

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-508987

(P2006-508987A)

(43) 公表日 平成18年3月16日(2006.3.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 213/89 (2006.01)	C O 7 D 213/89 C S P	4 C O 5 5
A 6 1 K 31/4425 (2006.01)	A 6 1 K 31/4425	4 C O 6 3
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 I O 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2004-553941 (P2004-553941)
 (86) (22) 出願日 平成15年11月19日 (2003.11.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年7月15日 (2005.7.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/036986
 (87) 国際公開番号 W02004/046113
 (87) 国際公開日 平成16年6月3日 (2004.6.3)
 (31) 優先権主張番号 60/427, 221
 (32) 優先日 平成14年11月19日 (2002.11.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

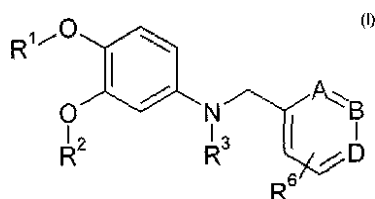
(71) 出願人 501494104
 メモリー・ファーマシューティカルズ・コーポレーション
 MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
 アメリカ合衆国07645ニュージャージー州モントベイル、フィリップス・パークウェイ100番
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホスホジエステラーゼ4阻害剤

(57) 【要約】

新規のニトロキンド化合物、例えばN-置換アニリン及びジフェニルアミン・アナログにより、PDE4阻害が達成される。本発明の化合物は、式I~IIIの化合物であり、ここで、A、B、D、R¹、R²、R³、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR⁶は定義されるとおりである。

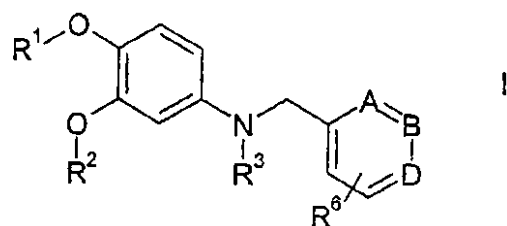


【特許請求の範囲】

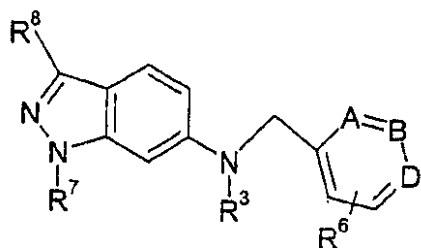
【請求項 1】

以下の式 I ~ III :

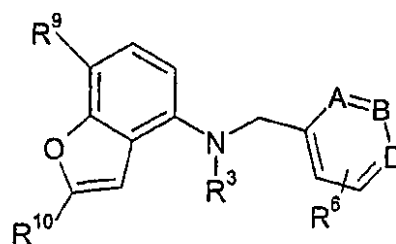
【化 1】



10



II



III

20

[式中、

A、B、及びDの内の1は、N-Oであり、そして残りは、C R⁶であり；R¹は、

1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状であるか又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンより一回以上置換されているアルキルであり；

R²は、

1 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状であるか又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄アルコキシ、オキシ、若しくはそれらの組合せにより一回以上置換され、そしてここで、場合により、1以上の-CH₂-CH₂-基が、各場合において、-CH=CH-又は-C≡C-により置換えられるアルキル、

3 ~ 10 個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、置換されないか又はハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、シアノ、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルであり、

4 ~ 16 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであって、置換されないか、又は該シクロアルキル成分及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、オキシ、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄アルコキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルアルキルであり、

6 ~ 14 個の炭素原子を有するアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、CF₃、OCF₃、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるアリールであり、

アリールアルキルであって、該アリール成分が6 ~ 14 個の炭素原子を有し、か

50

つ該アルキル成分が、分枝状であるか又は非分枝状であり、1～5個の炭素原子を有し、そしてここで該アリールアルキル・ラジカルが、置換されないか、又は該アリール成分においてハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換され、該アルキル成分において、1以上の $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基が、各々場合により $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{C}(\text{C})-$ により置き換えられ、及び/又は1以上の $-\text{CH}_2-$ 基が、各々場合により $-\text{O}-$ 又は $-\text{NH}-$ により置き換えられ、及び/又は該アルキル成分が、場合によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、又はそれらの組合せにより置換されるアリールアルキルであり、

5～14個の炭素原子を有する部分的に不飽和な炭素環基であって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換される炭素環基であり、

飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、5～10個の環原子を有する複素環基であって、ここで少なくとも1の環原子はN、O、又はS原子であり、該複素環が、置換されないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換される複素環基であり、又は

複素環-アルキル基であって、ここで該複素環基成分は飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、そして5～10個の環原子を有し、ここで少なくとも1の環原子は、N、O、又はS原子であり、かつ該アルキル成分が、分枝状又は非分枝状であり、そして1～5個の炭素原子を有し、該複素環-アルキル基が、置換されないか、又は該複素環成分において、ハロゲン、 OCF_3 、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換され、ここで、該アルキル成分において、1以上の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基が、各々場合により、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{C}(\text{C})-$ により置き換えられ、及び/又は1以上の $-\text{CH}_2-$ 基が、各々場合により、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{NH}-$ により置き換えられ、及び/又は該アルキル成分が、場合によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、又はそれらの組合せにより置換される複素環-アルキル基であり；

R^3 は、

Hであり、

3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、置換されないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルであり、

6～14個の炭素原子を有するアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、 OCF_3 、アミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ・ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、ピロリル、テトラゾール-5-イル、2(-複素環)テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 $\text{R}^4-\text{L}-$ 、又はそれらの組合せにより、一回以上置換されるアリールであり、

少なくとも1の環原子がヘテロ原子である5～10個の環原子を有するヘテロアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキ・シジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 $\text{R}^4-\text{L}-$ 、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるヘテロアリールであり、又は

飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、少なくとも1の環原子がN、O、又は

10

20

30

40

50

S 原子である 5 ~ 10 個の環原子を有する複素環基であって、置換されないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、又はそれらの組合せにより、一回以上置換される複素環基であり；

R⁴ は、

H であり、

1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルであって、置換されないか、又はハロゲン、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるアルキルであり、

アルキルアミノ又はジアルキルアミノであって、各アルキル成分が、独立して 1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルアミノ又はジアルキルアミノであり、

部分的に不飽和の炭素環-アルキル基であって、該炭素環成分が、5 ~ 14 個の炭素原子を有し、かつ該アルキル成分が、1 ~ 5 個の炭素原子を有し、該炭素環-アルキル基は、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換される炭素環-アルキル基であり、

3 ~ 10 個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、置換されないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルであり、

4 ~ 16 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであって、置換されないか、又は該シクロアルキル成分において及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルアルキルであり、

6 ~ 14 個の炭素原子を有するアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるアリールであり、

7 ~ 19 個の炭素原子を有するアリールアルキルであって、該アリール成分が 6 ~ 14 個の炭素原子を有し、かつ該アルキル成分が、分枝状であり又は非分枝状であり、1 ~ 5 個の炭素原子を有し、ここで該アリールアルキル・ラジカルは、置換されないか、又は該アリール成分においてハロゲン、トリフルオロメチル、CF₃O、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はそれらの組合せにより一回以上置換され、及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、シアノ、メチル、又はそれらの組合せにより置換され、ここで該アルキル成分において 1 以上の -CH₂CH₂-基は、各々場合により -CH=CH- 又は -C=C- に置き換えられ、及び/又は 1 以上の -CH₂-基は、各々場合により -O- 又は -NH- により置き換えられるアリールアルキルであり、

飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、少なくとも 1 の環原子が、N、O、又は S 原子である 5 ~ 10 個の環原子を有する複素環基であって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ・ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、又はそれらの組合せにより、一回以上置換される複素環基であり、又は

複素環-アルキル基であって、該複素環成分が、飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、そして少なくとも 1 の環原子が、N、O、又は S 原子である 5 ~ 10 個の環原子を有し、かつ該アルキル成分が、分枝状であるか又は非分枝状であり、1 ~ 5 個の炭素

10

20

30

40

50

原子を有し、ここで、該複素環-アルキル基は、置換されないか、又は該複素環成分において、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はそれらの組合せにより一回以上置換され、及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、シアノ、又はメチル又はそれらの組合せにより置換される複素環-アルキル基であり；

L は、

単結合又は 1 ~ 8 個の炭素原子を有する二価脂肪族ラジカルであって、1 以上の $-\text{CH}_2-$ 基は、各々場合により $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^5-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{OCONH}-$ 、 $-\text{NHCOO}-$ 、 $-\text{SCONH}-$ 、 $-\text{SCSNH}-$ 、又は $-\text{NHCSNH}-$ により置き換えられるラジカルであり；

R^5 は、

H であり、

1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか、又はハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるアルキルであり；

6 ~ 14 個の炭素原子を有するアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ・ジアルキルアミノ、ヒドロシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロシアルコキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるアリールであり、或いは

7 ~ 19 個の炭素原子を有するアリールアルキルであって、該アリール成分が、6 ~ 14 個の炭素原子を有し、かつ該アルキル成分が、分枝状又は非分枝状であり、1 ~ 5 個の炭素原子を有し、ここで該アリールアルキルラジカルは、置換されないか、又は該アリール成分において、ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はそれらの組合せにより、一回以上置換され、及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、シアノ、メチル、又はそれらの組合せにより置換され、ここで該アルキル成分において、1 以上の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基は、各々場合により $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{C}=\text{C}-$ により置き換えられ、及び/又は 1 以上の $-\text{CH}_2-$ 基は、各々場合により $-\text{O}-$ 又は $-\text{NH}-$ により置き換えられるアリールアルキルであり；

R^6 は、H、ハロゲン、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、CN、又はヒドロキシルであり；

R^7 は、

H であり、

1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルコキシ、又はそれらの組合せにより、一回以上置換されるアルキルであり、

3 ~ 10 個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、置換されないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1 ~ 4 個炭素を有するアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、又はそれらの組合せにより、一回以上置換されるシクロアルキルであり、

4 ~ 16 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであって、置換されないか、又は該シクロアルキル成分において及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、又はそれらの組合せにより、一回以上置換されるシクロアルキルアルキルであり、

6 ~ 14 個の炭素原子を有するアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、

10

20

30

40

50

エチレンジオキシ、シアノ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるアリールであり、

アリールアルキルであって、該アリール成分が6～14個の炭素原子を有し、かつ該アルキル成分が、分枝状又は非分枝状であり、1～5個の炭素原子を有し、ここで該アリールアルキル・ラジカルが、置換されないか、又は該アリール成分においてハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、またはそれらの組合せにより、一回以上置換され、そして該アルキル成分において、1以上の $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基が、各々場合により、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{C}(\text{C})-$ により置き換えられ、及び/又は1以上の $-\text{CH}_2-$ 基が、各々場合により $-\text{O}-$ 又は $-\text{NH}-$ により置き換えられ、及び/又は該アルキル成分が、場合によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、又はその組合せにより置換されるアリールアルキルであり、

飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、少なくとも1の環原子がN、O、又はS原子である5～10個の環原子を有する複素環基であって、置換されないか又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ・ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換される複素環基であり、又は

複素環-アルキル基であって、該複素環成分が、飽和、部分的に飽和、不飽和であり、かつ少なくとも1の環原子は、N、O、又はS原子である5～10個の環原子を有し、そしてアルキル成分が、分枝状又は非分枝状でありかつ1～5個の炭素原子を有し、ここで該複素環-アルキル基が、置換されないか、又は該複素環成分において、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はそれらの組合せにより一回以上置換され、及び/又は該アルキル成分においてハロゲン、シアノ、又はメチル又はその組合せにより置換される複素環-アルキル基であり；

R^8 は、

Hであり、又は

1～4個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつハロゲン、シアノ、及び/又は C_{1-4} アルコキシにより1回以上置換されるアルキルであり、そして1以上の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基が、各場合において、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{C}(\text{C})-$ により置き換えられうるアルキルであり；

R^9 は、

各場合において1～4個の炭素原子を有するアルコキシ又はアルキルチオであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか、又はハロゲンにより一回以上置換されるアルコキシ又はアルキルチオであり；

R^{10} は、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換される $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキルであるか、或いは以下の

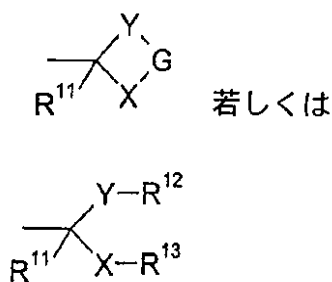
10

20

30

40

【化 2】



10

{ 式中、

R^{11} は、H 或いは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換されるアルキルであり；

R^{12} は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換されるアルキルであり；

R^{13} は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換されるアルキルであり；

X 及び Y は各々独立して O 又は S であり；そして

20

G は、2 ~ 7 個の炭素原子を有するアルキレンであって、置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換されるアルキレンである } で表される基である]

で表されるニトロキシド化合物或いは医薬として許容されるその塩であって、光学活性化合物が、分離されたエナンチオマーの一の形態又はそれらの混合体であり、ラセミ混合体を含みうる、前記化合物或いは医薬として許容されるその塩。

【請求項 2】

B が N - O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物が、式 I の化合物であり、そして R^1 がメチル又はジフルオロメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 4】

前記化合物が、式 I の化合物であり、そして R^2 がシクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が、式 I の化合物であり、そして R^2 がフェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル、クロロフェニル、フェネチル、フェンプロピル、フェンブチル、フェニルエチル、フェノキシエチル、フェノキシプロピル、フェノキシブチル、クロロフェニルエチル、メトキシフェニルエチル、クロロフェニルエチル、クロロフェノキシエチル、クロロフェニルプロピル、メトキシフェンプロピル、メトキシフェンブチル、クロロフェンブチル、ニトロフェンブチル、又はクロロフェニルアミノエチルである、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 6】

前記化合物が、式 I の化合物であり、そして R^2 がシクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、又はインダン - 2 - イルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物が、式 I の化合物であり、そして R^2 がメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、又はメトキシエチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が、式 I の化合物であり、そして R^2 がテトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピロリル、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリジルプロピル、ピペラジニルメチル

50

ル、ピペラジニルエチル、又はメチルピペラジニルエチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が、式 I の化合物であり、そして R^2 がシクロペンチル、テトラヒドロフランニル、 CHF_2 、メトキシエチル、シクロプロピルメチル、フェネチル、フェンプロピル、フェニルエテニル、フェノキシエチル、フェノキシブチル、フェニルアミノエチル、インダン-2-イル、ピリジルエチル、又はピリジルプロピルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^3 が、各場合において置換されないか又は一回以上置換されるフェニル、ナフチル、10
ビフェニル、フラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、キノリニル、又はイソキノリニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^3 が、OH、F、Cl、 CF_3 、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、CN、ビニル、 CH_2OH 、 $CONHOH$ 、 $CONH_2$ 、メチレンジオキシ、 $COOH$ 、又はそれらの組合せにより置換される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^3 が、各場合において置換されるか又は置換されないピリジル又はフェニルである、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^3 が、ハロゲン、 $COOH$ 、及び/又はCNにより置換されるフェニルである、請求項
1 に記載の化合物。 20

【請求項 14】

R^3 が、 R^4 -、 R^4 -O-、 R^4 -CO-、 R^4 -NH-CO-、 R^4 -SO₂-NH-、 R^4 -SO₂-NHCO-、 R^4 -SO₂-NH-アルキレン-O-、NH₂-アルキル-NH-CO-、 R^4 -アルキレン-NH-CO-、アルキル-CO-NH-アルキル-、メチル、エチル、Cl、F、CN、 OCH_3 、 CF_3 、アミノ、ニトロ、 CH_2OH 、又は $COOH$ により置換されるアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^3 が、 R^4 -SO₂-NH-により置換されるフェニルであり、かつ R^4 がメチル、エチル、
プロピル、又はフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。 30

【請求項 16】

R^3 が、 R^4 -SO₂-NH-アルキレン-O-により置換されるフェニルであり、 R^4 がメチル、エチル、プロピル、又はフェニルであり、そしてアルキレンが-CH₂-、-CH₂CH₂-、又は-CH₂CH₂CH₂-である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^3 が、 R^4 -L-により置換されるフェニルであり、 R^4 が、フェニル、テトラゾリル、
オキサジニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ピリジル、メチルピリジル、ピロリ
ニル、メチルピロリニル、ピペラジニル、又はメチルピペラジニルであり、かつ L が、単
結合、-O-、-CO-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-O-、-CH₂
CH₂-O-、-CH₂CH₂CH₂-O-、-CH₂-NH-CH₂CH₂-O-、-CO-NH-、-NH-
CO-、又は-CONHSO₂-である、請求項 1 に記載の化合物。 40

【請求項 18】

R^6 が、H 又は F である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

R^6 が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

前記化合物が式 II の化合物であり、そして R^7 が、2 ~ 4 個の炭素原子を有するアル
キルであって、場合によりハロゲンにより置換されるアルキルである、請求項 1 に記載の
化合物。

【請求項 2 1】

前記化合物が式 I I の化合物であり、そして R^7 がシクロペンチル又はシクロヘキシルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

前記化合物が式 I I の化合物であり、そして R^8 が H 又は C_2H_5 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

前記化合物が式 I I I の化合物であり、そして R^9 が CH_3 又は C_2H_5 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

前記化合物が式 I I I の化合物であり、そして R^{10} が $-CO-C_{1-4}-$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

前記化合物が式 I I I の化合物であり、そして R^{11} が $-CH_3$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

前記化合物が式 I I I の化合物であり、そして R^{12} 及び R^{13} が各々独立して $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_2$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

X 及び Y が各々 O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

前記化合物が式 I I I の化合物であり、そして G が $-CH_2CH_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^3 が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

D が N-O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

各アリール基は、独立してフェニル、ナフチル、又はビフェニル基であって、場合によりハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、又はフェノキシにより一回以上置換される基であり；

各ヘテロアリール基は、独立してフリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジチアリル、オキサチアリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、ジオキサゾリル、オキサチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、オキサジニル、イソキサジニル、オキサチアジニル、オキサジアジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、チオナフテニル、イソチオナフテニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、プリニル、ベンゾピラニル、キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、又はベンズオキサジニル基であって、場合によりハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、メチレン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノにより一箇所以上置換される基であり；そして

各複素環基は、独立して、ヘテロアリール基又はテトラヒドロフラニル、ピペリジニル、又はピロリジニル基であって、場合によりハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、メチレン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノにより一箇所以上置換される基である、請求項 1 に記

