

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7669343号
(P7669343)

(45)発行日 令和7年4月28日(2025.4.28)

(24)登録日 令和7年4月18日(2025.4.18)

| | | |
|--------------------------|-----------------|-------|
| (51)国際特許分類 | F I | |
| C 0 7 D 217/26 (2006.01) | C 0 7 D 217/26 | |
| C 0 7 D 405/12 (2006.01) | C 0 7 D 405/12 | C S P |
| C 0 7 D 409/12 (2006.01) | C 0 7 D 409/12 | |
| A 6 1 K 31/5377(2006.01) | A 6 1 K 31/5377 | |
| A 6 1 K 31/4725(2006.01) | A 6 1 K 31/4725 | |

請求項の数 15 (全150頁) 最終頁に続く

| | | | |
|-------------------|----------------------------------|----------|--|
| (21)出願番号 | 特願2022-505591(P2022-505591) | (73)特許権者 | 508270727 |
| (86)(22)出願日 | 令和2年7月27日(2020.7.27) | | エランコ アニマル ヘルス ゲー・エム ・ベー・ハー |
| (65)公表番号 | 特表2022-542682(P2022-542682 A) | | Elanco Animal Health GmbH |
| (43)公表日 | 令和4年10月6日(2022.10.6) | | ドイツ連邦共和国 4 0 7 8 9 モンハイ ム・アム・ライン アルフレート・ノー ベル・シュトラッセ 5 0 |
| (86)国際出願番号 | PCT/EP2020/071139 | (74)代理人 | 100114188 |
| (87)国際公開番号 | WO2021/018839 | | 弁理士 小野 誠 |
| (87)国際公開日 | 令和3年2月4日(2021.2.4) | (74)代理人 | 100119253 |
| 審査請求日 | 令和5年7月18日(2023.7.18) | | 弁理士 金山 賢教 |
| (31)優先権主張番号 | 19189099.5 | (74)代理人 | 100124855 |
| (32)優先日 | 令和1年7月30日(2019.7.30) | | 弁理士 坪倉 道明 |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 欧州特許庁(EP) | (74)代理人 | 100129713 |

最終頁に続く

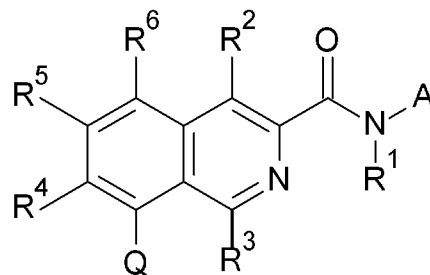
(54)【発明の名称】 イソキノリン誘導体および寄生虫感染の治療のためのそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)：

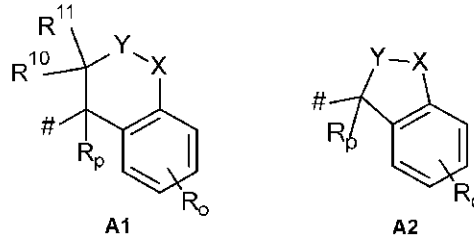
【化1】



〔式中：

Aは、A1またはA2であり、

【化2】



o は、0、1、2、3 または 4 であり、

R は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁-C₄-アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび 1~5 個のハロゲン原子を有する -SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

R_p は、水素、C₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

X、Y は、CR⁷R⁸、O、S、および N-R⁹ からなる群から独立して選択され、ここで、X および Y の少なくとも 1 つは CR⁷R⁸ であるか、または

X、Y は、一緒になって、-C(O)-O-、-C(O)-NR⁹-、-S(O)-NR⁹-、-SO₂-NR⁹- および -SO₂-O- からなる群から選択される環員を形成し、

R¹ は、水素、シアノ、-CHO、-OH、C₁-C₄-アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する C₃-C₆-ハロゲノシクロアルキル、C₃-C₄-アルケニル、C₃-C₄-アルキニル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₃-アルキル、シアノ-C₁-C₄-アルキル、-NH-C₁-C₄-アルキル、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、NH₂-C₁-C₄-アルキル、-、C₁-C₄-アルキル-NH-C₁-C₄-アルキル-、(C₁-C₄-アルキル)₂N-C₁-C₄-アルキル-、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-C(O)-、-、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、および 1~5 個のハロゲン原子を有する -SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキル；

フェニル-C₁-C₄-アルキル、これは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する -S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する -S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび 1~5 個のハロゲン原子を有する -SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい；

ヘテロシクリル-C₁-C₄-アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリールおよび6員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~

10

20

30

40

50

5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から選択され、

R²は、

水素、ハロゲン、シアノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂;

-NR¹²R¹³;

-OR¹⁴;

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵;

C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルケニル、C₂-C₄-アルキニルまたはフェニル-C₁-C₄-アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-NH(C(O)-C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)(C(O)-C₁-C₄-アルキル)、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい;

ヘテロシクリル-C₁-C₄-アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリールおよび6員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい;

フェニル(これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい);および

4員~10員のヘテロシクロアルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員のヘテロアリ

10

20

30

40

50

ールおよび6員のヘテロアリーールからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-C(O)-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルキル- $C(O)-$ 、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル-、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-S-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する- $S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する- $S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する- $SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、および4員~10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてよいからなる群から選択され、

R^3 は、水素または C_1-C_4 -アルキルであり、

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_1-C_4 -アルキル- $C(O)-$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-S-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキル、好ましくは、水素およびハロゲン、より好ましくは、フッ素および塩素からなる群から選択され、

R^5 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_1-C_4 -アルキル- $C(O)-$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-S-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキルからなる群から選択され、

R^6 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_1-C_4 -アルキル- $C(O)-$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-S-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキルからなる群から選択され、

R^7 は、水素、 $-OH$ 、フッ素、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシからなる群から選択され、

R^8 は、水素、 $-OH$ 、フッ素、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシからなる群から選択されるか、

または R^7 および R^8 は、一緒になって、オキソ基($=O$)を形成し、

または R^7 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 C_3-C_6 -シクロアルキルおよび3員~6員のヘテロシクロアルキルからなる群から選択される3員~6員の環を形成し、

R^9 は、水素、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシからなる群から選択され、

R^{10} は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシからなる群から選択され、

R^{11} は、水素、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシからなる群から選

10

20

30

40

50

択されるか、

または R^{10} および R^{11} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルおよび3員～6員のヘテロシクロアルキルからなる群から選択される3員～6員の環を形成し、

R^{12} および R^{13} は、

水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-NH(-C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})(-C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C(O) -$;

$C_3 - C_6$ -シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C(O) -$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-NH - C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})(-C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する

$-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および $(C_1 - C_4 - \text{アルコキシ})_2 P(=O) -$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；ヘテロシクリル- $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員～10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリールおよび6員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C(O) -$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、ヒドロキシ- $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および 1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；

フェニル、ベンゾ- $C_5 - C_6$ -シクロアルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および 1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；

4員～10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリールおよび6員のヘテロアリールの群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C(O) -$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N$

10

20

30

40

50

(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から独立して選択され、

10

R¹⁴は、

-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂；

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、フェニル-C₁-C₄-アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、シアノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；

20

ヘテロシクリル-C₁-C₄-アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリアルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；

30

フェニル、これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；および

40

4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリアルからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-

50

C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい

10

からなる群から選択され、
R¹⁵は、

水素；

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、フェニル-C₁-C₄-アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、シアノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；

20

ヘテロシクリル-C₁-C₄-アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリールおよび6員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；

30

フェニル、これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；および

40

4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリールおよび6員のヘテロアリールからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲ

50

ン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいからなる群から選択され、

10

Qは、6員または10員のアリールおよび5員~10員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、 SF_5 、シアノ、 $-CHO$ 、ニトロ、オキソ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルコキシ、シアノ- C_1-C_4 -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-NH-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(SO_2-[C_1-C_4-アルキル])(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $(C_1-C_4-アルコキシイミノ)-C_1-C_4-アルキル$ 、4員~6員のヘテロシクリル(これは、フッ素、塩素、臭素、メチルおよびシアノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい)、 $-CH_2-O-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、それ自体がフッ素、塩素、臭素、メチルおよびシアノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4員~6員のヘテロシクリルで置換されているメチル、 $-CH_2-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-$

20

30

からなる群から選択され、

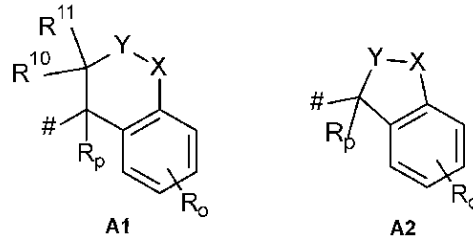
ここで、Yが、O、Sまたは $N-R^9$ である場合、 R^7 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} のいずれも $-OH$ または C_1-C_4 -アルコキシではなく、Xが、O、Sまたは $N-R^9$ である場合、 R^7 および R^8 のいずれも $-OH$ または C_1-C_4 -アルコキシではない]の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、もしくは塩、またはそれらの混合物。

40

【請求項2】

Aが、A1またはA2であり、

【化3】



10

oが、0、1、2、3または4であり、

Rが、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、-S- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル、-SO₂- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

R_pが、水素、 $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され、

20

X、Yが、CR⁷R⁸、O、S、およびN-R⁹からなる群から独立して選択され、ここで、XおよびYの少なくとも1つはCR⁷R⁸であるか、または

X、Yが、一緒になって、-C(O)-O-、-C(O)-NR⁹-、-S(O)-NR⁹-、-SO₂-NR⁹-および-SO₂-O-からなる群から選択される環員を形成し、

R¹が、水素、シアノ、-CHO、-OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_3 - C_6$ -ハロゲノシクロアルキル、 $C_3 - C_4$ -アルケニル、 $C_3 - C_4$ -アルキニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_3$ -アルキル、シアノ- $C_1 - C_4$ -アルキル、-NH- $C_1 - C_4$ -アルキル、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、NH₂- $C_1 - C_4$ -アルキル-、 $C_1 - C_4$ -アルキル-NH- $C_1 - C_4$ -アルキル-、($C_1 - C_4$ -アルキル)₂N- $C_1 - C_4$ -アルキル-、 $C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル-C(O)-、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-、-SO₂- $C_1 - C_4$ -アルキル、および1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル；

30

フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル、これは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、-S- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル、-SO₂- $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい；

40

ヘテロシクリル- $C_1 - C_4$ -アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリーールおよび6員のヘテロアリーールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5

50

個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から選択され、

R^2 が、

水素、ハロゲン、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$;

$-NR^{12}R^{13}$;

$-OR^{14}$;

$-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$;

$C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_2 - C_4$ - アルケニル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル、 $C_2 - C_4$ - アルキニルまたはフェニル - $C_1 - C_4$ - アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C(O) -$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O) -$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-NH(C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})(C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい ;

ヘテロシクリル - $C_1 - C_4$ - アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリールおよび 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい ;

フェニル (これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい) ; および

10

20

30

40

50

4員～10員のヘテロシクロアルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員のヘテロアリーールおよび6員のヘテロアリーールからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-C(O)-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルキル- $C(O)-$ 、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-S-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルおよび4員～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてよいからなる群から選択され、

R^3 が、水素、または C_1-C_4 -アルキルであり、

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、好ましくは、水素およびハロゲン、より好ましくは、フッ素および塩素からなる群から選択され、

R^5 が、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択され、

R^6 が、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択され、

R^7 が、水素、 $-OH$ 、フッ素、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシからなる群から選択され、

R^8 が、水素、 $-OH$ 、フッ素、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシからなる群から選択されるか、

または R^7 および R^8 が、一緒になって、オキソ基(=O)を形成し、

R^9 が、水素、 C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシからなる群から選択され、

R^{10} が、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシからなる群から選択され、

R^{11} が、水素、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -アルコキシからなる群から選択され、

R^{12} および R^{13} が、

水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-NH(-C(O)-C_1-C_4$ -アルキル)、 C_1-C_4 -アルコキシ；

C_3-C_6 -シクロアルキル、フェニル- C_1-C_4 -アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-C(O)-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-NH-C(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル)- $(-C(O)-C_1-C_4$ -アルキル)、 C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1～5個のハロゲン

10

20

30

40

50

原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および $(C_1 - C_4 - \text{アルコキシ})_2 P(=O)$ - からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

ヘテロシクリル - $C_1 - C_4$ - アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリールおよび 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O)-$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

フェニル、ベンゾ - $C_5 - C_6$ - シクロアルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；および

4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリールおよび 6 員のヘテロアリールの群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C(O)-$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から独立して選択され、

R^{14} が、

$-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ ；

$C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、フェニル - $C_1 - C_4$ - アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ

10

20

30

40

50

- C (O) - 、 - C (O) - N H ₂、 - C (O) - N H (C ₁ - C ₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C ₁ - C ₄ - アルキル) ₂、 C ₁ - C ₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキル、 C ₁ - C ₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルコキシ、 C ₃ - C ₆ - シクロアルキル、 - N H ₂、 - N H (C ₁ - C ₄ - アルキル)、 - N (C ₁ - C ₄ - アルキル) ₂、 - S - C ₁ - C ₄ - アルキル、 - S (O) - C ₁ - C ₄ - アルキル、 - S O ₂ - C ₁ - C ₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキルおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S O ₂ - C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、 2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

10

ヘテロシクリル - C ₁ - C ₄ - アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、 4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 5 員のヘテロアリールおよび 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 - O H、オキソ、チオノ、 - C O O H、 C ₁ - C ₄ - アルコキシ - C (O) - 、 - C (O) - N H ₂、 - C (O) - N H (C ₁ - C ₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C ₁ - C ₄ - アルキル) ₂、 C ₁ - C ₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキル、 C ₁ - C ₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C ₁ - C ₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルコキシ、 C ₃ - C ₆ - シクロアルキル、 - N H ₂、 - N H (C ₁ - C ₄ - アルキル)、 - N (C ₁ - C ₄ - アルキル) ₂、 - S - C ₁ - C ₄ - アルキル、 - S (O) - C ₁ - C ₄ - アルキル、 - S O ₂ - C ₁ - C ₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキルおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S O ₂ - C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、 2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

20

フェニル、これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 - O H、 C ₁ - C ₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキル、 C ₁ - C ₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルコキシ、 C ₃ - C ₆ - シクロアルキル、 - N H ₂、 - N H (C ₁ - C ₄ - アルキル)、 - N (C ₁ - C ₄ - アルキル) ₂、 - S - C ₁ - C ₄ - アルキル、 - S (O) - C ₁ - C ₄ - アルキル、 - S O ₂ - C ₁ - C ₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキルおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S O ₂ - C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、 2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；および

30

4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 5 員のヘテロアリールおよび 6 員のヘテロアリールからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 - O H、オキソ、チオノ、 - C O O H、 C ₁ - C ₄ - アルコキシ - C (O) - 、 - C (O) - N H ₂、 - C (O) - N H (C ₁ - C ₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C ₁ - C ₄ - アルキル) ₂、 C ₁ - C ₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキル、 C ₁ - C ₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C ₁ - C ₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルコキシ、 C ₃ - C ₆ - シクロアルキル、 - N H ₂、 - N H (C ₁ - C ₄ - アルキル)、 - N (C ₁ - C ₄ - アルキル) ₂、 - S - C ₁ - C ₄ - アルキル、 - S (O) - C ₁ - C ₄ - アルキル、 - S O ₂ - C ₁ - C ₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキルおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S O ₂ - C ₁ - C ₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、 2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい

40

からなる群から選択され、

R¹⁵が、

水素；

C ₁ - C ₄ - アルキル、 C ₃ - C ₆ - シクロアルキル、 フェニル - C ₁ - C ₄ - アルキル、

50

これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ
 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を
 有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子
 を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個の
 ハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を
 有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有す
 る $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2また
 は3個の置換基で置換されていてもよい；

10

ヘテロシクリル- C_1-C_4 -アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~1
 0員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリアルからなる
 群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、
 チオノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1
 $-C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1
 $-C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有す
 る C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、
 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン
 原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する
 $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2$
 $-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の
 置換基で置換されていてもよい；

20

フェニル、これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5
 個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1~
 5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキ
 ル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S$
 $-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アル$
 $-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5
 個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルおよび1~5個の
 ハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立して選
 択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；および

30

4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリアル
 からなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲ
 ン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ-
 $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有
 する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -
 $-C_1-C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6
 $-シクロアルキル$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アル$
 $-C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-$
 $-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアル
 キル、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルおよ
 び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群か
 ら独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい

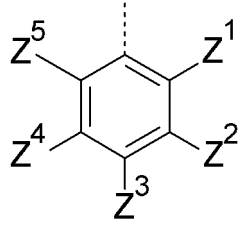
40

からなる群から選択され、

Qが、式(Q1)

50

【化4】



(Q1)

10

[式中：

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、および Z^5 は、水素、ハロゲン、 SF_5 、シアノ、 $-CHO$ 、ニトロ、 C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルコキシ、シアノ- C_1-C_4 -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-NH-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(SO_2-[C_1-C_4-アルキル])(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $(C_1-C_4-アルコキシイミノ)-C_1-C_4-アルキル$ 、4員～6員のヘテロシクリル（これは、フッ素、塩素、臭素、メチルおよびシアノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい）、 $-CH_2-O-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、それ自体がフッ素、塩素、臭素、メチルおよびシアノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4員～6員のヘテロシクリルで置換されているメチル、 $-CH_2-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、 $-CONH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CONH(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、 $-NHCO(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-NHCO(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-NHCO(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ からなる群から独立して選択されるか、または

20

30

Z^1 および Z^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5員～6員の飽和または部分的に飽和の複素環式環、5員のヘテロアリール、または6員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される1または2個の置換基で任意に置換されていてもよく、および

Z^3 、 Z^4 、および Z^5 は、水素、ハロゲン、 SF_5 、シアノ、 CHO 、ニトロ、 C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルコキシ、シアノ- C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-NH-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(SO_2-[C_1-C_4-アルキル])(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $(C_1-C_4-アルコキシイミノ)-C_1-C_4-アルキル$ 、4員～6員のヘテロシクロアルキル（これは、フッ素、メチルまたはシアノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい）、 $-CH_2-O-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、それ自体がフッ素、メチルおよびシアノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4員～6員のヘ

40

50

テロシクロアルキルで置換されているメチル、 $-CH_2-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、 $-CONH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CONH(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、 $-NHCO(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-NHCO(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-NHCO(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ からなる群から独立して選択されるか、または

10

Z²およびZ³は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5員または6員の飽和または部分的に飽和の複素環式環、5員のヘテロアリアル、または6員のヘテロアリアルを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される1または2個の置換基で任意に置換されていてもよく、および

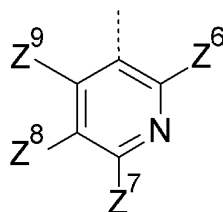
Z¹、Z⁴、およびZ⁵は、水素、ハロゲン、SF₅、シアノ、CHO、ニトロ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、C₁-C₄-アルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₄-アルコキシ、シアノ-C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-NH-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(SO_2-[C_1-C_4-アルキル])(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $(C_1-C_4-アルコキシイミノ)-C_1-C_4-アルキル$ 、4員~6員のヘテロシクロアルキル(これは、フッ素、メチルまたはシアノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい)、 $-CH_2-O-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、それ自体がフッ素、メチルまたはシアノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4員~6員のヘテロシクロアルキルで置換されているメチル、 $-CH_2-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、 $-CONH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CONH(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、 $-NHCO(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-NHCO(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-NHCO(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ からなる群から独立して選択される]の置換フェニル環であるか、または

20

30

Qが、式(Q2)

【化5】



40

(Q2)

[式中:]

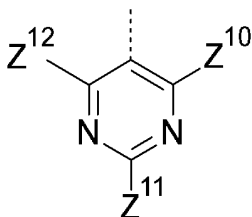
Z⁶、Z⁷、Z⁸およびZ⁹は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~

50

5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から独立して選択される]のピリジン環であるか、または

Qが、式(Q3)

【化6】



(Q3)

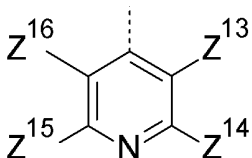
10

[式中:

Z¹⁰、Z¹¹およびZ¹²は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から独立して選択される]のピリミジン環であるか、または

Qが、式(Q4)

【化7】



(Q4)

30

[式中:

Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵およびZ¹⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₁-C₄-ヒドロキシアルキル、NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-NH-CO-C₁-C₄-アルキル、ヘテロアリール環がピリジン環に接続される少なくとも1つの窒素原子を有する5員のヘテロアリールまたは4員~7員のヘテロシクロアルキルの群から選択される単環式の複素環(これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)からなる群から独立して選択される

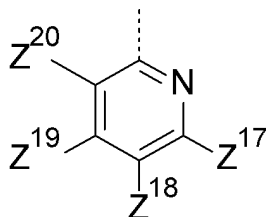
40

50

1、2または3個の置換基で置換されていてもよい) からなる群から独立して選択される] のピリジン環であるか、または

Qが、式(Q5)

【化8】



(Q5)

10

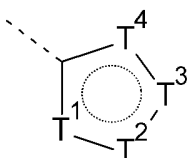
[式中 :

Z¹⁷、Z¹⁸、Z¹⁹およびZ²⁰は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から独立して選択される] のピリジン環であるか、または

20

Qが、式(Q6)

【化9】



(Q6)

30

[式中 :

T¹~T⁴は、N、O、S、C-Z²¹およびN-Z²²からなる群から独立して選択され、ここで、T¹~T⁴の1つ以下がOであり、T¹~T⁴の1つ以下がSであり、T¹~T⁴の1つ以下がN-Z²²であり、および、ここで

個々のZ²¹は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択され、および

個々のZ²²は、水素、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルキル-C₃-C₆-シクロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキルからなる群から独立して選択される]

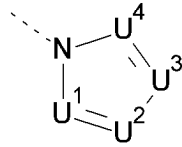
40

の5員の芳香族複素環であるか、または

Qが、式(Q7)

50

【化10】



(Q7)

10

[式中 :

U¹ ~ U⁴ は、N および C - Z^{2 3} からなる群から独立して選択され、ここで、U¹ ~ U⁴ の3つ以下がNであり、および、ここで

個々の Z^{2 3} は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される]

の5員の芳香族複素環であり、

ここで、Y が、O、S または N - R⁹ である場合、R⁷、R⁸、R¹⁰ および R¹¹ のいずれもが - OH または C₁ - C₄ - アルコキシではなく、および X が、O、S または N - R⁹ である場合、R⁷ および R⁸ のいずれもが - OH または C₁ - C₄ - アルコキシではない ;

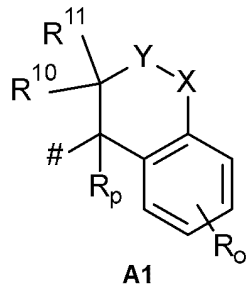
20

請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、もしくは塩、またはそれらの混合物。

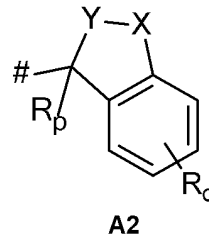
【請求項 3】

A が、A₁ または A₂ であり、

【化11】



A1



A2

30

o が、0、1 または 2 であり、

R が、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキルおよび C₁ - C₄ - アルコキシ、シアノ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

R_p が、水素、C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

X、Y が、C R⁷ R⁸、O、S、および N - R⁹ からなる群から独立して選択され、ここで、X および Y の少なくとも1つは C R⁷ R⁸ であり、

40

R¹ が、水素、C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₃ - C₄ - アルケニル、C₃ - C₄ - アルキニル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル - C₁ - C₃ - アルキル、シアノ - C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

R² が、

水素、ハロゲン、シアノ、- COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) - 、 - C(O) - NH₂、- C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、- C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂ ;

- NR^{1 2} R^{1 3} ;

50

- OR¹⁴ ;
- SR¹⁵、 - S(O)R¹⁵、 - SO₂R¹⁵ ;
- C₁ - C₄ - アルキル、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 C₂ - C₄ - アルケニル、 C₃ - C₆ - シクロアルケニル、 C₂ - C₄ - アルキニルまたはフェニル - C₁ - C₄ - アルキル、 これらのそれぞれは、 ハロゲン、 - OH、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) - 、 - C(O) - NH₂、 - C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、 - C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 - NH₂、 - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - NH(C(O) - C₁ - C₄ - アルキル)、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)(C(O) - C₁ - C₄ - アルキル)、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、 2、 3、 4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい ; および
- 4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 ヘテロスピロシクロアルキル、 5 員のヘテロアリアルおよび 6 員のヘテロアリアルからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、 これらのそれぞれは、 ハロゲン、 シアノ、 - OH、 オキソ、 - COOH、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) - 、 - C(O) - NH₂、 - C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、 - C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルキル - C(O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - NH₂、 - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 および 4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1、 2、 3 または 4 個の置換基で置換されていてもよい
- からなる群から選択され、
- R³ が、 水素または C₁ - C₄ - アルキルであり、
- R⁴ が、 水素、 ハロゲン、 - OH、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 好ましくは、 水素およびハロゲン、 より好ましくは、 フッ素および塩素からなる群から選択され、
- R⁵ が、 水素、 ハロゲン、 - OH、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂ からなる群から選択され、
- R⁶ が、 水素、 ハロゲン、 - OH、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 - NH₂、 - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂ からなる群から選択され、
- R⁷ が、 水素および C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、
- R⁸ が、 水素および C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択されるか、
- または R⁷ および R⁸ が、 一緒になって、 オキソ基 (= O) を形成し、
- R⁹ が、 C₁ - C₄ - アルキルであり、
- R¹⁰ が、 水素、 - OH、 C₁ - C₄ - アルキルおよび C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、
- R¹¹ が、 水素であり、
- R¹² および R¹³ が、
- 水素、 - NH(-C(O) - C₁ - C₄ - アルキル)、 C₁ - C₄ - アルコキシ ;

C₃ - C₆ - シクロアルキル、フェニル - C₁ - C₄ - アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、シアノ、-COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) -、-C(O) - NH₂、-C(O) - NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-NH - C(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-N(C₁ - C₄ - アルキル) - (-C(O) - C₁ - C₄ - アルキル)、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルおよび (C₁ - C₄ - アルコキシ)₂ P(=O) - からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

10

ヘテロシクリル - C₁ - C₄ - アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリアルおよび 6 員のヘテロアリアルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

20

フェニル、ベンゾ - C₅ - C₆ - シクロアルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；および

4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリアルおよび 6 員のヘテロアリアルの群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい

30

からなる群から独立して選択され、

R¹⁴が、

C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、フェニル - C₁ - C₄ - アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；およびヘテロシクリル - C₁ - C₄ - アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリアルおよび 6 員のヘテロアリアルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

40

からなる群から選択され、

R¹⁵が、

水素；

C₁ - C₄ - アルキル、フェニル - C₁ - C₄ - アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄

50

- ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

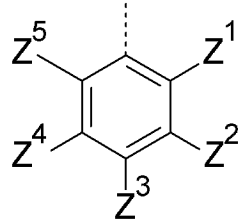
ヘテロシクリル - C₁ - C₄ - アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリールおよび 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

からなる群から選択され、

Q が、式 (Q1)

【化 1 2】

10



(Q1)

20

[式中：

Z¹、Z²、Z³、Z⁴、および Z⁵ は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、4 員 ~ 6 員のヘテロシクリル (これは、フッ素、塩素、臭素、メチルおよびシアノからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい)、-S-(C₁ - C₄ - アルキル)、-S(O)-(C₁ - C₄ - アルキル)、-SO₂-(C₁ - C₄ - アルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する S-(C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O)-(C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -SO₂-(C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル) からなる群から独立して選択され、または

30

Z¹ および Z² は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5 員または 6 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリール、または 6 員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されていてもよく、および

Z³、Z⁴、および Z⁵ は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O)-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択されるか、または

40

Z² および Z³ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5 員または 6 員の飽和または部分的に飽和の複素環式環、5 員のヘテロアリール、または 6 員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されていてもよく、および

Z¹、Z⁴、および Z⁵ は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される]

の置換フェニル環である

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水

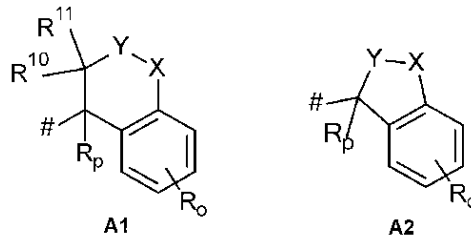
50

和物、溶媒和物、もしくは塩、またはそれらの混合物。

【請求項 4】

A が、A 1 または A 2 であり、

【化 1 3】



10

o が、0、1 または 2 であり、

R が、ハロゲン、C₁-C₄-アルキルおよび C₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

R_p が、水素、C₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

X が、C R⁷ R⁸、O、S、および N-R⁹ からなる群から選択され、

Y が、C R⁷ R⁸ または O であり、

R¹ が、水素または C₁-C₄-アルキルであり、

R² が、

水素、ハロゲン、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂ ;

-NR¹²R¹³ ;

-OR¹⁴ ;

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵ ;

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニルまたは C₃-C₆-シクロアルケニル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-および-C(O)-NH₂、C₁-C₄-アルコキシ、-NH₂、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-N(C₁-C₄-アルキル)(C(O)-C₁-C₄-アルキル) からなる群から独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい ; および

4員~10員のヘテロシクロアルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員のヘテロアリアル、および6員のヘテロアリアルからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、オキソ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル-、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-、-NH₂、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、および4員~10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよいからなる群から選択され、

30

40

R³ が、水素または C₁-C₄-アルキルであり、

R⁴ が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、好ましくは、水素およびハロゲン、より好ましくは、フッ素および塩素からなる群から選択され、

R⁵ が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

R⁶ が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシからなる群から選択

50

され、

R^7 が、水素および $C_1 - C_4$ - アルキルからなる群から選択され、

R^8 が、水素および $C_1 - C_4$ - アルキルからなる群から選択されるか、

または R^7 および R^8 が、一緒になって、オキシ基 (= O) を形成し、

R^9 が、 $C_1 - C_4$ - アルキルであり、

R^{10} が、水素、-OH および $C_1 - C_4$ - アルキルからなる群から選択され、

R^{11} が、水素であり、

R^{12} および R^{13} が、

水素、-NH(-C(O)- $C_1 - C_4$ - アルキル)、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ；

$C_3 - C_6$ - シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ - アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、-COOH、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-N($C_1 - C_4$ - アルキル)₂、-NH-C(O)- $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、-NH₂、-N($C_1 - C_4$ - アルキル)₂、-S- $C_1 - C_4$ - アルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ - アルキル、-SO₂- $C_1 - C_4$ - アルキル、および ($C_1 - C_4$ - アルコキシ)₂ P(=O)-からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

ヘテロシクリル- $C_1 - C_4$ - アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリアルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、-OH、オキシ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキルおよび $C_1 - C_4$ - アルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

フェニルおよびベンゾ- $C_5 - C_6$ - シクロアルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；および

4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリアルの群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、オキシ、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から独立して選択され、

R^{14} が、

$C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ - アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ および $C_3 - C_6$ - シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；および

4員~10員のヘテロシクロアルキル

からなる群から選択され、

R^{15} が、

水素；

$C_1 - C_4$ - アルキル、これは、-OH および -COOH からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；および

6員のヘテロアリアル

からなる群から選択され、

Q が、式 (Q1)

10

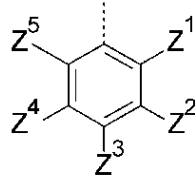
20

30

40

50

【化 1 4】



(Q1)

[式中 :

10

Z¹ および Z⁵ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択され、

Z² および Z⁴ は、水素、ハロゲン、シアノ、-OH、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、-S-(C₁ - C₄ - アルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する S-(C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル)、および 4 員 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、および

Z³ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、および -N(C₁ - C₄ - アルキル)₂ からなる群から選択されるか、または

20

Z¹ および Z² は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5 員のヘテロシクロアルキルまたは 5 員のヘテロアリアルを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されていてもよく、

Z³ および Z⁵ は、水素であり、および

Z⁴ は、水素および C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) - からなる群から選択される] の置換フェニル環である

請求項 1、2 または 3 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、もしくは塩、またはそれらの混合物。

30

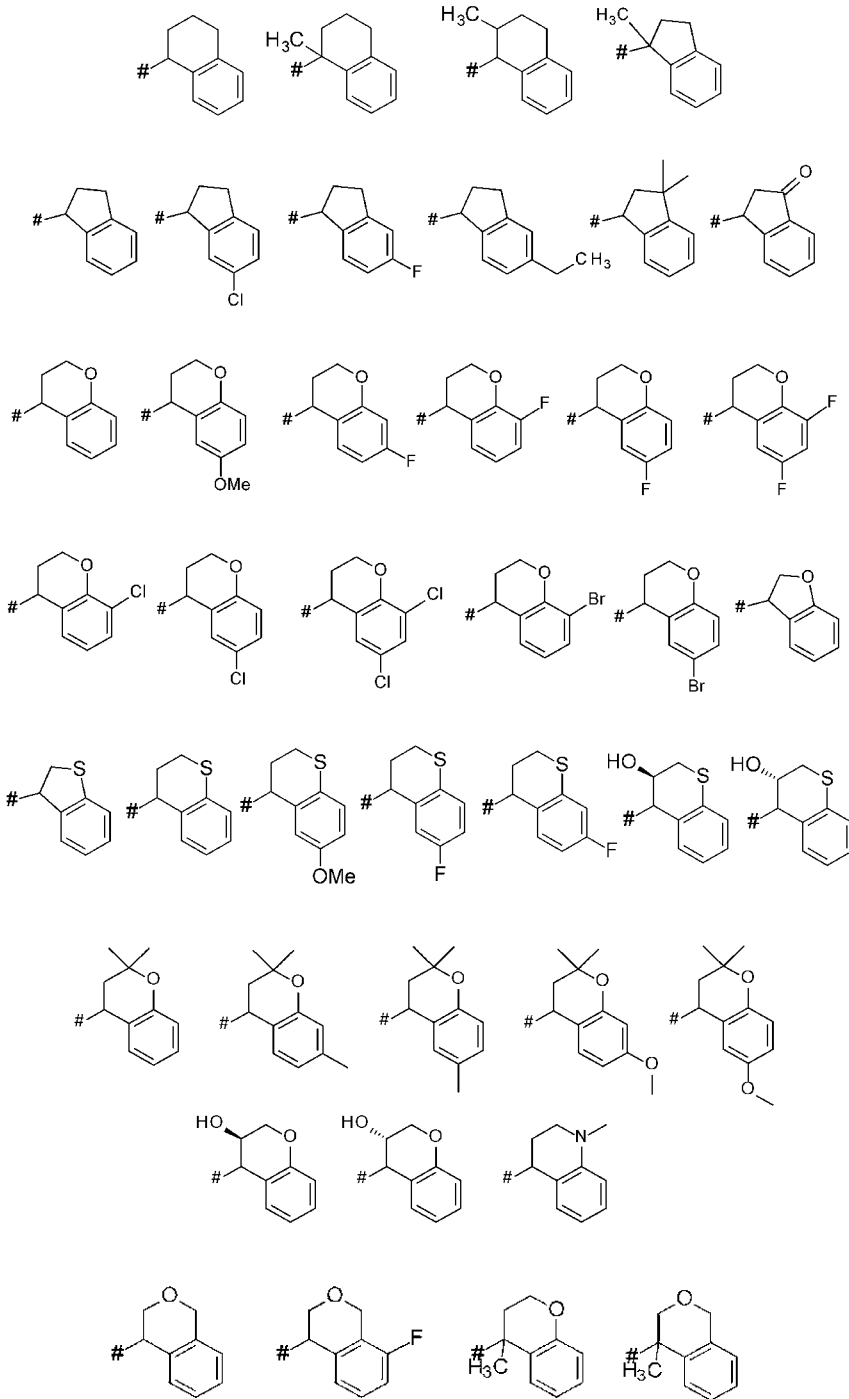
【請求項 5】

A が

40

50

【化 1 5】



10

20

30

40

からなる群から選択され、

R¹が、水素またはメチルであり、

R²が、

水素、塩素、ヨウ素、-C(O)-N(CH₃)₂、-NR¹²R¹³；

-OR¹⁴；

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵；

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、エテニル、プロベニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、これらのそれぞれは、-OH、シアノ、エトキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、メトキシ、NH₂、N(CH₃)₂、N(CH₃)(C(O)CH₃)からなる群から独立し

50

て選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい；および
 アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、1, 2, 4 - トリアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロ - 2 H - ピラン、1, 2 - オキサゾリジン、1, 2 - オキサジン、モルホリン、チオモルホリン、3, 4 - ジヒドロイソキノリン、2, 3 - ジヒドロ - インドール、1, 3 - ジヒドロ - イソインドール、3, 9 - ジオキサ - 7 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン、6 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 3, 4 - テトラゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、ピリミジン、テトラヒドロピリミジン、4 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタンからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、フッ素、塩素、シアノ、- OH、オキソ、- COOH、メトキシ - C (O) - 、エトキシ - C (O) - 、tert - ブトキシ - C (O) - 、- C (O) - NH₂、メチル、メチル - C (O) - 、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル - 、メトキシメチル - 、- NH₂、- NMe₂、ピロリジンからなる群から独立して選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から選択され、

R³ が、水素またはメチルであり、

R⁴ が、水素、フッ素、塩素、- OH、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよび NH₂、好ましくは、水素、フッ素および塩素からなる群から選択され、

R⁵ が、水素、フッ素、塩素、- OH、シアノ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R⁶ が、水素、フッ素、塩素、- OH、シアノ、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、

R^{1 2} および R^{1 3} が、

水素、- NH (- C (O) - メチル)、メトキシ；

シクロプロピル、シクロブチル、ベンジル、1 - フェニルエチル、これらのそれぞれは、フッ素、- OH、- COOH、メトキシ - C (O) - 、エトキシ - C (O) - 、tert - ブトキシ - C (O) - 、- C (O) - NH₂、- C (O) - NMe₂、- NH - C (O) - メチル、メチル、メトキシ、シクロプロピル、- NH₂、NMe₂、S - メチル、S (O) - メチル、SO₂ - メチル、および (EtO)₂ P (= O) - からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

ヘテロシクリル - メチル、ヘテロシクリル - エチル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、モルホリン、ピラゾール、イミダゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、ピリジンからなる群から選択され、これらのそれぞれは、フッ素、塩素、- OH、オキソおよびメチルからなる群から独立して選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい；

フェニル；

2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン、および

オキセタン、チエタン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピリジンおよびピラゾールの群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、フッ素、塩素、- OH、オキソ、メチルからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい；

からなる群から独立して選択され、

R^{1 4} が、

メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、シクロペンチル、ベンジル、これらのそれぞれは、フッ素、- OH、メチル、メトキシおよびシクロペンチルからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい；および

ピロリジンおよびテトラヒドロピランからなる群から選択される単環式または二環式の複

10

20

30

40

50

素環

からなる群から選択され、

R^{15} が、

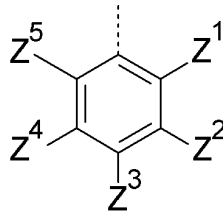
メチルおよびエチル、これらのそれぞれは、 $-OH$ および $-COOH$ からなる群から独立して選択される1個の置換基で置換されていてもよい；および

ピリジン、

からなる群から選択され、

Q が、式(Q1)

【化16】



(Q1)

10

[式中:]

Z^1 および Z^5 は、水素、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシからなる群から独立して選択され、

Z^2 および Z^4 は、水素、フッ素、塩素、 $-OH$ 、シアノ、メチル、エチル、tert-ブチル、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、 $-SMe$ 、2,2,2-トリフルオロエチル)スルファニルおよびモルホリニルからなる群から独立して選択され、および

Z^3 は、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよび $-NMe_2$ からなる群から独立して選択される]

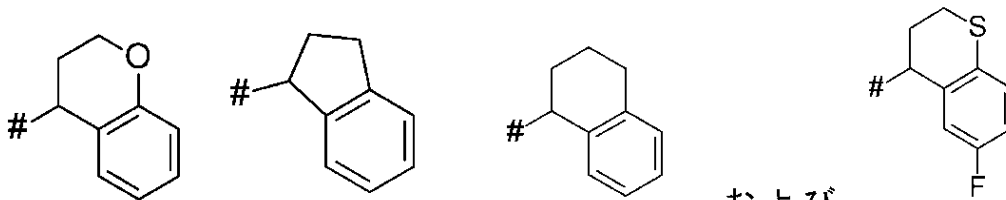
の置換フェニル環である

請求項1、2、3または4に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、もしくは塩、またはそれらの混合物。

【請求項6】

A が、

【化17】



40

から選択される、請求項1、2、3、4または5に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、もしくは塩、またはそれらの混合物。

【請求項7】

R^2 が、

水素、塩素、ヨウ素、 $-C(O)-N(CH_3)_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ ；

$-OR^{14}$ ；

$-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ ；

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペン

50

チル、シクロヘキシル、エテニル、プロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、これらのそれぞれは、 $-OH$ 、シアノ、エトキシ $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、メトキシ、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)(C(O)CH_3)$ からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい；および

アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、1,2,4-トリアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロ-2H-ピラン、1,2-オキサゾリジン、1,2-オキサジン、モルホリン、チオモルホリン、3,4-ジヒドロイソキノリン、2,3-ジヒドロ-インドール、1,3-ジヒドロ-イソインドール、3,9-ジオキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、1,2,4-トリアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,3,4-テトラゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、ピリミジン、テトラヒドロピリミジン、4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタンからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、フッ素、塩素、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $-COOH$ 、メトキシ $-C(O)-$ 、エトキシ $-C(O)-$ 、*tert*-ブトキシ $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、メチル、メチル $-C(O)-$ 、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、 $-NH_2$ 、 $-NMe_2$ 、ピロリジンからなる群から独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から選択され、

