

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7680184号
(P7680184)

(45)発行日 令和7年5月20日(2025.5.20)

(24)登録日 令和7年5月12日(2025.5.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 1

A 6 1 K 31/429 (2006.01)

A 6 1 K 31/429

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

Z N A

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 24 (全497頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-522867(P2019-522867)

(86)(22)出願日 平成29年10月25日(2017.10.25)

(65)公表番号 特表2019-535689(P2019-535689
A)

(43)公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/077301

(87)国際公開番号 WO2018/077944

(87)国際公開日 平成30年5月3日(2018.5.3)

審査請求日 令和2年10月23日(2020.10.23)

審判番号 不服2022-20337(P2022-20337/J
1)

審判請求日 令和4年12月15日(2022.12.15)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2016/103642

(32)優先日 平成28年10月27日(2016.10.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 591063187

バイエル アクチエンゲゼルシャフト

Bayer Aktiengesell
schaft

ドイツ・5 1 3 7 3・レーバークーゼン

・カイザー・ヴィルヘルム・アレー・1

(73)特許権者 514298139

バイエル・ファルマ・アクティエンゲゼ
ルシャフトドイツ・1 3 3 5 3・ベルリン・ミュラ
ーシュトラッセ・1 7 8

(73)特許権者 515236259

ザ・ブロード・インスティテュート・イ
ンコーポレイテッドアメリカ合衆国・マサチューセッツ・0
最終頁に続く

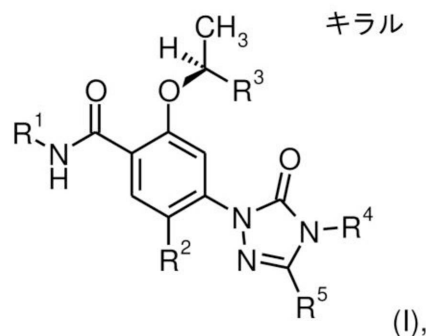
(54)【発明の名称】 4, 5-縮環1, 2, 4-トリアゾロン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)の化合物

【化1】



(式中、

R¹はC₁~C₈-アルキル基 (これは場合によりC₃~C₈-シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール
から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される1つまたは複数の置換基で置換されている)、

$C_2 \sim C_8$ -ハロアルキル基、

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基 (これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される)、

$C_2 \sim C_6$ -シアノアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

($C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル)-O-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-基、

-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 基、

-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、

4~7員の場合により不飽和の複素環式基 (これは炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5~6員ヘテロアリール基、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_1 \sim C_6$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)基、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6$ -アルキル)基およびオキソ($=O$)基から独立に選択され、

前記5~6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

フェニル基 (これは場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール、-アリール-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、-O($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、-O-アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $C(=O)OR^6$ 、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、-SH、-S-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $-S(=O)_2-O-(C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1 \sim C_3$ -アルキル)、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim C_3$ -アルキル) $_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が一緒になって、場合により-N=、-NH-、 $-N(R^7)-$ 、-O-、-S-から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有し、場合により $C(=O)$ 基を含む5または6員の場合により複素環、芳香環または非芳香環を形成してもよく、こうして形成された環は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール、-アリール-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、-O($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、-O-アリール、シアノ、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、-SH、-S-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)、

および

単環式または二環式ヘテロアリール基 (これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

10

20

30

40

50

C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル、
 -(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、C₃～C₈-シクロアルキル、
 C₁～C₆-アルコキシ、-O(C₂～C₆-アルケニル)、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-
 シクロアルコキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-
 -(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁～C₆-アルキル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²は水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³は

C₁～C₆-アルキル基

C₃～C₈-シクロアルキル基、

C₁～C₆-ハロアルキル基、

C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、

C₂～C₆-アルケニル基、

C₂～C₆-アルキニル基、

C₄～C₈-シクロアルケニル基、

(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)R⁸基、

-(C₁～C₆-アルキル)-N(H)C(=O)R⁶基、

-(C₁～C₆-アルキル)-N(H)C(=O)OR¹⁵基、

-(C₁～C₆-アルキル)-(4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基

(前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基はヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合によりC₁～C₃-アルキル基で置換されている)、

および

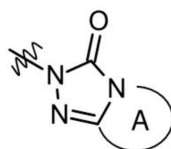
フェニル基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
 C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル、
 アリール、-(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、C₃～C₈-シ
 クロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、-O(C₂～C₆-アルケニル)、C₁～C₆-ハロアルコキシ、
 C₃～C₈-シクロアルコキシ、-O-アリール、シアノ、-C(O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-
 (C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁～C₆-アルキル)、-N(O)₂お
 よび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R⁴およびR⁵は一緒になって、部分式 (i) の5～8員の場合により不飽和の複素環式環A
 【化2】



(i)

(式中、環Aは、2つの必須原子である、2つの環を架橋する窒素原子および炭素原子に加えて、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)(=NR¹⁴)-、-N=、-N(R⁷)-、-C(=O)-、-C
 H=、-CR¹¹=、-C(R¹²)₂-、-C(H)(R¹³)-から選択される追加の3～6員を有する)

を形成し、

R⁶は水素原子または

C₁～C₆アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R^7 および R^8 は、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、アリール基、($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール基および-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^9)$ (R^{10})基

から選択される基を表す、

あるいは

R^7 および R^8 は、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合により

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、-S-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-S(=O)₂($C_1 \sim C_3$ -アルキル)、-S(=O)₂-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)および-C(=O)OR⁶

から選択される基で置換されており、

R^9 および R^{10} は、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基

を表す、

あるいは

R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R^{11} は、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール、-アリール-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、-O($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、S(=O)₂($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S(=O)₂-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-N(O)₂および-N(R^7)(R^8)

から選択される基を表し、

R^{12} は、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表し、

R^{13} は

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール、-アリール-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、-O($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、S(=O)₂($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S(=O)₂-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-N(O)₂および-N(R^7)(R^8)

から選択される基を表し、

R^{14} は水素原子または

シアノ基および-C(=O)($C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル)基

から選択される基を表し、

R^{15} は

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表す)

またはその互変異性体もしくは塩、または前記化合物の互変異性体の塩。

【請求項2】

R^1 が

$C_1 \sim C_8$ -アルキル基 (これは場合により

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール

から選択される基で置換されており、

10

20

30

40

50

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

$C_2 \sim C_8$ -ハロアルキル基、

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基 (これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基および- $N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される)、

$C_2 \sim C_6$ -シアノアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

($C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル)-O-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-基、

-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 基、

-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-C(=O) $N(R^7)(R^8)$ 基、

4~7員ヘテロシクロアルキル基 (これは前記4~7員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5~6員ヘテロアリール基、-C(=O)O($C_1 \sim C_4$ -アルキル)基、-C(=O)($C_1 \sim C_6$ -アルキル)基、-C(=O)($C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)基、-S(=O)₂($C_1 \sim C_6$ -アルキル)基およびオキソ(=O)基から独立に選択され、

前記5~6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

5~7員ヘテロシクロアルケニル基 (これは前記5~7員ヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5~6員ヘテロアリール基、-C(=O)O($C_1 \sim C_4$ -アルキル)基、-C(=O)($C_1 \sim C_6$ -アルキル)基、-C(=O)($C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)基、-S(=O)₂($C_1 \sim C_6$ -アルキル)基およびオキソ(=O)基から独立に選択され、

前記5~6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

フェニル基 (これは場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O) $N(R^7)(R^8)$ 、- $N(R^7)(R^8)$ 、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-C(=O)OR⁶、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-C(=O) $N(R^7)(R^8)$ 、-S(=O)₂ $N(R^7)(R^8)$ 、-S(=O)₂($C_1 \sim C_3$ -アルキル)、-S(=O)(=NR¹⁴)($C_1 \sim C_3$ -アルキル)、-P(=O)($C_1 \sim C_3$ -アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基は、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂- $N(R^7)$ -CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-から選択される基を形成するように互いに結合している)

インダニル基、テトラリニル基 (前記インダニルまたはテトラリニル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基および- $N(R^7)(R^8)$ 基から

10

20

30

40

50

独立に選択される)

および

単環式または二環式ヘテロアリアル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^2 が水素原子または塩素原子またはフッ素原子を表し、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル基、 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルケニル基、 $(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)R^8$ 基、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(H)C(=O)R^6$ 基、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(H)C(=O)OR^{15}$ 基、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)-(4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基

(前記4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合により $C_1 \sim C_3$ -アルキル基で置換されており、

前記4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基はヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合している)、

および

フェニル基（前記フェニル基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- $CH_2-X^1-X^2$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5$ -#、

*- $CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3$ -#、

*- $CH=CH-CH(R^{13})-X^3$ -#、

*- $CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})$ -#

および

*- $CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N$ -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

あるいは

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

- $N(R^7)$ -、-O-、-S-、- $S(=O)$ -、- $S(=O)(=NR^{14})$ -および- $S(=O)_2$ -

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

10

20

30

40

50

から選択される基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、
 R^6 が水素原子または
 $C_1 \sim C_6$ アルキル基およびベンジル基
 から選択される基を表し、
 R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または
 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基および $-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^9)$
 (R^{10}) 基

から選択される基を表す、
 あるいは
 R^7 および R^8 が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表し、

10

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ および $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$
 から選択される基で置換されており、
 R^9 および R^{10} が、各出現について独立に、水素原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基

を表す、
 あるいは
 R^9 および R^{10} が、これらが結合している窒素と一緒に、
 窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基

20

を表し、
 R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、
 R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を
 表し、

R^{13} が
 ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基

30

から選択される基を表し、
 R^{14} が水素原子または
 シアノ基および $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-ハロアルキル})$ 基
 から選択される基を表し、

R^{15} が
 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表す、
 請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは塩、または前記化合物の互変異性体の塩。

【請求項3】

40

R^1 が
 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基（これは場合により
 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリアル
 から選択される基で置換されており、
 前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される）

$C_2 \sim C_6$ -ハロアルキル基、
 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択され、

50

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される)、

$C_2 \sim C_6$ -シアノアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアアルキル基、

($C_2 \sim C_3$ -ヒドロキシアアルキル)-O-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-基、

-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-N(R^7)(R^8)基、

-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-C(=O)N(R^7)(R^8)基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基（これは前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、-C(=O)O($C_1 \sim C_4$ -アルキル)基、-C(=O)($C_1 \sim C_3$ -アルキル)基、-C(=O)($C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)基、-S(=O)₂($C_1 \sim C_3$ -アルキル)基およびオキソ(=O)基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

5～6員ヘテロシクロアルケニル基（これは前記5～6員ヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、-C(=O)O($C_1 \sim C_4$ -アルキル)基、-C(=O)($C_1 \sim C_3$ -アルキル)基、-C(=O)($C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)基、-S(=O)₂($C_1 \sim C_3$ -アルキル)基およびオキソ(=O)基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R^7)(R^8)、-N(R^7)(R^8)、-($C_1 \sim C_3$ -アルキル)-N(R^7)(R^8)、-($C_1 \sim C_3$ -アルキル)-C(=O)OR⁶、-($C_1 \sim C_3$ -アルキル)-C(=O)N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂($C_1 \sim C_3$ -アルキル)、-S(=O)(=NR¹⁴)($C_1 \sim C_3$ -アルキル)、-P(=O)($C_1 \sim C_3$ -アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基は、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R^7)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合している)

インダニル基、テトラリニル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基および-N(R^7)(R^8)基から独立に選択される)

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基および-N(R^7)(R^8)基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^2 が水素原子または塩素原子またはフッ素原子を表し、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル基、 $C_4 \sim C_6$ -シクロアルケニル基、 $(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)R^8$ 基、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(H)C(=O)R^6$ 基、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(H)C(=O)OR^{15}$ 基、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)-(4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基

(前記4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合により $C_1 \sim C_3$ -アルキル基で置換されており、

前記4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基はヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合している)、

および

フェニル基(前記フェニル基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- $CH_2-X^1-X^2$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5$ -#、

*- $CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3$ -#、

*- $CH=CH-CH(R^{13})-X^3$ -#、

*- $CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})$ -#

および

*- $CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N$ -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

あるいは

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

- $N(R^7)$ -、-O-、-S-、- $S(=O)$ -、- $S(=O)(=NR^{14})$ -および- $S(=O)_2$ -

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、

R^6 が水素原子または

$C_1 \sim C_4$ -アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または

10

20

30

40

50

C₁～C₃-アルキル基、C₂～C₃-ヒドロキシアルキル基および-(C₂～C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)

から選択される基を表す、

あるいは

R⁷およびR⁸が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

C₁～C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)および-C(=O)O(C₁～C₄-アルキル)

から選択される基で置換されており、

R⁹およびR¹⁰が、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₃-アルキル基

を表す、

あるいは

R⁹およびR¹⁰が、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

C₁～C₃-アルキル基、C₁～C₃-ハロアルキル基、C₁～C₃-アルコキシ基、C₁～C₃-ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R¹²が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子またはC₁～C₃-アルキル基を表し、

R¹³が

ヒドロキシ基、-C(=O)OR⁶基および-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

R¹⁴が水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁～C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表し、

R¹⁵が

C₁～C₄-アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表す、

請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは塩、または前記化合物の互変異性体の塩。

【請求項4】

R¹が

C₃～C₆-シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、フェニル基および-N(R⁷)(R⁸)基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により、1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子から独立に選択される）、

C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基、

-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基（これは前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基はC₁～C₃-アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、-C(=O)O(C₁～C₄-アルキル)基、-C(=O)(C₁～C₃-アルキル)基、-C(=O)(C₃～C₆-シクロアルキル)基、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)基およびオキソ(=O)基から独立に選択される）、

フェニル基（これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子、C₁～C₃-アルキル基、C₁～C₃-ハロアルキル基、C₁～C₃-ヒドロキシアルキル基、C₁～C₃-アルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、-C(=O)OR⁶基、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、-N(R⁷)(R⁸)基、-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)基およびSF₅基

10

20

30

40

50

から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ から選択される基を形成するように互いに結合している)、

インダニル基（これは場合によりヒドロキシ基で置換されている）、

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルコキシ基、ヒドロキシ基および $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基から独立に選択される）

から選択される基を表し、

R^2 が水素原子または塩素原子またはフッ素原子を表し、

R^3 が

$\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキル基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ -シクロアルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -ハロアルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ -アルケニル基、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-アルキル})-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ 基、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-アルキル})-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 基およびフェニル基

から選択される基を表し、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- $\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$ 、

*- $\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$ 、

*- $\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$ 、

*- $\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$ 、

*- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-\#$ 、

*- $\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$ 、

*- $\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$ 、

および

*- $\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが

$\text{C}(\text{R}^{12})_2$ および $\text{CH}(\text{R}^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

あるいは

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが

$-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ および $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{14})-$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ 基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、

R^6 が水素原子または

$\text{C}_1\sim\text{C}_4$ -アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または

$\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルキル基

を表す、

あるいは

R^7 および R^8 が、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基

10

20

30

40

50

を表し、
 R^{11} が水素原子を表し、
 R^{12} が、同一にまたは異なって、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表し、
 R^{13} が
 ヒドロキシ基および $-C(=O)OR^6$ 基
 から選択される基を表し、
 R^{14} が水素原子または
 シアノ基および $-C(=O)CF_3$ 基
 から選択される基を表し、
 R^{15} が $C_1 \sim C_4$ -アルキル基を表す、
 請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは塩、または前記化合物の互変異性体の塩。

【請求項5】

R^1 が
 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基（これはシクロプロピルおよびシクロヘキシルから選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、フェニル基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択され、
 前記フェニル置換基は場合により、1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子から独立に選択される）、
 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、
 $-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、
 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル基（これは前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニルおよびピペリジニルから選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 基、 $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 基、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 基、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 基およびオキソ $(=O)$ 基から独立に選択される）

、
 フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、 $-C(=O)OR^6$ 基、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、 $-N(R^7)(R^8)$ 基、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 基および SF_5 基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、 $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ および $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ から選択される基を形成するように互いに結合している）、

インダニル基（これは場合によりヒドロキシ基で置換されている）、

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

（これはイミダゾリル、1,2-オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニルおよびキノリニルから選択され、

場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシ基および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される）

から選択される基を表し、

R^2 が水素原子または塩素原子またはフッ素原子を表し、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -

ヒドロキシアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、 $(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)R^8$ 基、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(H)C(=O)OR^{15}$ およびフェニル基

から選択される基を表し、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- $CH_2-X^1-X^2$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4$ -#、

*- $CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3$ -#、

*- $CH=CH-CH(R^{13})-X^3$ -#、

*- $CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

および

*- $CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})$ -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

あるいは

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが

- $N(R^7)$ -、-O-、-S-および-S(=O)(=NH)-

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが $C(R^{12})_2$ 基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、

R^6 が水素原子または

$C_1 \sim C_4$ -アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基

を表す、

あるいは

R^7 および R^8 が、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R^{11} が水素原子を表し、

R^{12} が、同一にまたは異なって、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表し、

R^{13} が

ヒドロキシ基および-C(=O)OR⁶基

から選択される基を表し、

R^{15} が $C_1 \sim C_4$ -アルキル基を表す、

請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは塩、または前記化合物の互変異性体の塩。

【請求項6】

R^1 が

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基（これはシクロプロピル基およびシクロヘキシル基から選択され、

10

20

30

40

50

該C₃～C₆-シクロアルキル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はフッ素原子、フェニル基およびジメチルアミノ基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合によりフッ素原子で置換されている）、

2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、

2-(ジメチルアミノ)エチル基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基（これはアゼチジン-3-イル、オキセタン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、

場合により1回または2回置換されており、各置換基はメチル基、エチル基、ピラジニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アセチル基、1-シクロプロパンカルボニル基、メチルスルホニル基およびオキソ(=O)基から選択される基から独立に選択される）、

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、-C(=O)OH基、-C(=O)OCH₃基、-C(=O)OC(CH₃)基、-C(=O)NH₂基、-C(=O)N(CH₃)₂基、アミノ基、メチルアミノ基、アミノメチル基、-S(=O)₂NH₂基およびSF₅基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、-CH-CH₂-NH-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-から選択される基を形成するように互いに結合している）、

2-ヒドロキシインダン-1-イル基および

単環式または二環式ヘテロアリール基

（これは

イミダゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-5-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジニル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、インダゾール-5-イル、インダゾール-6-イル、インダゾール-7-イル、1,3-ベンゾチアゾール-6-イル、ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イルおよびキノリン-8-イル

から選択され、

場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基およびモルホリン-4-イル基から独立に選択される）

から選択される基を表し、

R²が水素原子または塩素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

プロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、1-ヒドロキシエチル、アリル、アミノメチル、(ジメチルアミノ)メチル、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、ピロリジン-1-イル-メチルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R⁴およびR⁵が、一緒になって、

*-(CH₂)₂-S-#、

*-(CH₂)₄-#、

*-CH₂-C(H)(C(=O)OH)-(CH₂)₂-#、

*-CH₂-CF₂-(CH₂)₂-#、

*-(CH₂)₃-C(H)(C(=O)OH)-#、

*-CH(OH)-(CH₂)₃-#、

*-CH₂-CH(OH)-(CH₂)₂-#、

*-(CH₂)₂-CH(OH)-CH₂-#、

*-(CH₂)₃-C(H)(OH)-#、

*-CH=CH-CH(OH)-CH₂-#、

*-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-#、

10

20

30

40

50

*-(CH₂)₂-O-CH₂-#、
 *-(CH₂)₃-O-#、
 *-(CH₂)₃-N(CH₃)-#、
 *-(CH₂)₃-S-#、
 *-(CH₂)₃-S(=O)(=NH)-#、
 *-(CH₂)₅-#、
 *-(CH₂)₃-O-CH₂-#、
 *-(CH₂)₂-N(H)-(CH₂)₂-#、
 *-CH=CH-CH=CH-#、
 *-N=CH-CH=CH-#、
 および
 *-CH=CH-N=CH-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、
 該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表す、

請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは塩、または前記化合物の互変異性体の塩。

【請求項7】

以下からなる群から選択される、化合物：

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イル-オキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(3-クロロピリジン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

10

20

30

40

50

5-フルオロ-N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

10

N-(5-クロロピリミジン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(3-クロロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[1-(ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド、

20

N-[1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(1-メチル-2-オキソピペリジン-(4R,S)-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド (ジアステレオマー混合物)、

5-フルオロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

30

N-(2-アミノフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-(メチルアミノ)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2-アミノ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

40

N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(

50

3H)-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)-フェニル]-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-[2-クロロ-4-(ペンタフルオロ-λ 6-スルファニル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(オキセタン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}-N-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

20

5-フルオロ-N-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

30

5-フルオロ-N-(4-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

40

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

50

N-シクロプロピル-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

tert-ブチル3-[[5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイル]アミノ}アゼチジン-1-カルボキシレート、

N-(アゼチジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

20

5-フルオロ-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

30

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(1-エチルアゼチジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-エチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

40

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン

50

-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}-N-(2,4,6-トリメチルピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N-(6-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-フェニル-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)-フェニル]-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(3-メチルピリジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2

10

20

30

40

50

,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-シアノ-3-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(3-メチルピリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(キノリン-8-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(キノリン-6-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

20

30

40

50

3-[[5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイル]アミノ]-4-メチル安息香酸、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(キノリン-5-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルキノリン-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(キノリン-7-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(3-スルファモイル-フェニル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン-4-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルキノリン-6-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(6-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,3-ジメトキシフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(1H-インダゾール-7-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン)-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-3-ヒドロキシ-1H-インダゾール-6-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(3-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジ

10

20

30

40

50

ン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

10

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

20

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[6-(モルホリン-4-イル)ピリダジン-3-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-メトキシピリミジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

30

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(4,6-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

40

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(6-メトキシピラジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-メトキシピラジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(5,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-5-フルオロ-

50

4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(4-メチルピリミジン-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,4-ジメチルピリミジン-5-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-メチルピラジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(4-メチルピリダジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[3-(モルホリン-4-イル)ピラジン-2-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

N-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

N-[4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-メチル-4-スルファモイルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

N-[2-(アミノメチル)-6-メチルフェニル]-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

メチル2-({2-[(1R)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾイル}アミノ)-3-メチルベンゾエート、

2-[(1R)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

N-(5-アミノ-3-メチルピリジン-2-イル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-({2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾイル}アミノ)-3-メチル安息香酸、

10

20

30

40

50

tert-ブチル4-({2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾイル}アミノ)-3-メチルベンゾエート、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-メチルピリジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4])トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド、

10

20

30

40

50

N-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

10

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-メチルピリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

20

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

30

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

40

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-

50

2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

20

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

30

5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

40

N-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,

50

2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(4,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

20

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

N-(4-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

30

N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(6-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

40

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

50

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[3-(トリフルオロ-メチル)フェニル]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- [(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- [(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

10

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- [(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- [(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニル-エトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニル-エトキシ]ベンズアミド、

20

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニル-エトキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

30

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサゼピン-2(9H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N- [2-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサゼピン-2(9H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

40

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサゼピン-2(9H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

50

N-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(4-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(6-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]オキサジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(8-メチル-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[2,3-c][1,2,4]トリアゾール-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピン-2(5H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]チアジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

20

30

40

50

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(6,6-ジメチル-3-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]オキサジン-2(3H)-イル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

4-(6,6-ジフルオロ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

2-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-(R,S)-カルボン酸 (ジアステレオマー混合物)、

2-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-(R,S)-カルボン酸 (ジアステレオマー混合物)、

2-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-(R,S)-カルボン酸 (ジアステレオマー混合物)、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[[[(2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル]オキシ}-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[[[(2R)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-N-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(4-メチルピリダジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

rac-2-[(4-(ジメチルアミノ)ブタン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)ベンズアミド、

rac-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-d][1,4]-ジアゼピン-2(5H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[(8R,S)-8-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル]-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (ジアステレオマー混合物)、

5-クロロ-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-クロロ-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-クロロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン)-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-クロロ-N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-クロロ-N-(4-メチルピリダジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]

10

20

30

40

50

]オキシ}ベンズアミド、

5-クロロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-クロロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-クロロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

5-クロロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(8-イミノ-3,8-ジオキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-8λ⁶-[1,2,4]トリアゾロ-[3,4-b][1,3]チアジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

20

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(7-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

30

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(8-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

rac-tert-ブチル[2-{2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-4-フルオロ-5-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)フェノキシ}プロピル]カルバメート、および

rac-2-{[1-アミノプロパン-2-イル]オキシ}-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド塩酸塩、

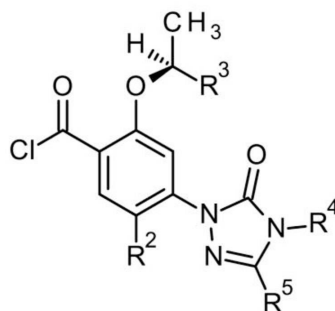
40

またはその互変異性体もしくは塩、または前記化合物の互変異性体の塩。

【請求項8】

請求項1から6のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (IX) の中間体化合物：

【化 3】



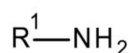
(IX),

10

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は請求項1から6のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (X) の化合物：

【化 4】



(X),

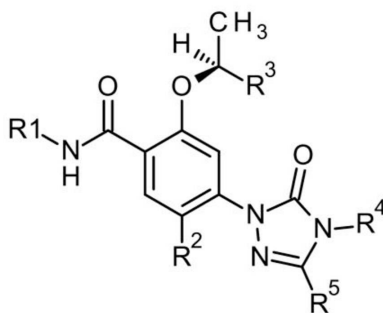
20

(式中、 R^1 は請求項1から6のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

【化 5】



(I),

30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は請求項1から6のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

40

を得る工程、

次いで、場合により、対応する (i) 溶媒および／または (ii) 塩基もしくは酸を用いて、前記化合物を、溶媒和物、塩および／または前記塩の溶媒和物に変換する工程を含む、方法。

【請求項 9】

請求項1から6のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物または請求項7に記載の化合物と、1種または複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 10】

・請求項1から6のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物および請求項7に記載の化

50

合物から選択される、1種または複数の第1の有効成分、および
・抗がん剤から選択される、1種または複数のさらなる有効成分
を含む医薬組み合わせ。

【請求項11】

疾患を治療または予防するための、請求項1から6のいずれか一項に記載の一般式 (I)
の化合物または請求項7に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項12】

前記疾患が過剰増殖性または炎症性障害である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記疾患ががんである、請求項12に記載の医薬組成物。

10

【請求項14】

前記がん疾患が固形腫瘍、白血病およびリンパ腫から選択される、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

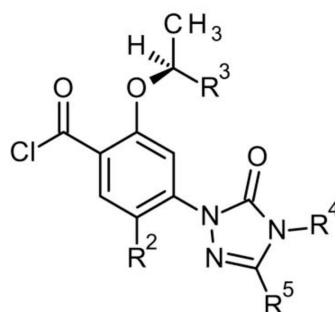
前記がん疾患が肺がん、神経膠芽腫、前立腺がん、急性骨髄性白血病およびリンパ腫から選択される、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

請求項1から6のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を調製するための、
一般式 (IX) の化合物：

【化6】

20



(IX),

30

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は請求項1から6のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

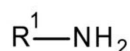
の使用。

【請求項17】

請求項1から6のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を調製するための、
一般式 (X) の化合物：

【化7】

40



(X),

(式中、 R^1 は請求項1から6のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

の使用。

【請求項18】

対象のリンパ腫を治療する方法における使用のための、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物または請求項7に記載の化合物を含む組成物であって、前記方法は有効量の

50

請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物または請求項7に記載の化合物を前記対象に投与するステップを含む、組成物。

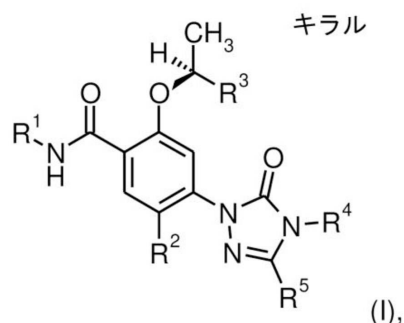
【請求項19】

細胞の増殖を減少させる方法における使用のための、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物または請求項7に記載の化合物を含む組成物であって、前記方法は前記細胞を有効量の請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物または請求項7に記載の化合物と接触させるステップを含む、組成物。

【請求項20】

一般式 (I) の化合物

【化8】



10

20

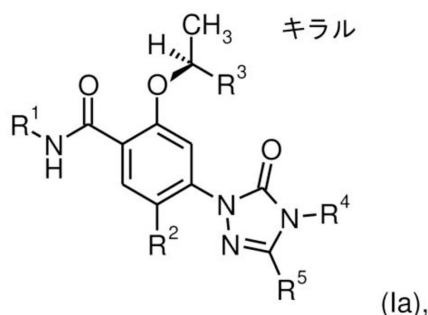
(式中、

R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子および炭素原子と一緒に、ヒドロキシ基で1回置換された5～7員飽和または部分不飽和環を形成するように互いに結合している)

を製造する方法であって、

一般式 (Ia) の化合物

【化9】



30

(式中、

R^1 は

$C_1 \sim C_8$ -アルキル基 (これは場合により

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリアル

から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される1つまたは複数の置換基で置換されている)、

$C_2 \sim C_8$ -ハロアルキル基、

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基 (これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基およびヒド

40

50

ロキシ基から独立に選択される)、

$C_2 \sim C_6$ -シアノアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

($C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル)-O-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-基、

-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-N(R^7)(R^8)基、

-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-C(=O)N(R^7)(R^8)基、

4～7員の場合により不飽和の複素環式基（これは炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、-C(=O)O($C_1 \sim C_4$ -アルキル)基、-C(=O)($C_1 \sim C_6$ -アルキル)基、-C(=O)($C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)基、-S(=O)₂($C_1 \sim C_6$ -アルキル)基およびオキソ(=O)基から独立に選択され、

10

前記5～6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)、

フェニル基（これは場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール、-アリール-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、-O($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R^7)(R^8)、-N(R^7)(R^8)、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-N(R^7)(R^8)、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-C(=O)OR⁶、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-C(=O)N(R^7)(R^8)、-SH、-S-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-S(=O)₂N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S(=O)₂-O-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-S(=O)(=NR¹⁴)($C_1 \sim C_3$ -アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)($C_1 \sim C_3$ -アルキル)₂およびSF₅

20

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が一緒になって、場合により-N=、-NH-、-N(R^7)-、-O-、-S-から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有し、場合によりC(=O)基を含む5または6員の場合により複素環、芳香環または非芳香環を形成してもよく、こうして形成された環は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

30

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール、-アリール-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、-O($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、ヒドロキシ、-SH、-S-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-S(=O)₂($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-N(O)₂および-N(R^7)(R^8)

から選択される基から独立に選択される)、

および

40

単環式または二環式ヘテロアリール基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール、-アリール-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、-O($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-S(=O)₂($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-N(O)₂および-N(R^7)(R^8)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²は水素原子またはハロゲン原子を表し、

50

R³は

C₁～C₆-アルキル基

C₃～C₈-シクロアルキル基、

C₁～C₆-ハロアルキル基、

C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、

C₂～C₆-アルケニル基、

C₂～C₆-アルキニル基、

C₄～C₈-シクロアルケニル基、

(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)R⁸基、

-(C₁～C₆-アルキル)-N(H)C(=O)R⁶基、

-(C₁～C₆-アルキル)-N(H)C(=O)OR¹⁵基、

-(C₁～C₆-アルキル)-(4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基

(前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基はヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合によりC₁～C₃-アルキル基で置換されている)、

および

フェニル基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル、アリール、-(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、-O(C₂～C₆-アルケニル)、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、-O-アリール、シアノ、-C(O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁～C₆-アルキル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R⁴およびR⁵は一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#,

*-CH₂-X¹-X²-X³-#,

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

X¹、X²、X³およびX⁴は-CH₂-であり、

該基中、「*」はR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」はR⁵と残りの分子との結合点を表し、

R⁶は水素原子または

C₁～C₆アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸は、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₆-アルキル基、C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、アリール基、(C₁～C₆-アルキル)-アリール基および-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基

から選択される基を表す、

あるいは

R⁷およびR⁸は、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合により

C₁～C₆-アルキル、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)₂-(C₂～C₆-アルケニル)および-C(=O)OR⁶

から選択される基で置換されており、

R^9 および R^{10} は、各出現について独立に、水素原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基
 を表す、

あるいは

R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、
 窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基
 を表し、

R^{14} は水素原子または

シアノ基および $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-ハロアルキル})$ 基

から選択される基を表し、

R^{15} は

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基およびベンジル基

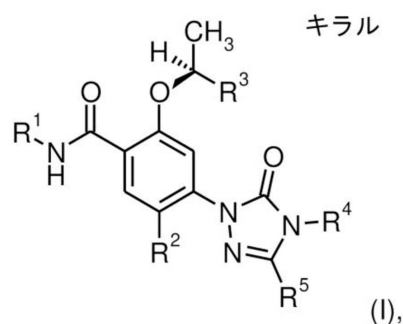
から選択される基を表す)

を、培地中で、配列番号1および配列番号2の核酸配列を有するプラスミドにより形質転換された大腸菌と反応させて、一般式 (I) の化合物を形成することによる、方法。

【請求項 21】

請求項20に記載の一般式 (I) の化合物

【化 10】



(式中、

R^4 および R^5 は一緒になって

*-CH(OH)- X^1 - X^2 -#、

*-CH₂-CH(OH)- X^2 -#、

*-CH(OH)- X^1 - X^2 - X^3 -#、

*-CH₂-CH(OH)- X^2 - X^3 -#、

*-CH₂- X^1 -CH(OH)- X^3 -#、

*-CH=CH-CH(OH)- X^3 -#、

*-CH(OH)- X^1 - X^2 - X^3 - X^4 -#、

*-CH₂-CH(OH)- X^2 - X^3 - X^4 -#、

*-CH₂- X^1 -CH(OH)- X^3 - X^4 -#、

*-CH₂- X^1 - X^2 -CH(OH)- X^4 -#、

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は-CH₂-であり、

該基中、「*」は R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」は R^5 と残りの分子との結合点を表す)

を製造する方法であって、

一般式 (Ia) の化合物

10

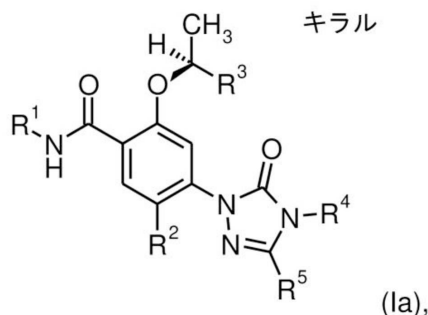
20

30

40

50

【化 1 1】



10

(式中、

 R^4 および R^5 は一緒になって*-CH₂-X¹-X²-#,*-CH₂-X¹-X²-X³-#,*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は-CH₂-であり、

該基中、「*」は R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」は R^5 と残りの分子との結合点を表す)

20

を、培地中で、配列番号1および配列番号2の核酸配列を有するプラスミドにより形質転換された大腸菌と反応させて、一般式 (I) の化合物を形成することによる、方法。

【請求項 2 2】

前記反応が、好気条件下、20～30 °Cの温度範囲で発生し、前記培地が緩衝液、栄養溶液および場合により錯化剤である、請求項20または21に記載の方法。

【請求項 2 3】

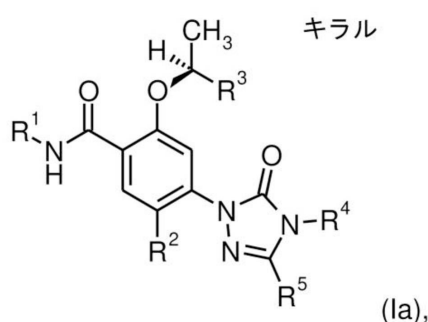
配列番号1及び配列番号2の核酸配列を有するプラスミドにより形質転換された大腸菌を含む、請求項20から22のいずれか一項に記載の方法で使用するための組成物。

【請求項 2 4】

一般式 (Ia) の化合物

30

【化 1 2】



40

(式中、

 R^4 および R^5 は一緒になって*-CH₂-X¹-X²-#,*-CH₂-X¹-X²-X³-#,*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#

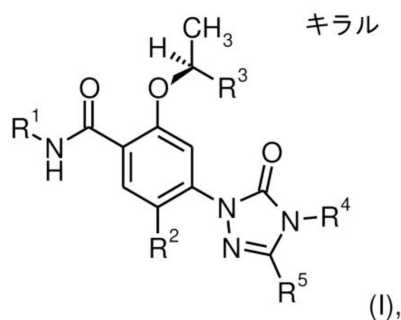
から選択される基を形成するように互いに結合しており、

 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は-CH₂-であり、

該基中、「*」は R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」は R^5 と残りの分子との結合点を表す)

50

を反応させることにより、一般式 (I) の化合物
【化 13】



10

(式中、
 R^1 は
 $C_1 \sim C_8$ -アルキル基（これは場合により
 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール
 から選択される基で置換されており、
 前記フェニル置換基は場合により1、2または3回、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される
 1つまたは複数の置換基で置換されている）、
 $C_2 \sim C_8$ -ハロアルキル基、
 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は
 ハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基および-N(R^7)(R^8)基から独立に選択され、
 前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原
 子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基およびヒドロ
 キシ基から独立に選択される）、
 $C_2 \sim C_6$ -シアノアルキル基、
 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、
 ($C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル)-O-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-基、
 -($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-N(R^7)(R^8)基、
 -($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-C(=O)N(R^7)(R^8)基、
 4～7員の場合により不飽和の複素環式基（これは炭素原子を介して残りの分子に結合して
 おり、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5～6員
 ヘテロアリール基、-C(=O)O($C_1 \sim C_4$ -アルキル)基、-C(=O)($C_1 \sim C_6$ -アルキル)基、-C(=O)($C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)基、-S(=O)₂($C_1 \sim C_6$ -アルキル)基およびオキソ(=O)基から
 独立に選択され、
 前記5～6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基
 はハロゲン原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ
 から選択される基から独立に選択される)
 フェニル基（これは場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲ
 ン原子または
 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキ
 シアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-
 アリール、-アリール-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、-O($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)
 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、-O-アリール、シア
 ノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R^7)(R^8)、-N(R^7)(R^8)、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-N(R^7)(R^8)、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-C(=O)OR⁶、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-C(=O)N(R^7)(R^8)、-SH、-S-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-S(=O)₂N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S(=O)₂-O-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-S(=O)(=NR¹⁴)($C_1 \sim C_3$ -アルキル)、-N(O)₂、-P(

20

30

40

50

$=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が一緒になって、場合により $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有し、場合により $C(=O)$ 基を含む5または6員の場合により複素環、芳香環または非芳香環を形成してもよく、こうして形成された環は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $C_1 \sim C_6\text{-アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_6\text{-ハロアルキル}$ 、 $C_2 \sim C_6\text{-アルケニル}$ 、 $C_2 \sim C_6\text{-アルキニル}$ 、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-アリール}$ 、 $-\text{アリール}\text{-(}C_1 \sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $C_3 \sim C_8\text{-シクロアルキル}$ 、 $C_1 \sim C_6\text{-アルコキシ}$ 、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6\text{-ハロアルコキシ}$ 、 $C_3 \sim C_8\text{-シクロアルコキシ}$ 、 $-O\text{-アリール}$ 、シアノ、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S\text{-(}C_1 \sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $-S\text{-(}C_2 \sim C_6\text{-アルケニル)}$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ および $N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)、

および

単環式または二環式ヘテロアリール基 (これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6\text{-アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_6\text{-ハロアルキル}$ 、 $C_2 \sim C_6\text{-アルケニル}$ 、 $C_2 \sim C_6\text{-アルキニル}$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-アリール}$ 、 $-\text{アリール}\text{-(}C_1 \sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $C_3 \sim C_8\text{-シクロアルキル}$ 、 $C_1 \sim C_6\text{-アルコキシ}$ 、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6\text{-ハロアルコキシ}$ 、 $C_3 \sim C_8\text{-シクロアルコキシ}$ 、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S\text{-(}C_1 \sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $-S\text{-(}C_2 \sim C_6\text{-アルケニル)}$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ および $N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^2 は水素原子またはハロゲン原子を表し、

R^3 は

$C_1 \sim C_6\text{-アルキル基}$

$C_3 \sim C_8\text{-シクロアルキル基}$ 、

$C_1 \sim C_6\text{-ハロアルキル基}$ 、

$C_1 \sim C_6\text{-ヒドロキシアルキル基}$ 、

$C_2 \sim C_6\text{-アルケニル基}$ 、

$C_2 \sim C_6\text{-アルキニル基}$ 、

$C_4 \sim C_8\text{-シクロアルケニル基}$ 、

$(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-}N(R^7)R^8$ 基、

$-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-}N(H)C(=O)R^6$ 基、

$-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-}N(H)C(=O)OR^{15}$ 基、

$-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-(4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基}$

(前記4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基はヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

前記4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合により $C_1 \sim C_3\text{-アルキル基}$ で置換されている)、

および

フェニル基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6\text{-アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_6\text{-ハロアルキル}$ 、 $C_2 \sim C_6\text{-アルケニル}$ 、 $C_2 \sim C_6\text{-アルキニル}$ 、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-アリール}$ 、 $-\text{アリール}\text{-(}C_1 \sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $C_3 \sim C_8\text{-シクロアルキル}$ 、 $C_1 \sim C_6\text{-アルコキシ}$ 、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6\text{-ハロアルコキシ}$ 、 $C_3 \sim C_8\text{-シクロアルコキシ}$ 、 $-O\text{-アリール}$ 、シアノ、 $-C(O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S\text{-(}C_1 \sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $-S\text{-(}C_2 \sim C_6\text{-アルケニル)}$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ および $N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^6 は水素原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R^7 および R^8 は、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、アリール基、($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール基および($C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^9)(R^{10})$ 基

から選択される基を表す、

あるいは

R^7 および R^8 は、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合により

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-S-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $-S-(C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3$ -アルキル)、 $-S(=O)_2-(C_2 \sim C_6$ -アルケニル)および $-C(=O)OR^6$

から選択される基で置換されており、

R^9 および R^{10} は、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基

を表す、

あるいは

R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R^{14} は水素原子または

シアノ基および $-C(=O)(C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル)基

から選択される基を表し、

R^{15} は

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表す)

を製造するために、形質転換された大腸菌を調製するための、配列番号1の核酸配列および配列番号2の核酸配列を有するプラスミドの使用であって、

一般式 (I) の R^4 および R^5 は一緒になって

*-CH(OH)- X^1 - X^2 -#、

*-CH₂-CH(OH)- X^2 -#、

*-CH(OH)- X^1 - X^2 - X^3 -#、

*-CH₂-CH(OH)- X^2 - X^3 -#、

*-CH₂- X^1 -CH(OH)- X^3 -#、

*-CH=CH-CH(OH)- X^3 -#、

*-CH(OH)- X^1 - X^2 - X^3 - X^4 -#、

*-CH₂-CH(OH)- X^2 - X^3 - X^4 -#、

*-CH₂- X^1 -CH(OH)- X^3 - X^4 -#、

*-CH₂- X^1 - X^2 -CH(OH)- X^4 -#、

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は-CH₂-であり、

該基中、「*」は一般式 (I) の R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」は一般式 (I) の R^5 と残りの分子との結合点を表す、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書で記載および定義される一般式 (I) の4,5-縮環1,2,4-トリアゾロン

10

20

30

40

50

化合物、前記化合物を調製する方法、前記化合物を調製するのに有用な中間体化合物、前記化合物を含む医薬組成物および組み合わせ、ならびに唯一の薬剤としてまたは他の有効成分と組み合わせて疾患、特に過剰増殖性および／または炎症性障害を治療または予防するための医薬組成物を製造するための前記化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（DHODH）を阻害する一般式（I）の4,5-縮環1,2,4-トリアゾロン化合物を提供する。

【0003】

急性骨髄性白血病（AML）は、ヒトにおいて最も一般的な急性白血病であり、5年生存率はわずか約30%である。AMLは血球の骨髄系の悪性腫瘍である。発生率および治療の可能性は極めて年齢依存的である。AMLに対する化学療法の標準治療は、ここ数十年で大きな変化はなく、新規な治療法の必要性を浮き彫りにしている。AMLの主な特徴は、細胞分化の初期段階における白血病細胞の分化停止である。白血病分化療法の可能性は、急性前骨髄球性白血病（APL）において分化を誘導するATRAまたは三酸化ヒ素の成功で見られ得る。AMLの約10%は、白血病細胞が染色体転座を抱えており、その結果レチノイン酸受容体を含む癌タンパク質の融合が生じるAPLサブタイプに属する。ATRAまたは三酸化ヒ素での治療は患者の生存の劇的な増加をもたらし、全生存率は70%を超えるが、残念なことに非APL AMLに対する同等の分化療法は欠如している（Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet, Sanz M.A. et al, Blood 2009, 113(9), 1875-1891）。そのため、AML細胞の分化を誘導する新しい治療法は、非常に興味深く、医学的必要性がある。

【0004】

ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（DHODH）

DHODHは、ミトコンドリアに位置し、ジヒドロオロト酸をオロト酸に変換するデノボピリミジン合成における第4のおよび律速段階を担う酵素である（Dihydroorotat-ubiquinone oxidoreductase links mitochondria in the biosynthesis of pyrimidine nucleotides, Löffler M. et al, Molecular and Cellular Biochemistry 1997, 174, 125-129）。

【0005】

ピリミジン産生はDNAおよびRNA合成に不可欠であるので、DHODHは細胞増殖にとって非常に重要である。この酵素は、がん、免疫学的、寄生虫およびウイルス性疾患に対する魅力的な薬物標的と考えられており、レフルノミド／テリフルノミドおよびブレキナルなどのDHODH小分子阻害剤は関節リウマチおよび多発性硬化症における臨床使用について承認されている。さらに、前臨床試験は、DHODH阻害剤が血液がん適応症の治療、固形腫瘍（例えば、神経芽細胞腫、黒色腫、結腸、乳房および肺の腫瘍）の治療、寄生虫症（例えば、マラリア）の治療およびウイルス疾患療法に有用であり得ることを示している。

【0006】

米国特許第6444613号明細書は、枯葉剤、特にチジアズロン含有混合物、および綿作物におけるそれらの使用の分野に関する。これらの混合物は、とりわけ除草剤として2,4,5-三置換1,2,4-トリアゾロン化合物を含み、これらは酵素プロトポルフィリノーゲン-(IX)オキシダーゼを阻害する（PPO阻害剤）。

【0007】

国際公開第199802422号パンフレットは、除草剤としての置換芳香族カルボニル化合物、とりわけ2,4,5-三置換1,2,4-トリアゾロン化合物を記載している。

【0008】

中国特許第106543139号明細書から、いくつかのトリアゾロン化合物が農薬として知られている。

【0009】

米国特許出願公開第2016/0251341号明細書は、トロンビンおよび／またはカリクレインの阻害に有用なセリンプロテアーゼ阻害剤としてのトリアゾール化合物を記載している。

【0010】

国際公開第2013/186692号パンフレットは、喘息、骨関節炎、関節リウマチ、急性または慢性疼痛および神経変性疾患などの種々の疾患または状態からの疼痛および／または炎症の治療に有用な、mPGES-1阻害剤としてのトリアゾロン化合物を記載している。

【0011】

国際公開第2010/077686号パンフレットは、サーチェイン調節化合物、例えばイソインドリノンおよび関連化合物、ならびにそれらの使用方法を記載している。サーチェイン調節化合物は、細胞の寿命を延ばし、例えば、加齢またはストレスに関連する疾患または障害、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅、ならびにミトコンドリア活性の増加から利益を得るであろう疾患または障害を含む多種多様な疾患および障害を治療および／または予防するために使用され得る。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【文献】米国特許第6444613号明細書

【文献】国際公開第199802422号パンフレット

【文献】中国特許第106543139号明細書

【文献】米国特許出願公開第2016/0251341号明細書

【文献】国際公開第2013/186692号パンフレット

【文献】国際公開第2010/077686号パンフレット

【非特許文献】

【0013】

【文献】Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet, Sanz M.A. et al, Blood 2009, 113(9), 1875-1891

【文献】Dihydroorotat-ubiquinone oxidoreductase links mitochondria in the biosynthesis of pyrimidine nucleotides, Loffler M. et al, Molecular and Cellular Biochemistry 1997, 174, 125-129

【発明の概要】

【0014】

本発明の化合物（例えば、一般式（I）の4,5-縮環1,2,4-トリアゾロン化合物）が驚くべきかつ有利な特性を有することがここで分かり、このことが本発明の基礎を部分的に構成している。

【0015】

特に、本発明の化合物は、驚くべきことに、DHODHを有効に阻害することが分かったので、例えばがんなどの過剰増殖性および／または炎症性障害を含む疾患を治療または予防するために使用することができる。

【課題を解決するための手段】

【0016】

一態様によると、本発明は、一般式（I）の化合物：

10

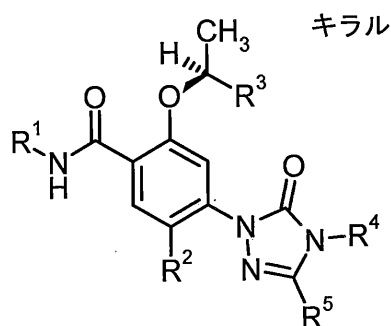
20

30

40

50

【化1】



(I),

(式中、

 R^1 は $C_1\sim C_8$ -アルキル基 (これは場合により $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール

から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_3$ -アルキル基、 $C_1\sim C_4$ -ハロアルキル基、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される1つまたは複数の置換基で置換されている)、

 $C_2\sim C_8$ -ハロアルキル基、

$C_3\sim C_8$ -シクロアルキル基 (これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1\sim C_3$ -アルキル基、 $C_1\sim C_4$ -ハロアルキル基、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される)、

 $C_2\sim C_6$ -シアノアルキル基、 $C_2\sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $(C_2\sim C_6$ -ヒドロキシアルキル)-O-($C_2\sim C_6$ -アルキル)-基-($C_2\sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 基、-($C_1\sim C_6$ -アルキル)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、

4～7員の場合により不飽和の複素環式基 (これは炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1\sim C_3$ -アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、 $-C(=O)O(C_1\sim C_4$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_1\sim C_6$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_3\sim C_6$ -シクロアルキル)基、 $-S(=O)_2(C_1\sim C_6$ -アルキル)基およびオキソ($=O$)基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1\sim C_3$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

フェニル基 (これは場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_2\sim C_6$ -アルケニル、 $C_2\sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1\sim C_6$ -アルキル)-アリール、 $-アリール-(C_1\sim C_6$ -アルキル)、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2\sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、 $-O-$

アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2O-(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1\sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1\sim C_3\text{-アルキル})_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が一緒になって、場合により $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有し、場合により $C(=O)$ 基を含む5または6員の場合により複素環、芳香環または非芳香環を形成してもよく、こうして形成された環は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

10

$C_1\sim C_6\text{-アルキル}$ 、 $C_1\sim C_6\text{-ハロアルキル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{-アルケニル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{-アルキニル}$ 、アリール、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})\text{-アリール}$ 、 $\text{-アリール}\text{-(}C_1\sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $C_3\sim C_8\text{-シクロアルキル}$ 、 $C_1\sim C_6\text{-アルコキシ}$ 、 $-O(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1\sim C_6\text{-ハロアルコキシ}$ 、 $C_3\sim C_8\text{-シクロアルコキシ}$ 、アリール、 $-O\text{-アリール}$ 、シアノ、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)、

および

単環式または二環式ヘテロアリール基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

20

$C_1\sim C_6\text{-アルキル}$ 、 $C_1\sim C_6\text{-ハロアルキル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{-アルケニル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{-アルキニル}$ 、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})\text{-アリール}$ 、 $\text{-アリール}\text{-(}C_1\sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $C_3\sim C_8\text{-シクロアルキル}$ 、 $C_1\sim C_6\text{-アルコキシ}$ 、 $-O(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1\sim C_6\text{-ハロアルコキシ}$ 、 $C_3\sim C_8\text{-シクロアルコキシ}$ 、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^2 は水素原子またはハロゲン原子を表し、

R^3 は

30

$C_1\sim C_6\text{-アルキル基}$

$C_3\sim C_8\text{-シクロアルキル基}$ 、

$C_1\sim C_6\text{-ハロアルキル基}$ 、

$C_1\sim C_6\text{-ヒドロキシアルキル基}$ 、

$C_2\sim C_6\text{-アルケニル基}$ 、

$C_2\sim C_6\text{-アルキニル基}$ 、

$C_4\sim C_8\text{-シクロアルケニル基}$ 、

$(C_1\sim C_6\text{-アルキル})\text{-}N(R^7)R^8$ 基、

$-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})\text{-}N(H)C(=O)R^6$ 基、

$-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})\text{-}N(H)C(=O)OR^{15}$ 基、

40

$-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})\text{-(4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基}$

(前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基はヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合により $C_1\sim C_3\text{-アルキル基}$ で置換されている)、

および

フェニル基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1\sim C_6\text{-アルキル}$ 、 $C_1\sim C_6\text{-ハロアルキル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{-アルケニル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{-アルキニル}$ 、アリール、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})\text{-アリール}$ 、 $\text{-アリール}\text{-(}C_1\sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $C_3\sim C_8\text{-シ$

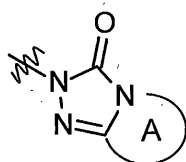
50

クロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^4 および R^5 は一緒になって、部分式 (i) の5～6員の場合により不飽和の複素環式環A【化2】



(i)

(式中、環Aは2つの必須原子、2つの環を架橋する窒素原子および炭素原子に加えて、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH=$ 、 $-CR^{11}=$ 、 $-C(R^{12})_2-$ 、 $-C(H)(R^{13})-$ から選択される追加の3～6員を有する)

を形成し、

R^6 は水素原子または

$C_1 \sim C_6$ アルキル基、ベンジル基

から選択される基を表し、

R^7 および R^8 は、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、アリール基、 $(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール基および $-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^9)(R^{10})$ 基

から選択される基を表す、

あるいは

R^7 および R^8 は、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合により

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ および $-C(=O)OR^6$ から選択される基で置換されており、

R^9 および R^{10} は、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基

を表す、

あるいは

R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R^{11} は、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-アリール-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$

、 $-S(=O)_2-(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基を表し、

R^{12} は、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1\sim C_3$ -アルキル基を表し、

R^{13} は

$C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ -アルケニル、 $C_2\sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-$ アリール- $(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $S(=O)_2(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基を表し、

R^{14} は水素原子または

シアノ基および $-C(=O)(C_1\sim C_3\text{-ハロアルキル})$ 基

から選択される基を表し、

R^{15} は

$C_1\sim C_6$ -アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表す)

またはその互変異性体、 N -オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくは N -オキシドの塩を提供する。

【0017】

定義

「置換されている」という用語は、存在している状況下で指定された原子の通常の結合価を超えないという条件で、指定された原子または基上の1個または複数の水素原子が指示される基から選択されるものによって置き換えられていることを意味する。置換基および／または変数の組み合わせは許容される。

【0018】

「場合により置換された」という用語は、置換基の数が0に等しいまたは0と異なり得ることを意味する。特段の指示がない限り、場合により置換された基が、任意の利用可能な炭素または窒素原子上で水素原子を非水素置換基で置き換えることによって収容され得るだけの任意の置換基で置換されることが可能である。一般に、存在する場合、任意の置換基の数が、1、2、3、4または5、特に1、2または3であることが可能である。

【0019】

本明細書で使用する場合、例えば本発明の一般式(I)の化合物の置換基の定義における「1つまたは複数」という用語は、「1、2、3、4または5、特に1、2、3または4、さらに特に1、2または3、なおさらに特に1または2」を意味する。

【0020】

本明細書で使用する場合、オキソ置換基は、二重結合を介して炭素原子または硫黄原子に結合している酸素原子を表す。

【0021】

「環置換基」という用語は、環上の利用可能な水素原子に取って代わる、芳香環または非芳香環に結合した置換基を意味する。

【0022】

複合置換基が2つ以上の部分で構成される、例えば $(C_1\sim C_3\text{-アルコキシ})-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ -の場合、所与の部分の位置が前記複合置換基の任意の適切な位置にあることが可能である、すなわち、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシ部分が、前記 $(C_1\sim C_3\text{-アルコキシ})-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ -基の $C_1\sim C_6$ -アルキル部分の任意の炭素原子に結合することができる。このような複合置換基の最初または最後のハイフンは、前記複合置換基と残りの分子との結合点を示す。炭素原子および場合により1個または複数のヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄原子を含む環が置換基で置換される場合、前記置換基が前記環の任意の適切な位置で結

合することが可能であり、適切な炭素原子および／または適切なヘテロ原子に結合している。

【0023】

「含む」という用語は、本明細書において使用される場合、「からなる」を含む。

【0024】

本文中で、いずれかの項目が「本明細書で言及される」と言及されている場合、それは本文のどこにでも言及され得ることを意味する。

【0025】

本文で言及される用語は、以下の意味を有する：

「ハロゲン原子」、という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、特にフッ素、塩素または臭素原子を意味する。

【0026】

「C₁～C₈-アルキル」という用語は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、ネオ-ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、ヘプチルもしくはオクチル基、またはこれらの異性体を意味する。特に、前記基は1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する（「C₁～C₆-アルキル」）、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、ネオ-ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチルまたは1,3-ジメチルブチル基である。特に、前記基は、1、2、3または4個の炭素原子を有する（「C₁～C₄-アルキル」）、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル基、さらに特に1、2または3個の炭素原子を有する（「C₁～C₃-アルキル」）、例えば、メチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピル基である。

【0027】

「C₁～C₆-ヒドロキシアルキル」という用語は、「C₁～C₆-アルキル」という用語が上で定義されるものであり、1個または2個の水素原子がヒドロキシ基で置き換えられている直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基、例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル、1-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル基を意味する。特に、前記基は1、2または3個の炭素原子を有する（「C₁～C₃-ヒドロキシアルキル」）、例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、2,3-ジヒドロキシプロピルまたは1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル基である。

【0028】

「C₁～C₆-アルキルスルファニル」という用語は、「C₁～C₆-アルキル」という用語が上で定義される通りである式(C₁～C₆-アルキル)-S-の直鎖又は分岐の飽和一価基、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ブチルスルファニル、sec-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、tert-ブチルスルファニル、ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、ヘキシルス

10

20

30

40

50

ルファニル基を意味する。

【0029】

「 $C_2 \sim C_8$ -ハロアルキル」という用語は、「 $C_2 \sim C_8$ -アルキル」という用語が上に定義される通りであり、かつ水素原子の1個または複数が同一にまたは異なってハロゲン原子によって置き換えられている、直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基を意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。前記 $C_2 \sim C_8$ -ハロアルキル基は、例えば、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピルまたは1,3-ジフルオロプロパン-2-イルである。特に、前記基は2、3、4、5または6個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキル」）。

【0030】

「 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル」という用語は、「 $C_1 \sim C_6$ -アルキル」という用語が上に定義される通りであり、かつ水素原子の1個または複数が同一にまたは異なってハロゲン原子によって置き換えられている、直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基を意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。前記 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基は、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピルまたは1,3-ジフルオロプロパン-2-イルである。特に、前記基は1、2、3または4個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル」）、さらに特に、1、2または3個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル」）、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピルまたは1,3-ジフルオロプロパン-2-イルである。

【0031】

「 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ」という用語は、「 $C_1 \sim C_6$ -アルキル」という用語が上で定義されるものである式($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-O-の直鎖または分岐の飽和一価基、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、イソ-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシまたはn-ヘキシルオキシ基、またはこれらの異性体を意味する。特に、前記基は1、2または3個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ」）、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシまたはイソプロポキシ基である。

【0032】

「 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ」という用語は、水素原子の1個または複数が同一にまたは異なってハロゲン原子によって置き換えられている、上に定義される直鎖または分岐の飽和一価 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基を意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。前記 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ基は、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシまたはペンタフルオロエトキシである。特に、前記基は1、2または3個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ」）、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロ-エトキシまたはペンタフルオロエトキシ基である。

【0033】

「 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル」という用語は、1個の二重結合を含み、かつ2、3、4、5または6個の炭素原子、特に2または3個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル」）直鎖または分岐の一価炭化水素基を意味し、前記アルケニル基が2個以上の二重結合を含む場合、前記二重結合が互いに孤立しているまたは互いに共役していることが可能である。前記アルケニル基は、例えば、エテニル（または「ビニル」）、プロパ-2-エン-1-イル（または「アリル」）、プロパ-1-エン-1-イル、ブタ-3-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-1-エニル、ペンタ-4-エニル、ペンタ-3-エニル、ペンタ-2-エニル、ペンタ-1-エニル、ヘキサ-5-エニル、ヘキサ-4-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-1-エニル、プロパ-1-エン-2-イル（または「イソプロペニル」）、2-メチルプロパ-2-エニル、1-メチルプロパ-2-エニル、2-メチルプロパ-1-エニル、1-メチルプロパ-1-エニル、3-メチルブタ-3-エ

10

20

30

40

50

ニル、2-メチルブタ-3-エニル、1-メチルブタ-3-エニル、3-メチルブタ-2-エニル、2-メチルブタ-2-エニル、1-メチルブタ-2-エニル、3-メチルブタ-1-エニル、2-メチルブタ-1-エニル、1-メチルブタ-1-エニル、1,1-ジメチルプロパ-2-エニル、1-エチルプロパ-1-エニル、1-プロピルビニル、1-イソプロピルビニル、4-メチルペンタ-4-エニル、3-メチルペンタ-4-エニル、2-メチルペンタ-4-エニル、1-メチルペンタ-4-エニル、4-メチルペンタ-3-エニル、3-メチルペンタ-3-エニル、2-メチルペンタ-3-エニル、1-メチルペンタ-3-エニル、4-メチルペンタ-2-エニル、3-メチルペンタ-2-エニル、2-メチルペンタ-2-エニル、1-メチルペンタ-2-エニル、4-メチルペンタ-1-エニル、3-メチルペンタ-1-エニル、2-メチルペンタ-1-エニル、1-メチルペンタ-1-エニル、3-エチルブタ-3-エニル、2-エチルブタ-3-エニル、1-エチルブタ-3-エニル、3-エチルブタ-2-エニル、2-エチルブタ-2-エニル、1-エチルブタ-2-エニル、3-エチルブタ-1-エニル、2-エチルブタ-1-エニル、1-エチルブタ-1-エニル、2-プロピルプロパ-2-エニル、1-プロピルプロパ-2-エニル、2-イソプロピルプロパ-2-エニル、1-イソプロピルプロパ-2-エニル、2-プロピルプロパ-1-エニル、1-プロピルプロパ-1-エニル、2-イソプロピルプロパ-1-エニル、1-イソプロピルプロパ-1-エニル、3,3-ジメチルプロパ-1-エニルまたは1-(1,1-ジメチルエチル)エテニル基である。特に、前記基はアリルである。

【0034】

「 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル」という用語は、1個の三重結合を含み、2、3、4、5または6個の炭素原子、特に2または3個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_3$ -アルキニル」）を含む直鎖または分岐の一価炭化水素基を意味する。前記 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル基は、例えば、エチニル、プロパ-1-イニル、プロパ-2-イニル（または「プロパルギル」）、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、ブタ-3-イニル、ペンタ-1-イニル、ペンタ-2-イニル、ペンタ-3-イニル、ペンタ-4-イニル、ヘキサ-1-イニル、ヘキサ-2-イニル、ヘキサ-3-イニル、ヘキサ-4-イニル、ヘキサ-5-イニル、1-メチルプロパ-2-イニル、2-メチルブタ-3-イニル、1-メチルブタ-3-イニル、1-メチルブタ-2-イニル、3-メチルブタ-1-イニル、1-エチルプロパ-2-イニル、3-メチルペンタ-4-イニル、2-メチルペンタ-4-イニル、1-メチルペンタ-4-イニル、2-メチルペンタ-3-イニル、1-メチルペンタ-3-イニル、4-メチルペンタ-2-イニル、1-メチルペンタ-2-イニル、4-メチルペンタ-1-イニル、3-メチルペンタ-1-イニル、2-エチルブタ-3-イニル、1-エチルブタ-3-イニル、1-エチルブタ-2-イニル、1-プロピルプロパ-2-イニル、1-イソプロピルプロパ-2-イニル、2,2-ジメチルブタ-3-イニル、1,1-ジメチルブタ-3-イニル、1,1-ジメチルブタ-2-イニルまたは3,3-ジメチルブタ-1-イニル基である。

【0035】

「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」という用語は、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を含む飽和一価単環式または二環式炭化水素環（「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」）を意味する。前記 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルもしくはシクロオクチル基、または二環式炭化水素環、例えば、ビスシクロ[4.2.0]オクチルもしくはオクタヒドロペンタレニルである。特に、前記基は3、4、5または6個の炭素原子を含む（「 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル」）、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基である。特に、前記基は4、5、6、7または8個の炭素原子を含む（「 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルキル」）、例えば、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル基である。

【0036】

「 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルケニル」という用語は、4、5、6、7または8個の炭素原子および1個の二重結合を含む一価の単環式または二環式炭化水素環を意味する。特に、前記環は4、5または6個の炭素原子を含む（「 $C_4 \sim C_6$ -シクロアルケニル」）。前記 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルケニル基は、単環式炭化水素環、例えばシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルもしくはシクロオクテニル基、または二環式炭化水素環、例えばビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エニルもしくはビスシクロ[2.2.2]オクタ-2-エニルである。

【0037】

10

20

30

40

50

「C₃～C₈-シクロアルコキシ」という用語は、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を含む、「C₃～C₈-シクロアルキル」という用語が上に定義されるものである、式(C₃～C₈-シクロアルキル)-O-の飽和一価単環式または二環式基、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシまたはシクロオクチルオキシ基を意味する。特に、前記基は3、4、5または6個の炭素原子を有する（「C₃～C₆-シクロアルコキシ」）、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシ基である。

【0038】

「4～7員ヘテロシクロアルキル」および「4～6員ヘテロシクロアルキル」という用語は、1個または2個の同一のまたは異なる系列N、OおよびSの環ヘテロ原子を含む、それぞれ合計4、5、6もしくは7個、または4、5もしくは6個の環原子を有する単環式飽和複素環を意味する。

10

【0039】

前記ヘテロシクロアルキル基は、これに限定されないが、例えば、アゼチジニル、オキセタニルもしくはチエタニルなどの4員環；例えば、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサソラニル、チオラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、1,1-ジオキシドチオラニル、ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、1,2-オキサゾリジニル、1,3-オキサゾリジニルもしくは1,3-チアゾリジニルなどの5員環；または例えば、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニルもしくは1,2-オキサジナニルなどの6員環、または例えば、アゼパニル、1,4-ジアゼパニルもしくは1,4-オキサゼパニルなどの7員環であり得る。

20

【0040】

「4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル」および「4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル」という用語は、1個の環窒素原子および場合により1個のさらなる系列：N、O、S原子の環ヘテロ原子を含む、それぞれ合計4、5、6もしくは7個、または4、5もしくは6個の環原子を有する単環式飽和複素環を意味する。

【0041】

前記窒素含有ヘテロシクロアルキル基は、これに限定されないが、例えば、アゼチジニルなどの4員環；または例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、1,2-オキサゾリジニル、1,3-オキサゾリジニルもしくは1,3-チアゾリジニルなどの5員環；または例えば、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルもしくは1,2-オキサジナニルなどの6員環、または例えばアゼパニル、1,4-ジアゼパニルもしくは1,4-オキサゼパニルなどの7員環であり得る。

30

【0042】

「5～7員ヘテロシクロアルケニル」という用語は、1個または2個の二重結合および1個または2個の系列：N、O、Sから独立に選択される環ヘテロ原子を含む、合計5、6または7個の環原子を有する単環式不飽和芳香族複素環を意味する。

【0043】

前記ヘテロシクロアルケニル基は、例えば、4H-ピラニル、2H-ピラニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、[1,3]ジオキサソリル、4H-[1,3,4]チアジアニル、2,5-ジヒドロフラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロチオフエニル、2,3-ジヒドロチオフエニル、4,5-ジヒドロオキサゾリルまたは4H-[1,4]チアニルである。

40

【0044】

「4～7員の場合により不飽和の複素環式基」という用語は、「4～7員ヘテロシクロアルキル」および「5～7員ヘテロシクロアルケニル」という用語を含む。

【0045】

「アリール」という用語は、単環式または二環式である芳香環系、特にフェニルおよびナフチルを含む。

【0046】

50

「2個の隣接置換基が一緒になって5員または6員の場合により芳香環または非芳香環を形成し、場合によりC(=O)基を含むフェニル基」という用語はナフタリニル、インダニルおよびテトラリニルを含む。

【0047】

「ヘテロアリアル」という用語は、少なくとも1個の環ヘテロ原子および場合により1、2または3個のさらなる系列：N、Oおよび／またはSの環ヘテロ原子を含み、環炭素原子または場合により環窒素原子（結合価によって許される場合）を介して結合している、5、6、8、9または10個の環原子（「5～10員ヘテロアリアル」基）、特に5、6、9または10個の環原子を有する一価の単環式または二環式芳香環を意味する。

【0048】

前記ヘテロアリアル基は、5員ヘテロアリアル-基（例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリルまたはテトラゾリルなど）；または6員ヘテロアリアル基（例えば、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはトリアジニルなど）；または9員ヘテロアリアル基（例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニルまたはプリニルなど）；または10員ヘテロアリアル基（例えば、キノリニル、キナゾリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キノキサリニルまたはプテリジニルなど）であり得る。

【0049】

一般に、特に言及しない限り、ヘテロアリアルまたはヘテロアリーレン基は、残りの分子との結合点に関して、その可能な全ての異性体形態、例えば互変異性体および位置異性体を含む。したがって、いくつかの例示的非制限的例について、ピリジニルという用語は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルおよびピリジン-4-イルを含む；またはチエニルという用語は、チエン-2-イルおよびチエン-3-イルを含む。

【0050】

本文中で、例えば、「C₁～C₆-アルキル」、「C₁～C₆-ハロアルキル」、「C₁～C₆-ヒドロキシアルキル」、「C₁～C₆-アルコキシ」または「C₁～C₆-ハロアルコキシ」の定義の文脈で使用される「C₁～C₆」という用語は、1～6個、すなわち、1、2、3、4、5または6個の炭素原子という有限数の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

【0051】

さらに、本明細書で使用する場合、本文中で、例えば、「C₃～C₈-シクロアルキル」の定義の文脈で使用される「C₃～C₈」という用語は、3～8個、すなわち、3、4、5、6、7または8個の炭素原子という有限数の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0052】

ある範囲の値が与えられる場合、前記範囲は前記範囲内の各値および部分範囲を包含する。

【0053】

例えば：

「C₁～C₈」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₁～C₈、C₁～C₇、C₁～C₆、C₁～C₅、C₁～C₄、C₁～C₃、C₁～C₂、C₂～C₈、C₂～C₇、C₂～C₆、C₂～C₅、C₂～C₄、C₂～C₃、C₃～C₈、C₃～C₇、C₃～C₆、C₃～C₅、C₃～C₄、C₄～C₈、C₄～C₇、C₄～C₆、C₄～C₅、C₅～C₈、C₅～C₇、C₅～C₆、C₆～C₈、C₆～C₇およびC₇～C₈を包含する；

「C₁～C₆」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁～C₆、C₁～C₅、C₁～C₄、C₁～C₃、C₁～C₂、C₂～C₆、C₂～C₅、C₂～C₄、C₂～C₃、C₃～C₆、C₃～C₅、C₃～C₄、C₄～C₆、C₄～C₅およびC₅～C₆を包含する；

「C₁～C₄」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₁～C₄、C₁～C₃、C₁～C₂、C₂～C₄、C₂～C₃およびC₃～C₄を包含する；

「C₁～C₃」は、C₁、C₂、C₃、C₁～C₃、C₁～C₂およびC₂～C₃を包含する；

10

20

30

40

50

「C₂~C₆」は、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₂~C₆、C₂~C₅、C₂~C₄、C₂~C₃、C₃~C₆、C₃~C₅、C₃~C₄、C₄~C₆、C₄~C₅およびC₅~C₆を包含する；

「C₃~C₈」は、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₃~C₈、C₃~C₇、C₃~C₆、C₃~C₅、C₃~C₄、C₄~C₈、C₄~C₇、C₄~C₆、C₄~C₅、C₅~C₈、C₅~C₇、C₅~C₆、C₆~C₈、C₆~C₇およびC₇~C₈を包含する；

「C₃~C₆」は、C₃、C₄、C₅、C₆、C₃~C₆、C₃~C₅、C₃~C₄、C₄~C₆、C₄~C₅およびC₅~C₆を包含する；

「C₄~C₈」は、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₄~C₈、C₄~C₇、C₄~C₆、C₄~C₅、C₅~C₈、C₅~C₇、C₅~C₆、C₆~C₈、C₆~C₇およびC₇~C₈を包含する；

「C₄~C₇」は、C₄、C₅、C₆、C₇、C₄~C₇、C₄~C₆、C₄~C₅、C₅~C₇、C₅~C₆およびC₆~C₇を包含する；

「C₄~C₆」は、C₄、C₅、C₆、C₄~C₆、C₄~C₅およびC₅~C₆を包含する；

「C₅~C₁₀」は、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₅~C₁₀、C₅~C₉、C₅~C₈、C₅~C₇、C₅~C₆、C₆~C₁₀、C₆~C₉、C₆~C₈、C₆~C₇、C₇~C₁₀、C₇~C₉、C₇~C₈、C₈~C₁₀、C₈~C₉およびC₉~C₁₀を包含する；

「C₆~C₁₀」は、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₆~C₁₀、C₆~C₉、C₆~C₈、C₆~C₇、C₇~C₁₀、C₇~C₉、C₇~C₈、C₈~C₁₀、C₈~C₉およびC₉~C₁₀を包含する；

【0054】

本明細書で使用される場合、「脱離基」という用語は、結合電子を持って安定な種として化学反応で置換される原子または原子の群を意味する。特に、このような脱離基は、ハロゲン化物、特にフッ化物、塩化物、臭化物またはヨウ化物、(メチルスルホニル)オキシ、[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ、[(ノナフルオロブチル)-スルホニル]オキシ、(フェニルスルホニル)オキシ、[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-プロモフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-ニトロフェニル)スルホニル]オキシ、[(2-ニトロフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-イソプロピルフェニル)スルホニル]オキシ、[(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル]オキシ、[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-tert-ブチル-フェニル)スルホニル]オキシおよび[(4-メトキシフェニル)スルホニル]オキシを含む群から選択される。

【0055】

「置換基」という用語は、例えば、その中の1個または複数の水素原子に取って代わる、その基の任意の原子においてアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルケニル、シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリール基上で「置換された」基を指す。一態様では、基上の1個または複数の置換基が、独立に、その置換基について描写される許容可能な原子または原子群のうちの任意のただ1つまたは2つ以上の任意の組合せである。別の態様では、置換基それ自体が上記置換基のいずれか1つで置換されていてもよい。さらに、本明細書で使用する場合、「場合により置換された」という句は、非置換（例えば、Hで置換されている）または置換されていることを意味する。

【0056】

本明細書中の化合物の記載は、当業者に公知の化学結合の原理によって限定されることが理解されるであろう。したがって、基がいくつかの置換基のうちの1つまたは複数によって置換されていてもよい場合、このような置換は、結合価等に関して化学結合の原理に適合し、本質的に不安定ではない化合物を与えるように選択される。例えば、任意の炭素原子は、炭素の4つの価電子と一致して、2個、3個または4個の他の原子に結合するであろう。

「対象」とは、それだけに限らないが、ヒトまたはヒト以外の哺乳動物、例えばウシ、ウマ、イヌ、ヒツジ、げっ歯動物またはネコを含む哺乳動物を意味する。

【0057】

一般式 (I) の化合物が同位体変異体として存在することが可能である。そのため、本発明には、一般式 (I) の化合物、特に一般式 (I) の重水素含有化合物の1または複数の同位

10

20

30

40

50

体変異体が含まれる。

【0058】

化合物または試薬の「同位体変異体」という用語は、そのような化合物を構成する、不自然な比率の1または複数の同位体を示す化合物と定義される。

【0059】

同位体に関する「不自然な比率」という表現は、そのような同位体のその自然存在比よりも高い比率を意味する。この文脈に適用される同位体の自然存在比は、"Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl.Chem., 70(1), 217-235, 1998に記載されている。

【0060】

そのような同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の安定した放射性の同位元素、例えば、それぞれ、 ^2H （重水素）、 ^3H （トリチウム）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I および ^{131}I が挙げられる。

【0061】

本明細書において指定される障害の処置および／または予防に関して、一般式（I）の化合物の1または複数の同位体変異体は、好ましくは重水素を含む（「一般式（I）の重水素含有化合物」）。1または複数の放射性同位元素、例えば、 ^3H または ^{14}C などが組み込まれている一般式（I）の化合物の同位体変異体は、例えば薬剤および／または基質組織分布研究に有用である。これらの同位体は、その組み込みの容易さおよび検出性のために特に好ましい。 ^{18}F または ^{11}C などのポジトロン放出同位体は、一般式（I）の化合物に組み込まれることができる。一般式（I）の化合物のこれらの同位体変異体は、インビボイメージング用途に有用である。一般式（I）の重水素含有および ^{13}C 含有化合物は、前臨床または臨床研究の状況において質量分析で使用されることができる。

【0062】

一般式（I）の化合物の同位体変異体は、前記試薬同位体変異体の代わりに試薬、好ましくは重水素含有試薬を用いることによって、当業者に公知の方法、例えば本明細書中のスキームおよび／または例に記載される方法などによって一般的に調製することができる。重水素化の望ましい場所に応じて、一部の例では、 D_2O の重水素は、化合物に直接組み込まれるか、またはそのような化合物を合成するのに有用な試薬に組み込まれることができる。重水素ガスも重水素を分子に組み込むために有用な試薬である。オレフィン結合およびアセチレン結合の接触重水素化は、重水素の組み込みのための迅速な経路である。金属触媒（すなわち、Pd、Pt、およびRh）は、重水素ガスの存在下で、炭化水素を含有する官能基において重水素を水素に直接交換するために使用され得る。種々の重水素化試薬および合成構築ブロックが、例えばC/D/N Isotopes、Quebec、カナダ；Cambridge Isotope Laboratories Inc.、Andover、MA、米国；およびCombiPhos Catalysts, Inc.、Princeton、NJ、米国などの企業から商業的に入手可能である。

【0063】

「一般式（I）の重水素含有化合物」という用語は、1または複数の水素原子が1または複数の重水素原子によって置き換えられていて、一般式（I）の化合物の各々の重水素化された位置での重水素の存在比が、約0.015%である重水素の自然存在比よりも高い、一般式（I）の化合物として定義される。特に、一般式（I）の重水素含有化合物において、一般式（I）の化合物の各々の重水素化された位置での重水素の存在比は、前記1または複数の位置で10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%または80%よりも高い、好ましくは90%、95%、96%または97%よりも高い、さらにより好ましくは98%または99%よりも高い。各々の重水素化された位置の重水素の存在比が、他の1または複数の重水素化された位置の重水素の存在比とは無関係であることは理解される。

【0064】

1または複数の重水素原子を一般式（I）の化合物に選択的に組み込むことは、分子の物理化学的性質（例えば、酸度 [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129,

10

20

30

40

50

4490]、塩基性度 [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641]、親油性 [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) および／または代謝プロファイルを変えることがあり、親化合物と代謝産物の比、または生じる代謝産物の量に変化をもたらすことがある。そのような変化は、結果としてある特定の治療上の利点となることがあり、それゆえに一部の状況で好ましいことがある。代謝産物の比率が変化している、代謝および代謝切り替えの割合の低下は報告されている (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。親薬物および代謝産物への曝露におけるこれらの変化は、一般式 (I) の重水素含有化合物の薬動力学、忍容性および効力に関して重要な結果を有し得る。一部の例では、重水素置換は、望ましくないかまたは有毒な代謝産物の形成を減らすかまたは無くし、望ましい代謝産物の形成を強化する (例えば、Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。その他の例では、重水素化の主な効果は、全身クリアランスの比率を低下させることである。結果として、化合物の生物学的半減期は増加する。有望な臨床上の利益には、ピーク値の低下およびトラフ値の増加を伴う、同様の全身曝露を維持する能力が含まれるであろう。これは、特定の化合物の薬物動態／薬力学の関係に応じて、副作用の低下および効力の増強という結果をもたらし得る。ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) およびオダナカチブ (K. Kassahun et al., 国際公開第2012/112363号パンフレット) がこの重水素効果の例である。代謝の比率の低下の結果、全身クリアランスの比率を変えることなく薬物の露出を増加させた、さらにその他のケースが報告された (例えばロフェコキシブ: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch/Drug. Res., 2006, 56, 295; テラプレビル: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993)。この効果を示す重水素化薬物は、投薬の要件の減少 (例えば望ましい効果を実現するための用量数を低下または投薬量の低下) を減らすことがあり、かつ／あるいは、代謝産物量の低下を生じることがある。

【0065】

一般式 (I) の化合物は、代謝を攻撃する、複数の可能性のある場所を有することがある。物理化学的性質および代謝プロファイルに対する上記の効果を最適化するため、ある特定のパターンの1個または複数の重水素－水素交換を有する、一般式 (I) の重水素含有化合物を選択することができる。特に、一般式 (I) の1個または複数の重水素含有化合物の1個または複数の重水素原子は、炭素原子と結合していて、かつ／または、例えばシトクロムP₄₅₀などの酵素を代謝するための攻撃の場所である、一般式 (I) の化合物の位置に位置している。

【0066】

別の実施形態では、本発明は、1、2、3または4個の重水素原子を有する、特に、1、2または3個の重水素原子を含む一般式 (I) の重水素含有化合物に関する。

【0067】

化合物、塩、多形、水和物、溶媒和物などの語の複数形が本明細書で使用される場合、これは、単一の化合物、塩、多形、異性体、水和物、溶媒和物なども意味するとみなされる。本明細書で使用される「a」または「an」という用語は、1つまたは複数を意味する。

【0068】

「安定な化合物」または「安定な構造」により、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離、および有効な治療剤への製剤化を生き延びるのに十分に堅牢である化合物が意味される。

【0069】

本発明の化合物は、場合により種々の所望の置換基の位置および性質に応じて、1個または複数の不斉中心を含む。1個または複数の不斉炭素原子が、(R) または (S) 配置で存在し、単一の不斉中心の場合にはラセミ混合物、複数の不斉中心の場合にはジアステレオマー混合物をもたらすことが可能である。特定の例では、所与の結合、例えば、指定される化合物の2個の置換芳香環を接合する中心結合の周りの回転が制限されるために

非対称が存在することも可能である。

【0070】

好ましい異性体は、より望ましい生物学的活性をもたらすものである。本発明の化合物のこれらの分離された、純粋なまたは部分的に精製された異性体またはラセミ混合物も本発明の範囲に含まれる。このような材料の精製および分離は、当技術分野で知られている標準的技術によって達成することができる。

【0071】

光学異性体は、従来法によるラセミ混合物の分割、例えば、光学活性酸もしくは塩基を用いたジアステレオ異性体塩の形成または共有結合性ジアステレオマーの形成によって得ることができる。適当な酸の例には、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸がある。ジアステレオ異性体の混合物は、当技術分野で知られている方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶によって、その物理的および／または化学的違いに基づいて個々のジアステレオマーに分離することができる。その後、光学活性塩基または酸を分離したジアステレオマー塩から遊離させる。光学異性体の別の分離法は、エナンチオマーの分離を最大化するために選択してもよい、従来の誘導体化を用いるまたは用いない、キラルクロマトグラフィー（例えば、キラル相を使用するHPLCカラム）の使用を含む。キラル相を使用する適切なHPLCカラムは商業的に入手可能であり、例えば、数ある中でもDaicelによって製造されたもの、例えばChiracel ODおよびChiracel OJがあり、これらは全て日常的に選択可能である。誘導体化を用いるまたは用いない酵素分離も有用である。本発明の光学活性化合物はさらに、光学活性出発物質を利用したキラル合成によっても得ることができる。