10

20

30

40

50

載の化合物。

【請求項 3 2】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり； R^2 が、各場合において置換されるか又は置換されないアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールアルキル、複素環-アルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、又は複素環であり；そして R^3 が各場合において置換されるか又は置換されないアリール又はヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり；そして R^2 がシクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジリエチル、又はテトラヒドロフラニルである、請求項 1 に記載の化合物 10

【請求項 3 4】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり； R^2 がシクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジリエチル、又はテトラヒドロフラニルであり；そして R^3 が、各場合において置換されるか又は置換されないアリール又はヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり； R^2 がシクロペンチルであり；そして R^3 が置換されるか又は置換されないアリール又はヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

R^1 がメチルであり； R^2 がシクロペンチルであり；そして R^3 が置換されるか又は置換されないフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。 20

【請求項 3 7】

R^1 がメチルであり； R^2 がシクロペンチルであり；そして R^3 がフェニル又は 1 ~ 3 個の置換基で置換されるフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

R^1 がメチルであり； R^2 がシクロペンチルであり；そして R^3 が、各場合において置換されるか又は置換されないフェニル、ナフチル、ピフェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ピラジニル、キノリニル、又はイソキノリニルである、請求項 1 に記載の化合物。 30

【請求項 3 9】

R^1 がメチル又は CHF_2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり、そして B が N-O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり、そして R^2 がシクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジリエチル、又はテトラヒドロフラニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり、B が N-O であり、そして R^2 がシクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジリエチル、又はテトラヒドロフラニルである、請求項 1 に記載の化合物。 40

【請求項 4 3】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり、そして R^3 が、各場合において置換されるか又は置換されない 3-ピリジル又はフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり、B が N-O であり、そして R^3 が、各場合において置換されるか又は置換されない 3-ピリジル又はフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり、 R^2 がシクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチ 50

ル、ピリジリエチル、又はテトラヒドロフラニルであり、そして R^3 が、各場合において置換されるか又は置換されない3-ピリジル又はフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項46】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり、BがN-Oであり、 R^2 がシクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジリエチル、又はテトラヒドロフラニルであり、そして R^3 が、各場合において置換されるか又は置換されない3-ピリジル又はフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項47】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり、そして R^3 が、3又は4位で置換されるフェニルである、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項48】

R^1 が、メチル又は CHF_2 であり、BがN-Oであり、そして R^3 が、3又は4位で置換されるフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項49】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり、 R^2 がシクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジリエチル、又はテトラヒドロフラニルであり、そして R^3 が、3又は4位で置換されるフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項50】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり、BがN-Oであり、 R^2 がシクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジリエチル、又はテトラヒドロフラニルであり、そして R^3 が3又は4位で置換されるフェニルである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項51】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり、そして R^3 が3-ピリジル、3-COOH-フェニル、3-Cl-フェニル、3-シアノ-フェニル、3-エチルスルホンアミド-フェニル、3-テトラゾール-5-イル-フェニル、3-ヒドロキシメチル-フェニル、4-ピリジル、4-COOH-フェニル、4-シアノ-フェニル、4-エチルスルホンアミド-フェニル、4-テトラゾール-5-イル-フェニル、又は4-ヒドロキシメチルフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項52】

R^1 が、メチル又は CHF_2 であり、BがN-Oであり、そして R^3 が3-ピリジル、3-COOH-フェニル、3-Cl-フェニル、3-シアノ-フェニル、3-エチルスルホンアミド-フェニル、3-テトラゾール-5-イル-フェニル、3-ヒドロキシメチル-フェニル、4-ピリジル、4-COOH-フェニル、4-シアノ-フェニル、4-エチルスルホンアミド-フェニル、4-テトラゾール-5-イル-フェニル、又は4-ヒドロキシメチル-フェニルである、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項53】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり、 R^2 がシクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジリエチル、又はテトラヒドロフラニルであり、そして R^3 が3-ピリジル、3-COOH-フェニル、3-Cl-フェニル、3-シアノ-フェニル、3-エチルスルホンアミド-フェニル、3-テトラゾール-5-イル-フェニル、3-ヒドロキシメチル-フェニル、4-ピリジル、4-COOH-フェニル、4-シアノ-フェニル、4-エチルスルホンアミド-フェニル、4-テトラゾール-5-イル-フェニル、又は4-ヒドロキシメチル-フェニルである、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項54】

R^1 がメチル又は CHF_2 であり、BがN-Oであり、 R^2 がシクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジリエチル、又はテトラヒドロフラニルであり、そして R^3 が3-ピリジル、3-COOH-フェニル、3-Cl-フェニル、3-シアノ-フェニル、3-エチルスルホンアミド-フェニル、3-テトラゾール-5-イル-フェニル、3-ヒドロキシメチル-フェニル、3-ニトロ-フェニル、4-ピリジル、4-COOH-フェニル、4-シアノ-フ

50

エニル、4-エチルスルホンアミド-フェニル、4-テトラゾール-5-イル-フェニル、又は4-ヒドロキシメチル-フェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項55】

R^3 がHであり、又は各場合において置換されるか又は置換されないアリール若しくはヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項56】

前記化合物が、式IIの化合物であり、 R^7 がシクロアルキルであり、そして R^8 がH又は C_2H_5 である、請求項1に記載の化合物。

【請求項57】

前記化合物が、式IIの化合物であり、 R^7 がシクロアルキルであり； R^8 がH又は C_2H_5 であり；そして R^3 がHであり、又は各場合において置換されるか又は置換されないアリール若しくはヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。 10

【請求項58】

前記化合物が、式IIの化合物であり、 R^7 がシクロペンチルであり； R^8 がH又は C_2H_5 であり；そして R^3 がHであり、又は各場合において置換されるか若しくは置換されないアリール若しくはヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項59】

前記化合物が、式IIの化合物であり、 R^7 がシクロペンチルであり； R^8 がH又は C_2H_5 であり；そして R^3 が置換されるか又は置換されないフェニルである、請求項1に記載の化合物。 20

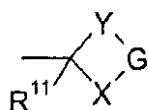
【請求項60】

R^3 がHであり、又は各場合において置換されるか又は置換されないアリール若しくはヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項61】

前記化合物が、式IIIの化合物であり、 R^9 が1～4個の炭素原子を有するアルコキシであり； R^{10} が $COCH_3$ 又は以下の

【化3】



30

{ 式中、

R^{11} が $-CH_3$ であり；

X及びYが両方ともO又はSであり；そして

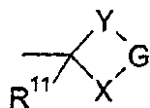
Gが $-CH_2CH_2-$ である }

で表される基である、請求項1に記載の化合物。 40

【請求項62】

前記化合物が、式IIIの化合物であり、 R^3 がHであり、又は各場合において置換されるか若しくは置換されないアリール若しくはヘテロアリールであり； R^9 が1～4個の炭素原子を有するアルコキシであり； R^{10} が $COCH_3$ 又は以下の

【化 4】



{ 式中、

R¹¹ が -CH₃ であり；

X 及び Y が両方とも O 又は S であり；そして

G が -CH₂CH₂- である }

で表される基である、請求項 1 に記載の化合物。

10

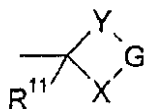
【請求項 6 3】

前記化合物が、式 I I I の化合物であり、そして R³ が置換されるか又は置換されないフェニルであり； R⁹ が 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシであり；

R¹⁰ が COCH₃ 又は以下の

【化 5】

20



{ 式中、

R¹¹ が -CH₃ であり；

X 及び Y が両方とも O 又は S であり；そして

G が -CH₂CH₂- である }

で表される基である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 6 4】

B が N-O であり；

R¹ がメチル又はジフルオロメチルであり；

R² がフェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル、クロロフェニル、フェネチル、フェンプロピル、フェンブチル、フェニルエチル、フェノキシエチル、フェノキシプロピル、フェノキシブチル、クロロフェニルエチル、メトキシフェニルエチル、クロロフェニルエチル、クロロフェノキシエチル、クロロフェニルプロピル、メトキシフェンプロピル、メトキシフェンブチル、クロロフェンブチル、ニトロフェンブチル、クロロフェニルアミノエチル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、インダン-2-イル-メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシエチル、テトラヒドロフラン、ピロリジニル、ピロリル、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリジルプロピル、ピペラジニルメチル、ピペラジニルエチル、メチルピペラジニルエチル、シクロペンチル、CH₂F、メトキシエチル、シクロプロピルメチル、又はフェニルアミノエチルであり；

40

R³ が、各場合において置換されないか又は置換されるフェニル又はピリジルであり；

R⁶ が、H 又は F であり；

R⁷ が、シクロペンチル、シクロヘキシル、又は 2 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであって、場合によりハロゲンにより置換されるアルキルであり、

R⁸ が、H 又は C₂H₅ であり；

50

R^9 が、 CH_3 又は C_2H_5 であり；
 R^{10} が、 $-CO-C_{1-4}$ -アルキルであり；
 R^{11} が、 $-CH_3$ であり；
 R^{12} 及び R^{13} が、各々独立して $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ であり；
 X 及び Y が、各々 O であり；そして
 G が $-CH_2CH_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 65】

A 、 B 、及び D の内の 1 が、 $N-O$ であり、そして残りが、 CH であり；
 R^1 が、

1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状であるか又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンより一回以上置換されているアルキルであり；

R^2 が、

1 ~ 12 を有するアルキルであって、分枝状であるか又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、オキソ、若しくはそれらの組合せにより一回以上置換され、そしてここで、場合により、1 以上の $-CH_2-CH_2-$ 基が、各場合において、 $-CH=CH-$ 又は $-C-C-$ により置換えられるアルキル、

3 ~ 10 個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、置換されないか又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルであり、

4 ~ 16 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであって、置換されないか、又は該シクロアルキル成分及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルアルキルであり、

6 ~ 14 個の炭素原子を有するアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるアリールであり、

アリールアルキルであって、該アリール成分が 6 ~ 14 個の炭素原子を有し、かつアルキル成分が、分枝状であるか又は非分枝状であり、1 ~ 5 個の炭素原子を有し、ここで該アリールアルキル・ラジカルが、置換されないか、又は該アリール成分においてハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換され、該アルキル成分において、1 以上の $-CH_2-CH_2-$ 基が、各々場合により $-CH=CH-$ 又は $-C-C-$ により置き換えられ、及び 1 以上の $-CH_2-$ 基が、各々場合により $-O-$ 又は $-NH-$ により置き換えられ、及び/又は該アルキル成分が、場合によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、又はそれらの組合せにより置換されるアリールアルキルであり、

5 ~ 14 個の炭素原子を有する部分的に不飽和な炭素環基であって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換される炭素環基であり、

飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、少なくとも 1 の環原子が N 、 O 、又は S 原子である 5 ~ 10 個の環原子を有する複素環基であって、置換されないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換される複素環基であり、又は

複素環-アルキル基であって、ここで該複素環基成分は飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、そして 5 ~ 10 個の環原子を有し、ここで少なくとも 1 の環原子は、 N 、 O 、又は S 原子であり、かつ該アルキル成分が、分枝状又は非分枝状であり、そして 1 ~ 5 個の炭素原子を有し、該複素環-アルキル基が、置換されないか、又は複素環成分において、ハロゲン、 OCF_3 、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、

10

20

30

40

50

トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換され、ここで、該アルキル成分において、1以上の $-CH_2CH_2-$ 基が、各々場合により、 $-CH=CH-$ 又は $-C \equiv C-$ により置き換えられ、及び1以上の $-CH_2-$ 基が、各々場合により、 $-O-$ 又は $-NH-$ により置き換えられ、及び/又は該アルキル成分が、場合によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、又はそれらの組合せにより置換される複素環-アルキル基であり；

R^3 が、

Hであり、

6 ~ 14 個の炭素原子を有するアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、 OCF_3 、アミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ・ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、2(-複素環)テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 R^4-L- 、又はそれらの組合せにより、一回以上置換されるアリールであり、或いは

少なくとも1の環原子がヘテロ原子である5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ・シジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 R^4-L- 、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるヘテロアリールであり、

R^4 が、

Hであり、

1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルであって、置換されないか、又はハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるアルキルであり、

アルキルアミノ又はジアルキルアミノであって、各アルキル成分が、独立して1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルアミノ又はジアルキルアミノであり、

部分的に不飽和の炭素環-アルキル基であって、該炭素環成分が、5 ~ 14 個の炭素原子を有し、かつ該アルキル成分が、1 ~ 5 個の炭素原子を有し、該炭素環-アルキル基は、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換される炭素環-アルキル基であり、

3 ~ 10 個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、置換されないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルであり、

4 ~ 16 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであって、置換されないか、又は該シクロアルキル成分において及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルアルキルであり、

6 ~ 14 個の炭素原子を有するアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、又はアルキルスルホニルにより一回以上置換されるアリールであり、

7 ~ 19 個の炭素原子を有するアリールアルキルであって、該アリール成分が6

～ 14 個の炭素原子を有し、かつ該アルキル成分が、分枝状であり又は非分枝状であり、
1 ～ 5 個の炭素原子を有し、該アリールアルキル・ラジカルは、置換されないか、又は該
アリール成分においてハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アル
キル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノにより一回以上置換
され、及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、シアノ、又はメチルにより置換さ
れるアリールアルキルであり、

飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、少なくとも 1 の環原子が、N、O、又は
S 原子である 5 ～ 10 個の環原子を有する複素環基であって、置換されないか、又はハ
ロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレン
ジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアル
キル、アミノアルコキシ・ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テ
トラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シア
ノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、
又はそれらの組合せにより、一回以上置換される複素環基であり、又は

10

複素環-アルキル基であって、該複素環成分が、飽和、部分的に飽和、又は不飽
和であり、そして少なくとも 1 の環原子が、N、O、又は S 原子である 5 ～ 10 個の環原
子を有し、かつ該アルキル成分が、分枝状であるか又は非分枝状であり、1 ～ 5 個の炭素
原子を有し、ここで、該複素環-アルキル基は、置換されないか、又は該複素環成分にお
いて、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニト
ロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はそれらの組合せにより一
回以上置換され、及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、シアノ、又はメチル又
はそれらの組合せにより置換される複素環-アルキル基であり；

20

L が、

単結合又は 1 ～ 8 個の炭素原子を有する二価脂肪族ラジカルであって、1 以上の
- CH_2 -基は、各々場合により -O-、-S-、- NR^5 -、- SO_2NH -、- NHSO_2 -、-CO-
、- NR^5CO -、- CONR^5 -、- NHCONH -、- OCONH -、- NHCOO -、- SCONH -
、- SCSNH -、又は - NHCSNH -により置き換えられるラジカルであり；

R^5 が、

H であり、

1 ～ 8 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、か
つ置換されないか、又はハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、又はそ
れらの組合せにより一回以上置換されるアルキルであり；

30

R^7 が、

H であり、

1 ～ 8 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、か
つ置換されないか又はハロゲンより、一回以上置換されるアルキルであり、

3 ～ 10 個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、置換されないか、又は
ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1 ～ 4 個炭素を有するアルキル、1 ～ 4 個の炭
素原子を有するアルコキシ、又はそれらの組合せにより、一回以上置換されるシクロアル
キルであり、又は

40

飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、少なくとも 1 の環原子が N、O、又は
S 原子である 5 ～ 10 個の環原子を有する複素環基であって、置換されないか又はハロゲ
ン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオ
キシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル
、アミノアルコキシ・ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラ
ゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、
アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、又は
それらの組合せにより一回以上置換される複素環基であり、

R^8 が、

H であり、又は

50

1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつハロゲン、シアノ、及び/又は C_{1-4} アルコキシにより 1 回以上置換されるアルキルであり、そして 1 以上の $-CH_2CH_2-$ 基が、各場合において、 $-CH=CH-$ 又は $-C-C-$ により置き換えられうるアルキルであり；

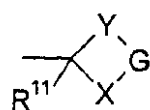
R^9 が、

各場合において 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ又はアルキルチオであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか、又はハロゲンにより一回以上置換されるアルコキシ又はアルキルチオであり；

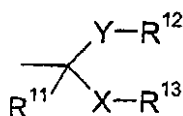
R^{10} が、 $-CO-C_{1-4}$ -アルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換される $-CO-C_{1-4}$ -アルキルであるか、或いは以下の

10

【化 6】



若しくは



20

{ 式中、

R^{11} が、H 或いは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換されるアルキルであり；

R^{12} が、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換されるアルキルであり；

R^{13} が、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換されるアルキルであり；

30

X 及び Y が、各々独立して O 又は S であり；そして

G が、2 ~ 7 個の炭素原子を有するアルキレンであって、置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換されるアルキレンである } で表される基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

前記化合物が、以下：

3'-クロロ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン、

3'-クロロ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン、

40

3'-シアノ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン、

4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン、

3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン、

4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン、

3'-シアノ-4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン、

50

3'-クロロ-4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン、

4'-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン、

N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、

N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸、

N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、

N-[4-メトキシ-3-((3-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル)]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、

N-3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、

N-[4-メトキシ-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、

N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸、

N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、

N-[3-(4-クロロフェニル)プロプ-1-イルオキシ-4-メトキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、

N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、

N-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、

N-[4-メトキシ-3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、

N-[4-メトキシ-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、

N-[3-(2-メトキシエトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、

3-シクロプロピルメチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン、

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン、

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン、

4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン、

3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン、

4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン、

3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン、

3-シクロプロピルメチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン、

ビス-3,4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン、

10

20

30

40

50

- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アミン、
- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アミン、
- N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アミン、
- N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフリルオキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アミン、
- 3-シクロペンチルオキシ-3'-エタンスルホニルアミノ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン、 10
- 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-3'-(1-プロパンスルホニルアミノ)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン、
- 3-シクロペンチルオキシ-4'-エタンスルホニルアミノ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン、
- 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-(1-プロパンスルホニルアミノ)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン、
- 3-シクロプロピルメトキシ-3'-エタンスルホニルアミノ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン、
- 4-ジフルオロメトキシ-3'-エタンスルホニルアミノ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-[(3R)-テトラヒドロフリルオキシ]ジフェニルアミン、 20
- 4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン、
- 4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-[(3R)-テトラヒドロフリルオキシ]ジフェニルアミン、
- 3'-クロロ-4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン、
- 3'-クロロ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-[(3R)-テトラヒドロフリルオキシ]ジフェニルアミン、
- 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-[2-(5-オキソピロリジニル)メトキシ]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン、 30
- 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-アミノカルボニルフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン、
- 3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシ-4-クロロフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン、
- 3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(4-(1-ピロール-1-イル)フェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン、
- 4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-カルボキシ-4-クロロフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン、
- 4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(1-オキシ-4-ピリジルメチル)アニリン、 40
- 4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-ピリジル)-N-(1-オキシ-4-ピリジルメチル)アニリン、
- 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン、
- 2-アセチル-7-メトキシ-4-(N-(4-シアノフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル))アミノベンゾフラン、
- 2-アセチル-7-メトキシ-4-(N-フェニル-N-(1-オキシ-4-ピリジルメチル))アミノベンゾフラン、
- 2-アセチル-7-メトキシ-4-(N-(3-カルボキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル))アミノベンゾフラン、 50

