

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-531690

(P2008-531690A)

(43) 公表日 平成20年8月14日 (2008.8.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 233/65</b> (2006.01)	C07C 233/65	4C022
<b>C07D 209/08</b> (2006.01)	C07D 209/08 C S P	4C031
<b>C07D 319/18</b> (2006.01)	C07D 319/18	4C034
<b>A61K 31/357</b> (2006.01)	A61K 31/357	4C056
<b>C07D 317/66</b> (2006.01)	C07D 317/66	4C063
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 145 頁) 最終頁に続く		

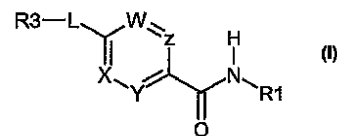
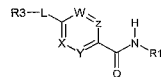
(21) 出願番号	特願2007-558085 (P2007-558085)	(71) 出願人	505140384
(86) (22) 出願日	平成18年2月24日 (2006.2.24)		レノビス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成19年10月17日 (2007.10.17)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/006615		80, サウス サン フランシスコ,
(87) 国際公開番号	W02006/093832		コーポレート ドライブ, 2
(87) 国際公開日	平成18年9月8日 (2006.9.8)	(74) 代理人	100097456
(31) 優先権主張番号	60/656, 984		弁理士 石川 徹
(32) 優先日	平成17年2月28日 (2005.2.28)	(72) 発明者	ミチャエル ケルリ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 93060 カリフォル
(31) 優先権主張番号	60/710, 445		ニア州 トハウサンド オアクス サン
(32) 優先日	平成17年8月23日 (2005.8.23)		ドバル プラセ 790
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ジョフン キンカイド
(31) 優先権主張番号	60/776, 106		アメリカ合衆国 94404 カリフォル
(32) 優先日	平成18年2月23日 (2006.2.23)		ニア州 サン マテオ ブリドゲポインテ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ブクウィ 2201
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 イオンチャネルリガンドとしてのアミド誘導体並びにそれを使用する医薬組成物及び方法

## (57) 【要約】

次に示された式を有する化合物を開示する。これらの化合物は、医薬組成物として調製することができ、かつ限定的でない例として疼痛、炎症、外傷性損傷などを含む、ヒトを含む哺乳類の様々な状態を予防及び治療するために使用することができる。

## 【化1】



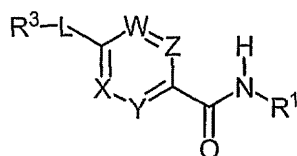
【選択図】 図1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I)の化合物、又は、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、並びにそれらの立体異性体及び互変異性体：

## 【化 1】



(I)

10

(式中、W、Z、Y及びXは各々、独立して、N又はCR<sup>4</sup>であり；

Lは、-(CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>)-又は-(C-C)-であり；

R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、置換アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアリアルアミノ、アリアルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、アミノ、アリアル、アリアルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリアルスルホニル、硫酸、硫酸エステル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアル、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ又はチオにより置換された、ビスクロアリアル又はビスクロヘテロアリアルであり；

20

R<sup>3</sup>は、CR<sup>6'</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

各R<sup>4</sup>は、独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、置換アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアリアルアミノ、アリアルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、アミノ、アリアル、アリアルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリアルスルホニル、硫酸、硫酸エステル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアル、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ又はチオであり；

30

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の各々は、独立してH、ハロ、又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；かつ

R<sup>6'</sup>は、水素、ハロ又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の各々は、独立してハロもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；又は、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は一緒に、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル環を形成し；

ここで該化合物は、化合物識別番号1-39からなる群より選択されない。)

## 【請求項 2】

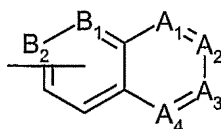
R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の各々が、独立してH、ハロ又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、請求項1記載の化合物

。

## 【請求項 3】

R<sup>1</sup>が下記式である、請求項 1 記載の化合物：

## 【化 2】



(式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、B<sup>1</sup>及びB<sup>2</sup>の各々は、独立してCR<sup>4'</sup>及びNであり；かつ、R<sup>4'</sup>の各々は、独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロ、又はヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。)

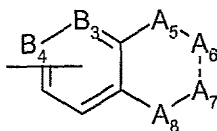
40

50

## 【請求項 4】

R<sup>1</sup>が下記式である、請求項 1 記載の化合物：

## 【化 3】



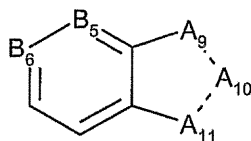
(式中、A<sup>5</sup>及びA<sup>8</sup>の各々は、独立してCR<sup>4'</sup>R<sup>4'</sup>、NR<sup>4'</sup>、O、S、SO又はSO<sub>2</sub>であり；A<sup>6</sup>及びA<sup>7</sup>の各々は、独立してCR<sup>4'</sup>、NR<sup>4'</sup>、CR<sup>4'</sup>R<sup>4'</sup>又はCOであり；B<sup>3</sup>及びB<sup>4</sup>の各々は、独立してCR<sup>4'</sup>及びNであり；R<sup>4'</sup>がCへ結合した場合、R<sup>4'</sup>の各々は、独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロ、又はヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、かつR<sup>4'</sup>がNへ結合した場合、R<sup>4'</sup>の各々は、独立してH又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；かつ、点線の結合は、単結合又は二重結合を示す。)

10

## 【請求項 5】

R<sup>1</sup>が下記式である、請求項 1 記載の化合物：

## 【化 4】



(式中、A<sup>9</sup>、A<sup>10</sup>及びA<sup>11</sup>の各々は、独立してCR<sup>4'</sup>、CR<sup>4'</sup>R<sup>4'</sup>、CO、CS、N、NR<sup>4'</sup>、O、S、SO又はSO<sub>2</sub>であり；B<sup>5</sup>及びB<sup>6</sup>の各々は、独立してCR<sup>4'</sup>及びNであり；

R<sup>4'</sup>がCへ結合した場合、R<sup>4'</sup>の各々は、独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロ、又はヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、かつ、R<sup>4'</sup>がNへ結合した場合、R<sup>4'</sup>の各々は、独立してH、又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；かつ、点線の結合の各々は、独立して、単結合又は二重結合を示す。)

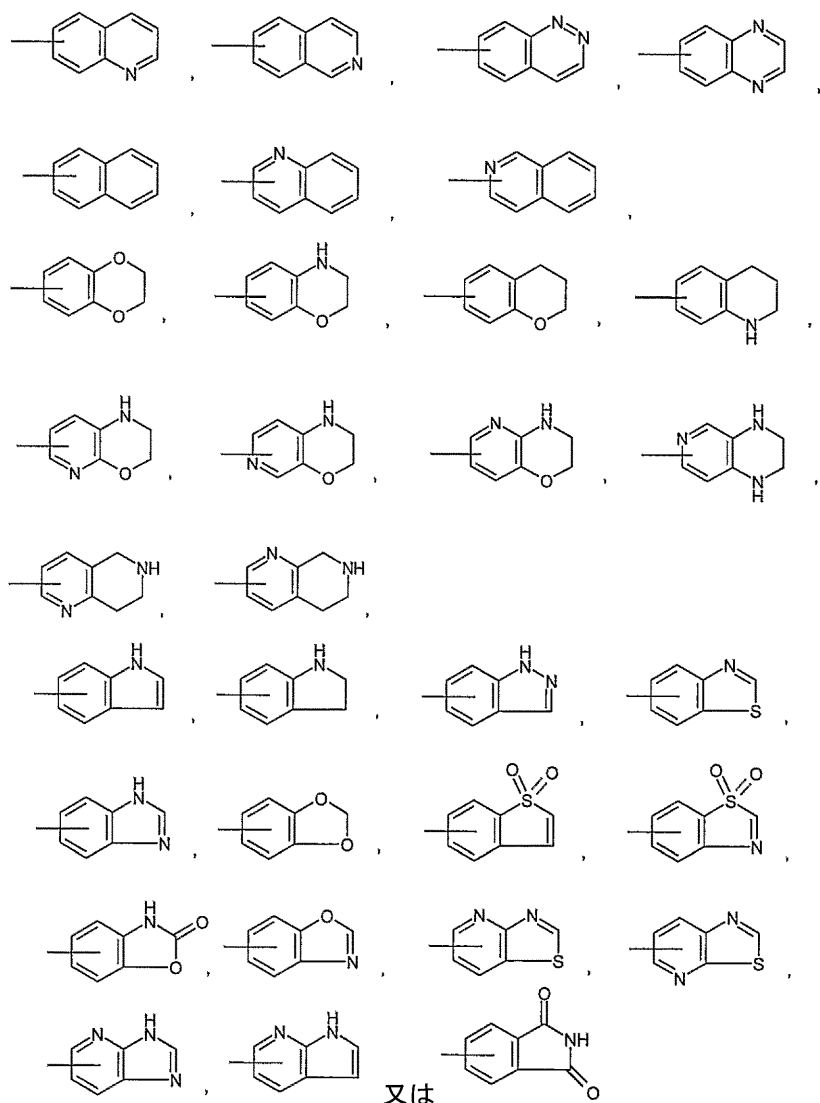
20

## 【請求項 6】

R<sup>1</sup>が下記式である、請求項 1 記載の化合物：

30

## 【化 5】



10

20

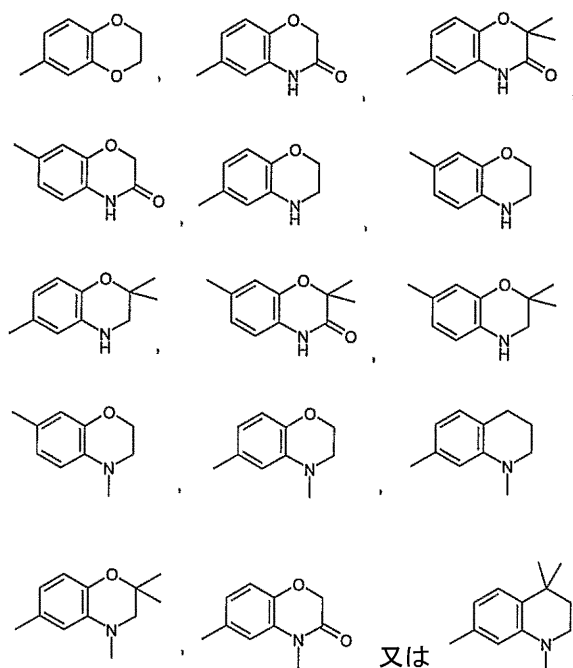
30

(式中、環は更に、 $R^{4'}$ により置換されてよく、かつ $R^{4'}$ は、請求項4に説明されているものであり；かつ、実現可能な場合、該環のNは、更にH又は $C_1$ - $C_6$ アルキルにより置換され得る。 )。

## 【請求項 7】

$R^1$ が下記式である、請求項 1 記載の化合物：

## 【化 6】



10

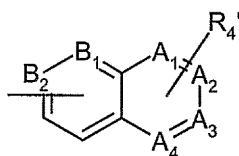
20

(式中、環は更に、 $R^{4'}$ により置換されてよく、かつ $R^{4'}$ は、請求項4に説明されているものであり；かつ、実現可能な場合、該環のNは、更にH又は $C_1$ - $C_6$ アルキルにより置換され得る。 )。

## 【請求項 8】

$R^1$ が下記式である、請求項 1 記載の化合物：

## 【化 7】



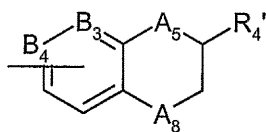
30

(式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $B^1$ 及び $B^2$ の各々は、独立してCH及びNであり；かつ、 $R^{4'}$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル又はヒドロキシ $C_1$ - $C_6$ アルキルである。 )。

## 【請求項 9】

$R^1$ が下記式である、請求項 1 記載の化合物：

## 【化 8】



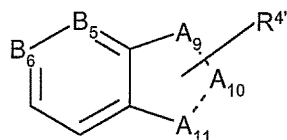
40

(式中、ここで $A^5$ 及び $A^8$ の各々は、独立して $CH_2$ 、 $CHMe$ 、 $NH$ 、 $NMe$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 又は $SO_2$ であり；かつ、 $R^{4'}$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル又はヒドロキシ $C_1$ - $C_6$ アルキルである。 )。

## 【請求項 10】

$R^1$ が下記式である、請求項 1 記載の化合物：

## 【化 9】



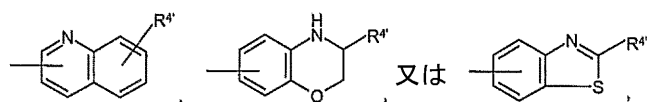
(式中、 $A^9$ 、 $A^{10}$ 及び $A^{11}$ の各々は、独立してCH、 $CH_2$ 、N、NH、O又はSであり； $B^5$ 及び $B^6$ の各々は、独立してCH及びNであり； $R^{4'}$ の各々は、独立してH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル又はヒドロキシ $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；かつ、点線の結合の各々は、独立して単結合又は二重結合を表す。 )。

10

## 【請求項 1 1】

$R^1$ が下記式である、請求項 1 記載の化合物：

## 【化 1 0】



(式中、 $R^{4'}$ は、請求項4に説明されているものである。 )。

20

## 【請求項 1 2】

$R^{4'}$ が、ヒドロキシ $C_1$ - $C_6$ アルキルである、請求項9～11のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

$R^{4'}$ が、 $-(CH_2)_n-OH$ であり；かつ、 $n$ が1～3から選択される、請求項12記載の化合物。

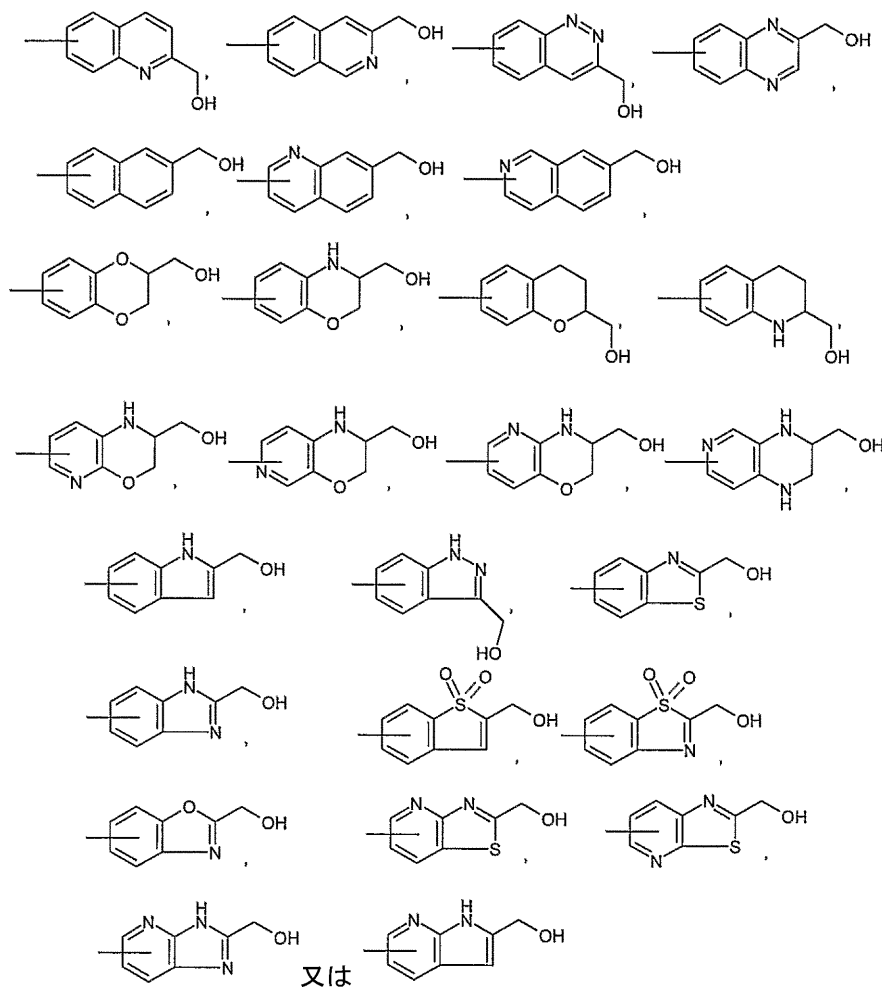
## 【請求項 1 4】

$R^{4'}$ が、 $CH_2OH$ である、請求項13記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

$R^1$ が下記式である、請求項 1 記載の化合物：

## 【化 1 1】



10

20

30

40

50

( 式中、実現可能な場合、該環のNは更に、H又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルにより置換され得る。 )

## 【請求項 1 6】

W、X、Y及びZの各々は、CR<sup>4</sup>である、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 1 7】

W、X、Y及びZのひとつはNであり、かつ残りは独立してCR<sup>4</sup>である、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 1 8】

WがNであり、かつX、Y及びZの各々はCR<sup>4</sup>である、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 1 9】

W及びXの各々はCR<sup>4</sup>であり；かつ、Y及びZの各々はCR<sup>4"</sup>であり、ここでR<sup>4"</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、トリハロC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、スルホン及びハロから独立して選択される、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 2 0】

R<sup>4"</sup>の各々が、独立してH、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、Cl、F又はSO<sub>2</sub>Meである、請求項19記載の化合物。

## 【請求項 2 1】

W、X、及びZの各々がCHであり；かつ、Yが、C-CH<sub>3</sub>、C-Cl、又はC-Fである、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 2 2】

R<sup>4</sup>が、Hである、請求項19記載の化合物。

## 【請求項 2 3】

Lが、 $-(CR^5=CR^6)-$ であり；かつ、ここで $R^5$ 及び $R^6$ の各々が、独立してH、ハロ又は $C_1-C_6$ アルキルである、請求項1記載の化合物。

【請求項 2 4】

Lが、 $-CH=CH-$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項 2 5】

Lが、 $-C-C-$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項 2 6】

$R^3$ が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルである、請求項1記載の化合物。

【請求項 2 7】

$R^3$ が、シクロプロピル又は $CF_3$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項 2 8】

$R^3$ が、 $t$ -Buである、請求項1記載の化合物。

【請求項 2 9】

下記から選択される、請求項1記載の化合物：

4-[(E)-3,3-ジメチルブタ-1-エニル]-N-(5-イソキノリル)ベンズアミド；

4-[(E)-3,3-ジメチルブタ-1-エニル]-N-(3-キノリル)ベンズアミド；

4-[(E)-3,3-ジメチルブタ-1-エニル]-N-(1-メチルインドール-5-イル)ベンズアミド；

N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)ベンズアミド；

6-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(1-メチルインドール-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド；

N-(5-イソキノリル)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)ベンズアミド；

N-(3-キノリル)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)ベンズアミド；

4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-(3-キノリル)ベンズアミド；

4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-(5-イソキノリル)ベンズアミド；

4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ベンズアミド；

N-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ベンズアミド；

N-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)ベンズアミド；

N-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド；

N-[2-(ヒドロキシメチル)ベンゾチアゾール-5-イル]-4-(3,3,3-フルオロプロパ-1-イニル)ベンズアミド；

N-[2-(ヒドロキシメチル)ベンゾチアゾール-5-イル]-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド；

4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)ベンズアミド；

N-(9-オキソ-7-オキサ-10-アザビシクロ[4.4.0]デカ-2,4,11-トリエン-3-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド；

N-(8,8-ジメチル-9-オキソ-7-オキサ-10-アザビシクロ[4.4.0]デカ-2,4,11-トリエン-3-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド；

4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(1,4,4-トリメチル-2,3-ジヒドロキノリン-7-イル)ベンズアミド；

4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(5-イソキノリル)-3-(2-モルホリノエトキシ)ベンズアミド；

N-(4-オキソ-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド；

N-(5-オキサ-2-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリ

10

20

30

40

50



- フルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-(8,8-ジメチル-7-オキサ-10-アザビシクロ[4.4.0]デカ-2,4,11-トリエン-3-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-3-エトキシ-N-(5-イソキノリル)ベンズアミド ;
- 2-クロロ-6-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(5-イソキノリル)ピリジン-3-カルボキサミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[3,3-ジメチル-1-(2-モルホリノエチル)インドリン-6-イル]ベンズアミド ;
- N-(1-アセチル-3,3-ジメチル-インドリン-6-イル)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(3,3-ジメチルインドリン-6-イル)ベンズアミド ;
- N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)ベンズアミド ;
- N-(3,3-ジメチル-4-オキソ-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-(3,3-ジメチル-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-(2-メチル-5-オキサ-2-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-8-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(1-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-イル)ベンズアミド ;
- N-(5-イソキノリル)-3-メチル-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)ベンズアミド ;
- N-(5-イソキノリル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロ-1-メチルプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-(5-イソキノリル)-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]-N-(8,8,10-トリメチル-9-オキソ-7-オキサ-10-アザビシクロ[4.4.0]デカ-2,4,11-トリエン-3-イル)ベンズアミド ;
- N-(1-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-(1-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-イル)ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[3-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]-N-(8,8,10-トリメチル-7-オキサ-10-アザビシクロ[4.4.0]デカ-2,4,11-トリエン-3-イル)ベンズアミド ;
- N-(10-メチル-9-オキソ-7-オキサ-10-アザビシクロ[4.4.0]デカ-2,4,11-トリエン-3-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 6-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(1-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-イル)ピリジン-3-カルボキサミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-[3-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- N-(10-メチル-7-オキサ-10-アザビシクロ[4.4.0]デカ-2,4,11-トリエン-3-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;

- N-(5-イソキノリル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-プロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 5-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(1-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-イル)ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 5-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(5-イソキノリル)ピリジン-2-カルボキサミド ;
- N-(1,1-ジオキサベンゾチオフェン-6-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-プロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-3-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ベンズアミド ; 10
- 2-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド ;
- N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロ-1-メチル-プロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-N-(1-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-イル)ベンズアミド ;
- N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロ-1-メチルプロパ-1-エニル]ベンズアミド ; 20
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-N-(5-イソキノリル)ベンズアミド ;
- N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-プロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-[(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-[(4R)-4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]ベンズアミド ; 30
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-N-(3-メチルシンノリン-5-イル)ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-N-(5-オキサ-2-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル)ベンズアミド ;
- N-[(4R)-4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-[(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-(3-メチルシンノリン-5-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロ-1-メチル-プロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-3-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロボキシ)ベンズアミド ; 40
- N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- N-(3-メチルシンノリン-5-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-(3-メチル-5-イソキノリル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-キノキサリン-6-イル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ; 50

- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-N-[8-(メチルスルホニルオキシメチル)-7,10-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-1,3,5-トリエン-3-イル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ベンズアミド ;
- 2-メチル-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 2-クロロ-6-(2-シクロプロピルエチニル)-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ピリジン-3-カルボキサミド ;
- 2-メトキシ-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(Z)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ; 10
- N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-2-メトキシ-4-[(Z)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-2-メトキシ-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]-2-メチル-ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]-2-メチル-ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-2-フルオロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]ベンズアミド ; 20
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-フルオロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メトキシ-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-2,6-ジフルオロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-2,6-ジフルオロ-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ベンズアミド ;
- N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ; 30
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-N-[4-(シクロプロピルメトキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-2-メチル-ベンズアミド ;
- N-[4-(シクロプロピルメトキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル-ベンズアミド ;
- 2-フルオロ-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 2-フルオロ-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(Z)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-(8-クロロ-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ; 40
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-2-メチル-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-2-メチル-ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-2-メチル-ベンズアミド ; 50

- N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル)-2-フルオロ-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-フルオロ-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ベンズアミド ;
- 2-フルオロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-2-フルオロ-ベンズアミド ;
- 2-クロロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ベンズアミド ;
- 2-クロロ-4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ベンズアミド ;
- 2-クロロ-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 2-フルオロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-フルオロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-2-メチル-ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-2-メチル-ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-メチル-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-2-フルオロ-ベンズアミド ;
- 2-クロロ-4-(2-シクロプロピルエチニル)-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 2-クロロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 2-クロロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロペンチルエチニル)-N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-2-メチルスルホニル-ベンズアミド ;
- 2-フルオロ-N-(5-イソキノリル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 2-クロロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(5-イソキノリル)ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル-N-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(5-イソキノリル)-2-メチル-ベンズアミド ;
- 2-クロロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(3-キノリル)ベンズアミド ;
- 2-クロロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2,6-ジフルオロ-N-(5-イソキノリル)ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-2-メチル-ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2,6-ジフルオロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;

- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-フルオロ-N-[(4R)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-N-[(4R)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-フルオロ-N-[(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-N-[(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-N-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)ベンズアミド ; 10
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-N-(3-キノリル)ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-N-(5-イソキノリル)ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-N-(5-イソキノリル)-3-メトキシ-ベンズアミド ;
- 2-フルオロ-N-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 2-フルオロ-N-(3-キノリル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2,6-ジフルオロ-N-(3-キノリル)ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2,6-ジフルオロ-N-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)ベンズアミド ; 20
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル-N-(3-キノリル)ベンズアミド ;
- 2-クロロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 2-クロロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[(4R)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[(4R)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]-2-メチル-ベンズアミド ;
- N-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ; 30
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-2-メチル-ベンズアミド ;
- 2-メチル-N-(3-キノリル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 2-メチル-N-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-(4-ヒドロキシ-2-オキサ-6-アザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-8,10,12-トリエン-10-イル)-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- N-(2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 2-クロロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-5-フルオロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド ; 40
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(1H-インドール-7-イル)-2-メチル-ベンズアミド ;
- 2-フルオロ-N-[(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]-2-メチル-ベンズアミド ;
- N-[(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;
- 2-メチル-N-(3-メチル-5-イソキノリル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ; 50

4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[2-(ヒドロキシメチル)ベンゾチアゾール-5-イル]-2-  
 メチル-ベンズアミド ;  
 N-ベンゾチアゾール-5-イル-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル-ベンズアミド ;  
 N-(1-クロロ-5-イソキノリル)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル-ベンズアミド  
 ;  
 N-(1-クロロ-5-イソキノリル)-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベン  
 ズアミド ;  
 4-[(E)-3,3-ジメチルブタ-1-エニル]-2-メチル-N-(3-キノリル)ベンズアミド ;  
 N-(2,9-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-1,3,5,7-テトラエン-4-イル)-4-(3,3-ジメチルブタ-  
 1-イニル)-2-メチル-ベンズアミド ; 10  
 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-(1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2-メチル-ベン  
 ズアミド ;  
 N-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル-ベンズア  
 ミド ;  
 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル-N-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)  
 ベンズアミド ;  
 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[7-(ヒドロキシメチル)-3-キノリル]-2-メチル-ベン  
 ズアミド ;  
 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル-N-(2-オキソ-3H-ベンゾオキサゾール-6-イル)  
 ベンズアミド ; 20  
 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[8-(ヒドロキシメチル)-2,7,9-トリアザビシクロ[4.3  
 .0]ノナ-2,4,7,10-テトラエン-4-イル]-2-メチル-ベンズアミド ;  
 2-メチル-N-(8-キノリル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;  
 2-メチル-N-(6-キノリル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;  
 2-メチル-N-(5-キノリル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;  
 2-メチル-N-(7-キノリル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;  
 N-[2-(ヒドロキシメチル)ベンゾチアゾール-5-イル]-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオ  
 ロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;  
 N-[3-(ヒドロキシメチル)-7-キノリル]-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-  
 エニル]ベンズアミド ; 30  
 2-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリフル  
 オロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;  
 N-(5,7-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-1,3,5,8-テトラエン-3-イル)-2-メチル-4-[(E)-3,3,  
 3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;  
 N-[3-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-6-イル]-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオ  
 ロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;  
 N-(1H-インドール-6-イル)-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベン  
 ズアミド ;  
 N-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキサ-2,10-ジアザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-  
 8-イル]-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ; 40  
 N-[3-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオ  
 ロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;  
 N-[2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-5-イル]-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオ  
 ロプロパ-1-エニル]ベンズアミド ;  
 N-インダン-4-イル-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド  
 ;  
 2-メチル-N-テトラリン-1-イル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミ  
 ド ; 及び  
 2-メチル-N-(2-メチル-6-キノリル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズ  
 アミド。 50

## 【請求項 3 0】

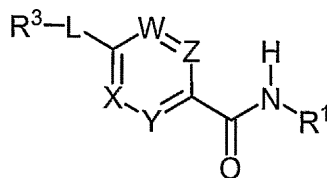
下記から選択される、請求項1記載の化合物：

- N-(5-イソキノリル)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)ベンズアミド；  
 N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-(3,3,3-トリフル  
 オロプロパ-1-エニル)ベンズアミド；  
 N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,3,3-トリ  
 フルオロ-1-メチル-プロパ-1-エニル]ベンズアミド；  
 N-[(4R)-4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イ  
 ル]-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド；  
 N-[(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキサビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-  
 イル]-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド； 10  
 N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イ  
 ル]-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド；  
 2-メチル-N-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル)-4-[(E)-3,  
 3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド；  
 4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-フルオロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザ  
 ビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]ベンズアミド；  
 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザ  
 ビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]ベンズアミド；  
 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2,6-ジフルオロ-N-(5-イソキノリル)ベンズアミド； 20  
 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.  
 4.0]デカ-7,9,11-トリエン-9-イル]-2-メチル-ベンズアミド；  
 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-N-[(4R)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5  
 -アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]ベンズアミド；  
 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-N-[(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5  
 -アザビシクロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]ベンズアミド；  
 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-N-(5-イソキノリル)-3-メトキシ-ベンズア  
 ミド；  
 2-メチル-N-(3-キノリル)-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド；  
 2-フルオロ-N-[(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,1  
 1-トリエン-9-イル]-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド； 30  
 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシク  
 ロ[4.4.0]デカ-6,8,10-トリエン-9-イル]-2-メチル-ベンズアミド；  
 N-[(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-  
 9-イル]-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド；  
 4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-N-[2-(ヒドロキシメチル)ベンゾチアゾール-5-イル]-2-  
 メチル-ベンズアミド；  
 N-ベンゾチアゾール-5-イル-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル-ベンズアミド；  
 N-(1-アセチルインドリン-6-イル)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル-ベンズア  
 ミド； 40  
 4-[(E)-3,3-ジメチルブタ-1-エニル]-2-メチル-N-(3-キノリル)ベンズアミド；  
 N-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル-ベンズア  
 ミド；  
 N-[2-(ヒドロキシメチル)ベンゾチアゾール-5-イル]-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオ  
 ロプロパ-1-エニル]ベンズアミド；及び  
 N-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキサ-2,10-ジアザビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエン-  
 8-イル]-2-メチル-4-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル]ベンズアミド。

## 【請求項 3 1】

式(1)の化合物、又は、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物又はプロドラッグ  
 、並びにそれらの立体異性体及び互変異性体：

## 【化 1 2】



(I)

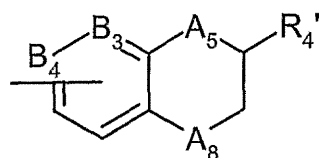
(式中、W、Z、Y及びXの各々は、独立してN又はCR<sup>4</sup>であり；

10

Lは、-(CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>)-又は-(C-C)-であり；

R<sup>1</sup>は、置換又は非置換の下記式であり；

## 【化 1 3】



B<sup>3</sup>及びB<sup>4</sup>の各々は、独立してCR<sup>4</sup>'又はNであり；A<sup>1</sup>及びA<sup>4</sup>は、独立してCR<sup>4</sup>'R<sup>4</sup>'、NR<sup>4</sup>'、O、S、SO又はSO<sub>2</sub>であり；R<sup>4</sup>'は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はヒドロキシルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>3</sup>は、CR<sup>6</sup>'R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

20

R<sup>4</sup>は、各々独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアリールアミノ、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロ又はチオであり；

30

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の各々は、独立してH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、又はヒドロキシルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>'は、水素、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はヒドロキシルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の各々は、独立してハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はヒドロキシルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；又は、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は一緒に、置換又は非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル環を形成し；並びにここで、該化合物は、化合物識別番号1、11、38及び42からなる群より選択されない。).

## 【請求項 3 2】

R<sup>4</sup>'が、ヒドロキシルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、請求項29記載の化合物。

## 【請求項 3 3】

R<sup>4</sup>'が、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OHであり；かつ、ここでnが、1~6から選択される、請求項29記載の化合物。

40

## 【請求項 3 4】

R<sup>4</sup>'が、CH<sub>2</sub>OHである、請求項29記載の化合物。

## 【請求項 3 5】

W及びXの各々が、CR<sup>4</sup>であり；かつ、Y及びZの各々が、CR<sup>4</sup>"であり、並びにここでR<sup>4</sup>"が、独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、トリハロC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及びハロから選択される、請求項29記載の化合物。

## 【請求項 3 6】

R<sup>4</sup>"の各々が、独立してH、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、Cl又はFである、請求項35記載の化合物。

## 【請求項 3 7】

50



W、X、及びZの各々が、CHであり；かつ、Yが、C-CH<sub>3</sub>、C-Cl、又はC-Fである、請求項29記載の化合物。

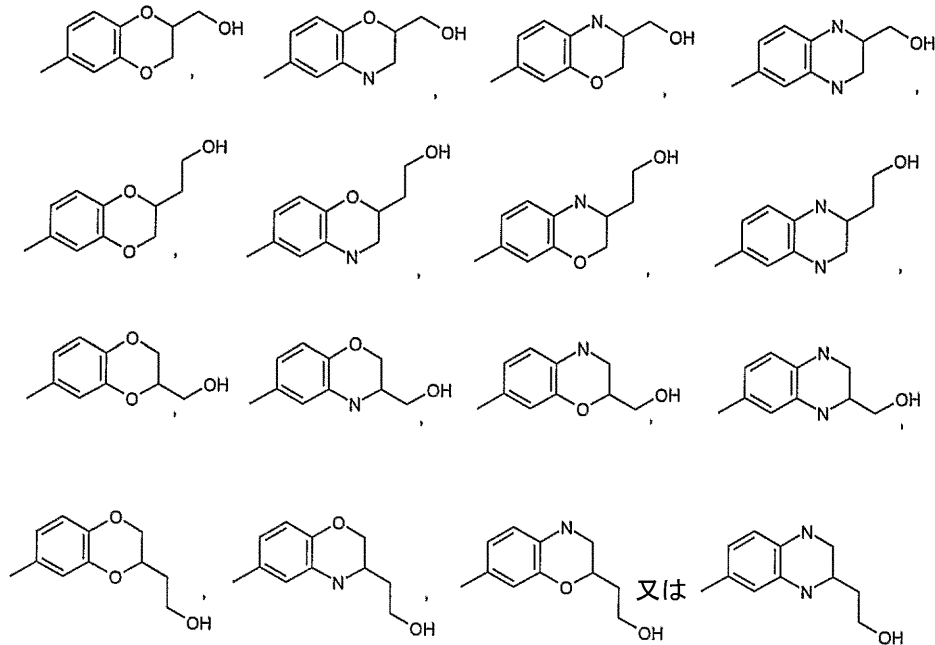
【請求項38】

R<sup>4</sup>が、Hである、請求項35記載の化合物。

【請求項39】

R<sup>1</sup>が下記式である、請求項29記載の化合物：

【化14】



10

20

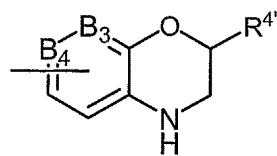
(式中、実現可能な場合、該環のNは、H又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルにより更に置換され得る。)

【請求項40】

R<sup>1</sup>が下記式である、請求項29記載の化合物：

30

【化15】

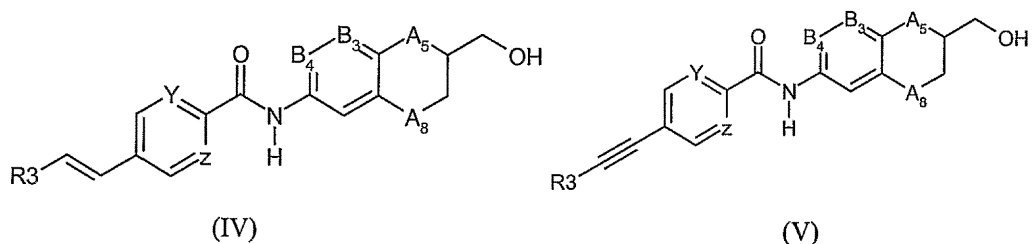


【請求項41】

式(IV)又は(V)である、請求項29記載の化合物：

40

【化16】



(IV)

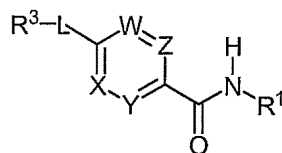
(V)

50

## 【請求項 4 2】

式(I)の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、並びにそれらの立体異性体及び互変異性体；

## 【化 1 7】



(I)

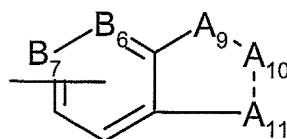
10

(式中、W、Z、Y及びXの各々は、独立してN又はCR<sup>4</sup>であり；

Lは、置換又は非置換の-(CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>)-又は-(C C)-であり；

R<sup>1</sup>は、置換又は非置換の；

## 【化 1 8】



20

であり、

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>の各々は、独立してCR<sup>4'</sup>、CR<sup>4'</sup>R<sup>4'</sup>、CO、CS、N、NR<sup>4'</sup>、O、S、SO又はSO<sub>2</sub>であり；

R<sup>4'</sup>の各々は、独立してH、置換又は非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はアリールであり；

点線の結合の各々は、単結合又は二重結合を表し；

R<sup>3</sup>は、CR<sup>6'</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

R<sup>4</sup>の各々は、独立して水素、置換又は非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アシル、アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアリールアミノ、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロ又はチオ；

30

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の各々は、独立してH、ハロ、又は置換もしくは非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキルであり；かつ、

R<sup>6'</sup>は、水素、ハロ、又は置換もしくは非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の各々は、独立してハロ、又は置換もしくは非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；  
又は、

40

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、一緒に置換又は非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル環を形成し；

ここで、該化合物は、化合物識別番号2、4、9-10、16-17、25-29、33、37-38及び39からなる群より選択されない。)

## 【請求項 4 3】

W及びXの各々は、CR<sup>4</sup>であり；かつ、Y及びZの各々は、CR<sup>4''</sup>であり、ここでR<sup>4''</sup>は、独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、トリハロC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及びハロから選択される、請求項42記載の化合物。

## 【請求項 4 4】

R<sup>4''</sup>の各々が、独立してH、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、Cl、又はFである、請求項43記載の化合物。

50

## 【請求項 4 5】

W、X、及びZの各々が、CHであり；かつ、Yが、C-CH<sub>3</sub>、C-Cl、又はC-Fである、請求項42記載の化合物。

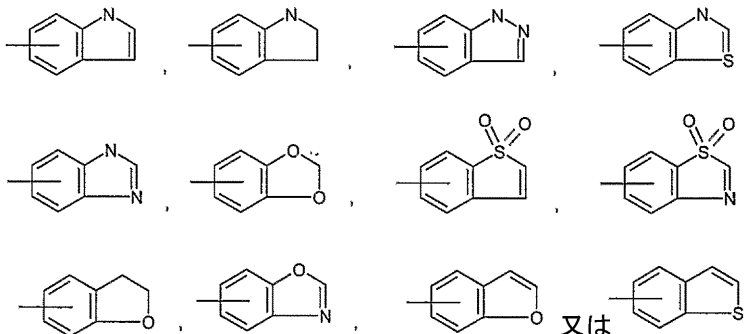
## 【請求項 4 6】

R<sup>4</sup>が、Hである、請求項43記載の化合物。

## 【請求項 4 7】

R<sup>1</sup>が、置換又は非置換の下記式である、請求項42記載の化合物：

## 【化 1 9】



10

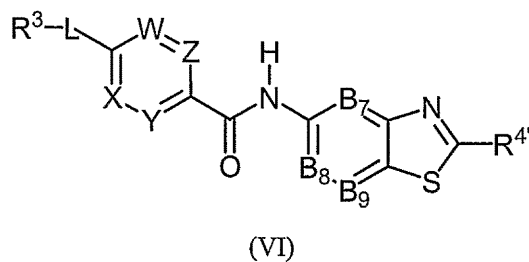
(式中、実現可能な場合、該環のNは、H又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルにより更に置換され得る。)

20

## 【請求項 4 8】

式(VI)の化合物、又は、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、並びにそれらの立体異性体及び互変異性体：

## 【化 2 0】



30

(式中、W、Z、Y及びXの各々は、独立してN又はCR<sup>4</sup>であり；

Lは、置換又は非置換の-(CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>)-又は-(C-C)-であり；

R<sup>3</sup>は、CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

R<sup>4</sup>の各々は、独立して水素、置換又は非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アシル、アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアリアルアミノ、アリアルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、アミノ、アリアル、アリアルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリアルスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロ又はチオであり；

40

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の各々は、独立してH、ハロ、又は置換もしくは非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、ヘテロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、又はヘテロアラルキルであり；

R<sup>4'</sup>は、置換又は非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；かつ

R<sup>6'</sup>は、水素、ハロ又は置換もしくは非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

50

$R^7$  及び  $R^8$  の各々は、独立してハロ又は置換もしくは非置換の  $C_1$ - $C_6$  アルキルであり；又は、 $R^7$  及び  $R^8$  は、一緒に置換又は非置換の  $C_3$ - $C_8$  シクロアルキル環を形成する。 )。

【請求項 49】

W 及び X の各々は、N 又は  $CR^4$  であり；かつ、Y 及び Z の各々は、N 又は  $CR^{4'}$  であり、並びにここで  $R^{4'}$  は、独立して水素、 $C_1$ - $C_6$  アルキル、トリハロアルキル及びハロから選択される、請求項 48 記載の化合物。

【請求項 50】

$R^{4'}$  の各々が、独立して H、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、Cl、又は F である、請求項 49 記載の化合物。

【請求項 51】

W、X、及び Z の各々が、N 又は CH であり；かつ、Y が、 $C-CH_3$ 、 $C-Cl$ 、又は  $C-F$  である、請求項 48 記載の化合物。

10

【請求項 52】

$R^4$  が、H である、請求項 49 記載の化合物。

【請求項 53】

$R^{4'}$  が、ヒドロキシル置換された  $C_1$ - $C_6$  アルキルである、請求項 48 記載の化合物。

【請求項 54】

$R^{4'}$  が、 $-(CH_2)_n-OH$  であり；かつ、ここで n が、1~6 から選択される、請求項 48 記載の化合物。

【請求項 55】

$R^{4'}$  が、 $CH_2OH$  である、請求項 48 記載の化合物。

20

【請求項 56】

医薬として許容できる担体及び医薬として有効量の請求項 1~55 のいずれか 1 項記載の化合物を含有した、医薬組成物。

【請求項 57】

前記担体が、非経口担体、経口又は局所用担体である、請求項 56 記載の医薬組成物。

【請求項 58】

予防的又は治療的有效量の請求項 1~55 のいずれか 1 項記載の化合物、又は請求項 56~57 のいずれか 1 項記載の医薬組成物を、疾患又は状態の予防、治療、改善又は管理が必要な患者へ投与することを含む、疾患又は状態の予防、治療、改善又は管理の方法。

【請求項 59】

30

式  $R^3-L-Cy-COCl$  の化合物を、式  $R^1R^2NH$  の化合物と、請求項 1~55 のいずれか 1 項記載の化合物を形成するのに十分な条件下で接触することを含み、ここで Cy が、アリール又はヘテロアリールである、請求項 1~55 のいずれか 1 項記載の化合物の製造方法。

【請求項 60】

医薬又は薬剤として使用するための、請求項 1~55 のいずれか 1 項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 61】

VR1 アンタゴニストを示す疾患を治療するための薬剤の製造のための、請求項 1~55 のいずれか 1 項記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物もしくは組成物の使用。

40

【請求項 62】

前記疾患が、急性脳虚血、疼痛、慢性頭痛、急性疼痛、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、炎症性疼痛、ヘルペス後神経痛、ニューロパシー、神経痛、糖尿病性神経障害、HIV-関連ニューロパシー、神経損傷、慢性関節リウマチ性疼痛、変形性関節症性疼痛、火傷、背痛、内臓痛、癌疼痛、歯痛、頭痛、片頭痛、手根管症候群、線維筋痛、神経炎、坐骨神経痛、骨盤過敏症 (pelvic hypersensitivity)、骨盤痛、月経痛、膀胱疾患 (例えば失禁、排尿障害、腎仙痛及び膀胱炎など)、炎症 (例えば火傷、関節リウマチ及び変形性関節症など)、神経変性疾患 (例えば、卒中、卒中後疼痛及び多発性硬化症など)、肺疾患 (例えば喘息、咳、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 及び気管支収縮など)、胃腸管障害 (例えば、胃食道逆流性疾患 (GERD)、嚥下困難、潰瘍、過敏性腸症候群 (IBS)、炎症性腸疾患 (IBD)、大

50

腸炎及びクローン病など)、虚血(例えば脳血管虚血など)、嘔吐(例えば癌化学療法が誘発した嘔吐など)、及び肥満症からなる群より選択される、請求項61記載の使用。

【請求項63】

有効量の請求項1~57のいずれか1項記載の化合物によるか、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物もしくは組成物により、哺乳類を治療することを含む、VR1アンタゴニストを示す疾患を治療するための、ヒトを含む哺乳類の治療方法。

【請求項64】

請求項1~55のいずれか1項記載の化合物、及び他の薬理学的有効物質の組合せ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

(発明の技術分野)

本発明は、新規化合物、及びそのような化合物を含有する医薬組成物に関する。また、本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を使用し、哺乳類における疼痛及び炎症に関連した状態、例えば(非限定的に)関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞を予防及び/又は治療する方法、疼痛症候群(急性及び慢性又は神経因性)、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、神経変性障害、脱毛症(抜け毛)、炎症性腸疾患、尿失禁、慢性閉塞性肺疾患、過敏性腸疾患、変形性関節症、及び自己免疫疾患の治療及び予防に関する。

【背景技術】

20

【0002】

(発明の背景)

体内のシグナル伝達経路の研究は、イオンチャネルの存在を明らかにし、それらの役割を説明するために探求されている。イオンチャネルは、ふたつの識別可能な特徴を伴う内在性膜タンパク質である：これらは、膜電位又は化学リガンドの直接結合などの特異的シグナルにより、ゲート開閉され(開放及び閉鎖)、並びに一旦開放されると、これらは非常に早い速度で細胞膜を超えてイオンを伝達する。

【0003】

多くの種類のイオンチャネルが存在する。それらのイオン選択性を基に、これらは、カルシウムチャネル、カリウムチャネル、ナトリウムチャネルなどに分類することができる。カルシウムチャネルは、他の種類のイオンよりもカルシウムイオンにより透過性があり、カリウムチャネルは、他のイオンよりもカリウムイオンを選択するなどである。イオンチャネルは、それらのゲート開閉機構によっても分類することができる。電位依存性(voltage-gated)イオンチャネルにおいて、開放の可能性は、膜電位に左右されるのに対し、リガンド依存性(ligand-gated)イオンチャネルにおいては、開放の可能性は、小型分子(リガンド)の結合により調節される。リガンド依存性イオンチャネルは、リガンドからシグナルを受け取るので、これらはリガンドの「受容体」とみなすこともできる。

30

【0004】

リガンド依存型イオンチャネルの例は、nAChR(ニコチン性アセチルコリン受容体)チャネル、GluR(グルタミン酸受容体)チャネル、ATP-感受性カリウムチャネル、G-タンパク質活性化チャネル、環状ヌクレオチド依存性チャネルなどを含む。

40

一過性受容器電位(TRP)チャネルタンパク質は、多くの組織及び細胞型において発現されるタンパク質の巨大かつ多様なファミリーを構成している。このチャネルファミリーは、神経増殖因子、フェロモン、嗅覚、血管の緊張度及び代謝ストレスなどに対する反応を媒介し、並びにこれらのチャネルは、様々な生物、組織及び非興奮性の平滑筋細胞及び神経細胞を含む細胞型において認められている。更に、TRP-関連チャネルタンパク質は、いくつかの腫瘍及び神経変性障害などの、いくつかの疾患に関与している。例えば、Minkeらの論文、APStracts 9:0006P (2002)を参照のこと。

【0005】

侵害受容器は、特定化された一次求心性神経であり、及び疼痛感覚につながる連続する

50

ニューロン中の第一の細胞である。これらの細胞の受容体は、様々な侵害性の化学的又は物理的刺激により活性化され得る。侵害受容器の本質的機能は、活動電位を誘発する脱分極への侵害性刺激の伝達、一次感覚野から中枢神経系シナプスへの活動電位の伝導、並びにシナプス前終末での活動電位の神経伝達物質放出への転換を含み、これらは全て、イオンチャンネルに左右される。

#### 【 0 0 0 6 】

特に関心のあるTRPチャンネルタンパク質のひとつは、パニロイド受容体である。VR1としても公知である、パニロイド受容体は、カプサイシン、熱及び酸刺激、及び脂質二層代謝の生成物(アナンダミド)、及びリポキシゲナーゼ代謝産物を含む、一連の様々な刺激により活性化又は増感される、非選択的陽イオンチャンネルである。例えば、Smithらの論文、Nature, 418:186-190 (2002)を参照のこと。VR1は、一価の陽イオンから識別されないが、これは透過性の順序 $\text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Na}^+ = \text{K}^+ = \text{Cs}^+$ を持つ二価の陽イオンについての注目すべき優先性を示す。細胞外 $\text{Ca}^{2+}$ は、特定の化学又は物理シグナルに対するその全般的反応を消失することにより、神経を特異的刺激に順応させることができるプロセスである脱感作を媒介するので、 $\text{Ca}^{2+}$ は、VR1機能に特に重要である。VR1は、ラット、マウス及びヒトの一次感覚神経において高度に発現され、並びに皮膚、骨、膀胱、胃腸管及び肺を含む多くの内臓器官を神経支配する。これは、CNS、核(nuclei)、腎臓、胃及びT細胞を含む、他の神経組織及び非神経組織中にも発現される。VR1チャンネルは、イオンチャンネルのTRPファミリーに高度の相同性を持つ、6回膜貫通ドメインを伴うイオンチャンネルのスーパーファミリーの一員である。

#### 【 0 0 0 7 】

VR1遺伝子ノックアウトマウスは、熱及び酸刺激に対する低下した感覚感度を示す。例えば、Caterinaらの論文、Science, 14:306-313 (2000)を参照のこと。これは、VR1は、疼痛反応の発生のみではなく、感覚神経の基本活性の維持にも寄与するという概念を裏付けている。VR1アゴニスト及びアンタゴニストは、例えば、急性の炎症性及び神経因性疼痛、歯痛及び頭痛(片頭痛、群発性頭痛及び緊張性頭痛)を含む、様々な発生又は病理の疼痛の治療に関する鎮痛薬としての用途を有する。これらは、関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞の治療のため、疼痛症候群(急性及び慢性[神経因性])、外傷性脳損傷、脊髄損傷、神経変性障害、脱毛症(抜け毛)、炎症性腸疾患、過敏性腸疾患及び自己免疫疾患、腎障害、肥満症、摂食障害、癌、精神分裂病、てんかん、睡眠障害、認知症、うつ病、不安症、血圧、脂質障害、変形性関節症、及びアテローム硬化症の治療及び予防のための抗炎症薬としても有用である

#### 【 0 0 0 8 】

従ってパニロイド受容体と相互作用する本発明のもののような化合物は、これらの状態の治療又は予防又は改善において役割を果たすことができる。

様々な構造の多種多様なパニロイド化合物が、当該技術分野において公知であり、例えば、欧州特許出願EP 0 347 000及びEP 0 401 903、英国特許出願GB 2226313並びに国際公開公報WO 92/09285において開示されている。特に注目されるパニロイド化合物又はパニロイド受容体モジュレーターの例は、植物コショウから単離されたカプサイシン又はtrans-8-メチル-N-バニリル-6-ノネナミド、カプサゼピン(Tetrahedron, 53, 1997, 4791)及びオルバニル又は-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)オレアミド(J. Med. Chem., 36, 1993, 2595)である。