【0072】

異性体の異なる型を互いに識別するために、IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976) が参照される。

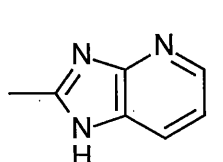
【0073】

本発明の化合物の単一の立体異性体、例えば、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの単離は、任意の適当な先行技術の方法、例えば、クロマトグラフィー、特にキラルクロマトグラフィーによって達成される。

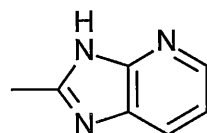
【0074】

さらに、本発明の化合物が、互変異性体として存在することが可能である。例えば、ヘテロアリール基としてのイミダゾピリジン部分を含む本発明のいずれの化合物も、例えば、1H互変異性体もしくは3H互変異性体、または2つの互変異性体、すなわち：

【化3】



1H 互変異性体



3H 互変異性体

の任意の量の混合物で存在することができる。

【0075】

本発明は、単一の互変異性体として、または任意の比の前記互変異性体の任意の混合物として本発明の化合物の全ての可能な互変異性体を含む。

【0076】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物の少なくとも1個の窒素が酸化されているという点で定義されるN-オキシドとして存在することができる。本発明は、全てのこのよ

うな可能なN-オキシドを含む。

【0077】

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

【0078】

本発明の化合物は水和物または溶媒和物として存在することができ、本発明の化合物は例えば、化合物の結晶格子の構造要素として極性溶媒、特に水、メタノールまたはエタノールを含む。極性溶媒、特に水の量が、化学量論比または非化学量論比で存在することが可能である。化学量論的溶媒和物の場合、例えば、水和物、半-、（セミー）、-、セスキー、二-、三-、四-、五-等溶媒和物、または水和物がそれぞれ可能である。本発明は、全てのこのような水和物または溶媒和物を含む。

10

【0079】

さらに、本発明の化合物が、遊離型で、例えば、遊離塩基もしくは遊離酸もしくは双性イオンとして存在する、または塩型で存在することが可能である。前記塩は任意の塩、有機または無機付加塩のいずれか、特に薬学で習慣的に使用される、または例えば本発明の化合物を単離もしくは精製するために使用される任意の薬学的に許容される有機または無機付加塩であり得る。

【0080】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の無機または有機酸付加塩を指す。例えば、S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照されたい。

20

【0081】

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

30

【0082】

さらに、十分に酸性である本発明の化合物の別の適切な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウムもしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム、マグネシウムもしくはストロンチウム塩、またはアルミニウムもしくは亜鉛塩、またはアンモニアまたは1~20個の炭素原子を有する有機第一級、二級もしくは三級アミン、例えばエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、1,2-エチレンジアミン、N-メチルピペリジン、N-メチル-グルカミン、N,N-ジメチル-グルカミン、N-エチル-グルカミン、1,6-ヘキサレンジアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、2-アミノ-1,3-プロパンジオール、3-アミノ-1,2-プロパンジオール、4-アミノ-1,2,3-ブタントリオールに由来するアンモニウム塩、または1~20個の炭素原

40

50

子を有する四級アンモニウムイオン、例えばテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラ(n-プロピル)アンモニウム、テトラ(n-ブチル)アンモニウム、N-ベンジル-N,N,N-トリメチルアンモニウム、コリンもしくはベンザルコニウムによる塩である。

【0083】

当業者であれば、請求される化合物の酸付加塩を、いくつかの既知の方法のいずれかを介して化合物と適当な無機酸または有機酸の反応によって調製することが可能であることをさらに認識するだろう。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリおよびアルカリ土類金属塩は、種々の既知の方法を介して本発明の化合物を適当な塩基と反応させることによって調製される。

【0084】

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

【0085】

本発明は、本発明の化合物のジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物および塩、ならびにこれらの混合物を含む。

【0086】

本文中、特に実験節において、本発明の中間体および実施例の合成について、化合物に対応する塩基または酸による塩型として言及する場合、それぞれの調製および／または精製工程によって得られる前記塩型の正確な化学量論的組成は、ほとんどの場合、未知である。

【0087】

特に指定しない限り、例えば、「塩酸塩」、「トリフルオロアセテート」、「ナトリウム塩」または「 $x\text{HCl}$ 」、「 $x\text{CF}_3\text{COOH}$ 」、「 $x\text{Na}^+$ 」などの塩に関する化学名または構式の接尾辞は、塩型を意味し、塩型の化学量論は指定されていない。

【0088】

合成中間体もしくは実施例化合物またはこれらの塩を、（定義する場合）未知の化学量論的組成の水和物などの溶媒和物として、調製および／または精製工程によって得た場合にもこれが同様に当てはまる。

【0089】

さらに、本発明は、本発明の化合物の全ての可能な結晶型または多形を、単一多形としてまたは任意の比の2種以上の多形の混合物として含む。

【0090】

さらに、本発明は、本発明による化合物のプロドラッグも含む。「プロドラッグ」という用語は、ここでは、それ自体は生物学的に活性であっても不活性であってもよいが、体内での滞留時間中に本発明による化合物に（例えば、代謝的にまたは加水分解的に）変換される化合物を示す。

【0091】

一定の実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物

10

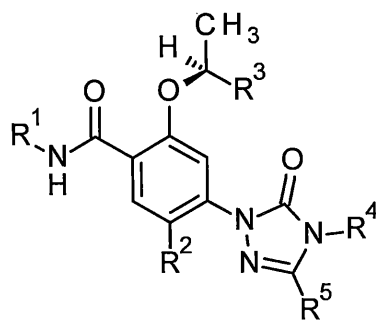
20

30

40

50

【化 4】



(I),

(式中、

R^1 は

$C_1 \sim C_8$ -アルキル基（これは場合により

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール

から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)、

$C_2 \sim C_8$ -ハロアルキル基、

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはヒドロキシ、フェニルおよび- $N(R^7)(R^8)$ から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)、

$C_2 \sim C_6$ -シアノアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

($C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル)-O-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-基

-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 基、

-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、

4～7員の場合により不飽和の複素環式基（これは炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、- $C(=O)O(C_1 \sim C_4$ -アルキル)、- $C(=O)(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、- $C(=O)(C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)、- $S(=O)_2(C_1 \sim C_6$ -アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ヒド

キシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-\text{アリール}-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2-O-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が一緒になって、場合により $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有し、場合により $C(=O)$ 基を含む5または6員の場合により複素環、芳香環または非芳香環を形成してもよく、こうして形成された環は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

10

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-\text{アリール}-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

20

から選択される基から独立に選択される)、

および

単環式または二環式ヘテロアリール基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-\text{アリール}-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

30

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^2 は水素原子またはハロゲン原子を表し、

R^3 は

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、

$C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、

$C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、

$C_2 \sim C_6$ -アルキニル基、

$C_4 \sim C_8$ -シクロアルケニル基、

$(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)R^8$ 基、

$-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-(4 \sim 7\text{員窒素含有ヘテロシクロアルキル})$ 基

40

(前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基はヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合により $C_1 \sim C_3$ -アルキル基で置換されている)、

および

フェニル基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-\text{アリール}-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ -シ

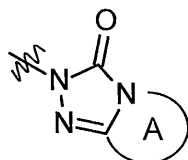
50

クロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $-S-(C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^4 および R^5 は一緒になって、部分式 (i) の5~6員の場合により不飽和の複素環式環A【化5】



(i)

(式中、環Aは、2つの必須原子である、2つの環を架橋する窒素原子および炭素原子に加えて、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH=$ 、 $-CR^{11}=$ 、 $-C(R^{12})_2-$ 、 $-CHR^{13}-$ から選択される追加の3~6員を有する)

を形成し、

R^6 は水素原子または

$C_1 \sim C_6$ アルキル基、ベンジル基

から選択される基を表し、

R^7 および R^8 は、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、アリール基、 $(C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール基および $-(C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^9)$ (R^{10})基

から選択される基を表す、

あるいは

R^7 および R^8 は、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4~7員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合により

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $-S-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $-S-(C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3$ -アルキル)、 $-S(=O)_2-(C_2 \sim C_6$ -アルケニル)および $-C(=O)OR^6$ から選択される基で置換されており、

R^9 および R^{10} は、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基

を表す、

あるいは

R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4~7員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R^{11} は、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール、 $-アリール-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $-S-(C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $S(=O)_2(C_1 \sim C_6$ -アルキル)

、 $-S(=O)_2-(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基を表し、

R^{12} は、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1\sim C_3$ -アルキル基を表し、

R^{13} は

$C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ -アルケニル、 $C_2\sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-\text{アリール}$ - $(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $S(=O)_2(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基を表し、

R^{14} は水素原子または

シアノ基および $-C(=O)(C_1\sim C_3\text{-ハロアルキル})$ 基

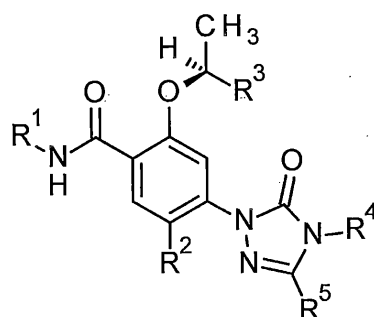
から選択される基を表す)

ならびにその互変異性体、 N -オキシドおよび塩、または前記化合物の互変異性体もしくは N -オキシドの塩を提供する。

【0092】

一定の実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物

【化6】



(I),

(式中、

R^1 は

$C_1\sim C_8$ -アルキル基、 $C_2\sim C_8$ -ハロアルキル基、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_2\sim C_6$ -シアノアルキル基、 $C_2\sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $(C_2\sim C_6\text{-ヒドロキシアルキル})-O-(C_2\sim C_6\text{-アルキル})$ -基、 $-(C_2\sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、4～7員の場合により不飽和の複素環式基、フェニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基から選択される基を表し、

前記 $C_1\sim C_8$ -アルキル基は場合により

$C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール

から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1\sim C_3$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択され、

前記 $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基は

ハロゲン原子またはヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₄-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択され、

前記4~7員の場合により不飽和の複素環式基は炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は

C₁~C₃-アルキル、5~6員ヘテロアリール、-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁~C₆-アルキル)、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)およびオキソ(=O)

10

から選択される基から独立に選択され、

前記5~6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₄-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基は場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂-O-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)(=NR¹⁴)(C₁~C₃-アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

20

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が一緒になって、場合により-N=、-NH-、-N(R⁷)-、-O-、-S-から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有し、場合によりC(=O)基を含む5または6員の場合により複素環、芳香環または非芳香環を形成してもよく、こうして形成された環は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

30

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(O)₂、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

40

前記単環式または二環式ヘテロアリール基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(O)₂、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

R²は水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³は

50

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、C₄～C₈-シクロアルケニル基、(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)R⁸基、-(C₁～C₆-アルキル)-(4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合によりC₁～C₃-アルキル基で置換されており、

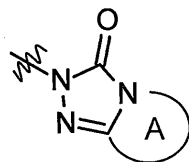
前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基はヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

前記フェニル基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル、アリール、-(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、-O(C₂～C₆-アルケニル)、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)₂、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

R⁴およびR⁵は一緒になって、部分式 (i) の5～6員の場合により不飽和の複素環式環A【化7】



(i)

(式中、環Aは、2つの必須原子である、2つの環を架橋する窒素原子および炭素原子に加えて、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-N=、-N(R⁷)-、-C(=O)-、-CH=、-CR¹¹=、-C(R¹²)₂-、-CHR¹³-から選択される追加の3～6員を有する)

を形成し、

R⁶は水素原子または

C₁～C₆アルキル基、ベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸は、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₆-アルキル基、C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、アリール基、(C₁～C₆-アルキル)-アリール基および-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基

から選択される基を表す、

あるいは

R⁷およびR⁸は、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合により

C₁～C₆-アルキル、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)₂-(C₂～C₆-アルケニル)および-C(=O)OR⁶-

から選択される基で置換されており、

R⁹およびR¹⁰は、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基

を表す、

あるいは

R⁹およびR¹⁰は、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4~7員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹は、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂-(C₂~C₆-アルケニル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基を表し、

R¹²は、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R¹³は

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂-(C₂~C₆-アルケニル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基を表し、

R¹⁴は水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁~C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す)

ならびにその互変異性体、N-オキシドまたは塩、および前記化合物の互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0093】

一定の実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₁~C₈-アルキル基（これは場合により

C₃~C₈-シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール

から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₄-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択される)

C₂~C₈-ハロアルキル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基および-N(R⁷)(R⁸)基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、C₁~C₃-アルキル基、C₁~C₄-ハロアルキル基、C₁~C₃-アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される)、

C₂~C₆-シアノアルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、

(C₂~C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂~C₆-アルキル)-基

-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4～7員ヘテロシクロアルキル基（これは前記4～7員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_1 \sim C_6$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)基、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6$ -アルキル)基およびオキソ($=O$)基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

5～7員ヘテロシクロアルケニル基（これは前記5～7員ヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_1 \sim C_6$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)基、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6$ -アルキル)基およびオキソ($=O$)基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3$ -アルキル)、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1 \sim C_3$ -アルキル)、 $-P(=O)(C_1 \sim C_3$ -アルキル) $_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基は、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

$-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ および $-NH-C(=O)-NH-$ から選択される基を形成するように互いに結合している)

インダニル基、テトラリニル基（前記インダニルまたはテトラリニル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択される)

および

単環式または二環式ヘテロアリール基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^2 が水素原子または塩素原子またはフッ素原子を表し、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、

$C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、

$C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、

$C_2 \sim C_6$ -アルキニル基、

10

20

30

40

50

C₄～C₈-シクロアルケニル基、
 (C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)R⁸基、
 -(C₁～C₆-アルキル)-N(H)C(=O)R⁶基、
 -(C₁～C₆-アルキル)-N(H)C(=O)OR¹⁵基、
 -(C₁～C₆-アルキル)-(4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基

(前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合によりC₁～C₃-アルキル基で置換されており、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基はヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合している)、

および

フェニル基 (これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁～C₃-アルキル、C₁～C₄-ハロアルキル、C₁～C₃-アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、

*-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#、

*-CH=CH-CH(R¹³)-X³-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

あるいは

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)(=NR¹⁴)-および-S(=O)₂-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R⁶が水素原子または

C₁～C₆アルキル基、ベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₆-アルキル基、C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基

から選択される基を表す、

あるいは

10

20

30

40

50

R^7 および R^8 が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ および $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$

から選択される基で置換されており、

R^9 および R^{10} が、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基

を表す、

あるいは

R^9 および R^{10} が、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表し、

R^{13} が

ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基

から選択される基を表し、

R^{14} が水素原子または

シアノ基および $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-ハロアルキル})$ 基

から選択される基を表し、

R^{15} が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0094】

一定の実施形態によると、本発明は、

R^1 が

$C_1 \sim C_8$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_8$ -ハロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -シアノアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $(C_2 \sim C_6\text{-ヒドロキシアルキル})\text{-O-}(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})$ -基、 $-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-N}(R^7)(R^8)$ 基、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-C}(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、4～7員ヘテロシクロアルキル基、5～7員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、インダニル基、テトラリニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基から選択される基を表し、

前記 $C_1 \sim C_8$ -アルキル基が場合により

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール

から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択され、

前記 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン

10

20

30

40

50

原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択され、

前記4～7員ヘテロシクロアルキル基および5～7員ヘテロシクロアルケニル基が前記4～7員ヘテロシクロアルキル基および前記5～7員ヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基が

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ およびオキソ($=O$)

から選択される基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

$-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ および $-NH-C(=O)-NH-$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニルまたはテトラリニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

R^2 が水素原子またはフッ素原子を表し、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル基、 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルケニル基、 $(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)R^8$ 基、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-(4 \sim 7\text{員窒素含有ヘテロシクロアルキル})$ 基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により $C_1 \sim C_3$ -アルキル基で置換されており、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

10

20

30

40

50

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択され、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

あるいは

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-および-S(=O)₂-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R^6 が水素原子または

$C_1 \sim C_6$ アルキル基、ベンジル基

から選択される基を表し、

R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基および-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-N(R^9)(R^{10})基

から選択される基を表す、

あるいは

R^7 および R^8 が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、-S(=O)₂($C_1 \sim C_3$ -アルキル)および-C(=O)O($C_1 \sim C_4$ -アルキル)

から選択される基で置換されており、

R^9 および R^{10} が、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基

を表す、

あるいは

R^9 および R^{10} が、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

10

20

30

40

50

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロ
アルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を
表し、

R^{13} が

ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基

から選択される基を表し、

R^{14} が水素原子または

シアノ基および $-C(=O)(C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル)基

から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、および互
変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0095】

一定の実施形態によると、本発明は、

R^1 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基（これは場合により

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール

から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン
原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基およびヒド
ロキシ基から独立に選択される)

$C_2 \sim C_6$ -ハロアルキル基、

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基
はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン
原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基およびヒド
ロキシ基から独立に選択される)、

$C_2 \sim C_6$ -シアノアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

$(C_2 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル)-O-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-基

$-(C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 基、

$-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基（これは前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原
子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換
基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_1 \sim C_3$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)基、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3$ -アル
キル)基およびオキソ($=O$)基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換
基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択される)

5～6員ヘテロシクロアルケニル基（これは前記5～6員ヘテロシクロアルケニル基の炭
素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各
置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_1 \sim C_3$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)基、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3$ -
アルキル)基およびオキソ($=O$)基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換
基はハロゲン原子または

10

20

30

40

50

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシ
から選択される基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロ
ゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロ
キシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキ
シ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アル
キル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)N(R⁷)
(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹⁴)(C₁~C₃-アル
キル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

10

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基は、隣接環原子に結合している場合、場合によ
り一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-
から選択される基を形成するように互いに結合している)

インダニル基、テトラリニル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置
換基はハロゲン原子、C₁~C₃-アルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基、C₃~C₆-シクロアル
キル基、C₁~C₃-アルコキシ基、C₁~C₃-ハロアルコキシ基、C₃~C₆-シクロアルコキ
シ基、シアノ基、ヒドロキシ基および-N(R⁷)(R⁸)基から独立に選択される)

および

20

単環式または二環式ヘテロアリール基

（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、C₁~C₃
-アルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₃-アルコキシ
基、C₁~C₃-ハロアルコキシ基、C₃~C₆-シクロアルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基
および-N(R⁷)(R⁸)基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²が水素原子または塩素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₁~C₆-ヒ
ドロキシアルキル基、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル基、C₄~C₆-シクロアル
ケニル基、(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、-(C₁~C₆-アルキル)-N(H)C(=O)R⁶基、-(C₁
~C₆-アルキル)-N(H)C(=O)OR¹⁵基、-(C₁~C₆-アルキル)-(4~6員窒素含有ヘテロシク
ロアルキル)基およびフェニル基

30

から選択される基を表し、

前記4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁~C₃-アルキル基で置換さ
れており、

前記4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介
してアルキル基に結合しており、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子
または

40

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシ
から選択される基から独立に選択され、

R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、

*-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#、

*-CH=CH-CH(R¹³)-X³-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

50

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

あるいは

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)(=NR¹⁴)-および-S(=O)₂-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R⁶が水素原子または

C₁~C₄-アルキル基、ベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基、C₂~C₃-ヒドロキシアルキル基および-(C₂~C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)

から選択される基を表す、

あるいは

R⁷およびR⁸が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4~6員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

C₁~C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)および-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)

から選択される基で置換されており、

R⁹およびR¹⁰が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基

を表す、

あるいは

R⁹およびR¹⁰が、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4~6員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基、C₁~C₃-アルコキシ基、C₁~C₃-ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R¹²が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R¹³が

ヒドロキシ基、-C(=O)OR⁶基および-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

10

20

30

40

50

R^{14} は水素原子または
シアノ基および-C(=O)($C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル)基
から選択される基を表し、
 R^{15} が

$C_1 \sim C_4$ -アルキル基およびベンジル基
から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0096】

一定の実施形態によると、本発明は、
 R^1 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -シアノアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、($C_2 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル)-O-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-基、-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-N(R^7)(R^8)基、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-C(=O)N(R^7)(R^8)基、4～6員ヘテロシクロアルキル基、5～6員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、インダニル基、テトラリニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基が場合により

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール

から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ
から選択される基から独立に選択され、

前記 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R^7)(R^8)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ
から選択される基から独立に選択され、

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基および前記5～6員ヘテロシクロアルケニル基が前記4～6員ヘテロシクロアルキル基および前記ヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基が

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、-C(=O)O($C_1 \sim C_4$ -アルキル)、-C(=O)($C_1 \sim C_3$ -アルキル)、-C(=O)($C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)、-S(=O)₂($C_1 \sim C_3$ -アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ
から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R^7)(R^8)、-N(R^7)(R^8)、-($C_1 \sim C_3$ -アルキル)-N(R^7)(R^8)、-($C_1 \sim C_3$ -アルキル)-C(=O)OR⁶、-($C_1 \sim C_3$ -アルキル)-C(=O)N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂($C_1 \sim C_3$ -アルキル)、-S(=O)(=NR¹⁴)($C_1 \sim C_3$ -アル

10

20

30

40

50

キル)、 $-P(=O)(C_1\sim C_3\text{-アルキル})_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

$-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ および $-NH-C(=O)-NH-$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニルまたはテトラリニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1\sim C_3$ -アルキル、 $C_1\sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_3\sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3\sim C_6$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび $N(R^7)(R^8)$

10

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1\sim C_3$ -アルキル、 $C_1\sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_3\sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3\sim C_6$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび $N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

R^2 が水素原子またはフッ素原子を表し、

R^3 が

20

$C_1\sim C_6$ -アルキル基、 $C_3\sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1\sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_2\sim C_6$ -アルケニル、 $C_2\sim C_6$ -アルキニル基、 $C_4\sim C_6$ -シクロアルケニル基、 $(C_1\sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)R^8$ 基、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})-(4\sim 6\text{員窒素含有ヘテロシクロアルキル})$ 基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により $C_1\sim C_3$ -アルキル基で置換されており、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

30

$C_1\sim C_3$ -アルキル、 $C_1\sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択され、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- $CH_2-X^1-X^2$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5$ -#、

*- $CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})$ -#

40

および

*- $CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N$ -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

50

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、
 あるいは
 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが
 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ および $-S(=O)_2-$
 から選択される基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが
 $C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$
 から選択される基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、
 R^6 が水素原子または
 $C_1 \sim C_4$ -アルキル基、ベンジル基
 から選択される基を表し、
 R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル基および $-(C_2 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^9)$
 (R^{10})
 から選択される基を表す、
 あるいは
 R^7 および R^8 が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～6員ヘテロシ
 クロアルキル基を表し、
 前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ および $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$
 から選択される基で置換されており、
 R^9 および R^{10} が、各出現について独立に、水素原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基
 を表す、
 あるいは
 R^9 および R^{10} が、これらが結合している窒素と一緒に、
 窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基
 を表し、
 R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロ
 アルコキシ基およびシアノ基
 から選択される基を表し、
 R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を
 表し、
 R^{13} が
 ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基
 から選択される基を表し、
 R^{14} が水素原子または
 シアノ基および $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-ハロアルキル})$ 基
 から選択される基を表す、
 上記の一般式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに
 互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。
 【0097】
 一定の実施形態によると、本発明は、
 R^1 が
 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基
 はハロゲン原子、フェニル基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択され、
 前記フェニル置換基は場合により、1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲ
 ン原子から独立に選択される）、

10

20

30

40

50

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、
-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4~6員ヘテロシクロアルキル基（これは前記4~6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基はC₁~C₃-アルキル基、5~6員ヘテロアリール基、-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)基、-C(=O)(C₁~C₃-アルキル)基、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)基、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)基およびオキソ(=O)基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子、C₁~C₃-アルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル基、C₁~C₃-アルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、-C(=O)OR⁶基、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、-N(R⁷)(R⁸)基、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)基およびSF₅から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、-CH₂-N(R⁷)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-から選択される基を形成するように互いに結合している)

インダニル基（これは場合によりヒドロキシ基で置換されている）

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、C₁~C₃-アルキル基、C₁~C₃-アルコキシ基、ヒドロキシ基および-N(R⁷)(R⁸)基から独立に選択される）

から選択される基を表し、

R²が水素原子または塩素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、C₂~C₆-アルケニル基、(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)R⁸基、-(C₁~C₆-アルキル)-N(H)C(=O)OR¹⁵基およびフェニル基

から選択される基を表し、

R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#、

*-CH=CH-CH(R¹³)-X³-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

および

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

あるいは

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-および-S(=O)(=NR¹⁴)-

から選択される基を表し、

10

20

30

40

50

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 が $C(R^{12})_2$ 基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、
 R^6 が水素原子または
 $C_1 \sim C_4$ -アルキル基、ベンジル基
 から選択される基を表し、
 R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基
 を表す、
 あるいは
 R^7 および R^8 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
 窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基
 を表し、
 R^{11} が水素原子を表し、
 R^{12} が、同一にまたは異なって、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を
 表し、
 R^{13} が
 ヒドロキシ基および $-C(=O)OR^6$ 基
 から選択される基を表し、
 R^{14} が水素原子または
 シアノ基および $-C(=O)CF_3$ 基
 から選択される基を表し、
 R^{15} が $C_1 \sim C_4$ -アルキル基を表す、
 上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前
 記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0098】

一定の実施形態によると、本発明は、
 R^1 が
 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、4～6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基
 から選択される基を表し、
 前記 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または
 フェニルおよび $-N(R^7)(R^8)$
 から選択される基から独立に選択され、
 前記フェニル置換基が場合により、1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子から独立に選択され、
 前記4～6員ヘテロシクロアルキル基が前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基が
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ および
 オキソ(=O)
 から選択される基から独立に選択され、
 前記フェニル基が場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基がハロゲン原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ および SF_5
 から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニル基が場合によりヒドロキシ基で置換されており、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており

、各置換基がハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、C₂~C₆-アルケニル基、(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)R⁸およびフェニル基

から選択される基を表し、

R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

および

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

あるいは

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-および-S-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴がC(R¹²)₂基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R⁶が水素原子または

C₁~C₄-アルキル基、ベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基

を表す、

あるいは

R⁷およびR⁸が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

窒素含有4~6員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹が水素原子を表し、

R¹²が、同一にまたは異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

10

20

30

40

50

R^{13} が

ヒドロキシ基および $-C(=O)OR^6$ 基

から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0099】

一定の実施形態によると、本発明は、

R^1 が

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基（これはシクロプロピルおよびシクロヘキシルから選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、フェニル基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により、1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子から独立に選択される）、

$C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

$-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、

4~6員ヘテロシクロアルキル基（これは前記4~6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニルおよびピペリジニルから選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5~6員ヘテロアリール基、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 基、 $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 基、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 基、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 基およびオキソ $(=O)$ 基から独立に選択される）

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、 $-C(=O)OR^6$ 基、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、 $-N(R^7)(R^8)$ 基、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 基および SF_5 から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、 $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ および $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ から選択される基を形成するように互いに結合している）

インダニル基（これは場合によりヒドロキシ基で置換されている）

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

（これはイミダゾリル、1,2-オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニルおよびキノリニルから選択され、

場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシ基および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される）

から選択される基を表し、

R^2 が水素原子または塩素原子またはフッ素原子を表し、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、 $(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)R^8$ 基、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(H)C(=O)OR^{15}$ およびフェニル基

から選択される基を表し、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- $CH_2-X^1-X^2-\#$ 、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-\#$ 、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-\#$ 、

*- $CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-\#$ 、

10

20

30

40

50

*-CH=CH-CH(R¹³)-X³-#、
 *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

および

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、
 該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

あるいは

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-および-S(=O)(=NH)-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つがC(R¹²)₂基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R⁶が水素原子または

C₁~C₄-アルキル基、ベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基

を表す、

あるいは

R⁷およびR⁸が、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4~6員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹が水素原子を表し、

R¹²が、同一にまたは異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R¹³が

ヒドロキシ基および-C(=O)OR⁶基

から選択される基を表し、

R¹⁵がC₁~C₄-アルキル基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0100】

一定の実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₃~C₆-シクロアルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、4~6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式または二環式ヘテロアリアル基

から選択される基を表し、

前記C₃~C₆-シクロアルキル基がシクロプロピルおよびシクロヘキシルから選択され、

該C₃~C₆-シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により、1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子から独立に選択され、

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基が前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニルおよびピペリジニル

から選択され、

該4～6員ヘテロシクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリアル、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

$-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ および $-O-CH_2-C(=O)-NH-$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニル基が場合によりヒドロキシ基で置換されており、

前記単環式または二環式ヘテロアリアル基が

イミダゾリル、1,2-オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニルおよびキノリニル

から選択され、

該単環式または二環式ヘテロアリアル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

R^2 が水素原子またはフッ素原子を表し、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、 $(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)R^8$ 基およびフェニル基

から選択される基を表し、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- $CH_2-X^1-X^2$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4$ -#、

*- $CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

および

*- $CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})$ -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

10

20

30

40

50

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

あるいは

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが

$-N(R^7)-$ 、 $-O-$ および $-S-$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが $C(R^{12})_2$ 基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、

R^6 が水素原子または

$C_1 \sim C_4$ -アルキル基、ベンジル基

から選択される基を表し、

R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基

を表す、

あるいは

R^7 および R^8 が、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R^{11} が水素原子を表し、

R^{12} が、同一にまたは異なって、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表し、

R^{13} が

ヒドロキシ基および $-C(=O)OR^6$ 基

から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0101】

一定の実施形態によると、本発明は、

R^1 が

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基（これはシクロプロピル基およびシクロヘキシル基から選択され、

該 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はフッ素原子、フェニル基およびジメチルアミノ基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合によりフッ素原子で置換されている）、

2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、

2-(ジメチルアミノ)エチル基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基（これはアゼチジン-3-イル、オキセタン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、

場合により1回または2回置換されており、各置換基はメチル基、エチル基、ピラジニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アセチル基、1-シクロプロパンカルボニル基、メチルスルホニル基およびオキソ $(=O)$ 基から選択される基から独立に選択される）

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、 $-C(=O)OH$ 基、 $-C(=O)OCH_3$ 基、 $-C(=O)OC(CH_3)_2$ 基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 基、アミノ基、メチルアミノ基、アミノメチル基、 $-S(=O)_2NH_2$ 基および SF_5 基から独立に選択される、

10

20

30

40

50

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、 $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ から選択される基を形成するように互いに結合している)

2-ヒドロキシインダン-1-イル基および

単環式または二環式ヘテロアリアル基

(これは

イミダゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-5-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジニル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、インダゾール-5-イル、インダゾール-6-イル、インダゾール-7-イル、1,3-ベンゾチアゾール-6-イル、ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イルおよびキノリン-8-イル

から選択され、

場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基およびモルホリン-4-イル基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^2 が水素原子または塩素原子またはフッ素原子を表し、

R^3 が

プロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、1-ヒドロキシエチル、アリル、アミノメチル、(ジメチルアミノ)メチル、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、ピロリジン-1-イル-メチルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R^4 および R^5 が、一緒になって、

*- $(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\#$ 、

*- $(\text{CH}_2)_4-\#$ 、

*- $\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{C}(=\text{O})\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-\#$ 、

*- $\text{CH}_2-\text{CF}_2-(\text{CH}_2)_2-\#$ 、

*- $(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{C}(=\text{O})\text{OH})-\#$ 、

*- $\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_3-\#$ 、

*- $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-\#$ 、

*- $(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\#$ 、

*- $(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\#$ 、

*- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\#$ 、

*- $\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-\#$ 、

*- $(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\#$ 、

*- $(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\#$ 、

*- $(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)-\#$ 、

*- $(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\#$ 、

*- $(\text{CH}_2)_3-\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})-\#$ 、

*- $(\text{CH}_2)_5-\#$ 、

*- $(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\#$ 、

*- $(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\#$ 、

*- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$ 、

*- $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$ 、

および

*- $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-\#$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表す、

上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前

10

20

30

40

50

記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0102】

一定の実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₃~C₆-シクロアルキル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-(ジメチルアミノ)エチル基、4~6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、2-ヒドロキシインダン-1-イル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記C₃~C₆-シクロアルキル基がシクロプロピルおよびシクロヘキシルから選択され、

該C₃~C₆-シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がフッ素原子または

フェニルおよびジメチルアミノ

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合によりフッ素原子で置換されており、

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基が

アゼチジン-3-イル、オキセタン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イル

から選択され、

該4~6員ヘテロシクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

メチル、エチル、ピラジニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、1-シクロプロパンカルボニル、メチルスルホニルおよびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、シアノ、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(CH₃)₂、アミノ、メチルアミノ、アミノメチル、-S(=O)₂NH₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH-CH₂-NH-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が

イミダゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-5-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジニル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、インダゾール-5-イル、インダゾール-6-イル、インダゾール-7-イル、1,3-ベンゾチアゾール-6-イル、ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イルおよびキノリン-8-イル

から選択され、

該単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子または塩素原子または

メチル、メトキシ、ヒドロキシおよびモルホリン-4-イル

から選択される基から独立に選択され、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

プロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、1-ヒドロキシエチル、アリル、(ジメチルアミノ)メチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、ピロリジン-1-イル-メチルおよびフェニル

10

20

30

40

50

から選択される基を表し、
R⁴およびR⁵が、一緒になって、

*-(CH₂)₂-S-#、
 *-(CH₂)₄-#、
 *-CH₂-C(H)(C(=O)OH)-(CH₂)₂-#、
 *-CH₂-CF₂-(CH₂)₂-#、
 *-(CH₂)₃-C(H)(C(=O)OH)-#、
 *-(CH₂)₃-C(H)(OH)-#、
 *-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-#、
 *-(CH₂)₂-O-CH₂-#、
 *-(CH₂)₃-O-#、
 *-(CH₂)₃-N(CH₃)-#、
 *-(CH₂)₃-S-#、
 *-(CH₂)₅-#、
 *-(CH₂)₃-O-CH₂-#、
 *-(CH₂)₂-N(H)-(CH₂)₂-#、
 *-CH=CH-CH=CH-#、
 *-N=CH-CH=CH-#、

および

*-CH=CH-N=CH-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、
 該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表す、

上記の一般式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0103】

さらなる実施形態によると、本発明は、実験節に例示される上記の一般式 (I) の化合物を提供する。

【0104】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₁~C₈-アルキル基（これは場合により

C₃~C₈-シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリアル

から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回、ハロゲン原子、C₁~C₃-アルキル基、C₁~C₄-ハロアルキル基、C₁~C₃-アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される1つまたは複数の置換基で置換されている）、

C₂~C₈-ハロアルキル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基および-N(R⁷)(R⁸)基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、C₁~C₃-アルキル基、C₁~C₄-ハロアルキル基、C₁~C₃-アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される）、

C₂~C₆-シアノアルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、

(C₂~C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂~C₆-アルキル)-基

-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4~7員の場合により不飽和の複素環式基（これは炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基はC₁~C₃-アルキル基、5~6

員ヘテロアリール基、 $-C(=O)O(C_1\sim C_4\text{-アルキル})$ 基、 $-C(=O)(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 基、 $-C(=O)(C_3\sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 基、 $-S(=O)_2(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 基およびオキソ $(=O)$ 基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1\sim C_3\text{-アルキル}$ 、 $C_1\sim C_4\text{-ハロアルキル}$ 、 $C_1\sim C_3\text{-アルコキシ}$ およびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1\sim C_6\text{-アルキル}$ 、 $C_3\sim C_8\text{-シクロアルキル}$ 、 $C_1\sim C_6\text{-ハロアルキル}$ 、 $C_1\sim C_6\text{-ヒドロキシアルキル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{-アルケニル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{-アルキニル}$ 、アリール、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})\text{-アリール}$ 、 $-\text{アリール}\text{-(}C_1\sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $C_1\sim C_6\text{-アルコキシ}$ 、 $-O(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1\sim C_6\text{-ハロアルコキシ}$ 、 $C_3\sim C_8\text{-シクロアルコキシ}$ 、ヒドロキシ、アリール、 $-O\text{-アリール}$ 、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})\text{-}N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})\text{-}C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})\text{-}C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-SH$ 、 $-S\text{-(}C_1\sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $-S\text{-(}C_2\sim C_6\text{-アルケニル)}$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2\text{-}O\text{-(}C_2\sim C_6\text{-アルケニル)}$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1\sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1\sim C_3\text{-アルキル})_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が一緒になって、場合により $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有し、場合により $C(=O)$ 基を含む5または6員の場合により複素環、芳香環または非芳香環を形成してもよく、こうして形成された環は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1\sim C_6\text{-アルキル}$ 、 $C_1\sim C_6\text{-ハロアルキル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{-アルケニル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{-アルキニル}$ 、アリール、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})\text{-アリール}$ 、 $-\text{アリール}\text{-(}C_1\sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $C_3\sim C_8\text{-シクロアルキル}$ 、 $C_1\sim C_6\text{-アルコキシ}$ 、 $-O(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1\sim C_6\text{-ハロアルコキシ}$ 、 $C_3\sim C_8\text{-シクロアルコキシ}$ 、アリール、 $-O\text{-アリール}$ 、シアノ、 $-C(O)OH$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S\text{-(}C_1\sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $-S\text{-(}C_2\sim C_6\text{-アルケニル)}$ 、 $-S(=O)_2(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)、

および

単環式または二環式ヘテロアリール基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1\sim C_6\text{-アルキル}$ 、 $C_1\sim C_6\text{-ハロアルキル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{-アルケニル}$ 、 $C_2\sim C_6\text{-アルキニル}$ 、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})\text{-アリール}$ 、 $-\text{アリール}\text{-(}C_1\sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $C_3\sim C_8\text{-シクロアルキル}$ 、 $C_1\sim C_6\text{-アルコキシ}$ 、 $-O(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1\sim C_6\text{-ハロアルコキシ}$ 、 $C_3\sim C_8\text{-シクロアルコキシ}$ 、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S\text{-(}C_1\sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $-S\text{-(}C_2\sim C_6\text{-アルケニル)}$ 、 $-S(=O)_2(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物を提供する。

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_1\sim C_8\text{-アルキル}$ 基（これは場合により

$C_3\sim C_8\text{-シクロアルキル}$ 基、フェニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1\sim C_3\text{-アルキル}$ 、 $C_1\sim C_4\text{-ハロアルキル}$ 、 $C_1\sim C_3\text{-アルコキシ}$ およびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択され)、

C₂~C₈-ハロアルキル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基 (これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはヒドロキシ基、フェニル基および-N(R⁷)(R⁸)基から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル、C₁~C₄-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)、

C₂~C₆-シアノアルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、

(C₂~C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂~C₆-アルキル)-基

-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4~7員の場合により不飽和の複素環式基 (これは炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基はC₁~C₃-アルキル、5~6員ヘテロアリール、-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁~C₆-アルキル)、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)およびオキソ(=O)から選択される基から独立に選択され、

前記5~6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₄-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

フェニル基 (これは場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₁-C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂-O-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)(=NR¹⁴)(C₁~C₃-アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が一緒になって、場合により-N=、-NH-、-N(R⁷)-、-O-、-S-から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有し、場合によりC(=O)基を含む5または6員の場合により複素環、芳香環または非芳香環を形成してもよく、こうして形成された環は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)、

および

単環式または二環式ヘテロアリール基 (これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0105】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_1 \sim C_8$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_8$ -ハロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -シアノアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $(C_2 \sim C_6\text{-ヒドロキシアルキル})-O-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})$ -基、 $-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、4～7員の場合により不飽和の複素環式基、フェニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基から選択される基を表し、

前記 $C_1 \sim C_8$ -アルキル基が場合により前記

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール

から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択され、

前記 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子またはヒドロキシ、フェニルおよび $-N(R^7)(R^8)$ から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択され、

前記4～7員の場合により不飽和の複素環式基が炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基が

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-アリール-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2-O-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})_2$ および SF_5

10

20

30

40

50

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が一緒になって、場合により-N=、-NH-、-N(R⁷)-、-O-、-S-から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有し、場合によりC(=O)基を含む5または6員の場合により複素環、芳香環または非芳香環を形成してもよく、こうして形成された環が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル、アリール、-(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、-O(C₂～C₆-アルケニル)、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(O)₂、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

10

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル、-(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、-O(C₂～C₆-アルケニル)、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(O)₂、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

20

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0106】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹がフェニル基（これは場合により、1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁～C₆-アルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁～C₃-アルキル)₂およびSF₅から選択される基から独立に

30

選択される、
あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合している)を表す、

一般式 (I) の化合物を提供する。

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹がフェニル基を表し、これが場合により1回または2回置換されており、各置換基がフッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立に選択される、

40

一般式 (I) の化合物を提供する。

【0107】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹がC₄～C₈-シクロアルキル基または-(C₃～C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁～C₃-アルキル、C₁～C₄-ハロアルキル、C₁～C₃-アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)を表す、

50

一般式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0108】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R^1 が4～7員ヘテロシクロアルキル基または5～7員ヘテロシクロアルケニル基を表し、前記4～7員ヘテロシクロアルキル基および5～7員ヘテロシクロアルケニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が $C_1\sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-C(=O)O(C_1\sim C_4\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_3\sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ およびオキソ($=O$)から選択される基から独立に選択され、

10

前記4～7員ヘテロシクロアルキル基および5～7員ヘテロシクロアルケニル基が前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している、

一般式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0109】

さらなる実施形態によると、本発明は、 R^1 がインダニル基、テトラリニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基を表し、

前記インダニルまたはテトラリニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

20

$C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび $-N(R^7)(R^8)$

30

から選択される基から独立に選択される、

一般式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0110】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R^1 が

$C_1\sim C_8$ -アルキル基（これは場合により

$C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール

から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

40

$C_1\sim C_3$ -アルキル、 $C_1\sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

$C_2\sim C_8$ -ハロアルキル基、

$C_3\sim C_8$ -シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1\sim C_3$ -アルキル基、 $C_1\sim C_4$ -ハロアルキル基、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される)、

$C_2\sim C_6$ -シアノアルキル基、

$C_2\sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

50

(C₂~C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂~C₆-アルキル)-基
 -(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
 -(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4~7員ヘテロシクロアルキル基（これは前記4~7員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基はC₁~C₃-アルキル基、5~6員ヘテロアリール基、-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)基、-C(=O)(C₁~C₆-アルキル)基、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)基、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)基およびオキソ(=O)基から独立に選択され、

前記5~6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₄-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

5~7員ヘテロシクロアルケニル基（これは前記5~7員ヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基はC₁~C₃-アルキル基、5~6員ヘテロアリール基、-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)基、-C(=O)(C₁~C₆-アルキル)基、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)基、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)基およびオキソ(=O)基から独立に選択され、

前記5~6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₄-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹⁴)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基は、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-から選択される基を形成するように互いに結合している)

インダニル基、テトラリニル基（前記インダニルまたはテトラリニル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、C₁~C₆-アルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₁~C₆-アルコキシ基、C₁~C₆-ハロアルコキシ基、C₃~C₈-シクロアルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基および-N(R⁷)(R⁸)基から独立に選択される)

および

単環式または二環式ヘテロアリール基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、C₁~C₆-アルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₁~C₆-アルコキシ基、C₁~C₆-ハロアルコキシ基、C₃~C₈-シクロアルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基および-N(R⁷)(R⁸)基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式(I)の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0111】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

10

20

30

40

50

C₁~C₈-アルキル基、C₂~C₈-ハロアルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₂~C₆-シアノアルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、(C₂~C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂~C₆-アルキル)-基、-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、4~7員ヘテロシクロアルキル基、5~7員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、インダニル基、テトラリニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基から選択される基を表し、

前記C₁~C₈-アルキル基が場合により

C₃~C₈-シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール

から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₄-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択され、

前記C₃~C₈-シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₄-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択され、

前記4~7員ヘテロシクロアルキル基および前記5~7員ヘテロシクロアルケニル基が前記4~7員ヘテロシクロアルキル基および前記5~7員ヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基が

C₁~C₃-アルキル、5~6員ヘテロアリール、-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁~C₆-アルキル)、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記5~6員ヘテロアリール置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₄-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹⁴)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニルまたはテトラリニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-

10

20

30

40

50

$N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび- $N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0112】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R^1 が

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基および- $N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基およびヒドロキシ基から独立に選択される）、

4～7員ヘテロシクロアルキル基（これは前記4～7員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_1 \sim C_6$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)基、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6$ -アルキル)基およびオキソ(=O)基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

5～7員ヘテロシクロアルケニル基（これは前記5～7員ヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_1 \sim C_6$ -アルキル)基、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)基、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6$ -アルキル)基およびオキソ(=O)基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3$ -アルキル)、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1 \sim C_3$ -アルキル)、 $-P(=O)(C_1 \sim C_3$ -アルキル) $_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基は、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

$-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ および $-NH-C(=O)-NH-$ から選択される基を形成するように互いに結合している)

インダニル基、テトラリニル基（前記インダニルまたはテトラリニル基は場合により1

10

20

30

40

50

回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択される)

および

単環式または二環式ヘテロアリール基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択される）

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0113】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、4～7員ヘテロシクロアルキル基、5～7員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、インダニル基、テトラリニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基から選択される基を表し、

前記 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択され、

前記4～7員ヘテロシクロアルキル基および前記5～7員ヘテロシクロアルケニル基が前記4～7員ヘテロシクロアルキル基および5～7員ヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基が

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4$ -アルキル)、 $-C(=O)(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6$ -アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3$ -アルキル)、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1 \sim C_3$ -アルキル)、 $-P(=O)(C_1 \sim C_3$ -アルキル) $_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

$-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ および $-NH-C(=O)-NH-$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

10

20

30

40

50

前記インダニルまたはテトラリニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび- $N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび- $N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0114】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -シアノアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、($C_2 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル)-O-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-基、-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 基、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-C(=O) $N(R^7)(R^8)$ 基、4～6員ヘテロシクロアルキル基、5～6員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、インダニル基、テトラリニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基が場合により

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、フェニルおよび単環式または二環式ヘテロアリール

から選択される基で置換されており、

前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択され、

前記 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび- $N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択され、

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基および前記ヘテロシクロアルケニル基が前記4～6員ヘテロシクロアルキル基および前記ヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基が

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、-C(=O)O($C_1 \sim C_4$ -アルキル)、-C(=O)($C_1 \sim C_3$ -アルキル)、-C(=O)($C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)、-S(=O)₂($C_1 \sim C_3$ -アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基がハロゲ

ン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアリル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

$-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ および $-NH-C(=O)-NH-$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニルまたはテトラリニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0115】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、4～6員ヘテロシクロアルキル基、ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、インダニル基、テトラリニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基から選択される基を表し、

前記 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択され、

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基および前記ヘテロシクロアルケニル基が前記4～6員ヘテロシクロアルキル基および前記ヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基が

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロアリール置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2、3、4または5回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

$-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ および $-NH-C(=O)-NH-$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニルまたはテトラリニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0116】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、フェニル基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により、1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子から独立に選択される）、

$C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

$-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基（これは前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 基、 $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 基、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 基、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 基およびオキソ($=O$)基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、 $-N(R^7)(R^8)$ 基、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 基および SF_5 から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、 $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ および $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ から選択される基を形成するように互いに結合している)

インダニル基（これは場合によりヒドロキシ基で置換されている）

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、ヒドロキシ基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から独立に選択される）

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0117】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、4～6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

フェニルおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により、1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子から独立に選択され、

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基が前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基が

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

$-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ および $-O-CH_2-C(=O)-NH-$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニル基が場合によりヒドロキシ基で置換されており、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0118】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基

10

20

30

40

50

はハロゲン原子、フェニル基および-N(R⁷)(R⁸)基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により、1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子から独立に選択される)、

4～6員ヘテロシクロアルキル基 (これは前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基はC₁～C₃-アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、-C(=O)O(C₁～C₄-アルキル)基、-C(=O)(C₁～C₃-アルキル)基、-C(=O)(C₃～C₆-シクロアルキル)基、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)基およびオキソ(=O)基から独立に選択される)

フェニル基 (これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子、C₁～C₃-アルキル基、C₁～C₃-ハロアルキル基、C₁～C₃-ヒドロキシアルキル基、C₁～C₃-アルコキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、-C(=O)OR⁶基、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、-N(R⁷)(R⁸)基、-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)基およびSF₅から独立に選択される、

10

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、-CH₂-N(R⁷)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-から選択される基を形成するように互いに結合している)

インダニル基 (これは場合によりヒドロキシ基で置換されている)

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、C₁～C₃-アルキル基、C₁～C₃-アルコキシ基、ヒドロキシ基および-N(R⁷)(R⁸)基から独立に選択される)

20

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0119】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₃～C₆-シクロアルキル基、4～6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

30

から選択される基を表し、

前記C₃～C₆-シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により、1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子から独立に選択され、

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基が前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基が

40

C₁～C₃-アルキル、5～6員ヘテロアリール、-C(=O)O(C₁～C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁～C₃-アルキル)、-C(=O)(C₃～C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁～C₃-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-ヒドロキシアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

50

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニル基が場合によりヒドロキシ基で置換されており、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており

、各置換基がハロゲン原子または

$\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルコキシ、ヒドロキシおよび $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

10

【0120】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$\text{C}_3\sim\text{C}_6$ -シクロアルキル基（これはシクロプロピルおよびシクロヘキシルから選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、フェニル基および $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により、1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子から独立に選択される）、

$\text{C}_2\sim\text{C}_6$ -ヒドロキシアルキル基、

$-(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{-アルキル})-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基（これは前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニルおよびピペリジニルから選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{-アルキル})$ 基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{-アルキル})$ 基、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_6\text{-シクロアルキル})$ 基、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{-アルキル})$ 基およびオキソ(=O)基から独立に選択される)

20

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -ハロアルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -ヒドロキシアルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基、 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{-アルキル})-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基および SF_5 から独立に選択される、

30

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ から選択される基を形成するように互いに結合している)

インダニル基（これは場合によりヒドロキシ基で置換されている）

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

（これはイミダゾリル、1,2-オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニルおよびキノリニルから選択され、

40

場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルコキシ、ヒドロキシ基および $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0121】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

50

C₃~C₆-シクロアルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、4~6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式または二環式ヘテロアリアル基

から選択される基を表し、

前記C₃~C₆-シクロアルキル基がシクロプロピルおよびシクロヘキシルから選択され、
該C₃~C₆-シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により、1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子から独立に選択され、

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基が前記4~6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニルおよびピペリジニル

から選択され、

該4~6員ヘテロシクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

C₁~C₃-アルキル、5~6員ヘテロアリアル、-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁~C₃-アルキル)、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニル基が場合によりヒドロキシ基で置換されており、

前記単環式または二環式ヘテロアリアル基が

イミダゾリル、1,2-オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニルおよびキノリニル

から選択され、

該単環式または二環式ヘテロアリアル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0122】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₃~C₆-シクロアルキル基（これはシクロプロピルおよびシクロヘキシルから選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、フェニル基および-N(R⁷)(R⁸)基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により、1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子から独立に選択される）、

4～6員ヘテロシクロアルキル基（これは前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニルおよびピペリジニルから選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はC₁～C₃-アルキル基、5～6員ヘテロアリール基、-C(=O)O(C₁～C₄-アルキル)基、-C(=O)(C₁～C₃-アルキル)基、-C(=O)(C₃～C₆-シクロアルキル)基、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)基およびオキソ(=O)基から独立に選択される）

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子、C₁～C₃-アルキル基、C₁～C₃-ハロアルキル基、C₁～C₃-ヒドロキシアルキル基、C₁～C₃-アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、-C(=O)OR⁶基、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、-N(R⁷)(R⁸)基、-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)基およびSF₅から独立に選択される、

10

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、-CH₂-N(R⁷)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-から選択される基を形成するように互いに結合している）

インダニル基（これは場合によりヒドロキシ基で置換されている）

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

（これはイミダゾリル、1,2-オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニルおよびキノリニルから選択され、

20

場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁～C₃-アルキル、C₁～C₃-アルコキシ、ヒドロキシ基および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される）

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0123】

さらなる実施形態では、本発明は、

30

R¹が

C₃～C₆-シクロアルキル基、4～6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記C₃～C₆-シクロアルキル基がシクロプロピルおよびシクロヘキシルから選択され、

該C₃～C₆-シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により、1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子から独立に選択され、

40

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基が前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニルおよびピペリジニル

から選択され、

該4～6員ヘテロシクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

C₁～C₃-アルキル、5～6員ヘテロアリール、-C(=O)O(C₁～C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁～C₃-アルキル)、-C(=O)(C₃～C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)および

50

オキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニル基が場合によりヒドロキシ基で置換されており、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が

イミダゾリル、1,2-オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニルおよびキノリニル

から選択され、

該単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される、

上記の式(I)の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0124】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₃~C₆-シクロアルキル基（これはシクロプロピル基およびシクロヘキシル基から選択され、

該C₃~C₆-シクロアルキル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はフッ素原子、フェニル基およびジメチルアミノ基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合によりフッ素原子で置換されている）、

2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、

2-(ジメチルアミノ)エチル基、

4~6員ヘテロシクロアルキル基（これはアゼチジン-3-イル、オキセタン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、

場合により1回または2回置換されており、各置換基はメチル基、エチル基、ピラジニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アセチル基、1-シクロプロパンカルボニル基、メチルスルホニル基およびオキソ(=O)基から選択される基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、-C(=O)OH基、-C(=O)OCH₃基、-C(=O)OC(CH₃)基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(CH₃)₂基、アミノ基、メチルアミノ基、アミノメチル基、-S(=O)₂NH₂基およびSF₅基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、-CH-CH₂-NH-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-から選択される基を形成するように互いに結合している)

2-ヒドロキシインダン-1-イル基および

単環式または二環式ヘテロアリール基

(これは

イミダゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-5-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジニル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、インダゾール-5-イル、インダゾール-6-イル、インダゾール-7-イル、1,3-ベンゾチアゾール-6-イル、ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イルおよびキノリン-8-イル

から選択され、

場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基およびモルホリン-4-イル基から独立に選択される)

10

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0125】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₃~C₆-シクロアルキル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-(ジメチルアミノ)エチル基、4~6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、2-ヒドロキシインダン-1-イル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

20

前記C₃~C₆-シクロアルキル基がシクロプロピルおよびシクロヘキシルから選択され、

該C₃~C₆-シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がフッ素原子または

フェニルおよびジメチルアミノ

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合によりフッ素原子で置換されており、

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基が

アゼチジン-3-イル、オキセタン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イル

から選択され、

30

該4~6員ヘテロシクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

メチル、エチル、ピラジニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、1-シクロプロパンカルボニル、メチルスルホニルおよびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、シアノ、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(CH₃)₂、アミノ、メチルアミノ、アミノメチル、-S(=O)₂NH₂およびSF₅

40

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH-CH₂-NH-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が

イミダゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-5-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジニル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、インダゾール-5-イル、インダゾール-6-イル、インダゾール-7-イル、1,3-ベンゾチアゾール-6-イル、

50

ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イルおよびキノリン-8-イル

から選択され、

該単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子または塩素原子または

メチル、メトキシ、ヒドロキシおよびモルホリン-4-イル

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0126】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₃~C₆-シクロアルキル基（これはシクロプロピル基およびシクロヘキシル基から選択され、

該C₃~C₆-シクロアルキル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はフッ素原子、フェニル基およびジメチルアミノ基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合によりフッ素原子で置換されている）、

4~6員ヘテロシクロアルキル基（これはアゼチジン-3-イル、オキセタン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、

場合により1回または2回置換されており、各置換基はメチル基、エチル基、ピラジニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アセチル基、1-シクロプロパンカルボニル基、メチルスルホニル基およびオキソ(=O)基から選択される基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、-C(=O)OH基、-C(=O)OCH₃基、-C(=O)OC(CH₃)基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(CH₃)₂基、アミノ基、メチルアミノ基、アミノメチル基、-S(=O)₂NH₂基およびSF₅基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、-CH-CH₂-NH-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-から選択される基を形成するように互いに結合している)

2-ヒドロキシインダン-1-イル基および

単環式または二環式ヘテロアリール基

(これは

イミダゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-5-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジニル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、インダゾール-5-イル、インダゾール-6-イル、インダゾール-7-イル、1,3-ベンゾチアゾール-6-イル、ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イルおよびキノリン-8-イル

から選択され、

場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基およびモルホリン-4-イル基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0127】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₃~C₆-シクロアルキル基、4~6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、2-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シインダン-1-イル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記C₃~C₆-シクロアルキル基がシクロプロピルおよびシクロヘキシルから選択され、
該C₃~C₆-シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がフッ素原子または

フェニルおよびジメチルアミノ

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合によりフッ素原子で置換されており、

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基が

アゼチジン-3-イル、オキセタン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イル

から選択され、

該4~6員ヘテロシクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

メチル、エチル、ピラジニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、1-シクロプロパンカルボニル、メチルスルホニルおよびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、シアノ、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(CH₃)₂、アミノ、メチルアミノ、アミノメチル、-S(=O)₂NH₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH-CH₂-NH-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が

イミダゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-4-イル、1,2-オキサゾール-5-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジニル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、インダゾール-5-イル、インダゾール-6-イル、インダゾール-7-イル、1,3-ベンゾチアゾール-6-イル、ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イルおよびキノリン-8-イル

から選択され、

該単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子または塩素原子または

メチル、メトキシ、ヒドロキシおよびモルホリン-4-イル

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0128】

さらなる実施形態では、本発明は、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0129】

さらなる実施形態では、本発明は、

R²が水素原子または塩素原子またはフッ素原子を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化

10

20

30

40

50

化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0130】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^2 が水素原子またはフッ素原子を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0131】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^2 がフッ素原子を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

10

【0132】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^2 が塩素原子またはフッ素原子を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0133】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^2 が塩素原子を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

20

【0134】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^2 が水素原子を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0135】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、

$C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、

$C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、

$C_2 \sim C_6$ -アルキニル基、

$C_4 \sim C_8$ -シクロアルケニル基、

$(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)R^8$ 基、

$-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(H)C(=O)R^6$ 基、

$-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(H)C(=O)OR^{15}$ 基、

$-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)-(4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基 (これはヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、場合により $C_1 \sim C_3$ -アルキル基で置換されている)、

30

および

フェニル基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール、 $-アリール-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $-S-(C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6$ -アルキル)

40

50

、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0136】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、

$C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、

$C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、

$C_2 \sim C_6$ -アルキニル基、

$C_4 \sim C_8$ -シクロアルケニル基、

$(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-}N(R^7)R^8$ 基、

$-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-(4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基}$

(前記4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基はヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、場合により前記4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基で置換されている)、

および

フェニル基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-アリール}$ 、 $-\text{アリール}\text{-(}C_1 \sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O\text{-アリール}$ 、シアノ、 $-C(O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S\text{-(}C_1 \sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $-S\text{-(}C_2 \sim C_6\text{-アルケニル)}$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0137】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル基、 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルケニル基、 $(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-}N(R^7)R^8$ 基、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-(4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基}$ およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により $C_1 \sim C_3$ -アルキル基で置換されており、

前記4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-アリール}$ 、 $-\text{アリール}\text{-(}C_1 \sim C_6\text{-アルキル)}$ 、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ

、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、 $-C(O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0138】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル基、 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルケニル基、 $(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)R^8$ 基、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(H)C(=O)R^6$ 基、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(H)C(=O)OR^{15}$ 基、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-(4 \sim 7\text{員窒素含有ヘテロシクロアルキル})$ 基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により $C_1 \sim C_3$ -アルキル基で置換されており、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0139】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル基、 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルケニル基、 $(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)R^8$ 基、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-(4 \sim 7\text{員窒素含有ヘテロシクロアルキル})$ 基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により $C_1 \sim C_3$ -アルキル基で置換されており、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシ

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0140】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル基、 $C_4 \sim C_6$ -シクロアルケニル基、 $(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)R^8$ 基、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(H)C(=O)R^6$ 基、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(H)C(=O)OR^{15}$ 基、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-(4 \sim 6\text{員窒素含有ヘテロシ$

クロアルキル)基

(前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合により $C_1\sim C_3$ -アルキル基で置換されており、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基はヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合している)

および

フェニル基 (これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1\sim C_3$ -アルキル、 $C_1\sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0141】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^3 が

$C_1\sim C_6$ -アルキル基、 $C_3\sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1\sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_2\sim C_6$ -アルケニル、 $C_2\sim C_6$ -アルキニル基、 $C_4\sim C_6$ -シクロアルケニル基、($C_1\sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)R^8$ 基、-($C_1\sim C_6$ -アルキル)-(4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により $C_1\sim C_3$ -アルキル基で置換されており、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1\sim C_3$ -アルキル、 $C_1\sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0142】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^3 が

$C_1\sim C_6$ -アルキル基、 $C_3\sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1\sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_2\sim C_6$ -アルケニル基、($C_1\sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)R^8$ 基、-($C_1\sim C_6$ -アルキル)- $N(H)C(=O)OR^{15}$ 基およびフェニル基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0143】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^3 が

$C_1\sim C_6$ -アルキル基、 $C_3\sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_1\sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $C_2\sim C_6$ -アルケニル基、($C_1\sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)R^8$ およびフェニル基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0144】

10

20

30

40

50

さらなる実施形態では、本発明は、

R^3 が

プロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、1-ヒドロキシエチル、アリル、(ジメチルアミノ)メチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、ピロリジン-1-イル-メチルおよびフェニル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0145】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^3 が

プロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、1-ヒドロキシエチル、アリル、アミノメチル、(ジメチルアミノ)メチル、(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、ピロリジン-1-イル-メチルおよびフェニル

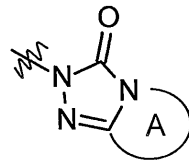
から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0146】

さらなる実施形態では、本発明は、 R^4 および R^5 が一緒になって、部分式 (i) の5～6員の場合により不飽和の複素環式環A

【化8】



(i)

【0147】

(部分式 (i) には、それだけに限らないが、例えば

10

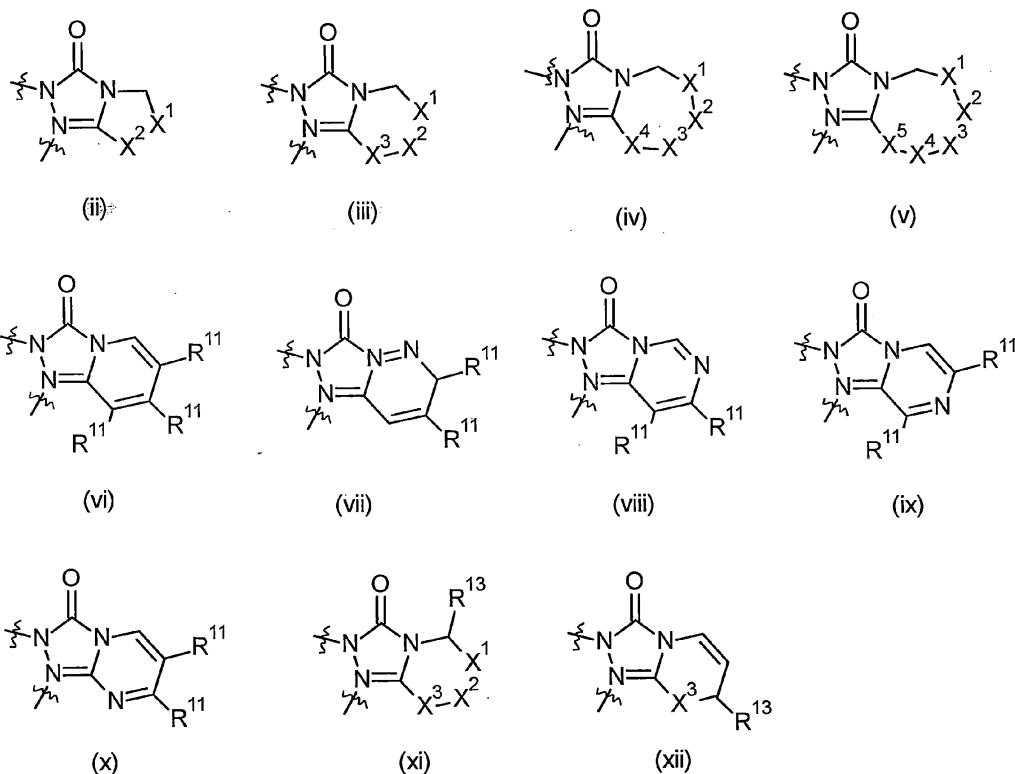
20

30

40

50

【化9】



(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ および $-S(=O)_2-$ から独立に選択される基を表し、

R^{11} は、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-アリール$ -($C_1 \sim C_6\text{-アルキル}$)、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基、

より具体的には

水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基

を表し、

より具体的には、該基(ii)～(x)中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つは

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りはそれぞれ CH_2 基を表す、

あるいは

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つは

$-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ および $-S(=O)_2-$ から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つは

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りはそれぞれ CH_2 基を表し、

R^{11} は、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基から選択される基を表す)

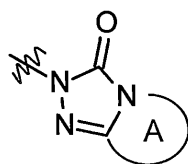
が含まれる)、

さらにより具体的には実施例に開示される環系を形成する、上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0148】

さらなる実施形態では、本発明は、 R^4 および R^5 が一緒になって、部分式 (i) の5～6員の場合により不飽和の複素環式環A

【化10】

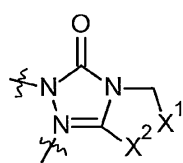


(i)

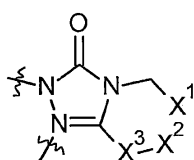
【0149】

(部分式 (i) には、それだけに限らないが、例えば

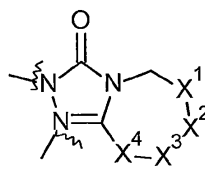
【化 1 1】



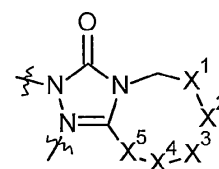
(ii)



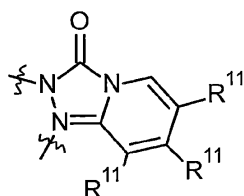
(iii)



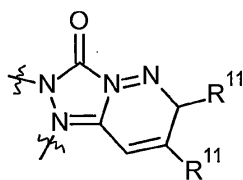
(iv)



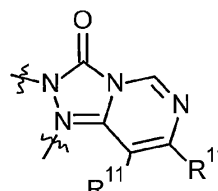
(v)



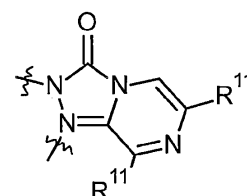
(vi)



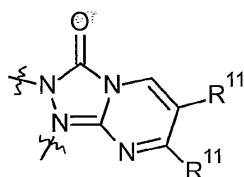
(vii)



(viii)



(ix)



(x)

(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ および $-S(=O)_2-$ から独立に選択される基を表し、

R^{11} は、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -ハロアルキル、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、アリール、 $-(C_1-C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-アリール-(C_1-C_6\text{-アルキル})$ 、 C_3 - C_8 -シクロアルキル、 C_1 - C_6 -アルコキシ、 $-O(C_2-C_6\text{-アルケニル})$ 、 C_1 - C_6 -ハロアルコキシ、 C_3 - C_8 -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1-C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2-C_6\text{-アルケニル})$ 、 $S(=O)_2(C_1-C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2-C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基、

より具体的には

水素原子、ハロゲン原子または C_1 ~ C_3 -アルキル基、 C_1 ~ C_3 -ハロアルキル基、 C_1 ~ C_3 -アルコキシ基、 C_1 ~ C_3 -ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基

を表し、

より具体的には、該基 (ii) ~ (x) 中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つは

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りはそれぞれ CH_2 基を表す、

あるいは

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つは

$-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ および $-S(=O)_2-$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つは

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りはそれぞれ CH_2 基を表し、

R^{11} は、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基から選択される基を表す)

が含まれる)、

さらにより具体的には実施例に開示される環系を形成する、上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

10

【0150】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- $CH_2-X^1-X^2$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5$ -#、

*- $CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3$ -#、

*- $CH=CH-CH(R^{13})-X^3$ -#、

*- $CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})$ -#

および

*- $CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N$ -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

あるいは

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

- $N(R^7)$ -、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)(=NR¹⁴)-および-S(=O)₂-

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

20

30

40

【0151】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- $CH_2-X^1-X^2$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4$ -#、

50

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、
 *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

あるいは

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-および-S(=O)₂-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0152】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、

*-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#、

*-CH=CH-CH(R¹³)-X³-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0153】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、

*-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#、

*-CH=CH-CH(R¹³)-X³-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)(=NR¹⁴)-および-S(=O)₂-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0154】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変

異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0155】

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-および-S(=O)₂

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩。

【0156】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#、

*-CH=CH-CH(R¹³)-X³-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

および

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

あるいは

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-および-S(=O)(=NR¹⁴)-

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 が $C(R^{12})_2$ 基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0157】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- CH_2 - X^1 - X^2 -#、

*- CH_2 - X^1 - X^2 - X^3 -#、

*- CH_2 - X^1 - X^2 - X^3 - X^4 -#、

*- $CH(R^{13})$ - X^1 - X^2 - X^3 -#、

*- $CH=CH$ - $CH(R^{13})$ - X^3 -+、

*- $CH=C(R^{11})$ - $C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $N=C(R^{11})$ - $C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

および

*- $CH=C(R^{11})$ - $N=C(R^{11})$ -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0158】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- CH_2 - X^1 - X^2 -#、

*- CH_2 - X^1 - X^2 - X^3 -#、

*- CH_2 - X^1 - X^2 - X^3 - X^4 -#、

*- $CH(R^{13})$ - X^1 - X^2 - X^3 -#、

*- $CH=CH$ - $CH(R^{13})$ - X^3 -#、

*- $CH=C(R^{11})$ - $C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $N=C(R^{11})$ - $C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

および

*- $CH=C(R^{11})$ - $N=C(R^{11})$ -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが

- $N(R^7)$ -、-O-、-S-および-S(=O)(=NR¹⁴)-

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 が $C(R^{12})_2$ 基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0159】

10

20

30

40

50

さらなる実施形態では、本発明は、
R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、
*-CH₂-X¹-X²-X³-#、
*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、
*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

および

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

あるいは

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-および-S-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つがC(R¹²)₂基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0160】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、
*-CH₂-X¹-X²-X³-#、
*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、
*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

および

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0161】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、
*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、
 *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

および

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-および-S-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つがC(R¹²)₂基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0162】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって、

*-(CH₂)₂-S-#、

*-(CH₂)₄-#、

*-CH₂-C(H)(C(=O)OH)-(CH₂)₂-#、

*-CH₂-CF₂-(CH₂)₂-#、

*-(CH₂)₃-C(H)(C(=O)OH)-#、

*-CH(OH)-(CH₂)₃-#、

*-CH₂-CH(OH)-(CH₂)₂-#、

*-(CH₂)₂-CH(OH)-CH₂-#、

*-(CH₂)₃-C(H)(OH)-#、

*-CH=CH-CH(OH)-CH₂-#、

*-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-#、

*-(CH₂)₂-O-CH₂-#、

*-(CH₂)₃-O-#、

*-(CH₂)₃-N(CH₃)-#、

*-(CH₂)₃-S-#、

*-(CH₂)₃-S(=O)(=NH)-#、

*-(CH₂)₅-#、

*-(CH₂)₃-O-CH₂-#、

*-(CH₂)₂-N(H)-(CH₂)₂-#、

*-CH=CH-CH=CH-#、

*-N=CH-CH=CH-#、

および

*-CH=CH-N=CH-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0163】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって、

10

20

30

40

50

$^{*}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\#$ 、
 $^{*}-(\text{CH}_2)_4-\#$ 、
 $^{*}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{C}(=\text{O})\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-\#$ 、
 $^{*}-\text{CH}_2-\text{CF}_2-(\text{CH}_2)_2-\#$ 、
 $^{*}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{C}(=\text{O})\text{OH})-\#$ 、
 $^{*}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\#$ 、
 $^{*}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-\#$ 、
 $^{*}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\#$ 、
 $^{*}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\#$ 、
 $^{*}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)-\#$ 、
 $^{*}-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\#$ 、
 $^{*}-(\text{CH}_2)_5-\#$ 、
 $^{*}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\#$ 、
 $^{*}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\#$ 、
 $^{*}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$ 、
 $^{*}-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$ 、

および

$^{*}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-\#$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「 * 」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「 $\#$ 」が R^5 と残りの分子との結合点を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0164】

さらなる実施形態では、本発明は、
 R^4 および R^5 が、一緒になって

$^{*}-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$ 、
 $^{*}-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$ 、
 $^{*}-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$ 、
 $^{*}-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$ 、
 $^{*}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$ 、
 $^{*}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-$

および

$^{*}-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「 * 」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「 $\#$ 」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが
 $\text{C}(\text{R}^{12})_2$ および $\text{CH}(\text{R}^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0165】

さらなる実施形態では、本発明は、
 R^4 および R^5 が、一緒になって

$^{*}-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$ 、
 $^{*}-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$ 、
 $^{*}-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$ 、

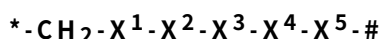
10

20

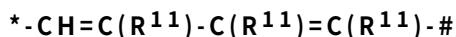
30

40

50



および

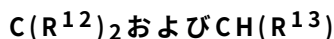


から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが



から選択される基を表し、

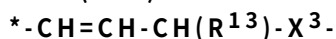
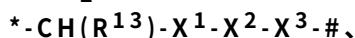
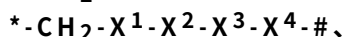
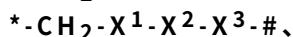
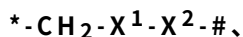
X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

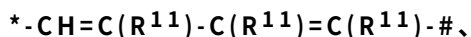
【0166】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって



および

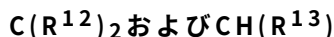


から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが



から選択される基を表し、

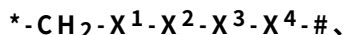
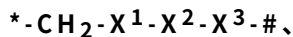
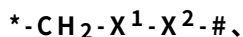
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

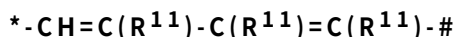
【0167】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって



および

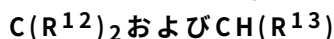


から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが



から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変

異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0168】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって、

*-(CH₂)₄-#、

*-CH₂-C(H)(C(=O)OH)-(CH₂)₂-#、

*-CH₂-CF₂-(CH₂)₂-#、

*-(CH₂)₃-C(H)(C(=O)OH)-#、

*-CH(OH)-(CH₂)₃-#、

*-CH₂-CH(OH)-(CH₂)₂-#、

*-(CH₂)₂-CH(OH)-CH₂-#、

*-(CH₂)₃-C(H)(OH)-#、

*-CH=CH-CH(OH)-CH₂-#、

*-(CH₂)₅-#

および

*-CH=CH-CH=CH-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0169】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、

および

*-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#、

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0170】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

および

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合

点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0171】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

$*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-$

および

$*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ 、

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^3 が

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0172】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

$*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ 基

を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0173】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

$*-CH_2-X^1-X^2-#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-#$ 、

$*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-#$ 、

$*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-$ 、

$*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ 、

$*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ 、

$*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-#$

および

$*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-#$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

10

20

30

40

50

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが
 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ および $-S(=O)_2-$
 から選択される基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが
 $C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$
 から選択される基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、
 上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0174】

さらなる実施形態では、本発明は、
 R^4 および R^5 が、一緒になって
 $*-CH_2-X^1-X^2-#$ 、
 $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$ 、
 $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$ 、
 $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-#$ 、
 $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ 、
 $*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ 、
 $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-#$
 および
 $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-#$
 から選択される基を形成するように互いに結合しており、
 該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが
 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ および $-S(=O)_2-$
 から選択される基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが
 $C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$
 から選択される基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、
 上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0175】

さらなる実施形態では、本発明は、
 R^4 および R^5 が、一緒になって
 $*-CH_2-X^1-X^2-#$ 、
 $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$ 、
 $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$ 、
 $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-#$ 、
 および
 $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-#$
 から選択される基を形成するように互いに結合しており、
 該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、
 該基中、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが
 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ および $-S(=O)_2-$
 から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0176】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- $CH_2-X^1-X^2$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4$ -#、

および

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5$ -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

- $N(R^7)$ -、-O-、-S-、- $S(=O)$ -および- $S(=O)_2$ -

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0177】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- $CH=CH-CH(R^{13})-X^3$ -、

*- $N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})$ -#、

および

*- $CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N$ -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^3 が

- $N(R^7)$ -、-O-、-S-、- $S(=O)$ -、- $S(=O)(=NR^{14})$ -および- $S(=O)_2$ -

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0178】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- $N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

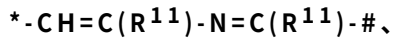
10

20

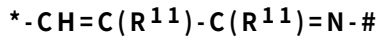
30

40

50



および



から選択される基を形成するように互いに結合しており、

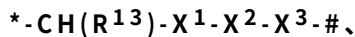
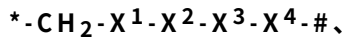
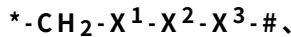
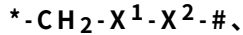
該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

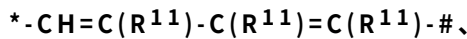
【0179】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって



および



から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが

$\text{C}(\text{R}^{12})_2$ および $\text{CH}(\text{R}^{13})$

から選択される基を表し、

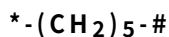
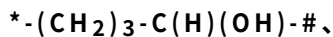
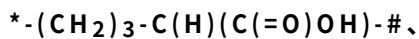
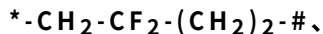
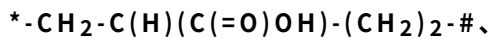
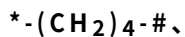
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

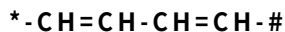
【0180】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって、



および



から選択される基を形成するように互いに結合しており、

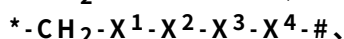
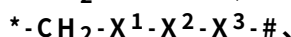
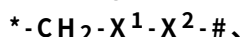
該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0181】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって



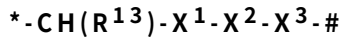
10

20

30

40

50

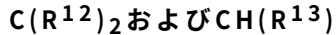


から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが



から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

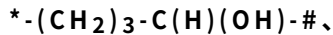
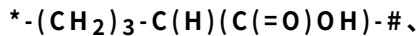
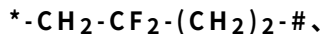
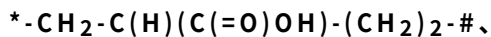
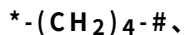
上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

10

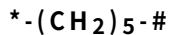
【0182】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって、



および



から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表す、

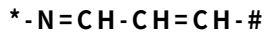
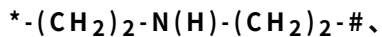
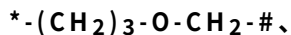
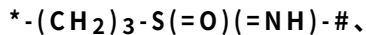
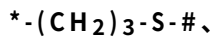
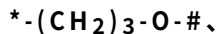
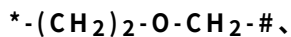
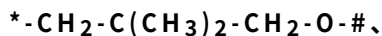
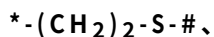
上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

20

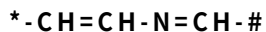
【0183】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって、



および



から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表す、

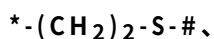
上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

30

【0184】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって、



40

50

*-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-#、
 *-(CH₂)₂-O-CH₂-#、
 *-(CH₂)₃-O-#、
 *-(CH₂)₃-N(CH₃)-#、
 *-(CH₂)₃-S-#、
 *-(CH₂)₃-O-CH₂-#、
 *-(CH₂)₂-N(H)-(CH₂)₂-#、
 *-N=CH-CH=CH-#

および

*-CH=CH-N=CH-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0185】

さらなる実施形態では、本発明は、
 R⁴およびR⁵が、一緒になって、

*-(CH₂)₂-S-#、
 *-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-#、
 *-(CH₂)₂-O-CH₂-#、
 *-(CH₂)₃-O-#、
 *-(CH₂)₃-N(CH₃)-#、
 *-(CH₂)₃-S-#、
 *-(CH₂)₃-S(=O)(=NH)-#、
 *-(CH₂)₃-O-CH₂-#、

および

*-(CH₂)₂-N(H)-(CH₂)₂-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0186】

さらなる実施形態では、本発明は、
 R⁴およびR⁵が、一緒になって、

*-(CH₂)₂-S-#、
 *-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-#、
 *-(CH₂)₂-O-CH₂-#、
 *-(CH₂)₃-O-#、
 *-(CH₂)₃-N(CH₃)-#、
 *-(CH₂)₃-S-#、
 *-(CH₂)₃-O-CH₂-#、

および

*-(CH₂)₂-N(H)-(CH₂)₂-#、

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

10

20

30

40

50

【0187】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

$*-N=CH-CH=CH-#$

および

$*-CH=CH-N=CH-#$

を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表す、

上記の式(1)の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

10

【0188】

R^4 および R^5 が、一緒になって

$*-CH_2-X^1-X^2-#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-#$ 、

$*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-#$ 、

$*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-#$ 、

$*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ 、

$*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ 、

$*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ 、

$*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-#$

および

$*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N-#$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

あるいは

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ および $-S(=O)_2-$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ -アルケニル、 $C_2\sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-\text{アリール}$ -($C_1\sim C_6$ -アルキル)、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6-$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $S(=O)_2(C_1\sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2\sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基を表し、

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1\sim C_3$ -アルキル基を

20

30

40

50

表し、

R^{13} が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-\text{アリール}$ - $(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ -、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基を表し、

R^{14} が水素原子または

シアノ基および $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-ハロアルキル})$ 基

から選択される基を表す、

またはその互変異性体、 N -オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくは N -オキシドの塩。

【0189】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*- $CH_2-X^1-X^2$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4$ -#、

*- $CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5$ -#、

*- $CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})$ -#、

*- $CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})$ -#

および

*- $CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N$ -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、

あるいは

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$-N(R^7)$ -、 $-O$ -、 $-S$ -、 $-S(=O)$ -および $-S(=O)_2$ -

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表し、

R^{13} が

10

20

30

40

50

ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0190】

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、

*-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#、

*-CH=CH-CH(R¹³)-X³-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R¹¹が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶-、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂-(C₂~C₆-アルケニル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基を表し、

R¹²が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R¹³が

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶-、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂-(C₂~C₆-アルケニル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基を表し、

R¹⁴が水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁~C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す、

またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩。

【0191】

R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、
 *-CH₂-X¹-X²-X³-#、
 *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、
 *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、
 *-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#、
 *-CH=CH-CH(R¹³)-X³-#、
 *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)(=NR¹⁴)-および-S(=O)₂

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R¹¹が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶-、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂-(C₂~C₆-アルケニル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基を表し、

R¹²が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R¹³が

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶-、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂-(C₂~C₆-アルケニル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基を表し、

R¹⁴が水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁~C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す、

またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩。

【0192】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって

10

20

30

40

50

*-CH₂-X¹-X²-#、
 *-CH₂-X¹-X²-X³-#、
 *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、
 *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、
 *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R¹¹が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基、C₁~C₃-アルコキシ基、C₁~C₃-ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R¹²が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R¹³が

ヒドロキシ基、-C(=O)OR⁶基および-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0193】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、
 *-CH₂-X¹-X²-X³-#、
 *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、
 *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、
 *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-および-S(=O)₂-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$
 から選択される基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、
 R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロ
 アルコキシ基およびシアノ基
 から選択される基を表し、
 R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を
 表し、
 R^{13} が
 ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基
 から選択される基を表す、
 上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異
 性体またはN-オキシドの塩を提供する。

10

【0194】

さらなる実施形態では、本発明は、
 R^4 および R^5 が、一緒になって
 $*-CH_2-X^1-X^2-#$ 、
 $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$ 、
 $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$ 、
 $*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-#$ 、
 $*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-#$ 、
 $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ 、
 $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ 、
 および
 $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-#$
 から選択される基を形成するように互いに結合しており、
 該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合
 点を表し、

