ° リジ° ソー-2-イル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2026	ヒ° リジ° ソー-4-イル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2027	チエン-2-イル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2028	フェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2029	3-トリフルオロメチルフェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2030	3-(モルホリソ-4-イル) フェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2031	4-(モルホリソ-4-イルメチル) フェニル	ヒ° リジ° ソー-2-イル-メチル	1	5-C1

10

20

30

40

A-2032	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	ヒ°リジソ-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2033	2-メチルフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2034	2-メトキシフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2035	2-クロロフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2036	2-フルオロフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2037	3-メチルフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2038	3-メトキシフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2039	3-クロロフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2040	3-フルオロフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2041	4-メチルフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2042	4-メトキシフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2043	4-クロロフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2044	4-フルオロフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2045	2, 4-ジフルオロフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2046	2, 6-ジフルオロフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2047	3, 5-ジフルオロフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2048	2, 4-ジクロロフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2049	2, 6-ジクロロフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2050	3, 5-ジクロロフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2051	2-クロロ-4-フルオロフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2052	ヒ°リジソ-2-イル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2053	ヒ°リジソ-4-イル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2054	チエソ-2-イル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2055	3-トリフルオロメチルフェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2056	3-(モルホリソ-4-イル)フェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2057	4-(モルホリソ-4-イルメチル)フェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2058	4-(モルホリソ-4-イル)フェニル	2-(ヒ°リジソ-2-イル)-エチル	1	5-C1
A-2059	フェニル	3-(ヒ°リジソ-2-イル)-プロピル	1	5-C1
A-2060	2-メチルフェニル	3-(ヒ°リジソ-2-イル)-プロピル	1	5-C1
A-2061	2-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジソ-2-イル)-プロピル	1	5-C1
A-2062	2-クロロフェニル	3-(ヒ°リジソ-2-イル)-プロピル	1	5-C1
A-2063	2-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジソ-2-イル)-プロピル	1	5-C1
A-2064	3-メチルフェニル	3-(ヒ°リジソ-2-イル)-プロピル	1	5-C1
A-2065	3-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジソ-2-イル)-プロピル	1	5-C1
A-2066	3-クロロフェニル	3-(ヒ°リジソ-2-イル)-プロピル	1	5-C1
A-2067	3-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジソ-2-イル)-プロピル	1	5-C1
A-2068	4-メチルフェニル	3-(ヒ°リジソ-2-イル)-プロピル	1	5-C1
A-2069	4-メトキシフェニル	3-(ヒ°リジソ-2-イル)-プロピル	1	5-C1

10

20

30

40

A-2070	4-クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2071	4-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2072	2, 4-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2073	2, 6-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2074	3, 5-ジ°フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2075	2, 4-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2076	2, 6-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2077	3, 5-ジ°クロロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2078	2-クロロ-4-フルオロフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2079	ヒ°リジ°ン-2-イル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2080	ヒ°リジ°ン-4-イル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2081	チエン-2-イル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2082	3-トリフルオロメチルフェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2083	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2084	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2085	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	3-(ヒ°リジ°ン-2-イル)-フ°ロヒ°ル	1	5-C1
A-2086	フェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2087	2-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2088	2-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2089	2-クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2090	2-フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2091	3-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2092	3-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2093	3-クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2094	3-フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2095	4-メチルフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2096	4-メトキシフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2097	4-クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2098	4-フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2099	2, 4-ジ°フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2100	2, 6-ジ°フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2101	3, 5-ジ°フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2102	2, 4-ジ°クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2103	2, 6-ジ°クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2104	3, 5-ジ°クロロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2105	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2106	ヒ°リジ°ン-2-イル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2107	ヒ°リジ°ン-4-イル	1, 3-ヘ°ンゾ°オキサゾ°ール-2-イル-メチル	1	5-C1

10

20

30

40

A-2108	チエン-2-イル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2109	3-トリフルオロメチルフェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2110	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2111	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2112	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-ヘンゾ ^o オキサゾ ^o ール-2-イル-メチル	1	5-C1
A-2113	フェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2114	2-メチルフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2115	2-メトキシフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2116	2-クロロフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2117	2-フルオロフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2118	3-メチルフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2119	3-メトキシフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2120	3-クロロフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2121	3-フルオロフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2122	4-メチルフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2123	4-メトキシフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2124	4-クロロフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2125	4-フルオロフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2126	2, 4-ジ ^o フルオロフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2127	2, 6-ジ ^o フルオロフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2128	3, 5-ジ ^o フルオロフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2129	2, 4-ジ ^o クロロフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2130	2, 6-ジ ^o クロロフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2131	3, 5-ジ ^o クロロフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2132	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2133	ピ ^o リジン-2-イル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2134	ピ ^o リジン-4-イル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2135	チエン-2-イル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2136	3-トリフルオロメチルフェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2137	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2138	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2139	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	1H-ヘンゾ ^o イミダ ^o ゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2140	フェニル	1, 3-オキサゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2141	2-メチルフェニル	1, 3-オキサゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2142	2-メトキシフェニル	1, 3-オキサゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2143	2-クロロフェニル	1, 3-オキサゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2144	2-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾ ^o ール-2-イルメチル	1	5-C1

10

20

30

40

A-2145	3-メチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2146	3-メトキシフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2147	3-クロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2148	3-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2149	4-メチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2150	4-メトキシフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2151	4-クロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2152	4-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2153	2, 4-ジフルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2154	2, 6-ジフルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2155	3, 5-ジフルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2156	2, 4-ジクロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2157	2, 6-ジクロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2158	3, 5-ジクロロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2159	2-クロロ-4-フルオロフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2160	ヒリシソ-2-イル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2161	ヒリシソ-4-イル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2162	チエン-2-イル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2163	3-トリフルオロメチルフェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2164	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2165	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2166	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	1, 3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2167	フェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2168	2-メチルフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2169	2-メトキシフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2170	2-クロロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2171	2-フルオロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2172	3-メチルフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2173	3-メトキシフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2174	3-クロロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2175	3-フルオロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2176	4-メチルフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2177	4-メトキシフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2178	4-クロロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2179	4-フルオロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2180	2, 4-ジフルオロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2181	2, 6-ジフルオロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2182	3, 5-ジフルオロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1

10

20

30

40

A-2183	2, 4-ジクロロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2184	2, 6-ジクロロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2185	3, 5-ジクロロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2186	2-クロロ-4-フルオロフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2187	ヒ°リジン-2-イル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2188	ヒ°リジン-4-イル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2189	チエン-2-イル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2190	3-トリフルオロメチルフェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2191	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2192	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2193	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1
A-2194	フェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2195	2-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2196	2-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2197	2-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2198	2-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2199	3-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2200	3-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2201	3-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2202	3-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2203	4-メチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2204	4-メトキシフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2205	4-クロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2206	4-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2207	2, 4-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2208	2, 6-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2209	3, 5-ジフルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2210	2, 4-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2211	2, 6-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2212	3, 5-ジクロロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2213	2-クロロ-4-フルオロフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2214	ヒ°リジン-2-イル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2215	ヒ°リジン-4-イル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2216	チエン-2-イル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2217	3-トリフルオロメチルフェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2218	3-(モルホリン-4-イル)フェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2219	4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1

10

20

30

40

A-2220	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2221	シクロプロピル	n-プロピル	1	5-C1
A-2222	シクロプロピル	アリル	1	5-C1
A-2223	シクロプロピル	シクロプロピル	1	5-C1
A-2224	シクロプロピル	シクロブチル	1	5-C1
A-2225	シクロプロピル	シクロプロピルメチル	1	5-C1
A-2226	シクロプロピル	3-(モルホリン-4-イル)プロピル	1	5-C1
A-2227	シクロプロピル	ベンジル	1	5-C1
A-2228	シクロプロピル	2-フェニルエチル	1	5-C1
A-2229	シクロプロピル	ピリジン-2-イルメチル	1	5-C1
A-2230	シクロプロピル	2-(ピリジン-2-イル)エチル	1	5-C1
A-2231	シクロプロピル	3-(ピリジン-3-イル)エチル	1	5-C1
A-2232	シクロプロピル	1,3-ヘンゾオキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2233	シクロプロピル	1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2234	シクロプロピル	1,3-オキサゾール-2-イルメチル	1	5-C1
A-2235	シクロプロピル	1,3-チアゾール-2-イル	1	5-C1
A-2236	シクロプロピル	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-C1

10

20

【0170】

本発明は、特に、

N - { 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(2 - フェニルエチル) アミノ] ブタン - 2 - イル } - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - { 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] ブタン - 2 - イル } - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - { [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] アミノ } ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

30

N - (3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - { [3 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル] アミノ } ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - [3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イルアミノ) ブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

40

N - [4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (4 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - (4 - (シクロブチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - (3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロピルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

50

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - { 4 - [(1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

10

N - (3 , 4 - ジオキソ - 4 - (フェネチルアミノ) - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンアミド、

N - { 4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

20

メチルN - [2 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - ({ [2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] カルボニル } アミノ) ブタノイル] グリシネート、

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - { 4 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] フェニル } - 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - { 4 - [(1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

30

N - { 4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - [4 - (4 - モルホリニルメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - { 3 - [3 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ニコチンアミド、

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンアミド、

40

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - { 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ニコチンアミド、

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [4 - (メチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] ニコチンアミド、

2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (4 - (メトキシア

50

- ミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) ニコチンアミド、
 (2R) - N - { 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(2 - フェニルエチル) アミノ] ブタン - 2 - イル } - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 (2R) - N - { 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] ブタン - 2 - イル } - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 (2R) - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - { [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] アミノ } ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 (2R) - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - { [3 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル] アミノ } ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 (2R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 (2R) - N - [3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イルアミノ) ブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 (2R) - N - [4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 (2R) - N - (4 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、
 (2R) - N - (4 - (シクロブチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、
 (2R) - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロピルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、
 (2R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、
 (2R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、
 (2R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、
 (2R) - N - { 4 - [(1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 (2R) - N - (3, 4 - ジオキソ - 4 - (フェネチルアミノ) - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、
 (2R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンアミド、
 (2R) - N - { 4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、
 (2R) - メチル N - [2 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - ({ [2 - (3 - フェニル -

1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] カルボニル} アミノ) ブタノイル] グリシネート、

(2 R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2 R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - { 4 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] フェニル} - 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2 R) - N - { 4 - [(1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル} - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2 R) - N - { 4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - [4 - (4 - モルホリニルメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル} - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2 R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - { 3 - [3 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} ニコチンアミド、

(2 R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンアミド、

(2 R) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - { 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} ニコチンアミド、

(2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2 R) - N - { 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(2 - フェニルエチル) アミノ] ブタン - 2 - イル} - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 R) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [4 - (メチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] ニコチンアミド、

(2 R) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) ニコチンアミド、

(2 S) - N - { 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] ブタン - 2 - イル} - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 S) - N - (3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - { [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] アミノ} ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 S) - N - (3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - { [3 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル] アミノ} ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 S) - N - [3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イルアミノ) ブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2 S) - N - [4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 -

10

20

30

40

50

フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2S) - N - (4 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - (4 - (シクロブチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロピルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - {4 - [(1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル} - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(2S) - N - (3, 4 - ジオキソ - 4 - (フェネチルアミノ) - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンアミド、

(2S) - N - {4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル} - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - メチル N - [2 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - ({[2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] カルボニル} アミノ) ブタノイル] グリシネート、

(2S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3, 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - {4 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] フェニル} - 3, 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - {4 - [(1, 3 - オキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル} - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - {4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - [4 - (4 - モルホリニルメチル) フェニル] - 3, 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル} - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - {3 - [3 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} ニコチンアミド、

(2S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンアミド、

10

20

30

40

50

(2S) - N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - { 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ニコチンアミド、

(2S) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド、

(2S) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [4 - (メチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] ニコチンアミド、

(2S) - 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) ニコチンアミド

10

よりなる群から選択される式 I の化合物、これらの互変異性体、これらの水和物、これらのプロドラッグ、およびこれらの医薬的に適する塩に関する。

【 0 1 7 1 】

一般式 I の当該発明の化合物、およびこれらの化合物を調製するのに用いる出発材料は、有機化学の標準的な研究、例えば、Houben - Weyl , 「Methoden der Organischen Chemie」, Thieme - Verlag , Stuttgart , Jerry March 「Advanced Organic Chemistry」 5th edition , Wiley & Sons およびそこに引用された文献、および R . Larock , 「Comprehensive Organic Transformations」, 2nd edition , Weinheim 1999 およびそこに引用された文献に記載されているような有機化学の公知の方法と同様にして調製することができる。一般式 I の当該発明のカルボキサミド化合物は、有利には、以下に、および / または実験セクションに記載する方法によって調製される。