R^{12} および R^{13} が、

水素、 $-NH(-C(O)-メチル)$ 、メトキシ；

シクロプロピル、シクロブチル、ベンジル、1-フェニルエチル、これらのそれぞれは、フッ素、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、メトキシ $-C(O)-$ 、エトキシ $-C(O)-$ 、*tert*-ブトキシ $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NMe_2$ 、 $-NH-C(O)-メチル$ 、メチル、メトキシ、シクロプロピル、 $-NH_2$ 、 NMe_2 、*S*-メチル、*S*(*O*)-メチル、 SO_2 -メチル、および $(EtO)_2P(=O)-$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；

ヘテロシクリル-メチル、ヘテロシクリル-エチル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、モルホリン、ピラゾール、イミダゾール、1,2,4-オキサジアゾール、ピリジンからなる群から選択され、これらのそれぞれは、フッ素、塩素、 $-OH$ 、オキソおよびメチルからなる群から独立して選択される1個の置換基で置換されていてもよい；

フェニル；

2,3-ジヒドロ-1H-インデン，および

オキセタン、チエタン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピリジンおよびピラゾールからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、フッ素、塩素、 $-OH$ 、オキソ、メチルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい；

からなる群から独立して選択され、

R^{14} が、

メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、シクロペンチル、ベンジル、これらのそれぞれは、フッ素、 $-OH$ 、メチル、メトキシおよびシクロペンチルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい；および

ピロリジンおよびテトラヒドロピランからなる群から選択される単環式または二環式の複素環

からなる群から選択され、

R^{15} が、

メチルおよびエチル、これらのそれぞれは、 $-OH$ および $-COOH$ からなる群から独立して選択される1個の置換基で置換されていてもよい；および

10

20

30

40

50

ピリジン，

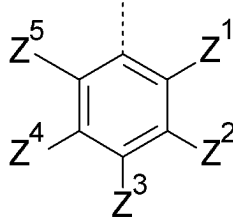
からなる群から選択される

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、もしくは塩、またはそれらの混合物。

【請求項 8】

Q が、式 (Q 1)

【化 1 8】



(Q1)

10

〔式中：

Z¹、Z²、Z³、Z⁴、および Z⁵ は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、C₁-C₄-アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、4 員 ~ 6 員のヘテロシクリル (これは、フッ素、塩素、臭素、メチルおよびシアノからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい)、-S-(C₁-C₄-アルキル)、-S(O)-(C₁-C₄-アルキル)、-SO₂-(C₁-C₄-アルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O)-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -SO₂-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル) からなる群から独立して選択されるか、または

20

Z¹ および Z² は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5 員または 6 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリール、または 6 員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されていてもよく、および

30

Z³、Z⁴、および Z⁵ は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択されるか、または

Z² および Z³ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5 員または 6 員の飽和または部分的に飽和の複素環式環、5 員のヘテロアリール、または 6 員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されていてもよく、および

40

Z¹、Z⁴、および Z⁵ は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される)

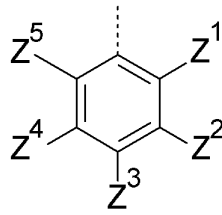
の置換フェニル環である

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、もしくは塩、またはそれらの混合物。

【請求項 9】

50

Qが、式(Q1)
【化19】



(Q1)

10

〔式中〕

Z¹およびZ⁵は、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から独立して選択され、

Z²およびZ⁴が、水素、フッ素、塩素、-OH、シアノ、メチル、エチル、tert-ブチル、-NHMe、-NMe₂、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、-SMe、2,2,2-トリフルオロエチル)スルファニルおよびモルホリニルからなる群から独立して選択され、および

Z³が、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよび-NMe₂からなる群から独立して選択される〕

20

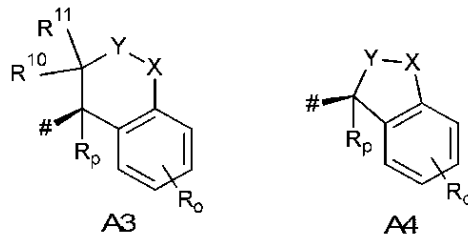
の置換フェニル環である

請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、もしくは塩、またはそれらの混合物。

【請求項10】

Aが、A3またはA4である

【化20】



30

〔式中〕

R_pは、水素、C₁-C₄-アルキル；好ましくは、水素からなる群から選択される〕

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、もしくは塩、またはそれらの混合物。

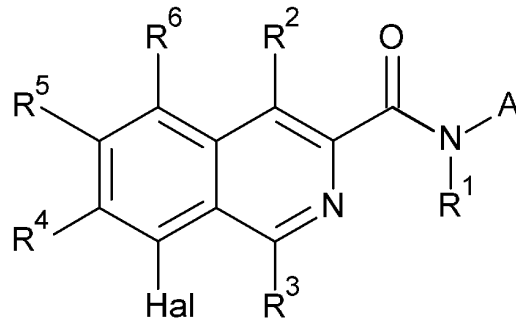
40

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物の調製方法であって、該方法が一般式1C：

50

【化 2 1】

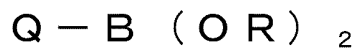


10

1 C,

〔式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、請求項1～10のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物に対して定義されるとおりであり、Halは、ハロゲンである〕の中間体化合物を一般式1D：

【化 2 2】

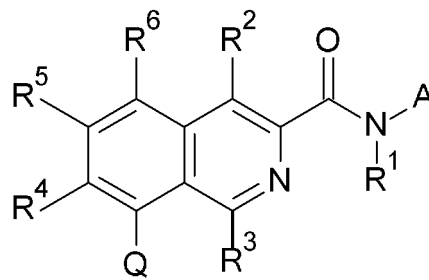


20

1 D,

〔式中、各Rは、独立して、HまたはMeであってもよく、または両方のRはピナコレートである〕の化合物と反応させて、それにより一般式(I)：

【化 2 3】



30

(I) ,

40

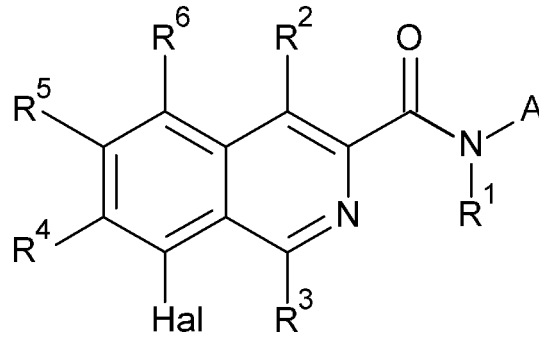
〔式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびQは、請求項1～10のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物に対して定義されるとおりである〕の化合物を与えるステップを含む、前記方法。

【請求項 1 2】

一般式 1 C :

50

【化 2 4】



10

1 C,

〔式中：

R²は、請求項1～6のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物に対して定義され
るとおりであり、

20

A、R¹、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、請求項1～7および請求項10のいずれか
1項に記載の一般式(I)の化合物に対して定義されるとおりであり、および

Halは、ハロゲンである〕

の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、または
塩、またはそれらの混合物。

【請求項13】

請求項1～10のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物および1つ以上の薬学的
に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項14】

病気の防除、治療および/または予防に使用するための、請求項1～10のいずれか1
項に記載の一般式(I)の化合物または請求項13に記載の医薬組成物。

30

【請求項15】

前記病気が蠕虫感染症である、請求項14に記載の化合物または医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書に記載され、定義される一般式(I)の新規イソキノリン誘導体、
該化合物を調製する方法、該化合物を調製するために有用な中間体化合物、該化合物を含
む医薬組成物および組み合わせ、ならびに病気、特に蠕虫による感染、より詳細には動物
およびヒトにおける胃腸および腸外線虫による感染の防除、治療および/または予防のた
めの医薬組成物の製造のための該化合物の使用、動物およびヒトにおいて、単剤として、
または他の活性成分と組み合わせ、蠕虫による感染、より詳細には胃腸および腸外線虫
による感染の抑制、治療および/または予防のためのそのような化合物を含有する製剤お
よび方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

背景

全ての市販駆虫薬に対する耐性の発生は、獣医学の領域で増加している問題であると思
われる。線虫の抑制を管理するために駆虫薬を広範囲に利用した結果、高度に耐性のある
回虫(worm)集団が有意に選択された。したがって、すべての駆虫薬クラスに対する

50

耐性の拡大は、牛、ヤギ、ヒツジおよび馬における効果的な回虫の防除を脅かす。さらに、現在、大環状ラク톤の利用のみに依存しているイヌの犬糸状虫症の予防に成功していることは、米国の一部の地域 - 特に感染に対する犬糸状虫の攻撃が高い地域 - について、複数の大環状ラク톤に対する有効性の喪失が報告されていることから、危険性がある。最後に、ミシシッピー川下流デルタでの有効性の喪失が疑われる症例からの犬糸状虫 (*Dirofilaria immitis*) の幼虫による実験的感染研究から、大環状ラク톤耐性の存在がインビボ (*in vivo*) で確認された。

【0003】

駆虫薬に対するヒトの蠕虫の耐性は現在のところまれであると思われるが、前述したような獣医学領域における駆虫薬耐性の広がりにはヒトの蠕虫症の治療においても同様に考慮する必要がある。フィラリア症に対する持続的な低用量治療は高度耐性遺伝子型をもたらす可能性があり、ある種の駆虫薬 (例えば、プラジカンテル、ベンゾイミダゾール、ニクロサミド) については既に耐性が報告されている。

10

【0004】

したがって、新しい分子作用機序を有する耐性を打破する駆虫薬が緊急に必要とされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、動物およびヒトにおける蠕虫による感染の抑制、治療および/または予防のために、好ましくは処置された生物に対するいかなる有害な毒性作用もなしに、広範囲の蠕虫に対して、特に比較的低い用量で、十分なまたは改善された駆虫活性を有する、医療分野、特に獣医学分野における駆虫剤として使用され得る化合物を提供することである。

20

【0006】

特定のイソキノリン - 3 - カルボキサミドは、プロリル - 4 - ヒドロキシラーゼ阻害剤として DE 19746287 / US 6093730 に記載されている。

【0007】

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005、15 (3)、733 - 736 には、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 受容体のサブタイプ選択的阻害剤の新規クラスとして 1 - (フェニル) イソキノリン - 3 - カルボキサミドが記載されている。

30

【0008】

WO 2004099206 は、7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストとしてイソキノリン - 3 - カルボキサミドを特許請求している。

【0009】

WO 2004108681 は、低酸素誘導因子を媒介し、内因性エリスロポエチンを増加させることにおけるイソキノリン - 3 - カルボキサミドの使用を記載している。

【0010】

WO 2005014533 は、第 I X 因子および/または第 X I 因子のアンタゴニストとしてのイソキノリン - 3 - カルボキサミドを特許請求している。

40

【0011】

WO 2007090068 は、低酸素誘導因子を安定化するシアノイソキノリン - 3 - カルボキサミドを特許請求している。

【0012】

US 20060217416 は、低酸素誘導因子の媒介およびエリスロポエチン関連状態の治療における使用に適したイソキノリン - 3 - カルボキサミドを特許請求している。

【0013】

US 20120101125 は、 β -セクレターゼの阻害剤として有用な置換イソキノリン - 3 - カルボキサミドに関する。

50

【 0 0 1 4 】

WO 2018087036は、キノリン-3-カルボキサミド、および医学、特に獣医学分野における駆虫剤としてのそれらの使用を記載している。

【 0 0 1 5 】

しかしながら、最新技術は、本明細書に記載され定義された本発明の一般式 (I) の新規なイソキノリン誘導体を記載していない。

【 0 0 1 6 】

本発明の化合物が驚くべき有利な特性を有することが見出され、これが本発明の基礎を構成する。

【 0 0 1 7 】

特に、本発明の化合物は驚くべきことに、線虫のSlc10-1カルシウム依存性カリウムチャネルと効果的に相互作用することが見出された。この相互作用は、特に胃腸線虫、自由生活性線虫、およびフィラリアの麻痺/抑制を達成することによって特徴づけられ、これらのデータは生物学的実験のセクションで示されている。したがって、本発明の化合物は、胃腸および腸外蠕虫感染、特にフィラリアを含む線虫による胃腸および腸外感染の抑制、治療および/または予防のための駆虫剤として使用することができる。本発明の新規化合物はさらに高い安定性を示し、したがって、先行技術から公知の他の化合物と比較して有利である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 1 8 】

【文献】DE 19746287

【文献】US 6093730

【文献】WO 2004099206

【文献】WO 2004108681

【文献】WO 2005014533

【文献】WO 2007090068

【文献】US 20060217416

【文献】US 20120101125

【文献】WO 2018087036

【非特許文献】

【 0 0 1 9 】

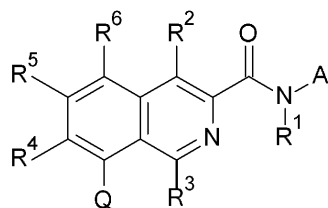
【文献】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005、15(3)、733-736[課題を解決するための手段]

【 0 0 2 0 】

発明の説明

第1の態様によれば、本発明は、一般式 (I) :

【化1】



(I)

【 0 0 2 1 】

〔式中〕

Aは、A1またはA2であり、

10

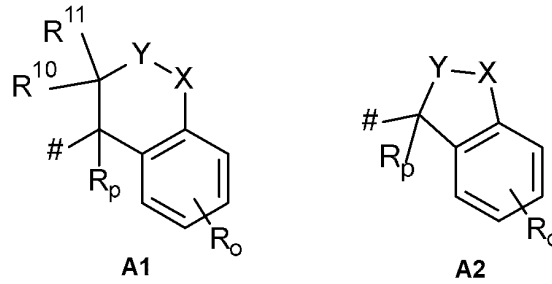
20

30

40

50

【化2】



10

【0022】

oは、0、1、2、3または4であり、

Rは、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

20

R_pは、水素、C₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

X、Yは、CR⁷R⁸、O、S、およびN-R⁹からなる群から独立に選択され、ここで、XおよびYの少なくとも1つはCR⁷R⁸であるか、または

X、Yは、一緒になって、-C(O)-O-、-C(O)-NR⁹-、-S(O)-NR⁹-、-SO₂-NR⁹-および-SO₂-O-からなる群から選択される環員を形成し、

R¹は、水素、シアノ、-CHO、-OH、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₃-C₆-ハロゲノシクロアルキル、C₃-C₄-アルケニル、C₃-C₄-アルキニル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₃-アルキル、シアノ-C₁-C₄-アルキル、-NH-C₁-C₄-アルキル、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、NH₂-C₁-C₄-アルキル-、C₁-C₄-アルキル-NH-C₁-C₄-アルキル-、(C₁-C₄-アルキル)₂N-C₁-C₄-アルキル-、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-C(O)-、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、および1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキル；

30

フェニル-C₁-C₄-アルキル、これは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい；

40

ヘテロシクリル-C₁-C₄-アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~1

50

0員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリーールおよび6員のヘテロアリーールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい

10

からなる群から選択され、

R²は、

水素、ハロゲン、シアノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂;

-NR^{1 2}R^{1 3};

-OR^{1 4};

-SR^{1 5}、-S(O)R^{1 5}、-SO₂R^{1 5};

C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルケニル、C₂-C₄-アルキニルまたはフェニル-C₁-C₄-アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-NH(C(O)-C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)(C(O)-C₁-C₄-アルキル)、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい;

20

30

ヘテロシクリル-C₁-C₄-アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリーールおよび6員のヘテロアリーールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい;

40

フェニル(これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個の

50

ハロゲン原子を有する -SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい) ; および

4員~10員のヘテロシクロアルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員のヘテロアリールおよび6員のヘテロアリールからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、および4員~10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から選択され、

R³は、水素またはC₁-C₄-アルキルであり、

R⁴は、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、好ましくは水素およびハロゲン、より好ましくはフッ素および塩素からなる群から選択され、

R⁵は、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R⁶は、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R⁷は、水素、-OH、フッ素、C₁-C₄-アルキルおよびC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

R⁸は、水素、-OH、フッ素、C₁-C₄-アルキルおよびC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択されるか、

またはR⁷およびR⁸は、一緒になってオキソ基(=O)を形成するか、

またはR⁷およびR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に、C₃-C₆-シクロアルキルおよび3員~6員のヘテロシクロアルキルからなる群から選択される3員~6員環を形成し、

R⁹は、水素、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキルおよびC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

R^{10} は、水素、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキルおよび $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から選択され、

R^{11} は、水素、 $C_1 - C_4$ -アルキルおよび $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から選択されるか、

または R^{10} および R^{11} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルおよび3員~6員のヘテロシクロアルキルからなる群から選択される3~6員環を形成し、

R^{12} および R^{13} は、

水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-NH(-C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})(-C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$;

10

$C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-NH - C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})(-C(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および $(C_1 - C_4 - \text{アルコキシ})_2 P(=O)-$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい;

20

ヘテロシクリル- $C_1 - C_4$ -アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリールおよび6員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-C(O) - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい;

30

フェニル、ベンゾ- $C_5 - C_6$ -シクロアルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ および1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい;

40

50

4員～10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリーールおよび6員のヘテロアリーールの群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、 C_1-C_4 -アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、 C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい

10

からなる群から独立して選択され、

R¹⁴は、

-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂；
 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、フェニル- C_1-C_4 -アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、シアノ、-COOH、 C_1-C_4 -アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、 C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；

20

ヘテロシクリル- C_1-C_4 -アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は4員～10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリーールおよび6員のヘテロアリーールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、 C_1-C_4 -アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、 C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；

30

フェニル、これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、 C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1～5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選

40

50

択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；および

4 員～10 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリアルおよび 6 員のヘテロアリアルからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する -S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する -S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび 1～5 個のハロゲン原子を有する -SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよいからなる群から選択され、

R¹⁵は、

水素；

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、フェニル-C₁-C₄-アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、シアノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1～5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する -S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する -S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび 1～5 個のハロゲン原子を有する -SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

ヘテロシクリル-C₁-C₄-アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4 員～10 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリアルおよび 6 員のヘテロアリアルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁-C₄-アルキル)、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、C₁-C₄-アルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する -S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する -S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび 1～5 個のハロゲン原子を有する -SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

フェニル、これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁-C₄-アルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1～5 個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する -S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1～5 個のハロゲン原子を有する -S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび 1～5 個の

10

20

30

40

50

ハロゲン原子を有する - S O₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；および

4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリールおよび 6 員のヘテロアリールからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、- O H、オキソ、チオノ、- C O O H、C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -、- C (O) - N H₂、- C (O) - N H (C₁ - C₄ - アルキル)、- C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、- N H₂、- N H (C₁ - C₄ - アルキル)、- N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、- S - C₁ - C₄ - アルキル、- S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、- S O₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S O₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよいからなる群から選択され、

Q は、6 員または 10 員のアリールおよび 5 員 ~ 10 員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、S F₅、シアノ、- C H O、ニトロ、オキソ、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ヒドロキシアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル - C₁ - C₄ - アルコキシ、シアノ - C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、- N H (C₁ - C₄ - アルキル)、- N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、- N H - S O₂ - (C₁ - C₄ - アルキル)、- N (S O₂ - [C₁ - C₄ - アルキル]) (C₁ - C₄ - アルキル)、(C₁ - C₄ - アルコキシイミノ) - C₁ - C₄ - アルキル、4 員 ~ 6 員のヘテロシクリル (これは、フッ素、塩素、臭素、メチルおよびシアノからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい)、- C H₂ - O - (C₁ - C₄ - アルキル)、- C H₂ - N H (C₁ - C₄ - アルキル)、- C H₂ - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、それ自体がフッ素、塩素、臭素、メチルおよびシアノからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 4 員 ~ 6 員のヘテロシクリルで置換されているメチル、- C H₂ - S - (C₁ - C₄ - アルキル)、- C H₂ - S (O) - (C₁ - C₄ - アルキル)、- C H₂ - S O₂ - (C₁ - C₄ - アルキル)、- S - (C₁ - C₄ - アルキル)、- S (O) - (C₁ - C₄ - アルキル)、- S O₂ - (C₁ - C₄ - アルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - (C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - (C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S O₂ - (C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル)、- C O N H (C₁ - C₄ - アルキル)、- C O N H (C₃ - C₆ - シクロアルキル)、- N H C O (C₁ - C₄ - アルキル)、- N H C O (C₃ - C₆ - シクロアルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - N H C O (C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル) からなる群から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい、

ここで、Y が O、S または N - R⁹ である場合、R⁷、R⁸、R¹⁰ および R¹¹ のいずれも - O H または C₁ - C₄ - アルコキシではなく、X が O、S または N - R⁹ である場合、R⁷ および R⁸ のいずれも - O H または C₁ - C₄ - アルコキシではない) の化合物および立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩ならびにそれらの混合物を包含する。

【 0 0 2 3 】

定義

用語「置換された (s u b s t i t u t e d)」は既存の状況下で指定された原子の通常の原子価を超えない限り、指定された原子または基上の 1 つ以上の水素原子が、指定された基からの選択で置換されることを意味する。置換基および / または変数の組み合わせ

が許容される。

【0024】

用語「置換されていてもよい (optionally substituted)」は、置換基の数がゼロに等しいか、またはゼロとは異なることができることを意味する。別段の指示がない限り、置換されていてもよい基は、任意の利用可能な炭素または窒素原子上の水素原子を非水素置換基で置換することによって収容することができる限り多くの任意の置換基で置換されることが可能である。一般に、存在する場合、任意の置換基の数は、1、2、3、4または5、特に1、2または3であることが可能である。

【0025】

本明細書中で使用される場合、用語「1つ以上 (one or more)」は例えば、本発明の一般式 (I) の化合物の置換基の定義において、「1、2、3、4または5、特に1、2、3または4、より特に1、2または3、さらにより特に1または2」を意味する。

10

【0026】

本明細書中で使用される場合、オキソ置換基は、二重結合を介して炭素原子または硫黄原子に結合される酸素原子を表す。

【0027】

用語「環置換基 (ring substituent)」は、環上の利用可能な水素原子を置換する芳香族または非芳香族環に結合した置換基を意味する。

【0028】

複合置換基が複数の部分で構成される場合、例えば、(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₁-C₄-アルキル)-、与えられた部分の位置は前記複合置換基の任意の適当な位置にあることができ、すなわち、C₁-C₄-アルコキシ部分は、前記(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₁-C₄-アルキル)基のC₁-C₄-アルキル部分の任意の原子に結合することができる。そのような複合置換基の始めまたは終わりのハイフンは、分子の残りの部分への前記複合置換基の結合点を示す。炭素原子および任意に窒素、酸素または硫黄原子などの1つ以上のヘテロ原子を含む環が例えば置換基で置換されている場合、前記置換基は、前記環の任意の適切な位置に結合し、適切な炭素原子および/または適切なヘテロ原子に結合することが可能である。

20

【0029】

本明細書中で使用される場合、それぞれのサブ成分が分子の残りの部分に連結される位置は、描かれた構造において、前記置換基中のハッシュ記号 (#) または破線によって示され得る。

30

【0030】

本明細書で使用される場合、用語「含む (comprising)」は、「からなる (consisting of)」を含む。

【0031】

本明細書内で、任意の項目が「本明細書で言及されるように」と呼ばれる場合、それは、本明細書内の任意の場所で言及され得ることを意味する。

【0032】

本文中で言及される用語は、以下の意味を有する：

用語「ハロゲン原子」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、特にフッ素、塩素または臭素原子、より好ましくはフッ素または塩素を意味する。

40

【0033】

用語「C₁-C₆-アルキル」は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の、飽和の、一価の炭化水素基を意味する。用語「C₁-C₄-アルキル」は、1、2、3または4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の、飽和の、一価炭化水素基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチルまたはtert-ブチル基、またはそれらの異性体を意味する。特に、前記基は1、2または3個の炭素原子を有する(「C₁-C₃-アルキル」)、例え

50

ば、メチル、エチル、*n*-プロピルまたはイソプロピル基。また、*tert*-ブチル基も好ましい。

【0034】

用語「 $C_1 - C_4$ -ヒドロキシアルキル」は、用語「 $C_1 - C_4$ -アルキル」が上記で定義されるとおりであり、1または2個の水素原子がヒドロキシ基で置き換えられている、直鎖状または分枝鎖状の、飽和の、一価の炭化水素基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル、3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル、2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル、1-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル基を意味する。

10

【0035】

用語「 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 」または「 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 」は、用語「 $C_1 - C_4$ -アルキル」が上記で定義されるとおりであり、直鎖状または分枝鎖状の、飽和の、一価の基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*N,N*-ジメチルアミノ、*N*-メチル-*N*-エチルアミノまたは*N,N*-ジエチルアミノを意味する。

【0036】

用語「 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 」、「 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 」または「 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 」は、用語「 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 」が上に定義されるとおりであり、直鎖または分枝鎖の、飽和基を意味し、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、*n*-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、*n*-ブチルスルファニル、*sec*-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニルもしくは*tert*-ブチルスルファニル基、またはメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、*n*-ブチルスルフィニル、*sec*-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニルもしくは*tert*-ブチルスルフィニル基、またはメチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニルもしくは*tert*-ブチルスルホニル基を意味する。

20

30

【0037】

用語「 $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル」は、用語「 $C_1 - C_4$ -アルキル」が上に定義されるとおりであり、1個以上の水素原子が、同一にまたは異なるように、ハロゲン原子と置き換えられる、直鎖または分岐鎖の、飽和の、一価の炭化水素基を意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。より詳細には、全ての前記ハロゲン原子はフッ素原子（「 $C_1 - C_4$ -フルオロアルキル」）である。前記 $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル基は、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピルまたは1,3-ジフルオロプロパン-2-イルである。

40

【0038】

用語「 $-S - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル」、「 $-S(O) - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル」または「 $-SO_2 - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル」は、用語「 $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル」が上に定義されるとおりであり、直鎖または分枝鎖の、飽和基を意味し、例えば、モノ-、ジ-もしくはトリ-フルオロメチルスルファニル、モノ-、ジ-もしくはトリ-クロロメチルスルファニル、モノ-、ジ-もしくはトリ-フルオロエチルスルファニル、モノ-、ジ-もしくはトリ-クロロエチルスルファニル、モノ-、ジ-もしくはトリ-フルオロプロピルスルファニル、モノ-、ジ-もしくはトリ-クロロプロピルスルファニル、モノ-、ジ-もしくはトリ-フルオロブチルスルファニル、モノ-、ジ-もしくはトリ-クロロブチルスルファニル基、またはモノ-、ジ-もしくはトリ-フルオロメ

50

チルスルフィニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - クロロメチルスルフィニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - フルオロエチルスルフィニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - クロロエチルスルフィニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - フルオロプロピルスルフィニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - クロロプロピルスルフィニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - フルオロブチルスルフィニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - クロロブチルスルフィニル基、またはモノ -、ジ - もしくはトリ - フルオロメチルスルホニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - クロロメチルスルホニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - フルオロエチルスルホニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - クロロエチルスルホニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - フルオロプロピルスルホニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - クロロプロピルスルホニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - フルオロブチルスルホニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - クロロブチルスルホニル基を意味する。

10

【0039】

用語「 $C_1 - C_4$ - アルコキシ」は、用語「 $C_1 - C_4$ - アルキル」が上記で定義されるとおりであり、直鎖状または分枝鎖状の、飽和の、式($C_1 - C_4$ - アルキル) - O - の一価の基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、 n - プロポキシ、イソプロポキシ、イソプロポキシ、 n - ブトキシ、*sec* - ブトキシ、イソブトキシまたは *tert* - ブトキシ基、またはそれらの異体を意味する。

【0040】

用語「 $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ」は、上記で定義されているように、1個以上の水素原子が、同一にまたは異なるように、ハロゲン原子と置き換えられている、直鎖または分枝鎖の、飽和の、一価の $C_1 - C_4$ - アルコキシ基を意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。前記 $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ基は、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシまたはペンタフルオロエトキシである。

20

【0041】

用語「 $C_2 - C_4$ - アルケニル」は、1個の二重結合を含み、2、3または4個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の一価炭化水素基を意味する。前記 $C_2 - C_4$ - アルケニル基は、例えば、エテニル(または「ビニル」)、プロパ - 2 - エン - 1 - イル(または「アリル」)、プロパ - 1 - エン - 1 - イル、ブタ - 3 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 1 - エニル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル(または「イソプロペニル」)、2 - メチルプロパ - 2 - エニル、1 - メチルプロパ - 2 - エニル、2 - メチルプロパ - 1 - エニル、または1 - メチルプロパ - 1 - エニル基である。特に、前記基はアリルである。

30

【0042】

用語「 $C_2 - C_4$ - アルキニル」は、1個の三重結合を含み、2、3または4個の炭素原子を含む直鎖の一価の炭化水素基を意味する。前記 $C_2 - C_4$ - アルキニル基は、例えば、エチニル、プロパ - 1 - イニル、プロパ - 2 - イニル(または「プロパルギル」)、ブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニル、ブタ - 3 - イニルまたは1 - メチルプロパ - 2 - イニル基である。特に、前記アルキニル基は、プロパ - 1 - イニルまたはプロパ - 2 - イニルである。

【0043】

用語「 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル」は、3、4、5、または6個の炭素原子を含む、飽和の、一価の、単環式炭化水素環(「 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル」)を意味する。前記 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基である。

40

【0044】

用語「 $C_3 - C_6$ - ハロゲノシクロアルキル」は、用語「 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル」が上記で定義されるとおりであり、1個以上の水素原子が、同一にまたは異なるように、ハロゲン原子と置き換えられている、飽和の、一価の、単環式炭化水素環を意味する。特に、前記ハロゲン原子は、フッ素原子または塩素原子である。前記 $C_3 - C_6$ - ハロゲノシクロアルキル基は、例えば、1個または2個のフッ素原子または塩素原子で置換された

50

単環式炭化水素環、例えば、1 - フルオロ - シクロプロピル、2 - フルオロシクロプロピル、2, 2 - ジフルオロシクロプロピル、2, 3 - ジフルオロシクロプロピル、1 - クロロシクロプロピル、2 - クロロシクロプロピル、2, 2 - ジクロロシクロプロピル、2, 3 - ジクロロシクロプロピル、2 - フルオロ - 2 - クロロシクロプロピルおよび2 - フルオロ - 3 - クロロシクロプロピル基である。

【0045】

用語「ベンゾ - C₅ - C₆ - シクロアルキル」は、5または6個の炭素原子を含有する飽和の、一価の、単環式炭化水素環（「C₅ - C₆ - シクロアルキル」）がフェニル環に縮環している一価の、二環式炭化水素環を意味する。前記ベンゾ - C₅ - C₆ - シクロアルキル基は、例えば、二環式炭化水素環、例えば、インダン（すなわち、2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン）またはテトラリン（すなわち、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン）基である。

10

【0046】

用語「スピロシクロアルキル」は、2つの環が1つの共通環炭素原子を共有し、前記二環炭化水素基が5、6、7、8、9、10または11個の炭素原子を含有する、飽和の、一価の二環式炭化水素基を意味し、前記スピロシクロアルキル基は、スピロ炭素原子を除く炭素原子のいずれか1つを介して分子の残りに結合することが可能である。前記スピロシクロアルキル基は、例えば、スピロ[2.2]ペンチル、スピロ[2.3]ヘキシル、スピロ[2.4]ヘプチル、スピロ[2.5]オクチル、スピロ[2.6]ノニル、スピロ[3.3]ヘプチル、スピロ[3.4]オクチル、スピロ[3.5]ノニル、スピロ[3.6]デシル、スピロ[4.4]ノニル、スピロ[4.5]デシル、スピロ[4.6]ウンデシルまたはスピロ[5.5]ウンデシルである。

20

【0047】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、合計で4、5、6、7、8、9または10個の環原子（「4～10員のヘテロシクロアルキル」基）、特に4、5または6個の環原子（「4～6員のヘテロシクロアルキル」基）を有する単環式または二環式の、飽和または部分的に飽和の複素環を意味し、これは、N、OおよびS系列からの1または2個の同一または異なる環ヘテロ原子を含み、前記ヘテロシクロアルキル基が炭素原子のいずれか1つ、または存在する場合には窒素原子を介して分子の残りに結合することが可能である。

【0048】

前記ヘテロシクロアルキル基は、それに限定されることなく、4員環、例えば、アゼチジニル、オキセタニルもしくはチエタニル、例えば；または5員環、例えばテトラヒドロフラニル、オキサニル、1, 3 - ジオキサニル、チオラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、1, 1 - ジオキシドチオラニル、1, 2 - ジオキサゾリジニル、1, 3 - オキサゾリジニル、1, 3 - チアゾリジニルもしくは1, 2, 4 - トリアゾリジニル、例えば；または6員環、例えばテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、オキサニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 4 - ジオキサニルもしくは1, 2 - オキサジニル、例えば；または7員環、例えば、1, 4 - ジアゼパニルまたは1, 4 - オキサゼパニル、例えば；または二環式7員環、例えば、6 - オキサ - 3 - アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、例えば；二環式8員環、例えば5, 6 - ジヒドロ - 4H - フロ[2, 3 - c]ピロールまたは8 - オキサ - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン、例えば；または二環式9員環、例えばオクタヒドロ - 1H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン、1, 3 - ジヒドロ - イソインドール、2, 3 - ジヒドロ - インドールまたは3, 9 - ジオキサ - 7 - アザビシクロ[3.3.1]ノナン、例えば；または二環式10員環、例えばデカヒドロキノリンまたは3, 4 - ジヒドロイソキノリンなどであることができる。

30

40

【0049】

用語「ヘテロスピロシクロアルキル」は、合計で6、7、8、9、10または11個の環原子を有し、2つの環が1つの共通環炭素原子を共有する、二環式の、飽和の複素環を意味し、「ヘテロスピロシクロアルキル」は、系列：N、O、Sからの1または2個の同

50

一または異なる環ヘテロ原子を含有し；前記ヘテロスピロシクロアルキル基は、スピロ炭素原子を除く、炭素原子のいずれか1つまたは、存在する場合には、窒素原子を介して分子の残りに結合することが可能である。

【0050】

前記ヘテロスピロアルキル基は、例えば、アザスピロ[2.3]ヘキシル、アザスピロ[3.3]ヘプチル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプチル、チアザスピロ[3.3]ヘプチル、オキサスピロ[3.3]ヘプチル、オキサザアスピロ[5.3]ノニル、オキサザスピロ[4.3]オクチル、オキサアザスピロ[2.5]オクチル、アザアスピロ[4.5]デシル、オキサザスピロ[5.5]ウンデシル、ジアザスピロ[3.3]ヘプチル、チアザスピロ[3.3]ヘプチル、チアザスピロ[4.3]オクチル、アザスピロ[5.5]ウンデシル、またはさらなる相同の骨格の1つ、例えばスピロ[3.4]-、スピロ[4.4]-、スピロ[2.4]-、スピロ[2.5]-、スピロ[2.6]-、スピロ[3.5]-、スピロ[3.6]-、スピロ[4.5]-およびスピロ[4.6]-などである。

10

【0051】

用語「6員または10員のアリール」は、6個または10個の炭素環原子を有する一価の、単環式または二環式芳香族環、例えばフェニルまたはナフチル基を意味する。

【0052】

用語「ヘテロアリール」は5、6、9または10個の環原子（「5～10員のヘテロアリール」基）、特に5または6個の環原子（「5～6員のヘテロアリール」基）を有する一価の、単環式、二環式または三環式芳香族環を意味し、これは、少なくとも1個の環ヘテロ原子を含み、および任意に、系列：N、Oおよび/またはSからの1個、2個または3個のさらなる環ヘテロ原子を含んでいてもよく、環炭素原子を介して結合し、または任意に環窒素原子を介して結合してもよい（原子価によって許容される場合）。

20

【0053】

前記ヘテロアリール基は、5員のヘテロアリール基、例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリルまたはテトラゾリルなど；または6員のヘテロアリール基、例えば、ピリジニル、ジヒドロピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、ピラジニルまたはトリアジニルなど

30

【0054】

用語「ヘテロシクリル」は、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択される複素環を意味する。特に、用語「4～6員のヘテロシクリル」は、4～6員のヘテロシクロアルキルおよび5～6員のヘテロアリールからなる群から選択される複素環を意味する。

【0055】

一般に、特に言及しない限り、ヘテロアリールまたはヘテロアリーレン基は、その全ての可能な異性体形態、例えば：互変異性体および分子の残りの部分への結合点に関する位置異性体を含む。したがって、いくつかの例示的な非限定的な例では、用語ピリジニルはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルおよびピリジン-4-イルを含み、または用語チエニルはチエン-2-イルおよびチエン-3-イルを含む。

40

【0056】

用語「C₁-C₄」は、本明細書で使用されているように、例えば、「C₁-C₄-アルキル」、「C₁-C₄-ハロゲノアルキル」、「C₁-C₄-ヒドロキシアルキル」、「C₁-C₄-アルコキシ」または「C₁-C₄-ハロゲノアルコキシ」の定義中で、1～4の有限個の炭素原子、すなわち1、2、3または4個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

【0057】

さらに、本明細書で使用されているように、用語「C₃-C₆」は、本明細書で使用さ

50

れているように、例えば、「 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル」または「 $C_3 - C_6$ - ハロゲンシクロアルキル」の定義中で、3 ~ 6の有限個の炭素原子、すなわち3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0058】

値の範囲が与えられる場合、前記範囲は、前記範囲内の各値および部分的な範囲を包含する。

【0059】

例えば：

「 $C_1 - C_4$ 」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 $C_1 - C_4$ 、 $C_1 - C_3$ 、 $C_1 - C_2$ 、 $C_2 - C_4$ 、 $C_2 - C_3$ 、および $C_3 - C_4$ を包含する；

「 $C_2 - C_6$ 」は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_2 - C_6$ 、 $C_2 - C_5$ 、 $C_2 - C_4$ 、 $C_2 - C_3$ 、 $C_3 - C_6$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_4 - C_6$ 、 $C_4 - C_5$ 、および $C_5 - C_6$ を包含する；

「 $C_3 - C_4$ 」は、 C_3 、 C_4 、および $C_3 - C_4$ を包含する；

「 $C_3 - C_{10}$ 」は、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 $C_3 - C_{10}$ 、 $C_3 - C_9$ 、 $C_3 - C_8$ 、 $C_3 - C_7$ 、 $C_3 - C_6$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_4 - C_{10}$ 、 $C_4 - C_9$ 、 $C_4 - C_8$ 、 $C_4 - C_7$ 、 $C_4 - C_6$ 、 $C_4 - C_5$ 、 $C_5 - C_{10}$ 、 $C_5 - C_9$ 、 $C_5 - C_8$ 、 $C_5 - C_7$ 、 $C_5 - C_6$ 、 $C_6 - C_{10}$ 、 $C_6 - C_9$ 、 $C_6 - C_8$ 、 $C_6 - C_7$ 、 $C_7 - C_{10}$ 、 $C_7 - C_9$ 、 $C_7 - C_8$ 、 $C_8 - C_{10}$ 、 $C_8 - C_9$ および $C_9 - C_{10}$ を包含する；

「 $C_3 - C_8$ 」は、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 $C_3 - C_8$ 、 $C_3 - C_7$ 、 $C_3 - C_6$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_4 - C_8$ 、 $C_4 - C_7$ 、 $C_4 - C_6$ 、 $C_4 - C_5$ 、 $C_5 - C_8$ 、 $C_5 - C_7$ 、 $C_5 - C_6$ 、 $C_6 - C_8$ 、 $C_6 - C_7$ および $C_7 - C_8$ を包含する；

「 $C_3 - C_6$ 」は、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_3 - C_6$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_4 - C_6$ 、 $C_4 - C_5$ 、および $C_5 - C_6$ を包含する；

「 $C_4 - C_8$ 」は、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 $C_4 - C_8$ 、 $C_4 - C_7$ 、 $C_4 - C_6$ 、 $C_4 - C_5$ 、 $C_5 - C_8$ 、 $C_5 - C_7$ 、 $C_5 - C_6$ 、 $C_6 - C_8$ 、 $C_6 - C_7$ と $C_7 - C_8$ を包含する；

「 $C_4 - C_7$ 」は、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 $C_4 - C_7$ 、 $C_4 - C_6$ 、 $C_4 - C_5$ 、 $C_5 - C_7$ 、 $C_5 - C_6$ および $C_6 - C_7$ を包含する；

「 $C_4 - C_6$ 」は、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_4 - C_6$ 、 $C_4 - C_5$ および $C_5 - C_6$ を包含する；

「 $C_5 - C_{10}$ 」は、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 $C_5 - C_{10}$ 、 $C_5 - C_9$ 、 $C_5 - C_8$ 、 $C_5 - C_7$ 、 $C_5 - C_6$ 、 $C_6 - C_{10}$ 、 $C_6 - C_9$ 、 $C_6 - C_8$ 、 $C_6 - C_7$ 、 $C_7 - C_{10}$ 、 $C_7 - C_9$ 、 $C_7 - C_8$ 、 $C_8 - C_{10}$ 、 $C_8 - C_9$ と $C_9 - C_{10}$ を包含する；