20

該基中、
 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが
 $C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$
 から選択される基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、
 あるいは
 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが
 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ および $-S(=O)(=NR^{14})-$
 から選択される基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 が $C(R^{12})_2$ 基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、
 R^{11} が水素原子を表し、
 R^{12} が、同一にまたは異なって、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を
 表し、

30

R^{13} が
 ヒドロキシ基および $-C(=O)OR^6$ 基
 から選択される基を表し、
 R^{14} が水素原子または
 シアノ基および $-C(=O)CF_3$ 基
 から選択される基を表す、
 上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化

40

50

化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0195】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#、

*-CH=CH-CH(R¹³)-X³-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

および

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R¹¹が水素原子を表し、

R¹²が、同一にまたは異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

【0196】

R¹³が

ヒドロキシ基および-C(=O)OR⁶基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0197】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#、

*-CH=CH-CH(R¹³)-X³-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

および

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-および-S(=O)(=NR¹⁴)-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴がC(R¹²)₂基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、
 R^{11} が水素原子を表し、
 R^{12} が、同一にまたは異なって、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表し、
 R^{13} が
 ヒドロキシ基および $-C(=O)OR^6$ 基
 から選択される基を表し、
 R^{14} が水素原子または
 シアノ基および $-C(=O)CF_3$ 基
 から選択される基を表す、
 上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

10

【0198】

さらなる実施形態では、本発明は、
 R^4 および R^5 が、一緒になって
 $*-CH_2-X^1-X^2-#$ 、
 $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$ 、
 $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$ 、
 $*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ 、
 $*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$ 、
 および
 $*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})-#$
 から選択される基を形成するように互いに結合しており、
 該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

20

該基中、
 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが
 $C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$
 から選択される基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表す、
 あるいは
 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが
 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ および $-S-$
 から選択される基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの1つが $C(R^{12})_2$ 基を表し、
 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、
 R^{11} が水素原子を表し、
 R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表し、

30

R^{13} が
 ヒドロキシ基および $-C(=O)OR^6$ 基
 から選択される基を表す、
 上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

40

【0199】

さらなる実施形態では、本発明は、
 R^4 および R^5 が、一緒になって
 $*-CH_2-X^1-X^2-#$ 、
 $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$ 、
 $*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$ 、

50

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

および

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R¹¹が水素原子を表し、

R¹²が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R¹³が

ヒドロキシ基および-C(=O)OR⁶基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0200】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

および

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-および-S-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つがC(R¹²)₂基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R¹¹が水素原子を表し、

R¹²が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0201】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって、

*-(CH₂)₂-S-#、

*-(CH₂)₄-#、

*-CH₂-C(H)(C(=O)OH)-(CH₂)₂-#、

$^*-\text{CH}_2-\text{CF}_2-(\text{CH}_2)_2-\#$ 、
 $^*-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{C}(=\text{O})\text{OH})-\#$ 、
 $^*-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\#$ 、
 $^*-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-\#$ 、
 $^*-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\#$ 、
 $^*-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\#$ 、
 $^*-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)-\#$ 、
 $^*-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\#$ 、
 $^*-(\text{CH}_2)_5-\#$ 、
 $^*-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\#$ 、
 $^*-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\#$ 、
 $^*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$ 、
 $^*-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\#$ 、

および

$^*-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-\#$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「 * 」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「 $\#$ 」が R^5 と残りの分子との結合点を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0202】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

$^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\#$ 、
 $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$ 、
 $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\#$ 、
 $^*-\text{CH}_2-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-\#$ 、
 $^*-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\#$ 、
 $^*-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{X}^3-$ 、

および

$^*-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(\text{R}^{11})-\#$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「 * 」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「 $\#$ 」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$\text{C}(\text{R}^{12})_2$ および $\text{CH}(\text{R}^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -ハロアルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルコキシ基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルキル基を表し、

R^{13} が

ヒドロキシ基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 基および $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0203】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

$*-CH_2-X^1-X^2-#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-#$ 、

および

$*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1\sim C_3$ -アルキル基、 $C_1\sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1\sim C_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1\sim C_3$ -アルキル基を表し、

R^{13} が

ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基

から選択される基を表す、

上記の式(1)の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0204】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

$*-CH_2-X^1-X^2-#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3-#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-#$ 、

$*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3-#$ 、

$*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3-$ 、

および

$*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1\sim C_3$ -アルキル基、 $C_1\sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1\sim C_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表し、

R^{13} が

ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0205】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³およびX⁴のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R^{11} が水素原子を表し、

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表し、

R^{13} が

ヒドロキシ基および $-C(=O)OR^6$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0206】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、

および

*-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロ

10

20

30

40

50

アルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表し、

R^{13} が

ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0207】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

および

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R^{12})₂およびCH(R^{13})

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表し、

R^{13} が

ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0208】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH=CH-CH(R^{13})-X³-

および

*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})-#、

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X³が

C(R^{12})₂およびCH(R^{13})

から選択される基を表し、

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を

表し、

R^{13} が

ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0209】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

$*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})- \#$ 基

を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0210】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

$*-CH_2-X^1-X^2- \#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3- \#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4- \#$ 、

$*-CH_2-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5- \#$ 、

$*-CH(R^{13})-X^1-X^2-X^3- \#$ 、

$*-CH=CH-CH(R^{13})-X^3- \#$ 、

$*-N=C(R^{11})-C(R^{11})=C(R^{11})- \#$ 、

$*-CH=N-C(R^{11})=C(R^{11})- \#$ 、

$*-CH=C(R^{11})-N=C(R^{11})- \#$ 、

および

$*-CH=C(R^{11})-C(R^{11})=N- \#$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)(=NR^{14})-$ および $-S(=O)_2-$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの1つが

$C(R^{12})_2$ および $CH(R^{13})$

から選択される基を表し、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうちの残りがそれぞれ CH_2 基を表し、

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表し、

10

20

30

40

50

R^{13} が

ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基

から選択される基を表し、

R^{14} が水素原子または

シアノ基および $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-ハロアルキル})$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0211】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-および-S(=O)₂-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基、C₁~C₃-アルコキシ基、C₁~C₃-ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R^{13} が

ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0212】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^4 および R^5 が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#、

および

*-CH(R¹³)-X¹-X²-X³-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)(=NR¹⁴)-および-S(=O)₂-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R¹²が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R¹³が

ヒドロキシ基、-C(=O)OR⁶基および-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

R¹⁴が水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁~C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0213】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#、

および

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

-N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-および-S(=O)₂-

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの1つが

C(R¹²)₂およびCH(R¹³)

から選択される基を表し、

X¹、X²、X³、X⁴およびX⁵のうちの残りがそれぞれCH₂基を表し、

R¹²が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R¹³が

ヒドロキシ基、-C(=O)OR⁶基および-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0214】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-CH=CH-CH(R¹³)-X³-、

*-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、

*-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#、

および

*-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

X³が

-N(R⁷)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)(=NR¹⁴)-および-S(=O)₂-

から選択される基を表し、

R¹¹が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基、C₁~C₃-アルコキシ基、C₁~C₃-ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表し、

R¹³が

ヒドロキシ基、-C(=O)OR⁶基および-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

R¹⁴が水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁~C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0215】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって、

*-(CH₂)₂-S-#、

*-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-#、

*-(CH₂)₂-O-CH₂-#、

*-(CH₂)₃-O-#、

*-(CH₂)₃-N(CH₃)-#、

*-(CH₂)₃-S-#、

*-(CH₂)₃-S(=O)(=NH)-#、

*-(CH₂)₅-#、

*-(CH₂)₃-O-CH₂-#、

*-(CH₂)₂-N(H)-(CH₂)₂-#、

*-N=CH-CH=CH-#

および

*-CH=CH-N=CH-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0216】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって、

10

20

30

40

50

*-(CH₂)₄-#、
 *-CH₂-C(H)(C(=O)OH)-(CH₂)₂-#、
 *-CH₂-CF₂-(CH₂)₂-#、
 *-(CH₂)₃-C(H)(C(=O)OH)-#、
 *-CH(OH)-(CH₂)₃-#、
 *-CH₂-CH(OH)-(CH₂)₂-#、
 *-(CH₂)₂-CH(OH)-CH₂-#、
 *-(CH₂)₃-C(H)(OH)-#、
 *-CH=CH-CH(OH)-CH₂-#、
 *-(CH₂)₅-#、および
 *-CH=CH-CH=CH-#

10

から選択される基を形成するように互いに結合しており、
 該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0217】

さらなる実施形態では、本発明は、
 R⁴およびR⁵が、一緒になって、
 *-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-#、
 *-(CH₂)₂-O-CH₂-#、
 *-(CH₂)₃-O-#、および
 *-(CH₂)₃-O-CH₂-#

20

から選択される基を形成するように互いに結合しており、
 該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0218】

さらなる実施形態では、本発明は、
 R⁴およびR⁵が、一緒になって、
 *-(CH₂)₃-N(CH₃)-#、
 *-(CH₂)₃-S(=O)(=NH)-#、
 *-(CH₂)₂-N(H)-(CH₂)₂-#、
 *-N=CH-CH=CH-#、
 および
 *-CH=CH-N=CH-#

30

から選択される基を形成するように互いに結合しており、
 該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表す、

40

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって
 *-N=C(R¹¹)-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-CH=N-C(R¹¹)=C(R¹¹)-#、
 *-CH=C(R¹¹)-N=C(R¹¹)-#、
 および
 *-CH=C(R¹¹)-C(R¹¹)=N-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

50

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表し、

該基中、

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0219】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^6 が水素原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0220】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^6 が水素原子または

$C_1 \sim C_4$ -アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0221】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基および-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^9)$ (R^{10})基

から選択される基を表す、

あるいは

R^7 および R^8 が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3$ -アルキル)および $-C(=O)O(C_1 \sim C_4$ -アルキル)

から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0222】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基および-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^9)$ (R^{10})基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0223】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^7 および R^8 が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

10

20

30

40

50

C₁～C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)および-C(=O)O(C₁～C₄-アルキル)から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0224】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₃-アルキル基、C₂～C₃-ヒドロキシアルキル基および-(C₂～C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)

から選択される基を表す、

あるいは

R⁷およびR⁸が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

C₁～C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)および-C(=O)O(C₁～C₄-アルキル)

から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0225】

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₃-アルキル基、C₂～C₃-ヒドロキシアルキル基および-(C₂～C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)

から選択される基を表す、

ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩。

【0226】

R⁷およびR⁸が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基を表し、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

C₁～C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)および-C(=O)O(C₁～C₄-アルキル)

から選択される基で置換されている、

ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩。

【0227】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子またはC₁～C₃-アルキル基を表す、

あるいは

R⁷およびR⁸が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0228】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子またはC₁～C₃-アルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0229】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基を表す、

10

20

30

40

50

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0230】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^9 および R^{10} が、各出現について独立に、水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表す、あるいは

R^9 および R^{10} が、これらが結合している窒素と一緒にあって、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

10

【0231】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^9 および R^{10} が、各出現について独立に、水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0232】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^9 および R^{10} が、これらが結合している窒素と一緒にあって、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

20

【0233】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^9 および R^{10} が、各出現について独立に、水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表す、あるいは

R^9 および R^{10} が、これらが結合している窒素と一緒にあって、窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0234】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^9 および R^{10} が、これらが結合している窒素と一緒にあって、窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

30

【0235】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^{11} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基およびシアノ基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

40

【0236】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^{11} が水素原子を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0237】

さらなる実施形態では、本発明は、

50

R^{12} が、各出現について独立に、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0238】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^{13} が

ヒドロキシ基、 $-C(=O)OR^6$ 基および $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

10

【0239】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^{13} が

ヒドロキシ基および $-C(=O)OR^6$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0240】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^{14} が水素原子または

シアノ基および $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-ハロアルキル})$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

20

【0241】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^{14} が水素原子または

シアノ基および $-C(=O)CF_3$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

30

【0242】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^{14} が水素原子を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0243】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^{14} がシアノ基および $-C(=O)CF_3$ 基から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

40

【0244】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^{15} が $C_1 \sim C_6$ -アルキル基およびベンジル基から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0245】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^{15} が $C_1 \sim C_4$ -アルキル基およびベンジル基から選択される基を表す、

50

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0246】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^{15} が $C_1 \sim C_4$ -アルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0247】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、フェニル基および-N(R^7)(R^8)基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により、1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子から独立に選択される)

$C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-N(R^7)(R^8)基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基（前記4～6員ヘテロシクロアルキル基は前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、前記4～6員ヘテロシクロアルキル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基は

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、-C(=O)O($C_1 \sim C_4$ -アルキル)、-C(=O)($C_1 \sim C_3$ -アルキル)、-C(=O)($C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)、-S(=O)₂($C_1 \sim C_3$ -アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R^7)(R^8)、-N(R^7)(R^8)、-($C_1 \sim C_3$ -アルキル)-N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂N(R^7)(R^8)およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R^7)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合している)、

インダニル基（これは場合によりヒドロキシ基で置換されている)、

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシおよび-N(R^7)(R^8)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^2 が水素原子または塩素原子またはフッ素原子を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0248】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子、フェニル基および-N(R^7)(R^8)基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により、1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子から独立に選択される)

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、
-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4~6員ヘテロシクロアルキル基（前記4~6員ヘテロシクロアルキル基は前記4~6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基はC₁~C₃-アルキル、5~6員ヘテロアリール、-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁~C₃-アルキル)、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)およびオキソ(=O)から選択される基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合している）、

インダニル基（これは場合によりヒドロキシ基で置換されている）、
および

単環式または二環式ヘテロアリール基

（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される）

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはフッ素原子を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0249】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₃~C₆-シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはフェニル基および-N(R⁷)(R⁸)基から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により、1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子から独立に選択される）

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、

-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4~6員ヘテロシクロアルキル基（前記4~6員ヘテロシクロアルキル基は前記4~6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は

C₁~C₃-アルキル、5~6員ヘテロアリール、-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁~C₃-アルキル)、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択される）

フェニル基（これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)およびSF₅から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合によ

り一緒になって、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ から選択される基を形成するように互いに結合している)、

インダニル基（これは場合によりヒドロキシ基で置換されている）、
および

単環式または二環式ヘテロアリール基

（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルコキシ、ヒドロキシおよび $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ から選択される基から独立に選択される）

から選択される基を表し、

【0250】

R^2 が塩素原子またはフッ素原子を表す、

上記の式（I）の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0251】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$\text{C}_3\sim\text{C}_6$ -シクロアルキル基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6\text{-アルキル})-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 基、4～6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ -シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

フェニルおよび $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により、1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子から独立に選択され、

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基が前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基が

$\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{-アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{-アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{-アルキル})$ およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルコキシ、シアノ、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{-アルキル})-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニル基が場合によりヒドロキシ基で置換されており、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルコキシ、ヒドロキシおよび $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$

から選択される基から独立に選択され、

R^2 が水素原子またはフッ素原子を表す、

上記の式（I）の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変

10

20

30

40

50

異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0252】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはフェニル基および-N(R^7)(R^8)基から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により、1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子から独立に選択される)

$C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-N(R^7)(R^8)基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基（前記4～6員ヘテロシクロアルキル基は前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、-C(=O)O($C_1 \sim C_4$ -アルキル)、-C(=O)($C_1 \sim C_3$ -アルキル)、-C(=O)($C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)、-S(=O)₂($C_1 \sim C_3$ -アルキル)およびオキソ(=O)から選択される基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R^7)(R^8)、-N(R^7)(R^8)、-($C_1 \sim C_3$ -アルキル)-N(R^7)(R^8)、-S(=O)₂N(R^7)(R^8)およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、-CH₂-N(R^7)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-から選択される基を形成するように互いに結合している)、

インダニル基（これは場合によりヒドロキシ基で置換されている）、

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシおよび-N(R^7)(R^8)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^2 がフッ素原子を表す、

上記の式(I)の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

さらなる実施形態では、本発明は、上記の式(I)の化合物を提供する：

【0253】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-N(R^7)(R^8)基、4～6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

フェニルおよび-N(R^7)(R^8)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により、1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子から独立に選択され、

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基が前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子

10

20

30

40

50

を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基が

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアリール、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

$-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ および $-O-CH_2-C(=O)-NH-$

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニル基が場合によりヒドロキシ基で置換されており、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシおよび $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

R^2 がフッ素原子を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0254】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはフェニル基および $-N(R^7)(R^8)$ 基から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基は場合により、1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子から独立に選択される)

$C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアリール基、

$-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基（前記4～6員ヘテロシクロアルキル基は前記4～6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ およびオキソ(=O)から選択される基から独立に選択される)

フェニル基（これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアリール、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ および SF_5 から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、 $-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ および $-O-CH_2-C(=O)-NH-$ から選択される基を形成するように互いに結合している)、

インダニル基（これは場合によりヒドロキシ基で置換されている）、

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R³がC₁~C₆-ハロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0255】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₃~C₆-シクロアルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、4~6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記C₃~C₆-シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル置換基が場合により、1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子から独立に選択され、

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基が前記4~6員ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、場合により1回または2回置換されており、各置換基が

C₁~C₃-アルキル、5~6員ヘテロアリール、-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁~C₃-アルキル)、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

前記フェニル基が場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

前記インダニル基が場合によりヒドロキシ基で置換されており、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

R³がC₁~C₆-ハロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0256】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

フェニル基 (これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

10

20

30

40

50

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合している)

から選択される基を表し、

R³がC₁~C₆-ハロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0257】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

フェニル基

(フェニル基は場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合している)

から選択される基を表し、

R³がC₁~C₆-ハロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0258】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

フェニル基

(フェニル基は場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(O)₂、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合によ

10

20

30

40

50

り一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合している)

から選択される基を表し、

R³がC₁~C₆-ハロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0259】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

フェニル基（これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合している)

から選択される基を表し、

R³がC₁~C₆-ハロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0260】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

フェニル基

（フェニル基は場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-および-O-CH₂-C(=O)-NH-

から選択される基を形成するように互いに結合している)

から選択される基を表し、

R³がC₁~C₆-ハロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0261】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

フェニル基（これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)およびSF₅

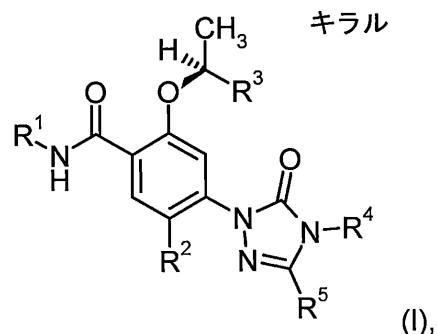
から選択される基から独立に選択される、
 あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、
 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$
 から選択される基を形成するように互いに結合している)
 から選択される基を表し、
 R^3 が CF_3 基を表す、
 上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0262】

さらなる実施形態では、本発明は、
 R^1 が
 フェニル基
 (フェニル基は場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ -アルコキシ、シアノ、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{-アルキル})-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ および SF_5
 から選択される基から独立に選択される、
 あるいは前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により一緒になって、
 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ および $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$
 から選択される基を形成するように互いに結合している)
 から選択される基を表し、
 R^3 が CF_3 基を表す、
 上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0263】

さらなる実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物
 【化12】



(式中、
 R^1 は
 4,4-ジフルオロシクロヘキシル基、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル基、フェニル基および単環式または二環式ヘテロアリアル基
 から選択される基を表し、
 前記フェニル基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子ま

たは塩素原子またはメチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、アミノおよび $-S(=O)_2NH_2$ から選択される基から独立に選択され、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基は

1,2-オキサゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イルおよびインダゾール-5-イル

から選択され、

該単環式または二環式ヘテロアリール基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基は塩素原子、メチル基およびメトキシ基から独立に選択され、

R^2 は水素原子または塩素原子またはフッ素原子を表し、

R^3 は

プロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、(ジメチルアミノ)メチルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R^4 および R^5 は、一緒になって、

*- $(CH_2)_4$ -#、

*- $(CH_2)_3-C(H)(OH)$ -#、

*- $(CH_2)_2-O-CH_2$ -#、

*- $(CH_2)_5$ -#、

*- $(CH_2)_3-O-CH_2$ -#、

および

*- $CH=CH-CH=CH$ -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

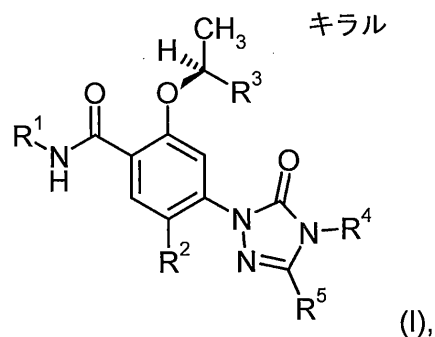
該基中、「*」は R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」は R^5 と残りの分子との結合点を表す)

またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0264】

さらなる実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物

【化13】



(式中、

R^1 は

4,4-ジフルオロシクロヘキシル基、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル基、フェニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記フェニル基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、アミノおよび $-S(=O)_2NH_2$

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基は

1,2-オキサゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イルおよびインダゾール-5-イル

から選択され、

該単環式または二環式ヘテロアリール基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基は塩素原子または

メチルおよびメトキシ

から選択される基から独立に選択され、

R^2 は水素原子またはフッ素原子を表し、

R^3 は

プロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、(ジメチルアミノ)メチルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R^4 および R^5 は、一緒になって、

*- $(CH_2)_4$ -#、

*- $(CH_2)_3-C(H)(OH)$ -#、

*- $(CH_2)_2-O-CH_2$ -#、

*- $(CH_2)_5$ -#、

*- $(CH_2)_3-O-CH_2$ -#、

および

*- $CH=CH-CH=CH$ -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

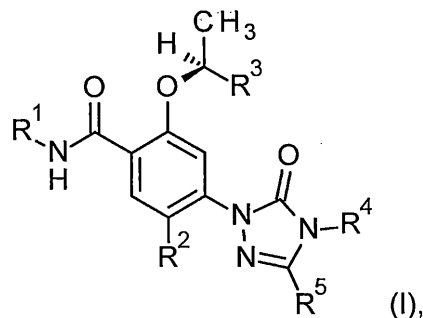
該基中、「*」は R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」は R^5 と残りの分子との結合点を表す)

ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0265】

さらなる実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物

【化14】



(式中、

R^1 は

フェニル基および単環式ヘテロアリール基
から選択される基を表し、

前記フェニル基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子、
塩素原子、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ
基、ヒドロキシ基およびアミノ基から独立に選択され、

前記単環式ヘテロアリール基は

ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルおよびピリダジン-3-イル
から選択され、

該単環式ヘテロアリール基は場合により1回または2回置換されており、各置換基は塩素
原子またはメチル基およびメトキシ基から選択される基から独立に選択され、

R^2 はフッ素原子を表し、

R^3 は

プロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチルおよびフェニル
から選択される基を表し、

R^4 および R^5 は、一緒になって、

*-(CH₂)₄-#、

*-(CH₂)₂-O-CH₂-#、

*-(CH₂)₅-#、

および

*-(CH₂)₃-O-CH₂-#、

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

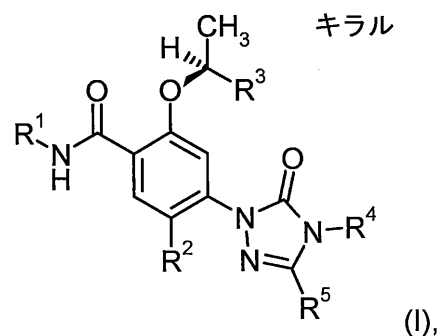
該基中、「*」は R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」は R^5 と残りの分子との結合
点を表す)

またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

【0266】

さらなる実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物

【化15】



(式中、

R^1 は

フェニル基および単環式ヘテロアリール基
から選択される基を表し、

前記フェニル基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子ま
たは塩素原子または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよびアミノ
から選択される基から独立に選択され、

前記単環式ヘテロアリール基は

ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルおよびピリダジン-3-イル
から選択され、

該単環式ヘテロアリール基は場合により1回または2回置換されており、各置換基は塩素原子または

メチルおよびメトキシ

から選択される基から独立に選択され、

R²はフッ素原子を表し、

R³は

プロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R⁴およびR⁵は、一緒になって、

*-(CH₂)₄-#、

*-(CH₂)₂-O-CH₂-#、

*-(CH₂)₅-#、

および

*-(CH₂)₃-O-CH₂-#、

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」はR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」はR⁵と残りの分子との結合点を表す)

ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0267】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

4,4-ジフルオロシクロヘキシル基、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル基、フェニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子または塩素原子またはメチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OC(CH₃)₃、アミノおよび-S(=O)₂NH₂から選択される基から独立に選択され、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が

1,2-オキサゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イルおよびインダゾール-5-イル

から選択され、

該単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基が塩素原子、メチル基およびメトキシ基から独立に選択される、

上記の式(I)の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0268】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

4,4-ジフルオロシクロヘキシル基、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル基、フェニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、-C(=O)OC(CH₃)₃、アミノおよび-S(=O)₂NH₂

10

20

30

40

50

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が

1,2-オキサゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、
ピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イルおよびイ
ンダゾール-5-イル

から選択され、

該単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、
各置換基が塩素原子または

メチルおよびメトキシ

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変
異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0269】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

プロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、(ジメチルアミノ)メチルおよびフェ
ニル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変
異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0270】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴およびR⁵が、一緒になって

*-(CH₂)₄-#、

*-(CH₂)₃-C(H)(OH)-#、

*-(CH₂)₂-O-CH₂-#、

*-(CH₂)₅-#、

*-(CH₂)₃-O-CH₂-#、

および

*-CH=CH-CH=CH-#

を形成するように互いに結合しており、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合
点を表す、

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変
異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0271】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

フェニル基および単環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子ま
たは塩素原子または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシおよ
びアミノ

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式ヘテロアリール基が

ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルおよびピリダジン-3-イル

から選択され、

該単環式ヘテロアリール基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が塩素
原子または

10

20

30

40

50

メチルおよびメトキシ
から選択される基から独立に選択される、
上記の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、または前記化合物の互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0272】

さらなる実施形態では、本発明は、
R¹が
フェニル基および単環式ヘテロアリール基
から選択される基を表し、
前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子または塩素原子または

10

メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよびアミノ
から選択される基から独立に選択され、
前記単環式ヘテロアリール基が
ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルおよびピリダジン-3-イル
から選択され、
該単環式ヘテロアリール基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が塩素原子または

メチルおよびメトキシ
から選択される基から独立に選択される、
上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

20

【0273】

さらなる実施形態では、本発明は、
R³が
プロピル、シクロヘキシル、トリフルオロメチルおよびフェニル
から選択される基を表す、
上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0274】

さらなる実施形態では、本発明は、
R⁴およびR⁵が、一緒になって
*-(CH₂)₄-#、
*-(CH₂)₂-O-CH₂-#、
*-(CH₂)₅-#、
および
*-(CH₂)₃-O-CH₂-#
を形成するように互いに結合しており、
該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表す、

30

上記の式 (I) の化合物、ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

40

【0275】

さらなる実施形態では、本発明は、以下からなる群から選択される上記の式 (I) の化合物：

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(

50

3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イル-オキシ]-N- [3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(3-クロロピリジン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N- [2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N- [2-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(5-クロロピリミジン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(3-クロロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N- [1-(ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド、

N- [1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N- [1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テ

10

20

30

40

50

ラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(1-メチル-2-オキソピペリジン-(4R,S)-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、ジアステレオマーの混合物、

5-フルオロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

、
N-(2-アミノフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-(メチルアミノ)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

、
N-(2-アミノ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

、
N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

、
5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)-フェニル]-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-[2-クロロ-4-(ペンタフルオロ-λ 6-スルファニル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(オキセタン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}-N-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テ

10

20

30

40

50

トラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-シクロプロピル-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

tert-ブチル3-[(5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイル]アミノ}アゼチジン-1-カルボキシレート、

N-(アゼチジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

20

30

40

50

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(1-エチルアゼチジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-エチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}-N-(2,4,6-トリメチルピリジン-3-イル)ベンズアミド、

N-(6-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イ

10

20

30

40

50

ル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-フェニル-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)-フェニル]-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(3-メチルピリジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-シアノ-3-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(3-メチルピリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テ

10

20

30

40

50

トラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(キノリン-8-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(キノリン-6-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

3-[(5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイル)アミノ]-4-メチル安息香酸、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(キノリン-5-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルキノリン-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(キノリン-7-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(3-スルファモイル-フェニル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン-4-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルキノリン-6-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

20

30

40

50

5-フルオロ-N-(6-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,3-ジメトキシフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(1H-インダゾール-7-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

5-フルオロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン)-2(3H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-3-ヒドロキシ-1H-インダゾール-6-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

20

N-(3-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

30

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

40

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イ

50

ル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[6-(モルホリン-4-イル)ピリダジン-3-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-メトキシピリミジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(4,6-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(6-メトキシピラジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-メトキシピラジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(5,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(4-メチルピリミジン-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,4-ジメチルピリミジン-5-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-メチルピラジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(4-メチルピリダジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[3-(モルホリン-4-イル)ピラジン-2-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-5-フルオロ-

10

20

30

40

50

4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

N-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

N-[4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-メチル-4-スルファモイルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

10

N-[2-(アミノメチル)-6-メチルフェニル]-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

メチル2-({2-[(1R)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾイル}アミノ)-3-メチルベンゾエート、

2-[(1R)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

20

N-(5-アミノ-3-メチルピリジン-2-イル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-({2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾイル}アミノ)-3-メチル安息香酸、

tert-ブチル4-({2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾイル}アミノ)-3-メチルベンゾエート、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

30

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

40

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベ

50

ンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-メチルピリジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド、

N-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-メチルピリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-

10

20

30

40

50

(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

10

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラ-ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

20

N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

30

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

40

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

50

N-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

20

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-N-(2,4,6-トリフルオロ-フェニル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(4,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

30

5-フルオロ-N-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

40

N-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

N-(4-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロ

50

ロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサジン-2(8H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサジン-2(8H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(6-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサジン-2(8H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- [(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- [(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- [(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- [(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニル-エトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニル-エトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニル-エトキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズ

10

20

30

40

50

アミド、

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

20

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

30

N-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(4-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

40

N-(2-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,

50

2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(6-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]オキサジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(8-メチル-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[2,3-c][1,2,4]トリアゾール-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピン-2(5H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

20

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]チアジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(6,6-ジメチル-3-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]オキサジン-2(3H)-イル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

4-(6,6-ジフルオロ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

30

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

2-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-(R,S)-カルボン酸、ジアステレオマーの混合物、

2-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-(R,S)-カルボン酸、ジアステレオマーの混合物、

2-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-(R,S)-カルボン酸、ジアステレオマーの混合物、

40

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イ

50

ル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[(2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル]オキシ}-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2R)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-N-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、

rac-2-[[4-(ジメチルアミノ)ブタン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチ

10

20

30

40

50

ルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)ベンズアミド、

rac-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]-オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-d][1,4]-ジアゼピン-2(5H)-イル)-2-[[2(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、および

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[(8R,S)-8-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル]-2-[[2(2S)-1,1,1-トリフル

10

ルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、ジアステレオマーの混合物、
ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0276】

さらなる実施形態では、以下からなる群から選択される上記の式 (I) の化合物：

5-クロロ-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-クロロ-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

20

5-クロロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン)-2(3H)-イル)-2-[[2(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-クロロ-N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-クロロ-N-(4-メチルピリダジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

30

5-クロロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-クロロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-クロロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

5-クロロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

40

N-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2(3H)-イル)-2-[[2(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2(3H)-イル)-2-[[2(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(8-イミノ-3,8-ジオキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-8λ⁶-[1,2,4]トリアゾロ-[3,4-b][1,3]チアジン-2(3H)-イル)-2-[[2(2S)-1,1,1-トリ

50

フルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(7-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(8-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

rac-tert-ブチル[2-{2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-4-フルオロ-5-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)フェノキシ}プロピル]カルバメート、および

rac-2-{[1-アミノプロパン-2-イル]オキシ}-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、塩酸塩、

ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0277】

本発明は、上記一般式 (I) の化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意の部分的組み合わせを提供する。

【0278】

本発明は、一般式 (IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX)、(X) および (XXI) の中間体化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意の部分的組み合わせを提供する。

【0279】

本発明は、下記の本文の実施例節に開示される一般式 (I) の化合物を提供する。

【0280】

一般式 (I) の本発明による化合物を以下のスキーム1、2、3、4および5により調製することができる。以下に記載されるスキームおよび手順は、本発明の一般式 (I) の化合物への合成経路を示すが、限定的であることを意図していない。スキーム1、2、3、4および5に例示されている変換の順序を様々に修正することができることが当業者に明らかである。したがって、これらのスキームに例示した変換の順序は、限定するためのものではない。さらに、例示の変形の前および／または後で、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 または R^5 のいずれかの相互変換を行うことができる。これらの修飾は、例えば、保護基の導入、保護基の切断、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換または当業者に知られている他の反応などであり得る。これらの変換には、置換基の別の相互変換を可能にする官能基を導入する変換が含まれる。適当な保護機ならびにその導入および切断は当業者に周知である（例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999参照）。具体例を以下の段落で説明する。

【発明を実施するための形態】

【0281】

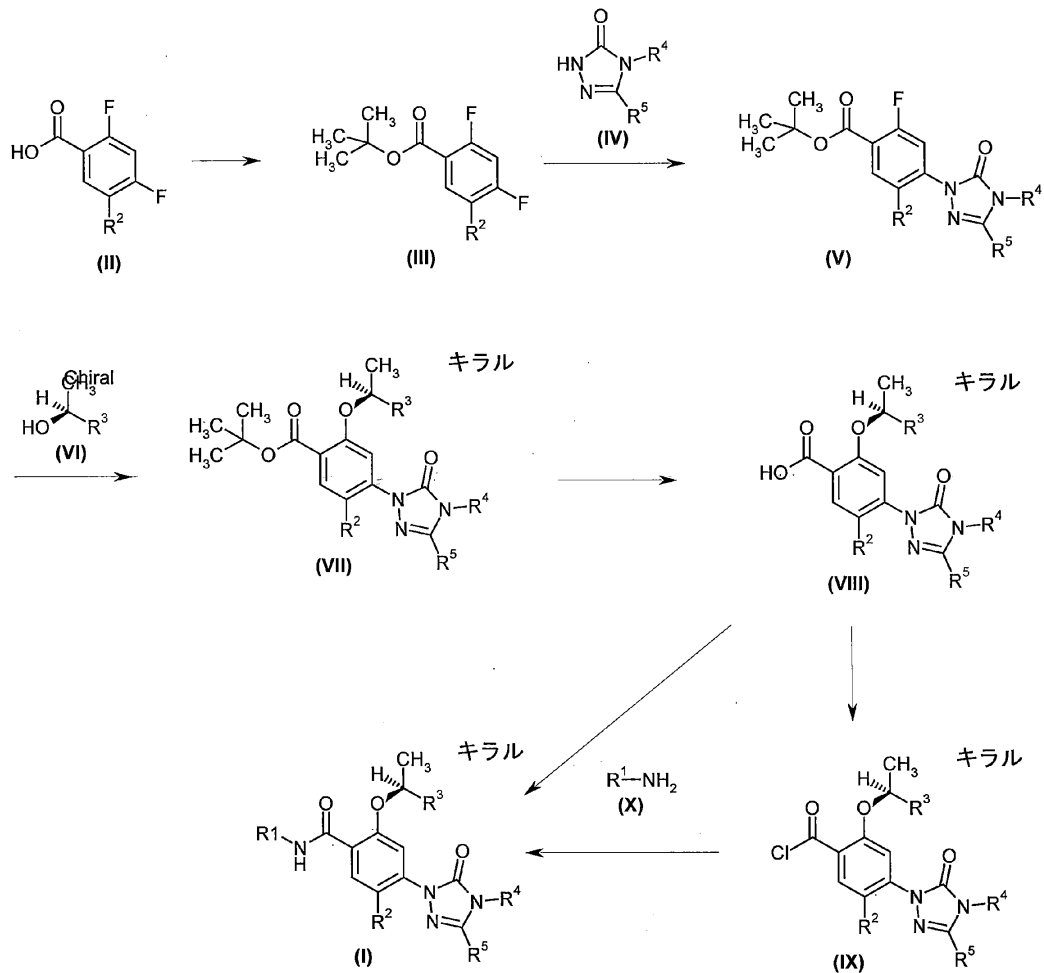
合成経路

一般式 (I) の化合物を調製するための5つの経路をスキーム1、2、3、4および5に記載する。

【0282】

合成経路1

【化 16】



スキーム1：一般式 (I) の化合物の調製のための経路（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) のために記載された意味を有する）。

【0283】

一般式 (II)、(IV)、(VI) および (X) の化合物は、市販されている、または当業者に理解されるように、パブリックドメインから入手可能な手順に従って調製することができる。具体例を実験節で説明する。

【0284】

(II) → (III)：

一般式 (III) のtert-ブチルベンゾエートは、当業者に理解されるように、パブリックドメインから入手可能な手順に従って、一般式 (II) の安息香酸誘導体から調製することができる。

【0285】

本発明の方法に関連して、tert-ブタノール中ジ-tert-ブチル-ジカーボネートの使用が好ましい。

【0286】

あるいは、一般式 (III) のtert-ブチルベンゾエートは、対応する酸塩化物のその場形成およびその後のtert-ブタノールとの反応によって、一般式 (II) の安息香酸誘導体から調製することができる。

【0287】

一般式 (II) の安息香酸からの酸塩化物のその場形成は、例えば共に触媒量の N,N-ジメチルホルムアミドの存在下で使用される塩化オキサリルまたは塩化チオニルを使用することによって達成することができる。

【0288】

(III) + (IV) → (V) :

一般式 (V) の tert-ブチルベンゾエートの形成は、塩基の存在下での一般式 (IV) のトリアゾリノンと一般式 (III) の tert-ブチルベンゾエートの反応によって達成することができる。本発明の方法に関連して、80 °C でアセトニトリル中の有機塩基として 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを使用することが好ましい。

【0289】

(V) + (VI) → (VII) → (VIII) :

一般式 (VIII) の安息香酸の形成は、塩基の存在下での一般式 (V) の tert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応、およびその後の得られた一般式 (VII) のエステルの酸化によって達成することができる。

【0290】

一般式 (V) の tert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応に使用することができる塩基は、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウム tert-ブタノレート、カリウム tert-ブタノレートまたは炭酸セシウムである。本発明の方法に関連して、テトラヒドロフラン中カリウムヘキサメチルジシラジド溶液を有機塩基として好ましく使用した。

【0291】

一般式 (V) の tert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応に使用することができる溶媒は、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドおよび N,N-ジメチルホルムアミドである。本発明による方法に関連して、テトラヒドロフランを溶媒として好ましく使用した。

【0292】

一般式 (V) の tert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応のための反応温度は、例えば室温 - 130 °C に及んでいる。反応物質または塩基を添加する際に反応混合物の冷却が場合により必要である。本発明の方法に関連して、カリウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン中溶液を添加する前に反応物を -10 °C に冷却し、その後室温で反応を実行することが好ましかった。

【0293】

一般式 (V) の tert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応に適した反応時間は、1時間～数日間に及んでいる。

【0294】

一般式 (V) の tert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応はエステル交換ももたすことがあり、例えば一般式 (V) の tert-ブチルベンゾエートの tert-ブトキシド部分が一般式 (VI) のアルコールのアルコキシド $R^3CH(CH_3)O$ 部分によって置き換えられ得る。一般式 (VIII) の安息香酸を得るためには、その後のエステル加水分解が必要である。

【0295】

エステル加水分解は、当業者に周知の様々な方法によって、例えばエステルを、例えば水、1,4-ジオキサン、エタノールもしくはテトラヒドロフランまたはこれらの混合物などの溶媒中で、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムで処理することによって達成することができる。反応は室温-それぞれの溶媒または溶媒混合物の沸点に及ぶ温度で行うことができる。

【0296】

本発明の方法に関連して、水／ジオキサン中水酸化リチウムの使用が好ましい。

【0297】

(VIII) → (IX) 、 (VIII) / ((IX) + (X) → (I) :

一般式 (I) の化合物は、

10

20

30

40

50

・一般式 (IX) の対応する酸塩化物のその場形成およびその後の一般式 (X) のアミンとの反応

または

・一般式 (VIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリング

によって、一般式 (VIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応によって調製することができる。

【0298】

一般式 (VIII) の安息香酸からの一般式 (IX) の酸塩化物のその場形成は、例えば共に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で使用される塩化オキサリルまたは塩化チオニルを使用することによって達成することができる。本発明による方法に関連して、塩化オキサリルを好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で使用する。

【0299】

一般式 (VIII) の安息香酸からの一般式 (IX) の酸塩化物のその場形成に適した溶媒には、例えばジクロロメタンまたはトルエンなどの非プロトン性非極性溶媒が含まれる。本発明による方法に関連して、好ましくはジクロロメタンを溶媒として使用する。

【0300】

一般式 (VIII) の安息香酸からの一般式 (IX) の酸塩化物のその場形成に適した反応温度は、反応に使用される溶媒の沸点を主に反映する。本発明による方法に関連して、塩化オキサリルの添加を0°Cで行い、その後、反応混合物を室温まで加温させた。

【0301】

その場形成された一般式 (IX) の酸塩化物と一般式 (X) のアミンのその後の反応は、有機塩基の存在下で行うことができる。適切な有機塩基は、例えばトリエチルアミン、ピリジンまたはN-エチル-N,N-ジイソプロピルアミンである。本発明による方法に関連して、トリエチルアミンを有機塩基として好ましく使用した。

【0302】

一般式 (IX) の酸塩化物と一般式 (X) のアミンの反応に適した溶媒には、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなどの非プロトン性極性溶媒またはジクロロメタンなどの非プロトン性非極性溶媒が含まれる。本発明による方法に関連して、ジクロロメタンを溶媒として使用した。

【0303】

一般式 (VIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応に適したカップリング剤は、例えばO-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、または1H-ベンゾトリア-1-オールと1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩の組み合わせである。

【0304】

一般式 (VIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した有機塩基は、例えば4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミンまたはトリエチルアミンである。

【0305】

一般式 (VIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した溶媒は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランである。

【0306】

アミド結合のカップリングのために、カップリング試薬としてプロパンホスホン酸無水物 (T3P) を使用するアミンと酸との間の縮合などの当業者に周知の他の方法も適している。

【0307】

本発明に関連して、一般式 (I) の本発明による化合物の形成を、好ましくは一般式 (VI II) の安息香酸からの一般式 (IX) の酸塩化物のその場形成およびその後の一般式 (X)

10

20

30

40

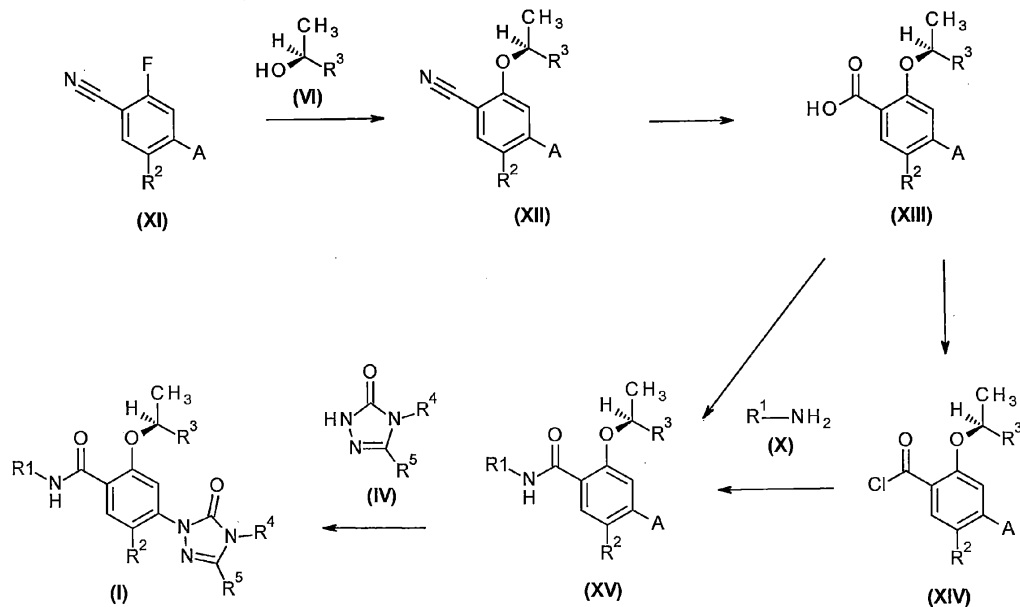
50

のアミンとの反応によって達成した。

【0308】

合成経路2

【化17】



スキーム2：一般式 (I) の化合物の調製のための経路（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) のために記載された意味を有し、Aは塩素、臭素またはヨウ素原子を表す）。

【0309】

一般式 (XI)、(IV)、(VI) および (X) の化合物は、市販されている、または当業者に理解されるように、パブリックドメインから入手可能な手順に従って調製することができる。具体例を実験節で説明する。

【0310】

(XI) + (VI) → (XII) :

一般式 (XII) のニトリルは、当業者に理解されるように、パブリックドメインから入手可能な手順に従って、一般式 (XI) のニトリルから、一般式 (VI) のアルコールを用いて調製することができる。

【0311】

本発明の方法に関連して、DMF中水素化ナトリウムを使用することが好ましかった。

【0312】

あるいは、十分に高い酸性度のアルコールについては、炭酸カリウムを使用することが好ましかった。

【0313】

(XII) → (XIII) :

一般式 (XIII) のベンゾエートの形成は、強酸または強塩基を使用して、一般式 (XII) のニトリルを加水分解することによって達成することができる。

【0314】

本発明の方法に関連して、90 °Cでエタノール中水酸化ナトリウムを使用することが好ましかった。

【0315】

(XIII) → (XIV) + (X) → (XV) :

10

20

30

40

50

一般式 (XV) の化合物は、

・一般式 (XIV) の対応する酸塩化物のその場形成およびその後の一般式 (X) のアミンとの反応

または

・一般式 (XV) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリング

によって、一般式 (XIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応によって調製することができる。

【0316】

一般式 (XIII) の安息香酸からの一般式 (XIV) の酸塩化物のその場形成は、例えば共に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で使用される塩化オキサリルまたは塩化チオニルを使用することによって達成することができる。本発明による方法に関連して、塩化オキサリルを好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で使用する。

【0317】

一般式 (XIII) の安息香酸からの一般式 (XIV) の酸塩化物のその場形成に適した溶媒には、例えばジクロロメタンまたはトルエンなどの非プロトン性非極性溶媒が含まれる。本発明による方法に関連して、好ましくはジクロロメタンを溶媒として使用する。

【0318】

一般式 (XIII) の安息香酸からの一般式 (XIV) の酸塩化物のその場形成に適した反応温度は、反応に使用される溶媒の沸点を主に反映する。本発明による方法に関連して、塩化オキサリルの添加を0°Cで行い、その後、反応混合物を室温まで加温させた。

【0319】

その場形成された一般式 (XIV) の酸塩化物と一般式 (X) のアミンのその後の反応は、有機塩基の存在下で行うことができる。適切な有機塩基は、例えばトリエチルアミン、ピリジンまたはN-エチル-N,N-ジイソプロピルアミンである。本発明による方法に関連して、トリエチルアミンを有機塩基として好ましく使用した。

【0320】

一般式 (XIV) の酸塩化物と一般式 (X) のアミンの反応に適した溶媒には、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなどの非プロトン性極性溶媒またはジクロロメタンなどの非プロトン性非極性溶媒が含まれる。本発明による方法に関連して、ジクロロメタンを溶媒として使用した。

【0321】

一般式 (XIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応に適したカップリング剤は、例えばO-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、または1H-ベンゾトリア-1-オールと1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩の組み合わせである。

【0322】

一般式 (XIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した有機塩基は、例えば4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミンまたはトリエチルアミンである。

【0323】

一般式 (XIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した溶媒は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランである。

【0324】

アミド結合のカップリングのために、カップリング試薬としてプロパンホスホン酸無水物 (T3P) を使用するアミンと酸との間の縮合などの当業者に周知の他の方法も適している。

【0325】

本発明に関連して、一般式 (XV) の本発明による化合物の形成を、好ましくは一般式 (

10

20

30

40

50

XIII) の安息香酸からの一般式 (XIV) の酸塩化物のその場形成およびその後の一般式 (X) のアミンとの反応によって達成した。

【0326】

(XV) + (IV) → (I) :

一般式 (I) の本発明による化合物は、触媒として遷移金属を使用して、一般式 (XV) のハロゲン化物および一般式 (IV) のトリアゾロンから調製することができる。

【0327】

一般式 (XV) の中間体を、室温～それぞれの溶媒の沸点の温度範囲で、例えばジオキサンなどの適切な溶媒系中、例えば、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニル-ホスフィン)などの適切な配位子の存在下、例えば炭酸セシウムなどの適切な塩基、および例えば(1E,4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン-パラジウムなどの適切なパラジウム触媒の存在下で例えば3-エチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンなどの一般式 (IV) の適切なトリアゾロンと反応させることができ、好ましくは反応を100 °Cで行って一般式 (I) の化合物を得る。あるいは、以下のパラジウム触媒を使用することができる：

アリルパラジウムクロリド二量体、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、クロロ(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)二量体、(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)メタンスルホナトパラジウム(II)二量体、トランス-ジ(μ-アセタト)ビス[o-(ジ-o-トリルホスフィノ)ベンジル]ジパラジウム(II) [cataCXium (登録商標) C]、アリルクロロ[1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]パラジウム(II)、アリルクロロ[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]パラジウム(II)、クロロ[(1,3-ジメチルイミダゾール)-[1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン](クロロ){2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}パラジウム、クロロ[(1,2,3-N)-3-フェニル-2-プロペニル][1,3-ビス(2,6-ジ-イソ-プロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]パラジウム(II)、[2-(アセチルアミノ)フェニル]{1,3-ビス[2,6-ジ(プロパン-2-イル)フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン}クロロパラジウム、{1,3-ビス[2,6-ジ(プロパン-2-イル)フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン}(クロロ){2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}パラジウム、{1,3-ビス[2,6-ジ(プロパン-2-イル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル}(ジクロロ)(3-クロロピリジン-κN)パラジウム、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロリド、[2-(アセチルアミノ)-4-メトキシフェニル]{1,3-ビス[2,6-ジ(プロパン-2-イル)フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン}クロロパラジウム、{1,3-ビス[2,6-ジ(プロパン-2-イル)フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン}(クロロ){2-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,5-ジメトキシフェニル}パラジウム、ジクロロ[1,3-ビス(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)、ジクロロ(ジ-μ-クロロ)ビス[1,3-ビス(2,6-ジ-イソ-プロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]ジパラジウム(II)、2-(2'-ジ-tert-ブチルホスフィン)ビフェニルパラジウム(II)アセテート、クロロ[ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル)-2-イル]-λ5-ホスファニル][2-(フェニル-κC2)エタンアミナト-κN]パラジウム、[2-(2-アミノエチル)フェニル](クロロ)パラジウム-ジ-tert-ブチル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン、{ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン}{2-[2-(メチルアザニル-κN)エチル]フェニル-κC1}パラジウム、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)、[2',6'-ビス(プロパン-2-イルオキシ)ビフェニル-2-イル](ジシクロヘキシル)ホスファン-[2-(2-アミノエチル)フェニル](クロロ)パラジウム、[2-(2-アミノエチル)フェニル](クロロ){ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]-λ5-ホスファニリデン}パラジウム、2'-(ジシクロヘキシルホスファニル)-N,N,N',N'-テトラメチルビフェニル-2,6-ジアミン-(2'-アミノビフェニル

10

20

30

40

50

ル-2-イル)(クロロ)パラジウム、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-イソ-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)(2-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)、[2'-(アザニジル-κN)ビフェニル-2-イル-κC2](クロロ){ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]-λ5-ホスファニル}パラジウム、(2'-アミノビフェニル-2-イル)(メタンスルホナト-κO)パラジウム-ジ-tert-ブチル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン、(2'-アミノビフェニル-2-イル)パラジウム(1+)メタンスルホネート-ジ-tert-ブチル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン、ジシクロヘキシル[3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン-[2-(2-アミノエチル)フェニル](クロロ)パラジウム、(2'-アミノビフェニル-2-イル)パラジウム(1+)メタンスルホネート-2'-(ジシクロヘキシルホスファニル)-N,N,N',N'-テトラメチルビフェニル-2,6-ジアミン、ナトリウム2'-(ジシクロヘキシルホスファニル)-2,6-ジメトキシビフェニル-3-スルホネート-(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-イソ-プロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)、(2'-アミノビフェニル-2-イル)(メタンスルホナト-κO)パラジウム-[2',6'-ビス(プロパン-2-イルオキシ)ビフェニル-2-イル](ジシクロヘキシル)ホスファン、(2'-アミノビフェニル-2-イル)(メタンスルホナト-κO)パラジウム-ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン、(2'-アミノビフェニル-2-イル)パラジウム(1+)メタンスルホネート-ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン、ジシクロヘキシル[3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン-(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム、(2'-アミノビフェニル-2-イル)(メタンスルホナト-κO)パラジウム-ジ-tert-ブチル[3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン、(2'-アミノビフェニル-2-イル)(メタンスルホナト-κO)パラジウム-ジシクロヘキシル[3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファンまたは以下の配位子：

ラセミ-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、rac-BINAP、1,1'-ビス-(ジフェニル-ホスフィノ)フェロセン、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル、ジ-tert-ブチル-メチル-ホスホニウムテトラフルオロボレート、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、トリ-tert-ブチル-ホスホニウムテトラフルオロボレート、トリ-2-フリルホスフィン、トリス(2,4-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスファイト、トリ-o-トリルホスフィン、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニル)-2-イル)ホスフィン、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルビフェニル-2-イル)ホスフィン、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピル-3,4,5,6-テトラメチルビフェニル-2-イル)ホスフィン、アダマンタン-1-イル(アダマンタン-2-イル)(2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-N,N-ジメチル-ビフェニル-2-アミン、2'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-N,N-ジメチルビフェニル-2-アミン、2'-(ジ-フェニルホスフィノ)-N,N,N',N'-テトラメチルビフェニル-2,6-ジアミン、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリシクロヘキシル-3,6-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、ビス[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、ビフェニル-2-イル(ジ-tert-ブチル)ホスフィン、ジシクロヘキシル(2'-メチルビフェニル-2-イル)ホスフィン、ビフェニル-2-イル(ジシクロヘキシル)ホスフィン、2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-N,N-ジメチルビフェニル-2-アミン、2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-N,N,N',N'-テトラメチルビフェニル-2,6-ジアミン、ナトリウム2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2,6-ジイソプロピルビフェニル-4-スルホネート、ナトリウム2'-(ジシクロヘキシルホス

10

20

30

40

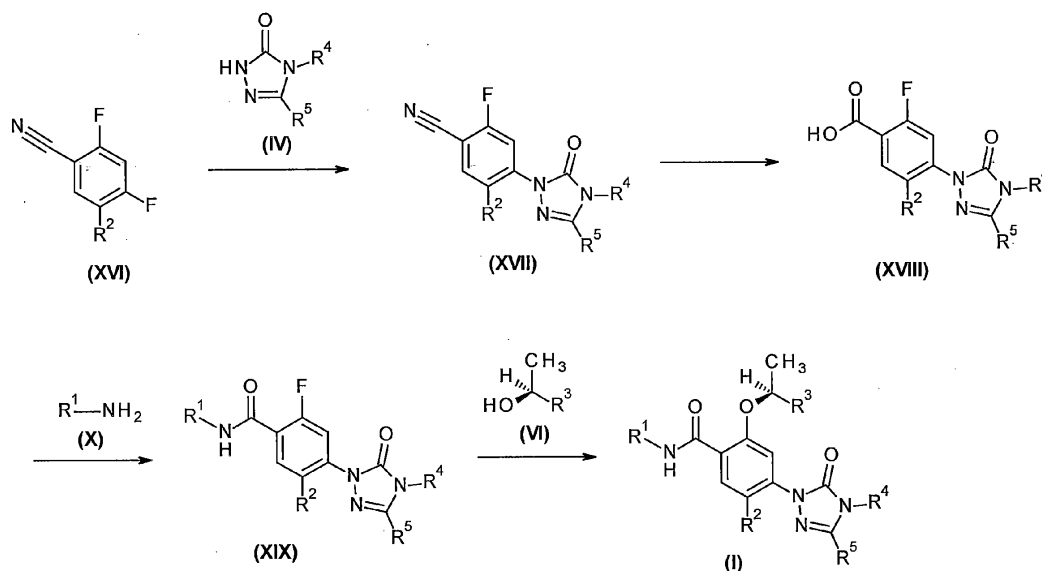
50

フィノ)-2,6-ジメトキシビフェニル-3-スルホネート、1,1'-ビナフタレン-2-イル(ジ-tert-ブチル)ホスフィン、1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン、1,3-ビス[2,6-ジ(プロパン-2-イル)フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン。

【0328】

合成経路3

【化18】



スキーム3：一般式 (I) の化合物の調製のための経路 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) のために記載された意味を有する)。

【0329】

一般式 (XVI)、(IV)、(VI) および (X) の化合物は、市販されている、または当業者に理解されるように、パブリックドメインから入手可能な手順に従って調製することができる。具体例を実験節で説明する。

【0330】

一般式 (XVII) のニトリルは、塩基の存在下で、一般式 (XVI) のニトリルおよび一般式 (IV) のトリアゾリノンから調製することができる。本発明の方法に関連して、 80°C でアセトニトリル中の塩基として炭酸カリウムを使用することが好ましかった。

【0331】

一般式 (XVIII) のベンゾエートの形成は、強酸または強塩基を使用して、一般式 (XVII) のニトリルを加水分解することによって達成することができる。本発明の方法に関連して、 85°C でエタノール中水酸化ナトリウムを使用することが好ましかった。

【0332】

一般式 (XIX) の化合物はアミドカップリングによる一般式 (XVIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応によって調製することができる。

【0333】

一般式 (XVIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応に適したカップリング剤は、例えばO-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、または1H-ベンゾトリア-1-オールと1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩の組み合わせである。

【0334】

一般式 (XVIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した有機塩基は、例えば4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン、N-メチルピロリジンまたはトリエチルアミンである。

【0335】

一般式 (XVIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した溶媒は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランである。

【0336】

アミド結合のカップリングのために、カップリング試薬としてプロパンホスホン酸無水物 (T3P) を使用するアミンと酸との間の縮合、または一般式 (XVIII) の安息香酸のそれぞれの酸塩化物への変換およびその後の上記の一般式 (X) のアミンとの反応などの当業者に周知他の方法も適している。

【0337】

本発明に関連して、一般式 (XIX) の化合物の形成を、好ましくは一般式 (XVIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのHATU媒介アミドカップリングによって達成した。

【0338】

一般式 (I) の化合物の形成は、塩基の存在下での一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応によって達成することができる。一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応に使用することができる塩基は、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムtert-ブタノレート、カリウムtert-ブタノレートまたは炭酸セシウムである。本発明の方法に関連して、水素化ナトリウムを有機塩基として好ましく使用した。

【0339】

一般式 (V) のtert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応に使用することができる溶媒は、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドおよびN,N-ジメチルホルムアミドである。本発明による方法に関連して、N,N-ジメチルホルムアミドを溶媒として好ましく使用した。

【0340】

一般式 (V) のtert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応のための反応温度は、例えば室温-80 °Cに及んでいる。本発明の方法に関連して、一般式 (VI) のアルコールと水素化ナトリウムの反応を、好ましくは式 (XIX) のアミドを添加する1時間前に室温で行い、その後反応混合物を80 °Cに加熱した。

【0341】

一般式 (V) のtert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応に適した反応時間は、3時間~数日間に及んでいる。

【0342】

合成経路4

10

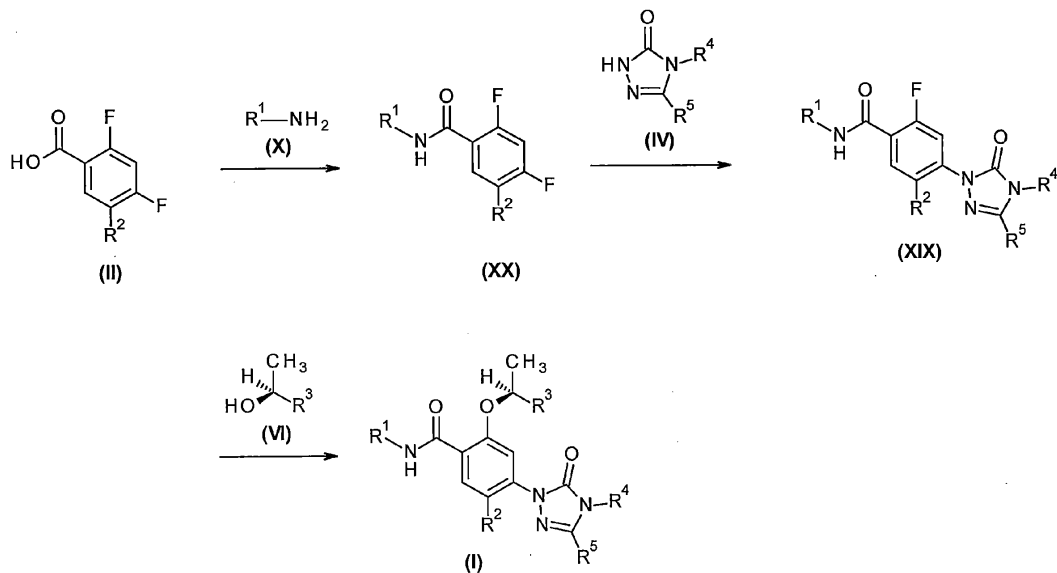
20

30

40

50

【化 19】



10

スキーム4：一般式 (I) の化合物の調製のための経路（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) のために記載された意味を有する）。

20

【0343】

一般式 (II)、(IV)、(VI) および (X) の化合物は、市販されている、または当業者に理解されるように、パブリックドメインから入手可能な手順に従って調製することができる。具体例を実験節で説明する。

【0344】

一般式 (XX) のアミドは、アミドカップリングによる一般式 (II) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応によって調製することができる。

【0345】

一般式 (II) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応に適したカップリング剤は、例えばO-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、または1H-ベンゾトリア-1-オールと1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩の組み合わせである。

30

【0346】

一般式 (II) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した有機塩基は、例えば4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン、N-メチルピロリジンまたはトリエチルアミンである。

【0347】

一般式 (II) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した溶媒は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランである。

40

【0348】

アミド結合のカップリングのために、カップリング試薬としてプロパンホスホン酸無水物 (T3P) を使用するアミンと酸との間の縮合、または一般式 (II) の安息香酸のそれぞれの酸塩化物物への変換およびその後の上記の一般式 (X) のアミンとの反応などの当業者に周知の他の方法も適している。

【0349】

本発明に関連して、一般式 (XX) の化合物の形成を、好ましくは一般式 (II) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのHATU媒介アミドカップリングによって達成した。

【0350】

50

あるいは、一般式 (XX) のアミドは、対応する酸塩化物のその場形成およびその後の一般式 (X) のアミンとの反応によって、一般式 (II) の安息香酸誘導体から調製することができる。

【0351】

一般式 (II) の安息香酸からの酸塩化物のその場形成は、例えば共に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で使用される塩化オキサリルまたは塩化チオニルを使用することによって達成することができる。

【0352】

(XX) + (IV) → (XIX) :

一般式 (XIX) の化合物の形成は、炭酸カリウムなどの塩基の存在下での一般式 (IV) のトリアゾリノンと一般式 (XX) のアミドの反応によって達成することができる。本発明の方法に関連して、80 °Cでアセトニトリル中の有機塩基として1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを使用することが好ましい。

【0353】

一般式 (I) の化合物の形成は、塩基の存在下での一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応によって達成することができる。一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応に使用することができる塩基は、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムtert-ブタノレート、カリウムtert-ブタノレートまたは炭酸セシウムである。本発明の方法に関連して、水素化ナトリウムを有機塩基として好ましく使用した。

【0354】

一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応に使用することができる溶媒は、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドおよびN,N-ジメチルホルムアミドである。本発明による方法に関連して、N,N-ジメチルホルムアミドを溶媒として好ましく使用した。

【0355】

一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応のための反応温度は、例えば室温-140 °Cに及んでいる。本発明の方法に関連して、一般式 (VI) のアルコールと水素化ナトリウムの反応を、好ましくは式 (XIX) のアミドを添加する1時間前に室温で行い、その後反応混合物を80 °Cに加熱した。

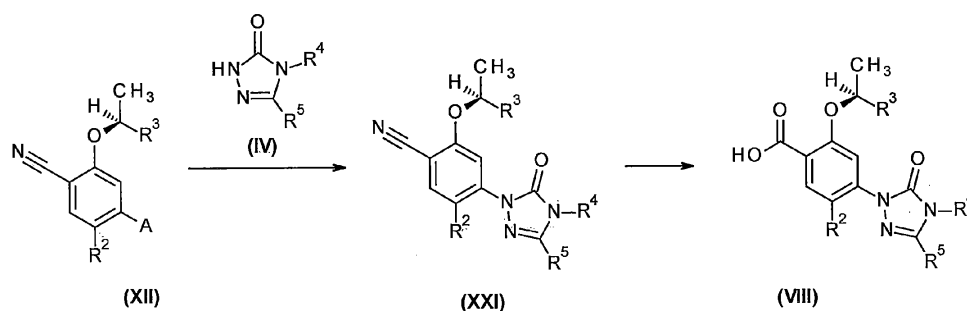
【0356】

一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応に適した反応時間は、3時間~数日間に及んでいる。

【0357】

合成経路5

【化20】



スキーム5：一般式 (VIII) の化合物の調製のための代替経路（式中、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記の一般式 (I) のために記載された意味を有し、Aは塩素、臭素またはヨウ素原子を表す）。

【0358】

式(VIII)の化合物の代替合成をスキーム5で説明する。

【0359】

一般式(XXI)の化合物は、触媒として遷移金属を使用して、一般式(XII)のハロゲン化合物および一般式(IV)のトリアゾロンから調製することができる。

【0360】

一般式(VIII)のベンゾエートの形成は、強酸または強塩基を使用して、一般式XXIのニトリルを加水分解することによって達成することができる。本発明の方法に関連して、120℃で硫酸、酢酸および水を使用することが好ましかった。

【0361】

一般式(XII)の化合物の合成および一般式(VIII)の化合物からの一般式(I)の化合物の合成は上に記載されている。

【0362】

したがって、これらのスキームに例示した変換の順序は、限定するためのものではない。さらに、例示の変形の前および／または後で、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 または R^5 のいずれかの相互変換を行うことができる。これらの修飾は、例えば、保護基の導入、保護基の切断、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換または当業者に知られている他の反応などであり得る。これらの変換には、置換基の別の相互変換を可能にする官能基を導入する変換が含まれる。適当な保護機ならびにその導入および切断は当業者に周知である(例えば、T.W.Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999参照)。具体例を以下の段落で説明する。

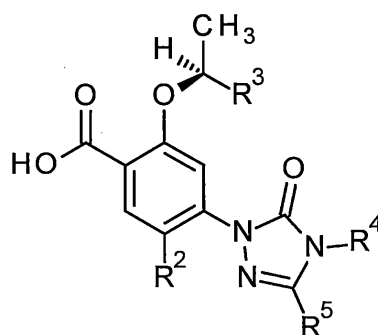
【0363】

得られた一般式(I)の化合物を、場合により対応する(i)溶媒および／または(ii)塩基もしくは酸を用いてそれらの溶媒和物、塩および／または塩の溶媒和物に変換する(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式(I)のために記載された意味を有する)。

【0364】

別の態様によると、本発明は、上に定義される一般式(I)の化合物を調製する方法であって、一般式(VIII)の中間体化合物：

【化21】



(VIII),

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式(I)の化合物について定義される通りである)

を、一般式(X)の化合物：

10

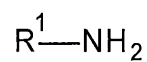
20

30

40

50

【化 2 2】



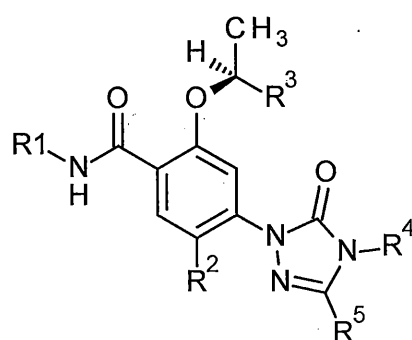
(X),

10

(式中、 R^1 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)
と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

【化 2 3】



20

(I),

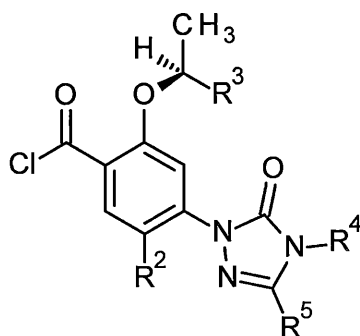
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される通りである)
を得るステップを含む方法を提供する。

30

【0 3 6 5】

一定の実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (IX) の中間体化合物：

【化 2 4】



40

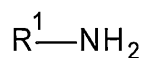
(IX),

50

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (X) の化合物：

【化 2 5】



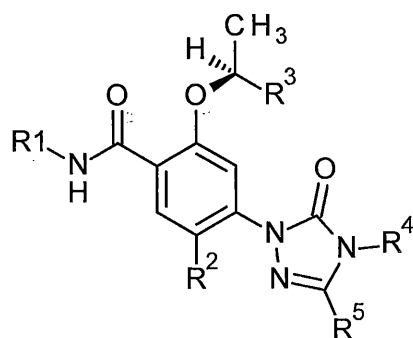
(X),

10

(式中、 R^1 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)
と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

【化 2 6】



(I),

20

30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される通りである)
を得るステップを含む方法を提供する。

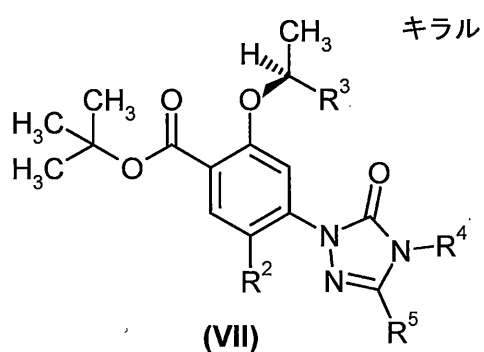
【0366】

一定の実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (VII) の中間体化合物

40

50

【化 2 7】



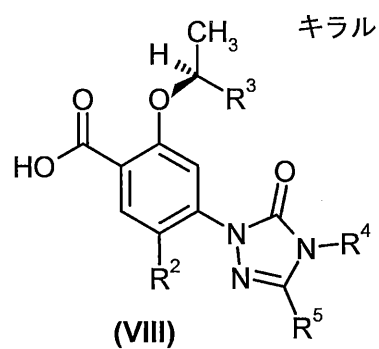
10

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を鹼化させて、一般式 (VIII) の化合物

【化 2 8】

20



30

を得るステップを含む方法を提供する。

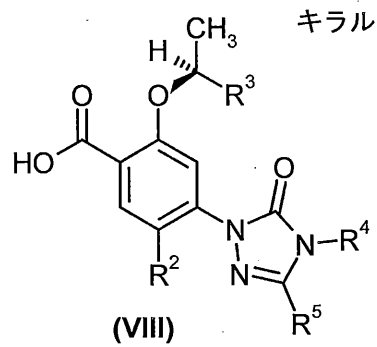
【0 3 6 7】

一定の実施形態によると、本発明は、一般式 (VIII) の中間体化合物

40

50

【化 2 9】



10

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を提供する。

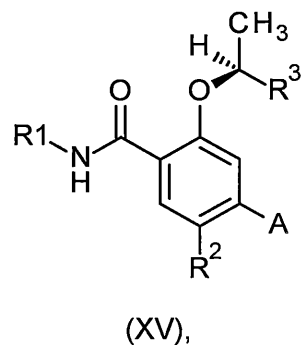
一定の実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物を製造するための、中間体化合物 (VIII) (式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである) の使用を提供する。

20

【0368】

さらなる実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (XV) の中間体化合物：

【化 3 0】



30

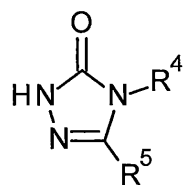
(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りであり、Aは塩素、臭素またはヨウ素原子を表す)

40

を、一般式 (IV) の化合物：

50

【化 3 1】



(IV),

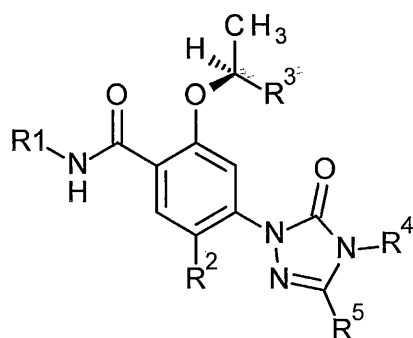
10

(式中、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

【化 3 2】



(I),

20

30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される通りである)

を得るステップを含む方法を提供する。

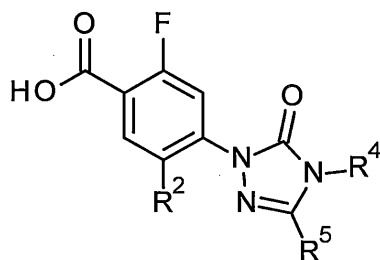
【0 3 6 9】

他の実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (XVIII) の中間体化合物：

40

50

【化 3 3】

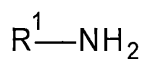


(XVIII),

(式中、 R^2 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (X) の化合物：

【化 3 4】

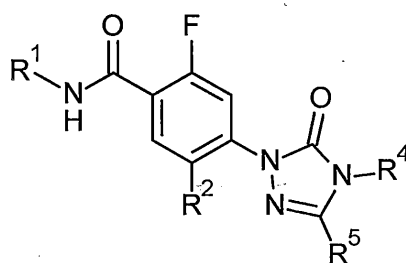


(X),

(式中、 R^1 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)と反応させ、

それによって一般式 (XIX) の化合物：

【化 3 5】



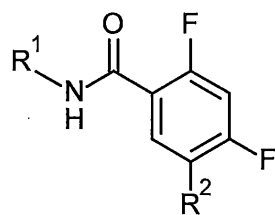
(XIX),

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は上に定義される通りである)を得るステップを含む方法を提供する。

【0 3 7 0】

他の実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (XX) の中間体化合物：

【化 3 6】



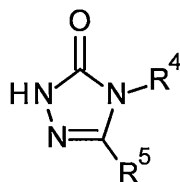
(XX),

10

(式中、 R^1 および R^2 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (IV) の化合物：

【化 3 7】



(IV),

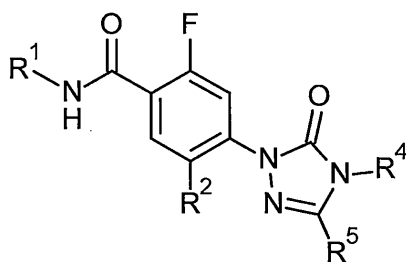
20

(式中、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

と反応させ、

それによって一般式 (XIX) の化合物：

【化 3 8】



(XIX),

40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

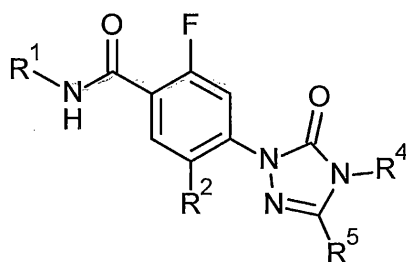
50

を得るステップを含む方法を提供する。

【0371】

さらなる実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (XIX) の中間体化合物：

【化39】

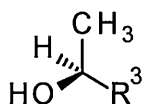


(XIX),

(式中、R¹、R²、R⁴およびR⁵は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (VI) の化合物：

【化40】

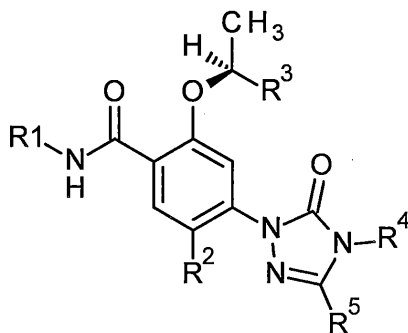


(VI),

(式中、R³は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである) と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

【化41】



(I),

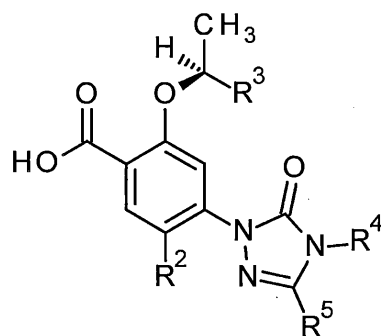
(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上に定義される通りである)

を得るステップを含む方法を提供する。

【0372】

別の態様によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (VIII) の中間体化合物：

【化42】

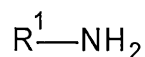


(VIII),

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (X) の化合物：

【化43】

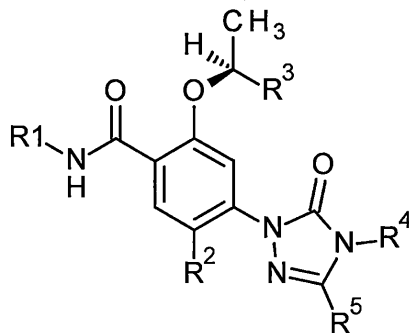


(X),

(式中、 R^1 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

【化44】



(I),

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される通りである)

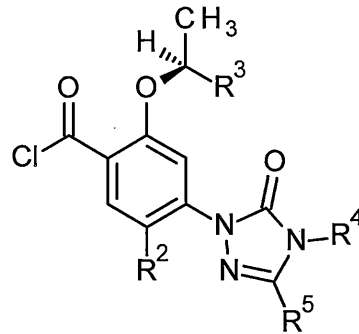
を得て、

次いで、場合により前記化合物を対応する (i) 溶媒および／または (ii) 塩基もしくは酸を用いて溶媒和物、塩および／または前記塩の溶媒和物に変換するステップを含む方法を提供する。

【0373】

一定の実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (IX) の中間体化合物：

【化45】

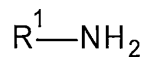


(IX),

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (X) の化合物：

【化46】



(X),

(式中、 R^1 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

10

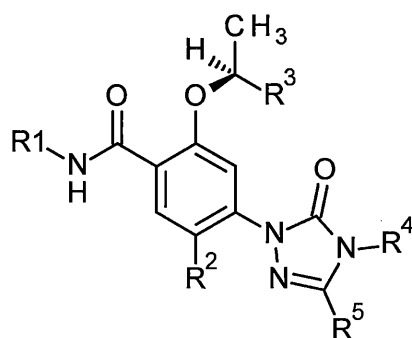
20

30

40

50

【化 4 7】



(I),

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される通りである)

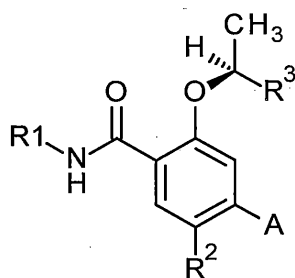
を得て、

次いで、場合により前記化合物を対応する (i) 溶媒および／または (ii) 塩基もしくは酸を用いて溶媒和物、塩および／または前記塩の溶媒和物に変換するステップを含む方法を提供する。

【0374】

さらなる実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (XV) の中間体化合物：

【化 4 8】



(XV),

(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りであり、Aは塩素、臭素またはヨウ素原子を表す)

を、一般式 (IV) の化合物：

10

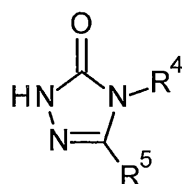
20

30

40

50

【化 4 9】



(IV),

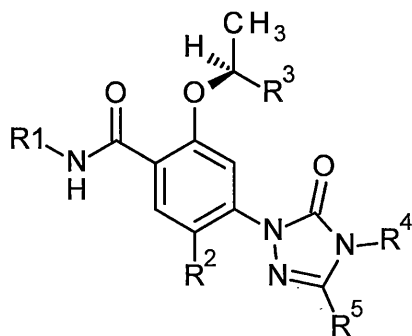
10

(式中、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

【化 5 0】



(I),

20

30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される通りである)

を得て、

次いで、場合により前記化合物を対応する (i) 溶媒および／または (ii) 塩基もしくは酸を用いて溶媒和物、塩および／または前記塩の溶媒和物に変換するステップを含む方法を提供する。

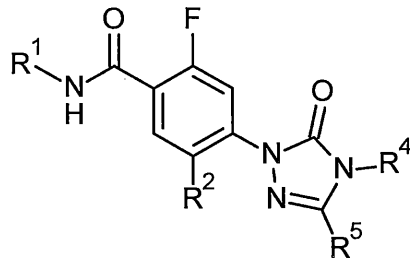
【0375】

他の実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (XIX) の中間体化合物：

40

50

【化 5 1】



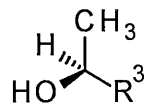
(XIX),

10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (VI) の化合物：

【化 5 2】



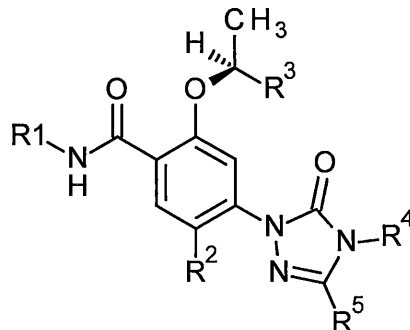
(VI),

20

(式中、 R^3 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)
と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

【化 5 3】



(I),

40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される通りである)
を得て、

次いで、場合により前記化合物を対応する (i) 溶媒および／または (ii) 塩基もしくは酸を用いて溶媒和物、塩および／または前記塩の溶媒和物に変換するステップを含む方法

50

を提供する。

【0376】

本発明は、本明細書の実験節で記載されるステップを含む、一般式 (I) の本発明の化合物を調製する方法を提供する。

【0377】

さらなる態様によると、本発明は、上記の一般式 (I) の化合物の調製に有用な中間体化合物を提供する。

【0378】

特に、本発明は、一般式 (IV) の中間体化合物：

(IV)

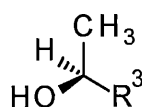
(式中、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を提供する。

【0379】

さらに、本発明は一般式 (VI) の中間体化合物：

【化54】



(VI),

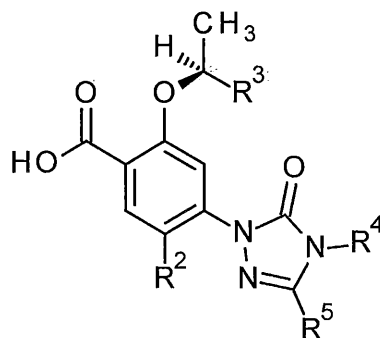
(式中、 R^3 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を提供する。

【0380】

特に、本発明は一般式 (VIII) の中間体化合物：

【化55】



(VIII),

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を提供する。

【0381】

特に、本発明は一般式 (IX) の中間体化合物：

10

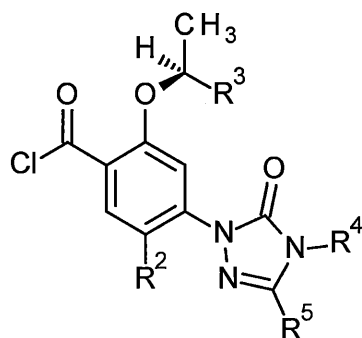
20

30

40

50

【化 5 6】



(IX),

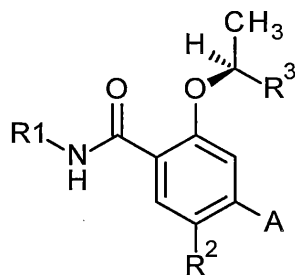
(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を提供する。

【0382】

特に、本発明は一般式 (XV) の中間体化合物：

【化 5 7】



(XV),

(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りであり、 A は塩素、臭素またはヨウ素原子を表す)