20

【 0 1 7 2 】

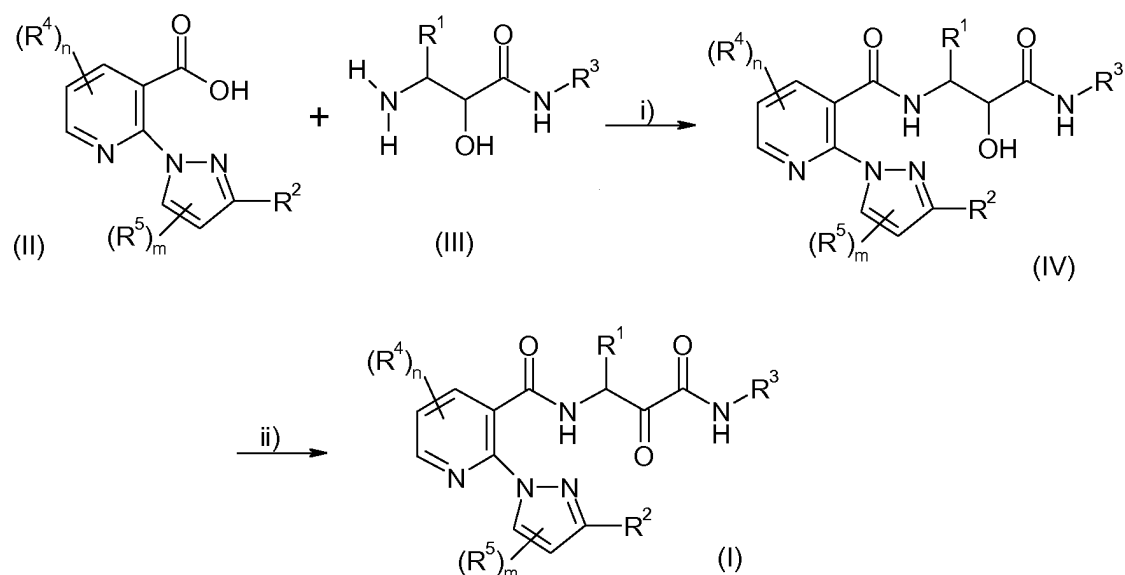
式 I の化合物は、スキーム、ならびに WO 99 / 54305、pp . 6 - 10 および WO 2008 / 080969、pp . 65 - 70 に記載された方法と同様にして調製することができる。式 I の化合物に対する重要なアクセスはスキーム 1 に描かれている。

【 0 1 7 3 】

【 化 6 】

30

スキーム 1:



40

スキーム 1 においては、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m および n は前記した意味を示す。

【 0 1 7 4 】

50

第一の工程 i) において、カルボン酸 I I は、アミノヒドロキシアミド I I I との反応によって、対応するヒドロキシアミノエステル I V に変換される。この関連で、例えば、R . C . L a r o c k , C o m p r e h e n s i v e O r g a n i c T r a n s f o r m a t i o n s , V C H P u b l i s h e r , 1 9 8 9 , p a g e s 9 7 2 - 9 7 6、または H o u b e n - W e y l , M e t h o d e n d e r o r g a n i s c h e n C h e m i e , 4 ^{t h} e d i t i o n , E 5 , C h a p . V . に記載されているように、慣用的なペプチドカップリング方法が普通は用いられる。最初に、カルボン酸 I I を活性化するのが有利であろう。この理由で、例えば、好ましくは、ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t)、ニトロフェノール、ペンタフルオロフェノール、2 , 4 , 5 - トリクロロフェノールまたは N - ヒドロキシスクシンイミドの存在下で、カルボン酸 I I を、カップリング剤、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、C D I (カルボニルジイミダゾール)、カルボニルジピラゾール、D C I (ジイソプロピルカルボジイミド) または 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C) のようなカルボジイミドと反応させて、活性化されたエステル I I a を得る。さらに、塩基、例えば、第三級アミンの存在下で活性化されたエステル I I a を調製するのが有利であろう。ベンゾトリアゾール誘導体、ピリジノトリアゾール誘導体およびホスホニウム活性化剤のような、工程 I のためのさらなる適したカップリング剤は以下の工程 i i i) について言及されたカップリング剤である。活性化されたエステル I I a を、引き続いて、式 I I I のアミノヒドロキシアミノエステルまたはこのヒドロハライド塩と反応させて、ヒドロキシアミドエステル I V を得る。該反応は、通常、塩素化炭化水素、例えば、ジクロロメタンまたはジクロロエタン、エーテル、例えば、テトラヒドロフランまたは 1 , 4 - ジオキサン、またはカルボキサミド、例えば、N , N - ジメチルホルムアミド、N , N - ジメチルアセトアミドまたは N - メチルピロリドンのような不活性な無水溶媒中で起こる。工程 i) は、- 2 0 から + 2 5 の範囲の温度で通常は行われる。

【 0 1 7 5 】

引き続いて、第二の工程 i i) において、ヒドロキシジアミド化合物 I V を当該発明のカルボキサミド化合物 I まで酸化する。例えば、スワーン酸化、およびスワーンに類似の酸化 (T . T . T i d w e l l , S y n t h e s i s 1 9 9 0 , p p . 8 5 7 - 8 7 0) またはフィッツナー・モファット酸化のような、種々の慣用的な酸化反応が前記酸化に適する (R . C . L a r o c k , C o m p r e h e n s i v e O r g a n i c T r a n s f o r m a t i o n s , V C H P u b l i s h e r , 1 9 8 9 , p a g e 6 0 4 等参照)。適する酸化剤は、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドと組み合わせたジメチルスルホキシド (D M S O)、ピリジン - S O ₃ 錯体と組み合わせたジメチルスルホキシドまたはオキサリルクロライド、ナトリウムハイポクロライド / T E M P O (S . L . H a r b e n s o n e t a l . , J . M e d . C h e m . 1 9 9 4 , 3 7 , 2 9 1 8 - 2 9 2 9)、またはデス - マーチン試薬 (J . O r g . C h e m . 1 9 8 3 , 4 8 , 4 1 5 5) または I B X (J . O r g . C h e m . 1 9 9 5 , 6 0 , 7 2 7 2) のような超原子価ヨウ素化合物と組み合わせたジメチルスルホキシドである。用いる酸化剤に依存して、ヒドロキシアミド化合物 I V の酸化は - 5 0 から + 2 5 の温度で起こる。

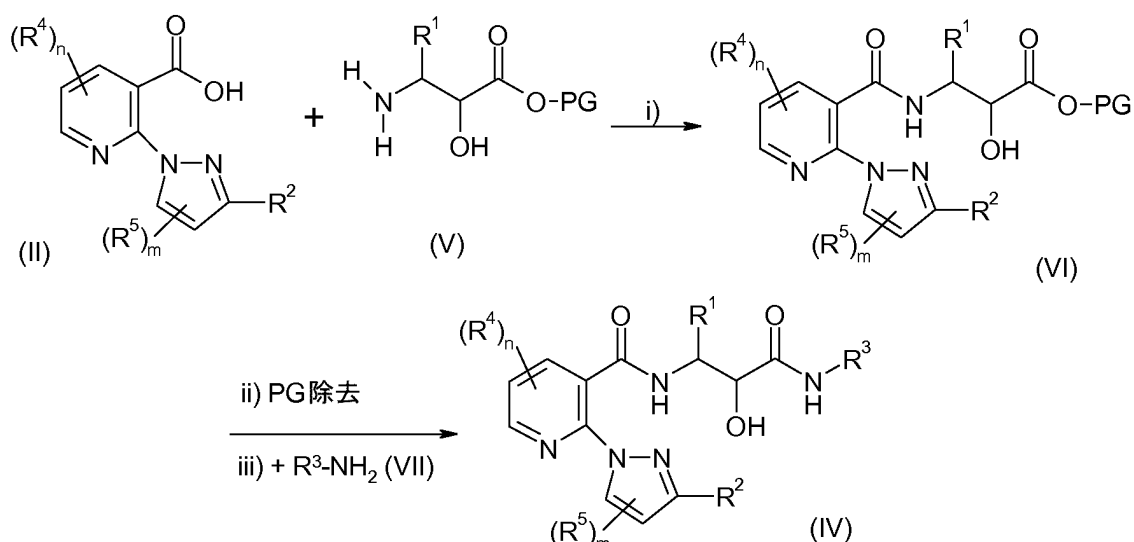
【 0 1 7 6 】

または、式 I の化合物は、スキーム 2 に描かれた合成経路に従って調製することもできる。

【 0 1 7 7 】

【化 7】

スキーム2:



10

スキーム2において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m および n は前記した意味を示し、および変数PGは保護基である。

【0178】

20

第一の工程 i) において、スキーム1の同様な工程 i) について先に議論した手法を用い、アミノヒドロキシエステルVとの反応によって、カルボン酸IIを対応するヒドロキシジアミドエステルVIに変換する。化合物VIの保護基PGは、カルボン酸基をブロックするのに適していることが当該分野で知られたいずれの保護基であってもよく、好ましくは、 $C_1 - C_6$ -アルキル、特に、メチルおよびエチルから選択される。引き続いての工程 ii) において、通例の方法を用いて保護基PGを除去する。PGがアルキル基である場合、反応は、好ましくは、水性媒体中の塩基、例えば、テトラヒドロフラン (THF) / 水混合液中の水酸化リチウムで化合物VIを処理することによって行う。引き続いての工程 iii) において、スキーム1の工程 i) について前記したペプチドカップリング方法を使用し、得られたカルボン酸をアミンVIIとカップリングさせて、ヒドロキシジアミドIVとする。次いで、スキーム1に描かれたこれまでの方法の工程 ii) に従い、化合物IVを目標化合物Iに変換する。

30

【0179】

アミノヒドロキシジアミドIIIは購入することにより得ることができるか、または文献に開示された方法によって (例えば、S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929 または J. P. Burkhardt et al., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3433-3436 参照)、または調製例に記載された方法と同様にして調製することができる。

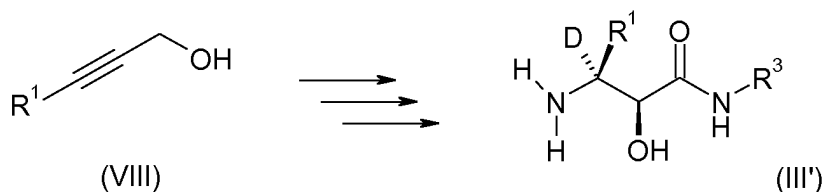
【0180】

3位がジューテリウム化されたプロパンアミド誘導体IIIの3-(S)-ジアステレオマーIII'は、以下に示すように、F. Maltais et al., J. Med. Chem. 2009, 52(24), 7993-8001 (DOI 10.1021/jm901023f) によって記載された9工程方法と同様にして、アルキノールVIIから出発して合成することができる。この方法によると、中間に得られたラセミ混合物のキラル分割は、デオキシコール酸でのアミド化を介して達成される。スキーム1の合成において化合物III'を使用することによって、基 R^1 を有する炭素原子においてS立体配置とされた化合物I-Dがアクセス可能である。

40

【0181】

【化 8】



【 0 1 8 2 】

アミン V I I およびアミノヒドロキシエステル V は商業的に入手可能であるか、または確立された方法に従って調製することができる。水素の代わりに、R¹ に結合した炭素原子においてジューテリウムを有する化合物 V の誘導体は、F. Maltais et al. による前記方法の明らかな変法を用いてアクセスできる。

10

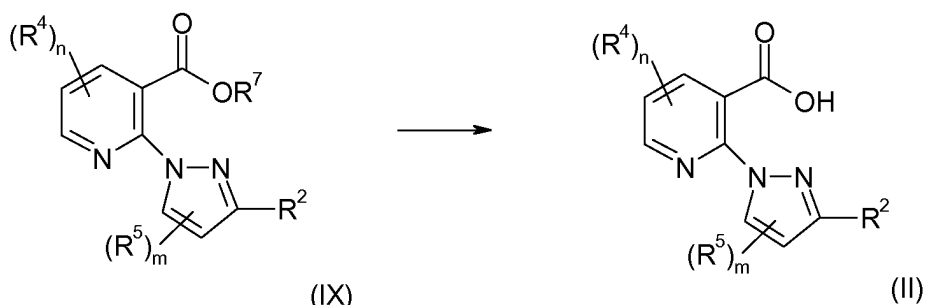
【 0 1 8 3 】

カルボン酸 I I は、一般的には通例の条件下で、カルボン酸エステル I X を酸または塩基で加水分解することによって調製することができる。該加水分解は、好ましくは、水および有機溶媒、例えば、メタノールまたはエタノールのようなアルコール、テトラヒドロフランまたはジオキサンのようなエーテルのような混合液のごとき水性媒体中で、アルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムのような塩基で、室温または 25 から 100 のような上昇した温度で起こる。

20

【 0 1 8 4 】

【化 9】



30

式 I I および I X において、R²、R⁴、R⁵、m および n は前記した意味を有する。式 I X において、R⁷ はアルキル、好ましくは C₁ - C₆ - アルキルである。

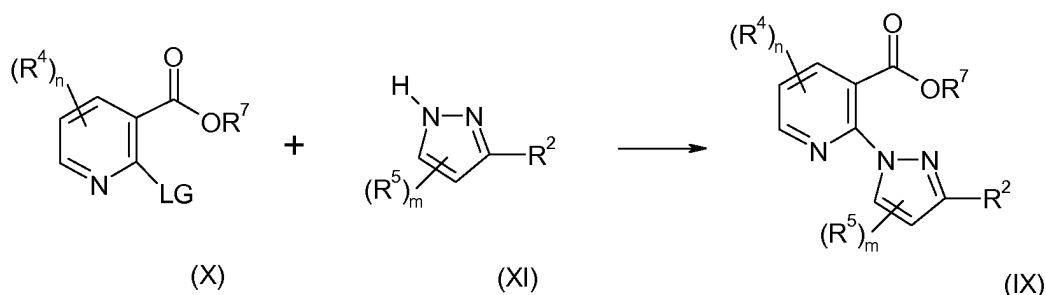
【 0 1 8 5 】

式 I X のカルボン酸エステルは、有利には、一般式 X のカルボン酸エステルをピラゾール化合物 X I と反応させることによって得ることができる。スキーム 3 参照。

【 0 1 8 6 】

【化 10】

スキーム 3:



40

スキーム 3 において、L G は求核的に置換可能な脱離基を表す。適切な求核的に置換可能な脱離基の例は、ハロゲン、例えば、塩素または臭素、またはトシレートである。R⁷

50

はアルキル、好ましくは、 $C_1 - C_6$ - アルキルである。 R^2 、 R^4 、 R^5 、 m および n は前記した意味を有する。

【0187】

スキーム3に示されたように、エステルIXを、式Xの適切なピラゾール化合物と反応させる。該反応は、通常は、上昇した温度にて、不活性な溶媒中の塩基の存在下、慣用的な条件下で行われる。適切な場合、該反応を、触媒的に活性な量の遷移金属、特に、周期表中の第10または第11族の金属の存在下で行うのが有利であろう。