- 1 -シクロペンチル-3 -エチル-6 -(N -(3 -カルボキシフェニル)-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル))アミノインダゾール、
- 2 -アセチル-7 -メトキシ-4 -(N -(4 -アセチルフェニル)-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル))アミノベンゾフラン、
- N -[4 -メトキシ-3 -((3 R)-3 -テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-4 -メチルスルホニルアミノカルボニル-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)アニリン、
- 4 -(4 -フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニル-N -[4 -メトキシ-3 -((3 R)-3 -テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)アニリン、
- 3 -クロロ-N -[4 -メトキシ-3 -((3 R)-3 -テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)アニリン、 10
- 3 -アミノ-N -(5 -フルオロ-1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)-N -(4 -メトキシ-3 -((3 R)-3 -テトラヒドロフラニル)オキシフェニル)安息香酸、
- 3 -アミノ-N -(3 -シクロペンチルオキシ-4 -メトキシフェニル)-N -(1 -オキシ-2 -ピリジルメチル)安息香酸、
- 3 -アミノ-N -[4 -メトキシ-3 -((3 R)-3 -テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)-5 -トリフルオロメチル安息香酸、
- 4 -エチルスルホニルアミノカルボニル-N -[4 -メトキシ-3 -((3 R)-3 -テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)アニリン、
- 4 -(2 -フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニル-N -[4 -メトキシ-3 -((3 R)-3 -テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)アニリン 20
- 4 -(3 -クロロフェニル)スルホニルアミノカルボニル-N -[4 -メトキシ-3 -((3 R)-3 -テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)アニリン、
- 3 -アミノ-N -[4 -メトキシ-3 -((3 R)-3 -テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)-6 -トリフルオロメチル安息香酸、
- 4 -アミノ-N -[4 -ジフルオロメトキシ-3 -((3 R)-3 -テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)安息香酸、
- N -[4 -ジフルオロメトキシ-3 -((3 R)-3 -テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-4 -メチルスルホニルアミノカルボニル-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)アニリン、 30
- N -[4 -メトキシ-3 -((3 R)-3 -テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)-4 -フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
- 3 -アミノ-N -(3 -シクロペンチルオキシ-4 -メトキシフェニル)-N -(5 -フルオロ-1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)安息香酸、
- 4 -アミノ-N -(3 -シクロペンチルオキシ-4 -メトキシフェニル)-N -(5 -フルオロ-1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)安息香酸、
- 3 -アミノ-N -[4 -ジフルオロメトキシ-3 -((3 R)-3 -テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)安息香酸、
- 3 -アミノ-N -(3 -シクロブチルオキシ-4 -メトキシフェニル)-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)安息香酸、 40
- 3 -アミノ-N -(3 -シクロペンチルオキシ-4 -メトキシフェニル)-5 -フルオロ-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)安息香酸、
- 3 -アミノ-N -[3 ,4 -ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5 -フルオロ-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)安息香酸、
- 4 -アミノ-N -(3 -シクロブチルオキシ-4 -メトキシフェニル)-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)安息香酸、
- 4 -アミノ-N -(3 -エトキシ-4 -メトキシフェニル)-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)安息香酸、
- 4 -アミノ-N -(3 -イソプロポキシ-4 -メトキシフェニル)-N -(1 -オキシ-3 -ピリジルメチル)安息香酸、 50

N-[4-ジフルオロメトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニル-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン、

4-アミノ-N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸、

N-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニル-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン、

4-(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニル-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン、

4-(4,3-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニル-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン、

N-[4-ジフルオロメトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-4-エチルスルホニルアミノカルボニル-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン、

3-アミノ-N-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸、

3-アミノ-N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸、

3-アミノ-N-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸、

4-(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニル-N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン、

3-アミノ-N-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸、

3-アミノ-N-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸、

4-アミノ-N-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸、

3-アミノ-N-(4-ジフルオロメトキシ-3-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸、

4-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシピリジン-3-イルメチル)ピリジン、

N-[ビス-3,4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-[2-(2-テトラヒドロピラニル)-2H-テトラゾール-5-イル]アニリン、

N-[ビス-3,4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)アニリン；並びに

医薬として許容されるそれらの塩

から選ばれ、ここで光学活性化合物は、その分離されたエナンチオマーの形態であるか、又はその混合体の形態であり、ラセミ体を含みうる、請求項1に記載の化合物。

【請求項67】

前記化合物が、以下：

4-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシピリジン-3-イルメチル)ピリジン、

N-[ビス-3,4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-[2-(2-テトラヒドロピラニル)-2H-テトラゾール-5-イル]アニリン、

3-クロロ-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン、

4-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸、

10

20

30

40

50

3 -アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸、

3 -アミノ-N-[ビス-3,4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸、

N-[ビス-3,4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)アニリン；並びに

医薬として許容されるそれらの塩

から選られ、ここで光学活性化合物は、その分離されたエナンチオマーの形態であるか、又はその混合体の形態であり、ラセミ体を含みうる、請求項1に記載の化合物。

【請求項68】

10

請求項1に記載の化合物及び医薬として許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項69】

請求項1に記載の化合物が、0.1～50mgの単位投与量で提供される、請求項68に記載の組成物。

【請求項70】

患者においてPDE4酵素阻害をもたらし、認知を亢進し、及び/又は精神病を治療する方法であって、該患者に、有効量の請求項1に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項71】

前記化合物が、0.01～100mg/kg体重/日の量で投与される、請求項70に記載の方法。

20

【請求項72】

前記患者がヒトである、請求項70に記載の化合物。

【請求項73】

前記患者が、認知障害又は認知低下を患う、請求項70に記載の方法。

【請求項74】

前記患者が、記憶障害を患う、請求項70に記載の方法。

【請求項75】

前記患者が、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症、統合失調症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、うつ病、加齢、頭部外傷、脳卒中、脊椎損傷、CNS低酸素状態、大脳性老衰、糖尿病性認知障害、幼少期に麻酔薬に晒されることに起因する記憶障害、多発脳梗塞性痴呆、HIV、循環器疾患、又は老年性認知低下に起因する記憶障害を患う、請求項74に記載の方法。

30

【請求項76】

前記患者が、痴呆に起因する記憶障害を患う、請求項74に記載の方法。

【請求項77】

前記患者が、精神病を患う、請求項70に記載の方法。

【請求項78】

前記精神病が、統合失調症、双極性うつ病又は躁鬱病、大うつ病、薬剤中毒、又はモルヒネ依存症である、請求項77に記載の方法。

40

【請求項79】

cAMPレベルの低下を含む疾患を有する患者の治療方法であって、該患者に有効量の請求項1に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項80】

前記患者がPDE4酵素阻害をもたらすために治療される、請求項70に記載の方法。

【請求項81】

アレルギー性又は炎症性疾患を患う患者の治療方法であって、該患者に有効量の請求項1に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項82】

50

疾患又は損傷に起因する神経変性を患う患者の治療方法であって、該患者に有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 8 3】

前記疾患又は損傷が脳卒中、脊椎損傷、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、又は多系統萎縮症 (M S A) である、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記患者が、アルツハイマー病、統合失調症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、うつ病、加齢、頭部外傷、脳卒中、C N S 低酸素状態、大脳性老衰、多発脳梗塞性痴呆、急性神経性疾患、H I V、又は循環器疾患に起因する記憶障害を患う、請求項 7 4 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、一般的にホスホジエステラーゼ 4 (P D E 4) 酵素の阻害の技術分野に関する。より特異的に、本発明は、新規の化合物、例えば N 置換ジアリールアミンのピリジン N -オキシド・アナログによる選択的 P D E 4 阻害、そうした化合物の製造方法、そうした化合物を含む組成物、及びそれらの使用方法に関する。

【0002】

本出願は、2002 年 11 月 19 日に出願された米国仮特許出願第 60/427,221 号の優先権の利益を主張する。該文献の開示全体は本明細書中に援用される。

20

【背景技術】

【0003】

発明の背景

環状ヌクレオチド特異的ホスホジエステラーゼ (P D E s) は、様々な環状ヌクレオシド-リン酸 (c A M P 及び c G M P を含む) の加水分解を触媒する酵素のファミリーを形成する。これらの環状ヌクレオチドは、細胞内で二次メッセンジャーとして作用し、及びメッセンジャーとして、様々なホルモン及び神経伝達物質と結合した細胞表面受容体からの刺激を運搬する。P D E s は、そうした環状モノヌクレオチドを分解することにより、細胞内の環状ヌクレオチドのレベルを制御し、かつ環状ヌクレオチド恒常性を維持するように作用して、そのメッセンジャーの役割を終結させる。

30

【0004】

P D E 酵素は、c A M P 又は c G M P の加水分解に対する特異性、カルシウム、カルモジュリン、又は c G M P による制御の選択性、並びに様々な化合物による選択的阻害に従って 11 のファミリーに分けることができる。例えば、P D E 1 は、 Ca^{2+} / カルモジュリンにより刺激される。P D E 2 は、c G M P - 依存性であり、そして心臓と副腎で見つかっている。P D E 3 は、c G M P - 依存性であり、この酵素の阻害により、正の変力活性が作り出される。P D E 4 は、c A M P 特異的であり、そしてその阻害により、気道弛緩、抗炎症性、及び抗鬱活性がもたらされる。P D E 5 は、血管平滑筋における c G M P 含量を制御する点で重要であるようだ。そのため、P D E 5 阻害剤は、心血管作動活性を有しうる。P D E s が相異なる生物化学性質を有するので、P D E s は多様で異なる形態の制御を受けているようである。

40

【0005】

P D E 4 は、c A M P に対する低いミカエリス定数を含む多様な動力学特性及び特定の薬剤に対する特異性により区別される。P D E 4 酵素ファミリーは、4 つの遺伝子からなり、P D E 4 A、P D E 4 B、P D E 4 C、及び P D E 4 D と名付けられる P D E 4 酵素の 4 個のアイソフォームを生成する [Wang et al., Expression, Purification, and Characterization of human cAMP-Specific Phosphodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, and D, Biochem. Biophys. Res. Comm., 234, 320-324 (1997)]。さらに、各 P D E 4 アイソフォームの多様なスプライス・バリエーションが同定された。

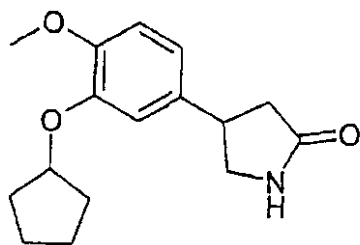
50

【 0 0 0 6 】

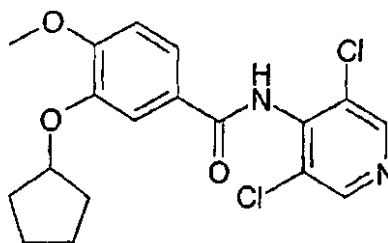
P D E 4 アイソザイムは、細胞の細胞質に局在し、そして周知の膜構造のいずれにも結合しない。P D E 4 アイソザイムは、c A M P をアデノシン 5' - リン酸 (A M P) へと触媒することにより、c A M P を特異的に不活性化する。c A M P 活性の制御は、多くの生物学的プロセス、例えば、炎症及び記憶などにおいて重要である。P D E 4 アイソザイムの阻害剤、例えばロリプラム、ピクラミラスト (piclamilast)、C D P - 8 4 0、及び、アリフロは、強力な抗炎症剤であり、そしてそれゆえ炎症が問題である場合、例えば喘息又は関節炎などの場合、疾患を治療するのに有用である。さらに、ロリプラムは、学習パラダイムでラット及びマウスの認知能力を向上させる。

【 化 1 】

10



ロリプラム



ピクラミラスト

20

【 0 0 0 7 】

ロリプラムなどの化合物に加えて、ペントキシフリリン、デンプフィリン (denbufylline)、及びテオフィリンなどのキサンチン誘導体は、P D E 4 を阻害し、そして最近、その認知向上効果についてかなりの注目を浴びている。c A M P 及び c G M P は、多くの異なるホルモン及び神経伝達物質に対する細胞応答を仲介する二次メッセンジャーである。そうして、治療上有意な効果は、P D E の阻害と、それにより起こる神経系及び体内のいたるところに存在する重要な細胞における細胞内 c A M P 又は c G M P の増加からもたらされる。

30

【 0 0 0 8 】

以前に抗うつ剤として開発されたロリプラムは、選択的に P D E 4 酵素を阻害し、そして P D E 酵素のサブタイプを分類する標準試薬となってきた。P D E 4 の分野における初期の研究は、うつ病及び炎症に焦点をあて、そして続いて痴呆などの適応症を含むように拡張された。(一般的な総説として "The PDEIV Family Of Calcium-Phosphodiesterases Enzymes," John A. Lowe, III, et al., Drugs of the Future 1992, 17(9):799-807 を参照のこと)。ロリプラム及び別の第一世代 P D E 4 阻害剤のさらなる臨床開発は、これらの化合物の副作用プロファイルのため終結された。霊長類における主要な副作用は嘔吐であり、一方げっ歯類における主要な副作用は、精巣脱顆粒、血管平滑筋の衰弱、向精神性効果、胃酸過多、胃糜烂である。

40

【 発明の開示 】

【 0 0 0 9 】

発明の要約

本発明は、新規の化合物、例えば、N 置換ジアリールアミン化合物のピリジン N - オキシド・アナログに関し、該化合物は、P D E 4 酵素を阻害し、かつ改良された副作用プロファイルを有し、例えば (以前に議論された先行技術の化合物と比較して) 比較的催吐性がない。好ましくは、これらの化合物は、P D E 4 酵素を選択的に阻害する。本発明の化合

50

物は、同時に、細胞、特に神経系の細胞への移行を亢進する。

【0010】

さらに、本発明は、そうした活性及び選択性を有する化合物の合成方法、並びに PDE 阻害、特に PDE 4 阻害を必要とする患者、例えばヒトを含む哺乳動物の治療方法(並びに治療に対応する医薬組成物)を提供する。ここで該患者の疾患状態は、増大した細胞内 PDE 4 レベルを含むか又は低減した cAMP レベルを含み、例えば神経学的症候群、特に記憶障害に付随する疾患状態、より特異的に長期間記憶障害を含む。ここでそうした記憶障害は、PDE 4 酵素による細胞内 cAMP レベルの異化反応の一部が原因であるか又は、ここでそうした記憶障害は効果的に PDE 4 酵素活性を阻害することにより改善される。

10

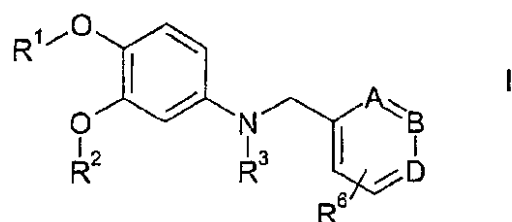
【0011】

好ましい態様では、本発明の化合物は、嘔吐を引き起こさない投与量で PDE 4 酵素を阻害することによりそうした疾患を改善する。

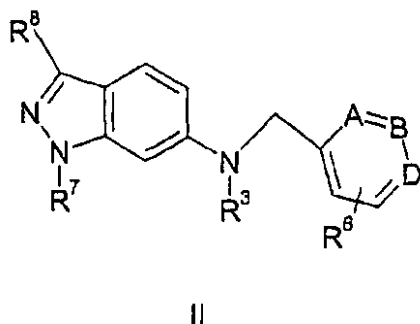
【0012】

本発明は以下の式 I ~ III :

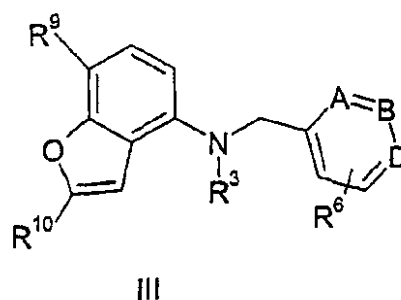
【化 2】



20



II



III

30

[式中、

A、B、及び D の内の 1 は、N-O であり、そして残りは、CR⁶ であり(好ましくは、B が N-O である)；

40

R¹ は、

1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状であるか又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンより一回以上置換されているアルキルであり(例えば、CH₃、CHF₂、CF₃ など)；

【0013】

R² は、

1 ~ 12、好ましくは 1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状であるか又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄ アルコキシ、オキソ、若しくはそれらの組合せにより一回以上置換され、そしてここで、場合により、1 以上の -CH₂-CH₂-基が、各場合において、-CH=CH-又は-C

50

C-により置換えられるアルキル(例えば、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、メトキシエチルなど)、

3 ~ 10、好ましくは、3 ~ 8個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、置換されないか又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルコキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルであり(例えばシクロペンチル)、

4 ~ 16、好ましくは4 ~ 12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであって、置換されないか、又は該シクロアルキル成分及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルアルキルであり(例えば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど)、

10

6 ~ 14個の炭素原子を有するアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるアリールであり(例えば、メチルフェニル、メトキシフェニル、クロロフェニルなど)、

アリールアルキルであって、該アリール成分が6 ~ 14個の炭素原子を有し、かつ該アルキル成分が、分枝状であるか又は非分枝状であり、1 ~ 5個の炭素原子を有し、そしてここで該アリールアルキル・ラジカルが、置換されないか、又は該アリール成分においてハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換され、該アルキル成分において、1以上の $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基が、各々場合により $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{C}=\text{C}-$ により置き換えられ、及び/又は1以上の $-\text{CH}_2-$ 基が、各々場合により $-\text{O}-$ 又は $-\text{NH}-$ により置き換えられ、及び/又は該アルキル成分が、場合によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、又はそれらの組合せにより置換されるアリールアルキルであり(例えば、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、メトキシフェニルエチル、メトキシフェニルプロピル、クロロフェニルエチル、クロロフェニルプロピル、フェニルエテニル、フェノキシエチル、フェノキシブチル、クロロフェノキシエチル、クロロフェニルアミノエチルなど)、