を提供する。

【0383】

特に、本発明は一般式 (XVIII) の中間体化合物：

10

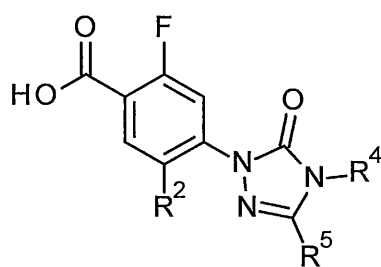
20

30

40

50

【化 5 8】



(XVIII),

10

(式中、 R^2 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

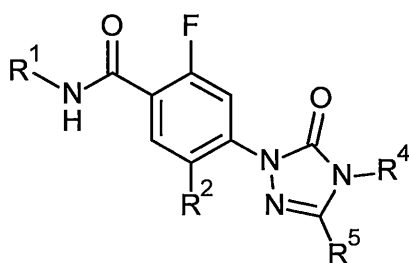
を提供する。

【 0 3 8 4】

特に、本発明は一般式 (XIX) の中間体化合物：

【化 5 9】

20



(XIX),

30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を提供する。

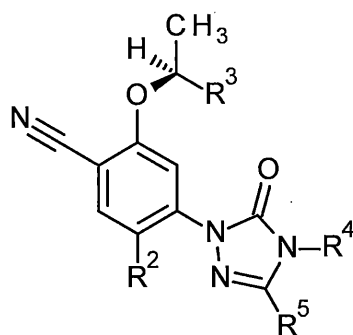
【 0 3 8 5】

特に、本発明は一般式 (XXI) の中間体化合物：

40

50

【化 6 0】



(XXI),

10

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を提供する。

【0386】

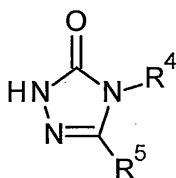
20

別の態様によると、本発明は、上で定義される一般式 (I) の化合物を調製するための前記中間体化合物の使用を提供する。

【0387】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (IV) の中間体化合物：

【化 6 1】



(IV),

30

(式中、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)の使用を提供する。

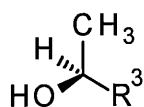
【0388】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (VI) の中間体化合物：

40

50

【化 6 2】



(VI),

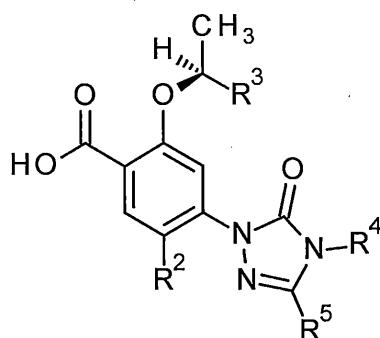
10

(式中、 R^3 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)
の使用を提供する。

【 0 3 8 9】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (VIII)
) の中間体化合物：

【化 6 3】



(VIII),

20

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

の使用を提供する。

【 0 3 9 0】

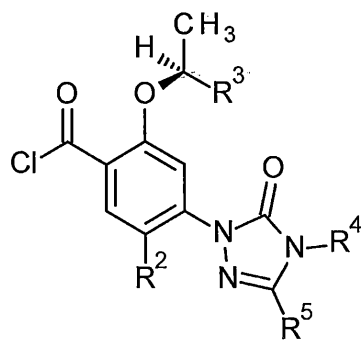
特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (IX)
の中間体化合物：

30

40

50

【化 6 4】



(IX),

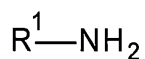
(式中、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

の使用を提供する。

【0391】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (X) の中間体化合物：

【化 6 5】



(X),

(式中、R¹は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである) の使用を提供する。

【0392】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (XV) の中間体化合物：

10

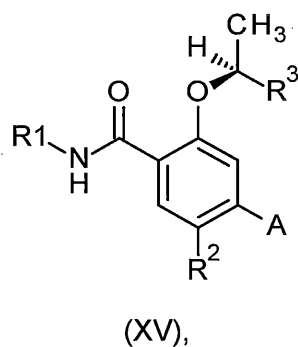
20

30

40

50

【化 6 6】



10

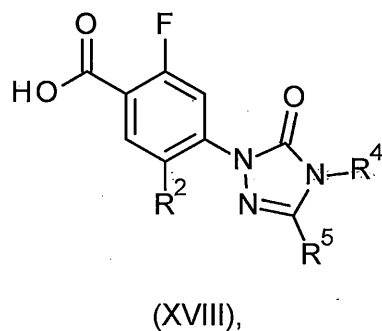
(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りであり、 A は塩素、臭素またはヨウ素原子を表す) の使用を提供する。

【 0 3 9 3】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (XVIII) の中間体化合物：

20

【化 6 7】



30

(式中、 R^2 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである) の使用を提供する。

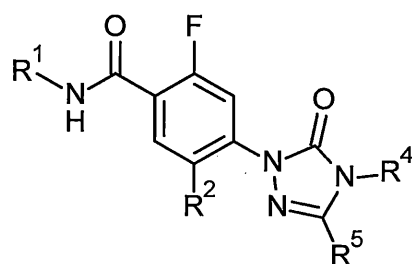
【 0 3 9 4】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (XIX) の中間体化合物：

40

50

【化 6 8】



(XIX),

10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

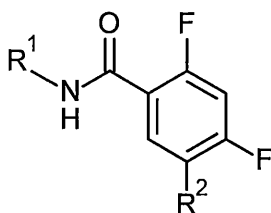
の使用を提供する。

【 0 3 9 5】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (XX) の中間体化合物：

20

【化 6 9】



(XX),

30

(式中、 R^1 および R^2 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

の使用を提供する。

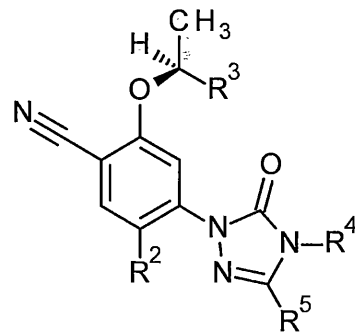
【 0 3 9 6】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (XXI) の中間体化合物：

40

50

【化 7 0】



(XXI),

10

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

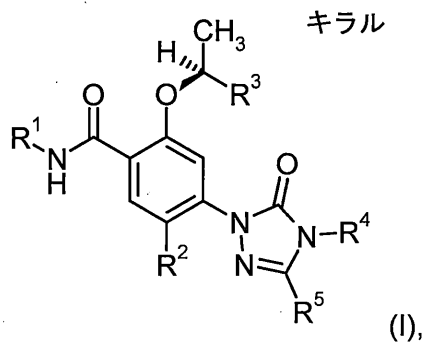
の使用を提供する。

【0 3 9 7】

一実施形態では、本発明は、一般式 (I) の本発明の化合物

20

【化 7 1】



(I),

30

(式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 は請求項1から6のいずれか一項に定義される通りであり、

R^4 および R^5 は、これらが結合している窒素原子および炭素原子と一緒に、ヒドロキシ基で1回置換された5～7員飽和または部分不飽和複素環式環を形成するように互いに結合している)

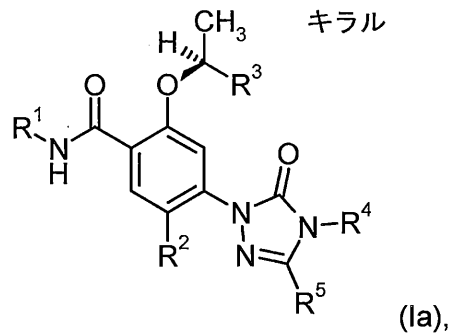
40

を調製する方法であって、

一般式 (Ia) の化合物

50

【化 7 2】



10

(式中、

R¹、R²、R³は請求項1から6のいずれか一項に定義される通りであり、R⁴およびR⁵は一緒になって*-CH₂-X¹-X²-#、*-CH₂-X¹-X²-X³-#、*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

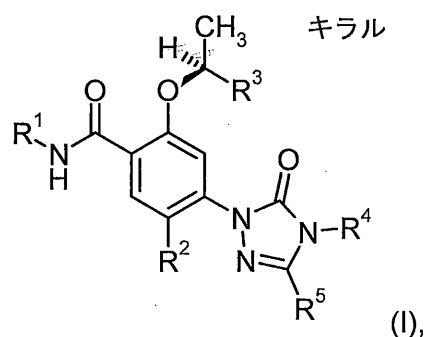
X¹、X²、X³およびX⁴は-CH₂-であり、該基中、「*」はR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」はR⁵と残りの分子との結合点を表す)

を、適切な条件下および適切な培地中、適切な微生物と反応させるステップを含む方法を提供する。

【0398】

一実施形態では、本発明は、一般式 (I) の本発明の化合物

【化 7 3】



30

40

(式中、

R¹、R²、R³は請求項1から6のいずれか一項に定義される通りであり、R⁴およびR⁵は一緒になって基*-CH(OH)-X¹-X²-#、*-CH₂-CH(OH)-X²-#、*-CH(OH)-X¹-X²-X³-#、

50

*-CH₂-CH(OH)-X²-X³-#、
 *-CH₂-X¹-CH(OH)-X³-#、
 *-CH=CH-CH(OH)-X³-#、
 *-CH(OH)-X¹-X²-X³-X⁴-#、
 *-CH₂-CH(OH)-X²-X³-X⁴-#、
 *-CH₂-X¹-CH(OH)-X³-X⁴-#、
 *-CH₂-X¹-X²-CH(OH)-X⁴-#、

を形成するように互いに結合しており、
 X¹、X²、X³およびX⁴は-CH₂-であり、

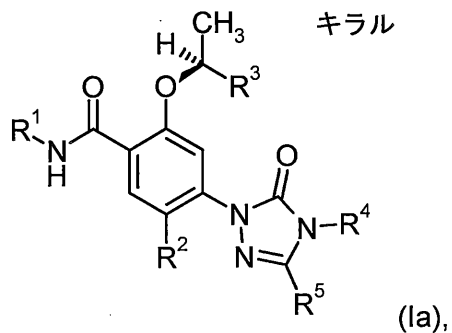
該基中、「*」はR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」はR⁵と残りの分子との結合点を表す)

を調製する方法であって、

【0399】

一般式 (Ia) の化合物

【化74】



(式中、

R¹、R²、R³は請求項1から6のいずれか一項に定義される通りであり、

R⁴およびR⁵は一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、
 *-CH₂-X¹-X²-X³-#、
 *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

X¹、X²、X³およびX⁴は-CH₂-であり、

該基中、「*」はR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」はR⁵と残りの分子との結合点を表す)

を、適切な条件下および適切な培地中、適切な微生物と反応させるステップを含む方法を提供する。

【0400】

一実施形態では、本発明は、一般式 (I) の本発明の化合物

10

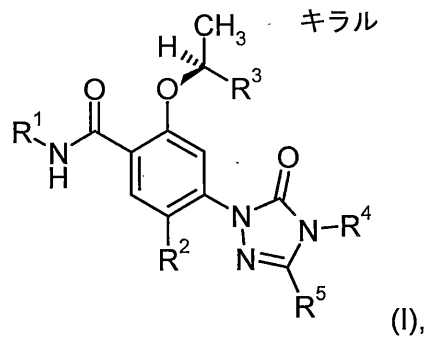
20

30

40

50

【化 7 5】



10

(式中、

R¹、R²、R³は請求項1から6のいずれか一項に定義される通りであり、

R⁴およびR⁵は一緒になって基

*-CH(OH)-X¹-X²-#、

*-CH₂-CH(OH)-X²-#、

*-CH(OH)-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-CH(OH)-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-CH(OH)-X³-#、

*-CH=CH-CH(OH)-X³-#、

*-CH(OH)-X¹-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-CH(OH)-X²-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-CH(OH)-X³-X⁴-#、

*-CH₂-X¹-X²-CH(OH)-X⁴-#、

を形成するように互いに結合しており、

X¹、X²、X³およびX⁴は-CH₂-であり、

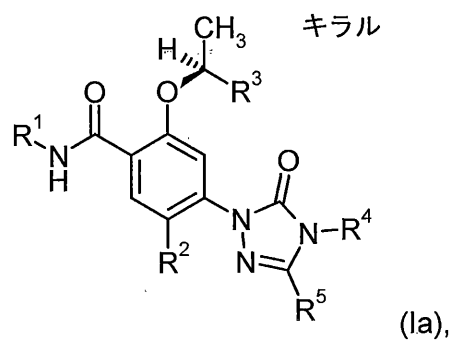
該基中、「*」はR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」はR⁵と残りの分子との結合点を表す)

を調製する方法であって、

【0 4 0 1】

一般式 (Ia) の化合物

【化 7 6】



40

50

(式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 は請求項1から6のいずれか一項に定義される通りであり、

R^4 および R^5 は一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

X¹、X²、X³およびX⁴は-CH₂-であり、

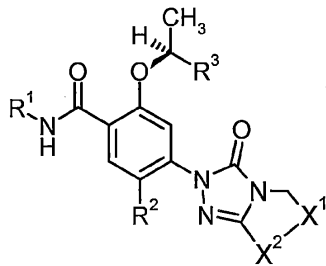
該基中、「*」は R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」は R^5 と残りの分子との結合点を表す)

を、適切な条件下および適切な培地中、改変大腸菌 (E.coli) または真菌と反応させるステップを含む方法を提供する。

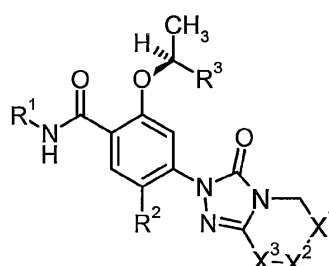
【0402】

一実施形態では、本発明は、請求項1から6のいずれか一項に定義される一般式 (I) の本発明の化合物を調製する方法であって、一般式 (Ia) の化合物の以下のサブグループ：

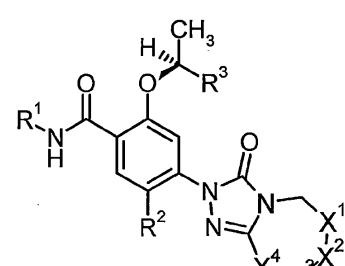
【化77】



(Ia-1)



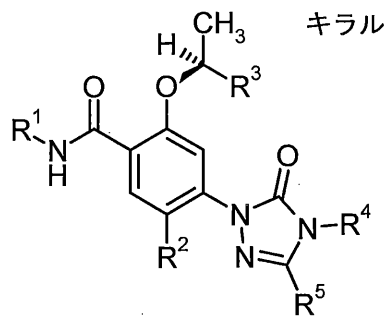
(Ia-2)



(Ia-3)

好ましくは式 (Ia-2) の化合物
を生じる一般式 (Ia) の化合物

【化78】



(Ia)

(式中、

R^1 、 R^2 および R^3 は上記の任意の実施形態または態様に定義される通りであり、

R^4 および R^5 は一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、
 *-CH₂-X¹-X²-X³-#、
 *-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、
 X¹、X²、X³およびX⁴は-CH₂-であり、

該基中、「*」はR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」はR⁵と残りの分子との結合点を表す)

を、適切なプラスミド、例えば配列番号1もしくは配列番号2の核酸配列が宿主とする改変大腸菌、または真菌などの微生物と反応させ、その後、培養物を収穫し、適切な反応時間後に反応生成物を単離して、

式 (Ib) の化合物

(式中、

R¹、R²およびR³は上記の任意の実施形態または態様に定義される通りであり、
 R⁴およびR⁵は一緒になって

*-CH(OH)-X¹-X²-#、
 *-CH₂-CH(OH)-X²-#、
 *-CH(OH)-X¹-X²-X³-#、
 *-CH₂-CH(OH)-X²-X³-#、
 *-CH₂-X¹-CH(OH)-X³-#、
 *-CH=CH-CH(OH)-X³-#、
 *-CH(OH)-X¹-X²-X³-X⁴-#、
 *-CH₂-CH(OH)-X²-X³-X⁴-#、
 *-CH₂-X¹-CH(OH)-X³-X⁴-#、
 *-CH₂-X¹-X²-CH(OH)-X⁴-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、
 X¹、X²、X³およびX⁴は-CH₂-であり、

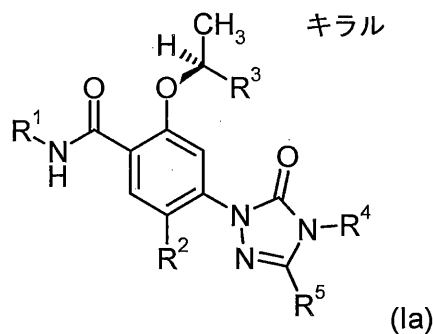
該基中、「*」はR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」はR⁵と残りの分子との結合点を表す)

を得るステップを含む方法を提供する。

【0403】

一実施形態では、本発明は、請求項1から6のいずれか一項に定義される一般式 (I) の本発明の化合物を調製する方法であって、一般式 (Ia) の化合物

【化79】



(式中、

R¹、R²およびR³は上記の任意の実施形態または態様に定義される通りであり、

R^4 および R^5 は一緒になって

*-CH₂-X¹-X²-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-X²-X³-X⁴-#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

X¹、X²、X³およびX⁴は-CH₂-である)

を、例えば一定の改変プラスミド、特に配列番号1もしくは配列番号2を有するものが宿主とする改変大腸菌、または例えばニグロスボラ・スフェリカ (*nigrospora sphaerica*) (ATCC 12772、CBS 98469) などの真菌などの微生物と適切な培地中で反応させ、その後、培養物を収穫し、適切な反応時間後に反応生成物を単離して、

式 (Ib) の化合物

(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は上記の任意の実施形態または態様に定義される通りであり、

R^4 および R^5 は一緒になって

*-CH(OH)-X¹-X²-X³-#、

*-CH₂-CH(OH)-X²-X³-#、

*-CH₂-X¹-CH(OH)-X³-#、

*-CH=CH-CH(OH)-X³-#

から選択される基を形成するように互いに結合している)

を得るステップを含む方法を提供する。

【0404】

一実施形態では、上記の方法は、その後、培養物を収穫するステップおよび適切な反応時間後に反応生成物を単離するステップをさらに含む。

【0405】

別の実施形態では、本発明は式 (I) の化合物を調製する方法であって、適切な培地が緩衝液および糖水溶液を含む適切な栄養溶液である方法を提供する。

【0406】

別の実施形態では、本発明は式 (I) の化合物を調製する方法であって、適切な培地が、場合により例えばエチレンジアミン四酢酸などの錯化剤の水溶液をさらに含む、リン酸緩衝水溶液、例えばリン酸二水素カリウム／リン酸水素カリウム緩衝液、リン酸二水素ナトリウム／リン酸水素ナトリウム緩衝液、特にリン酸二水素カリウム／リン酸水素カリウム緩衝液などの緩衝液、および例えばグルコース水溶液などの糖水溶液を含む適切な栄養溶液である方法を提供する。

【0407】

別の実施形態では、本発明は、上に開示され、場合により培養物の通気をさらに含み、したがって好気反応条件を提供する、式 (I) の化合物を調製する方法を提供する。

【0408】

別の実施形態では、本発明は、上に開示され、例えば3～6時間、特に3～4時間などの適切な反応時間後に培養物を収穫するステップと、生成物を単離するステップとをさらに含む、式 (I) の化合物を調製する方法を提供する。

【0409】

別の実施形態では、本発明は、実施例化合物293～296である式 (I) の化合物

10

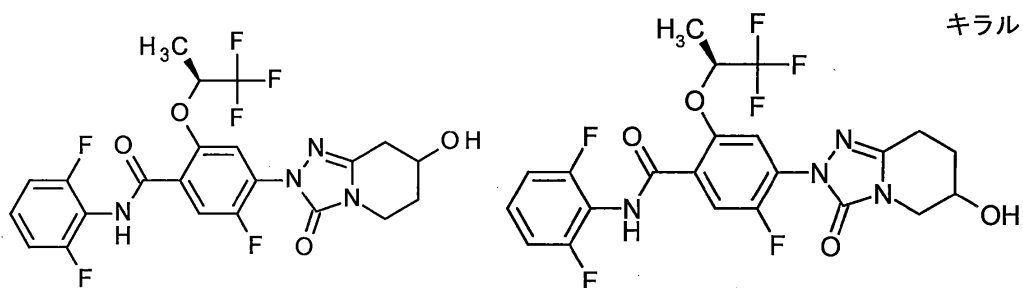
20

30

40

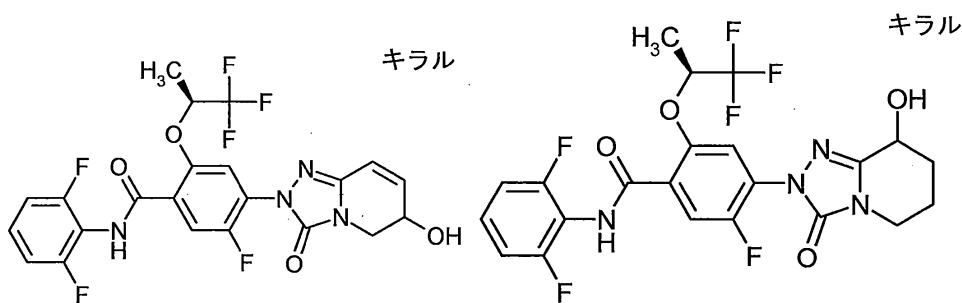
50

【化 8 0】



293

294



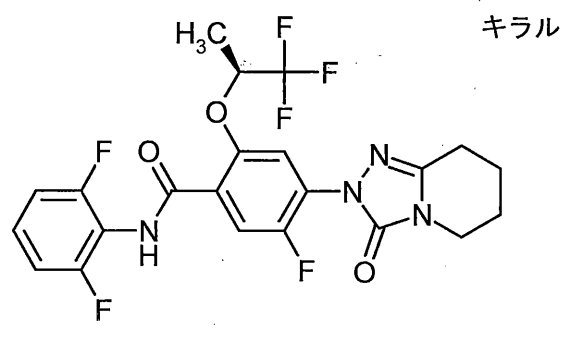
295 及び

296

を調製する方法であって、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミドと呼ばれる式 (Ic) の化合物

【化 8 1】



(lc)

を、好気条件下、20～30℃、特に25～30℃の温度範囲（範囲は下限温度および上限温度を含む）、さらに特に27℃で、例えばリン酸二水素カリウム／リン酸水素カリウムなどの適切な緩衝液および例えばグルコース溶液などの糖水溶液を含む培地中で、大腸菌DH5α LPSd pACYC_pel_POR_pETDuet_Δ3_CYP2C19と反応させ、その後、培養物を収穫し、3～6時間、特に3～4時間などの適切な反応時間後に反応生成物を単離する方法を提供する。

【0410】

さらなる実施形態では、本発明は、実施例293に記載される条件下で実施例化合物293～296である式(I)の化合物を調製する方法を提供する。

【0411】

本発明のさらなる実施形態は、上に開示される方法によって得られた式(I)の化合物である。

【0412】

本発明のさらなる態様は、配列番号1の核酸配列、実施例293のプラスミド1である。

【0413】

本発明のさらに別の態様は、配列番号2の核酸配列、実施例293のプラスミド2である。

10

【0414】

さらなる態様は、ヒドロキシル化反応、好ましくは式(I)の化合物、より好ましくは式(Ia)の化合物、さらにより好ましくは式(Ia-2)の化合物のヒドロキシル化反応に適した微生物を製造するための配列番号1および／または配列番号2のプラスミドの使用である。

【0415】

さらなる態様は、

R^1 、 R^2 、 R^3 が請求項1から6のいずれか一項に定義される通りであり、

R^4 および R^5 が、これらが結合している窒素原子および炭素原子と一緒に、ヒドロキシ基で1回置換された5～7員飽和または部分不飽和複素環式環を形成するように互いに結合している、

20

請求項1に記載の式(I)の化合物を製造する、

さらに特に、

R^1 、 R^2 、 R^3 が請求項1から6のいずれか一項に定義される通りであり、

R^4 および R^5 が一緒になって

*-CH(OH)- X^1 - X^2 -#、

*-CH₂-CH(OH)- X^2 -#、

*-CH(OH)- X^1 - X^2 - X^3 -#、

*-CH₂-CH(OH)- X^2 - X^3 -#、

*-CH₂- X^1 -CH(OH)- X^3 -#、

*-CH=CH-CH(OH)- X^3 -#、

*-CH(OH)- X^1 - X^2 - X^3 - X^4 -#、

*-CH₂-CH(OH)- X^2 - X^3 - X^4 -#、

*-CH₂- X^1 -CH(OH)- X^3 - X^4 -#、

*-CH₂- X^1 - X^2 -CH(OH)- X^4 -#

から選択される基を形成するように互いに結合しており、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 が-CH₂-であり、

該基中、「*」が R^4 と残りの分子との結合点を表し、「#」が R^5 と残りの分子との結合点を表す、

30

請求項1に記載の式(I)の化合物を製造する

40

のに適した微生物を調製するための、

核酸配列、配列番号1または核酸配列、配列番号2の使用である。

【0416】

さらなる態様は、式(I)の化合物を製造するのに適した微生物を製造するための配列番号1および／または配列番号2のプラスミドの使用である。

【0417】

さらなる態様は、式(I)の化合物、さらに特に式(I)のヒドロキシル化化合物、なおさらに特に

R^4 および R^5 が一緒になって基

*-CH(OH)- X^1 - X^2 -#、

50

*-CH₂-CH(OH)-X²-#、
*-CH(OH)-X¹-X²-X³-#、
*-CH₂-CH(OH)-X²-X³-#、
*-CH₂-X¹-CH(OH)-X³-#、
*-CH=CH-CH(OH)-X³-#、
*-CH(OH)-X¹-X²-X³-X⁴-#、
*-CH₂-CH(OH)-X²-X³-X⁴-#、
*-CH₂-X¹-CH(OH)-X³-X⁴-#、
*-CH₂-X¹-X²-CH(OH)-X⁴-#、

から選択される基を形成するように互いに結合しており、
X¹、X²、X³およびX⁴が-CH₂-であり、

該基中、「*」がR⁴と残りの分子との結合点を表し、「#」がR⁵と残りの分子との結合点を表す、

式 (I) のヒドロキシル化合物を製造するのに適した微生物を製造するための配列番号 1 および／または配列番号 2 のプラスミドの使用である。

【0418】

本発明の別の態様は、式 (I) の化合物、特に式 (Ib) の化合物、さらに特に請求項 21 ～22 に記載の方法によって得られた請求項 1 に記載の実施例 293～296 の化合物である。

【0419】

本発明は、下記の本文の実施例節に開示される一般式 (IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX) および (XXI) の中間体化合物の使用を提供する。

【0420】

本発明は、下記の本文の実施例節に開示される中間体化合物を提供する。

【0421】

本発明は、下記の本文の実施例節に開示される一般式 (IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX) および (XXI) の中間体化合物を提供する。

【0422】

本発明は、上記一般式 (IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX) および (XXI) の中間体化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意の部分的組み合わせを提供する。

【0423】

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

【0424】

本発明の一般式 (I) の化合物は、予測することができなかった有益な薬理学的作用範囲を示す。驚くべきことに、本発明の化合物は、DHODH を有効に阻害することが分かっており、そのため、前記化合物を、ヒトおよび動物における疾患、好ましくは過剰増殖性障害の治療または予防に使用することが可能である。

【0425】

本発明の化合物を利用して DHODH の活性を阻害することができる。この方法は、過剰増殖性および／または炎症性障害を治療するための有効量の本発明の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを、ヒトを含む、それを必要とする哺乳動物に投与するステップを含む。

【0426】

本発明の別の態様は、細胞を式 (I) の化合物と接触させるステップを含む、細胞の増殖を阻害する方法である。

【0427】

10

20

30

40

50

過剰増殖障害には、それだけに限らないが、例えば、乾癬、ケロイドおよび皮膚に影響を及ぼす他の過形成、前立腺肥大症（BPH）、固形腫瘍（乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、目、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺のがんおよびこれらの遠隔転移など）が含まれる。これらの障害には、肉腫、および血液悪性腫瘍（それだけに限らないが、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫を含む）も含まれる。

【0428】

乳がんの例には、それだけに限らないが、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌、および非浸潤性小葉癌が含まれる。

【0429】

気道のがんの例には、それだけに限らないが、小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫が含まれる。

10

【0430】

脳がんの例には、それだけに限らないが、脳幹および視床下部（hypophthalmic）膠腫、小脳および大脳星状細胞腫、髄芽腫、上衣腫、ならびに神経外胚葉および松果体腫瘍が含まれる。

【0431】

男性生殖器の腫瘍には、それだけに限らないが、前立腺および精巣がんが含まれる。

【0432】

女性生殖器の腫瘍には、それだけに限らないが、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、腫および外陰がん、ならびに子宮の肉腫が含まれる。

20

【0433】

消化管の腫瘍には、それだけに限らないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺がんが含まれる。

【0434】

尿路の腫瘍には、それだけに限らないが、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管、尿道およびヒト乳頭状腎臓がんが含まれる。

【0435】

目のがんには、それだけに限らないが、眼内黒色腫および網膜芽細胞腫が含まれる。

【0436】

肝がんの例には、それだけに限らないが、肝細胞癌（線維層板型の変形を伴うまたは伴わない肝臓細胞癌）、胆管癌（肝内胆管癌）および混合肝細胞性胆管癌が含まれる。

30

【0437】

皮膚がんには、それだけに限らないが、扁平上皮癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚がんおよび非黒色腫皮膚がんが含まれる。

【0438】

頭頸部がんには、それだけに限らないが、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭がん、および口腔がんおよび扁平細胞が含まれる。

【0439】

リンパ腫には、それだけに限らないが、AIDS関連リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫（CLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、T非ホジキンリンパ腫（T-NHL）、NHLのサブタイプ、例えばびまん性大細胞リンパ腫（DLBCL）、活性化B細胞DLBCL、胚中心B細胞リンパ腫DLBCL、ダブルヒットリンパ腫および二重発現リンパ腫；未分化大細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞リンパ腫、ホジキン病、マントル細胞リンパ腫（MCL）、中枢神経系のリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫および慢性リンパ球性リンパ腫およびセザリー症候群が含まれる。

40

【0440】

肉腫には、それだけに限らないが、軟組織の肉腫、神経膠肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉種が含まれる。

【0441】

白血病には、それだけに限らないが、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、（

50

急性) T細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病 (ALL)、急性単球性白血病 (AML)、急性前骨髄球性白血病、二重表現型B骨髄単球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病 (CMML)、大顆粒リンパ球性白血病、形質細胞白血病、および急性骨髄性白血病に発展し得る骨髄異形成症候群 (MDS) が含まれる。

【0442】

DHODHの阻害はまた、血液学的がんおよび固形がん、特に白血病における腫瘍開始細胞の分化をもたらし得る。

【0443】

本発明はまた、過剰なおよび／または異常な血管新生に関連する疾患を含む血管新生障害を治療する方法も提供する。

【0444】

血管新生の不適切な異所性発現は生物にとって有害となり得る。いくつかの病理学的状態が外来性血管の成長に関連している。これらには、例えば、糖尿病網膜症、虚血性網膜静脈閉塞症および未熟児網膜症 [Aiello et al., *New Engl.J.Med.*, 1994, 331, 1480 ; Peer et al., *Lab.Invest.*, 1995, 72, 638]、加齢黄斑変性 (AMD) [Lopez et al., *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.*, 1996, 37, 855]、血管新生緑内障、乾癬、後水晶体線維増殖症、血管線維腫、炎症、関節リウマチ (RA)、再狭窄、ステント内再狭窄、移植血管閉塞等が含まれる。さらに、癌性および腫瘍性組織に関連する血液供給増加は、急速な腫瘍拡大および転移をもたらす成長を促進する。さらに、腫瘍中での新たな血管およびリンパ管の成長は、変節した細胞のための脱出経路を提供し、癌の転移および結果としての広がり促進する。したがって、本発明の一般式 (I) の化合物を利用して、例えば、血管形成を阻害するおよび／または低減することにより；内皮細胞増殖もしくは血管新生に関与する他の型を阻害する、遮断する、低減する、減少させる等、ならびにこのような細胞型の細胞死またはアポトーシスを引き起こすことにより上記血管新生障害のいずれかを治療および／または予防することができる。

【0445】

本発明の別の態様は、有効量の少なくとも1種の本発明の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステル、または少なくとも1種の本発明の一般式 (I) の化合物を含む医薬品を投与することによって、ヒトおよび動物のがんを制御する方法である。

【0446】

本発明の別の態様は、有効量の少なくとも1種の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを対象に投与することによって、対象(例えば、ヒト、ラット等)のがんを制御する(例えば、治療、予防等を介して)方法である。いくつかの実施形態では、対象に少なくとも1種の一般式 (I) の化合物と、1種または複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および／または希釈剤を含む医薬品が投与され得る。いくつかの実施形態では、対象の過剰増殖性障害を治療および／または予防する方法が、有効量の一般式 (I) の化合物を対象に投与するステップを含み得る。過剰増殖性障害は、例えば、がん(例えば、それだけに限らないが、肺がん、急性骨髄性白血病、リンパ腫、神経膠芽腫、前立腺がん等)であり得る。

【0447】

がん細胞を一般式 (I) の化合物と接触させるステップを含む、がん細胞のジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ活性を阻害する方法も提供される。がん細胞はインビトロまたはインビボであり得る。

【0448】

本発明の別の態様は、対象のリンパ腫を治療する方法であって、有効量の一般式 (I) の化合物を対象に投与するステップを含む方法である。

【0449】

本発明のさらに他の態様は、対象の白血病を治療する方法であって、有効量の一般式 (I)

10

20

30

40

50

) の化合物を対象に投与するステップを含む方法である。

【0450】

別の態様では、本発明は、疾患を治療または予防するための医薬品を調製するための、本発明の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルの使用を提供する。

【0451】

別の態様では、本発明は、固形腫瘍、例えば肺がん、神経膠芽腫および前立腺がん、白血病、例えば急性骨髄性白血病ならびにリンパ腫から選択されるがんを治療する方法を提供する。

【0452】

別の態様では、本発明は、肺がん、白血病、リンパ腫、神経膠芽腫および前立腺がんから選択されるがんを治療する方法を提供する。

【0453】

別の態様では、本発明は、肺がん、急性骨髄性白血病、リンパ腫、神経膠芽腫および前立腺がんから選択されるがんを治療する方法を提供する。

【0454】

別の態様では、本発明は、肺がん、急性骨髄性白血病、リンパ腫、膠芽腫および前立腺がんから選択されるがんを治療するための、本発明の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルの使用を提供する。

【0455】

別の態様では、本発明は、治療上有効量の本発明の化合物または組成物を、炎症、代謝障害、感染症、または免疫疾患もしくは状態に関連する疾患または状態を有する対象に投与することによって、前記疾患または状態を治療または予防する方法を提供する。

【0456】

さらなる実施形態では、ヒトまたは他の種の、慢性疾患を含む、疾患または状態を、DHODHの阻害によって治療または予防することができる。これらの疾患または状態には、(1) 炎症またはアレルギー性疾患、例えば全身性アナフィラキシーおよび過敏反応、薬物アレルギー、虫刺アレルギーおよび食物アレルギー、(2) 炎症性腸疾患、例えばクローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎および腸炎、(3) 膣炎、(4) 乾癬および炎症性皮膚疾患、例えば皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎および蕁麻疹、(5) 血管炎、(6) 脊椎関節症、(7) 強皮症、(8) 喘息および呼吸器アレルギー性疾患、例えばアレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺疾患など、ならびに(9) 自己免疫疾患、例えば関節炎(リウマチおよび乾癬を含む)、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、糸球体腎炎など、(10) 移植片拒絶(同種移植片拒絶反応および移植片対宿主病を含む)、(11) 望ましくない炎症反応を抑制すべきその他の疾患、例えばアテローム硬化症、筋炎、神経障害、例えば脳卒中、虚血再灌流傷害、外傷性脳傷害および閉鎖性頭部外傷、神経変性疾患(例えば、パーキンソン病)、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳炎、髄膜炎、骨粗鬆症、痛風、肝炎、腎炎、胆嚢疾患、敗血症、サルコイドーシス、結膜炎、中耳炎、慢性閉塞性肺疾患、副鼻腔炎およびベーチェット症候群、ならびに(12) 免疫疾患または状態が含まれる。

【0457】

別の態様では、本発明は、ウイルス感染症を治療または予防する方法を提供する。

【0458】

さらに別の態様では、本発明は、マラリアを治療または予防する方法を提供する。

【0459】

これらの障害はヒトにおいてよく特徴付けられているが、他の哺乳動物でも類似の病因で存在し、本発明の医薬組成物を投与することによって治療することができる。

【0460】

「予防または治療する」または「治療または予防」などと明言される場合、治療する／

10

20

30

40

50

治療が好ましい。

【0461】

本文書の全体にわたって述べられている「治療すること」または「治療」という用語は、慣習的に使用され、例えば、癌などの疾患または障害の状態と戦う、これを緩和する、低減する、軽減する、改善する目的での対象の管理または介護である。

【0462】

本発明の化合物は、腫瘍成長の前処理を用いてまたは用いなくて、特に、全ての適応症および病期の固形腫瘍の腫瘍成長および転移の特に治療および予防、すなわち予防法に使用することができる。

【0463】

一般に、本発明の化合物または医薬組成物と組み合わせた化学療法剤および／または抗がん剤の使用は、

1. いずれかの薬剤単独の投与と比べて、腫瘍の成長を減少させるのに優れた効果をもたらすまたは腫瘍を排除さえする、

2. より少量の投与される化学療法剤の投与をもたらす、

3. 単独薬剤の化学療法および特定の他の併用療法で観察されるよりも有害な薬理学的合併症が少なく、患者の耐容性が良好である化学療法治療を提供する、

4. 哺乳動物、特にヒトにおいて広範囲の異なるがん型の治療を提供する、

5. 治療されている患者間の高い奏効率を提供する、

6. 標準的化学療法治療と比べて、治療されている患者間で長い生存期間を提供する、

7. より長い腫瘍進行の時間をもたらす、および／または

8. 他のがん薬剤組み合わせが拮抗効果をもたらす既知の例と比べて、単独で使用される薬剤の結果と少なくとも同じくらい良い効能および耐容性結果をもたらす

のに役立つ。

【0464】

さらに、本発明の一般式 (I) の化合物を放射線療法および／または外科的介入と組み合わせて使用することもできる。

【0465】

本発明のさらなる実施形態では、本発明の一般式 (I) の化合物を使用して細胞を放射線に対して感作させることができる、すなわち、細胞の放射線治療の前の、本発明の化合物による細胞の処理が、細胞が本発明の化合物による処理を受けていない場合よりも、細胞をDNA損傷および細胞死を受けやすくする。一態様では、細胞を、少なくとも1種の本発明の一般式 (I) の化合物で処理する。

【0466】

したがって、本発明はまた、細胞を死滅させる方法であって、細胞が従来の放射線治療と組み合わせて1種または複数の本発明の化合物を投与される方法も提供する。

【0467】

本発明はまた、細胞を、より細胞死を受けやすくする方法であって、細胞死を引き起こすまたは誘導するために細胞が細胞の処理前に1種または複数の本発明の一般式 (I) の化合物で処理される方法も提供する。一態様では、正常な細胞の機能を阻害するまたは細胞を死滅させる目的でDNA損傷を引き起こすために、細胞を1種または複数の本発明の一般式 (I) の化合物で処理した後に、細胞を少なくとも1種の化合物もしくは少なくとも1つの方法、またはこれらの組み合わせで処理する。

【0468】

本発明の他の実施形態では、細胞を少なくとも1種のDNA損傷剤で処理することによって細胞を死滅させる、すなわち細胞を1種または複数の本発明の一般式 (I) の化合物で処理して、細胞を細胞死に感作させた後に、細胞を少なくとも1種のDNA損傷剤で処理して細胞を死滅させる。本発明で有用なDNA損傷剤には、それだけに限らないが、化学療法剤（例えば、シスプラチン）、電離放射線（X線、紫外線放射）、発癌物質および突然変異誘発物質が含まれる。

10

20

30

40

50

【0469】

他の実施形態では、細胞を少なくとも1つの方法で処理してDNA損傷を引き起こすまたは誘導することによって細胞を死滅させる。このような方法には、それだけに限らないが、経路が活性化されるとDNA損傷をもたらす細胞シグナル伝達経路の活性化、経路が阻害されるとDNA損傷をもたらす細胞シグナル伝達経路の阻害、および細胞における生化学的変化の誘導（ここでは変化がDNA損傷をもたらす）が含まれる。非限定的例として、細胞のDNA修復経路を阻害し、それによってDNA損傷の修復を防ぐ、および細胞のDNA損傷の異常な蓄積をもたらすことができる。

【0470】

本発明の一態様では、放射線または細胞のDNA損傷の他の誘導の前に、本発明の一般式（I）の化合物を細胞に投与する。本発明の別の態様では、放射線または細胞のDNA損傷の他の誘導と同時に、本発明の一般式（I）の化合物を細胞に投与する。本発明のさらに別の態様では、放射線または細胞のDNA損傷の他の誘導の直後に、本発明の一般式（I）の化合物を細胞に投与する。

10

【0471】

別の態様では、細胞はインビトロである。別の実施形態では、細胞はインビボである。

【0472】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性および／または炎症性障害の治療または予防に使用するための、上記の一般式（I）の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を提供する。

20

【0473】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性障害、特に良性過剰増殖性障害、さらに特にがんの治療または予防に使用するための、上記の一般式（I）の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0474】

本発明による化合物の医薬活性は、DHODH阻害剤としてのそれらの活性によって説明することができる。

【0475】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性および／または炎症性障害を治療または予防するための、上記の一般式（I）の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

30

【0476】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性障害、特に良性過剰増殖性障害、さらに特にがんを治療または予防するための、上記の一般式（I）の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【0477】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性および／または炎症性障害、特にがんを治療または予防する方法における、上記の一般式（I）の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

40

【0478】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性障害、特に良性過剰増殖性障害、さらに特にがんを治療または予防する方法における、上記の一般式（I）の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【0479】

50

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性障害、特に良性過剰増殖性障害、さらに特にがんを予防または治療するための医薬品を調製するための上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【0480】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性および／または炎症性障害を予防または治療するための医薬組成物を調製するための上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【0481】

10

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性障害、特に良性過剰増殖性障害、さらに特にがんを予防または治療するための医薬組成物、好ましくは医薬品を調製するための上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【0482】

さらなる態様によると、本発明は、有効量の上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を投与するステップを含む、疾患、特に過剰増殖性および／または炎症性障害を治療または予防する方法を提供する。

【0483】

20

さらなる態様によると、本発明は、有効量の上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を投与するステップを含む、疾患、特に過剰増殖性障害、特に良性過剰増殖性障害、さらに特にがんを治療または予防する方法を提供する。

【0484】

さらなる態様によると、本発明は、上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特に薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物と、1種または複数の賦形剤、特に1種または複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物、特に医薬品を提供する。適当な剤形のこのような医薬組成物を調製するための従来手順を利用することができる。

【0485】

30

本発明はさらに、本発明による少なくとも1種の化合物を、慣用的に1種または複数の薬学的に適した賦形剤と一緒に含む医薬組成物、特に医薬品、および上述の目的のためのその使用を提供する。

【0486】

本発明による化合物が全身および／または局所活性を有することが可能である。この目的のために、これらを適当な様式で、例えば、経口、非経口、肺、経鼻、舌下、舌、頬側、直腸、膣、真皮、経皮、結膜、耳経路を介して、またはインプラントもしくはステントとして投与することができる。

【0487】

40

これらの投与経路のために、本発明による化合物を適切な投与形態で投与することが可能である。

【0488】

経口投与のために、本発明による化合物を、本発明の化合物を迅速におよび／または改変された様式で送達する当分野で公知の剤形、例えば錠剤（非コーティングまたは例えば、遅延溶解するもしくは可溶性である腸溶性もしくは制御放出コーティングによるコーティング錠）、経口崩壊錠、フィルム／ウエハー、フィルム／凍結乾燥物、カプセル剤（例えば、硬質または軟質ゼラチンカプセル）、糖衣錠、顆粒剤、ペレット、粉末、乳剤、懸

50

濁液、エアロゾル剤または溶液に製剤化することが可能である。本発明による化合物を結晶形態および／または非晶形態および／または溶解形態で前記剤形に組み込むことが可能である。

【0489】

非経口投与は、吸収ステップを回避して（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内もしくは腰椎内）、または吸収を含めて（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮もしくは腹腔内）達成することができる。非経口投与に適した投与形態は、とりわけ、溶液、懸濁液、乳剤、凍結乾燥物または無菌粉末の形態の注射および点滴用製剤である。

【0490】

他の投与経路に適した例には、吸入のための医薬形態〔とりわけ、粉末吸入器、ネブライザー〕、点鼻薬、点鼻液または鼻腔スプレー；舌、舌下または頬側投与のための錠剤／フィルム／ウエハー／カプセル剤；坐剤；点眼薬、眼軟膏、眼浴、眼球インサート、点耳剤、耳スプレー、耳散剤、耳リンス、耳タンポン；腔カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁剤、乳剤、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、パッチなど）、ミルク、ペースト、フォーム、粉剤、インプラントまたはステントがある。

【0491】

本発明による化合物を、言及される投与形態に組み込むことができる。これは、薬学的に適切な賦形剤と混合することによって、それ自体は既知の様式で行うことができる。薬学的に適した賦形剤には特に以下が含まれる

- ・充填剤および担体（例えば、セルロース、微結晶セルロース（例えば、Avicel（登録商標）など）、ラクトース、マンニトール、デンプン、リン酸カルシウム（例えば、Di-Cafos（登録商標）など））、

- ・軟膏基剤（例えば、黄色ワセリン、パラフィン、トリグリセリド、蠟、羊毛蠟、羊毛蠟アルコール、ラノリン、親水軟膏、ポリエチレングリコール）、

- ・坐剤基剤（例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、硬質脂肪）、

- ・溶媒（例えば、水、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、プロピレングリコール、中鎖トリグリセリド脂肪油、液体ポリエチレングリコール、パラフィン）、

- ・界面活性剤、乳化剤、分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム）、レシチン、リン脂質、脂肪アルコール（例えば、Lanette（登録商標）など）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Span（登録商標）など）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Tween（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド（例えば、Cremophor（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、グリセロール脂肪酸エステル、ポロキサマー（例えば、Pluronic（登録商標）など））、

- ・緩衝剤、酸および塩基（例えば、リン酸塩、炭酸塩、クエン酸、酢酸、塩酸、水酸化ナトリウム溶液、炭酸アンモニウム、トロメタモール、トリエタノールアミン）、

- ・等張剤（例えば、グルコース、塩化ナトリウム）、

- ・吸着剤（例えば、高分散性シリカ）、

- ・増粘剤、ゲル形成剤、増ちょう剤および／または結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、カルボマー、ポリアクリル酸（例えば、Carbopol（登録商標）など）；アルギン酸塩、ゼラチン）、

- ・崩壊剤（例えば、加工デンプン、カルボキシメチルセルロース-ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム（例えば、Explotab（登録商標）など）、架橋ポリビニルピロリドン、クロスカルメロース-ナトリウム（例えば、AcDiSol（登録商標）など））、

- ・流動調節剤、潤滑剤、滑剤および離型剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、高分散性シリカ（例えば、Aerosil（登録商標）など））、

- ・コーティング材料（例えば、糖、シェラック）および迅速にまたは修飾された様式で溶解するフィルムまたは拡散膜のためのフィルム形成剤（例えば、ポリビニルピロリドン（例えば、Kollidon（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメ

10

20

30

40

50

チルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸セルロース、セルロースアセテートフタレート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標）など）、

- ・カプセル材料（例えば、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、

- ・合成ポリマー（例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリアクリレート、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標）など）、ポリビニルピロリドン（例えば、Kollidon（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコーならびにこれらのコポリマーおよびブロックコポリマー）、

- ・可塑剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、トリアセチン、クエン酸トリアセチル、フタル酸ジブチル）、

- ・浸透促進剤、

- ・安定剤（例えば、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピルなど））、

- ・保存剤（例えば、パラベン、ソルビン酸、チオメルサール、塩化ベンザルコニウム、酢酸クロルヘキシジン、安息香酸ナトリウム）、

- ・着色剤（例えば、無機顔料（例えば、酸化鉄、二酸化チタンなど））、

- ・香味剤、甘味剤、香味ーおよび／または臭気マスキング剤。

【0492】

本発明はさらに、少なくとも1種の本発明による化合物を、慣用的に1種または複数の薬学的に適した賦形剤と一緒に含む医薬組成物、および本発明によるそれらの使用に関する。

【0493】

別の態様によると、本発明は、特に過剰増殖性障害、特にがんを治療および／または予防するための、少なくとも1種の本発明の一般式（I）の化合物と、少なくとも1種または複数のさらなる有効成分とを含む医薬組成物、特に医薬品を提供する。

【0494】

特に、本発明は、

- ・1種または複数の第1の有効成分、特に上に定義される一般式（I）の化合物、および

- ・1種または複数のさらなる有効成分、特に抗がん剤

を含む医薬組み合わせを提供する。

【0495】

本発明における「組み合わせ」という用語は、当業者に知られているように使用され、前記組み合わせが固定した組み合わせ、固定していない組み合わせまたはパーツキット（kit-of-parts）であることが可能である。

【0496】

本発明における「固定した組み合わせ」は、当業者に知られているように使用され、例えば、第1の有効成分、例えば1種または複数の本発明の一般式（I）の化合物およびさらなる有効成分が1つの単位投与量または単一実体中に一緒に存在する組み合わせとして定義される。「固定した組み合わせ」の1つの例は、第1の有効成分およびさらなる有効成分が同時投与用の混和物、例えば、製剤中に存在する医薬組成物である。「固定した組み合わせ」の別の例は、第1の有効成分およびさらなる有効成分が混和していないが一単位中に存在する医薬組み合わせである。

【0497】

本発明における固定していない組み合わせまたは「パーツキット」は、当業者に知られているように使用され、第1の有効成分およびさらなる有効成分が2つ以上の単位中に存在する組み合わせとして定義される。固定していない組み合わせまたはパーツキットの1つの例は、第1の有効成分およびさらなる有効成分が別々に存在する組み合わせである。固定していない組み合わせまたはパーツキットの成分を、別々に、順次、同時に、同時発生的にまたは時差的交互的に（chronologically staggered）投与することが可能である。

【0498】

本発明の化合物は、唯一の医薬剤として、または組み合わせが許容できない有害効果をもたらさない1種または複数の他の医薬有効成分との組み合わせで投与することができる。本発明はまた、このような医薬組み合わせを提供する。例えば、本発明の化合物は、既知の抗がん剤と組み合わせることができる。

【0499】

抗がん剤の例としては以下が挙げられる：

、¹³¹I-chTNT、アバレリックス、アビラテロン、アクラルピシン、アダリムマブ、ad o-トラスツズマブエムタンシン、アファチニブ、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アレクチニブ、アレムツズマブ、アレンドロン酸、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミフォスチン、アミノグルテチミド、ヘキシルアミノレブリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンセスチム、アネトールジチオールチオン、アネツマブ・ラブタンシン、アンジオテンシンII、抗トロンピンIII、アプレピタント、アルシツモマブ、アルグラビン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アテゾリズマブ、アキシチニブ、アザシチジン、バシリキシマブ、ベロテカン、ベンダムスチン、ベシレソマブ、ベリノスタット、ベバシズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、ビスアントレン、ブレオマイシン、ブリナツモマブ、ボルテゾミブ、ブセレリン、ボスチニブ、ブレンツキシマブベドチン、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カルシトニン、ホリナートカルシウム、レボホリナートカルシウム、カペシタビン、カプロマブ、カルバマゼピン、カルボプラチン、カルボコン、カルフィルゾミブ、カルモフル、カルムスチン、カツマキシマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セリチニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シドホビル、シナカルセト、シスプラチン、クラドリビン、クロドロン酸、クロファラビン、コビメチニブ、コバンリシブ、クリサントスパーゼ、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダラツムマブ、ダルベポエチンアルファ、ダブラフェニブ、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デプレオチド、デスロレリン、ジアンヒドロガラクトール、デクスラゾキサン、塩化ジブロスピジウム、ジアンヒドロガラクトール、ジクロフェナク、ジヌツキシマブ、ドセタキセル、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン+エストロン、ドロナビノール、エクリズマブ、エドレコロマブ、酢酸エリブチニウム、エロツズマブ、エルトロンボパグ、エンドスタチン、エノシタビン、エンザルタミド、エピルピシン、エピチオスタノール、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エポエチンゼータ、エプタプラチン、エリブリン、エルロチニブ、エソメプラゾール、エストラジオール、エストラムスチン、エチニルエストラジオール、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、フェンタニル、フィルグラスチム、フルオキシメステロン、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォルリン酸、フォルメスタン、ホスアプレピタント、ホテムスチン、フルベストラント、ガドブトロール、ガドテリドール、ガドテル酸メグルミン、ガドベルセタミド、ガドキセト酸、硝酸ガリウム、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グルカルピダーゼ、グルトキシム (glutoxim)、GM-CSF、ゴセレリン、グラニセトロン、顆粒球コロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリン、ヒドロキシカルバミド、I-125シード、ランソプラゾール、イバンドロン酸、イブリツモマブ・ティウキセタン、イブルチニブ、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、イミキモド、インプロスルファン、インジセトロン、インカドロン酸、インゲノールメブテート、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、イオビトリドール、イオベングアン(123I)、イオメプロール、イビリムマブ、イリノテカン、イトラコナゾール、イクサベピロン、イクサゾミブ、ランレオチド、ランソプラゾール、ラパチニブ、IASOコリン (Iasocholine)、レナリドミド、レンバチニブ、レノグラスチム、レンチナン、レトロゾール、ロイプロレリン、レバミソール、レボノルゲストレル、レボチロキシナトリウム、リスリド、ロバプラチン、ロムスチン、ロニダミン、マソプロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メラルソプロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メスナ、メタドン、

10

20

30

40

50

メトトレキサート、メトキサレン、アミノレプリン酸メチル、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、メチロシン、ミファムルチド、ミルテホシン、ミリプラチン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、モガムリズマブ、モルグラモスチム、モピダモール、モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩、ナビロン、ナビキシモルス、ナファレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトレキソン、ナルトグラスチム、ネシツムマブ、ネダプラチン、ネララビン、ネリドロロン酸、ネツピタント・パロノセトロン、ニボルマブペンテトレオチド (nivolumabpentetreotide)、ニロチニブ、ニルタミド、ニモラゾール、ニモツズマブ、ニムスチン、ニンテダニブ、ニトラクリン、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オクトレオチド、オフアツムマブ、オラパリブ、オララツマブ、オマセタキシン・メペサクシネート、オメブラゾール、オンダンセトロン、オブレルベキン、オルゴテイン、オリロチモド (orilotimod)、オシメルチニブ、オキサリプラチン、オキシコドン、オキシメトロン、オゾガマイシン、p53遺伝子療法、パクリタキセル、パルボシクリブ、パリフェルミン、パラジウム-103シード、パロノセトロン、パミドロロン酸、パニツムマブ、パノビノスタット、パントプラゾール、パゾパニブ、ペグアスパルガーゼ、PEG-エポエチンベータ (メトキシPEG-エポエチンベータ)、ペンブロリズマブ、ペグフィルグラスチム、pegインターフェロンアルファ-2b、ペンブロリズマブ、ペメトレキセド、ペンタゾシン、ペントスタチン、ペプロマイシン、ペルフルブタン、ペルホスファミド、ペルツズマブ、ピシバニール、ピロカルピン、ピラルビシン、ピクサントロン、プレリキサホル、プリカマイシン、ポリグルサム、リン酸ポリエストラジオール、ポリビニルピロリドン+ヒアルロン酸ナトリウム、ポリサッカリド-K、ポマリドミド、ポナチニブ、ポルフィマーナトリウム、プララトレキサート、プレドニムスチン、プレドニゾン、プロカルバジン、プロコダゾール、プロプラノロール、キナゴリド、ラベプラゾール、ラコツモマブ、塩化ラジウム223、ラドチニブ、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラモセトロン、ラムシルマブ、ラニムスチン、ラスブリカーゼ、ラゾキサン、レファメチニブ、レゴラフェニブ、リセドロロン酸、エチドロロン酸レニウム-186、リツキシマブ、ロラピタント、ロミデプシン、ロミプロスチム、ロムルチド、ルカパリブ、サマリウム (153Sm) レキシドロナム、サルグラモスチム、サツモマブ、セクレチン、シルツキシマブ、シプロイセルT、シゾフィラン、ソブゾキサン、グリシジダゾールナトリウム、ソニデギブ、ソラフェニブ、スタノゾロール、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラポルフィン、タリモジーン・ラハーパレブ

ベック、タミバロテン、タモキシフェン、タペンタドール、タソネルミン、テセロイキン、テクネチウム (99mTc) ノフェツモマブメルペンタン、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-オクトレオチド、テガフル、テガフル+ギメラシル+オテラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、テストステロン、テトロホスミン、サリドマイド、チオテパ、チマルファシン、サイロトロピンアルファ、チオグアニン、トシリズマブ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラメチニブ、トラマドール、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン、トレオスルファン、トレチノイン、トリフルリジン+チピラシル、トリロスタン、トリプトレリン、トラメチニブ、トロフォスファミド、トロンボポエチン、トリプトファン、ウベニメクス、バラチニブ、バルルビシン、バンデタニブ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ビスモデギブ、ポリノスタット、ポロゾール、イットリウム90ガラスミクロスフェア、ジノスタチン、ジノスタチンスチマラマー、ゾレドロロン酸、ゾルビシン。

【0500】

哺乳動物において上で識別された状態の治療を決定するための標準的毒性試験および標準的薬理学的アッセイ、ならびにこれらの結果とこれらの状態を治療するために使用される既知の有効成分または医薬品の結果との比較による、過剰増殖性および／または炎症性障害の治療に有用な化合物を評価するために知られている標準的実験室技術に基づいて、本発明の化合物の有効投与量を各所望の適応症を治療するために容易に決定することができる。これらのうちのある状態の治療で投与されるべき有効成分の量は、使用される特定

10

20

30

40

50

の化合物および投与量単位、投与様式、治療期間、治療される患者の年齢および性別、ならびに治療される状態の性質および程度などの考慮事項により広く変化し得る。

【0501】

投与されるべき有効成分の総量は、一般的に約0.001mg/kg～約200mg/kg体重/日、好ましくは約0.01mg/kg～約20mg/kg体重/日に及ぶ。臨床的に有用な投与スケジュールは、1～3回/日投与～4週間に1度投与に及ぶ。さらに、患者が一定期間薬剤を投与されない「休薬日」が、薬理学的効果と耐容性との間の全体的なバランスに有益となることが可能である。単位投与量が約0.5mg～約1500mg（例えば、約0.5mg～約5mg、約5mg～約50mg、約50mg～約500mg、約500mg～約1500mg等）の有効成分を含むことが可能であり、1日1回もしくは複数回または1日1回未満投与することができる。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射を含む注射による投与、ならびに注入技術の使用のための平均1日投与量は、好ましくは0.01～200mg/kg総体重となる。平均1日直腸投与レジメンは、好ましくは0.01～200mg/kg総体重となる。平均1日膈投与レジメンは、好ましくは0.01～200mg/kg総体重となる。平均1日局所投与レジメンは、好ましくは1日1～4回、0.1～200mg投与される。経皮濃度は、好ましくは0.01～200mg/kgの1日量を維持するのに必要とされるものとなる。平均1日吸入投与レジメンは、好ましくは0.01～100mg/kg総体重となる。

10

【0502】

本発明の他の実施形態では、投与されるべき有効成分の総量は、一般的に0.001mg/kg～200mg/kg体重/日、好ましくは0.01mg/kg～20mg/kg体重/日に及ぶ。臨床的に有用な投与スケジュールは、1～3回/日投与～4週間に1度投与に及ぶ。さらに、患者が一定期間薬剤を投与されない「休薬日」が、薬理学的効果と耐容性との間の全体的なバランスに有益となることが可能である。単位投与量が0.5mg～1500mgの有効成分を含むことが可能であり、1日1回もしくは複数回または1日1回未満投与することができる。

20

【0503】

当然、各患者のための具体的な初期および継続投与レジメンは、主治診断医により決定される状態の性質および重症度、使用される具体的な化合物の活性、患者の年齢および全身状態、投与期間、投与経路、薬剤の排泄率、薬剤の組み合わせなどによって変化する。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルもしくは組成物の所望の治療様式および投与回数は、従来の治療試験を用いて当業者によって確認され得る。

30

【0504】

実験節

NMRピーク形態はスペクトルに現れる通りに言及し、考えられる高次効果は考慮しなかった。

【0505】

選択された実施例の¹H-NMRデータを¹H-NMRピークリストの形態で列挙する。各シグナルピークについて、 δ 値(ppm)を与え、引き続いて、シグナル強度を丸括弧中に報告する。異なるピークの δ 値—シグナル強度のペアはカンマで分離する。そのため、ピークリストを、一般的な形態： δ_1 （強度₁）、 δ_2 （強度₂）、…、 δ_i （強度_i）、…、 δ_n （強度_n）で記載する。

40

【0506】

鋭いシグナルの強度は、印刷されたNMRスペクトルのシグナルの高さ(cm)に相關する。他のシグナルと比べると、このデータはシグナル強度の実際の比に相關し得る。ブロードなシグナルの場合、2つ以上のピーク、またはスペクトルに示される最も強いシグナルと比したその相対強度と合わせたシグナルの中心を示す。¹H-NMRピークリストは古典的な¹H-NMR読み取りと同様であるので、通常は、古典的なNMR解釈で列挙される全てのピークを含む。さらに、古典的な¹H-NMRプリントアウトと同様に、ピークリストは溶媒シグナル、標的化合物の立体異性体由来するシグナル（本発明の目的も）、および／または不純物のピークを示し得る。立体異性体のピークおよび／または不純物のピークは、典型的には標的化合物（例えば、90%超の純度を有する）と比べて低い強度で示される。

50

このような立体異性体および／または不純物は特定の製造方法に典型的であり得るので、これらのピークが「副産物指紋」に基づいて製造方法の再現を確認するのに役立ち得る。既知の方法（MestReC、ACDシミュレーションまたは経験的に評価した期待値の使用）によって標的化合物のピークを計算する専門家は、場合によりさらなる強度フィルタを用いて、必要とされる標的化合物のピークを単離することができる。このような操作は古典的な¹H-NMR解釈でのピークピッキングと同様であるだろう。ピークリストの形態のNMRデータの報告の詳細な説明は、「特許出願中のNMRピークリストデータの引用」（研究の開示データベース番号605005、2014、2014年8月1日または<http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>参照）中に見出すことができる。研究の開示データベース番号605005に記載されるピークピッキング手順で、パラメータ「MinimumHeight」は1%～4%の間で調整することができる。測定化合物の化学構造に応じておよび／または濃度に応じて、パラメータ「MinimumHeight」を1%未満に設定することが合理的となり得る。

10

【0507】

化学名は、ACD/LabsのACD/Nameソフトウェアを使用して作成した。いくつかの場合、商業的に入手可能な試薬の一般的に受け入れられている名称をACD/Name作成名の代わりに使用した。

【0508】

以下の表1は、本文中で説明しない限り、この段落および実施例節で使用される略語を列挙する。他の略語は、それ自体当業者にとって慣例の意味を有する。

20

【0509】

30

40

50

【表 1】

表1:略語

略語	意味
aq.	水性
br	ブロードな(¹ H-NMRシグナル)
cat.	触媒的
CDCl ₃	重水素化クロロホルム
CI	化学イオン化
d	二重項
DAD	ダイオードアレイ検出器
DCM	ジクロロメタン
d	二重項
dd	二重・二重項
ddd	二重・二重項・二重項
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
ELSD	蒸発光散乱検出器
eq.	当量
ESI	エレクトロスプレー(ES)イオン化
h	時間
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析
m	多重項
min	分
MS	質量分析
NMR	核磁気共鳴分光法:化学シフト(δ)をppmで示す。別段の記載がない限り、DMSOシグナルを2.50ppmに設定することによって化学シフトを補正した。
p	五重項
q	四重項
rt.またはrtまたはRT	室温
rac	ラセミの
Rt	(HPLCまたはUPLCのいずれかで測定した)保持時間(分)
s	一重項
t	三重項
td	三重・二重項
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー

【0510】

他の略語は、それ自体当業者にとって慣例の意味を有する。

【0511】

本出願に記載される本発明の種々の態様および実施形態を以下の実施例によって示すが、これらは本発明を限定することを何ら意図していない。

【0512】

本明細書に記載される実施例の試験実験は本発明を説明するのに役立つが、本発明は示される例に限定されない。

【0513】

実験節—一般的部分

その合成が実験部に記載されていない全ての試薬は、商業的に入手可能である、または既知の化合物である、または当業者によって既知の方法により既知の化合物から形成され得る。

【0514】

本発明の方法により製造された化合物および中間体は精製を必要とし得る。有機化合物の精製は当業者に周知であり、同化合物を精製するいくつかの方法が存在し得る。いくつかの場合、精製は必要でない場合もある。いくつかの場合、結晶化によって化合物を精製することができる。いくつかの場合、適当な溶媒を用いて不純物を攪拌することができる。いくつかの場合、例えば、予備充填シリカゲルカートリッジ、例えば、Biotage SNAP カートリッジKP-Sil（登録商標）またはKP-NH（登録商標）をBiotage自動精製装置システム（SP4（登録商標）またはIsolera Four（登録商標））および溶離液（ヘキサン／酢酸エチルまたはDCM／メタノールの勾配など）と組み合わせて使用して、クロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーによって化合物を精製することができる。いくつかの場合、例えば、ダイオードアレイ検出器および／またはオンラインエレクトロスプレーイオン化質量分析計を備えるWaters自動精製装置を適当な予備充填逆相カラムおよび溶離液、例えば、トリフルオロ酢酸、ギ酸またはアンモニア水などの添加剤を含み得る水およびアセトニトリルの勾配と組み合わせて使用して、分取HPLCによって化合物を精製することができる。

【0515】

いくつかの場合、上記の精製方法は、塩の形態で十分に塩基性または酸性官能基を有する本発明の化合物、例えば、十分に塩基性の本発明の化合物の場合、例えば、トリフルオロ酢酸塩もしくはギ酸塩、または十分に酸性の本発明の化合物の場合、例えば、アンモニウム塩を提供することができる。この種の塩を、当業者に知られている種々の方法によって、それぞれその遊離塩基もしくは遊離酸型に変換することができるし、後の生物学的アッセイに塩として使用することもできる。単離され、本明細書に記載される本発明の化合物の具体的な形態（例えば、塩、遊離塩基など）は必ずしも具体的な生物学的活性を定量化するために前記化合物を生物学的アッセイに適用することができる唯一の形態ではないことを理解すべきである。

UPLC-MS標準的手順

【0516】

分析UPLC-MSを下記のように行った。質量（ m/z ）は、ネガティブモードを示さない限り（ESI⁻）、ポジティブモードエレクトロスプレーイオン化から報告する。大部分で、方法1を使用する。そうでない場合は指示する。

【0517】

方法A（HPLC-MS）：

機器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm 、50×2.1mm；溶離液A：水+0.1体積%ギ酸（99%）、溶離液B：アセトニトリル、勾配：0～1.6分1～99%B、1.6～2.0分99%B；流量0.8ml/分；温度：60°C；DADスキャン：210～400nm。

【0518】

方法B（HPLC-MS）：

機器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm 、50×2.1mm；溶離液A：水+0.2体積%アンモニア水（32%）、溶離液B：アセトニトリル、勾配：0～1.6分1～99%B、1.6～2.0分99%B；流量0.8ml/分；温度：60°C；DADスキャン：210～400nm。

【0519】

方法C（HPLC-MS）：

機器：Waters Acquity；MS：Waters ZQ；カラム：Acquity BEH C18 1.7 μm 、50×2.1mm；溶離液A：水+0.1体積%ギ酸（99%）、溶離液B：アセトニトリル；勾

配：0～1.6分1～99%B、1.8～2.0分99%B；温度：60℃；流量：0.8ml/分；DA
Dスキャン：210～400nm

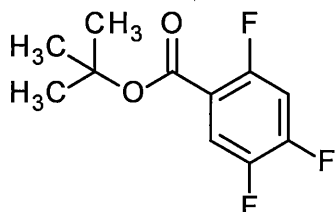
【0520】

実験節－中間体

中間体1

tert-ブチル2,4,5-トリフルオロベンゾエート

【化82】



10

アルゴン下で、2,4,5-トリフルオロ安息香酸（101g、574mmol）の2-メチルプロパン-2-オール（200ml）中溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン（35g、287mmol）を添加した。その後、ジ-tert-ブチルジカーボネート（200ml、860mmol）を少しずつ添加した。得られた混合物を周囲温度で2日間攪拌して、無色透明溶液を得た。反応混合物を炭酸ナトリウム水溶液（1N、1.5l）に注ぎ入れ、得られた混合物をtert-ブチルメチルエーテル（3×300ml）で抽出した。有機相を濃縮し、観察された粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、tert-ブチル2,4,5-トリフルオロベンゾエート（113g、85%）が白色結晶として得られた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.53 (s, 9 H), 7.68 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H).

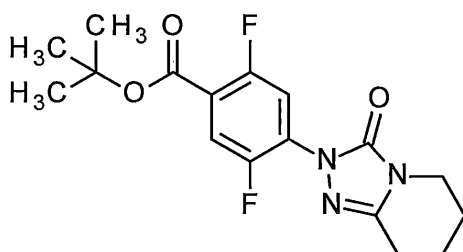
【0521】

中間体2

tert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾエート

30

【化83】



40

アルゴン下で、tert-ブチル2,4,5-トリフルオロベンゾエート（中間体1）（50.0g、215mmol）のアセトニトリル（500ml、9.5mol）中溶液に、5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン [CAS118801-67-5]（33.0g、237mmol）および炭酸カリウム（59.5g、431mmol）を添加した。反応混合物を還流下で3日間攪拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、水（2l）に注ぎ入れ、混合物をtert-ブチルメチルエーテル（3×500ml）で抽出した。有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト

50

グラフィーによって2回精製すると、tert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾエート47. 2g (62%) が得られた。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.22$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 352.0$ $[M+H]^+$

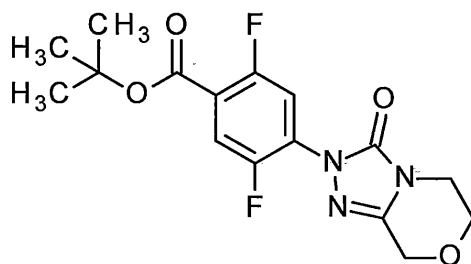
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.54 (s, 9 H), 1.73-1.92 (m, 4 H), 2.70 (m, 2 H), 3.56 (m, 2 H), 7.61 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H).

【0522】

中間体3

tert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)ベンゾエート
【化84】

10



20

tert-ブチル2,4,5-トリフルオロベンゾエート (中間体1) (1.16g、5.00mmol) の無水アセトニトリル (12.5ml) 中室温攪拌溶液に、2,5,6,8-テトラヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-オン [CAS133365-36-3] (741mg、5.25mmol) を添加し、引き続いて1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (1.52ml、10.0mmol) を滴加した。添加完了後、得られた混合物を85°Cで16時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮して、暗褐色油 (3.52g) を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、ワックス状白色固体 (1.35g、純度98%、75%) が得られた。

30

LC-MS (方法A) : $R_t=1.15$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 354.2$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.60 (s, 9 H), 3.80 (dd, 2 H), 4.08 (dd, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.73 (dd, 1 H).

【0523】

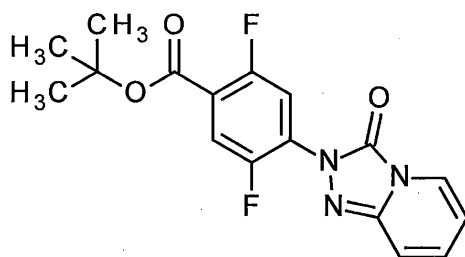
中間体4

tert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾエート

40

50

【化 8 5】



10

tert-ブチル2,4,5-トリフルオロベンゾエート（中間体1）および[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン [CAS 6969-71-7] を使用して、tert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)ベンゾエート（中間体3）について記載されるように、tert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾエートを調製して標記化合物（70%）を得た。

MS (ESIpos): $m/z = 348 [M+H]^+$

20

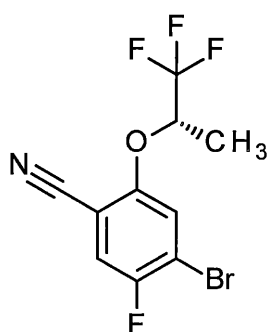
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.60 (s, 9H), 6.55 (ddd, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (td, 1H).

【0 5 2 4】

中間体5

4-ブromo-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾニトリル

【化 8 6】



30

40

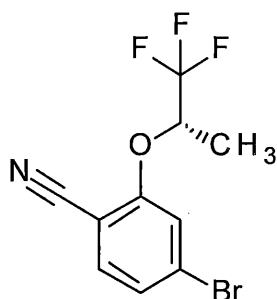
4-ブromo-2,5-ジフルオロベンゾニトリル（5.0g、22.9mmol）および炭酸カリウム（9.5g、68.8mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（45.9ml）中攪拌懸濁液に、(S)-1,1,1-トリフルオロプロパノール [CAS 3539-97-7]（2.88g、25.2mmol）を添加した。得られた混合物を55℃で15時間加熱し、室温に冷却した。水（100ml）を混合物に添加し、ジエチルエーテル（3×50ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（2×100ml）、食塩水（100ml）で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、灰白色固体（6.93g）を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、エーテルが白色結晶性固体（5.90g、純度97%、80%）として得られた。

50

LC-MS (方法A) : $R_t=1.29$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 312.0 [M+H]^+$
 ^1H -NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.511 (4.41), 1.531 (15.64), 1.533 (16.00), 1.548 (15.84), 1.550 (15.83), 4.566 (1.08), 4.581 (2.68), 4.597 (3.18), 4.612 (2.62), 4.626 (1.01), 7.194 (5.27), 7.207 (7.60), 7.220 (7.57).
 【0525】

中間体6

4-ブromo-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾニトリル
 【化87】



4-ブromo-2-フルオロベンゾニトリル (5.00g、25.0mmol) および炭酸カリウム (10.4g、75.0mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (50.0ml) 中攪拌懸濁液に、(S)-1,1,1-トリフルオロプロパノール (3.14g、27.5mmol) を滴加した。得られた混合物を55°Cで2日間加熱し、室温に冷却した。水 (100ml) を混合物に添加し、ジエチルエーテル (3×50ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2×100ml)、食塩水 (100ml) で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体7.03g (純度98%、94%) を得た。生成物をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.27$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 294 [M+H]^+$
 ^1H -NMR (500 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.368 (3.65), 1.415 (15.76), 1.427 (16.00), 1.428 (15.81), 1.984 (0.94), 4.525 (1.13), 4.538 (2.65), 4.550 (3.35), 4.562 (2.58), 4.574 (1.03), 7.019 (7.92), 7.022 (8.28), 7.073 (9.59), 7.089 (5.49), 7.092 (5.57), 7.105 (7.20), 7.108 (6.95).
 【0526】

中間体7

2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾニトリル

10

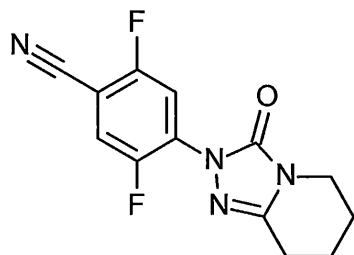
20

30

40

50

【化 8 8】



10

2,4,5-トリフルオロベンゾニトリル (1.08g、6.9mmol) および炭酸カリウム (1.9g、13.8mmol) のアセトニトリル (25ml) 中溶液に、5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン [CAS118801-67-5] (1.05g、7.6mmol) を添加し、混合物を還流下で一晩加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、水 (150 ml) に注ぎ入れ、ジクロロメタン (3×300ml) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、標記化合物が灰白色固体 (1.06g、56%) として得られた。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.91$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 277$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.194 (16.00), 1.896 (1.10), 1.898 (1.22), 1.905 (1.49), 1.914 (3.31), 1.920 (3.80), 1.926 (4.48), 1.936 (4.46), 1.941 (5.07), 1.944 (3.41), 1.953 (2.17), 1.957 (2.32), 1.978 (2.44), 1.982 (2.02), 1.992 (4.35), 1.997 (4.41), 2.008 (4.81), 2.013 (3.80), 2.019 (2.76), 2.022 (3.01), 2.028 (1.50), 2.035 (1.36), 2.050 (0.42), 2.776 (7.63), 2.793 (13.88), 2.808 (8.54), 3.218 (5.28), 3.691 (9.78), 3.707 (15.57), 3.722 (6.87), 7.448 (5.53), 7.462 (5.56), 7.472 (5.65), 7.486 (5.47), 7.644 (5.43), 7.658 (5.52), 7.667 (5.42), 7.682 (5.28).

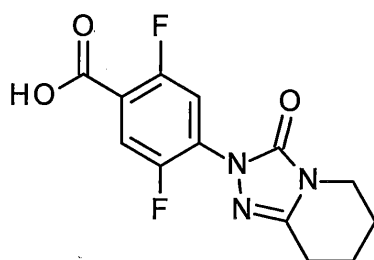
【0527】

30

中間体8

2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)安息香酸

【化 8 9】



40

2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾニトリル (中間体7) (4.3g、15.67mmol) のエタノール (30ml) 中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1N、300ml) を添加し、得られた懸濁液を1時間85°Cに加熱した。得られた透明赤色溶液を室温に冷却し、1N塩酸水溶液でpH1に調整

50

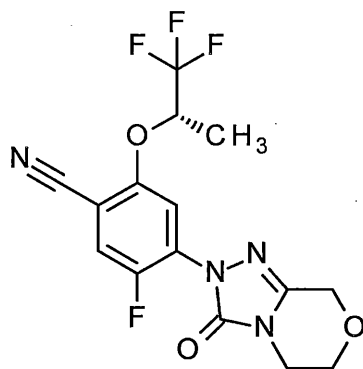
し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮してベージュ-褐色固体 (3.93g、85%) を得て、これを次のステップに使用した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.73$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M+H]^+$

【0528】

中間体9

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾニトリル
【化90】



4-ブromo-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾニトリル (中間体5) (2.43g、7.79mmol)、2,5,6,8-テトラヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-オン (1.0g、7.09mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (195mg、0.21mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (369mg、0.64mmol) および炭酸セシウム (3.46g、10.6mmol) の混合物をアルゴン雰囲気下に置いた。次いで、この混合物に、アルゴンをまき散らし、1,4-ジオキサン (14.2ml) を添加した後、得られた混合物を105 °Cで2日間加熱し、次いで、室温に冷却した。混合物を酢酸エチルで希釈し、Celiteプラグを通して濾過し、減圧下で濃縮して泡状濃橙色固体 (3.54g) を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、標記化合物が黄色固体 (2.53g、純度98%、94%) として得られた。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.04$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 373$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.526 (6.26), 1.542 (8.45), 1.544 (7.59), 3.713 (2.80), 3.726 (3.96), 3.729 (2.71), 3.740 (3.60), 3.999 (3.80), 4.009 (2.74), 4.012 (3.99), 4.025 (3.13), 4.607 (0.44), 4.623 (1.07), 4.638 (1.33), 4.653 (1.08), 4.673 (16.00), 7.338 (3.00), 7.353 (3.00), 7.381 (3.98), 7.405 (4.00).

【0529】

中間体10

5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾニトリル

10

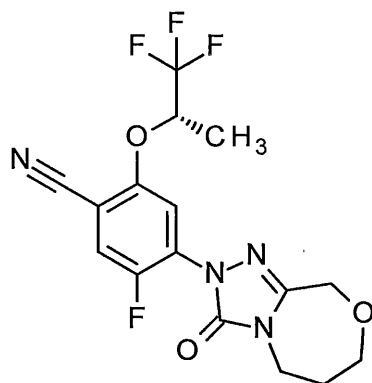
20

30

40

50

【化 9 1】



4-ブromo-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾニトリル (中間体5) (8.24g、26.4mmol)、2,6,7,9-テトラヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-3-オン (中間体37) (3.72g、24.0mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (659mg、720 μ mol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (1.25g、2.16mmol) および炭酸セシウム (11.7g、36.0mmol) の混合物をアルゴン雰囲気下に置いた。次いで、この混合物に、アルゴンをまき散らし、1,4-ジオキサン (48ml) を添加した後、得られた混合物を105 $^{\circ}$ Cで2日間加熱し、次いで、室温に冷却した。混合物を酢酸エチルで希釈し、Celiteプラグを通して濾過し、減圧下で濃縮して暗色泡 (3.54g) を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、標記化合物が灰白色固体 (8.56g、90%) として得られた。

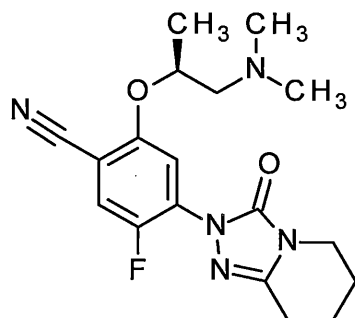
LC-MS (方法A) : R_t = 1.07分 ; MS (ESIpos): m/z = 387.2 $[M+H]^+$
 ^1H -NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.584 (3.78), 1.587 (1.48), 1.603 (6.18), 1.618 (6.41), 1.620 (6.42), 2.011 (0.70), 2.017 (0.65), 2.024 (1.24), 2.038 (1.84), 2.050 (1.28), 2.063 (0.74), 3.989 (2.42), 3.996 (1.08), 4.001 (1.79), 4.004 (1.76), 4.017 (2.33), 4.057 (2.76), 4.069 (2.30), 4.081 (2.72), 4.595 (16.00), 4.684 (0.45), 4.699 (1.08), 4.714 (1.33), 4.729 (1.04), 4.744 (0.41), 7.390 (3.04), 7.404 (3.01), 7.454 (4.08), 7.477 (4.04).

【0530】

中間体11

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾニトリル

【化 9 2】



10

(S)-(+)-1-ジメチルアミノ-2-プロパノール (2.26g、25mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (30ml) 中溶液に、水素化ナトリウム (1.0g、純度60%、25.1mmol) を添加し、懸濁液を室温で1時間攪拌した。次いで、2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾニトリル (中間体7) (3.46g、12.5mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (30ml) 中溶液を滴加し、反応混合物を3時間攪拌し、次いで、水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、標記化合物が褐色泡状油 (2.1g、47%) として得られた。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.52$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 360.2 [M+H]^+$

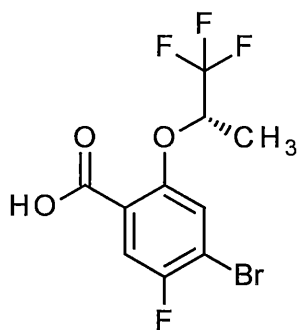
【0531】

中間体12

4-ブromo-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸

【化 9 3】

30



40

4-ブromo-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾニトリル (中間体5) (27.4g、87.9mmol) のエタノール (90ml) 中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (2N、140ml) を添加し、得られた混合物を20時間90°Cに加熱した。得られた溶液を室温に冷却し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。水相を2N塩酸水溶液 (pH2) で酸性化すると、白色固体が沈殿した。懸濁液をさらに15分間攪拌し、固体を濾別し、水で洗浄し、真空中で乾燥させると、灰白色固体 (25.97g、89%) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

50

LC-MS (方法A) : $R_t=1.16$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 331$ $[M+H]^+$
 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.396 (15.96), 1.411 (16.00), 1.469 (0.69), 1.484 (0.45), 2.518 (3.48), 2.523 (2.36), 5.288 (1.19), 5.304 (2.89), 5.320 (3.73), 5.336 (2.70), 5.352 (1.05), 7.612 (11.35), 7.634 (11.12), 7.743 (7.88), 7.757 (7.91).