#### 【 0 0 0 9 】

国際公開公報WO 02/08221は、カプサイシン又はVR1受容体としても公知であるパニロイド受容体、特にI型パニロイド受容体へ高い選択性及び高い親和性で結合する、ジアリールピペラジン及び関連化合物を開示している。これらの化合物は、慢性及び急性疼痛状態、かゆみ及び尿失禁の治療に有用であると言われている。

国際公開公報WO 02/16317、WO 02/16318及びWO 02/16319は、パニロイド受容体到高親和性を有する化合物は、胃-十二指腸潰瘍の治療に有用であることを示唆している。

#### 【 0 0 1 0 】

特許権所有者は共通の2005年5月26日に公開された国際公開公報WO 2005/046683は、VR-1アンタゴニストとして明らかにされた活性を有し、及びVR-1活性に関連した状態の治療に有用であることが示唆されている一連の化合物を開示している。

【0011】

米国特許US 3,424,760及びUS 3,424,761は両方とも、鎮痛活性、中枢神経活性、及び精神薬理学的活性を示すと言われている一連の3-ウレイドピロリジンを開示している。これらの特許は具体的には、各々、化合物1-(1-フェニル-3-ピロリジニル)-3-フェニル尿素及び1-(1-フェニル-3-ピロリジニル)-3-(4-メトキシフェニル)尿素を開示している。国際公開公報WO 01/62737及びWO 00/69 849は、肥満症のような、NPY受容体亜型Y5に関連した障害及び疾患の治療において有用であると言われている一連のピラゾール誘導体を開示している。WO 01/62737は具体的には、化合物5-アミノ-N-イソキノリン-5-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを開示している。WO 00/69849は具体的には、化合物5-メチル-N-キノリン-8-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-7-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-3-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-5-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(3-クロロフェニル)-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、N-イソキノリン-5-イル-1-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(3-フルオロフェニル)-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-(3-メチルイソキノリン-5-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを開示している。

10

20

【0012】

独国特許出願第2502588号は、一連のピペラジン誘導体を開示している。この出願は具体的には、化合物N-[3-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-1,2-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-7-キノリニル]-4-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミドを開示している。

30

本発明者らはここで、ある種の化合物は、VR-1アンタゴニストとして驚くべき効力及び選択性を有することを発見した。本発明の化合物は、改善された水への溶解度及び代謝安定性を示すある種の化合物と同様にVR-1アンタゴニストとして特に恩恵があると考えられる。

【発明の開示】

【0013】

(発明の要旨)

ここで、本明細書において言及された化合物は、VR1陽イオンチャネルのような、哺乳類のイオンチャネルを修飾することが可能であることがわかった。従って、本化合物は、全身投与により鎮痛活性を伴う強力なVR1アンタゴニストである。本発明の化合物は、より少ない毒性、良好な吸収、良好な半減期、良好な溶解度、低いタンパク質結合親和性、少ない薬物-薬物相互作用、HERGチャネルでの低下した阻害活性、低下したQT延長及び良好な代謝安定性を示す。この知見は、治療的価値を有する新規化合物へつながる。これは、活性成分として本発明の化合物を有する医薬組成物にもつながり、並びに非限定的に、様々な発生又は病理の疼痛、例えば、急性、慢性、炎症性及び神経因性疼痛、歯痛及び頭痛(片頭痛、群発性頭痛及び緊張性頭痛など)などの哺乳類における幅のある状態の治療、予防又は改善にもつながる。

40

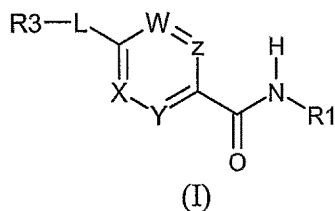
【0014】

従って、本発明の第一の態様において、式Iを有する、インピボにおいてイオンチャネルを修飾することが可能である化合物、又は、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和

50

物もしくはプロドラッグ、並びにそれらの立体異性体及び互変異性体を開示する：

【化 1】



10

(式中、W、Z、Y及びXは各々、独立して、N又はCR<sup>4</sup>であり；

Lは、-(CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>)-又は(C C)-であり；

R<sup>1</sup>は、置換又は非置換のビシクロアリール又はビシクロヘテロアリールであり；

R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキルであり；

各R<sup>4</sup>は、独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アシル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアリールアミノ、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロ又はチオであり；かつ

20

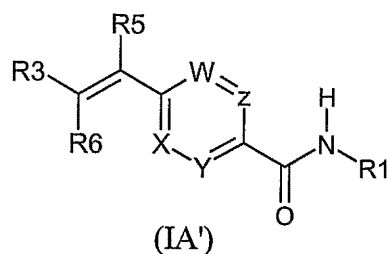
R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の各々は独立して、H、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキルである。 )。

【 0 0 1 5】

更なる本発明の実施態様において、以後式IA'化合物と称される、式IAの化合物で、R<sup>3</sup>-Lは、部分：CR<sup>3</sup>R<sup>6</sup>=CR<sup>5</sup>を表す；

30

【化 2】



40

(式中、R<sup>3</sup>は、式Iの化合物について定義されたものであり、かつR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、独立して、水素、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル及びヘテロアラルキルから選択される。 )。

【 0 0 1 6】

ある特定の化合物において、R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換又は非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、置換又は非置換のアリール及び置換又は非置換のアラルキルから選択され；並びに、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の各々は、独立して、水素、ハロ並びに置換及び非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択され；並びに、W、Z、X及びYから選択された0～3個の基は、Nを表す。

式IA'の化合物において、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、例えば、独立して、水素、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル

50

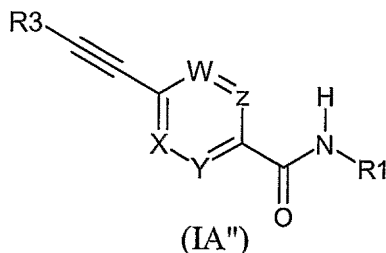


又はヒドロキシル $C_1$ - $C_6$ アルキルを表す。好ましくは $R^5$ 及び $R^6$ は、水素を表す。

【0017】

別の特定の実施態様において、以後式IA''化合物と称される、式IAの化合物で、 $R^3$ -Lは、部分 $R^3C-C$ -を表す。

【化3】



10

【0018】

式I、IA'及びIA''の化合物において、W、Z、X及びYは、例えば、各々、 $CR^4$ 、特にCHを表してよい。あるいはXは、Nを表し、並びにW、Z及びYは各々、 $CR^4$ を表してよい。別の化合物セットの一例において、X、Y及びZは各々、 $CR^4$ 、特にCHを表す。別の化合物の例のセットにおいて、WはNである。更に別の化合物セットの一例において、YはNである。

【0019】

20

一般に、式Iの化合物において、Lは、好ましくは-(C=C)-又は-C-C-である。従って、化合物セットの一例において、Lは、-(C=C)-を表す。別の化合物セットの一例において、Lは-C-C-を表す。

式I、IA'及びIA''の化合物において、 $R^1$ は、例えば、置換又は非置換のビスクロアリール又はビスクロヘテロアリール、例えば置換されたナフチル、キノリン、イソキノリン又はテトラヒドロキノリンを表してよい。置換基の例は、アルキル、アルキル(OH)、-COOH、 $C(Me)_3$ 、 $CH(Me)_2$ 、ハロ、 $CF_3$ 、シアノ及びメトキシである。あるいは、 $R^1$ は、置換又は非置換のテトラヒドロイソキノリン又はベンゾジオキサンを表してよい。

【0020】

30

式I、IA'及びIA''の化合物において、 $R^3$ は、例えば、 $CR^{6'}R^7R^8$ を表してよく、ここで $R^{6'}$ は、水素、ハロ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル又はヒドロキシル $C_1$ - $C_6$ アルキルを表し； $R^7$ 及び $R^8$ の各々は、独立して、ハロ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル又はヒドロキシル $C_1$ - $C_6$ アルキルを表すか；又は、 $R^7$ 及び $R^8$ は一緒に、置換又は非置換の $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル環を形成する。例えば、 $R^7$ は、低級アルキル(例えばメチル)を表してもよい。例えば、 $R^8$ は、低級アルキル(例えばメチル)を表してもよい。特定の例において、 $R^{6'}$ は、水素を表し、並びに $R^7$ 及び $R^8$ は、メチルを表してもよい。あるいは $R^{6'}$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の各々は、メチルを表してもよい。あるいは $R^{6'}$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の各々は、フルオロを表してもよい。あるいは $R^{6'}$ は、水素を表し、並びに $R^7$ 及び $R^8$ は一緒に、シクロプロピル環を形成してもよい。

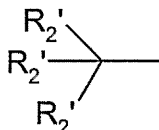
式I、IA、IA'及びIA''の化合物の更なる実施態様において、 $R^3$ は、例えば、置換又は非置換のアリール又はヘテロアリールを表してもよい。

40

【0021】

式IAの化合物の第一の代替の実施態様において、 $R^3$ は、 $CF_3$ 、n-プロピル、又は下記式の基：

【化4】



50

であり(式中、 $R^{2'}$ は、水素又はアルキルであり；及びここで、2個の $R^{2'}$ は一緒に連結し、3～8個の原子のシクロアルキル又はシクロヘテロアルキル環を形成し；但し、 $R^{2'}$ の少なくとも2個はアルキルである。 )。

【 0 0 2 2 】

式Iの化合物に関して、 $R^1$ は、置換又は非置換のナフチル、あるいは、置換又は非置換のテトラヒドロナフチルであってよい。更に、 $R^1$ は、置換又は非置換のビスクロヘテロアリアルであってもよく、並びに特定の実施態様において、ビスクロヘテロアリアルは、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾジオキサン、ベンゾピラン、インドール及びベンゾイミダゾールからなる群より選択されてもよい。より特定すると、ビスクロヘテロアリアルは、キノリン、イソキノリン、ベンゾジオキサン、及びベンゾオキサジンであってもよい。特定の実施態様において、ビスクロヘテロアリアル上の置換は、水素、アルキル、トリフルオロメチル、ハロ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ及びカルボキシからなる群より選択される。より更なる特定の実施態様において、ビスクロヘテロアリアルの置換は、tert-ブチル、シアノ、トリフルオロアルキル、ハロ、ニトロ、メトキシ、アミノ及びカルボキシからなる群より選択される。

10

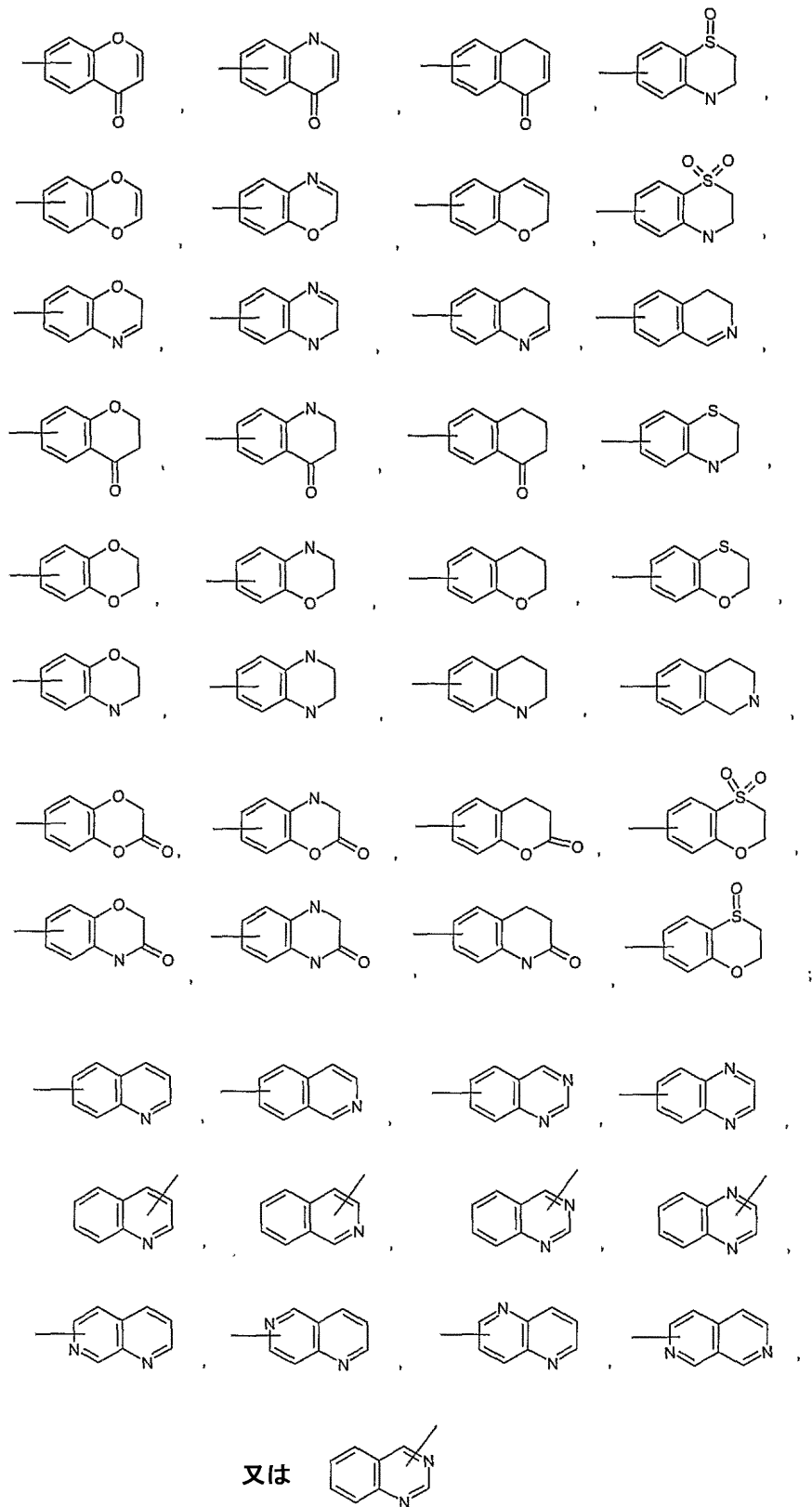
更に別の特定の実施態様において、式Iの化合物に関して、 $R^1$ は、置換又は非置換のイソキノリン-5-イル、キノリン-3-イル、ベンゾジオキサン-6-イル又はベンゾオキサジン6-イルであってよい。

【 0 0 2 3 】

更に別の特定の実施態様において、式Iの化合物に関して、 $R^1$ は、置換又は非置換の下記式であってよく：

20

## 【化 5】

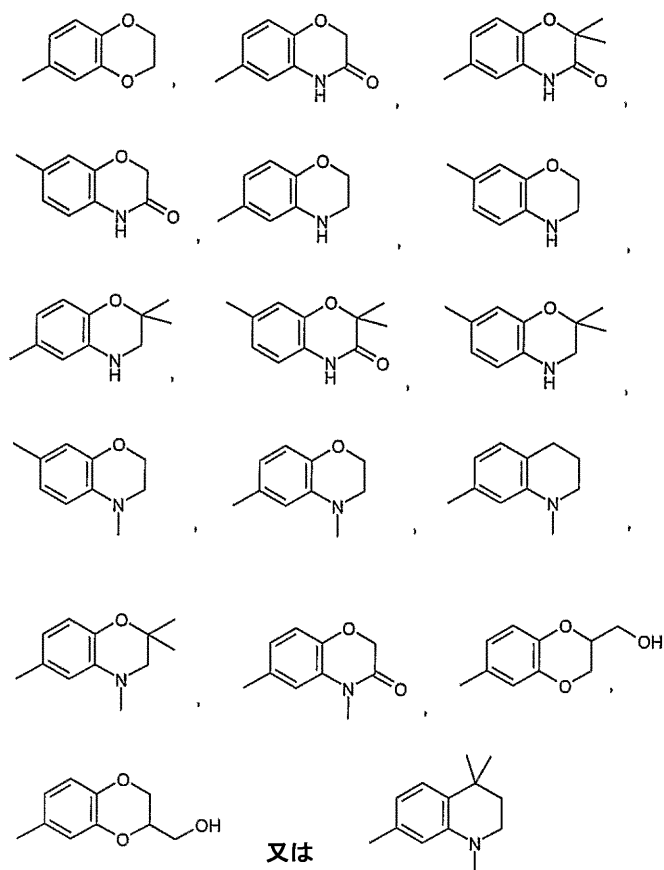


；及び、ここで、実現可能な場合、該環のNは更にH又はアルキルで置換され得る。

## 【0024】

更に別の特定の実施態様において、式Iの化合物に関して、R<sup>1</sup>は、置換又は非置換の下記式であってよく：

## 【化6】



10

20

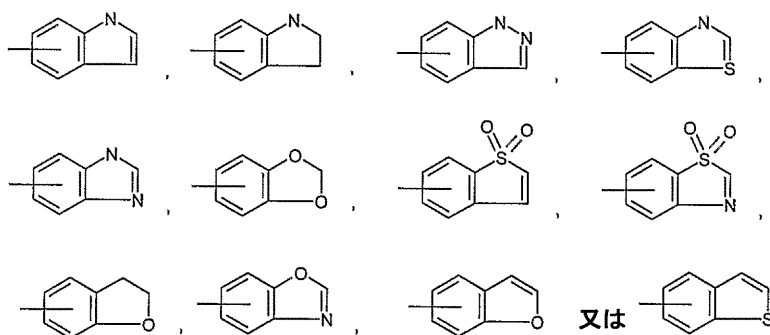
；及び、ここで、実現可能な場合、該環のNは更にH又はアルキルで置換され得る。

## 【0025】

更に別の特定の実施態様において、式Iの化合物に関して、 $R^1$ は、置換又は非置換の下記式であってよく：

30

## 【化7】



40

；及び、ここで、実現可能な場合、該環のNは更にH又はアルキルで置換され得る。

## 【0026】

更に別の特定の実施態様において、式Iの化合物に関して、 $R^3$ は、置換又は非置換のシクロプロピルであってよい。

より更なる特定の実施態様において、式Iの化合物に関して、 $R^3$ は、 $CF_3$ であってよい。

より更なる特定の実施態様において、本発明の化合物が説明され、及び本明細書において表1で以下に示されるそのような化合物の包括的一覧から選択することができる。この表は、合成されているか又は合成することができ、並びにインピボにおいてイオンチャネ

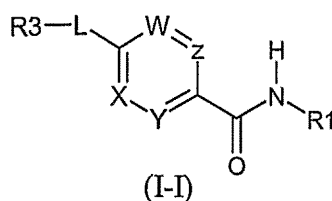
50

ルを修飾し、かつそれにより本明細書に示されたカプサイシン及びパニロイド受容体に関連した治療的適用において機能するそれらの能力における活性が明らかにされた基を有する、200種を超える化合物を含んでいる。

【0027】

更なる本発明の態様において、式I-Iを有する、インピボにおいてイオンチャネルを修飾することが可能である化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、並びにそれらの立体異性体及び互変異性体を開示する：

【化8】



10

(式中、W、Z、Y及びXの各々は、独立してN又はCR<sup>4</sup>であり；

Lは、置換又は非置換の-(CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>)-又は(C-C)-であり；

R<sup>1</sup>は、置換されたビシクロアリール又はビシクロヘテロアリールであり；

R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキルであり；

20

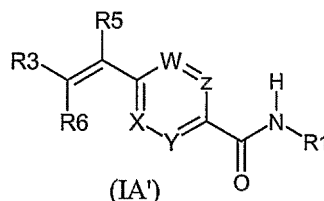
R<sup>4</sup>の各々は、独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アシルアミノ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアールアミノ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールアルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ又はチオであり；かつ、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の各々は、独立してH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキルである。)

30

【0028】

更なる本発明の実施態様において、式I-IAの化合物は、以後式IA'化合物と称され、R<sup>3</sup>-Lは、部分：CR<sup>3</sup>R<sup>6</sup>=CR<sup>5</sup>を表す；

【化9】



40

(式中、R<sup>3</sup>は、式Iの化合物について定義されたものであり、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、独立して、水素、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル及びヘテロアラルキルから選択される。)

【0029】

ある特定の化合物において、R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換又は非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、置換又は非置換のアリール及び置換又は非置換のア

50

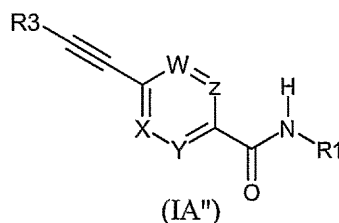
ラルキルから選択され；並びに、 $R^5$ 及び $R^6$ の各々は、独立して、水素、ハロ、並びに置換及び非置換の $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択され；並びに、W、Z、X及びYから選択された0～3個の基は、Nを表す。

式IA'の化合物において、 $R^5$ 及び $R^6$ は、例えば独立して、水素、ハロ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル又はヒドロキシル $C_1$ - $C_6$ アルキルを表す。好ましくは $R^5$ 及び $R^6$ は、水素を表す。

#### 【0030】

別の式I-IAの化合物の特定の実施態様において、これは以後式IA"の化合物と称され、 $R^3$ -Lは、部分 $R^3C-C$ -を表す：

#### 【化10】



10

#### 【0031】

式I-I、IA'及びIA"の化合物において、W、Z、X及びYは、例えば各々、 $CR^4$ 、特にCHを表す。あるいは、Xは、Nを表し、並びにW、Z及びYは、各々 $CR^4$ を表してよい。化合物セットの別の例において、X、Y及びZの各々は、 $CR^4$ 、特にCHを表す。化合物セットの別の例において、WはNである。化合物セットの更に別の例において、YはNである。

20

#### 【0032】

式I-I、IA'及びIA"の化合物セットの別の例において、W、X及びZの各々は、 $CR^4$ 、特にCHを表し、並びにYは $CR^4$ を表す。このセットの例において、 $R^4$ は、例えば、置換されたアルキル、ハロ、スルホン、アルコキシ、又はアミノを表してよい。特定すると、 $R^4$ は、置換されたアルキル又はハロを表してよい。より特定すると、 $R^4$ は、メチル、クロロ、トリフルオロメチル又はフルオロであってよい。

#### 【0033】

式I-I、IA'及びIA"の化合物セットの別の例において、W及びXの各々は、 $CR^4$ 、特にCHを表し、並びにY及びZの各々は、 $CR^4$ を表す。このセットの例において、各 $R^4$ は、例えば、置換されたアルキル、ハロ、アルコキシ、又はアミノを表してよい。特定すると、 $R^4$ は、置換されたアルキル又はハロを表してよい。更に特定すると、 $R^4$ は、メチル、トリフルオロメチル、クロロ又はフルオロを表してよい。

30

一般に、式I-Iの化合物において、Lは、好ましくは-(C=C)-又は-C-C-である。従って化合物のセットのひとつの例において、Lは、-(C=C)-を表す。化合物セットの別の例において、Lは-C-C-を表す。

#### 【0034】

式I-I、IA'及びIA"の化合物において、 $R^1$ は、例えば、置換されたビシクロアリール又はビシクロヘテロアリール、例えば、置換されたベンゾピラニル、ベンゾオキサジン、ベンゾチアジン、インドリル、インダゾリル、メチレンジオキシフェニル、キノリニル、イソキノリニル、カルバゾリル、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロキノリニル、又はジヒドロイソキノリニルを表す。置換基の例は、アルキル、アルキル(OH)、-COOH、 $C(Me)_3$ 、 $CH(Me)_2$ 、ハロ、 $CF_3$ 、シアノ及びメトキシを含む。あるいは、 $R^1$ は、置換又は非置換のベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾオキサジン、ベンゾジオキシン又はベンゾジオキサンを表す。

40

#### 【0035】

式I-I、IA'及びIA"の化合物において、 $R^3$ は、例えば、 $CR^6R^7R^8$ を表し、ここで $R^6$ は、水素、ハロ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル又はヒドロキシル $C_1$ - $C_6$ アルキルを表し； $R^7$ 及び $R^8$ の各々は、独立して、ハロ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル又はヒドロキシル $C_1$ - $C_6$ アルキルであるか；又は、 $R^7$ 及び

50

R<sup>8</sup>と一緒に、置換又は非置換のC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル環を形成する。例えば、R<sup>7</sup>は、低級アルキル(例えばメチル)を表してもよい。例えば、R<sup>8</sup>は、低級アルキル(例えばメチル)を表してもよい。特定の例において、R<sup>6'</sup>は、水素を表してもよく、並びにR<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、メチルを表してもよい。あるいはR<sup>6'</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の各々は、メチルを表してもよい。あるいはR<sup>6'</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の各々は、フルオロを表してもよい。あるいは、R<sup>6'</sup>は、水素を表してもよく、並びにR<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>と一緒に、シクロプロピル環を形成してもよい。

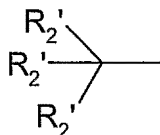
式I-I、IA、IA'及びIA"の化合物の更なる実施態様において、R<sup>3</sup>は、例えば、置換又は非置換のアリール又はヘテロアリールを表してよい。

【0036】

式IAの化合物の第一の代りの実施態様において、R<sup>3</sup>はCF<sub>3</sub>、n-プロピル、又は下記式の基であってよい：

10

【化11】



(式中、R<sup>2'</sup>は、水素又はアルキルであり；かつ、ここで、2個のR<sup>2'</sup>は、一緒に連結し、3~8個の原子のシクロアルキル又はシクロヘテロアルキル環を形成してもよいが；但し、R<sup>2'</sup>の少なくとも2個は、アルキルである。)。)

20

【0037】

式I-I、IA'及びIA"の化合物に関して、R<sup>1</sup>は、置換されたナフチル、あるいは置換されたテトラヒドロナフチルであってよい。更に、R<sup>1</sup>は、置換されたビスクロヘテロアリールであってもよく、特定の実施態様において、このビスクロヘテロアリールは、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾオキサジン、ベンゾジオキシン、ジヒドロベンゾジオキシン、ベンゾピラン、インドール及びベンゾイミダゾールからなる群より選択されてよい。より特定すると、ビスクロヘテロアリールは、キノリン、イソキノリン、ベンゾジオキシン、及びベンゾキサジンであってよい。特定の実施態様において、ビスクロヘテロアリール上の置換は、水素、アルキル、トリフルオロメチル、ハロ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ及びカルボキシからなる群より選択される。より更なる特定の態様において、ビスクロヘテロアリール上の置換は、置換されたアルキル、シアノ、トリフルオロアルキル、ハロ、ニトロ、メトキシ、アミノ及びカルボキシからなる群より選択される。より特定すると、ビスクロヘテロアリール上の置換は、ヒドロキシル又はアミノで置換されたアルキルから選択される。最も特定すると、ビスクロヘテロアリール上の置換は、ヒドロキシアルキルであり、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル又はヒドロキシプロピルである。

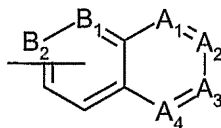
30

【0038】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA"の化合物に関して、R<sup>1</sup>は、置換又は非置換の下記式であってよい：

40

【化12】

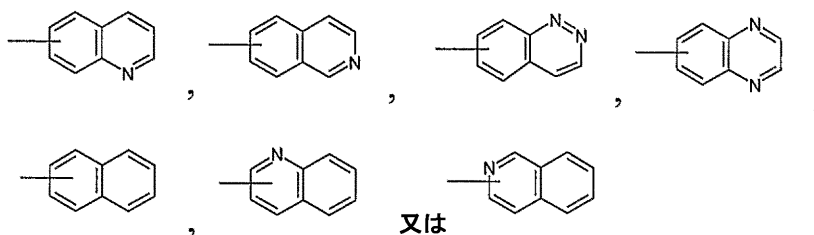


(式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、B<sup>1</sup>及びB<sup>2</sup>の各々は、独立してCR<sup>4'</sup>及びNであり；かつR<sup>4'</sup>の各々は、独立してH、置換又は非置換の低級アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、又はヒドロキシアルキルである。)。より

50

特定すると、 $R^1$ は、置換又は非置換の下記式であってよい：

【化 1 3】

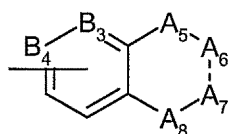


10

【 0 0 3 9】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、 $R^1$ は、置換された下記式であってよい：

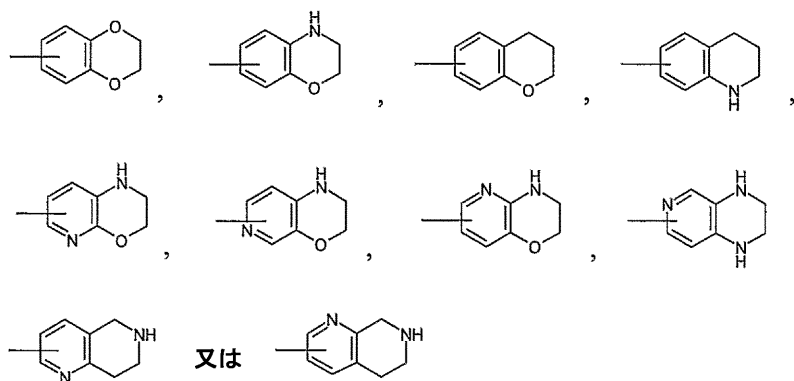
【化 1 4】



20

(式中、 $A^5$ 及び $A^8$ の各々は、独立して $CR^{4'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $NR^{4'}$ 、O、S、SO又は $SO_2$ であり； $A^6$ 及び $A^7$ の各々は、独立して $CR^{4'}$ 、 $NR^{4'}$ 、 $CR^{4'}$ 、 $R^{4'}$ 又はCOであり； $B^3$ 及び $B^4$ の各々は、独立して $CR^{4'}$ 及びNであり； $R^{4'}$ が、Cへ結合した場合、 $R^{4'}$ の各々は、独立してH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、ハロ、又はヒドロキシ $C_1$ - $C_6$ アルキルであり、かつ $R^{4'}$ がNへ結合した場合、 $R^{4'}$ の各々は、独立してH又は $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；かつ、点線の結合は、単結合又は二重結合を示す。)より特定すると、 $R^1$ は、置換又は非置換の下記式であってよい：

【化 1 5】



30

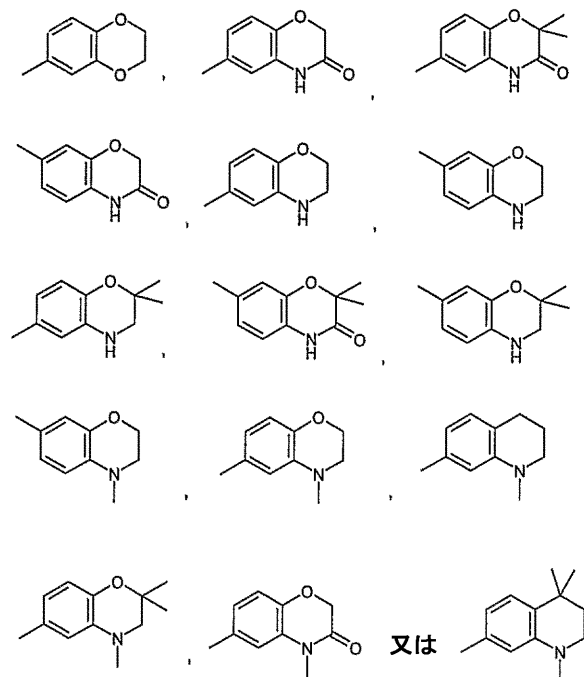
40

【 0 0 4 0】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、 $R^1$ は、置換又は非置換の下記式であってよい：



## 【化 1 6】



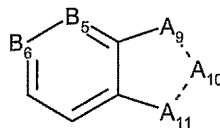
10

20

## 【 0 0 4 1】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、 $R^1$ は、置換又は非置換の下記式であってよい：

## 【化 1 7】

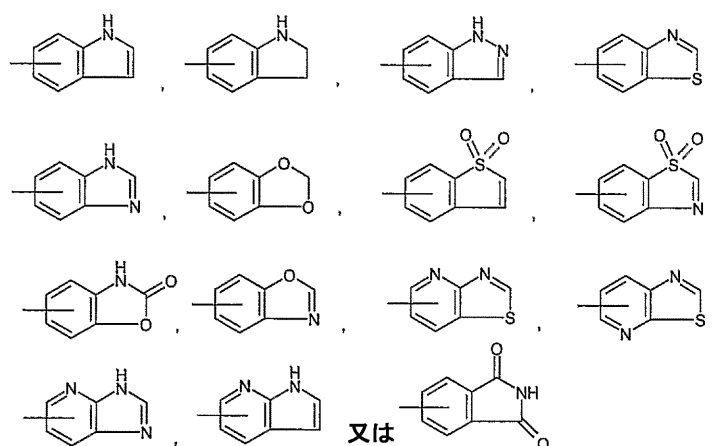


30

(式中、 $A^9$ 、 $A^{10}$ 及び $A^{11}$ の各々は、独立して $CR^{4'}$ 、 $CR^{4'}R^{4'}$ 、CO、CS、N、 $NR^{4'}$ 、O、S、SO又は $SO_2$ であり； $B^5$ 及び $B^6$ の各々は、独立して $CR^{4'}$ 及びNであり；

$R^{4'}$ がCへ結合した場合、 $R^{4'}$ の各々は、独立してH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、ハロ、又はヒドロキシ $C_1$ - $C_6$ アルキルであり、かつ、 $R^{4'}$ がNへ結合した場合、 $R^{4'}$ の各々は、独立してH、又は $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；かつ、点線の結合の各々は独立して、単結合又は二重結合を示す。)。より特定すると、 $R^1$ は、置換又は非置換の下記式であってよい：

## 【化 1 8】



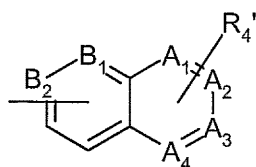
10

## 【 0 0 4 2】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、R<sup>1</sup>は、置換又は非置換の下記式であってよい：

## 【化 1 9】

20



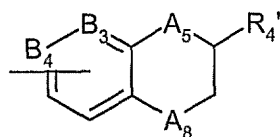
(式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、B<sup>1</sup>及びB<sup>2</sup>の各々は、独立してCH及びNであり；かつ、R<sup>4</sup>'は、置換又は非置換の低級アルキルである。)。より特定すると、R<sup>4</sup>'は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。

## 【 0 0 4 3】

30

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、R<sup>1</sup>は、置換された下記式であってよい：

## 【化 2 0】



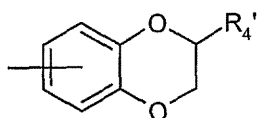
(式中、A<sup>5</sup>及びA<sup>8</sup>の各々は、独立してCH<sub>2</sub>、CHMe、NH、NMe、O、S、SO又はSO<sub>2</sub>であり；かつ、R<sup>4</sup>'は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。)。)

40

## 【 0 0 4 4】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、R<sup>1</sup>は、置換された下記式であってよい：

## 【化 2 1】



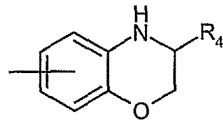
50

(式中、 $R^{4'}$  は、置換されたアルキルである。)。より特定すると、 $R^{4'}$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル又はヒドロキシ $C_1$ - $C_6$ アルキルである。

【0045】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、 $R^1$ は、置換された下記式であってよい：

【化22】



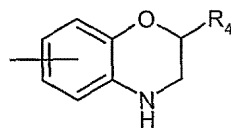
10

(式中、 $R^{4'}$  は、置換されたアルキルである。)。より特定すると、 $R^{4'}$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル又はヒドロキシ $C_1$ - $C_6$ アルキルである。

【0046】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、 $R^1$ は、置換された下記式であってよい：

【化23】



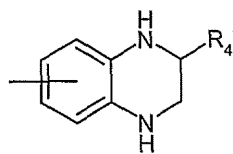
20

(式中、 $R^{4'}$  は、置換されたアルキルである。)。より特定すると、 $R^{4'}$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル又はヒドロキシ $C_1$ - $C_6$ アルキルである。

【0047】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、 $R^1$ は、置換された下記式であってよい：

【化24】



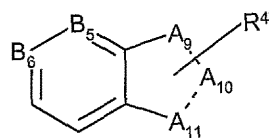
30

(式中、 $R^{4'}$  は、置換されたアルキルである。)。より特定すると、 $R^{4'}$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル又はヒドロキシ $C_1$ - $C_6$ アルキルである。

【0048】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、 $R^1$ は、置換された下記式であってよい：

【化25】



(式中、 $A^9$ 、 $A^{10}$ 及び $A^{11}$ の各々は、独立してCH、 $CH_2$ 、N、NH、O又はSであり； $B^5$ 及び $B^6$ の各々は、独立してCH及びNであり； $R^{4'}$ の各々は、独立してH、 $C_1$ - $C_6$ アルキル又はヒドロキ

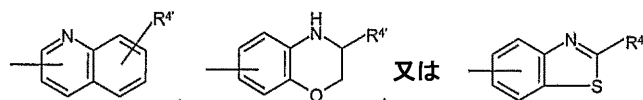
50

シ $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；かつ、点線の結合の各々は、独立して単結合又は二重結合を表す。 )。

【 0 0 4 9 】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA"の化合物に関して、 $R^1$ は、置換された下記式であってよく：

【 化 2 6 】



10

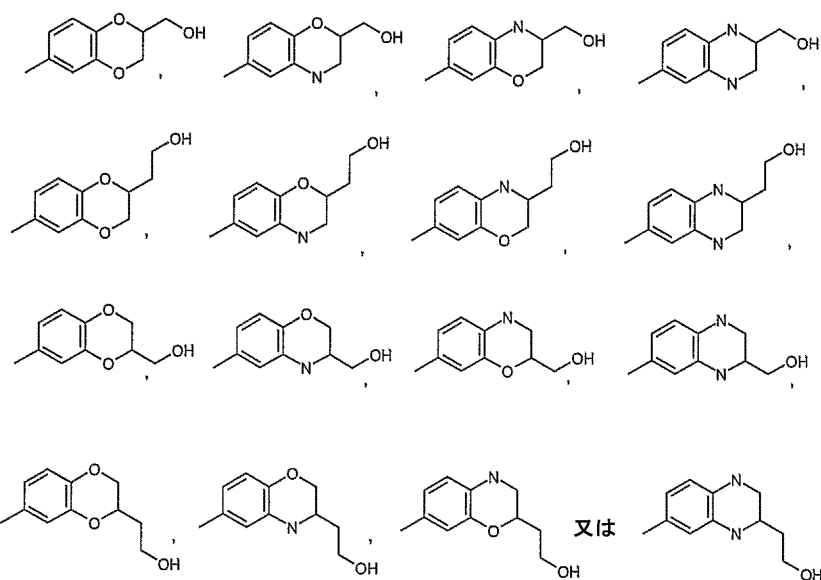
及びここで $R^{4'}$ は、独立して、H、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、ハロ、又はヒドロキシ $C_1$ - $C_6$ アルキルである。

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA"の化合物に関して、 $R^1$ は、置換されたジヒドロベンゾジオキシン-6-イル又はジヒドロベンゾオキサジン-6-イルであってよい。

【 0 0 5 0 】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA"の化合物に関して、 $R^1$ は、置換又は非置換の下記式であってよい：

【 化 2 7 】



30

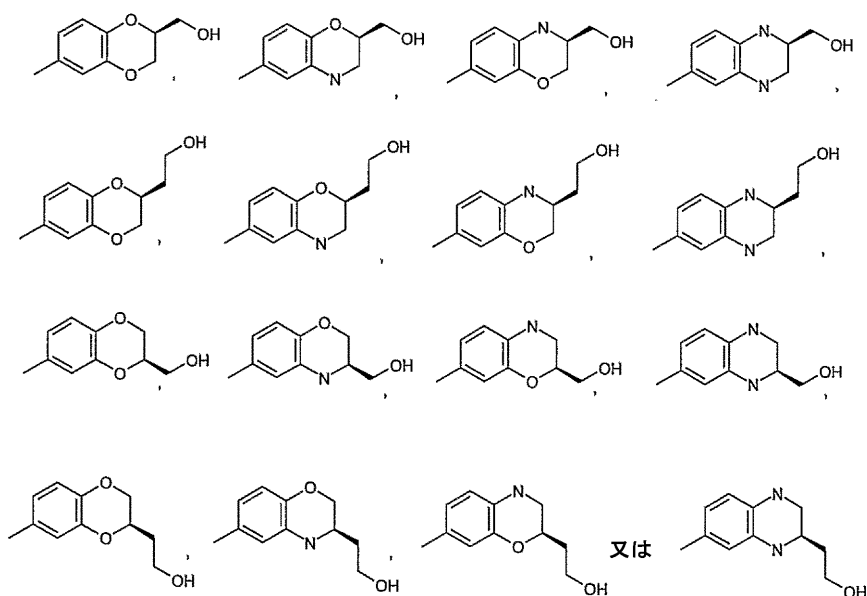
(式中、実現可能な場合、該環のNは更にH又は $C_1$ - $C_6$ アルキルで置換され得る。 )。

【 0 0 5 1 】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA"の化合物に関して、 $R^1$ は、置換又は非置換の下記式であってよい：

40

## 【化 2 8】



10

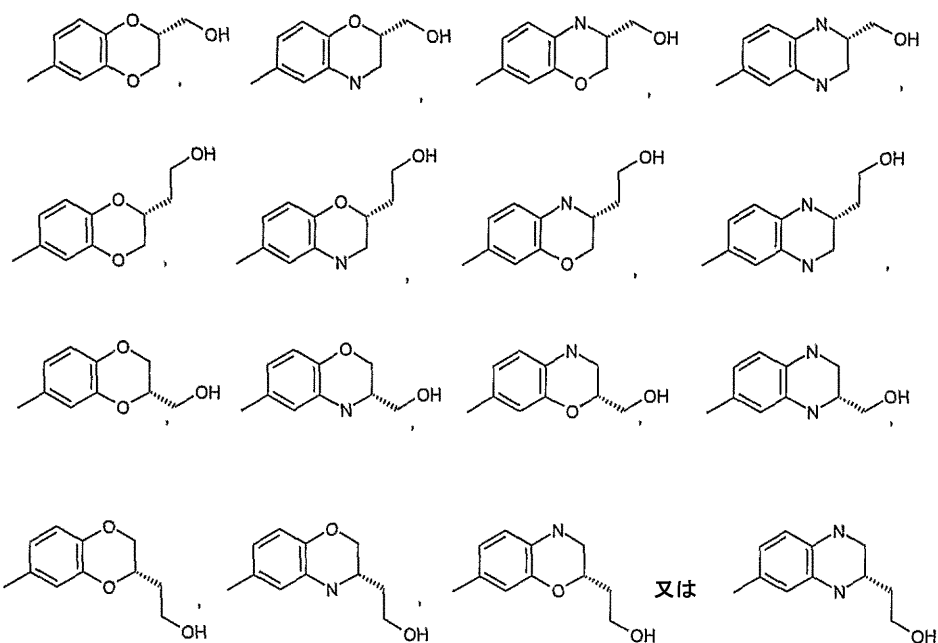
(式中、実現可能な場合、該環のNは更にH又は $C_1$ - $C_6$ アルキルで置換され得る。)

20

## 【0052】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、 $R^1$ は、置換又は非置換の下記式であってよい：

## 【化 2 9】



30

40

(式中、実現可能な場合、該環のNは更にH又はアルキルで置換され得る。)

## 【0053】

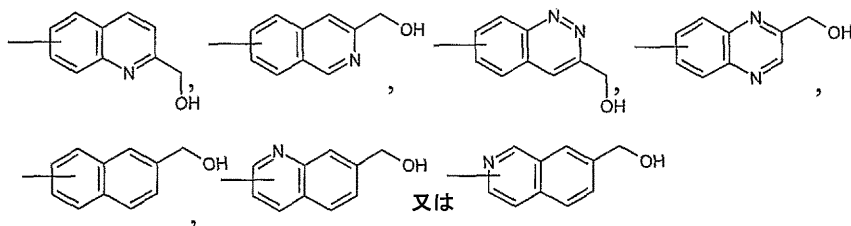
更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、 $R^4$ 'は、ヒドロキシ $C_1$ - $C_6$ アルキルであってよい。それらのより特定の実施態様において、 $R^4$ 'は、 $-(CH_2)_n-OH$ であり；及び、 $n$ は、1~3から選択されてよい。それらの更なる実施態様において、 $R^4$ 'は、 $-CH_2OH$ であってよい。

## 【0054】

50

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、R<sup>1</sup>は、下記式であってよい：

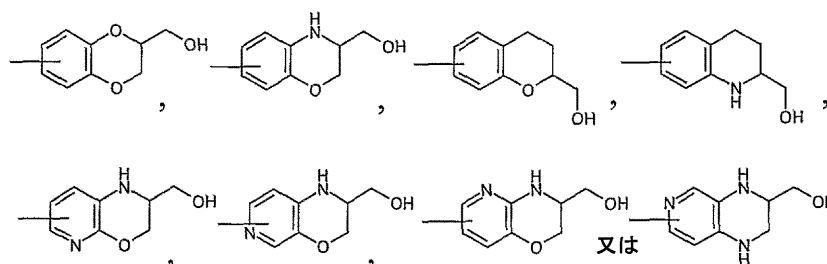
## 【化 3 0】



【 0 0 5 5 】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA"の化合物に関して、R<sup>1</sup>は、下記式であってよい：

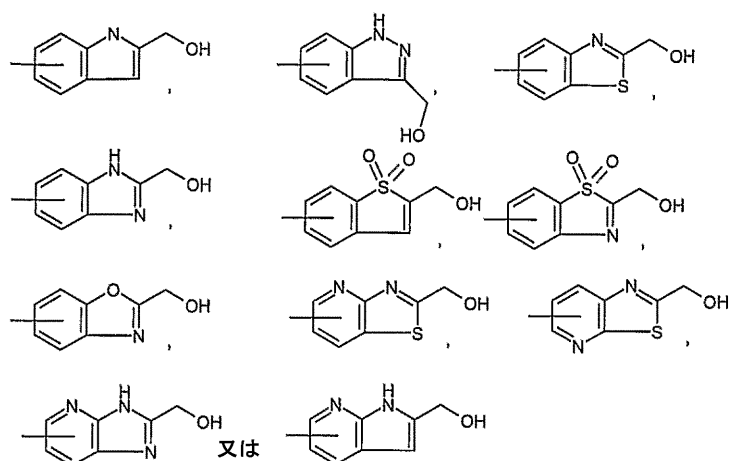
【化 3 1】



【 0 0 5 6 】

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA''の化合物に関して、R<sup>1</sup>は、下記式であってよい：

【化 3 2】



【 0 0 5 7 】

更に別の実施態様において、式I-1、IA'及びIA"の化合物に関して、R<sup>3</sup>は、置換又は非置換のシクロアルキルであってよい。より特定すると、R<sup>3</sup>は、置換又は非置換のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであってよい。

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA"の化合物に関して、R<sup>3</sup>は、シクロプロピルであってよい。

【 0 0 5 8 】

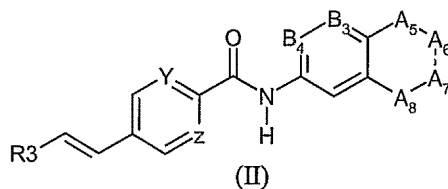
更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA"の化合物に関して、 $R^3$ は、 $CF_3$ 又は $CHF_2$ であってよい。より特定すると、 $R^3$ は、 $CF_3$ であってよい。

更に別の特定の実施態様において、式I-I、IA'及びIA"の化合物に関して、 $R^3$ は、t-Bu又はイソプロピルであってよい。より特定すると、 $R^3$ は、t-Buであってよい。

【0059】

更に別の実施態様において、本発明は、式IIのアミド化合物を提供する：

【化33】



10

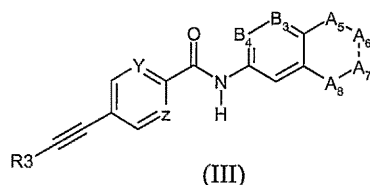
(式中、 $R^3$ は、t-Bu、 $CF_3$ 又はシクロプロピルであり；Z及びYは独立して、C-H、C-F、C-Cl、C-Me、C-SO<sub>2</sub>Me又はC-OMeであり；B<sup>3</sup>及びB<sup>4</sup>は、独立して、CR<sup>4'</sup>又はNであり；かつ、ここでA<sup>5</sup>及びA<sup>8</sup>の各々は、独立して、CR<sup>4'</sup>R<sup>4'</sup>、NR<sup>4'</sup>、O、S、SO又はSO<sub>2</sub>であり；A<sup>6</sup>及びA<sup>7</sup>の各々は、独立して、CR<sup>4'</sup>、NR<sup>4'</sup>、CR<sup>4'</sup>R<sup>4'</sup>又はCOであり；R<sup>4'</sup>の各々は独立して、H、置換又は非置換のアルキル又はアリールであり；かつ、点線の結合は、単結合又は二重結合を表す。)。ひとつの特定の実施態様において、R<sup>4'</sup>の各々は、独立して、H、置換又は非置換のアルキルである。

20

【0060】

更に別の実施態様において、本発明は、式IIIのアミド化合物を提供する：

【化34】



30

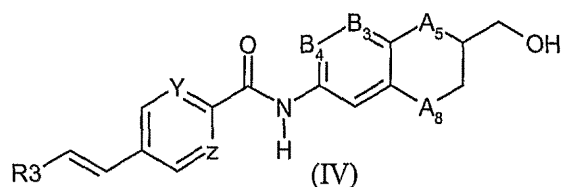
(式中、 $R^3$ は、t-Bu、 $CF_3$ 又はシクロプロピルであり；Z及びYは、独立して、C-H、C-F、C-Cl、C-Me、C-SO<sub>2</sub>Me又はC-OMeであり；B<sup>3</sup>及びB<sup>4</sup>は、独立して、CR<sup>4'</sup>又はNであり；かつ、ここでA<sup>5</sup>及びA<sup>8</sup>の各々は、独立して、CR<sup>4'</sup>R<sup>4'</sup>、NR<sup>4'</sup>、O、S、SO又はSO<sub>2</sub>であり；A<sup>6</sup>及びA<sup>7</sup>の各々は、独立して、CR<sup>4'</sup>、NR<sup>4'</sup>、CR<sup>4'</sup>R<sup>4'</sup>又はCOであり；R<sup>4'</sup>の各々は独立して、H、置換又は非置換のアルキル又はアリールであり；かつ、点線の結合は、単結合又は二重結合を表す。)。ひとつの特定の実施態様において、R<sup>4'</sup>の各々は、独立して、H、置換又は非置換のアルキルである。

40

【0061】

更に別の実施態様において、本発明は、式IVのアミド化合物を提供する：

【化35】



(式中、 $R^3$ は、t-Bu、 $CF_3$ 又はシクロプロピルであり；Z及びYは、独立して、C-H、C-F、C-

50

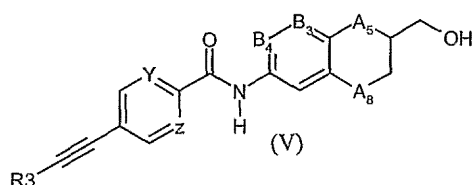
【 0 0 6 2 】

ひとつの特定の実施態様において、式IVの化合物に関して、Y及びZは両方とも、C-Hであってよい。別の特定の実施態様において、式IVの化合物に関して、YはC-Hであり、及びZはC-F又はC-Clである。別の特定の実施態様において、式IVの化合物に関して、YはC-Hであり、及びZはC-Fである。別の特定の実施態様において、式IVの化合物に関して、YはC-Hであり、及びZはC-Clである。更なる特定の実施態様において、式IVの化合物に関して、YはC-Hであり、及びZはC-Me又はC-OMeである。ひとつの特定の実施態様において、式IVの化合物に関して、Y及びZは両方とも、C-Fであってよい。ひとつの特定の実施態様において、式IVの化合物に関して、Y及びZは両方とも、C-Clであってよい。更に別の特定の実施態様において、式IVの化合物に関して、Y及びZは両方とも、C-Meであってよい。