「 $C_6 - C_{10}$ 」は、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 $C_6 - C_{10}$ 、 $C_6 - C_9$ 、 $C_6 - C_8$ 、 $C_6 - C_7$ 、 $C_7 - C_{10}$ 、 $C_7 - C_9$ 、 $C_7 - C_8$ 、 $C_8 - C_{10}$ 、 $C_8 - C_9$ および $C_9 - C_{10}$ を包含する。

【0060】

本明細書中で使用されているように、用語「脱離基」は、結合電子と一緒に安定な種として化学反応において置換される原子または原子の基を意味する。特に、このような脱離基は：ハロゲン化物、特にフッ化物、塩化物、臭化物またはヨウ化物、(メチルスルホニル)オキシ、[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ、[(ノナフルオロブチル)スルホニル]オキシ、(フェニルスルホニル)オキシ、[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-プロモフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-ニトロフェニル)スルホニル]オキシ、[(2-ニトロフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-イソプロピルフェニル)スルホニル]オキシ、[(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル]オキシ、[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]オキシおよび[(4-メトキシフェニ

10

20

30

40

50

ル)スルホニル]オキシを含む群から選択される。

【0061】

本発明の文脈におけるオキソ置換基は、二重結合を介して炭素原子に結合される酸素原子を意味する。

【0062】

一般式(I)の化合物は、同位体変異体として存在してもよい。したがって、本発明は、一般式(I)の化合物の1つ以上の同位体変異体、特に一般式(I)の重水素含有化合物を含む。

【0063】

化合物または試薬の用語「同位体変異体」は、そのような化合物を構成する1つ以上の同位体の不自然な割合を示す化合物として定義される。

10

【0064】

用語「一般式(I)の化合物の同位体変異体」は、そのような化合物を構成する1つ以上の同位体の不自然な割合を示す一般式(I)の化合物として定義される。

【0065】

「不自然な割合」という表現は、そのような同位体の割合が自然な存在量よりも高いことを意味すると理解されるべきである。この文脈において適用される同位体の自然な存在量は、「Isotopic Compositions of Elements 1997」、Pure Appl. Chem., 70(1)、217-235、1998に記載されている。

20

【0066】

このような同位体としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の安定および放射性同位体が挙げられ、例えばそれぞれ、 ^2H (重水素)、 ^3H (トリチウム)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I および ^{131}I である。

【0067】

本明細書で特定される障害の治療および/または予防に関して、一般式(I)の化合物の同位体変異体は、好ましくは重水素(「一般式(I)の重水素含有化合物」)を含有する。 ^3H または ^{14}C のような1つ以上の放射性同位体が組み込まれている一般式(I)の化合物の同位体変異体は、例えば、薬物および/または基質の組織分布の研究において有効である。これらの同位体は、それらの組み込みおよび検出可能性の容易さのために特に好ましい。 ^{18}F または ^{11}C などの陽電子放出同位体は、一般式(I)の化合物に組み込まれてもよい。一般式(I)の化合物のこれらの同位体変異体は、インビボ(in vivo)イメージング用途に有用である。一般式(I)の重水素含有および ^{13}C 含有化合物は前臨床試験または臨床試験の文脈において質量分析の分析に使用することができる。

30

【0068】

一般式(I)の化合物の同位体変異体は一般に、当業者に公知の方法(例えば、本明細書のスキームおよび/または実施例に記載されるもの)によって、試薬を前記試薬の同位体変異体、好ましくは重水素含有試薬に置き換えることによって調製され得る。重水素化の所望の部位に応じて、場合によっては、 D_2O からの重水素を化合物に直接的に、またはそのような化合物を合成するのに有効な試薬に組み込むことができる。重水素ガスは、重水素を分子に組み込むための有用な試薬でもある。オレフィン結合の接触重水素化およびアセチレン結合の接触重水素化は、重水素の取り込みのための迅速な経路である。重水素ガスの存在下での金属触媒(すなわち、Pd、Pt、およびRh)は、炭化水素を含有する官能基中の水素を重水素に直接交換することに使用することができる。種々の重水素化試薬および合成ビルディングブロックは例えば、C/D/N Isotopes、Quebec、Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc.、Andover、MA、USA; および CombiPhos Catalysts、Inc.、Princeton、NJ、USAなどの会社から市販されている。

40

50

【0069】

用語「一般式(I)の重水素含有化合物」は一般式(I)の化合物として定義され、ここで、1つ以上の水素原子が1つ以上の重水素原子で置き換えられ、一般式(I)の化合物の各重水素化位置における重水素の存在量は重水素の自然存在量(約0.015%)よりも高い。特に、一般式(I)の重水素含有化合物において、一般式(I)の化合物の各重水素化位置における重水素の存在量は、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%または80%より高く、好ましくは90%、95%、96%または97%より高く、さらに好ましくは、その位置において98%または99%より高い。各重水素化位置における重水素の存在量は、他の重水素化位置における重水素の存在量とは無関係であることが理解される。

10

【0070】

一般式(I)の化合物への1つ以上の重水素原子の選択的な組み込みは物理化学的特性(例えば、酸性度[C.L.Perrinら、J.Am.Chem.Soc.、2007、129、4490]、塩基性[C.L.Perrinら、J.Am.Chem.Soc.、2005、127、9641]、親油性[B.Testaら、Int.J.Pharm.、1984、19(3)、271])および/または分子の代謝プロファイルを変化させることができ、そして親化合物の代謝産物に対する比率または形成される代謝産物の量を変化させることができる。このような変化は、特定の治療上の利点をもたらすことができ、したがって、いくつかの状況において好ましい場合がある。代謝および代謝スイッチングの速度の低下(代謝産物の比率が変化する)が報告されている(A.E.Mutlibら、Toxicol.Appl.Pharmacol.、2000、169、102)。親薬物および代謝産物への曝露におけるこれらの変化は、一般式(I)の重水素含有化合物の薬力学、忍容性および効力に関して重要な結果を有することができる。いくつかの場合において、重水素置換は望ましくないまたは有毒な代謝産物の形成を減少または排除し、そして所望の代謝産物の形成を増強する(例えば、Nevirapine:A.M.Sharmaら、Chem.Res.Toxicol.、2013、26、410;Efavirenz:A.E.Mutlibら、Toxicol.Appl.Pharmacol.、2000、169、102)。その他の場合には、重水素化の主要な影響は全身クリアランスの速度を低下させることである。その結果、化合物の生物学的半減期が増加する。潜在的な臨床的利益には、ピークレベルの低下とトラフレベルの上昇を伴う同様の全身曝露を維持する能力が含まれるのであろう。これは、特定の化合物の薬物動態学的/薬力学的関係に依存して、より低い副作用および増強された効力をもたらすことができる。インディプロン(A.J.Moralesら、Abstract 285、The 15th North American Meeting of International Society of Xenobiotics、San Diego、CA、October 12-16、2008)、ML-337(C.J.Wenthurら、J.Med.Chem.、2013、56、5208)、およびオダナカチブ(K.Kassahunら、WO2012/112363)は、この重水素化効果の例である。代謝速度の低下が全身クリアランスの速度を変化させることなく薬物の曝露の増加をもたらすさらに他の症例が報告されている(例えば、ロフェコキシブ:F.Schneiderら、Arzneim.Forsch./Drug.Res.、2006、56、295;テラプレビル:F.Maltaisら、J.Med.Chem.、2009、52、7993)。この効果を示す重水素化された薬物は減少した投与必要量(例えば、所望の効果を達成するためのより少ない投与の回数またはより少ない用量)を有することができ、そして/またはより低い代謝物負荷を生じることができる。

20

30

40

【0071】

一般式(I)の化合物は、代謝のための複数の潜在的攻撃部位を有し得る。物理化学的特性および代謝プロファイルに対する上記の効果を最適化するために、1つ以上の重水素-水素交換の特定のパターンを有する一般式(I)の重水素含有化合物を選択することができる。特に、一般式(I)の重水素含有化合物の重水素原子は炭素原子に結合しており

50

、および/または一般式(I)の化合物の、例えばチトクローム P 4 5 0 などの代謝酵素に対する攻撃部位である位置に位置している。

【 0 0 7 2 】

本明細書において、化合物、塩、多形体、水和物、溶媒和物などの単語の複数の形態が使用される場合、これはまた、単一の化合物、塩、多形体、異性体、水和物、溶媒和物などをも意味するものと解される。

【 0 0 7 3 】

「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な程度の純度まで単離、および有効な治療剤に製剤化に耐えるのに十分に頑強な化合物を意味する。

【 0 0 7 4 】

本発明の化合物は、所望される種々の置換基の位置および性質に依存して、1つ以上の不斉中心を含み得る。不斉炭素原子は、(R)または(S)配置で存在してもよく、単一の不斉中心の場合にはラセミ混合物、複数の不斉中心の場合にはジアステレオマー混合物を生じる。特定の例において、不斉はまた、所定の結合、例えば、特定の化合物の2つの置換芳香族環に隣接する中心結合、の周りの制限された回転に起因して存在し得る。

【 0 0 7 5 】

好ましい化合物は、より望ましい生物学的活性を生じるものである。本発明の化合物の分離された、純粋なまたは部分的に精製された異性体および立体異性体またはラセミ体またはジアステレオマー混合物もまた、本発明の範囲内に含まれる。このような物質の精製および分離は、当該分野で公知の標準的な技術によって達成され得る。

【 0 0 7 6 】

好ましい異性体は、より望ましい生物学的活性を生じるものである。本発明の化合物のこれらの分離された、純粋な、または部分的に精製された異性体またはラセミ混合物もまた、本発明の範囲内に含まれる。このような物質の精製および分離は、当該分野で公知の標準的な技術によって達成され得る。

【 0 0 7 7 】

光学異性体は、従来のプロセスに従って、例えば、光学活性な酸または塩基を使用するジアステレオ異性体塩の形成または共有結合ジアステレオマーの形成によって、ラセミ混合物を分割することによって得ることができる。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸である。ジアステレオマーの混合物は、当該技術分野で公知の方法、例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶化によって、それらの物理的および/または化学的差異に基づいて、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。次いで、光学活性塩基または酸を、分離されたジアステレオマー塩から遊離させる。光学異性体の分離のための異なる方法は、エナンチオマーの分離を最大にするために最適に選択された、従来の誘導体化を伴うかまたは伴わない、キラルクロマトグラフィー(例えば、キラルHPLCカラム)の使用を含む。キラル相を用いる適切なキラルHPLCカラムはDaicel(例えば、他の多くの中からのChiracel ODおよびChiracel OJ)によって製造され、全て日常的に選択可能である。酵素分離も、誘導体化の有無にかかわらず、有用である。本発明の光学活性化合物は同様に、光学活性な出発物質を利用するキラル合成によって得ることができる。

【 0 0 7 8 】

互いに異なるタイプの異性体を制限するために、IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)を参照されたい。

【 0 0 7 9 】

本発明は、本発明の化合物の全ての可能な立体異性体を、単一の立体異性体として、または前記立体異性体の任意の混合物として、例えば、(R)-もしくは(S)-異性体を、任意の比率で含む。本発明の化合物の単一の立体異性体、例えば、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの単離は、例えば、クロマトグラフィー、特にキラルクロマトグラフィーなどの任意の適切な技術水準の方法によって達成され得る。

【 0 0 8 0 】

10

20

30

40

50

本発明は、単一互変異性体として、または前記互変異性体の任意の混合物として、任意の比率で、本発明の化合物の全ての可能な互変異性体を含む。

【0081】

さらに、本発明の化合物はN - オキシドとして存在することができ、これは、本発明の化合物の少なくとも1つの窒素が酸化されるという点で定義される。本発明は、全てのこのような可能なN - オキシドを包含する。

【0082】

本発明はまた、本発明の化合物の有用な形態、例えば、代謝産物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特に薬学的に許容される塩、および/または共沈物などに関する。

【0083】

本発明の化合物は水和物として、または溶媒和物として存在することができ、ここで、本発明の化合物は、極性溶媒、特に水、メタノールまたはエタノールを、例えば化合物の結晶格子の構造要素として含有する。極性溶媒、特に水の量は、化学量論比または非化学量論比で存在し得る。化学量論的溶媒和物の場合、例えば、水和物、半 - (h e m i -)、(半) (s e m i -)、モノ -、セスキ -、ジ -、トリ -、テトラ -、ペンタ - などである。それぞれ溶媒和物または水和物が可能である。本発明は、全てのそのような水和物または溶媒和物を含む。

【0084】

さらに、本発明の化合物は遊離形態で、例えば遊離塩基として、または遊離酸として、または両性イオンとして存在することができ、または塩の形態で存在することができる。前記塩は、いずれかの塩、有機または無機付加塩、特に、任意の薬学的に許容される有機または無機付加塩であることができ、これは、薬学において慣用的に使用され、または、これは、例えば、本発明の化合物を単離又は精製するために使用される。

【0085】

用語「薬学的に許容される塩」は本発明の化合物の無機または有機酸付加塩を指す。例えば、S . M . B e r g e r、*「Pharmaceutical Salts、」* J . P h a r m . S c i . 1 9 7 7 , 6 6 , 1 - 1 9を参照されたい。

【0086】

本発明の化合物の好適な薬学的に許容される塩は、例えば、鎖または環に、例えば、十分に塩基性である、窒素原子を有する本発明の化合物の酸付加塩であることができ、例えば、無機酸または「鉱酸」、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、重硫酸、リン酸または硝酸との酸付加塩、例えば、有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサ酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、2 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 安息香酸、カンファー酸、桂皮酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチン酸、3 - フェニルプロピオン酸、ピバル酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、イタコン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラ - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、ナフタリンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D - グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸、またはチオシアン酸などとの酸付加塩。

【0087】

さらに、十分に酸性である本発明の化合物の別の適切に薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム、マグネシウムまたはストロンチウム塩、またはアルミニウムもしくは亜鉛塩、またはアンモニアまたは1 ~ 20個の炭素原子を有する有機第1級、第2級または第3級アミン、例えば、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘ

10

20

30

40

50

キシルアミン、ジメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、プロカイン、ジベンジルエチルアミン、N - メチルモルホリン、アルギニン、リジン、1, 2 - エチレンジアミン、N - メチルピペリジン、N - メチル - グルカミン、N, N - ジメチル - グルカミン、N - エチル - グルカミン、1, 6 - ヘキサンジアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、2 - アミノ - 1, 3 - プロパンジオール、3 - アミノ - 1, 2 - プロパンジオール、4 - アミノ - 1, 2, 3 - ブタントリオールに由来するアンモニウム塩、または1 ~ 20個の炭素原子を有する第4級アンモニウムイオン、例えば、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラ（n - プロピル）アンモニウム、テトラ（n - ブチル）アンモニウム、N - ベンジル - N, N, N - トリメチルアンモニウム、コリンまたはベンザルコニウムとの塩。

10

【0088】

当業者はさらに、特許請求される化合物の酸付加塩は、多くの公知の方法のいずれかを介して、化合物と好適な無機酸または有機酸との反応によって調製され得ることを認識する。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリおよびアルカリ土類金属塩が種々の公知の方法を介して、本発明の化合物を好適な塩基と反応させることによって調製される。

【0089】

本発明は、本発明の化合物の全ての可能な塩を、単一の塩として、または前記塩の任意の混合物として、任意の比率で含む。

【0090】

本明細書において、特に実験の部において、中間体および本発明の実施例の合成のために、化合物が対応する塩基または酸との塩形態として言及される場合、それぞれの調製および/または精製プロセスによって得られる前記塩形態の正確な化学量論組成は、ほとんどの場合、未知である。

20

【0091】

特に明記しない限り、「塩酸塩」、「トリフルオロ酢酸塩」、「ナトリウム塩」、または「 $x\text{HCl}$ 」、「 $x\text{CF}_3\text{COOH}$ 」、「 $x\text{Na}^+$ 」などの塩に関連する化学名または構造式の接尾辞は、例えば、塩形態、その塩の形態が指定されていない化学量論を示す。

【0092】

これは、記載されている調製および/または精製プロセスによって、合成中間体またはその実施例化合物またはそれらの塩が、（定義されている場合には）未知の化学量論組成を有する水和物などの溶媒和物として得られた場合にも同様に当てはまる。

30

【0093】

さらに、本発明は、本発明の化合物の全ての可能な結晶形態または多形を、単一の多形として、または2つ以上の多形の混合物として、任意の比率で含む。

【0094】

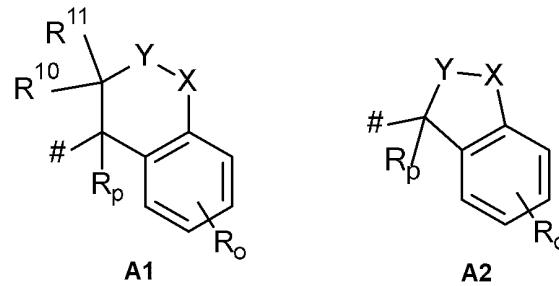
さらに、本発明はまた、本発明による化合物のプロドラッグを含む。用語「プロドラッグ」は、それ自体が生物学的に活性または不活性であり得るが、体内でのそれらの滞留時間中に本発明による化合物に（例えば、代謝的にまたは加水分解的に）変換される化合物を指す。

【0095】

第1の態様の第2の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式（I）〔式中：
Aが、A1またはA2であり、

40

【化3】



10

【0096】

oが、0、1、2、3または4であり、

Rが、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

20

R_pが、水素、C₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

X、Yが、CR⁷R⁸、O、S、およびN-R⁹からなる群から独立に選択され、ここで、XおよびYの少なくとも1つはCR⁷R⁸であるか、または

X、Yが、一緒になって-C(O)-O-、-C(O)-NR⁹-、-S(O)-NR⁹-、-SO₂-NR⁹-および-SO₂-O-からなる群から選択される環員を形成し、

R¹が、水素、シアノ、-CHO、-OH、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₃-C₆-ハロゲノシクロアルキル、C₃-C₄-アルケニル、C₃-C₄-アルキニル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₃-アルキル、シアノ-C₁-C₄-アルキル、-NH-C₁-C₄-アルキル、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、NH₂-C₁-C₄-アルキル、-C₁-C₄-アルキル-NH-C₁-C₄-アルキル、(C₁-C₄-アルキル)₂N-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、ベンジルオキシ-C(O)-、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-C(O)-、-SO₂-C₁-C₄-アルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキル；

30

フェニル-C₁-C₄-アルキル、これは、ハロゲン、-OH、-NO₂、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-C₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-C₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい；

40

ヘテロシクリル-C₁-C₄-アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリールおよび6員のヘテロアリールからな

50

る群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ および1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から選択され、

R^2 が、

水素、ハロゲン、シアノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$;

$-NR^{12}R^{13}$;

$-OR^{14}$;

$-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$;

C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_3-C_6 -シクロアルケニル、 C_2-C_4 -アルキニルまたはフェニル- C_1-C_4 -アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル- $C(O)-$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-NH(C(O)-C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)(C(O)-C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ および1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ からなる群から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい;

ヘテロシクリル- C_1-C_4 -アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員～10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリアルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、シアノ、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ および1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい;

フェニル(これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ および1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ からなる群から独立して選

10

20

30

40

50

択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい) ; および

4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5 員のヘテロアリアルおよび 6 員のヘテロアリアルからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-C(O)-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルキル-C(O)-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル-、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、-S- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル、-SO₂- $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -S(O)- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する -SO₂- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルおよび 4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から選択され、

R^3 が、水素、または $C_1 - C_4$ -アルキルであり、

R^4 が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、好ましくは、水素およびハロゲン、より好ましくは、フッ素および塩素からなる群から選択され、

R^5 が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂ からなる群から選択され、

R^6 が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂ からなる群から選択され、

R^7 が、水素、-OH、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキルおよび $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から選択され、

R^8 が、水素、-OH、フッ素、 $C_1 - C_4$ -アルキルおよび $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から選択されるか、

または R^7 および R^8 が、一緒になってオキソ基(=O)を形成し、

R^9 が、水素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルおよび $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から選択され、

R^{10} が、水素、-OH、 $C_1 - C_4$ -アルキルおよび $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から選択され、

R^{11} が、水素、 $C_1 - C_4$ -アルキルおよび $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から選択され、

R^{12} および R^{13} が、

水素、-OH、-NH₂、-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、-NH(-C(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル)、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ；

$C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、シアノ、-COOH、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ-C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH($C_1 - C_4$ -アルキル)、-C(O)-N($C_1 - C_4$ -アルキル)₂、-NH-C(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル、-N($C_1 - C_4$ -アルキル)-(-C(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル)、 $C_1 - C_4$ -アルキル

10

20

30

40

50

、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルおよび (C₁ - C₄ - アルコキシ)₂ P (= O) - からなる群から独立して選択される 1、 2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

ヘテロシクリル - C₁ - C₄ - アルキル、 ここで該ヘテロシクリル置換基は 4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 5 員のヘテロアリールおよび 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 - OH、オキソ、チオノ、 - COOH、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -、 - C (O) - NH₂、 - C (O) - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、 2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

フェニル、ベンゾ - C₅ - C₆ - シクロアルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 - OH、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、 2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；および

4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 5 員のヘテロアリールおよび 6 員のヘテロアリールの群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 - OH、オキソ、チオノ、 - COOH、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C (O) -、 - C (O) - NH₂、 - C (O) - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - C (O) - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S (O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S (O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、 2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から独立して選択され、

R¹⁴ が、

- NH₂、 - NH (C₁ - C₄ - アルキル)、 - N (C₁ - C₄ - アルキル)₂；

C₁ - C₄ - アルキル、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、フェニル - C₁ - C₄ - アルキル、

10

20

30

40

50

これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ
 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を
 有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子
 を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アル$
 $キル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個の
 ハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を
 有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有す
 る $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2また
 は3個の置換基で置換されていてもよい；

10

ヘテロシクリル- C_1-C_4 -アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~1
 0員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリアルからなる
 群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、
 チオノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1
 $-C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1
 $-C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有す
 る C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アル$
 $キル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲ
 ン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する
 $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルおよび1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2$
 $-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の
 置換基で置換されていてもよい；

20

フェニル、これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5
 個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、1~
 5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアル
 キル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-S$
 $-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-C_1-C_4-アル$
 $キル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5
 個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルおよび1~5個の
 ハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立して選
 択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；および

30

4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリー
 ルからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲ
 ン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $-COOH$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ-
 $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 C_1-C_4 -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有
 する C_1-C_4 -ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-C_4 -
 $アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 -ハロゲノアルコキシ、 C_3-C_6
 $-シクロアルキル$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アル$
 $キル)_2$ 、 $-S-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-S(O)-C_1-C_4-アルキル$ 、 $-SO_2-$
 $C_1-C_4-アルキル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアル
 $キル$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルおよ
 び1~5個のハロゲン原子を有する $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群か
 ら独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい

40

からなる群から選択され、

R^{15} が、

水素；

50

C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、フェニル - C₁ - C₄ - アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、シアノ、-COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O)-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

10

ヘテロシクリル - C₁ - C₄ - アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリアルおよび 6 員のヘテロアリアルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O)-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

20

フェニル、これは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；および

30

4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリアルおよび 6 員のヘテロアリアルからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、-COOH、C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O)-、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-C(O)-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、-S - C₁ - C₄ - アルキル、-S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、-SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい

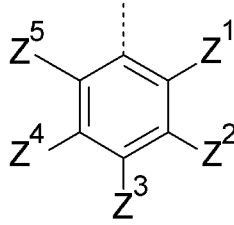
40

からなる群から選択され、

Q が、式 (Q1)

50

【化4】



(Q1)

10

【0097】

[式中：

Z¹、Z²、Z³、Z⁴、およびZ⁵は、水素、ハロゲン、SF₅、シアノ、-CHO、ニトロ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、C₁-C₄-アルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₄-アルコキシ、シアノ-C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-NH-SO₂-(C₁-C₄-アルキル)、-N(SO₂-[C₁-C₄-アルキル])(C₁-C₄-アルキル)、(C₁-C₄-アルコキシイミノ)-C₁-C₄-アルキル、4員~6員のヘテロシクリル(これは、フッ素、塩素、臭素、メチルおよびシアノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい)、-CH₂-O-(C₁-C₄-アルキル)、-CH₂-NH(C₁-C₄-アルキル)、-CH₂-N(C₁-C₄-アルキル)₂、それ自体がフッ素、塩素、臭素、メチルおよびシアノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4員~6員のヘテロシクリルで置換されているメチル、-CH₂-S-(C₁-C₄-アルキル)、-CH₂-S(O)-(C₁-C₄-アルキル)、-CH₂-SO₂-(C₁-C₄-アルキル)、-S-(C₁-C₄-アルキル)、-S(O)-(C₁-C₄-アルキル)、-SO₂-(C₁-C₄-アルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-S-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、-CONH(C₁-C₄-アルキル)、-CONH(C₃-C₆-シクロアルキル)、-NHCO(C₁-C₄-アルキル)、-NHCO(C₃-C₆-シクロアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-NHCO(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)からなる群から独立して選択されるか、または

20

30

Z¹およびZ²は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5員または6員の飽和または部分的に飽和のヘテロ環式環、5員のヘテロアリール、または6員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される1または2個の置換基で任意に置換されていてもよく、および

Z³、Z⁴、およびZ⁵は、水素、ハロゲン、SF₅、シアノ、CHO、ニトロ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、C₁-C₄-アルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₄-アルコキシ、シアノ-C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-NH-SO₂-(C₁-C₄-アルキル)、-N(SO₂-[C₁-C₄-アルキル])(C₁-C₄-アルキル)、(C₁-C₄-アルコキシイミノ)-C₁-C₄-アルキル、4員~6員のヘテロシクロアルキル(これは、フッ素、メチルまたはシアノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい)、-CH₂-O-(C₁-C₄-アルキル)、-CH₂-NH(C₁-C₄-アルキル)、-CH₂-N(C₁-C₄-アルキル)₂、それ自体がフッ素、メチルまたはシアノ

40

50

からなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 4 員 ~ 6 員のヘテロシクリルで置換されているメチル、 $-CH_2-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O)-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、 $-CONH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CONH(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、 $-NHCO(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-NHCO(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-NHCO(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ からなる群から独立して選択され、または

10

Z^2 および Z^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5 員または 6 員の飽和または部分的に飽和のヘテロ環式環、5 員のヘテロアリール、または 6 員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で任意に置換されていてもよく、および

Z^1 、 Z^4 、および Z^5 は、水素、ハロゲン、 SF_5 、シアノ、 CHO 、ニトロ、 $C_1-C_4-アルキル$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルキル$ 、ヒドロキシ、 $C_1-C_4-アルコキシ$ 、 $C_3-C_6-シクロアルキル-C_1-C_4-アルコキシ$ 、シアノ- $C_1-C_4-アルコキシ$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4-ハロゲノアルコキシ$ 、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-NH-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(SO_2-[C_1-C_4-アルキル])(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $(C_1-C_4-アルコキシイミノ)-C_1-C_4-アルキル$ 、4 員 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル (これは、フッ素、メチルまたはシアノからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい)、 $-CH_2-O-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、それ自体がフッ素、メチルまたはシアノからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 4 員 ~ 6 員のヘテロシクリルで置換されているメチル、 $-CH_2-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O)-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、 $-CONH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CONH(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、 $-NHCO(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-NHCO(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-NHCO(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ からなる群から独立して選択される]

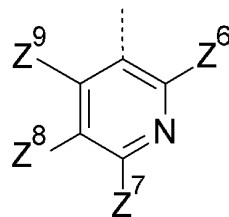
20

30

の置換フェニル環であるか、または

Q が、式 (Q2)

【化 5】



(Q2)

40

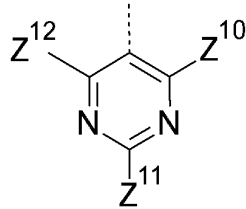
[式中 :

Z⁶、Z⁷、Z⁸およびZ⁹は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から独立して選択される]

のピリジン環であるか、または

Qが、式(Q3)

【化6】



10

(Q3)

【0099】

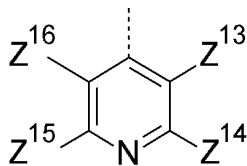
[式中 :

Z¹⁰、Z¹¹およびZ¹²は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から独立して選択される]

のピリジン環であるか、または

Qが、式(Q4)

【化7】



30

(Q4)

【0100】

[式中 :

Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵およびZ¹⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₁-C₄-ヒドロキシアルキル、NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-NH-CO-C₁-C₄-アルキル、およびヘテロアリール環がピリジン環に接続される少なくとも1つの窒素原子を有する5員のヘテロアリールまたは4員~7員のヘテロシクロアルキルの群から選択される単環式の複素環(これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C

40

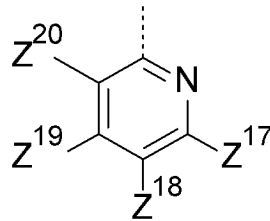
50

4 - アルキル、 $-S(O)-C_1-C_4$ - アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S-(C_1-C_4$ - ハロゲノアルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-S(O)-(C_1-C_4$ - ハロゲノアルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $-SO_2-(C_1-C_4$ - ハロゲノアルキル) からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてよい) からなる群から独立して選択される]

のピリジン環であるか、または

Q が、式 (Q5)

【化8】



(Q5)

10

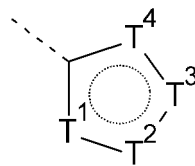
【0101】

[式中 :

Z^{17} 、 Z^{18} 、 Z^{19} および Z^{20} は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_4 - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 - ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 - ハロゲノアルコキシ、 $-NH(C_1-C_4$ - アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ - アルキル)₂ からなる群から独立して選択される] のピリジン環であるか、または

Q が、式 (Q6)

【化9】



(Q6)

20

30

【0102】

[式中 :

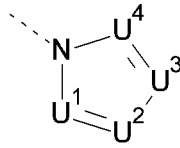
$T^1 \sim T^4$ は、N、O、S、 $C-Z^{21}$ および $N-Z^{22}$ からなる群から独立して選択され、ここで、 $T^1 \sim T^4$ の 1 つ以下が O であり、 $T^1 \sim T^4$ の 1 つ以下が S であり、 $T^1 \sim T^4$ の 1 つ以下が $N-Z^{22}$ であり、ここで、

個々の Z^{21} は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_4 - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 - ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択され、および

個々の Z^{22} は、水素、 C_1-C_4 - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C_1-C_4 - ハロゲノアルキル、 C_1-C_4 - アルキル - C_3-C_6 - シクロアルキル、 C_1-C_4 - アルコキシ - C_1-C_4 - アルキルからなる群から独立して選択される]

50

の5員の芳香族複素環であるか、または
Qが、式(Q7)
【化10】



(Q7)

10

【0103】

〔式中〕

U¹ ~ U⁴は、NおよびC - Z^{2 3}からなる群から独立して選択され、U¹ ~ U⁴の3個以下がNであり、ここで

個々のZ^{2 3}は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される]

の5員芳香族複素環であり、

20

ここで、YがO、SまたはN - R⁹である場合、R⁷、R⁸、R¹⁰およびR¹¹のいずれも - OHではなく、XがO、SまたはN - R⁹である場合、R⁷およびR⁸のいずれも - OHではない]

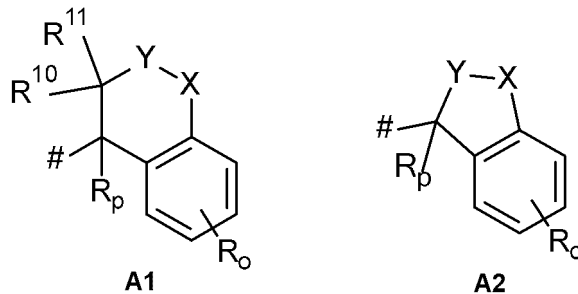
の化合物および立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0104】

第1の態様の第3の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中〕

Aが、A1またはA2であり、

【化11】



30

【0105】

oが、0、1または2であり、

Rが、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキルおよびC₁ - C₄ - アルコキシ、シアノ、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

R_pが、水素、C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

X、Yが、CR⁷R⁸、O、S、およびN - R⁹からなる群から独立して選択され、ここで、XおよびYの少なくとも1つはCR⁷R⁸であり、

R¹が、水素、C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₃ - C₄ - アルケニル、C₃ - C₄ - アルキニル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル - C₁ - C₃ - アルキル、シアノ - C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

40

50

R^2 が、
 水素、ハロゲン、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 - C_4$ -アルキル)、 $-C(O)-N(C_1 - C_4$ -アルキル) $_2$ ；
 $-NR^{12}R^{13}$ ；
 $-OR^{14}$ ；
 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ ；
 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $C_2 - C_4$ -アルケニル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルケニル、 $C_2 - C_4$ -アルキニルまたはフェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル、
 これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ 、
 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 - C_4$ -アルキル)、 $-C(O)-N(C_1 - C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1 - C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-NH(C(O)-C_1 - C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1 - C_4$ -アルキル)($C(O)-C_1 - C_4$ -アルキル)、 $-S - C_1 - C_4$ -アルキル、 $-S(O) - C_1 - C_4$ -アルキル、 $-SO_2 - C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $-S - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $-S(O) - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルおよび1～5個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい；および
 4員～10員のヘテロシクロアルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリアルからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 - C_4$ -アルキル)、 $-C(O)-N(C_1 - C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルキル- $C(O)-$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1 - C_4$ -アルキル) $_2$ 、および4員～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよい
 からなる群から選択され、
 R^3 が、水素または $C_1 - C_4$ -アルキルであり、
 R^4 が、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1 - C_4$ -アルキル) $_2$ 、好ましくは、水素およびハロゲン、より好ましくは、フッ素および塩素からなる群から選択され、
 R^5 が、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1 - C_4$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択され、
 R^6 が、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1 - C_4$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択され、
 R^7 が、水素および $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され、
 R^8 が、水素および $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択されるか、
 または R^7 および R^8 が、一緒になってオキソ基(=O)を形成し、
 R^9 が、 $C_1 - C_4$ -アルキルであり、

10

20

30

40

50

R^{10} が、水素、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキルおよび $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から選択され、

R^{11} が、水素であり、

R^{12} および R^{13} が、

水素、 $-NH(-C(O)-C_1 - C_4$ -アルキル)、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ；
 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル、
 これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ
 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 - C_4$ -アルキル)、 $-C(O)-N(C_1 - C_4$ -アルキル)₂、 $-NH-C(O)-C_1 - C_4$ -アルキル、 $-N(C_1 - C_4$ -アルキル)- $(-C(O)-C_1 - C_4$ -アルキル)、 $C_1 - C_4$ -アルキル
 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、
 1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、
 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1 - C_4$ -アルキル)₂、 $-S-C_1 - C_4$ -アルキル、
 $-S(O)-C_1 - C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する
 $-S-C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する
 $-S(O)-C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有する
 $-SO_2-C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルおよび $(C_1 - C_4$ -アルコキシ)₂ $P(=O)-$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；

ヘテロシクリル- $C_1 - C_4$ -アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリアルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；

フェニル、ベンゾ- $C_5 - C_6$ -シクロアルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；および

4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリアルからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から独立して選択され、

R^{14} が、

$C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキルからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；および
 ヘテロシクリル- $C_1 - C_4$ -アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリアルからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい
 からなる群から選択され；

R¹⁵が、
水素；

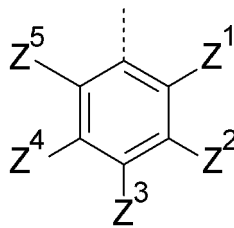
C₁-C₄-アルキル、フェニル-C₁-C₄-アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されているもよい；

ヘテロシクリル-C₁-C₄-アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリールおよび6員のヘテロアリールからなる群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されているもよい

からなる群から選択され；

Qが、式(Q1)

【化12】



(Q1)

【0106】

[式中：

Z¹、Z²、Z³、Z⁴、およびZ⁵は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、4員~6員のヘテロシクリル(これは、フッ素、塩素、臭素、メチルおよびシアノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されているもよい)、-S-(C₁-C₄-アルキル)、-S(O)-(C₁-C₄-アルキル)、-SO₂-(C₁-C₄-アルキル)、1~5個のハロゲン原子を有するS-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)からなる群から独立して選択されるか、または

Z¹およびZ²は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5員または6員ヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリール、または6員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される1個または2個の置換基で任意に置換されているもよく、および

Z³、Z⁴、およびZ⁵は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択され、または

Z²およびZ³は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5員または6員の飽和または部分的飽和のヘテロ環式環、5員のヘテロアリール、または6員のヘテロアリ

10

20

30

40

50

ールを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される1個または2個の置換基で任意に置換されていてもよく、および

Z¹、Z⁴、およびZ⁵は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される]

の置換フェニル環である]

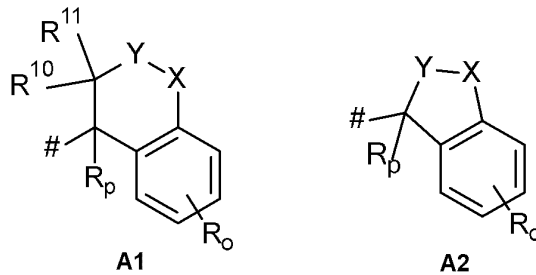
の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0107】

第1の態様の第4の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

Aが、A1またはA2であり、

【化13】



【0108】

oが、0、1または2であり、

Rが、ハロゲン、C₁-C₄-アルキルおよびC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

R_pが、水素、C₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

Xが、C^{R7}R^{R8}、O、S、およびN-R⁹からなる群から選択され、

Yが、C^{R7}R^{R8}またはOであり、

R¹が、水素またはC₁-C₄-アルキルであり、

R²が、

水素、ハロゲン、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂；

-NR¹²R¹³；

-OR¹⁴；

-SR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵；

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₂-C₄-アルケニルまたはC₃-

C₆-シクロアルケニル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁-C₄-

アルコキシ-C(O)-および-C(O)-NH₂、C₁-C₄-アルコキシ、-NH₂

、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-N(C₁-C₄-アルキル)(C(O)-C₁-C₄-

アルキル)からなる群から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で

置換されていてもよい；および

4員~10員のヘテロシクロアルキル、ヘテロスピロシクロアルキル、5員のヘテロアリ-

ールおよび6員のヘテロアリールからなる群から選択される単環式または二環式の複素環

、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、オキソ、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-

C(O)-、-C(O)-NH₂、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキル-C

(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、ヒドロキシ-

C₁-C₄-アルキル-、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-、-NH₂

、-N(C₁-C₄-アルキル)₂および4員~10員のヘテロシクロアルキルからなる群

から独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から選択され、

10

20

30

40

50

R³ が、水素または C₁ - C₄ - アルキルであり、

R⁴ が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、-NH₂、好ましくは、水素およびハロゲン、より好ましくは、フッ素および塩素からなる群から選択され、

R⁵ が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

R⁶ が、水素、ハロゲン、-OH、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

10

R⁷ が、水素および C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

R⁸ が、水素および C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択されるか、
または R⁷ および R⁸ が、一緒になってオキソ基 (=O) を形成し、

R⁹ が、C₁ - C₄ - アルキルであり、

R¹⁰ が、水素、-OH および C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

R¹¹ が、水素であり、

R¹² および R¹³ が、

水素、-NH(-C(O)-C₁-C₄-アルキル)、C₁-C₄-アルコキシ；
C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、フェニル-C₁-C₄-アルキル、
これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、-COOH、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、
-C(O)-NH₂、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-NH-C(O)-C₁-C₄-
アルキル、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、
-NH₂、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-
アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキルおよび(C₁-C₄-アルコキシ)₂P(=O)-
からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

20

ヘテロシクリル-C₁-C₄-アルキル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、4員~10員
のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリアルからなる
群から選択され、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、C₁-C₄-
アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノアルキルおよび C₁-
C₄-アルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換さ
れていてもよい；

30

フェニルおよびベンゾ-C₅-C₆-シクロアルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、
シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノ
アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-ハロゲノ
アルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されてい
てもよい；および

4員~10員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリアルおよび6員のヘテロアリー
ルの群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、
-OH、オキソ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する C₁-C₄-
ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する C₁-
C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基
で置換されていてもよい

40

からなる群から独立して選択され、

R¹⁴ が、

C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、フェニル-C₁-C₄-アルキル、
これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ
および C₃-C₆-シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個
の置換基で置換されていてもよい；および

50

4員～10員のヘテロシクロアルキル

からなる群から選択され、

R^{15} が、

水素；

$C_1 - C_4$ -アルキル、これは、 $-OH$ および $-COOH$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；および

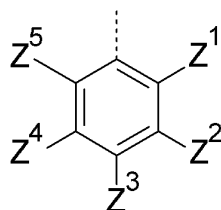
6員のヘテロアリール

からなる群から選択され、

Qが、式(Q1)

【化14】

10



(Q1)

20

【0109】

[式中：

Z^1 および Z^5 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択され、

Z^2 および Z^4 は、水素、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $-S-(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、1～5個のハロゲン原子を有する $S-(C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル})$ 、および4員～6員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、

30

Z^3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、および $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ からなる群から選択され、または

Z^1 および Z^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5員のヘテロシクロアルキルまたは5員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される1個または2個の置換基で任意に置換されていてもよく、

Z^3 および Z^5 は、水素であり、および

Z^4 は、水素および $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C(O)$ -からなる群から選択される]の置換フェニル環である]