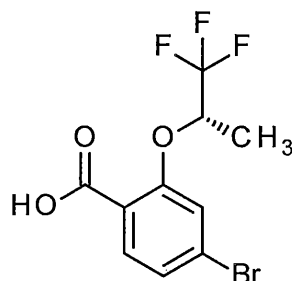
【0532】

中間体13

4-ブロモ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}安息香酸

【化94】

10



20

4-ブロモ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾニトリル (中間体6) (5.00g、17.0mmol) のエタノール (18ml) 中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (2N、28ml) を添加し、得られた混合物を21時間90 °Cに加熱した。得られた溶液を室温に冷却し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。水相を2N塩酸水溶液 (pH2) で酸性化すると、白色固体が沈殿した。懸濁液をさらに15分間攪拌し、固体を濾別し、水で洗浄し、真空中で乾燥させると、白色固体4.76g (89%) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.15$ 分 ; MS (ESIneg): $m/z = 311$ $[M-H]^-$
 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.403 (15.87), 1.419 (16.00), 2.518 (2.74), 2.523 (1.80), 5.352 (1.13), 5.368 (2.86), 5.383 (3.71), 5.400 (2.72), 5.416 (1.03), 7.299 (6.49), 7.304 (6.51), 7.320 (6.97), 7.324 (7.05), 7.584 (13.85), 7.596 (8.97), 7.600 (8.84), 7.605 (12.52).

【0533】

中間体14

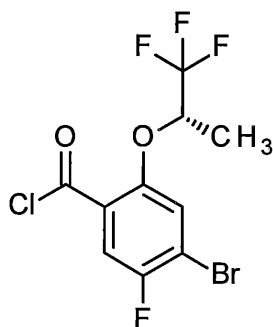
4-ブロモ-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイルクロリド

30

40

50

【化 9 5】



10

4-ブromo-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}安息香酸 (中間体12) (15.0g、45.3mmol) のジクロロメタン (230ml) 中溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド (350 μ l) を添加し、引き続いてエタンジオイルジクロリド (4.7ml、54mmol) を滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。標記化合物が褐色油 (15.84g、定量的) として得られ、これを精製することなく次のステップに使用した。分析のために、少量の生成物をメタノールで処理して対応するメチルエステルを得て、これをLC-MSによって検出した。

20

LC-MS (方法A) [メチルエステル] : $R_t = 1.36$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 345$ [$M+H$] $^+$

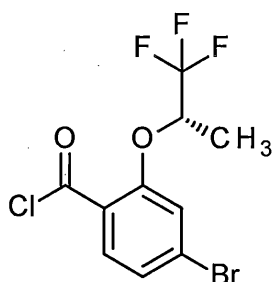
【0 5 3 4】

中間体15

4-ブromo-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイルクロリド

【化 9 6】

30



40

4-ブromo-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}安息香酸 (中間体13) (2.6g、8.3mmol) のジクロロメタン (42ml) 中溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド (870 μ l) を添加し、引き続いてエタンジオイルジクロリド (870 μ l、10mmol) を滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。標記化合物が褐色油 (15.84g、定量的) として得られ、これを精製することなく次のステップに使用した。分析のために、少量の生成物をメタノールで処理して対応するメチルエステルを得て、これをLC-MSによって検出した。

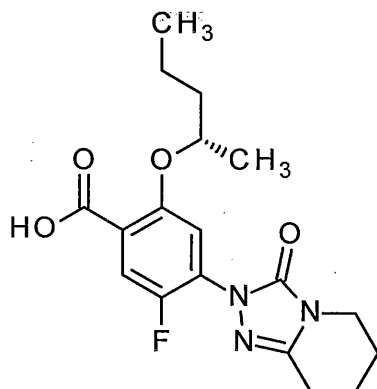
LC-MS (方法A) [メチルエステル] : $R_t = 1.33$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 327$ [$M+H$] $^+$

【0 5 3 5】

50

中間体16

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸
【化97】



(S)-(+)-2-ペンタノール (1.16g、13.2mmol) の無水テトラヒドロフラン (13.2ml) 中 -10°C 攪拌溶液に、カリウム1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン-2-イドのテトラヒドロフラン中1.0M溶液 (7.20ml、7.20mmol) を添加した。次いで、得られた混合物を -10°C で1時間攪拌し、その後、得られたアルコキシド溶液を、tert-ブチル 2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾエート (中間体2) (2.11g、6.00mmol) の無水テトラヒドロフラン (6.00ml) 中攪拌溶液に滴加した。得られた橙色溶液を -10°C で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して橙色固体を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製してエステルの混合物を無色油として得た。残渣を4:1の比の1,4-ジオキサン/水 (30.0ml) に懸濁し、その後水酸化リチウム (2.16g、90.0mmol) を一度に添加した。得られた混合物を 70°C で16時間加熱し、室温に冷却した。水 (20ml) を混合物に添加し、引き続いてジエチルエーテル (20ml) で洗浄した。水層を濃塩酸でpH2.0に酸性化し、次いで、ジエチルエーテル (3×20ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水 (20ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮してクリーム色固体を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸 (1.06g、48%) が得られた。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.05$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 364$ [$M+H$] $^{+}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 0.958 (6.44), 0.976 (15.81), 0.983 (0.74), 0.995 (7.41), 1.002 (0.81), 1.400 (0.49), 1.418 (0.89), 1.426 (0.78), 1.435 (16.00), 1.444 (1.77), 1.450 (15.70), 1.459 (1.02), 1.462 (1.04), 1.471 (0.41), 1.478 (1.05), 1.484 (0.68), 1.490 (0.68), 1.497 (0.84), 1.504 (0.84), 1.509 (0.68), 1.516 (0.45), 1.523 (0.87), 1.542 (0.50), 1.675 (0.56), 1.689 (0.98), 1.700 (0.47), 1.704 (0.57), 1.710 (0.90), 1.714 (0.89), 1.724 (1.46), 1.728 (0.53), 1.734 (0.83), 1.739 (0.76), 1.749 (1.27), 1.763 (0.57), 1.811 (0.71), 1.825 (0.85), 1.827 (0.85), 1.837 (0.71), 1.841 (0.83), 1.846 (0.58), 1.851 (0.76), 1.853 (0.79), 1.860 (0.58), 1.862 (0.60), 1.867 (0.68), 1.872 (0.50), 1.876 (0.48), 1.888 (0.49), 1.902 (0.78), 1.910 (0.62), 1.919 (1.38), 1.926 (1.59), 1.931 (1.81), 1.942 (1.81), 1.946 (2.01), 1.959 (0.85), 1.962 (0.92), 1.984 (0.96), 1.990 (0.88), 1.999 (1.79), 2.003 (1.85), 2.014 (1.99),

中間体17

10



30

中間体18

40

CC1(CCN1C2=CC=C(C(=C2)C(=O)O)C(F)=C3C(=C(C=C3)OC(F)(F)F)O

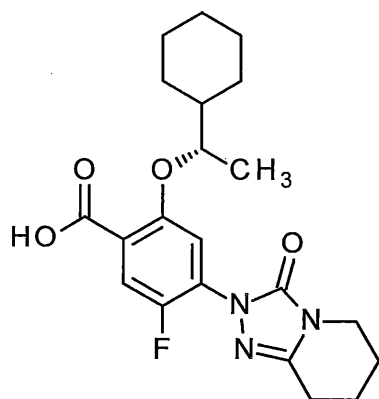
LC-MS (方法A) : $R_t=0.92$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 390 [M+H]^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.400 (15.93), 1.416 (16.00), 1.512 (1.30), 1.769 (0.97), 1.784 (2.84), 1.796 (4.11), 1.810 (4.29), 1.823 (2.12), 1.864 (2.02), 1.878 (4.18), 1.889 (4.40), 1.903 (2.82), 1.917 (1.14), 2.083 (9.11), 2.326 (0.48), 2.683 (4.64), 2.699 (9.32), 2.715 (5.05), 3.549 (5.37), 3.564 (9.81), 3.579 (4.60), 5.184 (1.05), 5.200 (2.59), 5.216 (3.40), 5.232 (2.48), 5.248 (1.00), 7.481 (6.42), 7.497 (6.44), 7.645 (7.67), 7.671 (7.48), 13.231 (1.18).

中間体19

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)安息香酸

50

【化100】



10

標記化合物を得るために(1S)-1-シクロヘキシルエタノール (14.96g、116.7mmol)、tert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾエート (中間体2) (20g、56.9mmol) および塩基としてのカリウム1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン-2-イドの代わりにカリウム2-メチルプロパン-2-オレートを使用して、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸 (中間体16) について記載されるように、2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)安息香酸を調製した。標記化合物が白色固体13.03g (57%) として得られた。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 404$ $[M+H]^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.83), 0.008 (0.90), 1.025 (0.44), 1.056 (1.55), 1.086 (2.87), 1.106 (2.47), 1.118 (3.29), 1.148 (3.68), 1.166 (15.87), 1.182 (16.00), 1.535 (1.26), 1.616 (1.40), 1.645 (1.48), 1.692 (4.71), 1.721 (4.07), 1.766 (0.90), 1.781 (2.33), 1.793 (3.31), 1.808 (3.63), 1.824 (2.93), 1.857 (2.93), 1.875 (3.52), 1.886 (3.49), 1.899 (2.18), 1.914 (0.86), 2.675 (3.71), 2.691 (7.09), 2.707 (3.89), 3.542 (4.20), 3.557 (7.48), 3.572 (3.50), 4.203 (0.54), 4.218 (1.95), 4.233 (2.74), 4.247 (1.91), 4.262 (0.51), 5.758 (0.53), 7.227 (4.58), 7.243 (4.56), 7.542 (5.25), 7.568 (5.18), 12.923 (4.84).

30

【0539】

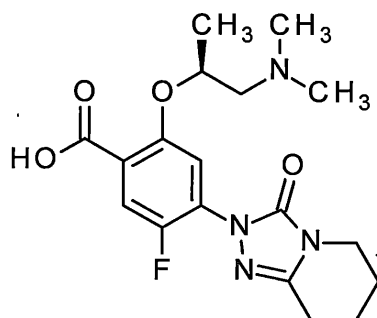
中間体20

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)安息香酸

40

50

【化101】



10

2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾニトリル (中間体 11) (2.1g、5.84mmol) のエタノール (12ml) 中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (120ml、1.0M、120mmol) を添加し、混合物を7時間85 °Cに加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで抽出した。次いで、水溶液を1M塩酸水溶液でpH 5に調整し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage (登録商標) SNAP ULTRA C18、水、アセトニトリル0~40%)によって精製すると、生成物がベージュ色固体 (1.9g、86%) として得られた。

20

LC-MS (方法B) : $R_t = 0.51$ 分; MS (ESI^{neg}): $m/z = 377$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.497 (4.39), 1.513 (4.38), 1.909 (0.76), 1.921 (1.07), 1.936 (1.12), 1.993 (1.11), 2.003 (1.14), 2.595 (16.00), 2.766 (0.86), 2.772 (0.98), 2.781 (1.40), 2.797 (3.05), 2.812 (1.46), 3.115 (0.65), 3.143 (0.81), 3.174 (0.57), 3.689 (1.55), 3.704 (2.60), 3.718 (1.30), 4.599 (0.48), 7.289 (1.65), 7.304 (1.61), 7.724 (1.76), 7.751 (1.72).

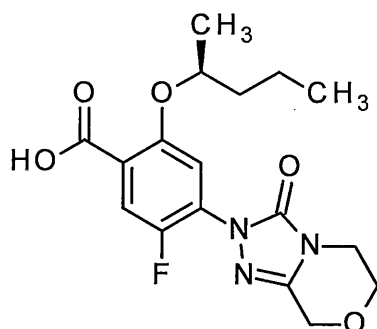
30

【0540】

中間体21

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸

【化102】



40

(S)-ペンタン-2-オール (440 μ l、4.0mmol) およびtert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(

50

3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)ベンゾエート (中間体3) (650mg、1.84mmol) を使用して、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸 (中間体16) について記載されるように、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸を調製して、標記化合物200mg (30%) を得た。

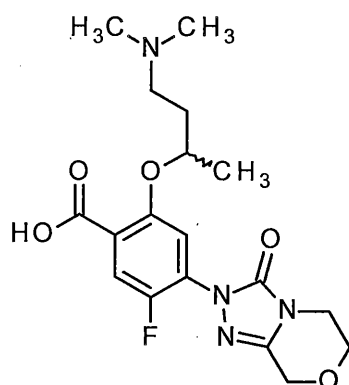
LC-MS (方法A) : $R_t = 0.97$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 366.2$ $[M+H]^+$

【0541】

中間体22

rac-2-{[(2S)-4-(ジメチルアミノ)ブタン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)安息香酸

【化103】



rac-4-(ジメチルアミノ)ブタン-2-オール (136mg、1.16mmol) およびtert-ブチル 2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)ベンゾエート (中間体3) (200mg、0.566mmol) を使用して、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸 (中間体16) について記載されるように、rac-2-{[(2S)-4-(ジメチルアミノ)ブタン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)安息香酸を調製して、標記化合物64mg (52%) を得た。

LC-MS (方法B) : $R_t = 0.49$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 395$ $[M+H]^+$

【0542】

中間体23

rac-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル]オキシ}安息香酸

10

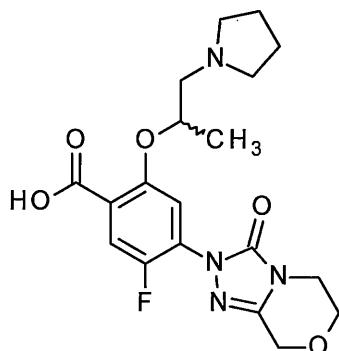
20

30

40

50

【化 1 0 4】



10

rac-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール (187mg、1.45mmol) およびtert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)ベンゾエート (中間体3) (250mg、0.707mmol) を使用して、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸 (中間体16) について記載されるように、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル]オキシ]安息香酸を調製して、標記化合物117mg (41%) を得た。

20

LC-MS (方法B) : $R_t = 0.52$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 407$ $[M+H]^+$

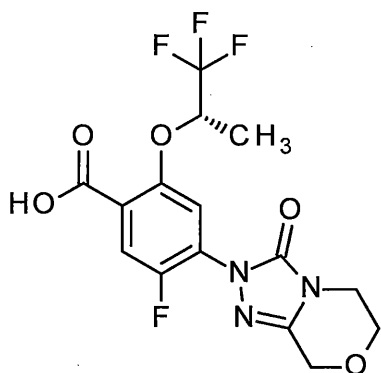
【0 5 4 3】

中間体24

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[1-(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸

【化 1 0 5】

30



40

【0 5 4 4】

方法1:

(S)-1,1,1-トリフルオロプロパノール [CAS3539-97-7] (461mg、4.0mmol) およびtert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)ベンゾエート (中間体3) (650mg、1.8mmol) を使

50

用して、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸（中間体16）について記載されるように、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸を調製して、標記化合物356mg（49%）を得た。

【0545】

方法2：

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾニトリル（中間体9）（1.12g、3.0mmol）の水（3.00ml）中攪拌懸濁液に、濃硫酸（8.40ml、158mmol）および酢酸（8.40ml、147mmol）を添加した。得られた混合物を120℃で2日間加熱し、次いで、室温に冷却した。混合物を氷水上に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（3×50ml）で抽出し、その後、合わせた有機抽出物を2.0M水酸化ナトリウム水溶液（4×25ml）で洗浄した。得られた水層を濃塩酸水溶液でpH2.5に酸性化し、ジエチルエーテル（3×50ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、酸が灰白色固体（1.07g、純度98%、89%）として得られた。

LC-MS（方法A）： $R_t=0.84$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 392 [M+H]^+$

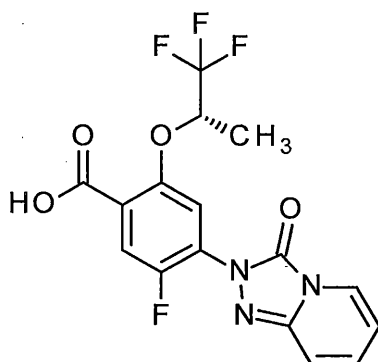
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.400 (8.86), 1.416 (8.88), 1.513 (1.37), 2.083 (3.03), 2.326 (0.67), 2.331 (0.48), 2.518 (3.05), 2.522 (2.02), 2.668 (0.70), 2.673 (0.49), 3.653 (3.00), 3.666 (4.91), 3.680 (3.47), 4.016 (3.69), 4.030 (5.03), 4.043 (3.10), 4.736 (16.00), 5.177 (0.60), 5.193 (1.49), 5.209 (1.93), 5.225 (1.38), 5.241 (0.55), 7.484 (2.92), 7.499 (2.85), 7.640 (3.36), 7.666 (3.30).

【0546】

中間体25

5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸

【化106】

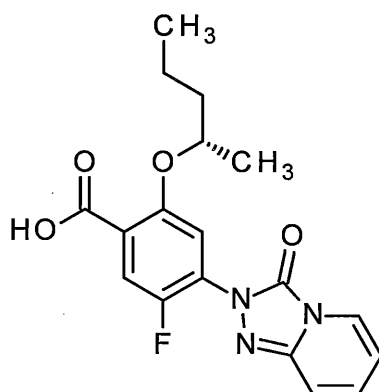


(S)-1,1,1-トリフルオロプロパノール [CAS 3539-97-7] およびtert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾエート（中間体4）を使用して、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸（中間体16）について記載されるように、5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸を調製した。

【0547】

中間体26

5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸
【化107】



10

(S)-ペンタン-2-オールおよびtert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾエート (中間体4) を使用して、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸 (中間体16) について記載されるように、5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸を調製した。

20

MS (ESI^{neg}): m/z = 358 [M-H]⁻

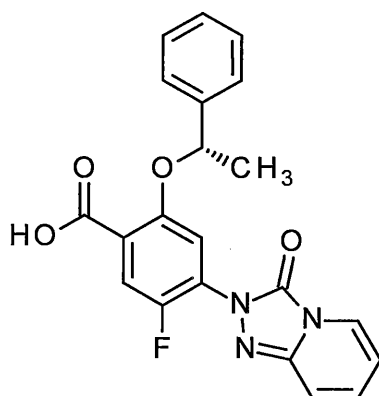
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 0.98 (t, 3H), 1.39-1.57 (m, 2H), 1.46 (d, 3H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 4.67-4.76 (m, 1H), 6.57 (ddd, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.82 (td, 1H), 8.09 (d, 1H), 11.04 (br, 1H).

【0548】

30

中間体27

5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]安息香酸
【化108】



40

(1S)-1-フェニルエタノールおよびtert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリ

50

アゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾエート (中間体4) を使用して、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸 (中間体16) について記載されるように、5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]安息香酸を調製した。

MS (ESI^{neg}):m/z = 392 [M-H]⁻

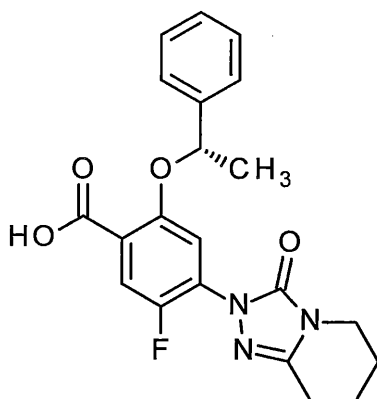
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.83 (d, 3H), 5.63 (q, 1H), 6.55 (ddd, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 5H), 7.44 (d, 1H), 7.79 (td, 1H), 8.05 (d, 1H), 11.04 (br, 1H).

【0549】

中間体28

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]安息香酸

【化109】



(1S)-1-フェニルエタノールおよびtert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾエート (中間体2) を使用して、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸 (中間体16) について記載されるように、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]安息香酸を調製した。

MS (ESI^{pos}):m/z = 398 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.80 (d, 3H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.65-3.71 (m, 2H), 5.61 (q, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.45 (d, 1H), 7.98 (d, 1H).

【0550】

中間体29

5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸

10

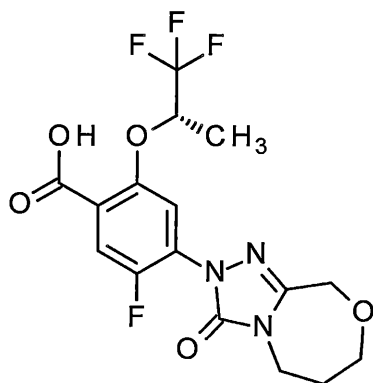
20

30

40

50

【化 1 1 0】



10

5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンゾニトリル (中間体10) (2.61g、6.76mmol) の水 (6.76ml) 中攪拌懸濁液に、濃硫酸 (18.9ml) および酢酸 (18.9ml) を添加した。得られた混合物を120 °Cで2日間加熱し、次いで、室温に冷却した。混合物を氷水上に注ぎ入れ、ジエチルエーテル (3×100ml) で抽出し、その後、合わせた有機抽出物を2.0M水酸化ナトリウム水溶液 (4×50ml) で洗浄した。得られた水層を濃塩酸でpH2.5に酸性化し、ジエチルエーテル (3×100ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、酸がベージュ色固体 (2.1g、純度85%、65%) として得られた。物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.89$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 406$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 0.817 (0.46), 0.837 (0.88), 0.842 (0.90), 0.849 (0.81), 0.858 (0.73), 0.887 (0.43), 1.262 (1.08), 1.293 (0.99), 1.379 (0.51), 1.624 (9.21), 1.640 (9.17), 2.019 (3.78), 2.032 (1.73), 2.045 (2.48), 2.057 (1.91), 2.065 (1.03), 2.070 (1.21), 3.709 (0.48), 3.723 (0.65), 3.737 (0.45), 4.001 (2.93), 4.016 (2.36), 4.028 (3.00), 4.041 (0.80), 4.062 (3.28), 4.075 (3.04), 4.087 (3.03), 4.609 (16.00), 4.694 (2.34), 4.821 (0.61), 4.837 (1.44), 4.852 (1.82), 4.868 (1.38), 4.883 (0.56), 7.445 (3.54), 7.459 (3.54), 7.473 (0.55), 7.488 (0.51), 7.971 (0.86), 7.977 (4.10), 7.998 (0.88), 8.003 (4.03).

30

【0 5 5 1】

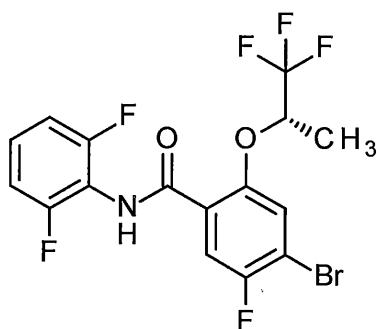
中間体30

4-ブromo-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド

40

50

【化 1 1 1】



10

アルゴン下で、4-ブromo-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイルクロリド (中間体14) (17.0g、48.6mmol) のジクロロメタン (200ml) 中溶液を、室温で、2,6-ジフルオロアニリン (5.8ml、54mmol) およびトリエチルアミン (7.5ml、54mmol) のジクロロメタン (350ml) 中溶液に添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をメタノール150mlに溶解し、水 (300ml) で研和した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させると、標記化合物 (20.6g、96%) が灰白色固体として得られた。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.40$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 440$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.147 (1.01), 1.165 (1.91), 1.184 (1.01), 1.339 (0.56), 1.356 (0.62), 1.394 (0.97), 1.411 (1.35), 1.430 (16.00), 1.446 (15.69), 1.486 (0.42), 2.331 (0.97), 2.518 (4.44), 2.522 (3.02), 2.673 (0.97), 5.366 (1.11), 5.383 (2.64), 5.399 (3.30), 5.415 (2.46), 5.430 (1.04), 7.183 (4.93), 7.203 (10.41), 7.224 (6.52), 7.367 (1.18), 7.382 (2.50), 7.403 (3.68), 7.419 (1.98), 7.424 (1.91), 7.440 (0.83), 7.555 (7.05), 7.576 (6.98), 7.808 (6.25), 7.822 (6.18), 9.886 (0.42), 9.918 (10.17).

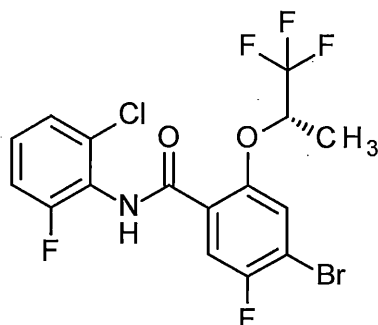
【0 5 5 2】

中間体31

30

4-ブromo-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 1 1 2】

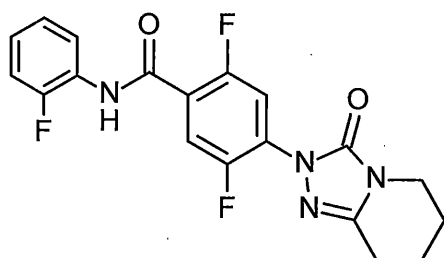


40

4-ブromo-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイルクロリド (中間体14) (10.6g、30.3mmol) および2-クロロ-6-フルオロアニリン (4.86g、33.4mmol) を使用して、4-ブromo-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオ

50

【化 1 1 4】



10

2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)安息香酸 (中間体8) (195mg、660 μ mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) 中溶液に、1- [ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H- [1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-1-イウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (502mg、1.32 mmol) を添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、2-フルオロアニリン (80.7mg、727 μ mol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (350 μ l、2.0 mmol) を引き続いて添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応溶液を逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage (登録商標) SNAP ULTRA C18、水、アセトニトリル10~90%) に直接かけると、生成物がベージュ色固体 (110mg、43%) として得られた。

20

LC-MS (方法A) : R_t = 1.08分 ; MS (ESIpos): m/z = 389.8 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.844 (0.47), 1.108 (8.91), 1.145 (0.50), 1.198 (0.42), 1.232 (0.92), 1.775 (1.68), 1.790 (4.64), 1.802 (6.53), 1.817 (6.65), 1.829 (3.29), 1.870 (3.21), 1.884 (6.59), 1.895 (7.01), 1.909 (4.27), 1.923 (1.68), 2.074 (7.34), 2.323 (1.28), 2.327 (1.68), 2.331 (1.23), 2.523 (4.80), 2.669 (1.90), 2.674 (1.59), 2.689 (7.65), 2.705 (15.02), 2.721 (8.15), 3.559 (9.08), 3.575 (16.00), 3.589 (7.23), 4.190 (0.84), 7.216 (1.90), 7.229 (5.00), 7.234 (5.72), 7.247 (6.51), 7.253 (7.20), 7.263 (4.94), 7.270 (4.22), 7.275 (5.36), 7.281 (2.23), 7.291 (5.31), 7.310 (2.29), 7.317 (4.75), 7.338 (2.32), 7.342 (1.95), 7.600 (3.24), 7.614 (3.60), 7.626 (3.55), 7.640 (3.24), 7.742 (3.55), 7.757 (3.80), 7.768 (3.80), 7.783 (3.49), 7.823 (2.18), 7.840 (3.85), 7.856 (2.12), 10.315 (8.04).

30

【0 5 5 5】

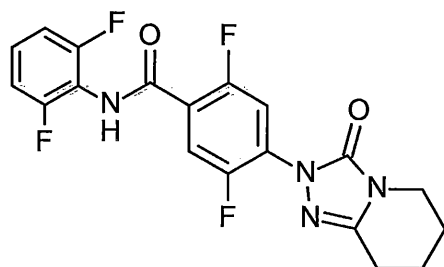
中間体34

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

40

50

【化 1 1 5】



10

2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)安息香酸 (中間体8) (195mg、660 μ mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) 中溶液に、1- [ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H- [1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-1-イウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (502mg、1.32 mmol) を添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、2,6-ジフルオロアニリン (93.8mg、727 μ mol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (350 μ l、2.0mmol) を引き続いて添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応溶液を逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage (登録商標) SNAP ULTRA C18、水、アセトニトリル10~90%) に直接かけると、生成物がベージュ色固体 (292mg、純度40%、収率44%) として得られた。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.99$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 407.8$ [M+H]⁺

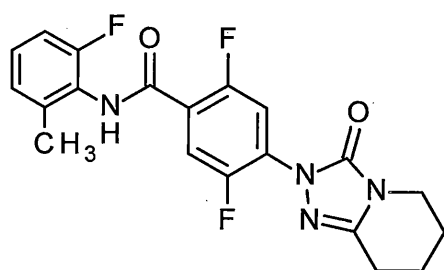
【0 5 5 6】

中間体35

2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化 1 1 6】

30



40

2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)安息香酸 (中間体8) (1.4g、4.74mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (110ml) 中溶液に、1- [ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H- [1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-1-イウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (10.1g、26.6mmol) を添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、2-フルオロ-6-メチルアニリン (1.83g、14.6mmol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (7.0ml、40mmol) を引き続いて添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応溶液を逆相カラムクロマトグラフィー (Biotage (登録商標) SNAP ULTRA C18、0.1% アンモニア水、アセトニトリル1~100%) に直接かけると、生成物がベージュ色固体 (1.

50

1g、57%)として得られた。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.03$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 403.3$ [M-H]⁻

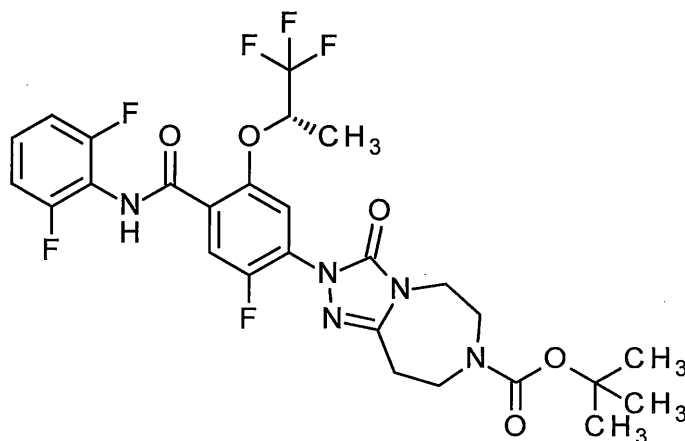
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.273 (0.85), 1.290 (0.98), 1.316 (0.46), 1.579 (0.83), 1.907 (0.43), 1.914 (0.55), 1.923 (1.11), 1.930 (1.33), 1.934 (1.51), 1.946 (1.48), 1.950 (1.61), 1.962 (0.70), 1.966 (0.76), 1.986 (0.85), 1.990 (0.77), 2.000 (1.48), 2.005 (1.53), 2.016 (1.58), 2.021 (1.29), 2.030 (0.97), 2.044 (0.43), 2.203 (2.58), 2.336 (16.00), 2.796 (2.27), 2.813 (4.24), 2.829 (2.49), 3.710 (3.20), 3.725 (4.84), 3.740 (2.05), 7.001 (0.69), 7.023 (1.39), 7.046 (0.86), 7.072 (1.29), 7.091 (1.72), 7.190 (0.87), 7.204 (0.96), 7.210 (1.30), 7.224 (1.29), 7.230 (0.65), 7.243 (0.59), 7.625 (1.26), 7.639 (1.27), 7.655 (1.27), 7.670 (1.24), 7.974 (0.80), 8.012 (0.86), 8.020 (1.51), 8.036 (1.31), 8.047 (1.29), 8.064 (1.25).

【0557】

中間体36

tert-ブチル2-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}-フェニル)-3-オキソ-2,3,5,6,8,9-ヘキサヒドロ-7H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-d][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート

【化117】



4-ブromo-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (中間体30) (100mg、226 μ mol)、tert-ブチル3-オキソ-2,3,5,6,8,9-ヘキサヒドロ-7H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-d][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート [CAS1424939-96-7] (86.3 mg、339 μ mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (20.7mg、22.6 μ mol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (39.3mg、67.8 μ mol) および炭酸セシウム (147mg、452 μ mol) をアルゴン下でマイクロ波バイアルに入れた。脱気ジオキサン (2.0 ml) を添加し、バイアルに蓋をして、混合物を40時間110 °Cに加熱した。得られた懸濁液をceliteで濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で減量した。残渣を分取HPLCによって精製すると、標記化合物がベージュ色結晶生固体 (67.2mg、純度90%、43%) として得られた。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.32$ 分 ; MS (ESI^{pos}): $m/z = 616.2$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.430 (1.97), 1.449 (16.00), 2.518 (1.77), 2.522 (1.16), 2.907 (0.55), 3.634 (0.66), 3.833 (0.70), 7.190 (0.52), 7.204 (0.70), 7.211 (1.04), 7.231 (0.64), 7.386 (0.40), 7.408 (0.40), 7.554 (0.62), 7.570 (1.11), 7.596 (0.67), 9.996 (1.53).

【0558】

中間体37～41を文献に記載される方法によって調製した（類似のトリアゾロン誘導体の合成は、例えばChemische Berichte (1957), 90, 909-21; Journal of Medicinal Chemistry (1992), 35(1), 189-94 ; ドイツ特許第19901846号明細書に記載されている）。

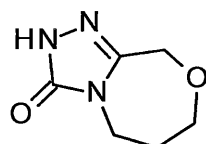
【0559】

中間体37

2,6,7,9-テトラヒドロ-3H,5H- [1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-3-オン

【化118】

10



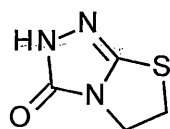
【0560】

中間体38

5,6-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[2,3-c][1,2,4]トリアゾール-3(2H)-オン

【化119】

20



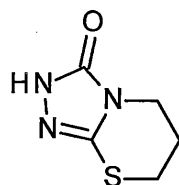
30

【0561】

中間体39

6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]チアジン-3(2H)-オン

【化120】



40

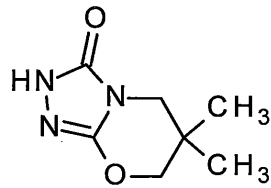
【0562】

中間体40

6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H- [1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]オキサジン-3(2H)-オン

50

【化 1 2 1】

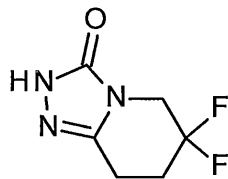


10

【 0 5 6 3】

中間体 41

6,6-ジフルオロ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン
【化 1 2 2】



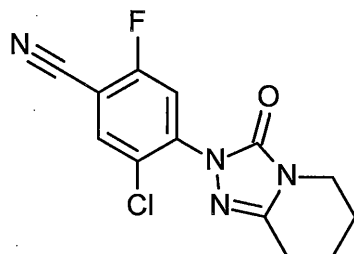
20

【 0 5 6 4】

中間体 42

5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾニトリル
【化 1 2 3】

30



40

5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゾニトリル [CAS146780-26-9] (540mg、3.11mmol)、5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン [CAS118801-67-5] (476mg、3.42mmol) および炭酸カリウム (860mg、6.22mmol) のアセトニトリル (5.1ml) 中混合物を95℃浴温の油浴中で3.5時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水に注ぎ入れ、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。有機画分を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を黄色油として得て (1g、38%UV)、これを精製することなく次のステップに使用した。

【 0 5 6 5】

50

分析目的のために、同じ条件下で、アセトニトリル0.4ml中5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゾニトリル50.0mg(288 μ mol)、5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン(44.1mg、317 μ mol)および炭酸カリウム(79.6mg、576 μ mol)を使用して反応を繰り返した。粗物質を分取HPLC(XBridge Prep C18 5 μ OBD; 溶媒:水(+0.1%アンモニア)、アセトニトリル; 勾配10分で5%~95%アセトニトリル; 流量:30ml/分)によって精製すると、5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾニトリル(16mg、収率19%、100%-UV)が得られた。

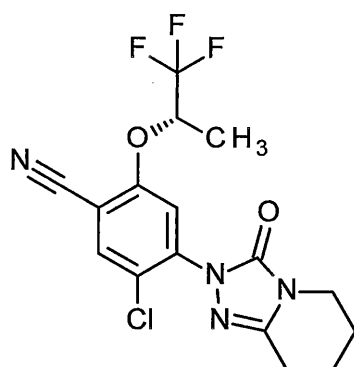
LC-MS(方法A): $R_t=0.93$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 293$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.006 (0.53), 0.000 (13.44), 0.007 (0.47), 1.242 (0.55), 1.780 (1.49), 1.786 (1.73), 1.793 (4.36), 1.799 (4.35), 1.803 (5.95), 1.812 (4.83), 1.815 (6.38), 1.824 (2.21), 1.827 (2.42), 1.873 (2.41), 1.878 (2.20), 1.885 (5.83), 1.889 (5.08), 1.897 (6.55), 1.902 (4.54), 1.908 (4.03), 1.920 (1.58), 2.077 (1.08), 2.519 (1.18), 2.523 (0.96), 2.527 (0.73), 2.687 (8.10), 2.700 (15.19), 2.713 (7.92), 3.216 (0.91), 3.557 (8.68), 3.569 (16.00), 3.581 (7.93), 7.765 (10.96), 7.784 (11.13), 8.374 (10.26), 8.387 (10.04).

【0566】

中間体43

5-クロロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンゾニトリル
【化124】



(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(468mg、4.10mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)中溶液に、水素化ナトリウム(164mg、鉱油中60%、4.10mmol)を0℃で少しずつ添加した。30分間攪拌した後、5-クロロ-2-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾニトリル(中間体42、前のステップからの粗生成物、1.00g、38%UV)の溶液および混合物を0℃で1.5時間攪拌した。次いで、混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液(5ml)に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物(1.16g、50%UV)を精製せずに使用した。

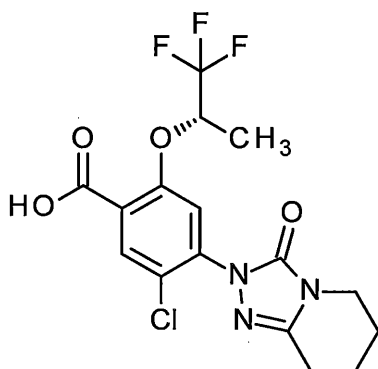
LC-MS(方法A): $R_t=1.12$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 387$ [M+H]⁺

【0567】

中間体44

5-クロロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)安息香酸

【化 1 2 5】



10

5-クロロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾニトリル (中間体43、前のステップからの粗生成物、1.16g、50%UV) のエタノール (90ml) 中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (62ml、1.0M、62mmol) を添加し、混合物を 80 °C で2日間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機相を捨て、次いで、1N塩酸水溶液を用いて水相を酸性pHに調整し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物 (0.73g、80%UV) を得て、これをさらに精製することなく使用した。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.93$ 分 ; MS (ESI^{neg}) : $m/z = 404$ [M-H]⁻

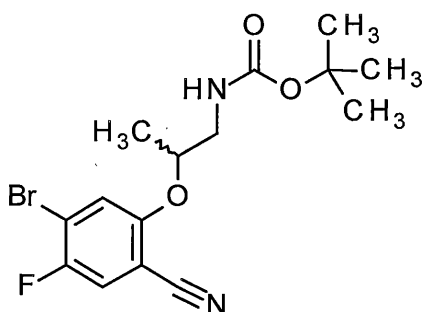
【0568】

中間体45

rac-tert-ブチル N-[2-(5-ブロモ-2-シアノ-4-フルオロフェノキシ)プロピル]カルバメート

【化 1 2 6】

30



40

水素化ナトリウム (4.04g、100mmol、純度60%) のTHF (25mL) 中懸濁液に、tert-ブチル N-(2-ヒドロキシプロピル)カルバメート (8.84g、50.5mmol) を 0 °C で添加した。得られた混合物を 0 °C で0.5時間攪拌し、次いで、4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンゾニトリル (10g、45.9mmol) のTHF (25 mL) 中溶液を添加した。混合物を 0 °C で0.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~

50

10/1) によって精製すると、所望の生成物 (13g、34.8mmol、収率76%) が白色固体として得られた。

MS ($M+H^+$):397.1

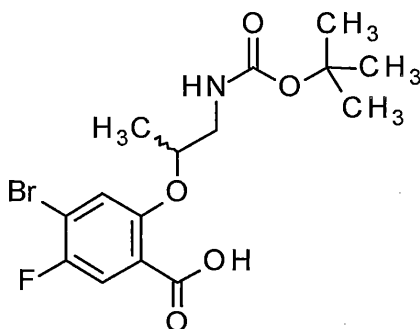
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]:7.33-7.30 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7.27-7.24 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 1.62-1.45 (q, 9H), 1.36-1.26 (m, 3H).

【0569】

中間体46

rac-4-ブromo-2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-メチル-エトキシ]-5-フルオロ-安息香酸

【化127】



tert-ブチルN-[2-(5-ブromo-2-シアノ-4-フルオロ-フェノキシ)プロピル]カルバメート (13g、34.8mmol) のエタノール (60mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (水中5M、69.7mL) を25 °Cで添加し、得られた混合物を90 °Cで12時間攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発させ、残渣を水 (60mL) で希釈し、塩酸水溶液 (1N) でpH=4~5に酸性化し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、所望の生成物 (11g、粗) が黄色油として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

MS ($M+H^+$):336.2

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]:7.84-7.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 1.44-1.39 (t, $J = 10$ Hz, 9H), 1.32-1.25 (m, 3H).

【0570】

中間体47

rac-tert-ブチル(2-{5-ブromo-2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-4-フルオロフェノキシ}プロピル)カルバメート

10

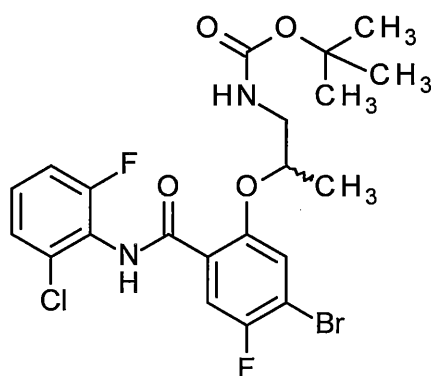
20

30

40

50

【化 1 2 8】



10

粗中間体46 (10g、25.5mmol) および2-クロロ-6-フルオロアニリン (3.71g、25.5mmol) をピリジン (50mL) に懸濁し、窒素下0℃で塩化ホスホリル (15.6g、102mmol、9.5mL) を一度に添加した。得られた混合物を25℃で10分間攪拌した。反応混合物を水 (300mL) の添加によりクエンチし、酢酸エチル (300mL×2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (150mL×2) で洗浄し、固体硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル = 50／1～5／1) によって、所望の生成物 (8.22g、15.2mmol、収率59%、純度96%) が得られた。

20

MS (M+H⁺):421.1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:9.46 (s, 1H), 8.06-8.03 (d, J = 12Hz, 1H), 7.31-7.28 (q, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.25-7.13 (t, J = 24Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.78-4.73 (q, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 1.58-1.42 (q, 3H), 1.38 (s, 9H).

【0 5 7 1】

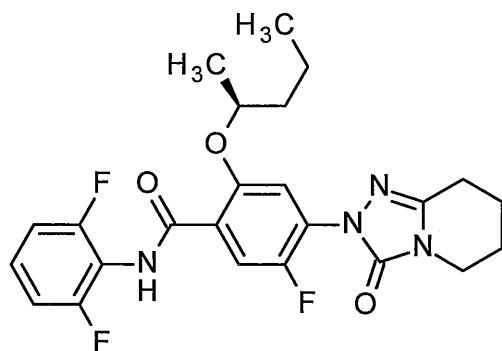
実験節－実施例

30

実施例1

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 1 2 9】



40

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(

50

3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸 (中間体16) (100mg、275 μ mol) および触媒N,N-ジメチルホルムアミドの無水ジクロロメタン (1.5ml) 中0 °C攪拌溶液に、塩化オキサリル (28 μ l、330 μ mol) を添加した。得られた混合物を室温に加温し、90分間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣の無水ジクロロメタン (1.0ml) 中の溶液を、2,6-ジフルオロアニリン (39mg、303 μ mol) およびトリエチルアミン (42 μ l、300 μ mol) の無水DCM (2.0ml) 中0 °C攪拌溶液に滴加した。添加が完了した後、混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。1.0M塩酸水溶液を混合物に添加し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製すると、所望の生成物 (111mg、85%) が得られた。

MS (ESIpos):m/z = 475 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 0.95 (t, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.61-1.78 (m, 1H), 1.78-2.06 (m, 5H), 2.81 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.59-4.71 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.16-7.27 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.68 (s, 1H).

【0572】

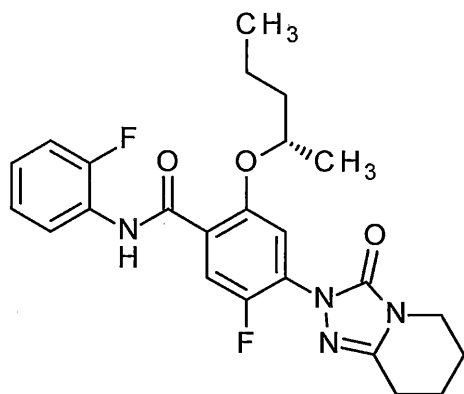
実施例2~23を、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸 (中間体16) および指示されるそれぞれのアミンから、実施例1について記載されるように調製した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、または明示的に述べられている場合は分取HPLCによって精製した。

【0573】

実施例2

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化130】



中間体16および2-フルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : R_t=1.46分; MS (ESIpos):m/z = 457 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]:0.875 (6.76), 0.894 (16.00), 0.912 (7.62), 1.346 (11.35), 1.361 (11.28), 1.389 (1.11), 1.397 (1.00), 1.408 (1.06), 1.427 (0.96), 1.446 (0.91), 1.452 (0.92), 1.470 (0.90), 1.670 (1.13), 1.695 (0.88), 1.790 (2.28), 1.798 (2.94), 1.803 (3.29), 1.814 (3.07), 1.818 (3.31), 1.829 (1.73), 1.833 (1.63), 1.866 (1.21), 1.871 (1.23), 1.881 (2.35), 1.885 (2.56), 1.897 (2.70), 1.902 (2.20), 1.911 (1.61), 2.518 (1.69), 2.523 (1.18), 2.692 (3.05), 2.708 (6.06), 2.725 (3.28), 3.559 (3.63), 3.575 (6.53), 3.590 (2.8

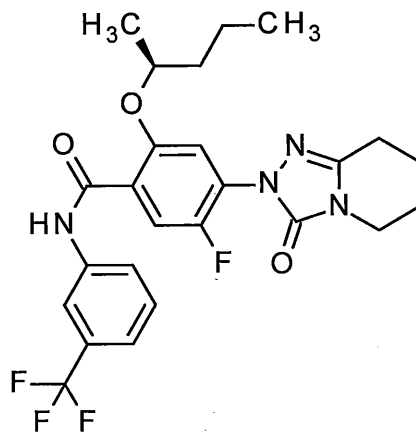
8), 4.725 (0.82), 4.740 (1.56), 4.755 (1.53), 7.173 (1.45), 7.178 (1.33), 7.186 (1.38), 7.192 (1.85), 7.197 (1.30), 7.205 (1.32), 7.210 (1.26), 7.221 (1.64), 7.225 (1.93), 7.241 (2.22), 7.245 (2.44), 7.260 (0.98), 7.264 (0.94), 7.333 (1.53), 7.337 (1.50), 7.353 (1.33), 7.357 (1.44), 7.362 (1.62), 7.366 (1.53), 7.382 (1.18), 7.386 (1.16), 7.486 (3.45), 7.501 (3.41), 7.883 (4.33), 7.911 (4.28), 8.358 (1.21), 8.362 (1.26), 8.378 (2.31), 8.382 (2.25), 8.398 (1.19), 8.402 (1.12), 10.342 (3.06), 10.348 (2.99).

【0574】

実施例3

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

【化131】



中間体16および3-(トリフルオロメチル)アニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 507 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.00 (t, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.49-1.57 (m, 2H), 1.64-2.05 (m, 6H), 2.81 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.60-4.73 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.4 (s, 1H).

【0575】

実施例4

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

10

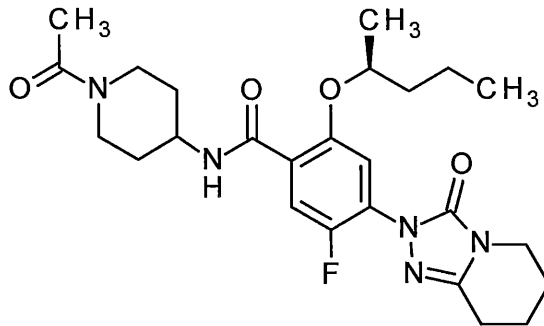
20

30

40

50

【化 1 3 2】



中間体16および1-(4-アミノピペリジン-1-イル)エタノンから。

【0 5 7 6】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0. 1%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : R_t =0. 99分 ; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

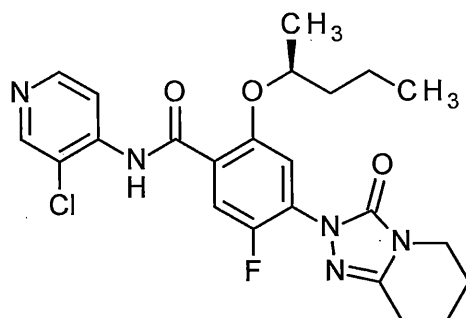
^1H -NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 0.935 (1.11), 0.946 (1.23), 0.953 (2.59), 0.964 (2.55), 0.972 (1.38), 0.982 (1.24), 1.361 (2.55), 1.375 (4.76), 1.390 (3.06), 1.404 (0.96), 1.423 (0.84), 1.432 (0.82), 1.448 (0.64), 1.461 (0.52), 1.626 (0.45), 1.646 (0.60), 1.652 (0.68), 1.660 (0.70), 1.676 (0.56), 1.684 (0.44), 1.908 (0.72), 1.916 (0.86), 1.920 (0.96), 1.932 (0.99), 1.936 (1.05), 1.948 (0.47), 1.952 (0.50), 1.972 (0.55), 1.988 (0.95), 1.993 (1.00), 2.003 (1.08), 2.009 (0.94), 2.016 (0.88), 2.031 (0.54), 2.133 (16.00), 2.783 (1.51), 2.800 (2.90), 2.815 (1.68), 2.874 (0.54), 3.253 (0.64), 3.259 (0.42), 3.694 (1.93), 3.709 (3.09), 3.724 (1.36), 3.791 (0.45), 4.516 (0.43), 4.541 (0.72), 4.556 (1.22), 4.572 (0.94), 4.587 (0.47), 7.292 (1.89), 7.307 (1.87), 8.044 (1.37), 8.073 (1.35), 8.163 (0.53), 8.177 (0.52).

【0 5 7 7】

実施例5

N-(3-クロロピリジン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 1 3 3】



10

20

30

40

50

中間体16および3-クロロピリジン-4-アミンから。

【0578】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.28$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 474 [M+H]^+$

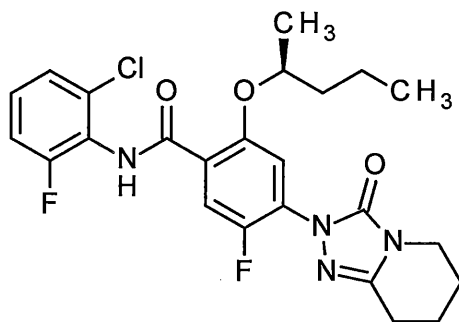
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 0.929 (6.69), 0.947 (16.00), 0.965 (7.53), 1.259 (0.42), 1.282 (2.30), 1.391 (0.52), 1.409 (0.86), 1.416 (0.65), 1.424 (0.75), 1.427 (0.77), 1.435 (1.09), 1.442 (0.78), 1.452 (1.27), 1.462 (15.62), 1.471 (1.85), 1.477 (15.87), 1.489 (1.00), 1.496 (0.90), 1.501 (0.72), 1.509 (0.50), 1.515 (0.87), 1.529 (0.41), 1.534 (0.49), 1.665 (0.61), 1.679 (1.13), 1.689 (0.57), 1.694 (0.66), 1.699 (0.88), 1.704 (0.95), 1.714 (1.39), 1.719 (0.58), 1.724 (0.79), 1.728 (0.73), 1.739 (1.16), 1.753 (0.57), 1.914 (1.01), 1.926 (1.90), 1.931 (2.19), 1.939 (2.40), 1.944 (1.98), 1.948 (2.56), 1.952 (2.80), 1.956 (2.11), 1.961 (1.37), 1.965 (1.56), 1.969 (1.62), 1.979 (0.80), 1.990 (1.48), 2.004 (2.30), 2.009 (1.99), 2.019 (2.08), 2.024 (1.70), 2.034 (1.28), 2.047 (0.58), 2.803 (3.02), 2.819 (5.65), 2.836 (3.35), 3.713 (3.80), 3.729 (6.23), 3.744 (2.68), 4.655 (0.91), 4.671 (1.72), 4.687 (1.72), 4.703 (0.89), 7.467 (3.74), 7.481 (3.72), 8.101 (5.26), 8.130 (5.22), 8.463 (1.02), 8.476 (1.14), 8.589 (1.77), 8.626 (1.79), 8.640 (1.55), 10.429 (2.68).

【0579】

実施例6

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化134】



中間体16および2-クロロ-6-フルオロアニリンから。

【0580】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.35$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 491 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 0.937 (6.73), 0.955 (16.00), 0.974 (7.56), 1.414 (0.59), 1.432 (1.21), 1.444 (15.10), 1.459 (15.32), 1.473 (0.81), 1.476 (0.89), 1.486 (0.68), 1.491 (0.81), 1.500 (0.77), 1.505 (0.72), 1.511 (0.80), 1.518 (0.84), 1.525 (0.90), 1.530 (0.75), 1.538 (0.54), 1.544 (0.93), 1.558 (0.50), 1.563 (0.58), 1.577 (0.46), 1.629 (1.09), 1.670 (0.75), 1.685 (1.13), 1.696 (0.58), 1.700 (0.71), 1.705 (0.93), 1.710 (0.91), 1.719 (1.4

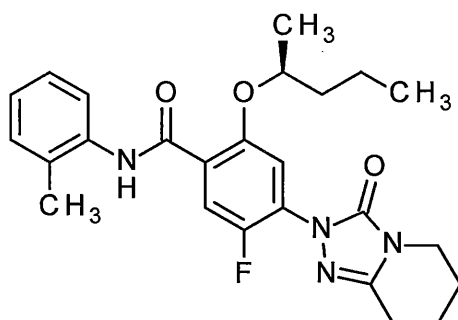
5), 1.724 (0.61), 1.730 (0.84), 1.734 (0.80), 1.744 (1.16), 1.759 (0.54), 1.846 (0.69), 1.860 (0.87), 1.872 (0.75), 1.876 (0.88), 1.881 (0.68), 1.888 (0.87), 1.897 (0.77), 1.902 (1.02), 1.907 (1.03), 1.911 (1.08), 1.920 (2.00), 1.933 (2.11), 1.945 (2.04), 1.948 (2.17), 1.960 (0.98), 1.964 (1.01), 1.985 (1.07), 2.000 (1.96), 2.004 (2.05), 2.015 (2.16), 2.020 (1.77), 2.029 (1.29), 2.043 (0.53), 2.801 (3.05), 2.818 (5.83), 2.834 (3.34), 3.711 (3.77), 3.727 (6.13), 3.741 (2.72), 4.663 (1.01), 4.679 (1.98), 4.694 (1.95), 4.709 (0.96), 7.107 (1.11), 7.110 (1.15), 7.128 (1.92), 7.131 (2.59), 7.151 (1.69), 7.155 (1.72), 7.195 (1.24), 7.209 (1.23), 7.215 (2.50), 7.229 (2.53), 7.236 (1.58), 7.249 (1.61), 7.280 (2.67), 7.294 (1.25), 7.297 (1.90), 7.300 (1.30), 7.418 (3.77), 7.433 (3.71), 8.152 (5.03), 8.181 (4.88), 9.727 (3.12).

【0581】

実施例7

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化135】



中間体16およびo-トルイジンから。

【0582】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.36$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 453 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.929 (5.14), 0.947 (12.73), 0.965 (5.84), 1.419 (0.88), 1.426 (11.38), 1.442 (11.90), 1.452 (0.70), 1.459 (0.98), 1.473 (0.65), 1.478 (0.95), 1.484 (0.58), 1.492 (0.65), 1.497 (0.73), 1.503 (0.55), 1.516 (0.67), 1.582 (1.77), 1.640 (0.44), 1.655 (0.80), 1.670 (0.49), 1.674 (0.66), 1.679 (0.66), 1.689 (1.08), 1.695 (0.41), 1.699 (0.59), 1.704 (0.55), 1.714 (0.85), 1.728 (0.42), 1.819 (0.51), 1.833 (0.61), 1.836 (0.59), 1.845 (0.52), 1.849 (0.63), 1.853 (0.48), 1.858 (0.58), 1.861 (0.59), 1.867 (0.51), 1.874 (0.51), 1.879 (0.40), 1.895 (0.41), 1.908 (0.51), 1.913 (0.50), 1.922 (1.05), 1.929 (1.24), 1.934 (1.40), 1.945 (1.46), 1.949 (1.57), 1.961 (0.69), 1.965 (0.72), 1.986 (0.74), 1.992 (0.66), 2.001 (1.37), 2.006 (1.44), 2.016 (1.52), 2.021 (1.25), 2.031 (0.93), 2.044 (0.41), 2.355 (16.00), 2.801 (2.27), 2.817 (4.37), 2.833 (2.54), 3.712 (2.98), 3.727 (4.80), 3.743 (2.08), 4.637 (0.73), 4.652 (1.45), 4.668 (1.46), 4.683 (0.71), 7.098 (0.76), 7.102 (0.78), 7.117 (1.86), 7.120 (1.91), 7.135 (1.30), 7.138 (1.28), 7.232 (1.83), 7.252 (2.22), 7.290 (0.74), 7.404 (2.81), 7.419 (2.84), 8.010 (1.88), 8.028 (1.

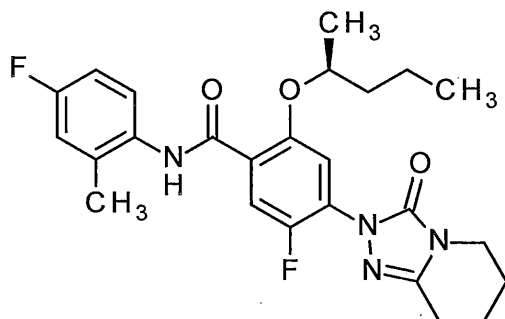
72), 8.030 (1.70), 8.167 (3.90), 8.196 (3.88), 9.656 (1.79).

【0583】

実施例8

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化136】



中間体16および4-フルオロ-2-メチルアニリンから。

【0584】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.36$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 471$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.931 (4.92), 0.950 (12.09), 0.968 (5.64), 1.419 (0.81), 1.427 (11.60), 1.442 (11.68), 1.452 (0.73), 1.459 (0.90), 1.463 (0.75), 1.472 (0.67), 1.477 (0.95), 1.483 (0.60), 1.490 (0.62), 1.496 (0.78), 1.501 (0.52), 1.515 (0.65), 1.577 (5.23), 1.643 (0.40), 1.658 (0.73), 1.673 (0.45), 1.677 (0.64), 1.682 (0.62), 1.692 (1.04), 1.702 (0.57), 1.707 (0.53), 1.717 (0.83), 1.806 (0.49), 1.820 (0.62), 1.822 (0.61), 1.832 (0.50), 1.836 (0.61), 1.841 (0.47), 1.848 (0.59), 1.856 (0.50), 1.862 (0.51), 1.914 (0.44), 1.922 (1.01), 1.929 (1.20), 1.934 (1.36), 1.946 (1.39), 1.950 (1.52), 1.962 (0.66), 1.965 (0.71), 1.986 (0.71), 1.991 (0.64), 2.002 (1.34), 2.006 (1.40), 2.017 (1.50), 2.022 (1.23), 2.031 (0.91), 2.332 (16.00), 2.801 (2.22), 2.817 (4.18), 2.833 (2.46), 3.712 (2.81), 3.727 (4.58), 3.742 (2.00), 4.639 (0.72), 4.655 (1.44), 4.670 (1.44), 4.686 (0.70), 6.939 (2.37), 6.944 (1.08), 6.946 (1.12), 6.962 (1.97), 6.969 (1.21), 6.975 (1.03), 7.405 (2.76), 7.419 (2.77), 7.856 (1.10), 7.870 (1.32), 7.881 (1.32), 7.894 (1.10), 8.150 (3.76), 8.179 (3.68), 9.591 (1.88).

【0585】

実施例9

5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

10

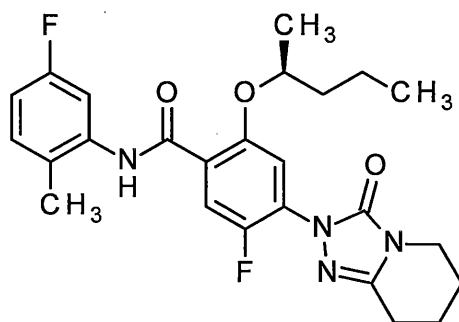
20

30

40

50

【化 1 3 7】



10

中間体16および5-フルオロ-2-メチルアニリンから。

【0586】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.40$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 469$ [M-H]⁻

20

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.929 (6.51), 0.948 (16.00), 0.966 (7.35), 1.397 (0.48), 1.415 (0.87), 1.430 (14.73), 1.445 (14.06), 1.454 (1.16), 1.458 (1.00), 1.467 (0.87), 1.473 (1.17), 1.478 (0.79), 1.486 (0.79), 1.492 (0.99), 1.497 (0.66), 1.505 (0.45), 1.511 (0.83), 1.530 (0.47), 1.586 (8.72), 1.639 (0.55), 1.655 (0.99), 1.664 (0.46), 1.670 (0.59), 1.674 (0.83), 1.679 (0.78), 1.689 (1.31), 1.694 (0.50), 1.698 (0.70), 1.703 (0.66), 1.714 (1.07), 1.728 (0.49), 1.820 (0.60), 1.834 (0.76), 1.836 (0.73), 1.846 (0.64), 1.850 (0.74), 1.854 (0.59), 1.862 (0.71), 1.870 (0.61), 1.875 (0.63), 1.879 (0.50), 1.884 (0.50), 1.896 (0.51), 1.910 (0.64), 1.914 (0.62), 1.922 (1.30), 1.929 (1.54), 1.934 (1.72), 1.946 (1.77), 1.950 (1.91), 1.962 (0.83), 1.965 (0.88), 1.986 (0.91), 1.993 (0.83), 2.002 (1.69), 2.006 (1.78), 2.017 (1.90), 2.022 (1.54), 2.031 (1.13), 2.045 (0.48), 2.316 (15.27), 2.801 (2.86), 2.817 (5.28), 2.833 (3.11), 3.712 (3.54), 3.727 (5.83), 3.742 (2.50), 4.640 (0.90), 4.656 (1.79), 4.671 (1.80), 4.687 (0.87), 6.779 (1.00), 6.786 (1.08), 6.799 (1.92), 6.806 (2.07), 6.820 (1.12), 6.826 (1.17), 7.134 (1.45), 7.152 (1.58), 7.155 (1.47), 7.171 (1.27), 7.422 (3.43), 7.437 (3.47), 7.996 (1.87), 8.003 (1.86), 8.024 (1.89), 8.031 (1.84), 8.149 (4.55), 8.178 (4.52), 9.690 (2.14).

30

【0587】

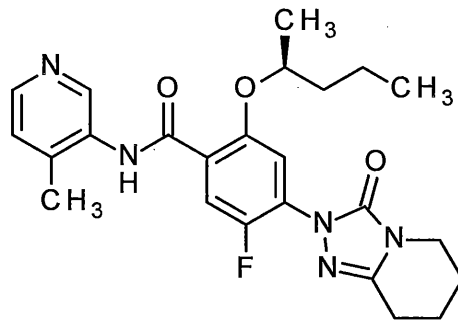
実施例10

5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

40

50

【化 1 3 8】



10

中間体16および4-メチルピリジン-3-アミンから。

【0 5 8 8】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : R_t = 0.92分 ; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.940 (4.74), 0.958 (11.64), 0.977 (5.45), 1.261 (0.41), 1.430 (0.69), 1.444 (10.59), 1.459 (10.71), 1.470 (1.00), 1.484 (0.68), 1.489 (0.97), 1.494 (0.62), 1.503 (0.67), 1.508 (0.80), 1.513 (0.58), 1.522 (0.42), 1.527 (0.72), 1.546 (0.48), 1.560 (0.43), 1.605 (1.27), 1.660 (0.55), 1.675 (0.79), 1.684 (0.42), 1.689 (0.50), 1.694 (0.69), 1.699 (0.64), 1.709 (1.05), 1.714 (0.43), 1.719 (0.58), 1.723 (0.55), 1.734 (0.85), 1.813 (0.48), 1.827 (0.63), 1.839 (0.50), 1.843 (0.61), 1.847 (0.45), 1.854 (0.59), 1.862 (0.50), 1.868 (0.49), 1.917 (0.49), 1.925 (1.05), 1.933 (1.22), 1.937 (1.39), 1.948 (1.39), 1.952 (1.50), 1.964 (0.69), 1.969 (0.73), 1.990 (0.75), 1.996 (0.69), 2.005 (1.36), 2.009 (1.42), 2.020 (1.50), 2.025 (1.23), 2.034 (0.91), 2.048 (0.40), 2.352 (16.00), 2.805 (2.18), 2.820 (4.09), 2.837 (2.36), 3.714 (2.77), 3.729 (4.41), 3.744 (1.94), 4.659 (0.69), 4.674 (1.38), 4.690 (1.36), 4.705 (0.68), 7.185 (2.04), 7.197 (2.07), 7.437 (2.63), 7.451 (2.61), 8.158 (3.51), 8.187 (3.38), 8.350 (2.62), 8.362 (2.53), 9.056 (4.07), 9.699 (1.94).

30

【0 5 8 9】

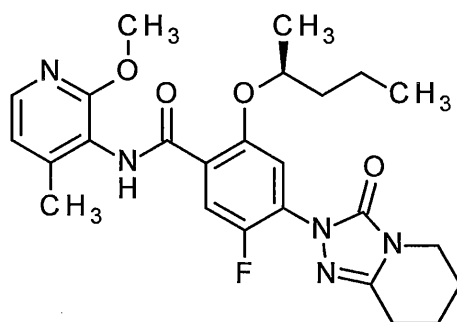
実施例11

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

40

50

【化 1 3 9】



10

中間体16および2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

【0 5 9 0】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.26分 ; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.946 (2.63), 0.964 (6.58), 0.983 (2.99), 1.438 (5.62), 1.453 (5.79), 1.477 (0.40), 1.495 (0.44), 1.601 (1.14), 1.720 (0.54), 1.745 (0.43), 1.916 (0.46), 1.920 (0.54), 1.930 (0.75), 1.944 (0.72), 1.948 (0.78), 1.999 (0.67), 2.004 (0.72), 2.015 (0.75), 2.020 (0.62), 2.029 (0.46), 2.284 (9.26), 2.800 (1.13), 2.816 (2.12), 2.832 (1.25), 3.711 (1.45), 3.726 (2.32), 3.741 (1.02), 3.970 (16.00), 4.664 (0.73), 4.679 (0.72), 6.829 (1.38), 6.842 (1.43), 7.391 (1.43), 7.405 (1.44), 7.938 (1.92), 7.951 (1.85), 8.116 (1.95), 8.146 (1.95), 9.681 (1.15).

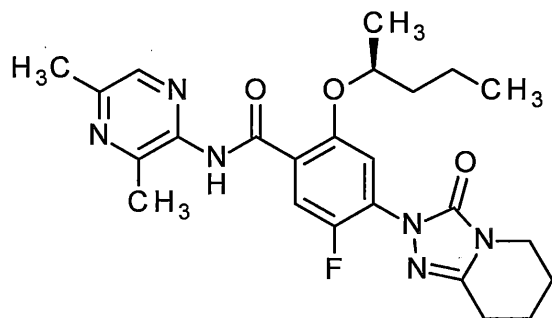
【0 5 9 1】

実施例12

30

N-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 1 4 0】



40

中間体16および3,5-ジメチルピラジン-2-アミンから。

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニ

50

トリル) によって精製した。

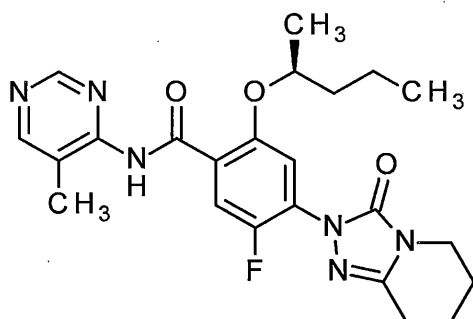
LC-MS (方法A) : $R_t = 1.15$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 469$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.939 (4.46), 0.957 (10.95), 0.976 (5.06), 1.454 (9.68), 1.470 (10.05), 1.483 (0.51), 1.493 (0.84), 1.508 (0.70), 1.511 (0.66), 1.517 (0.51), 1.525 (0.64), 1.531 (0.64), 1.535 (0.53), 1.544 (0.44), 1.549 (0.74), 1.554 (0.44), 1.582 (2.57), 1.696 (0.64), 1.712 (0.40), 1.716 (0.57), 1.721 (0.54), 1.731 (0.90), 1.741 (0.52), 1.746 (0.48), 1.756 (0.76), 1.842 (0.45), 1.856 (0.56), 1.867 (0.46), 1.872 (0.54), 1.876 (0.41), 1.883 (0.52), 1.892 (0.44), 1.897 (0.47), 1.902 (0.43), 1.906 (0.62), 1.918 (0.80), 1.922 (0.95), 1.932 (1.30), 1.946 (1.26), 1.950 (1.33), 1.962 (0.60), 1.965 (0.62), 1.987 (0.65), 1.993 (0.60), 2.002 (1.20), 2.007 (1.25), 2.017 (1.33), 2.023 (1.07), 2.031 (0.79), 2.557 (14.74), 2.562 (16.00), 2.801 (1.88), 2.817 (3.63), 2.833 (2.09), 3.712 (2.44), 3.727 (3.93), 3.742 (1.71), 4.639 (0.63), 4.655 (1.26), 4.670 (1.24), 4.686 (0.61), 7.412 (2.47), 7.427 (2.45), 8.131 (3.31), 8.161 (3.30), 8.174 (3.72), 10.076 (1.90).

【0592】

実施例13

5-フルオロ-N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド
【化141】



中間体16および5-メチルピリミジン-4-アミンから。

【0593】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.07$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 455$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.950 (4.72), 0.968 (11.18), 0.986 (5.34), 1.464 (11.05), 1.480 (11.04), 1.490 (0.63), 1.498 (0.95), 1.513 (0.68), 1.516 (0.91), 1.523 (0.59), 1.531 (0.68), 1.537 (0.72), 1.542 (0.59), 1.550 (0.45), 1.556 (0.76), 1.570 (0.56), 1.575 (0.75), 1.594 (1.86), 1.694 (0.41), 1.708 (0.72), 1.723 (0.46), 1.728 (0.62), 1.733 (0.61), 1.743 (0.99), 1.747 (0.40), 1.753 (0.58), 1.758 (0.54), 1.768 (0.82), 1.866 (0.48), 1.880 (0.63), 1.891 (0.53), 1.896 (0.64), 1.900 (0.54), 1.908 (0.95), 1.915 (0.98), 1.922 (1.43), 1.931 (1.65), 1.936 (1.55), 1.947 (1.51), 1.951 (1.59), 1.955 (1.24), 1.963 (0.70), 1.967 (0.74), 1.988 (0.78), 2.003 (1.43), 2.008 (1.47), 2.018 (1.56), 2.023 (1.25), 2.032 (0.93), 2.047 (0.40), 2.318 (16.00), 2.802 (2.17), 2.818 (4.14), 2.834 (2.35), 2.877 (0.64), 3.101 (0.58), 3.712 (2.81), 3.727 (4.44), 3.742 (1.95), 4.648 (0.71), 4.663 (1.42), 4.679 (1.41), 4.694 (0.70), 7.437 (2.73), 7.452 (2.73), 8.114 (3.58), 8.143 (3.55), 8.560 (3.85), 8.929 (4.

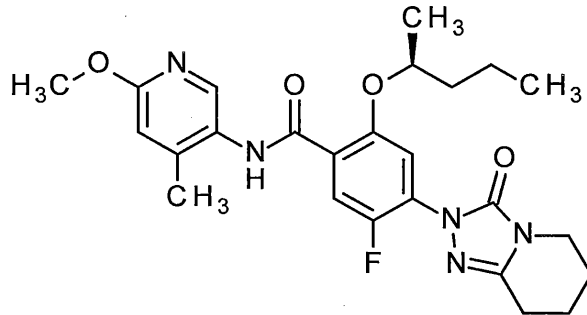
40), 10.249 (2.13).

【0594】

実施例14

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化142】



中間体16および6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

【0595】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 484 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.934 (2.43), 0.952 (6.05), 0.970 (2.77), 1.428 (5.60), 1.443 (5.62), 1.463 (0.45), 1.481 (0.42), 1.697 (0.53), 1.722 (0.43), 1.920 (0.49), 1.927 (0.58), 1.933 (0.65), 1.943 (0.67), 1.948 (0.72), 2.000 (0.64), 2.005 (0.68), 2.015 (0.72), 2.020 (0.59), 2.029 (0.44), 2.281 (7.18), 2.800 (1.03), 2.815 (2.00), 2.832 (1.16), 3.709 (1.33), 3.725 (2.13), 3.739 (0.96), 3.939 (16.00), 4.651 (0.69), 4.667 (0.70), 6.661 (2.10), 7.407 (1.34), 7.421 (1.33), 8.137 (1.86), 8.167 (1.77), 8.422 (2.61), 9.506 (1.09).

【0596】

実施例15

5-フルオロ-N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

10

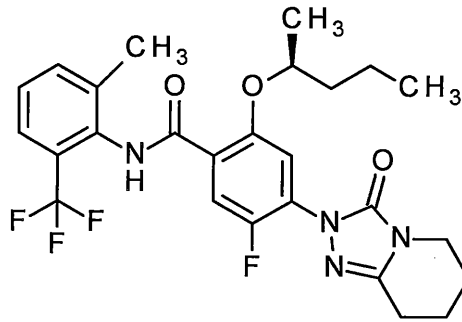
20

30

40

50

【化 1 4 3】



10

中間体16および2-メチル-6-(トリフルオロメチル)アニリンから。

【0597】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.41$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 521$ [M+H]⁺

20

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.915 (1.53), 0.932 (2.74), 0.950 (1.66), 1.411 (3.45), 1.425 (3.35), 1.454 (0.92), 1.570 (9.08), 1.615 (0.46), 1.631 (0.81), 1.646 (0.51), 1.650 (0.74), 1.655 (0.65), 1.665 (1.14), 1.670 (0.48), 1.674 (0.62), 1.680 (0.58), 1.689 (0.91), 1.705 (0.42), 1.796 (0.47), 1.819 (0.52), 1.829 (0.48), 1.908 (0.47), 1.915 (0.61), 1.923 (1.32), 1.931 (1.57), 1.936 (1.76), 1.947 (1.79), 1.951 (1.92), 1.963 (0.84), 1.966 (0.88), 1.988 (0.94), 1.993 (0.86), 2.002 (1.72), 2.007 (1.81), 2.018 (1.88), 2.023 (1.53), 2.032 (1.13), 2.045 (0.48), 2.321 (16.00), 2.804 (2.80), 2.820 (5.25), 2.836 (3.03), 3.715 (3.64), 3.731 (5.74), 3.746 (2.48), 4.656 (0.81), 4.672 (1.63), 4.687 (1.62), 4.702 (0.79), 7.322 (1.03), 7.341 (2.38), 7.361 (1.47), 7.401 (3.23), 7.416 (3.19), 7.506 (2.05), 7.525 (1.64), 7.552 (2.05), 7.571 (1.71), 8.152 (3.39), 8.181 (3.40), 9.766 (0.50).

30

【0598】

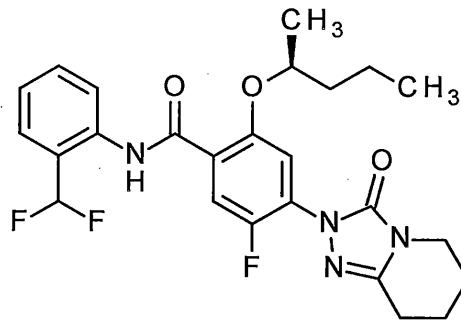
実施例16

N- [2-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

40

50

【化 1 4 4】



10

中間体16および2-(ジフルオロメチル)アニリンから。

【0 5 9 9】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.35$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 489$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.908 (6.25), 0.926 (15.09), 0.945 (7.37), 1.225 (0.41), 1.259 (0.70), 1.364 (0.46), 1.382 (0.80), 1.389 (0.59), 1.397 (0.77), 1.400 (0.83), 1.407 (1.25), 1.417 (12.87), 1.433 (12.64), 1.441 (1.71), 1.448 (0.86), 1.456 (0.90), 1.462 (0.95), 1.467 (0.71), 1.475 (0.53), 1.481 (0.87), 1.495 (0.42), 1.499 (0.48), 1.600 (16.00), 1.621 (1.11), 1.631 (0.54), 1.637 (0.64), 1.640 (0.80), 1.646 (0.79), 1.655 (1.18), 1.660 (0.54), 1.666 (0.67), 1.670 (0.64), 1.680 (0.92), 1.695 (0.44), 1.825 (0.54), 1.840 (0.72), 1.850 (0.62), 1.854 (0.73), 1.859 (0.62), 1.866 (0.72), 1.873 (0.66), 1.880 (0.63), 1.884 (0.52), 1.889 (0.50), 1.900 (0.61), 1.906 (0.57), 1.914 (0.95), 1.922 (1.46), 1.929 (1.73), 1.934 (1.94), 1.945 (1.97), 1.949 (2.11), 1.961 (0.96), 1.965 (1.00), 1.986 (1.02), 1.992 (0.95), 2.000 (1.90), 2.006 (2.01), 2.016 (2.10), 2.021 (1.73), 2.030 (1.28), 2.044 (0.54), 2.802 (3.02), 2.817 (5.72), 2.834 (3.25), 3.713 (3.70), 3.728 (6.16), 3.743 (2.70), 4.613 (0.79), 4.628 (1.58), 4.644 (1.59), 4.659 (0.79), 6.615 (1.84), 6.753 (3.62), 6.892 (1.75), 7.286 (1.13), 7.305 (2.40), 7.324 (1.44), 7.404 (3.60), 7.419 (3.60), 7.528 (1.21), 7.547 (2.08), 7.556 (2.52), 7.567 (1.24), 7.575 (2.03), 7.975 (2.34), 7.996 (2.11), 8.130 (4.67), 8.159 (4.69), 9.954 (2.50).

20

30

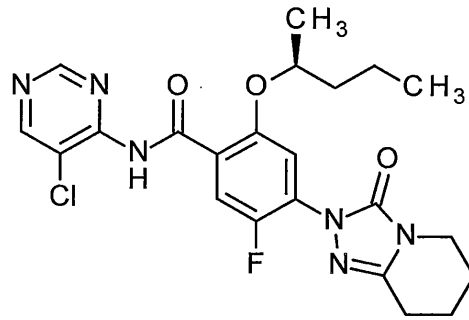
【0 6 0 0】

実施例17

N-(5-クロロピリミジン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

40

【化 1 4 5】



10

中間体16および5-クロロピリジン-4-アミンから。

【0601】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.14分 ; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.931 (3.70), 0.950 (8.84), 0.969 (4.20), 1.261 (0.51), 1.416 (0.51), 1.432 (0.46), 1.435 (0.50), 1.442 (0.72), 1.450 (0.56), 1.461 (9.31), 1.476 (9.27), 1.486 (0.55), 1.494 (0.63), 1.500 (0.56), 1.505 (0.45), 1.518 (0.53), 1.575 (16.00), 1.582 (8.92), 1.679 (0.62), 1.699 (0.50), 1.704 (0.52), 1.714 (0.80), 1.724 (0.45), 1.728 (0.42), 1.739 (0.65), 1.908 (0.71), 1.917 (0.77), 1.925 (1.18), 1.934 (1.46), 1.939 (1.37), 1.948 (1.54), 1.952 (1.54), 1.956 (1.12), 1.964 (0.81), 1.968 (0.88), 1.982 (0.45), 1.989 (0.63), 2.003 (1.14), 2.009 (1.17), 2.019 (1.28), 2.024 (1.00), 2.033 (0.74), 2.803 (1.76), 2.819 (3.30), 2.835 (1.90), 3.712 (2.19), 3.727 (3.61), 3.742 (1.55), 4.662 (0.55), 4.678 (1.04), 4.693 (1.04), 4.709 (0.53), 7.473 (2.15), 7.488 (2.14), 8.140 (2.85), 8.169 (2.83), 8.669 (7.42), 9.008 (5.44), 10.680 (1.64).

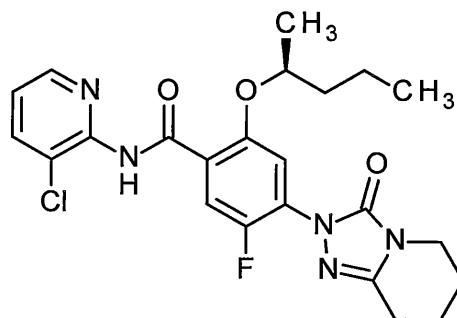
20

30

【0602】

実施例18

N-(3-クロロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド ;
【化 1 4 6】



40

中間体16および3-クロロピリジン-2-アミンから。

50

【0603】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.20分 ; MS (ESIpos): m/z = 474 [M+H]⁺

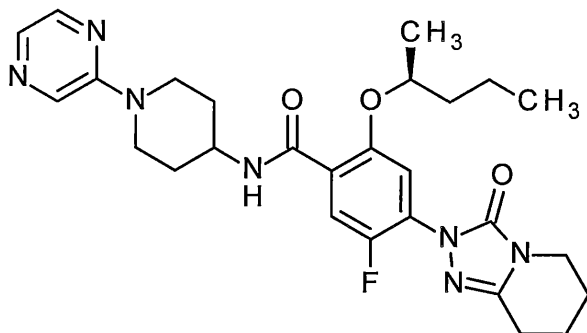
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.920 (6.70), 0.939 (16.00), 0.957 (7.63), 1.257 (0.54), 1.399 (0.56), 1.410 (0.43), 1.417 (0.94), 1.425 (0.76), 1.432 (1.07), 1.443 (15.74), 1.459 (15.85), 1.467 (1.16), 1.476 (0.99), 1.481 (0.99), 1.486 (0.80), 1.493 (0.91), 1.500 (0.89), 1.506 (0.95), 1.511 (0.81), 1.519 (0.56), 1.525 (0.94), 1.539 (0.47), 1.544 (0.54), 1.655 (0.65), 1.670 (1.14), 1.681 (0.61), 1.685 (0.74), 1.690 (0.94), 1.695 (0.99), 1.704 (1.46), 1.710 (0.68), 1.715 (0.87), 1.719 (0.85), 1.730 (1.19), 1.744 (0.59), 1.879 (0.75), 1.893 (0.93), 1.896 (1.01), 1.905 (1.19), 1.909 (1.63), 1.918 (2.34), 1.930 (2.86), 1.935 (2.42), 1.941 (2.61), 1.944 (2.88), 1.956 (1.62), 1.961 (1.28), 1.969 (0.81), 1.982 (1.18), 1.988 (1.11), 1.997 (2.14), 2.002 (2.24), 2.013 (2.35), 2.017 (1.96), 2.026 (1.46), 2.040 (0.66), 2.797 (3.07), 2.814 (5.99), 2.829 (3.43), 3.709 (3.89), 3.725 (6.43), 3.740 (2.86), 4.643 (1.00), 4.659 (1.94), 4.674 (1.91), 4.690 (0.98), 7.095 (3.31), 7.106 (3.37), 7.114 (3.66), 7.126 (3.66), 7.406 (3.92), 7.421 (3.90), 7.760 (3.83), 7.765 (3.65), 7.780 (3.51), 7.784 (3.68), 8.181 (4.98), 8.210 (5.09), 8.481 (3.09), 8.486 (3.25), 8.493 (3.20), 8.498 (2.97), 10.484 (3.08).