ひとつの特定の実施態様において、式IVの化合物に関して、 $A^5$ 及び $A^8$ は両方とも、0であってよい。ひとつの特定の実施態様において、式IVの化合物に関して、 $A^5$ 及び $A^8$ は両方とも、NHであってよい。ひとつの特定の実施態様において、式IVの化合物に関して、 $A^5$ は0であってよく、 $A^8$ はNHであってよい。ひとつの特定の実施態様において、式IVの化合物に関して、 $A^5$ はNHであってよく、及び $A^8$ は0であってよい。

更に別の実施態様において、本発明は、式Vのアミド化合物を提供する：

【化 3 6】



(式中、R<sup>3</sup>は、t-Bu、CF<sub>3</sub>又はシクロプロピルであり；Z及びYは、独立して、C-H、C-F、C-Cl、C-Me、C-SO<sub>2</sub>Me又はC-OMeであり；B<sup>3</sup>及びB<sup>4</sup>は、独立して、CR<sup>4'</sup>又はNであり；かつ、A<sup>5</sup>及びA<sup>8</sup>は、独立して、O又はNHである。 )。

【 0 0 6 5 】

ひとつの特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、 $R^3$ は、*t*-Buであってよい。別の特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、 $R^3$ は $CF_3$ であってよい。別の特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、 $R^3$ はシクロプロピルであってよい。

特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、Y及びZは両方とも、C-Hであってよい。別の特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、YはC-Hであり、及びZはC-F又はC-Clである。別の特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、YはC-Hであり、及びZはC-Fである。更に特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、YはC-Hであり、及びZはC-Clである。別の特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、YはC-Hであり、及びZはC-Me又はC-OMeである。

【 0 0 6 6 】

特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、Y及びZは両方ともC-Fであってよい。ひとつの特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、Y及びZは両方ともC-Clであってよい。更に別の特定の実施態様において、式IVの化合物に関して、Y及びZは両方ともC-Meであってよい。

【 0 0 6 7 】

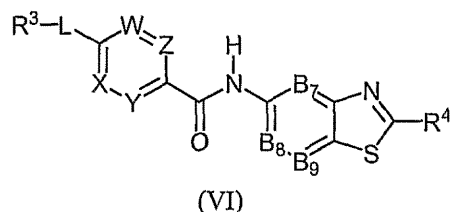


ひとつの特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、 $A^5$ 及び $A^8$ は両方とも0であってよい。ひとつの特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、 $A^5$ 及び $A^8$ は両方ともNHであってよい。ひとつの特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、 $A^5$ は0であってよく、及び $A^8$ はNHであってよい。ひとつの特定の実施態様において、式Vの化合物に関して、 $A^5$ はNHであってよく、及び $A^8$ は0であってよい。

【0068】

更なる態様において、本発明は、式(VI)の化合物、又は、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ；並びに、それらの立体異性体及び互変異性体を提供する：

【化37】



(式中、W、Z、Y及びXの各々は、独立して、N又は $CR^4$ であり； $B^7$ 、 $B^8$ 及び $B^9$ の各々は、独立して、N又は $CR^4$ であり；Lは、 $-(CR^5=CR^6)-$ 又は $-(C-C)-$ であり； $R^3$ は、 $C_1-C_6$ アルキル、ヒドロキシル $C_1-C_6$ アルキル、ハロ $C_1-C_6$ アルキル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキルであり； $R^4$ の各々は、独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、ヒドロキシル $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_6$ アシル、 $C_2-C_6$ アシルアミノ、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ、 $C_1-C_6$ アルキルチオ、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1-C_6$ アルキルアリールアミノ、アリール $C_1-C_6$ アルキルオキシ、アミノ、アリール、アリール $C_1-C_6$ アルキル、スルホキシド、スルホン、スルファニル、アミノスルホニル、アリールスルホニル、硫酸、硫酸エステル、ジヒドロキシホスホリル、アミノヒドロキシホスホリル、アジド、カルボキシ、カルバモイル、シアノ、シクロヘテロアルキル、ジ $C_1-C_6$ アルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、ニトロ又はチオであり； $R^5$ 及び $R^6$ の各々は、独立して、H、ハロ、 $C_1-C_6$ アルキル、ヒドロキシル $C_1-C_6$ アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキルであり；かつ、 $R^{4'}$ は、 $C_1-C_6$ アルキル又はヒドロキシル $C_1-C_6$ アルキルである。 )。

【0069】

式(VI)のある実施態様において、 $R^3$ は、 $CR^{6'}$  $R^7R^8$ であり、ここで $R^{6'}$ は、水素、ハロ、 $C_1-C_6$ アルキル又はヒドロキシル $C_1-C_6$ アルキルであり； $R^7$ 及び $R^8$ の各々は、独立して、ハロ又は置換もしくは非置換の $C_1-C_6$ アルキルであるか；又は、 $R^7$ 及び $R^8$ は、一緒に、置換又は非置換の $C_3-C_8$ シクロアルキル環を形成する。例えば、 $R^7$ は、低級アルキル(例えば、メチル)を表してもよい。例えば、 $R^8$ も、低級アルキル(例えば、メチル)を表してもよい。特定の例において、 $R^{6'}$ は、水素を表し、並びに $R^7$ 及び $R^8$ は、メチルを表してもよい。あるいは、 $R^{6'}$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の各々は、メチルを表してもよい。あるいは $R^{6'}$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の各々は、フルオロを表してもよい。あるいは、 $R^{6'}$ は、水素を表し、並びに $R^7$ 及び $R^8$ は一緒に、シクロプロピル環を形成してもよい。ある実施態様において、 $R^3$ は、 $CF_3$ 、t-Bu及びシクロアルキルからなる群より選択される。特定の実施態様において、 $R^3$ は、 $CF_3$ である。特定の実施態様において、 $R^3$ は、t-Buである。特定の実施態様において、 $R^3$ は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルからなる群より選択される。特定の実施態様において、 $R^3$ は、シクロプロピルである。

【0070】

式(VI)の化合物において、 $R^5$ 及び $R^6$ は、例えば独立して、水素、ハロ、 $C_1-C_6$ アルキル又はヒドロキシル $C_1-C_6$ アルキルを表す。好ましくは $R^5$ 及び $R^6$ は、水素を表す。一般に式(

VI)の化合物において、Lは、好ましくは-(C=C)-又は-C C-である。従って化合物セットの一例において、Lは、-(C=C)-を表す。化合物セットの別の例において、Lは、-C C-を表す。

【0071】

式(VI)のある実施態様において、 $B^7$ 、 $B^8$ 及び $B^9$ の各々は、N又は $CR^4$ であり、ここで $R^4$ は、置換アルキル、ハロ、アルコキシ、又はアミノからなる群より選択される。ある実施態様において、 $B^7$ 、 $B^8$ 及び $B^9$ の各々は、 $CR^4$ である。ある実施態様において、 $R^4$ は、独立して、H、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、Cl、又はFである。ある実施態様において、各 $R^4$ は、Hである。

【0072】

式(IV)の化合物において、W、Z、X及びYは、例えば各々、 $CR^4$ 、特にCHを表す。あるいはXは、Nを表し、W、Z及びYは各々、 $CR^4$ を表してもよい。化合物セットの別の例において、X、Y及びZの各々は、 $CR^4$ 、特にCHを表す。別の化合物セットの例において、WはNである。更に化合物セットの別の例において、YはNである。

10

【0073】

式(VI)の化合物セットの別の例において、W、X及びZの各々は、 $CR^4$ 、特にCHを表し、並びにYは、 $CR^{4'}$ を表す。このセットの例において、 $R^{4'}$ は、例えば置換アルキル、ハロ、アルコキシ、又はアミノを表してよい。特に、 $R^{4'}$ は、置換アルキル又はハロを表してよい。より特定すると、 $R^{4'}$ は、メチル、クロロ又はフルオロであってよい。

【0074】

式(VI)の化合物セットの別の例において、W及びXの各々は、 $CR^4$ 、特にCHを表し、並びにY及びZの各々は、 $CR^{4'}$ を表す。このセットの例において、各 $R^{4'}$ は、例えば、置換アルキル、ハロ、アルコキシ、又はアミノを表してよい。特に、 $R^{4'}$ は、置換アルキル又はハロを、更に特定すると、メチル、クロロ又はフルオロを表してよい。

20

【0075】

式(VI)のある実施態様において、W及びXの各々は、N又は $CR^4$ であり、Y及びZの各々は、N又は $CR^{4'}$ であり、かつ各 $R^{4'}$ は、水素、アルキル、トリハロアルキル及びハロから独立して選択される。ある実施態様において、各 $R^{4'}$ は、独立してH、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、Cl、又はFである。ある実施態様において、各 $R^4$ はHである。

【0076】

式(VI)のある実施態様において、W、X及びZの各々は、N又はCHであり、かつYはC- $CH_3$ 、C-Cl、又はC-Fである。

30

式(VI)のある実施態様において、 $R^{4'}$ は、ヒドロキシル置換アルキルである。式(VI)のある実施態様において、 $R^{4'}$ は、 $-(CH_2)_n-OH$ であり、ここでnは、1~6から選択される。式(VI)のある実施態様において、 $R^{4'}$ は、 $CH_2OH$ である。

【0077】

式(VI)のある実施態様において、Lは、-(C=C)-又は-C C-であり；W、X、及びYの各々は、CHであり；Zは、 $CR^{4'}$ であり、ここで $CR^{4'}$ は、低級アルキルであり； $R^3$ は、 $CF_3$ 、t-Bu及びシクロプロピルからなる群より選択され；並びに、 $R^{4'}$ は、ヒドロキシル置換アルキルである。式(VI)のある実施態様において、Lは-(C=C)-又は-C C-であり；W、X、及びYの各々は、CHであり；Zは、 $CR^{4'}$ であり、ここで $R^{4'}$ は、メチルであり； $R^3$ は、 $CF_3$ 、t-Bu及びシクロプロピルからなる群より選択され；並びに、 $R^{4'}$ は、ヒドロキシル置換アルキルである。

40

【0078】

式(VI)のある実施態様において、Lは、-(C=C)-又は-C C-であり；W、X、及びYの各々は、CHであり；Zは、 $CR^{4'}$ であり、ここで $R^{4'}$ は、メチルであり； $R^3$ は、 $CF_3$ 、t-Bu及びシクロプロピルからなる群より選択され；並びに、 $R^{4'}$ は、 $-(CH_2)_n-OH$ であり、ここでnは、1~6の整数である。式(VI)のある実施態様において、Lは、-(C=C)-又は-C C-であり；W、X、及びYの各々は、CHであり；Zは、 $CR^{4'}$ であり、ここで $R^{4'}$ は、メチルであり； $R^3$ は、 $CF_3$ 、t-Bu及びシクロプロピルからなる群より選択され；並びに、 $R^{4'}$ は、 $CH_2OH$ である。

【0079】

50

式(VI)のある実施態様において、Lは、 $-(C=C)-$ 又は $-C-C-$ であり；W、X、及びYの各々は、CHであり；Zは、 $CR^4$ であり、ここで $R^4$ は、メチルであり； $R^3$ は、 $CF_3$ であり；かつ、 $R^4$ は、 $CH_2OH$ である。式(VI)のある実施態様において、Lは、 $-(C=C)-$ 又は $-C-C-$ であり；W、X、及びYの各々は、CHであり；Zは、 $CR^4$ であり、ここで $R^4$ は、メチルであり； $R^3$ は、 $t-Bu$ であり；かつ、 $R^4$ は、 $CH_2OH$ である。式(VI)のある実施態様において、Lは、 $-(C=C)-$ 又は $-C-C-$ であり；W、X、及びYの各々は、CHであり；Zは、 $CR^4$ であり、ここで $R^4$ は、メチルであり； $R^3$ は、シクロプロピルであり；かつ、 $R^4$ は、 $CH_2OH$ である。

#### 【0080】

なお更なる特定の実施態様において、本発明の化合物が説明され、かつ本明細書の下記表1に記された、そのような化合物の包括的リストから選択することができる。この表は、合成されているか又は合成することができ、並びにインビボにおいてイオンチャネルを修飾し、かつカプサイシン及びパニロイド受容体に関連した本明細書に記された治療的適用において機能するそれらの能力における活性が明らかにされた、200種を超える化合物を含む。

10

#### 【0081】

本発明の化合物は、炎症性疼痛並びに関連した痛覚過敏及び異痛の治療に有用である。これらは同じく、神経因性疼痛並びに関連した痛覚過敏及び異痛(例えば、三叉神経痛又はヘルペス神経痛、糖尿病性神経障害、灼熱痛、交感神経依存性疼痛及び除神経後痛症候群、例えば腕神経叢裂離)の治療にも有用である。本発明の化合物は、関節炎の治療のための抗炎症薬、及びパーキンソン病、アルツハイマー病、卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、外傷性脳損傷、脊髄損傷、神経変性障害、脱毛症(抜け毛)、炎症性腸疾患及び自己免疫疾患、腎障害、肥満症、摂食障害、癌、精神分裂病、てんかん、睡眠障害、認知症、うつ病、不安症、血圧、脂質障害、及びアテローム硬化症の治療のための作用物質としても有用である。

20

#### 【0082】

ひとつの態様において、本発明は、インビボにおいてイオンチャネルを修飾することが可能である化合物を提供する。そのように修飾される代表的イオンチャネルは、電圧-依存性チャネル、及びパニロイドチャネルのような陽イオンチャネルを含むリガンド-依存性チャネルを含む。

更なる態様において、本発明は、本発明の化合物、及び医薬担体、賦形剤又は希釈剤を含有する医薬組成物を提供する。本発明のこの態様において、医薬組成物は、1種以上の本明細書に説明された化合物を含有することができる。

30

#### 【0083】

本発明の更なる態様において、本明細書に列記されたものから選ばれた状態、特に例えば、関節炎、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、脱毛症(抜け毛)、炎症性腸疾患及び自己免疫疾患に関連し得る状態に易罹患性であるか又は苦しむ、ヒトを含む哺乳類に加え、より下等の哺乳類種を治療する方法であり、1種以上のここで説明された医薬組成物を有効量投与することを含む方法を開示する。

#### 【0084】

治療の態様の更に別の方法において、本発明は、疼痛反応を生じる状態又は感覚神経の基礎活性の維持の不均衡に関連する状態に易罹患性であるか又は苦しむ哺乳類を治療する方法を提供する。化合物は、様々な発生又は病理の疼痛、例えば、急性炎症性疼痛(変形性関節症及び関節リウマチに関連した疼痛など)；様々な神経因性疼痛症候群(ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー、糖尿病性神経障害、ギラン-バレー症候群、線維筋痛、幻肢痛、乳房切除術後痛、末梢神経障害、HIVニューロパシー、並びに化学療法が誘導した及び他の医原性ニューロパシーなど)；内臓痛(胃食道逆流性疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、並びに様々な婦人科及び泌尿器系障害に関連したものなど)、歯痛及び頭痛(片頭痛、群発性頭痛及び緊張性頭痛など)の治療のための鎮痛薬としての用途がある。

40

#### 【0085】

50

治療の態様の追加の方法において、本発明は、神経変性疾患及び障害、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病及び多発性硬化症など；神経炎症に媒介される又は結果生じる疾患及び障害、例えば、外傷性脳損傷、卒中、及び脳炎；中枢神経媒介型神経精神病及び障害、例えば、躁鬱病、双極性障害、不安症、精神分裂病、摂食障害、睡眠障害及び認知障害；てんかん及び発作性疾患；前立腺、膀胱及び腸管機能障害、例えば、尿失禁、排尿困難、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大症及び炎症性腸疾患；過敏性腸症候群、過活動膀胱など；呼吸系及び気道疾患及び障害、例えば、アレルギー性鼻炎、喘息及び反応性気道疾患及び慢性閉塞性肺疾患；炎症により媒介されるか又はその結果生じる疾患及び障害、例えば、関節リウマチ及び変形性関節症；心筋梗塞、様々な自己免疫疾患及び障害、ブドウ膜炎及びアテローム硬化症；かゆみ/掻痒、例えば、乾癬；脱毛症(抜け毛)；肥満症；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；及び、腎障害に易罹患性であるか又は苦しむ哺乳類を治療する方法であり、1種以上のここで説明した医薬組成物を、状態治療する又は状態予防するのに有効な量を投与することを含む方法を提供する。

10

**【0086】**

追加の態様において、本発明は、本明細書において以下に明らかにされる代表的合成プロトコル及び経路と共に、本発明の化合物の合成法を提供する。

他の目的及び利点は、以下の例証的図面と共に、次の詳細な説明を考慮することにより、当業者には明らかになるであろう。

**【0087】**

(発明の詳細な説明)

20

(定義)

化合物、そのような化合物を含有する医薬組成物、並びにそのような化合物及び組成物を使用する方法を説明する場合、以下の用語は、特に指定しない限り、以下の意味を有する。以下に定義された部分は、様々な置換基により置換されてもよいこと、及び代表的定義は、それらの範囲内にそのような置換された部分を含むことが意図されていることも理解されなければならない。そのような置換基は、限定的でない例として、例えば、ハロ(フルオロ、クロロ、プロモなど)、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、アリール及びジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノを含む。

**【0088】**

「アシル」は、ラジカル-C(O)Rを意味し、ここでRは、本明細書に定義されたような、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルである。代表例は、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

30

**【0089】**

「アシルアミノ」は、ラジカル-NR'C(O)Rを意味し、ここでR'は、本明細書に定義されたような、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり、及びRは、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである。代表例は、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキシルメチルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルカルボニルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

40

**【0090】**

「アシルオキシ」は、基-OC(O)Rを意味し、ここでRは、水素、アルキル、アリール又はシクロアルキルである。

**【0091】**

「置換アルケニル」は、本明細書の「置換された」の定義に列記されたそのような基を含み、特にアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル

50

、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(0)-、アリール-S(0)-、アルキル-S(0)<sub>2</sub>-及びアリール-S(0)<sub>2</sub>-からなる群より選択される、1個以上の置換基、例えば1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有するアルケニル基を意味する。

【0092】

「アルコキシ」は、基-OR意味し、ここでRはアルキルである。特定のアルコキシ基は、例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシなどを含む。

10

【0093】

「置換アルコキシ」は、本明細書の「置換された」の定義に列記されたそのような基を含み、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(0)-、アリール-S(0)-、アルキル-S(0)<sub>2</sub>-、及びアリール-S(0)<sub>2</sub>-からなる群より選択される、1個以上の置換基、例えば1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有するアルコキシ基を意味する。

20

【0094】

「アルコキシカルボニルアミノ」は、基-NRC(0)OR'を意味し、ここでRは、水素、アルキル、アリール又はシクロアルキルであり、R'は、アルキル又はシクロアルキルである。

「脂肪族」は、構成的炭素原子の線状、分枝した又は環状の配列、並びに芳香族性不飽和の非存在により特徴付けられる、ヒドロカルビル有機化合物又は基を意味する。脂肪族は、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル及びアルキニレンを含むが、これらに限定されるものではない。脂肪族基は、典型的には、1又は2個から約12個の炭素原子を有する。

30

【0095】

「アルキル」は、特に最大約11個の炭素原子を有する、より詳細に低級アルキルとすると、1～8個の炭素原子、更により特定すると1～6個の炭素原子を有する、一価の飽和された脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。この炭化水素鎖は、直鎖又は分枝鎖のいずれかであってよい。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル、n-オクチル、tert-オクチルなどの基により例示される。用語「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。用語「アルキル」は、以下に定義される「シクロアルキル」も含む。

【0096】

「置換アルキル」は、本明細書の「置換された」の定義に列記されたそのような基を含み、特にアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ヘテロアリール、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(0)-、アリール-S(0)-、アルキル-S(0)<sub>2</sub>-、及びアリール-S(0)<sub>2</sub>-からなる群より選択される、1個以上の置換基、例えば1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有する、アルキル基を意味する。

40

【0097】

「アルキレン」は、特に、直鎖又は分枝鎖であることができる、最大約11個の炭素原子、更に特定すると1～6個の炭素原子を有する、二価の飽和された脂肪族ヒドロカルビル基

50

を意味する。この用語は、メチレン(-CH<sub>2</sub>-)、エチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、プロピレン異性体(例えば、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-及び-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-)などの基により例示される。

#### 【0098】

「置換アルキレン」は、本明細書の「置換された」の定義に列記されたそのような基を含み、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)<sub>2</sub>-及びアリール-S(O)<sub>2</sub>-からなる群より選択される、1個以上の置換基、例えば1~5個の置換基、特に1~3個の置換基を有する、アルキレン基を意味する。

10

#### 【0099】

「アルケニル」は、直鎖又は分枝鎖であり、及び少なくとも1部位、特に1~2部位にオレフィン系不飽和を有することができる、好ましくは最大約11個の炭素原子、特に2~8個の炭素原子、より特定すると2~6個の炭素原子を有する、一価のオレフィン系不飽和ヒドロカルビル基を意味する。特定のアルケニル基は、エテニル、(-CH=CH<sub>2</sub>)、n-プロペニル、(-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>)、イソプロペニル、(-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>)、ビニル、及び置換ビニルなどを含む。

#### 【0100】

「アルケニレン」は、直鎖又は分枝鎖であり、及び少なくとも1部位、特に1~2部位にオレフィン系不飽和を有することができる、特に最大約11個の炭素原子、より特定すると2~6個の炭素原子を有する、二価のオレフィン系不飽和ヒドロカルビル基を意味する。この用語は、エテニレン(-CH=CH-)、プロペニレン異性体(例えば、-CH=CHCH<sub>2</sub>-及び-C(CH<sub>3</sub>)CH=CH-)及び-CH=C(CH<sub>3</sub>)-)などの基により例示される。

20

#### 【0101】

「アルキニル」は、直鎖又は分枝鎖であり、及び少なくとも1部位、特に1~2部位にアルキニル系不飽和を有することができる、特に最大約11個の炭素原子、より特定すると2~6個の炭素原子を有する、アセチレン系不飽和ヒドロカルビル基を意味する。アルキニル基の特定の非限定的例は、アセチレン系、エチニル(-C≡CH)、プロパルギル(-CH<sub>2</sub>C≡CH)などを含む。

30

#### 【0102】

「置換アルキニル」は、本明細書の「置換された」の定義に列記されたそのような基を含み、特にアシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)<sub>2</sub>-及びアリール-S(O)<sub>2</sub>-からなる群より選択される、1個以上の置換基、例えば1~5個の置換基、特に1~3個の置換基を有する、アルキニル基を意味する。

40

本明細書において使用される「アルカノイル」又は「アシル」は、基R-C(O)-を意味し、ここでRは、先に定義されたように、水素又はアルキルである。

#### 【0103】

「アリール」は、親芳香族環システムの単独の炭素原子から1個の水素原子を取り除くことに由来した、一価の芳香族炭化水素基を意味する。典型的アリール基は、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オパレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、ブレイアデン、ピレン

50

、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、トリナフタレンなどを含むが、これらに限定されるものではない。特にアリール基は、6～14個の炭素原子を含む。

【0104】

「置換アリール」は、本明細書の「置換された」の定義に列記されたそのような基を含み、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、置換アルキル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)<sub>2</sub>-及びアリール-S(O)<sub>2</sub>-からなる群より選択される、1個以上の置換基、例えば1～5個の置換基、特に1～3個の置換基により任意に置換されてよい、アリール基を意味する。

10

【0105】

「縮合されたアリール」は、第二のアリール環又は脂肪族環と共通である2個のその環炭素原子を有するアリールを意味する。

「アルカリル」は、先に定義されたように、1個以上のアルキル基により置換された先に定義されたアリール基を意味する。

【0106】

「アラルキル」又は「アリールアルキル」は、先に定義されたように、1個以上のアリール基により置換された先に定義されたアルキル基を意味する。

20

「アリールオキシ」は、-O-アリール基を意味し、ここで「アリール」は、先に定義されている。

【0107】

「アルキルアミノ」は、基アルキル-NR'R"を意味し、ここでR'及びR"の各々は独立して、水素及びアルキルから選択される。

「アリールアミノ」は、基アリール-NR'R"を意味し、ここでR'及びR"の各々は、水素、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択される。

【0108】

「アルコキシアミノ」は、ラジカル-N(H)ORを意味し、ここでRは、本明細書に定義されたような、アルキル基又はシクロアルキル基を表す。

30

「アルコキシカルボニル」は、ラジカル-C(O)-アルコキシを意味し、ここでアルコキシは、本明細書に定義されている。

【0109】

「アルキルアリールアミノ」は、ラジカル-NRR'を意味し、ここでRは、アルキル基又はシクロアルキル基を表し、及びR'は本明細書に定義されたような、アリールである。

「アルキルスルホニル」は、ラジカル-S(O)<sub>2</sub>Rを意味し、ここでRは、本明細書に定義されたような、アルキル基又はシクロアルキル基である。代表例は、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0110】

「アルキルスルフィニル」は、ラジカル-S(O)Rを意味し、ここでRは、本明細書に定義されたような、アルキル基又はシクロアルキル基である。代表例は、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニルなどであるが、これらに限定されるものではない。

【0111】

「アルキルチオ」は、ラジカル-SRを意味し、ここでRは、本明細書に定義されたように任意に置換されてもよい、本明細書に定義されたような、アルキル基又はシクロアルキル基である。代表例は、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなどを含むが、これらに限定されるものではない。

50

## 【0112】

「アミノ」は、ラジカル-NH<sub>2</sub>を意味する。

「置換アミノ」は、本明細書の「置換された」の定義に列記されたそのような基を含み、特に、基-N(R)<sub>2</sub>を意味し、ここで各Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキルからなる群より独立して選択され、並びに両方のR基は一緒に、アルキレン基を形成する。両方のR基が水素である場合、-N(R)<sub>2</sub>は、アミノ基である。

## 【0113】

「アミノカルボニル」は、基-C(O)NRRを意味し、ここで各Rは、独立して水素、アルキル、アリール、及びシクロアルキルであるか、又はR基は一緒にアルキレン基を形成する。

10

「アミノカルボニルアミノ」は、基-NRC(O)NRRを意味し、ここで各Rは独立して、水素、アルキル、アリール、もしくはシクロアルキルであるか、又は2個のR基は一緒にアルキレン基を形成する。

## 【0114】

「アミノカルボニルオキシ」は、基-OC(O)NRRを意味し、ここで各Rは独立して、水素、アルキル、アリール、もしくはシクロアルキルを意味するか、又はR基は一緒にアルキレン基を形成する。

「アリールアルキルオキシ」は、-O-アリールアルキルラジカルを意味し、ここでアリールアルキルは、本明細書に定義されている。

20

## 【0115】

「アリールアミノ」は、ラジカル-NHRを意味し、ここでRは、本明細書に定義されたようなアリール基を意味する。

「アリールオキシカルボニル」は、ラジカル-C(O)-O-アリールを意味し、ここでアリールは本明細書に定義されている。

## 【0116】

「アリールスルホニル」は、ラジカル-S(O)<sub>2</sub>Rを意味し、ここでRは、本明細書に定義されたような、アリール基又はヘテロアリール基である。

「アジド」は、ラジカル-N<sub>3</sub>を意味する。

「ビシクロアリール」は、親ビシクロ芳香族環システムの単独の炭素原子からの1個の水素原子を取り除くことに由来した、一価の芳香族炭化水素基を意味する。典型的ビシクロアリール基は、インダン、インデン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレンなどに由来した基を含むが、これらに限定されるものではない。特にアリール基は、8~11個の炭素原子を含む。

30

## 【0117】

「ビシクロヘテロアリール」は、親ビシクロ複素環式芳香族環システムの単独の炭素原子から1個の水素原子を取り除くことに由来した、一価のビシクロ複素環式芳香族基を意味する。典型的ビシクロヘテロアリール基は、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキサン、クロメン、クロマン、シンノリン、フタラジン、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ナフチリジン、ベンゾオキサジアゾール、プテリジン、プリン、ベンゾピラン、ベンズピラジン、ピリドピリミジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、ベンゾモルファン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリンなどに由来する基を含むが、これらに限定されるものではない。好ましくは、ビシクロヘテロアリール基は、9-11員のビシクロヘテロアリールであり、5-10員のヘテロアリールが、特に好ましい。特定のビシクロヘテロアリール基は、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、インドール、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、及びベンゾジオキサンに由来したものである。

40

## 【0118】

50



「カルバモイル」は、ラジカル- $C(O)N(R)_2$ を意味し、ここで各R基は独立して、本明細書に定義されたような、水素、アルキル、シクロアルキル、又はアリールであり、これは本明細書に定義されたように、任意に置換されてもよい。

「カルボキシ」は、ラジカル- $C(O)OH$ を意味する。

「カルボキシアミノ」は、ラジカル- $N(H)C(O)OH$ を意味する。

#### 【0119】

「シクロアルキル」は、3～約10個の炭素原子を有し、並びに縮合及び架橋した環システムを含む単独の環式環又は縮合多環を有する環状ヒドロカルビル基を意味し、これは任意に、1～3個のアルキル基により置換され得る。そのようなシクロアルキル基は、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチルなどの単環構造、及びアダマントニルなどの多環構造を含む。

10

#### 【0120】

「置換シクロアルキル」は、本明細書の「置換された」の定義に列記されたそのような基を含み、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)<sub>2</sub>-及びアリール-S(O)<sub>2</sub>-からなる群より選択される、1個以上の置換基、例えば1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有する、シクロアルキル基を意味する。

20

#### 【0121】

「シクロアルコキシ」は、基-ORを意味し、ここでRは、シクロアルキルである。このようなシクロアルコキシ基は、例として、シクロペントキシ、シクロヘキソキシなどを含む。

「シクロアルケニル」は、3～10個の炭素原子を有し、並びに縮合及び架橋した環システムを含む単独の環式環又は縮合多環を有し、並びに少なくとも1部位及び特に1～2部位にオレフィン系不飽和を有する、環式ヒドロカルビル基を意味する。このようなシクロアルケニル基は、例として、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロプロペニルなどの単環構造を含む。

30

#### 【0122】

「置換シクロアルケニル」は、本明細書の「置換された」の定義に列記されたそのような基を含み、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)<sub>2</sub>-及びアリール-S(O)<sub>2</sub>-からなる群より選択される、1個以上の置換基、例えば1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有する、シクロアルケニル基を意味する。

40

#### 【0123】

「縮合されたシクロアルケニル」は、第二の脂肪族環又は芳香族環と共通である2個のその環炭素原子を有し、及びシクロアルケニル環へ芳香族性を付与するように位置したそのオレフィン系不飽和を有する、シクロアルケニルを意味する。

「シアナト」は、ラジカル-OCNを意味する。

「シアノ」は、ラジカル-CNを意味する。

#### 【0124】

「ジアルキルアミノ」は、ラジカル-NRR'を意味し、ここでR及びR'は、独立して、本明細書に定義されたような、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロア

50

ルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、又は置換ヘテロアリール基を表す。

【0125】

「エテニル」は、置換又は非置換の  $-(C=C)-$  を意味する。

「エチレン」は、置換又は非置換の  $-(C-C)-$  を意味する。

「エチニル」は、 $-(C \equiv C)-$  を意味する。

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを意味する。好ましいハロ基は、フルオロ又はクロロのいずれかである。

「ヒドロキシ」は、ラジカル  $-OH$  を意味する。

「ニトロ」は、ラジカル  $-NO_2$  を意味する。

10

【0126】

「置換された」は、1個以上の水素原子が、各々独立して、同じ又は異なる置換基と置換されている基を意味する。典型的置換基は、 $-X$ 、 $-R^{14}$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $=NR^{14}$ 、 $-CX_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R^{14}$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2R^{14}$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^{14})(O)$ 、 $-OP(O)(OR^{14})(OR^{15})$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(S)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{16}C(S)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{17}C(NR^{16})NR^{14}R^{15}$  及び  $-C(NR^{16})NR^{14}R^{15}$  を含むが、これらに限定されるものではなく、ここで各  $X$  は、独立してハロゲンであり、各  $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  及び  $R^{17}$  は、独立して、水素原子、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アルキル、アリールアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)R^{18}$  もしくは  $-S(O)_2R^{18}$  であるか、又は任意に  $R^{18}$  及び  $R^{19}$  はそれらが両方とも結合した原子と一緒に、シクロヘテロアルキルもしくは置換シクロヘテロアルキル環を形成し；並びに、 $R^{18}$  及び  $R^{19}$  は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アルキル、アリールアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、又は置換ヘテロアリールアルキルである。

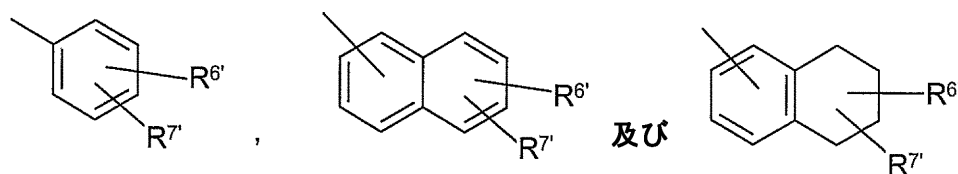
20

【0127】

代表的置換アリの例は、以下を含む：

30

【化38】



【0128】

これらの式において、 $R^{6'}$  及び  $R^{7'}$  のひとは、水素であり、かつ  $R^{6'}$  及び  $R^{7'}$  の少なくともひとは、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロヘテロアルキル、アルカノイル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $NR^{10}COR^{11}$ 、 $NR^{10}SOR^{11}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{14}$ 、 $COO$ アルキル、 $COO$ アリール、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $CONR^{10}OR^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $S$ -アルキル、 $S$ -アルキル、 $SO$ アルキル、 $SO_2$ アルキル、 $S$ アリール、 $SO$ アリール、 $SO_2$ アリールから選択されるか；又は、 $R^{6'}$  及び  $R^{7'}$  は一緒に、群  $N$ 、 $O$  又は  $S$  から選択された1個以上のヘテロ原子を任意に含む、5~8個の原子の環式環（飽和又は不飽和）を形成してもよい。 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  及び  $R^{12}$  は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換

40

50

されたもしくはヘテロアルキルなどである。

【0129】

「ヘテロ」は、化合物又は化合物に存在する基を説明するために使用される場合、化合物又は基中の1個以上の炭素原子が、窒素、酸素、又はイオウのヘテロ原子により置換されていることを意味する。ヘテロは、1~5個、特に1~3個のヘテロ原子を有する、アルキル、例えばヘテロアルキル、シクロアルキル、例えばシクロヘテロアルキル、アリール、例えばヘテロアリール、シクロアルケニル、シクロヘテロアルケニルなどの、先に説明されたヒドロカルビル基のいずれかに適用することができる。

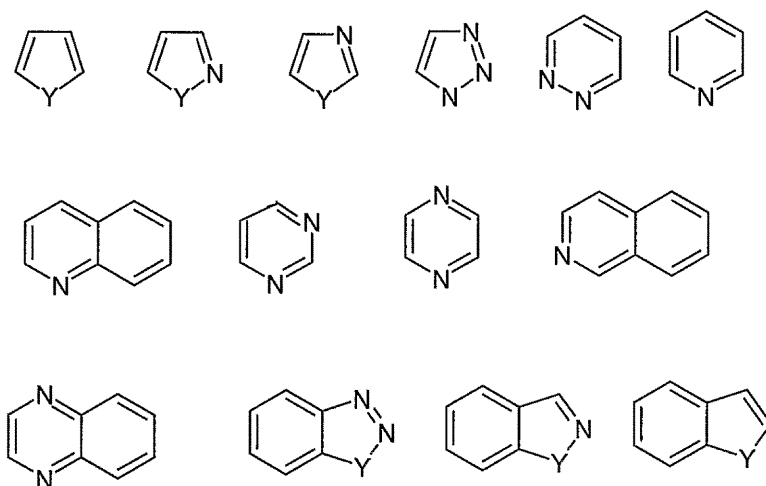
【0130】

「ヘテロアリール」は、親複素環式芳香族環システムの単独の原子から1個の水素原子を取り除くことに由来した、一価の複素環式芳香族基を意味する。典型的ヘテロアリール基は、アクリジン、アルシンドール、カルバゾール、3-カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフエン、トリアゾール、キサンテンなどに由来する基を含むが、これらに限定されるものではない。好ましくは、ヘテロアリール基は、5~20員のヘテロアリールであり、5~10員のヘテロアリールが特に好ましい。特定のヘテロアリール基は、チオフエン、ピロール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾール、及びピラジンに由来したものである。

【0131】

代表的ヘテロアリールの例は、以下を含み：

【化39】

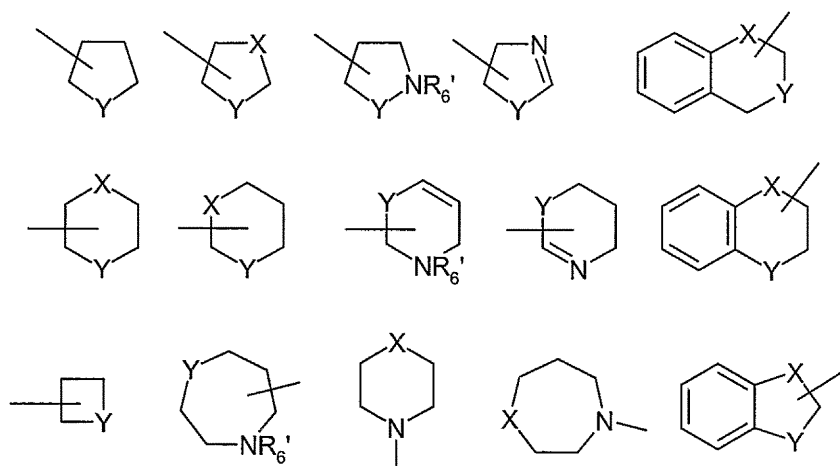


ここで、各Yは、カルボニル、N、NR<sup>4</sup>、O及びSから選択される。

【0132】

代表的シクロヘテロアルキルの例は、以下を含み：

## 【化 4 0】



10

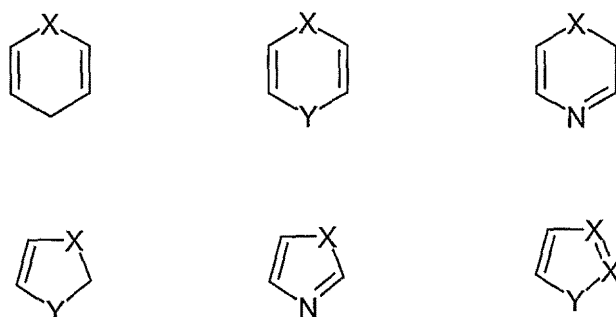
ここで、各Xは、 $\text{CR}_2$ 、 $\text{NR}^6$ 、O及びSから選択され；並びに、各Yは、 $\text{NR}^4$ 、O及びSから選択され、ここで $\text{R}^{6'}$ は、 $\text{R}^2$ である。

## 【0 1 3 3】

代表的シクロヘテロアルケニルの例は、以下を含み；

20

## 【化 4 1】



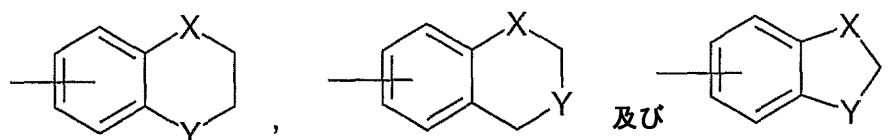
30

ここで、各Xは、 $\text{CR}^4$ 、 $\text{NR}^4$ 、O及びSから選択され；並びに、各Yは、カルボニル、N、 $\text{NR}^4$ 、O及びSから選択される。

## 【0 1 3 4】

ヘテロ原子を含む置換を有する代表的アリールの例は、以下を含み；

## 【化 4 2】



40

ここで、各Xは、 $\text{C-R}^4$ 、 $\text{CR}_2$ 、 $\text{NR}^4$ 、O及びSから選択され；並びに、各Yは、カルボニル、 $\text{NR}^4$ 、O及びSから選択される。

## 【0 1 3 5】

「ヘテロ置換基」は、本発明の化合物のA、B、W、X、YもしくはZ上に直接置換基として存在する $\text{R}^4\text{C}$ 基中の $\text{R}^4$ として存在することができるか、又は、これらの化合物中に存在する「置換された」アリール基及び脂肪族基中の置換基として存在することができる、ハロ、O、S又はN原子-含有官能基を意味する。ヘテロ置換基の例は、以下を含む；

50

-ハロ、  
 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、  
 $-\text{NRCOR}$ 、 $-\text{NSOR}$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、  
 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、  
 $-\text{R-OH}$ 、 $-\text{O-R}$ 、 $-\text{COOR}$ 、  
 $-\text{CON}(\text{R})_2$ 、 $-\text{CONROR}$ 、  
 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{R-S}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、

$-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$  (ここで各Rは、独立して、任意に置換されたアリール又は脂肪族である)。R基を含むヘテロ置換基の中で、本明細書に定義されたような、アリール及びアルキルR基を有するそのような物質をもたらすことが好ましい。好ましいヘテロ置換基は、先に列記されたものである。

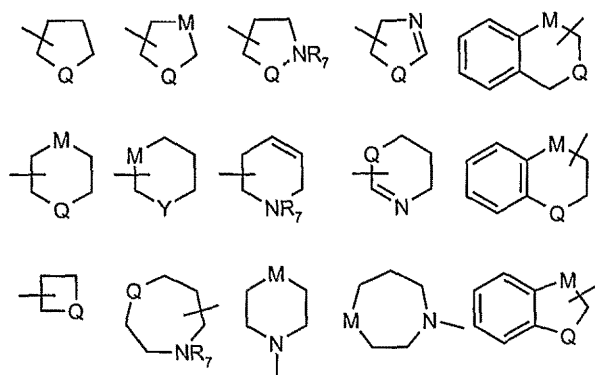
10

# 【 0 1 3 6 】

本明細書に使用される用語「シクロヘテロアルキル」は、N、O及びSから独立して選択された1個以上のヘテロ原子を含む、安定した複素環式非芳香族環及び縮合環を意味する。縮合した複素環式環システムは、炭素環式環を含んでもよく、及び1個の複素環のみを含む必要がある。複素環の例は、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニル、及びモルホリニルを含むが、これらに限定されるものではなく、並びにこれらは以下に図示された例に示され：

# 【 化 4 3 】

20



30

これらは、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)<sub>2</sub>-及びアリール-S(O)<sub>2</sub>-からなる群より選択される、1個以上の基により任意に置換されている。置換する基は、例えば、ラクタム誘導体及び尿素誘導体を提供するカルボニル又はチオカルボニルを含む。これらの例において、Mは、 $\text{CR}^7$ 、 $\text{NR}^2$ 、O又はSであり；Qは、O、 $\text{NR}^2$ 又はSである。 $\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)<sub>2</sub>-及びアリール-S(O)<sub>2</sub>-からなる群より独立して選択される。

40

# 【 0 1 3 7 】

「ジヒドロキシホスホリル」は、ラジカル- $\text{PO}(\text{OH})_2$ を意味する。

「置換ジヒドロキシホスホリル」は、本明細書の「置換された」の定義に列記されたそ

50

のような基を含み、特に、1方又は両方のヒドロキシ基が置換されたジヒドロキシホスホリルラジカルを意味する。好適な置換基は、以下に詳細に説明されている。

【0138】

「アミノヒドロキシホスホリル」は、ラジカル- $\text{PO}(\text{OH})\text{NH}_2$ を意味する。

「置換アミノヒドロキシホスホリル」は、本明細書の「置換された」の定義に列記されたそのような基を含み、特に、アミノ基が1又は2個の置換基により置換されたアミノヒドロキシホスホリルを意味する。好適な置換基は、以下に詳細に説明されている。ある実施態様において、ヒドロキシ基は、置換されることもできる。

「チオアルコキシ」は、基-SRを意味し、ここでRはアルキルである。

【0139】

「置換チオアルコキシ」は、本明細書の「置換された」の定義に列記されたそのような基を含み、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(0)-、アリール-S(0)-、アルキル-S(0)<sub>2</sub>-及びアリール-S(0)<sub>2</sub>-からなる群より選択される、1個以上の置換基、例えば1~5個の置換基、特に1~3個の置換基を有するチオアルコキシ基を意味する。

10

【0140】

「スルファニル」は、ラジカルHS-を意味する。「置換スルファニル」は、RS-などのラジカルを意味し、ここでRは本明細書に説明されたいずれかの置換基である。

「スルホニル」は、二価のラジカル-S(0)<sub>2</sub>-を意味する。「置換スルホニル」は、R-(0<sub>2</sub>)S-などのラジカルを意味し、ここでRは本明細書に説明されたいずれかの置換基である。

「アミノスルホニル」又は「スルホンアミド」は、ラジカルH<sub>2</sub>N(0<sub>2</sub>)S-を意味し、並びに「置換アミノスルホニル」、「置換スルホンアミド」は、R<sub>2</sub>N(0<sub>2</sub>)S-などのラジカルを意味し、ここでRは独立して本明細書に説明されたいずれかの置換基である。

20

【0141】

「スルホン」は、基-SO<sub>2</sub>Rを意味する。特定の実施態様において、Rは、H、低級アルキル、アルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択される。

30

「チオアリールオキシ」は、基-SRを意味し、ここでRはアリールである。

「チオケト」は、基=Sを意味する。

「チオール」は、基-SHを意味する。

【0142】

有機合成の当業者は、安定した化学的に実現可能な複素環式環におけるヘテロ原子の最大数は、それが芳香族又は非芳香族かに関わらず、環のサイズ、不飽和度、及びヘテロ原子の価数により決定されることを認めるであろう。一般に、複素環式環は、複素環式芳香族環が化学的に実現可能かつ安定している限りは、1~4個のヘテロ原子を有することができる。

「医薬として許容できる」は、動物、より詳細にはヒトにおける使用に関して、連邦もしくは州政府の規制機関により承認されるか、又は米薬局方もしくは他の一般に認められた薬局方に記載されていることを意味する。

40

【0143】

「医薬として許容し得る塩」は、医薬として許容でき、かつ親化合物の所望の薬理活性を有する、本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩は、以下を含む：(1)酸付加塩、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸により形成されたものか；もしくは、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイヒ酸、マンデル酸、メタン

50

ン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2,2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸により形成されたもの；又は、(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、もしくはアルミニウムイオンのいずれかにより交換された場合に形成された塩；又は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基との配位体である。塩は更に、単なる例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどを含み；並びに、この化合物が塩基性官能基を含む場合、無毒の有機酸もしくは無機酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などを含む。用語「医薬として許容できる陽イオン」は、酸性官能基の無毒の許容できる陽イオン性対イオンを意味する。このような陽イオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどの陽イオンなどが例である。

10

#### 【0144】

「医薬として許容できるビヒクル」は、本発明の化合物と共に投与される、希釈剤、補助剤、賦形剤又は担体を意味する。

「予防する」又は「予防」は、疾患又は障害を獲得する(すなわち、疾患に曝された又はその素因はあるが、未だ疾患の症状は経験も表示もしていない対象において、発症していない疾患の臨床症状の少なくともひとつを引き起こす)リスクを低下することを意味する。

20

#### 【0145】

「プロドラッグ」は、切断可能な基を有し、及び加溶媒分解によるか又は生理的条件下で、インビボにおいて医薬的に活性がある本発明の化合物となり始める、本発明の化合物の誘導体を含む、化合物を意味する。このような例は、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

#### 【0146】

「溶媒和物」は、通常加溶媒分解反応により、溶媒に会合された化合物の形を意味する。通常の溶媒は、水、エタノール、酢酸などを含む。本発明の化合物は、例えば結晶形で調製されてもよく、及び溶媒和又は水和されてもよい。適当な溶媒和物は、水和物のような医薬として許容できる溶媒和物を含み、更には化学量論的な溶媒和物及び非-化学量論的な溶媒和物の両方を含む。

30

#### 【0147】

「対象」は、ヒトを含む。用語「ヒト」、「患者」及び「対象」は、本明細書において互換的に使用される。

「治療的有効量」は、疾患を治療するために対象へ投与される場合、疾患のそのような治療を実行するのに十分である化合物の量を意味する。「治療的有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療される対象の年齢、体重などに応じ変動することができる。

40

#### 【0148】

任意の疾患又は障害を「治療する」又は「治療」は、ひとつの実施態様において、疾患又は障害を改善する(すなわち、疾患の発症もしくは少なくとも1種のそれらの臨床症状を停止又は軽減する)ことを意味する。別の実施態様において、「治療する」又は「治療」は、対象により認識できない身体的パラメータの少なくとも1種の改善を意味する。更に別の実施態様において、「治療する」又は「治療」は、身体的(例えば、認識できる症状の安定化)、生理的(例えば、身体的パラメータの安定化)のいずれか、又は両方で、疾患又は障害を変調することを意味する。更に別の実施態様において、「治療する」又は「治療」は、疾患又は障害の発症の遅延を意味する。

50

## 【0149】

本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸形及び酸誘導体形の両方において活性を有するが、酸感受性の形において、哺乳類臓器において溶解度、組織適合性、又は遅延型放出の利点をもたらすことが多い(Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, アムステルダム 1985参照)。プロドラッグは、当業者に周知の酸誘導体、例えば、親酸の適当なアルコールとの反応により調製されたエステル、又は親酸化合物の置換又は非置換のアミンとの反応により調製されたアミド、又は酸無水物、もしくは混合された無水物などを含む。本発明の化合物上のペンダントの酸基から誘導された単純な脂肪族又は芳香族エステル、アミド及び無水物は、好ましいプロドラッグである。場合によっては、(アシルオキシ)アルキルエステル又は((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルなどの、二重エステル型プロドラッグを調製することが望ましい。好ましいのは、本発明の化合物のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、アリール、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>置換アリール、及びC<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>アリールアルキルエステルである。

10

## 【0150】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは配列又は空間内のそれらの原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と称されることも理解される。空間内のそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。

互いに鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と称され、及び互いに重ならない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」と称される。化合物が、不斉中心を有する場合、例えば、4種の異なる基に結合される場合、エナンチオマー対が可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置により特徴付けることができ、並びにCalm及びPrelogのR-及びS-順位則によるか、又は分子が偏光面で回転し、右旋性又は左旋性(すなわち、各々、(+))又は(-)-異性体)として命名される様式により、説明される。キラル化合物は、個別のエナンチオマー又はそれらの混合物のいずれかとして存在することができる。等比のエナンチオマーを含有する混合物は、「ラセミ混合物」と称される。

20

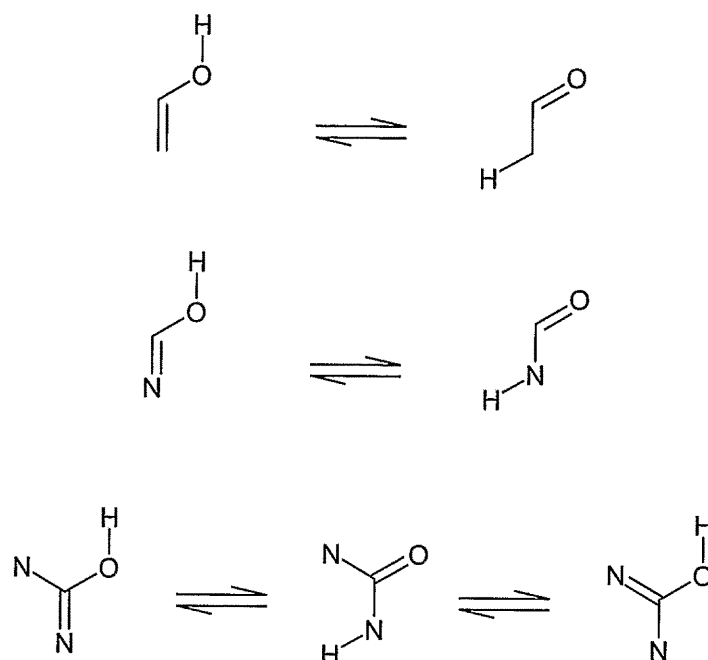
## 【0151】

「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換性のある形である化合物、並びに水素原子及び電子の置き換えにおいて変動する化合物を意味する。従ってふたつの構造は、電子及び原子(通常H)の移動を通じ平衡であることができる。例えば、エノール及びケトンは、酸又は塩基のいずれかによる処理により迅速に相互変換されるので、これらは互変異性体である。互変異性体の別の例は、恐らく酸又は塩基による処理により形成される、フェニルニトロメタンの酸(acid)-及びニトロ-型である。代表的エノール-ケト構造及び平衡を、以下に図示する：