40

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

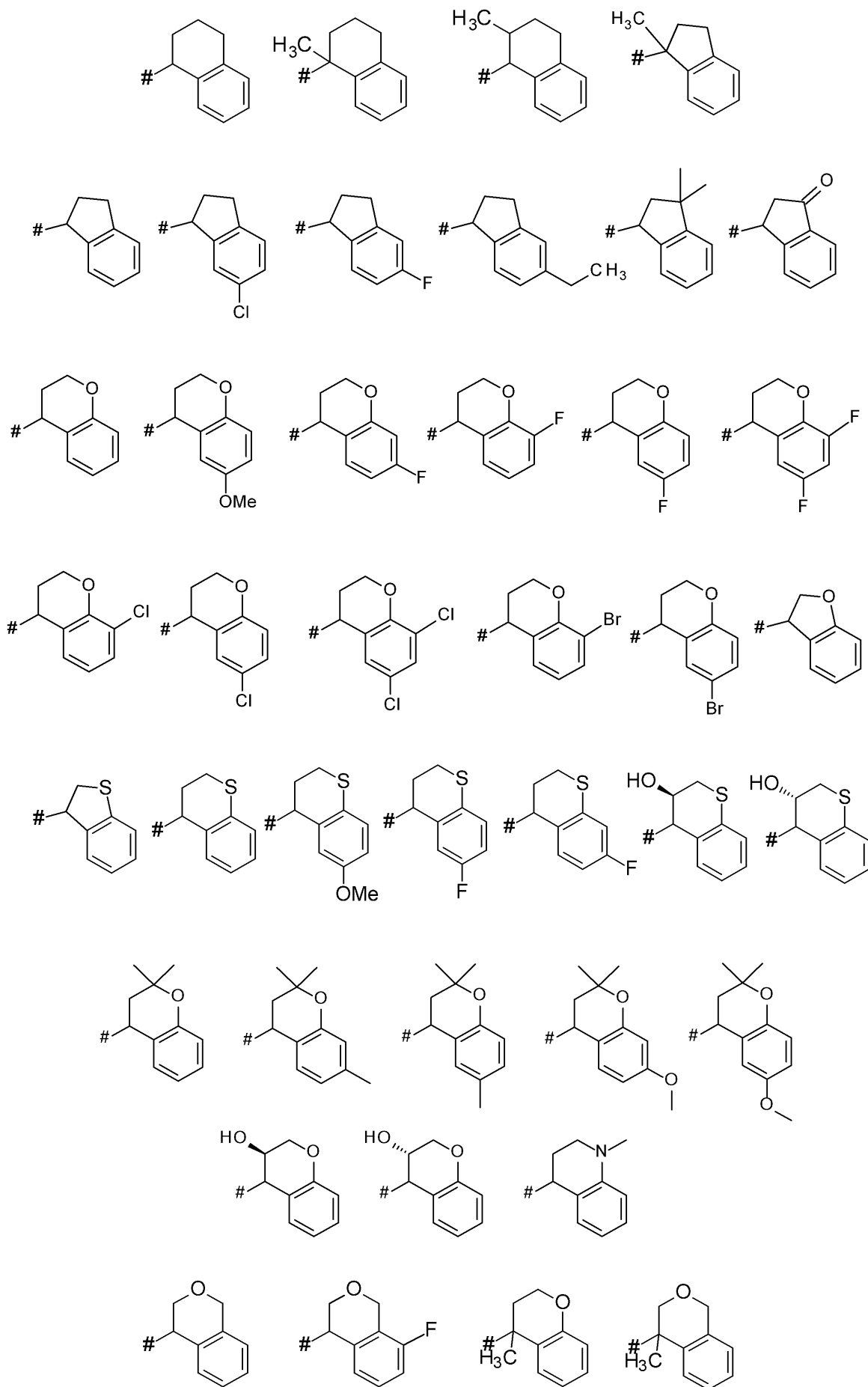
【0110】

第1の態様の第5の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I) [式中：

Aが、

50

【化 1 5】



10

20

30

40

50

【 0 1 1 1 】

からなる群から選択され、

R^1 が、水素またはメチルであり、

R^2 が、

水素、塩素、ヨウ素、 $-C(O)-N(CH_3)_2$ 、

$-NR^{12}R^{13}$;

$-OR^{14}$;

$-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$;

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、エテニル、プロベニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、これらのそれぞれは、 $-OH$ 、シアノ、エトキシ $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、メトキシ、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)(C(O)CH_3)$ からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい ; および

アゼチジン、オキサタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、1, 2, 4 - トリアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロ - 2H - ピラン、1, 2 - オキサゾリジン、1, 2 - オキサジン、モルホリン、チオモルホリン、3, 4 - ジヒドロイソキノリン、2, 3 - ジヒドロ - インドール、1, 3 - ジヒドロ - イソインドール (*isoindole*)、3, 9 - ジオキサ - 7 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン、6 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 3, 4 - テトラゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、ピリミジン、テトラヒドロピリミジン、4 - オキサ - 7 - アザスピロ [2 . 5] オクタンからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、フッ素、塩素、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $-COOH$ 、メトキシ $-C(O)-$ 、エトキシ $-C(O)-$ 、*tert* - ブトキシ $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、メチル、メチル $-C(O)-$ 、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル $-$ 、メトキシメチル $-$ 、 $-NH_2$ 、 $-NMe_2$ 、ピロリジンからなる群から独立して選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよい

からなる群から選択され、

R^3 が、水素またはメチルであり、

R^4 が、水素、フッ素、塩素、 $-OH$ 、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよび NH_2 、好ましくは、水素、フッ素および塩素からなる群から選択され、

R^5 が、水素、フッ素、塩素、 $-OH$ 、シアノ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R^6 が、水素、フッ素、塩素、 $-OH$ 、シアノ、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、

R^{12} および R^{13} が、

水素、 $-NH(-C(O)-メチル)$ 、メトキシ ;

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、シクロブチル、ベンジル、1 - フェニルエチル、これらのそれぞれは、フッ素、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、メトキシ $-C(O)-$ 、エトキシ $-C(O)-$ 、*tert* - ブトキシ $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NMe_2$ 、 $-NH-C(O)-メチル$ 、メチル、メトキシ、シクロプロピル、 $-NH_2$ 、 NMe_2 、*S* - メチル、*S* (*O*) - メチル、 SO_2 - メチル、および (*EtO*) ₂ *P* (= *O*) - からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい ;

ヘテロシクリル - メチル、ヘテロシクリル - エチル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、オキサタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、モルホリン、ピラゾール、イミダゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、ピリジンからなる群から選択

10

20

30

40

50

され、これらのそれぞれは、フッ素、塩素、-OH、オキソおよびメチルからなる群から独立して選択される1個の置換基で置換されているもよい；

フェニル；

2,3-ジヒドロ-1H-インデン、および

オキセタン、チエタン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピリジンおよびピラゾールの群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、フッ素、塩素、-OH、オキソ、メチルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されているもよい

からなる群から独立して選択され；

R^{14} が、

メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、シクロペンチル、ベンジル、これらのそれぞれは、フッ素、-OH、メチル、メトキシおよびシクロペンチルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されているもよい；および

ピロリジンおよびテトラヒドロピランからなる群から選択される単環式または二環式の複素環

からなる群から選択され、

R^{15} が、

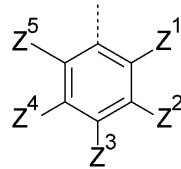
メチルおよびエチル、これらのそれぞれは、-OHおよび-COOHからなる群から独立して選択される1個の置換基で置換されているもよい；および

ピリジン

からなる群から選択され、

Qが、式(Q1)

【化16】



(Q1)

【0112】

[式中：

Z^1 および Z^5 は、水素、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシからなる群から独立して選択され、

Z^2 および Z^4 は、水素、フッ素、塩素、-OH、シアノ、メチル、エチル、tert-ブチル、-NHMe、-NMe₂、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、-SMe、2,2,2-トリフルオロエチル)スルファニルおよびモルホリニルからなる群から独立して選択され、および

Z^3 は、独立して、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよび-NMe₂からなる群から選択される]

の置換フェニル環である]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキソド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0113】

第1の態様の第6の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)〔式中：

Aが、

10

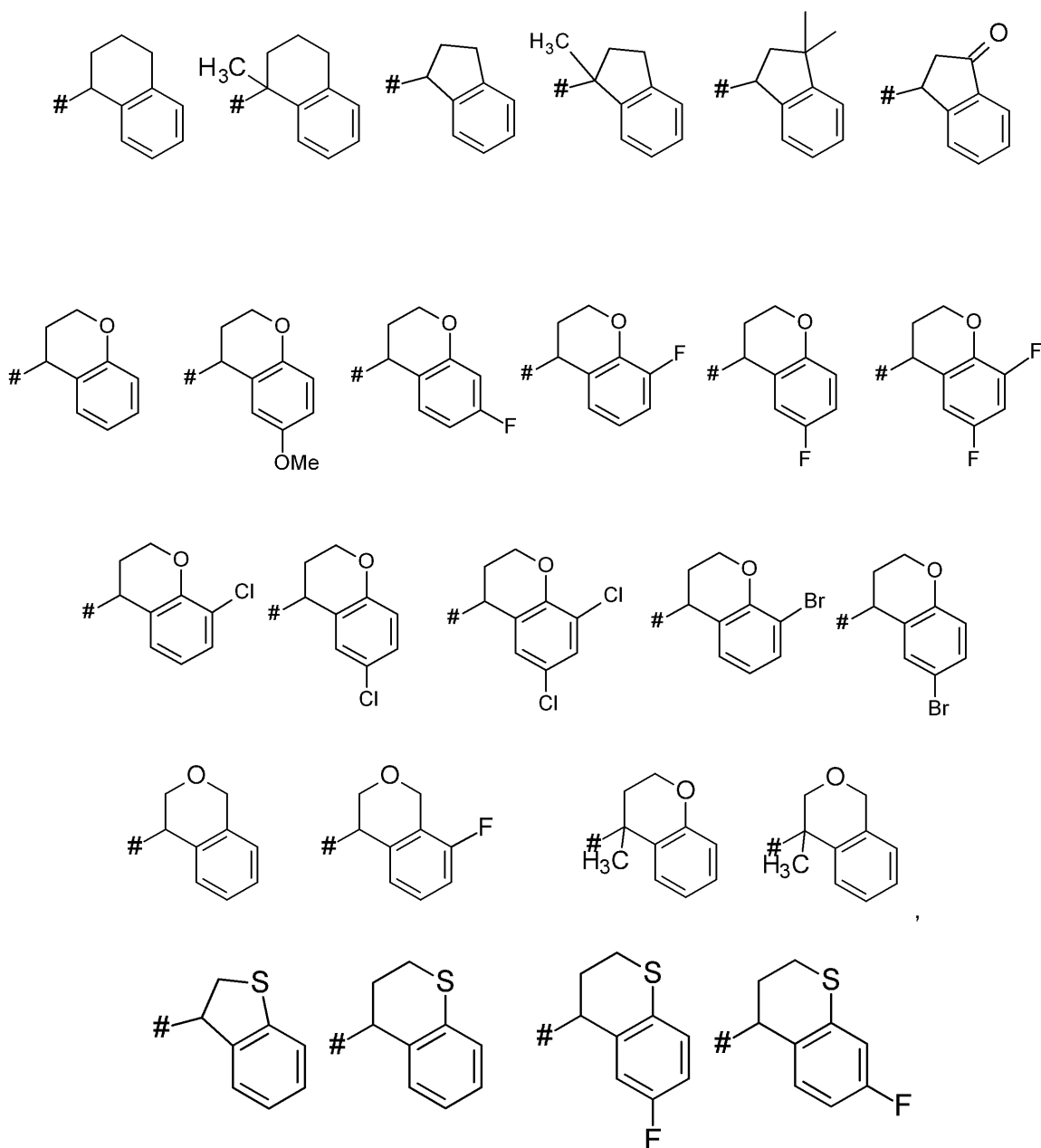
20

30

40

50

【化17】



10

20

30

【0114】

からなる群から選択され、

R¹が、水素またはメチルであり、

R²が、

塩素、ヨウ素、 $-C(O)-N(CH_3)_2$ 、

$-NR^{12}R^{13}$ ；

$-OR^{14}$ ；

$-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ ；

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、エテニル、プロペニル、これらのそれぞれは、 $-OH$ 、シアノ、エトキシ $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、メトキシ、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)(C(O)CH_3)$ からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい；および

アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、ピラゾリジン、イミダゾリ

40

50

ジン、1, 2, 4 - トリアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロ - 2H - ピラン、1, 2 - オキサゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、3, 4 - ジヒドロイソキノリン、2, 3 - ジヒドロ - インドール (indoe1)、1, 3 - ジヒドロ - イソインドール、3, 9 - ジオキサ - 7 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン、6 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 3, 4 - テトラゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、ピリミジン、テトラヒドロピリミジンからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、フッ素、-OH、オキソ、-COOH、メトキシ - C(O) -、エトキシ - C(O) -、tert - ブトキシ - C(O) -、-C(O) - NH₂、メチル、メチル - C(O) -、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル -、メトキシメチル -、-NH₂、-NMe₂、ピロリジンからなる群から独立して選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよい

10

からなる群から選択され、

R³ が、水素またはメチルであり、

R⁴ が、水素、塩素、フッ素、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチル、好ましくは、水素、フッ素および塩素からなる群から選択され、

R⁵ が、水素、塩素、フッ素、-OH、シアノ、メチル、トリフルオロメトキシおよびNH₂ からなる群から選択され、

R⁶ が、水素、フッ素、塩素、-OH、シアノ、メチルおよびメトキシからなる群から

20

選択され、

R¹² および R¹³ が、
水素、-NH(-C(O)-メチル)、メトキシ；
メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、シクロブチル、ベンジル、1 - フェニルエチル、これらのそれぞれは、フッ素、-OH、-COOH、メトキシ - C(O) -、エトキシ - C(O) -、tert - ブトキシ - C(O) -、-C(O) - NH₂、-C(O) - NMe₂、-NH - C(O) - メチル、メチル、メトキシ、シクロプロピル、-NH₂、-NMe₂、SO₂ - メチルおよび (EtO)₂ P(=O) - からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい；

30

ヘテロシクリル - メチル、ヘテロシクリル - エチル、ここで、該ヘテロシクリル置換基は、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、モルホリン、ピリジンからなる群から選択され、これらのそれぞれは、オキソおよびメチルからなる群から独立して選択される1個の置換基で置換されていてもよい；

フェニル；

2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン、および

オキセタン、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピリジンおよびピラゾールの群から選択される単環式または二環式の複素環からなる群から独立して選択され；

40

R¹⁴ が、

メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、シクロペンチル、ベンジル、これらのそれぞれは、フッ素、-OH、メチル、メトキシおよびシクロペンチルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい；および
ピロリジンおよびテトラヒドロピランからなる群から選択される単環式または二環式の複素環

からなる群から選択され、

R¹⁵ が、

メチルおよびエチル、これらのそれぞれは、-OHおよび-COOHからなる群から独立して選択される1個の置換基で置換されていてもよい；および

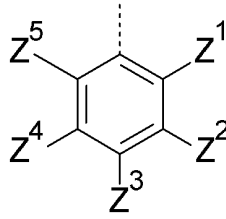
50

ピリジン

からなる群から選択され、

Qが、式(Q1)

【化18】



(Q1)

10

【0115】

[式中:

Z¹およびZ⁵は、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から独立して選択され、

Z²およびZ⁴は、水素、フッ素、塩素、-OH、シアノ、メチル、エチル、tert-ブチル、-NHMe、-NMe₂、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、-SMe、2,2,2-トリフルオロエチル)スルファニルおよびモルホリニルからなる群から独立して選択され、および

20

Z³は、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよび-NMe₂からなる群から独立して選択される]

の置換フェニル環である]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0116】

第1の態様の第7の実施形態によれば、本発明は、上記の一般式(I)[式中:

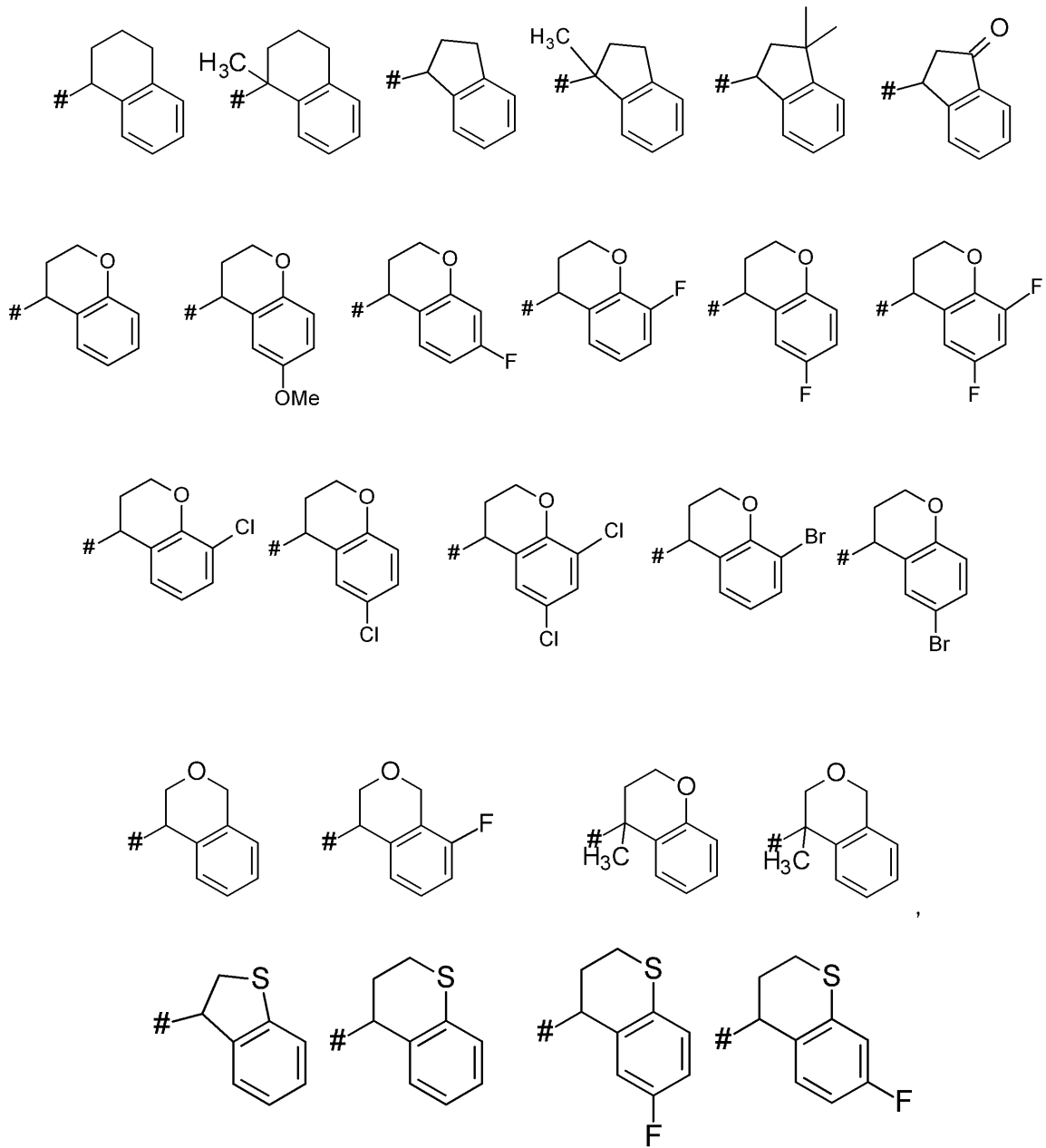
Aが、

30

40

50

【化 1 9】



10

20

30

【0117】

からなる群から選択され、

R¹が、水素またはメチルであり、

R²が、水素、(2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ、(2-アミノエチル)アミノ、(2-ヒドロキシエチル)アミノ、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、2-ヒドロキシエチル、(2-ヒドロキシエチル)オキシ、(2-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ、(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-メチルアミノ、(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ、(2-メトキシエチル)アミノ、(2-メトキシエチル)オキシ、(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル、2-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル、(2S)-2-メチルモルホリン-4-イル、2, 2-ジフルオロエチル(メチル)アミノ、(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)アミノ、(3-メトキシベンジル)オキシ、(3rac, 4rac)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル、(3S)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、(カルボキシエチル)アミノ、(シクロペンチルメチル)オキシ、(ピリジン-2-イルメチル)アミノ

40

50

、(rac) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル、[2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ、1, 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル、1, 2 - オキサゾリジン - 2 - イル、1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル、1H - イミダゾール - 1 - イル、1H - ピラゾール - 1 - イル、1H - ピラゾール - 4 - イル、2, 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル、2, 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル、2, 4 - ジメチル - 3, 5 - ジオキソ - 1, 2, 4 - トリアゾリジン - 1 - イル、2 - アミノ - 2 - オキソエチル、2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル、1H - テトラゾール - 5 - イル、3 - (ピロリジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル、3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル、3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル、3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル、3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル、3 - メチルアゼチジン - 1 - イル、3 - オキソピラゾリジン - 1 - イル、1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル、4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル、4 - フルオロピペリジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、4 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル、アミノ、アニリノ、アゼチジン - 1 - イル、ベンジル(メチル)アミノ、塩素、ヨウ素、シアノメチル、シクロブチル(メチル)アミノ、シクロペンチルオキシ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピル(エチル)アミノ、シクロプロピル(メチル)アミノ、シクロプロピルアミノ、ジエチルアミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノカルボニル、アミノメチル、2 - アミノエチル、(ジメチルアミノ)メチル、2 - (ジメチルアミノ)エチル、エテニル、エチル、エチルアミノ、エチルオキシ、エチルスルファニル、エチルスルフィニル、エチルスルホニル、イソプロピル、イソプロピルオキシ、メトキシアミノ、メチル、メチル(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ、オキセタン - 3 - イルメチルアミノ、メチル(オキセタン - 3 - イル)アミノ、メチルアミノ、メチルオキシ、メチルスルファニル、モルホリン - 4 - イル、モルホリン - 4 - イルアミノ、ニトリロメチル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、プロピル、プロピルアミノ、ピリジン - 4 - イルオキセタン - 3 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ、3 - チエニルおよびチオモルホリン - 4 - イルからなる群から選択され、

10

R³が、水素またはメチルであり、

R⁴が、水素、塩素、フッ素、-OH、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびNH₂、好ましくは、水素、フッ素および塩素からなる群から選択され、

30

R⁵が、水素、塩素、フッ素、-OH、シアノ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

R⁶が、水素、フッ素、塩素、-OH、シアノ、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、

Qが、フェニル、2, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2, 3, 4 - トリフルオロフェニル、2, 3, 5 - トリクロロフェニル、2, 3, 5 - トリフルオロフェニル、2, 3, 6 - トリフルオロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、2, 3 - ジクロロ - 5 - シアノフェニル、2, 3 - ジクロロ - 5 - ヒドロキシフェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、2, 4, 5 - トリフルオロフェニル、2, 4, 6 - トリフルオロ - 3 - メトキシフェニル、2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル、2, 4 - ジフルオロ - 3 - メトキシフェニル、2, 5 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 5 - シアノフェニル、2 - クロロ - 5 - メチルフェニル、2, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ)フェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3, 5 - ジフルオロピリジン - 4 - イル、2 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、3 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル、5 - フルオ

40

50

ロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - シアノ - 5 - メチルフェニル、3 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 5 - ジクロロ - 4 - (ジメチルアミノ)フェニル、3, 5 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル、2, 5 - ジメチルフェニル、3, 5 - ジメチルフェニル、3 - tert - ブチル - 5 - メチルフェニル、5 - tert - ブチル - 2 - クロロ - 3 - メチルフェニル、3 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 2 - メチルフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - メチルフェニル、2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル、2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - クロロ - 5 - エチルフェニル、3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 5 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 5 - メチルフェニル、3 - クロロフェニル、3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル、5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル、5 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル、5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル、5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、3, 5 - ジエチルフェニル、2 - クロロ - 3, 5 - ジエチルフェニル、3 - クロロ - 2 - チエニル、4 - クロロ - 2 - チエニル、5 - クロロ - 2 - チエニル、2, 5 - ジクロロ - 3 - チエニル、5 - フルオロ - 2 - チエニル、5 - シアノ - 2 - チエニル、5 - シアノ - 4 - メチル - 2 - チエニル、5 - メチル - 2 - チエニル、2, 5 - ジメチル - 3 - チエニル、5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チエニル、3 - tert - ブチル - 5 - フルオロフェニル、および3 - tert - ブチル - 5 - クロロフェニルからなる群から選択される]の化合物および立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

10

20

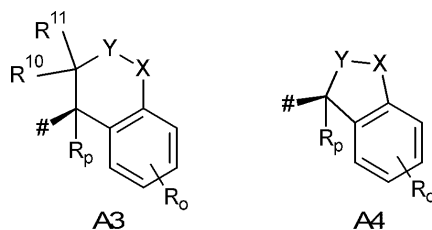
【0118】

第1の態様の第8の実施形態によれば、本発明は上記の一般式(I)〔式中：

Aが、A3またはA4であり、

30

【化20】



【0119】

oが、0または1であり、

Rが、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキルおよびC₁ - C₄ - アルコキシからなる群から選択され、

40

R_pが、水素、C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

Xが、CR⁷R⁸、O、S、およびN - R⁹からなる群から選択され、

Yが、CR⁷R⁸またはOであり、

R¹が、水素またはC₁ - C₄ - アルキルであり、

R²が、

水素、ハロゲン、-C(O)-N(C₁-C₄-アルキル)₂；

-NR¹²R¹³；

50

- OR¹⁴ ;
 - SR¹⁵、 - S(O)R¹⁵、 - SO₂R¹⁵ ;
 C₁ - C₄ - アルキル、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 C₂ - C₄ - アルケニルまたは C₃ - C₆ - シクロアルケニル、 これらのそれぞれは、 ハロゲン、 - OH、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) - および - C(O) - NH₂、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 - NH₂、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)(C(O) - C₁ - C₄ - アルキル) からなる群から独立して選択される 1、 2、 3、 4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい、 および

4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 ヘテロスピロシクロアルキル、 5 員のヘテロアリーール、 および 6 員のヘテロアリーールからなる群から選択される単環式または二環式の複素環、 これらのそれぞれは、 ハロゲン、 - OH、 オキソ、 - COOH、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) - 、 - C(O) - NH₂、 C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルキル - C(O) - 、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 ヒドロキシ - C₁ - C₄ - アルキル - 、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル - 、 - NH₂、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 および 4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1、 2、 3 または 4 個の置換基で置換されていてもよいからなる群から選択され ;

R³ が、 水素または C₁ - C₄ - アルキルであり、

R⁴ が、 水素、 ハロゲン、 - OH、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、 NH₂、 好ましくは、 水素およびハロゲン、 より好ましくは、 フッ素および塩素からなる群から選択され、

R⁵ が、 水素、 ハロゲン、 - OH、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

R⁶ が、 水素、 ハロゲン、 - OH、 シアノ、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、

R⁷ が、 水素および C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

R⁸ が、 水素および C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択されるか、
 または R⁷ および R⁸ が、 一緒になってオキソ基 (= O) を形成し、

R⁹ が、 C₁ - C₄ - アルキルであり、

R¹⁰ が、 水素、 - OH および C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択され、

R¹¹ が、 水素であり、

R¹² および R¹³ が、

水素、 - NH(-C(O) - C₁ - C₄ - アルキル)、 C₁ - C₄ - アルコキシ ;
 C₁ - C₄ - アルキル、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 フェニル - C₁ - C₄ - アルキル、 これらのそれぞれは、 ハロゲン、 - OH、 - COOH、 C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) - 、 - C(O) - NH₂、 - C(O) - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - NH - C(O) - C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルキル、 C₁ - C₄ - アルコキシ、 C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - NH₂、 - N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、 - S - C₁ - C₄ - アルキル、 - S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、 - SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、 および (C₁ - C₄ - アルコキシ)₂P(=O) - からなる群から独立して選択される 1、 2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい ;

ヘテロシクリル - C₁ - C₄ - アルキル、 ここで、 該ヘテロシクリル置換基は、 4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 5 員のヘテロアリーールおよび 6 員のヘテロアリーールからなる群から選択され、 これらのそれぞれは、 ハロゲン、 シアノ、 - OH、 オキソ、 C₁ - C₄ - アルキル、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルおよび C₁ - C₄ - アルコキシからなる群から独立して選択される 1、 2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい ;

10

20

30

40

50

フェニルおよびベンゾ - C₅ - C₆ - シクロアルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；および

4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、5 員のヘテロアリアルおよび 6 員のヘテロアリアル群から選択される単環式または二環式の複素環、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、オキソ、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基

10

からなる群から独立して選択され、

R¹⁴ が、

C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、フェニル - C₁ - C₄ - アルキル、これらのそれぞれは、ハロゲン、-OH、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシおよび C₃ - C₆ - シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；および

4 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル

からなる群から選択され、

R¹⁵ が、

20

水素；

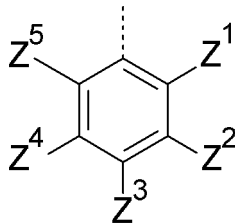
C₁ - C₄ - アルキル、これは、-OH および -COOH からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；および

6 員のヘテロアリアル

からなる群から選択され、

Q が、式 (Q1)

【化 2 1】



30

(Q1)

【0 1 2 0】

[式中：

Z¹ および Z⁵ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシおよび 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択され、

40

Z² および Z⁴ は、水素、ハロゲン、シアノ、-OH、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、-NH(C₁ - C₄ - アルキル)、-N(C₁ - C₄ - アルキル)₂、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、-S-(C₁ - C₄ - アルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する S-(C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル) および 4 員 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、および

Z³ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシおよび -N(C₁ - C₄ - アルキル

50

)₂ からなる群から選択されるか、または

Z¹ および Z² は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5 員のヘテロシクロアルキルまたは 5 員のヘテロアリアルを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で任意に置換されていてもよく、

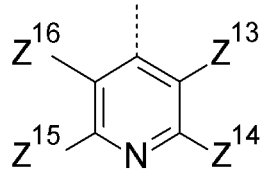
Z³ および Z⁵ は、水素であり、および

Z⁴ は、水素および C₁ - C₄ - アルコキシ - C(O) - からなる群から選択される] の置換フェニル環であるか、または

Q が、式 (Q 4)

【化 2 2】

10



(Q4)

20

【0 1 2 1】

[式中 :

Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵ および Z¹⁶ は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - ヒドロキシアルキル、NH₂、- NH (C₁ - C₄ - アルキル)、- N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、- NH - CO - C₁ - C₄ - アルキル、およびヘテロアリアル環がピリジン環に接続される少なくとも 1 つの窒素原子を有する 5 員のヘテロアリアルまたは 4 員 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルの群から選択される単環式の複素環 (これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、- OH、オキソ、チオノ、C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C₁ - C₄ - ハロゲノアルコキシ、C₃ - C₆ - シクロアルキル、- NH₂、- NH (C₁ - C₄ - アルキル)、- N (C₁ - C₄ - アルキル)₂、- S - C₁ - C₄ - アルキル、- S(O) - C₁ - C₄ - アルキル、- SO₂ - C₁ - C₄ - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S - (C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - S(O) - (C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル)、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - SO₂ - (C₁ - C₄ - ハロゲノアルキル) からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい) からなる群から独立して選択される]

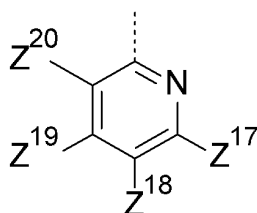
30

のピリジン環であるか、または

Q が、式 (Q 5)

【化 2 3】

40



(Q5)

50

【 0 1 2 2 】

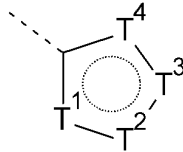
[式中 :

Z^{17} 、 Z^{18} 、および Z^{19} は、水素であり、および
 Z^{20} は、ハロゲンである]

のピリジン環であるか、または

Qが、式 (Q 6)

【 化 2 4 】



(Q6)

10

【 0 1 2 3 】

[式中 :

$T^1 \sim T^4$ は、N、O、S、 $C - Z^{21}$ および $N - Z^{22}$ からなる群から独立して選択され、ここで、 $T^1 \sim T^4$ の1つ以下がOであり、 $T^1 \sim T^4$ の1つ以下がSであり、 $T^1 \sim T^4$ の1つ以下が $N - Z^{22}$ であり、ここで

20

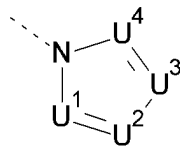
個々の Z^{21} は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から独立して選択され、および

個々の Z^{22} は、水素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルキル- $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から独立して選択される]

の5員の芳香族複素環であるか、または

Qが、式 (Q 7)

【 化 2 5 】



(Q7)

30

【 0 1 2 4 】

[式中 :

$U^1 \sim U^4$ は、Nおよび $C - Z^{23}$ からなる群から独立して選択され、 $U^1 \sim U^4$ の3つ以下がNであり、ここで

40

個々の Z^{23} は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から独立して選択される]

の5員の芳香族複素環である]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【 0 1 2 5 】

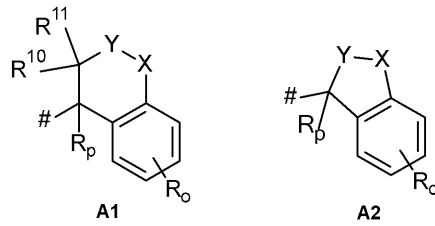
50

本発明の第1の態様のさらなる実施形態：

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

Aが、A1またはA2であり、

【化26】



10

【0126】

oが、0、1または2であり、

Rが、ハロゲン、C₁-C₄-アルキルおよびC₁-C₄-アルコキシ、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

R_pが、水素、C₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

X、Yが、CR⁷R⁸、O、S、およびN-R⁹からなる群から独立して選択され、ここで、XおよびYの少なくとも1つはCR⁷R⁸であり、

R⁷が、水素およびC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R⁸が、水素およびC₁-C₄-アルキルからなる群から選択されるか、

またはR⁷およびR⁸が、一緒になってオキシ基(=O)を形成し、

R⁹が、C₁-C₄-アルキルであり、

R¹⁰が、水素、-OH、C₁-C₄-アルキルおよびC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、および

R¹¹が、水素であり、

ここで、YがO、SまたはN-R⁹である場合、R¹⁰は、-OHまたはC₁-C₄-アルコキシではない]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

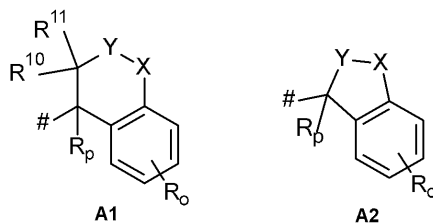
30

【0127】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

Aが、A1またはA2であり、

【化27】



40

【0128】

oが、0、1または2であり、

Rが、ハロゲン、C₁-C₄-アルキルおよびC₁-C₄-アルコキシ、シアノ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

R_pが、水素であり、

X、Yが、独立して、CR⁷R⁸、O、およびSからなる群から選択され、

ここで、XおよびYの少なくとも1つはCR⁷R⁸であり、

R⁷が、水素およびC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

50

R^8 が、水素および $C_1 - C_4$ - アルキルからなる群から選択されるか

、
 または R^7 および R^8 が、一緒になってオキシ基 (= O) を形成し、

R^{10} が、水素、-OH、 $C_1 - C_4$ - アルキルおよび $C_1 - C_4$ - アルコキシからなる群から選択され、および

R^{11} が、水素であり、

ここで、Y が O、S または N - R^9 である場合、 R^{10} は -OH ではない]

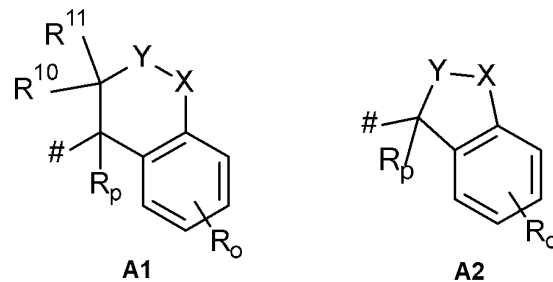
の化合物および立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0129】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) [式中：

A が、A1 または A2 であり、

【化28】



10

20

【0130】

o が、0 または 1 であり、

R が、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルキルおよび $C_1 - C_4$ - アルコキシからなる群から選択され、

R_p が、水素、 $C_1 - C_4$ - アルキルからなる群から選択され、

X が、 $C R^7 R^8$ 、O、S、および N - R^9 からなる群から選択され、

Y が、 $C R^7 R^8$ または O であり、

R^7 が、水素および $C_1 - C_4$ - アルキルからなる群から選択され、

R^8 が、水素および $C_1 - C_4$ - アルキルからなる群から選択されるか、

または R^7 および R^8 が、一緒になってオキシ基 (= O) を形成し、

R^9 が、 $C_1 - C_4$ - アルキルであり、

R^{10} が、水素、-OH および $C_1 - C_4$ - アルキルからなる群から選択され、

R^{11} が、水素である]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0131】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式 (I) [式中：

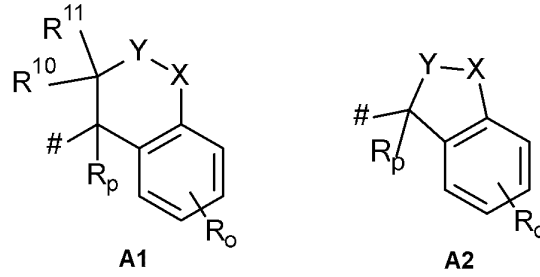
A が、A1 または A2 であり、

30

40

50

【化 2 9】



10

【0132】

oが、0または1であり、

Rが、ハロゲン、C₁-C₄-アルキルおよびC₁-C₄-アルコキシからなる群から選択され、

R_pが、水素であり、

Xが、C R⁷ R⁸、OおよびSからなる群から選択され、

Yが、C R⁷ R⁸またはOであり、

R⁷が、水素およびC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

R⁸が、水素およびC₁-C₄-アルキルからなる群から選択されるか、

またはR⁷およびR⁸が、一緒になってオキシ基(=O)を形成し、

R¹⁰が、水素、-OHおよびC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、および

R¹¹が、水素である]

20

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0133】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

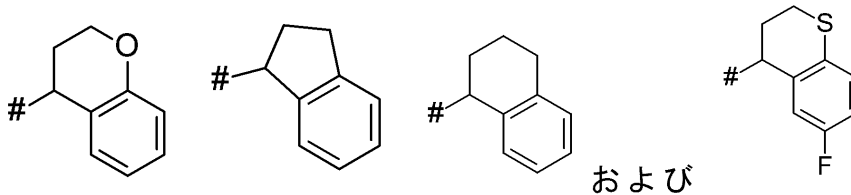
Aが、

30

40

50

【化 3 1】



【0136】

からなる群から選択される)の化合物を包含する。

10

【0137】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R_p が、水素または $C_1 - C_4$ -アルキル、好ましくはメチルである〕

の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキソド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0138】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^2 が、水素、(2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ、(2-アミノエチル)アミノ、(2-ヒドロキシエチル)アミノ、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、2-ヒドロキシエチル、(2-ヒドロキシエチル)オキシ、(2-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ、(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-メチルアミノ、(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ、(2-メトキシエチル)アミノ、(2-メトキシエチル)オキシ、(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル、2-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル、(2S)-2-メチルモルホリン-4-イル、2, 2-ジフルオロエチル(メチル)アミノ、(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)アミノ、(3-メトキシベンジル)オキシ、(3rac, 4rac)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル、(3S)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、(カルボキシエチル)アミノ、(シクロペンチルメチル)オキシ、(ピリジン-2-イルメチル)アミノ、(rac)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ、1, 1-ジオキソドチオモルホリン-4-イル、1, 2-オキサゾリジン-2-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1H-ピラゾール-1-イル、1H-ピラゾール-4-イル、2, 2-ジメチルモルホリン-4-イル、2, 2-ジメチルピロリジン-1-イル、2, 4-ジメチル-3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-トリアゾリジン-1-イル、2-アミノ-2-オキソエチル、2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1H-テトラゾール-5-イル、3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル、3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル、3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル、3-フルオロアゼチジン-1-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル、3-メチルアゼチジン-1-イル、3-オキソピラゾリジン-1-イル、1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル、4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、4-フルオロピペリジン-1-イル、4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル、4-オキソイミダゾリジン-1-イル、アミノ、アニリノ、アゼチジン-1-イル、ベンジル(メチル)アミノ、塩素、ヨウ素、シアノメチル、シクロブチル(メチル)アミノ、シクロペンチルオキシ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピル(エチル)アミノ、シクロプロピル(メチル)アミノ、シクロプロピルアミノ、ジエチルアミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノカルボニル、アミノメチル、2-アミノエチル、(ジメチルアミノ)メチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、エテニル、エチル、エチルアミノ、エチルオキシ、エチルスルファニル、エチルスルフィニル、エチルスルホニル、イソプロピル、イソプロピルオキシ、メトキシアミノ、メチル、メチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ、オキセタン-3-イルメチルアミノ、メチル(オキセタン-3-

20

30

40

50

イル) アミノ、メチルアミノ、メチルオキシ、メチルスルファニル、モルホリン - 4 - イル、モルホリン - 4 - イルアミノ、ニトリロメチル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、プロピル、プロピルアミノ、ピリジン - 4 - イルオキシタン - 3 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ、3 - チエニルおよびチオモルホリン - 4 - イルからなる群から選択される]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0139】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^2 が、水素、3 - (ピロリジン - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル、3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル、3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル、3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル、3 - メチルアゼチジン - 1 - イル、アゼチジン - 1 - イル、ジメチルアミノ、イソプロピル、メチルおよびモルホリン - 4 - イルからなる群から選択される〕の化合物および立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0140】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^3 が、水素または $C_1 - C_4$ - アルキル、好ましくはメチルである〕の化合物および立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0141】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^4 が、水素、ハロゲン、好ましくは、塩素およびフッ素、-OH、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、好ましくは、メチル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、好ましくは、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、好ましくは、メトキシ、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシ、好ましくは、トリフルオロメトキシ、および NH_2 からなる群から選択される]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0142】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^5 が、水素、ハロゲン、好ましくは、塩素およびフッ素、-OH、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、好ましくは、メチル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、好ましくは、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、好ましくは、メトキシ、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシからなる群から選択される]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0143】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