【0604】

実施例19

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[1-(ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド

【化147】



中間体16および1-(ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-アミンから。

【0605】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法B) : R_t = 1.18分 ; MS (ESIpos): m/z = 524 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.894 (6.91), 0.913 (16.00), 0.931 (7.84), 1.357 (15.59), 1.372 (15.66), 1.384 (0.86), 1.393 (0.92), 1.395 (0.93), 1.403 (1.21), 1.410 (0.79), 1.421 (1.25), 1.430 (0.56), 1.438 (1.28), 1.443 (0.88), 1.449 (0.83), 1.457 (1.01), 1.463 (1.05), 1.467 (0.82), 1.482 (1.24), 1.495 (1.09), 1.501 (1.03), 1.521 (1.82), 1.528 (1.51), 1.552 (1.84), 1.572 (0.67), 1.580 (0.82), 1.590 (1.02), 1.604 (0.96), 1.614 (0.58), 1.618 (0.7

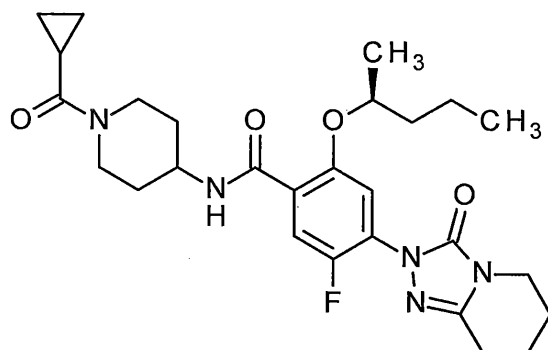
5), 1.625 (1.20), 1.628 (1.01), 1.639 (2.21), 1.650 (4.72), 1.663 (1.77), 1.678 (0.75), 1.698 (0.86), 1.712 (1.09), 1.724 (0.89), 1.729 (1.03), 1.733 (0.75), 1.740 (1.01), 1.749 (0.73), 1.754 (0.82), 1.758 (0.59), 1.763 (0.53), 1.774 (0.53), 1.891 (0.61), 1.906 (1.73), 1.918 (2.34), 1.930 (2.36), 1.934 (2.50), 1.950 (1.20), 1.971 (1.24), 1.986 (2.30), 1.990 (2.40), 2.001 (2.53), 2.006 (2.08), 2.014 (1.77), 2.029 (0.67), 2.179 (1.65), 2.187 (1.64), 2.202 (1.54), 2.211 (1.49), 2.782 (3.36), 2.798 (6.55), 2.814 (3.65), 3.142 (1.66), 3.149 (1.87), 3.170 (2.09), 3.176 (3.46), 3.182 (2.07), 3.204 (1.93), 3.211 (1.61), 3.692 (4.15), 3.707 (6.96), 3.722 (3.05), 4.236 (0.56), 4.261 (3.66), 4.271 (2.25), 4.281 (2.15), 4.293 (2.97), 4.531 (1.11), 4.546 (2.07), 4.561 (2.04), 4.576 (1.06), 7.288 (4.32), 7.302 (4.24), 7.844 (5.22), 7.851 (5.51), 8.058 (5.55), 8.068 (3.56), 8.072 (4.06), 8.074 (3.78), 8.079 (3.56), 8.088 (5.35), 8.184 (2.24), 8.195 (6.10), 8.198 (6.16).

【0606】

実施例20

N-[1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a])ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化148】



中間体16および(4-アミノピペリジン-1-イル)(シクロプロピル)メタノンから。

【0607】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法B) : R_t = 1.12分 ; MS (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.739 (2.24), 0.749 (8.60), 0.757 (9.81), 0.770 (8.61), 0.777 (10.19), 0.786 (2.76), 0.921 (6.84), 0.939 (13.91), 0.958 (10.83), 0.967 (11.75), 0.974 (9.50), 0.979 (11.09), 0.986 (8.74), 0.996 (2.88), 1.353 (11.57), 1.367 (12.46), 1.402 (4.89), 1.423 (5.15), 1.461 (3.04), 1.498 (0.88), 1.516 (0.48), 1.592 (0.85), 1.607 (1.46), 1.627 (1.89), 1.641 (2.60), 1.651 (1.80), 1.655 (1.67), 1.665 (2.00), 1.680 (0.97), 1.700 (1.40), 1.715 (2.14), 1.726 (1.82), 1.730 (2.06), 1.740 (3.55), 1.752 (4.51), 1.760 (4.46), 1.763 (3.17), 1.771 (6.46), 1.780 (2.57), 1.783 (3.26), 1.792 (3.20), 1.803 (1.33), 1.865 (9.27), 1.873 (2.21), 1.882 (2.04), 1.890 (4.00), 1.897 (4.77), 1.902 (5.26), 1.914 (5.46), 1.918 (5.68), 1.930 (2.67), 1.934 (2.75), 1.955 (2.83), 1.961 (2.75), 1.970 (5.28), 1.975 (5.53), 1.985 (5.99), 1.990 (5.16), 1.997 (4.69), 2.005 (2.88), 2.013 (2.73), 2.203 (1.47), 2.764 (7.72), 2.780 (14.85), 2.796 (8.44), 2.866 (0.99), 2.895 (1.68), 2.924 (1.02), 3.

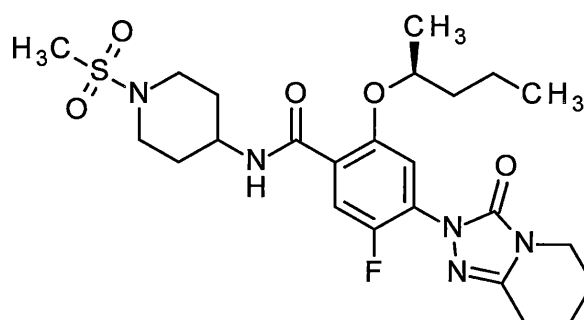
283 (1.01), 3.312 (1.67), 3.342 (0.98), 3.675 (9.57), 3.690 (16.00), 3.704 (6.90), 4.153 (1.54), 4.167 (1.65), 4.178 (2.27), 4.188 (2.49), 4.195 (2.83), 4.205 (2.81), 4.214 (2.18), 4.223 (2.36), 4.232 (1.77), 4.250 (0.95), 4.260 (0.48), 4.487 (1.54), 4.510 (1.86), 4.525 (3.68), 4.540 (5.10), 4.556 (4.74), 4.571 (2.42), 4.586 (0.53), 7.288 (9.79), 8.027 (11.72), 8.056 (11.80), 8.157 (4.23), 8.176 (4.12).

【0608】

実施例21

5-フルオロ-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化149】



中間体16および1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンから。

【0609】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.07$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 524 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.955 (2.98), 0.973 (7.37), 0.991 (3.43), 1.378 (6.54), 1.393 (6.64), 1.407 (0.42), 1.433 (0.51), 1.448 (0.49), 1.450 (0.53), 1.466 (0.61), 1.485 (0.46), 1.490 (0.44), 1.509 (0.44), 1.600 (1.54), 1.618 (0.94), 1.624 (1.00), 1.639 (0.55), 1.649 (0.47), 1.653 (0.49), 1.659 (0.66), 1.673 (0.67), 1.683 (0.41), 1.697 (0.53), 1.743 (0.46), 1.759 (0.42), 1.770 (0.41), 1.910 (0.68), 1.922 (0.91), 1.934 (0.93), 1.937 (0.99), 1.949 (0.46), 1.953 (0.47), 1.975 (0.49), 1.989 (0.89), 1.994 (0.95), 2.005 (0.99), 2.010 (0.81), 2.017 (0.64), 2.179 (0.63), 2.189 (0.64), 2.785 (1.37), 2.801 (2.70), 2.820 (16.00), 2.835 (0.78), 2.841 (0.81), 2.866 (1.36), 2.871 (1.29), 2.895 (0.79), 2.901 (0.66), 3.696 (1.69), 3.711 (2.82), 3.726 (1.24), 3.817 (1.00), 3.847 (0.93), 4.100 (0.43), 4.119 (0.43), 4.552 (0.44), 4.567 (0.85), 4.582 (0.85), 4.597 (0.43), 7.299 (1.76), 7.314 (1.72), 8.034 (2.31), 8.064 (2.24), 8.190 (0.77), 8.209 (0.76).

【0610】

実施例22

5-フルオロ-N-(1-メチル-2-オキソピペリジン-(4R,S)-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、ジアステレオマーの混合物

10

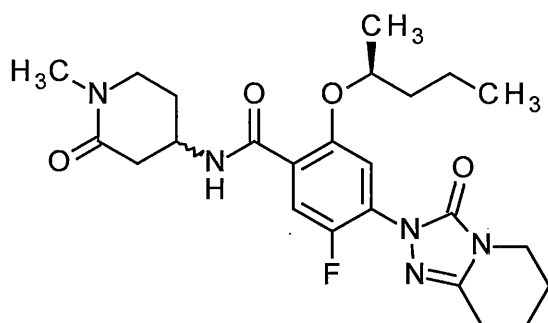
20

30

40

50

【化150】



10

中間体16およびrac-4-アミノ-1-メチルピペリジン-2-オンから。

【0611】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.97$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 474 [M+H]^+$

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.941 (1.17), 0.952 (1.22), 0.959 (2.87), 0.970 (2.72), 0.977 (1.37), 0.989 (1.22), 1.279 (16.00), 1.350 (2.40), 1.365 (4.96), 1.381 (2.72), 1.621 (1.15), 1.635 (0.69), 1.640 (0.47), 1.645 (0.41), 1.901 (0.44), 1.909 (0.70), 1.922 (0.96), 1.933 (0.88), 1.936 (0.88), 1.941 (0.69), 1.954 (0.45), 1.988 (0.66), 1.993 (0.68), 2.004 (0.72), 2.009 (0.58), 2.018 (0.42), 2.300 (0.45), 2.320 (0.41), 2.342 (0.48), 2.363 (0.48), 2.784 (1.03), 2.800 (2.04), 2.816 (1.52), 2.990 (7.27), 3.362 (0.42), 3.378 (0.78), 3.385 (0.42), 3.392 (0.44), 3.397 (0.44), 3.694 (1.26), 3.709 (2.09), 3.725 (0.90), 4.570 (0.43), 4.582 (0.41), 7.304 (1.27), 7.319 (1.24), 8.042 (1.74), 8.071 (1.70), 8.239 (0.55), 8.256 (0.53).

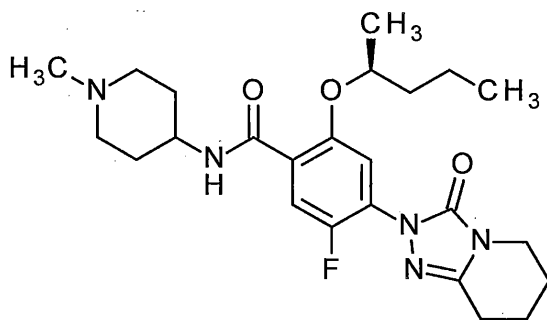
30

【0612】

実施例23

5-フルオロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化151】



40

中間体16および1-メチルピペリジン-4-アミンから。

【0613】

50

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法B) : R_t = 1.11分 ; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 0.919 (4.45), 0.937 (10.63), 0.955 (5.06), 1.344 (9.61), 1.359 (9.80), 1.378 (0.64), 1.385 (0.48), 1.393 (0.54), 1.396 (0.55), 1.403 (0.72), 1.411 (0.52), 1.419 (0.61), 1.421 (0.73), 1.427 (0.48), 1.436 (0.59), 1.440 (0.67), 1.446 (0.53), 1.452 (0.54), 1.459 (0.60), 1.465 (0.65), 1.470 (0.51), 1.484 (0.66), 1.503 (0.64), 1.516 (0.55), 1.538 (1.01), 1.564 (1.07), 1.590 (0.80), 1.604 (0.81), 1.618 (0.46), 1.624 (0.67), 1.628 (0.54), 1.639 (0.96), 1.649 (0.59), 1.652 (0.56), 1.662 (0.75), 1.721 (0.48), 1.735 (0.63), 1.737 (0.61), 1.747 (0.53), 1.751 (0.62), 1.755 (0.48), 1.761 (0.58), 1.762 (0.58), 1.769 (0.45), 1.772 (0.47), 1.776 (0.49), 1.878 (0.52), 1.887 (1.10), 1.894 (1.33), 1.899 (1.48), 1.910 (1.51), 1.914 (1.58), 1.926 (0.75), 1.930 (0.78), 1.951 (0.81), 1.958 (0.79), 1.966 (1.50), 1.971 (1.55), 1.982 (1.65), 1.987 (1.37), 1.995 (1.08), 2.010 (0.77), 2.031 (1.40), 2.041 (1.27), 2.052 (1.16), 2.063 (1.19), 2.131 (0.68), 2.162 (1.17), 2.189 (0.67), 2.298 (16.00), 2.761 (2.44), 2.777 (4.83), 2.793 (3.09), 3.672 (2.59), 3.688 (4.25), 3.703 (1.92), 3.977 (0.48), 3.986 (0.46), 3.995 (0.48), 4.520 (0.68), 4.535 (1.29), 4.551 (1.27), 4.566 (0.65), 7.261 (2.67), 8.031 (3.34), 8.061 (3.30), 8.121 (1.02), 8.141 (1.00).

【0614】

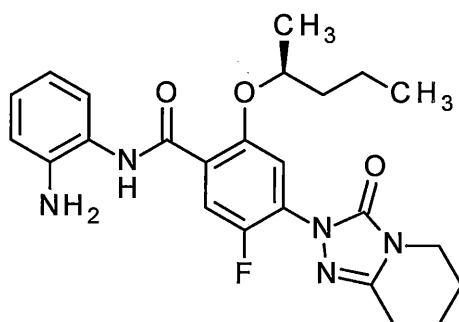
実施例24~27を上記の一般的方法に従って同様に調製した。

【0615】

実施例24

N-(2-アミノフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化152】



【0616】

実施例25

5-フルオロ-N-[2-(メチルアミノ)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

10

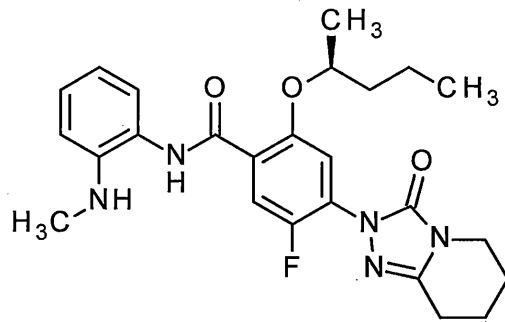
20

30

40

50

【化 1 5 3】



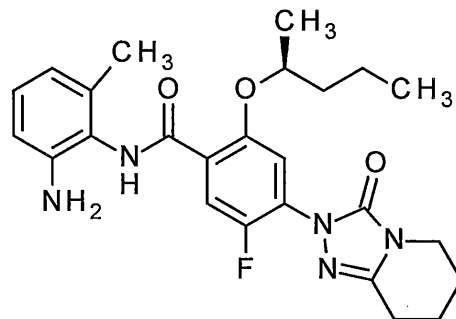
10

【0 6 1 7】

実施例 26

N-(2-アミノ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド
【化 1 5 4】

20



30

MS (ESIpos): $m/z = 468.3 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.42), -0.008 (4.72), 0.008 (3.65), 0.146 (0.42), 0.863 (4.75), 0.882 (11.10), 0.900 (5.34), 1.275 (9.68), 1.290 (9.59), 1.323 (0.45), 1.341 (0.71), 1.356 (0.71), 1.366 (0.89), 1.374 (0.68), 1.384 (0.89), 1.403 (0.83), 1.415 (0.71), 1.423 (0.74), 1.428 (0.80), 1.447 (0.80), 1.527 (0.42), 1.541 (0.68), 1.561 (0.74), 1.575 (1.04), 1.585 (0.71), 1.599 (0.77), 1.655 (0.53), 1.670 (0.74), 1.685 (0.77), 1.695 (0.71), 1.710 (0.62), 1.730 (0.42), 1.794 (1.42), 1.806 (2.02), 1.821 (2.08), 1.833 (1.04), 1.888 (2.08), 1.898 (2.14), 1.912 (1.31), 2.146 (16.00), 2.368 (1.10), 2.525 (2.49), 2.671 (0.45), 2.691 (2.32), 2.706 (4.63), 2.723 (2.43), 3.557 (2.70), 3.572 (4.78), 3.587 (2.20), 4.560 (0.77), 4.575 (1.45), 4.590 (1.45), 4.605 (0.74), 4.874 (1.37), 6.458 (2.05), 6.476 (2.20), 6.583 (2.05), 6.601 (2.35), 6.886 (1.96), 6.906 (3.06), 6.925 (1.57), 7.301 (3.00), 7.316 (2.91), 7.641 (3.62), 7.667 (3.56), 9.262 (4.36).

40

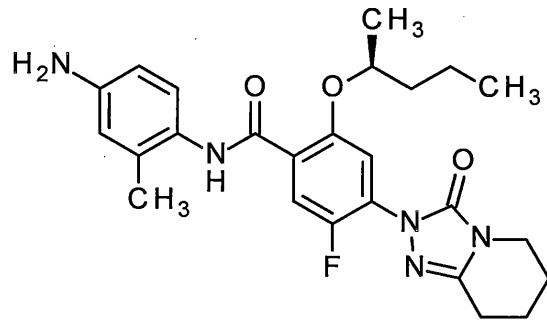
【0 6 1 8】

実施例 27

N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

50

【化 1 5 5】



10

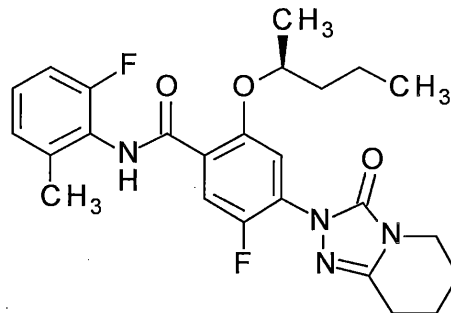
【0 6 1 9】

実施例 28

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 1 5 6】

20



30

【0 6 2 0】

実施例 28 を、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸（中間体 16）および 2-フルオロ-6-メチルアニリンから、実施例 1 について記載されるように調製した。

【0 6 2 1】

生成物を分取 HPLC（X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1% アンモニア水、アセトニトリル）によって精製した。

40

LC-MS（方法 A）： $R_t = 1.33$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 471.3$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 0.936 (5.02), 0.954 (12.41), 0.972 (5.77), 1.430 (11.33), 1.445 (11.53), 1.458 (0.59), 1.466 (0.57), 1.469 (0.63), 1.477 (0.49), 1.484 (0.61), 1.491 (0.54), 1.496 (0.48), 1.503 (0.61), 1.510 (0.57), 1.516 (0.61), 1.522 (0.49), 1.535 (0.64), 1.582 (4.28), 1.655 (0.40), 1.670 (0.72), 1.684 (0.44), 1.689 (0.63), 1.695 (0.58), 1.704 (1.04), 1.715 (0.57), 1.719 (0.54), 1.729 (0.83), 1.811 (0.48), 1.825 (0.61), 1.837 (0.52), 1.841 (0.61), 1.846 (0.44), 1.853 (0.58), 1.860 (0.46), 1.867 (0.49), 1.902 (0.44), 1.912 (0.44), 1.921 (1.01), 1.928 (1.20), 1.933 (1.35), 1.945 (1.39), 1.948 (1.50), 1.960 (0.66), 1.964 (0.69), 1.985 (0.71), 1.991 (0.63), 2.000

50

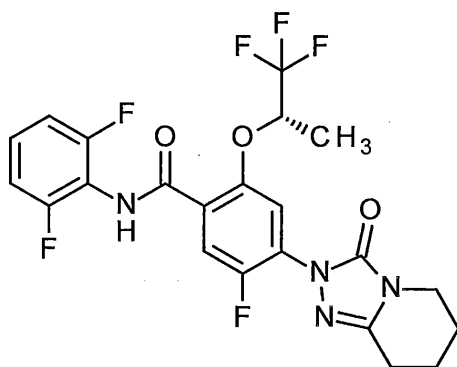
(1.32), 2.005 (1.39), 2.015 (1.48), 2.020 (1.21), 2.029 (0.90), 2.326 (16.00), 2.801 (2.19), 2.817 (4.23), 2.833 (2.45), 3.711 (2.82), 3.727 (4.62), 3.741 (2.00), 4.641 (0.70), 4.656 (1.38), 4.671 (1.36), 4.687 (0.68), 6.986 (0.71), 7.006 (1.53), 7.031 (0.92), 7.060 (1.26), 7.080 (1.83), 7.151 (1.05), 7.164 (1.09), 7.171 (1.44), 7.185 (1.42), 7.190 (0.67), 7.204 (0.62), 7.399 (2.84), 7.414 (2.80), 8.131 (3.86), 8.160 (3.73), 9.562 (2.06).

【0622】

実施例29

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化157】



5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}安息香酸 (中間体17) (80.0mg、205 μ mol) および触媒N,N-ジメチルホルムアミド (3滴) の無水ジクロロメタン (1.5ml) 中0 °C攪拌溶液に、塩化オキサリル (21 μ l、250 μ mol) を添加した。得られた混合物を室温に加温し、90分間攪拌し、減圧下で濃縮した。次いで、粗酸塩化物のジクロロメタン (1.0ml) 中溶液を、2,6-ジフルオロアニリン (29mg、226 μ mol) およびトリエチルアミン (32 μ l、230 μ mol) の無水ジクロロメタン (2.0ml) 中0 °C攪拌溶液に滴加した。添加が完了した後、混合物を室温に加温し、2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、テフロン (登録商標) フィルターを通して濾過し、逆相カラムクロマトグラフィー (アセトニトリル、0.1%ギ酸水溶液) によって精製すると、アミドが白色固体 (88mg、86%) として得られた。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.19分 ; MS (ESI^{neg}): m/z = 499 [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.035 (0.67), 1.052 (1.37), 1.070 (0.72), 1.428 (16.00), 1.444 (15.78), 1.512 (0.72), 1.795 (3.93), 1.807 (5.48), 1.818 (5.46), 1.822 (5.57), 1.835 (2.76), 1.875 (2.76), 1.890 (5.66), 1.900 (5.84), 1.905 (4.85), 1.914 (3.60), 1.929 (1.37), 2.331 (0.92), 2.518 (5.21), 2.522 (3.46), 2.673 (1.15), 2.678 (0.76), 2.696 (6.07), 2.712 (11.84), 2.729 (6.22), 3.561 (7.12), 3.577 (12.72), 3.591 (5.80), 5.272 (1.15), 5.287 (2.63), 5.304 (3.39), 5.319 (2.47), 5.335 (1.03), 7.187 (4.79), 7.208 (9.78), 7.228 (6.02), 7.367 (1.03), 7.382 (2.36), 7.403 (3.28), 7.424 (1.73), 7.440 (0.72), 7.541 (5.75), 7.560 (8.40), 7.585 (6.27), 9.985 (10.67).

【0623】

実施例30~112を、5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}安息

香酸（中間体17）および指示されるそれぞれのアミンから、実施例29について記載されるように調製した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、または明示的に述べられている場合は分取HPLCによって精製した。実施例52を、以下に記載されるようにアゼチジン窒素の脱保護によって実施例51から調製した。

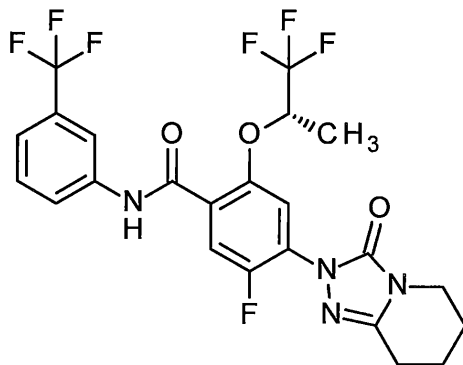
【0624】

実施例30

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)-フェニル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化158】

10



20

中間体17および3-(トリフルオロメチル)アニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 533$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.851 (0.68), 1.172 (0.55), 1.233 (2.37), 1.404 (16.00), 1.420 (15.81), 1.796 (3.05), 1.808 (4.25), 1.823 (4.35), 1.835 (2.17), 1.890 (4.32), 1.901 (4.51), 1.929 (1.17), 1.987 (1.33), 2.006 (0.52), 2.322 (1.49), 2.326 (1.98), 2.331 (1.36), 2.522 (5.42), 2.537 (1.56), 2.664 (1.62), 2.669 (2.08), 2.673 (1.53), 2.697 (5.03), 2.713 (9.83), 2.730 (5.32), 3.562 (5.87), 3.577 (10.45), 3.592 (4.64), 5.246 (1.10), 5.262 (2.66), 5.278 (3.47), 5.294 (2.50), 5.309 (1.04), 7.464 (3.44), 7.483 (4.51), 7.527 (6.46), 7.542 (6.39), 7.587 (2.89), 7.607 (5.13), 7.626 (2.56), 7.652 (8.63), 7.678 (8.37), 7.835 (3.83), 7.856 (3.18), 8.173 (6.78), 10.616 (10.19).

30

【0625】

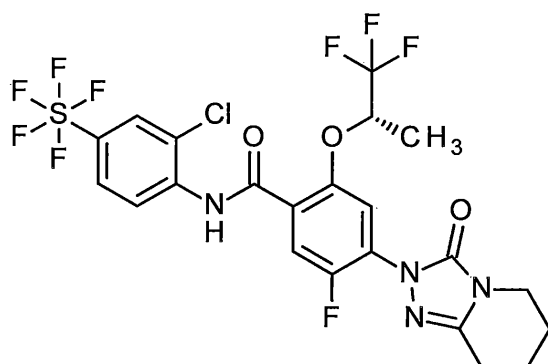
実施例31

N-[2-クロロ-4-(ペンタフルオロ- λ 6-スルファニル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

40

50

【化 1 5 9】



10

中間体17および2-クロロ-4-(ペンタフルオロ-λ 6-スルファニル)アニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.54$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 625$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.421 (0.43), 1.623 (5.93), 1.656 (16.00), 1.673 (15.82), 1.914 (0.94), 1.929 (2.69), 1.941 (3.70), 1.953 (3.71), 1.957 (3.96), 1.969 (1.86), 1.972 (1.92), 1.994 (1.90), 2.000 (1.88), 2.009 (3.60), 2.014 (3.79), 2.024 (3.99), 2.029 (3.33), 2.038 (2.44), 2.052 (1.02), 2.805 (5.06), 2.821 (9.80), 2.838 (5.50), 3.713 (6.39), 3.729 (10.67), 3.744 (4.78), 4.879 (1.07), 4.895 (2.48), 4.910 (3.22), 4.926 (2.38), 4.941 (0.96), 7.542 (6.43), 7.556 (6.39), 7.708 (3.70), 7.715 (4.06), 7.732 (3.82), 7.738 (4.24), 7.839 (9.64), 7.845 (8.84), 8.086 (8.20), 8.114 (8.14), 8.727 (4.11), 8.750 (3.83), 9.870 (5.68).

20

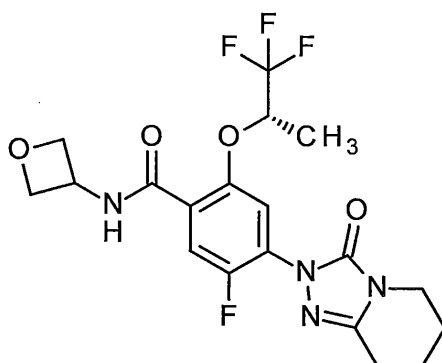
【0 6 2 6】

実施例 32

5-フルオロ-N-(オキセタン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド

30

【化 1 6 0】



40

中間体17およびオキセタン-3-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.92$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 445$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.631 (15.14), 1.647 (16.00), 1.902 (0.83), 1.909 (1.06), 1.918 (2.41), 1.925 (2.82), 1.930 (3.26), 1.941 (3.71), 1.953 (3.71), 1.957 (3.96), 1.969 (1.86), 1.972 (1.92), 1.994 (1.90), 2.000 (1.88), 2.009 (3.60), 2.014 (3.79), 2.024 (3.99), 2.029 (3.33), 2.038 (2.44), 2.052 (1.02), 2.805 (5.06), 2.821 (9.80), 2.838 (5.50), 3.713 (6.39), 3.729 (10.67), 3.744 (4.78), 4.879 (1.07), 4.895 (2.48), 4.910 (3.22), 4.926 (2.38), 4.941 (0.96), 7.542 (6.43), 7.556 (6.39), 7.708 (3.70), 7.715 (4.06), 7.732 (3.82), 7.738 (4.24), 7.839 (9.64), 7.845 (8.84), 8.086 (8.20), 8.114 (8.14), 8.727 (4.11), 8.750 (3.83), 9.870 (5.68).

50

31), 1.945 (3.53), 1.957 (1.59), 1.961 (1.66), 1.983 (1.64), 1.989 (1.61), 1.998 (3.18), 2.003 (3.32), 2.014 (3.61), 2.019 (2.89), 2.028 (2.22), 2.042 (0.93), 2.624 (3.46), 2.715 (0.82), 2.790 (4.94), 2.805 (9.55), 2.822 (5.51), 2.993 (1.49), 3.697 (6.16), 3.713 (9.97), 3.728 (4.49), 4.392 (0.50), 4.563 (5.46), 4.580 (10.99), 4.596 (6.03), 4.839 (0.98), 4.854 (2.28), 4.870 (2.97), 4.885 (2.19), 4.900 (0.88), 4.977 (3.73), 4.981 (3.73), 4.995 (7.31), 4.998 (7.15), 5.013 (3.94), 5.016 (4.02), 5.201 (0.60), 5.219 (1.71), 5.235 (3.29), 5.253 (3.05), 5.269 (1.38), 7.391 (6.46), 7.405 (6.37), 8.033 (8.67), 8.062 (8.84), 8.104 (2.07), 8.121 (2.03).

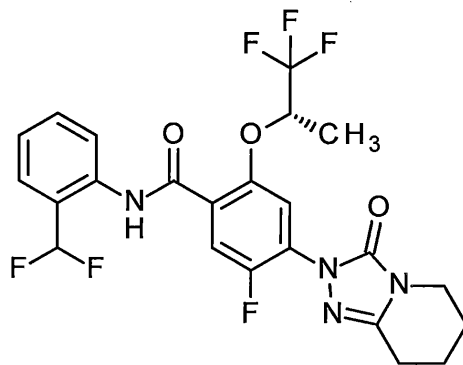
【0627】

10

実施例33

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化161】



20

中間体17および2-(ジフルオロメチル)アニリンから。

30

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.625 (15.67), 1.641 (16.00), 1.710 (0.58), 1.905 (1.16), 1.920 (3.18), 1.932 (4.51), 1.944 (4.50), 1.947 (4.77), 1.959 (2.44), 1.963 (2.46), 1.985 (2.34), 2.004 (4.62), 2.015 (4.86), 2.028 (3.12), 2.043 (1.34), 2.316 (0.45), 2.796 (5.56), 2.812 (10.82), 2.829 (6.17), 3.705 (6.59), 3.721 (11.38), 3.735 (5.40), 4.864 (1.06), 4.880 (2.49), 4.895 (3.25), 4.911 (2.46), 4.926 (1.07), 6.614 (3.39), 6.753 (6.73), 6.891 (3.29), 7.302 (2.16), 7.320 (4.82), 7.339 (2.98), 7.485 (6.25), 7.499 (6.34), 7.525 (2.39), 7.547 (7.45), 7.568 (5.51), 7.919 (4.68), 7.938 (4.17), 8.098 (7.10), 8.127 (6.95), 9.384 (4.86).

40

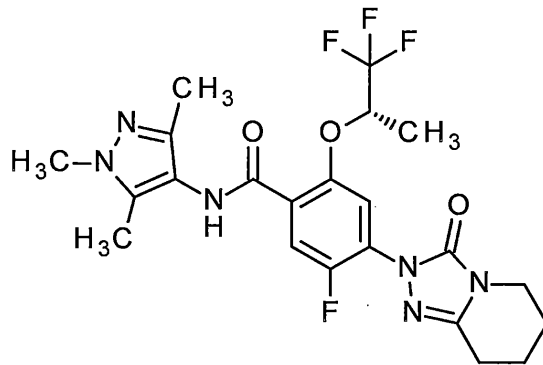
【0628】

実施例34

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}-N-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

50

【化 1 6 2】



10

中間体17および1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.97$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.463 (4.62), 1.479 (4.72), 1.761 (1.74), 1.775 (1.78), 1.844 (1.99), 2.007 (16.00), 2.625 (1.74), 2.640 (3.09), 2.656 (1.75), 3.532 (1.92), 3.546 (3.26), 3.561 (2.02), 3.584 (9.16), 4.733 (0.76), 4.748 (0.98), 4.763 (0.75), 7.108 (1.50), 7.284 (1.71), 7.946 (2.04), 7.976 (1.77), 8.376 (1.94).

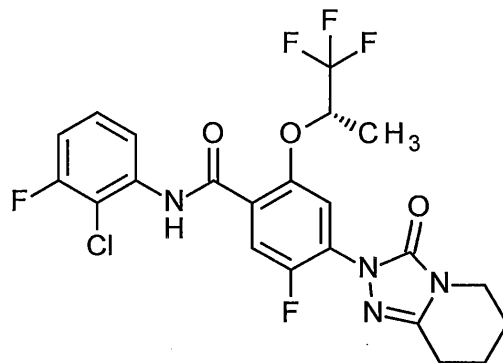
20

【0 6 2 9】

実施例35

N-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシベンズアミド

【化 1 6 3】



30

中間体17および2-クロロ-3-フルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.36$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.571 (16.00), 1.657 (1.59), 1.673 (1.59), 2.807 (0.55), 2.822 (1.04), 2.839 (0.60), 3.716 (0.71), 3.731 (1.15), 3.746 (0.50), 6.975 (0.55), 6.979 (0.54), 7.295 (0.46), 7.310 (0.45), 7.515 (0.69), 7.529 (0.77), 8.099 (0.87), 8.128 (0.86), 8.357 (0.46), 8.378 (0.45), 9.748 (0.44).

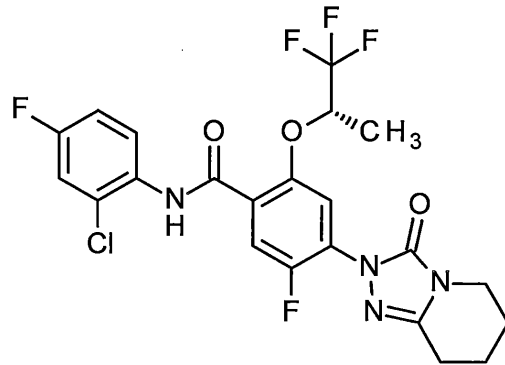
【0 6 3 0】

40

50

実施例36

N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化164】



中間体17および2-クロロ-4-フルオロアニリンから。

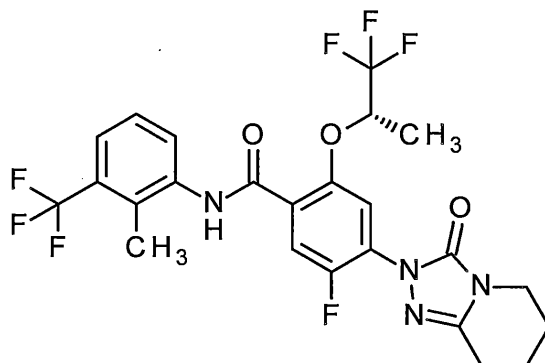
LC-MS (方法A) : $R_t = 1.35$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.574 (16.00), 1.647 (3.49), 1.662 (3.53), 1.929 (0.58), 1.941 (0.79), 1.953 (0.78), 1.956 (0.86), 1.972 (0.41), 1.993 (0.40), 2.009 (0.76), 2.013 (0.80), 2.019 (1.12), 2.024 (0.87), 2.029 (0.70), 2.038 (0.53), 2.805 (1.20), 2.821 (2.28), 2.837 (1.33), 3.714 (1.55), 3.730 (2.55), 3.744 (1.11), 4.887 (0.57), 4.903 (0.74), 4.918 (0.55), 7.039 (0.48), 7.046 (0.53), 7.058 (0.53), 7.062 (0.56), 7.065 (0.61), 7.069 (0.61), 7.081 (0.49), 7.089 (0.54), 7.176 (1.26), 7.183 (1.16), 7.197 (1.25), 7.204 (1.15), 7.498 (1.48), 7.512 (1.50), 8.106 (1.91), 8.135 (1.83), 8.448 (0.98), 8.462 (1.01), 8.471 (0.99), 8.485 (0.94), 9.613 (1.04).

【0631】

実施例37

5-フルオロ-N-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化165】



中間体17および2-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.36$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 547$ $[M+H]^+$

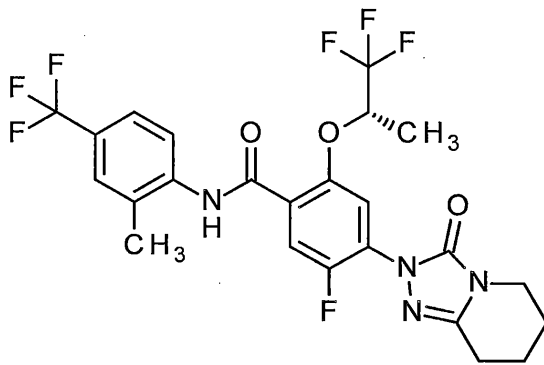
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.577 (16.00), 1.644 (2.65), 1.660 (2.67), 1.933 (0.46), 1.945 (0.63), 1.956 (0.63), 1.960 (0.69), 2.013 (0.61), 2.018 (0.68), 2.028 (0.69), 2.033 (0.57), 2.042 (0.43), 2.407 (3.39), 2.810 (0.92), 2.826 (1.80), 2.842 (1.05), 3.717 (1.15), 3.733 (1.93), 3.748 (0.86), 4.927 (0.42), 4.942 (0.54), 4.958 (0.41), 5.310 (0.41), 7.360 (0.76), 7.380 (0.44), 7.497 (1.12), 7.511 (1.11), 7.535 (0.85), 7.555 (0.68), 7.983 (0.74), 8.003 (0.70), 8.153 (1.37), 8.181 (1.34), 9.136 (0.83).

【0632】

実施例38

5-フルオロ-N-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化166】



中間体17および2-メチル-4-(トリフルオロメチル)アニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.39$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 547$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.572 (16.00), 1.628 (1.48), 1.644 (1.48), 2.374 (3.61), 2.809 (0.53), 2.825 (1.01), 2.841 (0.59), 3.717 (0.68), 3.732 (1.13), 3.748 (0.48), 7.499 (0.63), 7.507 (0.71), 7.522 (0.84), 8.132 (0.78), 8.161 (0.77), 8.185 (0.43), 8.206 (0.40), 9.156 (0.43).

【0633】

実施例39

N-(2-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

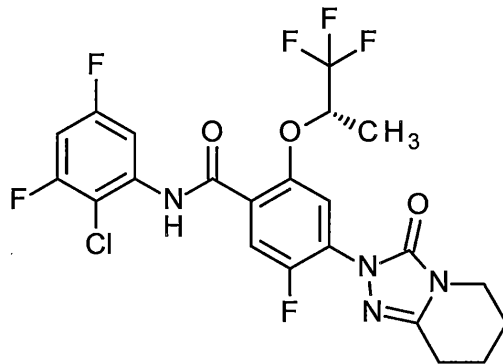
20

30

40

50

【化 1 6 7】



10

中間体17および2-クロロ-3,5-ジフルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.43$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 535$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.571 (16.00), 1.657 (0.75), 1.674 (0.75), 2.823 (0.49), 3.731 (0.56), 8.076 (0.44), 8.105 (0.45).

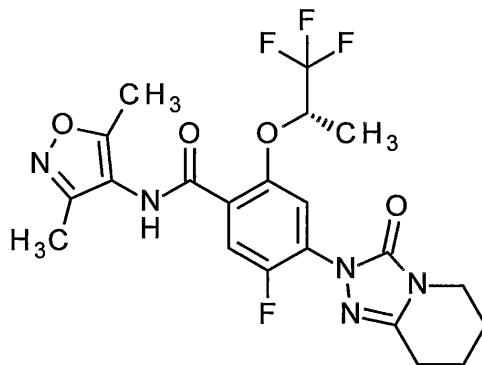
【0 6 3 4】

20

実施例40

N-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 1 6 8】



30

中間体17および3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.05$ 分; MS (ESI $^-$): $m/z = 482$ $[M-H]^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.599 (10.02), 1.656 (3.90), 1.672 (3.91), 1.931 (0.67), 1.938 (0.78), 1.943 (0.89), 1.954 (0.90), 1.958 (0.96), 1.970 (0.42), 1.974 (0.45), 1.997 (0.47), 2.002 (0.44), 2.011 (0.88), 2.018 (1.08), 2.026 (0.95), 2.032 (0.77), 2.041 (0.57), 2.204 (0.58), 2.235 (16.00), 2.378 (11.94), 2.806 (1.42), 2.822 (2.62), 2.839 (1.55), 3.712 (1.74), 3.727 (2.76), 3.743 (1.22), 4.919 (0.60), 4.934 (0.79), 4.949 (0.57), 7.477 (1.73), 7.491 (1.74), 8.123 (2.47), 8.152 (2.50), 8.553 (1.23).

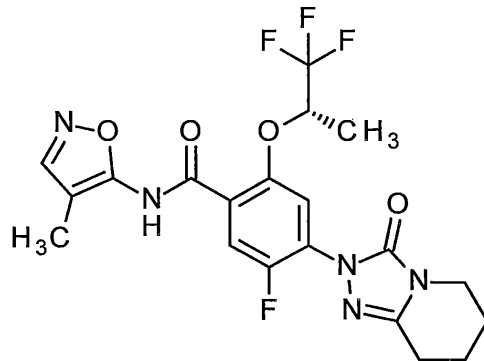
【0 6 3 5】

40

実施例41

50

5-フルオロ-N-(4-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化169】



10

中間体17および4-メチル-1,2-オキサゾール-5-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.07$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 468$ [M-H]⁻

20

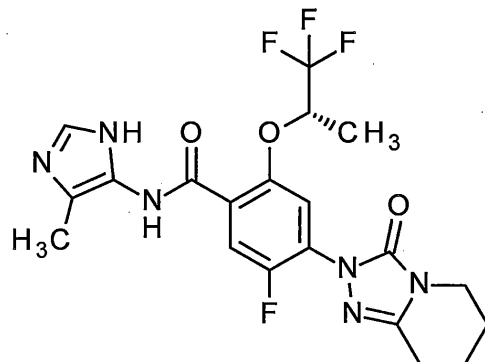
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.000 (3.05), 1.183 (0.56), 1.419 (1.13), 1.434 (1.18), 1.500 (16.00), 1.862 (0.90), 1.873 (0.57), 1.932 (0.69), 1.944 (0.57), 2.105 (0.45), 2.717 (0.52), 2.733 (0.95), 2.749 (0.56), 2.977 (0.62), 3.631 (0.62), 3.646 (1.02), 3.661 (0.44), 7.268 (0.40), 7.277 (0.41), 7.452 (0.42).

【0636】

実施例42

5-フルオロ-N-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化170】

30



40

中間体17および4-メチル-1H-イミダゾール-5-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.78$ 分 ; MS (ESI^{pos}): $m/z = 469.2$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.184 (0.68), 1.533 (0.84), 1.549 (0.77), 1.580 (3.47), 1.589 (6.33), 1.595 (4.79), 1.605 (6.10), 1.852 (2.06), 1.863 (2.83), 1.878 (2.87), 1.895 (1.40), 1.937 (2.77), 1.948 (2.73), 1.96

50

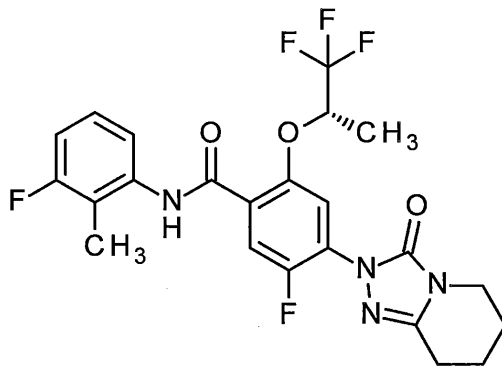
1 (1.66), 1.975 (0.62), 2.159 (1.26), 2.294 (10.47), 2.373 (1.94), 2.378 (1.35), 2.401 (6.22), 2.571 (16.00), 2.726 (2.76), 2.741 (5.10), 2.757 (2.60), 2.924 (0.48), 3.629 (3.04), 3.635 (2.70), 3.645 (4.93), 3.650 (3.79), 3.659 (2.75), 3.728 (0.70), 4.805 (0.49), 4.821 (0.67), 4.837 (0.83), 4.852 (1.08), 4.868 (1.18), 4.883 (0.85), 6.931 (0.49), 7.386 (1.14), 7.401 (1.64), 7.406 (2.32), 7.420 (2.23), 7.453 (0.59), 7.744 (0.60), 7.917 (1.53), 7.945 (2.75), 8.019 (3.33), 8.031 (1.41), 8.059 (1.26), 8.164 (0.73), 8.187 (0.94), 9.012 (2.30), 9.047 (0.75), 9.433 (1.76).

【0637】

実施例43

5-フルオロ-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化171】



中間体17および3-フルオロ-2-メチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 497$ $[M-H]^+$

^1H -NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.504 (16.00), 1.554 (3.10), 1.570 (3.08), 1.854 (0.54), 1.866 (0.72), 1.877 (0.73), 1.881 (0.78), 1.934 (0.71), 1.939 (0.74), 1.949 (0.79), 1.954 (0.64), 1.963 (0.48), 2.142 (4.42), 2.146 (4.41), 2.730 (1.10), 2.747 (2.14), 2.762 (1.23), 3.638 (1.42), 3.654 (2.31), 3.669 (1.01), 4.824 (0.50), 4.840 (0.65), 4.855 (0.48), 6.833 (0.44), 6.855 (0.89), 6.877 (0.51), 7.133 (0.62), 7.149 (0.62), 7.407 (1.30), 7.422 (1.30), 7.605 (0.93), 7.625 (0.86), 8.061 (1.61), 8.091 (1.62), 9.008 (0.83).

【0638】

実施例44

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

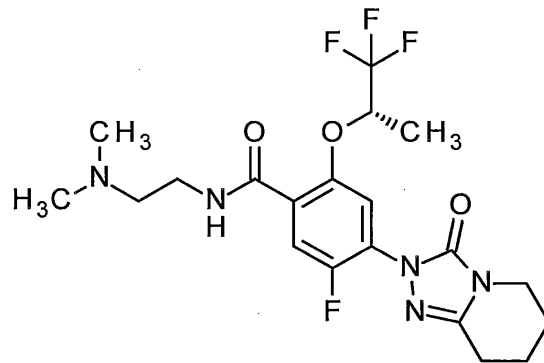
20

30

40

50

【化 1 7 2】



10

中間体17およびN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンから。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.04$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 459.8$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.436 (0.45), 1.449 (0.75), 1.464 (0.62), 1.523 (13.22), 1.539 (13.33), 1.824 (0.94), 1.830 (1.22), 1.838 (2.56), 1.846 (3.02), 1.851 (3.46), 1.862 (3.45), 1.866 (3.76), 1.878 (1.73), 1.882 (1.83), 1.903 (1.86), 1.910 (1.81), 1.919 (3.39), 1.923 (3.56), 1.934 (3.73), 1.939 (3.12), 1.945 (2.26), 1.948 (2.32), 1.962 (1.07), 2.247 (0.41), 2.366 (16.00), 2.655 (2.48), 2.711 (5.18), 2.726 (9.50), 2.742 (5.45), 2.810 (1.37), 2.854 (1.32), 3.034 (1.50), 3.598 (2.63), 3.608 (2.70), 3.620 (7.79), 3.636 (10.88), 3.650 (4.81), 4.715 (0.99), 4.731 (2.28), 4.746 (3.01), 4.762 (2.20), 4.777 (0.89), 7.282 (6.13), 7.296 (6.17), 7.886 (1.28), 7.899 (2.19), 7.911 (1.23), 7.937 (6.99), 7.966 (6.77).

20

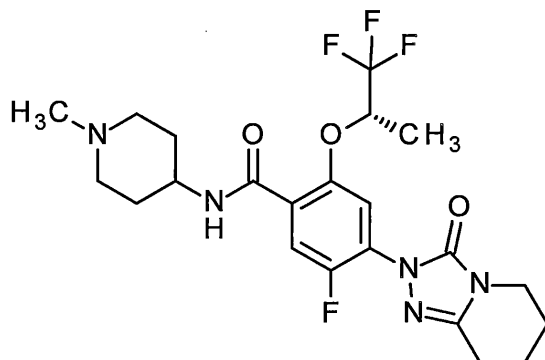
【0 6 3 9】

実施例45

5-フルオロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

30

【化 1 7 3】



40

中間体17および1-メチルピペリジン-4-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.72$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 486.1$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.510 (13.94), 1.526 (13.91), 1

50

.647 (1.39), 1.671 (1.57), 1.824 (0.89), 1.831 (1.11), 1.839 (2.41), 1.847 (2.81), 1.852 (3.22), 1.863 (3.26), 1.867 (3.54), 1.879 (1.60), 1.883 (1.72), 1.905 (1.71), 1.911 (1.63), 1.920 (3.19), 1.925 (3.34), 1.935 (3.53), 1.940 (2.89), 1.949 (2.27), 1.963 (1.05), 1.994 (1.47), 2.010 (0.95), 2.032 (2.32), 2.068 (1.25), 2.254 (1.85), 2.345 (16.00), 2.550 (0.58), 2.712 (4.93), 2.728 (9.27), 2.744 (5.48), 2.811 (0.50), 2.893 (1.77), 2.918 (1.64), 3.033 (0.54), 3.619 (6.19), 3.635 (10.03), 3.650 (4.44), 3.919 (0.45), 3.936 (0.86), 3.945 (1.06), 3.954 (0.94), 3.963 (1.06), 3.973 (0.84), 3.990 (0.44), 4.713 (0.93), 4.728 (2.21), 4.743 (2.85), 4.759 (2.09), 4.774 (0.85), 7.273 (6.29), 7.287 (6.21), 7.434 (2.21), 7.453 (2.17), 7.968 (8.02), 7.997 (7.92).

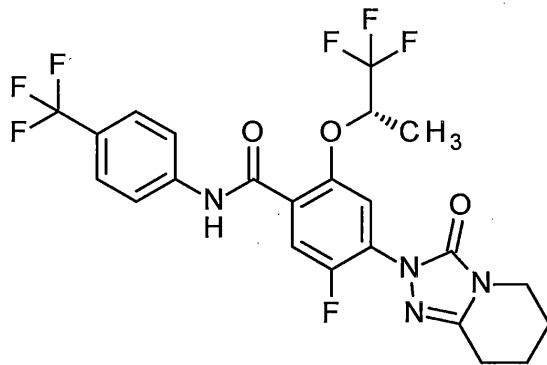
10

【0640】

実施例46

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化174】



20

中間体17および4-(トリフルオロメチル)アニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.38$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 533$ [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.513 (16.00), 1.585 (3.48), 1.599 (3.49), 1.857 (0.66), 1.862 (0.66), 1.867 (0.88), 1.875 (0.79), 1.879 (0.95), 1.936 (0.82), 1.941 (0.76), 1.948 (0.99), 1.953 (0.69), 1.960 (0.57), 2.732 (1.29), 2.745 (2.43), 2.758 (1.38), 3.638 (1.63), 3.651 (2.69), 3.663 (1.23), 4.853 (0.54), 4.865 (0.69), 4.877 (0.51), 7.406 (1.56), 7.417 (1.53), 7.550 (1.68), 7.567 (2.06), 7.711 (1.94), 7.728 (1.53), 8.089 (1.84), 8.113 (1.77), 9.557 (1.01).

【0641】

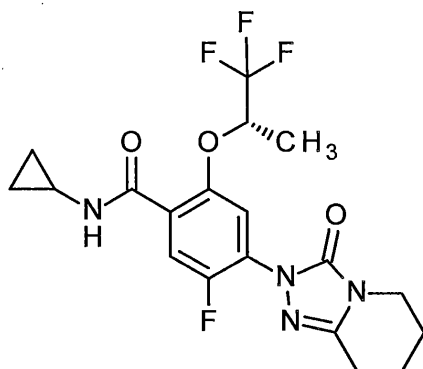
40

実施例47

N-シクロプロピル-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

50

【化 1 7 5】



10

中間体17およびシクロプロパンアミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.04$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 429.2$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.500 (0.91), 0.503 (0.94), 0.508 (0.86), 0.510 (0.93), 0.514 (0.96), 0.516 (0.89), 0.526 (0.42), 0.777 (0.46), 0.781 (1.02), 0.785 (1.02), 0.799 (1.23), 0.801 (0.76), 1.483 (2.67), 1.498 (2.76), 1.515 (16.00), 1.838 (0.43), 1.845 (0.49), 1.850 (0.58), 1.861 (0.58), 1.865 (0.64), 1.918 (0.57), 1.923 (0.59), 1.933 (0.64), 1.939 (0.51), 2.710 (0.94), 2.726 (1.77), 2.742 (1.04), 2.903 (0.61), 2.913 (0.60), 3.617 (1.19), 3.633 (1.90), 3.648 (0.85), 4.694 (0.45), 4.709 (0.59), 4.725 (0.43), 7.251 (1.25), 7.265 (1.21), 8.001 (1.54), 8.030 (1.52).

20

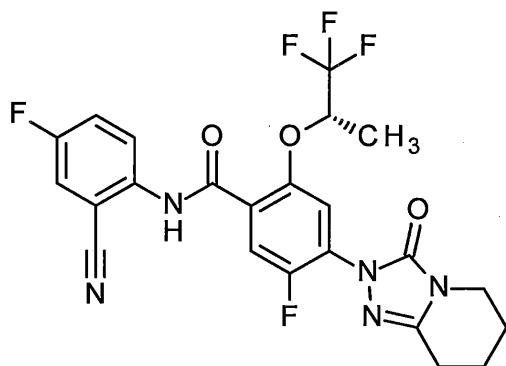
【0 6 4 2】

実施例48

N-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

30

【化 1 7 6】



40

中間体17および2-アミノ-5-フルオロベンズニトリルから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.21$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 508$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.497 (16.00), 1.674 (1.05), 1.690 (1.06), 2.747 (0.72), 2.762 (0.42), 3.638 (0.48), 3.653 (0.79), 7.269 (0.42), 7.288 (0.41), 7.439 (0.50), 7.453 (0.55), 8.016 (0.63), 8.044 (0.64).

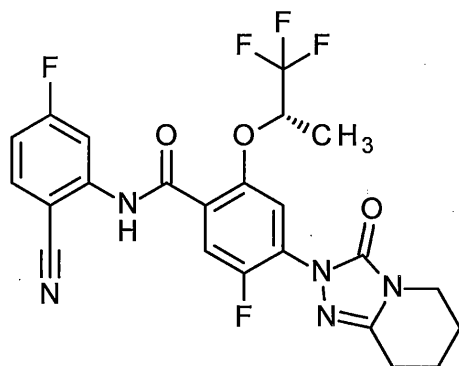
50

【0643】

実施例49

N-(2-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化177】



10

20

中間体17および2-アミノ-4-フルオロベンゾニトリルから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 508$ $[M+H]^+$

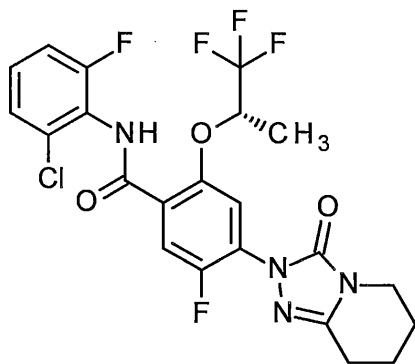
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.496 (16.00), 1.695 (1.63), 1.711 (1.65), 1.882 (0.41), 1.949 (0.40), 2.731 (0.60), 2.747 (1.13), 2.763 (0.67), 3.638 (0.72), 3.654 (1.21), 3.669 (0.52), 7.450 (0.81), 7.465 (0.77), 7.543 (0.55), 7.557 (0.56), 7.564 (0.54), 7.579 (0.52), 7.983 (1.04), 8.012 (1.02), 8.334 (0.47), 8.340 (0.50), 8.362 (0.48), 8.368 (0.47), 9.792 (0.48).

【0644】

実施例50

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化178】



40

中間体17および2-クロロ-6-フルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.260 (2.60), 1.566 (15.66), 1.

50

651 (15.46), 1.667 (16.00), 1.914 (0.91), 1.920 (1.16), 1.928 (2.65), 1.936 (3.12), 1.941 (3.61), 1.953 (3.68), 1.956 (3.99), 1.960 (2.64), 1.968 (1.74), 1.972 (1.87), 1.993 (1.84), 1.999 (1.68), 2.009 (3.52), 2.014 (3.68), 2.024 (3.94), 2.030 (3.17), 2.035 (2.27), 2.038 (2.38), 2.045 (1.34), 2.052 (1.06), 2.807 (5.60), 2.824 (10.65), 2.840 (6.20), 3.713 (7.20), 3.729 (11.72), 3.744 (5.11), 4.918 (1.08), 4.934 (2.52), 4.949 (3.27), 4.964 (2.42), 4.979 (0.98), 7.006 (0.73), 7.109 (2.08), 7.112 (2.21), 7.129 (3.34), 7.133 (4.49), 7.136 (2.62), 7.152 (2.91), 7.156 (3.08), 7.216 (2.02), 7.230 (1.97), 7.237 (4.68), 7.250 (4.82), 7.257 (3.44), 7.281 (5.08), 7.285 (6.29), 7.288 (5.16), 7.302 (2.07), 7.305 (2.58), 7.308 (2.15), 7.502 (6.93), 7.516 (6.96), 7.528 (0.77), 8.170 (7.37), 8.199 (7.34), 9.033 (4.66).

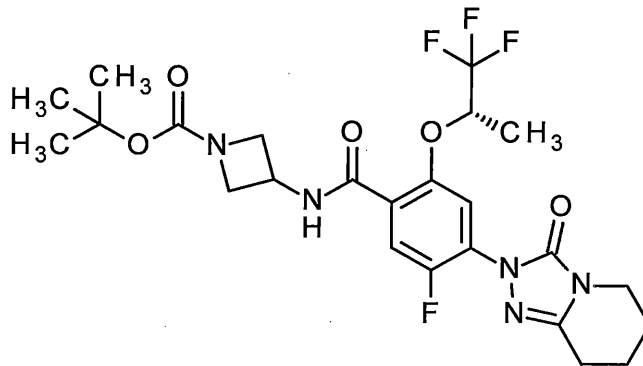
10

【0645】

実施例51

tert-ブチル3-[[5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイル]アミノ}アゼチジン-1-カルボキシレート

【化179】



20

30

中間体17およびtert-ブチル3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレートから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.18$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 544$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.378 (16.00), 1.403 (1.63), 1.420 (1.61), 2.518 (0.78), 2.523 (0.58), 2.682 (0.48), 2.698 (0.94), 2.715 (0.51), 3.547 (0.56), 3.563 (1.01), 3.577 (0.44), 7.458 (0.74), 7.473 (0.73), 7.499 (0.96), 7.525 (0.93), 8.786 (0.50), 8.803 (0.49).

【0646】

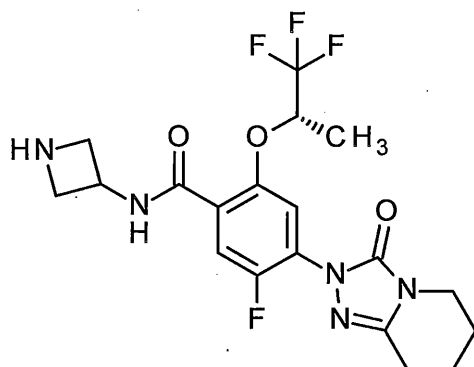
実施例52

N-(アゼチジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

40

50

【化180】



tert-ブチル3-[[5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイル]アミノ}アゼチジン-1-カルボキシレート (実施例51) (56.3mg、0.10mmol、1.00当量) のジクロロメタン (0.50ml) 中室温攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.12ml) を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して無色油を得た。残渣をDMSOに溶解し、テフロン (登録商標) フィルターを通して濾過し、逆相カラムクロマトグラフィー (15~55%アセトニトリル、0.1%アンモニア水) によって精製すると、標記化合物が灰白色固体 (13.7mg、28%) として得られた。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.70$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 444.4 [M+H]^+$

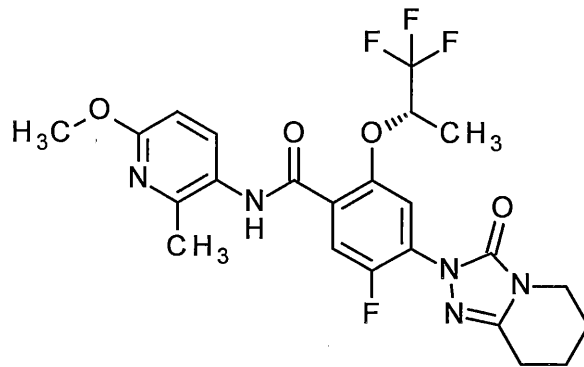
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 0.000 (0.53), 0.811 (0.53), 1.149 (0.41), 1.158 (4.66), 1.165 (0.51), 1.175 (10.45), 1.184 (2.82), 1.193 (5.41), 1.209 (0.72), 1.227 (0.68), 1.543 (7.53), 1.560 (10.35), 1.567 (15.08), 1.583 (14.09), 1.827 (1.49), 1.843 (4.17), 1.854 (5.70), 1.866 (5.72), 1.870 (6.08), 1.882 (2.89), 1.886 (2.94), 1.909 (2.90), 1.914 (3.11), 1.923 (5.48), 1.928 (6.01), 1.939 (5.94), 1.943 (5.34), 1.950 (3.77), 1.957 (3.65), 1.966 (1.52), 1.978 (0.53), 1.994 (0.51), 2.557 (16.00), 2.646 (1.88), 2.668 (0.63), 2.715 (7.65), 2.731 (14.31), 2.747 (8.08), 2.875 (1.09), 2.923 (1.23), 2.949 (1.37), 3.053 (1.23), 3.456 (0.48), 3.621 (7.02), 3.629 (4.80), 3.636 (11.70), 3.646 (7.94), 3.651 (5.79), 3.664 (5.24), 3.681 (1.74), 3.728 (1.76), 3.742 (1.83), 3.750 (1.84), 3.763 (1.74), 3.888 (0.46), 3.901 (0.51), 3.913 (0.50), 3.927 (0.46), 4.019 (0.43), 4.031 (0.43), 4.044 (0.43), 4.092 (2.78), 4.259 (1.38), 4.267 (1.42), 4.279 (2.25), 4.286 (2.20), 4.301 (1.42), 4.308 (1.37), 4.326 (1.13), 4.339 (1.96), 4.363 (3.16), 4.387 (1.91), 4.412 (0.55), 4.513 (0.48), 4.727 (1.11), 4.742 (2.83), 4.758 (3.88), 4.774 (3.33), 4.791 (1.91), 4.811 (0.67), 4.859 (0.84), 4.877 (1.45), 4.895 (1.40), 4.912 (0.72), 6.931 (0.80), 7.309 (3.42), 7.318 (6.51), 7.323 (4.29), 7.332 (7.15), 7.346 (1.20), 7.454 (0.97), 7.876 (6.03), 7.904 (5.98), 7.936 (1.78), 7.945 (1.02), 7.955 (6.56), 7.974 (0.89), 7.984 (5.05), 8.106 (2.92), 8.123 (2.87), 8.287 (1.33).

【0647】

実施例53

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 1 8 1】



10

中間体17および6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-アミンから。

【0 6 4 8】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0. 1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 508$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.579 (0.96), 1.638 (3.37), 1.654 (3.40), 1.929 (0.54), 1.937 (0.63), 1.941 (0.73), 1.953 (0.75), 1.957 (0.81), 2.010 (0.72), 2.015 (0.77), 2.018 (0.99), 2.025 (0.81), 2.030 (0.66), 2.039 (0.49), 2.446 (9.49), 2.806 (1.15), 2.822 (2.19), 2.838 (1.29), 3.713 (1.47), 3.729 (2.42), 3.744 (1.05), 3.934 (16.00), 4.906 (0.55), 4.922 (0.73), 4.938 (0.52), 6.634 (1.37), 6.655 (1.41), 7.473 (1.49), 7.487 (1.49), 7.931 (1.72), 7.953 (1.62), 8.140 (1.97), 8.169 (1.91), 8.946 (1.11).

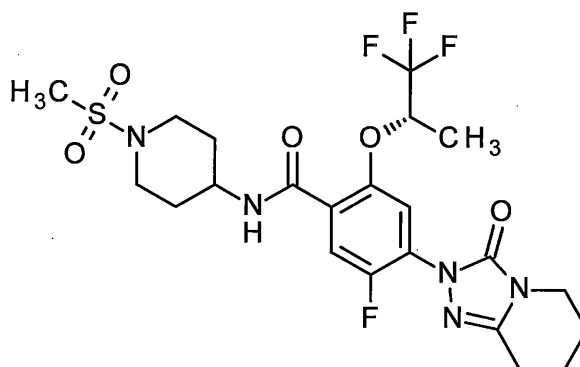
【0 6 4 9】

実施例54

30

5-フルオロ-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 1 8 2】



40

中間体17および1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンから。

50

【0650】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.06$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 551 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.595 (6.63), 1.612 (4.96), 1.630 (0.60), 1.639 (0.80), 1.918 (0.68), 1.930 (0.91), 1.941 (0.92), 1.945 (1.00), 1.957 (0.43), 1.962 (0.47), 1.984 (0.46), 1.990 (0.45), 1.998 (0.91), 2.003 (0.96), 2.014 (1.01), 2.017 (0.95), 2.028 (0.61), 2.140 (0.42), 2.165 (0.79), 2.791 (1.40), 2.806 (2.89), 2.817 (16.00), 2.822 (2.10), 2.838 (0.44), 2.845 (0.75), 2.850 (0.48), 2.874 (1.33), 2.898 (0.48), 2.904 (0.72), 3.698 (1.75), 3.713 (2.94), 3.728 (1.27), 3.801 (0.98), 3.832 (0.94), 4.093 (0.43), 4.111 (0.43), 4.817 (0.68), 4.832 (0.87), 4.847 (0.64), 7.362 (1.90), 7.376 (1.87), 7.549 (0.76), 7.567 (0.75), 8.050 (2.34), 8.079 (2.33).

10

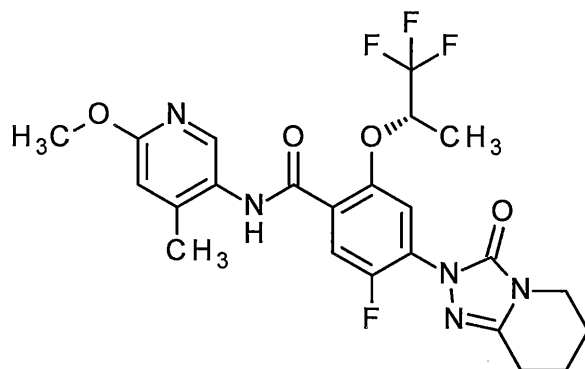
【0651】

実施例55

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化183】

20



30

中間体17および6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

【0652】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.20$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 511 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.599 (0.49), 1.637 (3.77), 1.653 (3.74), 1.927 (0.60), 1.935 (0.70), 1.939 (0.82), 1.951 (0.83), 1.955 (0.90), 1.971 (0.42), 1.993 (0.42), 2.008 (0.80), 2.013 (0.85), 2.017 (1.34), 2.023 (0.91), 2.028 (0.74), 2.037 (0.54), 2.261 (8.80), 2.805 (1.25), 2.820 (2.43), 2.836 (1.39), 3.711 (1.62), 3.726 (2.64), 3.741 (1.15), 3.940 (16.00), 4.896 (0.61), 4.911 (0.80), 4.927 (0.58), 6.666 (2.45), 7.473 (1.64), 7.488 (1.65), 8.132 (2.12), 8.161 (2.11), 8.335 (2.99), 8.875 (1.25).

40

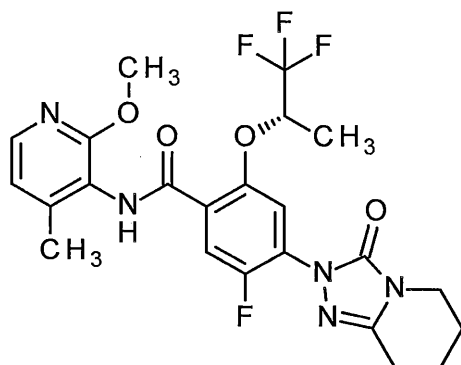
【0653】

実施例56

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

50

【化 1 8 4】



10

中間体17および2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

【0 6 5 4】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 508$ [M-H]⁻

20

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.605 (0.71), 1.652 (3.93), 1.669 (3.92), 1.927 (0.63), 1.934 (0.73), 1.939 (0.86), 1.951 (0.86), 1.955 (0.94), 1.967 (0.40), 1.971 (0.44), 1.992 (0.44), 1.998 (0.41), 2.007 (0.84), 2.012 (0.89), 2.017 (0.63), 2.023 (0.94), 2.028 (0.76), 2.036 (0.57), 2.278 (11.08), 2.805 (1.33), 2.821 (2.56), 2.837 (1.48), 3.713 (1.74), 3.728 (2.82), 3.743 (1.22), 3.958 (16.00), 4.919 (0.64), 4.935 (0.83), 4.950 (0.60), 6.826 (1.67), 6.838 (1.71), 7.464 (1.73), 7.479 (1.68), 7.954 (2.20), 7.967 (2.13), 8.128 (2.21), 8.157 (2.19), 8.972 (1.33).

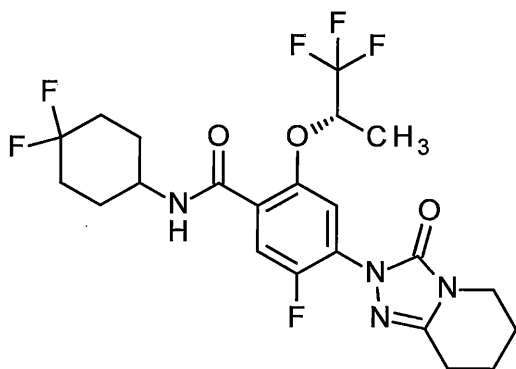
【0 6 5 5】

実施例57

30

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 1 8 5】



40

中間体17および4,4-ジフルオロシクロヘキサンアミンから。

【0 6 5 6】

50

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.26分 ; MS (ESIpos): m/z = 507 $[M+H]^+$

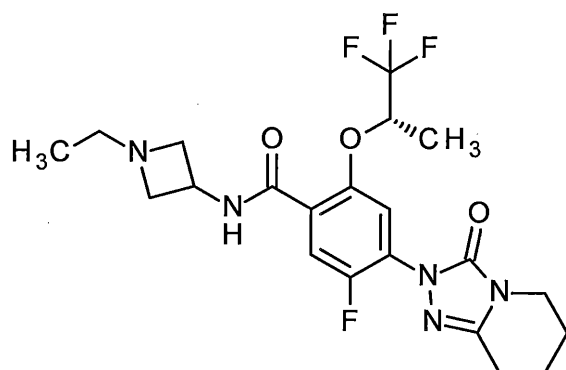
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.261 (0.55), 1.580 (16.00), 1.589 (13.98), 1.605 (12.82), 1.626 (2.04), 1.650 (1.01), 1.847 (0.51), 1.881 (1.07), 1.903 (1.26), 1.909 (1.53), 1.918 (2.73), 1.925 (2.88), 1.930 (3.15), 1.941 (3.16), 1.945 (3.53), 1.957 (2.21), 1.961 (2.26), 1.984 (1.89), 1.989 (1.77), 1.998 (2.93), 2.003 (2.85), 2.014 (2.88), 2.019 (2.37), 2.028 (1.73), 2.042 (0.76), 2.100 (2.55), 2.120 (3.85), 2.142 (2.59), 2.174 (0.57), 2.791 (4.12), 2.806 (7.78), 2.823 (4.59), 3.698 (5.24), 3.713 (8.51), 3.728 (3.72), 4.084 (0.90), 4.102 (0.91), 4.796 (0.84), 4.811 (1.95), 4.827 (2.57), 4.842 (1.85), 4.857 (0.73), 7.357 (5.44), 7.372 (5.39), 7.498 (1.71), 7.517 (1.67), 7.529 (0.60), 8.055 (6.90), 8.084 (6.82).

【0657】

実施例58

N-(1-エチルアゼチジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化186】



中間体17および1-エチルアゼチジン-3-アミンから。

LC-MS (方法A) : R_t = 0.75分 ; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 0.972 (7.23), 0.990 (16.00), 1.008 (7.51), 1.450 (0.44), 1.466 (0.47), 1.608 (10.98), 1.625 (11.42), 1.902 (0.62), 1.909 (0.81), 1.917 (1.78), 1.925 (2.14), 1.930 (2.38), 1.941 (2.49), 1.945 (2.59), 1.957 (1.13), 1.961 (1.20), 1.983 (1.22), 1.990 (1.23), 1.998 (2.38), 2.003 (2.44), 2.014 (2.59), 2.019 (2.08), 2.028 (1.53), 2.042 (0.63), 2.463 (1.44), 2.480 (4.24), 2.499 (4.10), 2.517 (1.32), 2.789 (3.85), 2.806 (7.19), 2.822 (5.32), 2.836 (2.60), 2.853 (1.44), 2.886 (2.16), 3.110 (2.62), 3.698 (4.87), 3.713 (8.03), 3.728 (3.47), 3.763 (2.51), 3.781 (4.08), 3.784 (4.03), 3.801 (2.45), 4.723 (1.31), 4.740 (2.43), 4.758 (2.40), 4.775 (1.22), 4.803 (0.72), 4.818 (1.70), 4.834 (2.21), 4.849 (1.61), 4.865 (0.65), 7.006 (0.41), 7.360 (4.90), 7.374 (4.76), 7.528 (0.42), 7.827 (1.52), 7.845 (1.50), 8.039 (6.09), 8.067 (5.99).

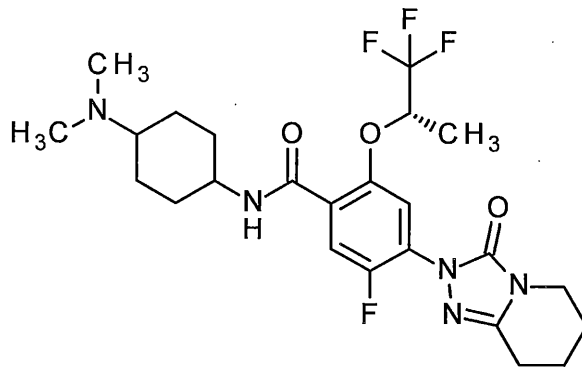
【0658】

実施例59

N-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒド

ロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化187】



10

中間体17およびN,N-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.77$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 512$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.240 (0.49), 1.249 (0.55), 1.255 (0.58), 1.264 (0.58), 1.270 (0.59), 1.278 (0.61), 1.285 (0.61), 1.293 (0.57), 1.466 (0.83), 1.496 (0.79), 1.571 (4.85), 1.587 (4.91), 1.908 (0.81), 1.920 (1.12), 1.931 (1.13), 1.935 (1.21), 1.947 (0.55), 1.951 (0.57), 1.973 (0.57), 1.979 (0.56), 1.988 (1.10), 1.993 (1.16), 2.003 (1.24), 2.010 (1.73), 2.018 (0.88), 2.024 (0.66), 2.033 (0.87), 2.042 (0.84), 2.049 (0.80), 2.057 (0.72), 2.067 (0.73), 2.074 (0.74), 2.189 (0.88), 2.197 (0.91), 2.221 (0.88), 2.229 (0.82), 2.447 (16.00), 2.780 (1.59), 2.796 (3.13), 2.812 (1.77), 3.686 (1.98), 3.702 (3.36), 3.717 (1.47), 3.910 (0.50), 3.919 (0.40), 3.929 (0.50), 4.791 (0.78), 4.806 (1.00), 4.822 (0.73), 7.333 (2.17), 7.348 (2.13), 7.437 (0.91), 7.457 (0.89), 8.043 (2.63), 8.072 (2.57), 8.574 (2.09).

20

30

【0659】

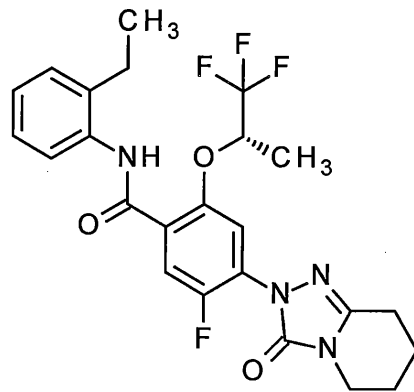
実施例60

N-(2-エチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

40

50

【化 1 8 8】



10

中間体17および2-エチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.31$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 493 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.226 (5.00), 1.245 (10.79), 1.264 (5.32), 1.579 (16.00), 1.619 (6.34), 1.635 (6.33), 1.928 (1.08), 1.941 (1.49), 1.956 (1.59), 1.972 (0.76), 1.993 (0.77), 2.009 (1.47), 2.014 (1.51), 2.024 (1.62), 2.038 (0.97), 2.052 (0.40), 2.639 (1.25), 2.657 (3.50), 2.676 (3.34), 2.695 (1.07), 2.805 (2.14), 2.822 (4.13), 2.838 (2.33), 3.715 (2.70), 3.730 (4.44), 3.745 (1.98), 4.871 (0.44), 4.887 (1.05), 4.903 (1.34), 4.918 (1.00), 7.188 (0.58), 7.204 (1.84), 7.223 (1.55), 7.226 (1.49), 7.257 (1.44), 7.295 (2.09), 7.471 (2.68), 7.485 (2.61), 7.814 (2.01), 7.834 (1.68), 8.139 (3.15), 8.167 (3.08), 9.016 (1.80).

20

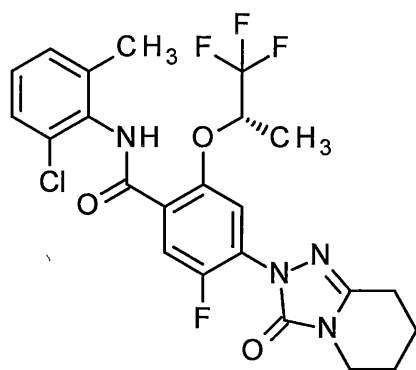
【0 6 6 0】

実施例61

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

30

【化 1 8 9】



40

中間体17および2-クロロ-6-メチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.28$ 分 ; MS (ESI neg): $m/z = 511 [M-H]^-$

50

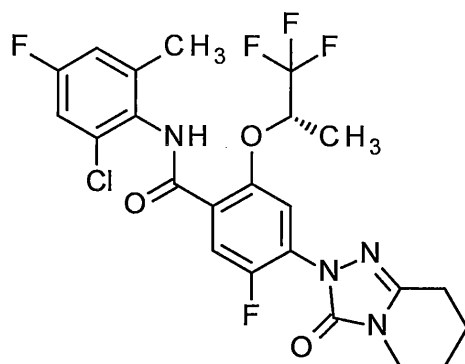
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.652 (6.60), 1.668 (6.61), 1.918 (0.48), 1.926 (1.08), 1.938 (1.46), 1.949 (1.45), 1.953 (1.58), 1.965 (0.69), 1.969 (0.75), 1.991 (0.75), 1.997 (0.71), 2.006 (1.43), 2.011 (1.50), 2.021 (1.58), 2.026 (1.27), 2.035 (0.95), 2.049 (0.40), 2.318 (16.00), 2.804 (2.17), 2.820 (4.13), 2.836 (2.38), 3.711 (2.69), 3.727 (4.55), 3.742 (1.96), 4.929 (0.43), 4.944 (1.03), 4.959 (1.33), 4.975 (0.98), 7.155 (0.85), 7.174 (2.83), 7.193 (3.57), 7.198 (1.99), 7.202 (2.55), 7.218 (0.76), 7.222 (0.52), 7.315 (1.63), 7.319 (1.67), 7.333 (1.20), 7.338 (1.22), 7.475 (2.72), 7.489 (2.72), 8.157 (3.48), 8.186 (3.42), 8.987 (2.03).

【0661】

実施例62

N-(2-クロロ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化190】



中間体17および2-クロロ-4-フルオロ-6-メチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : R_t=1.30分; MS (ESIpos): m/z = 531 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.576 (16.00), 1.653 (5.89), 1.669 (5.93), 1.930 (0.98), 1.942 (1.33), 1.954 (1.31), 1.957 (1.44), 1.973 (0.69), 1.995 (0.68), 2.010 (1.30), 2.014 (1.37), 2.025 (1.47), 2.030 (1.17), 2.039 (0.88), 2.310 (14.34), 2.807 (2.01), 2.824 (3.83), 2.840 (2.23), 3.715 (2.54), 3.730 (4.23), 3.745 (1.83), 4.927 (0.40), 4.942 (0.95), 4.958 (1.24), 4.973 (0.91), 6.935 (1.08), 6.941 (1.19), 6.957 (1.08), 6.964 (1.16), 7.073 (1.29), 7.080 (1.19), 7.093 (1.31), 7.100 (1.17), 7.479 (2.56), 7.493 (2.55), 8.144 (3.18), 8.172 (3.23), 8.885 (1.84).

【0662】

実施例63

N-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

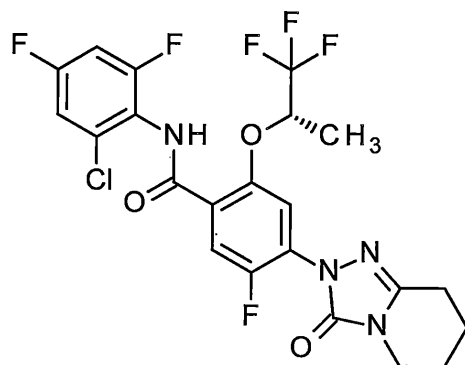
20

30

40

50

【化 1 9 1】



10

中間体17および2-クロロ-4,6-ジフルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.28$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 535 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.595 (9.60), 1.645 (15.98), 1.662 (16.00), 1.911 (0.94), 1.927 (2.68), 1.939 (3.69), 1.951 (3.67), 1.954 (3.96), 1.970 (1.88), 1.992 (1.88), 2.007 (3.61), 2.012 (3.78), 2.022 (4.01), 2.027 (3.24), 2.037 (2.42), 2.051 (1.01), 2.626 (0.75), 2.805 (5.37), 2.821 (10.44), 2.837 (5.90), 3.711 (6.68), 3.726 (11.35), 3.741 (4.92), 4.917 (1.06), 4.932 (2.48), 4.948 (3.22), 4.963 (2.38), 4.978 (0.96), 6.888 (2.03), 6.895 (2.27), 6.911 (2.80), 6.916 (2.94), 6.918 (2.89), 6.933 (2.04), 6.940 (2.18), 7.067 (2.50), 7.071 (2.82), 7.074 (2.87), 7.077 (2.61), 7.086 (2.64), 7.090 (2.78), 7.093 (2.89), 7.097 (2.37), 7.501 (6.61), 7.515 (6.57), 8.148 (7.17), 8.176 (7.23), 8.926 (5.40).