30



## 【化 4 4】



10

20

## 【0152】

互変異性型は、関心対象の化合物の最適な化学反応性及び生物学的活性の達成に関連し得る。

本発明の化合物は、1個以上の不斉中心を有し；従ってこのような化合物は、個別の(R)-もしくは(S)-立体異性体として又はそれらの混合物として生成することができる。特に記さない限りは、本明細書及び「特許請求の範囲」における特定の化合物の説明又は名称は、それらの個別のエナンチオマー及び混合物の両方、ラセミ体などを含むことが意図されている。立体化学の決定及び立体異性体の分離の方法は、当該技術分野において周知である。

30

## 【0153】

(化合物)

本明細書において先に説明したように、本発明の化合物は、広範な状態、中でも、関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞の予防及び/又は治療、哺乳類における疼痛症候群(急性及び慢性又は神経因性)、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、神経変性障害、脱毛症(抜け毛)、炎症性腸疾患及び自己免疫障害又は状態の治療及び予防に有用である。

## 【0154】

本明細書に説明された本発明をより十分に理解するために、本発明の典型的化合物を表している以下の構造を説明する。これらの例は、単に例証目的であり、いかなる意味においても本発明を限定するものとして構成されないことは理解されなければならない。

40

従って、特定の化合物の追加の群が提供される。従って、本明細書において先に説明したように、インビボにおいてイオンチャネルを修飾することが可能である好適な化合物を、下記表1-1及び1-2に列記したものから選択することができ、並びに示されたように、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ；並びにそれらの立体異性体及び互変異性体の形で調製することができる。このような変種の全ては、本明細書において意図されており、本発明の範囲内である。

## 【0155】

ある態様において、本発明は、前記式の化合物のプロドラッグ及び誘導体を提供する。プロドラッグは、切断可能な基を有し、及び加溶媒分解によるか又は生理的条件下で、イ

50

ンビボにおいて医薬的に活性がある本発明の化合物となり始める、本発明の化合物の誘導体である。このような例は、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

#### 【0156】

本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸形及び酸誘導体形の両方において活性を有するが、酸感受性の形において、哺乳類臓器において溶解度、組織適合性、又は遅延型放出の利点をもたらすことが多い(Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, アムステルダム 1985参照)。プロドラッグは、当業者に周知の酸誘導体、例えば、親酸の適当なアルコールとの反応により調製されたエステル、又は親酸化合物の置換又は非置換のアミンとの反応により調製されたアミド、又は酸無水物、もしくは混合された無水物などを含む。本発明の化合物上のペンダントの酸基から誘導された単純な脂肪族又は芳香族エステル、アミド及び無水物は、好ましいプロドラッグである。場合によっては、(アシルオキシ)アルキルエステル又は((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルなどの、二重エステル型プロドラッグを調製することが望ましい。好ましいのは、本発明の化合物のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、アリール、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>置換アリール、及びC<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>アリールアルキルエステルである。

10

#### 【0157】

(アッセイ法)

(慢性絞扼性神経損傷モデル(CCIモデル)):

雄のスプラッグ-ダーウェイラット(270~300g; B.W., Charles River, 筑波, 日本)を使用する。慢性絞扼性神経損傷(CCI)手技は、Bennett及びXieの論文(Bennett, G.J. and Xie, Y.K. Pain, 33:87-107, 1988)に説明された方法に従い実行する。簡単に述べると、動物には、ペントバルビタールナトリウム(64.8mg/kg, i.p.)により麻酔をかけ、及び左総坐骨神経を、大腿二頭筋を通る鈍切開により、大腿部正中線のレベルで露出する。その三分岐部に近い坐骨神経部分を、組織接着から解放し、4結紮系(4-0シルク)で約1mm間隔でその回りに緩く結紮する。偽手技を、坐骨神経結紮以外は、CCI手術と同様に行う。手術の2週間後、後肢足底面へのvon Frey hair(VFH)の適用により、力学的異痛を評価した。反応を誘起するために必要なVFH力の最低量を、足引っ込み閾値(PWT)として記録する。VFH試験は、投与後0.5、1及び2時間に行う。実験データは、クラスカス-ウォリス検定、それに続く複数の比較のためのDunn's検定又は対応のある比較のためのマン-ホイットニー-U-検定を用いて解析する。

20

30

#### 【0158】

(Caco-2透過性)

Caco-2透過性は、Shiyin Yeeの論文(Pharmaceutical Research, 763 (1997))に説明された方法に従い測定される。

Caco-2細胞は、フィルターサポート(Falcon HTSマルチウェルインサートシステム)上で14日間増殖する。培養培地を、先端及び基底側面(basolateral)の両コンパートメントから除去し、単層を、予め温めた先端緩衝液0.3ml及び基底側面緩衝液1.0mlと共に、50サイクル/mmの振盪水浴中で37℃で0.75時間プレインキュベーションする。先端緩衝液は、Hanks平衡塩溶液、25mM D-グルコース水和物、20mM MES生物学的緩衝液、1.25mM CaCl<sub>2</sub>及び0.5mM MgCl<sub>2</sub>(pH6.5)からなる。基底側面緩衝液は、Hanks平衡塩溶液、25mM D-グルコース水和物、20mM HEPES生物学的緩衝液、1.25mM CaCl<sub>2</sub>及び0.5mM MgCl<sub>2</sub>(pH7.4)からなる。プレインキュベーションの終了時に、培地を取り除き、緩衝液中の被験化合物溶液(10 µM)を、先端コンパートメントに添加する。これらのインサートを、新鮮な基底側面緩衝液を含むウェルへ移動させ、1時間インキュベーションする。緩衝液中の薬物濃度は、LC/MS分析により測定する。

40

#### 【0159】

流束(Flux)速度(F, 質量/時間)は、受け器側の基質の蓄積出現の勾配から計算し、及び見かけの透過係数(Papp)は、下記式から算出する:

$$Papp(\text{cm/秒}) = (F \cdot VD) / (SA \cdot MD)$$

50

式中、SAは、輸送の表面積( $0.3\text{cm}^2$ )であり、VDは、ドナー容積( $0.3\text{ml}$ )であり、MDは、 $t=0$ でのドナー側の薬物の総量である。全てのデータは、2回のインサートの平均を表す。単層の完全性は、Lucifer Yellow輸送により決定する。

#### 【0160】

(ヒトドフェチリド結合)

HERG生成物を発現しているHEK-293細胞の細胞ペーストを、 $1\text{mM MgCl}_2$ 、 $10\text{mM KCl}$ を含有する $2\text{M HCl}$ により25 で $\text{pH}7.5$ に調節した10倍量の $50\text{mM}$ トリス緩衝液に懸濁することができる。これらの細胞を、Polytronホモジナイザーを用いホモジナイズし(最大出力で20秒間)、4 で $48,000\text{g}$ 、20分間遠心する。ペレットを再懸濁し、ホモジナイズし、同じ様式で再度遠心する。得られる上清を廃棄し、最終ペレットを、再懸濁し(10倍量の $50\text{mM}$ トリス緩衝液)、最大出力で20秒間ホモジナイズする。膜ホモジネートを、アリコートとし、使用時まで $-80$  で貯蔵する。アリコートは、Protein Assay Rapid Kit及びARVO SXプレートリーダー(Wallac)を使用する、タンパク質濃度決定に使用する。全ての操作、ストック液及び器具は、常に氷上に維持する。飽和アッセイのために、実験は総容量 $200\mu\text{l}$ で行う。飽和は、総結合及び非特異的結合について、各々、最終濃度 $10\mu\text{M}$ ドフェチリド( $20\mu\text{l}$ )の存在又は非存在下で、 $[3\text{H}]$ -ドフェチリド $20\mu\text{l}$ 及び膜ホモジネート $160\mu\text{l}$ ( $20\sim 30\mu\text{g}$ タンパク質/ウェル)を室温で60分間インキュベーションすることにより測定する。全てのインキュベーションは、Skatron細胞収集器を使用するポリエーテルイミド(PET)含浸ガラス繊維フィルタペーパー上での急速真空濾過により終結し、それに続けて $50\text{mM}$ トリス緩衝液(25 で $\text{pH}7.5$ )により2回洗浄する。受容体-結合した放射活性は、Packard LSカウンターを使用する、液体シンチレーションカウンティングにより定量する。

10

20

#### 【0161】

競合アッセイに関して、化合物は、96ウェルポリプロピレンプレート中で、片対数様式の4点希釈として、希釈する。全ての希釈は、最初にDMSO中で行い、その後 $1\text{mM MgCl}_2$ 、 $10\text{mM KCl}$ を含有する $50\text{mM}$ トリス緩衝液(25 で $\text{pH}7.5$ )へ移し、その結果最終DMSO濃度は、1%と等しくなり始める。化合物は、アッセイプレート( $4\text{ml}$ )中に3つ組で分配する。総結合及び非特異的結合のウェルは、各々、ビヒクル及び最終濃度 $10\text{mM}$ ドフェチリドとして6ウェルに設定する。放射性リガンドは、 $5.6\times$ 最終濃度で調製し、及びこの溶液を、各ウェルへ添加する( $36\mu\text{l}$ )。アッセイは、YSiポリ-L-リシンScintillation Proximity Assay(SPA)ビーズ( $50\mu\text{l}$ ,  $1\text{mg}/\text{ウェル}$ )及び膜( $110\mu\text{l}$ ,  $20\mu\text{g}/\text{ウェル}$ )の添加により開始する。インキュベーションは、室温で60分間継続する。ビーズを沈降するために、プレートを更に室温で3時間インキュベーションする。受容体-結合した放射活性は、Wallac MicroBetaプレートカウンターの計測により定量化する。

30

#### 【0162】

(HERGアッセイ)

HERGカリウムチャネルを安定して発現している、HEK 293細胞を電気生理試験に使用する。HEK細胞内のこのチャネルの安定した形質移入の方法論は、別の論文において見ることができる(Z.Zhouらの論文、1998, Biophysical Journal, 74, pp230-241)。実験前日、細胞を、培養フラスコから収集し、ガラスカラスリップ上、10%ウシ胎仔血清(FCS)を含有する標準最小必須培地(MEM)中で培養する。培養した細胞は、 $95\%\text{O}_2/5\%\text{CO}_2$ の大気下で37 に維持されるインキュベーター内に貯蔵する。細胞は、収集後15~28時間に試験する。

40

#### 【0163】

HERG電流は、全細胞法で標準パッチクランプ技法を用い試験する。実験時に、細胞は、下記組成( $\text{mM}$ )の標準外液で表面還流される;  $\text{NaCl}$ , 130;  $\text{KCl}$ , 4;  $\text{CaCl}_2$ , 2;  $\text{MgCl}_2$ , 1; グルコース, 10; HEPES, 5;  $\text{NaOH}$ により $\text{pH}7.4$ 。全細胞の記録を、パッチクランプ増幅器及び下記組成( $\text{mM}$ )の標準内液が充填される場合、 $1\sim 3\text{M}$  の抵抗を有するパッチピペットを使用し、実行する;  $\text{KCl}$ , 130;  $\text{MgATP}$ , 5;  $\text{MgCl}_2$ , 1.0; HEPES, 10; EGTA 5;  $\text{KOH}$ により $\text{pH}7.2$ 。これらの $15\text{M}$  未満のアクセス抵抗及びシール抵抗 $>1\text{G}$  を伴う細胞のみを、更なる実験に適用する。シリーズ抵抗補償は、最大80%まで適用される。リーク減算は行われ

50

ない。しかし許容できるアクセス抵抗は、記録された電流のサイズ及び安全に使用することが出来るシリーズ抵抗補償のレベルに左右される。全細胞配置及びピペット液による細胞透析に十分な時間(>5分間)の後、標準電位プロトコルを細胞に適用し、膜電流を誘起する。電位プロトコルは、以下である。膜は、1000m秒間に保持電位-80mVから+40mVへ脱分極される。これは、下行電位傾斜(率0.5mV/msec)で、保持電位まで戻す。この電位プロトコルを、4秒毎(0.25Hz)で実験を通じ連続して細胞へ適用する。傾斜時に-40mV近傍で誘起されたピーク電流の振幅を、測定する。一旦安定して誘発された電流反応は、外液において得られ、ビヒクル(標準外液中0.5%DMSO)は、蠕動ポンプにより10~20分間適用される。ビヒクル対照条件において誘発された電流反応の振幅に最小の変化が生じるならば、被験化合物0.3、1、3、10mMのいずれかを、10分間適用する。この10分間には、供給溶液が、ポンプにより溶液貯蔵庫から記録チャンパーへチューブを通して通過する時間を含む。細胞の化合物溶液への曝露時間は、チャンパーウェル内の薬物濃度が意図された濃度に到達した後、5分以上である。引き続き10~20分間の洗浄期間をおき、可逆性を評価する。最後に、細胞を特異的IKr遮断薬である高用量のドフェチリド(5mM)に曝露し、無反応の(insensitive)内在性電流を評価する。

#### 【0164】

全ての実験は、室温(23±1)で実行する。誘発された膜電流は、コンピュータ上にオンラインで記録し、パッチクランプ増幅器及び特定のデータ解析ソフトウェアを使用し、500-1KHz(Bessel-3dB)でフィルタリングし、1-2KHzでサンプリングする。一般に-40mV近傍で生じるピーク電流増幅は、コンピュータ上でオフラインで測定する。

振幅の10個の値の算術平均は、ビヒクル対照条件下及び薬物存在下で計算する。各実験においてINの減少率は、下記式を用い、正規化された電流値により得られる： $IN = (1 - ID/IC) \times 100$ (式中、IDは、薬物の存在下での平均電流値であり、及びICは、対照条件下での平均電流値である。)。分離実験は、各薬物濃度又は時間を合わせた対照について行い、各実験の算術平均は、試験の結果として定義する。

#### 【0165】

(ヒト肝ミクロソーム(HLM)内半減期)

試験化合物(1μM)を、96-深型ウェルプレートにおいて、100mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)中で3.3mM MgCl<sub>2</sub>及び0.78mg/mL HLM(HL101)と共に37℃でインキュベーションする。反応混合液を、非-P450群及びP450群の2群に分ける。NADPHは、P450群の反応混合液にのみ添加する。P450群の試料のアリコートは、0、10、30及び60分の時点で収集し、ここで0時点は、NADPHがP450群の反応混合液に添加された時点を示す。非-P450群の試料のアリコートは、-10及び65分の時点で収集する。収集されたアリコートは、内部標準を含むアセトニトリル溶液で抽出する。沈殿したタンパク質を、遠心(2000rpm, 15分間)により沈降させる。上清中の化合物濃度を、LC/MS/MSシステムで測定する。

半減期値を、化合物/内部標準のピーク面積比の自然対数、対、時間、のプロットにより得る。これらの点を通るベストフィット直線の勾配は、代謝率(k)を生じる。これは、下記式を用い、半減期に転換する：

$$\text{半減期} = \ln 2 / k$$

#### 【0166】

(モノヨード酢酸(MIA)-誘導したOAモデル)

雄の6週齢のスプラッグ-ダウエイ(SD, Japan SLC又はCharles River Japan)ラットを、ペントバルビタールで麻酔する。MIA注射部位(膝)は剃毛し、70%エタノールで清潔にする。MIA溶液又は生理食塩水25mLを、29G針を使用し、右膝関節に注射する。関節損傷の右(損傷)及び左(未処置)の膝全体の体重分布に対する影響を、活動不能試験機(incapacitance tester)(Linton Instrumentation, ノーフォーク, 英国)を用い評価する。各後肢により発揮される力を、gで測定する。体重支持する(WB)欠損は、各足に負荷される体重の差異により決定する。ラットは、MIA-注射後20日目まで、週1回WBを測定するように訓練する。化合物の鎮痛作用は、MIA注射後21日目に測定する。本化合物投与前に、WB欠損の「前値」を測定する。化合物投与後に、WB欠損の弱화를、鎮痛作用として決定する。

## 【0167】

(ラットにおける完全フロイントアジュバント(CFA)が誘導した温熱及び機械的痛覚過敏)  
(温熱痛覚過敏)

雄の6週齢SDラットを使用する。完全フロイントアジュバント(CFA, 流動パラフィン(Wako, 大阪, 日本)100 µL中結核菌H37RA(Difco, MI)300mg)を、ラット後肢の足底面に注射する。CFA-注射の2日後、温熱痛覚過敏を、先に説明された方法(Hargreavesらの論文, 1988)により、足底試験装置(Ugo-Basil, Varese, イタリア)を使用し、決定する。ラットは、何らかの刺激の前に少なくとも15分間、試験環境に順化させる。輻射熱を、後肢の足底面に適用し、足引っ込み反応潜時(PWL, 秒)を決定する。輻射熱の強度は、10~15秒間の安定したPWLを生じるように調節する。試験化合物は、容量0.5mL/100g体重で調節する。PWLは、薬物投与後、1、3又は5時間目に測定する。 10

## 【0168】

(機械的痛覚過敏)

雄の4週齢SDラットを使用する。CFA(CFA, 流動パラフィン(Wako, 大阪, 日本)100 µL中結核菌H37RA(Difco, MI)300mg)を、ラット後肢の足底面に注射する。CFA-注射の2日後、機械的痛覚過敏を、無痛覚計(Ugo-Basil, Varese, イタリア)を使用し、圧力に対する足引っ込み閾値(PWT, g)を測定することにより試験する。これらの動物は、ゆるく拘束し、漸増する圧力を、プラスチックチップを介して、後肢の背面に適用する。足引っ込みを誘起するのに必要な圧力を測定する。試験化合物は、容量0.5mL/100g体重で投与する。PWTは、薬物投与後1、3又は5時間後に測定する。 20

## 【0169】

(医薬組成物)

本発明のアミド化合物は、医薬として使用される場合、典型的には医薬組成物の形で投与される。そのような組成物は、医薬技術分野において周知の様式で調製することができ、及び少なくとも1種の活性化合物を含有することができる。

## 【0170】

一般に本発明の化合物は、医薬としての有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は典型的には、治療される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重及び反応、患者の症状の重症度などを含む、関連状況を鑑み、医師により決定されるであろう。 30

## 【0171】

本発明の医薬組成物は、経口、経直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内及び鼻腔内などを含むが、これらに限定されない様々な経路で、投与することができる。意図された送達経路に応じて、本発明の化合物は、好ましくは注射可能な組成物もしくは経口組成物として、又は全て経皮投与のための軟膏、ローションもしくは貼付剤としてのいずれかで製剤される。

## 【0172】

経口投与用の組成物は、バルク液の溶液もしくは懸濁液、又はバルク散剤の形をとることができる。しかしより一般的には、組成物は、正確な投与を促進するための単位剤形で調製される。用語「単位剤形」は、ヒト対象及び他の哺乳類への単一用量として適している物理的に個別の単位を意味し、各単位は、適当な医薬賦形剤と共に、所望の治療的作用を生じるように計算された活性物質の予め決定された量を含む。典型的単位剤形は、液体組成物が予め計量及び充填されたアンプルもしくはシリンジ、又は固形組成物の場合は丸剤、錠剤、カプセル剤などを含む。このような組成物において、フランスルホン酸(furansulfonic acid)化合物が通常少量成分(約0.1~約50質量%、好ましくは約1~約40質量%)であり、残りは所望の剤形を形成する助けとなる様々なビヒクル又は担体及び加工助剤である。 40

## 【0173】

経口投与に適した液体形状は、緩衝液、懸濁剤及び分散剤、着色剤、香料などを伴う適当な水性又は非水性ビヒクルを含んでよい。固形形状は、例えば、以下の成分のいずれか 50

、又は同様の性質の化合物を含んでよい：微晶質セルロース、トラガントガム又はゼラチンなどの、結合剤；デンプン又は乳糖などの、賦形剤；アルギン酸、プリモゲル又はトウモロコシデンプンなどの、崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの、滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの、直打用滑沢剤；ショ糖又はサッカリンなどの、甘味剤；もしくは、ペパーミント、サリチル酸メチル、又はオレンジ香料などの、香味剤である。

【0174】

注射用組成物は、典型的には、注射用滅菌生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水又は他の当該技術分野において公知の注射用担体を基にしている。前述のように、そのような組成物中の活性化合物は典型的には少量成分であり、時には約0.05～10質量％であり、残りは注射用担体などである。

10

【0175】

経皮組成物は典型的には、活性成分を一般に約0.01～約20質量％、好ましくは約0.1～約20質量％、好ましくは約0.1～約10質量％、及びより好ましくは約0.5～約15質量％の範囲で含有する、局所用軟膏剤又はクリーム剤として製剤される。軟膏剤として製剤される場合、活性成分は典型的には、パラフィン-又は水-混和性のいずれかの軟膏基剤と組合せられる。あるいは活性成分は、例えば、水中油型クリーム基剤と共に、クリーム剤として製剤されてよい。このような経皮的製剤は、当該技術分野において周知であり、かつ一般に活性成分もしくは製剤の皮膚透過性又は安定性を増強するための、追加の成分を含有する。このような公知の経皮的製剤及び成分は全て、本発明の範囲内である。

20

【0176】

本発明の化合物は、経皮的装置によっても投与することができる。従って経皮的投与は、貯蔵庫型又は多孔膜型のいずれかの貼付剤、又は多様な固形マトリックスの貼付剤の使用により実現することができる。

【0177】

前述の経口投与可能な、注射可能な又は局所投与可能な組成物の成分は、単なる典型である。その他の物質に加え、処理技術などは、「レミントン薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」(17版, 1985, Mack Publishing Company, Easton, ペンシルバニア州)のパート8に記されており、これは本明細書に参照として組入れられている。

【0178】

本発明の化合物は、徐放型で又は徐放性薬物送達システムから投与することもできる。代表的徐放性材料の説明は、「レミントン薬科学」に認めることができる。

30

下記製剤例は、本発明の代表的医薬組成物を例示する。しかし本発明は、下記医薬組成物に限定されるものではない。

【0179】

(製剤1-錠剤)

式Iの化合物を、乾燥散剤として、乾燥ゼラチン結合剤と、約1:2の質量比で混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを、滑沢剤として添加する。この混合物は、打錠機において240～270mg錠剤を形成する(1錠に当たり活性化合物80-90mg)。

(製剤2-カプセル剤)

式Iの化合物を、乾燥散剤として、デンプン希釈剤と、約1:1質量比で混合する。この混合物は、250mgカプセルへ充填する(1カプセル当たり活性化合物125mg)。

40

【0180】

(製剤3-液剤)

式Iの化合物(125mg)、ショ糖(1.75g)及びキサンタンガム(4mg)を配合し、米局方篩No.10メッシュを通過させ、その後予め作製した水中の微晶質セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウム(11:89, 50mg)の溶液と混合する。安息香酸ナトリウム(10mg)、香料及び着色料を、水で希釈し、攪拌しながら添加する。その後十分な水を添加し、総量5mLを作製する。

(製剤4-錠剤)

式Iの化合物を、乾燥散剤として、乾燥ゼラチン結合剤と、約1:2の質量比で混合する。

50

少量のステアリン酸マグネシウムを、滑沢剤として添加する。この混合物は、打錠機において450～900mg錠剤を形成する(1錠に当たり活性化合物150～300mg)。

【0181】

(製剤5-注射剤)

式Iの化合物を、緩衝滅菌生理食塩水の注射用水性媒体中に、濃度約5mg/mlとなるよう、溶解又は懸濁する。

(製剤6-局所用)

ステアリルアルコール(250g)及び白色ワセリン(250g)を、約75℃で溶融し、その後式Iの化合物(50g)、メチルパラベン(0.25g)、プロピルパラベン(0.15g)、ラウリル硫酸ナトリウム(10g)、及び水(約370g)に溶解したプロピレングリコール(120g)の混合物を、先に得られる混合物へ、攪拌しながら、凝固するまで添加する。

【0182】

(治療法)

本化合物は、哺乳類の状態を治療するための治療的物質として使用される。従って本発明の化合物及び医薬組成物は、ヒトを含む哺乳類における神経変性状態、自己免疫状態及び炎症状態を予防及び/又は治療するための治療薬としての使用を認める。

【0183】

治療の態様の方法において、本発明は、関節炎、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、脱毛症(抜け毛)、炎症性腸疾患及び自己免疫疾患に関連した状態に易罹患性であるか又は苦しむ哺乳類を治療する方法を提供し、この方法は、正に説明された1種以上の医薬組成物の有効量を投与することを含む。

【0184】

更に別の治療の態様の方法において、本発明は、疼痛反応を生じる状態、又は感覚神経の基礎活性の維持の不均衡に関連する状態に易罹患性であるか又は苦しむ哺乳類を治療する方法を提供する。化合物は、例えば、急性、炎症性疼痛(変形性関節症及び関節リウマチに関連した疼痛など)；様々な神経因性疼痛症候群(ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー、糖尿病性神経障害、ギラン・バレー症候群、線維筋痛、幻肢痛、乳房切除後痛、末梢神経障害、HIVニューロパシー、及び化学療法が誘導した及び他の医原性ニューロパシーなど)；内臓痛(胃食道逆流性疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、並びに様々な婦人科及び泌尿器系障害に関連したものなど)、歯痛及び頭痛(片頭痛、群発性頭痛及び緊張性頭痛など)の、様々な発生又は病理の疼痛の治療のための鎮痛薬としての用途を有する。

【0185】

治療態様の追加の方法において、本発明は、神経変性疾患及び障害、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病及び多発性硬化症など；神経炎症により媒介又は生じる疾患及び障害、例えば、外傷性脳損傷、卒中、及び脳炎；中枢神経媒介型神経精神病及び障害、例えば、躁鬱病、双極性障害、不安症、精神分裂病、摂食障害、睡眠障害及び認知障害；てんかん及び発作性疾患；前立腺、膀胱及び腸管機能障害、例えば、尿失禁、排尿困難、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大症及び炎症性腸疾患；呼吸及び気道疾患及び障害、例えば、アレルギー性鼻炎、喘息及び反応性気道疾患及び慢性閉塞性肺疾患；炎症に媒介される又は生じる疾患及び障害、例えば、関節リウマチ及び変形性関節症、心筋梗塞、様々な自己免疫疾患及び障害、ブドウ膜炎及びアテローム硬化症；かゆみ/掻痒、例えば、乾癬；脱毛症(抜け毛)；肥満症；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；及び、腎障害に易罹患性であるか又は苦しむ哺乳類を治療する方法を提供し、この方法は、正に説明された1種以上の医薬組成物の状態を治療又は予防するのに有効な量を投与することを含む。

【0186】

注射投与量レベルは、約0.1mg/kg/時～少なくとも10mg/kg/時であり、全てについて約1～約120時間、特に24～96時間にわたる。約0.1mg/kg～約10mg/kg又はそれ以上の予め負荷されるボーラスも、適切な定常状態レベルを実現するために投与されてよい。最大総投与量は、40～80kgのヒト患者について、約2g/日を超えないことが予想される。

## 【0187】

神経変性状態及び自己免疫状態のような慢性的状態の予防及び/又は治療に関して、治療のための投薬計画は、通常数ヶ月又は数年を超えて引き延ばされ、そのため経口投与が、患者の利便性及び忍容性のために好ましい。経口投与に関して、1日当たり1~5回、特に2~4回、典型的には3回の経口投与量が、代表的投薬計画である。これらの投薬パターンを使用し、各投与量は、化合物又はその誘導体を約0.01~約20mg/kg提供し、各好ましい投与量は、約0.1~約10mg/kg、特に約1~約5mg/kgを提供する。

経皮的投与量は一般に、注射用投与量を使用し達成されるレベルと、同様の又はより低い血液レベルを提供するように選択される。

## 【0188】

神経変性状態、自己免疫状態又は炎症状態の発症の防止のために使用される場合、本発明の化合物又はそれらの誘導体は、先に説明された用量レベルで、典型的には医師の助言及び管理の下で、この状態を発症するリスクのある患者へ投与されるであろう。特定の状態の発症のリスクのある患者とは、一般に、その状態の家族歴のある患者、又は特にその状態を発症し易いことが遺伝的試験もしくはスクリーニングにより確定された患者を含む。

## 【0189】

本発明の化合物は、単独の有効物質として投与することができるか、又はこれらは、他の活性誘導体を含む、他の物質と組合せて投与することができる。VR1アンタゴニストは、特に疼痛の治療において、別の薬理学的活性化合物と、又は2種以上の別の薬理学的活性化合物との組合せで有用である。例えば、VR1アンタゴニスト、特に式(1)の化合物又は先に定義されたようなそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物は、以下から選択された1種以上の物質と組合せて、同時、逐次又は個別に投与することができる：

- ・オピオイド鎮痛薬、例えば、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルフォン、オキシモルホン、レボルファノール、レバロルファン、メタドン、メペリジン、フェンタニル、コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、プロボキシフェン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィン又はペンタゾシン；

- ・非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、例えば、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルシナール、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラック、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチン又はゾメピラク；

- ・バルピツレート鎮静薬、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタビタール、メフォバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、タルブタール、テアミルアル(theamylal)又はチオペンタール；

- ・鎮静作用を有するベンゾジアゼピン、例えば、クロルジアゼポキシド、クロラゼパ酸塩、ジアゼパム、フルラゼパム、コラゼパム、オキサゼパム、テマゼパム又はトリアゾラム；

## 【0190】

- ・鎮静作用を有するH1アンタゴニスト、例えば、ジフェンヒドラミン、ピリラミン、プロメタジン、クロルフェニラミン又はクロルシクリジン；

- ・鎮静薬、例えば、グルテチミド、メプロバメート、メタカロン又はジクロラルフェナゾン；

- ・骨格筋弛緩薬、例えば、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモール、又はオルフレナジン；

- ・NMDA受容体アンタゴニスト、例えば、デキストロメトルファン((+)-3-ヒドロキシ-N-メチルモルヒナン)又はその代謝産物デキストロルファン((+)-3-ヒドロキシ-N-メチルモル

10

20

30

40

50



ヒナン)、ケタミン、メマンチン、ピロロキノリンキニーネ、cis-4-(ホスホノメチル)-2-ピペリジンカルボン酸、ブジピン、EN-3231 (MorphiDex(登録商標)、モルヒネ及びデキストロメトルファンの組合せ製剤)、NR2Bアンタゴニストを含むトピラメート、ネラメキサン又はペルジンフォテル、例えば、イフェンプロジル、トラキソプロジル、又は(-)-(R)-6-[2-[4-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]-1-ヒドロキシエチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン；

- ・ -アドレナリン作動薬、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デキシメタトミジン(dexmetatomidine)、モダフィニル、又は4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(5-メタン-スルホンアミド-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ピリジル)キナゾリン；

- ・ 三環系抗うつ薬、例えば、デシプラミン、イミプラミン、アミトリプチリン又はノルトリプチリン；

- ・ 抗痙攣薬、例えば、カルバマゼピン、ラモトリジン、トピラトメート又はバルプロエート；

- ・ タキキニン(NK)アンタゴニスト、特にNK-3、NK-2又はNK-1アンタゴニスト、例えば、(aR,9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8,9,10,11-テトラヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]-ナフチリジン-6-13-ジオン(TAK-637)、5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-4-モルホリニル]-メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(MK-869)、アプレピタント、ラネピタント、ダピタント又は3-[[[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-メチルアミノ]-2-フェニルピペリジン(2S,3S)；

- ・ ムスカリン性拮抗薬、例えば、オキシブチニン、トルテロジン、プロピベリン、塩化トロプシウム、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリン及びイプラトロピウム；

- ・ COX-2選択的インヒビター、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、又はルミラコキシブ；

- ・ コールタール鎮痛薬、特にパラセタモール；

- ・ 神経遮断薬、例えば、ドロペリドール、クロルプロマジン、ハロペリドル、ペルフェナジン、チオリダジン、メソリダジン、トリフルオペラジン、フルフェナジン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、ジブラシドン、クエチアピン、セルチンドール、アリピプラゾール(aripiprazole)、ソネピプラゾール、プロナンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、ラクロプリド、ゾテピン、ピフェブルノックス、アセナピン、ルラシドン、アミスイプリド(amisuiptide)、パラペリドン、パリンドール、エプリバンセリン、オサネタント、リモナバン、メクリネルタント、Miraxion(登録商標)又はサリゾタン；

- ・ -アドレナリン作動薬、例えばプロブラノロール；

- ・ 局所麻酔薬、例えば、メキシレチン；

- ・ コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン；

- ・ 5-HT受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、特に、5-HT1B/1Dアゴニスト、例えば、エレクトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン又はリザトリプタン；

#### 【0191】

- ・ 5-HT2A受容体アンタゴニスト、例えば、R(+)- (2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニルエチル)]-4-ピペリジンメタノール(MDL-100907)；

- ・ コリン作用性(ニコチン様)鎮痛薬、例えば、イスプロニクリン(TC-1734)、(E)-N-メチル-4-(3-ピリジニル)-3-ブテン-1-アミン(RJR-2403)、(R)-5-(2-アゼチジニルメトキシ)-2-クロロピリジン(ABT-594)又はニコチン；

- ・ Tramadol(登録商標)；

- ・ PDEVインヒビター、例えば、5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニル-スルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(シルデナフィル)、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]-ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン(IC-351

10

20

30

40

50

- 又はタダラフィル)、2-[2-エトキシ-5-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン(バルデナフィル)、5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-(5-アセチル-2-プロボキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-イソプロピル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、4-[3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド、3-(1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-4-プロボキシベンゼンスルホンアミド；
- ・ -2- リガンド、例えば、ガバペンチン、プレガバリン、3-メチルガバペンチン、(1a, 3a, 5a) (3-アミノ-メチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸、(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-ヘプタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、(2S,4S)-4-(3-クロロフェノキシ)プロリン、(2S,4S)-4-(3-フルオロベンジル)-プロリン、[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-6-イル]酢酸、3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン、C-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチルノナン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、(3R,4R,5R)-3-アミノ-4,5-ジメチル-ヘプタン酸及び(3R,4R,5R)-3-アミノ-4,5-ジメチル-オクタン酸；
  - ・ カンナビノイド；
  - ・ セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、セルトラリン、セルトラリン代謝産物デメチルセルトラリン、フルオキセチン、ノルフルオキセチン(フルオキセチンデスメチル代謝産物)、フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝産物デスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d,l-フェンフルアミン、フェモキセチン、イホキセチン、シアノドチエピン、リトキセチン、ダボクセチン、ネファゾドン、セリクラミン及びトラゾドン；
  - ・ ノルアドレナリン(ノルエピネフリン)再取り込み阻害薬、例えば、マプロチリン、ロフェブラミン、ミルタゼピン、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロプリオン、ブプロプリオン代謝産物ヒドロキシブプロプリオン、ノミフェンシン及びヴィロキサジン(Vivalan(登録商標))、特に選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、例えばレボキセチン、特に(S,S)-レボキセチン；
  - ・ セロトニン-ノルアドレナリン二重再取り込み阻害薬、例えば、ベンラファキシン、ベンラファキシン代謝産物O-デスメチルベンラファクシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝産物デスメチルクロミプラミン、デュロキセチン、ミルナシプラン及びイミプラミン；
- 【0192】
- ・ 誘導型酸化窒素合成酵素(iNOS)インヒビター、例えば、S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-L-ホモシステイン、S-[2-[(1-イミノエチル)-アミノ]エチル]-4,4-ジオキソ-L-システイン、S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイン、(2S,5Z)-2-アミノ-2-メチル-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、2-[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-5-クロロ-3-ピリジンカルボニトリル、2-[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-4-クロロベンゾニトリル、(2S,4R)-2-アミノ-4-[[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ]-5-チアゾールブタノール；
  - ・ 2-[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボニトリル、2-[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-5-クロロベンゾニトリル、N-[4-[2-(3-クロロベンジルアミノ)エチル]

フェニル]チオフェン-2-カルボキシアミジン、又はグアニジノエチルジスルフィド；  
 ・アセチルコリンエステラーゼインヒビター、例えば、ドネペジル、  
 ・プロスタグランジンE2サブタイプ4(EP4)アンタゴニスト、例えば、N-[(2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル)アミノ)-カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド又は4-[(1S)-1-([5-クロロ-2-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル]カルボニル)アミノ)エチル]安息香酸；  
 ・ロイコトリエンB4アンタゴニスト、例えば、1-(3-ビフェニル-4-イルメチル-4-ヒドロキシ-クロマン-7-イル)-シクロペンタンカルボン酸(CP-105696)、5-[2-(2-カルボキシエチル)-3-[6-(4-メトキシフェニル)-5E-ヘキセニル]オキシフェノキシ]-吉草酸(ONO-4057)又はDPC-11870；  
 ・5-リボキシゲナーゼインヒビター、例えば、ジレウトン、6-[(3-フルオロ-5-[4-メトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル])フェノキシ-メチル]-1-メチル-2-キノロン(ZD-2138)、又は2,3,5-トリメチル-6-(3-ピリジルメチル)-6-(3-ピリジルメチル)-1,4-ベンゾキノン(CV-6504)；  
 ・ナトリウムチャンネル遮断薬、例えば、リドカイン；  
 ・5-HT3アンタゴニスト、例えば、オンダンセトロン；  
 並びに、それらの医薬として許容し得る塩及び溶媒和物である。

10

## 【0193】

例えば、特定の疾患又は状態の治療を目的として、活性化化合物の組合せ投与が望ましい限りにおいて、少なくとも1種は本発明の化合物を含有する、2種以上の医薬組成物は、好都合なことに、これらの組成物の同時投与に適したキットの形で組合せることができることは、本発明の範囲内である。

20

## 【0194】

(化合物の調製)

本発明の化合物は、以下の一般的方法及び手順を使用し、容易に入手できる出発材料から調製することができる。典型的又は好ましい処理条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など)が与えられる場合、特に指定しない限りは、他の処理条件も使用することができることは認められるであろう。最適反応条件は、特定の反応物又は使用される溶媒によって変動するが、そのような条件は、慣習的最適化手順により、当業者により決定することができる。

30

## 【0195】

加えて、当業者に明らかであるように、通常のプロtection基が、ある種の官能基が望ましくない反応を受けることを防止するために、必要なことがある。特定の官能基に関する適当な保護基の選択、更には保護及び脱保護の適当な条件は、当該技術分野において周知である。例えば、多くの保護基、及びそれらの導入及び除去は、T. W. Greene及びP. G. M. Wutsの論文「有機合成における保護基(Protecting Groups in Organic Synthesis)」(第2版、Wiley, ニューヨーク, 1991)に説明されており、これは本明細書に参照として組入れられている。

目標の化合物は、下記スキームに概略された公知の反応により合成される。これらの生成物は、公知の標準手順により単離及び精製される。このような手順は、再結晶、カラムクロマトグラフィー又はHPLCを含む(しかしこれらに限定されるものではない)。

40

## 【0196】

本明細書において、特に「一般的合成」及び「実施例」の項において、下記の略号を使用することができる：

DCM	ジクロロメタン	EtOAc	酢酸エチル
DME	1,2-ジメトキシエタン,ジメトキシエタン	EtOH	エタノール
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	MeOH	メタノール
DMSO	ジメチルスルホキシド	THF	テトラヒドロフラン
EDC	1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩		
TFA	トリフルオロ酢酸		

50

HOBt 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

【0197】

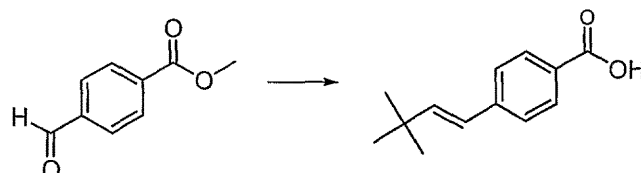
(酸性ビルディングブロックの調製)

(置換された安息香酸の調製)

(中間体1)

((E)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-エニル)安息香酸の調製)

【化45】



10

無水THF(90mL)中の4-カルボキシベンズアルデヒド(2.0g, 13.32mmol)の冷却し(0 )及び良く攪拌した懸濁液へ、ヘキサン中のネオペンチルマグネシウムクロリド33.3mmolを20分間かけて添加し、この混合物を、同じ温度で更に2時間攪拌し、その後飽和した(saturated)塩化アンモニウム溶液で反応停止する。THFのほとんどを蒸発させ、この水性混合物を濃HCl(50mL)で処理し、混合物を2時間還流加熱する。その後混合物を、周囲温度に冷却し、塩化メチレン(2x100mL)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、所望の化合物を得る。

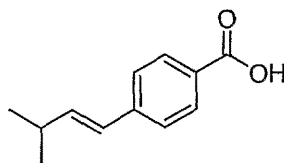
20

【0198】

(中間体2)

((E)-4-(3-メチルブタ-1-エニル)安息香酸の調製)

【化46】



30

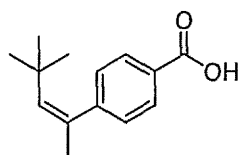
4-カルボキシベンズアルデヒド(1.0g, 6.66mmol)を、無水テトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、0 に冷却した。この混合物を、イソブチルマグネシウムクロリド(16mL, 32mmol, THF中2.0M溶液)に添加した。反応混合物を、室温に温め、2時間攪拌した。この溶液を、水中50%硫酸により酸性とし、THFを真空下で除去した。水相を、ジクロロメタンにより2回抽出した。一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させて、所望の化合物(950mg)を灰色粉末として得た。m/z=192 (M+1)

【0199】

(中間体3)

((Z)-4-(4,4-ジメチルペンタ-2-エン-2-イル)安息香酸の調製)

【化47】



40

4-カルボキシベンズアルデヒド(1.0g, 6.66mmol)を、無水テトラヒドロフラン(50mL)に

50

溶解し、0℃に冷却した。この混合物へ、2,2-ジメチルプロパンマグネシウムクロリド(10.7mL, 32mmol, ジエチルエーテル中3.0M溶液)を添加した。反応混合物を、室温に温め、2時間攪拌した。この溶液を、2N HClで酸性とし、溶媒を真空下で除去した。水相を、ジクロロメタンにより2回抽出した。一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮し、灰色粉末を得た。灰色粉末を、アセトン(10mL)に溶解し、ジヨーンズ試薬を添加した(10mL)。この溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルに溶解し、ブライン及び水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮し、白色固形物を得た。白色固形物(730mg)を、無水THFに再懸濁した。この溶液へ、メチルマグネシウムブロミド(3.3mL, 10mmol, ジエチルエーテル中3.0M溶液)を添加した。反応混合物を、室温に温め、2時間攪拌した。溶液を、水中50%硫酸により酸性とし、THFを真空下で除去した。水相を、ジクロロメタンで2回抽出し、一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で蒸発し、生成物(600mg)を灰色粉末として得た。m/z=219 (M+1)。

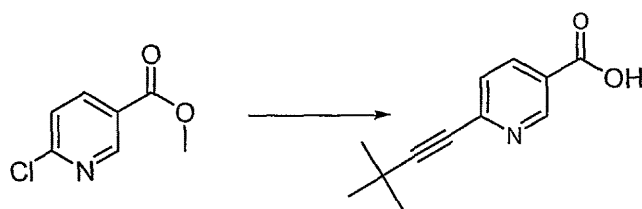
10

【0200】

(中間体4)

(6-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ニコチン酸の調製)

【化48】



20

6-クロロニコチン酸メチルエステル(500mg; 2.93mmol)を、5ml反応バイアル中で1,4-ジオキサン(3ml)中に懸濁した。この容器へ、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(70mg; 3mol%), ヨウ化銅(12mg)、n,n-ジイソプロピルエチルアミン(0.63ml; 3.5mmol)及び3,3-ジメチルブタ-1-イン(0.44ml; 3.5mmol)を添加した。この容器を密封し、混合物を80℃で24時間加熱した。溶媒を蒸発させ、乾固し、テトラヒドロフラン20ml及び10N NaOH 20mlを添加した。この混合物を、室温で30分間攪拌し、溶媒を蒸発させた。塩基層を、濃HClにより酸性とし、EtOAcで3回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、所望の生成物を茶色粉末(590mg; 99%)として得た。

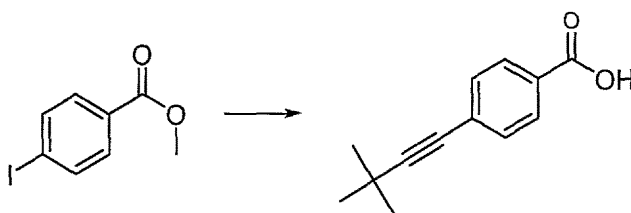
30

【0201】

(中間体5)

(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸の調製)

【化49】



40

4-ヨード安息香酸メチルエステル(500mg; 1.9mmol)を、5ml反応バイアル中で1,4-ジオキサン(3ml)中に懸濁した。この容器へ、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(44mg; 3mol%), ヨウ化銅(7.5mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.39mL; 3.5mmol)及び3,3-ジメチルブタ-1-イン(0.275mL; 3.5mmol)を添加した。この容器を密封

50

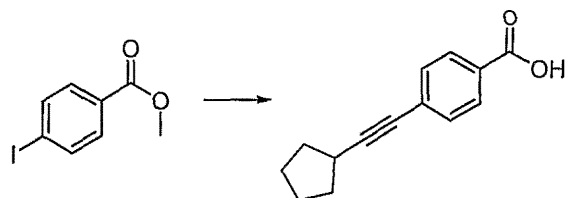
し、混合物を80℃で24時間加熱した。溶媒を蒸発させ、乾固し、テトラヒドロフラン20ml及び10N NaOH 20mlを添加した。この混合物を、室温で30分間攪拌し、溶媒を蒸発させた。塩基層を、濃HClにより酸性とし、EtOAcで3回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、所望の生成物を茶色粉末(210mg; 28%)として得た。m/z=203 (M+1)。

【0202】

(中間体6)

(4-(シクロペンチルエチニル)安息香酸の調製)

【化50】



10

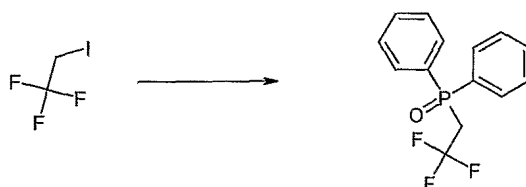
エチニルシクロペンタンを3,3-ジメチルブタ-1-インの代わりに使用したこと以外は、同じ手順を、4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸について行った。

【0203】

(中間体7)

(4-(3,3,3-トリフルオロプロペニル)安息香酸の調製)

【化51】

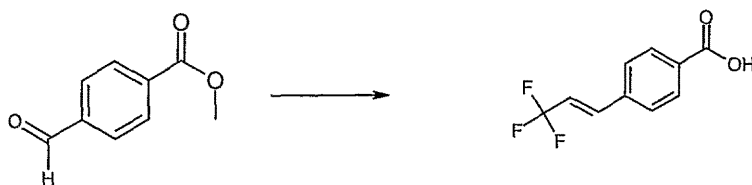


30

ジフェニル亜ホスホン酸エチル(1.98g; 5.8mmol)及び2,2,2-トリフルオロエチルヨード(6.1g; 29mmol)の混合物を、窒素下で室温で24時間攪拌した。過剰な試薬を、真空下で除去した。残渣を、シリカゲル上で、0-100%ヘキサン-酢酸エチル勾配を用いて精製し、目標を白色粉末(800mg; 49%)として得た。m/z=286 (M+1)。

【0204】

【化52】



40

4 分子篩(7g; 活性化した粉末)を、THF中の1.0M TBAFの8.8ml中で懸濁し、窒素下で室温で一晩攪拌した。この溶液へ、10mlの無水THF中の4-ホルミル安息香酸メチル(160mg; 0.97mmol)及び2,2,2-トリフルオロエチルジフェニルホスフィンオキシド(415mg; 1.46mmol)を添加した。一晩攪拌した後、溶媒を蒸発させ、乾固した。残渣を、EtOAcに溶解し、水及びブラインで洗浄した。有機物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し蒸発させた。残渣を、THF 10ml及び1N NaOH 10mlに溶解し、30分間還流した。混合物を、濃HClで酸性とし、EtOAcで3回抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、

50

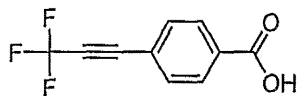
所望の生成物を茶色粉末(125mg; 60%)として得た。m/z=217 (M+1)。

【0205】

(中間体8)

(4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)安息香酸の調製)

【化53】



10

(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)トリフェニルスズ

トリフェニルスズ誘導体は、Brisdon法(Chem. Commun. 2002, 2420-2421)の改変された手順を用いて調製した。従って、1,1,1,3,3-ペンタフルオロプロパン(2.0g, 14.9mmol)を、-15℃へ冷却したエーテル(20mL)を含む、500mLの3首丸底フラスコへ凝結した。この混合物を、-10℃以下で維持しながら、n-BuLi(ヘキサン中2.5M, 16.08mL, 40.2mmol)を添加した。反応液を-10℃で10分間攪拌しながら、塩化トリフェニルスズ(5g, 13.4mmol)を、-10℃に維持するエーテル中の溶液として、添加した。混合物を、ゆっくり室温へ温め、更に4時間攪拌した。過剰なヘキサン(300mL)を添加し、その後沈降した混合物を、Celite(登録商標)を通して濾過した。濾過した溶液の真空での濃縮は、淡黄色固形物を生じ、これはカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>: エーテル/ヘキサン, 1:10)により精製し、トリフェニルスズ誘導体5.2g(78%)を帯黄白色固形物として得た。

20

【0206】

(4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)安息香酸メチル)

20mLのマイクロウェーブ用反応バイアルへ、4-ヨード安息香酸メチル(1g, 3.8mmol)、トルエン(5mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)Pd(0)(0.44g, 0.38mmol)、及び(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)トリフェニルスズ(2.52g 5.7mmol)を添加した。混合物を120℃で30分間加熱し、冷却し、真空において還元した。残存する残渣を、酢酸エチル(20mL)に溶かし、水(2x50mL)及びブライン(2x50mL)で洗浄し、カラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>: 酢酸エチル/ヘキサン, 1:10)で精製し、安息香酸0.680g(78%)の黄色油状物として得た。

30

【0207】

(4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)安息香酸)

100mLの丸底フラスコに、4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)安息香酸(0.68g, 2.9mmol)、水酸化リチウム(0.71g, 29mmol)、及びメタノール(30mL): 水(10mL)を添加した。この混合物を、室温で30分間攪拌し、1時間還流加熱し、真空において還元した。水(100mL)を添加し、混合物を0℃に冷却した。HCl(10N)を、攪拌している溶液に、溶液のpHが5に達するまで、ゆっくり添加した。黄色沈殿が形成され、濾過し、冷水(3x100mL)で洗浄し、真空下で乾燥し、4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)安息香酸0.540g(86%)を明黄色固形物として得た。