R^6 が、水素、ハロゲン、好ましくは、塩素およびフッ素、-OH、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、好ましくは、メチル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、好ましくは、メトキシ、1 ~ 5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルコキシからなる群から選択される]

の化合物および立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0144】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中：

Qが、式(Q1)

10

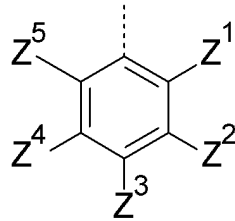
20

30

40

50

【化 3 2】



(Q1)

10

【 0 1 4 5 】

[式中 :

Z¹、Z²、Z³、Z⁴、およびZ⁵は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、4員~6員のヘテロシクリル(これは、フッ素、塩素、臭素、メチルおよびシアノからなる群から選択される1または2個の置換基で置換されていてよい)、-S-(C₁-C₄-アルキル)、-S(O)-(C₁-C₄-アルキル)、-SO₂-(C₁-C₄-アルキル)、)、1~5個のハロゲン原子を有する-S-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)からなる群から独立して選択されるか、または

20

Z¹およびZ²は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5員または6員のヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリール、または6員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される1個または2個の置換基で任意に置換されていてよく、および

Z³、Z⁴、およびZ⁵は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルコキシ-C(O)-、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択され、または

30

Z²およびZ³は、それらが結合している炭素原子と一緒に、5員または6員の飽和または部分的に飽和の複素環式環、5員のヘテロアリール、または6員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される1個または2個の置換基で任意に置換されていてよく、および

Z¹、Z⁴、およびZ⁵は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシからなる群から独立して選択される]

40

の置換フェニル環であるか；

または式(Q1)において、

Z¹およびZ⁵が、水素、ハロゲン、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシおよび1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキルからなる群から独立して選択され、

Z²およびZ⁴が、水素、ハロゲン、シアノ、-OH、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-S-(C₁-C₄-アルキル)、1~5個の

50

ハロゲン原子を有する $S - (C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル})$ および 4 員 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、および

Z^3 が、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ および $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ からなる群から選択され、または

Z^1 および Z^2 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5 員のヘテロシクロアルキルまたは 5 員のヘテロアリアルを形成し、これらのそれぞれは、メチル、フッ素およびオキソからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で任意に置換されていてもよく、

Z^3 および Z^5 が、水素であり、および

Z^4 が、水素および $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ} - C(O) -$ からなる群から選択されるか、あるいは

Z^1 および Z^5 が、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から独立して選択され、

Z^2 および Z^4 が、水素、フッ素、塩素、 $-OH$ 、シアノ、メチル、エチル、*tert*-ブチル、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、 $-SMe$ 、2, 2, 2-トリフルオロエチル)スルファニルおよびモルホリニルからなる群から独立して選択され、および

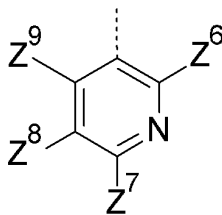
Z^3 が、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよび $-NMe_2$ からなる群から独立して選択される)の化合物を包含する。

【0146】

式 (I) におけるさらなる態様において、上記の実施形態のいずれかにおいて定義されるように、 Q は、以下の意味のうちの 1 つを有し得る：

Q が、式 (Q2)

【化33】



(Q2)

【0147】

[式中:]

Z^6 、 Z^7 、 Z^8 および Z^9 は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルキル}$ 、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4 - \text{ハロゲノアルコキシ}$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ からなる群から独立して選択される)のピリジン環であるか；または

Q が、式 (Q3)

10

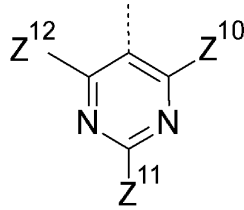
20

30

40

50

【化34】



(Q3)

10

【0148】

〔式中：

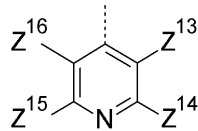
Z¹⁰、Z¹¹およびZ¹²は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から独立して選択される〕

のピリミジン環であるか；または

Qが、式(Q4)

【化35】

20



(Q4)

【0149】

〔式中：

Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵およびZ¹⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₁-C₄-ヒドロキシアルキル、NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-NH-CO-C₁-C₄-アルキル、およびヘテロアリアル環がピリジン環に接続される少なくとも1つの窒素原子を有する5員のヘテロアリアルまたは4員~7員のヘテロシクロアルキルの群から選択される単環式の複素環(これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてよい)からなる群から独立して選択される〕

のピリジン環であるか；

または式(Q4)において、

30

40

50

Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵およびZ¹⁶が、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-ヒドロキシアルキル、NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-NH-CO-C₁-C₄-アルキル、およびヘテロアリアル環がピリジン環に接続される少なくとも1つの窒素原子を有する5員のヘテロアリアルまたは4員~7員のヘテロシクロアルキルの群から選択される単環式の複素環（これらのそれぞれは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂、-S-C₁-C₄-アルキル、-S(O)-C₁-C₄-アルキル、-SO₂-C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-S-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-S(O)-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-SO₂-(C₁-C₄-ハロゲノアルキル)からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい)からなる群から独立して選択されるか；

10

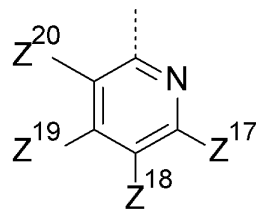
あるいは

Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵およびZ¹⁶が、独立して、水素、フッ素、塩素、シアノ、メチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ヒドロキシメチル、NH₂、-NHMe、-NMe₂、-NH-C(O)-Me、モルホリニルからなる群から独立して選択されるか；または

20

Qが、式(Q5)

【化36】



(Q5)

30

【0150】

〔式中〕

Z¹⁷、Z¹⁸、Z¹⁹およびZ²⁰は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₄-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC₁-C₄-ハロゲノアルコキシ、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から独立して選択される)のピリジン環であるか；

または式(Q5)において、

40

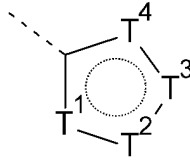
Z¹⁷、Z¹⁸、およびZ¹⁹が水素であり、およびZ²⁰が、ハロゲンであるか；

あるいは

Z¹⁷、Z¹⁸、およびZ¹⁹が水素であり、およびZ²⁰が、フッ素、塩素であるか；またはQが、式(Q6)

50

【化 3 7】



(Q6)

10

【 0 1 5 1】

〔式中：

$T^1 \sim T^4$ は、N、O、S、C - Z^{21} および N - Z^{22} からなる群から独立して選択され、ここで、 $T^1 \sim T^4$ の1つ以下がOであり、 $T^1 \sim T^4$ の1つ以下がSであり、 $T^1 \sim T^4$ の1つ以下がN - Z^{22} であり、ここで

個々の Z^{21} は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシからなる群から独立して選択され、および

個々の Z^{22} は、水素、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキルからなる群から独立して選択される〕

20

の5員の芳香族複素環であるか

または式(Q6)において、

$T^1 \sim T^4$ が、N、O、S、C - Z^{21} および N - Z^{22} からなる群から独立して選択され、ここで、 $T^1 \sim T^4$ の1つ以下がOであり、 $T^1 \sim T^4$ の1つ以下がSであり、 $T^1 \sim T^4$ の1つ以下がN - Z^{22} であり、ここで

個々の Z^{21} が、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシからなる群から独立して選択され、および

30

個々の Z^{22} が、水素、 $C_1 - C_4$ - アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ - ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキル - $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキルからなる群から独立して選択される〕、

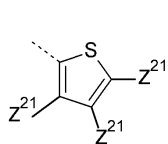
あるいは

Qが、

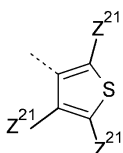
40

50

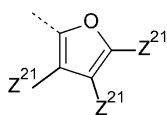
【化 3 8】



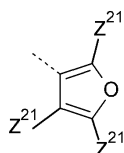
(Q6-1)



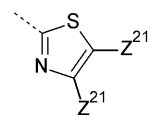
(Q6-2)



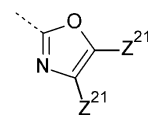
(Q6-3)



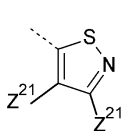
(Q6-4)



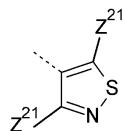
(Q6-5)



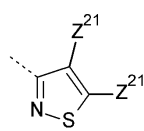
(Q6-6)



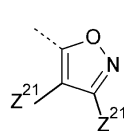
(Q6-7)



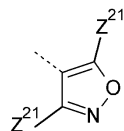
(Q6-8)



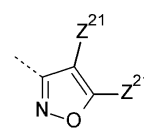
(Q6-9)



(Q6-10)

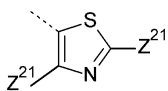


(Q6-11)

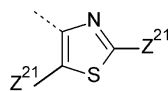


(Q6-12)

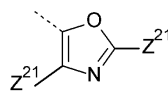
10



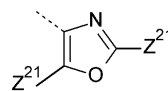
(Q6-13)



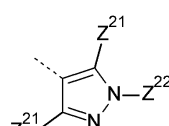
(Q6-14)



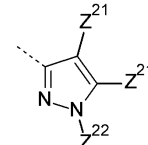
(Q6-15)



(Q6-16)

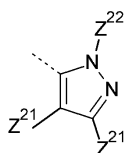


(Q6-17)

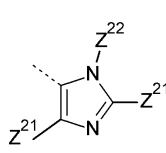


(Q6-18)

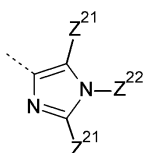
20



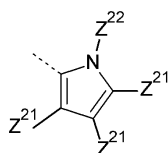
(Q6-19)



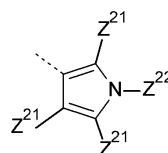
(Q6-20)



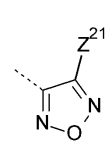
(Q6-21)



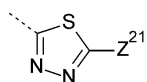
(Q6-22)



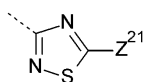
(Q6-23)



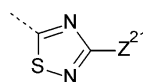
(Q6-24)



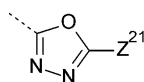
(Q6-25)



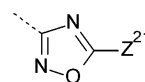
(Q6-26)



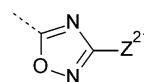
(Q6-27)



(Q6-28)

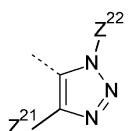


(Q6-29)

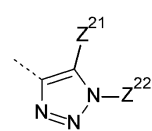


(Q6-30)

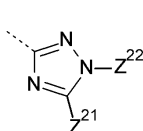
30



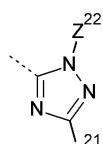
(Q6-31)



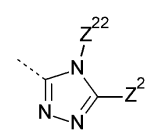
(Q6-32)



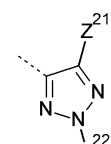
(Q6-33)



(Q6-34)

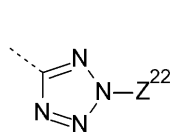


(Q6-35)

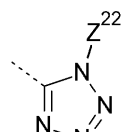


(Q6-36)

40

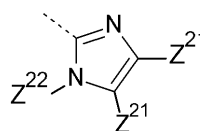


(Q6-37)



(Q6-38)

または



(Q6-39)

50

【 0 1 5 2 】

〔 式中 〕

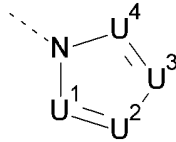
個々の Z^{21} は、水素、フッ素、塩素、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシからなる群から独立して選択され、および

Z^{22} が、水素、メチルである〕

からなる群から選択されるか：または

Q が、式 (Q 7)

【 化 3 9 】



(Q7)

10

【 0 1 5 3 】

〔 式中 〕

$U^1 \sim U^4$ は、N および C - Z^{23} からなる群から独立して選択され、ここで、 $U^1 \sim U^4$ の 3 つ以下が N であり、および、ここで

個々の Z^{23} は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から独立して選択される〕

の 5 員芳香族複素環であるか；

または式 (Q 7) において、

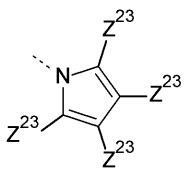
$U^1 \sim U^4$ が、N および C - Z^{23} からなる群から独立して選択され、 $U^1 \sim U^4$ の 3 つ以下が N であり、および、ここで

個々の Z^{23} が、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシからなる群から独立して選択されるか；

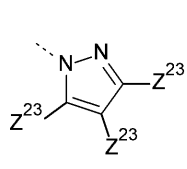
あるいは

Q が、

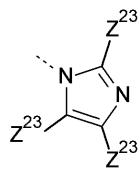
【 化 4 0 】



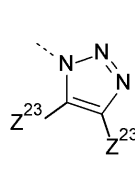
(Q7-1)



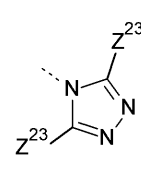
(Q7-2)



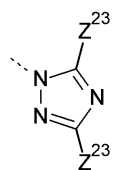
(Q7-3)



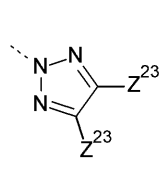
(Q7-4)



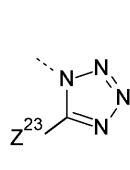
(Q7-5)



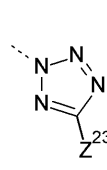
(Q7-6)



(Q7-7)



(Q7-8)



(Q7-9)

20

30

40

【 0 1 5 4 】

〔 式中 〕

50

個々の $Z^{2,3}$ は、水素、フッ素、塩素、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシからなる群から独立して選択される）からなる群から選択される。

【0155】

第1の態様のさらなる実施形態では、本発明が上記の式(I)〔式中、

Qが、フェニル、2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2,3,4-トリフルオロフェニル、2,3,5-トリクロロフェニル、2,3,5-トリフルオロフェニル、2,3,6-トリフルオロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,3-ジクロロ-5-シアノフェニル、2,3-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロ-3-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル、2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2-クロロ-5-シアノフェニル、2-クロロ-5-メチルフェニル、2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2-クロロ-3-フルオロフェニル、2-クロロ-4-(ジメチルアミノ)フェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3,5-ジフルオロピリジン-4-イル、2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル、2-フルオロ-5-メチルフェニル、3-フルオロ-5-メチルフェニル、2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル、2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル、3-シアノ-5-メチルフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジクロロ-4-(ジメチルアミノ)フェニル、3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル、2,5-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、3-tert-ブチル-5-メチルフェニル、5-tert-ブチル-2-クロロ-3-メチルフェニル、3-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-クロロ-5-エチルフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3-クロロ-5-メトキシフェニル、3-クロロ-5-メチルフェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロ-2-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3-フルオロ-5-メチルフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル、5-クロロ-2-フルオロ-3-メチルフェニル、5-クロロ-2-フルオロ-4-メチルフェニル、5-クロロ-2-フルオロフェニル、5-クロロ-2-メトキシフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニル、5-フルオロ-2-メトキシフェニル、3,5-ジエチルフェニル、2-クロロ-3,5-ジエチルフェニル、3-クロロ-2-チエニル、4-クロロ-2-チエニル、5-クロロ-2-チエニル、2,5-ジクロロ-3-チエニル、5-フルオロ-2-チエニル、5-シアノ-2-チエニル、5-シアノ-4-メチル-2-チエニル、5-メチル-2-チエニル、2,5-ジメチル-3-チエニル、5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル、3-tert-ブチル-5-フルオロフェニル、および3-tert-ブチル-5-クロロフェニルからなる群から選択される)の化合物を包含する。

【0156】

第1の態様のさらなる実施形態では、本発明が上記の式(I)〔式中、

Qが、2,3,5-トリフルオロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3-tert-ブチル-5-フルオロフェニル、および3-tert-ブチル-5-クロロフェニルからなる群から選択される)の化合物を包含する。

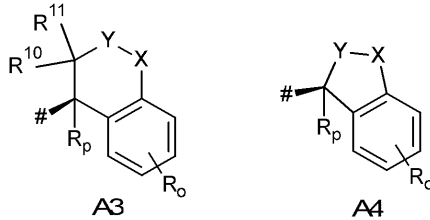
【0157】

本発明によれば、上記の式(I)の化合物〔式中、
Qが、本明細書のどこかで定義される式(Q1)の置換フェニル環である〕が最も好ましい。

【0158】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記の式(I)〔式中、
Aが、A3またはA4

【化41】



10

【0159】

[ここで、

R_pが、水素、C₁-C₄-アルキル；好ましくは水素から選択される〕である〕の化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

20

【0160】

第1の態様の特定のさらなる実施形態では、「本発明の第1の態様のさらなる実施形態」という見出しの下で、本発明は上述の実施形態のうちの2つ以上の組み合わせを包含する。

【0161】

本発明は、上記一般式(I)の化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意の下位組み合わせ(sub-combination)を包含する。

【0162】

本発明は、以下の本文の実施例の項に開示される一般式(I)の化合物を包含する。

30

【0163】

一般式(I)の本発明の化合物は本発明の実験の項(一般手順)に示すように、スキーム1~2に従って調製することができる。記載されるスキームおよび手順は本発明の一般式(I)の化合物への合成経路を例示するものであり、限定することを意図するものではない。スキーム1~2に例示されるような変換の順序は、様々な方法で修正することができることは当業者には明らかである。したがって、これらのスキームで例示される変換の順序は、限定することを意図していない。さらに、置換基Q、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵またはR⁶のいずれかの相互変換は、例示された変換の前および/または後で達成することができる。これらの修飾は、保護基の導入、保護基の開裂、官能基の還元または酸化、ハロゲン化、金属化、置換または当業者に公知の他の反応などであり得る。これらの変換には、置換基のさらなる相互変換を可能にする官能性を導入する変換が含まれる。適切な保護基およびそれらの導入および切断は当業者に周知である(例えば、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版、Wiley 1999を参照のこと)。特定の例は、以下の段落に記載される。

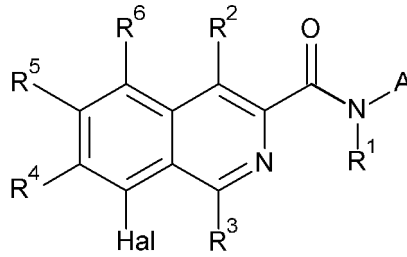
40

【0164】

第2の態様によれば、本発明は上記で定義された一般式(I)の化合物を調製する方法を包含し、前記方法は、一般式1C:

50

【化 4 2】



1 C,

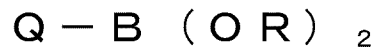
10

【0165】

〔式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、上記で定義されている一般式(I)の化合物について定義されているとおりであり、Halは、ハロゲンであり、特に、塩素および臭素である〕

の中間体化合物を一般式1D：

【化 4 3】



1 D

20

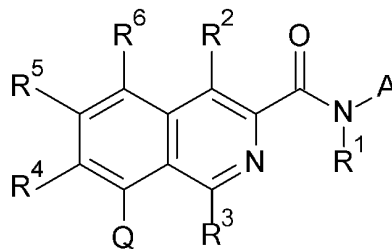
【0166】

〔式中、各Rは、独立して、HまたはMeであってもよいが、または両方のRはピナコレートである〕

の化合物と反応させ、

これにより、一般式(I)：

【化 4 4】



(I)

30

40

【0167】

〔式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびQは上記で定義されているとおりである〕

の化合物を得て、次いで、任意に、対応する(i)溶媒および/または(ii)塩基または酸を用いて、前記化合物を、溶媒和物、塩および/またはそのような塩の溶媒和物に変換してもよい、ステップを含む。

【0168】

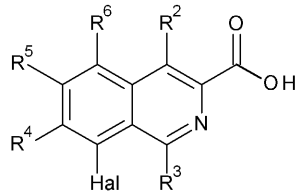
50

第3の態様によれば、本発明は、上記の一般式(I)の化合物の調製に有用な中間体化合物を包含する。

【0169】

特に、本発明は、一般式1A:

【化45】



1A,

【0170】

[式中、

R²は、上記の一般式(I)の化合物に関して定義されているとおりであり、

R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、上記の一般式(I)の化合物に関して定義されているとおりであり、および

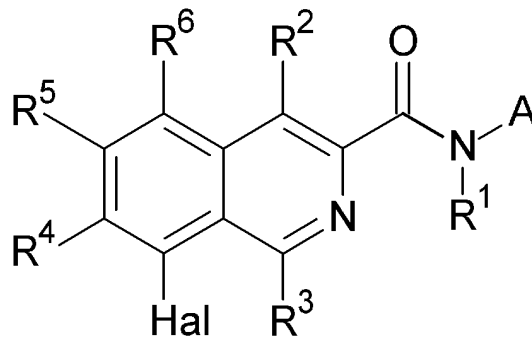
Halは、臭素または塩素である]

の中間体化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0171】

さらに、本発明は、一般式1C:

【化46】



1C,

【0172】

[式中、

A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、上記の一般式(I)の化合物に関して定義されているとおりであり、および

Halは、臭素または塩素である]

の中間体化合物および立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0173】

特に、本発明は、下記の一般式1Cの中間体化合物、好ましくは下記の表2による式1C-1~1C-9の中間体化合物を包含する。

【0174】

第4の態様によれば、本発明は、上記の定義の一般式(I)の化合物の調製のための前記中間体化合物の使用を包含する。

【0175】

本発明は、以下の本文の実施例のセクションに開示される中間体化合物を包含する。

【0176】

本発明の一般式(I)の化合物は、本明細書に記載されるように、当業者に公知の任意の方法によって、任意の塩、好ましくは薬学的に許容される塩に変換することができる。同様に、本発明の一般式(I)の化合物の任意の塩は、当業者に公知の任意の方法によって遊離化合物に変換することができる。

【0177】

本発明の一般式(I)の化合物は、予測できなかった、価値のある薬理学的作用スペクトルを示す。本発明の化合物は驚くべきことに、S10-1と効果的に相互作用することが見出されており、したがって、前記化合物を、病気、好ましくは蠕虫感染、特に胃腸および腸外蠕虫感染、より詳細にはヒトおよび動物における線虫による胃腸および腸外感染の治療または予防に使用することが可能である。

本発明の化合物は、蠕虫感染、特に胃腸および腸外蠕虫感染を防除、治療および/または予防するために利用することができる。この方法は本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、多形体、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステル量を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含み；これは障害を治療するために有効である。

【0178】

別の態様では、この方法が鳥類、すなわち、それを必要とするケージ鳥類、特に家禽に、ある量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、多形体、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを投与することを含み、これは障害を治療するのに有効である。

【0179】

特に、獣医学の分野において、本発明の化合物は、温血動物において好ましい毒性を有して、家畜、繁殖、動物園、実験室、実験および家庭内動物(domestic animals)における動物繁殖および動物畜産において生じる寄生虫、特に蠕虫を防除するために、好適である。これらは、寄生虫、特に蠕虫のすべてまたは特定の発育段階に対して活性である。

【0180】

農業用家畜としては、例えば、以下のものを挙げることができる：哺乳動物、例えば、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ロバ、ラクダ、スイギュウ、ウサギ、トナカイ、ダマジカ、並びに、特に、ウシおよびブタ；または、家禽類、例えば、シチメンチョウ、アヒル、ガチョウ、および、特に、ニワトリ；または、魚類若しくは甲殻類の動物、例えば、水産養殖におけるもの。

【0181】

家庭内動物としては、例えば、以下のものを挙げることができる：哺乳動物、例えば、ハムスター、モルモット、ラット、マウス、チンチラ、フェレット、および、特に、イヌ、ネコ；籠の鳥；爬虫類、両生類、または、水槽の魚。

【0182】

本発明はまた、蠕虫感染、特に胃腸および腸外蠕虫感染、より詳細には線虫による胃腸および腸外感染を治療する方法を提供する。

【0183】

これらの障害は動物において十分に特徴付けられており、そして本発明の医薬組成物を投与することによって治療され得る。

【0184】

本文中で使用される用語「治療する」または「治療」は従来、例えば、線虫感染のような病気または障害の状態と闘う、緩和する(alleviating)、低減する、緩和

10

20

30

40

50

する (relieving)、改善する目的で、被験体 (subject) の管理またはケアのために使用される。特に、特に動物衛生または獣医学の分野において、用語「治療する」または「治療」は、予防的 (prophylactic)、メタ予防的 (metaphylactic) または治療的 (therapeutic) 治療を含む。

【0185】

ヒトまたは動物に対して病原性を示す蠕虫類としては、例えば、鉤頭動物門 (acanthocephala)、線虫類 (nematodes)、舌形動物門 (pentastoma) および扁形動物門 (platyhelminths) [例えば、単生類 (monogenea)、条虫類 (cestodes) および吸虫類 (trematodes)] などがある。

10

【0186】

例示的な蠕虫類としては、限定するものではないが、以下のものを挙げるができる：

単生綱 (Monogenea)：例えば：ダクチロギルス属種 (Dactylogyrus spp.)、ギロダクチルス属種 (Gyrodactylus spp.)、ミクロボトリウム属種 (Microbothrium spp.)、ポリストマ属種 (Polystoma spp.)、トログレセファルス属種 (Troglocephalus spp.)；

条虫類 (Cestodes)：ギョウジョウチュウ目 (Pseudophyllidea) の、例えば：ボトリジウム属種 (Bothridium spp.)、ジフィロボトリウム属種 (Diphyllobothrium spp.)、ジフロゴノポルス属種 (Diplogonoporus spp.)、イクチオボトリウム属種 (Ichthyobothrium spp.)、リグラ属種 (Ligula spp.)、シストセファルス属種 (Schistocephalus spp.)、スピロメトラ属種 (Spirometra spp.)；

20

エンヨウジョウチュウ目 (Cyclophyllyda) の、例えば：アンジラ属種 (Andyra spp.)、アノプロセファラ属種 (Anoplocephala spp.)、アビテリナ属種 (Avitellina spp.)、ベルチエラ属種 (Bertiella spp.)、シトタエニア属種 (Cittotaenia spp.)、ダバイネア属種 (Davainea spp.)、ジオルキス属種 (Diorchis spp.)、ジプロピリジウム属種 (Diplopylidium spp.)、ジピリジウム属種 (Dipylidium spp.)、エキノコックス属種 (Echinococcus spp.)、エキノコチレ属種 (Echinocotyle spp.)、エキノレピス属種 (Echinolepis spp.)、ヒダチゲラ属種 (Hydatigera spp.)、ヒメノレピス属種 (Hymenolepis spp.)、ジョイエウキシエラ属種 (Joyeuxiella spp.)、メソセストイデス属種 (Mesocestoides spp.)、モニエジア属種 (Moniezia spp.)、パラノプロセファラ属種 (Paranoplocephala spp.)、ライリエチナ属種 (Raillietina spp.)、スチレシア属種 (Stilesia spp.)、タエニア属種 (Taenia spp.)、チサニエジア属種 (Thysaniezia spp.)、チサノソマ属種 (Thysanosoma spp.)；

30

40

吸虫類 (Trematodes)：二生亜綱 (Digenea) の、例えば：アウストロビルハルジア属種 (Austrobilharzia spp.)、ブラキライマ属種 (Brachylaima spp.)、カリコホロン属種 (Calicophoron spp.)、カタトロピス属種 (Catatropis spp.)、クロノルキス属種 (Clonorchis spp.)、コリリクルム属種 (Collyriclum spp.)、コチロホロン属種 (Cotylophoron spp.)、シクロコエルム属種 (Cyclocoelum spp.)、ジクロコエリウム属種 (Dicrocoelium spp.)、ジプロストムム属種 (Diplostomum spp.)、エキノカスムス属種 (Echinocasmus spp.)、エキノパリフィウム属種 (Echinoparyphium spp.)、エキノストマ属種 (Echinostoma

50

spp.)、エウリトレマ属種 (*Eurytrema* spp.)、ファシオラ属種 (*Fasciola* spp.)、ファシオロイデス属種 (*Fasciolides* spp.)、ファシオロプシス属種 (*Fasciolopsis* spp.)、フィスコエデリウス属種 (*Fischoederius* spp.)、ガストロチラクス属種 (*Gastrothylacus* spp.)、ギガントビルハルジア属種 (*Gigantobilharzia* spp.)、ギガントコチレ属種 (*Gigantocotyle* spp.)、ヘテロフィエス属種 (*Heterophyes* spp.)、ヒポデラエウム属種 (*Hypoderaeum* spp.)、レウコクロリジウム属種 (*Leucochloridium* spp.)、メタゴニムス属種 (*Metagonimus* spp.)、メトルキス属種 (*Metorchis* spp.)、ナノフィエツス属種 (*Nanophyetus* spp.)、ノトコチルス属種 (*Notocotylus* spp.)、オピストルキス属種 (*Opisthorchis* spp.)、オルニトビルハルジア属種 (*Ornithobilharzia* spp.)、パラゴニムス属種 (*Paragonimus* spp.)、パラムフィストムム属種 (*Paramphistomum* spp.)、ブラギオルキス属種 (*Plagiorchis* spp.)、ポストジプロストムム属種 (*Posthodiplostomum* spp.)、プロストゴニムス属種 (*Prosthogonimus* spp.)、シストソマ属種 (*Schistosoma* spp.)、トリコビルハルジア属種 (*Trichobilharzia* spp.)、トログロトレマ属種 (*Troglootrema* spp.)、チフロコエルム属種 (*Typhlococelum* spp.) ;

10

20

線虫類 (*Nematodes*) : ベンチュウ目 (*Trichinellida*) の、例えば：カピラリア属種 (*Capillaria* spp.)、エウコレウス属種 (*Eucoleus* spp.)、パラカピラリア属種 (*Paracapillaria* spp.)、トリキネラ属種 (*Trichinella* spp.)、トリコモソイデス属種 (*Trichomosoides* spp.)、トリクリス属種 (*Trichuris* spp.) ;

クキセンチュウ目 (*Tylenchida*) の、例えば：ミクロネマ属種 (*Micronema* spp.)、パラストラングロイデス属種 (*Parastrangyloides* spp.)、ストロンギロイデス属種 (*Strongyloides* spp.) ;

カンセンチュウ目 (*Rhabditina*) の、例えば：アエルロストロンギルス属種 (*Aelurostrongylus* spp.)、アミドストムム属種 (*Amidostomum* spp.)、アンシロストマ属種 (*Ancylostoma* spp.)、アンギオストロンギルス属種 (*Angiostrongylus* spp.)、ブロンコネマ属種 (*Bronchonema* spp.)、ブノストムム属種 (*Bunostomum* spp.)、カベルチア属種 (*Chabertia* spp.)、コオペリア属種 (*Cooperia* spp.)、コオペリオイデス属種 (*Cooperioides* spp.)、クレノソマ属種 (*Crenosoma* spp.)、シアトストムム属種 (*Cyathostomum* spp.)、シクロコセルクス属種 (*Cyclococercus* spp.)、シクロドントストムム属種 (*Cyclodontostomum* spp.)、シクロコセルクス属種 (*Cylicocyclus* spp.)、シリコステファヌス属種 (*Cylicostephanus* spp.)、シリンドロファリンキス属種 (*Cylindropharynx* spp.)、シストカウルス属種 (*Cystocaulus* spp.)、ジクチオカウルス属種 (*Dictyocaulus* spp.)、エラホストロンギルス属種 (*Elaphostrongylus* spp.)、フィラロイデス属種 (*Filaroides* spp.)、グロボセファルス属種 (*Globocephalus* spp.)、グラフィジウム属種 (*Graphidium* spp.)、ギアロセファルス属種 (*Gyaloccephalus* spp.)、ハエモンクス属種 (*Haemonchus* spp.)、ヘリグモソモイデス属種 (*Heligmosomoides* spp.)、ヒオストロンギルス属種 (*Hyoststrongylus* spp.)、マルシャラギア属種 (*Marshallagia* spp.)、メタストロンギルス属種

30

40

50

(*Metastrongylus* spp.)、ムエレリウス属種 (*Muellerius* spp.)、ネカトル属種 (*Necator* spp.)、ネマトジルス属種 (*Nematodirus* spp.)、ネオストロンギルス属種 (*Neostrongylus* spp.)、ニッポストロンギルス属種 (*Nippostrongylus* spp.)、オベリスコイデス属種 (*Obeliscooides* spp.)、オエソファゴドンツス属種 (*Oesophagodontus* spp.)、オエソファゴストムム属種 (*Oesophagostomum* spp.)、オルラヌス属種 (*Ollulanus* spp.) ; オルニトストロンギルス属種 (*Ornithostromstrongylus* spp.)、オスレルス属種 (*Oslerus* spp.)、オステルタギア属種 (*Ostertagia* spp.)、パラコオペリア属種 (*Paracooperia* spp.)、パラクレノソマ属種 (*Paracrenosoma* spp.)、パラフィラロイデス属種 (*Parafilaroides* spp.)、パレラホストロンギルス属種 (*Parelaphostromstrongylus* spp.)、プネウモカウルス属種 (*Pneumocaulus* spp.)、プネウモストロンギルス属種 (*Pneumostromstrongylus* spp.)、ポテリオストムム属種 (*Poteriostomum* spp.)、プロトストロンギルス属種 (*Protostrongylus* spp.)、スピコカウルス属種 (*Spicocaulus* spp.)、ステファヌルス属種 (*Stephanurus* spp.)、ストロンギルス属種 (*Strongylus* spp.)、シンガムス属種 (*Syngamus* spp.)、テラドルサギア属種 (*Teladorsagia* spp.)、トリコネマ属種 (*Trichonema* spp.)、トリコストロンギルス属種 (*Trichostrongylus* spp.)、トリオドントホルス属種 (*Triodontophorus* spp.)、トログロストロンギルス属種 (*Troglostromstrongylus* spp.)、ウンシナリア属種 (*Uncinaria* spp.) ; センピセンチュウ目 (*Spirurida*) の、例えば：アカントケイロネマ属種 (*Acanthocheilonema* spp.)、アニサキス属種 (*Anisakis* spp.)、アスカリジア属種 (*Ascaridia* spp.) ; アスカリス属種 (*Ascaris* spp.)、アスカロプス属種 (*Ascarops* spp.)、アスピクルリス属種 (*Aspiculuris* spp.)、バイリサスカリス属種 (*Baylisascaris* spp.)、ブルギア属種 (*Brugia* spp.)、セルコピチフィラリア属種 (*Cercopithifilaria* spp.)、クラシカウダ属種 (*Crassicauda* spp.)、ジペタロネマ属種 (*Dipetalonema* spp.)、ジロフィラリア属種 (*Dirofilaria* spp.)、ドラクンクルス属種 (*Dracunculus* spp.) ; ドラスキア属種 (*Draschia* spp.)、エンテロビウス属種 (*Enterobius* spp.)、フィラリア属種 (*Filaria* spp.)、グナトストマ属種 (*Gnathostoma* spp.)、ゴンギロネマ属種 (*Gongylonema* spp.)、ハブロネマ属種 (*Habronema* spp.)、ヘテラキス属種 (*Heterakis* spp.) ; リトモソイデス属種 (*Litomosoides* spp.)、ロア属種 (*Loa* spp.)、オンコセルカ属種 (*Onchocerca* spp.)、オキシウリス属種 (*Oxyuris* spp.)、パラブロネマ属種 (*Parabronema* spp.)、パラフィラリア属種 (*Parafilaria* spp.)、パラスカリス属種 (*Parascaris* spp.)、パスアルス属種 (*Passalurus* spp.)、フィサロプテラ属種 (*Physaloptera* spp.)、プロブストマイリア属種 (*Probstmayria* spp.)、プセウドフィラリア属種 (*Pseudofilaria* spp.)、セタリア属種 (*Setaria* spp.)、スクジュラピネマ属種 (*Skjrabinema* spp.)、スピロセルカ属種 (*Spirocerca* spp.)、ステファノフィラリア属種 (*Stephanofilaria* spp.)、ストロンギルリス (*Strongyluris* spp.)、シファシア属種 (*Syphacia* spp.)、テラジア属種 (*Thelazia* spp.)、トキサスカリス属種 (*Toxascaris* spp.)、トキシカラ属種 (*Toxocara* spp.)、ウケレリア属種 (*Wuch*

ereria spp.);

鉤頭動物門 (*Acantoccephala*): ダイコウトウチュウ目 (*Oligacanthorhynchida*) の、例えば: マクラカントリンクス属種 (*Macracanthorhynchus spp.*)、プロステノルキス属種 (*Prosthenorchis spp.*); サジヨウコウトウチュウ目 (*Moniliformida*) の、例えば: モニリホルミス属種 (*Moniliformis spp.*);

ポリモルフス目 (*Polymorphida*) の、例えば: フィリコリス属種 (*Filicollis spp.*); コウトウチュウ目 (*Echinorhynchida*) の、例えば、アカントセファルス属種 (*Acanthocephalus spp.*)、エキノリンクス属種 (*Echinorhynchus spp.*)、レプトリンコイデス属種 (*Leptorhynchoides spp.*);

舌形動物門 (*Pentastoma*): ポロケファルス目 (*Porocephalida*) の、例えば、リングアツラ属種 (*Linguatula spp.*)。

【0187】

本発明の化合物は、蠕虫感染、特に胃腸および腸外蠕虫感染、より具体的には線虫による胃腸および腸外感染の治療および予防 (*prevention*)、すなわち予防 (*prophylaxis*) に特に使用することができる。

【0188】

動物寄生虫、特に蠕虫を防除するために本発明の化合物を使用することにより、疾病、死亡の症例および能力低下 (肉、乳、羊毛、皮、卵、蜂蜜などの場合) を低減または予防することが意図され、その結果、より経済的かつより単純な動物飼育が可能になり、より良好な動物の幸福が達成される。

【0189】

動物衛生分野に関して本明細書で使用される「防除 (*control*)」または「防除する (*controlling*)」という用語は、本発明の化合物がそのような寄生虫に感染した動物におけるそれぞれの寄生虫の発生率を無害なレベルまで低下させるのに有効であることを意味する。より具体的には、「防除する」は、本明細書中で使用されているように、本発明の化合物がそれぞれの寄生虫を死滅させるか、その成長を阻害するか、またはその増殖を阻害するのに有効であることを意味する。

【0190】

さらなる態様によれば、本発明は、病気、特に蠕虫感染、特に胃腸および腸外蠕虫感染、より詳細には線虫による胃腸および腸外感染の治療または予防に使用するための、上記の一般式 (I) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、および塩、特に薬学的に許容されるそれらの塩、またはそれらの混合物を包含する。

【0191】

本発明による化合物の医薬活性は、S10-1 イオンチャンネルとのそれらの相互作用によって説明することができる。

【0192】

さらなる態様によれば、本発明は、上記の一般式 (I) の化合物、または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特に薬学的に許容されるそれらの塩、またはそれらの混合物の、病気、特に蠕虫感染、特に胃腸および腸外蠕虫感染、より詳細には線虫による胃腸および腸外感染の治療または予防のための使用を包含する。

【0193】

さらなる態様によれば、本発明は、上記の一般式 (I) の化合物、または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特に薬学的に許容されるそれらの塩、またはそれらの混合物の、疾患、特に蠕虫感染、特に胃腸および腸外蠕虫感染、より詳細には線虫による胃腸および腸外感染の治療または予防方法における使用を包含する。

10

20

30

40

50

【0194】

さらなる態様によれば、本発明は、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特に薬学的に許容されるそれらの塩、またはそれらの混合物の、病気、特に蠕虫感染、特に胃腸および腸外蠕虫感染、より詳細には線虫による胃腸および腸外感染の予防または治療のための医薬組成物（pharmaceutical composition）、好ましくは薬剤（medicament）を調製するための使用を包含する。

【0195】

さらなる態様によれば、本発明は、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特に薬学的に許容されるそれらの塩、またはそれらの混合物の有効量を使用する、疾患、特に蠕虫感染、特に胃腸および腸外蠕虫感染、より詳細には線虫による胃腸および腸外感染の治療または予防方法を包含する。

10

【0196】

さらなる態様によれば、本発明は、抗内部寄生虫剤として使用するための、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特に薬学的に許容されるそれらの塩、またはそれらの混合物を包含する。

【0197】

さらなる態様によれば、本発明は、駆虫剤としての使用のための、特に殺線虫剤、殺扁形動物剤、殺鉤頭動物剤、または殺舌形動物剤としての使用のための、上記のような一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特に薬学的に許容されるそれらの塩、またはそれらの混合物を包含する。

20

【0198】

さらなる態様によれば、本発明は、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、それらの塩、特に薬学的に許容される塩、またはそれらの混合物、および1つ以上の賦形剤、特に1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物、特に獣医用製剤を包含する。適切な剤形でのこのような医薬組成物を調製するための従来の手順を利用することができる。

30

【0199】

さらなる態様によれば、本発明は、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、それらの塩、特に薬学的に許容される塩、またはそれらの混合物を、1つ以上の賦形剤、特に1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と混合する工程を含む、医薬組成物、特に獣医用製剤を調製するための方法を包含する。

【0200】

さらなる態様によれば、本発明は、上記の一般式（I）の化合物、または立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、およびそれらの塩、特に薬学的に許容されるそれらの塩、またはそれらの混合物の有効量を含む医薬組成物、特に獣医用製剤を使用する、病気、特に蠕虫感染、特に胃腸および腸外蠕虫感染、より詳細には線虫による胃腸および腸外感染の治療または予防方法を包含する。