20

5 ~ 14個の炭素原子を有する部分的に不飽和な炭素環基であって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換される炭素環基であり(例えば、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、インダニル、テトラヒドロナフテニルなど)、

30

飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、5 ~ 10個の環原子を有する複素環基であって、ここで少なくとも1の環原子はN、O、又はS原子であり、該複素環が、置換されないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換される複素環基であり(例えば、3-チエニル、3-テトラヒドロフラニル、3-ピロリルなど)、又は

複素環-アルキル基であって、ここで該複素環基成分は飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、そして5 ~ 10個の環原子を有し、ここで少なくとも1の環原子は、N、O、又はS原子であり、かつアルキル成分が、分枝状又は非分枝状であり、そして1 ~ 5個の炭素原子を有し、該複素環-アルキル基が、置換されないか、又は複素環成分において、ハロゲン、 OCF_3 、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換され、ここで、該アルキル成分において、1以上の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基が、各々場合により、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{C}=\text{C}-$ により置き換えられ、及び/又は1以上の $-\text{CH}_2-$ 基が、各々場合により、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{NH}-$ により置き換えられ、及び/又は該アルキル成分が、場合によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、又はそれらの組合せにより置換される複素環-アルキル基であり(例えば、ピリジリエチル、ピリジルプロピル、メチルピペラジニリエチル);

40

【0014】

R^3 は、

50

Hであり、

3 ~ 10、好ましくは3 ~ 8個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、置換されないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルコキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルであり(例えば、シクロペンチル)、

6 ~ 14個の炭素原子を有するアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、 OCF_3 、アミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ・ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、ピロリル、テトラゾール-5-イル、2(-複素環)テトラゾール-5-イル(例えば、2-(2-テトラヒドロピラニル)テトラゾール-5-イル)、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、エトキシカルボニル)、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ(例えば、tert-ブチルジメチルシリルオキシ)、 $\text{R}^4\text{-L-}$ 、又はそれらの組合せにより、一回以上置換されるアリールであり(例えば、置換又は非置換フェニル、ナフチル、及びピフェニル、例えば、フェニル、メチルフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、ビニルフェニル、シアノフェニル、メチレンジオキシフェニル、エチルフェニル、ジクロロフェニル、カルボキシフェニル、エトキシカルボニルフェニル、ジメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、ニトロフェニル、アミノフェニルなど)、

少なくとも1の環原子がヘテロ原子(好ましくはN、S、又はO)である5 ~ 10個の環原子を有するヘテロアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ・シジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、エトキシカルボニル)、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ(例えば、tert-ブチルジメチルシリルオキシ)、 $\text{R}^4\text{-L-}$ 、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるヘテロアリールであり(例えば、ピリジル、チエニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリミジニル、イミダゾリル、チアゾリルなど)、又は

飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、少なくとも1の環原子がN、O、又はS原子である5 ~ 10個の環原子を有する複素環基であって、置換されないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、又はそれらの組合せにより、一回以上置換される複素環基であり(例えば、3-チエニル、3-テトラヒドロフラニル、3-ピロリルなど)；

【0015】

R^4 は、

Hであり、

1 ~ 8、好ましくは1 ~ 4個の炭素原子を有するアルキルであって、置換されないか、又はハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるアルキルであり(例えば、メチル、エチル、プロピルなど)、

アルキルアミノ又はジアルキルアミノであって、各アルキル成分が、独立して1 ~ 8、好ましくは1 ~ 4個の炭素原子を有するアルキルアミノ又はジアルキルアミノであり(例えば、ジメチルアミノなど)、

部分的に不飽和の炭素環-アルキル基であって、該炭素環成分が、5 ~ 14個の炭素原子を有し、かつ該アルキル成分が、1 ~ 5個の炭素原子を有し、該炭素環-アルキル基は、置換されないか、又は好ましくは炭素環成分において、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換される炭素

10

20

30

40

50

環-アルキル基であり(例えばシクロヘキセニルメチルなど)、

3 ~ 10、好ましくは3 ~ 8個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、置換されないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルキル、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルであり(例えば、シクロペンチル)、

4 ~ 16、好ましくは4 ~ 12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであって、置換されないか、又は該シクロアルキル成分において及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるシクロアルキルアルキルであり(例えば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど)、

6 ~ 14個の炭素原子を有するアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、エトキシカルボニル)、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、シクロアルキル、アリール(例えば、フェニル、ナフチル、及びピフェニル)、ヘテロアリール、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるアリールであり(例えば、置換又は非置換フェニル及びナフチル、メチルフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、ビニルフェニル、シアノフェニル、メチレンジオキソフェニル、エチルフェニル、ジクロロフェニル、カルボキシフェニル、エトキシカルボニルフェニル、ジメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、ニトロフェニル、アミノフェニルなど)、

7 ~ 19個の炭素原子を有するアリールアルキルであって、該アリール成分が6 ~ 14個の炭素原子を有し、かつ該アルキル成分が、分枝状であり又は非分枝状であり、1 ~ 5個の炭素原子を有し、ここで該アリールアルキル・ラジカルは、置換されないか、又は該アリール成分においてハロゲン、トリフルオロメチル、CF₃O、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はそれらの組合せにより一回以上置換され、及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、シアノ、メチル、又はそれらの組合せにより置換され、ここで該アルキル成分において1以上の-CH₂CH₂-基は、各々場合により-CH=CH-又は-C≡C-に置き換えられ、及び/又は1以上の-CH₂-基は、各々場合により-O-又は-NH-により置き換えられるアリールアルキルであり(例えば、ベンジル、フェネチル、フェンプロピル、メチルベンジル、メトキシベンジル、トリフルオロメチル、ベンジル、メチレンジオキソベンジルなど)、

飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、少なくとも1の環原子が、N、O、又はS原子である5 ~ 10個の環原子を有する複素環基であって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ・ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、エトキシカルボニル)、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、又はそれらの組合せにより、一回以上置換される複素環基であり(例えば、ピリジル、チエニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリミジニル、イミダゾリル、チアゾリルなど)、又は

複素環-アルキル基であって、該複素環成分が、飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、そして少なくとも1の環原子が、N、O、又はS原子である5 ~ 10個の環原子を有し、かつ該アルキル成分が、分枝状であるか又は非分枝状であり、1 ~ 5個の炭素原子を有し、ここで、該複素環-アルキル基は、置換されないか、又は該複素環成分において、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、CF₃O、ニト

10

20

30

40

50

ロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はそれらの組合せにより一回以上置換され、及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、シアノ、又はメチル又はそれらの組合せにより置換される複素環-アルキル基であり(例えば、ピリジルメチル、ピリジルプロピル、メチルピリジルメチルなど)；

【0016】

L は、

単結合又は1～8個の炭素原子を有する二価脂肪族ラジカルであって、1以上の-CH₂-基は、各々場合により-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁵-、-SO₂NH-、-NH-SO₂-、-SO₂NR⁵-、-NR⁵SO₂-、-CO-、-NR⁵CO-、-CONR⁵-、-NHCONH-、-OCONH-、-NHCOO-、-SCONH-、-SCSNH-、又は-NHCSNH-により置き換えられるラジカルであり(例えば、-O-、CH₂-、-CO-、-CO-O-、-O-CO-、-CO-NH-、-NH-CO-、-CH₂CH₂CH₂-NH-CO-、-CH₂-CH₂-O-、-SO₂-NH-CH₂CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-、-CH₂-NH-CO-、-CO-NH-CH₂-、-SO₂-NH-、-CH₂-NH-SO₂-、-CH₂CH₂CH₂-SO₂-NH-、-CO-NH-SO₂-、-SO₂-、-SO₂NHCO-など)；

10

【0017】

R⁵ は、

Hであり、

1～8、好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか、又はハロゲン、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるアルキルであり(例えば、メチル、エチル、プロピルなど)；

20

6～14個の炭素原子を有するアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ・ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、エトキシカルボニル)、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルにより一回以上置換されるアリールであり(例えば、置換又は非置換フェニル及びナフチル、メチルフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、ビニルフェニル、シアノフェニル、メチレンジオキシフェニル、エチルフェニル、ジクロロフェニル、カルボキシフェニル、エトキシカルボニルフェニル、ジメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、ニトロフェニル、アミノフェニルなど)、或いは

30

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであって、該アリール成分が、6～14個の炭素原子を有し、かつ該アルキル成分が、分枝状又は非分枝状であり、1～5個の炭素原子を有し、ここで該アリールアルキルラジカルは、置換されないか、又は該アリール成分において、ハロゲン、トリフルオロメチル、CF₃O、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はそれらの組合せにより、一回以上置換され、及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、シアノ、メチル、又はそれらの組合せにより置換され、ここで該アルキル成分において、1以上の-CH₂CH₂-基は、各々場合により-CH=CH-又は-C≡C-により置き換えられ、及び/又は1以上の-CH₂-基は、各々場合により-O-又は-NH-により置き換えられるアリールアルキルであり(例えば、ベンジル、フェネチル、フェンプロピル、メチルベンジル、メトキシベンジル、トリフルオロメチル、ベンジル、メチレンジオキシベンジルなど)；

40

【0018】

R⁶ は、H、ハロゲン、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、CN、又はヒドロキシルであり；

【0019】

R⁷ は、

50

Hであり、

1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₄-アルコキシ、又はそれらの組合せにより、一回以上置換されるアルキルであり、

3 ~ 10、好ましくは3 ~ 8 個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、置換されないか、又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1 ~ 4 個炭素を有するアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、又はそれらの組合せにより、一回以上置換されるシクロアルキルであり(例えば、シクロペンチル)、

4 ~ 16、好ましくは4 ~ 12 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであって、置換されないか、又は該シクロアルキル成分において及び/又は該アルキル成分において、ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、又はそれらの組合せにより、一回以上置換されるシクロアルキルアルキルであり(例えば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど)、

6 ~ 14 個の炭素原子を有するアリールであって、置換されないか、又はハロゲン、CF₃、OCF₃、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、又はそれらの組合せにより一回以上置換されるアリールであり(例えば、メチルフェニル、メトキシフェニル、クロロフェニルなど)、

アリールアルキルであって、該アリール成分が6 ~ 14 個の炭素原子を有し、かつ該アルキル成分が、分枝状又は非分枝状であり、1 ~ 5 個の炭素原子を有し、ここで該アリールアルキル・ラジカルが、置換されないか、又は該アリール成分においてハロゲン、CF₃、OCF₃、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、またはそれらの組合せにより、一回以上置換され、そして該アルキル成分において、1 以上の-CH₂-CH₂-基が、各々場合により、-CH=CH-又は-C=C-により置き換えられ、及び/又は1 以上の-CH₂-基が、各々場合により-O-又は-NH-により置き換えられ、及び/又は該アルキル成分が、場合によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、又はその組合せにより置換されるアリールアルキルであり(例えば、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、メトキシフェニルエチル、メトキシフェニルプロピル、クロロフェニルエチル、クロロフェニルプロピル、フェニルエチニル、フェノキシエチル、フェノキシブチル、クロロフェノキシエチル、クロロフェニルアミノエチルなど)、

飽和、部分的に飽和、又は不飽和であり、少なくとも1の環原子がN、O、又はS原子である5 ~ 10 個の環原子を有する複素環基であって、置換されないか又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ・ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、エトキシカルボニル)、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、又はそれらの組合せにより一回以上置換される複素環基であり(例えば、テトラヒドロフラニル、ピリジル、チエニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリミジニル、イミダゾリル、チアゾリルなど)、又は

複素環-アルキル基であって、該複素環成分が、飽和、部分的に飽和、不飽和であり、かつ少なくとも1の環原子は、N、O、又はS原子である5 ~ 10 個の環原子を有し、そしてアルキル成分が、分枝状又は非分枝状でありかつ1 ~ 5 個の炭素原子を有し、ここで該複素環-アルキル基が、置換されないか、又は該複素環成分において、ハロゲン、OCF₃、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、又はそれらの組合せにより一回以上置換され、アルキル成分において、1 以上の-CH₂-CH₂-基は、各々場合により-CH=CH-又は-C=C-により置き換えられ、及び/又は1 以上の-CH₂-基は、各々場合により-O-又は-NH-により置き換えられ、及び/又は該アルキル成分は、場合によりハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シア

10

20

30

40

50

ノ、又はそれらの組合せにより置換される複素環-アルキル基であり(例えば、ピリジルエチル、ピリジルプロピル、メチルピペラジニルエチルなど)；

【0020】

R^8 は、

Hであり、又は

1～4個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつハロゲン、シアノ、及び/又は C_{1-4} アルコキシにより1回以上置換されるアルキルであり(例えば、 CH_3 、 C_2H_5 、 CHF_2 、 CF_3 など)、そして1以上の $-CH_2CH_2-$ 基が、各場合において、 $-CH=CH-$ 又は $-C=C-$ により置き換えられうるアルキルであり；

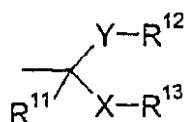
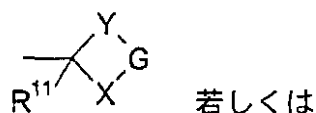
R^9 は、

各場合において1～4個の炭素原子を有するアルコキシ又はアルキルチオであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか、又はハロゲンにより一回以上置換されるアルコキシ又はアルキルチオであり(例えば、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 など)；

【0021】

R^{10} は、 $-CO-C_{1-4}$ -アルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換される $-CO-C_{1-4}$ -アルキルであるか(例えば CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 など)、或いは以下の

【化3】



{ 式中、

R^{11} は、H或いは1～4個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換されるアルキルであり(例えば CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 など)；

R^{12} は、1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換されるアルキルであり(例えば CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 など)；

R^{13} は、1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、分枝状又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換されるアルキルであり(例えば CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 など)；

X及びYは各々独立してO又はSであり；そして

Gは、2～7個の炭素原子を有するアルキレンであって、置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換されるアルキレンである}で表される基である]

で表されるニトロキシド化合物、並びに医薬として許容されるそれらの塩を含み、ここで光学活性化合物は、分離されたエナンチオマーの一の形態、又はそれらの混合体の形態であり、ラセミ混合体を含む。

【0022】

ピリジル環のN原子が、ニトロキシドの形態ではない関連する化合物は、2002年1月22日に出願された関連出願第10/051,309号、2002年7月19日に出願された第60/396,726号、及び2003年7月18日に出願された第10/622,117号において開示される。こ

10

20

30

40

50

これらの文献の開示の全ては、本明細書中に援用される。

【0023】

本発明の化合物は、動物、例えば哺乳動物、特にヒトにおいて、PDE4の活性を抑制又は調節する点で有効である。これらの化合物は、特にそうした活性が、長期記憶を含む認知に影響する場合、神経学的活性を示す。これらの化合物は、低減したcAMPレベルに関わる疾患を治療する点で有効であるだろう。該疾患は、非限定的に炎症性疾患を含む。これらの化合物は、抗うつ薬としても機能するか、又は認知及び統合失調症の陰性症状を治療する点で有用でありうる。

【0024】

PDE阻害活性、並びにPDE4阻害活性の選択性及びPDE4アイソザイムの阻害選択性を測定する方法は、当該技術分野に周知である。US6,136,821号を参照のこと。該開示は本明細書中に援用される。

【0025】

本発明のさらなる態様に従って、本明細書中に記載されるPDE4阻害剤(例えば、式I~IIIのPDE4阻害剤)の産生のための中間体として有用な、及び/又はこの適用におけるPDE4阻害剤の放射性標識されたアナログの合成に有用である化合物が提供される。

【0026】

こうして、式Iの化合物に対応する中間体化合物が提供され、ここで R^2 及び R^3 は、式Iについて前部に定義されたとおりであるが、 R^1 は、H、tert-ブチルジメチルシリル-、又は適切なフェノール性の保護基である。適切なフェノール性保護基は、例えば、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999, pp. 246-293に記載される。これらの中間体はまた、例えば R^1 が $^3H_3C-$ 、 $^{14}CH_3-$ 、又は $^{11}CH_3-$ である放射性標識された化合物の合成であって、例えば保護基を取り除き、そして得られた R^1 がHである化合物を適切な放射性標識試薬と反応することによる合成に有用である。このように放射性標識された化合物は、PETイメージング研究において、動物における化合物の組織分配を測定するため、及びin vivo、ex vivo、及びin vitro結合試験のために有用である。

【0027】

式I[式中、 R^1 及び R^3 は、式Iについて前部に定義された通りであるが、 R^2 は、H、tert-ブチルジメチルシリルオキシ-、又は適切なフェノール性保護基である]で表される化合物に対応する中間体が提供される。適切なフェノール性保護基は、例えば、Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999, pp. 246-293において記載される。 R^2 がHである化合物は、中間体、例えばパラレル又はコンビナトリアル・ケミストリーにおける利用のための骨格として有用である。さらに、これらの化合物は、放射性標識、例えば 3H 、 ^{14}C 、又は ^{11}C の導入に有用である。

【0028】

別の好ましい中間体は、式I~IIIの何れかーに従った化合物である。但し R^3 はH以外である。PETイメージング研究において動物における化合物の組織分配の測定及びin vivo、ex vivo、及びin vitro結合試験に有用であるさらなる放射性標識された化合物は、 R^3 がアリールであり、該アリール構造が ^{14}C 原子を環中に含む式I~IIIに従った化合物、並びに R^9 が $OCCH_3$ であり、該C原子が ^{14}C 又は少なくとも1のH原子が 3H である式IIIの化合物である。

【0029】

本明細書中のハロゲンは、F、Cl、Br、及びIを指す。好ましいハロゲンは、F及びClである。

【0030】

基若しくは置換基自体として或いは基若しくは置換基の一部としてのアルキル(例えば、アルキルアミノ、トリアルキルシリルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル)

10

20

30

40

50

は、例えば 1 ~ 12 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 8 個の炭素原子、特に 1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の脂肪性の炭化水素ラジカルを一般的に意味する。適切なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、及びドデシルを含む。適切なアルキル基の別な例は、1-, 2-, 又は 3-メチルブチル、1,1-, 1,2-, 又は 2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、1-, 2-, 3-, 又は 4-メチルペンチル、1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3-, 又は 3,3-ジメチルブチル、1-又は 2-エチルブチル、エチルメチルプロピル、トリメチルプロピル、メチルヘキシル、ジメチルペンチル、エチルペンチル、エチルメチルブチル、ジメチルブチルなどを含む。

10

【0031】

置換アルキル基は、例えばハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、 C_{1-4} -アルコキシ及び/又はシアノにより、1以上の位置で置換される上記アルキル基である。ハロゲン、特に F 及び Cl は、特に好ましい置換基である。