【0188】

該反応は、好ましくは、希釈剤無しで、またはエーテル、例えば、テトラヒドロフランまたはジオキサン、 N, N -ジメチルホルムアミド、 N, N -ジメチルアセトアミドまたは N -メチルピロリドンのようなカルボキサミド、またはベンゼン、トルエンまたは o -、 m -または p -キシレンのような芳香族炭化水素のごとき不活性な溶媒中で上昇した温度で行われる。該反応は、無機または有機塩基およびクラウンエーテルの存在下で起こる。適する無機塩基は、ナトリウムアミドのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属アミド、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩、または水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物である。適する有機塩基は、例えば、トリメチルアミンまたはトリエチルアミンのような第三級アミンである。適するクラウンエーテルは、18-クラウン-6である。例えば、 CuI 、 $CuCN$ 、 Cu_2O のような $Cu(I)$ 塩を、適切である場合、触媒として加える（例えば、US 4,826,835およびWO 88/00468参照）。

【0189】

ピラゾール化合物XIは購入することができるか、または購入することにより得ることができる前駆体から、以下に簡単に概説される慣用的な方法によって調製することができる。

【0190】

一般式Xのピラゾールを調製するための一般的な方法は、例えば、「The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings», Wiley, R.H., editor; Wiley: New York, 1967; Vol. 22, pages 1-174においてR.Fuscoにより；または「Comprehensive Heterocyclic Chemistry»; Potts, K.T., Ed.; Pergamon: Oxford 1984; Vol. 5, pages 291-298においてJ.Elgueroにより記載されている。最も通常に用いられる方法の一つは、1,3-ジカルボニル化合物または対応する反応性アナログと、ヒドラジンまたは置換されたヒドラジン誘導体とのシクロ縮合である。

【0191】

3-アリール-または3-ヘタリール-置換ピラゾールXは、特に有利には、M.A.Halcrow et al.; J.Chem.Soc.Dalton Trans. 1977, pages 4025-4035に記載されている方法と同様に、1-アリール-または1-ヘタリール-3-メチルアミノ-2-プロペン化合物をヒドラジンと反応させることによって調製される。出発物質として必要な該1-アリール-または1-ヘタリール-3-ジメチルアミノ-2-プロペンは、同様な芳香族アセチル化合物を N, N -ジメチルホルムアミノジメチルアセタールと縮合させることによって（または対応するジエチルアセタールを用いて同様にして）容易に調製することができる。該反応は、通常、希釈剤無しで、または、例えば、ジメチルホルムアミドまたはトルエンのような不活性な溶媒中で、上昇した温度にて行われる。マイクロ波によって反応に必要な活性化エネルギーを反応混合物に導入し、およびA.K.Pleier, Synthesis 2001, 1, 55-62に記載されているように上昇した圧力下で反応を行うのが特に有利である。

【0192】

式XIの置換されたピラゾールを調製するためのさらなる一般的な可能性は、例えば、N. Zhe et al. ; J. Med. Chem. 2005, 48(5), 1569-1609; Young et al. ; J. Med. Chem. 2004, 47(6), 1547-1552; C. Slee et al. ; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 3243-3253に記載されたような、適切なピラゾールボロン酸またはピラゾールボロン酸エステルのスズキカップリングである。また、適切な代替法は、例えば、J. Eluguero et al. ; Synthesis 1997, 5, 563-566によって記載されているような、ハロゲン化ピラゾール誘導体と適切なスズオルガニルとのスティルカップリングである。

10

【0193】

反応混合物は、例えば、水と混合し、相を分離し、および適切には、クロマトグラフィーによって粗生成物を精製することによって、慣用的な方法で仕上げ処理される。中間体および最終生成物は、幾つかの場合、減圧下で、および温和に上昇した温度にて、揮発物が遊離され、または精製される、無色または淡い茶色がかった粘性油の形態をもたらす。もし中間体および最終生成物が固体として得られたならば、該精製は再結晶または温浸法によっても起こり得る。

【0194】

もし個々の化合物Iが前記した経路によって得ることができないならば、これらは他の化合物Iの誘導体化によって調製することができる。

20

【0195】

当該発明の化合物は、カルパインの阻害に関して極端に低い K_i 値を呈し、かくして、低い血清レベルにおいて、カルパイン、特別には、カルパインIの効果的な阻害を可能とする。当該発明の化合物は、通常、 $< 1500 \text{ nM}$ 、好ましくは $< 800 \text{ nM}$ 、特に $< 400 \text{ nM}$ 、特別には 250 nM のイン・ビトロでのカルパインの阻害に関する K_i 値を呈する。当該発明の化合物は、従って、カルパイン活性上昇に関連する障害の治療に特に適する。

【0196】

加えて、当該発明の化合物は選択的カルパイン阻害剤であり、即ち、カテプシンB、カテプシンK、カテプシンLまたはカテプシンSのような他のシステインプロテアーゼの阻害は、カルパインの阻害に必要な濃度よりも顕著により高い濃度においてのみ起こる。従って、当該発明の化合物は、カルパインの阻害に関して比較的非選択的であり、および同様に、他のシステインプロテアーゼを阻害する先行技術の化合物よりも顕著に少ない副作用を示すはずである。

30

【0197】

当該発明による好ましい化合物は、従って、5、特に9、特別には30の、カルパインの阻害についての K_i に対するカテプシンBの阻害についての K_i の比率の形式で表して、カテプシンBの阻害に関して選択性を有する。

【0198】

本発明による好ましい化合物は、従って、5、特に9、特別には30の、カルパインの阻害についての K_i に対するカテプシンKの阻害についての K_i の比率の形態で表して、カテプシンKの阻害に関して選択性を有する。

40

【0199】

本発明による好ましい化合物は、従って、5、特に10、特別には50の、カルパインの阻害についての K_i に対するカテプシンLの阻害についての K_i の比率の形態で表して、カテプシンLの阻害に関して選択性を有する。

【0200】

本発明による好ましい化合物は、従って、5、特に10、特別には50の、カルパインの阻害についての K_i に対するカテプシンSの阻害についての K_i の比率の形態で表して、カテプシンSの阻害に関して選択性を有する。

50

【0201】

加えて、当該発明の化合物は、これらの良好な総じての代謝安定性に顕著に寄与する、ヒト細胞のサイトゾルにおける改良された安定性をその特徴とする。サイトゾル安定性は、例えば、当該発明の化合物の溶液を、特定の種（例えば、ラット、イヌ、サルまたはヒト）からの肝臓サイトゾルと共にインキュベートし、次いで、これらの条件下で当該発明の化合物の半減期を決定することによって測定することができる。より大きな半減期からは、当該化合物の代謝安定性が改良されたと結論付けることが可能である。ヒト肝臓サイトゾルの存在下での安定性は、特に興味深いものである。なぜならば、該安定性はヒト肝臓における当該化合物の代謝分解を予測するのを可能とするからである。増強されたサイトゾル安定性を持つ化合物は、従って、肝臓において低下した速度で分解されると考えられる。肝臓におけるより遅い代謝分解は、今度は、身体中での当該化合物のより高いおよび／またはより長く継続する濃度（有効レベル）に導くことができ、従って、当該発明の化合物の排出半減期は増大する。増大したおよび／またはより長く継続する有効レベルは種々のカルpain依存性病気の治療または予防における当該化合物の良好な有効性に導き得る。改良された代謝安定性は、加えて、経口投与後の増大した生物学的利用性に導き得る。なぜならば、当該化合物は、腸に吸収された後に、（最初の通過効果と呼ばれる）肝臓でのより少ない代謝分解に付されるからである。増大した経口生物学的利用性は当該化合物の濃度（有効レベル）が増大するゆえに、経口投与後の当該化合物の良好な有効性に導かれ得る。

10

【0202】

従って、これらの改良されたサイトゾル安定性のため、当該発明の化合物は長期間サイトゾルに留まり、即ち、減少したサイトゾルクリアランスを有し、従って、増強されたヒト薬物動態学を示すはずである。

20

【0203】

当該発明による好ましい化合物は、従って、 $30 \mu\text{l} / \text{分} / \text{mg}$ 、特に $15 \mu\text{l} / \text{分} / \text{mg}$ のヒト肝臓サイトゾルにおけるサイトゾルクリアランスを有する。

【0204】

本発明による化合物の改良されたサイトゾル安定性は、恐らくは、ヒトおよびサルの肝臓サイトゾルにおいてカルボニル基を有する化合物の代謝分解を媒介するアルド・ケトレダクターゼ（AKR）に対するこれらの低下した感受性による。かくして、式IのケトアミドのAKR触媒低下は、より安定でないケトアミドのAKR触媒低下よりも顕著さは少ないはずである。よって、代謝産物の濃度に対する、親化合物、即ち、式Iのケトアミド、即ち、ケトアミドに由来するヒドロキシアミドの濃度の比率は、当該発明の化合物の安定性についての尺度である。

30

【0205】

本発明による好ましい化合物は、従って、ヒト肝細胞における4時間のインキュベーション後に、5、特に2、特別には0.5のこれらの対応する式Iの親化合物に対するヒドロキシアミド代謝産物の濃度比率を有する。

【0206】

カルpainに対するこれらの阻害効果、他のシステインプロテアーゼと比較したカルpainに対するこれらの選択性、およびこれらのサイトゾル安定性のため、本発明の化合物は、これらの互変異性体、これらの水和物およびこれらの医薬的に適する塩を含めて、例えば、冒頭で引用した先行技術に記載されているように、カルpain活性上昇に関連する障害または疾患の治療で特に適する。

40

【0207】

カルpain活性上昇に関連する障害は、特に、神経変性障害、特別には、慢性脳供給欠乏、虚血症（卒中）、または脳外傷のような外傷、および神経変性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋委縮性側索硬化症およびハンチントン病、また、多発性硬化症、およびこれに関連する神経系に対する損傷、特別には、視神経（視神経炎）および目の運動を制御する神経に対する損傷の結果として起こる神経変性障害である。従って、当該発

50

明の好ましい実施形態は、神経変性障害、特別には、ヒトにおける前記した神経変性障害の治療、およびこれらの障害を治療するための医薬の製造のための、式Ⅰの当該発明の化合物、これらの互変異性体およびこれらの医薬的に適する塩の使用に関する。

【0208】

カルpain活性上昇に関連する障害は、癲癇も含む。従って、当該発明の好ましい実施形態はヒトにおける癲癇の治療、および癲癇を治療するための医薬の製造のための当該発明の化合物の使用も含む。

【0209】

カルpain活性上昇に関連する障害または疾患は疼痛および疼痛状態も含む。従って、当該発明の好ましい実施形態は、哺乳動物、特別にはヒトにおける疼痛および疼痛状態の治療、疼痛および疼痛状態を治療するための医薬の製造のための当該発明の化合物の使用に関する。

10

【0210】

カルpain活性上昇に関連する障害または疾患は心臓虚血症後の心臓損傷、腎臓虚血症後の腎臓損傷、骨格筋損傷、筋ジストロフィー、平滑筋細胞の増殖を通じて生じる損傷、冠動脈血管痙攣、大脳血管痙攣、黄斑変性、目の白内障、または血管形成術後の血管の再狭窄も含む。従って、当該発明の好ましい実施形態は、哺乳動物、特別にはヒトにおける、心臓虚血症後の心臓損傷、腎臓虚血症後の腎臓損傷、骨格筋損傷、筋ジストロフィー、平滑筋細胞の増殖を介して生じる損傷、冠動脈血管痙攣、大脳血管痙攣、黄斑変性、目の白内障、または血管形成術後の血管の再狭窄に関連する病気または疾患の治療、およびこれらの障害を治療するための医薬の製造のための当該発明の化合物の使用に関する。

20

【0211】

さらに、カルpainの阻害は腫瘍細胞に対する細胞傷害効果を引き起こすことがさらに明らかになった。従って、当該発明の化合物は腫瘍およびこの転移の化学療法に適している。当該発明の好ましい実施形態は、従って、腫瘍および転移の療法における当該発明の化合物の使用、および腫瘍および転移の療法用の医薬の製造のためのこれらの使用に関する。

【0212】

HIV障害、特別には神経損傷（HIV誘導神経毒性）に関連する種々の機能低下がカルpainによって媒介されており、および従って、カルpainの阻害はこのような機能低下が治療されまたは軽減されるのを可能とすることがさらに判明した。従って、当該発明の化合物はHIV患者の治療に適する。当該発明の好ましい実施形態は、従って、HIV感染患者の治療、特別にはHIV誘導神経毒性によって引き起こされたこれらの機能低下の治療のための当該発明の化合物の使用、およびHIV患者を治療するための医薬の製造のためのこれらの使用に関する。

30

【0213】

インターロイキン - I、TNFまたはベータ - アミロイドペプチド（A_β またはA_β - ペプチド）の放出がカルpain阻害剤によって低下させ、または完全に阻害できることがさらに判明した。従って、上昇したインターロイキン - I、TNFまたはA_β レベルに関連する機能低下または障害は、式Ⅰの当該発明の化合物、これらの互変異性体およびこれらの医薬的に適する塩を用いることによって治療することができる。当該発明の好ましい実施形態は、従って、リウマチ、慢性関節リウマチのような、インターロイキン - I、TNFまたはA_β レベル上昇に関連する機能低下または障害の治療のための、当該発明の化合物の使用、およびこのような機能低下または障害を治療するための医薬の製造のためのこれらの使用に関する。

40

【0214】

カルpainの阻害は、マラリアまたはトキソプラズマ症のような原生動物感染（原生生物感染）の治療に適することがさらに明らかになった（Li et al., Mol Biochem Parasitol, 2007; 155(1): 26-32; Jung et al., Archives of Pharmacol Research (200

50

9)、32(6)、899-906)。よって、本発明の化合物は、マラリアまたはトキソプラズマ症のような原生動物感染を治療するのに、およびこのような機能低下または障害を治療するための医薬の製造のためにこれらを用いるのに特に適する。

【0215】

改良されたサイトゾル安定性以外に、本発明の化合物は、肝臓ミクロソームにおける分解に対する良好な安定性によっても区別される。化合物のミクロソーム安定性は、例えば、本化合物の溶液を、特定の種（例えば、ラット、イヌまたはヒト）からの肝臓ミクロソームと共にインキュベートし、これらの条件下で該化合物の半減期を決定することによって測定することができる（R S O b a c h, C u r r O p i n D r u g D i s c o v D e v e l. 2001, 4, 36-44）。良好なミクロソーム安定性は、当該発明の化合物の増強された総じての代謝安定性に寄与する。