40

【0201】

さらなる態様によれば、本発明は、本明細書のどこかで定義される一般式（I）の少なくとも1つの化合物の駆虫有効量を、それを必要とするヒトまたは動物に投与することによって、ヒトおよび/または動物における蠕虫感染を防除するための方法を包含する。

【0202】

本発明はさらに、本発明による少なくとも1つの化合物を、通常、1つ以上の薬学的に適切な賦形剤と一緒に含む医薬組成物、特に獣医用製剤、および上記の目的のためのそれらの使用を包含する。

【0203】

50

本発明の化合物は、全身および/または局所活性を有することが可能である。この目的のために、それらは、例えば、経口、非経口、肺、鼻、舌下、舌、口腔、直腸、膣、皮膚、経皮、結膜、耳の経路を介して、またはインプラントもしくはステントとして、好適な様式で投与され得る。このような投与は、予防的に (prophylactically)、メタ予防的に (methaphylactically) または治療的に (therapeutically) 行うことができる。

【0204】

これらの投与経路のために、本発明の化合物を好適な投与形態で投与することが可能である。

【0205】

経口投与のために、本発明の化合物を、本発明の化合物を迅速におよび/または改変された様式で送達する当該分野で公知の投薬形態 (例えば、錠剤 (コーティングされていない、またはコーティングされた錠剤、例えば、遅延して溶解するか、または不溶性である腸溶性または制御放出コーティングを有する錠剤)、口腔内崩壊錠剤、フィルム/ウエハー、フィルム/凍結乾燥物、カプセル (例えば、硬または軟ゼラチンカプセル)、糖衣錠、顆粒、タブレット、チュアブル (例えば、ソフトチュアブル)、粉末、エマルジョン、懸濁液、エアロゾルまたは溶液) に製剤することが可能である。本発明の化合物を、結晶および/または非晶質および/または溶解形態で前記剤形に組み込むことが可能である。

【0206】

非経口投与は吸収段階を回避して (例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰部内)、または吸収を含めて (例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内) 実施することができる。非経口投与に適した投与形態は、とりわけ、溶液、懸濁液、エマルジョン、凍結乾燥物または滅菌粉末の形態での注射および注入のための調製物である。

【0207】

他の投与経路に適した例は、吸入のための医薬形態 [とりわけ粉末吸入器、ネブライザー]、点鼻薬、点鼻溶液、鼻スプレー; 舌、舌下または口腔投与のための錠剤/フィルム/ウエハー/カプセル; 坐剤; 点眼剤、眼軟膏、眼浴、眼挿入物、点耳剤、イヤースプレー、イヤープォウダー、イヤーズ、イヤータンポン; 膣カプセル、水性懸濁液 (ローション、ミックスツラエ・アギタンダ (mixturae agitandae))、親油性懸濁液、エマルジョン、軟膏、クリーム、経皮治療システム (例えばパッチ)、ミルク、ペースト、泡沫、スポットオン、散布粉末、インプラントまたはステントである。

【0208】

本発明による化合物は、記載された投与形態に組み込むことができる。これは、それ自体公知の様式で、薬学的に好適な賦形剤と混合することによって達成され得る。薬学的に好適な賦形剤には、とりわけ、以下のものが含まれ、

- ・ 充填剤および担体 (例えば、セルロース、微結晶セルロース (例えば、Avicel (登録商標))、ラクトース、マンニトール、デンプン、リン酸カルシウム (例えば、Di-Cafos (登録商標))、
- ・ 軟膏基剤 (例えば、石油ゼリー、パラフィン、トリグリセリド、ワックス、羊毛ワックス、羊毛ワックスアルコール、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール)、
- ・ 坐剤の基剤 (例えば、ポリエチレングリコール、カカオバター、硬質脂肪)、
- ・ 溶媒 (例えば、水、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、プロピレングリコール、中鎖長トリグリセリド脂肪油、液体ポリエチレングリコール、パラフィン)、
- ・ 界面活性剤、乳化剤、分散剤または湿潤剤 (例えば、ドデシル硫酸ナトリウム)、レシチン、リン脂質、脂肪アルコール (例えば、Lanette (登録商標))、ソルビタン脂肪酸エステル (例えば、Span (登録商標))、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル (例えば、Tween (登録商標))、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド (例えば、Cremophor (登録商標))、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、グリセロール脂肪酸エステル、ポロキサマー (例えば、Pluronic (登録商標))、

10

20

30

40

50

- ・ 緩衝剤、酸及び塩基（例えば、リン酸塩、炭酸塩、クエン酸、酢酸、塩酸、水酸化ナトリウム溶液、炭酸アンモニウム、トロメタモール、トリエタノールアミン）、
- ・ 等張剤（グルコース、塩化ナトリウムなど）、
- ・ 吸着剤（高分散シリカなど）、
- ・ 増粘剤、ゲル形成剤、増粘剤および/または結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、カルボマー、ポリアクリル酸（例えば、Carbopol（登録商標））；アルギネート、ゼラチン）、
- ・ 崩壊剤（例えば、変性デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム（例えば、ExploTab（登録商標））、架橋ポリビニルピロリドン、クロスカルメロースナトリウム（例えば、AcDiSol（登録商標））、
- ・ 流量調節剤、潤滑剤、流動促進剤および離型剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、高分散シリカ（例えば、Aerosil（登録商標））、
- ・ 被覆材料（例えば、砂糖、セラック）および迅速に又は変性された方法で溶解するフィルム又は拡散膜のためのフィルム形成剤（例えば、ポリビニルピロリドン（例えば、Kollidon（登録商標））、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、例えば、Eudragit（登録商標））、
- ・ カプセル材料（例えばゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、
- ・ 合成ポリマー（例えば、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリアクリレート、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標））、ポリビニルピロリドン（例えば、Kollidon（登録商標））、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコールおよびそれらのコポリマーおよびブロックコポリマー）、
- ・ 可塑剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、トリアセチン、クエン酸トリアセチル、フタル酸ジブチル）、
- ・ 浸透促進剤、
- ・ 安定剤（例えば、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル）、
- ・ 防腐剤（例えば、パラベン、ソルビン酸、チオメルサール、塩化ベンザルコニウム、酢酸クロルヘキシジン、安息香酸ナトリウム）、
- ・ 着色剤（例えば、無機顔料、例えば、酸化鉄、二酸化チタン）、
- ・ 香料、甘味料、風味料及び/又は臭気マスキング剤。

【0209】

本発明はさらに、本発明による少なくとも1つの化合物を、通常は1つ以上の薬学的に適切な賦形剤と一緒に含む医薬組成物、および本発明によるそれらの使用に関する。

【0210】

別の態様によれば、本発明は、本発明の一般式（I）の少なくとも1つの化合物および少なくとも1つ以上のさらなる活性成分を含む、特に、内部および/または外部寄生虫感染症の治療および/または予防のための医薬組合せ、特に薬剤を包含する。

【0211】

本発明における「内部寄生虫」という用語は、当業者に知られているように使用され、特に蠕虫を指す。本発明における「外部寄生虫」という用語は、当業者に知られているように使用され、特に節足動物、特に昆虫またはダニを指す。

【0212】

特に、本発明は、以下：

- ・ 1つ以上の第1の活性成分、特に上記で定義した一般式（I）の化合物、および
- ・ 1つ以上のさらなる活性成分、特に1つ以上の内部および/または外部寄生虫駆除剤

10

20

30

40

50

を含む、医薬組み合わせ、特に獣医用組合せを包含する。

【0213】

本発明における用語「組み合わせ」は当業者に知られているように使用され、前記組み合わせは固定された組み合わせ、固定されていない組み合わせ、またはキット - オブ - パーツ (k i t - o f - p a r t s) であることが可能である。

【0214】

本発明における「固定された組み合わせ」は当業者に知られているように使用され、例えば、第1の活性成分、例えば、1つ以上の本発明の一般式 (I) の化合物と、およびさらなる活性成分とが、1つの単位投与量または1つの単一実体と一緒に存在する組合せとして定義される。「固定された組み合わせ」の一例は、第1の活性成分およびさらなる活性成分が製剤中などの同時投与のために混合物中に存在する医薬組成物である。「固定された組み合わせ」の別の例は、第1の活性成分およびさらなる活性成分が混合物中に存在せず、1つの単位中に存在する医薬組み合わせである。

10

【0215】

本発明における固定されていない組み合わせまたは「キット - オブ - パーツ」は、当業者に知られているように使用され、第1の活性成分およびさらなる活性成分が2つ以上の単位で存在する組み合わせとして定義される。固定されていない組み合わせまたはキット - オブ - パーツの一例は、第1の活性成分およびさらなる活性成分が別々に存在する組み合わせである。固定されていない組み合わせまたはキット - オブ - パーツの成分を、別々に、連続的に、同時に (s i m u l t a n e o u s l y) 、同時に (c o n c u r r e n t l y) 、または時系列的に互い違いに投与することが可能である。

20

【0216】

本発明の化合物は唯一の医薬品として、または1つ以上の他の医薬活性成分と組み合わせで投与され得、ここで、この組み合わせは許容できない有害作用を引き起こさない。本発明はまた、このような医薬組み合わせを包含する。例えば、本発明の化合物は、公知の外部寄生虫駆除剤および/または内部寄生虫駆除剤と組み合わせることができる。

【0217】

一般名によって本明細書中に特定される他のまたはさらなる活性成分は公知であり、そして例えば、Pesticide Manual (「The Pesticide Manual」第16版、British Crop Protection Council 2012) に記載されるか、またはインターネット (例えば、<http://www.alanwood.net/pesticides>) において検索され得る。分類は、本特許出願の出願時の現在のIRAC Mode of Action Classification Schemeに基づく。

30

【0218】

外部寄生虫駆除剤および/または内部寄生虫駆除剤の例は殺虫剤、殺ダニ剤および殺線虫剤であり、特に以下のものを含む：

(1) アセチルコリンエステラーゼ (A C h E) 阻害薬、例えば、カーバメート系、例えば、アラニカルブ、アルジカルブ、ベンジオカルブ、ベンフラカルブ、プトカルボキシム、プトキシカルボキシム、カルバリル、カルボフラン、カルボスルファン、エチオフェンカルブ、フェノブカルブ、ホルメタネート、フラチオカルブ、イソプロカルブ、メチオカルブ、メソミル、メトルカルブ、オキサミル、ピリミカーブ、プロボキスル、チオジカルブ、チオフアノックス、トリアザメート、トリメタカルブ、XMCおよびキシリルカルブ；または、有機リン酸エステル系、例えば、アセフェート、アザメチホス、アジンホス - エチル、アジンホス - メチル、カズサホス、クロルエトキシホス、クロルフェンピンホス、クロルメホス、クロルピリホス - メチル、クマホス、シアノホス、ジメトン - S - メチル、ダイアジノン、ジクロルボス / D D V P 、ジクロトホス、ジメトエート、ジメチルピンホス、ダイスルホトン、EPN、エチオン、エトプロホス、ファミフル、フェナミホス、フェニトロチオン、フェンチオン、ホスチアゼート、ヘプテノホス、イミシアホス、イソフェンホス、O - (メトキシアミノチオホスホリル) サリチル酸イソプロピル、

40

50

イソキサチオン、マラチオン、メカルバム、メタミドホス、メチダチオン、メビンホス、モノクロトホス、ナレド、オメトエート、オキシジメトン - メチル、パラチオン - メチル、フェントエート、ホレート、ホサロン、ホスメット、ホスファミドン、ホキシム、ピリミホス - メチル、プロフェノホス、プロペタムホス、プロチオホス、ピラクロホス、ピリダフェンチオン、キナルホス、スルホテップ、テブピリムホス、テメホス、テルブホス、テトラクロルピンホス、チオメトン、トリアゾホス、トリクロルホンおよびバミドチオン。

【0219】

(2) GABA制御塩化物チャンネル遮断薬、例えば、シクロジエン - 有機塩素系、例えば、クロルダンおよびエンドスルファン；または、フェニルピラゾール系（フィプロール系）、例えば、エチプロールおよびフィプロニル。

10

【0220】

(3) ナトリウムチャンネルモジュレーター、例えば、ピレスロイド系、例えば、アクリナトリン、アレスリン、d - シス - トランスアレスリン、d - トランスアレスリン、ピフェントリン、ピオアレスリン、ピオアレスリン s - シクロペンテニル異性体、ピオレスメトリン、シクロプロトリン、シフルトリン、ベータ - シフルトリン、シハロトリン、ラムダ - シハロトリン、ガンマ - シハロトリン、シペルメトリン、アルファ - シペルメトリン、ベータ - シペルメトリン、シータ - シペルメトリン、ゼータ - シペルメトリン、シフェノトリン [(1 R) - トランス - 異性体]、デルタメトリン、エムベントリン [(E Z) - (1 R) - 異性体]、エスフェンバレレート、エトフェンプロックス、フェンプロパトリン、フェンバレレート、フルシトリネート、フルメトリン、タウ - フルバリネート、ハルフェンプロックス、イミプロトリン、カデトリン、モンフルオロトリン、ペルメトリン、フェノトリン [(1 R) - トランス - 異性体]、プラレトリン、ピレトリン類（除虫菊（pyrethrum））、レスメトリン、シラフルオフエン、テフルトリン、テトラメトリン、テトラメトリン [(1 R) - 異性体]、トラロメトリンおよびトランスフルトリンまたはDDTまたはメトキシクロル。

20

【0221】

(4) ニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）競合的モジュレーター、ネオニコチノイド系、例えば、アセタミプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリド、ニテンピラム、チアクロプリドおよびチアメトキサムまたはニコチンまたはスルホキサフルルまたはフルピラジフロル。

30

【0222】

(5) ニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）アロステリックモジュレーター、例えば、スピノシン系、例えば、スピネトラムおよびスピノサド。

【0223】

(6) グルタミン酸制御塩化物チャンネル（GluCl）アロステリックモジュレーター、例えば、アベルメクチン系ノミルベマイシン系、例えば、アバメクチン、エマメクチン安息香酸塩、レピメクチンおよびミルベメクチン。

【0224】

(7) 幼若ホルモン模倣物質、例えば、幼若ホルモン類似体、例えば、ハイドロプレン、キノプレンおよびメトプレンまたはフェノキシカルブまたはピリプロキシフェン。

40

【0225】

(9) 弦音器官のモジュレーター、例えば、ピメトロジンまたはフロニカミド。

【0226】

(10) ダニ成長阻害薬、例えば、クロフェンテジン、ヘキシチアゾクスおよびジフロピダジンまたはエトキサゾール。

【0227】

(12) ミトコンドリアATPシンターゼの阻害薬、例えば、ATPディスラプター、例えば、ジアフェンチウロンまたは有機スズ化合物、例えば、アゾシクロチン、シヘキサチンおよび酸化フェンブタスズまたは、プロバルギットまたはテトラジホン。

【0228】

50

(13) プロトン勾配を破壊することによる酸化的リン酸化の脱共役剤、例えば、クロルフェナピル、DNOCおよびスルフルアミド。

【0229】

(14) ニコチン性アセチルコリン受容体チャンネル遮断薬、例えば、ベンスタップ、カルタップ塩酸塩、チオシラム(thiocylam)およびチオスタップ-ナトリウムから選択される。

【0230】

(15) キチン生合成の阻害薬(タイプ0)、例えば、ピストリフルロン、クロルフルアズロン、ジフルベンズロン、フルシクロクスロン、フルフェノクスロン、ヘキサフルムロン、ルフェヌロン、ノバルロン、ノビフルムロン、テフルベンズロンおよびトリフルムロン。

10

【0231】

(16) キチン生合成の阻害薬、タイプ1、例えば、ブプロフェジン。

【0232】

(17) 脱皮ディスラプター(特に、双翅目、すなわちハエ)、例えば、シロマジン。

【0233】

(18) エクジソン受容体作動薬、例えば、クロマフェノジド、ハロフェノジド、メトキシフェノジドおよびテブフェノジド。

【0234】

(19) オクトパミン受容体作動薬、例えば、アミトラズ。

20

【0235】

(20) ミトコンドリア複合体III電子伝達阻害薬、例えば、ヒドラメチルノンまたはアセキノシルまたはフルアクリピリム。

【0236】

(21) ミトコンドリア複合体I電子伝達阻害薬、例えば、METI殺ダニ剤の群からの、例えば、フェナザキン、フェンピロキシメート、ピリミジフェン、ピリダベン、テブフェンピラドおよびトルフェンピラドまたはロテノン(Derris)。

【0237】

(22) 電位依存性ナトリウムチャンネル遮断薬、例えば、インドキサカルブまたはメタフルミゾン。

30

【0238】

(23) アセチルCoAカルボキシラーゼの阻害薬、例えば、テトロン酸誘導体およびテトラミン酸誘導体、例えば、スピロジクロフェン、スピロメシフェンおよびスピロテトラマト。

【0239】

(25) ミトコンドリア複合体II電子伝達阻害薬、例えば、 β -ケトニトリル誘導体、例えば、シエノピラフェンおよびシフルメトフェンおよびカルボキシアニリド系、例えば、ピフルブミド。

【0240】

(28) リアノジン受容体モジュレーター、例えば、ジアミド系、例えば、クロラントラニリプロール、シアントラニルプロールおよびフルベンジアミド。

40

【0241】

以下のさらなる活性化合物、例えば、アフィドピロペン、アフォキシレイナー、アザジラクチン、ベンクロチアズ、ベンゾキシメート、ピフェナゼート、プロフラニリド、プロモプロピレート、キノメチオナート、クロロプラレトリン、氷晶石(Cryolite)、シクラニリプロール、シクロキサプリド(Cycloxadprid)、シハロジアミド(Cyhalodiamide)、ジクロロメゾチアズ、ジコホル、 β -メトフルトリン、 ϵ -モムフルオロトリン(epsilon Momfluthrin)、フロメトキン、フルアザインドリジン、フルエンシルホン、フルフェネリム、フルフェノキシストロビン、フルフィプロール、フルヘキサホン、フルオピラム、フルララネル、フルキサメタミ

50

ド、フフェノジド (Fufenozide)、グアジピル、ヘプタフルトリン、イミダクロチズ、イブロジオン、 - ビフェントリン、 - テフルトリン、ロチラネル (Lotilaner)、メペルフルトリン、パイコングジグ、ピリダリル、ピリフルキナゾン、ピリミノストロピン、スピロブジクロフェン (Spirobudiclofen)、テトラメチルフルトリン、テトラニリプロール、テトラクロラントラニリプロール (Tetrachlorantraniliprole)、チオキサザフェン、チオフルオキシメート (Thiofluoximate)、トリフルメゾピリムおよびヨードメタン；さらに、バシルス・フィルムス (Bacillus firmus) に基づく調製物 (I-1582, BioNeem, Votivo)、および、以下の化合物：1 - {2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) スルフィニル] フェニル} - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - アミン (WO2006/043635 から既知) (CAS 885026-50-6)、{1' - [(2E) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - フルオロスピロ [インドール - 3, 4' - ピペリジン] - 1 (2H) - イル} (2 - クロロピリジン - 4 - イル) メタノン (WO2003/106457 から既知) (CAS 637360-23-7)、2 - クロロ - N - [2 - {1 - [(2E) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパ - 2 - エン - 1 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] イソニコチンアミド (WO2006/003494 から既知) (CAS 872999-66-1)、3 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 3 - エン - 2 - オン (WO2010052161 から既知) (CAS 1225292-17-0)、3 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカ - 3 - エン - 4 - イル エチルカルボネート (EP2647626 から既知) (CAS 1440516-42-6)、4 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 6 - (3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン (WO2004/099160 から既知) (CAS 792914-58-0)、PF1364 (JP2010/018586 から既知) (CAS 1204776-60-2)、N - [(2E) - 1 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル] ピリジン - 2 (1H) - イルインデン] - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (WO2012/029672 から既知) (CAS 1363400-41-2)、(3E) - 3 - [1 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - ピリジリデン] - 1, 1, 1 - トリフルオロ - プロパン - 2 - オン (WO2013/144213 から既知) (CAS 1461743-15-6)、N - [3 - (ベンジルカルバモイル) - 4 - クロロフェニル] - 1 - メチル - 3 - (ペンタフルオロエチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (WO2010/051926 から既知) (CAS 1226889-14-0)、5 - ブロモ - 4 - クロロ - N - [4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (メチルカルバモイル) フェニル] - 2 - (3 - クロロ - 2 - ピリジル) ピラゾール - 3 - カルボキサミド (CN103232431 から既知) (CAS 1449220-44-3)、4 - [5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 2 - メチル - N - (シス - 1 - オキシド - 3 - チエタニル) ベンズアミド、4 - [5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 2 - メチル - N - (シス - 1 - オキシド - 3 - チエタニル) ベンズアミドおよび 4 - [(5S) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 2 - メチル - N - (シス - 1 - オキシド - 3 - チエタニル) ベンズアミド (WO2013/050317A1 から既知) (CAS 1332628-83-7)、N - [3 - クロロ - 1 - (3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - エチル - 3 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) スルフィニル] プロパンアミド、(+) - N - [3 - クロロ - 1 - (3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - エチル - 3 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) スルフィニル] プロパンアミドおよび (-) - N - [3 - クロロ - 1 - (3

10

20

30

40

50

- ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - エチル - 3 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル)スルフィニル]プロパンアミド (WO 2013/162715 A2、WO 2013/162716 A2、US 2014/0213448 A1 から既知) (CAS 1477923-37-7)、5 - [[(2E) - 3 - クロロ - 2 - プロペン - 1 - イル]アミノ] - 1 - [2, 6 - ジクロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - [(トリフルオロメチル)スルフィニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル (CN101337937 A から既知) (CAS 1105672-77-2)、3 - ブロモ - N - [4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - [(メチルアミノ)チオキソメチル]フェニル] - 1 - (3 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、(Liudaibenjiaxuanan、CN103109816 A から既知) (CAS 1232543-85-9); N - [4 - クロロ - 2 - [(1, 1 - ジメチルエチル)アミノ]カルボニル] - 6 - メチルフェニル] - 1 - (3 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 3 - (フルオロメトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (WO 2012/034403 A1 から既知) (CAS 1268277-22-0)、N - [2 - (5 - アミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 4 - クロロ - 6 - メチルフェニル] - 3 - ブロモ - 1 - (3 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (WO 2011/085575 A1 から既知) (CAS 1233882-22-8)、4 - [3 - [2, 6 - ジクロロ - 4 - [(3, 3 - ジクロロ - 2 - プロペン - 1 - イル)オキシ]フェノキシ]プロボキシ] - 2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリミジン (CN101337940 A) (CAS 1108184-52-6); (2E) - および 2 (Z) - 2 - [2 - (4 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン] - N - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]ヒドラジンカルボキサミド (CN101715774 A から既知) (CAS 1232543-85-9); シクロプロパンカルボン酸 3 - (2, 2 - ジクロロエテニル) - 2, 2 - ジメチル - 4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル)フェニルエステル (CN103524422 A から既知) (CAS 1542271-46-4); (4a S) - 7 - クロロ - 2, 5 - ジヒドロ - 2 - [[(メトキシカルボニル)[4 - [(トリフルオロメチル)チオ]フェニル]アミノ]カルボニル]インデノ[1, 2 - e][1, 3, 4]オキサジアジン - 4 a (3 H) - カルボン酸メチルエステル (CN102391261 A から既知) (CAS 1370358-69-2); 6 - デオキシ - 3 - O - エチル - 2, 4 - ジ - O - メチル - 1 - [N - [4 - [1 - [4 - (1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエトキシ)フェニル] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル]フェニル]カルバメート] - L - マンノピラノース (US 2014/0275503 A1 から既知) (CAS 1181213-14-8); 8 - (2 - シクロプロピルメトキシ - 4 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 3 - (6 - トリフルオロメチルピリダジン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン (CAS 1253850-56-4)、(8 - アンチ) - 8 - (2 - シクロプロピルメトキシ - 4 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 3 - (6 - トリフルオロメチルピリダジン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン (CAS 933798-27-7)、(8 - シン) - 8 - (2 - シクロプロピルメトキシ - 4 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 3 - (6 - トリフルオロメチルピリダジン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン (WO 2007040280 A1、WO 2007040282 A1 から既知) (CAS 934001-66-8)、N - [3 - クロロ - 1 - (3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - エチル - 3 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル)チオ]プロパンアミド (WO 2015/058021 A1、WO 2015/058028 A1 から既知) (CAS 1477919-27-9)、N - [4 - (アミノチオキソメチル) - 2 - メチル - 6 - [(メチルアミノ)カルボニル]フェニル] - 3 - ブロモ - 1 - (3 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (CN103265527 A から既知) (CAS 1452877-50-7)、5 - (1, 3 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 - [[4 - (トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン (WO 2013/115

10

20

30

40

50

391A1から既知) (CAS 1449021-97-9)、3-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-メチル-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン(WO2010/066780A1、WO2011/151146A1から既知) (CAS 1229023-34-0)、3-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-1-メチル-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(WO2014/187846A1から既知) (CAS 1638765-58-8)、3-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-エン-4-イル-カルボン酸エチルエステル(WO2010/066780A1、WO2011151146A1から既知) (CAS 1229023-00-0)、N-[1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-2(1H)-ピリジニルインデン]-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド(DE3639877A1、WO2012029672A1から既知) (CAS 1363400-41-2)、[N(E)]-N-[1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-2(1H)-ピリジニルインデン]-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド、(WO2016005276A1から既知) (CAS 1689566-03-7)、[N(Z)]-N-[1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-2(1H)-ピリジニルインデン]-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド、(CAS 1702305-40-5)、3-endo-3-[2-プロポキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-9-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン(WO2011/105506A1、WO2016/133011A1から既知) (CAS 1332838-17-1)。

【0242】

作用機序が知られていないかまたは特定されていない活性成分、例えば、フェントリファニル、フェノキサクリム、シクロブレン、クロロベンジレート、クロルジメホルム、フルベンジミン、ジシクラニル、アミドフルメト、キノメチオネート、トリアラテン、クロチアゾベン、テトラスル、オレイン酸カリウム、石油、メトキサジアゾン、ゴシブルレ、フルテンジン、プロモプロピレート、氷晶石。

【0243】

別のクラスの成分、例えば、ブタカルブ、ジメチラン、クロエトカルブ、ホスホカルブ、ピリミホス(-エチル)、パラチオン(-エチル)、メタクリホス、o-サリチル酸イソプロピル、トリクロルホン、スルプロホス、プロパホス、セブホス、ピリダチオン、プロトエート、ジクロフェンチオン、ジメトン-S-メチルスルホン、イサゾホス、シアノフェンホス、ジアリホス、カルボフェノチオン、アウタチオホス、アロムフェンピンホス(-メチル)、アジンホス(-エチル)、クロルピリホス(-エチル)、ホスメチラン、ヨードフェンホス、ジオキサベンゾホス、ホルモチオン、ホノホス、フルピラゾホス、フェンスルホチオン、エトリムホス；

有機塩素化合物、例えば、カンフェクロル、リンダン、ヘプタクロル；または、フェニルピラゾール系、例えば、アセトプロール、ピラフルプロール、ピリプロール、バニリプロール、シサプロニル；または、イソオキサゾリン系、例えば、サロラネル、アフォキソラネル、ロチラネル、フルララネル；

ピレスロイド系、例えば、(シス-、トランス-)メトフルトリン、プロフルトリン、フルフェンプロックス、フルプロシトリネート、フブフェンプロックス、フェンフルトリン、プロトリフェンブト、ピレスメトリン、RU15525、テラレトリン、シス-レスメトリン、ヘプタフルトリン、ピオエタノメトリン、ピオベルメトリン、フェンピリトリン、シス-シベルメトリン、シス-ベルメトリン、クロシトリン、シハロトリン(ラムダ-)、クロバポルトリン、または、ハロゲン化炭化水素化合物(HCHs)；

ネオニコチノイド系、例えば、ニチアジン；

ジクロロメゾチアズ(dichloromezotiaz)、トリフルメゾピリム；

大環状ラクトン系、例えば、ネマデクチン、イベルメクチン、ラチデクチン、モキシデ

10

20

30

40

50

クチン、セラメクチン、エプリノメクチン、ドラメクチン、エマメクチン安息香酸塩；ミルベマイシンオキシム；

トリブレン、エポフェノナン、ジオフェノラン；

生物学的薬剤、ホルモン類、または、フェロモン類、例えば、天然産物類、例えば、ツリンギエンシン (*thuringiensin*)、コドレモン、または、ニーム成分；

ジニトロフェノール系、例えば、ジノカップ、ジノプトン、ピナパクリル；

ベンゾイル尿素系、例えば、フルアズロン、ペンフルロン；

アミジン誘導体、例えば、クロロメブホルム (*chlormebuform*)、シミアゾール、デミジトラズ；

蜜蜂巣箱ミツバチヘギイタダニ殺ダニ剤 (*Bee hive varroa acaricides*)、例えば、有機酸、例えば、ギ酸、シュウ酸。

10

【0244】

動物衛生において使用するために特に興味深い殺虫剤および殺ダニ剤の非限定的な例は特に [すなわち、*Mehlhorn's Encyclopaedic Reference of Parasitology* 第4版 (ISBN 978-3-662-43978-4)] であり、これらを含む；

節足動物のリガンド開口型塩化物チャネルでのエフェクター：クロルダン、ヘプタクロル、エンドクルファン (*endoculfan*)、ディルドリン、プロモシクレン、トクサフェン、リンデン、フィプロニル、ピリプロール、シサプロニル、アホクソラナー、フルラナー、サロラナー、ロチラナー (*lotilaner*)、フルキサメタミド、プロフラニリド、アベルメクチン、ドラメクチン、エプリノメクチン、イベルメクチン、ミルベマイシン、モキシデクチン、セラメクチン；

20

節足動物のオクトパミン作動性受容体のモジュレーター：アミトラズ、BTS27271、シミアゾール、デミジトラズ；

節足動物の電位依存性ナトリウムチャネルでのエフェクター：DDT、メトキシクロル、メタフルミゾン、インドキサカルブ、シネリンI、シネリンII、ジャスモリンI、ジャスモリンII、ピレトリンI、ピレトリンII、アレスリン、アルファシベルメトリン、ピオアレスリン、ベータシフルトリン、シフルトリン、シハロトリン、シベルメトリン、デルタメトリン、エトフェンプロックス、フェンバレラート、フルシトリネート、フルメトリン、ハルフェンプロックス、ペルメトリン、フェノトリン、レスメトリン、タウフルバリネート、テトラメトリン；

30

節足動物のニコチン性コリン作動性シナプス (アセチルコリンエステラーゼ、アセチルコリン受容体) でのエフェクター：プロモプリピレート (*bromoprypylate*)、ベンジオカルブ、カルバリル、メソミル、プロマシル、プロボキスル、アザメチホス、クロルフェンピンホス、クロルピリホス、クマホス、シチオアート、ダイアジノン、ジクロルボス、ジクロトホス、ジメトエート、エチオン、ファンファー、フェニトロチオン、フェンチオン、ヘプテノホス (*heptenophos*)、マラチオン、ナレド、ホスメット、ホキシム、フタロホス (*phthalofos*)、プロベタンホス、テムホス、テトラクロルピンホス、トリクロルホン、イミダクロプリド、ニテンピラム、ジノテフラン、スピノサド、スピネトラム；

40

節足動物の発達過程におけるエフェクター：シロマジン、ジシクラニル、ジフルベンズロン、フルアズロン、ルフェヌロン、トリフルムロン、フェノキシカルブ、ヒドロブレン、メトブレン、ピリプロキシフェン、フェノキシカルブ、ヒドロブレン、S-メトブレン、ピリプロキシフェン。

【0245】

本発明におけるさらなるまたは他の活性成分としての、内部寄生虫駆除剤の群からの例示的な活性成分には、これらに限定されないが、駆虫活性化合物および抗原虫活性化合物が含まれる。

【0246】

駆虫活性化合物としては、限定するものではないが、以下の殺線虫性、殺吸虫性 (*t r*

50

ematocidally)および/または殺条虫性(cestocidally)活性化合物などを挙げることができる:

大環状ラクトン類のクラスの、例えば:エブリノメクチン、アバメクチン、ネマデクチン、モキシデクチン、ドラメクチン、セラメクチン、レピメクチン、ラチデクチン、ミルベメクチン、イベルメクチン、エマメクチン、ミルベマイシン;

ベンゾイミダゾール類およびプロベンゾイミダゾール類のクラスの、例えば:オキシベンダゾール(oxibendazole)、メベンダゾール、トリクラベンダゾール(triclabendazole)、チオファネート(thiophanate)、パルベンダゾール(parbendazole)、オキシフェンダゾール(oxfendazole)、ネトビミン(netobimin)、フェンベンダゾール、フェバンテル、チアベンダゾール(thiabendazole)、シクロベンダゾール、カムベンダゾール、アルベンダゾールスルホキシド、アルベンダゾール、フルベンダゾール;

デブシペプチド類のクラスの、好ましくは、環状デブシペプチド類のクラスの、特に、24員の環状デブシペプチド類のクラスの、例えば:エモデプシド(emodepside)、PF1022A;

テトラヒドロピリミジン類のクラスの、例えば:モランテル、ピランテル、オキサントール;

イミダゾチアゾール類のクラスの、例えば:ブタミソール、レバミソール、テトラミソール;

アミノフェニルアミジン類のクラスの、例えば:アミダントール、デアシル化アミダントール(dAMD)、トリベンジミジン;

アミノアセトニトリル類のクラスの、例えば:モネパンテル(monepantel);

パラヘルクアミド類のクラスの、例えば:パラヘルクアミド、デルクアンテル;

サリチルアニリド類のクラスの、例えば:トリプロムサラン、プロモキサニド、プロチアニド、クリオキサニド、クロサンテル、ニクロサミド、オキシクロザニド、ラフォキサニド;

置換フェノール類のクラスの、例えば:ニトロキシニル、ピチオノール、ジソフェノール、ヘキサクロロフェン、ニクロホラン、メニクロホラン(meniclopholan);

有機リン酸エステル類のクラスの、例えば:トリクロルホン、ナフタロホス(naphthalofos)、ジクロルボス/DDVP、クルホメート、クマホス、ハロキソン;

ピペラジノン類/キノリン類のクラスの、例えば:プラジクアンテル(praziquantel)、エプシプランテル;

ピペラジン類のクラスの、例えば:ピペラジン、ヒドロキシジン;

テトラサイクリン類のクラスの、例えば:テトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、ドキシサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン;

さまざまな別のクラスの、例えば:ブナミジン、ニリダゾール、レソランテル、オムファロチン、オルチプラズ、ニトロスカネート、ニトロキシニル、オキサムニキン、ミラサン(mirasan)、ミラシル(miracil)、ルカントン、ヒカントン、ヘトリン(hetolin)、エメチン、ジエチルカルバマジン、ジクロロフェン、ジアンフェネチド、クロナゼパム、ベフェニウム、アモスカネート(amoscanate)、クロルスロン。

【0247】

抗原生動物活性成分としては、限定するものではないが、以下の活性化成分を挙げることができる:

トリアジン類のクラスの、例えば:ジクラズリル、ポナズリル、レトラズリル、トルトラズリル;

ポリエーテルイオノホア類のクラスの、例えば:モネンシン、サリノマイシン、マデュラマイシン、ナラシン;

大環状ラクトン類のクラスの、例えば:ミルベマイシン、エリスロマイシン;

10

20

30

40

50

キノロン類のクラスの、例えば：エンロフロキサシン、プラドフロキサシン；
 キニーネ類のクラスの、例えば：クロロキン；
 ピリミジン類のクラスの、例えば：ピリメタミン；
 スルホンアミド類のクラスの、例えば：スルファキノキサリン、トリメトプリム、スル
 ファクロジン；

チアミン類のクラスの、例えば：アンプロリウム；
 リンコサミド類のクラスの、例えば：クリンダマイシン；
 カルバニリド類のクラスの、例えば：イミドカルブ；
 ニトロフラン類のクラスの、例えば：ニフルチモクス；
 キナゾリノンアルカロイド類のクラスの、例えば：ハロフギノン；

10

さまざまな別のクラスの、例えば：オキサムニキン、パロモマイシン；

ワクチンまたは微生物の抗原のクラスの、例えば：バベシア・カニス・ロッシ (*Babesia canis rossii*)、エイメリア・テネラ (*Eimeria tenella*)、エイメリア・プラエコキス (*Eimeria praecox*)、エイメリア・ネカトリクス (*Eimeria necatrix*)、エイメリア・ミチス (*Eimeria mitis*)、エイメリア・マキシマ (*Eimeria maxima*)、エイメリア・ブルネッチ (*Eimeria brunetti*)、エイメリア・アセルブリナ (*Eimeria acervulina*)、バベシア・カニス・ボゲリ (*Babesia canis vogeli*)、レイシュマニア・インファンツム (*Leishmania infantum*)、バベシア・カニス・カニス (*Babesia canis canis*)、ジクチオカウルス・ビビパルス (*Dictyocaulus viviparus*)。【0248】

20

本発明における全ての名前を挙げた他のまたはさらなる活性成分はそれらの官能基がこれを可能にする場合、場合により、好適な塩基または酸と塩を形成することができる。

【0249】

蠕虫感染の治療に有用な化合物を評価するために知られている標準的な実験室技術に基づいて、標準的な毒性試験によって、および動物における上記の状態の治療の決定のための標準的な薬理学的アッセイによって、およびこれらの結果とこれらの状態を治療するために使用される既知の活性成分または薬剤の結果との比較によって、本発明の化合物の有効用量は、各所望の適応症の治療のために容易に決定され得る。これらの状態のうちの1つの治療において投与される活性成分の量は、使用される特定の化合物および投薬単位、投与様式、治療期間、治療される被験体 (*subject*) の年齢および性別、ならびに治療される状態の性質および程度などの考慮事項に従って広範に変動し得る。

30

【0250】

投与される活性成分の総量は一般に約 0.001 mg/kg ~ 約 200 mg/kg 体重/日、好ましくは約 0.01 mg/kg ~ 約 20 mg/kg 体重/日の範囲であろう。臨床的に有用な投与スケジュールは1日1~3回の投与から、4週間に1回の投与までの範囲であろう。また、被験体に一定期間薬剤を投与しない「休薬日」は、薬理作用と忍容性の全体的なバランスに有益となる可能性がある。さらに、被験体が4週間を超えて1回治療される長時間作用型治療を受けることが可能である。単位用量は約 0.5 mg ~ 約 1500 mg の活性成分を含有することが可能であり、1日に1回以上または1日に1回未満投与することができる。静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射および非経口注射を含む注射による投与のための平均1日用量、ならびに注入技術の使用は、好ましくは 0.01 ~ 200 mg/kg 総体重である。平均1日直腸投薬レジメンは、好ましくは 0.01 ~ 200 mg/kg 総体重である。平均1日膈投薬レジメンは、好ましくは 0.01 ~ 200 mg/kg 総体重である。平均的な1日の局所投薬レジメンは、好ましくは1日1~4回の間で投与される 0.1 ~ 200 mg である。経皮濃度は、好ましくは 0.01 ~ 200 mg/kg の1日用量を維持するために必要とされる濃度である。平均1日吸入用量レジメンは、好ましくは 0.01 ~ 100 mg/kg 総体重である。

40

【0251】

50

もちろん、各被験体についての特定の初期投薬レジメンおよび継続投薬レジメンは、主治診断医によって決定される状態の性質および重篤度、使用される特定の化合物の活性、被験体の年齢および全身状態、投与時間、投与経路、薬物の排泄速度、薬物の組み合わせなどによって変化する。所望の治療様式および本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルまたは組成物の投与回数は、従来の治療試験を用いて当業者によって確認することができる。

【0252】

実験セクション

略語と頭字語

| | | |
|--------------------------|---|----|
| a q . | 水 | 10 |
| a t m | 標準大気 | |
| B O P | ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリス (ジメチルアミノ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスホネート | |
| ブライン (b r i n e) | 飽和塩化ナトリウム水溶液 | |
| C D C l ₃ | 重水素化クロロホルム | |
| D A D | ダイオードアレイ検出器 | |
| D C M | ジクロロメタン | |
| D M F | N, N - ジメチルホルムアミド | |
| D M S O | ジメチルスルホキシド | |
| D M S O - d ₆ | 重水素化ジメチルスルホキシド | 20 |
| E L S D | 蒸発光散乱検出器 | |
| E S I | エレクトロスプレーイオン化 | |
| E t O A c | 酢酸エチル | |
| g | グラム | |
| h | 時間 | |
| H B T U | (2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム - ヘキサフルオロホスファート) | |
| L C - M S | 液体クロマトグラフィー結合質量分析 | |
| M e O H | メタノール | |
| m i n | 分 | 30 |
| m g | ミリグラム | |
| M T B E | メチル - t e r t - ブチルエーテル | |
| N M R | 核磁気共鳴分光法 | |
| p . | ページ | |
| R _t | 保持時間 | |
| T H F | テトラヒドロフラン | |
| T f | トリフルオロメタンスルホニル | |
| T L C | 薄層クロマトグラフィー | |

本出願に記載される本発明の様々な態様は以下の実施例によって例示されるが、これらは本発明をいかなる方法においても限定することを意味しない。

40

【0253】

本明細書に記載された試験実験例は本発明を説明するのに役立つ、本発明は、与えられた実験例に限定されない。

【0254】

実験の部 - 一般的な部分

合成が実験部分に記載されていない全ての試薬は、商業的に入手可能であるか、または公知の化合物であるか、または当業者によって公知の方法によって公知の化合物から形成され得るかのいずれかである。