【0032】

アルコキシは、アルキル-O-基を意味し、そしてアルコシアルコキシは、アルキル-O-アルキル-O-基を意味し、ここで該アルキル成分は、前部の記載に一致する。適切なアルコキシ及びアルコシアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ・メトキシメトキシ・エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、及びメトキシエトキシを含む。好ましいアルコキシ基は、メトキシとエトキシである。同様に、アルコシカルボニルは、アルキル-O-CO-を意味し、ここで該アルキル成分は前部の記載に一致する。この例は、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、及び *tert*-ブトシカルボニルを含む。

20

【0033】

シクロアルキルは、単環、二環、又は三環の非芳香族飽和炭化水素ラジカルであって、3 ~ 10 個の炭素原子、好ましくは 3 ~ 8 個の炭素原子、特に 3 ~ 6 個の炭素原子を有するラジカルを意味する。適切なシクロアルキル基は、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、1-デカリン、アダマント-1-イル、及びアダマント-2-イルを含む。別の適したシクロアルキル基は、スピロペンチル、ビスクロ[2.1.0]ペンチル、ビスクロ[3.1.0]ヘキシル、スピロ[2.4]ヘプチル、スピロ[2.5]オクチル、ビスクロ[5.1.0]オクチル、スピロ[2.6]ノニル、ビスクロ[2.2.0]ヘキシル、スピロ[3.3]ヘプチル、ビスクロ[4.2.0]オクチル、及びスピロ[3.5]ノニルを含む。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルである。シクロアルキル基は、例えばハロゲン及び/又はアルキル基により置換されうる。

30

【0034】

シクロアルキルアルキルは、シクロアルキル-アルキル・ラジカルを指し、ここで該シクロアルキル及びアルキル成分は、前部の記載に一致する。適切な例は、シクロプロピルメチル及びシクロペンチルメチルを含む。

40

【0035】

基若しくは置換基自体として、又は基若しくは置換基の一部としてアリールは、6 ~ 14 個の炭素原子、好ましくは 6 ~ 12 個の炭素原子、特に 6 ~ 10 個の炭素原子を含む芳香族炭素環ラジカルを指す。適切なアリール基は、フェニル、ナフチル、及びビフェニルを含む。適切なアリール基は、例えばハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、及びフェノキシにより一回以上置換される上記アリール基を含む。

【0036】

50

アリールアルキルは、アリール-アルキル-ラジカルを指し、ここで該アリール及びアルキル成分は、前部の記載に一致する。適切な例は、ベンジル、1-フェネチル、2-フェネチル、フェンプロピル、フェンブチル、フェンペンチル、及びナフチルメチルを含む。

【0037】

ヘテロアリールは、1又は2の環を有し、そして全数で5～10個の環原子を有する芳香族複素環基を指し、ここで少なくとも1の該環原子は、ヘテロ原子である。好ましくは、ヘテロアリール基は、N、O、及びSから選ばれるヘテロ原子を1～3、特に1又は2個含む。適切なヘテロアリール基は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジチアリル、オキサチアリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、ジオキサゾリル、オキサチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、オキサジニル、イソキサジニル、オキサチアジニル、オキサジアジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、チオナフテニル、イソチオナフテニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、プリニル、ベンゾピラニル、キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、及びベンゾキサジニル、例えば、2-チエニル、3-チエニル、2-、3-、又は4-ピリジル、2-、3-、4-、5-、6-、7-、又は8-キノリニル、及び1-、3-、4-、5-、6-、7-、又は8-イソキノリニルを含む。

10

【0038】

置換ヘテロアリールは、前記ヘテロアリール基であって、例えばハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、メチレン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、及びジアルキルアミノにより一箇所以上置換されるヘテロアリール基を指す。

20

【0039】

複素環は、上記ヘテロアリール基、並びに好ましくはN、S、及びOから選ばれる少なくとも1のヘテロ環原子を含む非芳香族環基、例えばテトラヒドロフラニル、ピペリジニル、及びピロリジニルを含む。

【0040】

複素環-アルキルは、該複素環及びアルキル成分が前部の記載に一致する複素環-アルキル基を指す。適切な例は、ピリジルメチル、チエニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、及びイソキノリニルメチルである。

30

【0041】

部分的に不飽和な炭素環構造は、非芳香族単環又は5～14個の炭素原子、好ましくは6～10個の炭素原子を含む二環構造であり、ここで該環構造は、少なくとも1のC=C結合を含む。適切な例は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、テトラヒドロナフテニル、及びインダン-2-イルである。

【0042】

アルケニルは、直鎖又は分枝鎖の脂肪性ラジカルであって、2～12個の炭素原子を有するラジカルのことを指し、ここで1以上の-C₂H₂-C₂H₂-構造は、各々-C₂H=C₂H-により置き換えられる。適切なアルケニル基は、エテニル、1-プロペニル、2-メチルエテニル、1-ブテン、2-ブテン、1-ペンテニル、及び2-ペンテニルである。

40

【0043】

アルキニルは、2～12個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖脂肪性ラジカルであって、1以上の-C₂H₂-C₂H₂-構造が、各々-C≡C-により置き換えられるラジカルを指す。適切なアルキニルは、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、及び2-ブチニルである。

【0044】

アシルは、1～13個の炭素原子を有するアルカノイル・ラジカルを指し、ここで該アルキル成分は、ハロゲン、アルキル、アリール、及び/又はアルコキシにより置換され、或いは7～15個の炭素原子を有するアロイル・ラジカルを指し、ここで該アリール成分

50

は、例えばハロゲン、アルキル、及び/又はアルコキシにより置換されうる。適切なアシル基は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル、及びベンゾイルを含む。

【0045】

置換されたラジカルは、好ましくは1～3個の置換基、特に1～2個の置換基を有する。

【0046】

式Iの化合物において、 R^1 は、好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり、該アルキルは、場合によりハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素により置換される。特に R^1 は、好ましくはメチル又はジフルオロメチルである。

【0047】

R^2 は、好ましくはシクロアルキル、特にシクロペンチルである。

【0048】

R^2 はまた、好ましくはアリール又はアリールアルキルであり、特に置換又は非置換フェニル又はフェニルアルキルであり、例えばフェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル、クロロフェニル、フェネチル、フェンプロピル、フェンブチル、フェニルエチニル、フェノキシエチル、フェノキシプロピル、フェノキシブチル、クロロフェニルエチル、メトキシフェニルエチル、クロロフェニルエチニル、クロロフェノキシエチル、クロロフェニルプロピル、メトキシフェンプロピル、メトキシフェンブチル、クロロフェンブチル、ニトロフェンブチル、クロロフェニルアミノエチルなどである。

【0049】

R^2 はまた、好ましくは部分的に不飽和の炭素環基であって、置換されないか、又は置換される炭素環基であり、特にシクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、インダン-2-イルである。

【0050】

R^2 はまた、好ましくは1～8個の炭素原子、特に1～4個の炭素原子を有するアルキル基であって、置換されるか又は置換されないアルキル基であり、例えばメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、及びメトキシエチルである。

【0051】

R^2 はまた、好ましくは複素環又は複素環-アルキル基であり、特に該複素環基が、5～6個の環原子を有し、かつN、O、及びSから選ばれる1～2個のヘテロ環原子を有するラジカルであり、例えばテトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピロリル、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリジルプロピル、ピペラジニルメチル、ピペラジニルエチル、メチルピペラジニルエチルなどである。

【0052】

好ましい R^2 は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、 CHF_2 、メトキシエチル、シクロプロピルメチル、フェネチル、フェンプロピル、フェニルエチニル、フェノキシエチル、フェノキシブチル、フェニルアミノエチル、インダン-2-イル、ピリジルエチル、及びピリジルプロピルを含む。

【0053】

式I～IIIの化合物において、 R^3 は、好ましくはアリール又はヘテロアリールであり、特にフェニル、ナフチル、ビフェニル、フラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、キノリニル、及びイソキノリニルであり、該化合物は、各場合において置換されないか、又は一回以上置換される。好ましい置換基は、OH、F、Cl、 CF_3 、アルキル(例えば、メチル又はエチル)、アルコキシ(例えば、メトキシ及びエトキシ)、CN、ビニル、 CH_2OH 、 $CONHOH$ 、 $CONH_2$ 、メチレンジオキシ、 $COOH$ 、及びそれらの組合せである。 R^3 は、好ましくは各場合において置換されるか又は置換されないピリジル又はフェニルである。例えば、 R^3 は、ハロゲン、 $COOH$ 、及び/又はCNにより置換されるフェニルでありうる。

【0054】

付け加えて、 R^3 がアリール、特にフェニルであるとき、好ましい置換基は、 R^4-L- 、

10

20

30

40

50

例えば、 R^4 -、 R^4 -O-、 R^4 -CO-、 R^4 -NH-CO-、 R^4 -SO₂-NH-、 R^4 -SO₂-NHCO-、 R^4 -SO₂-NH-アルキレン-O-、NH₂-アルキル-NH-CO-、 R^4 -アルキレン-NH-CO-、及びアルキル-CO-NH-アルキル-を含む。別の好ましい置換基は、メチル、エチル、Cl、F、CN、OCH₃、CF₃、アミノ、ニトロ、CH₂OH、及びCOOHを含む。

【0055】

R^3 が、 R^4 -SO₂-NH-により置換されるアリールであるとき、 R^3 は、好ましくは置換されたフェニル基であり、かつ R^4 は、好ましくはメチル、エチル、プロピル、又はフェニルである。

【0056】

R^3 が、 R^4 -SO₂-NH-アルキレン-O-により置換されるアリールであるとき、 R^3 は、好ましくは、置換されたフェニルである。そうした場合、 R^4 は、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、又はフェニルであり、そしてアルキレンは、好ましくは-CH₂-、-CH₂CH₂-、又は-CH₂CH₂CH₂-である。

【0057】

R^3 が、 R^4 -L-により置換されるアリールであるとき、 R^3 は、好ましくは置換されたフェニルである。そうした場合、好ましい R^4 基は、フェニル、テトラゾリル、オキサジニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ピリジル、メチルピリジル、ピロリニル、メチルピロリニル、ピペラジニル、又はメチルピペラジニルを含み、かつLは、好ましくは単結合、-O-、-CO-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-O-、-CH₂CH₂-O-、-CH₂CH₂CH₂-O-、-CH₂-NH-CH₂CH₂-O-、-CO-NH-、-NH-CO-、又は-CONHSO₂-である。

【0058】

R^6 は、好ましくはH又はFであり、特にHである。

【0059】

式IIの化合物において、 R^7 は、好ましくは2～4個の炭素原子を有するアルキル基であって、場合によりハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素により置換されるアルキル基でありうる。

【0060】

R^7 はまた、好ましくはシクロアルキルであり、特にシクロペンチル又はシクロヘキシルでありうる。

R^8 は、好ましくはH又は1～4個の炭素原子を有するアルキル、特に-C₂H₅である。

【0061】

式IIIの化合物において、 R^9 は、好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルコキシであって、分枝状であり又は非分枝状であり、かつ置換されないか又はハロゲンにより一回以上置換されるアルコキシであり、例えば、-OCH₃又は-OC₂H₅である。

【0062】

R^{10} は、好ましくは-CO-C₁₋₄-アルキル、例えば、-COCH₃である。

R^{11} は、好ましくは-CH₃-である。

R^{12} 及び R^{13} は、各々独立して好ましくは-CH₃又は-CH₂CH₃である。

X及びYは、各々好ましくはO又はSであり、特にOである。

Gは、好ましくは-CH₂-CH₂-である。

【0063】

さらに、本発明に従った好ましいPDE 4阻害剤は、サブフォーミュラIa～Ix、IIa～IIf、及びIIIa～IIIeにより記載される化合物であり、それらは各々式I～IIIに対応するが、以下の好ましい基を表す：

Ia R^1 は、メチル又はCHF₂であり；

R^2 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールアルキル、複素環-アルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、又は複素環基であって、各場合において置換されるか又は置換されない基であり；そして

10

20

30

40

50

R^3 は、各場合において置換されるか又は置換されないアリール又はヘテロアリールである。

I b R^1 は、メチル又は CHF_2 であり；そして

R^2 は、シクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジルエチル(特に2-ピリジルエチル)、又はテトラヒドロフラニル(特に(3R)-テトラヒドロフラニル)である。

I c R^1 は、メチル又は CHF_2 であり；

R^2 は、シクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジルエチル(特に2-ピリジルエチル)、又はテトラヒドロフラニル(特に(3R)-テトラヒドロフラニル)であり；そして

R^3 は、各場合において置換されるか又は置換されないアリール又はヘテロアリールである。

10

【0064】

I d R^1 は、メチル又は CHF_2 であり；

R^2 は、シクロペンチルであり；そして

R^3 は、置換又は非置換アリール又はヘテロアリールである。

I e R^1 は、メチルであり；

R^2 は、シクロペンチルであり；そして

R^3 は、置換又は非置換フェニルである。

I f R^1 は、メチルであり；

R^2 は、シクロペンチルであり；そして

R^3 は、フェニル又は1～3個の置換基で置換されたフェニルである。

20

I g R^1 は、メチルであり；

R^2 は、シクロペンチルであり；そして

R^3 は、各場合において置換されるか又は置換されないフェニル、ナフチル、ピフェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ピラジニル、キノリニル、又はイソキノリニルである。

I h R^1 は、メチル又は CHF_2 である。

I i R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、そして

Bは、N-Oである。

30

I j R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、そして

R^2 は、シクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジルエチル(特に2-ピリジルエチル)、又はテトラヒドロフラニル(特に(3R)-テトラヒドロフラニル)である。

I k R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、

Bは、N-Oであり、そして

R^2 は、シクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジルエチル(特に2-ピリジルエチル)、又はテトラヒドロフラニル(特に(3R)-テトラヒドロフラニル)である。

I l R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、そして

R^3 は、各場合において置換されるか又は置換されない3-ピリジル又はフェニルである。

40

I m R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、

Bは、N-Oであり、そして

R^3 は、各場合において置換されるか又は置換されない3-ピリジル又はフェニルである。

I n R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、

R^2 は、シクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジルエチル(特に2-ピリジルエチル)、又はテトラヒドロフラニル(特に(3R)-テトラヒドロフラニル)であり、そして

50

R^3 は、各場合において置換されるか又は置換されない3-ピリジル又はフェニルである。

【0065】

I o R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、

Bは、N-Oであり、

R^2 は、シクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジルエチル(特に2-ピリジルエチル)、又はテトラヒドロフラニル(特に(3R)-テトラヒドロフラニル)であり、そして

R^3 は、各場合において置換されるか又は置換されない3-ピリジル又はフェニルである。

10

I p R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、そして

R^3 は、3又は4位で置換されるフェニルである。

I q R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、

Bは、N-Oであり、そして

R^3 は、3又は4位で置換されるフェニルである。

I r R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、

R^2 は、シクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジルエチル(特に2-ピリジルエチル)、又はテトラヒドロフラニル(特に(3R)-テトラヒドロフラニル)であり、そして

R^3 は、3又は4位で置換されるフェニルである。

20

I s R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、

Bは、N-Oであり、

R^2 は、シクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジルエチル(特に2-ピリジルエチル)、又はテトラヒドロフラニル(特に(3R)-テトラヒドロフラニル)であり、そして

R^3 は、3又は4位で置換されるフェニルである。

【0066】

I t R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、そして

R^3 は、3-ピリジル、3-COOH-フェニル、3-Cl-フェニル、3-シアノ-フェニル、3-エチルスルホンアミド-フェニル、3-テトラゾール-5-イル-フェニル、3-ヒドロキシメチル-フェニル、4-ピリジル、4-COOH-フェニル、4-シアノ-フェニル、4-エチルスルホンアミド-フェニル、4-テトラゾール-5-イル-フェニル、又は4-ヒドロキシメチル-フェニルである。

30

I u R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、

Bは、N-Oであり、そして

R^3 は、3-ピリジル、3-COOH-フェニル、3-Cl-フェニル、3-シアノ-フェニル、3-エチルスルホンアミド-フェニル、3-テトラゾール-5-イル-フェニル、3-ヒドロキシメチル-フェニル、4-ピリジル、4-COOH-フェニル、4-シアノ-フェニル、4-エチルスルホンアミド-フェニル、4-テトラゾール-5-イル-フェニル、又は4-ヒドロキシメチル-フェニルである。

40

I v R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、

R^2 は、シクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジルエチル(特に2-ピリジルエチル)、又はテトラヒドロフラニル(特に(3R)-テトラヒドロフラニル)であり、そして

R^3 は、3-ピリジル、3-COOH-フェニル、3-Cl-フェニル、3-シアノ-フェニル、3-エチルスルホンアミド-フェニル、3-テトラゾール-5-イル-フェニル、3-ヒドロキシメチル-フェニル、4-ピリジル、4-COOH-フェニル、4-シアノ-フェニル、4-エチルスルホンアミド-フェニル、4-テトラゾール-5-イル-フェニル、又は4-ヒドロキシメチル-フェニルである。

I w R^1 は、メチル又は CHF_2 であり、

50

B は、N-Oであり、

R^2 は、シクロペンチル、 CHF_2 、シクロプロピルメチル、ピリジリエチル(特に2-ピリジリエチル)、又はテトラヒドロフラニル(特に(3R)-テトラヒドロフラニル)であり、そして

R^3 は、3-ピリジル、3-COOH-フェニル、3-Cl-フェニル、3-シアノ-フェニル、3-エチルスルホンアミド-フェニル、3-テトラゾール-5-イル-フェニル、3-ヒドロキシメチル-フェニル、3-ニトロ-フェニル、4-ピリジル、4-COOH-フェニル、4-シアノ-フェニル、4-エチルスルホンアミド-フェニル、4-テトラゾール-5-イル-フェニル、又は4-ヒドロキシメチル-フェニルである。

I x R^6 がHである、サブフォーミュラ I a ~ I w のいずれか。

10

【0067】

I I a R^3 がHであるか、又は各場合において置換されるか若しくは置換されないアリール若しくはヘテロアリールである。

I I b R^7 は、シクロアルキルであり；そして

R^8 は、H又は C_2H_5 である。

I I c R^7 は、シクロアルキルであり；

R^8 は、H又は C_2H_5 であり；そして

R^3 は、Hであり、又は各場合において置換されるか若しくは置換されないアリール若しくはヘテロアリールである。

I I d R^7 は、シクロペンチルであり；

20

R^8 は、H又は C_2H_5 であり；そして

R^3 は、Hであり、又は各場合において置換されるか若しくは置換されないアリール若しくはヘテロアリールである。

I I e R^7 は、シクロペンチルであり；

R^8 は、H又は C_2H_5 であり；そして

R^3 は、置換又は非置換フェニルである。

I I f R^6 がHであるサブフォーミュラ I I a ~ I I e のいずれか。

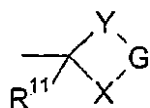
I I I a R^3 がHであるか、又は各場合において置換されるか若しくは置換されないアリール若しくはヘテロアリールである。