10

【0216】

本発明の化合物は、患者、または治療で用いるための予後陳述を可能とする関連動物モデルにおいて、先行技術に開示されたカルボキサミド化合物と比較して、改良された薬理学的活性を呈することによってさらに区別される。

【0217】

本発明は、当該発明の少なくとも1つの化合物および、適切な場合には、1以上の適切な薬物担体を含む医薬組成物（即ち医薬）にも関する。

【0218】

薬物担体は、医薬の形態および投与の所望の形態に従って選択される。

20

【0219】

当該発明の化合物を、経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、局所、気管内、鼻内、経皮または直腸投与用の医薬組成物を製造するのに用いることができ、および前記した機能低下または病気の予防または治療のために、慣用的な医薬担体と混合した単位投与形態にて、動物またはヒトに投与することができる。

【0220】

適切な単位投与形態は、経口摂取のための錠剤、ゼラチンカプセル、散剤、顆粒剤および液剤または懸濁剤のような経口投与用の形態、舌下、頬、気管内または鼻内投与のための形態、アエロゾル、インプラント、皮下、筋肉内または静脈内投与の形態、および直腸投与の形態を含む。

30

【0221】

当該発明の化合物は局所投与のためにクリーム、軟膏またはローションで用いることができる。

【0222】

所望の予防または治療効果を達成するために、有効な基礎的成分の用量は体重kg当たりおよび日当たり0.01および50mgの間で変化し得る。

【0223】

各単位用量は、医薬担体と組み合わせた有効成分を、0.05から5000mg、好ましくは1から1000mgを含んでもよい。0.5から25000mg、好ましくは1から5000mgの日用量が投与されるように、この単位用量は1日につき1から5回投与することができる。

40

【0224】

もし固体組成物が錠剤の形態で調製されるならば、主な成分を、ゼラチン、澱粉、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、二酸化ケイ素等のような医薬担体と混合する。

【0225】

錠剤はスクロース、セルロース誘導体またはもう1つの適切な物質でコーティングしてよく、またはそうでなければ、延長されたまたは遅延された活性を呈するように、および所定量の活性な基礎的成分を連続的に放出するように処理してもよい。

【0226】

50

ゼラチンカプセルの形態の製剤は、有効成分を増量剤と混合し、次いで、得られた混合物をソフトまたはハード・ゼラチン・カプセルに入れることによって得られる。

【0227】

シロップまたはエリキシル剤の形態の、または点剤の形態で投与するための製剤は、好ましくは、ノンカロリー甘味剤、防腐剤としてのメチルパラベンまたはプロピルパラベン、着香剤および適切な着色剤と共に有効成分を含んでもよい。

【0228】

水分散性散剤または顆粒剤は、分散剤、湿潤剤、またはポリビニルピロリドンのような懸濁化剤、および甘味剤または味改良剤と混合された有効成分を含んでもよい。

【0229】

直腸投与は、直腸温度で溶融するバインダー、例えば、ココヤシバター、またはポリエチレングリコールとで調製される坐薬の使用によって達成される。非経口投与は、薬理的に適切な分散剤および/または湿潤剤、例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールを含む、水性懸濁液、等張塩溶液または滅菌されたおよび注射可能な溶液を用いることによって行われる。

【0230】

活性な基礎的成分は、もし適切であるならば、1以上の担体または添加剤と共にマイクロカプセルまたはリポソーム/セントロソームとして処方してもよい。

【0231】

一般式Iの化合物類、これらの互変異性体、これらの水和物またはこれらの医薬的に適する塩に加えて、当該発明の組成物は、前記で示した機能低下または病気の治療に有益であり得るさらなる活性な基礎的成分を含んでもよい。

【0232】

本発明は、かくして、さらに、複数の活性な基礎的成分と一緒に存在し、ここに、この少なくとも1つが当該発明の化合物である医薬組成物に関する。

【0233】

以下の実施例は当該発明を制限することなく当該発明を説明する。反応および仕上げ処理の管理に依存して、当該発明の化合物類は式Iの化合物および式I-Hの対応する水和物の混合物として存在する。純粋なカルボニル化合物への変換は、一般に、不活性な溶媒中で物質をHClで処理することによって行われる。

【実施例】

【0234】

調製実施例

用いた中間体は商業的に入手可能であるか、またはWO 2008/080969に記載された手法に従って調製したかのいずれかである。

[実施例1]

N - { 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(2 - フェニルエチル) アミノ] ブタン - 2 - イル } - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【0235】

1 . 1 エチル 3 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート

N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) (4 . 47 g , 23 . 3ミリモル) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) (3 . 57 g , 23 . 3ミリモル) およびトリエチルアミン (Et₃N) (4 . 5 ml , 32 . 3ミリモル) を、 5 にて、ジクロロメタン (300 ml) 中の 2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチン酸 (6 . 0 g , 21 . 8ミリモル) および 4 - エトキシ - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - アミニウムクロライド (6 , 60 g , 25 , 4ミリモル) の溶液に順次加え、混合物を 5 で約 5 分間攪拌した。 10 の pH は 6 ml の Et₃N を加えることによって調整し

10

20

30

40

50

、混合物を5 で1時間、次いで、室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、1000 mlの水に注ぎ、形成された沈澱を吸引濾別し、真空中で乾燥して、7.8 gが得られ、これを100 mlのメチルtert.ブチルエーテルで処理して、7.39 gの所望の生成物を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 489.2

【0236】

1.2 3-(2-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸

テトラヒドロフラン(THF)(500 ml)中のエチル3-(2-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノエート(4500 mg、9.21ミリモル)の懸濁液に水(100 ml)中の水酸化リチウム(LiOH)(441 mg、18.42ミリモル)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応の完了(tlc: CH₂Cl₂ + 10% (v/v)メタノール)後、混合物を減圧下で濃縮し、水(300 ml)の添加の後に、2n HClを用いて酸性化した。形成された沈澱を濾別し、および乾燥して、4.13 gの白色アモルファス状固体を得た。

¹H-NMR(400 MHz DMSO) [ppm]: 12.78(broad, 1H)、8.65(m, 1H)、8.42(m, 1H)、8.30(m, 1H)、7.90(m, 2H)、7.75(m, 1H)、7.50(m, 1H)、7.18(m, 6H)、7.0(m, 1H)、5.26(broad, 1H)、4.44(m, 1H)、3.86(s, 1H)、2.82 and 2.67(each m, 1H)。

【0237】

1.3 2-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-(フェネチルアミノ)-1-フェニルブタン-2-イル)ニコチンアミド

反応工程1.1について前記した手法に従い、EDCおよびHOBTを用い、3-(2-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸および2-フェニルエタナミンを対応するアミドに変換した。仕上げ処理のために、得られた混合物を濃縮し、100 mlの水に注いだ。形成された沈澱を濾別し、および乾燥して、399 mgのアモルファス状固体が得られ、該固体を、シリカゲル上のクロマトグラフィー(溶離剤: CH₂Cl₂ + 0から5% (v/v)メタノール)を介してさらに精製した。合わせた画分を減圧下で濃縮して、790 mgの清澄な油が得られ、これは、ジクロロメタンおよびn-ペンタンでの処理に際して固化して、211 mgの白色アモルファス状固体を得た; ESI-MS [M+H]⁺: 564.2

【0238】

1.4 N-{3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-[(2-フェニルエチル)アミノ]ブタン-2-イル}-2-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド

EDC(520 mg、2.71ミリモル)および2,2-ジクロロ酢酸(0.14 ml、1.69ミリモル)を、ジメチルスルホキシド(DMSO)(9 ml)中の2-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-(フェネチルアミノ)-1-フェニルブタン-2-イル)ニコチンアミド(191 mg、0.339ミリモル)の溶液に加え、および反応混合物を室温で45分間攪拌した。仕上げ処理のために、反応混合物を100 mlのブラインおよびNaHCO₃の飽和溶液(1:1 (v/v))と10分間混合した。得られた固体を吸引濾別し、水で洗浄し、および乾燥して、161 mgの粗生成物が得られ、該生成物をエチルアセテートから再結晶して、92 mgの白色アモルファス状固体を得た; ESI-MS [M+H]⁺: 562.3。

¹H-NMR(400 MHz DMSO) [ppm]: 8.93(m, 1H)、8.83(m, 1H)、8.55(m, 1H)、8.47(m, 1H)、7.78(m, 2H

)、7.71 (m, 1H)、7.45 (m, 1H)、7.22 (m, 2H)、7.15 (m, 10H)、6.99 (m, 1H)、5.56 (m, 1H)、3.35 (m, superimposed with water)、3.07 (m, 1H)、2.77 (m, 3H)。

【0239】

[実施例2]

N - { 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] ブタン - 2 - イル } - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【0240】

2.1 2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ブタン - 2 - イル) ニコチンアミド

3 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸をピリジン - 2 - イルメチルアミンと反応させることによって、反応工程1.3と同様にして反応を行った；ESI-MS [M + H]⁺ : 551.5

【0241】

2.2 N - { 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] ブタン - 2 - イル } - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド

反応工程1.4と同様にして、2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ブタン - 2 - イル) ニコチンアミドを酸化した；ESI-MS [M + H]⁺ : 549.2

¹H-NMR (400MHz DMSO) [ppm] : 9.29 (m, 1H)、9.03 (m, 1H)、8.55 (m, 1H)、8.48 (m, 2H)、7.81 (m, 2H)、7.70 (m, 2H)、7.47 (m, 1H)、7.22 (m, 1H)、7.17 (m, 9H)、7.0 (m, 1H)、5.55 (m, 1H)、4.46 (d, 2H)、3.15 and 2.80 (each m, 1H)。

【0242】

[実施例3]

N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - { [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] アミノ } ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【0243】

3.1 2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルアミノ) ブタン - 2 - イル) ニコチンアミド

3 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸を2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルアミンと反応させることによって、反応工程1.3と同様にして反応を行った；ESI-MS [M + H]⁺ : 565.2

【0244】

3.2 N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - { [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] アミノ } ブタン - 2 - イル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド

反応工程1.4と同様にして、2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルアミノ) ブタン - 2 - イル) ニコチンアミドを酸化した；ESI

10

20

30

40

50

- MS [M + H]⁺ : 563.3。

¹H-NMR (400 MHz DMSO) [ppm] : 8.95 (m, 1H)、8.86 (m, 1H)、8.55 (m, 1H)、8.47 (m, 2H)、7.76 (m, 2H)、7.68 (m, 2H)、7.45 (m, 1H)、7.16 (m, 9H)、6.99 (m, 1H)、5.55 (m, 1H)、3.46 (m, 2H)、3.06 (m, 1H)、2.91 (m, 2H)、2.70 (m, 1H)。

【0245】

[実施例4]

N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-{[3-(ピリジン-2-イル)プロピル]アミノ}ブタン-2-イル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド

10

【0246】

4.1 2-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニル-4-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルアミノ)ブタン-2-イル)ニコチンアミド

3-(2-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸を3-(ピリジン-2-イル)プロピルアミンと反応させることによって、反応工程1.3と同様にして反応を行った；ESI-MS [M + H]⁺ : 579.2。

【0247】

20

4.2 N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-{[3-(ピリジン-2-イル)プロピル]アミノ}ブタン-2-イル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド

反応工程1.4と同様にして、2-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニル-4-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルアミノ)ブタン-2-イル)ニコチンアミドを酸化した；ESI-MS [M + H]⁺ : 577.2

¹H-NMR (400 MHz DMSO) [ppm] : 8.96 (m, 1H)、8.85 (m, 1H)、8.55 (m, 1H)、8.47 (m, 2H)、7.77 (m, 2H)、7.70 (m, 2H)、7.45 (m, 1H)、7.17 (m, 9H)、7.05 (m, 1H)、5.73 (m, 1H)、3.18 (m, 2H)、.13 (m, 1H)、2.79 (m, 1H)、2.71 (m, 2H)、1.88 (m, 2H)。

30

【0248】

[実施例5]

N-[4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル]-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0249】

5.1 エチル2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-(2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド)ブタノエート

40

2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチン酸および4-エトキシ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-アミニウムクロライドから出発し、反応工程1.1と同様にして反応を行った；ESI-MS [M + H]⁺ = 471.2。

【0250】

5.2 2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-(2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド)ブタン酸

反応工程1.2と同様にして、エチル2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-(2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド)-ブタノエートをケン化した；ESI-MS [M + H]⁺ : 443.2

50

^1H -NMR (400 MHz DMSO) [ppm]: 8.54 (dd, 1H)、8.42 (d, 1H)、8.26 (d, 1H)、7.90 (d, 2H)、7.75 (dd, 1H)、7.47 (m, 1H)、7.35 (m, 2H)、7.27 (m, 2H)、7.17 (m, 4H)、6.99 (d, 1H)、4.42 (m, 1H)、3.78 (d, 1H)、2.80 and 2.67 (each m, 1H)。

【0251】

5.3 N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド

2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-(2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド)ブタン酸をシクロプロピルアミンと反応させることによって、反応工程1.3と同様にして反応を行った；ESI-MS [M+H]⁺: 482.2。

10

【0252】

5.4 N-[4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル]-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド

反応工程1.4と同様にして、N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミドを酸化する；ESI-MS [M+H]⁺: 480.2。

^1H -NMR (400 MHz DMSO) [ppm]: 8.91 (dd, 1H)、8.69 (d, 1H)、8.60 (d, 1H)、8.46 (d, 1H)、7.70 (m, 3H)、7.48 (m, 1H)、7.39 (m, 3H)、7.27 (m, 5H)、6.99 (d, 1H)、5.57 (m, 1H)、3.01 (m, 1H)、2.67 (m, 2H)、0.89 and 0.58 (each m, 2H)。

20

【0253】

[実施例6]

N-[3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(プロパ-2-エン-1-イルアミノ)ブタン-2-イル]-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0254】

6.1 N-(4-(アリルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド
2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-(2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド)ブタン酸をアリルアミンと反応させることによって、反応工程1.3と同様にして反応を行った；ESI-MS [M+H]⁺: 482.2。

30

【0255】

6.2 N-[3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(プロパ-2-エン-1-イルアミノ)ブタン-2-イル]-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド