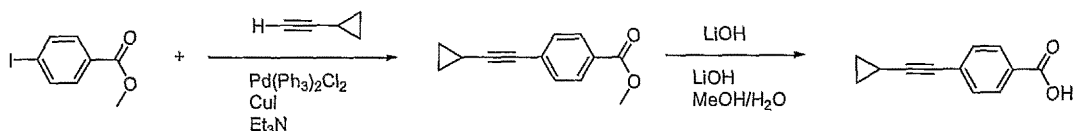
40

【0208】

(中間体9)

(4-(シクロプロピルエチニル)安息香酸の調製)

【化54】



前記化合物を、4-ヨード安息香酸メチルを出発材料として使用した以外は、4-(シクロ

50

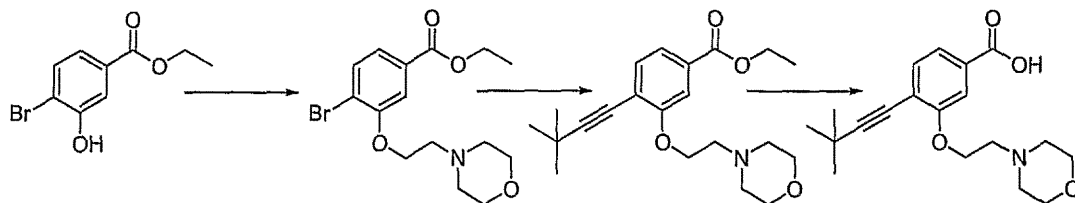
プロピルエチニル)-2-メチル安息香酸と同じ手順を用いて調製した。

【0209】

(中間体10)

(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-3-(2-モルホリノエトキシ)安息香酸の調製)

【化55】



10

(3-(2-モルホリノエトキシ)-4-プロモ安息香酸エチル)

4-プロモ-3-ヒドロキシ安息香酸エチル(1.5g, 6.12mmol)、炭酸カリウム(2.5g, 18.37mmol)及び4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(1.4g, 7.35mmol)を、50mL DMF中に入れ、この反応液を80℃で18時間加熱した。この混合物を冷却し、EtOAcと水の間で分配した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濾液を濃縮し、油状物とした。シリカゲル上での溶離液として0-50% EtOAc/ヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィーによる精製は、生成物を無色の油状物(1.0g, 47%)として生じた。

20

【0210】

(3-(2-モルホリノエトキシ)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸エチル)

3-(2-モルホリノエトキシ)-4-プロモ安息香酸エチル(0.5g, 1.4mmol)、3,3-ジメチル-1-ブチン(3.43mL, 2.8mmol)、ヨウ化銅(I)(27mg, 0.14mmol)及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.19g, 0.28mmol)を、50mL トリエチルアミン中に入れ、密封式チューブ中で、室温で20時間攪拌した。反応液を、MeOHで希釈し、Celite(登録商標)を通して濾過し、その後濾液を油状物へ濃縮した。シリカゲル上の溶離液として75% EtOAc/ヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィーによる精製は、生成物(0.34g, 67%)を茶色固形物として生じた。 $m/z=360(M+1)$ 。

30

【0211】

(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-3-(2-モルホリノエトキシ)安息香酸)

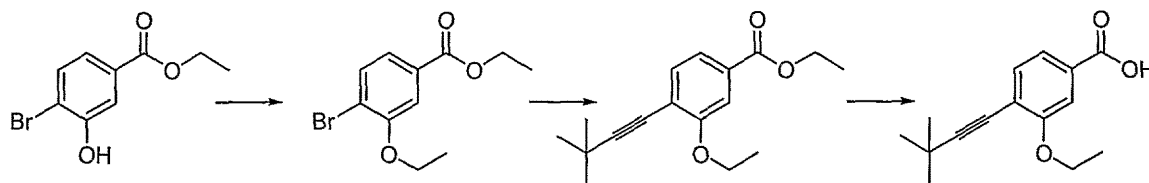
3-(2-モルホリノエトキシ)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸エチル(0.34g, 0.95mmol)及びLiOH(68mg, 2.84mmol)を、メタノール:水の3:1混合液(30mL)中に入れ、60℃で3.5時間加熱した。この反応液を冷却し、真空において濃縮し容積20mLとした。混合物を、氷-水浴に入れ、濃HClによりpH5へ酸性とした。沈殿した白色固形物を濾過し、水で完全に洗浄した。この固形物を真空炉で乾燥し、生成物(0.24g, 70%)を固形物として得た。 $m/z=330.1(M-1)$ 。

【0212】

(中間体11)

(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-3-エトキシ安息香酸の調製)

【化56】



(4-プロモ-3-エトキシ安息香酸エチル)

4-プロモ-3-ヒドロキシ安息香酸エチル(M. I. DawsonらのWO 2003048101に従い調製; 0

50



.5g, 2.04mmol)、炭酸カリウム(0.84g, 6.12mmol)及びヨードエタン(0.2mL, 2.45mmol)を、50mL DMFに入れ、この反応液を80℃で18時間加熱した。混合物を冷却し、EtOAcと水の間で分配した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濾液を真空下で濃縮し、油状物とした。この油状物を、溶離液としてEtOAc/ヘキサン(0-50%)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(0.35g, 62%)を透明な油状物として得た。

【0213】

(3-エトキシ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸エチル)

この化合物は、3-(2-モルホリノエトキシ)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸エチルに関する詳細と同じ手順を用い、調製した。

(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-3-エトキシ安息香酸)

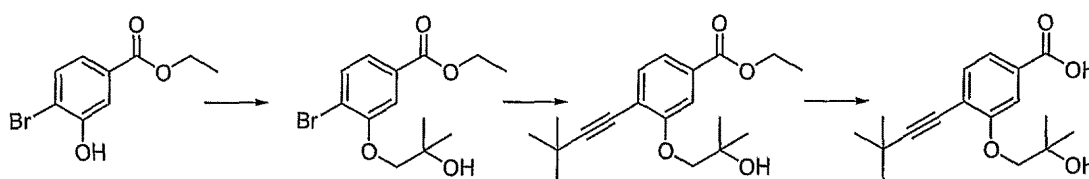
この化合物は、4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-3-(2-モルホリノエトキシ)安息香酸に関する詳細と同じ手順を用い、調製した。 $m/z=244$  (M-1)。

【0214】

(中間体12)

(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)安息香酸の調製)

【化57】



(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-プロモ安息香酸エチル)

4-プロモ-3-ヒドロキシ安息香酸エチル(1.5g, 6.12mmol)、炭酸カリウム(5.07g, 36.72mmol)及び1-クロロ-2-メチルプロパン-2-オール(0.75mL, 7.34mmol)を、50mL DMFに入れ、この反応液を80℃で18時間加熱した。この混合物を冷却し、EtOAcと水の間で分配した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濾液を真空下で濃縮し、油状物とした。シリカゲル上でEtOAc/ヘキサン(0-50%)を用いるカラムクロマトグラフィーによる精製は、生成物(0.5g, 26%)を黄色油状物として得た。

【0215】

(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(2-シクロプロピルエチニル)安息香酸エチル)

この化合物は、3-(2-モルホリノエトキシ)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸エチルに関する詳細と同じ手順を用いて調製し、生成物(0.18g, 38%)を油状物として得た。

【0216】

(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)安息香酸)

この化合物は、4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-3-(2-モルホリノエトキシ)安息香酸に関する詳細と同じ手順を用いて調製し、生成物(0.15g, 95%)を固形物として得た。 $m/z=272.8$  (M-1)。

【0217】

(中間体13)

(2-クロロ-6-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ニコチン酸の調製)

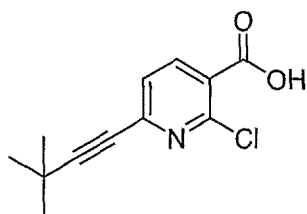
10

20

30

40

## 【化 5 8】



2,6-ジクロロピリジン-3-カルボン酸(2.0g, 10.42mmol)、3,3-ジメチルブタ-1-イン(1.4mL, 11.46mmol)、ヨウ化銅(I)(0.198g, 1.04mmol)及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.46g, 2.08mmol)を、トリエチルアミン40mL中で室温で24時間攪拌した。溶媒を、真空において除去し、残渣を10-50%MeOH/EtOAcを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物125mg(5%)をオレンジ色固形物として生じた。m/z=236 (M-1)。

10

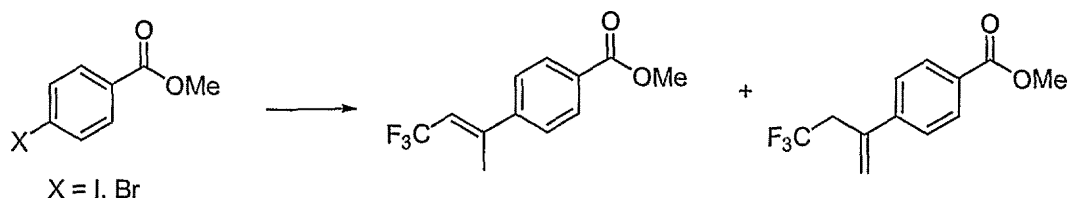
## 【0218】

(中間体14)

((E)-4-(4,4,4-トリフルオロブタ-2-エン-2-イル)安息香酸の調製)

## 【化 5 9】

20



(E)-4-(4,4,4-トリフルオロブタ-2-エン-2-イル)安息香酸メチル。4-ヨード安息香酸メチル(2.62g, 10mmol)、Et<sub>3</sub>N(5ml)、アセトニトリル(6ml)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(100mg, 0.4mmol)の混合物を、1,1,1-トリフルオロ-2-ブテン(2.20g, 20mmol)に添加し、密封し、125℃で20時間加熱した。冷却後、混合物を、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。一緒にした有機相を、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させた。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、(E)-4-(4,4,4-トリフルオロブタ-2-エン-2-イル)安息香酸メチル及び4-(4,4,4-トリフルオロブタ-1-エン-2-イル)安息香酸メチルを得た。

30

## 【0219】

(E)-4-(4,4,4-トリフルオロブタ-2-エン-2-イル)安息香酸。(E)-4-(4,4,4-トリフルオロブタ-2-エン-2-イル)安息香酸[lc-ms: tr=3.03分, m/z=229 (m-1)]及び4-(4,4,4-トリフルオロブタ-1-エン-2-イル)安息香酸[lc-ms: tr=2.82分, m/z=229 (m-1)]を、(E)-4-(3,3-トリフルオロ-2-メチルプロパ-1-エニル)安息香酸の調製のための一般的ケン化法に従い、対応するメチルエステルから調製した。

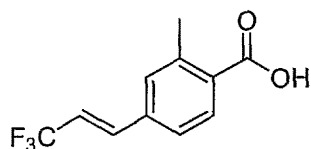
40

## 【0220】

(中間体15)

((E)-2-メチル-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸の調製)

【化 6 0】



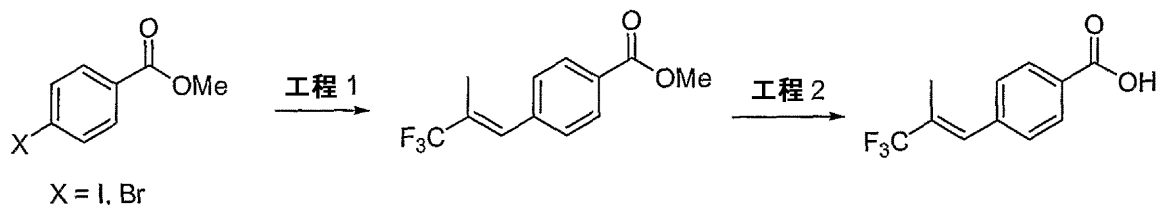
4-ブロモ-2-メチル安息香酸(25g, 0.12mol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(7.1g, 0.023mol)、テトラ-*N*-ブチルアンモニウムクロリド(9.7g, 0.035mol)、酢酸カリウム(22.8g, 0.232mol)、3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン(89g, 0.93mol)、酢酸パラジウム(1.3g, 0.0058mol)及び*N,N*-ジメチルアセトアミド(150mL, 1.6mol)の混合物を、Parr器具内で密封し、180℃で120時間攪拌した。冷却後、反応混合物を、Celite(登録商標)を通して濾過し、濾液をEtOAc及び1N HCl(pH2~3)の間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗生成物(これは少量の対応する(Z)-異性体を含む)を得た。(Z)-異性体及び他の不純物は、この酸の対応するメチルエステルへの転換後、カラムにより除去した。メチルエステルのケン化は、純粋な酸を白色固形物(16.5g, 62%)として得た。

【0 2 2 1】

(中間体16)

((E)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロパ-1-エニル)安息香酸の調製)

【化 6 1】



((E)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロパ-1-エニル)安息香酸メチル)

4-ヨード安息香酸メチル(2.62g, 10mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (5mL)、アセトニトリル(6mL)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (100mg, 0.4mmol)の混合物へ、2-トリフルオロメチルプロペン(2.20g, 20mmol)を添加した。この混合物を密封し、125℃で20時間加熱した。冷却後、混合物を、飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。一緒にした有機相を、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、蒸発させた。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、(E)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロパ-1-エニル)安息香酸メチルを得た。

【0 2 2 2】

((E)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロパ-1-エニル)安息香酸)

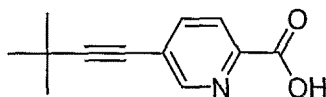
THF(5mL)及びMeOH(5mL)中の(E)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロパ-1-エニル)安息香酸メチル(60mg, 0.25mmol)の攪拌した混合物へ、2N NaOH溶液(1mL)を添加した。この混合物を、室温で10時間攪拌した。有機溶媒を真空において除去した後、混合物を水で処理し、1N HClでpH2~3へ酸性とした。混合物を、EtOAc(20mLx3)で抽出した。一緒にした抽出物を、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発させた。残渣をカラムで精製し、(E)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロパ-1-エニル)安息香酸を白色固形物として得た。LC-MS:  $t_R = 3.04\text{min}$ ,  $m/z = 229$  ( $\text{M}-1$ )。

【0 2 2 3】

(中間体17)

(5-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ピコリン酸の調製)

## 【化 6 2】



## (5-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ピコリン酸メチル)

250mLの密封した反応容器へ、5-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチル(5g, 23mmol)、ヨウ化銅(I)(0.43g, 2.3mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(3.23g, 4.6mmol)、及びトリエチルアミン(80mL)を添加した。この混合物を、約10分間攪拌し、その時点で3,3-ジメチルブタ-1-イン(2.83g, 34.5mmol)を添加した。チューブを密封し、室温で一晩攪拌し、60℃で1時間加熱した。混合物を冷却し、その後真空下で残渣に濃縮した。残渣を、溶離液としてEtOAc/ヘキサン(1:10)を使用し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(4.62g, 92%)を黄褐色固形物として得、これを直接次工程で使用した。

## 【0224】

## (5-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ピコリン酸)

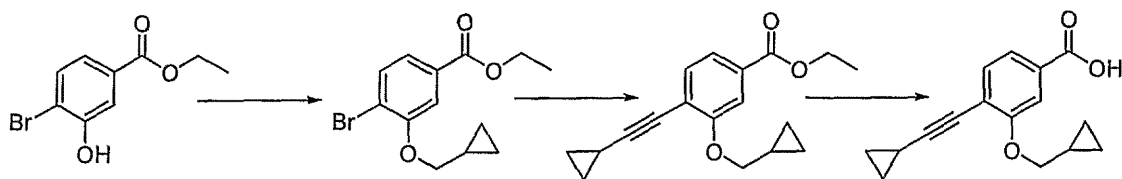
500mLの丸底フラスコに、5-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ピコリン酸メチル(4.5g, 21mmol)、水酸化リチウム(5.02g, 210mmol)、メタノール(80mL)及び水(30mL)を添加した。この混合物を、室温で30分間攪拌し、1時間還流加熱し、その後真空下で濃縮した。水(100mL)を添加し、混合物を0℃に冷却した。濃HClを、攪拌している溶液へ、溶液のpHが6に達するまで、ゆっくり添加した。帯黄白色沈殿が形成され、濾過し、冷水(3x100mL)で洗浄し、真空下で乾燥し、生成物(3.97g, 95%)を帯黄白色固形物として得た。LC-MS 2.76分, 202.9 (M-1)。

## 【0225】

## (中間体18)

## (4-(シクロプロピルエチニル)-3-(シクロプロピルメトキシ)安息香酸の調製)

## 【化 6 3】



## (4-ブロモ-3-(シクロプロピルメトキシ)安息香酸エチル)

4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸エチル(2.0g, 8.2mmol)、炭酸カリウム(3.4g, 24.48mmol)及び(クロロメチル)シクロプロパン(1.13mL, 12.24mmol)を、DMF 50mLに入れ、反応液を80℃で18時間加熱した。混合液を冷却し、EtOAc及び水で分配した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を油状物へ濃縮した。0-50% EtOAc/ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによる精製は、生成物(0.77g, 31%)を透明な油状物として得た。

## 【0226】

## (4-(2-シクロプロピルエチニル)-3-(シクロプロピルメトキシ)安息香酸エチル)

4-ブロモ-3-(シクロプロピルメトキシ)安息香酸エチル(0.77g, 2.57mmol)、エチニルシクロプロパン(トルエン中の70質量/容量%溶液0.45mL, 3.86mmol)、ヨウ化銅(I)(49mg, 0.26mmol)及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.36g, 0.51mmol)を、トリエチルアミン50mLに入れ、密封式チューブ内で室温で20時間攪拌した。この反応液を、MeOHで希釈し、Celite(登録商標)を通して濾過し、濾液を油状物へ濃縮した。シリカゲル上で25% EtOAc/ヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィーによる精製は、生成物(0

.47g, 61%)を茶色油状物として得た。

【0227】

4-(シクロプロピルエチニル)-3-(シクロプロピルメトキシ)安息香酸)

4-(2-シクロプロピルエチニル)-3-(シクロプロピルメトキシ)安息香酸エチル(0.47g, 1.65mmol)及びLiOH(120mg, 4.96mmol)を、メタノール:水の3:1混合液(50mL)に入れ、60℃で3.5時間加熱した。この反応液を冷却し、真空において容積20mLへ濃縮し、その後氷-水浴に入れ、濃HClでpH5へ酸性とした。白色固形物が沈殿し、これを濾過し、水で十分に洗浄した。固形物を真空炉において乾燥し、生成物(0.44g, 98%)を得た。 $m/z=257.1$  (M+1)。

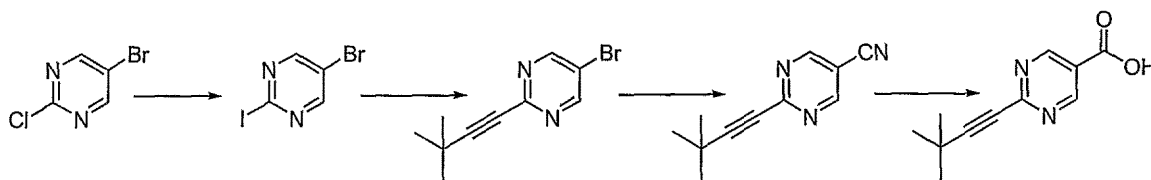
【0228】

10

(中間体19)

(2-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ピリミジン-5-カルボン酸の調製)

【化64】



20

(5-ブロモ-2-ヨード-ピリミジン)

標題化合物を、論文(The Journal of Organic Chemistry, 2002, 67, 6550-6552)に示された手順に従い調製した。予め0℃に冷却した57%ヨウ化水素酸(水性)を、100mLの丸底フラスコ中の固形5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン(3.36g, 0.0174mol)へ添加した。この混合物を、0℃で激しく攪拌し、4時間後、室温に温め、一晚攪拌した。その後混合液を、氷上に注ぎ、固形炭酸水素ナトリウムを添加することにより、慎重に中和した。固形亜硫酸水素ナトリウムを、混合物が無色になるまで添加し、その後この混合物を、EtOAc(2x200mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮し、白色固形物(4.2g)が残存し、これを更に精製することなく使用した。

【0229】

30

(5-ブロモ-2-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ピリミジン)

トリエチルアミン(25mL, 0.18mol)中の5-ブロモ-2-ヨード-ピリミジン(2.53g, 0.00888mol)、ヨウ化銅(I)(0.169g, 0.000888mol)、1-ブチン,3,3-ジメチル-(1.17mL, 0.00977mol)及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.623g, 0.000888mol)の混合物を、150mLの密封した反応容器中で50℃に加熱した。16時間後、この混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)を通して濾過し、フィルターケーキを酢酸エチルで繰り返し洗浄した。濾液を、真空下で濃縮し、暗色固形物が残存した。シリカゲル上、溶離液として酢酸エチル:ヘキサン(0~100%勾配)を使用する、カラムクロマトグラフィーによる精製は、生成物(1.9g)を固形物として得た。

【0230】

40

(2-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ピリミジン-5-カルボニトリル)

N-メチルピロリジン中の5-ブロモ-2-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ピリミジン(2.5g, 0.010mol)及びシアン化銅(1.4g, 0.016mol)の混合物を、密封式チューブ中で200℃で24時間加熱した。この混合物を、室温に冷却し、Celite(登録商標)を通して濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上、酢酸エチル:ヘキサン(0~50%勾配)によるカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(1.25g)を得た。

【0231】

(2-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ピリミジン-5-カルボン酸)

イソプロパノール(40mL)及び水(10mL)中の2-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ピリミジン-5-カルボニトリル(1.0g, 0.005mol)及び水酸化カリウム(2.8g, 0.05mol)の混合物を、3時

50

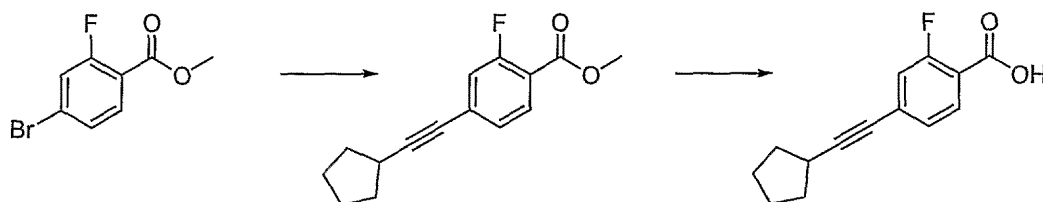
間還流加熱した。この混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。水(200mL)を添加し、混合物を0 に冷却し、その後濃HClを、pH6が得られるまで添加した。得られる帯黄白色沈殿を、濾過により収集し、水で洗浄し、生成物を固形物として得た。 $m/z=205$  (M+1)。

【0232】

(中間体20)

(4-(シクロペンチルエチニル)-2-フルオロ安息香酸の調製)

【化65】



10

(4-(シクロペンチルエチニル)-2-フルオロ安息香酸メチル)

4-ブromo-2-フルオロ安息香酸メチルエステル(1.0g, 4.0mmol)を、トリエチルアミン(5 mL)に溶解した。この混合液へ、ヨウ化銅(38mg, 5mol %)、引き続き $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (140mg, 5mol %)及びエチニルシクロペンタン(0.85mL, 6.3mmol)を添加した。この混合物を、密封した加圧チューブ中で80 で3時間加熱した。反応の完了後、トリエチルアミンを、真空下で除去し、残渣をEtOAcに溶解し、Celite(登録商標)を通して濾過した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカ上の溶離液としてEtOAc-ヘキサン(0~100%勾配)を使用する、カラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(0.92g)を得た。

20

【0233】

(4-(シクロペンチルエチニル)-2-フルオロ安息香酸)

4-(シクロペンチルエチニル)-2-フルオロ安息香酸メチルを、10mLのMeOH及び10mLの2N LiOHに溶解し、この混合液を一晩還流した。MeOHを、真空下で蒸発させ、塩基層を、EtOAcで洗浄し、酸性とし、EtOAcで再抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で濃縮し、所望の生成物(645mg)をベージュ色固形物として得た。 $m/z=233$  (M+1)。

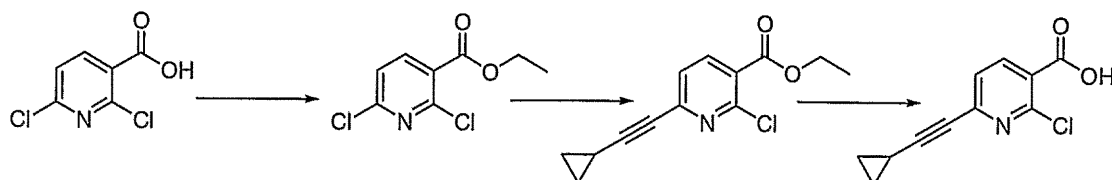
30

【0234】

(中間体21)

(2-クロロ-6-(シクロプロピルエチニル)ニコチン酸の調製)

【化66】



40

(2,6-ジクロロピリジン-3-カルボン酸エチル)

2,6-ジクロロピリジン-3-カルボン酸(2.0g, 10.42mmol)を、100mL EtOH中に入れ、2mLの濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ を添加し、この混合物を18時間還流した。反応混合物を冷却し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液でpHを5に調節し、その後EtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥した( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を真空で除去し、エチルエステル2.1gを得、これを更に精製することなく次工程で使用した。 $m/z=220.6$  (M+1)。

【0235】

(2-クロロ-6-(2-シクロプロピルエチニル)ピリジン-3-カルボン酸エチル)

50

2,6-ジクロロピリジン-3-カルボン酸エチル(2.0g, 9.1mmol)、エチルシクロプロパン(トルエン中70質量/容量%溶液1.6mL, 13.63mmol)、ヨウ化銅(I)(173mg, 0.9mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.28g, 1.82mmol)を、トリエチルアミン40mL中、室温で24時間攪拌した。溶媒を真空において除去し、残渣を10~50%EtOAc/ヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物(0.7g, 31%)を茶色油状物として得た。 $m/z=250$  (M+1)。

【0236】

(2-クロロ-6-(シクロプロピルエチニル)ニコチン酸)

このエステルを、以下のように加水分解した：2-クロロ-6-(2-シクロプロピルエチニル)ピリジン-3-カルボン酸エチル(0.7g, 2.8mmol)及び水酸化リチウム(0.4g, 16.86mmol)を、30mL MeOH及び10mL水の混合物中で還流した。この混合物を冷却し、メタノールを真空において除去した。残存する溶液を、0.1M HClでpH2へ酸性とした。沈殿を濾過し、乾燥し、標題化合物0.4g(57%)を得た。 $m/z=222.4$  (M+1)。

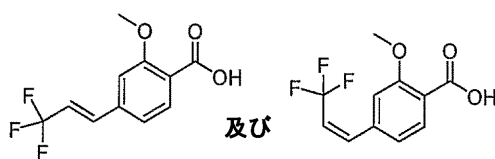
10

【0237】

(中間体22)

((Z)-2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸の調製及び(E)-2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロメチルプロパ-1-エニル)安息香酸の調製)

【化67】



20

(4-ホルミル-2-メトキシ安息香酸メチル)

COの遅い流れを、4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸メチル(2.4g, 0.010mol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(140mg, 0.00020mol)、ギ酸ナトリウム(1.02g, 0.0150mol)、及び無水DMF(10mL)の懸濁液に通過させた。この混合液を110℃で2時間激しく攪拌した。冷却後、混合物を、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣を、シリカゲル上、溶離液としてAcOEt-ヘキサン(0~50%)による、カラムクロマトグラフィーにより精製し、無色の油状物を得た。

30

【0238】

((E)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)-2-メトキシ安息香酸メチル及び(Z)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)-2-メトキシ安息香酸メチル)

分子篩(MS)4 (粉末, 16g)を、THF(20mL, 20mmol)中のTBAFの1M溶液に添加し、この混合物を、アルゴン大気下、室温で一晩攪拌した。この混合物へ、THF(20mL)中の4-ホルミル-2-メトキシ安息香酸メチル(420mg, 0.0022mol)及び2,2,2-トリフルオロエチルジフェニルホスフィンオキシド(1.23g, 0.00432mol)の溶液を添加した。この混合物を2時間攪拌した後、MS 4 を濾過により除去した。濾液を濃縮し、水(120mL)を添加した。混合物を、AcOEtで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣を、溶離液としてAcOEt-ヘキサン(0~15%)を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、(E)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)-2-メトキシ安息香酸メチルを白色固形物として得、その後(Z)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)-2-メトキシ安息香酸メチルを無色の油状物として生じた。

40

【0239】

((E)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)-2-メトキシ安息香酸)

(E)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)-2-メトキシ安息香酸メチル(340mg, 0.0013mol)、MeOH(20mL)、及び2N NaOH水溶液(1.5mL)の混合物を、65℃で一晩攪拌した。溶媒

50

を、減圧下で除去し、残渣を水で処理し、HClによりpH2~3に酸性とし、EtOAc(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で濃縮し、生成物を白色固形物として得た。LC-MS: 2.59分, 244.8 (M-1)。

【0240】

((Z)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)-2-メトキシ安息香酸)

(Z)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)-2-メトキシ安息香酸メチル(60.0mg, 0.000230mol)、MeOH (10mL)、及び2N NaOH水溶液(0.5mL)の混合物を、65℃で5時間攪拌した。混合物の冷却後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水で処理し、HClによりpH2~3に酸性とし、EtOAc(30mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で濃縮し、生成物をシロップとして得、これは室温で長時間静置する間に、帯黄白色固形物となり始めた。LC-MS: 2.49分, 244.8 (M-1)。

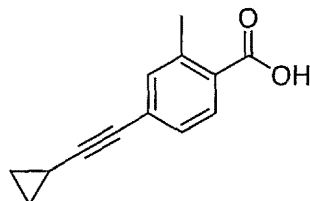
10

【0241】

(中間体23)

(4-(シクロプロピルエチニル)-2-メチル安息香酸の調製)

【化68】



20

(メチル-4-ブromo-2-メチル安息香酸塩)

4-ブromo-2-メチル安息香酸(5.0g, 23mmol)を、メタノール(30mL)中に懸濁した。この混合物へ、ジエチルエーテル中のHCl(1.0M, 30mL)の溶液を添加した。この混合物を、24時間還流し、濃縮し乾固した。残渣をEtOAcに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で濃縮し、所望の化合物(5.5g)を茶色油状物として得た。

【0242】

(4-(シクロプロピルエチニル)-2-メチル安息香酸)

4-ブromo-2-メチル安息香酸メチル(1.0g, 4.4mmol)を、トリエチルアミン(5mL)に溶解した。この混合物へ、ヨウ化銅(43mg, 5mol%)添加し、引き続き $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (157mg, 5mol%)及びエチニルシクロプロパン(1.43mL, 12mmol)を添加した。この混合物を、密封した加圧チューブ内で80℃で3時間加熱した。反応が完了した後、トリエチルアミンを蒸発させ、残渣をEtOAcに溶解し、Celite(登録商標)を通して濾過した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、その後濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、溶離液としてEtOAc-ヘキサン(0~100%勾配)を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物(630mg)を得た。生成物をMeOH 10mL及び2N LiOH 10mLに溶解し、この混合液を一晩還流した。MeOHを蒸発させ、塩基層をEtOAcで洗浄し、酸性とし、EtOAcにより再抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で濃縮し、所望の生成物をベージュ色の固形物(461mg)として得た。m/z=201 (M+1)。

40

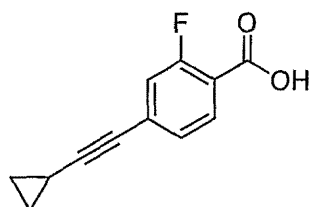
【0243】

(中間体24)

(4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロ安息香酸の調製)



## 【化 6 9】



本化合物は、シクロプロピルアセチレンをアルキンカップリングパートナーとして使用した以外は、4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル安息香酸と同じ方法で調製した。

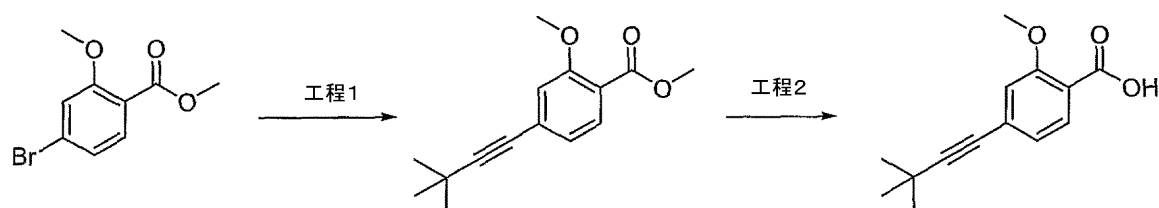
10

## 【0 2 4 4】

(中間体25)

(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メトキシ安息香酸の調製)

## 【化 7 0】



20

(2-メトキシ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸メチル)

Et<sub>3</sub>N(10mL)中の4-プロモ-2-メトキシ安息香酸メチル(1.2g, 0.0049mol)、ヨウ化銅(I)(0.093g, 0.00049mol)、3,3-ジメチル-1-ブチン(0.70mL, 0.0059mol)及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.34g, 0.00049mol)の混合物を、50mLの密封した反応容器中で、100℃で16時間加熱した。冷却後、混合物をCelite(登録商標)を通して濾過し、フィルターケーキを、酢酸エチルで繰り返し洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、残渣を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、粘性の油状物(1.10g, 91%)を得た。

30

## 【0 2 4 5】

(2-メトキシ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸)

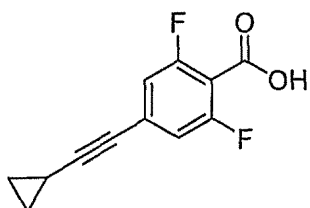
2-メトキシ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸メチル(1.10g, 0.00447mol)、MeOH(20mL)、及び2N NaOH水溶液(5mL)の混合物を、65℃で一晩攪拌した。冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を水で処理し、ヘキサンで抽出した。水層を、1N HClでpH2~3まで酸性とし、EtOAc(50mLx3)で抽出した。一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮し、生成物(870mg, 84%)を白色固形物として得た。LC-MS: 3.22分, 233.4 (M+1)。

## 【0 2 4 6】

(中間体26)

(4-(シクロプロピルエチニル)-2,6-ジフルオロ安息香酸の調製)

## 【化 7 1】



4-プロモ-2,6-ジフルオロ-安息香酸メチルエステル(200mg, 0.8mmol)を、トリエチルアミン(5mL)に溶解し、及びジクロロパラジウム(ビス)トリフェニルホスフィン(29mg, 5mol

50

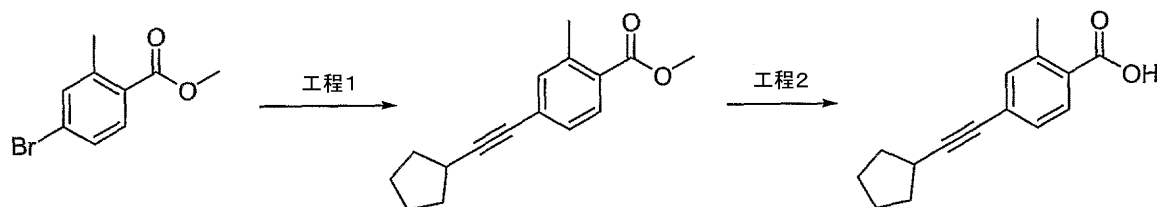
%)を添加し、引き続きヨウ化銅(8mg, 5mol%)及びシクロプロピルアセチレン(0.09mL, 0.96mmol)を添加した。混合物を、密封式チューブで1時間還流加熱した。混合物を室温に冷却し、Celite(登録商標)を通して濾過し、蒸発させた。残渣をジクロロメタン中に溶解し、0~100%EtOAc/ヘキサン勾配を用いて精製し、エステル化合物178mg(94%)を得た。 $m/z=237$  ( $M+1$ )。このエステルを、4-(シクロペンチルエチニル)-2-フルオロ安息香酸について概説した方法を用いて加水分解し、所望の酸生成物を得た。

【0247】

(中間体27)

(4-(シクロペンチルエチニル)-2-メチル安息香酸の調製)

【化72】



(4-(シクロペンチルエチニル)-2-メチル安息香酸メチル)

4-ブromo-2-メチル安息香酸メチル(1.0g, 4.4mmol)を、トリエチルアミン(5mL)に溶解した。この混合物へ、ヨウ化銅(43mg, 5mol%)、引き続き $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (157mg, 5mol%)及びエチニルシクロペンタン(0.75mL, 5.3mmol)を添加した。この混合物を、密封した加圧チューブ内で80℃で3時間加熱した。反応の完了後、トリエチルアミンを蒸発させ、残渣をEtOAcに溶解し、Celite(登録商標)を通して濾過した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、その後濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、溶離液としてEtOAc-ヘキサン(0~100%勾配)を用い、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を生じた。

【0248】

(4-(シクロペンチルエチニル)-2-メチル安息香酸)

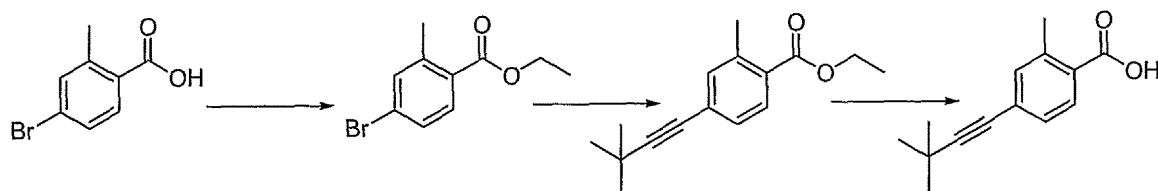
工程1から得た生成物を、MeOH 10mL及び2N LiOH 10mLに溶解し、この混合液を一晩還流した。MeOHを蒸発させ、塩基層をEtOAcで洗浄し、酸性とし、EtOAcで再抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で濃縮し、所望の生成物(461mg)をベージュ色の固形物として得た。 $m/z=243$  ( $M+1$ )。

【0249】

(中間体28)

(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル安息香酸の調製)

【化73】



(4-ブromo-2-メチル安息香酸エチル)

4-ブromo-2-メチル安息香酸(10g, 46.5mmol)を、EtOH 200mLに溶解し、5mLの濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ を添加し、この混合物を18時間還流した。反応容積を、真空において50mLへ減少し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液でpH7へ中和し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濾液を濃縮し、生成物(6.5g)を油状物として得た。

【0250】

(2-メチル-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸エチル)

10

20

30

40

50

4-ブロモ-2-メチル安息香酸エチル(6g, 0.02mol)、1-ブチン、3,3-ジメチル(4.56mL, 0.0382mol)、ヨウ化銅(I)(0.47g, 0.0025mol)及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(3.46g, 0.00493mol)を、トリエチルアミン40mLへ入れ、室温で一晩密封式チューブ内で攪拌した。反応混合物を、MeOHで希釈し、Celite(登録商標)を通して濾過した。濾液を濃縮し茶色残渣とした。残渣を、溶離液としてヘキサンを用い、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(4.8g, 42%)を茶色油状物として得た。

【0251】

(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-メチル安息香酸)

2-メチル-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸エチル(4.8g, 0.020mol)及び水酸化リチウム(2.8g, 0.058mol)を、メタノール:水の3:1混合液(80mL)の中に入れ、60℃で3.5時間加熱した。TLC及びLCMSは、生成物の形成を示した。この反応液を冷却し、容積20mLへ真空において濃縮した。混合物を氷-水浴に入れ、濃HClでpH5へ酸性とした。白色固形物を粉砕し、これを濾過し、水で完全に洗浄した。固形物を真空炉で乾燥し、生成物(4.1g, 97%)を固形物として生じた。m/z=215.1 (M-1)。

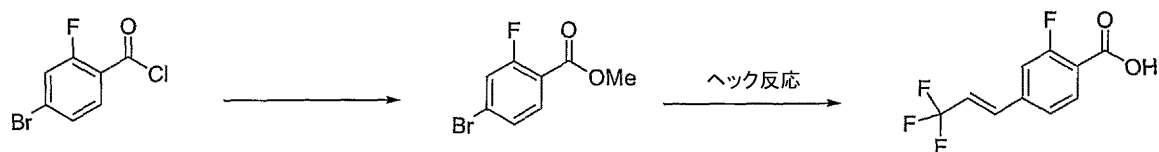
10

【0252】

(中間体29)

((E)-2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸の調製)

【化74】



20

(メチル-2-フルオロ-4-プロモ安息香酸メチル)

4-プロモ-2-フルオロベンゾイルクロリド(45.0g, 0.190mol)を、メタノール(31mL, 0.76mol)及びトリエチルアミン(53mL, 0.38mol)の溶液へ、0℃でゆっくり添加し、この混合物を室温で一晩攪拌した。MeOHを真空下で除去し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500mL)に溶解した。有機層を水で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、白色固形物を得た。

【0253】

30

((E)-2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸)

2-フルオロ-4-プロモ安息香酸メチル(5.0g, 0.021mol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(1.31g, 0.00429mol)、テトラ-*N*-ブチルアンモニウムプロミド(2.08g, 0.00644mol)、酢酸カリウム(4.2g, 0.043mol)、3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン(20g, 0.2mol)、酢酸パラジウム(0.24g, 0.0011mol)の混合物を、Parr器具内に密封し、180℃で96時間攪拌した。冷却後、反応混合物をCelite(登録商標)を通して濾過し、濾液をEtOAcと1N水性HClの間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣を、ヘキサン-EtOAc(5% AcOH)(0~60%)によるクロマトグラフィーにかけ、生成物を白色固形物として得た。LC-MS: t=2.98分, m/z=233.2 (M-1)。

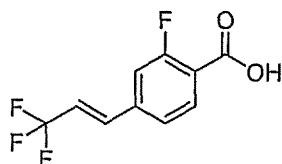
【0254】

40

(中間体30)

((E)-2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸及び(Z)-2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸の調製)

【化75】



50

## (4-プロモ-2-フルオロ安息香酸tert-ブチル)

THF(50mL)中の4-プロモ-2-フルオロ安息香酸(3.0g, 0.014mol)の0 の攪拌溶液へ、DMF(0.1mL)及び塩化オキサリル(1.5mL, 0.018mol)を添加した。この混合物を、0 で1時間攪拌し、その後室温まで温めた。溶媒を、減圧下で除去した。得られた酸クロライドを、tert-ブチルアルコール(5.0g, 0.067mol)、ピリジン(10mL)及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)の0 の混合液へ添加した。この混合液を室温で3時間攪拌し、その後50 で一晩攪拌した。混合液を、水、2N NaOH、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮した。残渣を、カラムにより精製し、無色の油状物(1.5g, 45%)を得た。

【0255】

## (2-フルオロ-4-ホルミル安息香酸tert-ブチル)

THF(70mL)中の4-プロモ-2-フルオロ安息香酸tert-ブチル(1.5g, 5.45mmol)の-100 の攪拌溶液へ、アルゴン下で、BuLi(ヘキサン中2.5M, 2.3mL, 5.75mmol)を慎重に添加した。混合物を-100 ~ -80 に1時間維持し、その後THF(5mL)中のDMF(1.0mL)を添加した。1時間後、混合物を0 に温め、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を添加することにより反応停止し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮した。残渣を、溶離液としてEtOAc/ヘキサン(0~10%)を使用し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(750mg, 61%)を白色固形物として得た。

10

【0256】

## ((E)-2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸tert-ブチル及び、(Z)-2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸tert-ブチル)

20

分子篩4 (粉末, 24g)を、THF (30mL, 30mmol)中1M TBAF溶液へ添加し、この混合液を、アルゴン大気下、室温で一晩攪拌した。混合物へ、THF(30mL)中の2-フルオロ-4-ホルミル安息香酸tert-ブチル(750mg, 0.0033mol)及び2,2,2-トリフルオロエチルジフェニルホスフィンオキシド(1.9g, 0.0067mol)の溶液を添加した。混合物を2時間攪拌した後、これを濾過した。濾液を真空下で濃縮し、水(120mL)を添加した。混合物を、AcOEtで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮した。残渣を、溶離液としてAcOEt-ヘキサン(0~15%)を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、(E)-2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸tert-ブチルを無色の油状物(620mg, 64%)として生じ、引き続き(Z)-2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸tert-ブチルを無色の油状物(80mg, 8%)として得た。

30

【0257】

## ((E)-2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)及びTFA(1.0mL)中の(E)-2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸tert-ブチル(500mg, 0.002mol)の溶液を、室温で2時間攪拌した。溶媒を、減圧下で除去し、白色固形物を得た。LC-MS: 2.99分, 233.2 (M-1)。

【0258】

## ((Z)-2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)及びTFA(0.5mL)中の(Z)-2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸tert-ブチル(35mg, 0.12mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌した。溶媒を、減圧下で除去し、白色固形物を得た。LC-MS: 2.86分, 233.2 (M-1)。

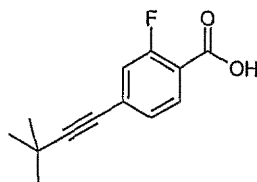
40

【0259】

## (中間体31)

## (4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ安息香酸の調製)

## 【化 7 6】



## (4-ブromo-2-フルオロ-安息香酸メチルエステル)

4-ブromo-2-フルオロ安息香酸(10g, 0.04mol)を、1,2-ジクロロエタン(60mL, 0.8mol)に懸濁し、これに塩化チオニル(10mL, 0.1mol)を添加し、引き続きDMFを滴下した。混合物を1時間還流加熱した。過剰な塩化チオニル及び1,2-ジクロロエタンを除去し、粗生成物をメタノール(50mL)で処理し、1時間還流加熱した。混合物を濃縮し乾固し、ジクロロメタンに溶解し、冷やした飽和炭酸水素ナトリウム溶液で処理した。有機層を乾燥し、その後真空下で濃縮し、標題化合物を白色固形物として得た。

## 【0260】

## (4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-安息香酸メチルエステル)

密封した反応容器中で、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.03g, 0.00145mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(9.0mL, 0.050mol)、ヨウ化銅(I)(0.353g, 0.00186mol)、及び1,4-ジオキサン(70mL)をこの順番で添加した。1-ブチン,3,3-ジメチル(6.1mL, 0.050mol)を添加し、この容器を、室温で24時間攪拌させた。混合物をCelite(登録商標)を通して濾過し、真空において濃縮した。混合物を、0~20%酢酸エチル-ヘキサン勾配を用いるクロマトグラフィーにかけた。一緒にした純粋な画分を、真空において還元し、高真空下で乾燥し、明茶色固形物を得た。

## 【0261】

## (4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2-フルオロ-安息香酸)

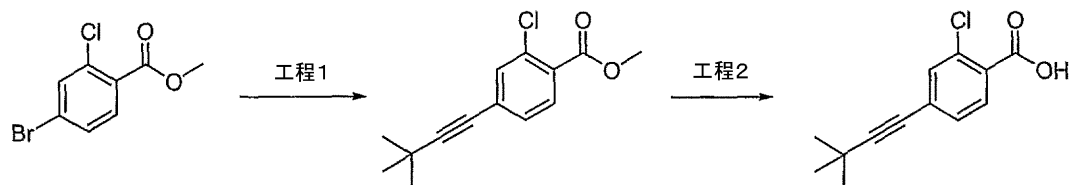
2-フルオロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸メチル(8.2g, 0.035mol)を、H<sub>2</sub>O及びメタノールの3:1混合液中で懸濁し、これに水酸化リチウム(2.5g, 0.10mol)を全て一気に添加し、この混合物を、周囲温度で一晩激しく攪拌した。その後混合物を、3/4の容積に濃縮し、1N HClでpHが丁度酸性となるまで酸性化した。白色沈殿を濾過し、水で洗浄し、80℃で数時間真空乾燥した。m/z=218.9 (M-1)。

## 【0262】

## (中間体32)

## (2-クロロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸の調製)

## 【化 7 7】



## (2-クロロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸メチル)

Et<sub>3</sub>N(5mL)及びDMF(2mL)中の4-ブromo-2-クロロ安息香酸メチル(400mg, 0.0016mol)、ヨウ化銅(I)(30mg, 0.00016mol)、3,3-ジメチル-1-ブチン(0.29mL, 0.0024mol)及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(110mg, 0.00016mol)の混合物を、50mLの密封した反応容器中、100℃で32時間加熱した。冷却後、混合物をCelite(登録商標)を通して濾過し、フィルターケーキを酢酸エチルで繰り返し洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(330mg, 82%)を明黄色油状物として得た。

## 【 0 2 6 3 】

## (2-クロロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸)

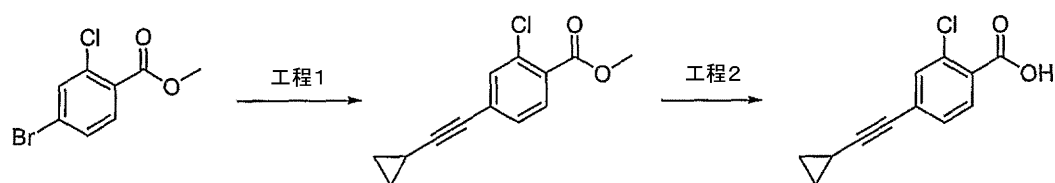
2-クロロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸メチル(330mg, 0.0013mol)、2N水性NaOH(3.0mL)、THF(5mL)、及びMeOH(5mL)の混合液を、室温で5時間攪拌した。この混合液を真空下で濃縮し、残渣を水で処理し、1N HClでpH2~3に酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空下で濃縮し、生成物(305mg, 98%)を白色固形物として得た。 $t_R=3.56$ 分, 234.9&236.9 (M-1)。

## 【 0 2 6 4 】

## (中間体33)

## (2-クロロ-4-(シクロプロピルエチニル)安息香酸の調製)

## 【 化 7 8 】



## (2-クロロ-4-(2-シクロプロピルエチニル)安息香酸メチル)

$\text{Et}_3\text{N}$ (5mL)及びDMF(3mL)中の4-ブromo-2-クロロ安息香酸メチル(450mg, 0.0018mol)、ヨウ化銅(I)(34mg, 0.00018mol)、トルエン中の70%シクロプロピルアセチレン溶液(0.26g, 0.0027mol)、及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(130mg, 0.00018mol)の混合物を、50mLの密封した反応容器内で100℃で36時間加熱した。冷却後、混合物をCelite(登録商標)を通して濾過し、フィルターケーキを酢酸エチルで繰り返し洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(320mg, 76%)を茶色油状物として得た。

## 【 0 2 6 5 】

## (2-クロロ-4-(2-シクロプロピルエチニル)安息香酸)

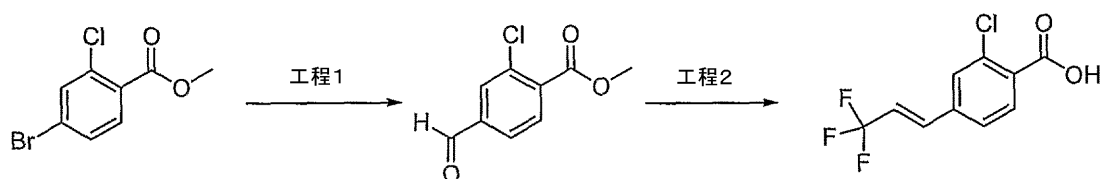
2-クロロ-4-(2-シクロプロピルエチニル)安息香酸メチル(310mg, 0.0013mol)、2N水性NaOH(3.0mL)、THF(5mL)、及びMeOH(5mL)の混合物を、室温で5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣を水で処理し、1N HClでpH2~3へ酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で濃縮して、生成物(270mg, 93%)を黄色固形物として得た。LC-MS: 3.18分, 218.9&220.9 (M-1)。

## 【 0 2 6 6 】

## (中間体34)

## ((E)-2-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸の調製)

## 【 化 7 9 】



## (2-クロロ-4-ホルミル安息香酸メチル)

COの遅い流れを、4-ブromo-2-クロロ安息香酸メチル(1.50g, 0.00601mol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(80mg, 0.0001mol)、ギ酸ナトリウム(613mg, 0.00902mol)、及び無水DMF(10mL)の懸濁液に通過させた。混合物を、110℃で2時間激しく攪拌した。冷却後、混合物を水性 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液で処理し、EtOAcで抽出した。抽出物をブライ