I I I b R^9 は、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシであり；

30

R^{10} は、 $COCH_3$ 又は以下の式：

【化4】



40

[式中、 R^{11} は、 $-CH_3$ であり；

X 及び Y は、両方とも O 又は S であり；そして

G は、 $-CH_2CH_2-$ である]

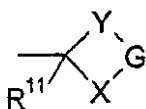
で表される基である。

I I I c R^3 は、H であるか又は各場合において置換されるか若しくは置換されないアリール又はヘテロアリールであり；

R^9 は、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシであり；

R^{10} は、 $COCH_3$ 又は以下の式：

【化 5】



[式中、 R^{11} は、 $-CH_3$ であり；

X 及び Y は、両方とも O 又は S であり；そして

G は、 $-CH_2CH_2-$ である]

で表される基である。

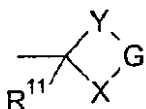
III d R^3 は、置換又は非置換のフェニルであり；

R^9 は、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ；

R^{10} は、 $COCH_3$ 又は以下の式：

10

【化 6】



20

[式中、 R^{11} は、 $-CH_3$ であり；

X 及び Y は、両方とも O 又は S であり；そして

G は、 $-CH_2CH_2-$ である]

で表される基である。

III e R^6 が H であるサブフォーミュラ III a ~ III d のいずれか。

30

【0068】

本発明のさらなる態様に従って、式 I ~ III の化合物は、以下の：

a) 3'-クロロ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

(該化合物は、3-クロロ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

b) 3'-クロロ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン

(該化合物は、3-クロロ-N-(4-メトキシ-3-テトラヒドロフリルオキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

40

c) 3'-シアノ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン

(該化合物は、3-シアノ-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

d) 4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-(4-ジフルオロメトキシ-3-テトラヒドロフリルオキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

e) 3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

50

(該化合物は、N-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

f) 4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-[4-ジフルオロメトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

【0069】

g) 3'-シアノ-4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン

(該化合物は、3-シアノ-N-[4-ジフルオロメトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

h) 3'-クロロ-4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン

(該化合物は、3-クロロ-N-[4-ジフルオロメトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

i) 4'-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

(該化合物は、4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

j) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

(該化合物は、3-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

k) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸

(該化合物は、4-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

l) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

(該化合物は、3-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

m) N-[4-メトキシ-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

(該化合物は、3-アミノ-N-[4-メトキシ-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

n) N-3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

(該化合物は、3-アミノ-N-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

o) N-[4-メトキシ-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

(該化合物は、3-アミノ-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

【0070】

p) N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸

(該化合物は、4-アミノ-N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

q) N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

10

20

30

40

50

(該化合物は、3-アミノ-N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

r) N-[3-(4-クロロフェニル)プロプ-1-イルオキシ-4-メトキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

(該化合物は、3-アミノ-N-[3-(4-クロロフェニル)プロプ-1-イルオキシ-4-メトキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

s) N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

(該化合物は、3-アミノ-N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

t) N-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

(該化合物は、3-アミノ-N-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

u) N-[4-メトキシ-3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

(該化合物は、3-アミノ-N-[4-メトキシ-3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

v) N-[4-メトキシ-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

(該化合物は、3-アミノ-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラン)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

w) N-[3-(2-メトキシエトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

(該化合物は、3-アミノ-N-[3-(2-メトキシエトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

x) 3-シクロプロピルメチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)アニリンとも呼ばれる)

【0071】

y) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)アニリンとも呼ばれる)

z) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)アニリンとも呼ばれる)

aa) 4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラン)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)アニリンとも呼ばれる)

bb) 3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)アニリンとも呼ばれる)

cc) 4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロフリルオキシ)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-[4-ジフルオロメトキシ-3-((3R)-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)アニリンとも呼ばれる)

d d) 3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)アニリンとも呼ばれる)

e e) 3-シクロプロピルメチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)アニリンとも呼ばれる)

f f) ビス-3,4-ジフルオロメトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-(2H-テトラゾール-5-イル)アニリンとも呼ばれる)

g g) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アミン

(該化合物は、3-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ピリジンとも呼ばれる)

【0072】

h h) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アミン

(該化合物は、3-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ピリジンとも呼ばれる)

i i) N-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アミン

(該化合物は、3-アミノ-N-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ピリジンとも呼ばれる)

j j) N-(4-ジフルオロメトキシ-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アミン

(該化合物は、3-アミノ-N-[4-ジフルオロメトキシ-3-((3R)-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ピリジンとも呼ばれる)

k k) 3-シクロペンチルオキシ-3'-エタンスルホニルアミノ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-エチルスルホニルアミノ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

l l) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-3'-(1-プロパンスルホニルアミノ)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-(1-プロピルスルホニルアミノ)アニリンとも呼ばれる)

m m) 3-シクロペンチルオキシ-4'-エタンスルホニルアミノ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-エチルスルホニルアミノ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

n n) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-(1-プロパンスルホニルアミノ)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-(1-プロパンスルホニルアミノ)アニリンとも呼ばれる)

10

20

30

40

50

o o) 3-シクロプロピルメトキシ-3'-エタンスルホニルアミノ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-3-エチルスルホニルアミノ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

p p) 4-ジフルオロメトキシ-3'-エタンスルホニルアミノ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-[(3R)-テトラヒドロフリルオキシ]ジフェニルアミン

(該化合物は、N-[4-ジフルオロメトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-3-エチルスルホニルアミノ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

【0073】

10

q q) 4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-[4-メトキシ-3-(2-(2-ピリジル)エトキシフェニル)]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

r r) 4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-[(3R)-テトラヒドロフリルオキシ]ジフェニルアミン

(該化合物は、N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

s s) 3'-クロロ-4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

20

(該化合物は、3-クロロ-N-[4-メトキシ-3-(2-(2-ピリジル)エトキシ)]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

t t) 3'-クロロ-4-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-[(3R)-テトラヒドロフリルオキシ]ジフェニルアミン

(該化合物は、3-クロロ-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

u u) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-[2-(5-オキソピロリジニル)メトキシ]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

(該化合物は、N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-[2-(5-オキソピロリジニル)メトキシ]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

30

v v) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-アミノカルボニルフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン

(該化合物は、3-アミノカルボニル-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリンとも呼ばれる)

w w) 3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシ-4-クロロフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン

(該化合物は、3-アミノ-N-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-クロロ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

x x) 3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(4-(1-ピロール-1-イル)フェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン

40

(該化合物は、N-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-(1-ピロリル)アニリンとも呼ばれる)

y y) 4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-カルボキシ-4-クロロフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン

(該化合物は、3-アミノ-4-クロロ-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

【0074】

z z) 4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(1-オキシ-4-ピリジルメチル)アニリン

(該化合物は、3-アミノ-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシ

50

シフェニル]-N-(1-オキシ-4-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

a a a) 4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-ピリジル)-N-(1-オキシ-4-ピリジルメチル)アニリン

(該化合物は、3-アミノ-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-4-ピリジルメチル)ピリジンとも呼ばれる)

b b b) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン

(該化合物は、4-アミノ-3-クロロ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸とも呼ばれる)

c c c) 2-アセチル-7-メトキシ-4-(N-(4-シアノフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル))アミノベンゾフラン 10

(該化合物は、2-アセチル-4-アミノ-N-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ベンゾフランとも呼ばれる)

d d d) 2-アセチル-7-メトキシ-4-(N-フェニル-N-(1-オキシ-4-ピリジルメチル))アミノベンゾフラン

(該化合物は、2-アセチル-4-アミノ-7-メトキシ-N-(1-オキシ-4-ピリジルメチル)-N-フェニル-ベンゾフランとも呼ばれる)

e e e) 2-アセチル-7-メトキシ-4-(N-(3-カルボキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル))アミノベンゾフラン

(該化合物は、2-アセチル-4-アミノ-N-(3-カルボキシフェニル)-7-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ベンゾフランとも呼ばれる) 20

f f f) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(N-(3-カルボキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル))アミノインダゾール

(該化合物は、6-アミノ-1-シクロペンチル-3-エチル-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)インダゾールとも呼ばれる)

g g g) 2-アセチル-7-メトキシ-4-(N-(4-アセチルフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル))アミノベンゾフラン

(該化合物は、2-アセチル-N-(4-アセチルフェニル)-4-アミノ-7-メトキシ-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ベンゾフランとも呼ばれる)

h h h) N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-4-メチルスルホニルアミノカルボニル-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン 30

i i i) 4-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニル-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン

j j j) 3-クロロ-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン

【0075】

k k k) 3-アミノ-N-(5-フルオロ-1-オキシ-3-ピリジルメチル)-N-(4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル)安息香酸

l l l) 3-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-2-ピリジルメチル)安息香酸 40

m m m) 3-アミノ-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-5-トリフルオロメチル安息香酸

n n n) 4-エチルスルホニルアミノカルボニル-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン

o o o) 4-(2-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニル-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン

p p p) 4-(3-クロロフェニル)スルホニルアミノカルボニル-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ア 50

ニリン

q q q) 3 - アミノ - N - [4 - メトキシ - 3 - ((3 R) - 3 - テトラヒドロフラニル) オキシフェニル] - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) - 6 - トリフルオロメチル安息香酸

r r r) 4 - アミノ - N - [4 - ジフルオロメトキシ - 3 - ((3 R) - 3 - テトラヒドロフラニル) オキシフェニル] - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) 安息香酸

s s s) N - [4 - ジフルオロメトキシ - 3 - ((3 R) - 3 - テトラヒドロフラニル) オキシフェニル] - 4 - メチルスルホニルアミノカルボニル - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) アニリン

t t t) N - [4 - メトキシ - 3 - ((3 R) - 3 - テトラヒドロフラニル) オキシフェニル] - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) - 4 - フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン

u u u) 3 - アミノ - N - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - N - (5 - フルオロ - 1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) 安息香酸

v v v) 4 - アミノ - N - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - N - (5 - フルオロ - 1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) 安息香酸

w w w) 3 - アミノ - N - [4 - ジフルオロメトキシ - 3 - ((3 R) - 3 - テトラヒドロフラニル) オキシフェニル] - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) 安息香酸

x x x) 3 - アミノ - N - (3 - シクロブチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) 安息香酸

y y y) 3 - アミノ - N - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 5 - フルオロ - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) 安息香酸

【 0 0 7 6 】

z z z) 3 - アミノ - N - [3 , 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - フルオロ - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) 安息香酸

a a a a) 4 - アミノ - N - (3 - シクロブチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) 安息香酸

b b b b) 4 - アミノ - N - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) 安息香酸

c c c c) 4 - アミノ - N - (3 - イソプロポキシ - 4 - メトキシフェニル) - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) 安息香酸

d d d d) N - [4 - ジフルオロメトキシ - 3 - ((3 R) - 3 - テトラヒドロフラニル) オキシフェニル] - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニルアミノカルボニル - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) アニリン

e e e e) 4 - アミノ - N - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) 安息香酸

f f f f) N - [3 , 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - (4 - フルオロフェニル) スルホニルアミノカルボニル - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) アニリン

g g g g) 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) スルホニルアミノカルボニル - N - [4 - メトキシ - 3 - ((3 R) - 3 - テトラヒドロフラニル) オキシフェニル] - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) アニリン

h h h h) 4 - (4 , 3 - ジフルオロフェニル) スルホニルアミノカルボニル - N - [4 - メトキシ - 3 - ((3 R) - 3 - テトラヒドロフラニル) オキシフェニル] - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) アニリン

i i i i) N - [4 - ジフルオロメトキシ - 3 - ((3 R) - 3 - テトラヒドロフラニル) オキシフェニル] - 4 - エチルスルホニルアミノカルボニル - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) アニリン

j j j j) 3 - アミノ - N - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) 安息香酸

k k k k) 3 - アミノ - N - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N - (1 - オキシ - 3 - ピリジルメチル) 安息香酸

l l l l) 3 - アミノ - N - (3 - イソプロポキシ - 4 - メトキシフェニル) - N - (1 - オキシ - 3

10

20

30

40

50

-ピリジルメチル)安息香酸

m m m m) 4-(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニル-N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン

n n n n) 3-アミノ-N-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸

o o o o) 3-アミノ-N-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸

【0077】

p p p p) 4-アミノ-N-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸

q q q q) 3-アミノ-N-(4-ジフルオロメトキシ-3-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸

r r r r) 2-アセチル-7-メトキシ-4-(N-フェニル-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アミノベンゾフラン、

s s s s) 4-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシピリジン-3-イルメチル)ピリジン、

t t t t) N-[ビス-3,4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-[2-(2-テトラヒドロピラニル)-2H-テトラゾール-5-イル]アニリン、

u u u u) N-[ビス-3,4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)アニリン；並びに

医薬として許容されるそれらの塩から選ばれ、ここで光学活性化合物は、その分離されたエナンチオマー又は混合体の形態であり、ラセミ混合体を含みうる。

【0078】

好ましい態様は、本発明の化合物及び医薬として許容される担体、及び場合により、以下に記載される別の活性薬剤を含む医薬組成物；PDE4酵素、特にアイソザイム、例えば、慣用のアッセイにより決定されるか、又は本明細書中に記載されるアイソザイムを、in vitro又はin vivo(動物において、例えば動物モデルにおいて、又は哺乳動物において、又はヒトにおいて)で阻害する方法；神経性症候群、例えば記憶、特に長期記憶の喪失、認知障害又は認知低下、記憶障害などの治療方法；哺乳動物、例えばヒト、例えば本明細書中に記載される者において、PDE4活性により調節される疾患状態の治療方法を含む。

【0079】

本発明の化合物は、慣用的に調製されうる。使用されうる調製方法の幾つかは、以下に記載される。全ての開始物質は、知られているか、又は周知の開始物質から慣用的に調製されうる。

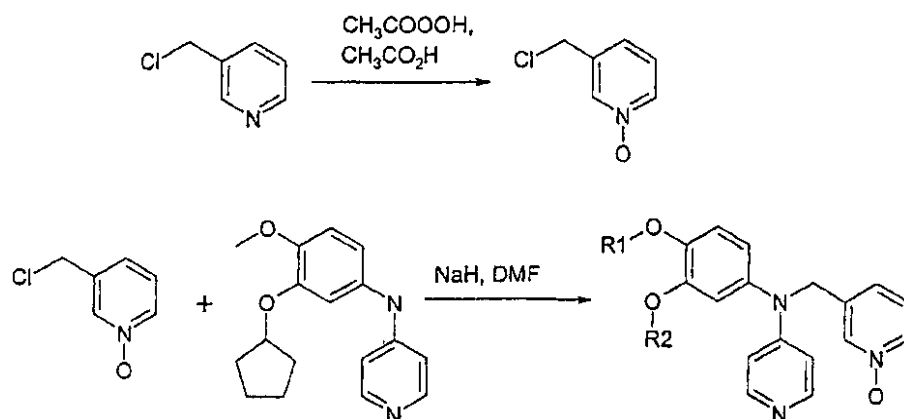
【0080】

10

20

30

【化 7】



10

上に示される反応スキームは、例示の目的のみであり、そして本出願に記載される化合物の生成物に利用できる合成方法の範囲を制限するものとして見るべきではない。ピリジン N-オキシドは、当該技術分野に一般的な方法、例えば、クロロホルム又はジクロロメタンなどのハロゲン化溶媒中又は酢酸などの極性プロトン溶媒中で、対応するピリジンを、過酸化物、例えば過酸化水素、m C P B A、又は過酢酸と反応することにより製造されう。こうして、例えば、酢酸/クロロホルム中で 3-クロロメチルピリジンを過酢酸と反応することにより、所望の 3-クロロメチルピリジン N-オキシドを白色結晶固体として産生する。

20

【0081】

続いて、ジフェニルアミン又は置換アニリンのアニオンは、極性脂肪性溶媒、例えば DMF 又は THF 中で、強塩基、例えば水素化ナトリウム、LDA、又はヘキサメチルジシリルアジド・カリウムなどと反応することにより製造される。ジフェニルアミン又は置換アニリンのアニオンを、ハロメチルピリジン N-オキシドで処理することにより、所望の化合物が与えられる。

30

これらの合成方法の多くは、以下の実施例においてより十分に記載される。

【0082】

当業者は、式 I ~ III の化合物の幾つかが、異なる幾何異性の形態で存在しうということを認識するだろう。さらに、本発明の化合物の幾つかは、1 以上の不斉炭素を有し、そして光学異性体の形態、並びにラセミ又は非ラセミ混合体の形態、及びジアステレオマー及びジアステレオマーの混合体の形態で存在できる。シス異性体、トランス異性体、ジアステレオ混合体、ラセミ体、エナンチオマーの非ラセミ混合体、及び実質的に純粋、及び純粋なエナンチオマーを含む全てのこれらの化合物は、本発明の特許請求の範囲内に含まれる。実質的に純粋なエナンチオマーは、対応する反対のエナンチオマーを 5 % (w/w) 以下含み、好ましくは 2 % 以下であり、最も好ましくは 1 % 以下含む。

40

【0083】

光学異性体は、慣用の工程に従ってラセミ混合体を分離することにより、例えば光学活性酸又は塩基を使用してジアステレオマー塩を形成することにより、又は共有結合性ジアステレオマーを形成することにより、ラセミ混合体を分割することにより取得されう。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、及びカンファースルホン酸である。ジアステレオ異性体の混合体は、当業者に周知の方法、例えばクロマトグラフィー又は分別再結晶により、物理的及び/又は化学的相異に基いて、個々のジアステレオマーに分離されう。光学活性塩基又は酸は、次に分離されたジアステレオマー塩から遊離される。光学異性体の分離の異なる工程は、慣用の誘導を伴うか又は伴わないキラル・クロマトグラフィー(例えば、キラル HPLC カラム)であって

50

、エナンチオマーの分離を最大化するために最適に選ばれるクロマトグラフィーを使用することを含む。適切なキラルHPLCカラムが、ジアセル、例えば、通常選択できる全ての製品の中からキラセルOD及びキラセルOJにより製造される。誘導体化を伴うか又は伴わない酵素学的分離もまた有用である。式I~IIIの光学活性化合物は、光学活性開始物質を使用するキラル合成により同様に取得されうる。