反応工程1.4と同様にして、N-(4-(アリルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミドを酸化する；ESI-MS [M+H]⁺: 480.2。

40

^1H -NMR (400 MHz DMSO) [ppm]: 9.09 (dd, 1H)、8.95 (m, 1H)、8.54 (dd, 1H)、8.47 (m, 1H)、7.70 (m, 3H)、7.46 (m, 1H)、7.31 (m, 3H)、7.17 (m, 5H)、7.0 (d, 1H)、5.77 (m, 1H)、5.55 (m, 1H)、5.31 (m, 2H)、3.76 (m, 2H)、3.12 and 2.87 (each m, 1H)。

【0256】

[実施例7] (比較)

N-(4-(メチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-

50

2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

【0257】

7.1 N - (3 - ヒドロキシ - 4 - (メチルアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - (2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) ブタン酸をメチルアミンと反応させることによって、反応工程 1.3 と同様にして反応を行った; ESI-MS [M+H]⁺: 456.2。

【0258】

7.2 N - (4 - (メチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

10

反応工程 1.4 と同様にして、N - (3 - ヒドロキシ - 4 - (メチルアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミドを酸化する; ESI-MS [M+H]⁺: 454.2。

¹H-NMR (400 MHz DMSO) [ppm]: 8.92 (m, 1H)、8.63 (d, 1H)、8.55 (d, 1H)、8.46 (d, 1H)、7.70 (m, 3H)、7.46 (m, 1H)、7.33 (m, 3H)、7.17 (m, 5H)、6.98 (d, 1H)、5.57 (m, 1H)、3.10 and 2.67 (each m, 1H)、2.67 (s, 3H)。

【0259】

[実施例 8]

20

N - [4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【0260】

8.1 N - (3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - (2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) ブタン酸をピリジン - 2 - イルメチルアミンと反応させることによって、反応工程 1.3 と同様にして反応を行った; ESI-MS [M+H]⁺: 533.2

30

【0261】

8.2 N - [4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

反応工程 1.4 と同様にして、N - (3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミドを酸化する; ESI-MS [M+H]⁺: 531.2

¹H-NMR (400 MHz DMSO) [ppm]: 9.48 (m, 1H)、9.19 (dd, 1H)、8.58 (dd, 1H)、8.51 (m, 2H)、7.72 (m, 2H)、7.70 (m, 1H)、7.47 (m, 1H)、7.38 - 7.13 (m, 11H)、7.00 (d, 1H)、5.53 (m, 1H)、4.44 (m, 2H)、3.14 and 2.82 (each m, 1H)。

40

【0262】

[実施例 9]

N - (4 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

【0263】

9.1 N - (4 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ -

50

1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - (2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) ブタン酸をシクロプロピルメチルアミンと反応させることによって、反応工程 1 . 3 と同様にして反応を行った; ESI-MS [M+H]⁺: 496 . 2。

【0264】

9 . 2 N - (4 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

反応工程 1 . 4 と同様にして、N - (4 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミドを酸化する; ESI-MS [M+H]⁺: 494 . 2。

¹H-NMR (400MHz DMSO) [ppm]: 8 . 94 (m, 1H)、8 . 75 (m, 1H)、8 . 55 (m, 1H)、8 . 47 (m, 1H)、7 . 73 (m, 3H)、7 . 40 (m, 1H)、7 . 31 (m, 3H)、7 . 14 (m, 5H)、6 . 99 (m, 1H)、5 . 59 (m, 1H)、3 . 00 (m, 1H)、2 . 96 (m, 2H)、2 . 67 (m, 1H)、0 . 97 (m, 1H)、0 . 42 (m, 2H)、0 . 35 (m, 2H)。

【0265】

[実施例 10]

N - (4 - (シクロブチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

【0266】

10 . 1 N - (4 - (シクロブチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - (2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) ブタン酸をシクロブチルアミンと反応させることによって、反応工程 1 . 3 と同様にして反応を行った; ESI-MS [M+H]⁺: 496 . 2。

【0267】

10 . 2 N - (4 - (シクロブチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

反応工程 1 . 4 と同様にして、N - (4 - (シクロブチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミドを酸化する; ESI-MS [M+H]⁺: 494 . 2。

¹H-NMR (400MHz DMSO) [ppm]: 8 . 92 (m, 2H)、8 . 55 (m, 1H)、8 . 47 (m, 1H)、7 . 74 (m, 2H)、7 . 69 (m, 1H)、7 . 47 (m, 1H)、7 . 36 (m, 3H)、7 . 17 (m, 5H)、6 . 99 (m, 1H)、5 . 58 (m, 1H)、4 . 27 (m, 1H)、3 . 12 and 2 . 75 (each m, 1H)、2 . 07 (m, 4H)、1 . 64 (m, 2H)。

【0268】

[実施例 11]

N - (3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロピルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

【0269】

11 . 1 N - (3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロピルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

10

20

30

40

50

2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - (2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) ブタン酸を n - プロパ - 1 - イルアミンと反応させることによって、反応工程 1 . 3 と同様にして反応を行った ; E S I - M S [M + H] ⁺ : 4 8 4 . 2

【 0 2 7 0 】

1 1 . 2 N - (3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロピルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

反応工程 1 . 4 と同様にして、N - (3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロピルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミドを酸化する ; E S I - M S [M + H] ⁺ : 4 8 2 . 2。 10

¹ H - NMR (4 0 0 M H z D M S O) [p p m] : 8 . 9 3 (m , 1 H) 、 8 . 6 8 (m , 1 H) 、 8 . 5 5 (m , 1 H) 、 8 . 4 7 (m , 1 H) 、 7 . 7 3 (m , 3 H) 、 7 . 4 7 (m , 1 H) 、 7 . 3 3 (m , 3 H) 、 7 . 1 7 (m , 5 H) 、 6 . 9 9 (m , 1 H) 、 5 . 5 7 (m , 1 H) 、 3 . 1 1 (m , 3 H) 、 2 . 8 0 (m , 1 H) 、 1 . 4 5 (m , 2 H) 、 0 . 8 2 (m , 3 H) 。

【 0 2 7 1 】

[実施例 1 2]

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド 20

【 0 2 7 2 】

1 2 . 1 エチル 2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチネート

D M F (3 5 m l) 中のフルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール (H a n a m o t o , T . e t a l . ; T e t r a h e d r o n 2 0 0 7 , 6 3 (2 3) , 5 0 6 2 - 5 0 7 0 に従って調製) (0 . 9 5 g 、 5 . 8 6 ミリモル) およびエチル 2 - クロロニコチネート (2 . 3 g 、 1 2 . 3 9 ミリモル) の溶液に、K₂CO₃ (2 . 2 g 、 1 5 . 9 2 ミリモル) 、 1 8 - クラウン - 6 (0 . 1 5 g 、 0 . 5 6 8 ミリモル) およびカリウムイオダイド (0 . 1 0 g 、 0 . 6 0 2 ミリモル) を加え、混合物を 2 時間 1 3 5 °C まで加熱した。反応の完了後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン (2 1 0 m l) に溶解させ、水、ブラインで洗浄し、乾燥し、濾別し、および濃縮して、3 . 0 g の黄色油が得られ、該油をシリカゲル上のクロマトグラフィー (溶離剤 : C H₂ C l₂ + 0 から 4 % (v / v) メタノール) を介してさらに精製した。合わせた生成物画分の蒸発後、1 . 4 9 g の所望の生成物が油として得られた ; E S I - M S [M + H] ⁺ : 3 1 2 . 1。 30

【 0 2 7 3 】

1 2 . 2 2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチン酸

メタノール (4 0 m l) 中のエチル 2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチネート (1 . 4 9 g 、 4 . 7 9 ミリモル) に、8 . 5 m l の 2 m N a O H 水溶液 (1 7 ミリモル) を 1 0 分で滴下し、および混合物を室温で 2 時間、次いで、6 5 °C で 3 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を減圧下で濃縮し、水に溶解させ、および 2 n H C l を用いて酸性化した。形成された沈澱を濾別し、水で洗浄し、および乾燥して、1 . 2 3 g の白色アモルファス状固体を得た ; E S I - M S [M + H] ⁺ : 2 8 4 . 1。 40

【 0 2 7 4 】

1 2 . 3 t e r t - ブチル 4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イルカルバメート

5 にて、ジクロロメタン (7 0 m l) 中の 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸 (3 g 、 1 0 . 1 6 ミリモル) 、シクロプロパナミン (7 8 0 μ L 、 1 1 . 2 6 ミリモル) に、E D C (2 . 4 g 、 1 2 . 5 2 ミリ 50

モル)、 HOBt (1.9 g、12.41ミリモル)および Et_3N (3 ml、21.52ミリモル)を加え、および混合物を室温で48時間攪拌した。反応の完了後、ジクロロメタン (100 ml)を加え、溶液を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、吸引濾別し、および濃縮して、3.9 gの茶色油が得られ、該油をシリカゲル上のクロマトグラフィー (溶離剤: CH_2Cl_2 + 5 から 30% (v/v) メタノール)を介してさらに精製した。合わせた生成物画分の蒸発後、0.82 gの淡色油を得た; $\text{ESI-MS} [\text{M} + \text{H}]^+$: 235.1。

【0275】

12.4 4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - アミニウムクロライド

10

ジクロロメタン (30 ml)中のtert-ブチル 4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イルカルバメート (780 mg、2.332ミリモル)を2 mlの HCl (ジオキサン中の4 m溶液)と共に室温で3時間攪拌し、次いで、1 mlの HCl および5 mlのメタノールを加え、および反応混合物を一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、トルエンで2回共蒸発させ、次いで、残渣をn-ペンタンで処理し、および乾燥して、550 mgの白色固体を得た; $\text{ESI-MS} [\text{M} + \text{H}]^+$: 235.1。

【0276】

12.5 N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ニコチンアミド

20

2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ニコチン酸および4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - アミニウムクロライドを反応させることによって、反応工程1.1と同様にして反応を行った。得られた粗生成物をジクロロメタンおよびn-ペンタンの混合液で処理して、148 mgの所望の生成物を得た; $\text{ESI-MS} [\text{M} + \text{H}]^+$: 500.2。

【0277】

12.6 N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ニコチンアミド

30

反応工程1.4と同様にして、N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ニコチンアミドを酸化し、113 mgの生成物を白色固体として得た; $\text{ESI-MS} [\text{M} + \text{H}]^+$: 498.2。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz DMSO) [ppm]: 8.95 (m, 1 H)、8.73 (m, 1 H)、8.62 (m, 1 H)、8.55 (m, 1 H)、7.67 (m, 1 H)、7.63 (m, 2 H)、7.50 (m, 1 H)、7.43 (m, 3 H)、7.15 (m, 5 H)、5.55 (m, 1 H)、3.12 (m, 1 H)、2.74 (m, 2 H)、0.67 (m, 2 H)、0.43 (m, 2 H)。

【0278】

40

[実施例13]

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ニコチンアミド

【0279】

13.1 N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ニコチンアミド

2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ニコチンアミド)ブタン酸をシクロプロピルアミンと反応させる

50

ことによって、反応工程 1 . 3 と同様にして反応を行った；ESI - MS [M + H] ⁺ : 500 . 2。

【0280】

13 . 2 N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

反応工程 1 . 4 と同様にして、N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミドを酸化した；ESI - MS [M + H] ⁺ : 498 . 15。

¹H - NMR (400 MHz DMSO) [ppm] : 8 . 90 (m , 1 H)、8 . 73 (m , 1 H)、8 . 55 (m , 1 H)、8 . 47 (m , 1 H)、7 . 71 (m , 3 H)、7 . 46 (m , 1 H)、7 . 33 (m , 3 H)、7 . 17 (m , 12 H)、6 . 97 (m , 3 H)、5 . 50 (m , 1 H)、3 . 07 (m , 1 H)、2 . 67 (m , 3 H)、0 . 66 (m , 2 H)、0 . 47 (m , 2 H)。

【0281】

[実施例 14]

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

【0282】

14 . 1 4 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) ブタン酸

反応工程 1 . 2 と同様にして、エチル 2 - ヒドロキシ - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) ブタノエートをケン化した；ESI - MS [M + H] ⁺ : 461 . 15。

【0283】

14 . 2 N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

4 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) ブタン酸をシクロプロピルアミンと反応させることによって、反応工程 1 . 3 と同様にして反応を行った；ESI - MS [M + H] ⁺ : 500 . 2。

【0284】

14 . 3 N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジオキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

反応工程 1 . 4 と同様にして、N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミドを酸化した；ESI - MS [M + H] ⁺ : 498 . 2。

¹H - NMR (400 MHz DMSO) [ppm] : 8 . 94 (m , 1 H)、8 . 70 (m , 1 H)、8 . 48 (m , 1 H)、8 . 38 (m , 1 H)、7 . 70 (m , 3 H)、7 . 55 (m , 1 H)、7 . 34 (m , 3 H)、7 . 15 (m , 1 H)、6 . 99 (m , 4 H)、5 . 51 (m , 1 H)、3 . 10 (m , 1 H)、2 . 77 (m , 2 H)、0 . 67 (m , 2 H)、0 . 58 (m , 2 H)。

【0285】

[実施例 15]

N - { 4 - [(1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3 , 4 - ジ

10

20

30

40

50

オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 0 2 8 6 】

1 5 . 1 N - (4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

4 - フェニル - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) ブタン酸をベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルメチルアミンと反応させることによって、反応工程 1 . 3 と同様にして反応を行った ; E S I - M S [M + H] ⁺ : 5 7 3 . 2 .

10

【 0 2 8 7 】

1 5 . 2 N - { 4 - [(1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド

反応工程 1 . 4 と同様にして、N - (4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミドを酸化した ; E S I - M S [M + H] ⁺ : 5 7 1 . 2 .

¹ H - NMR (4 0 0 M H z D M S O) [p p m] : 9 . 4 8 (m , 1 H) 、 8 . 9 9 (m , 1 H) 、 8 . 5 5 (m , 1 H) 、 8 . 4 8 (m , 1 H) 、 7 . 7 2 (m , 6 H) 、 7 . 3 9 (m , 5 H) 、 7 . 3 3 (m , 1 H) 、 7 . 1 6 (m , 4 H) 、 7 . 0 0 (m , 1 H) 、 5 . 5 1 (m , 1 H) 、 4 . 6 5 (d , 2 H) 、 3 . 1 6 a n d 2 . 8 2 (e a c h m , 1 H) .