【0255】

本発明の方法に従って生成される化合物および中間体は、精製を必要とし得る。有機化

50

化合物の精製は当業者に周知であり、同じ化合物を精製するいくつかの方法があり得る。場合によっては、精製は必要でないかもしれない。場合によっては、化合物は結晶化によって精製することができる。場合によっては、不純物が適切な溶媒を使用して粉碎することによって除去することができる。場合によっては、化合物はクロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、例えば、シリカゲルが予め充填されているカートリッジ、例えば、Biotage自動精製システム(SP4(登録商標)またはIsolera Four(登録商標))および溶離液(例えば、ヘキサン/酢酸エチルまたはDCM/メタノールのグラジエント)と組み合わせられたBiotage SNAPカートリッジKP-Sil(登録商標)またはKP-NH(登録商標)を使用して、精製され得る。場合によっては、化合物は、例えば、ダイオードアレイ検出器および/またはオンラインエレクトロスプレーイオン化質量分析計を備えたWaters自動精製器を好適な予め充填されている逆相カラムおよび水とアセトニトリル(これは、トリフルオロ酢酸、ギ酸、アンモニア水などの添加剤を含む可能性がある)のグラジエントなどの溶離液と組み合わせ使用して使用される分取HPLCによって精製することができる。

10

【0256】

場合によっては、上記のような精製方法は、塩の形態で十分に塩基性または酸性の官能性を有する本発明の化合物を提供することができ、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の場合、例えばトリフルオロ酢酸塩またはギ酸塩、または十分に酸性である本発明の化合物の場合、例えばアンモニウム塩である。このタイプの塩は、当業者に公知の種々の方法によって、それぞれその遊離塩基または遊離酸形態に変換され得るか、またはその後の生物学的アッセイにおいて塩として使用され得る。単離され、本明細書に記載される本発明の化合物の特定の形態(例えば、塩、遊離塩基など)は必ずしも、特異的生物学的活性を定量するために、前記化合物を生物学的アッセイに適用することができる唯一の形態ではないことを理解されたい。

20

【0257】

分析法とクロマトグラフィー法分析および分取液体クロマトグラフィー

分析(UP)LC-MSは以下に記載されるように、異なる装置を用いて行った。質量(m/z)はネガティブモードが示されない限り、ポジティブモードエレクトロスプレーイオン化から報告される(ESI-)

30

【0258】

M+1(またはM+H)は、エレクトロスプレーイオン化(ESI+または-)による質量分析において観察されるように、それぞれ分子イオンピーク ± 1 a.m.u(原子質量単位)を意味する。

【0259】

酸性クロマトグラフィー条件下でのLC-MSによる[M+H]⁺またはM⁻の測定は、溶離剤として1リットルのアセトニトリルあたり1mlのギ酸および1リットルのミリポア(Millipore)水あたり0.9mlのギ酸を用いて行った。10%アセトニトリルから95%アセトニトリルへの0~1.8分の直線グラジエントを適用し、95:5で1.80~2.50分一定に保持した;オープン温度55。装置:

40

LC-MS(方法L3):

SQD2質量分析計およびSample Managerオートサンプラーを備えたWaters UPLC。10%アセトニトリルから95%アセトニトリルへの0.0~1.70分の直線グラジエント、1.70~2.40分の一定95%アセトニトリル、流速0.85ml/分。

【0260】

LC-MS(方法L6)およびLC-MS(方法L7):

Agilent 1290 LC、Agilent MSD、HTS PALオートサンプラー。10%アセトニトリルから95%アセトニトリルへの0.0~1.80分の直線グラジエント、1.80~2.50分の一定95%アセトニトリル、流速1.0ml/分。

50

【0261】

中性クロマトグラフィー条件下でのLC-MSによる[M+H]⁺の決定は、溶離剤として79mg/lの炭酸アンモニアを含むアセトニトリルおよびミリポア水を用いて行った。10%アセトニトリルから95%アセトニトリルまでの直線グラージエン。装置：LC-MS(方法L4)：

Waters IClass Acquity with QDA質量分析計およびFTNオートサンプラー(カラムWaters Acquity 1.7μm 50mm×2.1mm、オープン温度45℃、流量0.7ml/分、グラージエン0(10%ACN)-2.10分(95%ACN)、2.10-3.00分一定95%ACN)

直鎖アルカン-2-オン(3~16個の炭素原子を有する)を用いて、既知のlog P値(連続するアルカノン間の線形補間による保持時間を用いたlog P値の測定)で較正を行った。ラムダ最大値は、200nm~400nmのUVスペクトルおよびクロマトグラフィーシグナルのピーク値を用いて決定した。

10

【0262】

¹H-NMRデータ

¹H-NMRデータは、Bruker Avance 400(フローセル(60μL容量)を装備)、または1.7mmのcryo CPTCIプローブヘッドを装備したBruker AVIII 400(400.13MHz)、または5mmのプローブヘッドを装備したBruker AVIII 400(400.13MHz)、または5mmのcryo TCIProbeヘッドを装備したBruker AVII 600(600.13MHz)、または5mmのcryo CPMNPプローブヘッドを装備したBruker AVII 600(601.6MHz)、または5mmの広帯域ヘッドもしくは5mmのProdigy(商標)プローブヘッドを装備したBruker AVIII 500(500.13MHz)、またはBruker Avance NEO 600MHz(5mmのTCI cryo プローブヘッド)を用いて、基準(0.00ppm)としてテトラメチルシランおよびCD₃CN、CDCl₃またはDMSO-d₆の溶媒を用いて決定した。別の¹H-および¹³C-NMR装置タイプ：Bruker DMX300(¹H-NMR：300MHz；¹³C NMR：75MHz)、Bruker Avance III 400(¹H-NMR：400MHz；¹³C NMR：100MHz)またはBruker 400 Ultrashield(¹H-NMR：400MHz；¹³C NMR：100MHz)。

20

30

【0263】

化学シフト()は百万分率[ppm]で表示される；以下の略語が使用される：s = 一重線、d = 二重線、dd = 二重線の二重線、t = 三重線、q = 四重線、sept = 七重線、m = 多重線、br = 幅広線；結合定数はヘルツ[Hz]で表示される。

【0264】

実験セクション - 一般的な手順

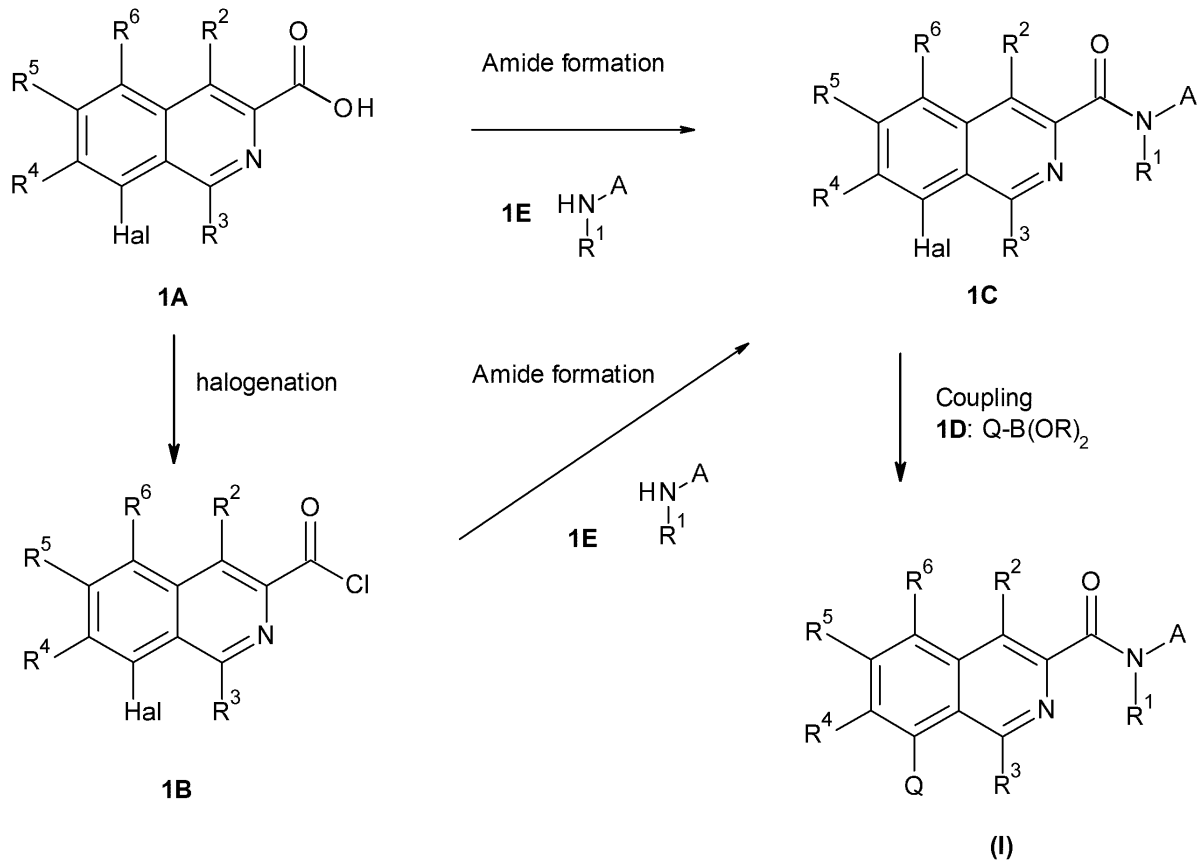
式(I)の化合物の合成は、以下のスキーム(スキーム1、スキーム2-1およびスキーム2-2)に従って、またはそれらと類似して行うことができる。

【0265】

スキーム1：

40

【化 4 7】



10

20

【 0 2 6 6 】

カルボン酸 1 A の市販のアミン 1 E とのカップリングは、従来のペプチドカップリング手順を介して進行し得る。このカップリング反応は、典型的には N - (3 - ジメチルアミノイソプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド - 塩酸塩 (E D C)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスフィナン 2 , 4 , 6 - トリオキシド、B O P 試薬、N , N ' - カルボニルジイミダゾール、H B T U などの周知のカップリング試薬を用いて行われ、アミド 1 C を得る。同様の合成は、Chem . Commun .、1999、1847 - 1848、J . Org . Chem .、1962、27、6、2094 - 2099、US 20120101125 または WO 2007090068 などに記載されている。好適な溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸ブチル、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1 , 4 - ジオキサン、アセトニトリル、N , N - ジメチルホルムアミド、N , N - ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロメタン、ピリジンなどである。

30

【 0 2 6 7 】

あるいは、遊離カルボン酸 1 A を酸塩化物 1 B に変換し、これを市販のアミン 1 E とカップリングさせて中間体カルボキサミド 1 C を得ることができる。

40

【 0 2 6 8 】

酸ハロゲン化物 1 B は、従来の条件下で、遊離カルボン酸 1 A を、無機酸ハロゲン化物、例えばオキシ塩化リン、オキシ臭化リン、塩化チオニル、五塩化リン、塩化オキサリルと接触させることによって調製することができる。一般に、この反応は無機酸ハロゲン化物または塩化オキサリルの約 1 ~ 5 モル当量を用いて、ニートで、またはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエンなどの不活性溶媒中で、約 0 ~ 約 80 の範囲の温度で、約 1 ~ 約 48 時間行われる。ジメチルホルムアミドのような触媒もまた、この反応において使用され得る。

50

【0269】

次いで、酸塩化物 1 B を、塩基性条件下で、少なくとも 1 当量、好ましくは約 1.1 ~ 約 1.5 当量の市販のアミン 1 E と接触させる。好適な塩基としては、例えば、Chemical Biology & Drug Design (2015)、85(5)、549-564 または WO2007090068 に記載されているようなトリメチルアミン、または N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの第三級アミンが挙げられる。Chem. Soc. Rev., 2014, 43, 412-443、Tetrahedron, 58(2002)、9633-9695 または WO2008148867 においてに記載されているように、パラジウム触媒の存在下で、市販のボロン酸またはボロン酸エステル 1 D Q-B(OR)₂ (R=H; R=Me または R,R=ピナコレート) との中間体カルボキサミド 1 C のスズキ交差カップリング反応から、式 (I) の最終生成物が得られる。

10

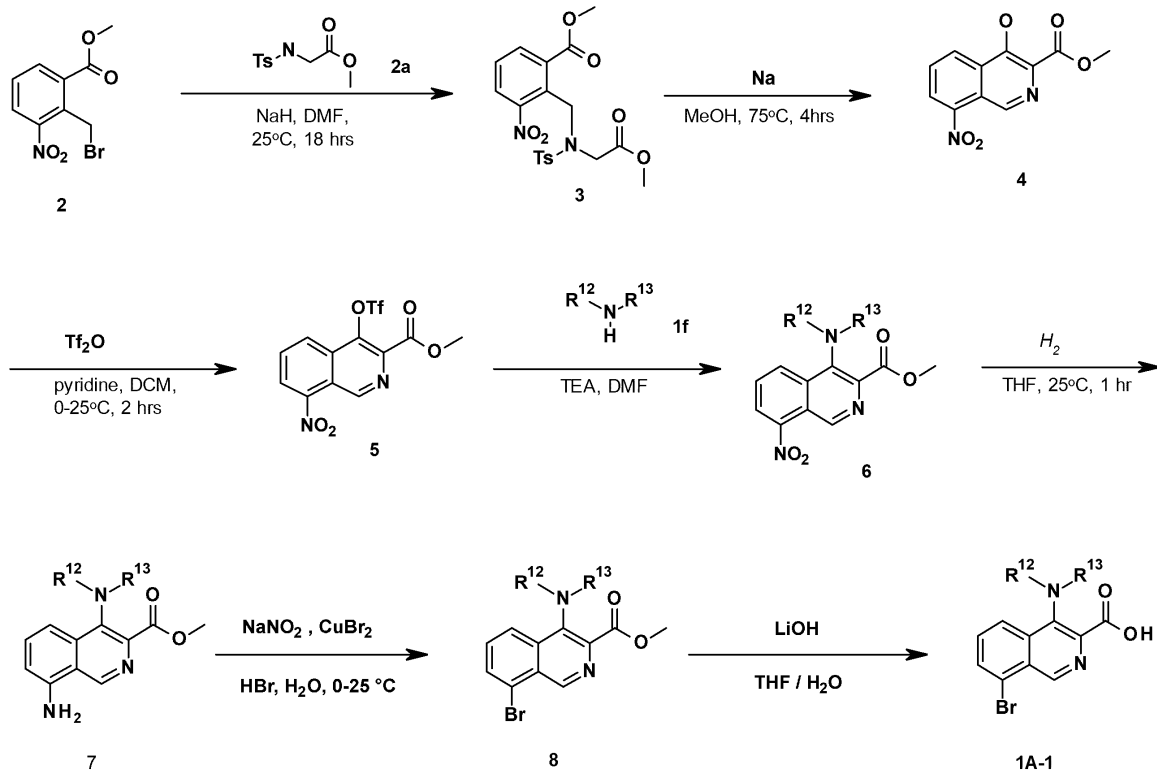
【0270】

式 1 A の化合物の合成は、以下のスキーム (スキーム 2-1、スキーム 2-2) に従って、または類似して行うことができる。

【0271】

スキーム 2-1:

【化 48】



20

30

40

【0272】

置換イソキノリン-3-カルボン酸の合成は、当技術分野で一般に知られており、US 609373、US 2006217416、WO2004099206、WO2004108681、WO2005014533、WO2013030358、WO2016129983 または US 2007090068 に記載されている。

【0273】

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 529-532 において、メチル-1-プロモイソキノリン-3-カルボキシレートは、新規の潜在的な末梢ベンゾジアゼピン受容体リガンドのコア構造へのコンビナトリアルアプローチのための前駆体として使用される。

50

【0274】

好適な2-置換ヨードベンゼンによる2-アミドアクリレートのパラジウム(0)触媒Hecck型アリール化に基づくイソキノリン-3-カルボキシレートの新規合成は、Tetrahedron Lett、2002、43(29)、5079-5081に報告されている。

【0275】

Tetrahedron Lett.、2002、43(29)、5079-5081には、保護されたホスホグリシン誘導体との反応による芳香族1,2-ジアルデヒドから出発するメチルイソキノリン-3-カルボキシレートの新規かつ一般的な合成が記載されており、特に電子吸引基を有する新規イソキノリンの合成に有用である。

10

【0276】

鍵となるトリフルオロメタンスルホネート前駆体5を使用することにより、種々の置換イソキノリン-3-カルボン酸が利用可能である。イソキノリントリフラートは、置換イソキノリンの調製において好ましい構成単位である。さらなる例は、例えば、J. Med. Chem. 1997、40、18、2910-2921に見出すことができる。

【0277】

市販のメチル2-(プロモメチル)-3-ニトロベンゾエート2から出発して、市販のメチルN-[(4-メチルフェニル)スルホニル]グリシネート2aと反応して、中間体3が得られる。類似の保護されたグリシンエステル化合物の合成は、WO2007090068またはUS2006217416に記載されている。

20

【0278】

化合物3は、例として、WO2007090068に記載されているように、メタノール中のナトリウムメトキシドまたはカリウムtert-ブトキシドなどの好適な塩基で処理することによって、イソキノリンエステル4に環化することができる。

【0279】

Ann. Chim. 1962、52、112-120と同様に、化合物4は、ピリジン中でトリフリック無水物(triflic anhydride)と反応して、鍵となる中間体5を生じる。

【0280】

イソキノリントリフラート5は、市販のアミン1fと反応して中間体6を生じる。中間体6のニトロ基を還元した後、アミノ基をサンドマイヤー反応により対応するプロモエステル8に変換する。J. Het. Chem.、1967、410-412に記載されているように、4,5-ジプロモイソキノリンを合成する過程で、同様の反応を行う。エステル中間体8は、例えばWO2005014533に記載されているように、アルコールまたは環状エーテルなどの好適な溶媒中で、例えば水酸化ナトリウム水溶液または水酸化リチウム水溶液を用いて、対応するカルボン酸1A-1に容易に加水分解することができる。

30

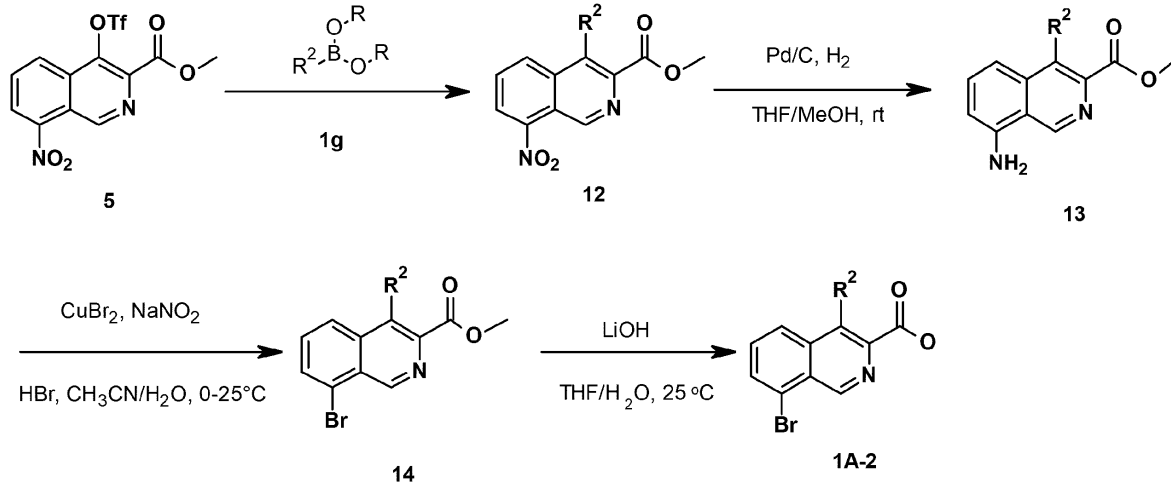
【0281】

スキーム2-2:

40

50

【化 4 9】



10

【0282】

Letters in Organic Chemistry, 2007, 4(2), 86-91, Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 412-443, Tetrahedron 2002, 58(48), 9633-9695 または WO2008148867 に記載されているように、イソキノリントリフラート 5 と市販のボロン酸またはボロン酸エステル 1g $\text{R}^2\text{-B(OR)}_2$ ($\text{R} = \text{H}$; $\text{R} = \text{Me}$ または $\text{R}, \text{R} = \text{ピナコレート}$) とのスズキ交差カップリング反応は、ニトロ中間体 12 を導く。

20

【0283】

Organic Lett. 2011, 13(16), 4374-4377 は、トシレートとボロン酸とのパラジウム(0)触媒反応を記載している。

【0284】

ニトロエステル 12 は、水素化およびそれに続くアミノエステル 13 のサンドマイヤー反応の後、J. Het. Chem., 1967, 410-412 に類似して、エステル中間体 14 に変換される。

30

【0285】

エステル 14 は、最終的に、例えば WO2005014533 に記載されているように、アルコールまたは環状エーテルなどの好適な溶媒中で、例えば水酸化ナトリウム水溶液または水酸化リチウム水溶液を用いてカルボン酸 1A-2 に加水分解される。

【0286】

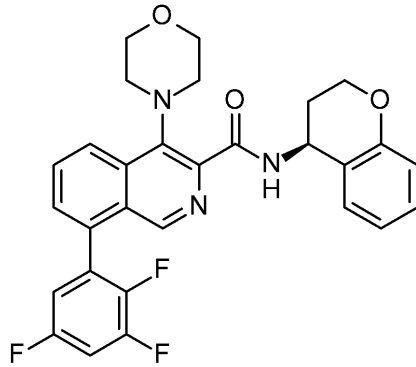
実験セクション - 実施例

N - [(4S) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル] - 4 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) イソキノリン - 3 - カルボキサミドの合成 (実施例 I - 1)

40

50

【化50】



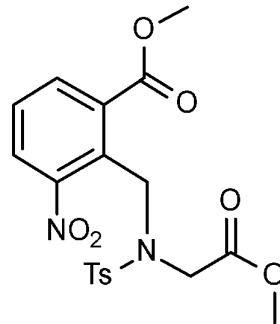
10

【0287】

ステップ1

メチル2 - ({ (2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } メチル) - 3 - ニトロベンゾエート 3

【化51】



20

【0288】

DMF (425 mL) 中の化合物 2 a のメチル N - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] グリシネート (170 . 0 g 、 698 . 8 mmol 、 1 当量) の混合物に、NaH (33 . 7 g 、 841 . 2 mmol 、 60 % 純度 、 1 . 2 当量) を、窒素下、25 で少しずつ添加した。混合物を 25 で 2 時間攪拌し、次いで市販の化合物 2 の 2 - (プロモメチル) - 3 - ニトロ安息香酸メチル (212 . 8 g 、 768 . 7 mmol 、 1 . 1 当量) の DMF (425 mL) 溶液を添加した。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を、0 で 1 M HCl (1 L) の添加によってクエンチし、次いで水 (1 L) で希釈し、EtOAc (2 L) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブライン (2 L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィ (SiO₂、石油エーテル : EtOAc = 50 : 1 ~ 2 : 1) によって精製して、化合物 3 (289 . 0 g 、 純度 91 . 5 % 、 理論値の 86 . 7 %) を淡黄色固形物として得た。

30

40

【0289】

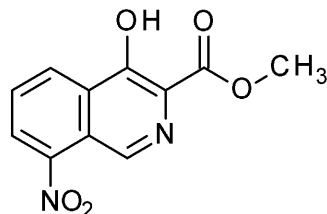
LCMS: R_t = 0.839 min; m/z = 437 (M+H)⁺

ステップ2

メチル4 - ヒドロキシ - 8 - ニトロイソキノリン - 3 - カルボキシレート 4

50

【化52】



【0290】

10

MeOH (645 mL) 中のナトリウム (20.4 g、886.9 mmol、3当量) の混合物に、化合物3のメチル2-({(2-メトキシ-2-オキソエチル)[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}メチル)-3-ニトロベンゾエート(ステップ1) (129.0 g、295.6 mmol、1当量) を窒素下で添加した。混合物を80 で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、MeOHを除去した。1NのHCl (300 mL) を添加することによって残渣をpH = 6~7に変え、濾過し、フィルターケーキを減圧下で濃縮して、化合物4のメチル4-ヒドロキシ-8-メチルイソキノリン-3-カルボキシレート (58.35 g、純度91.4%、理論値の72.7%) を黄色固体として得た。

【0291】

20

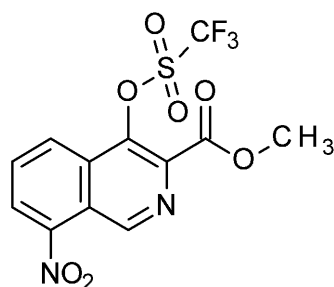
LCMS: $R_t = 0.717$ min; $m/z = 249$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.66 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.71 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.06 (t, J=8.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

ステップ3

メチル8-ニトロ-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}イソキノリン-3-カルボキシレート 5

【化53】



30

【0292】

DCM (260 mL) 中の化合物4 (ステップ2) (52.0 g、209.5 mmol、1当量) およびピリジン (66.6 g、842.5 mmol、68 mL、4.02当量) の混合物に、Tf₂O (118.0 g、418.2 mmol、69 mL、2当量) を0 で、窒素下で滴下した。混合物を25 で1時間攪拌した。反応混合物を水 (800 mL) で希釈し、DCM (1 L) で3回抽出した。合わせた有機層をブライン (1 L) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル: EtOAc = 20:1~10:1) によって精製して、化合物5 (67.0 g、純度99.8%、理論値の83.9%) を淡黄色固形物として得た。

40

【0293】

LCMS: $R_t = 0.821$ min; $m/z = 381$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 10.11 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.63 - 8.52 (m, 2H), 8.09 (dd, J=7.8, 8.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H).

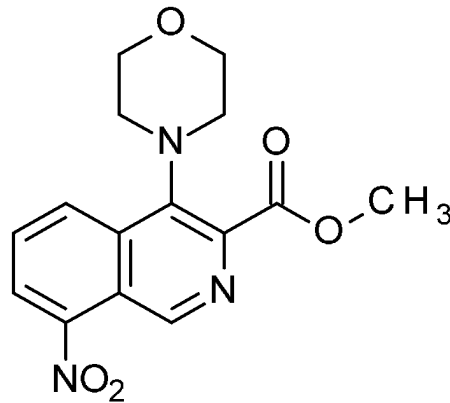
50

ステップ4

メチル4-(モルホリン-4-イル)-8-ニトロイソキノリン-3-カルボキシレート

6

【化54】



10

【0294】

DMF (150 mL) 中の化合物5 (ステップ3) (30.0 g、78.7 mmol、1当量) およびモルホリン (8.23 g、94.5 mmol、1.2当量) の混合物に、TEA (15.9 g、157.5 mmol、2当量) を窒素下で添加した。混合物を80

で2時間撹拌した。反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (800 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これを石油エーテルおよびEtOAc (10 : 1、300 mL) で洗浄し、次いで濾過し、フィルターケーキを減圧下で濃縮して、化合物6 (24.0 g、純度100.0%、理論値の96.1%) を茶色固形物として得た。

20

【0295】

LCMS: R_t = 0.126 min; m/z = 318 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.74 (s, 1H), 8.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.88 (t, J=8.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.95 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.25 (s, 4H).

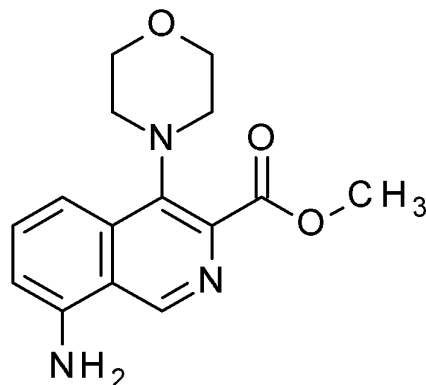
30

ステップ5

メチル8-アミノ-4-(モルホリン-4-イル)イソキノリン-3-カルボキシレート

7

【化55】



40

【0296】

THF (60 mL) 中の化合物6 (ステップ4) (12.0 g、37.8 mmol、1当量) の溶液に、窒素下で湿潤Pd/C (10%、1.20 g) を添加した。懸濁液を減圧下で脱気し、H₂ で数回パーズした。H₂ (15 psi) 下、25 で1時間撹拌した

50

。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物7 (10.0 g、純度99.2%、理論値の91.3%) を褐色固体として得た。

【0297】

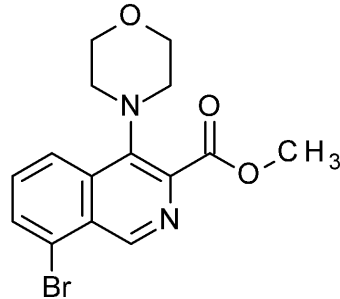
LCMS: $R_t = 0.595$ min; $m/z = 288$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.08 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.91 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.23 (s, 4H).

ステップ6

メチル 8 - ブロモ - 4 - (モルホリン - 4 - イル) イソキノリン - 3 - カルボキシレート
HBr 塩 8

【化56】



10

20

【0298】

HBr (75 mL)、水 (30 mL) および MeCN (75 mL) 中の化合物7 (ステップ5) (15.0 g, 51.8 mmol、1当量) の混合物に、NaNO₂ (4.64 g, 67.3 mmol、1.3当量) の水 (30 mL) 溶液を0 で添加した。混合物を0 で0.5時間攪拌した後、CuBr₂ (6.95 g, 31.1 mmol、0.6当量) のHBr (120 mL) 溶液に0 で加えた。混合物を25 で1時間攪拌した。反応混合物を水 (2 L) にゆっくり注ぎ、濾過し、フィルターケーキを減圧下で濃縮して、化合物8 (HBr塩として13.3 g、純度81.1%、理論値の48.2%) を褐色固体として得た。

30

【0299】

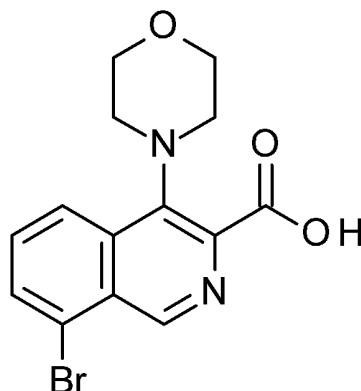
LCMS: $R_t = 0.917$ min; $m/z = 352$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.67 - 8.91 (m, 1H), 8.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.78 (t, J=8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 4H), 3.13 - 3.05 (m, 4H).

ステップ7

8 - ブロモ - 4 - (モルホリン - 4 - イル) イソキノリン - 3 - カルボン酸 1A - 3

【化57】



40

50

【0300】

水(15 mL)、THF(30 mL)およびMeOH(30 mL)中の化合物8(ステップ6)(15.0 g、34.7 mmol、1当量、HBr塩)の混合物に、水酸化リチウム水和物(7.28 g、173.6 mmol、5当量)を添加した。混合物を40で1時間攪拌した。反応混合物を、1MのHCl(150 mL)の添加によってpH = 3~4に変化させ、次いでDCM(200 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(500 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、黄色固形物として1A-3(5.50 g、純度96.5%、理論値の45.4%)を得た。

【0301】

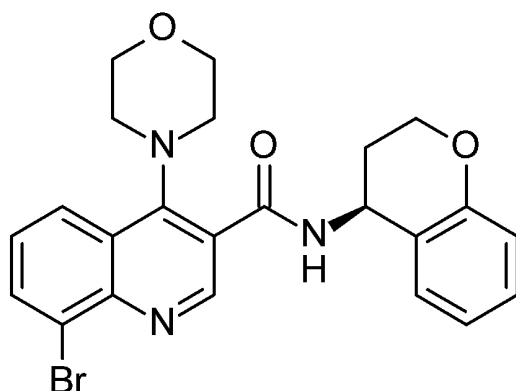
LCMS: R_t = 0.680 min; m/z = 339 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆) = 13.59 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.15 (s, 4H).

ステップ8

8 - プロモ - N - [(4 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] - 4 - (モルホリン - 4 - イル) キノリン - 3 - カルボキサミド 1C - 1

【化58】



【0302】

乾燥トルエン(25 mL)中の1A-3(ステップ7)の8-プロモ-4-(モルホリン-4-イル)イソキノリン-3-カルボン酸(1.0 g、2.97 mmol)の懸濁液に2滴のDMFを加えた。次に、塩化チオニル(530 mg、4.46 mmol)を2分以内に滴下して添加した。70で3時間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮し、THF(25 mL)、(S)-クロマン-4-アミン塩酸塩(550 mg、2.96 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.3 g、10 mmol)を添加した後、攪拌を室温で一晩続けた。

【0303】

溶媒を減圧下で除去し、残渣を水(50 mL)とDCM(50 mL)との間で分配した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム/シリカゲルカートリッジを介して乾燥させ、真空中で濃縮した。EtOAc/シクロヘキサングラージエンを用いるフラッシュクロマトグラフィによる精製により、410 mg(純度97.6%、理論値の28.8%)の表題化合物を得た。

【0304】

LC-MS (方法 L3): Index = 923; m/z = 469 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆) = 9.25 (s, 1H), 9.03 - 9.01 (m, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.30 - 4.27 (m, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 4H), 3.20 - 3.17 (m, 4H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H).

ステップ9

10

20

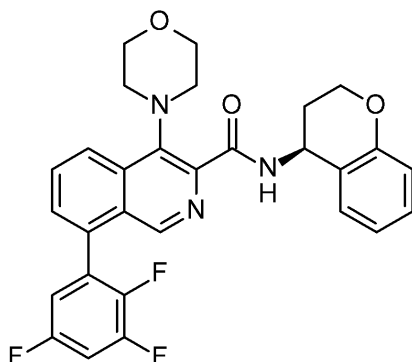
30

40

50

N - [(4 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] - 4 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - (2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド (実施例 I - 1)

【化59】



10

【0305】

1,4-ジオキササン(10 mL)中の8-ブロモ-N-[4-(2,3,5-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-3-カルボキサミド(ステップ8)(100 mg、0.214 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(14 mg、0.02 mmol)の混合物を室温で2時間攪拌した。(2,3,5-トリフルオロフェニル)ボロン酸(80 mg、0.455 mmol)、炭酸ナトリウム(230 mg、2.17 mmol)および水(0.85 mL)の添加後、攪拌を90℃で18時間続けた。混合物を室温に冷却し、水を加え、水層をDCM(3×20 mL)で抽出した。溶媒を乾燥させ、減圧下で除去した。EtOAc/シクロヘキサングラージエンを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物27 mg(純度94.5%、理論値の23%)を得た。

20

【0306】

LC-MS (方法 L6): Index = 1019; m/z = 520 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 8.99 - 8.97 (m, 1H), 8.76 - 8.75 (m, 1H), 8.50 - 8.48 (m, 1H), 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 2.19 - 2.07 (m, 2H).

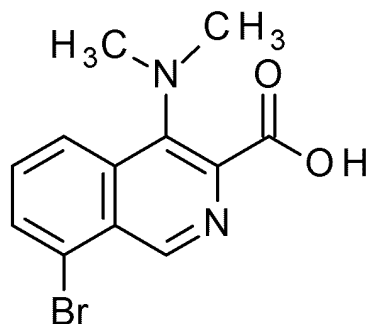
30

中間体1A-4を、ステップ7に記載したのと同様の方法で黄色固体として調製した。

【0307】

8-ブロモ-4-(ジメチルアミノ)イソキノリン-3-カルボン酸 1A-4

【化60】



40

【0308】

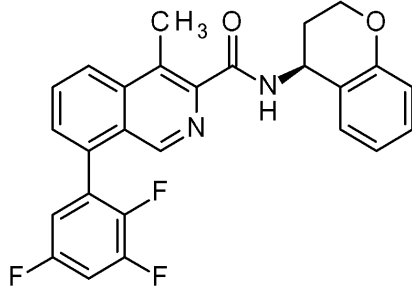
LCMS: R_t = 0.722 min; m/z = 295 (M)⁺

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) = 9.19 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.94 (s, 6H).

N - [(4 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] - 4 - メチル - 8 - (2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル) イソキノリン - 3 - カルボキサミドの合成 (実施例 I - 2)

【化 6 1】



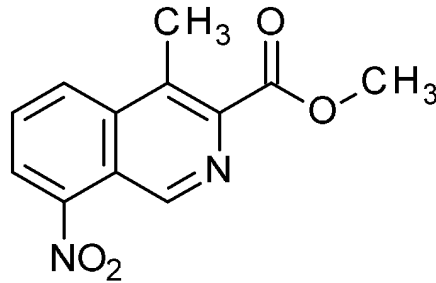
10

【 0 3 0 9 】

ステップ 1

メチル 4 - メチル - 8 - ニトロイソキノリン - 3 - カルボキシレート 1 2

【化 6 2】



20

【 0 3 1 0 】

メチル 8 - ニトロ - 4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } イソキノリン - 3 - カルボキシレート 5 (30.0 g、78.9 mmol、1.00 当量)、メチル硼酸 (14.2 g、237 mmol、3.00 当量)、 K_3PO_4 (67.0 g、316 mmol、4.00 当量) および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5.77 g、7.89 mmol、0.10 当量) の混合物を減圧脱気し、窒素で 3 回パーズした。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル / EtOAc / DCM (100 mL / 100 mL / 30 mL) で粉碎して、化合物 1 2 (17.0 g、純度 97.3%、理論値の 85.2%) を褐色固体として得た。

30

【 0 3 1 1 】

LCMS: $R_t = 0.889$ min; $m/z = 247$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) = 9.60 (s, 1H), 8.66 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.08 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.79 (s, 3H).

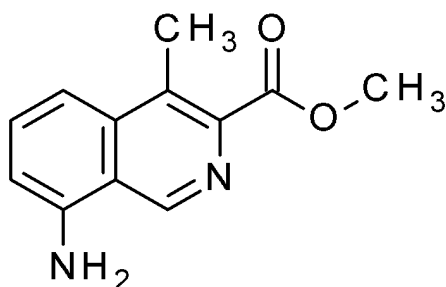
ステップ 2

メチル 8 - アミノ - 4 - メチルイソキノリン - 3 - カルボキシレート 1 3

40

50

【化63】



10

【0312】

THF (63.0 mL) / MeOH (21.0 mL) 中の化合物 12 (ステップ 1) (17.0 g、69.0 mmol、1.00 当量) の溶液に、Pd/C (10.0 g、10.0% 純度) を加えた。反応混合物を真空下で脱気し、水素で 3 回パージした。H₂ (15 Psi) 下、20 で 5 時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。フィルターケーキを MeOH (100 mL) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮して、化合物 13 (15.2 g、純度 93.6%、理論値の 95.3%) を黄色固体として得た。

【0313】

LCMS: R_t = 0.857 min; m/z = 217 (M+H)⁺

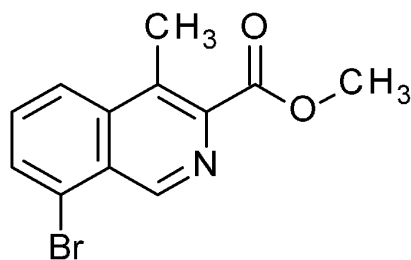
20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) = 9.35 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

ステップ 3

メチル 8 - プロモ - 4 - メチルイソキノリン - 3 - カルボキシレート 14

【化64】



30

【0314】

HBr (50.0 mL、40% 純度) / 水 (20.0 mL) / CH₃CN (50.0 mL) 中の化合物 13 (ステップ 2) (11.4 g、52.7 mmol、1.00 当量) の混合物を 0 に冷却し、水 (20.0 mL) 中の NaNO₂ (4.73 g、68.6 mmol、1.30 当量) の混合物を添加し、混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで混合物を 25 で HBr (75 mL、40% 純度) 中の CuBr₂ (7.64 g、34.2 mmol、1.60 mL、0.65 当量) に添加し、25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) に注ぎ、10% NaOH 水溶液で pH = 10 に調整し、DCM (500 mL) で抽出し、分離した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc : DCM = 6 : 1 : 0.2 ~ 3 : 1 : 0.2) により精製して、化合物 14 (3.20 g、純度 98.5%、理論値の 21.2%) を黄色固体として得た。

40

【0315】

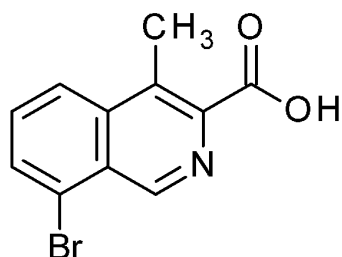
LCMS: R_t = 0.868 min; m/z = 281 (M+H)⁺

ステップ 4

8 - プロモ - 4 - メチルイソキノリン - 3 - カルボン酸 1A - 5

50

【化65】



10

【0316】

水(30.0 mL) / THF(30.0 mL)中の化合物14(ステップ3)(3.20 g、11.4 mmol、1.00当量)の溶液に、水酸化リチウム水和物(1.92 g、45.7 mmol、4.00当量)を加えた。反応混合物を25~30℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水(200 mL)で希釈し、4 NのHClでpH = 3~4に調整すると、黄色沈殿が現れた。混合物を濾過し、フィルターケーキを真空中で乾燥させて、1A-5(2.50 g、純度99.6%、理論値の82.2%)を黄色固体として得た。

【0317】

LCMS: $R_t = 0.668$ min; $m/z = 266$ (M)⁺

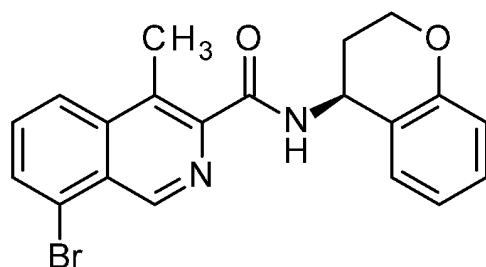
20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) = 13.4 (brs, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13-8.07 (m, 1H), 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H).