【0084】

さらに、化合物が、異なって濃縮された同位体の形態、例えば ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 及び/又は ^{14}C の量が濃縮される形態で使用されうるということを当業者は認識するだろう。一の特定の態様では、化合物は、重水素化される。そうした重水素形態は、米国特許第5,846,514号及び第6,334,997号に記載される方法により作成されうる。米国特許第5,846,514号及び第6,334,997号に記載されるように、重水素化は、効力を改善し、そして薬剤作用の期間を延長することができる。

10

【0085】

重水素置換化合物は、様々な方法、例えばDean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 pp. CAN 133: 68895 AN 2000: 473538 CAPLUS; Kabala, George W.; Vanna, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds VIA organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45 (21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN: 0040-4020. CAN 112: 20527 AN 1990: 20527 CAPLUS; and Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64 (1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN: 0022-4081, CAN 95 : 76229AN 1981: 476229 CAPLUSに記載される様々な方法を使用して合成されうる。

20

【0086】

本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の有用な形態、例えば医薬として許容される塩、及び本発明の化合物の全てのプロドラッグに関する。医薬として許容される塩は、塩基として機能する主化合物を、無機酸又は有機酸と反応させて、塩、例えば塩酸、硫酸、リン酸、メタン・スルホン酸、カンファー・スルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、及びクエン酸の塩を形成することにより獲得される塩を含む。医薬として許容される塩はまた、主化合物が酸として機能する場合、この主化合物を適切な塩基と反応させて形成する塩、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、及びコリンの塩を含む。当業者は、さらに、特許請求される化合物の酸添加塩が、多数の周知方法のうちの幾つかを使用して化合物を適切な無機酸又は有機酸と反応することにより、調製されうるということをさらに認識するだろう。或いは、アルカリ及びアルカリ土類金属塩は、本発明の化合物を、様々な周知方法を使用して適切な塩基と反応することにより調製される。

30

【0087】

以下は、無機酸又は有機酸と反応することにより取得されうる酸塩のさらなる例である：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、樟脳酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミスルフェート(hemisulfate)、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸、フマル酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、メシル酸塩、及びウンデカン酸塩。

40

【0088】

好ましくは、形成された塩は、哺乳動物投与用として医薬として許容される。しかしながら、該化合物の医薬として許容されない塩は、例えば、塩として化合物を単離し、そして次にアルカリ性試薬で処理することにより該塩を元の遊離塩基化合物に変換することに

50

ついて中間体として適している。該遊離塩基は所望されるなら、次に医薬として許容される酸添加塩へと変換されうる。

【0089】

本発明の化合物は、単独で又は製剤の活性成分として投与されうる。こうして、本発明はまた、式Ⅰ～Ⅲの化合物の医薬組成物であって、例えば1以上の医薬として許容される担体を含む組成物を含む。

【0090】

本発明に記載の化合物を投与するために適した様々な製剤の調製工程を記載する多くの標準参考文献が利用できる。可能な製剤及び調製の例は、例えば「Handbook of Pharmaceutical Excipients」、American Pharmaceutical Association (最新版); Marcel Dekker, Inc., により出版される「Tablets」(Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) (最新版): 「Pharmaceutical Dosage Forms」; 並びに、「Remington's Pharmaceutical Sciences」(Arthur Osol 著), 1553-1593 (最新版)において記載される。

【0091】

PDE4阻害の度合いが高い点から、本発明の化合物は、PDE4阻害、及び/又は認知向上を必要とされるか又は所望される人に投与されうる。投与は、患者のニーズに従って行われうる。例えば、経口、経鼻、非経口(皮下、静脈内、筋肉内、胸部内、及び輸液により)、吸入により、経直腸、経膈、局所的に(topically)、局所的に(locally)、経皮的に、そして点眼投与により投与されうる。

【0092】

錠剤、ゲルキャップ、カプセル、カプレット、顆粒、ロゼンジ、及び原末などの固体形態を含む様々な固体経口投薬形態は、本発明の化合物を投与するために使用されうる。本発明の化合物は、単独で投与されるか、又は様々な医薬として許容される担体、希釈剤(例えば、スクロース、マンニトール、ラクトース、スターチ)、及び当業者に周知の賦形剤、非限定的に例えば、懸濁剤、安定化剤、緩衝材、結合剤、崩壊剤、保存剤、着色剤、香味剤、潤滑剤などと混合されうる。持続放出性カプセル、錠剤、及びゲルはまた、本発明の化合物を投与する際に利点を有する。

【0093】

様々な液体経口投薬形態は、本発明の化合物を投与するために使用され、水性、及び非水性溶液、乳濁液、懸濁液、シロップ、及びエリクシル剤を含む。そうした投薬形態は、水などの当業者に知られる適切な不活性希釈剤、当業者に知られる適切な賦形剤、例えば保存剤、湿潤剤、甘味剤、香味剤、並びに本発明の化合物を乳濁及び/又は懸濁する薬剤を含みうる。本発明の化合物は、等張滅菌溶液の形態において、例えば静脈内注射されうる。別の製剤もまた可能である。

【0094】

本発明の化合物の直腸投与用坐薬は、化合物を適切な賦形剤、例えばココア・バター、サリチル酸塩、及びポリエチレングリコールと混合することにより調製されうる。経膈投与の製剤は、膈坐薬、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡、又はスプレー製剤の形態であり、活性成分に加えて、当業者に周知のそうした適切な担体を含む。

【0095】

局所投与では、医薬組成物は、肌、眼、耳、又は鼻投与に適したクリーム、軟膏、リニメント剤、ローション剤、乳濁剤、懸濁液、ゲル、溶液、ペースト、粉末、スプレー、及びドロップの形態でありうる。局所投与は、経皮パッチなどの手段を通じた経皮投与を含みうる。

【0096】

吸入を通じた投与に適したエアロゾル製剤は、作られうる。例えば、気道の疾患の治療では、本発明に記載の化合物は、粉末(例えば微粉末化)の形態、或いは微粒子化された溶液又は懸濁液の形態で吸入により投与されうる。エアロゾル製剤は、加圧仕様噴霧剤へ配置されうる。

【0097】

10

20

30

40

50

化合物は、単独の活性薬剤として投与されうるか、或いは、別の医薬薬剤、例えば認知障害及び/又は精神病の治療において使用される別の薬剤、例えば別のPDE4阻害剤、カルシウム・チャネル遮断剤、コリン作動性薬剤、アデノシン受容体調節剤、アンファカイン(amphakines)NMDA-R調節剤、mGluR調節剤、及びコリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ドネペジル、リバスティグミン、及びグランサナジン(glanthanazine)の組合せで投与されうる。そうした組み合わせでは、各活性成分は、通常の投与量範囲に従って、又は通常の投与量以下の投与量で投与されうる。

【0098】

本発明はさらに、PDE4酵素の阻害を含む治療方法を含む。そうして、本発明は、動物、例えば哺乳動物、特にヒトにおいて、PDE4酵素を選択的に阻害する方法を含み、ここでそうした阻害は、治療効果を有し、例えば、そうした阻害が、神経性症候群、例えば記憶喪失、特に長期記憶喪失を含む病気を軽減しうる。そうした方法は、それらを必要とする動物、とりわけ哺乳動物、より特異的にヒトに、阻害量の化合物を単独で、又は製剤の一部として、本明細書中に開示されるように投与することを含む。

10

【0099】

記憶障害という病気は、新しい情報を学ぶ能力を損なう症状及び/又は過去に学んだ情報を思い出すことができない症状により現される。記憶障害は、痴呆の初期症状であるし、及びアルツハイマー病、統合失調症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、HIV、循環器疾患、及び頭部損傷、並びに老年性認知低下などの疾患に関連する症状でありうる。

20

【0100】

痴呆は、記憶喪失及び記憶から区別される知能障害を含む疾患である。本発明は、全ての痴呆の形態における記憶障害を患う患者を治療する方法を含む。痴呆は、その原因に従って分類され、そして以下：神経変性痴呆(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、ピック病)、血管性痴呆(例えば、梗塞、出血、心臓疾患)、血管性とアルツハイマー型の混合型痴呆、細菌性髄膜炎、クロイツフェルト-ヤコブ病、多発性硬化症、外傷性痴呆(例えば、硬膜下血腫又は外傷性脳傷害)、感染性痴呆(例えば、HIV)、遺伝的痴呆(ダウン症)、毒性痴呆(例えば、重金属、アルコール、幾つかの薬物)、代謝性痴呆(例えば、ビタミンB12欠乏又は葉酸欠乏)、CNS低酸素、クッシング病、精神医学的痴呆(例えば、うつ病及び統合失調症)、及び水頭症を含む。

30

【0101】

本発明は、軽度認知機能障害(MCI)及び老年性認知低下を含む痴呆から分離された記憶喪失を取り扱う方法を含む。本発明は、疾患の結果としての記憶障害を治療する方法を含む。別の適用では本発明は、全身麻酔薬、化学療法、放射線治療、外科手術後外傷、及び治療的介入に起因する記憶喪失を取り扱う方法を含む。

【0102】

化合物は、精神医学的病気、例えば統合失調症、双極性うつ病又は躁うつ病、大うつ病、並びに薬物中毒及びモルヒネ依存症を治療するために使用されうる。これらの化合物は、覚醒作用を有しうる。PDE4阻害剤は、cAMPレベルを高めるため、及び神経をアポトーシスの進行から保護するために使用されうる。PDE4阻害剤はまた、抗炎症剤としても知られている。抗アポトーシスと抗炎症性性質の組み合わせにより、それらの化合物は、いずれの疾患又は損傷、例えば、脳卒中、脊椎損傷、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、及び多系統萎縮症(MSA)に起因する神経変性を治療するために有用である。

40

【0103】

こうして、好ましい態様に従って、本発明は、例えば、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多系統萎縮症(MSA)、精神分裂病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、ルピンスタイン-テイビ症候群(RSTS)、うつ病、加齢、頭部外傷、脳卒中、脊椎損傷、CNS低酸素状態、大脳性老衰(cerebral senility)、糖尿病性認知障害(diabetes associated cognitive impa

50

irmment)、幼少期に麻酔薬に晒されることに起因する記憶障害、多発脳梗塞性痴呆、及び急性神経性疾患を含む別の神経学的病気、並びにHIV及び循環器疾患に起因する記憶障害を患う患者を治療する方法であって、有効量の式I~IIIの化合物又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

【0104】

本発明の化合物は、例えば統合失調症などのNMDA機能の減少により特徴付けられる疾患状態を患う患者を治療する方法において使用されうる。該化合物は、PDE4レベルの増加により特徴付けられる精神病、例えば、躁うつ病、大うつ病、及び精神医学的及び神経学的疾患に関連するうつ病などの様々な形態のうつ病を治療するために使用されうる。

10

【0105】

本発明の化合物はまた、肥満を患う患者を治療する方法において、及び神経再生又は神経形成の治療方法において使用されうる。

【0106】

前述の様に、本発明の化合物はまた、抗炎症性活性を示す。結果として、発明の化合物は、様々なアレルギー性及び炎症性疾患、特にcAMPレベルの減少及び/又はホスホジエステラーゼ4のレベルの増加により特徴付けられる疾患状態を治療する点で有用である。こうして、本発明のさらなる態様に一致して、アレルギー性及び炎症性疾患状態を治療する方法であって、式I~IIIに従った化合物或いは医薬として許容されるそれらの塩の有効量を投与することを含む。そうした疾患状態は、喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アトピー性皮膚炎、じんま疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、エソニフィリック肉芽腫(esoniophilicgranuloma)、乾癬、炎症性関節炎、関節リウマチ、感染性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋と脳の再灌流傷害、慢性糸球体腎炎、内毒素ショック、成人呼吸困難症候群、嚢胞性線維症、動脈性再狭窄、アテローム性動脈硬化症、角化症、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、ピレスIS(pyresis)、糖尿病、塵肺、慢性閉塞性気道病、慢性閉塞性肺疾患、毒性及びアレルギー性接触湿疹、アトピー性湿疹、脂漏性湿疹、単純苔癬、日焼け、肛門性器領域におけるそう痒症、円形脱毛症、肥大性痕、円板状エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、濾胞性及び広範膿皮、内在性及び外来性ざ瘡、酒さ、ベゲット(Beghet's)病、アナフィラクトイド紫斑病性腎炎、炎症性腸疾患、白血病、多発性硬化症、胃腸疾患、自己免疫性疾患などを含む。

20

30

【0107】

喘息、慢性気管支炎、乾癬、アレルギー性鼻炎、及び別の炎症性疾患を治療し、そして腫瘍壊死因子を阻害するPDE4阻害剤は、当該技術分野に周知である。例えば、W098/58901、JP11-189577、JP10-072415、W093/25517、W094/14742、US5,814,651、及びUS5,935,978を参照のこと。これらの参考文献は、PDE4阻害活性を測定するアッセイ、及びそうした化合物を合成する方法を記載する。これらの文献の開示全てを、本明細書中に援用する。

【0108】

PDE4阻害剤は、抗生物質として骨粗鬆症を防ぐか又は寛解するために、アテローム硬化症病変からコレステロールを動態化することにより循環器疾患を治療するために、リウマチ様関節炎(RA)を治療するために、移植後の間葉細胞の増殖を長期間阻害するために、前立腺肥大症に続く尿閉塞の治療のために、大腸癌細胞の走化性の抑制及び浸潤の低減のために、B細胞慢性リンパ白血球(B-CLL)の治療のために、子宮痙攣の抑制のために、肺の血管性虚血-再還流障害(IRI)を低減するために、角膜水和のために、IL-2R発現の阻害し、それによりHIV-1DNA核の記憶T細胞への移行を妨げるために、グルコース誘導性のインシュリン分泌を増大するために、大腸炎の予防及び治療の両方のために、及び肥満細胞脱顆粒を阻害するために使用されうる。

40

【0109】

本発明はまた、ポリグルタミン-リピート病として知られる疾患クラスの治療における

50

使用に適している。これらの疾患は、共通の病因性突然変異を有している。アミノ酸であるグルタミンをコードするCAGリピートが、ゲノム中に広がることにより、広がったポリグルタミン領域を有する変異タンパク質が産生される。例えば、ハンチントン病は、該タンパク質であるハンチンチンの突然変異に結び付けられている。ハンチントン病を患わない人では、ハンチンチンは、約8～31個のグルタミン残基を含むポリグルタミン領域を有する。ハンチントン病を患う人では、ハンチンチンは、37個以上のグルタミン残基を伴うポリグルタミン領域を有する。ハンチントン病(HD)以外では、別のポリグルタミン-リピート病と関連タンパク質は：歯状核赤核-淡蒼球ルイ体萎縮症、DRPLA(アトロフィン(atrophin)-1)；脊椎小脳変性症1型(アタキシン(ataxin)-1)；脊椎小脳変性症2型(アタキシン-2)；脊椎小脳変性症3型(マシャド・ジョセフ病、MJDとも呼ばれる)(アタキシン-3)；脊椎小脳変性症6型(1a-電位依存性カルシウム・チャネル)；脊椎小脳変性症7型(アタキシン-7)；及び球脊髄性筋萎縮症、SBMA(ケネディ病としても知られている)(アンドロゲン受容体)である。

10

20

【0110】

こうして、本発明のさらなる態様に従って、ポリグルタミン-リピート病つまりCAGリピート病の治療方法であって、患者、特にヒトに、治療有効量の式I～IIIに従った化合物を投与することを含む方法が提供される。さらなる実施態様に従って、ハンチントン病(HD)、歯状核赤核-淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、脊椎小脳変性症1型、脊椎小脳変性症2型、脊椎小脳変性症3型(マシャド-ジョセフ病)、脊椎小脳変性症6型、脊椎小脳変性症7型、又は球脊髄性筋萎縮症の治療方法であって、患者、特にヒトに、治療有効量の式I～IIIに従った化合物を投与することを含む方法が提供される。

【0111】

本発明の化合物は、単独の活性薬剤として投与されうるし、又は別の医薬薬剤、例えば、認知障害及び/又は精神病の治療において使用される別の薬剤、例えば、別のPDE4阻害剤、カルシウム・チャネル遮断剤、コリン作動性薬剤、アデノシン受容体調節剤、アンファカインNMDA-R調節剤、mGluR調節物質、及びコリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ドネペジル、リバステイグミン、及びگرانサナジン)の組合せで投与されうる。そうした組み合わせでは、各活性成分は、通常の投与量範囲に従って、又は通常の投与量範囲以下の投与量で投与されうる。

【0112】

本発明の化合物の投与量は、数ある考慮の中で、治療される特定の症候群、症状の重篤度、投与経路、投与間隔の頻度、使用される特定の化合物、効能、毒物検査プロフィール、化合物の医薬動態プロフィール、及びいずれかの有害副作用の存在を含む様々な因子に左右される。

30

【0113】

本発明の化合物は、上記周知化合物などのPDE4阻害剤について知られる哺乳動物の慣習投与量レベルで典型的に投与される。例えば、化合物は、例えば0.01～100mg/kg/日、好ましくは0.1～70mg/kg/日、特に0.5～10mg/kg/日の投与量レベルで経口投与により、一回又は複数回投与で投与されうる。単位投与量形態は、例えば0.1～50mgの活性化合物を含みうる。静脈内投与では、該化合物は、例えば0.001～50mg/kg/日、好ましくは0.001～10mg/kg/日、特に0.01～1mg/kg/日の投与量レベルで、一回又は複数回投与で投与されうる。単位投与量形態は、例えば0.1～10mgの活性化合物を含みうる。

40

【0114】

本発明の手順を行う際に、特定の緩衝液、培地、試薬、細胞、培養条件などについての記載は、限定することを意図せず、議論される特定の状況で当業者が関心を持つか又は価値があると認める全ての関連物質を含むように読むべきであるということが当然理解されるべきである。例えば、一の緩衝系又は培養液を、別のものに置き換えることは可能であることが多く、同一でないとしても同様の結果を達成する。当業者は、そうした系及び方法論について十分な知識を持っており、その結果、必要以上の実験をすることなく、本明

50

細書中に記載される方法と手順を使用して最適に目的を果たす置換えを行うことができる。

【0115】

本発明は、以下の非限定的な例の方法によりさらに記載されるだろう。これらの例を開示する際に、本発明に従って開示される方法の異なる態様及び別の態様は、おそらくその態様を関連技術の当業者に対して提供していることを明確に記憶すべきである。

【0116】

前述及び以下の例では、全ての温度は、未訂正の摂氏で記され；そして他に記載がなければ、全ての割合及びパーセントは重量によるものである。

【0117】

前部において又は以下で引用される全ての特許出願、特許、及び刊行物の開示全ては、本明細書中に援用される。

【実施例】

【0118】

実施例 1：3-クロロメチルピリジン N-オキシド

ピコリル・クロリド塩酸 (8.0 g、49 mmol) を、氷冷された飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml) 中に溶解し、混合液を 2 × 100 ml のクロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出液を、乾燥し (MgSO₄)、そしてろ過した。酢酸 (50 ml) 中の 32 % 過酢酸を、ろ液に加え、混合液を激しく 18 時間攪拌した。混合液を、冷飽和 NaHCO₃ 水溶液で 2 回洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして吸引下で濃縮した。得られた固体をヘキサンで倍散し、そして吸引下で乾燥して、3-クロロメチルピリジン N-オキシド (2.0 g、収率 29 %) を白色結晶状固体として得た。

【化 8】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.13-7.23 (m, 2H), 4.04 (s, 2H).