20

【 0 2 8 8 】

[実施例 1 6]

N - (4 - (ベンジルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

【 0 2 8 9 】

1 6 . 1 N - (4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

30

4 - フェニル - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) ブタン酸をベンジルアミンと反応させることによって、反応工程 1 . 3 と同様にして反応を行った ; E S I - M S [M + H] ⁺ : 5 3 2 . 2 .

【 0 2 9 0 】

1 6 . 2 N - (4 - (ベンジルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

反応工程 1 . 4 と同様にして、N - (4 - (ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミドを酸化した ; E S I - M S [M + H] ⁺ : 5 3 0 . 2 .

40

¹ H - NMR (4 0 0 M H z D M S O) [p p m] : 9 . 2 5 (t , 1 H) 、 8 . 9 5 (m , 1 H) 、 8 . 5 5 (m , 1 H) 、 8 . 4 7 (m , 1 H) 、 7 . 7 6 (m , 2 H) 、 7 . 6 6 (m , 1 H) 、 7 . 3 2 (m , 1 H) 、 7 . 2 4 (m , 8 H) 、 7 . 0 9 (m , 5 H) 、 6 . 9 9 (m , 1 H) 、 5 . 5 4 (m , 1 H) 、 4 . 3 3 (m , 1 H) 、 3 . 0 5 a n d 2 . 8 2 (e a c h m , 1 H) .

【 0 2 9 1 】

[実施例 1 7]

N - (3 , 4 - ジオキソ - 4 - (フェネチルアミノ) - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

【 0 2 9 2 】

50

17.1 N - (3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - (フェネチルアミノ) - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

4 - フェニル - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) ブタン酸を 2 - フェニルエチルアミンと反応させることによって、反応工程 1.3 と同様にして反応を行った; ESI-MS [M+H]⁺: 546.2。

【0293】

17.2 N - (3, 4 - ジオキソ - 4 - (フェネチルアミノ) - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

反応工程 1.4 と同様にして、N - (3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 - (フェネチルアミノ) - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミドを酸化した; ESI-MS [M+H]⁺: 544.2。

¹H-NMR (400 MHz DMSO) [ppm]: 8.09 (m, 1H)、8.75 (t, 1H)、8.55 (m, 1H)、8.46 (m, 1H)、7.73 (m, 3H)、7.37 (m, 1H)、7.22 - 7.13 (m, 13H)、6.99 (m, 1H)、5.56 (m, 1H)、3.75 (m, superimposed by water)、3.07 (m, 1H)、2.73 (m, 3H)。

【0294】

[実施例 18] (比較)

N - (3 - アミノ - 1 - ベンジル - 2, 3 - ジオキソプロピル) - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンアミド

標記化合物は WO 08 / 080969 の実施例 38 の化合物と同一であり、該化合物はそこに記載されたように調製した。

【0295】

[実施例 19]

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンアミド

【0296】

19.1 N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

ESI-MS [M+H]⁺: 500.2

【0297】

19.2 N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンアミド

ESI-MS [M+H]⁺: 498.2

¹H-NMR (400 MHz DMSO), [ppm]: 8.92 (d, 1H)、8.61 (m, 2H)、8.55 (d, 1H)、7.70 (d, 1H)、7.65 (m, 2H)、7.51 (m, 1H)、7.42 (m, 3H)、7.15 (m, 5H)、5.55 (m, 1H)、3.10 and 2.74 (each m, 1H)、2.67 (d, 1H)。

【0298】

[実施例 20]

N - {4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル} - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

【0299】

20.1 N - (4 - ((1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチルアミノ

10

20

30

40

50

) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

E S I - M S [M + H +] : 572.3

【0300】

20.2 N - { 4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル } - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

E S I - M S [M + H +] : 570.3

¹H - NMR (400 MHz DMSO), [ppm] : 9.15 (m , 1 H)、9.01 (d , 1 H)、8.57 (d , 1 H)、8.50 (s , 1 H)、7.78 (m , 3 H)、7.48 (m , 1 H)、7.38 (m , 4 H)、7.18 (m , 5 H)、7.02 (s , 1 H)、5.54 (m , 1 H)、3.93 (m , 2 H)、3.67 (s , 3 H)、3.17 and 2.86 (each dd , 1 H)。

10

【0301】

[実施例 21]

メチル N - [2 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - ({ [2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] カルボニル } アミノ) ブタノイル] グリシネート

【0302】

21.1 メチル 2 - (2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - (2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) ブタナミド) アセテート

20

E S I - M S [M + H +] : 514.2

【0303】

21.2 メチル N - [2 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - ({ [2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - ピリジニル] カルボニル } アミノ) ブタノイル] グリシネート

E S I - M S [M + H +] : 512.2

¹H - NMR (400 MHz DMSO), [ppm] : 9.15 (m , 1 H)、9.01 (d , 1 H)、8.57 (d , 1 H)、8.50 (s , 1 H)、7.78 (m , 3 H)、7.48 (m , 1 H)、7.38 (m , 4 H)、7.18 (m , 5 H)、7.02 (s , 1 H)、5.54 (m , 1 H)、3.93 (m , 2 H)、3.67 (s , 3 H)、3.17 and 2.86 (each dd , 1 H)。

30

【0304】

[実施例 22]

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

【0305】

22.1 N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

40

E S I - M S [M + H +] : 512.2

【0306】

22.2 N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 , 4 - ジオキソ - 2 - ブタニル] - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

E S I - M S [M + H +] : 510.2

¹H - NMR (400 MHz DMSO), [ppm] : 8.87 (d , 1 H)、8.71 (d , 1 H)、8.51 (d , 1 H)、8.47 (s , 1 H)、7.73 (m , 3 H)、7.37 (m , 3 H)、7.08 (d , 1 H)、6.99 (s , 1 H)、6.73 (d , 1 H)、5.51 (m , 1 H)、3.70 (s , 3 H)、3.05 (m , 1 H)、

50

2.73 (m, 2H)、0.67 and 0.57 (each m, 2H)。

【0307】

[実施例23]

N-[4-(シクロプロピルアミノ)-1-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-3,4-ジオキソ-2-ブタニル]-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド

【0308】

23.1 N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-(4-(2-(4-モルホリニル)エトキシ)フェニル)-4-オキソブタン-2-イル)-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド

10

ESI-MS [M+H⁺]: 611.3

【0309】

23.2 N-[4-(シクロプロピルアミノ)-1-{4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル}-3,4-ジオキソ-2-ブタニル]-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド

ESI-MS [M+H⁺]: 609.3

【0310】

[実施例24]

N-{4-[(1,3-オキサゾール-2-イルメチル)アミノ]-3,4-ジオキソ-1-フェニル-2-ブタニル}-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド

20

【0311】

24.1 N-(3-ヒドロキシ-4-(オキサゾール-2-イルメチルアミノ)-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド

ESI-MS [M+H⁺]: 523.3

【0312】

24.2 N-{4-[(1,3-オキサゾール-2-イルメチル)アミノ]-3,4-ジオキソ-1-フェニル-2-ブタニル}-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド

30

ESI-MS [M+H⁺]: 521.2

¹H-NMR (400 MHz DMSO), [ppm]: 9.38 (m, 1H)、8.99 (d, 1H)、8.57 (d, 1H)、8.48 (d, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.76 (m, 3H)、7.49 (m, 1H)、7.38 (m, 3H)、7.19 (m, 6H)、7.01 (d, 1H)、5.52 (m, 1H)、4.48 (d, 1H)、3.15 and 2.84 (each dd, 1H)。

【0313】

[実施例25]

N-{4-(シクロプロピルアミノ)-1-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-3,4-ジオキソ-2-ブタニル}-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド

40

【0314】

25.1 N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-4-オキソブタン-2-イル)-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド

ESI-MS [M+H⁺]: 581.2

【0315】

25.2 N-{4-(シクロプロピルアミノ)-1-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]-3,4-ジオキソ-2-ブタニル}-2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド

50

ESI-MS [M+H⁺]: 579.3

¹H-NMR (400 MHz DMSO), [ppm]: 8.94 (d, 1H)、8.77 (d, 1H)、8.54 (d, 1H)、8.48 (d, 1H)、7.73 (m, 2H)、7.69 (m, 1H)、7.45 (m, 1H)、7.36 (m, 3H)、7.12 (m, 4H)、7.00 (s, 1H)、5.57 (m, 1H)、3.52 (m, 4H)、3.33 (superimposed by water)、3.10 (m, 1H)、2.72 (m, 2H)、2.27 (m, 4H)、1.03 and 0.67 (each m, 2H)。

【0316】

[実施例26]

N-[4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニル-2-ブタニル]-2-{3-[3-(4-ホルホルニル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}ニコチンアミド

【0317】

26.1 N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(3-(3-ホルホルノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド

ESI-MS [M+H⁺]: 567.2

【0318】

26.2 N-[4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニル-2-ブタニル]-2-{3-[3-(4-ホルホルニル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}ニコチンアミド

ESI-MS [M+H⁺]: 565.2

¹H-NMR (400 MHz DMSO), [ppm]: 8.85 (d, 1H)、8.68 (d, 1H)、8.55 (d, 1H)、8.45 (d, 1H)、7.71 (m, 1H)、7.46 (m, 1H)、7.44 (m, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.26 (m, 5H)、7.06 (d, 1H)、6.94 (m, 1H)、5.48 (m, 1H)、3.76 (m, 4H)、3.26 (m, 4H)、3.18 (superimposed, m, 1H)、3.08 (m, 1H)、0.68 and 0.56 (each m, 2H)。

【0319】

[実施例27]

N-[4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニル-2-ブタニル]-2-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアミド

【0320】

27.1 N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド

ESI-MS [M+H⁺]: 500.2

【0321】

27.2 N-[4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニル-2-ブタニル]-2-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアミド

ESI-MS [M+H⁺]: 498.2

¹H-NMR (400 MHz DMSO), [ppm]: 8.91 (d, 1H)、8.71 (d, 1H)、8.56 (d, 1H)、8.50 (m, 2H)、7.73 (m, 2H)、7.51 (m, 1H)、7.35 (m, 1H)、7.17 (m, 1H)、7.12 (m, 5H)、6.85 (m, 1H)、5.55 (m, 1H)、3.11 (dd, 1H)、2.75 (m, 2H)、0.68 and 0.57 (each m, 2H)。

10

20

30

40

50

【 0 3 2 2 】

[実施例 2 8]

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - { 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ニコチンアミド

【 0 3 2 3 】

2 8 . 1 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 3 - (2 - (3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド) ブタン酸

E S I - M S [M + H +] : 5 5 0 . 2

【 0 3 2 4 】

2 8 . 2 N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - { 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ニコチンアミド

E S I - M S [M + H +] : 5 4 8 . 2

¹ H - N M R (4 0 0 M H z D M S O) , [p p m] : 8 . 9 0 (d , 1 H) , 8 . 6 8 (d , 1 H) , 8 . 5 8 (d , 1 H) , 8 . 5 0 (d , 1 H) , 8 . 0 7 (s , 1 H) , 7 . 7 9 (d , 1 H) , 7 . 7 5 (d , 1 H) , 7 . 6 8 (d , 1 H) , 7 . 6 0 (m , 1 H) , 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 1 5 (s , 1 H) , 7 . 0 8 (m , 5 H) , 5 . 4 8 (m , 1 H) , 3 . 0 8 (m , 1 H) , 2 . 7 4 (m , 1 H) , 0 . 6 6 a n d 0 . 5 6 (e a c h m , 2 H) .

【 0 3 2 5 】

[実施例 2 9]

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

【 0 3 2 6 】

2 9 . 1 N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

E S I - M S [M + H +] : 4 8 3 . 2

【 0 3 2 7 】

2 9 . 2 N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド

E S I - M S [M + H +] : 4 8 1 . 2

¹ H - N M R (4 0 0 M H z D M S O) , [p p m] : 8 . 9 5 (d , 1 H) , 8 . 7 4 (d , 1 H) , 8 . 5 9 (m , 2 H) , 8 . 4 8 (d , 1 H) , 7 . 7 5 (m , 2 H) , 7 . 7 2 (m , 1 H) , 7 . 6 8 (d d , 1 H) , 7 . 3 3 (d d , 1 H) , 7 . 1 8 (m , 4 H) , 7 . 1 2 (m , 1 H) , 7 . 0 2 (s , 1 H) , 5 . 4 9 (m , 1 H) , 3 . 1 0 (d d , 1 H) , 2 . 7 5 (m , 2 H) , 0 . 6 6 a n d 0 . 5 6 (e a c h m , 2 H) .