10

20

30

40

50

ンで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。残渣を、AcOEt-ヘキサンによりシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ、生成物を無色の油状物として得た(冷蔵庫で貯蔵時白色固形物となっていく)。

【0267】

(2-クロロ-4-((E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)安息香酸)

4 分子篩(粉末, 16g)を、THF(20mL, 20mmol)中のBAFの1M溶液へ添加し、この混合液を、アルゴン大気下で室温で一晩攪拌した。この混合液へ、THF(15mL)中の2-クロロ-4-ホルミル安息香酸メチル(210mg, 0.0010mol)及び2,2,2-トリフルオロエチルジフェニルホスフィンオキジド(600mg, 0.0021mol)の溶液を添加した。この混合物を2時間攪拌した後、分子篩を濾過により除去した。濾液を濃縮し、水(120mL)を添加した。混合物を、AcOEtで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。残渣を、AcOEt[1% HOAc]-ヘキサンによりシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ、生成物を白色固形物として得た。LC-MS:  $t=3.12$ 分,  $m/z=248.9$  &  $250.9$  (M-1)。

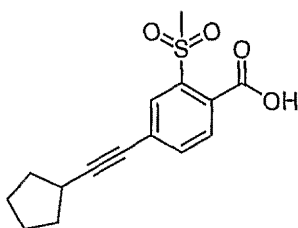
10

【0268】

(中間体35)

(4-(シクロプロピルエチニル)-2-(メチルスルホニル)安息香酸の調製)

【化80】



20

4-プロモ-2-メタンスルホン酸メチルエステル(250mg, 0.85mmol)を、トリエチルアミン(5mL)に溶解した。この混合物へ、ヨウ化銅(9.0mg, 5mol%)を添加し、引き続き $\text{PdCl}_2(\text{PPH}_3)_2$ (32mg, 5mol%)及びエチニルシクロペンタン(0.135mL, 1.0mmol)を添加した。混合物を、密封した加圧チューブにおいて80℃で3時間加熱した。反応の完了後、トリエチルアミンを真空下で除去し、残渣をEtOAcに溶解し、Celite(登録商標)を通して濾過した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥した( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。濾過及び真空下で濃縮後、残渣を、溶離液としてEtOAc-ヘキサン(0-100%勾配)を用い、シリカゲル上、カラムクロマトグラフィーにより精製し、4-(シクロプロピルエチニル)-2-(メチルスルホニル)安息香酸メチル(240mg)を得た。生成物を、MeOH 10mL及び2N LiOH 10mLに溶解し、混合物を一晩還流した。MeOHを蒸発させ、塩基層をEtOAcで洗浄し、酸性化し、EtOAcで再抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で濃縮し、生成物(165mg)をベージュ色の固形物として得た。 $m/z=293$  (M+1)。

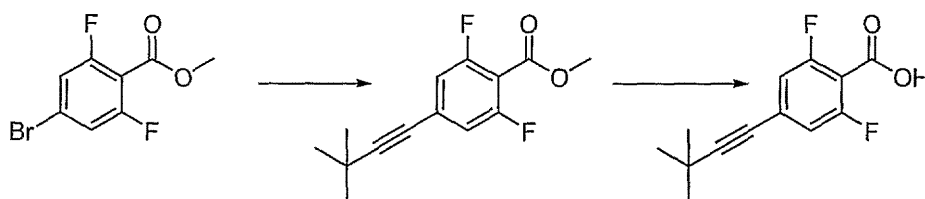
30

【0269】

(中間体36)

(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2,6-ジフルオロ安息香酸の調製)

【化81】



40

(4-プロモ-2,6-ジフルオロ安息香酸メチル)

4-プロモ-2,6-ジフルオロ安息香酸(7g, 0.03mol)、ヨウ化メチル(2.8mL, 0.045mol)及

50

び炭酸カリウム(12.22g, 0.08842mol)を、密封式チューブ中のアセトン100mLに入れ、50 で一晩加熱した。反応液を冷却し、EtOAc及び水の間で分配した。有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濾液を濃縮し油状物とした。シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる精製は、生成物(1.3g, 17%)を出発材料5gと共に得た。

【0270】

(2,6-ジフルオロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸メチル)

4-ブロモ-2,6-ジフルオロ安息香酸メチル(1.3g, 0.0052mol)、1-ブチン,3,3-ジメチル(0.96mL, 0.0080mol)、ヨウ化銅(I)(200mg, 0.001mol)及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.73g, 0.0010mol)を、トリエチルアミン50mL中に入れ、密封式チューブ内で室温で20時間攪拌した。反応液を、MeOHで希釈し、Celite(登録商標)を通して濾過した。濾液を濃縮し油状物とし、溶離液としてヘキサンを使用し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(1.0g, 80%)を黄色油状物として得た。

10

【0271】

(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-2,6-ジフルオロ安息香酸)

2,6-ジフルオロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸メチル(1.0g, 0.004mol)及び水酸化リチウム(0.57g, 0.012mol)を、メタノール:水の3:1混合液(60mL)に入れ、60 で3.5時間加熱した。反応液を冷却し、真空において濃縮し、容積20mLとした。混合物を、氷-水浴に入れ、濃HClでpH5に酸性とした。白色固形物を粉砕し、これを濾過し、水で完全に洗浄した。固形物を真空炉で乾燥し、生成物(0.79g, 84%)を固形物として生じた。m/z =237.1 (M-1)。

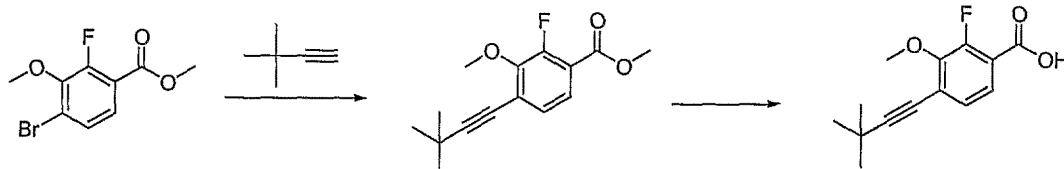
20

【0272】

(中間体37)

(4-(3,3-ジメチル-1-イニル)-2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸の調製)

【化82】



30

(2-フルオロ-3-メトキシ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸メチル)

4-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸メチル(960mg, 3.5mmol)、ヨウ化銅(I)(70mg, 0.4mmol)、及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(300mg, 0.4mmol)を、 $\text{Et}_3\text{N}$ (10mL)及びDMF(4mL)中で懸濁した。1-ブチン,3,3-ジメチル(440mg, 5.2mmol)を添加し、この混合物を密封式チューブ内で室温から100 まで60時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をEtOAcに溶解し、水、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥した。シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる精製は、生成物を明黄色油状物(760mg, 79%)として得た。

【0273】

(2-フルオロ-3-メトキシ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸)

2-フルオロ-3-メトキシ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸メチル(760mg, 2.7mmol)を、MeOH(10mL)に溶解し、NaOH(水10mL中)を添加し、50 で1時間攪拌した。溶媒を除去し、より多くの水を添加し、HClによりpH~2まで中和し、そのように形成された白色固形物を濾過し、真空炉(65 )で乾燥した。生成物は、白色固形物(760mg, 93%)として得た。

40

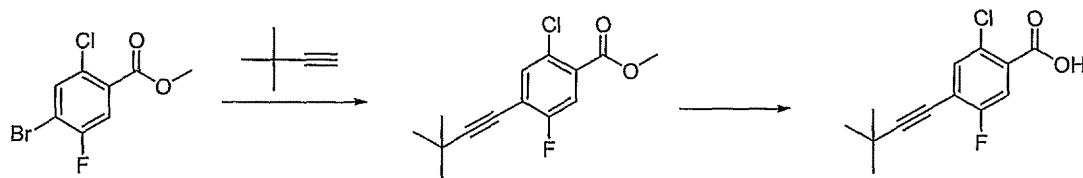
【0274】

(中間体38)

(2-クロロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-5-フルオロ安息香酸の調製)



## 【化 8 3】



(2-クロロ-5-フルオロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸メチル)

4-ブromo-2-クロロ-5-フルオロ安息香酸メチル(9.1g, 32mmol)、ヨウ化銅(I)(0.62g, 3.2mmol)及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(2.3g, 3.2mmol)を、Et<sub>3</sub>N (100mL)及びDMF(40mL)中で懸濁し、1-ブチン,3,3-ジメチル(4.1g, 48mmol)を添加し、その後この混合物を、密封式チューブ内で100℃で40時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をEtOAcに溶解し、水及びブラインで洗浄し、カラムにより精製し、生成物を明黄色油状物(6.1g, 69%)として得た。

【0275】

(2-クロロ-5-フルオロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸)

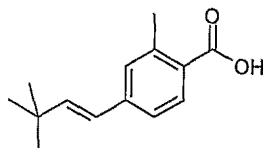
2-クロロ-5-フルオロ-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸メチル(6.1g, 22mmol)を、MeOH(30mL)に溶解し、水酸化ナトリウム(1.3g, 33mmol)(水20mL中)を添加し、60℃で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水に溶解し、HClによりpH<2まで中和し、EtOAcにより抽出し、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥した。生成物は、ベージュ色固形物(3.1g, 52%)として得た。

【0276】

(中間体39)

((E)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-エニル)-2-メチル安息香酸の調製)

【化 8 4】



(4-ブromo-2-メチル-安息香酸メチルエステル)

1,2-ジクロロエタン(60mL)中の4-ブromo-2-メチル安息香酸(10.0g, 0.0465mol)の懸濁液へ、塩化チオニル(28g, 0.23mol)を添加し、混合物を1時間還流加熱した。混合物を濃縮し乾固し、真空乾燥した。粗酸クロライドを、メタノール(100mL)に溶解し、この溶液をトリエチルアミン(4.7g, 0.046mol)で処理した。混合物を1時間還流加熱し、その後濃縮し、乾固した。粗エステルをEtOAcに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び水で連続して洗浄した。有機相を乾燥し濃縮し、標題エステルを得た。

【0277】

((E)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-エニル)-2-メチル安息香酸メチルエステル)

4-ブromo-2-メチル安息香酸メチル(10.0g, 0.0436mol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(1.31g, 0.00429mol)、炭酸セシウム(6.99g, 0.0214mol)、テトラ-*N*-ブチルアンモニウムクロリド(1.79g, 0.00644mol)、1-ブチン,3,3-ジメチル(20g, 0.2mol)、酢酸パラジウム(0.24g, 0.0011mol)の混合物を、ガラス容器内で密封し、150℃で96時間攪拌した。冷却後、反応混合物をCelite(登録商標)を通して濾過し、濾液をEtOAcと水の間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣を、ヘキサン-EtOAcでクロマトグラフィーにかけ、標題化合物を白色固形物として得た。

【0278】

((E)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-エニル)-2-メチル安息香酸)

メタノール(50mL, 1mol)及び水(150mL)の混合液中の(E)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-エニル

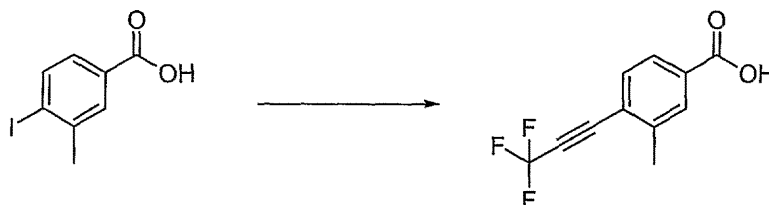
ル)-2-メチル安息香酸メチルエステル(6.5g, 0.028mol)及び水酸化リチウム(3.4g, 0.14mol)の溶液を、3時間還流加熱した。メタノールの大半を除去し、この水溶液を濃HClにより慎重に酸性とした。白色沈殿を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥した。 $m/z=217.1$  (M-1)

【0279】

(中間体40)

(3-メチル-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)安息香酸の調製)

【化85】



10

この方法は、Yonedaらにより詳述された手順(Bulletin Chemical Society Japan 1990, 63, 2124-2126)を基にしている。n-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M; 1eq)の溶液を、THF中の3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イン(1eq)の溶液へ慎重に-78℃で窒素下で添加した。混合物を-78℃で30分間攪拌し、その後THF中の $\text{ZnCl}_2$ (3eq)の溶液を、ゆっくり添加した。混合物を室温に温め、30分間攪拌し、その後 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (5mol%)を添加し、引き続き4-ヨード-3-メチル安息香酸(0.5eq)を添加した。この混合物を50℃に加熱し、15時間攪拌し、その後更に80℃で5時間加熱し、最後に100℃で一晩加熱した。室温に冷却後、この混合物を真空下で濃縮し、粗残渣とした。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を固形物として得た。 $m/z=227$  (M-1)。

20

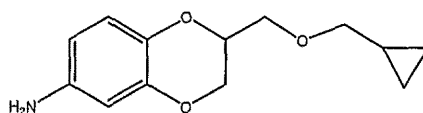
【0280】

(アミンビルディングブロックの調製)

(中間体41)

(2-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン6-アミンの調製)

【化86】



30

(2-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロ-6-ニトロベンゾ[b][1,4]ジオキシン)

(2,3-ジヒドロ-6-ニトロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メタノール(500mg, 0.002mol)及び水素化ナトリウム(0.28g, 0.0070mol)を、窒素下でフラスコ内に入れた。このフラスコを、氷浴に配置し、DMF 25mLを添加した。反応液を、0℃で10分間攪拌し、その後(クロロメチル)シクロプロパン(440  $\mu\text{L}$ , 0.0048mol)を添加した。この混合物を20分間かけて室温に温め、その後テトラ-N-ブチルアンモニウムブロミド(1.53g, 0.00475mol)をこの混合物へ添加し、反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を、EtOAcと水の間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濾液を真空下で濃縮し油状物とした。油状物を、溶離液としてEtOAc/ヘキサン(10%)を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固形物(0.33g, 50%)を得た。 $m/z=266$  (M+1)

40

【0281】

(2-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン6-アミン)

50

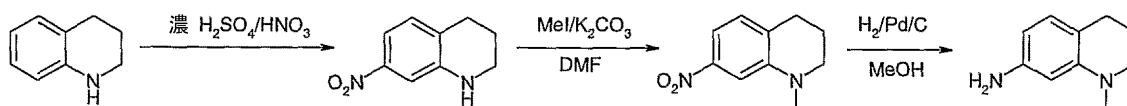
2-((シクロプロピルメトキシ)メチル)-2,3-ジヒドロ-6-ニトロベンゾ[b][1,4]ジオキシン(0.33g, 0.0012mol)を、ジオキサン20mLに溶解した。ジチオン酸ナトリウム(2.2g, 0.013mol)を、水(4mL)及びNH<sub>4</sub>OH(2mL)中に懸濁し、その後ジオキサン溶液に添加した。反応液を、室温で6時間攪拌した。混合液を濾紙を通して濾過し、濾液を真空下で濃縮し、白色固形物とした。この固形物を、10%EtOAc/ヘキサン中で懸濁し、濾過した。濾液を濃縮し、白色固形物とし、更に精製することなく次工程で使用した。標題化合物の収量は、0.29g(98%)であった。m/z=235.8 (M+1)。

【0282】

(中間体42)

(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミンの調製)

【化87】



(7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン)

濃硫酸(118mL)中の1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(6.5g, 0.049mol)の0 の溶液へ、濃硫酸(12mL)中の濃硝酸(4.9mL)溶液を、温度を<5 に維持するように、3時間かけて滴下した。その後反応混合物を、粉碎した氷上に注ぎ、固形炭酸カリウムで中和した。この混合物を、EtOAc(2x500mL)で抽出し、一緒にした有機抽出物を水で洗浄し、乾燥及び濃縮し、粗生成物を得、これを溶離液としてEtOAc/ヘキサンを使用する、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物をオレンジ色固形物として得た。

【0283】

(1-メチル-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン)

DMF(50mL)中の7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(4.5g, 25.25mmol)の溶液へ、炭酸カリウム(15g)を添加し、引き続きヨードメタン(5.54g, 39.0mmol)を添加し、この混合物を、一晚、周囲温度で激しく攪拌した。この混合物を水に注ぎ、エーテル(3x200mL)で抽出した。一緒にしたエーテル性抽出物を、ブラインで洗浄し、乾燥及び濃縮し、粗生成物を得、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物をオレンジ色液体として得た。

【0284】

(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イルアミン)

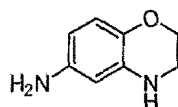
メタノール(100mL)中の1-メチル-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(4.0g, 20.81mmol)、Pd/C(10質量%; 2g)の混合物を、10PSIで2時間水素化した。触媒を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、粗生成物を得、これを更なる精製をせずにそのまま使用した。

【0285】

(中間体43)

(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミンの調製)

【化88】



(6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン)

臭化プロモアセチル(4.84g, 24mmol, CHCl<sub>3</sub> 10mL中)を、CHCl<sub>3</sub> 30mL中の2-アミノ-4-ニトロフェニル(3.08g, 20mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(TEBA, 4.56g, 20mmol)及びNaHCO<sub>3</sub>(6.72g, 80mmol)の懸濁液に、氷浴で冷却しながら滴下した。混合物を、氷浴で冷却しながら1.5時間攪拌し、その後60 で一晚攪拌した。溶媒を真空下で除

10

20

30

40

50

去し、水を残渣に添加した。固形物が沈殿し、これを濾過し、真空下で乾燥し、生成物(3.45g, 89%)をベージュ色の固形物として生じた。

【0286】

(6-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン)

Pd/C(10%)を、MeOH(20mL)中の6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(1.5g)の懸濁液に添加し、この反応混合液を、水素大気下で一晩攪拌した。この混合液を、Celite(登録商標)を通して濾過し、濾液を真空下で濃縮し、生成物(0.705g, 56%)をベージュ色の固形物として得た。

【0287】

(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミン)

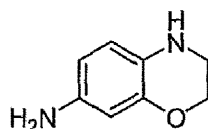
6-アミノ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(590mg, 3.6mmol)を、ボランテトラヒドロフラン錯体(9mL, 1M溶液)のTHF溶液へ添加し、この反応混合液を、2.5時間還流した。EtOH(2mL)を添加し、70℃で一晩攪拌し、その後濃HCl 1mLを添加した。この混合液を、80℃で一晩攪拌し、その後揮発物を真空下で除去し、粗残渣が残った。この残渣を、水に溶解し、NaOHをpH~10となるまで添加し、混合物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機相を、水で洗浄し、溶媒を真空下で除去した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(274mg, 51%)を無色の油状物として生じた。

【0288】

(中間体44)

(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-アミンの調製)

【化89】



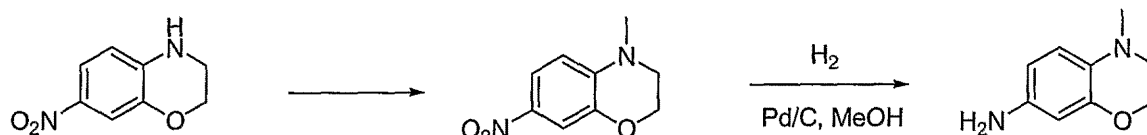
前記のものを、2-アミノ-5-ニトロフェノールを出発材料として使用した以外は、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミンと同じ手順を用いて調製した。

【0289】

(中間体45)

(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-アミンの調製)

【化90】



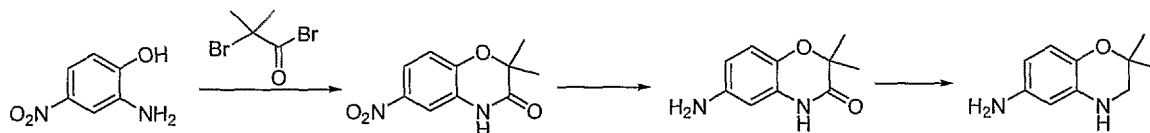
炭酸カリウム(800mg, 6mmol)及びヨウ化メチル(1.3g, 9 mmol)を、DMF(10mL)中の3,4-ジヒドロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン(540mg, 3mmol)の溶液へ添加した。この反応混合液を、室温で一晩攪拌した。水素化ナトリウム(100mg, 95%)及びヨウ化メチル(1.0g)を添加し、反応混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を水中に懸濁した。固形物が沈殿し、これを濾過し、水で洗浄した。その後明黄色固形物を、MeOH(20mL)中に懸濁し、Pd/C(10%)を添加した。この懸濁液を、水素大気下で一晩攪拌し、その後Celite(登録商標)を通して濾過し、濾液を真空下で濃縮し、生成物(470mg)を紫色油状物として得た。

【0290】

(中間体46)

(6-アミノ-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン及び2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミンの調製)

## 【化 9 1】



(2,2-ジメチル-6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン)

2-ブロモイソブチリルブロミド(10.3g, 45mmol, クロロホルム中20mL)を、クロロホルム(250mL)中の2-アミノ-4-ニトロフェノール(4.62g, 30mmol)及び炭酸水素ナトリウム(10.1g, 120mmol)の懸濁液に、窒素下で、氷浴で冷却しながら添加した。反応混合物を、0から室温で一晩攪拌し、その後溶媒を、真空下で除去した。残渣を、DMF(150mL)中で懸濁し、炭酸カリウム(5.98g, 45mmol)を添加し、その後反応混合物を80℃で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去し、水を残渣に添加した。出現した沈殿を濾過し、真空下で乾燥し、生成物(4.5g, 68%)を明茶色固形物として得た。

## 【0291】

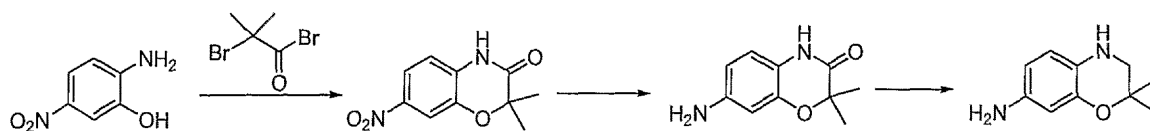
この合成の残り(ニトロ基の水素化、その後のラクタムのボラン還元)を、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミンについて説明された一般的手順を用いて行った。

## 【0292】

(中間体47)

(7-アミノ-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン及び2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-アミンの調製)

## 【化 9 2】



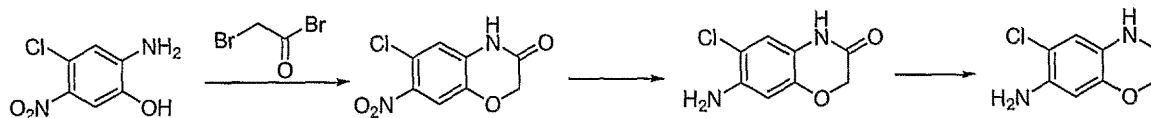
前記のものを、2-アミノ-5-ニトロフェノールを出発材料として使用した以外は、6-アミノ-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン及び2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミンと同じ手順を用いて調製した。

## 【0293】

(中間体48)

(6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-アミンの調製)

## 【化 9 3】



(6-クロロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン)

この化合物は、2-アミノ-4-クロロ-5-ニトロフェノールを出発材料として使用した以外は、先の2,2-ジメチル-6-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンに関する一般的手順を用いて調製した。

## 【0294】

(7-アミノ-6-クロロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン)

塩化スズニ水和物(30g, 0.13mol)を、DMF(100mL)中の6-クロロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(6.7g, 0.026mol)の溶液へ、氷浴で冷却しながら少しずつ添加した。この混合物を、室温に温め、その後一晩攪拌した。この反応混合物へ、EtOAc(300mL)及びMeOH(300mL)を添加し、Et<sub>3</sub>NをpH>8となるまで添加し、得られた懸濁液を、Celi

te(登録商標)を通して濾過した。溶媒を真空下で除去し、残渣を水中に懸濁し、EtOAcで抽出し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、エーテルで摩砕し、生成物(2.5g, 45%)を黄色固形物として得た。

【0295】

(6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-アミン)

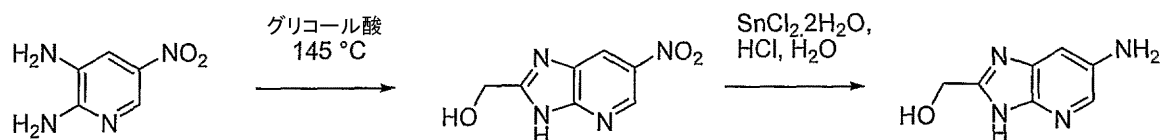
ボラン還元を、7-アミノ-6-クロロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを出発材料として使用すること以外は、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミンについて先に説明された一般的手順を用いて行った。

【0296】

(中間体49)

(6-アミノ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-メタノールの調製)

【化94】



((6-ニトロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-メタノール)

固形2,3-ジアミノ-5-ニトロピリジン(J. Med. Chem. 1997, 40, 3679-3686の方法に従い調製; 610mg, 0.0040mol)及び固形グリコール酸(750mg, 0.0099mol)を、密封式チューブ(開放した状態に保つ)中で一緒にし、145 に加熱し、約30~45分間攪拌した(固形物は互いに溶融し、液化し、その後再固化した)。室温に冷却後、この固形物を、1N HClで抽出した。水性混合物を真空下で濃縮し、粗固形物を残存させ、これを濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ 溶液を用い塩基性化した。アンモニア液を、真空下で濃縮し、粗固形物を残存させ、これをシリカ上に乾燥した状態で負荷し、カラムクロマトグラフィーにより精製し(ISCOシステムを使用する)、固形物(450mg)を生じ、これを次工程で直接使用した。

【0297】

((6-アミノ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-メタノール)

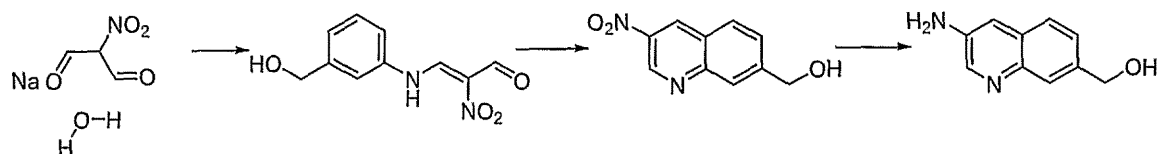
塩化スズ二水和物(1.6g, 0.0070mol)を、10%塩酸水溶液(20mL)中の(6-ニトロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-メタノール(450mg, 0.0023mol)の攪拌溶液へ、50 で一気に添加した。この混合物を50 で約2時間攪拌し、その後室温に冷却した。混合物を更に0 に冷却し、その後濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ を用い、約pH8に塩基性化した。その後水層をCelite(登録商標)を通して濾過し、スズ塩を除去し、濾液を真空下で濃縮し、粗固形物(380mg; 収量は定量的と推定された)を残存させ、これを次工程で直接使用した(アミド形成)。

【0298】

(中間体50)

((3-アミノキノリン-7-イル)メタノールの調製(J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 5591の一般的手順を用い調製))

【化95】



(3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニルアミノ]-2-ニトロアクリルアルデヒド)

3-アミノベンジルアルコール(4.97g, 0.0404mol)を、4mL濃HClに溶解した。ニトロマロンアルデヒドナトリウム水和物(Organic Syntheses Vol IV, pp 844, 1963の手順に従いムコブロン酸から調製)(4.25g, 0.0269mol)を、水35mLに溶解し、アミン溶液に添加し(

10

20

30

40

50

直ぐに黄色沈殿が形成される) - 更に水80mLを攪拌しながら添加した。10分後沈殿を濾過し、水で洗浄し、一晚風乾し、生成物(4.3g)を黄色固形物として得た。

【0299】

((3-ニトロキノリン-7-イル)メタノール)

3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニルアミノ)-2-ニトロアクリルアルデヒド(4.3g, 19.4mmol)を、HOAc 20mL中に入れた。4.8gの3-アミノベンジルアルコール(4.8g, 38.7mmol)を、濃HCl 5mLに溶解し、その後HOAc 20mLを、このHCl溶液へ添加した。この混合物を、HOAc中に3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニルアミノ)-2-ニトロアクリルアルデヒドを含む反応フラスコに加えた。この混合物を、窒素下で還流加熱し、20分後、ベンゼンチオール(0.19mL, 0.19mmol)を添加した。この混合物は、28時間還流した( $m/z=208.1$ )。冷却した後、酸を真空下で除去した。残渣を、EtOAc/MeOHに溶解し、シリカゲルカートリッジ上に負荷した。溶離液としてヘキサン/EtOAc(0~50%)、その後10%MeOH/EtOAcを使用する、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる精製は、生成物(500mg, 9%)を茶色固形物として生じた。

10

【0300】

((3-アミノキノリン-7-イル)メタノール)

(3-ニトロキノリン-7-イル)メタノール(1.2g, 0.0059mol)及びPd/C(10質量%)400mgを、無水THF 60mL中に入れた。この混合物を、水素大気(バルーン)下で一晩攪拌した。この反応液をCelite(登録商標)を通して濾過し、濾液を濃縮し油状物とした。溶離液としてMeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0~10%)を使用する、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる精製は、油状の生成物0.9gを生じた。 $m/z=216.9$  (+酢酸)。生成物は、MeOH中に懸濁し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(200mg)を添加した。この混合物を室温で4時間攪拌した。 $m/z=175.1$ 。この混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、生成物(172mg, 19%)を湿った固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOD) 8.32 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 5.40 (2H, s)。

20

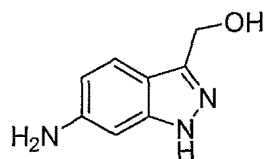
【0301】

(中間体51)

((6-アミノ-1H-インダゾール-3-イル)メタノールの調製)

【化96】

30



6-ニトロ-1H-インダゾール-3-カルボアルデヒド(500mg, 0.003mol)を、THF 50mLに溶解した。テトラヒドロアルミン酸リチウム(400mg, 0.01mol)を、3回で添加し、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。水(400μL)、15%NaOH溶液(400μL)、次に水(1.2mL)を添加し、その後結晶性の茶色-黄色沈殿を濾過した。濾液を濃縮し油状物とし、これを更に精製することなく、直接次工程で使用した。 $m/z=164.0$ 。 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH) 7.2 (1H, d), 7.05 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 4.74 (2H, s)。

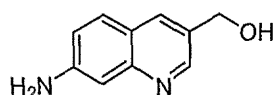
40

【0302】

(中間体52)

((7-アミノキノリン-3-イル)メタノールの調製)

【化97】



(2-ジメチルアミノメチレン-1,3-ビス(ジメチルイモニオ)プロパンビス(テトラフルオロ

50

ボレート))

還流冷却器を装着した3首フラスコへ、プロモ酢酸(25g, 0.18mol)及び塩化ホスホリル(50mL, 0.54mol)を添加した。この溶液を0 に冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(84mL, 1.1mol)を30分にわたり滴下した。得られる溶液を、110 で3時間加熱した。混合物を加熱した時、これは発熱し、CO<sub>2</sub>を発生し始めた。その後この混合物を0 に冷却し、MeOH(100mL)中の50%水性テトラフルオロホウ酸(63g, 0.36mol)の溶液を、添加用漏斗により、1時間かけてゆっくり添加した。イソプロパノール(100mL)をこの暗色の粘性溶液に添加した。固形物が沈殿し、スラリーを0 で2時間攪拌した。固形物を濾過により収集し、生成物(64g, 72%)を淡黄色固形物として得た。

【0303】

10

(3-アミノフェニルカルバミン酸ベンジル)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150mL)中のm-フェニレンジアミン(5.0g, 0.046mol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.0mL, 0.046mol)の攪拌溶液へ、0 で、クロロギ酸ベンジル(6.6mL, 0.046mol)をゆっくり添加した。この混合物を、0 で2時間攪拌し、その後室温で2時間温めた。NaHCO<sub>3</sub>水溶液を添加し、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物(8.0g, 71%)をシロップとして得た。LC-MS: 2.11分, 243.0 (M+1)。

【0304】

(3-ホルミルキノリン-7-イルカルバミン酸ベンジル)

エタノール(400mL)中の3-アミノフェニルカルバミン酸ベンジル(8.0g, 0.033mol)及び2-ジメチルアミノメチレン-1,3-ビス(ジメチルイモニオ)プロパンビス(テトラフルオロボレート)(31g, 0.087mol)のスラリーを、24時間還流加熱した。この溶液を真空下で濃縮し、残渣をTHF(200mL)及び1N HCl(200mL)中に溶解した。反応混合液を室温で一晩攪拌し、その後炭酸水素ナトリウム飽和溶液(200mL)へ注ぎ、EtOAc(2x)で抽出した。一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮し、所望の生成物(10.0g, 99%)を黄色固形物として得た。LC-MS: 2.84分, 307.1 (M+1)。

20

【0305】

(3-(ヒドロキシメチル)キノリン-7-イルカルバミン酸ベンジル)

3-ホルミルキノリン-7-イルカルバミン酸ベンジル(2.0g, 0.0065mol)、THF(50mL)、MeOH(50mL)、及び水(50mL)の攪拌混合液へ、テトラヒドロホウ酸ナトリウム(0.25g, 0.0065mol)を添加した。この混合物を、LC-MSが出発材料(SM)の非存在を示すまで、室温で攪拌した。混合物を、1N HClで酸性化し、真空下で濃縮し、その後NaHCO<sub>3</sub>水溶液及びEtOAcで処理した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させた。残渣を、分離液としてMeOH-EtOAc(0~10%)を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(1.3g, 64%)を明黄色固形物として得た。LC-MS: 1.83分, 309.2 (M+1)。

30

【0306】

((7-アミノキノリン-3-イル)メタノール)

3-(ヒドロキシメチル)キノリン-7-イルカルバミン酸ベンジル(480mg, 0.0016mol)、10%Pd-C(50mg)、及びMeOH(50mL)の混合物を、H<sub>2</sub>(1atm)下で1時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮し、生成物を黄色固形物として得た。LC-MS: 0.34分, 175.1 (M+1)。

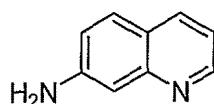
40

【0307】

(中間体53)

(キノリン-7-アミンの調製)

【化98】





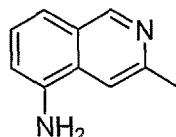
7-ニトロキノリン(0.30g, 0.0017mol ; Specs, Inc.)、10%Pd-C(50mg)、及びMeOH(20mL)の混合物を、 $H_2$ (1atm)下で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、黄色固形物(235mg, 95%)を生じた。LC-MS: 0.33分, 145.1 (M+1)。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.58 (1H, d,  $J=4.4$ , 1.6Hz), 8.00 (1H, dd,  $J=8.0$ , 1.2Hz), 7.60 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=8.0$ , 4.4Hz), 6.98 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.0Hz), 6.93 (1H, d,  $J=2.0$ Hz), 5.75 (s, 2H)。

【0308】

(中間体54)

(5-アミノ-3-メチルイソキノリンの調製)

【化99】



(5-アミノ-3-メチルイソキノリン)

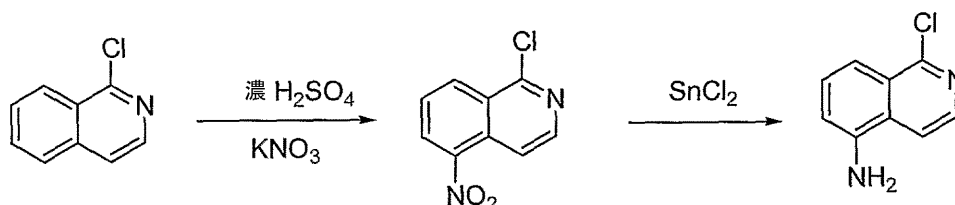
3-メチル-5-ニトロイソキノリン(1.3g, 0.0069mol - WO 2004/024710の手順に従い調製)、10%Pd-C(100mg)及びMeOH(100mL)の混合物を、水素大気(1atm)下で室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、明黄色固形物(1.1g, 100%)を生じた。LC-MS: 0.64分, 159.1 (M+1)。

【0309】

(中間体55)

(1-クロロイソキノリン-5-アミンの調製)

【化100】



(1-クロロ-5-ニトロイソキノリン)

濃 $H_2SO_4$ (35mL)中の1-クロロイソキノリン(6.0g, 0.037mol)の混合物を、濃 $H_2SO_4$ (35mL)中の発煙 $HNO_3$ (10mL)及び硝酸カリウム(4.0g, 0.040mol)の溶液により、0~5 で処理した。この混合物を0 で更に90分間攪拌し、その後氷に注いだ。沈殿を収集し、洗浄及び乾燥し、生成物を黄色固形物として得た。LC-MS: 3.68分, 209.2&211.1 (M+1)。

【0310】

(1-クロロイソキノリン-5-アミン)

1-クロロ-5-ニトロイソキノリン(450mg, 0.0022mol)、塩化スズ二水和物(2.4g, 0.011mol)、及びEtOAc(50mL)の混合物を、窒素大気下、還流しながら3時間攪拌した。冷却後、混合物を氷水へ注ぎ、水性 $Na_2CO_3$ によりpH10.0へ塩基性化した。有機相を分離し、水相をEtOAcで抽出した。一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し( $Na_2SO_4$ )、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を明黄色固形物として得た。LC-MS: 3.17分, 179.2&181.2 (M+1)。

【0311】

(中間体56)

(7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノール及び8-アミノ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-オールの調製)

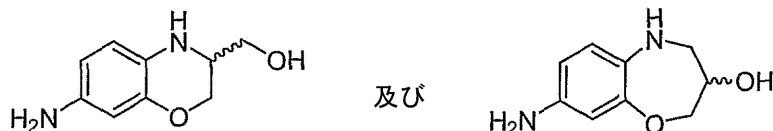
10

20

30

40

## 【化 1 0 1】



(3,4-ジヒドロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノール及び8-アミノ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-オール)

DMF(120mL)中の2-アミノ-5-ニトロフェノール(10.0g, 0.0649mol)、炭酸カリウム(13.4g, 0.0973mol)、フッ化セシウム(2.0g, 0.013mol)及び1-ブromo-2,3-エポキシプロパン(5.37mL, 0.0649mol)の混合物を、N<sub>2</sub>下、室温で一晩攪拌し、その後100℃で10時間加熱した。冷却後、溶媒を真空下で除去し、残渣を水とEtOAcの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc(5%Et<sub>3</sub>N含有)(0~40%)により、カラムで精製し、オレンジ色固形物を生じた。LC-MS: 2.30分, 211.1 (M+1)。

10

## 【0 3 1 2】

(7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノール及び8-アミノ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-オール)

(3,4-ジヒドロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノール(3.8g, 0.018mol)を、10%Pd/C上40psiで2時間水素化した。この混合物をCelite(登録商標)を通して濾過し、濾液を真空下で濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲル(EtOAc)上のカラムクロマトグラフィーによる精製は、生成物を暗茶色油状物として生じた。LC-MS: 0.36分, 181.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 6.32 (1H, d, J=9.2Hz), 6.01-5.97 (2H, m), 4.82-4.76 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.08 (1H, dd, J=10.4, 1.6Hz), 3.79 (1H, dd, J=10.4, 6.8Hz), 3.35 (2H, m), 3.17 (1H, m)。8-アミノ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-オールも、前記手順から、少量副産物として単離した。

20

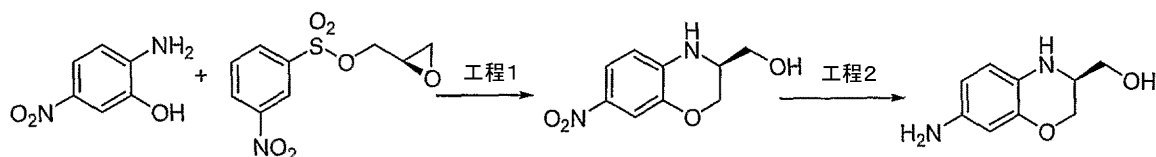
## 【0 3 1 3】

(中間体57)

((S)-(3,4-ジヒドロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノールの調製)

## 【化 1 0 2】

30



((S)-(3,4-ジヒドロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノール)

水素化ナトリウム(0.810g, 0.0202mol)を、DMF(50ml)中の2-アミノ-5-ニトロフェノール(3.0g, 0.019mol)の混合物へ0℃でゆっくり添加した。この混合物を、室温で1時間攪拌し、その後3-ニトロベンゼンスルホン酸(r)-(オキシラン-2-イル)メチル(5.0g, 0.019mol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後DMFを真空下で除去した。残渣を水とEtOAcの間で分配した。有機層を、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮し、茶色固形物(5.2g)を生じた。前述の茶色の固形物、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0g)及びDMF(200ml)の混合物を、N<sub>2</sub>下、120℃で一晩攪拌した。冷却後、溶媒を真空において除去し、残渣を水とEtOAcの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮した。残渣を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc(5%Et<sub>3</sub>Nを0~60%含有)により、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を軟質の茶色固形物として得た。LC-MS: 2.30分, 211.1 (m+1)。

40

## 【0 3 1 4】

((S)-(7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノール)

(s)-(3,4-ジヒドロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノール(340mg

50

, 0.0016mol)、10%Pd/C(50mg)及びMeOH(50ml)の混合物を、水素大気(1atm)下で3時間攪拌した。LC-MSは、反応の完了を示した。この混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、生成物を茶色シロップとして得た。LC-MS: 0.36分, 181.1 (m+1)。

【0315】

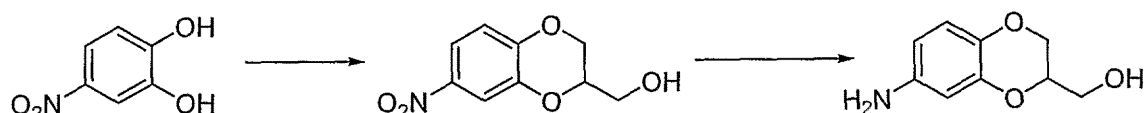
(R)-(7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノールを、3-ニトロベンゼンスルホン酸(s)-(オキシラン-2-イル)メチルを出発材料として使用した以外は、(s)-(3,4-ジヒドロ-7-ニトロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノールと同じ手順を用い調製した。

【0316】

(中間体58)

((7-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノールの調製、9see 43P-中間体19))

【化103】



((7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール)

炭酸水素ナトリウム3.0gを、DMF 90mL中に懸濁した。4-ニトロカテコール5.15gの溶液を、0 で15分間かけて滴下した。引き続き、DMF 10mL中のエピクロロヒドリン3.9gを、15分間かけて滴下した。攪拌を室温で継続し、その後80 で一晩攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出し、乾燥し(無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮し、黄色油状物を生じた。この油状物を、EtOAc-ヘキサン(0~100%勾配)を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(2.8g)を黄色固形物として得た。

【0317】

((7-アミノ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール)

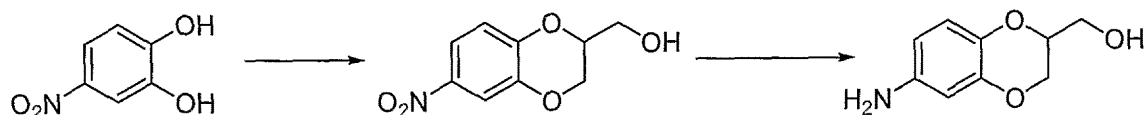
(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール(1.0g, 4.7mmol)をメタノール(30ml)に溶解し、活性炭素上に担持されたパラジウムを添加した(0.10g, 5質量%)。この混合物を、Parr振盪機上で、H<sub>2</sub>(g)大気(60psi)下で24時間振盪した。混合物をCelite(登録商標)を通して濾過し、蒸発させ、物質722mgを白色固形物(86%)として得、これをそのまま次工程で使用了。M/z=182 (m+1)。Lc: 0.82分。

【0318】

(中間体59)

((6-アミノ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノールの調製)

【化104】



((6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール)

60%水素化ナトリウム1.93gを、DMF 90mlに懸濁した。0 で、4-ニトロカテコール5.15gの溶液を15分間かけて滴下した。引き続き、DMF 10mL中のエピクロロヒドリン3.9gを、15分間かけて添加した。攪拌を室温で継続し、その後80 で一晩攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮し、黄色油状物を生じた。この油状物を、EtOAc-ヘキサン(0~100%勾配)を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(2.3g)を黄色固形物として得た。

【0319】

((6-アミノ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール)

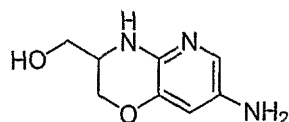
(6-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メタノール(1.0g, 4.7mmol)をメタノール(30ml)に溶解し、活性炭素上に担持されたパラジウムを添加した(0.10g, 5質量%)。この混合物を、Parr振盪機上で、 $H_2(g)$ 大気(60psi)下で24時間振盪した。混合物をCelite(登録商標)を通して濾過し、蒸発させ、物質646mgを白色固形物(77%)として得、これをそのまま次工程で使用した。 $m/z=182$  (M+1)。 LC: 0.82分。

【0320】

(中間体60)

((7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノールの調製)

【化105】



(2-アミノ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン)

250mlの密封式チューブへ、2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン(0.50g, 0.00265mol)、濃水酸化アンモニウム(5mL, 0.1mol)及びエタノール(20mL)を一緒にした。混合物を80℃で加熱し、一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を真空において還元し、残渣を酢酸エチル(50mL)に溶解し、その後等量のブライン及び水(各1x50mL)で洗浄した。有機層を乾燥し( $Na_2SO_4$ )、濾過し、真空下で濃縮し、固形物(0.312g, 69%)を残存させ、これを更に精製することなく、次工程で直接使用した。LC-MS 1.94分,  $M/Z=171.0$  (M+1)。

【0321】

(2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-ニトロピリジン)

500mLの丸底フラスコへ、2-アミノ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン(0.300g, 0.00177mol)及び固形塩酸ピリジン(8.8g, 0.076mol)を一緒にした。この固形混合物を150℃で加熱した(この時固形物は融解し、気体の発生も明らかであった)。この混合物を150℃で3時間維持し、この時点でLC-MSにより、反応は完了したように見えた。80℃へ冷却した後、混合物を氷に注ぎ、水層を酢酸エチル(3x100ml)で抽出した。一緒にした有機抽出物を、水(2x100mL)で洗浄し、乾燥し( $Na_2SO_4$ )、濾過し、真空下で濃縮し、粗残渣が残存した。残渣を、溶離液としてメタノール:塩化メチレン(0~10%勾配)を使用する、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を固形物(0.138g, 49%)として生じ、これは直接次工程で使用した。LC-MS 1.28分,  $m/z=155.9$  (M+1)。

【0322】

((7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノール)

75mLの密封式チューブへ、2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-ニトロピリジン(0.138g, 0.00089mol)、N,N-ジメチルホルムアミド(4.1mL)及び炭酸カリウム(0.39g, 0.0028mol)を一緒にした。混合物を室温で10分間攪拌し、その後1-プロモ-2,3-エポキシプロパン(0.12g, 0.0089mol)を一気に添加した。フラスコを密封し、その後110℃で加熱し、一晩攪拌した。冷却後、混合物を真空下で濃縮し、粗固形物を生じ、これをEtOAc(75mL)に溶解し、水及びブラインで洗浄し、次に乾燥し( $Na_2SO_4$ )、濾過し、真空下で濃縮し、粗残渣が残存した。残渣を、溶離液としてMeOH/ $CH_2Cl_2$ (0~10%勾配)を使用する、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、固形物(0.092g, 46%)を生じた。LC-MS 1.92分,  $M/Z=212.0$  (M+1)。  $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO) 8.8 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 5.1 (t, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.2 (m, 1H)。

【0323】

((7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノール)

500mLの丸底フラスコへ、(7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-イル)メタノール(0.320g, 0.00152mol)、炭素上に担持された10%パラジウム(0.06g, 0.0005mol)及びメタノール(50mL)を一緒にした。この器具から排気し、その後水素を導入し、混合物を一晩攪拌した(圧力1atmで)。その後混合物をCelite(登録商標)を通して濾過

10

20

30

40

50

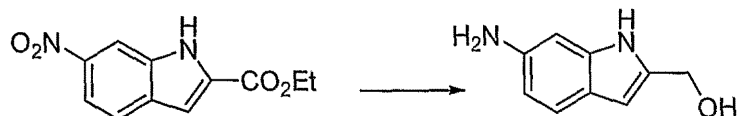
し、濾液は真空下で濃縮し、油状物(0.252g, 89%)を得、これを更に精製することなく直接次工程で使用した(0.252g, 89%)。LC-MS 0.29分, M/Z=181.9(M+1)。

【0324】

(中間体61)

((5-アミノ-1H-インドール-2-イル)メタノールの調製)

【化106】



10

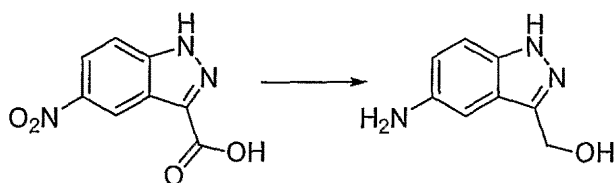
2-エトキシカルボニル-5-ニトロインドール(500mg, 0.002mol)を、THF 50mLに溶解し、テトラヒドロアルミン酸リチウム(341mg, 0.00898mol)を少量ずつ添加し、室温で一晩攪拌した。水(341  $\mu$ L)、15%NaOH溶液(341  $\mu$ L)、及び水(1.1mL)を注意深く添加し、混合物を濾過した。濾液を真空下で濃縮し、生成物(300mg, 98%)を油状物として得た。m/z=162.9。

【0325】

(中間体62)

((5-アミノ-1H-インダゾール-3-イル)メタノールの調製)

【化107】



20

5-ニトロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(500mg, 0.002mol)を、THF 50mLに溶解し、テトラヒドロアルミン酸リチウム(366mg, 0.00964mol)を少量ずつ添加し、室温で一晩攪拌した。65mg(15%)。水(366  $\mu$ L)、15%NaOH溶液(366  $\mu$ L)、及び水(1.1mL)を注意深く添加し、混合物を濾過した。濾液を真空下で濃縮し、生成物(65mg, 15%)を油状物として得た。m/z=160.0。

30

【0326】

(アミド化合物の調製)

(アミド形成)

(方法A: 自動パラレル合成法を使用するベンズアミドの代表的合成)

適当な安息香酸(2mmol)を、クロロホルム15ml中に溶解又は懸濁し、塩化チオニル20mmolで処理する。この反応混合物を、15分間還流し、溶媒を真空下で除去する。残渣を、無水クロロホルム4mlに溶解し、この溶液60  $\mu$ l(30  $\mu$ mol)を、96ウェルガラスプレートの各ウェルに添加する。その後適当なアミンを、対応するウェル添加し(60  $\mu$ mol)、引き続きn,n-ジイソプロピルエチルアミン(120  $\mu$ mol)を添加する。その後プレートを65℃で15分間加熱する。ht-12 genevac遠心排気装置を用い、溶媒を除去し、DMSO 100  $\mu$ lを各ウェルに添加し、これらの化合物を96-ウェルポリプロピレン反応プレートへ移す。これらのプレートを次にabgeneプレートシーラーを用い密封し、LC-MS精製を行う。

40

【0327】

(方法B: 自動パラレル合成法を使用するベンズアミドの代表的合成)

96-ウェルポリプロピレン反応プレートのひとつのウェルに、15  $\mu$ lの無水ピリジン中の適当な安息香酸(6.03mg, 30  $\mu$ mol)を添加した。この反応液へ、TFFH(TFFHは、フルオロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロリン酸; 12mg, 45  $\mu$ mol)、引き続きジイソプロピルエチルアミン(6.0mg, 45  $\mu$ mol)、引き続き適当なアミン(60  $\mu$ mol)

50

を添加した。反応プレートを、50℃で15分間加熱し、溶媒を蒸発させた。残渣をDMSOに溶解し、LC-MSベースの精製を用い精製した(50mmX10mm Phenomenex Geminiカラムで、10～100%アセトニトリル-水勾配を使用)。