ステップ5

8 - ブロモ - N - [(4 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] - 4 - メチルイソキノリン - 3 - カルボキサミド 1 C - 2

【化66】



30

【0318】

乾燥THF(15 mL)中の8-ブロモ-4-メチルイソキノリン-3-カルボン酸(ステップ4)(400 mg、1.50 mmol)およびジ-1H-イミダゾール-1-イルメタノン(265 mg、1.63 mmol)の懸濁液を60℃で一晩攪拌した。(S)-クロマン-4-アミン塩酸塩(283 mg、1.52 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(900 mg、6.96 mmol)を添加した後、攪拌を60℃で一晩続けた。

40

【0319】

溶媒を減圧下で除去し、残渣を水(50 mL)とDCM(50 mL)との間で分配した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム/シリカゲルカートリッジを介して乾燥させ、真空中で濃縮し、375 mg(1H-NMRによる純度95%、理論値の62.8%)の表題化合物を得た。

【0320】

LC-MS (方法 L3): Index = 1027; $m/z = 398$ (M+H)⁺

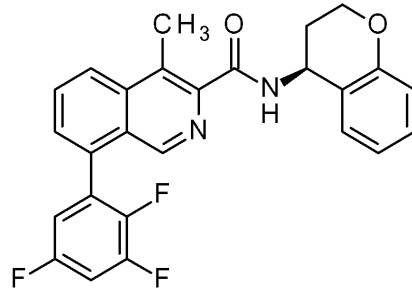
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) = 9.36 (s, 1H), 9.05 - 9.03 (m, 1H), 8.30 -

50

8.28 (m, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 2H).

ステップ 6

N - [(4 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] - 4 - メチル - 8 - (2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド (実施例 I - 2)
【化 6 7】



10

【 0 3 2 1】

1, 4 - ジオキサソ (2 0 m L) 中の 8 - ブロモ - N - [(4 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] - 4 - メチルイソキノリン - 3 - カルボキサミド (ステップ 5) (1 5 0 m g , 0 . 3 7 8 m m o l) およびビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (I I) (3 6 m g , 0 . 0 5 1 m m o l) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。 (2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル) ボロン酸 (2 7 5 m g , 1 . 5 6 m m o l) 、炭酸ナトリウム (7 3 0 m g , 6 . 8 9 m m o l) および水 (1 . 0 5 m L) の添加後、攪拌を 9 0 で 1 8 時間続けた。混合物を室温に冷却し、水を加え、水層を D C M (3 × 2 0 m L) で抽出した。溶媒を乾燥させ、減圧下で除去した。E t O A c / シクロヘキサングラージエントを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、標記化合物 1 1 1 m g (純度 1 0 0 % 、理論値の 6 5 . 6 %) を得た。

20

【 0 3 2 2】

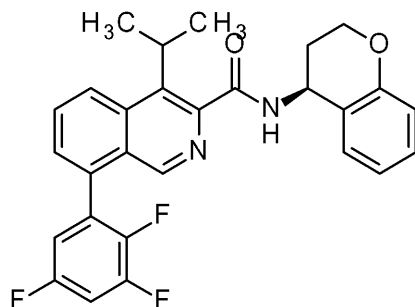
LC-MS (方法 L3): Index = 1109; m/z = 449 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆) = 9.00 - 8.97 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.36 (br, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 5.33 - 5.28 (m, 1H), 4.28 - 4.25 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 2H).

30

N - [(4 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] - 4 - イソプロピル - 8 - (2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル) イソキノリン - 3 - カルボキサミドの合成 (実施例 I - 3)

【化 6 8】



40

【 0 3 2 3】

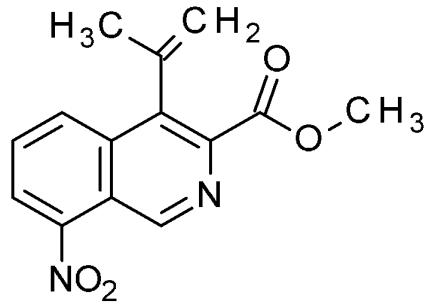
ステップ 1

メチル 8 - ニトロ - 4 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) イソキノリン - 3 - カルボキシ

50

レポート 1.5

【化69】



10

【0324】

ジオキサン (150 mL) 中のメチル 8 - ニトロ - 4 - { [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}イソキノリン - 3 - カルボキシレート 5 (30.0 g、78.9 mmol、1 当量)、カリウムトリフルオロ (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ボレート (23.4 g、158 mmol、2 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (5.50 g、7.52 mmol、0.095 当量)、Na₂CO₃ (25.1 g、237 mmol、3.01 当量) の混合物を脱気し窒素でパージし、窒素雰囲気下で 70 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残渣を残し、これを石油エーテル / EtOAc (1 : 1、150 mL) 中で 0.5 時間攪拌した。沈殿を濾過し、乾燥させて、化合物 15 (18.5 g、純度 99.0%、理論値の 85.3%) を褐色固体として得た。

20

【0325】

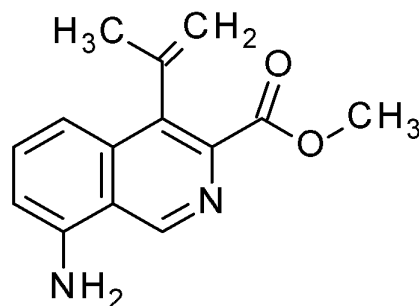
LCMS: R_t = 0.87 min; m/z = 273 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.98 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.58 - 5.53 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

ステップ 2

メチル 8 - アミノ - 4 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) イソキノリン - 3 - カルボキシレート 1.6

【化70】



30

40

【0326】

THF (90.0 mL) および MeOH (90.0 mL) 中のメチル 8 - ニトロ - 4 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) イソキノリン - 3 - カルボキシレート 15 (ステップ 1) (18.0 g、65.4 mmol、1 当量) の溶液に、窒素下で Pd/C (5.00 g、10% 純度、1.00 当量) を添加した。懸濁液を減圧下で脱気し、H₂ で数回パージした。H₂ (15 psi) 下、20 °C で 5 時間攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して、化合物 16 (16.5 g、純度 92.9%、理論値の 95.7%) を橙色固体として得た。

【0327】

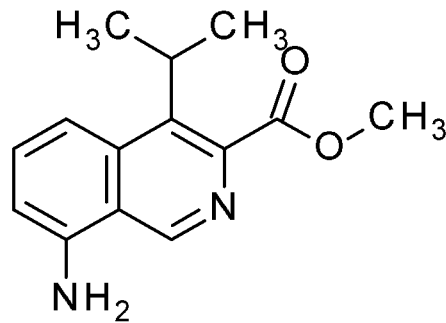
50

LCMS: $R_t = 0.61 \text{ min}$; $m/z = 243 \text{ (M+H)}^+$

ステップ 3

メチル 8 - アミノ - 4 - イソプロピルイソキノリン - 3 - カルボキシレート 17

【化 7 1】



10

【0328】

MeOH (100 mL) および THF (50.0 mL) 中の化合物 16 (ステップ 2) (16.5 g、68.1 mmol、1 当量) の溶液に、PtO₂ (1.65 g、7.27 mmol、0.107 当量) を窒素下で添加した。懸濁液を減圧下で脱気し、H₂ で数回パージした。混合物を、H₂ (15 psi) 下、35 °C で 5 時間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物 17 (16.4 g、純度 93.0%、理論値の 91.7%) を黄色固体として得た。

20

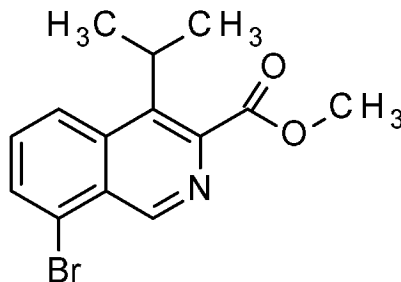
【0329】

LCMS: $R_t = 0.671 \text{ min}$; $m/z = 245 \text{ (M+H)}^+$

ステップ 4

メチル 8 - ブロモ - 4 - イソプロピルイソキノリン - 3 - カルボキシレート 18

【化 7 2】



30

【0330】

HBr (50.0 mL) および CH₃CN (50.0 mL) 中の化合物 17 (ステップ 3) (15.8 g、64.7 mmol、1.00 当量) の溶液に、NaNO₂ (5.37 g、77.9 mmol、1.20 当量) の水 (20.0 mL) 溶液を -5 ~ 0 °C で添加した。混合物を 0 °C で 0.5 時間撹拌した。次に、CuBr₂ (7.24 g、32.4 mmol、1.52 mL、0.501 当量) の HBr (20.0 mL) 溶液に 20 °C で加えた。得られた混合物を 20 ~ 25 °C で 0.5 時間撹拌した。混合物を水 (200 mL) に注ぎ、DCM (150 mL) で希釈した。この混合物に 10% NaOH を加えて pH 8 ~ 9 に調整した。有機相を分離し、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 4/1、R_f = 0.6 を収集した) によって精製して、化合物 18 (7.40 g、純度 94.2%、理論値の 35%) を淡褐色油状物として得た。

40

【0331】

50

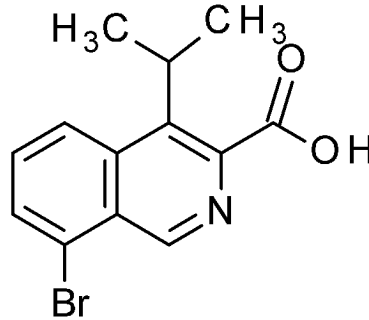
LCMS: $R_t = 0.918$ min; $m/z = 308$ (M)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.53 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.6, 8.8$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H).

ステップ 5

8 - ブロモ - 4 - イソプロピルイソキノリン - 3 - カルボン酸 1 A - 6

【化 7 3】



10

【0332】

THF (20.0 mL)、MeOH (10.0 mL) および水 (30.0 mL) 中の化合物 18 (ステップ 4) (6.3 g、19.26 mmol、1.00 当量) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (2.42 g、57.8 mmol、3.00 当量) を加えた。混合物を 20 ~ 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で約 40.0 mL に濃縮した。水 (50.0 mL) および DCM (100 mL) を加えた。得られた混合物に 4 N の HCl を加えて pH 3 ~ 4 に調整した。有機相を分離し、ブライン (50.0 mL) で 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、1 A - 6 (5.80 g、純度 95.9%、理論値の 98.2%) を茶色固形物として得た。

20

【0333】

LCMS: $R_t = 0.699$ min; $m/z = 295$ (M+H)⁺

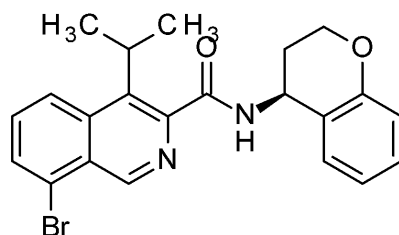
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.72 (br s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.6, 8.8$ Hz, 1H), 5.34 - 5.23 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H).

30

ステップ 6

8 - ブロモ - N - [(4S) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] - 4 - イソプロピルイソキノリン - 3 - カルボキサミド 1 C - 3

【化 7 4】



40

【0334】

乾燥トルエン (20 mL) 中の 8 - ブロモ - 4 - イソプロピルイソキノリン - 3 - カルボン酸 (ステップ 5) (500 mg、1.70 mmol) の懸濁液に、2 滴の DMF を添加した。次に、塩化チオニル (430 mg、3.61 mmol) を 2 分以内に滴下して添加した。70 で 3 時間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮し、THF (20 mL)、(S) - クロマン - 4 - アミン塩酸塩 (320 mg、1.72 mmol) および N, N - ジ

50

イソプロピルエチルアミン (1.0 g、7.74 mmol) を添加した後、攪拌を室温で一晩続けた。

【0335】

溶媒を減圧下で除去し、残渣を水 (50 mL) と DCM (50 mL) との間で分配した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム/シリカゲルカートリッジを介して乾燥させ、真空中で濃縮した。EtOAc/シクロヘキサングラージエンを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、193 mg (純度 100%、理論値の 26.7%) の表題化合物を得た。

【0336】

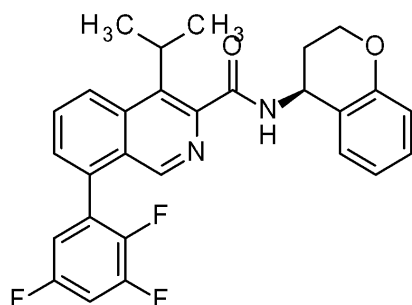
LC-MS (方法 3): Index = 1000; m/z = 426 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) = 9.37 (s, 1H), 8.98 - 8.96 (m, 1H), 8.44 - 8.42 (m, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 1H), 5.32 - 5.30 (m, 1H), 4.28 - 4.25 (m, 2H), 3.82 (sept, 1H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 1H), 1.53 (dd, 6H).

ステップ 7

N - [(4 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] - 4 - イソプロピル - 8 - (2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド (実施例 I - 3)

【化 7 5】



【0337】

1,4-ジオキササン (10 mL) 中の 8-ブロモ-N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-4-イソプロピルイソキノリン-3-カルボキサミド (ステップ 6) (90 mg、0.212 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム (II) (12 mg、0.017 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。(2,3,5-トリフルオロフェニル)ポロン酸 (50 mg、0.284 mmol)、炭酸ナトリウム (220 mg、2.08 mmol) および水 (0.65 mL) の添加後、攪拌を 90 で 18 時間続けた。混合物を室温に冷却し、水を加え、水層を DCM (3 × 20 mL) で抽出した。溶媒を乾燥させ、減圧下で除去した。EtOAc/シクロヘキサングラージエンを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、17 mg (純度 95%、理論値の 16%) の表題化合物を得た。

【0338】

LC-MS (方法 3): Index = 1091; m/z = 477 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) = 8.95 - 8.93 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.53 - 8.51 (m, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.79 - 6.77 (m, 1H), 5.33 - 5.29 (m, 1H), 4.27 - 4.25 (m, 2H), 3.90 - 3.84 (sept, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.57 (dd, 6H).

表 1 : 実施例

10

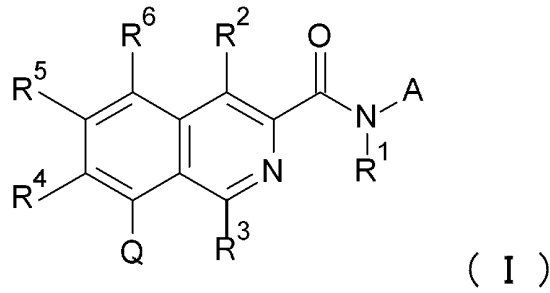
20

30

40

50

【化 7 6】



10

【表 1】

| 号 番 | R1 | R2 | R3 | R4 | R5 | R6 | Q | A |
|--------|----|----------------|----|----|----|----|--|--|
| I-4 | H | イソプロピル | H | H | H | H | 3,5-ジクロロフェニ ル | (4S)-3,4-ジヒド ロ-2H-クロメン- 4-イル |
| I-5 | H | イソプロピル | H | H | H | H | 3-tert-ブチル-5-フ ルオロフェニル | (1S)-2,3-ジヒド ロ-1H-インデン -1-イル |
| I-6 | H | ジメチルアミノ | H | H | H | H | 3-tert-ブチル-5-フ ルオロフェニル | (1S)-1,2,3,4-テ トラヒドロナフ タレン-1-イル |
| I-7 | H | メチル | H | H | H | H | 2,3,5-トリフルオロ フェニル | (1S)-2,3-ジヒド ロ-1H-インデン -1-イル |
| I-8 | H | モルホリン-4- イル | H | H | H | H | 3,5-ジクロロフェニ ル | (1S)-1,2,3,4-テ トラヒドロナフ タレン-1-イル |
| I-9 | H | モルホリン-4- イル | H | H | H | H | 2,3,5-トリフルオロ フェニル | (1S)-1,2,3,4-テ トラヒドロナフ タレン-1-イル |
| I-10 | H | モルホリン-4- イル | H | H | H | H | 3-tert-ブチル-5-フ ルオロフェニル | (1S)-1,2,3,4-テ トラヒドロナフ タレン-1-イル |
| I-11 | H | モルホリン-4- イル | H | H | H | H | 3,5-ジクロロフェニ ル | (4S)-3,4-ジヒド ロ-2H-クロメン- 4-イル |
| I-12 | H | モルホリン-4- イル | H | H | H | H | 3-tert-ブチル-5-ク ロロフェニル | (4S)-3,4-ジヒド ロ-2H-クロメン- 4-イル |
| I-13 | H | メチル | H | H | H | H | 3,5-ジクロロフェニ ル | (4S)-3,4-ジヒド ロ-2H-クロメン- 4-イル |
| I-14 | H | メチル | H | H | H | H | 2-フルオロ-4-メチ ル-5-(2,2,2-トリフ ルオロエチル)スル ファニル | (4S)-3,4-ジヒド ロ-2H-クロメン- 4-イル |
| I-15 | H | モルホリン-4- イル | H | H | H | H | 2,3,5-トリフルオロ フェニル | 6-フルオロ-3,4- ジヒドロ-2H-チ オクロメン-4-イ ル |

20

30

40

50

【 0 3 3 9 】

表 1 a : ^1H - NMR データ

【表 2】

| 番号 | ^1H -NMR [δ ppm]; 溶媒 DMSO- d_6 |
|------|---|
| I-4 | 8.93 – 8.91 (m, 2H), 8.48 – 8.46 (m, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.79 – 7.78 (m, 1H), 7.68 – 7.66 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.31 – 7.29 (m, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 6.93 – 6.89 (m, 1H), 6.79 – 6.77 (m, 1H), 5.33 – 5.28 (m, 1H), 4.28 – 4.25 (m, 2H), 3.91 (sept, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 2.07 – 2.04 (m, 1H), 1.56 (dd, 6H) |
| I-5 | 8.93 (s, 1H), 8.80 – 8.78 (m, 1H), 8.45 – 8.43 (m, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 1H), 7.65 – 7.63 (m, 1H), 7.38 – 7.18 (m, 7H), 5.57 – 5.55 (m, 1H), 3.93 (sept, 1H), 3.02 – 2.96 (m, 1H), 2.90 – 2.81 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.57 (dd, 6H), 1.33 (s, 9H) |
| I-6 | 8.81 (s, 1H), 8.74 – 8.71 (m, 1H), 8.34 – 8.32 (m, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 1H), 7.37 – 7.12 (m, 7H), 5.25 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.76 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.33 (s, 9H) |
| I-7 | 8.88 – 8.85 (m, 2H), 8.40 – 8.38 (m, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 1H), 7.78 – 7.77 (m, 2H), 7.38 – 7.20 (m, 5H), 5.56 (m, 1H), 3.02 – 2.96 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.03 – 2.01 (m, 2H), 1.99 (s, 3H) |
| I-8 | 8.85 (s, 1H), 8.83 – 8.81 (m, 1H), 8.47 – 8.45 (m, 1H), 7.94 – 7.62 (m, 5H), 7.37 (m, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 3H), 5.26 (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.09 – 1.79 (m, 4H) |
| I-9 | 8.83 – 8.81 (m, 1H), 8.76 – 8.75 (m, 1H), 8.50 – 8.48 (m, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 1H), 7.75 – 7.10 (m, 7H), 5.26 (m, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 2.78 – 2.76 (m, 2H), 2.04 – 1.79 (m, 4H) |
| I-10 | 8.86 (s, 1H), 8.82 – 8.79 (m, 1H), 8.44 – 8.42 (m, 1H), 7.93 – 7.89 (m, 1H), 7.67 – 7.66 (m, 1H), 7.39 – 7.12 (m, 7H), 5.27 (m, 1H), 3.88 – 3.84 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 1.33 (s, 9H) |
| I-11 | 8.99 – 8.96 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.47 – 8.44 (m, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.78 – 7.77 (m, 1H), 7.71 – 7.70 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.16 – 7.14 (m, 1H), 6.93 – 6.89 (m, 1H), 6.80 – 6.78 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.29 – 4.27 (m, 2H), 3.88 – 3.84 (m, 4H), 3.24 – 3.19 (m, 4H), 2.18 – 2.08 (m, 2H) |
| I-12 | 8.98 – 8.96 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.44 – 8.42 (m, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.68 – 7.67 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.48 – 7.47 (m, 1H), 7.42 – 7.41 (m, 1H), 7.34 – 7.32 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.80 – 6.78 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.29 – 4.26 (m, 2H), 3.88 – 3.84 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 1.34 (s, 9H) |
| I-13 | 9.01 – 8.99 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.36 – 8.33 (m, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.63 – 7.62 (m, 2H), 7.27 – 7.25 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 6.80 – |

10

20

30

40

【 0 3 4 0 】

50

| 番号 | ¹ H-NMR [δ ppm]; 溶媒 DMSO-d ₆ |
|------|--|
| | 6.78 (m, 1H), 5.34 – 5.29 (m, 1H), 4.28 – 4.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.18 – 2.07 (m, 2H) |
| I-14 | 9.00 – 8.97 (m, 1H), 8.75 – 8.74 (m, 1H), 8.36 – 8.33 (m, 1H), 8.01 – 7.97 (m, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 2H), 7.42 – 7.39 (m, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 6.80 – 6.78 (m, 1H), 5.33 – 5.28 (m, 1H), 4.28 – 4.25 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (q, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.19 – 2.07 (m, 2H) |
| I-15 | 9.10 – 9.08 (m, 1H), 8.79 – 8.78 (m, 1H), 8.51 – 8.48 (m, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.34 (br, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 5.31 – 5.26 (m, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 4H), 3.23 – 3.14 (m, 6H), 2.24 – 2.22 (m, 2H) |

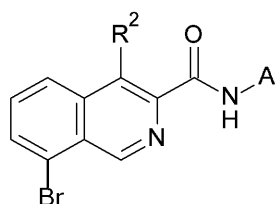
10

【 0 3 4 1 】

表 2 : 中間体

【化 7 7】

20



1 C - 1 ~ 1 C - 9

30

40

50

【表 3】

| 呼称 | R2 | A |
|------|------------|--------------------------------|
| 1C-1 | モルホリン-4-イル | (4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル |
| 1C-2 | メチル | (4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル |
| 1C-3 | イソプロピル | (4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル |
| 1C-4 | メチル | (1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル |
| 1C-5 | イソプロピル | (1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル |
| 1C-6 | ジメチルアミノ | (1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル |
| 1C-7 | モルホリン-4-イル | (1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル |
| 1C-8 | ジメチルアミノ | (4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル |
| 1C-9 | モルホリン-4-イル | 6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-チオクロメン-4-イル |

10

20

【0342】

表 2 a : 1H - NMR データ中間体

30

40

50

【表 4】

| 番号 | ¹ H-NMR [δ ppm]; 溶媒 DMSO-d ₆ |
|------|---|
| 1C-1 | 9.25 (s, 1H), 9.03 – 9.01 (m, 1H), 8.39 – 8.37 (m, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.36 – 7.34 (m, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 6.81 – 6.79 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.30 – 4.27 (m, 2H), 3.87 – 3.78 (m, 4H), 3.20 – 3.17 (m, 4H), 2.23 – 2.18 (m, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 1H) |
| 1C-2 | 9.36 (s, 1H), 9.05 – 9.03 (m, 1H), 8.30 – 8.28 (m, 1H), 8.10 – 8.08 (m, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 6.93 – 6.89 (m, 1H), 6.81 – 6.79 (m, 1H), 5.35 – 5.30 (m, 1H), 4.29 – 4.26 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 2H) |
| 1C-3 | 9.37 (s, 1H), 8.98 – 8.96 (m, 1H), 8.44 – 8.42 (m, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 1H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 6.80 – 6.78 (m, 1H), 5.32 – 5.30 (m, 1H), 4.28 – 4.25 (m, 2H), 3.82 (sept, 1H), 2.20 – 2.16 (m, 1H), 2.08 – 2.04 (m, 1H), 1.53 (dd, 6H) |
| 1C-4 | 9.36 (m, 1H), 8.94 – 8.92 (m, 1H), 8.30 – 8.28 (m, 1H), 8.10 – 8.08 (m, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 4H), 5.61 – 5.55 (q, 1H), 3.03 – 2.97 (m, 1H), 2.89 – 2.85 (m, 1H), 2.88 |

10

20

【 0 3 4 3 】

30

40

50

| 番号 | ¹ H-NMR [δ ppm]; 溶媒 DMSO-d ₆ |
|------|--|
| | (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.07 – 2.00 (m, 1H) |
| 1C-5 | 9.37 (m, 1H), 8.85 – 8.83 (m, 1H), 8.45 – 8.42 (m, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 1H), 7.35 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 3H), 5.60 – 5.54 (q, 1H), 3.88 – 3.84 (m, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 2H), 2.48 – 2.46 (m, 1H), 1.98 – 1.93 (m, 1H), 1.53 (dd, 6H) |
| 1C-6 | 9.19 (m, 1H), 8.80 – 8.78 (m, 1H), 8.30 – 8.28 (m, 1H), 8.03 – 8.01 (m, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.78 – 2.74 (m, 2H), 2.05 – 1.78 (m, 4H) |
| 1C-7 | 9.25 (m, 1H), 8.87 – 8.85 (m, 1H), 8.39 – 8.37 (m, 1H), 8.05 – 8.04 (m, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 5.27 (m, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 4H), 3.21 – 3.17 (m, 4H), 2.79 – 2.75 (m, 2H), 2.10 – 1.75 (m, 4H) |
| 1C-8 | 9.19 (m, 1H), 8.96 – 8.94 (m, 1H), 8.30 – 8.28 (m, 1H), 8.04 – 8.02 (m, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 1H), 7.34 – 7.32 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.29 – 4.27 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.17 – 2.09 (m, 2H) |
| 1C-9 | 9.27 (s, 1H), 9.13 – 9.11 (m, 1H), 8.39 – 8.37 (m, 1H), 8.07 – 8.05 (m, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 3.88 – 3.77 (m, 4H), 3.18 – 3.15 (m, 6H), 2.26 – 2.22 (m, 2H) |

10

20

【0344】

30

実験セクション - 生物学的アッセイ

実施例は、選択された生物学的アッセイにおいて1回以上試験された。2回以上試験した場合、データは、平均値または中央値のいずれかとして報告される、ここで、

- ・ 平均値は、算術平均値とも呼ばれ、試験回数で割った得られた値の合計を表す
- ・ 中央値は、昇順または降順にランク付けされた場合の値の群の中央値を表す。データセット内の値の数が奇数の場合、中央値は中央値になる。データセット内の値の数が偶数の場合、中央値は2つの中央値の算術平均である。

【0345】

実施例は1回以上合成した。2回以上合成される場合、生物学的アッセイからのデータは、1つ以上の合成バッチのテストから得られたデータセットを利用して計算された平均値または中央値を表す。

40

【0346】

本発明の化合物のインビトロ活性は、以下のアッセイで実証することができる：

インビトロ (In vitro) アッセイ 1: エレガンス (elegans) S10-1a - 組換えシー・エレガンス (C. elegans) 細胞株での作用

安定なシノラブダイティス・エレガンス (Caenorhabditis elegans) CHO細胞株の生成

CHO細胞株は、ATCC、コードATCC CRL-9096から得た。シー・エレガンスS10-1a (受託番号AAL28102) を発現するためのプラスミドDNAでのトランスフェクションのために、CHO細胞を40%コンフルエンスまで継代した後、

50

トランスフェクション溶液を細胞培養物に添加した。トランスフェクション液は300 μ LのOptiMEM (Life Technologies、Nr.: 31985)、シー・エレガンス Slo-1a 遺伝子を含む2 μ L (= 6 μ g)のプラスミドDNAおよび9 μ LのFugeneHD (Promega、Nr.: E2311)を含み、37、5% CO₂で48時間インキュベートする前に細胞に添加した。トランスフェクション培地を、さらなるG418 (2 mg/ml、Invitrogen、Nr.: 10131)を含有する選択培地と交換し、細胞を384ウェルプレート(300細胞/ウェル)に播種した。数週間後、残りの生存細胞を電位感受性色素(膜電位アッセイキット、Molecular Devices Nr.: R8034)を用いてK⁺チャネル発現について試験した。陽性細胞クローンを限界希釈法により精製した。このために、電圧感受性色素アッセイにおいて最も高いおよび最もロバストなシグナルを有するクローンを、クローン純度を得るために、384ウェルプレート(0.7細胞/ウェル)中でさらにサブクローニング(インキュベート)した。これにより、シー・エレガンス Slo-1aを発現する最終的な安定なCHO細胞株を生成した。

【0347】

細胞培養条件

細胞を、10% (v/v) 熱不活化ウシ胎仔血清 (Invitrogen、Nr.: 10500)、G418 (1 mg/ml、Invitrogen、Nr.: 10131)を補充したGutamax I (Invitrogen、Nr.: 32571)を含むMEM α 中37 および5% CO₂で培養した。細胞を、Accutase (Sigma、Nr.: A6964)を用いて剥離した。

【0348】

膜電位測定

実験室での化合物試験は、384ウェルマイクロタイタープレート(MTPs、Greiner、Nr.: 781092)で実施した。8000細胞/ウェルを384-ウェルMTPs上にプレATINGし、37 および5% CO₂で20~24時間培養した。細胞培養培地を取り除いた後、細胞をタイロード(150 mM NaCl、0.3 mM KCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、0.8 mM NaH₂PO₄、5 mM グルコース、28 mM Hepes、pH 7.4)で1回洗浄し、次いで、タイロードで希釈した膜電位アッセイキットの電位感受性色素を室温で1時間負荷した。

【0349】

FLIPR Tetra (Molecular Devices、Exc. 510-545 nm、Emm. 565-625 nm)を用いて蛍光の計測を開始した後、試験化合物を添加し、続いてKClタイロード(最終アッセイ濃度: 70 mM KCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、0.8 mM NaH₂PO₄、5 mM グルコース、28 mM Hepes、pH 7.4、電位感受性色素を含む)を添加した。測定は7分後に完了した。

【0350】

統計

データは、ActivityBase XLFitソフトウェア(IDBS)を使用してカーブフィッティングし、半数効果濃度(EC₅₀)を算出することで評価され、負の常用対数(pE₅₀)として報告した。

【0351】

以下の実施例について、pE₅₀ > 6.5 - 7.5が見出された: I-13。

【0352】

以下の実施例について、pE₅₀ > 7.5 - 8.5が見出された: I-8。

【0353】

インビトロアッセイ2: 犬糸状虫(D. immitis) Slo-1-組換え犬糸状虫細胞株での作用

安定な犬糸状虫 Slo-1 CHO細胞株の生成

CHO細胞株は、ATCC、コードATCC CRL-9096から得た。犬糸状虫(

10

20

30

40

50

Dirofilaria immitis) Slo-1 (タンパク質配列 JQ730003 に基づく、ハムスターのために最適化されたコドン) を発現するためのプラスミド DNA でのトランスフェクションのために、CHO 細胞を 40% コンフルエンスまで継代した後、トランスフェクション溶液を細胞培養物に添加した。トランスフェクション溶液は 300 μ L の OptiMEM (Life Technologies, Nr.: 31985)、犬糸状虫 Slo-1 遺伝子を含む 2 μ L (= 6 μ g) のプラスミド DNA および 9 μ L の Eugene HD (Promega, Nr.: E2311) を含み、37、5% CO₂ で 48 時間インキュベートする前に細胞に添加した。トランスフェクション培地を、さらなる G418 (2 mg/ml, Invitrogen, Nr.: 10131) を含有する選択培地と交換し、細胞を 384 ウェルプレート (300 細胞/ウェル) に播種した。数週間後、残りの生存細胞を電位感受性色素 (膜電位アッセイキット、Molecular Devices Nr.: R8034) を用いて K⁺ チャネル発現について試験した。陽性細胞クローンを限界希釈法により精製した。このために、電圧感受性色素アッセイにおいて最も高いおよび最もロバストなシグナルを有するクローンを、クローン純度を得るために、384 ウェルプレート (0.7 細胞/ウェル) 中でさらにサブクローニング (インキュベート) した。これにより、犬糸状虫 Slo-1 を発現する最終的な安定な CHO 細胞株を生成した。

10

【0354】

細胞培養条件

細胞を、10% (v/v) 熱不活化ウシ胎仔血清 (Invitrogen, Nr.: 10500)、G418 (1 mg/ml, Invitrogen, Nr.: 10131) を補充した Gutamax I (Invitrogen, Nr.: 32571) を含む MEM alpha 中 37 および 5% CO₂ で培養した。細胞を、Accutase (Sigma, Nr.: A6964) を用いて剥離した。

20

【0355】

膜電位測定

実験室での化合物試験は、384 ウェルマイクロタイタープレート (MTPs, Greiner, Nr.: 781092) で実施した。8000 細胞/ウェルを 384 - ウェル MTPs 上にプレATINGし、37 および 5% CO₂ で 20 ~ 24 時間培養した。細胞培養培地を取り除いた後、細胞をタイロード (150 mM NaCl, 0.3 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0.8 mM NaH₂PO₄, 5 mM グルコース, 28 mM Hepes, pH 7.4) で 1 回洗浄し、次いで、タイロードで希釈した膜電位アッセイキットの電位感受性色素を室温で 1 時間負荷した。

30

【0356】

FLIPR Tetra (Molecular Devices, Exc. 510 - 545 nm, Emm. 565 - 625 nm) を用いて蛍光の計測を開始した後、試験化合物を添加し、続いて KCl タイロード (最終アッセイ濃度: 70 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0.8 mM NaH₂PO₄, 5 mM グルコース, 28 mM Hepes, pH 7.4、電位感受性色素を含む) を添加した。測定は 7 分後に完了した。

【0357】

40

統計

データは、Activity Base XLfit ソフトウェア (IDBS) を使用してカーブフィッティングし、半数効果濃度 (EC₅₀) を算出することで評価され、負の常用対数 (pE₅₀) として報告した。

【0358】

以下の実施例について、pE₅₀ > 5.3 ~ 6.5 が見出された: I-2、I-7、I-8、I-11、I-12、I-15。

【0359】

以下の例について、pE₅₀ > 6.5 - 7.5 が見出された: I-3、I-4、I-9。

【0360】

50

以下の実施例について、 $EC_{50} > 7.5 - 8.5$ が見出された：I - 1。

【0361】

インビトロアッセイ3：ブラジル鉤虫 (*Nippostrongylus brasiliensis*) (NIPOBR)

成虫のブラジル鉤虫を、 100 U/ml のペニシリン、 0.1 mg/ml のストレプトマイシン、および $2.5 \text{ } \mu\text{g/ml}$ のアムホテリシンBを含有する生理食塩水緩衝液で洗浄し、試験化合物をDMSOに溶解し、線虫を $10 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (10 ppm)の最終濃度で培地中でインキュベートした。培地のアリコートを使用して、ネガティブコントロールと比較してアセチルコリンエステラーゼ活性を決定した。駆虫活性の読み出しとしてアセチルコリンエステラーゼを測定する原理は、Rapsonら (1986) および Rapsonら (1987) に記載されている。

10

【0362】

以下の実施例について、活性 (陰性対照と比較したAChEの減少) は、 $10 \text{ } \mu\text{g/ml}$ で80%より高かった：I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 7、I - 8、I - 9、I - 11、I - 12、I - 13。

【0363】

インビトロアッセイ4：犬糸状虫 (*Dirofilaria immitis*) ミクロフィラリア (DIROIM L1)

250の犬糸状虫ミクロフィラリア (これは、新たに血液から精製した) を、栄養培地およびDMSO中の試験化合物を含有するマイクロタイタープレートのウェルに添加した。化合物を濃度応答アッセイで2回試験した。DMSOおよび試験化合物無しに暴露した幼虫を陰性対照として使用した。幼虫を、化合物との72時間のインキュベーション後に評価した。有効性は、陰性対照と比較した運動性の低下として判定した。広範囲の濃度を測定し、濃度反応曲線と EC_{50} 値を計算した。

20

【0364】

以下の実施例について、 EC_{50} は $< 10 \text{ ppm}$ であった：I - 6、I - 14、1C - 1、1C - 2、1C - 3、1C - 4、1C - 5、1C - 7、1C - 9。

【0365】

以下の実施例について、 EC_{50} は $< 1 \text{ ppm}$ であった：I - 5、I - 10、I - 15。

【0366】

以下の実施例について、 EC_{50} は $< 0.1 \text{ ppm}$ であった：I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 7、I - 8、I - 9、I - 11、I - 12、I - 13。

30

【0367】

インビトロアッセイ5：犬糸状虫 (*Dirofilaria immitis*) (DIROIM L4)

それらのベクター (中間宿主) から新たに単離された10匹の犬糸状虫 (*Dirofilaria immitis*) の第3期幼虫を、栄養培地およびDMSO中の試験化合物を含有するマイクロタイタープレートのウェルに添加した。化合物を濃度反応アッセイで2回試験した。DMSOおよび試験化合物無しに暴露した幼虫を陰性対照として使用した。幼虫を、化合物との72時間のインキュベーション後に評価した。これらのインキュベーション72時間以内に、陰性対照の幼虫の大部分が第4期幼虫に脱皮する。有効性は、陰性対照と比較した運動性の低下として判定した。広い濃度範囲の評価に基づいて、濃度反応曲線ならびに EC_{50} 値を計算した。

40

【0368】

以下の実施例について、 EC_{50} は $< 1 \text{ ppm}$ であった：I - 5、I - 7、I - 10、I - 13。

【0369】

以下の実施例について、 EC_{50} は $< 0.1 \text{ ppm}$ であった：I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 8、I - 9、I - 11、I - 12、I - 15。

【0370】

50

製剤実施例 F - 1 ~ F - 15

例示的な製剤は、10% Transcutol、10% Cremophor ELおよび80%等張食塩水中の活性物質からなる。最初に、活性物質をTranscutolに溶解する。Transcutolに溶解した後、Cremophorおよび等張食塩水を添加する。

【0371】

本発明による製剤の例は、以下の製剤例 F - 1 ~ F - 15 である。その中で、実施例 I - 1 ~ I - 15 による活性物質をTranscutolに溶解して、ストック溶液 A - 1 ~ A - 15 を形成する。次に、この原液 A - 1 ~ A - 15 を0.100 mL採取し、Cremophor ELを0.100 mL、等張食塩水を0.800 mL加える。得られた液体製剤（製剤実施例 F - 1 ~ F - 15）は、1 mLの体積を有する。

10

【0372】

ストック溶液 A - 1 ~ A - 15 :

4.0 mg 実施例 I - 1 ~ I - 15 の化合物
0.100 mL Transcutol。

【0373】

製剤実施例 I - 1 ~ I - 15 :

0.100 mL ストック溶液 A - 1 ~ A - 15、
0.100 mL Cremophor EL、および
0.800 mL 等張食塩水。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/472 (2006.01)
A 6 1 P 33/10 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/472
A 6 1 P 33/10

- 弁理士 重森 一輝
(74)代理人 100137213
- 弁理士 安藤 健司
(74)代理人 100143823
- 弁理士 市川 英彦
(74)代理人 100183519
- 弁理士 櫻田 芳恵
(74)代理人 100196483
- 弁理士 川崎 洋祐
(74)代理人 100160749
- 弁理士 飯野 陽一
(74)代理人 100160255
- 弁理士 市川 祐輔
(74)代理人 100202267
- 弁理士 森山 正浩
(74)代理人 100182132
- 弁理士 河野 隆
(74)代理人 100172683
- 弁理士 綾 聡平
(74)代理人 100146318
- 弁理士 岩瀬 吉和
(74)代理人 100127812
- 弁理士 城山 康文
(72)発明者 アリグ, ベルント
ドイツ国、5 3 6 3 9・ケーニッヒスヴィンター、イム・ロートシーフェン・7
- (72)発明者 ヒュブシュ, ヴァルター
ドイツ国、4 2 1 1 3・ヴッパータール、ヴィルトシュタイク・2 2
- (72)発明者 グリーベノー, ニルス
ドイツ国、4 1 5 4 1・ドルマーゲン、クアフルステンシュトラッセ・3 9
- (72)発明者 シュヴァルツ, ハンス-ゲオルク
ドイツ国、4 6 2 8 2・ドルステン、アウフ・デム・ペーアーエンカンブ・8 2 ベー
- (72)発明者 チュワン, ウェイ
ドイツ国、4 0 7 8 9・モーンハイム、シュタウフェンベルクシュトラッセ・1 3
- (72)発明者 クルケ, ダニエル
ドイツ国、5 1 3 7 5・レーバークーゼン、デイリンガー・シュトラッセ・1 3
- (72)発明者 ベーム, クラウディア
ドイツ国、3 0 4 5 7・ハノーファー、イム・ゼーフェルデ・4 アー
- (72)発明者 ハイスラー, イーリング
ドイツ国、4 0 5 9 3・デュッセルドルフ、フランツ・ヒツツェ・シュトラッセ・5
- (72)発明者 ヤッセン, イサ・ヤナ・イリーナ
ドイツ国、5 1 1 0 7・ケルン、ヴォーダンシュトラッセ・5 4
- (72)発明者 ベルンゲン, キルステン
ドイツ国、5 0 8 5 9・ケルン、フェルトハセンヴェーク・2 3
- 審査官 土橋 敬介
- (56)参考文献 特表2 0 2 2 - 5 1 4 5 7 1 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 9 / 0 0 2 1 3 2 (W O , A 1)

国際公開第2018/087036(WO, A1)
国際公開第2019/025341(WO, A1)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
CAplus/REGISTRY(STN)