【 0 3 2 8 】

[実施例 3 0]

(2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド

形成ブロック (R) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸は、S . M a r c h a l i n e t a l . , S y n t h e t i c C o m m u n i c a t i o n s 2 8 (1 9) , 3 6 1 9 (1 9 9 8) によって公表された手法と同様にして調製した。

10

20

30

40

50

【 0 3 2 9 】

3 0 . 1 エチル 3 - ((R) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエート

(R) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸および 4 - エトキシ - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - アミニウムクロライドを反応させることによって、工程 1 . 1 の反応と同様にして反応を行った。ESI - MS [M + H] ⁺ = 4 4 3 . 2

【 0 3 3 0 】

3 0 . 2 3 - ((R) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸

10

反応工程 1 . 2 と同様にして、エチル 3 - ((R) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエートをケン化した。ESI - MS [M + H] ⁺ = 4 1 5 . 2。

【 0 3 3 1 】

3 0 . 3 (2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド

カップリング試薬としての H A T U (1 . 2 当量) および塩基としての D I P E A (3 当量) を用い、3 - ((R) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸をシクロプロパミンと反応させることによって、反応工程 1 . 3 と同様にして反応を行った。ESI - MS [M + H] ⁺ = 4 5 4 . 2。

20

【 0 3 3 2 】

3 0 . 4 (2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド

反応工程 1 . 4 と同様にして、(2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミドを酸化した。反応混合物を一晩攪拌した。水を加え、形成された沈澱を濾過し、水で洗浄し、および真空中で乾燥した。得られた残渣をジクロロメタンに再度溶解させ、数滴の H C l (ジオキサン中の 4 M) および数滴のジエチルエーテルを加えた。得られた沈澱を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、および真空中で乾燥して、標記化合物を得た。ESI - MS [M + H] ⁺ = 4 5 2 . 2。

30

¹ H - NMR (5 0 0 M H z D M S O) ジアステレオマーの約 4 : 3 混合物 : [p p m] : 8 . 8 9 - 8 . 8 2 (m , 1 H)、8 . 7 4 - 8 . 6 5 (m , 1 H)、7 . 4 1 - 7 . 0 6 (m , 9 H)、5 . 3 0 - 5 . 2 2 (m , 1 H)、4 . 8 7 - 4 . 7 5 (m , 1 H)、4 . 0 3 - 3 . 9 5 (m , 1 H)、3 . 7 5 - 3 . 6 0 (m , 1 H)、3 . 3 0 - 3 . 1 9 (m , 1 H)、2 . 8 7 - 2 . 7 4 (m , 2 H)、2 . 3 4 - 2 . 0 9 (m , 3 H)、1 . 7 7 - 1 . 7 5 (m , 0 . 5 H)、1 . 6 0 - 1 . 5 5 (m , 0 . 6 H)、0 . 7 6 - 0 . 5 8 (m , 4 H)。

40

【 0 3 3 3 】

[実施例 3 0 a] (別法合成) :

(2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド

【 0 3 3 4 】

3 0 a . 1 3 - ((R) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸

標記化合物は、実施例 1 の工程 1 . 1 および 1 . 2 に記載されたように、エチル 3 - (2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチンアミド)

50

- 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタノエートの合成と同様な手法、続いての、ケン化により 3 - ((R) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸を得ることにより調製した。

ESI - MS [M + H] ⁺ = 454 . 2。

【 0335 】

30 a . 2 (2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド

標記化合物の合成は、3 - ((R) - 1 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸をシクロプロピルアミンとカップリングさせ、得られた中間体ヒドロキシアミドを対応するケトアミドまで酸化することによって達成された。

ESI - MS [M + H] ⁺ = 452 . 2。

¹ H - NMR (500 MHz DMSO) ジアステレオマーの約 4 : 3 混合物 : [ppm] : 8 . 89 - 8 . 82 (m , 1 H)、8 . 74 - 8 . 65 (m , 1 H)、7 . 41 - 7 . 06 (m , 9 H)、5 . 30 - 5 . 22 (m , 1 H)、4 . 87 - 4 . 75 (m , 1 H)、4 . 03 - 3 . 95 (m , 1 H)、3 . 75 - 3 . 60 (m , 1 H)、3 . 30 - 3 . 19 (m , 1 H)、2 . 87 - 2 . 74 (m , 2 H)、2 . 34 - 2 . 09 (m , 3 H)、1 . 77 - 1 . 75 (m , 0 . 5 H)、1 . 60 - 1 . 55 (m , 0 . 6 H)、0 . 76 - 0 . 58 (m , 4 H)。

【 0336 】

[実施例 31]

2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) ニコチンアミド

31 . 1 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - ニコチンアミド

ESI - MS [M + H ⁺] : 436 . 2

【 0337 】

31 . 2 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) ニコチンアミド

ESI - MS [M + H ⁺] : 434 . 2

¹ H - NMR (400 MHz DMSO) , [ppm] : 12 . 11 (broad , 1 H)、8 . 95 (broad , 1 H)、8 . 48 (d , 1 H)、8 . 26 (d , 1 H)、7 . 65 (m , 1 H)、7 . 39 (m , 1 H)、7 . 28 (m , 4 H)、7 . 23 (m , 1 H)、6 . 22 (d , 1 H)、5 . 36 (m , 1 H)、3 . 65 (broad , 3 H)、3 . 14 and 2 . 89 (dd , 1 H)、1 . 79 (m , 1 H)、0 . 83 and 0 . 61 (each m , 2 H)。

【 0338 】

[実施例 32]

2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [4 - (メチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] ニコチンアミド

【 0339 】

32 . 1 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [3 - ヒドロキシ - 4 - (メチルアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] ニコチンアミド

ESI - MS [M + H ⁺] : 420 . 2

【 0340 】

32 . 2 2 - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [4 - (メチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] ニコチンアミド

E S I - M S [M + H +] : 4 1 8 . 2

¹ H - N M R (4 0 0 M H z D M S O) , [p p m] : 8 . 8 5 (d , 1 H) 、 8 . 7 4 (d , 1 H) 、 8 . 6 7 (d , 1 H) 、 8 . 4 8 (d , 1 H) 、 8 . 2 4 (d , 1 H) 、 7 . 6 5 (m , 1 H) 、 7 . 3 9 (m , 1 H) 、 7 . 2 8 (m , 4 H) 、 7 . 2 2 (m , 1 H) 、 6 . 2 1 (d , 1 H) 、 5 . 4 3 (m , 1 H) 、 3 . 1 6 (d d , 1 H) 、 2 . 8 9 (d d , 1 H) 、 2 . 6 9 (s , 3 H) 、 1 . 7 7 (m , 1 H) 、 0 . 8 2 a n d 0 . 5 8 (e a c h m , 2 H) 。

【 0 3 4 1 】

カルpainおよびカテプシンの阻害の生物学的研究

I イン・ビトロでの酵素阻害：

10

対応する酵素活性の遮断についてのテストは、動的蛍光アッセイ（励起 3 9 0 n m 、 発光 4 6 0 n m ）によって行った。

【 0 3 4 2 】

見掛けの K_i 値は、可逆的競合的酵素阻害を仮定して、Cheng - Pruss off 関係によって実験的に決定された $I C_{50}$ 値から計算した。前記で示したアッセイ条件下で用いた基質の K_m 値は：9 0 μ M (Z - P h e - A r g - A M C 、 カテプシン B) 、 1 0 μ M (Z - G l y - P r o - A r g - A M C 、 カテプシン K) 、 2 μ M (Z - P h e - A r g - A M C 、 カテプシン L) および 3 0 μ M (Z - V a l - V a l - A r g - A M C 、 カテプシン S) であった。示された K_i 値は、2 から 4 個の独立した用量 - 効果プロットに基づいて計算された阻害定数の平均である。

20

【 0 3 4 3 】

以下のアッセイを用いた：

1 . カテプシン I :

p H 7 . 3 および室温における、6 2 m M イミダゾール、0 . 3 m M C a C l ₂ 、 0 . 1 0 % C H A P S 、 0 . 0 5 % B S A 、 1 m M D T T を含む緩衝液中の、ヒト赤血球から単離された 2 0 n M カルpain - I (C a l b i o c h e m # 2 0 8 7 1 3) 、 基質としての 1 0 0 μ M S u c - L e u - T y r - A M C (B a c h e m # I - 1 3 5 5) 。

【 0 3 4 4 】

2 . カテプシン B :

30

ヒト肝臓から単離された 0 . 2 5 n M カテプシン B (C a l b i o c h e m # 2 1 9 3 6 2) 、 基質としての 1 0 0 μ M Z - P h e - A r g - A M C (B a c h e m # I - 1 1 6 0) 、 5 0 m M M E S 、 2 m M E D T A 、 0 . 0 5 % B r i j 3 5 、 2 . 5 m M L - システイン、p H 6 . 0 、室温。

【 0 3 4 5 】

3 . カテプシン K :

5 0 m M M E S 、 2 m M E D T A 、 0 . 0 5 % B r i j 3 5 、 2 . 5 m M L - システイン中の、E . c o l i からの組換えヒトプロカテプシン K から活性化された 3 n M カテプシン K (C a l b i o c h e m # 3 4 2 0 0 1) 、 基質としての 1 0 μ M Z - G l y - P r o - A r g - A M C (B i o m o l # P - 1 4 2) 、 p H 6 . 0 、室温。

40

【 0 3 4 6 】

4 . カテプシン L :

5 0 m M M E S 、 2 m M E D T A 、 0 . 0 5 % B r i j 3 5 、 2 . 5 m M L - システイン中の、ヒト肝臓から単離された 1 n M カテプシン L (C a l b i o c h e m # 2 1 9 4 0 2) 、 基質としての 2 μ M Z - P h e - A r g - A M C (B a c h e m # I - 1 1 6 0) 、 p H 6 . 0 、室温。

【 0 3 4 7 】

5 . カテプシン S :

5 0 m M M E S 、 2 m M E D T A 、 0 . 0 5 % B r i j 3 5 、 2 . 5 m M L -

50

システイン中の、E. coliからの0.5 nM組換えヒトカテプシンS (Calbiochem #219343)、基質としての20 μM Z-Val-Val-Arg-AMC (Bachem #I-1540)、pH 6.0、室温。

【0348】

イン・ビトロ決定の結果を表1に示す。以下の略語を表1で用いる：

「カルパイン活性」の欄において、+++は< 250 nMのカルパイン K_i (K_i (カルパイン))を表し、++は250 nM K_i (カルパイン) 400 nMを意味し、および+は400 nM < K_i (カルパイン) 800 nMを意味し、およびoは800 nM < K_i (カルパイン) 1000 nMを意味する。

【0349】

「Sel. cat. B」の欄は K_i (カテプシンB) / K_i (カルパイン) 比率を示す。この関連で、+++は> 30の K_i (カテプシンB) / K_i (カルパイン) 比率を意味し、++は9 < K_i (カテプシンB) / K_i (カルパイン) 30を意味し、および+は5 K_i (カテプシンB) / K_i (カルパイン) 9を意味し、およびoは K_i (カテプシンB) / K_i (カルパイン) < 9を意味する。

【0350】

「Sel. cat. K」の欄は K_i (カテプシンK) / K_i (カルパイン) 比率を示す。この関連で、+++は> 30の K_i (カテプシンK) / K_i (カルパイン) 比率を意味し、++は9 < K_i (カテプシンK) / K_i (カルパイン) 30を意味し、および+は5 K_i (カテプシンK) / K_i (カルパイン) 9を意味し、およびoは K_i (カテプシンK) / K_i (カルパイン) < 5を意味する。

【0351】

「Sel. cat. L」の欄は K_i (カテプシンL) / K_i (カルパイン) 比率を示す。この関連で、+++は> 50の K_i (カテプシンL) / K_i (カルパイン) 比率を意味し、++は10 < K_i (カテプシンL) / K_i (カルパイン) 50を意味し、および+は5 K_i (カテプシンL) / K_i (カルパイン) 10を意味し、およびoは K_i (カテプシンL) / K_i (カルパイン) < 5を意味する。

【0352】

「Sel. cat. S」の欄は K_i (カテプシンS) / K_i (カルパイン) 比率を示す。この関連で、+++は> 50の K_i (カテプシンS) / K_i (カルパイン) 比率を意味し、++は10 < K_i (カテプシンS) / K_i (カルパイン) 50を意味し、および+は5 K_i (カテプシンS) / K_i (カルパイン) 10を意味し、およびoは K_i (カテプシンS) / K_i (カルパイン) < 5を意味する。

【0353】

10

20

30

【表 2】

表1:

実施例	カルパイン 活性	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	ヒト cytCL	カニイルザル cytCL
1	++	++	++	++	++	n.a.	n.a.
2	++	+++	++	++	++	++	n.a.
3	++	++	++	++	++	n.a.	n.a.
4	+++	++			++	+	n.a.
5	+++	++	++	+++	++	++	++
6	+	++	++	++	++	++	n.a.
7 (比較)	++	++	++	+++	++	+	++
8	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
9	+	++	++	++	++	++	++
10	+	++	+	+++	++	++	++
11	+	+++	++	+++	++	++	++
12	+	++	++	++	++	++	++
13	+	++	++	++	++	++	++
14	++	+++	+++	++	++	++	++
15	+++	+++	+++	++	++	++	++
16	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
17	++	+++	+++	++	++	++	+
18 (比較)	+++	n.a	n.a	n.a	n.a	+	-
19	o	++	++	++	++	++	++
20	o	++	++	++	++	n.a	n.a
21	+++	+++	o	++	++	+	+
22	++	++	++	++	++	n.a	n.a
23	+	o	o	++	++	n.a	n.a
24	++	++	++	++	++	++	++
25	+	o	o	O	++	n.a	n.a
26	+	+	++	++	++	n.a	n.a
30	+	++	+++	++	+++	++	++

【 0 3 5 4 】

I I 細胞カルパイン阻害を決定するためのスペクトリン m o l t - 4 アッセイ:

以下の溶液および緩衝液を使用した:

H B S (4 0 m l について) : 8 0 0 μ l 1 M H E P E S ; 2 . 1 6 m l 1 0 0 m M K C l ; 4 . 8 m l 1 M N a C l ; 3 . 5 9 m l 5 % グルコース ; 6 0 μ l

10

20

30

40

50

1 M $MgSO_4$; 400 μl 100 mMピルビン酸ナトリウム、28.19 ml 水; pH 7.2 - 7.5。

【0355】

溶解緩衝液(20 mlについて); 400 μl 1 M Tris pH 8.2; 2.74 ml 1 M NaCl; 520 μl 0.5 M EDTA; 2 ml 10% Triton X-100; 0.8 ml (= 1.25) Complete Plus (1錠剤/2 ml H_2O); 200 μl 100 mM Pefabloc; 13.34 ml 水、pH 8.2。

【0356】

TBST (10x) (1リットルについて): 100 mM Tris (12.1 g); 1.5 M NaCl (87 g); 1% Tween 20 (10 g)、pH 8に調整。

10

【0357】

アッセイの設計および手法はChatterjee; BMC 1998, 6, pp. 509 - 522によって開示された通りであった; EC_{50} 値は、用量の関数としてスペクトリンのパーセンテージ分解から計算される。

【0358】

細胞培養条件: mol t-4細胞を、37、5% CO_2 にて、10% FCSおよび50 $\mu g/ml$ ゲンタマイシンを含むRPMI 1640 + Glutamax (商標) I 培地 (Gibco) 中に維持し、1週間に2回1:15分割した。