### 【0328】

(方法C:)

酸(0.4mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-塩酸エチルカルボジイミド(0.8mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.24mmol)及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)の混合物へ、適量なアミン(0.5mmol)及びDIPEA(0.2mL)を添加した。混合物を、室温で一晩攪拌し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣を、シリカゲル上カラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を得た。

### 【0329】

(方法D:)

酸(1.0mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-塩酸エチルカルボジイミド(385mg, 2.0mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.5～1.0mmol)、DMF(2mL)及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)の混合物へ、アミン(1.2mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣を、カラムにより精製し、アミドを得た。

### 【0330】

(方法E:)

無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)及びDMF(2滴)中の酸(1.0mmol)の攪拌溶液へ0℃で、塩化オキサリル(1.5mmol)を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、その後室温で3時間温めた。溶媒を真空において除去した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中の得られた酸クロライドの溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)及びピリジン(2mL)中のアミン(1.0mmol)の溶液へ0℃で添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、その後EtOAcで希釈した。有機相を、NaHCO<sub>3</sub>水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣を、クロマトグラフィーにより精製し、アミドを生じた。

### 【0331】

(方法F:)

無水THF又はCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)及びDMF(1滴)中の酸(0.25mmol)の攪拌溶液へ0℃で、塩化オキサリル(0.40mmol)を添加した。この混合物を、0℃で1時間攪拌し、その後室温に温めた。溶媒を真空において除去した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中の得られた酸クロライドの溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)、Et<sub>3</sub>N(0.2mL)、DMAP(5mg)中のアミン(0.25mmol)の溶液へ0℃で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後EtOAc(100mL)で希釈した。有機相を、NaHCO<sub>3</sub>水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣を、クロマトグラフィーにより精製し、アミドを生じた。

### 【0332】

(方法G:)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(約3mL/mmol)及びDMF(触媒量)中の適当な酸(1eq)の冷却し(0℃)及びよく攪拌した懸濁液へ、塩化オキサリル(1.5eq)をゆっくり滴下し、この混合物を1時間激しく攪拌する。混合物を真空下で濃縮し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で再懸濁する。次に適当なアミン(0.5～1.0eq)を添加し、混合物を1～48時間攪拌し、その後後処理及び精製する。

### 【0333】

(方法H:)

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1eq)を、N,N-ジメチルホルムアミド(出発の酸0.5mmolにつき約3mL)中の2-メチル-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)安息香酸(1eq)及びN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロリン酸(1.05eq)の攪拌混合物へ室温で一気に添加した。混合物を、室温で約2時間攪拌し、その後DMF(1mL)中の適当なアミン(1eq)の溶液を、一気に添加した。この混合物を一晩攪拌し、その後H<sub>2</sub>O(30mL)及びEtOAc(30mL)へ注ぐことにより、後処理した。水層及び有機層を分配し、水層をEtOAc(2x30mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を、ブライン(1x30mL)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空下で除去し、粗残渣を残した。適当な精製

10

20

30

40

50

を使用し、所望の最終化合物を得た。

【0334】

(方法I:)

酸(1mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-塩酸エチルカルボジイミド(3mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1.5mmol)及びアミン(2mmol)の混合物を、DMF中で室温で一晩攪拌した。この混合物を、EtOAcと水の間で分配した。有機層を分離し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を真空において濃縮し残渣とし、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0335】

(方法J:)

DIPEA (0.92mmol)を、無水ピリジン(3mL)中の適当な酸(0.46mmol)、適当なアミン(0.69mmol)及びTFFH(0.69mmol)の溶液に添加し、反応混合物を60 で一晩攪拌した。揮発物を除去し、残渣を水中で懸濁し、EtOAcにより抽出し、有機相を水、ブラインにより洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィーにかけ、生成物を得た。

【0336】

(方法K:)

DIPEA(0.92mmol)を、無水ピリジン(10mL)中の適当な酸(4.0mmol)、適当なアミン(3.2mmol)及びTFFH(6.0mmol)の溶液に添加し、反応混合物を70 で一晩攪拌した。揮発物を除去し、残渣をEtOAc中に溶解し、有機相を水、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液、ブラインにより洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィーにかけ、生成物を得た。

【0337】

(方法L:)

DMF(5mL)及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中の酸(0.5mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-塩酸エチルカルボジイミド(1.0mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1.0mmol)の溶液へ、アミン(0.75mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(1.0mmol)を添加した。この混合物を、40 で一晩攪拌し、その後EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。残渣を、カラムにより精製し、アミドを得た。

【0338】

(方法M:)

アミン(1eq)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.125mmolにつき約3mL)中の酸(1eq)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-塩酸エチルカルボジイミド(1eq)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン(1eq)及びEt<sub>3</sub>N(2eq)の攪拌溶液へ一気に添加し、この混合物を、反応が完了するまで攪拌した(典型的には一晩放置)。この混合物を、より多くのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(1x20mL)で洗浄し、その後乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー又は分取薄層クロマトグラフィーにより精製した。

【0339】

(化合物54)

THF(5mL)及びDMF(1滴)中の4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-イニル)安息香酸(50mg, 0.23mmol)の攪拌溶液へ0 で、塩化オキサリル(0.10mL, 1.2mmol)を添加した。この混合物を、0 で1時間攪拌し、その後室温に温めた。溶媒を真空において除去し、得られたCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中の酸クロライドを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)、Et<sub>3</sub>N(0.2mL)、DMAP(5mg)中の(5-アミノベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メタノール(20mg, 0.11mmol)の溶液へ0 で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後EtOAc(100mL)で希釈した。有機相を、NaHCO<sub>3</sub>水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、エステルを生じた。エステルを、MeOH(10mL)に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(300mg)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その後水及びEtOAcで処理した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣を、アセトン-ヘキサン(1:1)による分取薄層クロマトグラフィーにより精製し、白色固形物(10mg)を生じた。

【0340】

(化合物69)

N-(1-アセチル-3,3-ジメチルインドリン-6-イル)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ベンズアミド(20mg)、 $\text{CH}_3\text{CN}$ (3mL)、及び5N HCl水溶液(1mL)の混合物を、80 で10時間還流した。冷却後、混合物を $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空下で濃縮した。残渣を、PLCにより精製し、明黄色固形物(10mg)を生じた。

【0341】

(化合物112)

DCM 10ml中の4-(2-シクロペンチルエチニル)安息香酸(42.6mg, 0.000199mol)、(6-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メタノール(36.2mg, 0.000200mol)、EDCI(1eq)及びDIEA(2eq)の混合物を、50 で一晩攪拌した。反応混合物を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。残渣を、NPカラム上で分離し、その後溶媒を除去した。黄褐色固形生成物を得た(53%)。

10

【0342】

(化合物116)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10ml中の4-(2-シクロペンチルエチニル)安息香酸(23mg, 0.10mmol)、EDCI(1eq)、及びDIPEA(2eq)の混合物を、室温で20分間攪拌した。この溶液へ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5ml中のメタンスルホン酸(6-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル(27mg, 0.10mmol)を添加した。その後反応混合物を、室温で一晩攪拌した。通常の後処理及びクロマトグラフィー分離後、黄色固形物を得た。

20

【0343】

(化合物117)

DCM 20ml中の4-(2-シクロペンチルエチニル)安息香酸(43mg, 0.00020mol)、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-アミン(35mg, 0.00020mol)、EDC(1.0eq)及びHOBt(1.0eq)の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィーにより分離した。明黄色固形生成物(42mg)を得た。

【0344】

(化合物197)

2-メチル-N-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ベンズアミド(50mg, 0.14mmol)、二酸化セレンウム(46mg, 0.41mmol)、及び1,4-ジオキサン(10mL)の混合物を、窒素大気下で80 で一晩攪拌した。冷却後、混合物を、Celite(登録商標)を通して濾過し、濾液を $\text{NaHCO}_3$ 水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空下で濃縮した。残渣を、THF- $\text{H}_2\text{O}$ (2:1)(10mL)中に溶解し、 $\text{NaBH}_4$ (50mg)をゆっくり添加した。この混合物を、室温で2時間攪拌し、その後1N HClで酸性化した。 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液による処理後、混合物を、EtOAcで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空下で濃縮した。残渣を、分取薄層クロマトグラフィーにより精製し、N-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-メチル-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ベンズアミド(化合物198-11mg)を明黄色固形物として、及びN-(2-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2-メチル-4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ベンズアミド(化合物197-27mg)を明黄色固形物として得た。

30

40

【0345】

(化合物225)

(E)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)-2-メチル-N-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)ベンズアミド(200mg, 0.0005mol)及び二酸化セレンウム(177mg, 0.00160mol)を、ジオキサン20mLに入れ、この反応液を、80 で一晩、窒素下で加熱した。反応液を冷却し、Celite(登録商標)を通して濾過した。濾液を、EtOAcと $\text{NaHCO}_3$ の間で分配した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空下で濃縮した。残渣を、THF/ $\text{H}_2\text{O}$ (2:1; 20mL)に溶解し、 $\text{NaBH}_4$  (200mg, 5.3mmol)を3パッチで添加した。混合物を、室温で2時間攪拌し、その後1N HClの添加により反応停止した。混合物を、飽和 $\text{NaHCO}_3$

50



の添加により塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空下で濃縮した。残渣を、溶離液としてEtOAc/ヘキサン(0~100%)を使用し、その後溶離液としてMeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0~3%)を再度使用する、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(40mg)を固形物として生じた。 $m/z$  392.6。分取HPLC(水/アセトニトリル)による更なる精製は、生成物(35mg)を白色固形物として生じた。 $m/z$ =392.6。

#### 【0346】

(化合物228)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mL)及びDMF(2滴)中の(E)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)-2-メチル安息香酸(0.20g, 0.87mmol)の攪拌溶液へ0 で、塩化オキサリル(0.11mL, 1.3mmol)を添加した。この混合物を0 で1時間攪拌し、その後室温で2時間温めた。溶媒を真空において除去した。前記酸クロライドを、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5mL)及びピリジン(10mL)中の(7-アミノキノリン-3-イル)メタノール(76mg, 0.43mmol)の溶液へ添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後真空において濃縮した。残渣を、EtOAc及び $\text{NaHCO}_3$ 水溶液で処理した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空下で濃縮した。残渣を、溶離液としてEtOAc/ヘキサン(0~50%)を使用し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、エステル[95 mg,  $m/z$ =599.2 (M+1)]を生じた。このエステルを、MeOH(5mL)に溶解し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (200mg)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その後メタノールを真空下で除去した。残渣を、水及びEtOAcで処理した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空下で濃縮した。残渣を、アセトン- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1)による分取薄層クロマトグラフィーにより精製し、白色固形物(43mg, 24%)を生じた。LC-MS: 2.29分, 387.7 (M+1)。

10

20

#### 【0347】

(化合物229)

無水DMF(2mL)中の7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-イルアミン(50mg, 0.3mmol)の攪拌溶液へ、無水DMF(3mL)中の(E)-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エニル)-2-メチル安息香酸(91.96mg, 0.4mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-塩酸エチルカルボジイミド(76.59mg, 0.4mmol)、HOBt(62.98mg, 0.46mmol)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン(2mg, 0.02mmol)及びDIPEA(139  $\mu\text{L}$ , 0.8mmol)の溶液を添加した。反応液を、室温で一晩攪拌した。反応混合液を、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(50mL)へ注ぎ、EtOAc(3x50mL)で抽出した。一緒にした有機物を、ブライン(3x50mL)で洗浄し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによる精製(60分かけてDCM中MeOH 0~5%)は、所望の生成物(39mg, 30%)を帯黄白色固形物として生じた。

30

#### 【0348】

(ライブラリーの自動パラレルLC-MS精製の一般的方法)

ライブラリーは、Shimadzu LCポンプへ連結されたPerkin Elmer API100質量分析計を用い精製した。使用したクロマトグラフィー法は、アセトニトリルの水に対する勾配10~100%を、流量6ml/分で8分間かけて行った。使用したカラムは、10x50mm YMC C18であり、化合物は、Gilson 204フラクションコレクターを用い収集した。

40

先に説明された方法並びに適当な試薬、出発材料及び当業者に公知の精製法に従い、本発明のアミド化合物は、調製されたか、又は調製することができる。

#### 【0349】

本明細書に示された合成例及び生物学的例は、本発明の例示であり、いかなる意味においても本発明の範囲を限定するものとして構成されるものではない。下記実施例において、全ての温度は摂氏である(特に記さない限り)。

本発明に従い調製される化合物は、下記表1に示している。これらの代表的化合物の合成は、先に説明した方法に従い実行され、及びこれらの化合物の活性は、その詳細が以下に説明されるカルシウム取り込みアッセイの阻害率により測定した。

#### 【0350】

(カルシウム取り込みアッセイ)

50

VR1受容体に対する化合物の機能活性は、hVR1を発現しているHEK 293細胞における細胞内カルシウムの変化を測定することにより決定した。化合物は、アゴニストが誘導したカルシウム流入を阻害するそれらの能力について試験した。二重波長レシオメトリック色素であるFura2を、Flex Station(登録商標)(Molecular Devices)を使用する、96-ウェルフォーマットでの $[Ca^{2+}]$ 相対レベルの指標として使用した。

【0351】

(細胞株及び培養条件：)

hVR1は、Invitrogenから入手したpcDNA5/T0ベクターへクローニングし、Invitrogenから入手したT-REx HEK 293細胞株へ安定して形質移入した。hVR1を発現しているHEK 293細胞は、5%PenStrep、5%Glutamax、200  $\mu$ g/mLヒグロマイシン、5  $\mu$ g/mLプラスタジン及び10%熱で失活したFBSを含有するDMEM培地の入った、PDL-コートされたプラスチック製96-ウェル黒色-壁プレート上で、集密になるまで増殖した(24時間培養)。アッセイの24時間前に、細胞を、1  $\mu$ g/mLドキシサイクリンを含有するDMEM培地へ移した。アッセイ前に、細胞に、生理食塩水(130mM NaCl、3mM KCl、1mM  $CaCl_2$ 、0.6mM  $MgCl_2$ 、10mM HEPES、10mMグルコース及び50mMショ糖 pH7.4)中の5  $\mu$ g/mL Fura-2 (Molecular Probes)を37 で40分間負荷した。その後これらの色素を吸引し、100  $\mu$ L生理食塩水と交換し、その後Flex Station(登録商標)においてアッセイを開始した。

10

【0352】

(アゴニスト濃度及び化合物希釈)

アゴニスト $EC_{50}$ を、アッセイ開始時に決定し、及び化合物 $IC_{50}$ 実験を、刺激としてその $EC_{50}$ と等しい濃度のアゴニストを使用し行った。使用したアゴニストは、カブサイシン( $EC_{50}=2.5$ nM)及びプロトン(生理食塩水+10mMクエン酸、HClでpH5.7に緩衝)であった。化合物は、濃度範囲10nM~3.3  $\mu$ Mで試験した。

20

【0353】

このアッセイは、2段階からなる：前処理相、それに続く処理相。化合物溶液50  $\mu$ Lを、細胞へ添加した(前処理)。場合によっては、前処理に続いて、生理食塩水中の被験化合物50  $\mu$ Lを、pH5.1で添加した(処理)。化合物は、以下のように試験した：前処理相に関して、生理食塩水中の被験化合物の3x濃度50  $\mu$ Lを、生理食塩水100  $\mu$ Lを含有する細胞へ添加し、最終濃度xを実現した。処理相に関して、前処理後の決定時に、被験化合物+アゴニスト溶液50  $\mu$ Lを、相対濃度で、細胞へ添加した。

30

【0354】

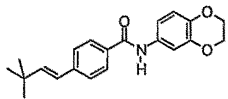
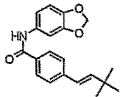
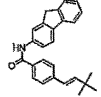
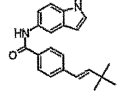
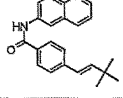
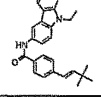
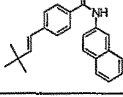
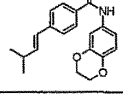
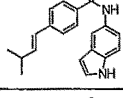
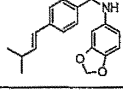
記録測定は、波長340nm及び380nmで4秒間隔で行い、蛍光比を解析した。反応は、(化合物-アゴニスト添加後のピーク蛍光比)-(処理前のベースライン蛍光比)として測定し、Molecular Devices社のSoftMaxProソフトウェアを用いて計算した。阻害率は、以下のように計算し、表1に示した：

$$\text{阻害率} = \{1 - (\text{化合物反応} - \text{対照反応}) / (\text{アゴニスト反応} - \text{対照反応})\} \times 100$$

【0355】

【表 1】

表 1 : アミド化合物

識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
1		338.29 (337.42)	A		83
2		324.33 (323.40)	A		
3			A		
4		319.08 (318.42)	A		
5		331.27 (330.43)	A		
6			A		
7			A		
8		324.31 (323.40)	A		26
9		305.29 (304.40)	A		37
10		310.30 (309.37)	A		

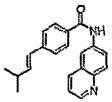
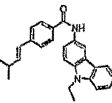
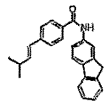
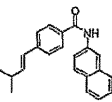
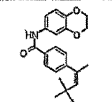
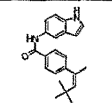
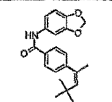
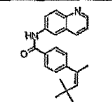
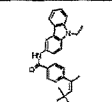
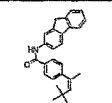
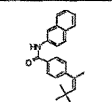
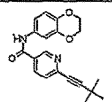
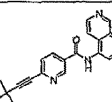
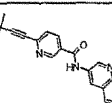
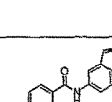
10

20

30

40

50

識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
11		317.19 (316.41)	A		34
12		383.27 (382.51)	A		
13		354.18 (353.47)	A		11
14		316.19 (315.42)	A		
15		352.28 (351.45)	A		
16		333.28 (332.45)	A		21
17		338.29 (337.42)	A		
18		345.09 (344.46)	A		12
19		411.28 (410.56)	A		14
20			A		
21		344.18 (343.47)	A		
22		337.39 (336.39)	A		106
23		330.27 (329.41)	B		98
24		330.26 (329.41)	B	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 9.14. (d, 2 H) 8.84 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.58-7.72 (m, 3H), 1.34 (s, 9H)	101
25		332.28 (331.42)	B		105

10

20

30

40

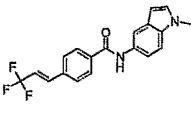
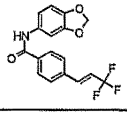
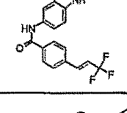
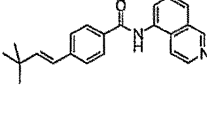
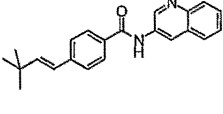
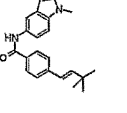
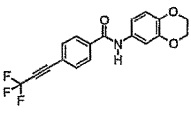
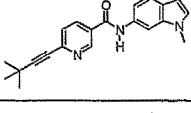
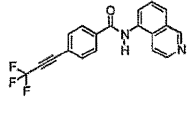
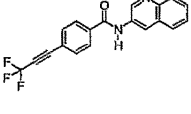
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
26		323.19 (322.37)	B		104
27		319.08 (318.38)	B		
28		322.26 (321.38)	B		102
29		318.16 (317.39)	I	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 13.0 (1H,s), 10.35 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.15 (1H,s), 7.95 (2H, d), 7.65 (1H, d), 7.55-7.48 (3H, m), 1.46 (9H,s)	
30		336.44 (335.41)	I	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.78 (2H, d), 7.61 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.05 (1H, d), 6.83 (1H, d), 4.25 (4H, m), 1.45 (9H, s)	105
31		329.30 (328.42)	I	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.8 (1H,s), 9.75 (1H, s), 8.71 (1H,d), 8.42 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.15 (2H, d), 7.95 (1H, t), 7.55 (2H, d), 1.45 (9H,s)	108
32		329.29 (328.42)	I	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.85 (1H, d), 8.71 (1H,d), 8.15 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.95 (2H, d), 7.65 (1H, t), 7.61 (1H, t), 7.55 (2H, d), 1.45 (9H,s)	101
33		331.29 (330.43)	I	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.95 (1H,s), 7.82 (2H, d), 7.5 (2H, d), 7.4 (1H, d), 7.3 (1H, d), 7.08 (1H, d), 6.48 (1H, d), 3.8 (3H, s), 1.35 (9H, s)	105
34		350.29 (349.31)	L	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.14 (1H, s), 7.97 (2H, d), 7.83 (2H, d), 7.40 - 7.39 (m, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.83 (1H, d), 4.24 - 4.21 (m, 4H).	97
35		343.09 (342.32)	L	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.61 (1H, s), 9.37 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.14 (2H, d), 8.07 (1H, d), 7.93 - 7.85 (m, 4H), 7.74 (1H, t), 7.46 (1H, dd), 7.00 - 6.94 (m, 1H).	106
36		343.10 (342.32)	J	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.78 (1H, s), 9.16 (1H, d), 8.86 (1H, d), 8.09 (2H, d), 8.00 - 7.97 (2H, m), 7.91 (2H, d), 7.70 - 7.66 (1H, m), 7.62 - 7.58 (1H, m), 7.48 - 7.43 (1H, m), 7.00 - 6.94 (1H, m).	54

10

20

30

40

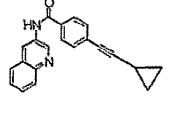
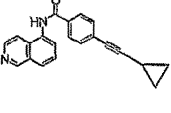
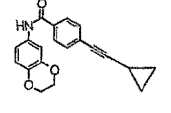
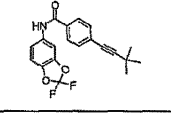
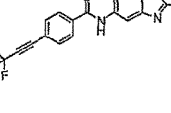
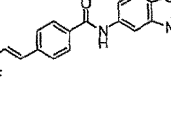
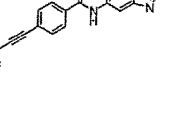
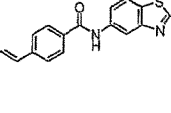
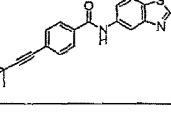
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
37		345.09 (344.34)	L	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.18 (1H, s), 8.04 - 7.95 (3H, m), 7.86 - 7.80 (2H, m), 7.48 - 7.34 (3H, m), 7.31 (1H, d), 6.98 - 6.89 (1H, m), 6.41 (1H, d), 3.79 (3H, s).	17
38		336.39 (335.29)	A		
39		332.28 (331.30)	A		
40		331.20 (330.43)	J	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.50 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.53 (1H, dd), 8.10 - 8.04 (3H, m), 7.91 (1H, dd), 7.85 (1H, dd), 7.76 - 7.70 (2H, m), 7.60 (1H, d), 6.56 (1H, d), 6.43 (1H, d), 1.14 (9H, s).	86
41		331.20 (330.43)	J	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.66 (1H, s), 9.16 (1H, d), 8.85 (1H, d), 8.03 - 7.96 (4H, m), 7.70 - 7.58 (4H, m), 6.56 (1H, d), 6.43 (1H, d), 1.14 (9H, s).	101
42		333.40 (332.45)	L	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.13 (1H, s), 8.00 - 7.94 (3H, m), 7.66 - 7.64 (1H, m), 7.56 - 7.54 (1H, m), 7.48 - 7.38 (2H, m), 7.31 (1H, dd), 6.52 (1H, d), 6.42 - 6.38 (2H, m), 3.78 (3H, s), 1.11 (9H, s).	98
43		347.90 (347.30)	化合物 1 1 2 と同じ	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 8.03 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.89 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.37 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.19 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 6.83 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 4.23 (m, 4H).	105
44		332.30 (331.42)	B		87
45		339.20 (340.31)	I	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.73 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.98-7.85 (m, 4H), 7.75 (t, 1H).	99
46		339.26 (340.31)	化合物 1 1 2 と同じ	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 9.14 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.86 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.15 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.01-7.95 (m, 4H), 7.69 (m, 1H), 7.61 (m, 1H).	

10

20

30

40

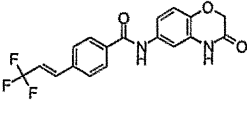
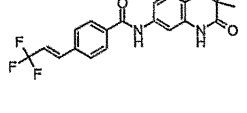
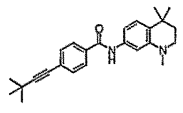
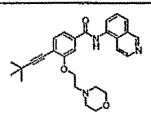
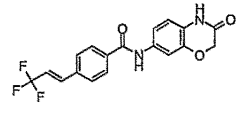
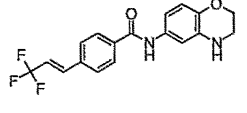
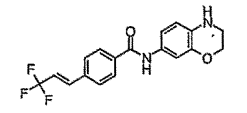
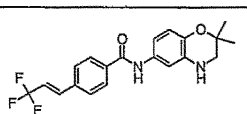
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
47		313.30 (312.37)	B	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.73 (s, 1H) 9.14 (d, 1H) 8.85 (d, 1H) 8.03-7.95 (m, 4H) 7.71-7.54 (m, 4H) 1.65-1.56 (m, 1H) 0.97-0.91 (m, 2H) 0.82-0.76 (m, 2H)	55
48		313.31 (312.37)	B	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.58 (s, 1H) 9.36 (s, 1H) 8.52 (d, 1H) 8.08-8.02 (m, 3H) 7.86 (dd, 2H) 7.73 (t, 1H) 7.56 (d, 2H) 1.65-1.57 (m, 1H) 0.97-0.91 (m, 2H) 0.83-0.76 (m, 2H)	99
49		320.30 (319.36)	B	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.10 (s, 1H) 7.88 (d, 2H) 7.48 (d, 2H) 7.37 (d, 1H) 7.19 (dd, 1H) 6.82 (d, 1H) 4.27-4.19 (m, 4H) 1.63-1.54 (m, 1H) 0.89-0.96 (m, 2H) 0.80-0.75 (m, 2H)	96
50		358.40 (357.36)	B	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.48 (s, 1H) 7.95-7.90 (m, 3H) 7.53-7.49 (m, 3H) 7.40 (d, 1H) 1.31 (s, 9H)	5
52		361.20 (360.36)	F	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.10 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.99 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.93 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.77 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz), 2.80 (s, 3H).	101
53		363.30 (362.38)	K	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.50 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.04 (3H, d), 7.98 (2H, d), 7.77 (1H, dd), 7.44 (1H, dd), 6.98 - 6.93 (1H, m), 2.80 (3H, s).	81
54		377.10 (376.36)	「アミド化合物の調製」を参照	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.10 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.05 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.93 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.78 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 6.26 (t, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 4.86 (d, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz).	76
55		379.10 (378.38)	化合物54と同じ	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO): δ 10.50 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.04 (d, 3H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.88 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.79 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz), 7.48-7.42 (m, 1H), 6.95 (dq, 1H, <i>J</i> = 16.4, 6.8 Hz), 6.26 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.86 (d, 2H, <i>J</i> = 5.6 Hz).	101
56		349.20 (348.47)	I	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.45 (1H, s), 8.43 (1H, d), 7.99-7.95 (3H, m), 7.77 (1H, dd), 7.52 (2H, m), 2.75	104

10

20

30

40

識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
				(3H, s), 1.45 (9H, s)	
57		363.30 (362.31)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.79 (1H, s), 10.27 (1H, s), 7.98 (2H, d), 7.84 (2H, d), 7.52 (1H, d), 7.45 - 7.40 (1H, m), 7.25 (1H, dd), 6.96 - 6.90 (2H, m), 4.54 (2H, s).	58
58		391.50 (390.37)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.70 (1H, s), 10.26 (1H, s), 7.98 (2H, d), 7.84 (2H, d), 7.51 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 6.96 - 6.90 (2H, m), 1.39 (6H, s).	19
59		375.00 (374.53)	I	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.77 (2H, d), 7.65 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.15 (1H, d), 7.05 (1H, s), 6.78 (1H, dd), 3.25 (2H, dd), 2.92 (3H, s), 1.75 (2H, dd), 1.33 (9H, s), 1.27 (6H, s)	83
60		458.30 (457.58)	I	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.54 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.15 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.68 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.45 (1H, d), 4.25 (2H, t), 3.58 (4H, t), 2.78 (2H, t), 2.58 (4H, m), 1.45 (9H, s)	69
61		363.30 (362.31)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.69 (1H, s), 10.24 (1H, s), 7.98 (2H, d), 7.84 (2H, d), 7.48 - 7.34 (3H, m), 6.96 - 6.85 (2H, m), 4.57 (2H, s).	10
62		349.10 (348.33)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.95 (1H, s), 7.96 (2H, d), 7.82 (2H, d), 7.42 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 6.94 - 6.88 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 6.59 (1H, d), 5.86 (1H, brs), 4.09 (2H, t), 3.27 (2H, t).	14
63		348.70 (348.33)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.94 (1H, s), 7.95 (2H, d), 7.82 (2H, d), 7.41 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 7.06 (1H, dd), 6.91 (1H, dd), 6.52 (1H, d), 5.62 (1H, s), 4.12 (2H, t), 3.32 - 3.24 (2H, m).	123
64		376.70 (376.38)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.95 (1H, s), 7.96 (2H, d), 7.82 (2H, d), 7.44 - 7.39 (1H, m), 7.13 (1H, d), 6.94 - 6.88 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.56 (1H, d), 5.96 (1H, brs), 2.98 (2H, d), 1.23 (6H, s).	10

10

20

30

40



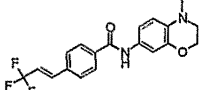
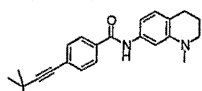
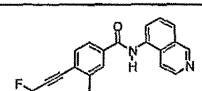
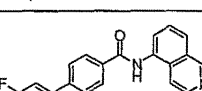
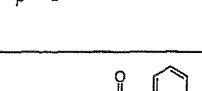
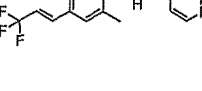

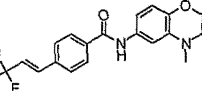
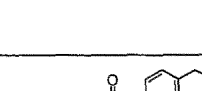
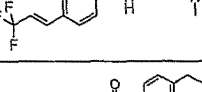
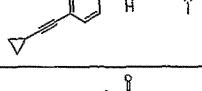
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
65		372.90 (372.47)	I	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.54 (1H, s), 9.45 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.15 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.65 (2H, m), 7.45 (1H, d), 4.22 (2H, q), 1.45 (3H, t), 1.35 (9H, s)	109
66		364.20 (363.85)	I	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.85 (1H, s), 9.4 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.15 (1H, m), 8.05 (2H, d), 7.88 (2H, m), 7.75 (1H, t), 1.8 (9H, s)	10
67			F	(d <sub>6</sub> -DMSO): δ 10.25 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.62-7.47 (m, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.26 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.73 (s, 2H), 3.54 (s, 4H), 2.65 (s, 2H), 2.44 (d, 4H, J = 4.4 Hz), 1.31 (s, 9H), 1.28 (s, 6H).	8
68		389.20 (388.51)	F	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.86 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.30 (s, 6H).	140
69		347.20 (346.48)	「アミド化合物の調製」を参照	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.04 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.21 (s, 6H).	103
70		345.10 (346.31)	化合物 112 と同じ	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 8.01 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.87 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.07 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.65 (s, 1H), 4.12 (t, 2H, J = 4.4 Hz), 3.26 (m, 2H).	185
71		391.40 (390.37)	C	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.59 (1H, s), 10.23 (1H, s), 7.97 (2H, d), 7.84 (2H, d), 7.48 (1H, d), 7.45 - 7.40 (1H, m), 7.33 (1H, dd), 6.96 - 6.84 (2H, m), 1.40 (6H, s).	10
72		377.00 (376.38)	C	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.92 (1H, s), 7.94 (2H, d), 7.82 (2H, d), 7.42 (1H, dd), 7.12 (1H, d), 7.03 (1H, dd), 6.91 (1H, dd), 6.54 (1H, d), 5.73 (1H, t), 2.91 (2H, d), 1.24 (6H, s).	124

10

20

30

40

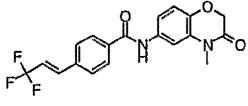
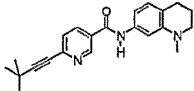
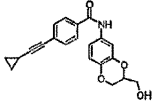
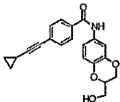
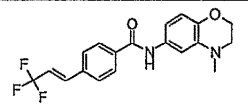
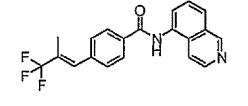
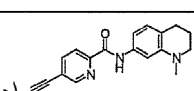
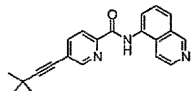
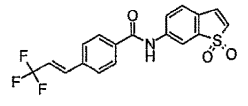
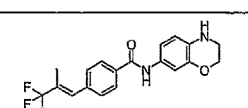
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
73		363.30 (362.35)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.01 (1H, s), 7.96 (2H, d), 7.83 (2H, d), 7.41 (1H, dd), 7.19 - 7.17 (2H, m), 6.92 (1H, dd), 6.67 (1H, dd), 4.24 (2H, t), 3.18 (2H, t), 2.80 (3H, s).	94
74		347.20 (346.48)	A		119
75		355.10 (354.33)	化合物 1 1 2 と同じ		102
76		357.20 (356.35)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 8.16-7.65 (m, 8H), 6.37 (q, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 2.07 (s, 3H).	88
77		357.20 (356.35)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 8.04 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 7.80-7.65 (m, 4H), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.88 (dq, 1H, <i>J</i> = 16.4, 6.8 Hz), 2.50 (s, 3H).	90
78		405.20 (404.39)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.31 (1H, s), 8.00 (2H, d), 7.86 (2H, d), 7.64 (1H, d), 7.46 - 7.41 (2H, m), 6.98 - 6.89 (2H, m), 3.28 (3H, s), 1.40 (6H, s).	32
79		361.30 (360.38)	A		98
80		331.30 (330.43)	A		92
81		366.00 (365.43)	B		98
82		366.00 (365.43)	B		76
83		391.30 (390.41)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.00 (1H, s), 7.98 (2H, d), 7.83 (2H, d), 7.44 - 7.40 (1H, m), 7.17 (1H, d), 7.01 (1H, dd), 6.95 - 6.89 (1H, m), 6.60 (1H, d), 2.98 (2H, s), 2.86 (3H, s), 1.26 (6H, s).	

10

20

30

40

識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
84		377.10 (376.34)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.31 (1H, s), 8.01 (2H, d), 7.86 (2H, d), 7.65 (1H, d), 7.45 - 7.41 (2H, m), 7.01 - 6.91 (2H, m), 4.64 (2H, s), 3.27 (3H, s).	45
85		348.10 (347.46)	D		34
86		350.10 (349.39)	B		83
87		350.10 (349.39)	B		98
88		363.10 (362.35)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.01 (1H, s), 7.98 (2H, d), 7.83 (2H, d), 7.44 - 7.40 (1H, m), 7.15 (1H, d), 7.01 (1H, dd), 6.95 - 6.89 (1H, m), 6.62 (1H, d), 4.22 - 4.19 (2H, m), 3.25 - 3.22 (2H, m), 2.82 (3H, s).	48
89		357.10 (356.35)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 8.15 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.07 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.92 (d, 1H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.86 (d, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.74 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.67 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.29 (s, 1H), 2.07 (s, 3H).	92
90		348.20 (347.46)	D		
91		330.31 (329.41)	B	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.99 (s, 1H) 9.37 (s, 1H) 8.75 (dd, 1H) 8.55 (d, 1H) 8.17-8.13 (m, 1H) 8.09-8.03 (m, 3H) 7.79-7.71 (m, 2H) 1.35 (s, 9H)	21
92		380.10 (379.36)	J	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.75 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.04 - 8.00 (3H, m), 7.89 (2H, d), 7.63 - 7.59 (2H, m), 7.47 - 7.42 (1H, m), 7.32 (1H, d), 6.96 (1H, dd).	71
93		363.40 (362.35)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.59 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.07 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.52 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.62 (s, 1H), 4.12 (t, 2H, <i>J</i> = 4.4 Hz),	105

10

20

30

40

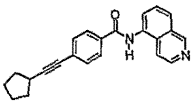
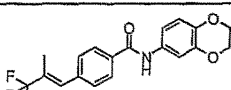
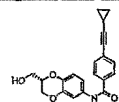
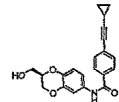
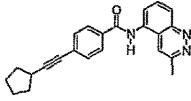
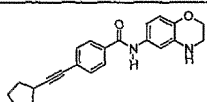
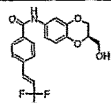
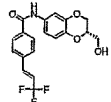
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
				3.25 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).	
94		389.20 (388.47)	I	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.55 (1H, s), 7.4 (2H, m), 7.13 (1H, d), 7.05 (1H, s), 7.03 (1H, d), 6.65 (1H, d), 4.25 (2H, m), 3.95 (2H, d), 3.71 (1H, s), 3.42 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.25 (1H, m), 0.95-0.85 (4H, m), 0.63 (2H, dd), 0.43 (2H, dd)	85
95		337.30 (336.40)	化合物 1 1 2 と同じ	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 1.34 (s, 9H); 3.26 (brs, 2H); 4.13 (brs, 2H); 5.71 (s, 1H); 6.54 (d, J=8.3Hz, 1H); 7.03 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H); 7.13 (d, J=2.4Hz, 1H); 9.17 (s, 2H); 10.23 (s, 1H).	102
96		363.40 (362.35)	D	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.71 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.15 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.07 (dd, 1H, J=8.8, 2.4 Hz), 6.52 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.32 (q, 1H, J=9.2 Hz), 5.61 (s, 1H), 4.12 (t, 2H, J=4.4 Hz), 3.26 (m, 2H), 2.30 (m, 3H).	99
97		380.00 (379.34)	B		101
98		359.30 (358.49)	化合物 1 1 2 と同じ	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 7.91 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.48 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.00 (m, 2H), 6.82 (d, 1H, J=8.4 Hz), 3.18 (t, 2H, J=5.6 Hz), 2.90 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.65 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.74-1.55 (m, 6H).	78
99		364.40 (363.34)	D	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.74 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.39 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.20 (dd, 1H, J=8.8, 2.4 Hz), 6.82 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.33 (q, 1H, J=8.8 Hz), 4.26-4.20 (m, 4H), 2.30 (m, 3H).	94
100		348.00 (347.42)	化合物 1 1 2 と同じ	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.49 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.37 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.19 (dd, 1H, J=8.8, 2.4 Hz), 6.81 (d, 1H, J=8.8 Hz), 4.26-4.19 (m,	42

10

20

30

40

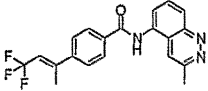
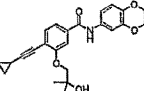
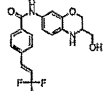
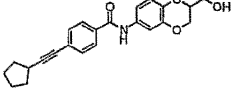
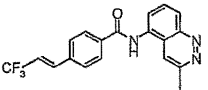
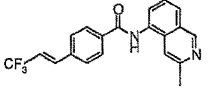
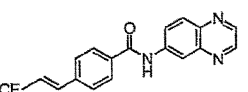
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
				4H), 2.89 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 6H).	
101		341.10 (340.43)	化合物 1 1 2 と同じ	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.57 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.07-8.04 (m, 3H), 7.89 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.73 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.92 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 6H).	94
102		364.40 (363.34)	D	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.26-4.20 (m, 4H), 2.04 (s, 3H).	91
103		349.90 (349.39)	B		92
104		350.20 (349.39)	B		91
105		356.20 (355.44)	化合物 1 1 2 と同じ	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 8.34 (dt, 1H, J = 8.0, 1.2 Hz), 8.08-8.04 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.90 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.58-7.54 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 6H).	
106		347.36 (346.43)	化合物 1 1 2 と同じ	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.78 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.86 (s, 1H), 4.08 (t, 2H, J = 4.4 Hz), 3.26 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.74-1.55 (m, 6H).	5
107		380.10 (379.34)	A		116
108		380.00 (379.34)	A		116

10

20

30

40

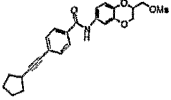
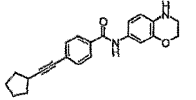
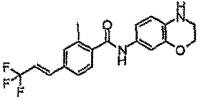
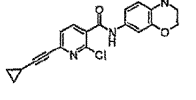
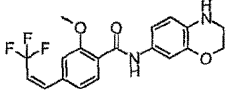
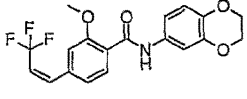
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
109		372.30 (371.37)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 8.35 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 8.14 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.07 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.91 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.80 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.37 (q, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 2.89 (s, 3H), 2.34 (m, 3H).	
110		408.40 (407.47)	I		1
111		378.70 (378.35)	B		116
112		378.00 (377.44)	「アミド化合物の調製」を参照	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.49 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.38 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.20 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.83 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.05 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.32 (dd, 1H, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz), 4.13 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 11.2, 7.6 Hz), 3.68-3.56 (m 2H), 2.89 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.77-1.54 (m, 6H).	88
113		358.30 (357.34)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 8.35 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 8.14 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.91 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 7.6 Hz), 7.90 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.50-7.44 (m, 1H), 6.97 (dq, 1H, <i>J</i> = 16.4, 7.2 Hz), 2.89 (s, 3H).	9
114		357.20 (356.35)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.51 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.01 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.90 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.85 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.63 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.50-7.44 (m, 1H), 6.97 (dq, 1H, <i>J</i> = 16.4, 7.2 Hz), 2.62 (s, 3H).	90
115		344.30 (343.31)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.80 (s, 1H), 8.91 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 8.85 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 8.70 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.20 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 8.08 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.90 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.49-7.43 (m,	90

10

20

30

40

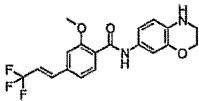
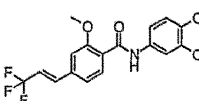
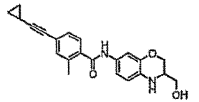
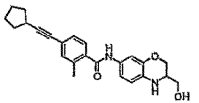
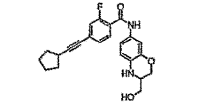
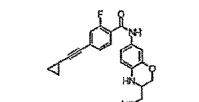
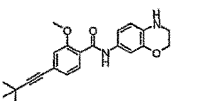
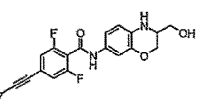
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	$^1\text{H}$ NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 $\mu\text{M}$
				1H), 6.97 (dq, 1H, $J=16.4, 7.2$ Hz).	
116		456.20 (455.53)	「アミド 化合物の 調製」 を参照	( $d_6$ -DMSO) $\delta$ 10.16 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.50 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.24 (dd, 1H, $J=8.8, 2.4$ Hz), 6.91 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 4.55-4.35 (m, 4H), 4.07 (dd, 1H, $J=11.6, 6.8$ Hz), 3.26 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.73-1.52 (m, 6H).	10
117		347.10 (346.43)	「アミド 化合物の 調製」 を参照		98
118		363.40 (362.35)	D	( $d_6$ -DMSO) $\delta$ 9.93 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.01 (dd, 1H, $J=8.8, 2.4$ Hz), 6.82 (dq, 1H, $J=16.4, 7.2$ Hz), 6.50 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 5.59 (s, 1H), 4.11 (t, 2H, $J=4.4$ Hz), 3.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).	103
119		354.20 (353.81)	I	( $d_6$ -DMSO) $\delta$ 10.25 (1H, s), 7.9 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.15 (1H, s), 6.95 (1H, d), 6.55 (1H, d), 5.78 (1H, s), 4.25 (2H, m), 3.35 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.05 (2H, m), 0.95 (2H, m)	30
120		379.20 (378.35)	D	( $d_6$ -DMSO) $\delta$ 9.77 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J=12.8$ Hz), 7.15 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.01 (dd, 1H, $J=8.4, 2.4$ Hz), 6.50 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.18 (dq, 1H, $J=12.8, 9.6$ Hz), 5.59 (s, 1H), 4.11 (t, 2H, $J=4.4$ Hz), 3.91 (s, 3H), 3.25 (m, 2H).	19
121		380.20 (379.34)	D	( $d_6$ -DMSO) $\delta$ 9.78 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J=12.4$ Hz), 7.15 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.80 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 6.19 (dq, 1H, $J=12.4, 9.2$ Hz), 4.22 (m, 4H), 3.88 (s, 3H).	19

10

20

30

40

識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
122		379.20 (378.35)	F	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.76 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.00 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.94 (dq, 1H, J = 16.4, 7.2 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.59 (s, 1H), 4.11 (t, 2H, J = 4.4 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.25 (m, 2H).	19
123		380.10 (379.34)	F	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.12 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.95 (dq, 1H, J = 16.4, 7.2 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.22 (m, 4H), 3.93 (s, 3H).	19
124		363.0 (362.43)	B		112
125		391.0 (390.49)	B		112
126		395.30 (394.45)	B		96
127		367.30 (366.40)	B	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.00 (s, 1H) 7.55 (t 1H) 7.32 (dd, 1H) 7.27(dd, 1H) 7.09 (d, 1H) 6.99 (dd, 1H) 6.54 (d, 1 H) 5.7 (s, 1H) 4.87 (t, 1H) 4.11 (dd 1H) 3.92 (dd 1H) 3.45-3.27 (m, 3H) 1.63-1.54 (m, 1H) 0.96-0.896 (m, 2H) 0.81-0.75 (m, 2H)	100
128		365.50 (364.45)	D	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.71 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.99 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.59 (s, 1H), 4.11 (t, 2H, J = 4.4 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).	12
129		385.40 (384.39)	D	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.95 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.73 (s, 1H), 4.86 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 4.11 (dd, 1H, J = 10.4, 2.0 Hz), 3.92 (dd, 1H, J = 10.4, 6.0	104

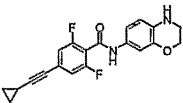
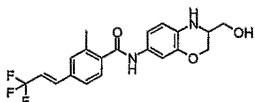
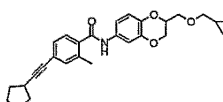
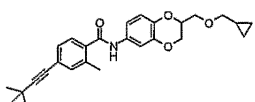
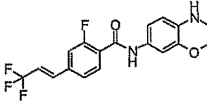
10

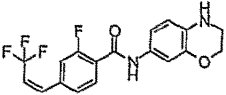
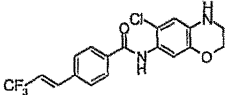
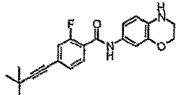
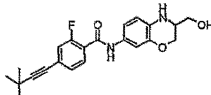
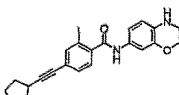
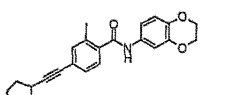
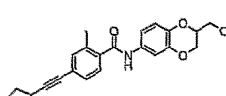
20

30

40



識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
				Hz), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H).	
130		355.20 (354.36)	D	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.95 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.51 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.67 (s, 1H), 4.11 (t, 2H, J = 4.4 Hz), 3.25 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H).	104
131		393.50 (392.38)	D	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.34 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.83 (dq, 1H, J = 16.4, 7.2 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.64 (s, 1H), 4.86 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 4.11 (dd, 1H, J = 10.4, 2.0 Hz), 3.92 (dd, 1H, J = 10.4, 5.6 Hz), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).	104
132		446.50 (445.56)	I	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.25 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.15 (1H, d), 6.85 (1H, d), 4.25 (2H, m), 4.05 (1H, m), 3.65 (2H, m), 3.55 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.1-1.95 (2H, m), 1.85-1.5 (6H, m), 1.5 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.25 (2H, m).	30
133		434.30 (433.55)	I	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.25 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.15 (1H, d), 6.85 (1H, d), 4.25 (2H, m), 4.05 (1H, m), 3.65 (2H, m), 3.55 (2H, m), 2.45 (3H, s), 1.85 (9H, s), 1.5 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.25 (2H, m).	40
134		367.80 (366.32)	D	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.00 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.96 (m, 1H), 6.51 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.63 (s, 1H), 4.11 (t, 2H, J = 4.4 Hz), 3.25 (m, 2H).	108

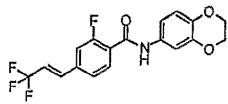
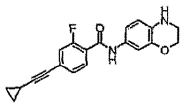
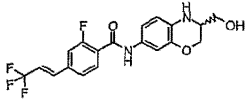
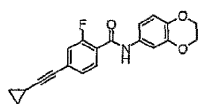
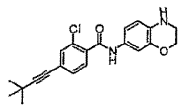
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
135		367.20 (366.32)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 7.67 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25 (d, 1H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 7.10 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.01 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.51 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.25 (dq, 1H, <i>J</i> = 12.4, 9.2 Hz), 5.63 (s, 1H), 4.10 (t, 2H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 3.25 (m, 2H).	29
136		382.90 (382.77)	K	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.80 (1H, s), 7.99 (2H, d), 7.82 (2H, d), 7.42 (1H, dd), 6.92 (1H, dd), 6.78 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.09 (1H, brs), 4.13 (2H, t), 3.28 (2H, t).	50
137		352.70 (352.41)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.98 (1H, s), 7.57 (1H, t), 7.32 - 7.25 (2H, m), 7.08 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 6.51 (1H, d), 5.62 (1H, brs), 4.11 (2H, t), 3.24 (2H, t), 1.30 (9H, s).	103
138		382.70 (382.44)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.99 (1H, s), 7.57 (1H, t), 7.32 - 7.25 (2H, m), 7.09 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 6.54 (1H, d), 5.69 (1H, brs), 4.86 (1H, t), 4.12 (1H, dd), 3.91 (1H, dd), 3.43 - 3.28 (3H, m), 1.30 (9H, s).	107
139		360.90 (360.46)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.88 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.25 - 7.23 (1H, m), 7.09 (1H, d), 7.00 (1H, dd), 6.49 (1H, d), 5.57 (1H, brs), 4.10 (2H, t), 3.26 - 3.23 (2H, m), 2.89 - 2.73 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.99 - 1.97 (2H, m), 1.73 - 1.70 (2H, m), 1.63 - 1.56 (4H, m).	95
140		361.90 (361.44)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.12 (1H, s), 7.38 - 7.25 (4H, m), 7.12 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 4.23 - 4.20 (4H, m), 2.89 - 2.85 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.02 - 1.95 (2H, m), 1.73 - 1.68 (2H, m), 1.65 - 1.55 (4H, m).	33
141		392.00 (391.47)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.12 (1H, s), 7.38 - 7.35 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 6.83 - 6.81 (1H, m), 5.06 - 5.03 (1H, m), 4.31 (1H, dd), 4.12 - 4.10 (1H, m), 4.01 - 3.96 (1H, m), 3.66 - 3.58 (2H, m), 2.89 - 2.85 (1H, m),	87

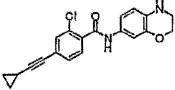
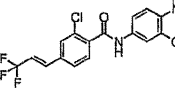
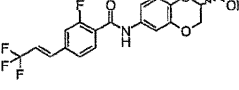
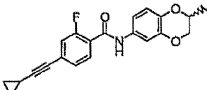
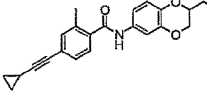
10