20

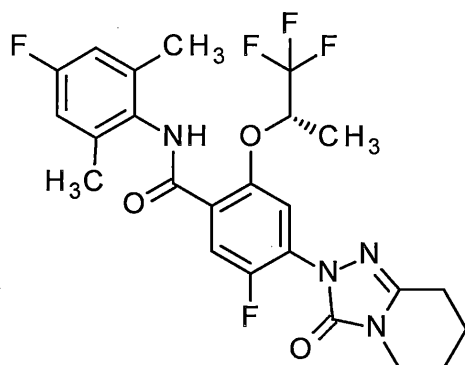
【0 6 6 3】

実施例64

30

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 1 9 2】



40

中間体17および4-フルオロ-2,6-ジメチルアニリンから。

50

LC-MS (方法A) : $R_t=1.28$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 511 [M+H]^+$

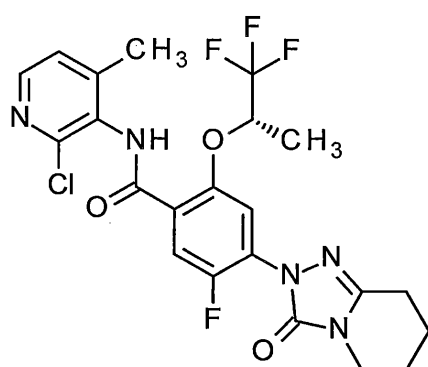
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.606 (1.52), 1.643 (3.27), 1.658 (3.29), 1.929 (0.54), 1.937 (0.62), 1.941 (0.72), 1.953 (0.73), 1.957 (0.80), 2.010 (0.71), 2.015 (0.74), 2.025 (0.79), 2.030 (0.64), 2.039 (0.48), 2.252 (16.00), 2.806 (1.16), 2.823 (2.17), 2.839 (1.28), 3.714 (1.48), 3.729 (2.41), 3.744 (1.04), 4.939 (0.53), 4.955 (0.69), 4.970 (0.50), 6.830 (2.17), 6.853 (2.15), 7.457 (1.45), 7.471 (1.46), 8.143 (1.96), 8.171 (1.93), 8.645 (0.92).

【0664】

実施例65

N-(2-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化193】



中間体17および2-クロロ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.11$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 512 [M-H]^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.586 (14.95), 1.677 (6.12), 1.693 (6.15), 1.933 (1.03), 1.945 (1.40), 1.956 (1.43), 1.960 (1.55), 1.976 (0.73), 1.998 (0.74), 2.013 (1.40), 2.017 (1.46), 2.028 (1.55), 2.033 (1.30), 2.042 (0.97), 2.056 (0.42), 2.349 (16.00), 2.810 (2.06), 2.827 (4.02), 2.843 (2.31), 3.717 (2.64), 3.732 (4.32), 3.748 (1.94), 4.950 (0.43), 4.965 (0.97), 4.981 (1.27), 4.996 (0.93), 7.192 (2.36), 7.204 (2.43), 7.509 (2.59), 7.523 (2.58), 8.149 (3.33), 8.178 (3.33), 8.212 (3.22), 8.224 (3.22), 9.132 (2.19).

【0665】

実施例66

N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2(3H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

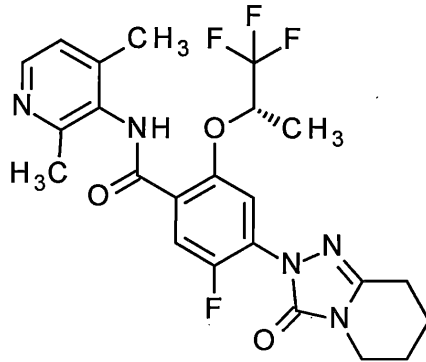
20

30

40

50

【化 1 9 4】



10

中間体17および2,4-ジメチルピリジン-3-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.81$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 494$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.608 (9.87), 1.662 (6.35), 1.678 (6.30), 1.934 (1.08), 1.947 (1.51), 1.962 (1.62), 1.978 (0.81), 2.000 (0.77), 2.019 (1.54), 2.030 (1.61), 2.045 (1.02), 2.058 (0.44), 2.281 (14.78), 2.515 (16.00), 2.626 (2.90), 2.812 (2.01), 2.829 (3.91), 2.845 (2.27), 3.719 (2.48), 3.734 (4.23), 3.750 (1.93), 4.944 (0.43), 4.959 (0.98), 4.974 (1.27), 4.990 (0.92), 7.083 (2.08), 7.096 (2.10), 7.488 (2.53), 7.502 (2.50), 8.159 (3.07), 8.188 (3.08), 8.334 (2.74), 8.346 (2.63), 8.836 (2.11).

20

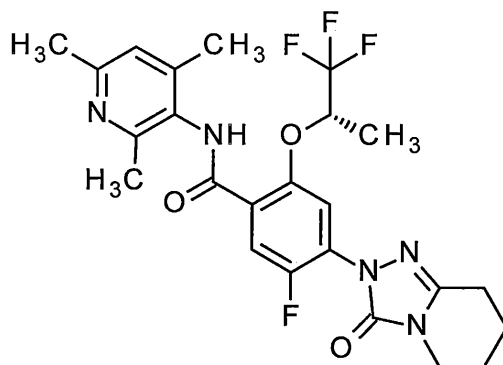
【0 6 6 6】

実施例67

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]-N-(2,4,6-トリメチルピリジン-3-イル)ベンズアミド

30

【化 1 9 5】



40

中間体17および2,4,6-トリメチルピリジン-3-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.79$ 分 ; MS (ESIneg): $m/z = 506$ $[M-H]^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.442 (7.39), 1.458 (7.49), 1.729 (2.46), 1.742 (2.56), 1.801 (2.53), 1.812 (2.60), 2.043 (15.52), 2.285 (16

50

.00), 2.328 (15.22), 2.430 (0.46), 2.594 (2.48), 2.609 (4.67), 2.625 (2.61), 3.500 (2.78), 3.516 (4.81), 3.530 (2.46), 4.737 (0.56), 4.753 (1.22), 4.768 (1.56), 4.783 (1.18), 4.798 (0.52), 6.016 (0.59), 6.788 (4.69), 7.071 (1.94), 7.283 (2.70), 7.922 (2.73), 7.950 (2.73), 8.072 (1.90), 8.584 (3.19).

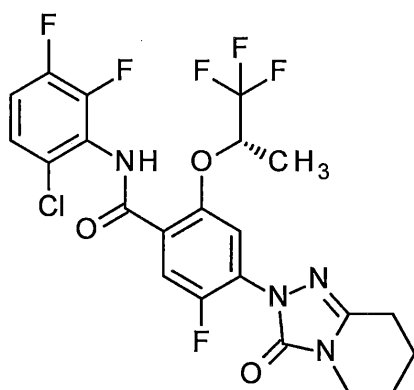
【0667】

実施例68

N-(6-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化196】

10



20

中間体17および6-クロロ-2,3-ジフルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.28分 ; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.636 (4.25), 1.653 (16.00), 1.670 (15.48), 1.910 (1.06), 1.926 (2.96), 1.938 (4.26), 1.952 (4.46), 1.968 (2.29), 1.991 (2.20), 2.010 (4.36), 2.021 (4.58), 2.033 (2.92), 2.048 (1.20), 2.803 (4.90), 2.819 (9.54), 2.836 (5.29), 3.709 (5.79), 3.724 (9.99), 3.739 (4.77), 4.932 (1.04), 4.948 (2.42), 4.964 (3.13), 4.979 (2.35), 4.994 (0.98), 7.081 (1.26), 7.103 (3.33), 7.123 (3.55), 7.146 (1.94), 7.211 (2.32), 7.216 (2.47), 7.223 (2.75), 7.228 (2.62), 7.233 (2.05), 7.238 (1.92), 7.245 (1.84), 7.250 (1.72), 7.516 (5.83), 7.530 (5.84), 8.162 (6.02), 8.191 (6.02), 9.091 (5.61).

30

【0668】

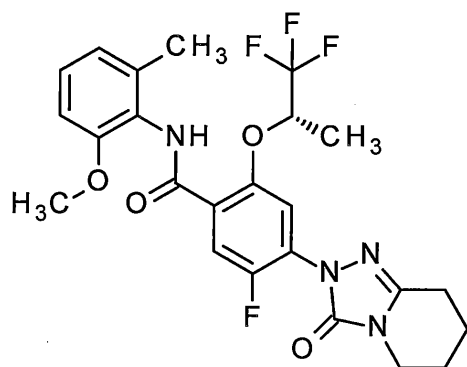
実施例69

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

40

50

【化 1 9 7】



10

中間体17および2-メトキシ-6-メチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 507$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.720 (5.68), 1.736 (5.77), 2.008 (1.06), 2.020 (1.49), 2.035 (1.57), 2.047 (0.77), 2.051 (0.79), 2.073 (0.77), 2.092 (1.52), 2.103 (1.60), 2.116 (1.00), 2.131 (0.41), 2.375 (13.05), 2.886 (1.84), 2.902 (3.60), 2.918 (2.03), 3.795 (2.23), 3.810 (3.83), 3.825 (1.78), 3.906 (16.00), 5.003 (0.92), 5.018 (1.20), 5.033 (0.89), 6.880 (1.63), 6.901 (1.81), 6.975 (1.59), 6.994 (1.82), 7.250 (1.45), 7.290 (1.14), 7.363 (1.94), 7.532 (2.27), 7.547 (2.29), 8.229 (2.61), 8.258 (2.58), 8.977 (2.03).

20

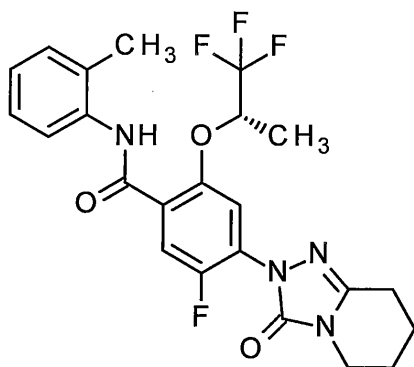
【0 6 6 9】

実施例70

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド

30

【化 1 9 8】



40

中間体17およびo-トルイジンから。

MS (ESI^{pos}): $m/z = 479$ (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.62 (d, 3H), 1.86-2.06 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 4.82-4.97 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.20-7.30 (m,

50

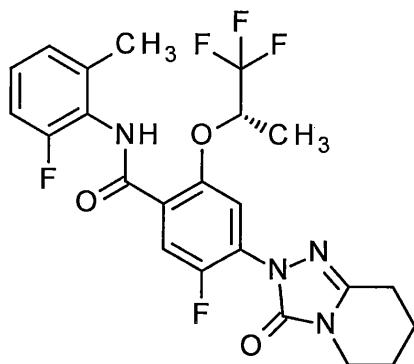
2H), 7.46 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.02 (s, 1H).

【0670】

実施例71

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化199】



中間体17および2-フルオロ-6-メチルアニリンから。

MS (ESIpos):m/z = 497 (M+H)⁺

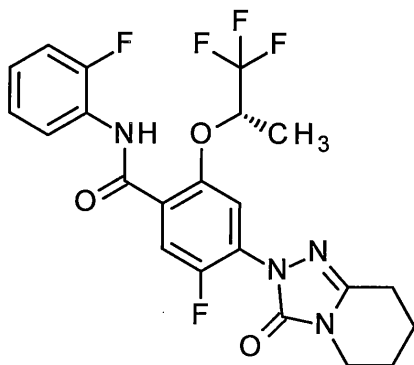
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.66 (d, 3H), 1.90-2.08 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 4.87-5.02 (m, 1H), 6.97-7.12 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.18 (s, 1H).

【0671】

実施例72

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化200】



中間体17および2-フルオロアニリンから。

MS (ESIpos):m/z = 483 (M+H)⁺

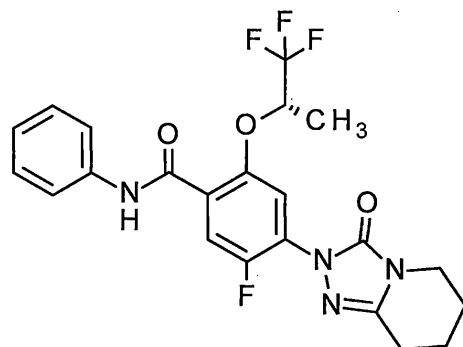
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.66 (d, 3H), 1.87-2.06 (m, 4H), 2.81 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.85-5.00 (m, 1H), 7.03-7.22 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.54 (td, 1H), 9.77 (s, 1H).

【0672】

実施例73

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-フェニル-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化201】



中間体17およびアニリンから。

【0673】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5 μ m、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

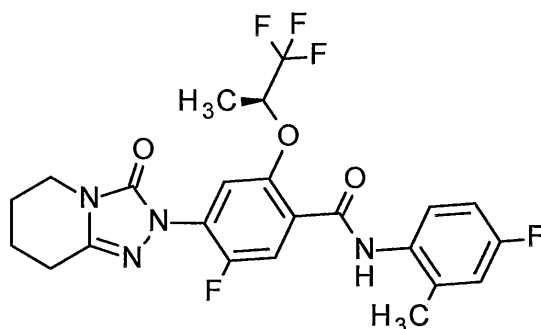
LC-MS (方法C) : R_t = 1.25分 ; MS (ESIpos): m/z = 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0674】

実施例74

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化202】



中間体17および4-フルオロ-2-メチルアニリンから。

【0675】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t=1.26$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 497$ [M+H]⁺

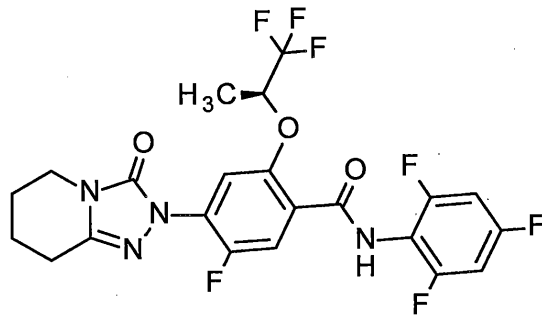
【0676】

実施例75

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド

【化203】

10



20

中間体17および2,4,6-トリフルオロアニリンから。

【0677】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t=1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 519$ [M+H]⁺

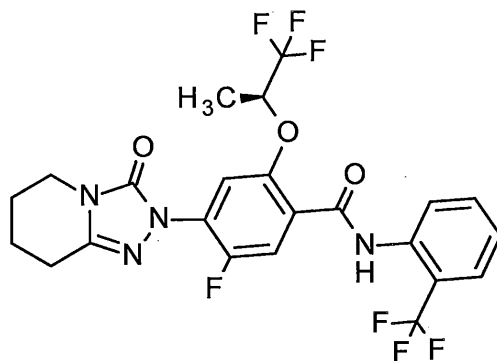
【0678】

実施例76

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド

【化204】

30



40

中間体17および2-(トリフルオロメチル)アニリンから。

50

【0679】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.32$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 533$ [M+H]⁺

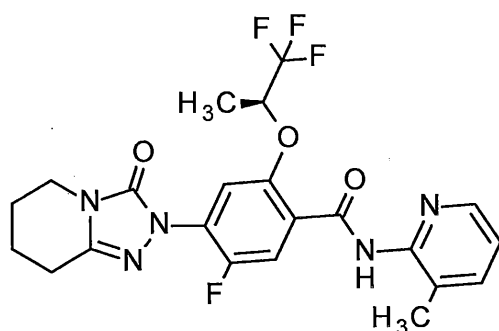
【0680】

実施例77

5-フルオロ-N-(3-メチルピリジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化205】

10



20

中間体17および3-メチルピリジン-2-アミンから。

【0681】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.00$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 480$ [M+H]⁺

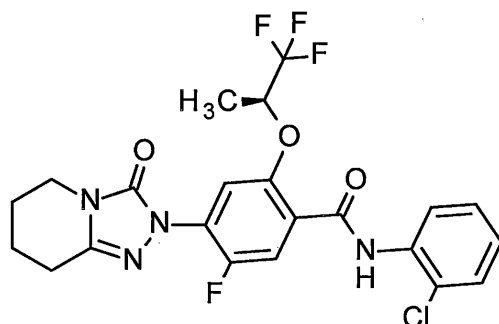
【0682】

実施例78

N-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化206】

30



40

中間体17および2-クロロアニリンから。

50

【0683】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

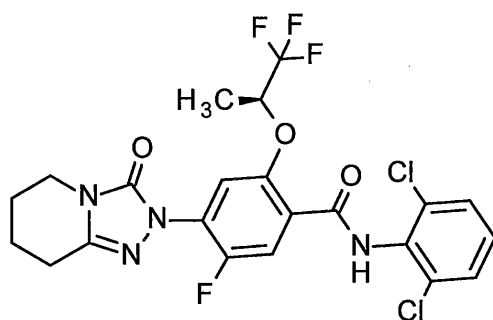
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.35$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 500$ [M+H]⁺

【0684】

実施例79

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化207】



中間体17および2,6-ジクロロアニリンから。

【0685】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

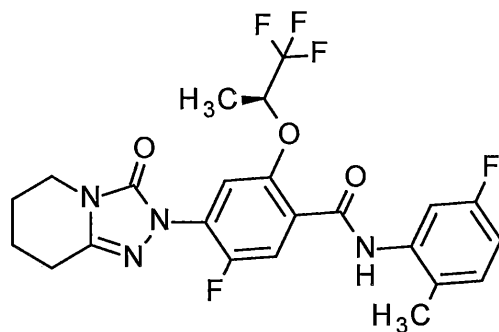
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.27$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 534$ [M+H]⁺

【0686】

実施例80

5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化208】



中間体17および5-フルオロ-2-メチルアニリンから。

【0687】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t=1.30$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 497 [M+H]^+$

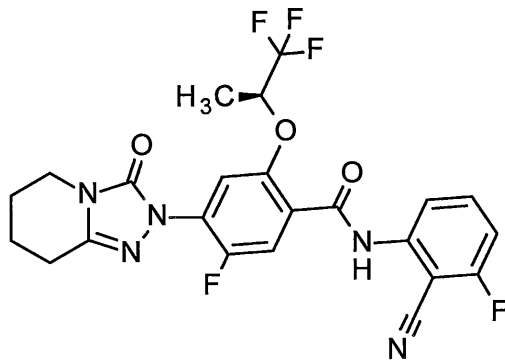
【0688】

実施例81

N-(2-シアノ-3-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化209】

10



20

中間体17および2-アミノ-6-フルオロベンゾニトリルから。

【0689】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t=1.24$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 508 [M+H]^+$

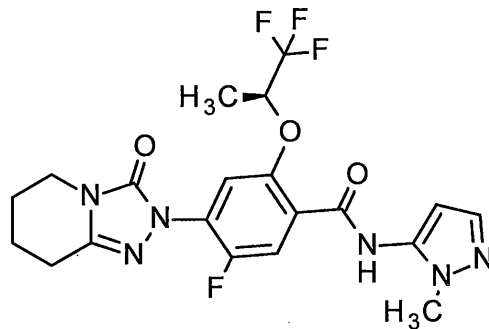
【0690】

実施例82

5-フルオロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化210】

30



40

中間体17および1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミンから。

50

【0691】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 0.99$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 469$ [M+H]⁺

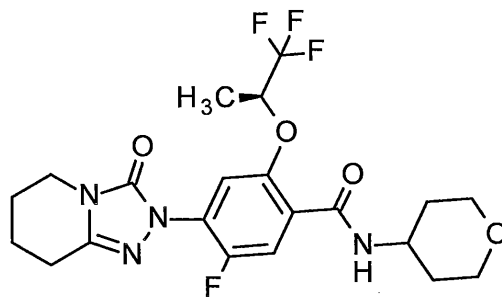
【0692】

実施例83

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化211】

10



20

中間体17およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンから。

【0693】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.01$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 473$ [M+H]⁺

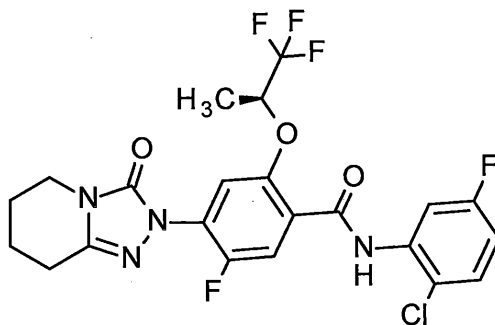
【0694】

実施例84

N-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化212】

30



40

中間体17および2-クロロ-5-フルオロアニリンから。

50

【0695】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.41$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 518$ [M+H]⁺

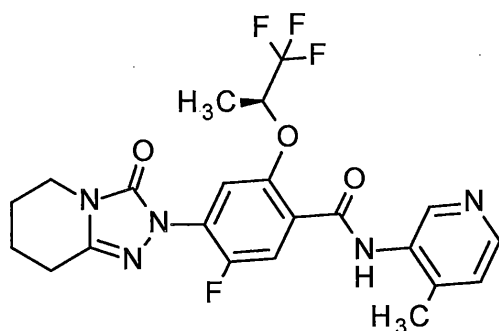
【0696】

実施例85

5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化213】

10



20

中間体17および4-メチルピリジン-3-アミンから。

【0697】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 0.83$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 480$ [M+H]⁺

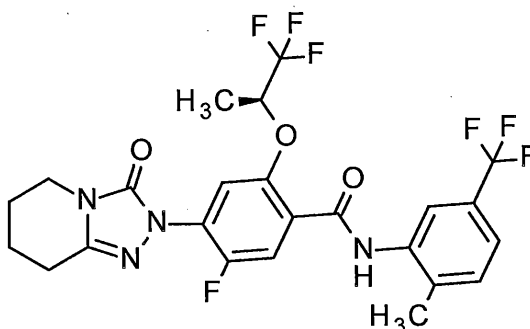
【0698】

実施例86

5-フルオロ-N-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化214】

30



40

中間体17および2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンから。

50

【0699】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.39$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 547$ [M+H]⁺

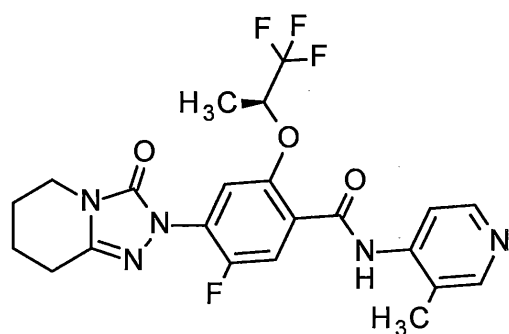
【0700】

実施例87

5-フルオロ-N-(3-メチルピリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化215】

10



20

中間体17および3-メチルピリジン-4-アミンから。

【0701】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 0.78$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 480$ [M+H]⁺

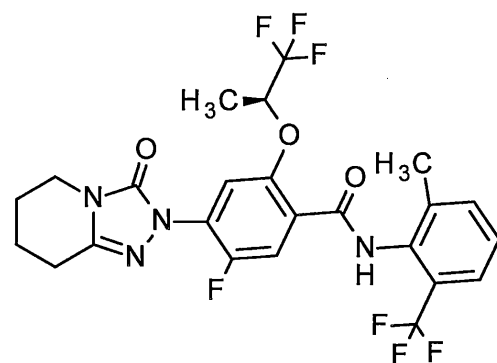
【0702】

実施例88

5-フルオロ-N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化216】

30



40

中間体17および2-メチル-6-(トリフルオロメチル)アニリンから。

50

【0703】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

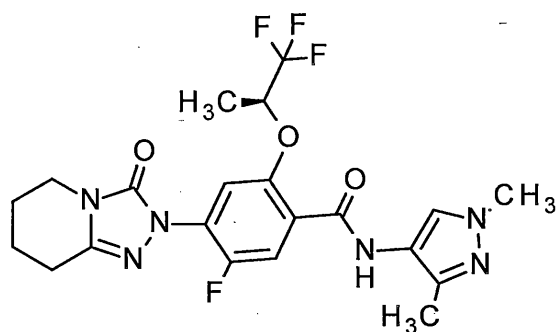
LC-MS (方法C) : $R_t=1.31$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 547$ [M+H]⁺

【0704】

実施例89

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド

【化217】



中間体17および1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-アミンから。

【0705】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

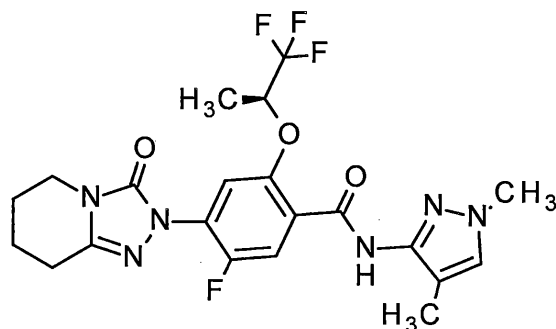
LC-MS (方法C) : $R_t=1.00$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 483$ [M+H]⁺

【0706】

実施例90

N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド

【化218】



中間体17および1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミンから。

【0707】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.02$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 483$ $[M+H]^+$

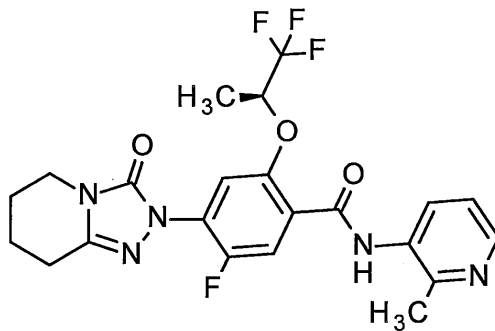
【0708】

実施例91

5-フルオロ-N-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化219】

10



20

中間体17および2-メチルピリジン-3-アミンから。

【0709】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 0.83$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 480$ $[M+H]^+$

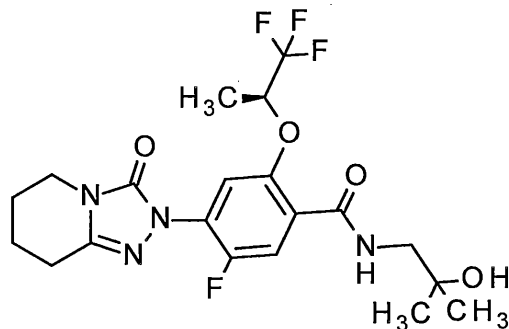
【0710】

実施例92

5-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化220】

30



40

中間体17および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールから。

50

【0711】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

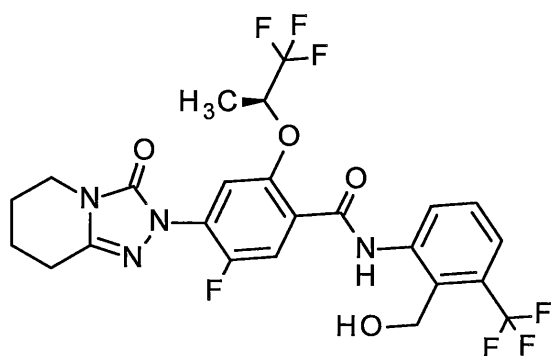
LC-MS (方法C) : $R_t = 0.96$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 461$ [M+H]⁺

【0712】

実施例93

5-フルオロ-N- [2-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化221】



中間体17および[2-アミノ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノールから。

【0713】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

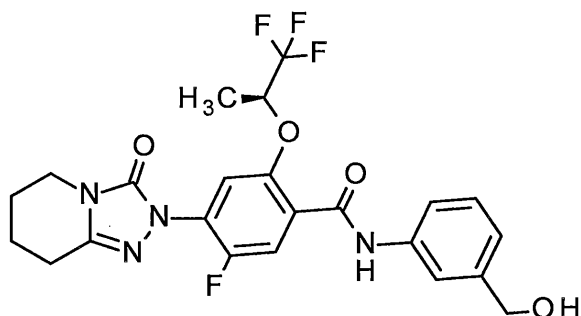
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 563$ [M+H]⁺

【0714】

実施例94

5-フルオロ-N- [3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化222】



中間体17および(3-アミノフェニル)メタノールから。

【0715】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

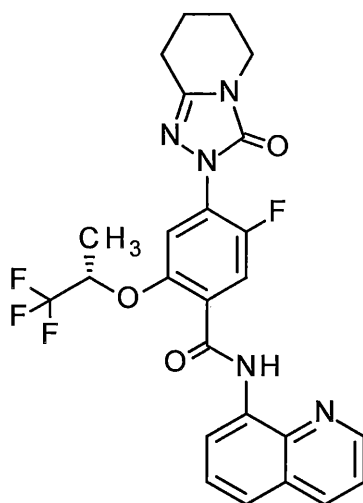
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.06$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 495$ $[M+H]^+$

【0716】

実施例95

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(キノリン-8-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化223】



中間体17およびキノリン-8-アミンから。

【0717】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.39$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 516$ $[M+H]^+$

【0718】

実施例96

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(キノリン-6-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

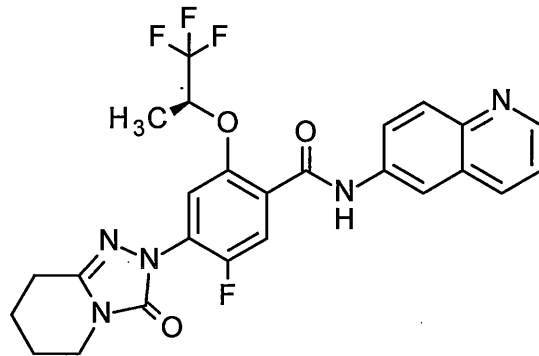
20

30

40

50

【化 2 2 4】



10

中間体17およびキノリン-6-アミンから。

【0719】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 0.96$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 516$ [M+H]⁺

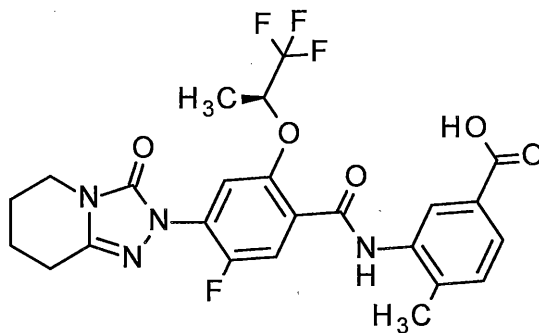
20

【0720】

実施例97

3-[[5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイル]アミノ}-4-メチル安息香酸

【化 2 2 5】



30

中間体17および3-アミノ-4-メチル安息香酸から。

【0721】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.10$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 523$ [M+H]⁺

【0722】

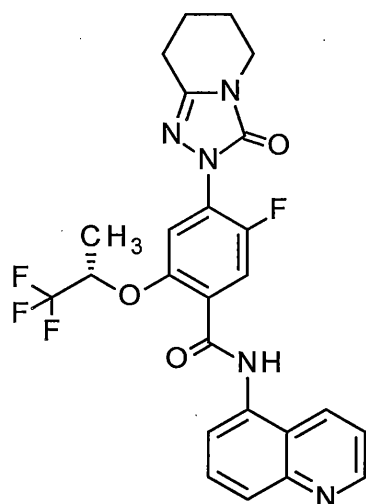
実施例98

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(キノリン-5-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

40

50

【化 2 2 6】



10

中間体17およびキノリン-5-アミンから。

20

【0723】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 0.96$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 516$ $[M+H]^+$

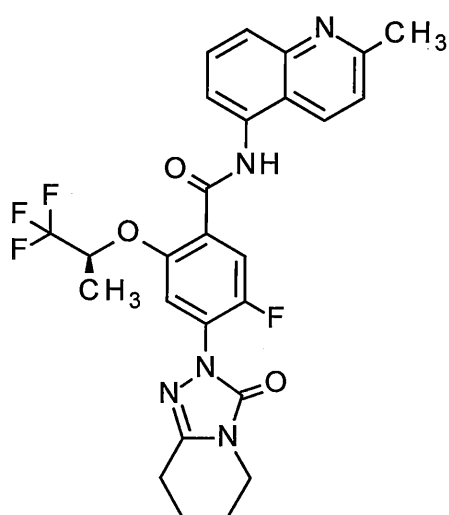
【0724】

実施例99

5-フルオロ-N-(2-メチルキノリン-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 2 2 7】

30



40

中間体17および2-メチルキノリン-5-アミンから。

【0725】

50

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

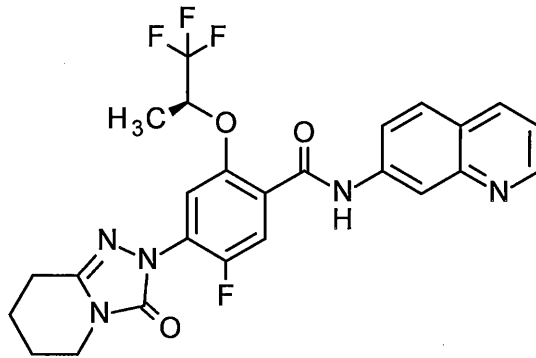
LC-MS (方法C) : $R_t=0.89$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 530$ $[M+H]^+$

【0726】

実施例100

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(キノリン-7-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化228】



中間体17およびキノリン-7-アミンから。

【0727】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

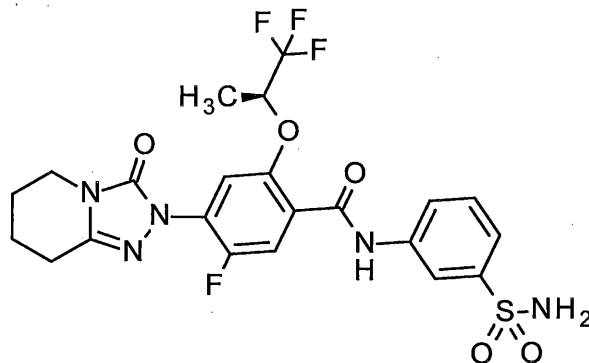
LC-MS (方法C) : $R_t=0.93$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 516$ $[M+H]^+$

【0728】

実施例101

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(3-スルファモイルフェニル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化229】



10

20

30

40

50

中間体17および3-アミノベンゼンスルホンアミドから。

【0729】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

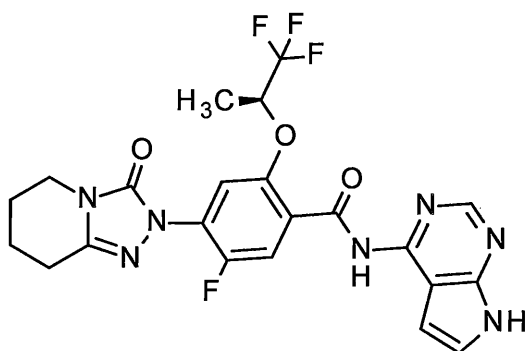
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.02$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 544$ $[M+H]^+$

【0730】

実施例102

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化230】



中間体17および7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンから

【0731】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 0.96$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$

【0732】

実施例103

5-フルオロ-N-(2-メチルキノリン-6-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

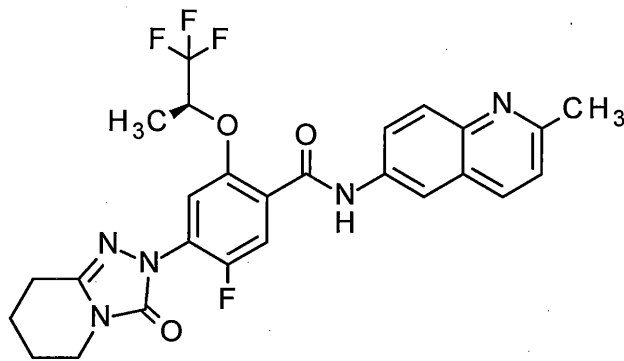
20

30

40

50

【化 2 3 1】



10

中間体17および2-メチルキノリン-6-アミンから。

【0733】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

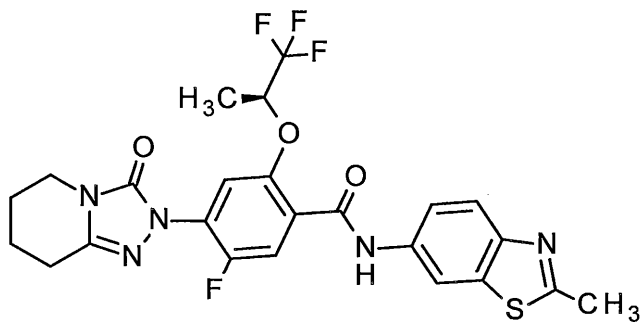
LC-MS (方法C) : $R_t = 0.89$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 530$ $[M+H]^+$

【0734】

実施例104

5-フルオロ-N-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 2 3 2】



30

中間体17および2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-アミンから。

【0735】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 536$ $[M+H]^+$

【0736】

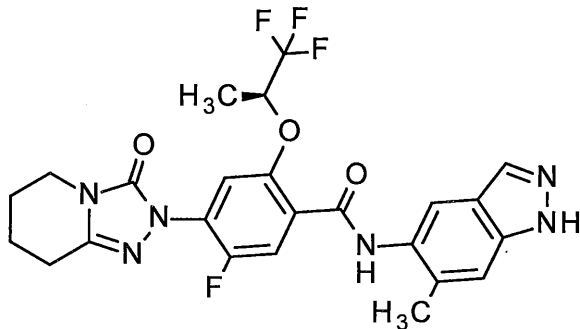
実施例105

5-フルオロ-N-(6-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒド

40

50

ロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化233】



10

中間体17および6-メチル-1H-インダゾール-5-アミンから。

【0737】

20

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.05$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 519$ [M+H]⁺

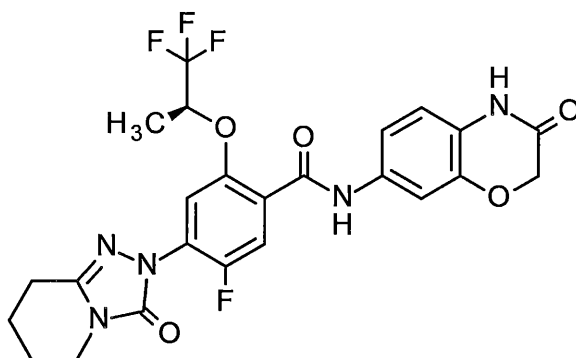
【0738】

実施例106

5-フルオロ-N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化234】

30



40

中間体17および7-アミノ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンから。

【0739】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

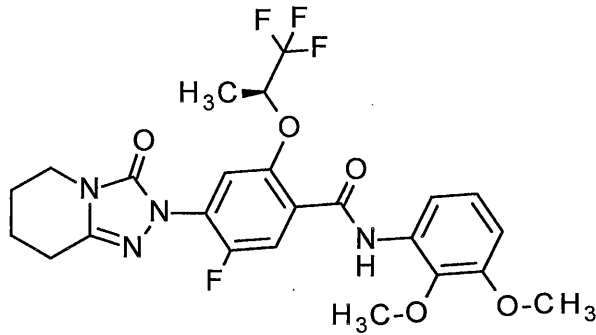
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.03$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 536$ [M+H]⁺

【0740】

50

実施例107

N-(2,3-ジメトキシフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化235】



10

20

中間体17および2,3-ジメトキシアニリンから。

【0741】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

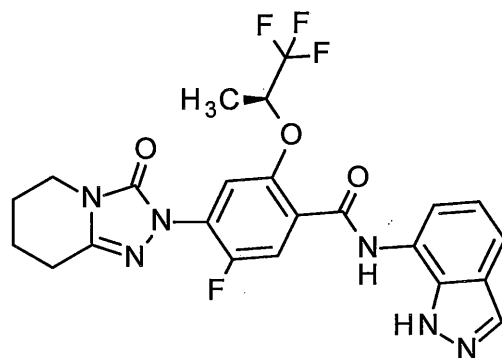
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.31$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 525 [M+H]^+$

【0742】

実施例108

5-フルオロ-N-(1H-インダゾール-7-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化236】

30



40

中間体17および1H-インダゾール-7-アミンから。

【0743】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

50

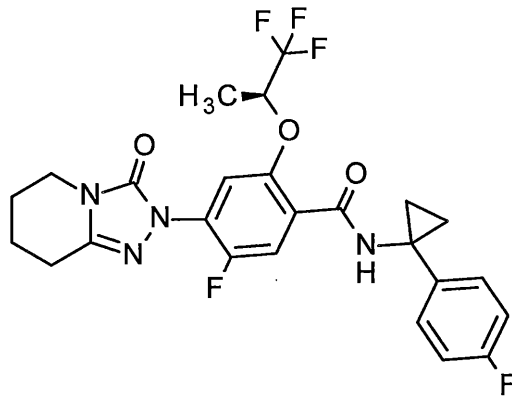
LC-MS (方法C) : $R_t=1.15$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 505 [M+H]^+$

【0744】

実施例109

5-フルオロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン)-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化237】



中間体17および1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンアミンから。

【0745】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5 μ m、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

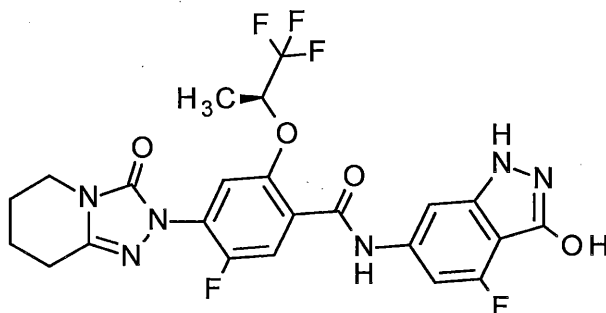
LC-MS (方法C) : $R_t=1.29$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 523 [M+H]^+$

【0746】

実施例110

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-3-ヒドロキシ-1H-インダゾール-6-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化238】



中間体17および6-アミノ-4-フルオロ-1H-インダゾール-3-オールから。

【0747】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

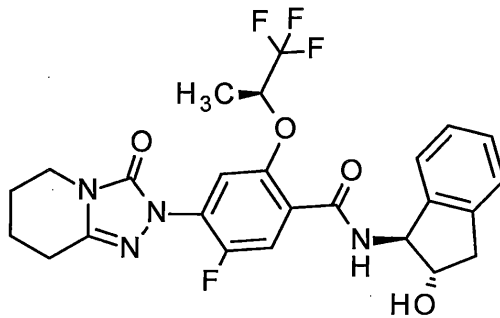
LC-MS (方法C) : $R_t=0.96$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 539$ $[M+H]^+$

【0748】

実施例111

5-フルオロ-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化239】



中間体17および(1S,2S)-1-アミノインダン-2-オールから。

【0749】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

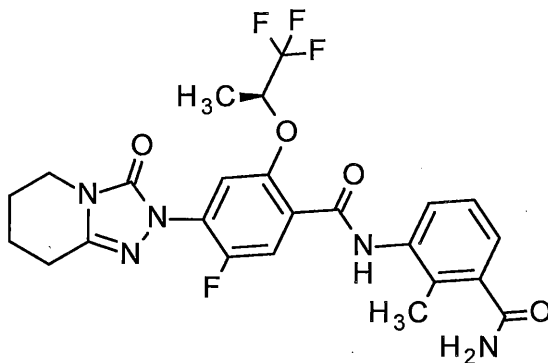
LC-MS (方法C) : $R_t=1.14$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 521$ $[M+H]^+$

【0750】

実施例112

N-(3-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化240】



中間体17および3-アミノ-2-メチルベンズアミドから。

【0751】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5 μ m、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t=0.95$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 522$ [M+H]⁺

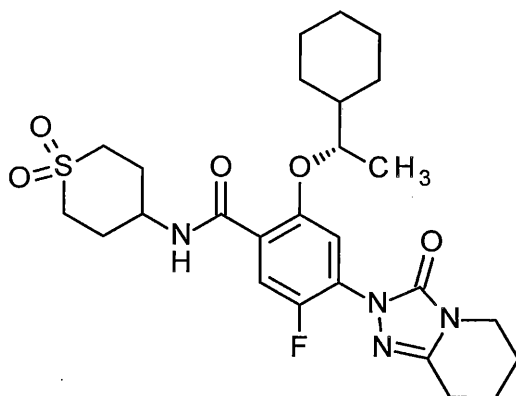
【0752】

実施例113

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化241】

10



20

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)安息香酸 (中間体19) (100mg、248 μ mol) のジクロロメタン (1.0ml) 中溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド2滴を添加した。溶液を0 $^{\circ}$ Cに冷却し、塩化オキサリル (34.6mg、273 μ mol) をゆっくり添加した。次いで、反応物を室温に加温し、90分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (2.0ml) に再溶解し、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン1,1-ジオキシド (40.7mg、273 μ mol) およびトリエチルアミン (38 μ l、270 μ mol) のジクロロメタン (2.0ml) 中冷却 (0 $^{\circ}$ C) 溶液に滴加した。混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物 (90mg、67%) が固体として得られた。

30

LC-MS (方法A) : $R_t=1.13$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 536$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.993 (0.97), 1.001 (0.94), 1.024 (1.23), 1.031 (1.16), 1.073 (1.11), 1.080 (1.06), 1.103 (1.81), 1.109 (1.58), 1.132 (1.83), 1.159 (2.02), 1.192 (16.00), 1.207 (15.54), 1.220 (1.40), 1.228 (1.22), 1.559 (0.98), 1.566 (1.00), 1.573 (0.99), 1.624 (1.13), 1.658 (1.62), 1.702 (3.47), 1.732 (1.88), 1.770 (0.90), 1.779 (1.94), 1.786 (2.30), 1.791 (2.69), 1.802 (2.75), 1.806 (2.85), 1.818 (1.95), 1.822 (2.10), 1.855 (2.20), 1.859 (2.40), 1.869 (3.17), 1.874 (3.14), 1.884 (2.92), 1.890 (2.39), 1.899 (1.73), 1.905 (0.96), 1.966 (1.39), 1.978 (1.48), 1.994 (1.59), 2.003 (1.63), 2.019 (0.90), 2.149 (1.26), 2.158 (1.81), 2.164 (1.88), 2.173 (1.74), 2.178 (1.52), 2.183 (1.51), 2.188 (1.38), 2.193 (1.38), 2.198 (1.29), 2.208 (0.91), 2.540 (1.18), 2.672 (3.37), 2.688 (6.60), 2.704 (3.61), 3.090 (1.33), 3.098 (1.72), 3.127 (2.11), 3.133 (2.37), 3.141 (1.80), 3.279 (1.62), 3.308 (2.42), 3.342 (1.

40

50

21), 3.539 (3.92), 3.554 (7.13), 3.568 (3.12), 4.149 (0.85), 4.155 (1.13), 4.165 (0.99), 4.175 (1.13), 4.282 (1.76), 4.297 (2.63), 4.312 (1.76), 7.240 (4.66), 7.256 (4.66), 7.501 (6.75), 7.528 (6.43), 8.224 (3.25), 8.244 (3.16).

【0753】

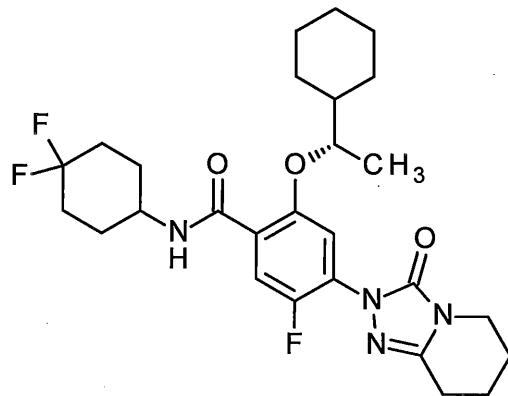
実施例114～138を、2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)安息香酸（中間体19）および指示されるそれぞれのアミンから、実施例113について記載されるように調製した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、または明示的に述べられている場合は分取HPLCによって精製した。

【0754】

実施例114

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化242】



中間体19および4,4-ジフルオロシクロヘキサンアミンから。

【0755】

生成物を分取HPLC（X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル）によって精製した。

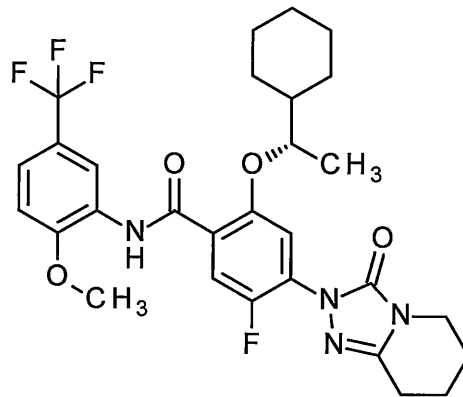
LC-MS（方法A）：R_t=1.14分；MS（ESIpos）：m/z = 522 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.003 (0.99), 1.011 (0.95), 1.033 (1.26), 1.040 (1.18), 1.079 (1.06), 1.088 (1.21), 1.099 (1.04), 1.111 (1.53), 1.117 (1.48), 1.130 (1.44), 1.139 (1.44), 1.153 (2.22), 1.165 (1.46), 1.175 (1.73), 1.180 (1.94), 1.199 (16.00), 1.214 (15.48), 1.230 (1.11), 1.536 (1.92), 1.542 (2.21), 1.548 (2.02), 1.567 (2.68), 1.572 (2.53), 1.578 (2.19), 1.593 (1.26), 1.599 (1.19), 1.608 (1.15), 1.616 (1.06), 1.627 (1.17), 1.657 (1.54), 1.703 (3.79), 1.731 (1.93), 1.770 (0.95), 1.779 (2.01), 1.786 (2.40), 1.791 (2.75), 1.802 (2.79), 1.806 (2.90), 1.818 (1.58), 1.822 (1.64), 1.835 (1.43), 1.855 (1.92), 1.859 (2.16), 1.869 (3.64), 1.873 (3.75), 1.884 (3.24), 1.889 (2.77), 1.899 (2.47), 1.905 (2.30), 1.913 (2.32), 1.934 (2.76), 1.957 (2.22), 2.014 (2.22), 2.030 (2.85), 2.041 (2.37), 2.052 (1.84), 2.075 (0.84), 2.540 (1.46), 2.672 (3.45), 2.688 (6.74), 2.704 (3.68), 3.539 (4.39), 3.554 (7.73), 3.569 (3.86), 3.974 (0.93), 3.992 (0.91), 4.312 (1.77), 4.328 (2.63), 4.342 (1.75), 7.257 (4.67), 7.272 (4.65), 7.544 (7.00), 7.572 (6.60), 8.111 (3.23), 8.130 (3.16).

【0756】

実施例115

2-[(1*S*)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピリジン-2(3*H*)-イル)ベンズアミド
【化243】



中間体19および2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンから。

【0757】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.59$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 578 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.382 (6.95), 1.397 (6.77), 1.774 (1.31), 1.783 (1.65), 1.813 (1.01), 1.934 (1.00), 1.946 (1.03), 1.950 (1.11), 2.001 (1.35), 2.007 (1.43), 2.017 (1.25), 2.022 (0.96), 2.801 (1.54), 2.817 (2.95), 2.833 (1.69), 3.713 (1.92), 3.729 (3.21), 3.743 (1.39), 3.995 (16.00), 4.386 (1.00), 6.981 (1.43), 7.002 (1.61), 7.353 (0.93), 7.355 (0.99), 7.359 (1.06), 7.360 (1.14), 7.364 (2.07), 7.374 (1.03), 7.379 (2.67), 8.127 (2.63), 8.156 (2.60), 8.995 (1.83), 9.001 (1.79), 10.429 (1.57).

【0758】

実施例116

2-[(1*S*)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピリジン-2(3*H*)-イル)ベンズアミド

10

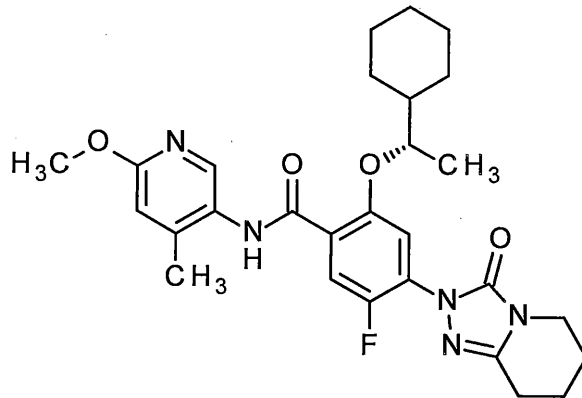
20

30

40

50

【化 2 4 4】



10

中間体19および6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

【0759】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

LC-MS (方法A) : R_t = 1.39分 ; MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.368 (5.19), 1.383 (5.27), 1.612 (2.02), 1.948 (1.08), 2.273 (7.42), 2.274 (7.97), 2.800 (1.09), 2.817 (2.10), 2.832 (1.21), 3.710 (1.39), 3.725 (2.28), 3.740 (0.99), 3.939 (16.00), 6.665 (2.17), 6.667 (1.81), 7.384 (1.37), 7.399 (1.34), 8.128 (1.94), 8.157 (1.92), 8.341 (2.75), 9.497 (1.20).

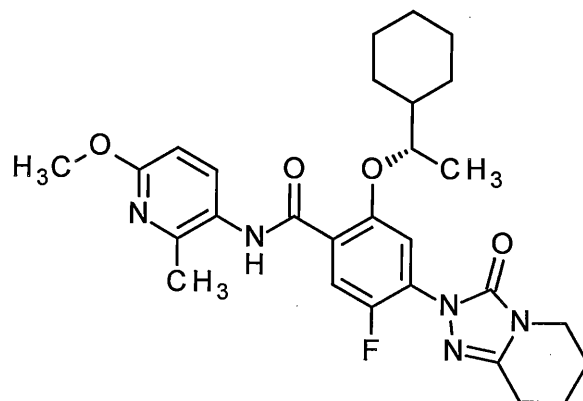
【0760】

実施例117

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

30

【化 2 4 5】



40

中間体19および6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-アミンから。

【0761】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニ

50

トリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.43$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 525$ $[M+H]^+$

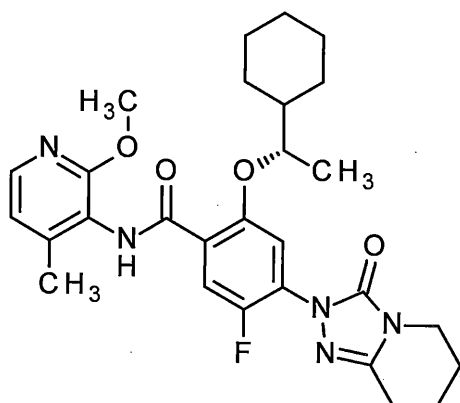
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.371 (4.50), 1.386 (4.74), 2.468 (8.80), 2.801 (1.00), 2.817 (1.92), 2.834 (1.12), 3.712 (1.28), 3.727 (2.08), 3.742 (0.91), 3.931 (16.00), 6.634 (1.22), 6.655 (1.25), 7.381 (1.26), 7.395 (1.24), 7.996 (1.68), 8.018 (1.56), 8.134 (1.80), 8.164 (1.75), 9.556 (1.07).

【0762】

実施例118

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化246】



中間体19および2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

【0763】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.41$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 525$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.371 (5.34), 1.387 (5.54), 1.620 (1.18), 2.014 (1.13), 2.282 (9.70), 2.800 (1.15), 2.817 (2.25), 2.832 (1.31), 3.711 (1.49), 3.726 (2.44), 3.741 (1.08), 3.959 (16.00), 6.830 (1.47), 6.843 (1.52), 7.371 (1.46), 7.386 (1.44), 7.943 (1.98), 7.956 (1.95), 8.122 (2.03), 8.151 (2.05), 9.606 (1.27).

【0764】

実施例119

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

10

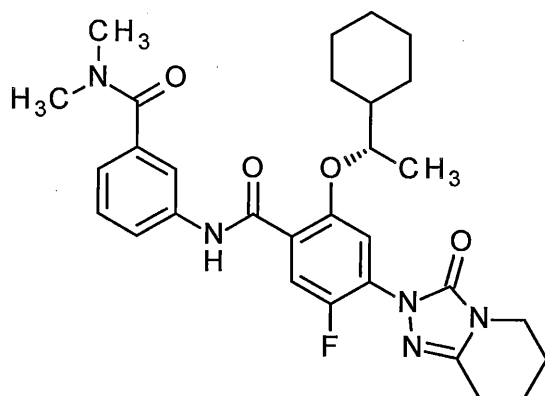
20

30

40

50

【化 2 4 7】



10

中間体19および3-アミノ-N、N-ジメチルベンズアミドから。

【0765】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

LC-MS (方法A) : R_t = 1.28分 ; MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.133 (1.32), 1.140 (1.25), 1.155 (1.32), 1.164 (1.60), 1.178 (1.01), 1.190 (1.85), 1.217 (1.15), 1.267 (1.06), 1.276 (1.38), 1.284 (1.35), 1.290 (1.18), 1.297 (1.04), 1.307 (1.12), 1.315 (1.03), 1.390 (15.78), 1.406 (16.00), 1.627 (3.39), 1.734 (1.25), 1.741 (1.39), 1.749 (1.08), 1.778 (1.29), 1.796 (3.56), 1.825 (2.88), 1.919 (1.59), 1.926 (1.87), 1.931 (2.14), 1.943 (2.23), 1.946 (2.38), 1.950 (1.66), 1.959 (1.08), 1.963 (1.14), 1.984 (1.73), 1.990 (1.96), 1.998 (2.92), 2.004 (2.75), 2.014 (2.89), 2.019 (2.75), 2.026 (2.31), 2.028 (2.29), 2.798 (3.31), 2.813 (6.43), 2.830 (3.67), 3.039 (6.90), 3.129 (6.84), 3.709 (4.18), 3.724 (6.99), 3.739 (3.00), 4.418 (1.58), 4.433 (2.34), 4.449 (1.50), 7.196 (1.92), 7.199 (2.71), 7.202 (2.04), 7.215 (2.44), 7.219 (3.37), 7.221 (2.32), 7.362 (4.22), 7.377 (4.26), 7.389 (2.80), 7.409 (4.80), 7.428 (2.76), 7.584 (1.98), 7.587 (2.30), 7.590 (2.27), 7.592 (2.17), 7.604 (1.64), 7.607 (1.75), 7.610 (1.96), 7.613 (1.73), 7.818 (3.10), 7.822 (4.79), 7.827 (3.01), 8.125 (5.73), 8.154 (5.81), 10.181 (3.75).

30

【0766】

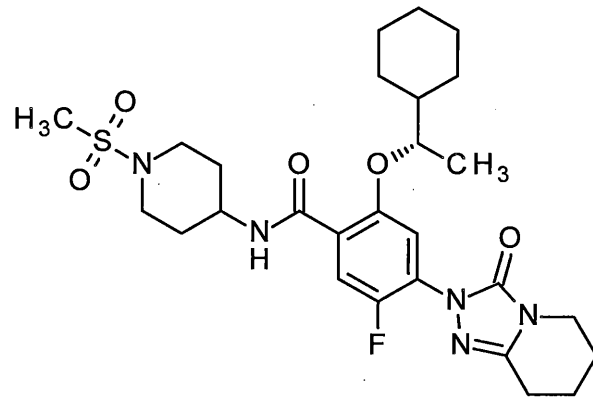
実施例120

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

40

50

【化 2 4 8】



中間体19および1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミンから。

【0767】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.20$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 565$ $[M+H]^+$

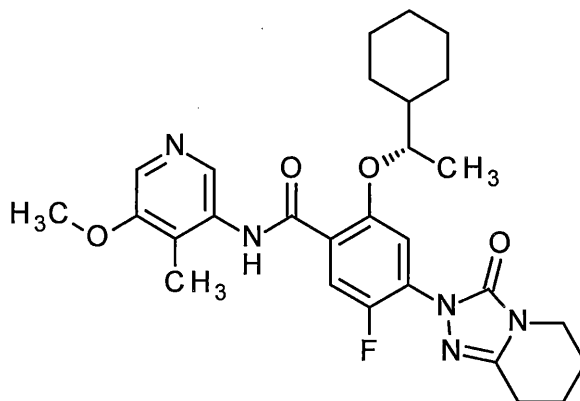
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.315 (6.10), 1.331 (6.01), 1.615 (2.10), 1.909 (0.97), 1.916 (1.07), 1.921 (1.07), 1.933 (1.05), 1.936 (1.19), 2.784 (1.27), 2.800 (2.49), 2.816 (3.13), 2.819 (16.00), 2.851 (1.75), 2.857 (1.27), 3.695 (1.59), 3.710 (2.66), 3.725 (1.16), 4.347 (1.00), 7.291 (1.61), 8.035 (2.20), 8.065 (2.20).

【0768】

実施例121

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化 2 4 9】



中間体19および5-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

【0769】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%アンモニア水、アセト

ニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.20$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 524$ $[M+H]^+$

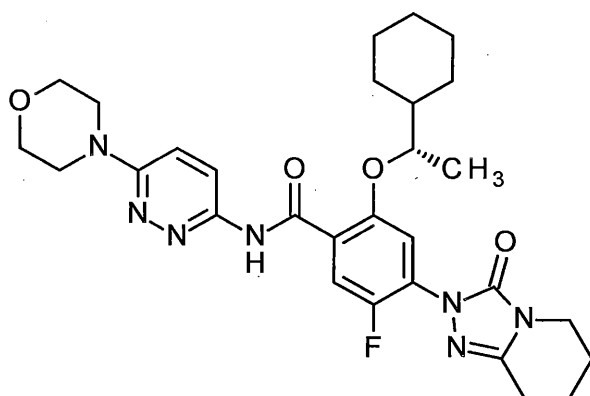
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.298 (6.59), 1.313 (6.91), 1.683 (1.19), 1.868 (1.13), 1.873 (1.32), 1.924 (1.17), 1.930 (1.08), 1.940 (1.06), 2.150 (14.84), 2.726 (1.50), 2.742 (2.88), 2.758 (1.65), 3.634 (1.87), 3.650 (3.14), 3.665 (1.32), 3.893 (16.00), 4.360 (1.00), 7.338 (1.81), 7.353 (1.81), 8.042 (3.18), 8.063 (2.46), 8.093 (2.49), 8.677 (2.37), 9.646 (1.54).

【0770】

実施例122

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[6-(モルホリン-4-イル)ピリダジン-3-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化250】



中間体19および6-(モルホリン-4-イル)ピリダジン-3-アミンから。

【0771】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.30$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 567$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.085 (1.31), 1.095 (1.47), 1.117 (2.32), 1.123 (2.56), 1.137 (1.05), 1.147 (2.08), 1.155 (2.37), 1.160 (1.99), 1.168 (0.99), 1.183 (0.93), 1.191 (0.91), 1.259 (1.62), 1.290 (2.08), 1.323 (1.66), 1.409 (15.58), 1.425 (16.00), 1.674 (1.14), 1.704 (1.04), 1.749 (2.09), 1.756 (2.11), 1.781 (3.03), 1.799 (1.96), 1.808 (1.87), 1.831 (1.06), 1.839 (0.99), 1.847 (1.01), 1.925 (1.94), 1.933 (2.50), 1.938 (2.97), 1.948 (3.79), 1.952 (3.95), 1.964 (1.87), 1.968 (1.89), 1.989 (2.19), 2.003 (2.58), 2.009 (2.71), 2.018 (3.20), 2.024 (2.38), 2.034 (1.68), 2.805 (3.84), 2.820 (7.56), 2.837 (4.22), 3.709 (6.23), 3.717 (10.39), 3.720 (10.18), 3.732 (14.91), 3.747 (3.82), 3.882 (8.63), 3.896 (9.39), 3.906 (6.47), 4.405 (1.64), 4.421 (2.51), 4.437 (1.63), 7.006 (0.57), 7.301 (2.87), 7.381 (4.86), 7.395 (4.80), 8.046 (6.81), 8.076 (6.86), 8.737 (3.23), 8.762 (3.05), 11.073 (1.18).

【0772】

実施例123

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-メトキシピリミジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

10

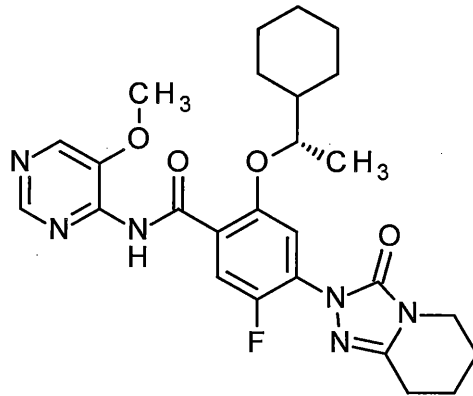
20

30

40

50

【化 2 5 1】



10

中間体19および6-(モルホリン-4-イル)ピリダジン-3-アミンから。

【0773】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.14$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 511$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.031 (0.48), 1.038 (0.47), 1.067 (0.83), 1.098 (0.74), 1.132 (0.50), 1.163 (0.59), 1.185 (0.91), 1.205 (0.83), 1.213 (0.58), 1.228 (0.66), 1.237 (0.70), 1.245 (0.41), 1.258 (0.53), 1.383 (7.29), 1.399 (7.32), 1.688 (1.41), 1.727 (0.48), 1.747 (0.94), 1.754 (1.09), 1.779 (1.74), 1.803 (1.09), 1.918 (0.84), 1.925 (1.01), 1.930 (1.15), 1.941 (1.29), 1.945 (1.44), 1.957 (1.07), 1.960 (1.06), 1.983 (0.98), 1.988 (1.04), 1.997 (1.42), 2.012 (1.24), 2.017 (1.02), 2.026 (0.74), 2.796 (1.71), 2.812 (3.28), 2.829 (1.90), 3.707 (2.10), 3.722 (3.52), 3.737 (1.52), 4.033 (16.00), 4.392 (0.75), 4.408 (1.10), 4.424 (0.72), 7.390 (2.08), 7.405 (2.06), 8.140 (2.99), 8.169 (2.95), 8.263 (2.87), 8.772 (4.28), 10.731 (1.73).

30

【0774】

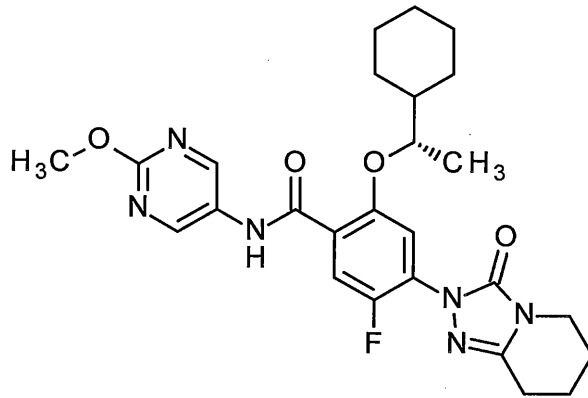
実施例124

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

40

50

【化 2 5 2】



10

中間体19および2-メトキシピリミジン-5-アミンから。

【0 7 7 5】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.29$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 512$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.393 (5.54), 1.409 (5.64), 2.801 (1.12), 2.817 (2.12), 2.834 (1.25), 3.712 (1.40), 3.728 (2.35), 3.743 (1.00), 4.045 (16.00), 7.393 (1.42), 7.408 (1.42), 8.121 (2.01), 8.150 (1.97), 8.866 (10.12), 10.079 (1.31).

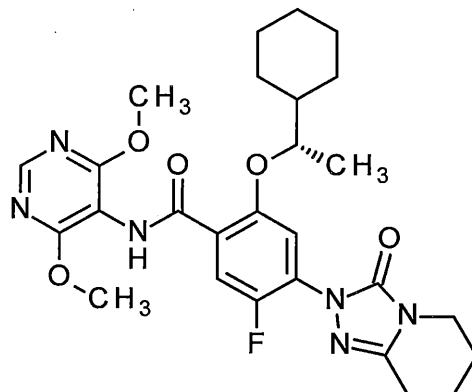
【0 7 7 6】

実施例125

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(4,6-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

30

【化 2 5 3】



40

中間体19および4,6-ジメトキシピリミジン-5-アミンから。

【0 7 7 7】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.2%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

50

LC-MS (方法B) : $R_t=1.33$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 541$ $[M+H]^+$

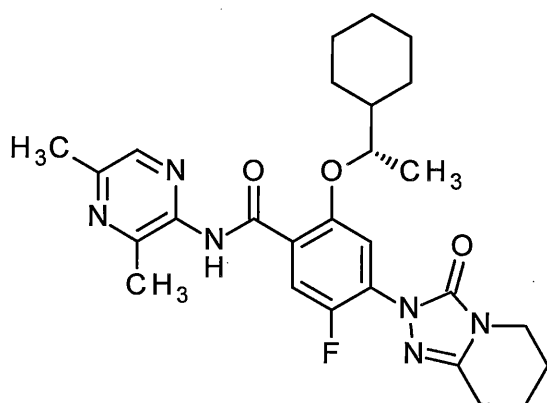
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.205 (0.43), 1.359 (2.94), 1.375 (2.89), 1.662 (0.91), 1.767 (0.61), 1.792 (0.60), 1.925 (0.45), 1.937 (0.46), 1.940 (0.49), 1.977 (0.43), 1.991 (0.52), 1.997 (0.56), 2.007 (0.67), 2.012 (0.64), 2.018 (0.40), 2.794 (0.66), 2.810 (1.31), 2.825 (0.74), 3.703 (0.83), 3.718 (1.41), 3.733 (0.61), 4.020 (16.00), 4.419 (0.50), 7.360 (0.82), 7.374 (0.83), 8.107 (1.03), 8.136 (1.03), 8.380 (2.30), 9.304 (0.82).

【0778】

実施例126

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化254】



中間体19および3,5-ジメチルピラジン-2-アミンから。

【0779】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.32$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 510$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.126 (0.59), 1.157 (0.53), 1.181 (0.45), 1.203 (0.77), 1.228 (0.75), 1.234 (0.66), 1.243 (0.52), 1.251 (0.51), 1.260 (0.75), 1.274 (0.41), 1.396 (4.90), 1.412 (4.84), 1.702 (0.48), 1.745 (0.55), 1.770 (0.98), 1.785 (0.74), 1.795 (0.81), 1.908 (0.54), 1.923 (0.84), 1.935 (0.96), 1.947 (0.93), 1.951 (0.98), 1.966 (0.77), 1.987 (0.60), 2.002 (1.07), 2.007 (1.07), 2.018 (0.89), 2.023 (0.70), 2.032 (0.51), 2.565 (16.00), 2.803 (1.09), 2.819 (2.09), 2.836 (1.18), 3.713 (1.36), 3.729 (2.24), 3.744 (0.98), 4.427 (0.52), 4.442 (0.74), 4.457 (0.49), 7.394 (1.34), 7.409 (1.33), 8.122 (1.70), 8.151 (1.71), 8.172 (1.55), 10.087 (1.09).

【0780】

実施例127

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(6-メトキシピラジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

10

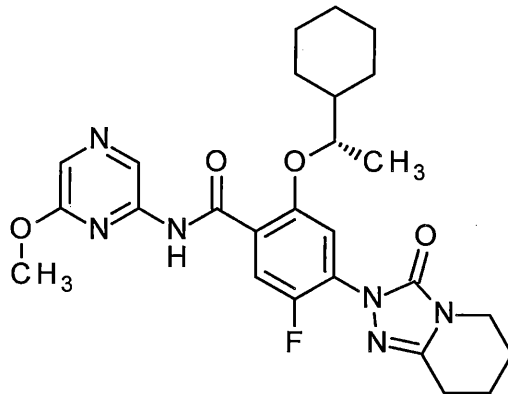
20

30

40

50

【化 2 5 5】



中間体19および6-メトキシピラジン-2-アミンから。

【0781】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.47分 ; MS (ESIpos): m/z = 511 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.174 (0.85), 1.205 (1.29), 1.232 (1.01), 1.250 (0.49), 1.261 (0.74), 1.405 (6.24), 1.421 (6.21), 1.622 (0.41), 1.692 (0.43), 1.722 (0.42), 1.782 (0.82), 1.805 (0.78), 1.815 (0.79), 1.830 (0.48), 1.839 (0.54), 1.850 (0.55), 1.874 (0.41), 1.925 (0.64), 1.933 (0.75), 1.937 (0.83), 1.948 (0.85), 1.952 (0.91), 1.964 (0.42), 1.968 (0.45), 1.990 (0.47), 2.005 (1.03), 2.010 (1.16), 2.019 (1.17), 2.025 (0.94), 2.035 (0.74), 2.040 (0.60), 2.047 (0.57), 2.803 (1.29), 2.820 (2.44), 2.836 (1.42), 3.714 (1.66), 3.729 (2.70), 3.744 (1.15), 3.953 (16.00), 4.458 (0.57), 4.473 (0.83), 4.489 (0.55), 7.414 (1.62), 7.428 (1.59), 8.043 (3.93), 8.143 (2.27), 8.172 (2.20), 9.260 (3.63), 10.567 (1.22).

【0782】

実施例128

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-メトキシピラジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

10

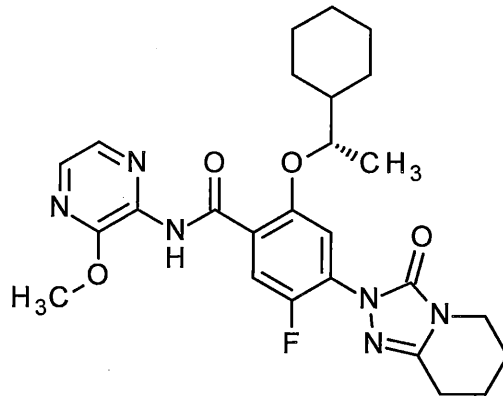
20

30

40

50

【化 2 5 6】



10

中間体19および3-メトキシピラジン-2-アミンから。

【0783】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

LC-MS (方法A) : R_t = 1.34分 ; MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$

^1H -NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.036 (0.79), 1.041 (0.60), 1.049 (0.57), 1.079 (0.89), 1.112 (0.97), 1.135 (0.55), 1.143 (0.58), 1.166 (0.70), 1.192 (1.34), 1.221 (0.88), 1.229 (0.71), 1.252 (0.86), 1.259 (0.80), 1.278 (3.86), 1.296 (0.56), 1.397 (6.33), 1.412 (6.33), 1.682 (0.57), 1.713 (0.66), 1.748 (0.72), 1.756 (0.69), 1.791 (2.14), 1.817 (1.64), 1.903 (0.41), 1.919 (1.04), 1.931 (1.47), 1.946 (1.63), 1.962 (1.17), 1.983 (1.86), 2.002 (2.29), 2.012 (2.41), 2.040 (0.58), 2.798 (1.63), 2.814 (3.19), 2.830 (1.79), 3.710 (1.95), 3.725 (3.34), 3.740 (1.56), 4.091 (16.00), 4.400 (0.78), 4.416 (1.16), 4.431 (0.77), 7.374 (1.89), 7.389 (1.90), 7.837 (1.71), 7.844 (1.91), 8.064 (1.59), 8.071 (1.60), 8.156 (2.14), 8.185 (2.12), 10.658 (1.61).

30

【0784】

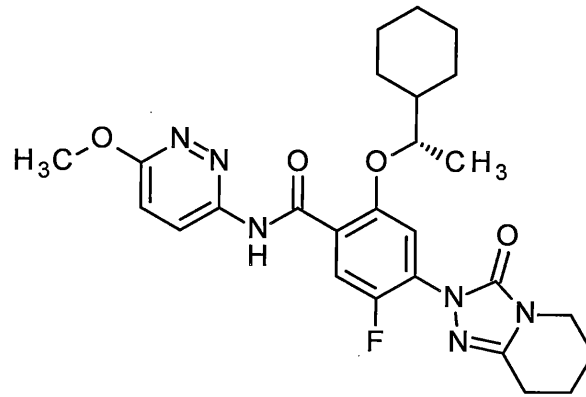
実施例129

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

40

50

【化 2 5 7】



10

中間体19および6-メトキシピリダジン-3-アミンから。

【0785】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

LC-MS (方法A) : R_t = 1.40分 ; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.149 (0.81), 1.181 (0.83), 1.445 (5.28), 1.461 (5.44), 1.946 (0.73), 1.950 (0.78), 2.002 (0.83), 2.007 (0.87), 2.017 (1.07), 2.023 (0.90), 2.802 (1.11), 2.818 (2.14), 2.834 (1.23), 3.713 (1.43), 3.729 (2.30), 3.744 (1.01), 4.127 (16.00), 4.436 (0.88), 7.036 (1.70), 7.059 (1.69), 7.061 (1.63), 7.387 (1.42), 7.402 (1.42), 8.105 (1.96), 8.135 (1.92), 8.587 (2.83), 8.610 (2.65), 10.991 (1.13).

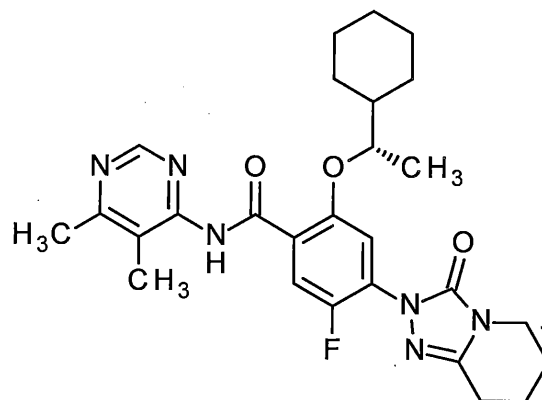
【0786】

実施例130

30

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(5,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化 2 5 8】



40

50

中間体19および5,6-ジメチルピリミジン-4-アミンから。

【0787】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.28$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 509 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.121 (0.74), 1.129 (0.69), 1.152 (1.26), 1.179 (1.50), 1.206 (1.45), 1.212 (1.37), 1.224 (0.79), 1.239 (1.12), 1.247 (1.04), 1.255 (1.08), 1.263 (1.35), 1.271 (1.08), 1.278 (0.96), 1.287 (0.80), 1.294 (0.76), 1.302 (0.67), 1.369 (0.96), 1.385 (1.02), 1.406 (11.40), 1.421 (11.11), 1.681 (0.88), 1.713 (0.91), 1.729 (0.64), 1.737 (0.66), 1.744 (0.66), 1.773 (2.00), 1.798 (2.32), 1.908 (0.46), 1.924 (1.28), 1.936 (1.70), 1.947 (1.79), 1.951 (1.88), 1.967 (1.14), 1.988 (1.42), 2.007 (2.32), 2.017 (2.31), 2.029 (1.16), 2.047 (0.47), 2.238 (16.00), 2.598 (11.14), 2.803 (2.48), 2.812 (1.16), 2.819 (4.69), 2.836 (2.72), 3.713 (3.07), 3.720 (0.91), 3.728 (5.05), 3.743 (2.21), 4.428 (1.08), 4.444 (1.61), 4.459 (1.06), 7.408 (2.90), 7.423 (2.92), 8.093 (4.16), 8.121 (4.04), 8.787 (4.14), 10.250 (1.31).

10

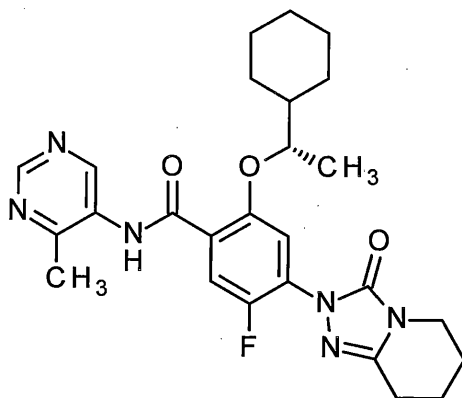
【0788】

実施例131

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(4-メチルピリミジン-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

20

【化259】



30

中間体19および4-メチルピリミジン-5-アミンから。

【0789】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.21$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 495 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.036 (0.42), 1.068 (0.56), 1.074 (0.56), 1.100 (0.64), 1.123 (0.52), 1.132 (0.68), 1.138 (0.62), 1.145 (0.54), 1.153 (0.63), 1.161 (0.61), 1.183 (0.82), 1.214 (0.85), 1.245 (0.91), 1.254 (0.71), 1.261 (1.29), 1.399 (6.46), 1.414 (6.67), 1.595 (5.20), 1.695 (0.72), 1.715 (0.83), 1.723 (0.94), 1.731 (0.86), 1.740 (0.94), 1.754 (0.86), 1.762 (0.97), 1.776 (1.24), 1.804 (0.62), 1.928 (0.80), 1.941 (1.05), 1.952 (1.19), 1.956 (1.36), 1.968 (0.97), 1.993 (0.94), 1.999 (0.97), 2.007 (1.26), 2.013 (

40

50

1.16), 2.023 (1.10), 2.028 (0.92), 2.037 (0.67), 2.580 (16.00), 2.809 (1.55), 2.824 (2.90), 2.840 (1.64), 3.102 (0.42), 3.717 (1.93), 3.733 (3.14), 3.748 (1.38), 4.447 (0.69), 4.463 (1.02), 4.479 (0.65), 7.445 (1.85), 7.459 (1.84), 8.139 (2.52), 8.168 (2.48), 8.935 (3.62), 9.325 (2.90), 9.764 (1.57).

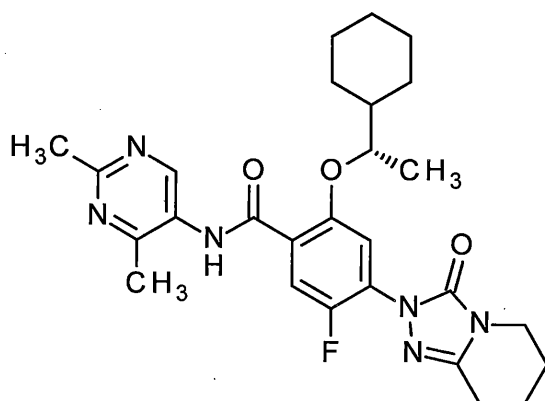
【0790】

実施例132

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,4-ジメチルピリミジン-5-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化260】

10



20

中間体19および2,4-ジメチルピリミジン-5-アミンから。

【0791】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.2%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

30

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 509$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.060 (0.45), 1.066 (0.45), 1.114 (0.60), 1.142 (0.76), 1.177 (0.77), 1.210 (0.75), 1.217 (0.47), 1.240 (0.71), 1.260 (0.69), 1.388 (6.64), 1.404 (6.66), 1.618 (1.40), 1.688 (0.69), 1.701 (0.68), 1.710 (0.75), 1.717 (0.87), 1.725 (0.80), 1.736 (0.72), 1.749 (0.69), 1.768 (1.15), 1.798 (0.60), 1.925 (0.73), 1.937 (1.02), 1.948 (1.30), 1.952 (1.44), 1.964 (0.77), 1.990 (0.90), 2.004 (1.01), 2.009 (1.01), 2.019 (1.04), 2.024 (0.85), 2.033 (0.62), 2.527 (16.00), 2.725 (12.54), 2.805 (1.47), 2.820 (2.85), 2.836 (1.62), 3.713 (1.89), 3.729 (3.04), 3.744 (1.33), 4.438 (0.67), 4.454 (1.00), 4.470 (0.64), 7.428 (1.78), 7.443 (1.78), 8.131 (2.56), 8.160 (2.52), 9.102 (3.75), 9.689 (1.62).

40

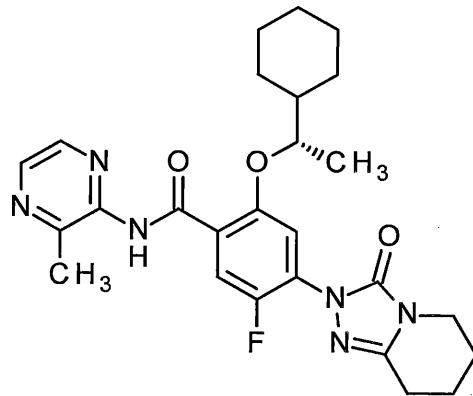
【0792】

実施例133

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-メチルピラジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

50

【化 2 6 1】



中間体19および3-メチルピラジン-2-アミンから。

【0793】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.24分 ; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

^1H -NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.102 (0.63), 1.110 (0.58), 1.133 (1.08), 1.140 (0.90), 1.156 (0.59), 1.164 (1.04), 1.171 (0.94), 1.181 (0.59), 1.194 (0.60), 1.204 (1.17), 1.209 (1.14), 1.218 (0.53), 1.233 (1.23), 1.242 (0.93), 1.249 (0.86), 1.264 (0.90), 1.273 (0.67), 1.281 (0.60), 1.289 (0.49), 1.405 (9.32), 1.421 (9.40), 1.623 (0.60), 1.673 (0.71), 1.706 (0.72), 1.714 (0.61), 1.722 (0.42), 1.730 (0.41), 1.737 (0.50), 1.743 (0.69), 1.760 (1.44), 1.766 (1.62), 1.780 (1.73), 1.789 (1.61), 1.798 (1.24), 1.924 (0.97), 1.932 (1.16), 1.937 (1.31), 1.948 (1.34), 1.952 (1.44), 1.968 (0.90), 1.988 (1.12), 1.994 (0.91), 2.009 (1.88), 2.018 (1.86), 2.033 (0.88), 2.608 (16.00), 2.805 (2.03), 2.820 (3.89), 2.837 (2.21), 3.714 (2.51), 3.730 (4.21), 3.744 (1.81), 4.435 (0.96), 4.450 (1.39), 4.465 (0.92), 7.408 (2.54), 7.423 (2.52), 8.126 (3.34), 8.155 (3.34), 8.298 (1.88), 8.304 (2.07), 8.389 (2.50), 8.395 (2.21), 10.183 (2.08).