10

20

30

40

化合物、2-クロロメチルピリジン N-オキシド及び 4-クロロメチルピリジン N-オキシドは、同様の方式で製造されうる。

【0119】

実施例 2：4-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ピリジン

4-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン (0.28 g、1.0 mmol) を DMF (1 ml) 中に溶解し、そして DMF (4 ml) 中の室温で攪拌された NaH の懸濁液へと滴下して加えた。添加を完了した後に、混合液を 0.5 時間室温で攪拌し、そして 3-クロロメチルピリジン N-オキシド (300 mg、2.0 mmol) を 1 回で加えた。混合液を 4 時間攪拌し、次に水で注意深く反応を止め、そして EtOAc (50 ml) と水 (50 ml) との間で分画した。EtOAc 層を水 (25 ml) と塩類溶液 (25 ml) で洗浄し、(MgSO₄) で乾燥し、そして吸引下で濃縮した。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー (シリカゲル) により精製し、EtOAc 中の 30 % MeOH で溶出して、4-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシピリジン-3-イルメチル)ピリジン (64 mg、収率 16 %) を与えた。

【化 9】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (m, 3H), 8.08 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.20-7.60 (m, 2H), 6.85 (d, 2H, $J = 8.5$), 6.72 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.4$), 6.66 (s, $J = 2.4$ Hz, 2H), 6.40-6.50 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.60-1.90 (m, 6H), 1.50-1.60 (m, 2H).

【0120】

10

以下の化合物は、上記と同様に製造された。

a) tert-ブチル 3-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ベンゾエート

b) tert-ブチル 4-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ベンゾエート

c) N-[ビス-3,4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-[2-(2-テトラヒドロピラニル)-2H-テトラゾール-5-イル]アニリン

d) 3-クロロ-N-[4-メトキシ-3-((3R)-3-テトラヒドロフラニル)オキシフェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)アニリン

MS (ES): m/z 427 [M+1]

20

e) tert-ブチル 3-アミノ-N-[ビス-3,4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ベンゾエート

【0121】

実施例 3 4-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸

1.75 g (3.44 mmol)の tert-ブチル 4-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)ベンゾエート、33.5 ml のジクロロメタン、及び 8.4 ml のトリフルオロ酢酸を、室温で 5 時間攪拌した。溶液を 50 ml の H_2O で洗浄した。50 ml の H_2O を加え、そして 10% NaOH 水溶液を加える事により pH を 6 に調節した。混合された水層を 2 × 50 ml のジクロロメタンで抽出した。混合されたジクロロメタン抽出液を蒸発させ、そして残った物質を、 CH_2Cl_2 中の 10% MeOH を溶出剤として使用する SiO_2 上のフラッシュ・クロマトグラフィーにより精製した。物質を CH_3CN で倍散して、1.09 g (収率 73%) の表題の化合物を、淡褐色粉末として産生した。

30

【化 10】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ

8.57 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 9.0$, 2H), 7.4-7.2 (m, 2H), 6.9-6.7 (m, 3H), 6.58 (d, $J = 9.0$, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.0-1.7 (m, 6H), 1.7-1.5 (m, 2H). MS (ES): m/z 435 [M+1]

40

【0122】

以下の化合物を、上記と同様の方法で製造した。

3-アミノ-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)安息香酸

MS (ES): m/z 435 [M+1]

3-アミノ-N-[ビス-3,4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリ

50

ジルメチル)安息香酸

MS (ES): m/z 453.1 [M+1]

【0123】

実施例4: N-[ビス-3,4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)アニリン

N-[ビス-3,4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-オキシ-3-ピリジルメチル)-4-[2-(2-テトラヒドロピラニル)-2H-テトラゾール-5-イル]アニリン(1.5 g、0.26 mmol)をTHF(5 ml)中に溶解し、3 mlの1N・HClを加えた。室温で6時間後、混合液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でpH=5に中和し、そしてEtOAc(3×50 ml)で抽出した。EtOAc抽出液を混合して、塩類溶液(50 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして吸引下で濃縮した。粗製残渣を、RediSepカラム(10 g、シリカゲル)上にロードし、そして生成物を、EtOAc中のMeOHの0%~5%の直線勾配を使用して20分かけて溶出して、0.96 gの生成物を白色粉末として与えた。

【化11】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.21 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.9-6.8 (m, 2H), 6.51 (t, J=73.6 Hz, 1H), 6.48 (t, J=73.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H). MS (ES): m/z 477.0 [M+1]

20

【0124】

実施例5 4型ホスホジエステラーゼ阻害活性のin vitro計測

ヒトPDE4を、組換え酵素を発現するバキュロウイルス感染SF9から得た。hPDE-4D6をコードするcDNAは、バキュロウイルス・ベクターにサブクローニングした。昆虫細胞(Sf9)を、バキュロウイルスで感染し、そしてタンパク質が発現するまで細胞を培養した。バキュロウイルス感染細胞を、溶解し、ライセートをhPDE-4D6酵素の源として使用した。該酵素を特異的にDEAEイオン交換クロマトグラフィーを使用して精製した。この手順は、別のPDE4酵素をコードするcDNAを使用して繰り返される。

【0125】

アッセイ: 4型ホスホジエステラーゼは、環状アデノシン・モノホスフェート(cAMP)を5'-アデノシン・モノホスフェート(5'-AMP)へと変換する。ヌクレオチダーゼは、5'-AMPをアデノシンへと変換する。それにより、PDE4とヌクレオチダーゼを併せた活性により、cAMPはアデノシンへと変換される。アデノシンは、中性アルミナ・カラムにより容易にcAMPから分離される。

ホスホジエステラーゼ阻害剤は、このアッセイにおけるcAMPのアデノシンへの変換を阻害し、結果として、PDE4阻害剤は、アデノシンの減少を引き起こす。

【0126】

hPDE-4D6を発現する細胞ライセート(40 μl)を、50 μlのアッセイ・ミックス及び10 μlの阻害剤と混合し、そして室温で12分間インキュベーションした。アッセイ要素の終濃度は、0.4 μg 酵素、10 mM・Tris-HCl(pH 7.5)、10 mM・MgCl₂、3 μM・cAMP、0.002 U・5'-ヌクレオチダーゼ、及び3×10⁴ cpmの[³H]cAMPであった。100 μlの沸騰5 mN・HClを加える事により反応を止めた。75 μlの量の反応混合液を各ウェルからアルミナ・カラム(マルチプレート; Millipore)に移した。標識されたアデノシンを、2000 rpmで2分間スピンすることにより、オプティプレート(OptiPlate)へと溶出した; 1ウェルあたり150 μlのシンチレーション液をオプティプレートに加えた。該プレートを密閉し、約30分間振盪し、そして[³H]アデノシンのcpmを、Wallac Triflux(商標)を使用して測定した

40

50

。

【0127】

全ての試験化合物を、100% DMSO中に溶解し、DMSOの終濃度が0.1%となるようにアッセイ溶液中に希釈した。DMSOは、この濃度で酵素活性に影響を与えなかった。

【0128】

アデノシン濃度の低下は、PDE活性の阻害を示唆する。0.1 nM ~ 10,000 nMの範囲の6 ~ 12の化合物濃度をスクリーニングし、次に薬剤濃度対3H-アデノシン濃度でプロットすることにより、 IC_{50} 値を測定した。非線形回帰ソフトウェア(Assay Explorer(商標))を使用して、 IC_{50} 値を見積もった。

本発明の好ましい化合物についての IC_{50} 値は、1000 nM未満であり、特に100 nM未満である。

【0129】

実施例6 (方法A) ラットにおける受動的回避、学習及び記憶についてのin vivo試験

この試験を以前に記述されるとおりに行った(Zhang, H.-T., Crissman, A.M., Dorairaj, N.R., Chandler, L.J.,及びO'Donnell, J. M., Neuropsychopharmacology, 2000, 23, 198-204.)。この装置(Model E10-16SC, Coulbourn Instruments, Allentown, PA)は、ギロチン型のドアにより暗室と接続する明室を備える二つの区切られた室からなった。暗室の床は、一定の電流源から足部電気ショックがもたらされるステンレス・スチール製の棒からなった。全ての実験群を、まず実験の開始前日に装置に慣れさせた。トレーニングの間、ラット(オス、スプログ-ダーレイ(Harlan)、体重250 ~ 350 g)を、閉じているギロチンドアに顔をそむけるように明室に置き、ドアが開けられるまで1分間置いた。暗室に入るまでの時間を計測した。ラットが、暗室へと入った後に、ドアを閉じて、0.5 mAの電気ショックを3秒間与えた。24時間後、このラットは、0.1 mg/kg MK-801又は生理食塩水を投与され、その30分後に生理食塩水又は試験化合物(0.1 ~ 2.5 mg/kg i.p.の投与量)が注射され、その30分後に記憶試験が開始された。ラットは再び、ギロチンドアが開かれた明室に配置された。暗室へ入る時間を180秒まで計測し、180秒で試行を終えた。

【0130】

全てのデータを分散分析(ANOVA)により分析した；個々の比較を、ニューマン・クールス(Kewman-Keuls)試験を使用して行った。実験未使用ラットは、明室から暗室への移動に平均で30秒以下を必要とした。しかしながら、電気ショックを受けた24時間後では、溶媒で前処理されたラットの多くは、暗室へと再び入ることはなく、平均時間は、175秒まで増大した($P < 0.001$)。MK-801(0.1 mg/kg)での前処理は、溶媒に比較する場合、明らかに時間を低減させた($P < 0.001$)。MK-801の健忘性効果は、投与量-依存的形態で本試験化合物により、統計的に有意な様式で元に戻される。

。

【0131】

実施例6 (方法B) ラットにおける放射状迷路試験(Radial arm maze task)、学習と記憶についてのin vivo試験

この試験を以前に記載されるように行った(Zhang, H.-T., Crissman, A.M., Dorairaj, N.R., Chandler, L.J., and O'Donnell, J.M., Neuropsychopharmacology, 2000, 23, 198-204.)。最初の飼育から五日後、ラット(オス、スプログ-ダーレイ(Harlan)、体重250 ~ 350 g)を八方向放射状迷路(各通路は、60 × 10 × 12 cmの高さであり、該迷路は、床から70 cmの高さであった。)に、二日間順応のため置かれた。ラットは、迷路の中心に個別に5分間配置され、餌のペレットが餌穴の近くに配置され、次の日に通路の末端の穴に配置された。一日あたり二回の実験が行われた。4回のランダムに選ばれた通路に各々一つの餌ペレットを備え付けた。ラットの行動範囲は、プラットフォーム(直径26 cm)に15秒間限定され、次に、全ての餌が集められるか、又は10分が経過す

ることのどちらかが先に起こるまで、通路を通して自由に動くことを許容された。4個のパラメーターが記録された：1)作動記憶間違い、つまり、餌が配置される通路であって、同じ試行の間に既に行ったことがある通路へと入ること；2)参照記憶間違い、つまり餌が配置されていない通路へ入ること；3)通路へ入った数；及び4)試験時間(秒)、つまり、迷路内の全てのペレットを収集する際の経過時間。作動記憶間違いが0であり、そして平均参照記憶間違いが、5回の成功試行において1回未満であるなら、そのラットを薬剤試験を受けた。MK-801を先に注射し、次に試験の前45分に、溶媒又は試験薬剤を注射した。実験は、幾つかの特別な迷路の視覚的手がかりを含む明るい部屋で行なわれた。

【0132】

10

全てのデータは、分散分析(ANOVA)により分析された；個々の比較は、ニューマン-クールス試験を使用して行われた。コントロールと比較して、MK-801(0.1mg/kg、i.p.)は、作動記憶間違いと参照記憶間違いの両者の頻度を増加させた($P < 0.01$)。MK-801の作動記憶に関するこの健忘性効果は、本試験化合物の投与により、統計的に有意で投与量依存的に逆行される。

【0133】

前述の実施例は、一般的に又は特異的に記載された反応物を置き換えることにより及び/又は前記実施例において使用される条件についての本発明の条件を行うことにより同様の成功を繰り返すことができる。

【0134】

20

本発明は、特定の化合物及びその製造に関して記載されるが、本発明の変化及び改変を本発明の精神又は範囲から離れないで行うことができるということは明らかである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PC1/US 03/36986															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D213/89 C07D405/14 C07D405/12 C07D401/12 A61K31/4427 A61K31/4425 A61P25/16 A61P25/28 A61P25/18																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 02/074726 A2 (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION, USA) 26 September 2002 (2002-09-26) claims 1,20,37,45,49,51,57-59</td> <td>1-84</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 00/50402 A (MERCK FROSST CANADA INC ; BLOUIN MARC (CA); DUBE DANIEL (CA); DUCHARME) 31 August 2000 (2000-08-31) claims 2,16,19,20</td> <td>1-84</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 95/04046 A (RHONE-POULENC RORER LTD ; MORLEY ANDREW DAVID (GB); PALFREYMAN MALCOLM) 9 February 1995 (1995-02-09) claims 1,8,9,26-34,41,46,48</td> <td>1-84</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">-/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 02/074726 A2 (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION, USA) 26 September 2002 (2002-09-26) claims 1,20,37,45,49,51,57-59	1-84	Y	WO 00/50402 A (MERCK FROSST CANADA INC ; BLOUIN MARC (CA); DUBE DANIEL (CA); DUCHARME) 31 August 2000 (2000-08-31) claims 2,16,19,20	1-84	Y	WO 95/04046 A (RHONE-POULENC RORER LTD ; MORLEY ANDREW DAVID (GB); PALFREYMAN MALCOLM) 9 February 1995 (1995-02-09) claims 1,8,9,26-34,41,46,48	1-84		-/-	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
Y	WO 02/074726 A2 (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION, USA) 26 September 2002 (2002-09-26) claims 1,20,37,45,49,51,57-59	1-84															
Y	WO 00/50402 A (MERCK FROSST CANADA INC ; BLOUIN MARC (CA); DUBE DANIEL (CA); DUCHARME) 31 August 2000 (2000-08-31) claims 2,16,19,20	1-84															
Y	WO 95/04046 A (RHONE-POULENC RORER LTD ; MORLEY ANDREW DAVID (GB); PALFREYMAN MALCOLM) 9 February 1995 (1995-02-09) claims 1,8,9,26-34,41,46,48	1-84															
	-/-																
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.																	
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 11 January 2005		Date of mailing of the international search report 19/01/2005															
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schuemaker, A															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/JS 03/36986

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95/20578 A (PALFREYMAN MALCOLM NORMAN ; RHONE POULENC RORER LTD (GB); THURAIRATNAM) 3 August 1995 (1995-08-03) claims 1,9,20	1-84
A	----- MARTIN T J: "PDE4 INHIBITORS - A REVIEW OF THE RECENT PATENT LITERATURE" IDRUGS, CURRENT DRUGS LTD, GB, vol. 4, no. 3, 2001, pages 312-338, XP008006266 ISSN: 1369-7056 the whole document	1-84
E	----- WO 2004/009552 A1 (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION, USA) 29 January 2004 (2004-01-29) claims 1-19	1-84

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/US 03/36986**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 70-84 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 03/36986

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02074726	A2	26-09-2002	BG 108003 A CA 2435847 A1 CZ 20031986 A3 EE 200300347 A EP 1353907 A2 HU 0302793 A2 NO 20033288 A SK 9152003 A3 US 2002151566 A1 US 2004230072 A1	30-09-2004 26-09-2002 17-12-2003 15-12-2003 22-10-2003 28-11-2003 22-09-2003 06-04-2004 17-10-2002 18-11-2004
WO 0050402	A	31-08-2000	AU 764005 B2 AU 2789100 A WO 0050402 A1 CA 2364653 A1 EP 1157007 A1 JP 2002537383 A US 6204275 B1	07-08-2003 14-09-2000 31-08-2000 31-08-2000 28-11-2001 05-11-2002 20-03-2001
WO 9504046	A	09-02-1995	WO 9504046 A1	09-02-1995
WO 9520578	A	03-08-1995	AT 164575 T AU 1463195 A DE 69501947 D1 DE 69501947 T2 EP 0741707 A1 WO 9520578 A1 JP 9509654 T ZA 9500639 A	15-04-1998 15-08-1995 07-05-1998 27-08-1998 13-11-1996 03-08-1995 30-09-1997 26-07-1996
WO 2004009552	A1	29-01-2004	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 D 407/12 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 407/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
	C 0 7 D 407/12	
	C 0 7 D 407/14	

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

(74)代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74)代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 シュマシェール リチャード エー.

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 0 9 5 0 , モンロー , ドロシー ドライブ 1 6

(72)発明者 グラハム , エリザベス ドーリー

アメリカ合衆国, コネチカット 0 6 5 2 5 , ウッドブリッジ , アミティ ロード 5 3 9

(72)発明者 ホッパー , アレン ティー .

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 4 5 2 , グレン ロック , ディーン ストリート 2 9

(72)発明者 テヒム , アショク

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 4 5 0 , リッジウッド , ノース ウォルナット ストリート 2 4 6

F ターム(参考) 4C055 AA17 BA01 CA02 CA27 CB19 DA01

4C063 AA01 AA03 BB02 BB09 CC78 DD12 DD41 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC62 GA02 GA07 GA08 MA01 MA04

MA13	MA17	MA22	MA23	MA31	MA35	MA37	MA41	MA43	MA52
MA55	MA56	MA58	MA59	MA60	MA63	MA66	NA14	ZA02	ZA12
ZA15	ZA16	ZA18	ZA36	ZA59	ZA68	ZA89	ZA94	ZA96	ZB08
ZB11	ZB13	ZB15	ZB35	ZC20					