20

30

40

識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
				2.33 (3H, s), 2.02 - 1.95 (2H, m), 1.73 - 1.67 (2H, m), 1.65 - 1.55 (4H, m).	
142		368.10 (367.30)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, <i>J</i> = 10.4 Hz), 7.69 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.63 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, <i>J</i> = 2.8 Hz), 7.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz), 6.98 (dq, 1H, <i>J</i> = 16.4, 7.2 Hz), 6.82 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 4.23 (m, 4H).	70
143		337.80 (336.37)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 7.55 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.31 (dd, 1H, <i>J</i> = 11.2, 1.6 Hz), 7.26 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.08 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.50 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.62 (s, 1H), 4.11 (t, 2H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 3.25 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H).	100
144		397.20 (396.34)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 7.66 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.61 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.01 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.97 (m, 1H), 6.55 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.69 (s, 1H), 4.86 (t, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 4.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz), 3.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.4, 5.6 Hz), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.30 (m, 1H).	105
145		338.40 (337.35)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 7.58 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.34 (dd, 1H, <i>J</i> = 11.2, 1.6 Hz), 7.31 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.28 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.10 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 6.81 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 4.22 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.80-0.76 (m, 2H).	41
146		369.20 (368.87)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.47 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.38 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.08 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.98 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.50 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.62 (s, 1H), 4.11 (t, 2H, <i>J</i> = 4.4 Hz),	93

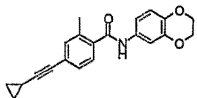
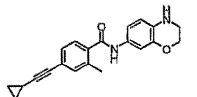
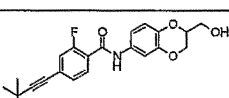
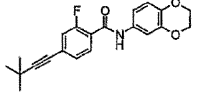
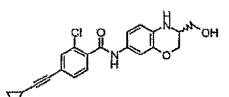
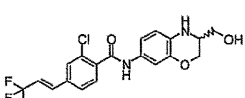
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
				3.25 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).	
147		352.80 (352.82)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.46 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.38 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.07 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.98 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.50 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.61 (s, 1H), 4.10 (t, 2H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 3.25 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H).	88
148		382.90 (382.77)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 7.75 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 7.58 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.09 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 6.96 (m, 1H), 6.51 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 5.62 (s, 1H), 4.11 (t, 2H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 3.25 (m, 2H).	104
149		398.20 (397.33)	F	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 7.69 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.63 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.42 (m, 1H), 7.34 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.98 (dq, 1H, <i>J</i> = 16.4, 7.2 Hz), 6.84 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.06 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.32 (dd, 1H, <i>J</i> = 11.6, 2.0 Hz), 4.13 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H, <i>J</i> = 11.6, 8.0 Hz), 3.68-3.56 (m, 2H).	71
150		368.20 (367.38)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 7.58 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.83 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.05 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.32 (dd, 1H, <i>J</i> = 11.2, 2.0 Hz), 4.13 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 11.2, 7.6 Hz), 3.68-3.56 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H).	75
151		363.90 (363.42)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.12 (1H, s), 7.37 - 7.34 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 6.81 (1H, d), 5.06 - 5.03 (1H, m),	108

10

20

30

40

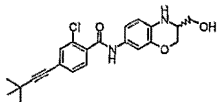
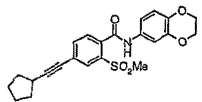
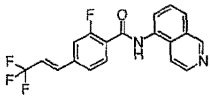
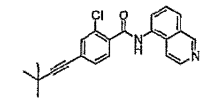
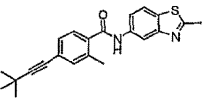
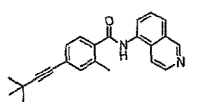
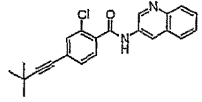
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
				4.31 (1H, dd), 4.14 - 4.10 (1H, m), 4.01 - 3.96 (1H, m), 3.66 - 3.57 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.58 - 1.54 (1H, m), 0.92 - 0.88 (2H, m), 0.76 - 0.72 (2H, m).	
152		334.00 (333.39)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.11 (1H, s), 7.37 - 7.33 (2H, m), 7.29 - 7.24 (2H, m), 7.12 (1H, dd), 6.80 (1H, d), 4.23 - 4.20 (4H, m), 2.32 (3H, s), 1.58 - 1.54 (1H, m), 0.92 - 0.88 (2H, m), 0.76 - 0.72 (2H, m).	73
153		332.80 (332.41)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.88 (1H, s), 7.33 (1H, d), 7.27 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.00 (1H, dd), 6.49 (1H, d), 5.57 (1H, brs), 4.10 (2H, t), 3.29 - 3.23 (2H, m), 2.33 (3H, s), 1.57 - 1.53 (1H, m), 0.92 - 0.87 (2H, m), 0.76 - 0.72 (2H, m).	104
154		383.70 (383.42)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.23 (1H, s), 7.59 (1H, t), 7.34 - 7.27 (3H, m), 7.12 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 5.05 (1H, t), 4.32 (1H, dd), 4.13 - 4.11 (1H, m), 4.02 - 3.97 (1H, m), 3.64 - 3.58 (2H, m), 1.30 (9H, s).	95
155		353.70 (353.40)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.22 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.34 - 7.27 (3H, m), 7.11 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 4.24 - 4.20 (4H, m), 1.30 (9H, s).	95
156		383.10 (382.85)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.46 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.08 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.98 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.54 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.67 (s, 1H), 4.86 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.11 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.8, 2.4 Hz), 3.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.8, 5.6 Hz), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H).	102
157		413.30 (412.80)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 7.75 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.58 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.40 (m, 1H), 7.10 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.00 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz),	107

10

20

30

40

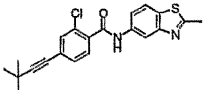
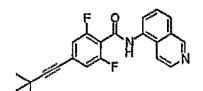
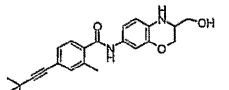
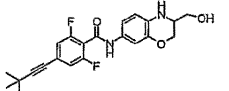
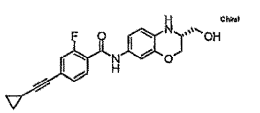
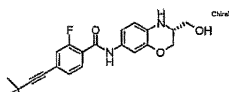
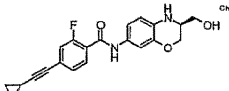
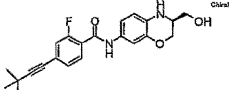
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
				6.97 (m 1H), 6.54 (d, 1H, $J$ = 8.8 Hz), 5.68 (s, 1H), 4.86 (t, 1H, $J$ = 5.6 Hz), 4.11 (dd, 1H, $J$ = 10.8, 2.4 Hz), 3.92 (dd, 1H, $J$ = 10.8, 5.6 Hz), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.30 (m, 1H).	
158		399.00 (398.89)	F	( $d_6$ -DMSO) $\delta$ 10.09 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, $J$ = 1.6 Hz), 7.47 (d, 1H, $J$ = 8.0 Hz), 7.38 (dd, 1H, $J$ = 8.0, 1.6 Hz), 7.09 (d, 1H, $J$ = 2.4 Hz), 6.99 (dd, 1H, $J$ = 8.4, 2.4 Hz), 6.54 (d, 1H, $J$ = 8.4 Hz), 5.68 (s, 1H), 4.86 (t, 1H, $J$ = 5.6 Hz), 4.12 (dd, 1H, $J$ = 10.8, 2.0 Hz), 3.92 (dd, 1H, $J$ = 10.8, 5.6 Hz), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).	107
159		426.30 (425.51)	I	( $d_6$ -DMSO) $\delta$ 10.5 (1H,s), 7.9 (1H,s), 7.85 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.25 (1H,s), 7.15 (1H,d), 6.85 (1H,d), 4.25 (4H, m), 3.95 (3H, s), 2.85 (1H, m), 2.2-1.95 (2H, m), 1.85-1.5 (6H, m)	20
160		361.10 (360.31)	E	( $d_6$ -DMSO) $\delta$ 10.61 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J$ = 6.0 Hz), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, $J$ = 5.6 Hz), 7.90-7.81 (m, 2H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.01 (m, 1H).	96
161		363.10 (362.86)	J	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.30 (1H, s), 8.60 (1H, dd), 8.52 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.88 (2H, d), 7.75 (1H, d), 7.68 (1H, t), 7.54 (1H, s), 7.43 (1H, d), 1.32 (9H, s).	95
162		363.20 (362.50)	I		89
163		343.10 (342.44)	I	( $d_6$ -DMSO) $\delta$ 10.5 (1H,s), 9.4 (1H, s), 8.6 (1H,d), 8.15 (2H,m), 7.85 (1H,d), 7.75 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.55(2H, m), 2.45 (3H,s), 1.8 (9H,s)	98
164		362.90 (362.86)	J	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.91 (1H, dd), 8.83 (1H, dd), 8.30 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.69 - 7.65 (1H, m), 7.59 - 7.51 (1H, m), 7.42 (1H, dd), 7.41 (1H, dd), 1.30 (9H, s).	105

10

20

30

40

識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
165		383.20 (382.92)	J	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.18 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.81 - 7.72 (3H, m), 7.48 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 2.84 (3H, s), 1.31 (9H, s).	107
166		365.10 (364.40)	I	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 11.0 (1H,s), 9.4 (1H, s), 8.6 (1H,d), 8.15 (2H,m), 7.85 (1H,d), 7.75 (1H, t), 7.55(2H, m), 1.8 (9H,s)	99
167		379.10 (378.48)	I	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.8 (1H,s), 7.45-7.25 (3H, m), 7.15 (1H,s), 6.98 (1H,d), 6.52 (1H,d), 5.75 (1H, s), 4.80 (1H, t), 4.2 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.65 (2H, m), 2.45 (3H, s), 1.9 (9H,s)	107
168		400.90 (400.43)	I	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.4 (1H,s), 7.25 (2H, d), 7.15 (1H,s), 6.91 (1H,d), 6.52 (1H,d), 5.75 (1H, s), 4.80 (1H, t), 4.2 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.65 (2H, m), 1.9 (9H,s)	104
169		367.10 (366.40)	D	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.00 (s, 1H) 7.55 (t 1H) 7.32 (dd, 1H) 7.27(dd, 1H) 7.09 (d, 1H) 6.99 (dd, 1H) 6.54 (d, 1 H) 5.7 (s, 1H) 4.87 (t, 1H) 4.11 (dd 1H) 3.92 (dd 1H) 3.45-3.27 (m, 3H) 1.63-1.54 (m, 1H) 0.96- 0.896 (m, 2H) 0.81-0.75 (m, 2H)	112
170		383.20 (382.44)	D	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.99 (1H, s), 7.57 (1H, t), 7.32 - 7.25 (2H, m), 7.09 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 6.54 (1H, d), 5.69 (1H, brs), 4.86 (1H, t), 4.12 (1H, dd), 3.91 (1H, dd), 3.43 - 3.28 (3H, m), 1.30 (9H, s).	108
171		367.30 (366.40)	D	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.00 (s, 1H) 7.55 (t 1H) 7.32 (dd, 1H) 7.27(dd, 1H) 7.09 (d, 1H) 6.99 (dd, 1H) 6.54 (d, 1 H) 5.7 (s, 1H) 4.87 (t, 1H) 4.11 (dd 1H) 3.92 (dd 1H) 3.45-3.27 (m, 3H) 1.63-1.54 (m, 1H) 0.96- 0.896 (m, 2H) 0.81-0.75 (m, 2H)	112
172		383.20 (382.44)	D	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.99 (1H, s), 7.57 (1H, t), 7.32 - 7.25 (2H, m), 7.09 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 6.54 (1H, d), 5.69 (1H, brs), 4.86 (1H, t), 4.12 (1H, dd), 3.91 (1H, dd), 3.43 - 3.28 (3H, m), 1.30 (9H, s).	109

10

20

30

40

識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
173		367.20 (366.46)	A		109
174		347.20 (346.41)	A		97
175		347.30 (346.41)	A		95
176		376.70 (376.43)	J	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.30 (1H, s), 8.91 - 8.86 (1H, m), 8.63 (1H, d), 8.49 (1H, d), 7.88 - 7.83 (2H, m), 7.74 - 7.66 (2H, m), 7.32 - 7.26 (1H, m), 4.09 (3H, s), 1.38 (9H, s).	89
177		380.90 (380.37)	F	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.01 (dq, 1H, J = 16.4, 7.2 Hz), 2.80 (s, 3H).	85
178		361.20 (360.31)	E	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 9.04 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.85 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.99 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.83 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.61 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.03 (dq, 1H, J = 16.4, 7.2 Hz).	9
179		365.10 (364.40)	I	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 11.5 (1H,s), 9.1 (1H, s), 8.8 (1H,s), 7.9 (2H,d), 7.75-7.50 (2H,m), 7.48-7.35 (2H, m), 1.8 (9H,s)	100
180		384.90 (384.45)	G	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 11.0 (1H,s), 8.45 (1H, s), 8.0 (1H,d), 7.65 (1H,d), 7.35 (2H, m), 2.75 (3H, s), 1.8 (9H,s)	99
181		343.10 (342.44)	I	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.8 (1H,s), 9.1 (1H, s), 8.8 (1H,s), 7.9 (2H,d), 7.75-7.50 (3H,m), 7.48-7.35 (2H, m), 2.38 (3H, s), 1.8 (9H,s)	102
182		399.20 (398.89)	D	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.99 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.68 (s, 1H), 4.86 (t, 1H, J = 5.6 Hz),	103

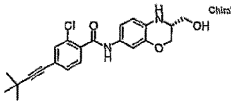
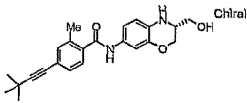
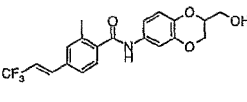
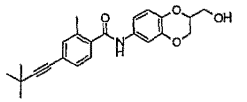
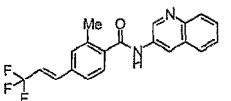
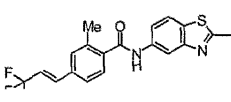
10

20

30

40



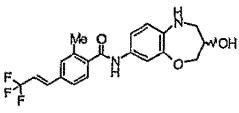
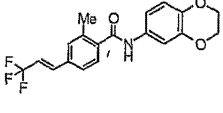
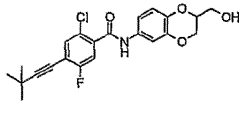
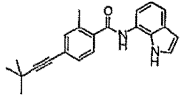
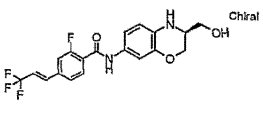
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
				4.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.8, 2.0 Hz), 3.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.8, 5.6 Hz), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).	
183		399.30 (398.89)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.47 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.38 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.09 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.54 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.68 (s, 1H), 4.86 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.8, 2.0 Hz), 3.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.8, 5.6 Hz), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).	98
184		379.20 (378.48)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.91 (1H, s), 7.35 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).	102
185		394.30 (393.37)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.18 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.15 (1H, dd), 6.88 - 6.81 (2H, m), 5.07 (1H, t), 4.34 - 4.31 (1H, m), 4.15 - 4.10 (1H, m), 3.68 - 3.57 (2H, m), 3.41 - 3.29 (1H, m), 2.36 (3H, s).	92
186		380.20 (379.46)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.15 (1H, s), 7.40 - 7.36 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.15 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 5.07 (1H, t), 4.32 (1H, dd), 4.13 - 4.09 (1H, m), 4.02 - 3.97 (1H, m), 3.65 - 3.60 (2H, m), 2.34 (3H, s), 1.30 (9H, s).	91
187		357.10 (356.35)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.04 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.88 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.98 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.72-7.58 (m, 5H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.90 (dq, 1H, <i>J</i> = 16.4, 7.2 Hz), 2.46 (s, 3H).	98
188		377.00 (376.40)	F	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.56 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.97 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.71 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.65	83

10

20

30

40

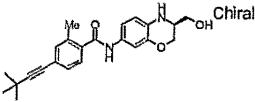
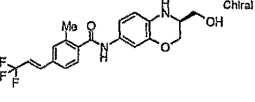
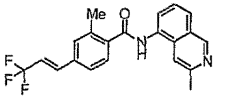
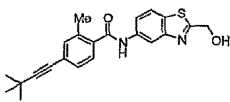
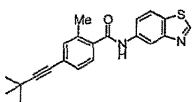
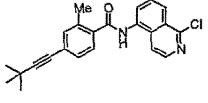
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
				(d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.57 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.41-7.34 (m, 1H), 6.88 (dq, 1H, <i>J</i> = 16.4, 7.2 Hz), 2.80 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).	
189		393.30 (392.38)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.45 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.22 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.84 (dq, 1H, <i>J</i> = 16.4, 7.2 Hz), 6.66 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.25 (s, 1H), 4.99 (d, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 4.19 (dd, 1H, <i>J</i> = 12.0, 3.6 Hz), 3.87 (m, 1H), 3.79 (dd, 1H, <i>J</i> = 12.0, 5.2 Hz), 3.28 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).	87
190		364.40 (363.34)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.47 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz), 6.86 (dq, 1H, <i>J</i> = 16.4, 7.2 Hz), 6.81 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 4.22 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).	87
191		418.50 (417.87)	C	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.40 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.10 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 5.07 (1H, t), 4.33 (1H, dd), 4.14 - 4.08 (1H, m), 4.02 - 3.98 (1H, m), 3.65 - 3.60 (2H, m), 1.31 (9H, s).	83
192		329.30 (330.43)	M	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.05 (1H, br. s), 7.75 (1H, m), 7.53 (2H, dd), 7.35-7.28 (3H, m), 7.05 (1H, app. t), 6.77 (1H, dd), 6.59 (1H, m), 2.52 (3H, s), 1.34 (9H, s).	
193		397.10 (396.34)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 7.66 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.61 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.01 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.97 (m, 1H), 6.55 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.69 (s, 1H), 4.86 (t, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 4.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz), 3.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.4, 5.6 Hz), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.30 (m, 1H).	103

10

20

30

40

識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
194		379.20 (378.48)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.91 (1H,s), 7.35 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)	102
195		393.20 (392.38)	D	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.44 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.34 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.02 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 6.83 (dq, 1H, <i>J</i> = 16.4, 7.2 Hz), 6.54 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.64 (s, 1H), 4.86 (t, 1H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 4.11 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.4, 2.0 Hz), 3.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.4, 5.6 Hz), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).	60
196		371.20 (370.38)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.76-7.60 (m, 4H), 7.40 (d, 1H, <i>J</i> = 16.0 Hz), 6.89 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).	86
197		379.10 (378.50)	「アミド 化合物の 調製」 を参照	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.02 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.72 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz), 7.47 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.26 (t, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 4.86 (d, 2H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 2.38 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).	107
198		349.20 (348.47)	「アミド 化合物の 調製」 を参照	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.81 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.32 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 2.50 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).	101
199		377.10 (376.89)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 8.22 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.99 (d, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.87 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.66 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 2.45 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).	67

10

20

30

40

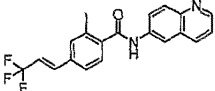
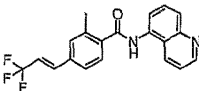
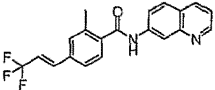
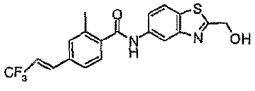
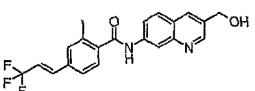
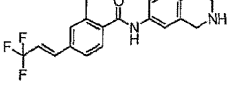
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
200		391.30 (390.80)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 8.22 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 8.01 (d, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.88 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.43-7.36 (m, 1H), 6.89 (dq, 1H, <i>J</i> = 16.0, 6.8 Hz), 2.50 (s, 3H).	55
210		345.20 (344.46)	H		106
212		330.30 (331.42)	H	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.95 (1H, br. s), 9.75 (1H, s), 8.82 (2H, m), 7.86-7.78 (2H, m), 7.61-7.55 (2H, m), 6.80 (1H, m), 2.78 (3H, s), 1.64 (9H, s)	97
213		361.20 (360.42)	F		88
214		332.30 (331.42)	F		74
215		346.20 (345.45)	F		86
216		373.10 (372.47)	I	(MeOD) δ 8.88 (1H, d), 8.72 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.55 (1H, dd), 7.4 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.2 (1H, d), 5.45 (2H, s), 2.38 (3H, s), 1.25 (9H, s)	31
217		348.80 (348.41)	I	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 11.5 (1H, s), 10.4 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.42-7.38 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.05 (1H, d), 2.35 (3H, s), 1.25 (9H, s)	59
218		363.30 (362.44)	H	(MeOD) δ 8.48 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.20-7.16 (2H, m), 3.28 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.23 (9H, s)	6
221		358.00 (356.35)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.4, 1.6 Hz), 8.72 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 8.46 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 7.80-7.64 (m, 6H), 7.42-7.37 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 1H), 2.52 (s, 3H).	

10

20

30

40

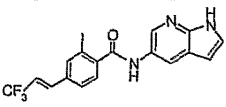
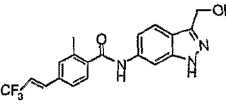
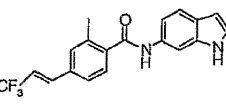
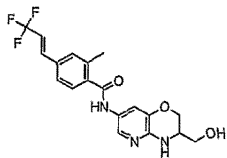
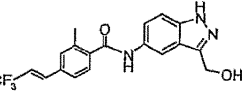
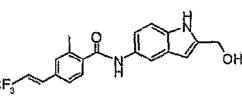
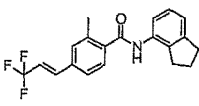
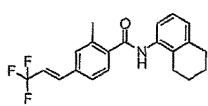
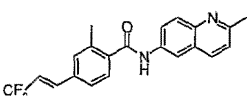
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
222		357.60 (356.35)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 8.81 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.4, 1.6 Hz), 8.57 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.34 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 8.00 (d, 1H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.92 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.60 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.51 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 4.0 Hz), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 1H), 2.44 (s, 3H).	82
223		357.80 (356.35)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.55 (s, 1H), 8.94 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.0, 1.6 Hz), 8.49 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.95 (t, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 7.85-7.65 (m, 5H), 7.59 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 4.0 Hz), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.95-6.84 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).	
224		357.80 (356.35)	E	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 8.86 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.0, 1.6 Hz), 8.57 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 7.95 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.87 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 1.6 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.60 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.44 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.88 (dq, 1H, <i>J</i> = 16.4, 7.2 Hz), 2.45 (s, 3H).	82
225		392.40 (393.00)	「アミド化合物の調製」を参照	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.5 (1H, s), 8.45 (1H, d), 8.05 (1H, d), 7.75-7.62 (3H, m), 7.55 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 6.85 (1H, m), 6.25 (1H, t), 4.85 (2H, d), 2.38 (3H, s)	110
228		387.70 (386.38)	「アミド化合物の調製」を参照	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.82 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.86 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.60 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 1H), 5.44 (t, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.70 (d, 2H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 2.45 (s, 3H).	100
229		361.70 (361.37)	「アミド化合物の調製」を参照	( <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.79 (1H, s), 9.60 (2H, br. s), 8.75 (1H, m), 8.22 (1H, s), 7.70-7.65 (2H, m), 7.59 (1H, d), 7.39 (1H, app. d), 6.90 (1H, m), 4.38 (2H, app. t), 3.48 (2H, m), 3.11	54

10

20

30

40

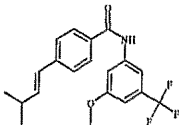
識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
				(2H, app. t), 2.41 (3H, s)	
230		346.10 (345.33)	I	(MeOD) δ 8.45 (2H,dd), 7.65-7.55 (3H,m), 7.48 (1H, d), 7.35 (1H,dd), 6.65 (1H, m), 6.55 (1H, d), 2.58 (3H, s)	99
231		375.60 (375.35)	I	(MeOD) δ 7.75 (1H,d), 7.68 (1H,d), 7.58-7.48 (3H, m), 7.35 (1H,dd), 6.88 (1H,dd), 6.65 (1H, m), 4.78 (2H, s), 2.38 (3H, s)	
232		345.60 (344.34)	I	(MeOD) δ 8.05 (1H,d), 7.62-7.55 (4H,m), 7.35 (1H,dd), 7.25 (1H, d), 7.15 (1H, dd), 6.65 (1H, m), 6.49 (1H, d), 2.38 (3H, s)	
233		393.60 (393.37)	G	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.01 (t, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.32 (s, 3H)	100
235		377.80 (375.35)	F	(MeOD) δ 8.45 (1H, s), 7.65-7.45 (5H, m), 7.25 (1H, dd), 6.55 (1H, m), 4.95 (2H, s), 2.45 (3H, s)	
236		375.20 (374.37)	F	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.95 (1H, s), 10.10 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.29-7.25 (2H, m), 6.85 (1H, m), 6.25 (1H, s), 5.25 (1H, t), 4.55 (2H, d), 2.41 (3H, s)	
237		345.80 (345.37)	M	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.35-7.30 (2H, m), 7.21 (1H, t), 7.16 (1H, app. t), 7.09 (1H, d), 6.26 (1H, m), 2.98 (2H, t), 2.84 (2H, t), 2.54 (3H, s), 2.13 (2H, quintet)	
238		360.00 (359.39)	M	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.80 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.36-7.12 (4H, m), 6.98 (1H, d), 6.26 (1H, m), 2.80 (2H, t), 2.63 (2H, t), 2.55 (3H, s), 1.89-1.82 (2H, m), 1.82-1.74 (2H, m)	
239		370.60 (370.38)	F	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 10.55 (1H, s), 8.5 (1H, s), 8.22 (1H, d), 7.90-7.85 (2H, m), 7.69-7.64 (2H, m), 7.59	

10

20

30

40

識別番号	構造	測定MS (計算値)	合成法	<sup>1</sup> H NMR	低pHでの阻害率 (%) @ 0.3 μM
				(1H, d), 7.44-7.35 (2H, m), 6.87 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.41 (3H, s)	
240		364.29 (363.38)			75 (at 1μM)

10

## 【0384】

(酸刺激アッセイ)

細胞内カルシウム濃度の酸が誘導した変化は、蛍光造影システムFDSS 6000 (Hamamatsu Photonics, 日本)を用いモニタリングした。静止緩衝液(10mM HEPESを補充したHBSS, pH 7.4)中の細胞懸濁液を、変動濃度の被験化合物又は静止緩衝液(緩衝液対照)と共に、暗所条件下で室温で15分間プレインキュベーションした。これらの細胞には、FDSS 6000により刺激液(MES補充したHBSS、最終アッセイ緩衝液pH5.8)を自動的に添加した。VR1アンタゴニストのIC<sub>50</sub>値を、酸刺激後の緩衝液対照試料により明らかにされた増加の半量から決定し、本発明の選択された化合物から得られた結果を、下記表2に示した。

20

## 【0385】

【表2】

表2：選択されたアミド化合物に関するIC<sub>50</sub>データ

識別番号	IC <sub>50</sub> (nM)
35	2.50
45	1.00
70	5.00
96	3.00
107	5.00
108	5.00
111	5.00
118	5.00
127	5.00

識別番号	IC <sub>50</sub> (nM)
138	3.00
166	8.00
167	7.00
170	3.00
172	3.00
176	4.00
187	3.00
193	3.00
194	3.00

識別番号	IC <sub>50</sub> (nM)
195	3.00
197	3.00
198	3.00
210	3.00
214	3.00
225	0.90
233	3.00

30

40

## 【0386】

(ヒト肝ミクロソーム(HLM)中の半減期)

本発明の例証的化合物を試験し(1 μM)、100mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)中の3.3mM MgCl<sub>2</sub>及び0.78mg/mL HLM(HL101)と共に、96-深型ウェルプレートにおいて37 °Cでインキュベーションした。反応混合液を、非-P450群及びP450群の2群に分けた。NADPHは、P450群の反応混合液にのみ添加した。P450群の試料のアリコートを、0、10、30、及び60分時点で収集し、ここで0分時点は、NADPHがP450群の反応混合液に添加される時点を示す。非-P450群の試料のアリコートを、-10及び65分時点で収集した。収集したアリコートを、内部

50

標準を含有するアセトニトリル溶液で抽出した。沈殿したタンパク質は、遠心(2000rpm, 15分)により沈降させた。上清中の化合物濃度を、LC/MS/MSシステムにより測定した。半減期値( $T_{1/2}$ )を、化合物/内部標準のピーク面積比の自然対数、対、時間でプロットすることにより得た。これらの点を通るベストフィット直線の勾配は、代謝率(k)を生じる。これは、下記式を用い、半減期に転換した：半減期 =  $\ln 2/k$ 。これらの試験結果及び対応する $T_{1/2}$ 値は、下記表3に示す。

【 0 3 8 7 】

【表 3】

表 3 : 例証的化合物に関するT-半減期 (時間)

識別番号	半減期 (時間)	識別番号	半減期 (時間)	識別番号	半減期 (時間)
22	1.18	94	0.48	134	1.56
31	0.4	95	0.3	144	1.18
34	1.15	96	0.34	157	1.37
35	0.49	103	0.31	158	1.43
36	1.71	104	0.28	160	0.58
45	0.02	111	0.75	162	1.43
46	0.02	112	0.8	163	1.16
48	0.33	118	1.03	164	2.03
52	0.03	122	1.25	172	1.24
60	0.35	123	1.88	181	1.02
63	0.4	124	1.01	184	0.64
65	0.42	125	0.67	187	9.47
74	1.22	126	1.86	188	1.34
79	1.33	127	1.37	207	6.63
89	0.53	129	1.72	225	3.26
93	0.65	131	1.97	228	1.27

【 0 3 8 8 】

(ラットにおける静脈内及び経口投与後の化合物の薬物動態評価)

雄のスプレーグ-ダーウェイラットを、実験開始前少なくとも24時間、順化する。順化時、全ての動物は、飼料及び水を自在摂取した。しかし飼料は、実験開始の少なくとも12時間前には動物のケージから除去するが、水は除去しない。実験の最初の3時間、これらの動物は、水のみを自在摂取する。各々少なくとも3匹の動物を、静脈内及び経口用量について試験する。静脈内製剤に関して、化合物は、3%ジメチルスルホキシド、40%PEG 400、及び残りの割合の水中40% (w/v) Captisolの混合液に溶解した(0.25 ~ 1mg/mL)。経口製剤に関して、本発明の化合物を、水中10% (v/v) Tween 80の5%及び水中0.5% (w/v) メチルセルロースの95%の混合液に溶解する(2mg/mL)。動物は、投薬前に体重測定する。決定した体重を、各動物の投与容積の計算に使用する。静脈内投薬について：投与容積(mL/kg) = 1mg/kg/製剤濃度(mg/mL)。



## 【0389】

製剤濃度が0.5mg/mL未満であった場合、投薬容積は、約2mL/kgである。POラットは、典型的にはチューブによる強制経口投与により2.5mL/kgで投与し、投与量レベル5mg/kgを実現する。IV投薬に関して、血液試料を、頸静脈カテーテルを介し、投薬後2、5、15、30、60、120、180、300、480及び1440分に、採取する(予めヘパリン処理した注射器による)。PO投薬に関して、血液試料は、頸静脈カテーテルを介し、投薬前、及び投薬後5、15、30、60、120、180、300、480及び1440分に、採取する(予めヘパリン処理した注射器による)。各時点で、血液約250  $\mu$ Lを動物から得る。脱水を防ぐために、等量の0.9%標準生理食塩水と交換する。全血試料を、遠心するまで、氷上に維持する。その後血液試料は、14,000rpmで10分間、4℃で遠心し、血漿上層を清潔なバイアルへ移し、-80℃で貯蔵する。その後得られる血漿試料を、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計により分析する。血漿試料及び投薬溶液の測定後、血漿濃度-時間曲線をプロットする。血漿曝露は、時間無限大まで外挿した濃度-時間曲線下面積として計算する( $AUC_{inf}$ )。 $AUC_{inf}$ は平均し、個々の動物に関する経口生体利用率(%F)は、以下のように計算する：

10

$AUC_{inf}$  (IV, 平均) /  $AUC_{inf}$  (PO)、それらの各投与量レベルに関して正規化。

%Fは、全ての経口投与動物の平均 %Fとして報告する。

## 【実施例】

## 【0390】

(実施例1)

(カルシウム造影アッセイ)

20

VR1タンパク質は、1個のナトリウムイオンにつき約10個のカルシウムイオンを交換する、熱依存型陽イオンチャネルであり、神経膜脱分極及び上昇した細胞内カルシウムレベルを生じる。従ってVR1受容体での化合物の機能活性は、後根神経節のようなニューロンにおける細胞内カルシウムレベルの変化を測定することにより決定することができる。

## 【0391】

DRGニューロンは、5%Penstrep、5%Glutamax、200  $\mu$ g/mlヒグロマイシン、5  $\mu$ g/mlブラストシド及び10%熱失活したFBSを含有するDMEM培地の存在下で、PDLコートされた96-ウェル黒色壁プレートにおいて増殖した。アッセイ前に、細胞に、通常の生理食塩水中の5  $\mu$ g/ml Fura2を37℃で40分間負荷した。その後細胞を、標準生理食塩水で洗浄し、色素を除去し、その後実験を開始した。

30

## 【0392】

播種したニューロンは、Nikon eclipse TE300顕微鏡のステージ上のチャンバーへ移し、その後ニューロンを、約10分間安定した蛍光に到達させ、その後実験を開始した。このアッセイは、予備処理相、それに続く処理相の2段階からなる。最初に、被験化合物の溶液を、マルチバルブ灌流システムから細胞へ1分間添加した(予備処理)。その直後、カプサイシン(250nM)を、20~60秒間の特定の期間、被験化合物の存在下で添加した(処理)。

## 【0393】

Fura2は、340及び380nmで励起し、相対カルシウムイオン濃度を示す。波長測定値の変化は、実験過程を通じて生じた。蛍光比は、340nmで測定した蛍光を、380nmで測定した蛍光で除算することにより、計算した。データは、Intelligent Imaging's Slidebookソフトウェアを使用し収集した。75%より多くカプサイシン誘導したカルシウム流入を阻害した全ての化合物は、陽性に見なした。

40

表4は、得られたデータを提供する。図1は、化合物225がカプサイシンと共に投与された場合に得られた結果を明らかにしている。カルシウムイオン流入を反映している蛍光は低下した。

## 【0394】

## 【表 4】

表 4

化合物識別番号	濃度	処理時間 (秒)	カプサイシンが 誘導したカルシウム 流入の阻害率 (%)
225	3 nM	20	>75

## 【0395】

(実施例2)

10

(カルシウム造影アッセイを使用するインビトロ効能決定のためのVR1アンタゴニストのハイスループット分析)

被験化合物の存在及び非存在下でのカプサイシン反応の阻害は、表1に示したデータに関して先に説明した、カルシウム取り込みアッセイ法を使用し、測定及び評価した。そのようなデータは、図2-6にも図示しており、ここでカプサイシン反応の有意な低下は、代表的被験化合物の存在下で認めらる。被験化合物の非存在下では、反応におけるそのような低下は認められない。

## 【0396】

(実施例3)

20

(全細胞パッチクランプ電気生理学)

後根神経節(DRG)ニューロンを、新生仔ラット及び成体ラットのいずれかから回収し、ポリ-D-リシンでコートされたガラスカバースリップ上に培養した。培養したニューロンを、チャンバーへ移し、コンピュータ-制御したソレノイド-バルブベースの灌流システムを用い、薬物溶液を、細胞へ添加させた。細胞は、標準DIC光学を用い造影した。細胞は、細く伸ばしたガラス電極を用い、パッチした。電位クランプの電気生理学的実験を、pCLAMP8ソフトウェアにより制御され増幅されたAxon Instruments Multiclampを用い実行した。

## 【0397】

細胞は、全細胞電位クランプに配置し、電圧-80mVを維持しながら、ギャップ-フリー記録モードで膜電流をモニタリングした。対照として、500nMカプサイシンを30秒間添加した。様々な濃度の被験化合物を、カプサイシン適用の30秒前に1分間、細胞へ添加した。対照実験と薬物陽性カプサイシン実験の間の差異を用い、各被験化合物の効能を決定した。50%より大きいカプサイシン誘導電流を阻害した全ての化合物は、陽性とみなした。化合物240について得られたデータを、表5に示している。

30

## 【0398】

## 【表 5】

表 5

化合物	濃度	処理時間 (秒)	カプサイシン誘導 電流の阻害率 (%)
240	100 nM	20	50

40

## 【0399】

本明細書に引用された全ての刊行物、特許及び特許出願は、各個々の刊行物又は特許出願が具体的かつ個別に本明細書に参照として組入れられていることが示されるように、本明細書に参照として組入れられている。

前述の発明は、理解を明確にする目的で例証及び実施例により一部詳細に説明されているが、当業者には、本発明の内容を考慮し、添付された特許請求の精神及び範囲から逸脱することなく、ある種の変更及び修飾は行うことができることは容易に明らかであろう。

50

添付された特許請求の範囲内のこのような全ての修飾は、本発明に含まれることが意図されている。

【図面の簡単な説明】

【0400】

【図1】図1のグラフは、説明された実験条件下で、化合物225の3nMによる、カプサイシンが誘導した細胞内カルシウム反応の有意な阻害を示す。

【図2】図2のグラフは、説明された実験条件下で、化合物187の3nMによる、カプサイシンが誘導した細胞内カルシウム反応の有意な阻害を示す。

【図3】図3のグラフは、説明された実験条件下で、化合物96の3nMによる、カプサイシンが誘導した細胞内カルシウム反応の有意な阻害を示す。

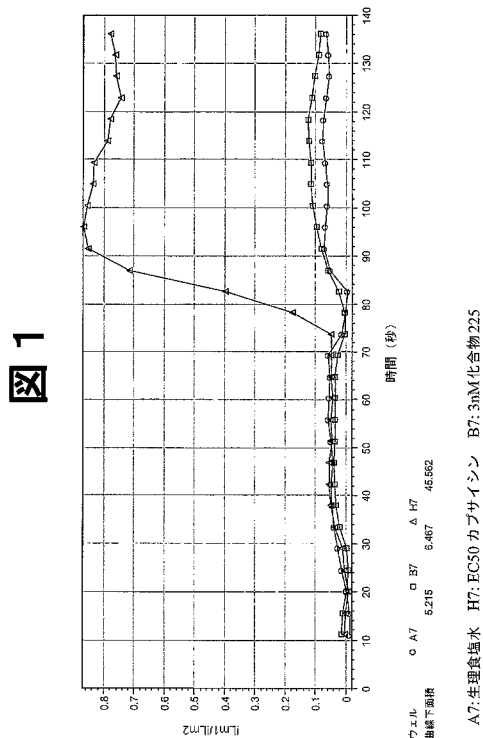
【図4】図4のグラフは、説明された実験条件下で、化合物45の3nMによる、カプサイシンが誘導した細胞内カルシウム反応の有意な阻害を示す。

【図5】図5のグラフは、説明された実験条件下で、化合物233の3nMによる、カプサイシンが誘導した細胞内カルシウム反応の有意な阻害を示す。

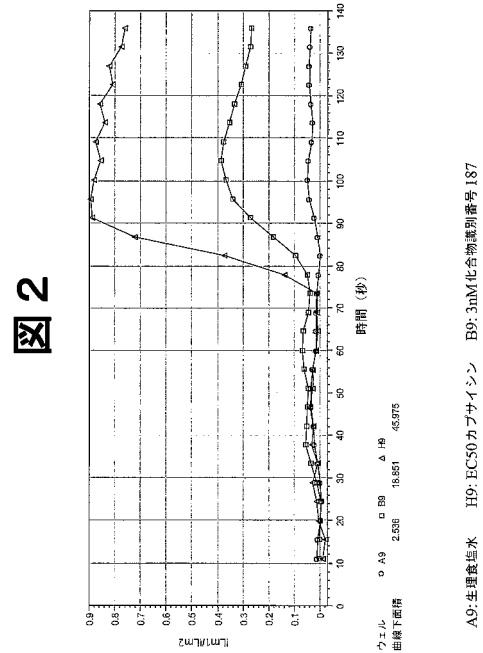
【図6】図6のグラフは、説明された実験条件下で、化合物167の3nMによる、カプサイシンが誘導した細胞内カルシウム反応の有意な阻害を示す。

10

【図1】

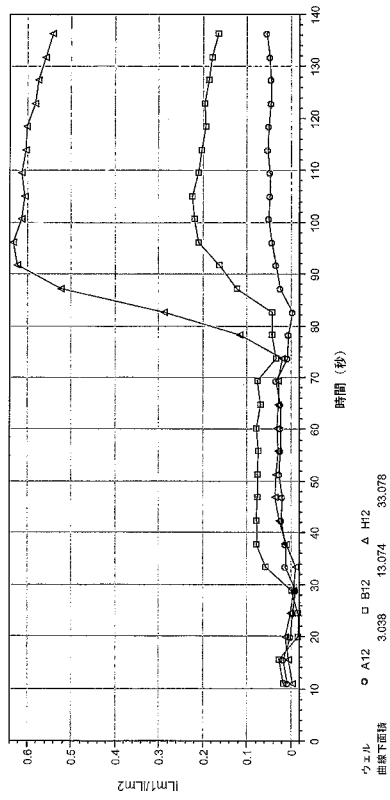


【図2】



【図 3】

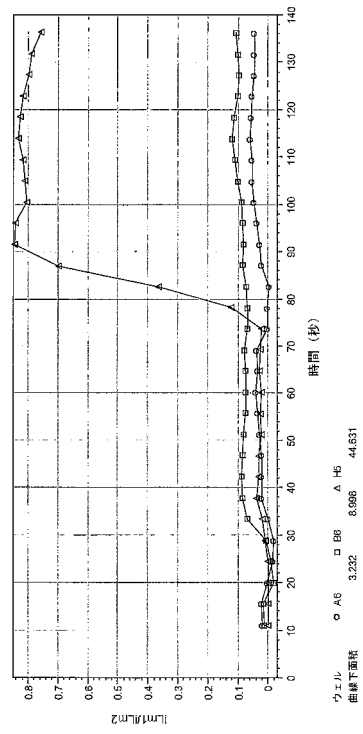
図 3



A12: 生理食塩水 H12: EC50 カブサイシン B12: 3nM 化合物識別番号 96

【図 4】

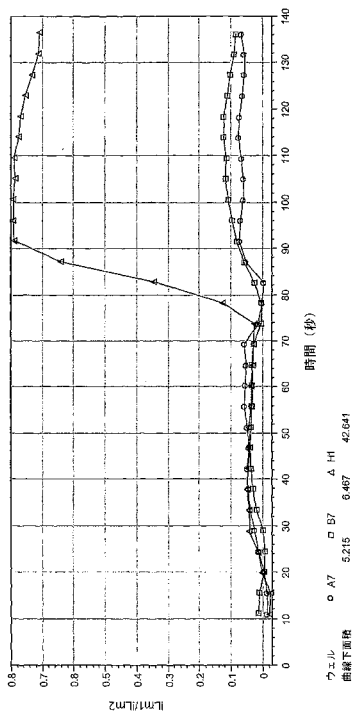
図 4



A6: 生理食塩水 H5: EC50 カブサイシン B6: 3nM 化合物識別番号 45

【図 5】

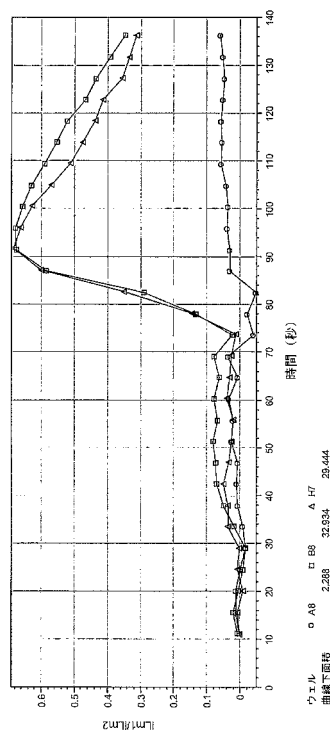
図 5



A7: 生理食塩水 H1: EC50 カブサイシン B7: 3nM 化合物識別番号 233

【図 6】

図 6



A8: 生理食塩水 H7: EC50 カブサイシン B8: 3nM 化合物識別番号 167

## 【手続補正書】

【提出日】平成18年9月28日(2006.9.28)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0389

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0389】

製剤濃度が0.5mg/mL未満であった場合、投薬容積は、約2mL/kgである。POラットは、典型的にはチューブによる強制経口投与により2.5mL/kgで投与し、投与量レベル5mg/kgを実現する。IV投薬に関して、血液試料を、頸静脈カテーテルを介し、投薬後2、5、15、30、60、120、180、300、480及び1440分に、採取する(予めヘパリン処理した注射器による)。PO投薬に関して、血液試料は、頸静脈カテーテルを介し、投薬前、及び投薬後5、15、30、60、120、180、300、480及び1440分に、採取する(予めヘパリン処理した注射器による)。各時点で、血液約250  $\mu$ Lを動物から得る。脱水を防ぐために、等量の0.9%標準生理食塩水と交換する。全血試料を、遠心するまで、氷上に維持する。その後血液試料は、14,000rpmで10分間、4℃で遠心し、血漿上層を清潔なバイアルへ移し、-80℃で貯蔵する。その後得られる血漿試料を、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計により分析する。血漿試料及び投薬溶液の測定後、血漿濃度-時間曲線をプロットする。血漿曝露は、時間無限大まで外挿した濃度-時間曲線下面積として計算する( $AUC_{inf}$ )。 $AUC_{inf}$ は平均し、個々の動物に関する経口生体利用率(%F)は、以下のように計算する：

$$\frac{AUC_{inf}(PO)}{AUC_{inf}(IV, \text{平均})}$$
、それらの各投与量レベルに関して正規化。  
%Fは、全ての経口投与動物の平均%Fとして報告する。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US06/06615

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8): A61K 31/538( 2006.01);31/4709( 2006.01);C07D 405/14( 2006.01);413/02( 2006.01)  USPC: 514/230.5;314;544/105;546/167 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>  Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/230.5, 314; 544/105; 546/167  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN chemical search, EAST and WEST databases		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,968,946 (MARYANOFF et al.) 19 Oct. 1999 (19.10.1999), see entire document.	1-64
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 04 January 2007 (04.01.2007)		Date of mailing of the international search report 29 JAN 2007
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Kalsay Harte Telephone No. 571-272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/36 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/167 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/404 (2006.01)  
 C 0 7 D 215/38 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)  
 C 0 7 D 209/88 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/403 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)  
 C 0 7 D 231/56 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/416 (2006.01)  
 C 0 7 D 217/02 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/472 (2006.01)  
 C 0 7 D 277/64 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)  
 C 0 7 D 265/36 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/538 (2006.01)  
 C 0 7 D 319/20 (2006.01)  
 C 0 7 D 333/54 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)  
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 C 0 7 D 237/28 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/502 (2006.01)  
 C 0 7 D 241/42 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/498 (2006.01)  
 C 0 7 D 267/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/553 (2006.01)  
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)  
 C 0 7 D 209/48 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4035 (2006.01)  
 C 0 7 D 235/08 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4184 (2006.01)  
 C 0 7 D 263/58 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/423 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4375 (2006.01)  
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/36  
 A 6 1 K 31/167  
 A 6 1 K 31/404  
 C 0 7 D 215/38  
 A 6 1 K 31/47  
 C 0 7 D 209/88  
 A 6 1 K 31/403  
 C 0 7 D 401/12  
 A 6 1 K 31/4709  
 A 6 1 K 31/4439  
 C 0 7 D 231/56  
 A 6 1 K 31/416  
 C 0 7 D 217/02  
 A 6 1 K 31/472  
 C 0 7 D 277/64  
 A 6 1 K 31/428  
 C 0 7 D 265/36  
 A 6 1 K 31/538  
 C 0 7 D 319/20  
 C 0 7 D 333/54  
 A 6 1 K 31/381  
 C 0 7 D 413/12  
 A 6 1 K 31/5377  
 C 0 7 D 237/28  
 A 6 1 K 31/502  
 C 0 7 D 241/42  
 A 6 1 K 31/498  
 C 0 7 D 267/14  
 A 6 1 K 31/553  
 C 0 7 D 471/04 1 0 4  
 A 6 1 K 31/437  
 C 0 7 D 209/48  
 A 6 1 K 31/4035  
 C 0 7 D 235/08  
 A 6 1 K 31/4184  
 C 0 7 D 263/58  
 A 6 1 K 31/423  
 C 0 7 D 471/04 1 0 7  
 C 0 7 D 471/04 1 1 2  
 A 6 1 K 31/4375  
 C 0 7 D 498/04 1 1 2 T  
 A 6 1 K 31/5383  
 C 0 7 D 231/56 A  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 25/04  
 A 6 1 P 25/06

テーマコード (参考)

4 C 0 6 5  
 4 C 0 7 2  
 4 C 0 8 6  
 4 C 2 0 4  
 4 C 2 0 6  
 4 H 0 0 6

A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 7/12	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 7/12
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/08
A 6 1 P 1/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
C 0 7 D 407/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 K 31/453	(2006.01)	A 6 1 P 1/08
A 6 1 K 31/4525	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 7/10	(2006.01)	C 0 7 D 407/12
		A 6 1 K 31/453
		A 6 1 K 31/4525
		A 6 1 P 7/10

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

(72)発明者 マットヘウ ドウンクトン  
 アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア州 サン フランシスコ オネ エステイー . フ  
 ランシス プラセ アプト . 3 5 0 2

(72)発明者 キラン サハスラブドヘ  
 アメリカ合衆国 9 4 4 0 3 カリフォルニア州 サン マテオ ソウトフ ノルフォルク スト  
 リート 2 7 6 1 # 3 0 1

(72)発明者 サチナラハナ ジャナガニ  
 アメリカ合衆国 9 5 0 5 0 カリフォルニア州 サンタ クララ スコット ブルブド . 1 8  
 7 7 アプト . 1 0 6

(72)発明者 ラピンドラ ピー . ウバサニ  
 アメリカ合衆国 9 5 1 4 8 カリフォルニア州 サン ジョセ ヒルル ビスタ コウルト 2  
 7 2 7

(72)発明者 グオキアン ウ  
 アメリカ合衆国 9 4 3 0 6 カリフォルニア州 パルト アルト ベンツラ アベニュー 2 4  
 0

(72)発明者 ユンフェング ファング  
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州 サン ディエゴ ウォルク トラデ ディーア  
 ール . 1 2 0 2 0 # 4

(72)発明者 ズヒ - リアング ウエイ  
 アメリカ合衆国 9 4 4 0 3 カリフォルニア州 サン マテオ ロス ブラドス ストリート



3 0 8 1 アプト . # 2 1 3

(72)発明者 カルル カウブ

アメリカ合衆国 9 4 4 0 2 カリフォルニア州 サン マテオ ウェスト サード アベニュー  
1 2 0

F ターム(参考) 4C022 KA04 LA02

4C031 JA07

4C034 AA10

4C056 AA01 AA02 AA03 AB01 AC02 AC03 AD03 AE01 AE02 CA06

CC01 CD08 EA01 EB03 EC01 ED08 FA01 FB04 FC01

4C063 AA01 BB09 CC12 CC14 CC22 CC54 CC81 CC82 DD06 DD12

DD31 EE01

4C065 AA04 AA05 BB04 BB05 BB09 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01

JJ01 JJ07 KK01 KK04 LL01 LL07 PP03

4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE07 FF07 GG01 GG08 HH02

4C086 AA01 AA02 AA03 BA13 BA15 BB03 BC12 BC13 BC17 BC28

BC30 BC37 BC41 BC52 BC73 BC74 BC75 BC84 CB05 CB09

CB22 GA02 GA07 GA08 GA09 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14

ZA02 ZA08 ZA20 ZA36 ZA59 ZA61 ZA67 ZA70 ZA71 ZA81

ZA83 ZA84 ZA89 ZA94 ZA96 ZB11 ZB15 ZB26 ZB33 ZC42

ZC55

4C204 CB03 CB04 CB25 DB01 DB30 EB01 EB03 FB01 FB03 GB32

4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA31 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08

ZA20 ZA36 ZA59 ZA61 ZA67 ZA70 ZA71 ZA81 ZA83 ZA84

ZA89 ZA94 ZA96 ZB11 ZB15 ZB26 ZB33 ZC42 ZC55

4H006 AA01 AA03 AB20 BJ50 BM10 BM71 BP30 BV74