【0359】

mol t-4細胞の調製: 細胞を洗浄し、カウントし、および 2×10^7 細胞/mlの濃度にてHBS緩衝液中に取る。

20

【0360】

阻害剤物質の希釈: 全ての阻害剤は、 10^{-2} Mの濃度にてDMSOに溶解させる。次いで、ストック溶液をDMSO中に1:15希釈する(= 6.67×10^{-4} M)。その後、1:15希釈したストック溶液を、2工程でDMSO中に1:4希釈する(= 1.67×10^{-4} Mおよび 4.17×10^{-5} M)。その後、これらの3つの溶液をHBS緩衝液中にさらに1:50希釈して、 1.33×10^{-5} M、 3.36×10^{-6} Mおよび 8.34×10^{-7} Mの濃度を有する溶液を得る。

【0361】

テスト混合物: 各混合物について、 10^6 細胞(前記参照)を1.5 mlのエッペンドルフチューブに導入する。これらに、各場合、150 μl の希釈された物質(最終濃度10 - 5 M; 2.5×10^{-6} Mおよび 6.25×10^{-7} M)を加え、徹底的に混合する。陰性対照および陽性対照を対照として用いる。この場合、最初に150 μl のHBS緩衝液のみを該細胞上にピペットで与える。全ての混合物を、インキュベーター中で、37、5% CO_2 にて10分間インキュベートする。その後、この場合、陰性対照を除いて、 $CaCl_2$ (最終濃度5 mM)およびイオノマイシン(最終濃度5 μM)を加え、徹底的に混合し、インキュベーター中で、37、5% CO_2 にて30分間インキュベートする。次いで、700 gで5分間遠心する。上清を捨て、ペレットを20 μl の溶解緩衝液中に取る。引き続いて、混合物を30から60分間、氷上に置き、次いで、15000 gで15分間遠心する。上清を取り出しし、新しいエッペンドルフチューブに入れる。次いで、例えば、Micro BCAアッセイ(Pierce)で蛋白質決定をこれに対して行う。

30

【0362】

SDS-PAGE電気泳動: 各混合物からの10 μg の全蛋白質を新しいエッペンドルフチューブに入れ、同一容量の2x Tris-グリシンSDS試料緩衝液(Invitrogen)および1/10容量の1 M DTT中でのピペティングの後、徹底的に混合し、95で15分間加熱する。溶液を軽く遠心し、6% SDSゲル(Invitrogen)上に負荷する。マーカーのより低いバンドがゲルの底に到達するまで、ゲルを1x Tris-グリシンレボリイ(laemmli)緩衝液(Bio mol)を用いて100

40

50

Vで泳動させる。

【0363】

ウェスタンブロッティング：ゲルを装置から取り出し、Fast Blotチャンバー（Biometra）中で、 1.5 A/cm^2 にて、 $1 \times \text{Tris}$ -グリシン移動緩衝液（Invitrogen）+20%メタノール中のニトロセルロース上に30分間ブロットする。ニトロセルロースフィルターを取り出し、TBS T緩衝液中で軽く洗浄し、TBS T/5%粉末乳で室温にて1時間ブロックする。次いで、ブロックされたニトロセルロースを、抗スペクトリンAb（Chemicon）（TBS T/5%粉末乳中1:10000）と共に、室温で3時間または4で一晚インキュベートする。ニトロセルロースをTBS T緩衝液中で3回洗浄する。次いで、該ニトロセルロースを抗マウスIgG（POD）抗体（Sigma）（TBS T/5%粉末乳中1:10000）と共に室温で1時間インキュベートする。

10

【0364】

次いで、ニトロセルロースをTBS T緩衝液中で5回洗浄する。次の工程において、Super Signal（登録商標）West Picoケミルミネッセンス基質（Pierce）の調製された5mlの溶液をフィルター上に置き、5分間インキュベートする。次いで、ニトロセルロースを溶液から取り出し、軽くたたいて乾燥させ、発色フォルダーフィルム（Tropix）に挿入する。デジタルイメージ分析システム（VersaDoc、Biorad）を用いて、ECL（Quantity One）を記録し、および定量し、スペクトリンのパーセンテージ分解をデータから計算する。Graph-Paddブリズムを用いて、パーセンテージスペクトル分解を、S字状用量-効果プロットに対する用量の関数としてフィットさせ（100%で固定させた頂部および0%で固定させた底部）、およびEC50%を計算する。

20

【0365】

III 式Iの化合物のサイトゾルクリアランスを決定するためのアッセイ：

比較目的で、ヒト肝臓サイトゾルで測定したデータを、カニクイザル肝臓サイトゾルで得られたデータと対照させた。

【0366】

テストすべき $0.5 \mu\text{M}$ の化合物を、振盪しつつ、 $\text{pH } 7.5$ にて、 0.5 M リン酸緩衝液中で、37にて、 1 mg/ml のヒト肝臓サイトゾルならびにサル肝臓サイトゾルと共にインキュベートした（商業的源：Tebu bioからの雌カニクイザル肝臓サイトゾル、BD Gentestからのヒト肝臓サイトゾル）。

30

【0367】

各場合、 $65 \mu\text{l}$ のアリコットを0、5、10および15分後に取り、およびウェルプレートにウェルに移し、これに直ちに $130 \mu\text{l}$ のエタノールを充填して、反応を停止させた。LC/MS/MSシステム（Applied Biosystems SCIEX 4000）での分析まで、試料を凍結して保存した。

【0368】

読み取ったパラメーターは親化合物の喪失であり、このパラメーターから、半減期（ $T_{1/2}$ ）を計算した。これらのデータに基づき、パラメーター・サイトゾル・クリアランス（ cytCL ）、スケーリングされたクリアランス（ CLs ）および予測されたクリアランス（ CLp ）を、以下の方程式を用いて計算した：

40

$$1) \text{ cytCL} = (\ln 2 / T_{1/2}) \times [\text{サイトゾル蛋白質}] \times 1000$$

$$2) \text{ CLs} = \text{cytCL} \times [\text{サイトゾル収率}] / 1,000,000 \times 60$$

$$3) \text{ CLp} = (\text{CLs} + \text{肝臓血漿流}) / \text{肝臓血漿流} / \text{CLs}$$

【0369】

テストした化合物の安定性を評価するために、クリアランス範囲を、以下のスキームに従って異なる種の肝臓血漿流に調整した：

安定 = 肝臓血漿流の0から約1/3；

中程度に安定 = 肝臓血漿流の約1/3から約2/3；

50

不安定 = 肝臓血漿流の 2 / 3 を超える。

【 0 3 7 0 】

この調整に基づいて、以下のクオリファイアを割り当てて、テストした化合物のサイトゾル安定性を評価した：

【 0 3 7 1 】

【表 3】

cytCL	記号	ヒト	カニクイザル(cyno)
安定	++	0-14 μ l/分/mg	0-18 μ l/分/mg
中程度に安定	+	14-70 μ l/分/mg	18-90 μ l/分/mg
不安定	-	>70 μ l/分/mg	>90 μ l/分/mg

10

【 0 3 7 2 】

実施例 1 から 18 の化合物についてこのように得られた c y t C L データを前記表 1 に示す。表 1 から分かるように、本発明による式 I の化合物は、置換されていないカルボキサミド部位を有する W O 0 8 / 0 8 0 9 6 9 の関連化合物（比較例 18）よりも改良された安定性を特徴とする。

【 0 3 7 3 】

I V 肝細胞における対応するヒドロキシアミド代謝産物への化合物 I の分解を決定するためのイン・ビトロアッセイ：

20

テストすべき各化合物（10 μ l）をサルおよびヒト肝細胞中でインキュベートして、親化合物としての式 I の化合物に対するヒドロキシアミド代謝産物の濃度の比率を決定した。37 で、24 - ウェルプレートにて、インキュベーションを 0 および 4 時間行い、各ウェルは約 500,000 細胞 / ml を含む 0.5 ml の肝細胞培地を保有した。各時点の最後に、1 ml のアセトニトリル / エタノール（1 / 1、v / v）を各ウェルに加えて、反応をクエンチした。溶液を渦巻かせ、徹底的に混合した。アリコットを、254 nm の UV 波長の LC - UV - MS / MS 分析に付した。テストした化合物 I およびこれらの対応するヒドロキシアミド代謝産物の同一性は、MS / MS 分析によっておよび合成標準との比較によって確認した。各テスト化合物およびこのヒドロキシアミド代謝産物についての UV 面積を積分した。親化合物に対するヒドロキシアミド代謝産物の濃度の比率（M / P 比率）は、消光係数 ϵ_p および ϵ_m はほぼ同一であると仮定して、化合物 I の UV 面積に対する代謝産物の UV 面積の比率として決定した。4 時間後に終了したインキュベーションでこのようにして得られた M / P 比率を表 2 に示す。

30

【 0 3 7 4 】

【表 4】

表 2:

実施例	M/P比率	
	カニクイザル	ヒト
5	0.03	0.2
18(比較)	3.4	8

40

【 0 3 7 5 】

表 2 から分かるように、本発明による実施例 5 の化合物の還元的分解は、W O 0 8 / 0 8 0 9 6 9 の関連化合物（比較例 18）と比較して、ヒトおよびカニクイザル双方の肝細胞においてかなり遅い。

【 0 3 7 6 】

V カニクイザルの血漿における親化合物 I に対するヒドロキシアミド代謝産物の比率のイン・ビトロ決定

テストした化合物は、雌カニクイザルの群への静脈内または経口いずれかの投与のため

50

の溶液として調製した。静脈内投与のために、化合物は $2 \text{ mg} / \text{ml}$ の濃度の $10\% \text{ DMSO} / \text{PEG} - 400$ ビヒクル中で調製した。経口投与のためには、化合物を $3 \text{ mg} / \text{ml}$ の濃度で脂質ベースのビヒクル中で調製した。3つのサルの群は、 $1 \text{ mg} / \text{kg}$ ($0.5 \text{ ml} / \text{kg}$) 静脈内用量または $3 \text{ mg} / \text{kg}$ ($1 \text{ ml} / \text{kg}$) 経口用量いずれかを摂取した。静脈内用量は伏在静脈における遅いボラスとして投与し；経口用量は胃挿管によって投与し、続いて、約 5 ml の水を投与した。薬物投与から24時間までに、系列的血液試料が選択された時点で各動物から得られた。遠心によって血漿を血液から分離し、分析まで冷凍保存した ($< -15^\circ \text{C}$)。親化合物Iおよび選択された代謝産物を、蛋白質沈澱を用いて、メタノール、アセトニトリルおよび水の混合液で血漿から分離した。上清を乾燥室素流で蒸発乾固させた。試料を移動相のアリコットで復元し、続いて $\text{HPLC} - \text{MS} / \text{MS}$ によって定量した。親および選択された代謝産物双方についての標準曲線をブランクサル血漿中の標品標準から調製し；標準は試料と同時に分析した。各試料の血漿中濃度は、スパイクされた血漿標準 $v s$ 濃度のピーク面積比率（親または代謝産物 / 内部標準）の最小自乗線形回帰分析によって計算した。

【0377】

ピーク血漿中濃度 (C_{max}) およびピーク血漿中濃度に至る時間 (T_{max}) は各サルについての血漿中濃度についてのデータから直接的に読み取った。親および代謝産物双方についての血漿中濃度データを、 WinNonlin を用いるマルチ指数曲線フィッティングに付した。血漿中濃度 - 時間プロファイルについての線形台形則を用い、投与後0から t 時間（最後の測定可能な血漿中濃度の時間）の血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) を計算した。最終測定血漿中濃度 (C_t) を終末排出速度定数 () で割って決定した、無限に外挿した残存面積を AUC_{0-t} に加えて、曲線下合計面積 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) を得た。投与された用量を $\text{AUC}_{0-\infty}$ で割ることによって、見掛けの全血漿クリアランス (CL_p) を計算した。分布の初期容量 (V_c) は時刻 = 0 における外挿濃度 (C_0) で割った容量として計算した。定常状態の分布の容量 (V_{ss}) は血漿クリアランス (CL_p) および平均滞留時間 (MRT) の積として見積もり；分布の終末相容量 (V) は、血漿排出速度定数 () で割った血漿クリアランス値 (CL_p) から誘導した。生物学的利用性は、静脈内用量に由来する対応する値で割った、経口用量からの用量正規化 $\text{AUC}_{0-\infty}$ として計算した。親に対する代謝産物の比率は、各々、ピーク濃度および曲線下面積についての C_{max} (代謝産物) / C_{max} (親) または AUC (代謝産物) / AUC (親) として計算した。これらの方法で得られた結果を表3に示す。

【0378】

【表5】

表3:

実施例	生物学的利用性	M/P比率
5	7%	1
18(比較)	0.2-3% ¹⁾	7

¹⁾ 用量および用いたビヒクルに依存

【0379】

表3から分かるように、 $\text{WO}08/080969$ (実施例18) に開示された比較化合物と比較して、実施例5からの当該発明の化合物は、 AKR 媒介還元に対してのかなり高い安定性、および35倍より高い経口生物学的利用性を示す。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/12	(2006.01)	A 6 1 P	27/12	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	33/02	(2006.01)	A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P	33/02	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	33/06	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
			A 6 1 K	31/5377	

- (72)発明者 クリング, アンドレアス
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
エムベーハー・ウント・カンパニー・カーゲー気付
- (72)発明者 ヤントス, カトヤ
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
エムベーハー・ウント・カンパニー・カーゲー気付
- (72)発明者 マツク, ヘルムート
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
エムベーハー・ウント・カンパニー・カーゲー気付
- (72)発明者 メラー, アヒム
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
エムベーハー・ウント・カンパニー・カーゲー気付
- (72)発明者 ホルンベルガー, ビルフリート
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
エムベーハー・ウント・カンパニー・カーゲー気付
- (72)発明者 バツクフィツシュ, ギーゼラ
ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
エムベーハー・ウント・カンパニー・カーゲー気付
- (72)発明者 ラオ, イエンピン
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 4 - 6 0 5 0、アボット・パーク、アボット・パーク・ロー
ド・1 0 0、アボット・ラボラトリーズ気付
- (72)発明者 ナイセン, マロレーン
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 4 - 6 0 5 0、アボット・パーク、アボット・パーク・ロー
ド・1 0 0、アボット・ラボラトリーズ気付

(56)参考文献 国際公開第2008/080969(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)