【0794】

実施例134

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-メチルピリミジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

10

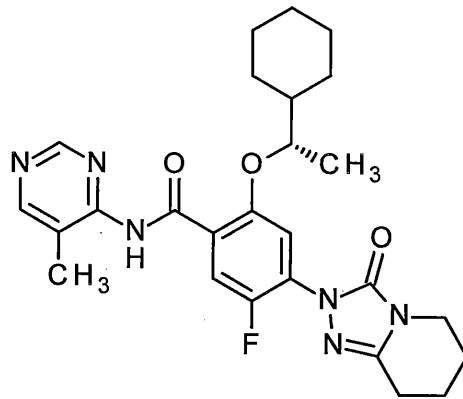
20

30

40

50

【化 2 6 2】



10

中間体19および5-メチルピリミジン-4-アミンから。

【0795】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.2%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

20

LC-MS (方法B) : R_t = 1.22分 ; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.110 (0.74), 1.118 (0.66), 1.141 (1.27), 1.148 (0.99), 1.165 (1.10), 1.172 (1.23), 1.188 (1.05), 1.195 (1.14), 1.202 (0.80), 1.217 (0.89), 1.221 (0.90), 1.238 (0.85), 1.245 (0.97), 1.253 (0.88), 1.263 (0.93), 1.270 (0.82), 1.276 (0.71), 1.285 (0.60), 1.294 (0.52), 1.402 (9.98), 1.418 (9.92), 1.700 (2.07), 1.729 (0.56), 1.736 (0.54), 1.764 (1.73), 1.772 (1.75), 1.788 (1.89), 1.911 (0.52), 1.920 (1.08), 1.927 (1.31), 1.932 (1.46), 1.943 (1.49), 1.947 (1.59), 1.963 (0.98), 1.983 (1.28), 2.004 (2.04), 2.014 (2.19), 2.025 (1.01), 2.042 (0.40), 2.313 (16.00), 2.799 (2.16), 2.815 (4.15), 2.831 (2.34), 3.097 (0.64), 3.708 (2.76), 3.723 (4.43), 3.739 (1.96), 4.423 (1.02), 4.438 (1.51), 4.454 (0.98), 7.409 (2.73), 7.424 (2.70), 8.099 (3.71), 8.128 (3.65), 8.562 (4.24), 8.910 (4.80), 10.247 (2.28).

30

【0796】

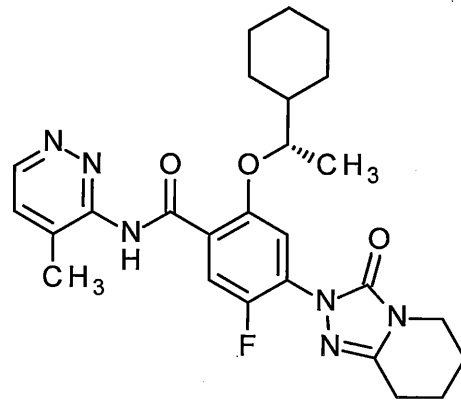
実施例135

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(4-メチルピリダジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

40

50

【化 2 6 3】



10

中間体19および4-メチルピリダジン-3-アミンから。

【0797】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

LC-MS (方法A) : R_t = 1.19分 ; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.100 (0.44), 1.129 (1.24), 1.158 (1.74), 1.190 (1.61), 1.223 (1.78), 1.227 (1.79), 1.240 (1.27), 1.249 (1.61), 1.263 (2.61), 1.271 (2.03), 1.294 (1.33), 1.302 (1.23), 1.326 (0.48), 1.433 (13.98), 1.448 (13.80), 1.664 (3.93), 1.765 (2.70), 1.800 (3.50), 1.829 (1.51), 1.911 (0.65), 1.926 (1.69), 1.939 (2.22), 1.950 (2.30), 1.953 (2.42), 1.969 (1.17), 1.991 (1.46), 2.005 (3.08), 2.010 (3.13), 2.020 (2.83), 2.026 (2.45), 2.035 (2.34), 2.398 (16.00), 2.807 (3.36), 2.823 (6.46), 2.839 (3.67), 3.717 (4.19), 3.732 (7.02), 3.747 (3.04), 4.440 (1.41), 4.456 (2.03), 4.470 (1.36), 7.006 (0.53), 7.420 (5.35), 7.435 (5.86), 7.529 (0.58), 8.093 (5.55), 8.121 (5.47), 8.971 (2.05), 8.983 (2.01), 10.558 (2.28).

30

【0798】

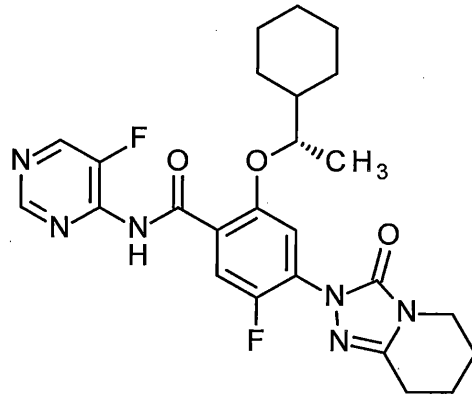
実施例136

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

40

50

【化 2 6 4】



10

中間体19および5-フルオロピリミジン-4-アミンから。

【0799】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

LC-MS (方法A) : R_t = 1.27分 ; MS (ESI^{neg}): m/z = 497 [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.059 (1.01), 1.067 (0.98), 1.088 (1.15), 1.097 (1.31), 1.111 (1.20), 1.119 (1.05), 1.128 (0.99), 1.136 (1.24), 1.142 (1.47), 1.149 (1.34), 1.157 (0.71), 1.173 (1.01), 1.180 (1.48), 1.188 (0.73), 1.204 (0.55), 1.211 (0.91), 1.233 (0.84), 1.240 (0.84), 1.256 (1.15), 1.264 (1.62), 1.271 (1.51), 1.277 (1.29), 1.287 (1.08), 1.295 (1.23), 1.303 (1.12), 1.308 (1.03), 1.316 (0.63), 1.327 (0.40), 1.400 (16.00), 1.415 (15.57), 1.634 (2.45), 1.691 (1.18), 1.722 (1.07), 1.784 (3.55), 1.796 (2.87), 1.803 (2.96), 1.907 (0.59), 1.914 (0.78), 1.922 (1.74), 1.929 (2.09), 1.934 (2.34), 1.946 (2.42), 1.950 (2.61), 1.962 (1.49), 1.966 (1.81), 1.986 (1.79), 1.993 (1.57), 2.002 (3.11), 2.007 (3.37), 2.016 (3.58), 2.022 (2.33), 2.028 (1.53), 2.031 (1.57), 2.045 (0.67), 2.801 (3.70), 2.817 (7.06), 2.834 (4.10), 3.710 (4.73), 3.726 (7.62), 3.741 (3.34), 4.435 (1.55), 4.451 (2.33), 4.467 (1.52), 7.430 (4.52), 7.444 (4.54), 8.145 (6.44), 8.174 (6.34), 8.551 (5.33), 8.558 (5.23), 8.890 (5.58), 8.895 (5.48), 10.794 (2.81).

30

【0800】

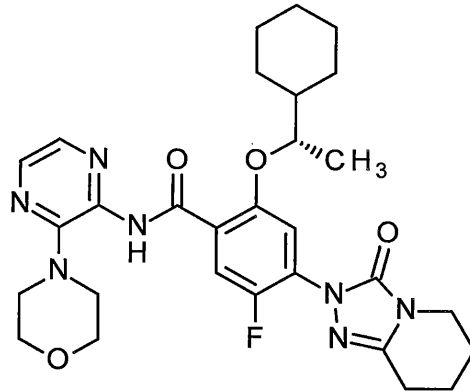
実施例137

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[3-(モルホリン-4-イル)ピラジン-2-イル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

40

50

【化 2 6 5】



10

中間体19および3-(モルホリン-4-イル)ピラジン-2-アミンから。

【0801】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

LC-MS (方法A) : R_t = 1.27分 ; MS (ESI^{neg}): m/z = 564 [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.016 (0.54), 1.048 (1.86), 1.079 (2.64), 1.109 (2.34), 1.123 (2.56), 1.154 (2.83), 1.180 (2.10), 1.213 (1.21), 1.245 (0.63), 1.261 (0.97), 1.369 (3.14), 1.385 (4.62), 1.390 (15.80), 1.406 (16.00), 1.637 (2.07), 1.667 (2.27), 1.695 (2.32), 1.729 (3.97), 1.737 (4.24), 1.760 (3.18), 1.833 (0.43), 1.912 (2.02), 1.926 (2.99), 1.938 (3.99), 1.950 (4.06), 1.953 (3.87), 1.965 (1.59), 1.991 (1.56), 2.005 (2.95), 2.011 (2.96), 2.021 (3.20), 2.026 (2.57), 2.035 (1.88), 2.049 (0.77), 2.803 (3.99), 2.812 (2.63), 2.819 (7.65), 2.828 (1.57), 2.835 (4.32), 3.273 (0.95), 3.285 (1.46), 3.306 (2.14), 3.319 (2.79), 3.328 (2.15), 3.359 (2.03), 3.368 (2.80), 3.382 (2.35), 3.403 (1.46), 3.414 (1.01), 3.704 (0.96), 3.716 (5.16), 3.731 (8.33), 3.746 (3.55), 3.784 (0.71), 3.792 (1.12), 3.812 (4.20), 3.821 (7.47), 3.826 (6.26), 3.830 (6.33), 3.836 (7.10), 3.845 (3.71), 3.865 (0.89), 3.873 (0.54), 4.354 (0.44), 4.369 (1.73), 4.385 (2.60), 4.400 (1.73), 4.415 (0.45), 4.485 (0.41), 7.006 (0.48), 7.390 (4.67), 7.405 (4.61), 7.449 (0.81), 7.463 (0.79), 7.529 (0.48), 8.014 (1.32), 8.041 (1.08), 8.072 (5.79), 8.079 (8.31), 8.107 (8.60), 8.113 (6.24), 8.156 (6.14), 8.185 (6.20), 10.210 (3.81).

30

【0802】

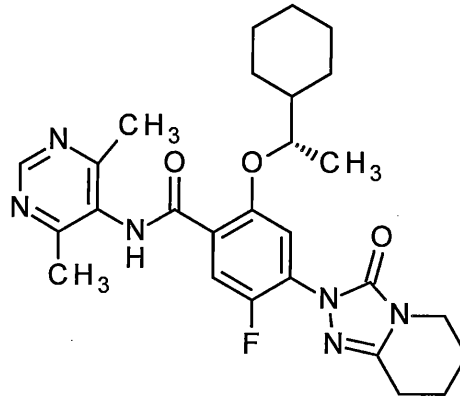
実施例138

40

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

50

【化 2 6 6】



10

中間体19および4,6-ジメチルピリミジン-5-アミンから。

【0803】

生成物を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

LC-MS (方法A) : R_t = 1.18分 ; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.388 (3.64), 1.404 (3.60), 1.588 (0.60), 1.720 (0.64), 1.756 (0.60), 1.930 (0.52), 1.942 (0.79), 1.953 (0.67), 1.957 (0.70), 1.973 (0.52), 2.009 (0.53), 2.014 (0.57), 2.024 (0.58), 2.029 (0.49), 2.506 (16.00), 2.810 (0.81), 2.826 (1.58), 2.843 (0.89), 3.719 (1.03), 3.734 (1.69), 3.750 (0.75), 4.495 (0.55), 7.433 (1.00), 7.447 (0.99), 8.127 (1.39), 8.156 (1.37), 8.909 (2.11), 9.558 (0.93).

実施例139~147を上記の一般的方法に従って同様に調製した。

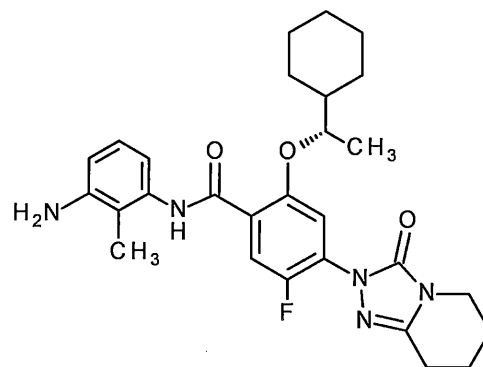
【0804】

30

実施例139

N-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化 2 6 7】



40

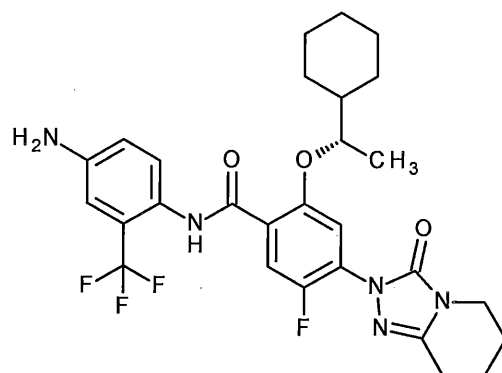
50

【0805】

実施例140

N-[4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化268】



10

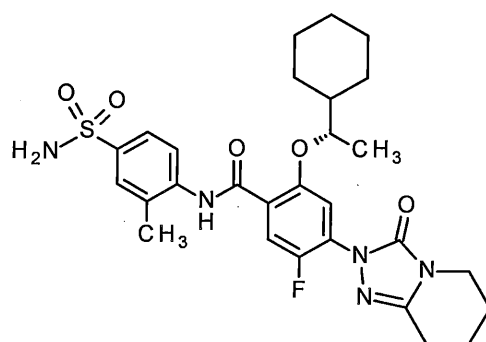
20

【0806】

実施例141

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-メチル-4-スルファモイルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化269】



30

40

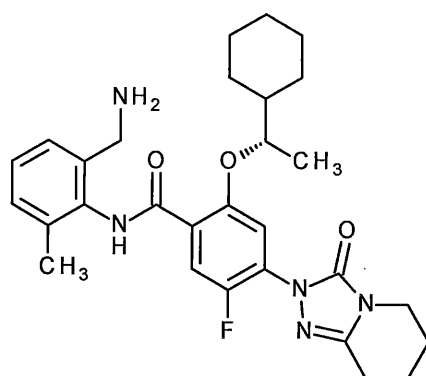
【0807】

実施例142

N-[2-(アミノメチル)-6-メチルフェニル]-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

50

【化 2 7 0】



10

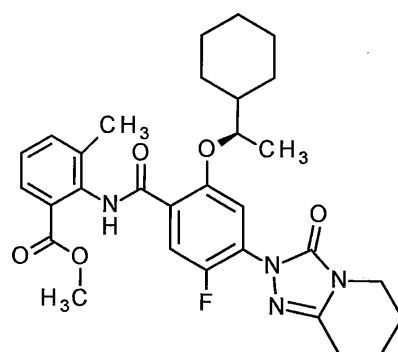
【 0 8 0 8】

実施例 143

メチル 2-({2-[(1R)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾイル}アミノ)-3-メチルベンゾエート

20

【化 2 7 1】



30

【 0 8 0 9】

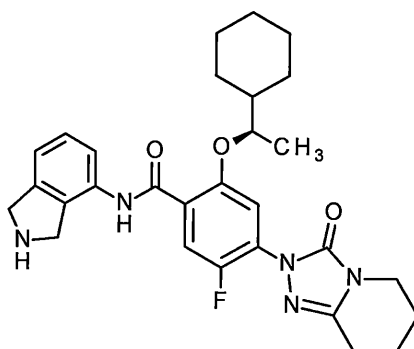
実施例 144

2-[(1R)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

40

50

【化 2 7 2】



10

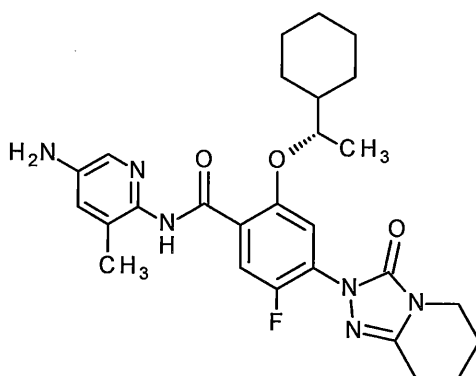
【 0 8 1 0】

実施例 145

N-(5-アミノ-3-メチルピリジン-2-イル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオ
ロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)
ベンズアミド

20

【化 2 7 3】



30

【 0 8 1 1】

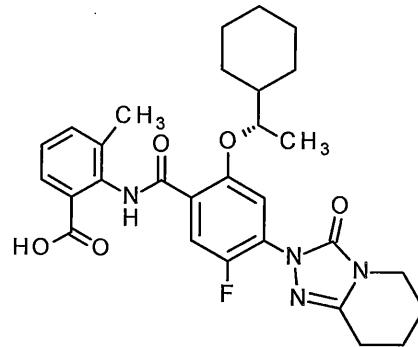
実施例 146

2-({2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒド
ロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾイル}アミノ)-3-メチル安息香酸

40

50

【化 2 7 4】



10

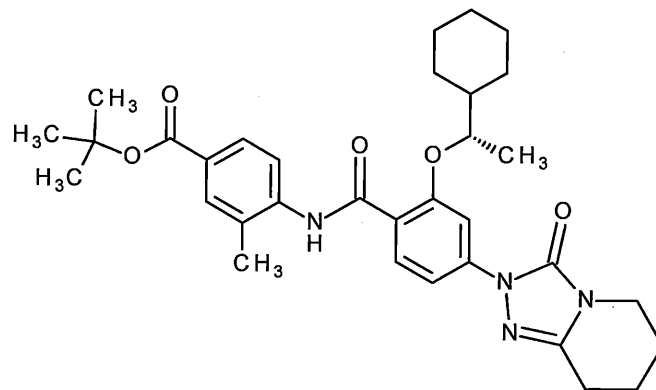
【0 8 1 2】

実施例 147

tert-ブチル4-({2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンゾイル}アミノ)-3-メチルベンゾエート

20

【化 2 7 5】



30

実施例 148～179を、2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)安息香酸（中間体 19）および指示されるそれぞれのアミンから、実施例 113について記載されるように調製した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、または明示的に述べられている場合は分取HPLCによって精製した。

40

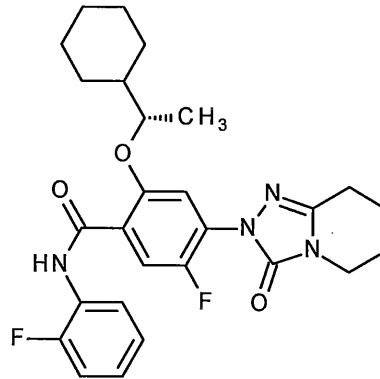
【0 8 1 3】

実施例 148

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

50

【化 2 7 6】



10

中間体19および2-フルオロアニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 497 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.96-1.21 (m, 3H), 1.21-1.35 (m, 2H), 1.38 (d, 3H), 1.65-1.86 (m, 5H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.35-4.44 (m, 1H), 7.03-7.21 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.61 (td, 1H), 10.4 (s, 1H).

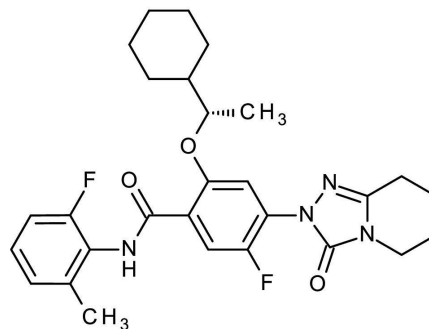
20

【0814】

実施例149

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化 2 7 7】



30

中間体19および2-フルオロ-6-メチルアニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 511 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.97-1.31 (m, 5H), 1.37 (d, 3H), 1.62-1.80 (m, 5H), 1.89-2.05 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.38-4.47 (m, 1H), 7.00 (td, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.52 (s, 1H).

40

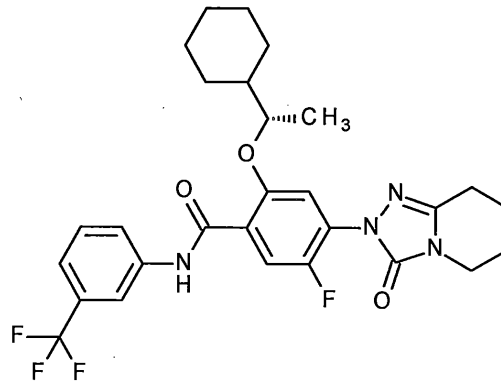
【0815】

実施例150

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

50

【化 2 7 8】



10

中間体19および3-(トリフルオロメチル)アニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 547 (M+H)^+$

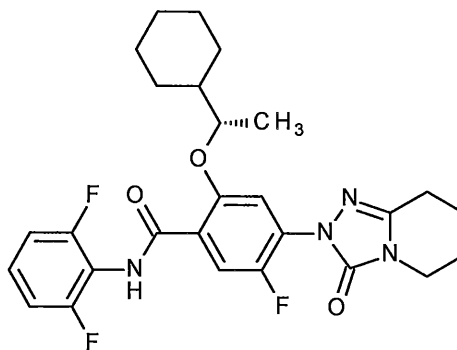
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.06-1.36 (m, 5H), 1.40 (d, 3H), 1.68-1.86 (5H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 1.97-2.07 (m, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.40-4.48 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.88-7.93 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 10.3 (s, 1H).

20

【0816】

実施例151

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド
【化 2 7 9】



30

中間体19および2,6-ジフルオロアニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 515 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.97-1.33 (m, 5H), 1.38 (d, 3H), 1.64-1.82 (m, 5H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 4.38-4.46 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.63 (s, 1H).

40

【0817】

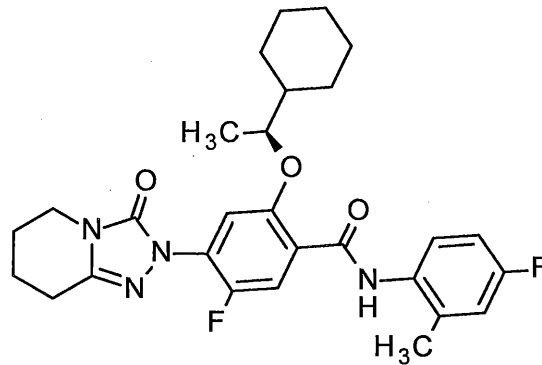
実施例152

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-

50

(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズ
アミド

【化280】



10

中間体19および4-フルオロ-2-メチルアニリンから。

【0818】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

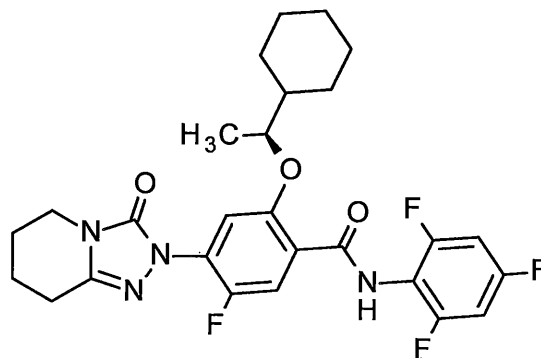
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.52$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 511$ [M+H]⁺

【0819】

実施例153

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンズアミド

【化281】



30

中間体19および2,4,6-トリフルオロアニリンから。

【0820】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.50$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 533$ [M+H]⁺

【0821】

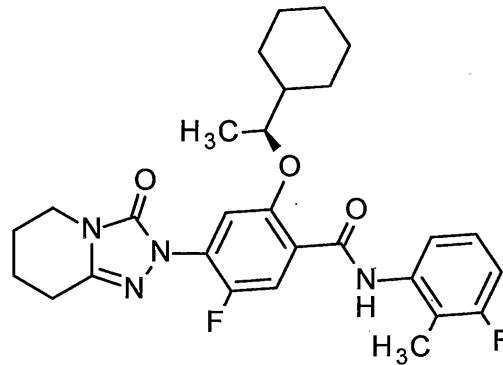
実施例154

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-

50

(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズ
アミド

【化 2 8 2】



10

中間体19および3-フルオロ-2-メチルアニリンから。

【0 8 2 2】

20

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t=1.55$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 511$ [M+H]⁺

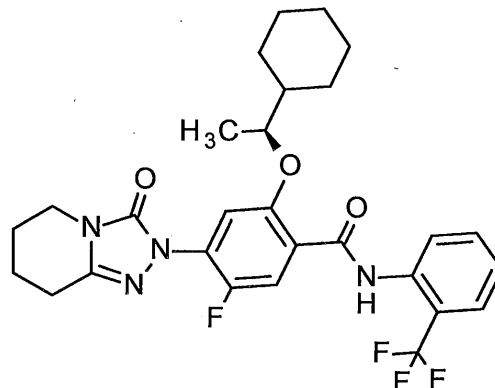
【0 8 2 3】

実施例155

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

【化 2 8 3】

30



40

中間体19および1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンから。

【0 8 2 4】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t=1.58$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 547$ [M+H]⁺

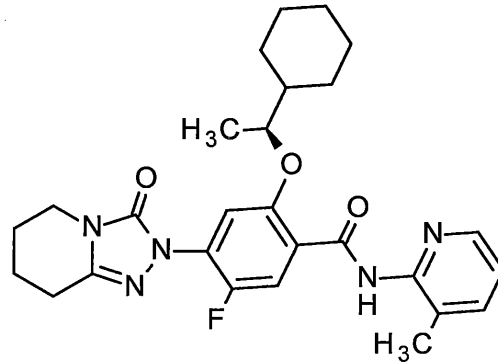
【0 8 2 5】

50

実施例156

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-メチルピリジン-2-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化284】



中間体19および2,3-ジメチルピリジンから。

【0826】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5 μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

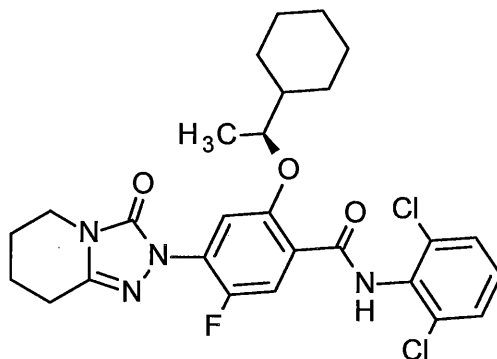
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.26$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 494$ $[M+H]^+$

【0827】

実施例157

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化285】



中間体19および1,3-ジクロロ-2-メチルベンゼンから。

【0828】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5 μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

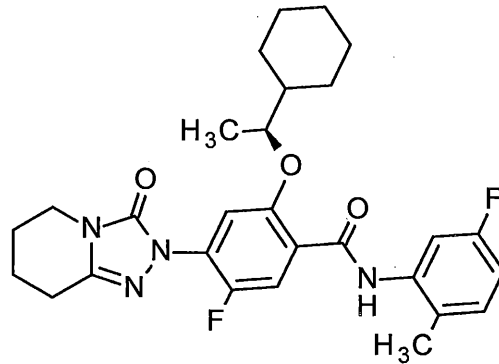
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.54$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 548$ $[M+H]^+$

【0829】

実施例158

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化286】



10

20

中間体19および5-フルオロ-2-メチルアニリンから。

【0830】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5 μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.56$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 511$ [M+H]⁺

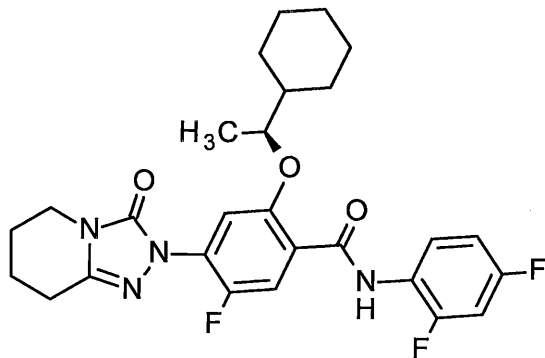
【0831】

実施例159

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

30

【化287】



40

中間体19および2,4-ジフルオロアニリンから。

【0832】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5 μm、0.1%ギ酸水溶液

50

、アセトニトリル) によって精製した。

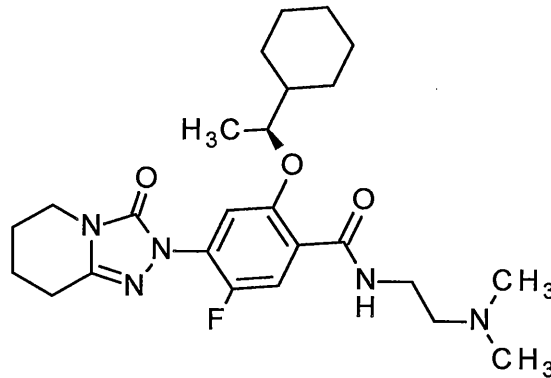
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.60$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$

【0833】

実施例160

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化288】



中間体19およびN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンから。

【0834】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5 μ m、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

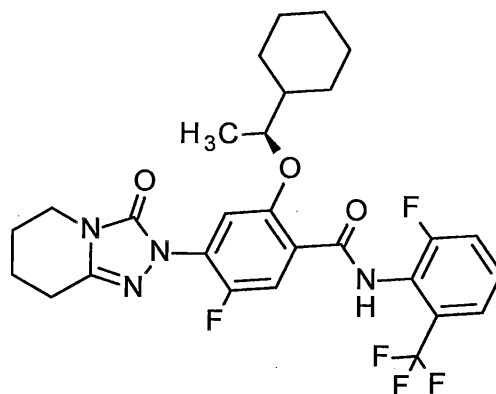
LC-MS (方法C) : $R_t = 0.86$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 474$ $[M+H]^+$

【0835】

実施例161

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化289】



中間体19および2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)アニリンから。

【0836】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

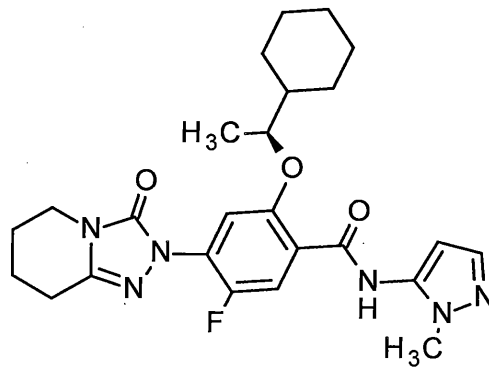
LC-MS (方法C) : $R_t=1.53$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 565$ [M+H]⁺

【0837】

実施例162

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化290】



中間体19および1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミンから。

【0838】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

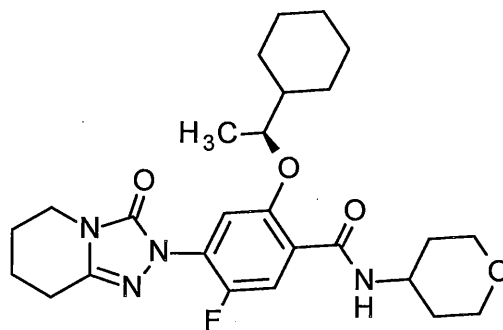
LC-MS (方法C) : $R_t=1.24$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 483$ [M+H]⁺

【0839】

実施例163

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド

【化291】



10

20

30

40

50

中間体19およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンから。

【0840】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

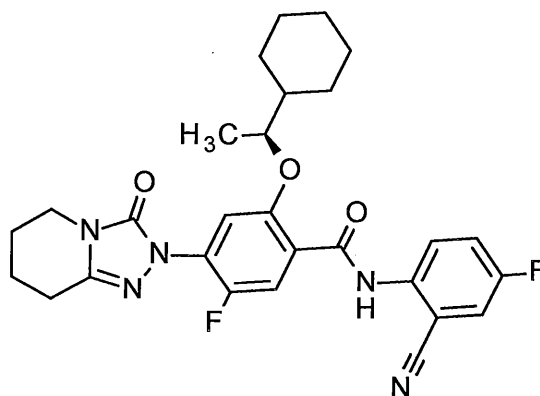
LC-MS (方法C) : $R_t=1.27$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 487 [M+H]^+$

【0841】

実施例164

N-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化292】



中間体19および2-アミノ-5-フルオロベンゾニトリルから。

【0842】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t=1.49$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 522 [M+H]^+$

【0843】

実施例165

N-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

10

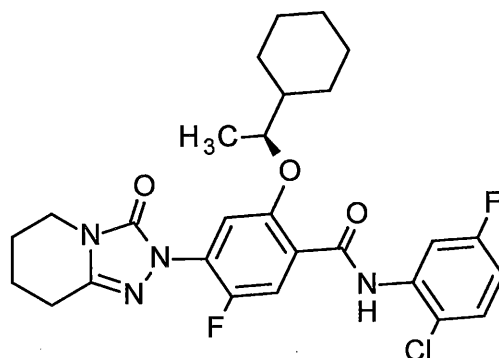
20

30

40

50

【化 2 9 3】



10

中間体19および2-クロロ-5-フルオロアニリンから。

【0844】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

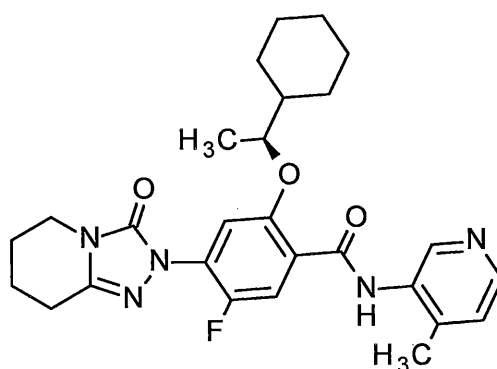
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.67$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 532$ $[M+H]^+$

【0845】

実施例166

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化 2 9 4】



30

40

中間体19および4-メチルピリジン-3-アミンから。

【0846】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.08$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 494$ $[M+H]^+$

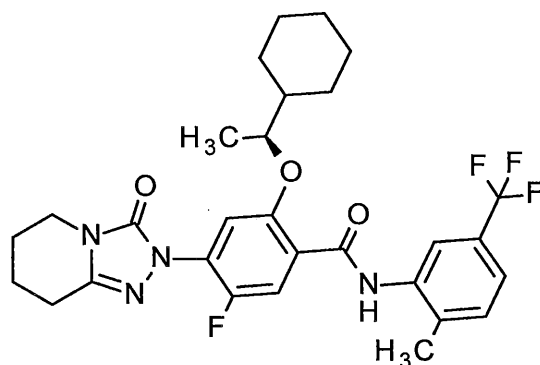
【0847】

実施例167

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル

50

)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド
【化295】



10

中間体19および2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンから。

【0848】

20

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) ; $R_t = 1.62$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 561$ [M+H]⁺

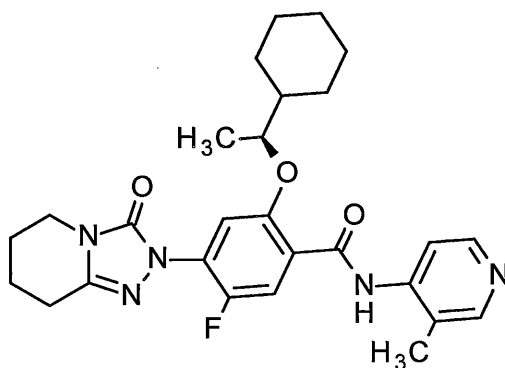
【0849】

実施例168

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(3-メチルピリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化296】

30



40

中間体19および3-メチルピリジン-4-アミンから。

【0850】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

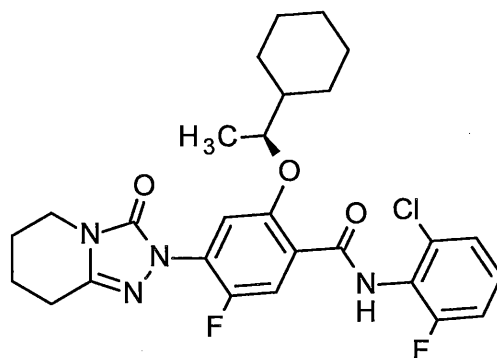
LC-MS (方法C) : $R_t = 0.96$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 494$ [M+H]⁺

【0851】

50

実施例169

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド
【化297】



10

20

中間体19および2-クロロ-6-フルオロアニリンから。

【0852】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.51$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 532$ [M+H]⁺

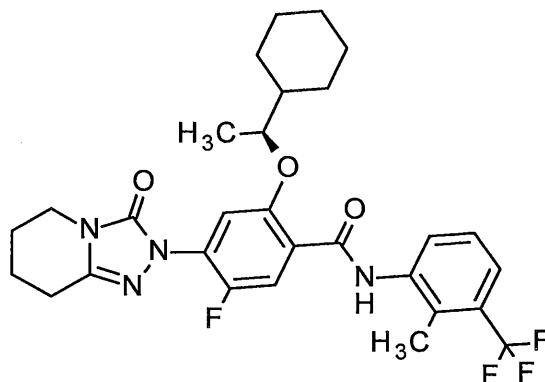
【0853】

実施例170

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

30

【化298】



40

中間体19および2-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンから。

【0854】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

50

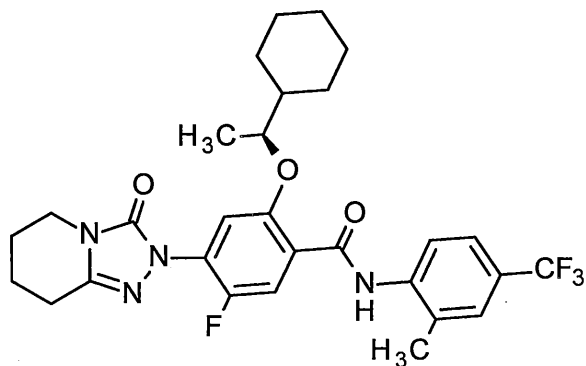
LC-MS (方法C) ; $R_t = 1.62$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 561$ $[M+H]^+$

【0855】

実施例171

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化299】



10

20

中間体19および2-メチル-4-(トリフルオロメチル)アニリンから。

【0856】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5 μ m、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

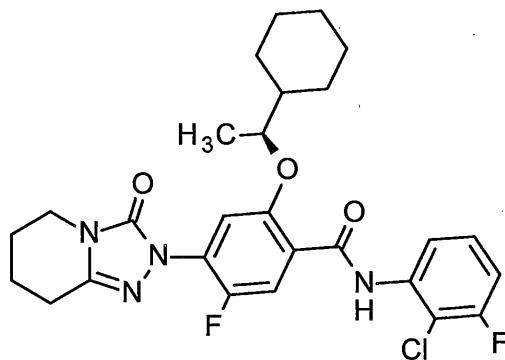
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.64$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 561$ $[M+H]^+$

【0857】

実施例172

N-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化300】



40

中間体19および2-クロロ-3-フルオロアニリンから。

【0858】

50

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

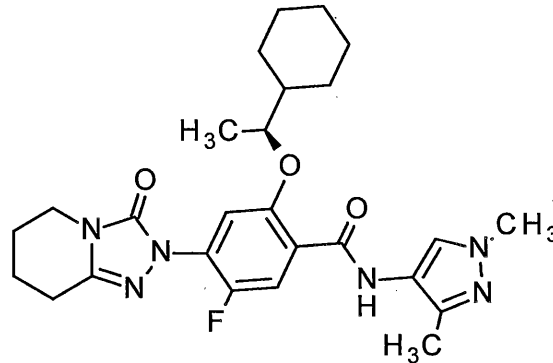
LC-MS (方法C) : $R_t=1.64$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 532$ $[M+H]^+$

【0859】

実施例173

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化301】



中間体19および1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-アミンから。

【0860】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

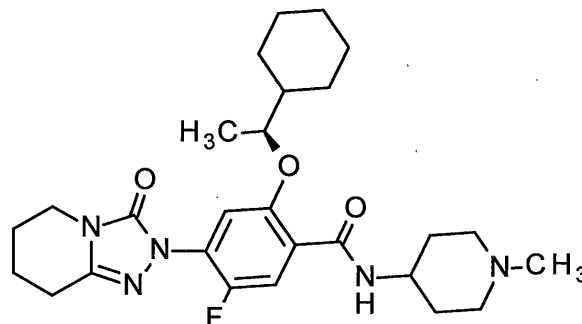
LC-MS (方法C) : $R_t=1.25$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$

【0861】

実施例174

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化302】



中間体19および1-メチルピペリジン-4-アミンから。

【0862】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t=0.85$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 500$ [M+H]⁺

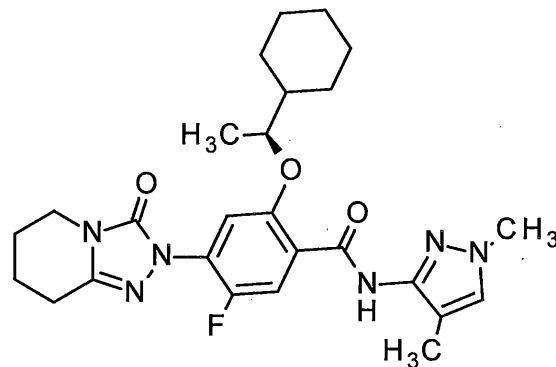
【0863】

実施例175

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化303】

10



20

中間体19および1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミンから。

【0864】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t=1.29$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 497$ [M+H]⁺

30

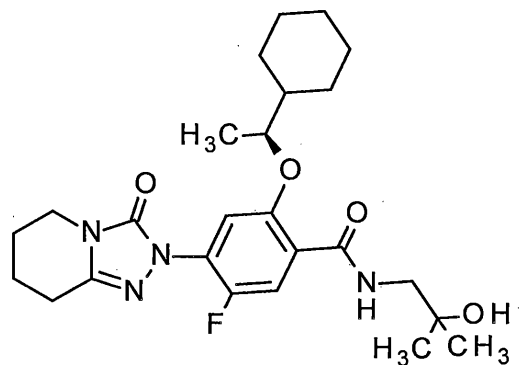
【0865】

実施例176

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化304】

40



50

中間体19および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールから。

【0866】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5 μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

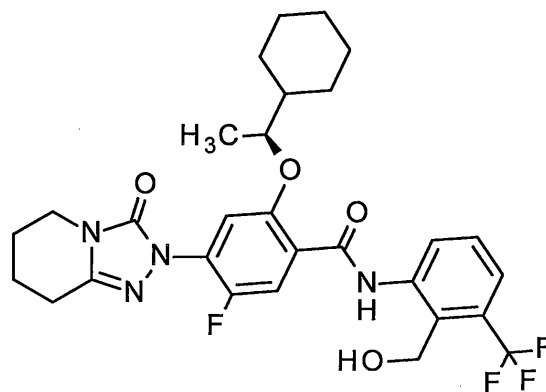
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.21$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 475$ $[M+H]^+$

【0867】

実施例177

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-[2-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化305】



中間体19および[2-アミノ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノールから。

【0868】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5 μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.45$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 577$ $[M+H]^+$

【0869】

実施例178

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-N-(5-メチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

10

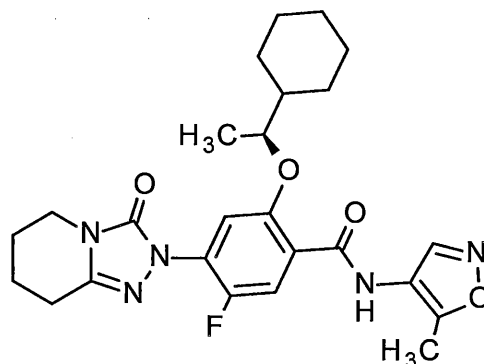
20

30

40

50

【化 3 0 6】



10

中間体19および5-メチル-1,2-オキサゾール-4-アミンから。

【0870】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

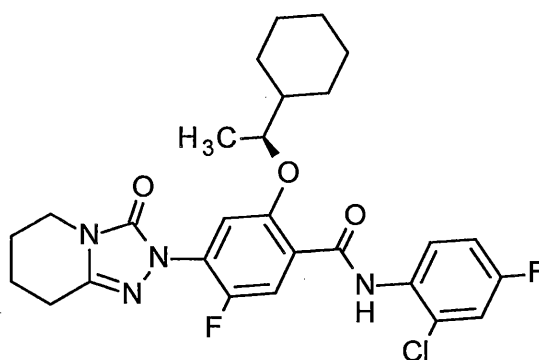
LC-MS (方法C) : $R_t = 1.33$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$

【0871】

実施例179

N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化 3 0 7】



30

【0872】

中間体19および2-クロロ-4-フルオロアニリンから。

【0873】

生成物を分取HPLC (YMC Actus Triart C18 100×30mm 5μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法C) : $R_t = 1.64$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 532$ $[M+H]^+$

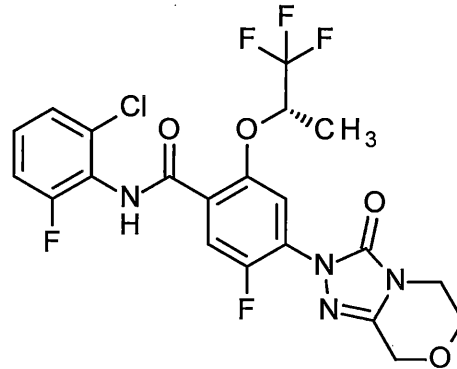
【0874】

実施例180

40

50

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化308】



10

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}安息香酸（中間体24）（74.3mg、190μmol）およびDMF（3滴）の無水ジクロロメタン（0.95ml）中0℃攪拌溶液に、塩化オキサリル（28.9mg、0.23mmol）を滴加した。得られた混合物を室温に加温し、1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。次いで、粗酸塩化物のジクロロメタン（0.63ml）中溶液を、2-クロロ-6-フルオロアニリン（30.4mg、0.21mmol）およびトリエチルアミン（21.1mg、0.21mmol）のジクロロメタン（0.70ml）中0℃攪拌溶液に滴加した。添加が完了した後、混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。塩酸水溶液（1.0M、10ml）を残渣に添加し、ジクロロメタン（3×10ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（10ml）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して淡黄色油を得た。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル、0.1%ギ酸水溶液）によって精製すると、アミドが白色固体（73.3mg、66%）として得られた。

20

LC-MS（方法A）： $R_t=1.18$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 519 [M+H]^+$
 ^1H -NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.572 (8.35), 1.659 (7.01), 1.676 (7.05), 3.807 (2.84), 3.820 (4.22), 3.834 (3.51), 4.086 (3.74), 4.098 (3.02), 4.100 (4.34), 4.113 (2.89), 4.772 (16.00), 4.911 (0.46), 4.927 (1.09), 4.942 (1.41), 4.958 (1.09), 4.973 (0.42), 7.112 (0.89), 7.116 (0.94), 7.133 (1.48), 7.136 (1.96), 7.140 (1.10), 7.155 (1.20), 7.159 (1.25), 7.222 (0.85), 7.235 (0.84), 7.242 (1.98), 7.256 (2.11), 7.263 (2.04), 7.285 (2.13), 7.290 (2.75), 7.305 (0.88), 7.309 (1.07), 7.312 (0.89), 7.463 (2.95), 7.477 (2.96), 8.182 (3.04), 8.212 (3.06), 9.021 (2.04).

30

40

実施例181～243を、指示されるそれぞれのカルボン酸およびそれぞれのアミンから、実施例180と同様に調製した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、または明示的に述べられている場合は分取HPLCによって精製した。

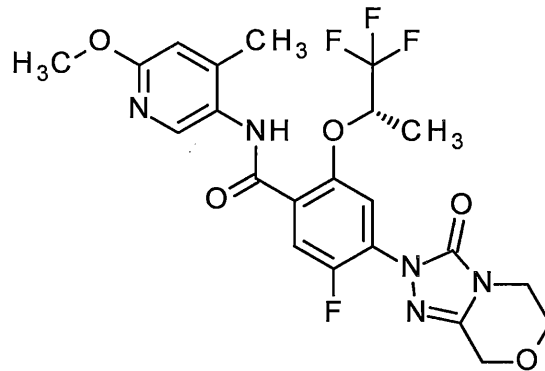
【0875】

実施例181

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

50

【化 3 0 9】



10

中間体24および6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.07$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 512$ $[M-H]^+$

^1H -NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.589 (0.76), 1.647 (4.45), 1.663 (4.41), 2.019 (0.46), 2.266 (9.79), 3.806 (1.68), 3.819 (2.50), 3.833 (2.13), 3.949 (16.00), 4.086 (2.25), 4.097 (1.77), 4.101 (2.57), 4.114 (1.78), 4.770 (9.83), 4.889 (0.68), 4.905 (0.87), 4.920 (0.65), 6.676 (2.54), 7.439 (1.87), 7.454 (1.85), 8.146 (2.51), 8.174 (2.44), 8.343 (3.08), 8.868 (1.38).

20

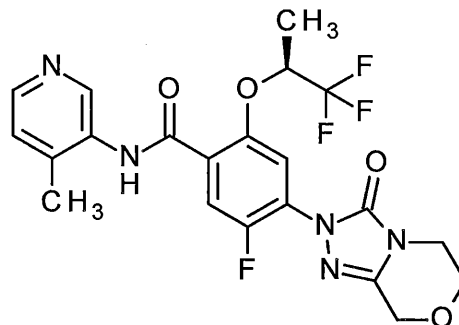
【0 8 7 6】

実施例182

5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 1 0】

30



40

中間体24および4-メチルピリジン-3-アミンから。

【0 8 7 7】

生成物を分取HPLC (Chromatorex C18 125×30mm 10 μ m、0.1%アンモニア水、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法B) : $R_t = 0.96$ 分 ; MS (ESI $^-$): $m/z = 480$ $[M-H]^-$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.076 (2.64), 1.094 (2.55), 1.435 (6.35), 1.451 (6.32), 1.996 (1.77), 2.085 (0.54), 2.280 (16.00), 2.331 (0.50), 2.518 (3.12), 2.523 (2.07), 2.674 (0.48), 2.950 (5.52), 3.670 (2.13), 3.683 (3.6

50

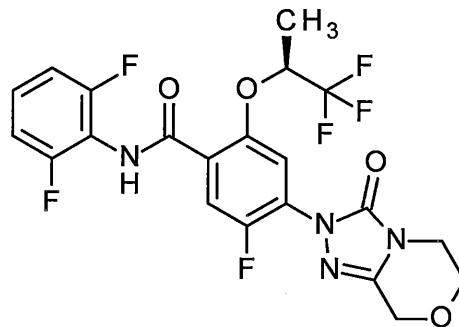
0), 3.697 (2.44), 4.032 (2.62), 4.046 (3.73), 4.058 (2.18), 4.754 (10.85), 5.311 (0.41), 5.327 (1.01), 5.343 (1.28), 5.359 (0.94), 7.312 (2.44), 7.324 (2.48), 7.571 (2.59), 7.585 (2.57), 7.686 (3.14), 7.698 (0.80), 7.711 (3.14), 8.304 (3.42), 8.316 (3.37), 8.572 (5.57), 10.014 (3.83).

【0878】

実施例183

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化311】



中間体24および2,6-ジフルオロアニリンから。

【0879】

生成物を分取HPLC (Chromatorex C18 125×30mm 10μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.13$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 503$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.432 (8.16), 1.448 (8.08), 2.084 (16.00), 2.327 (0.50), 2.523 (1.83), 2.531 (0.50), 2.669 (0.47), 3.668 (3.16), 3.681 (5.53), 3.695 (3.55), 4.029 (3.95), 4.043 (5.85), 4.056 (3.34), 4.752 (14.13), 5.265 (0.57), 5.280 (1.33), 5.296 (1.72), 5.312 (1.27), 5.328 (0.52), 7.191 (2.47), 7.212 (5.08), 7.232 (3.16), 7.372 (0.57), 7.388 (1.25), 7.409 (1.77), 7.425 (0.97), 7.430 (0.96), 7.446 (0.41), 7.573 (3.33), 7.584 (5.08), 7.608 (3.29), 10.008 (3.86).

【0880】

実施例184

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

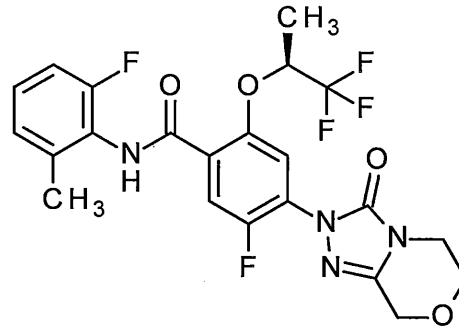
20

30

40

50

【化 3 1 2】



10

中間体24および2-フルオロ-6-メチルアニリンから。

【0881】

生成物を分取HPLC (Chromatorex C18 125×30mm 10μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.16$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.431 (7.00), 1.447 (7.01), 2.085 (5.21), 2.272 (16.00), 2.518 (2.28), 2.523 (1.65), 3.669 (2.26), 3.682 (3.84), 3.696 (2.61), 4.031 (2.78), 4.045 (4.01), 4.058 (2.37), 4.753 (12.11), 5.307 (0.44), 5.323 (1.10), 5.339 (1.43), 5.356 (1.02), 5.759 (1.00), 7.100 (0.91), 7.117 (2.32), 7.121 (2.26), 7.134 (2.50), 7.143 (1.39), 7.227 (1.08), 7.241 (1.18), 7.247 (1.56), 7.261 (1.20), 7.266 (0.77), 7.281 (0.63), 7.566 (6.67), 7.580 (3.00), 7.590 (3.68), 9.828 (4.20).

20

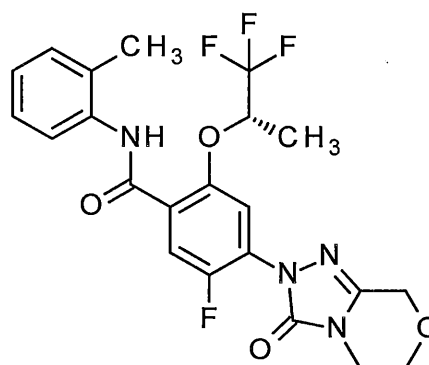
【0882】

実施例185

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

30

【化 3 1 3】



40

中間体24およびo-トルイジンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.21$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 481$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.201 (8.19), 1.218 (16.00), 1.

50

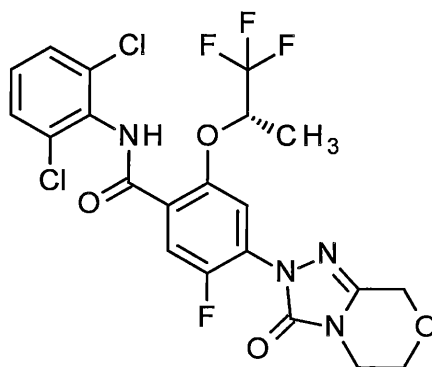
235 (8.73), 1.580 (1.03), 1.629 (0.64), 1.645 (0.64), 2.321 (1.57), 3.461 (2.72), 3.479 (8.01), 3.496 (7.46), 3.514 (2.60), 4.100 (0.40), 4.770 (1.47).

【0883】

実施例186

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化314】



中間体24および2,6-ジクロロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 535$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.512 (12.67), 1.524 (12.83), 3.655 (5.00), 3.664 (8.25), 3.674 (5.40), 3.934 (5.57), 3.944 (8.21), 3.954 (4.80), 4.616 (16.00), 4.783 (1.04), 4.795 (2.13), 4.807 (2.67), 4.819 (2.06), 4.830 (0.98), 7.065 (2.09), 7.081 (4.28), 7.097 (2.87), 7.121 (4.39), 7.312 (4.64), 7.322 (4.44), 8.032 (3.80), 8.055 (3.79), 8.922 (5.01).

【0884】

実施例187

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

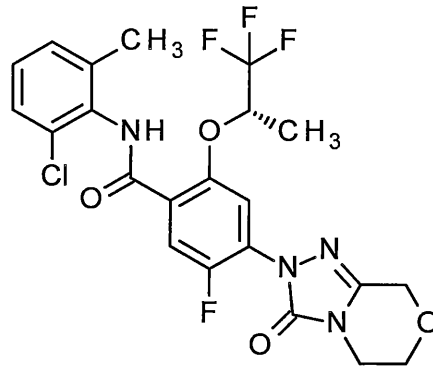
20

30

40

50

【化 3 1 5】



10

中間体24および2-クロロ-6-メチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.735 (6.96), 1.749 (7.00), 2.080 (0.70), 2.396 (16.00), 3.870 (2.70), 3.880 (4.17), 3.891 (3.27), 4.149 (3.28), 4.160 (4.25), 4.170 (2.78), 4.833 (12.96), 5.011 (0.46), 5.023 (1.08), 5.036 (1.39), 5.048 (1.03), 5.061 (0.42), 7.239 (0.98), 7.255 (3.10), 7.279 (2.25), 7.281 (2.64), 7.294 (0.96), 7.353 (1.66), 7.395 (1.85), 7.398 (1.84), 7.410 (1.51), 7.413 (1.45), 7.520 (2.83), 7.531 (2.84), 8.240 (3.29), 8.263 (3.33), 9.058 (2.51).

20

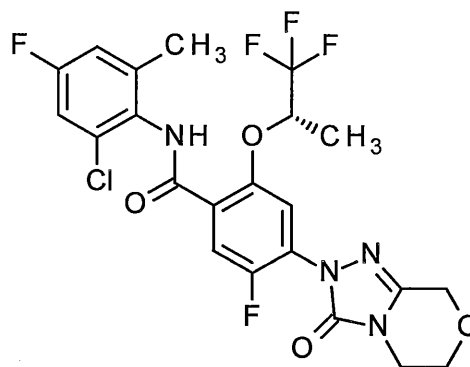
【0 8 8 5】

実施例188

N-(2-クロロ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

30

【化 3 1 6】



40

中間体24および2-クロロ-4-フルオロ-6-メチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25$ 分 ; MS (ESI $^-$): $m/z = 531$ $[M-H]^-$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.657 (7.02), 1.670 (7.36), 2.010 (0.44), 2.306 (16.00), 3.801 (2.85), 3.811 (4.07), 3.822 (3.42), 4.081 (3.

50

56), 4.092 (4.15), 4.103 (2.90), 4.762 (14.32), 4.926 (0.45), 4.939 (1.06), 4.951 (1.36), 4.963 (1.00), 4.975 (0.40), 6.935 (1.25), 6.941 (1.36), 6.953 (1.27), 6.959 (1.34), 7.073 (1.50), 7.078 (1.42), 7.089 (1.51), 7.094 (1.37), 7.440 (2.95), 7.452 (2.90), 8.149 (3.65), 8.171 (3.51), 8.874 (2.19).

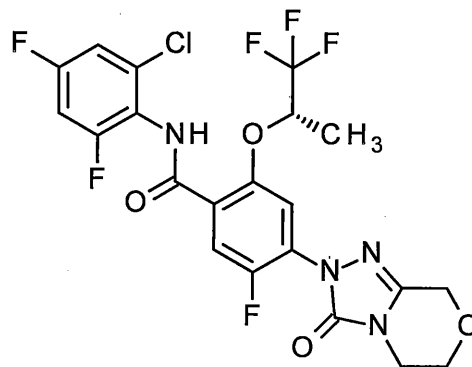
【0886】

実施例189

N-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化317】

10



20

中間体24および2-クロロ-4,6-ジフルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 537$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.618 (2.57), 1.654 (7.69), 1.667 (7.60), 3.804 (3.07), 3.814 (4.58), 3.825 (3.69), 4.085 (3.92), 4.096 (4.65), 4.106 (3.17), 4.766 (16.00), 4.914 (0.54), 4.927 (1.14), 4.939 (1.44), 4.951 (1.08), 4.963 (0.43), 6.895 (0.93), 6.901 (1.02), 6.914 (1.29), 6.918 (1.37), 6.931 (0.95), 6.937 (0.98), 7.072 (1.14), 7.077 (1.47), 7.081 (1.21), 7.088 (1.21), 7.093 (1.46), 7.097 (1.10), 7.464 (3.02), 7.475 (2.99), 8.161 (3.32), 8.183 (3.26), 8.913 (2.62).

30

【0887】

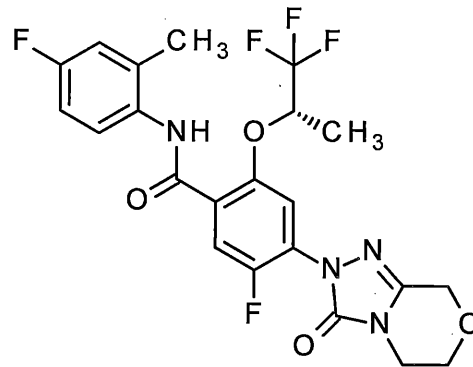
実施例190

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

40

50

【化 3 1 8】



10

中間体24および4-フルオロ-2-メチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.18$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.047 (0.59), 1.466 (7.05), 1.480 (7.07), 1.526 (0.70), 2.131 (16.00), 3.632 (2.72), 3.642 (4.20), 3.653 (3.23), 3.913 (3.33), 3.925 (4.31), 3.935 (2.80), 4.593 (12.98), 4.714 (0.47), 4.727 (1.11), 4.739 (1.47), 4.751 (1.06), 4.764 (0.44), 6.764 (0.54), 6.770 (0.95), 6.786 (3.95), 6.803 (3.10), 7.106 (2.57), 7.281 (2.79), 7.559 (1.06), 7.570 (1.34), 7.576 (1.12), 7.586 (1.18), 7.973 (3.21), 7.996 (3.20), 8.784 (2.24).

20

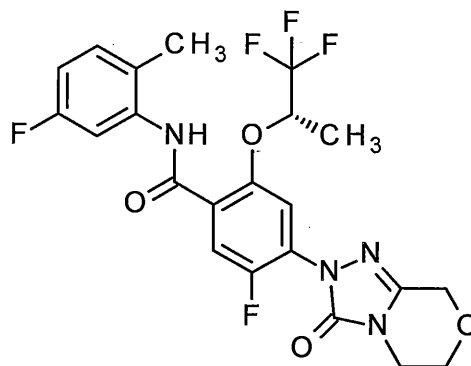
【0 8 8 8】

実施例191

5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド

【化 3 1 9】

30



40

中間体24および5-フルオロ-2-メチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.26$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.625 (7.46), 1.638 (7.49), 1.667 (0.69), 2.010 (0.50), 2.276 (14.37), 3.798 (3.15), 3.808 (4.50), 3.819 (3.76), 4.080 (4.03), 4.089 (3.35), 4.091 (4.61), 4.101 (3.31), 4.759 (16.00), 4.

50

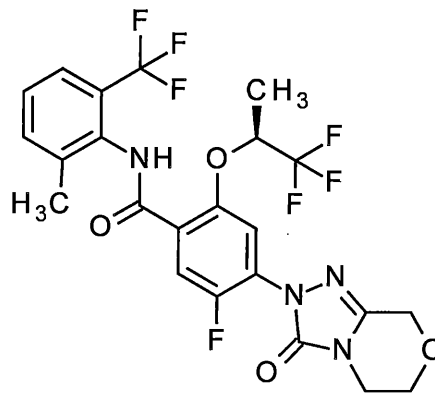
869 (0.51), 4.882 (1.19), 4.893 (1.52), 4.906 (1.20), 4.919 (0.46), 6.807 (0.90), 6.812 (0.98), 6.824 (1.76), 6.829 (1.83), 6.840 (1.01), 6.846 (1.01), 7.150 (1.37), 7.163 (1.53), 7.166 (1.44), 7.179 (1.23), 7.456 (3.10), 7.467 (3.06), 7.875 (1.63), 7.880 (1.66), 7.896 (1.67), 7.901 (1.61), 8.125 (3.49), 8.147 (3.56), 9.049 (2.13).

【0889】

実施例192

5-フルオロ-N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[2-(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化320】



中間体24および2-メチル-6-(トリフルオロメチル)アニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.18$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 549$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.640 (2.42), 1.651 (2.43), 1.672 (2.39), 2.200 (8.34), 2.325 (16.00), 3.800 (2.97), 3.811 (4.44), 3.821 (3.63), 4.078 (3.97), 4.089 (4.62), 4.099 (3.28), 4.140 (0.55), 4.761 (15.84), 4.929 (0.48), 4.941 (1.13), 4.953 (1.45), 4.965 (1.08), 4.977 (0.43), 6.698 (0.49), 6.713 (1.00), 6.729 (0.54), 7.201 (0.80), 7.215 (0.75), 7.318 (0.83), 7.334 (0.84), 7.341 (1.05), 7.356 (2.33), 7.371 (1.40), 7.440 (3.15), 7.450 (3.08), 7.511 (2.01), 7.526 (1.66), 7.554 (2.01), 7.570 (1.73), 8.168 (0.75), 8.190 (0.74).

【0890】

実施例193

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[2-(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

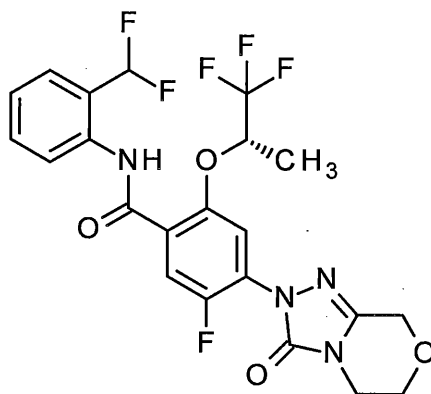
20

30

40

50

【化 3 2 1】



10

中間体24および2-(ジフルオロメチル)アニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.20$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 517 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.633 (7.89), 1.647 (8.28), 2.620 (0.41), 3.801 (3.22), 3.811 (4.97), 3.821 (3.82), 4.080 (4.09), 4.091 (5.05), 4.101 (3.38), 4.761 (16.00), 4.858 (0.51), 4.870 (1.18), 4.883 (1.54), 4.895 (1.15), 4.908 (0.53), 6.640 (1.65), 6.750 (3.26), 6.861 (1.55), 7.308 (1.06), 7.324 (2.31), 7.339 (1.36), 7.455 (3.09), 7.466 (3.04), 7.533 (1.06), 7.549 (4.62), 7.564 (3.35), 7.933 (2.12), 7.949 (1.94), 8.113 (3.35), 8.135 (3.35), 9.379 (2.25).

20

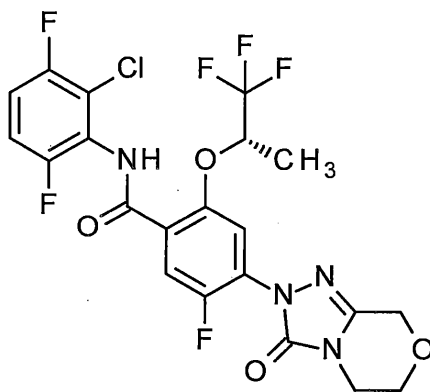
【0 8 9 1】

実施例194

N-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

30

【化 3 2 2】



40

中間体24および2-クロロ-3,6-ジフルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.21$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 535 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.618 (2.41), 1.664 (7.49), 1.677 (7.43), 2.622 (0.78), 3.805 (3.02), 3.816 (4.41), 3.826 (3.63), 4.086 (3.9

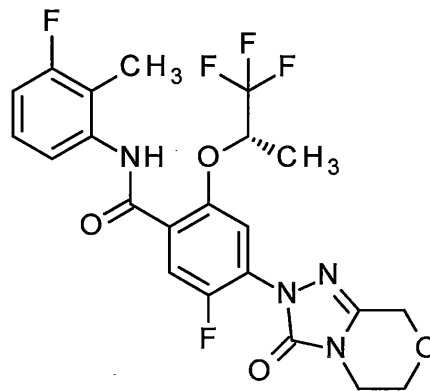
50

0), 4.094 (3.26), 4.097 (4.53), 4.107 (3.15), 4.768 (16.00), 4.927 (0.48), 4.939 (1.13), 4.951 (1.43), 4.964 (1.07), 4.976 (0.43), 7.094 (0.41), 7.102 (2.02), 7.107 (1.94), 7.112 (1.96), 7.118 (3.90), 7.121 (1.79), 7.128 (2.15), 7.132 (1.88), 7.477 (3.19), 7.488 (3.08), 8.173 (3.34), 8.196 (3.27), 9.064 (2.29).
【0892】

実施例195

5-フルオロ-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化323】

10



20

中間体24および3-フルオロ-2-メチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.454 (7.49), 1.467 (7.52), 1.824 (1.58), 2.035 (10.57), 2.039 (10.63), 3.611 (3.16), 3.621 (4.59), 3.632 (3.81), 3.893 (4.07), 3.905 (4.72), 3.915 (3.36), 4.573 (16.00), 4.706 (0.51), 4.718 (1.22), 4.730 (1.51), 4.743 (1.13), 4.756 (0.45), 6.730 (1.14), 6.747 (2.23), 6.765 (1.26), 7.009 (0.75), 7.025 (1.51), 7.038 (1.52), 7.054 (0.71), 7.094 (2.16), 7.281 (3.07), 7.493 (2.38), 7.510 (2.19), 7.954 (3.66), 7.977 (3.54), 8.894 (2.40).

30

【0893】

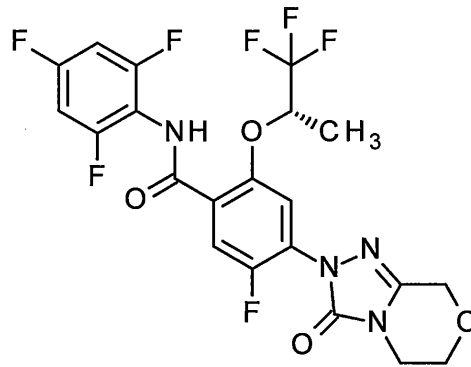
実施例196

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-N-(2,4,6-トリフルオロ-フェニル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

40

50

【化 3 2 4】



10

中間体24および2,4,6-トリフルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.18$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 519$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.645 (7.52), 1.661 (7.40), 2.016 (3.38), 3.801 (2.97), 3.814 (4.46), 3.817 (3.24), 3.827 (3.72), 4.082 (3.87), 4.093 (3.20), 4.096 (4.54), 4.109 (3.09), 4.766 (16.00), 4.881 (0.48), 4.896 (1.12), 4.912 (1.44), 4.927 (1.08), 4.943 (0.45), 6.772 (1.14), 6.777 (2.61), 6.785 (0.48), 6.796 (3.50), 6.798 (3.48), 6.810 (0.51), 6.817 (2.76), 6.822 (1.13), 7.459 (3.11), 7.473 (3.08), 8.140 (3.54), 8.169 (3.53), 8.846 (2.50).

20

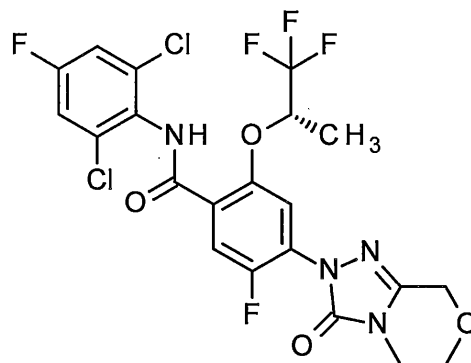
【0 8 9 4】

実施例197

N-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 2 5】

30



40

中間体24および2,6-ジクロロ-4-フルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.26$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 553$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.578 (16.00), 1.660 (6.41), 1.676 (6.62), 3.807 (2.38), 3.820 (3.89), 3.834 (3.08), 4.087 (3.02), 4.101 (4.08), 4.114 (2.58), 4.771 (12.23), 4.923 (0.42), 4.939 (1.02), 4.955 (1.35), 4.

50

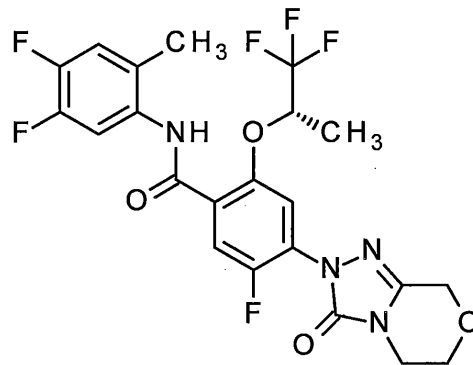
969 (1.01), 4.985 (0.43), 7.202 (6.80), 7.221 (6.95), 7.462 (2.56), 7.476 (2.59), 8.168 (2.91), 8.196 (2.92), 8.971 (2.37).

【0895】

実施例198

N-(4,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化326】



中間体24および4,5-ジフルオロ-2-メチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 517 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.629 (7.16), 1.644 (11.48), 2.259 (13.55), 3.798 (2.87), 3.811 (4.36), 3.825 (3.59), 4.081 (3.82), 4.092 (3.22), 4.095 (4.45), 4.108 (3.06), 4.761 (16.00), 4.870 (0.52), 4.886 (1.19), 4.901 (1.54), 4.917 (1.13), 4.932 (0.46), 7.005 (1.22), 7.026 (1.35), 7.032 (1.35), 7.053 (1.21), 7.452 (3.11), 7.467 (3.07), 7.854 (1.50), 7.873 (1.58), 7.884 (1.57), 7.904 (1.51), 8.122 (3.76), 8.151 (3.76), 8.984 (2.18).

【0896】

実施例199

5-フルオロ-N-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

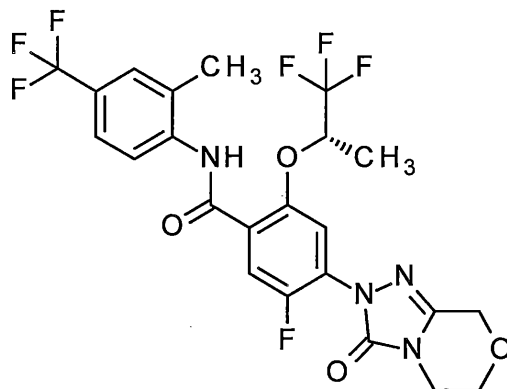
20

30

40

50

10



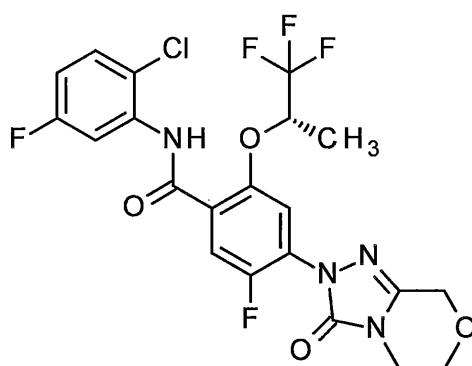
20

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.615 (5.42), 1.636 (6.64), 1.651 (6.69), 2.375 (16.00), 3.805 (2.71), 3.818 (4.12), 3.820 (3.03), 3.832 (3.51), 4.086 (3.71), 4.097 (2.93), 4.100 (4.26), 4.112 (2.98), 4.768 (15.76), 4.877 (0.45), 4.893 (1.09), 4.908 (1.42), 4.924 (1.05), 4.939 (0.43), 7.474 (2.92), 7.488 (3.03), 7.501 (2.85), 7.516 (1.45), 7.537 (1.39), 8.140 (3.29), 8.169 (3.27), 8.183 (2.01), 8.204 (1.84), 9.144 (2.03).

实施例 200

N-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド

30



40

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.632 (3.35), 1.656 (7.36), 1.672 (7.40), 3.801 (2.95), 3.814 (4.44), 3.817 (3.14), 3.827 (3.70), 4.081 (3.86), 4.091 (3.09), 4.095 (4.58), 4.107 (3.19), 4.763 (16.00), 4.850 (0.51), 4.8

50

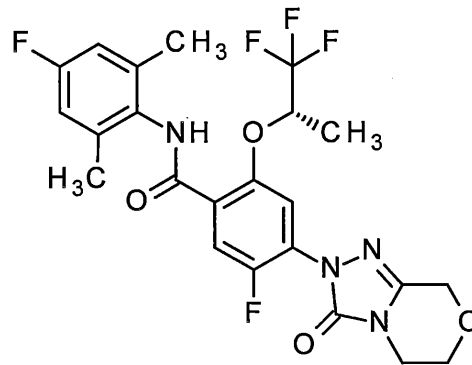
65 (1.20), 4.881 (1.57), 4.897 (1.15), 4.912 (0.47), 6.804 (1.19), 6.812 (1.31), 6.822 (1.26), 6.826 (1.41), 6.830 (1.42), 6.834 (1.47), 6.845 (1.29), 6.852 (1.38), 7.351 (2.42), 7.365 (2.43), 7.373 (2.34), 7.387 (2.22), 7.482 (3.21), 7.496 (3.23), 8.091 (4.10), 8.120 (4.07), 8.418 (2.00), 8.425 (2.01), 8.445 (2.02), 8.452 (1.99), 9.751 (1.99).

【0898】

実施例201

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化329】



中間体24および4-フルオロ-2,6-ジメチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 513$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.644 (3.44), 1.660 (3.50), 2.248 (16.00), 3.793 (1.21), 3.805 (1.97), 3.819 (1.50), 4.074 (1.59), 4.088 (2.05), 4.101 (1.29), 4.758 (6.48), 4.933 (0.56), 4.948 (0.73), 4.964 (0.54), 6.825 (2.24), 6.848 (2.24), 7.419 (1.51), 7.433 (1.52), 8.140 (1.58), 8.169 (1.56), 8.637 (1.09).

【0899】

実施例202

N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

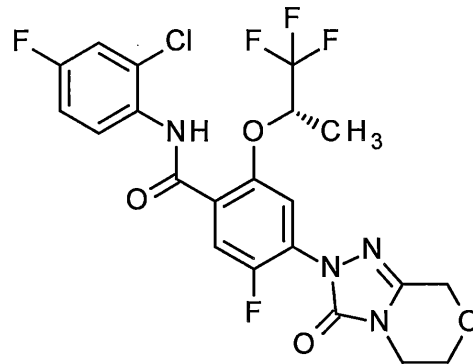
20

30

40

50

【化 3 3 0】



10

中間体24および2-クロロ-4-フルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.32$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 517$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ [ppm]: 0.842 (0.76), 0.849 (0.72), 1.261 (0.69), 1.293 (0.67), 1.584 (12.78), 1.655 (6.46), 1.672 (6.45), 3.807 (2.75), 3.819 (4.01), 3.822 (2.89), 3.833 (3.56), 4.085 (3.77), 4.096 (2.90), 4.099 (4.19), 4.112 (2.96), 4.768 (16.00), 4.860 (0.46), 4.876 (1.05), 4.891 (1.39), 4.907 (1.02), 4.922 (0.41), 7.042 (0.89), 7.049 (1.02), 7.062 (0.99), 7.065 (1.07), 7.069 (1.16), 7.072 (1.17), 7.084 (0.93), 7.092 (1.04), 7.179 (2.51), 7.186 (2.21), 7.200 (2.56), 7.207 (2.28), 7.468 (2.86), 7.481 (2.83), 8.117 (3.64), 8.147 (3.54), 8.451 (1.95), 8.464 (1.94), 8.473 (1.90), 8.488 (1.84), 9.605 (1.93).

20

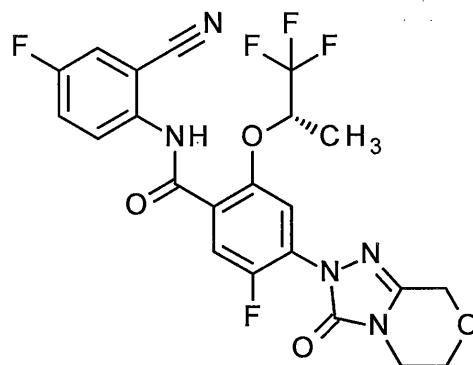
【0900】

実施例203

N-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-*c*][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド

30

【化 3 3 1】



40

中間体24および2-アミノ-5-フルオロベンゾニトリルから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.17$ 分 ; MS (ESI^{pos}): $m/z = 510$ [M+H]⁺

50

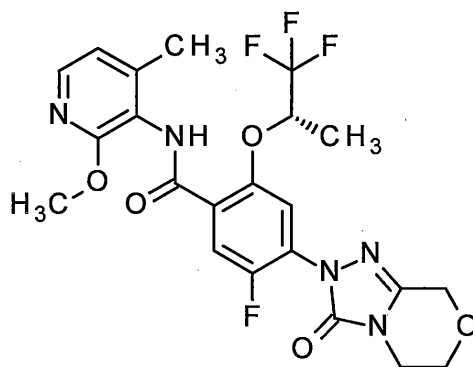
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.610 (1.66), 1.755 (6.55), 1.772 (6.62), 2.016 (0.58), 3.803 (2.77), 3.816 (4.06), 3.819 (2.87), 3.830 (3.45), 4.084 (3.72), 4.095 (2.95), 4.098 (4.20), 4.110 (2.94), 4.767 (16.00), 4.860 (0.45), 4.876 (1.05), 4.891 (1.37), 4.907 (1.00), 4.922 (0.40), 7.341 (1.11), 7.348 (2.45), 7.352 (1.88), 7.360 (1.44), 7.367 (2.47), 7.371 (1.91), 7.374 (1.49), 7.381 (0.88), 7.393 (1.19), 7.401 (0.78), 7.480 (3.06), 7.494 (3.09), 8.101 (3.86), 8.129 (3.83), 8.423 (1.38), 8.435 (1.41), 8.445 (1.35), 8.457 (1.34), 9.741 (2.16).

【0901】

実施例204

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4-オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化332】



中間体24および2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.10$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 510$ [$M+H$]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.656 (3.88), 1.672 (3.93), 2.010 (1.01), 2.273 (10.82), 3.798 (1.46), 3.811 (2.26), 3.825 (1.82), 3.956 (16.00), 4.077 (1.92), 4.088 (1.73), 4.091 (2.33), 4.104 (1.52), 4.762 (7.99), 4.913 (0.63), 4.928 (0.82), 4.943 (0.61), 6.824 (1.63), 6.837 (1.66), 7.426 (1.68), 7.440 (1.69), 7.953 (2.05), 7.967 (2.04), 8.135 (2.05), 8.163 (2.06), 8.960 (1.38).

【0902】

実施例205

N-(4-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

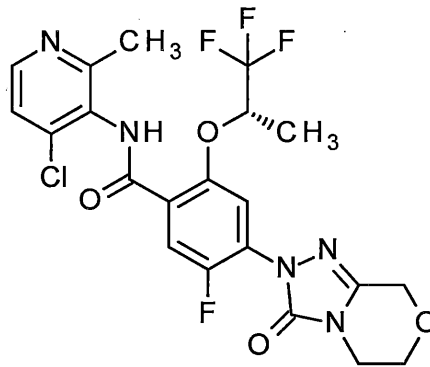
20

30

40

50

【化 3 3 3】



10

中間体24および4-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.99$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 516$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.675 (5.82), 1.691 (5.88), 2.017 (0.50), 2.574 (16.00), 2.719 (0.49), 3.810 (2.35), 3.823 (3.44), 3.826 (2.47), 3.837 (3.00), 4.090 (3.16), 4.100 (2.50), 4.103 (3.53), 4.117 (2.49), 4.774 (13.95), 4.957 (0.91), 4.972 (1.18), 4.988 (0.85), 7.321 (2.24), 7.334 (2.29), 7.472 (2.56), 7.486 (2.55), 8.091 (0.59), 8.172 (3.42), 8.201 (3.38), 8.379 (2.74), 8.392 (2.66), 9.046 (2.06).

20

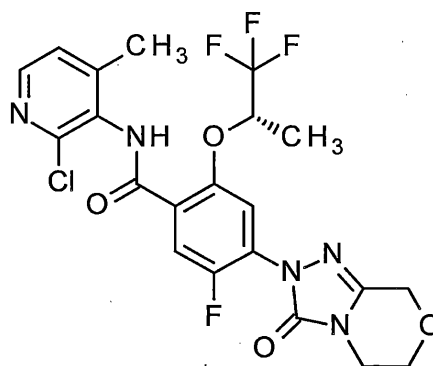
【0903】

実施例206

N-(2-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 3 4】

30



40

中間体24および2-クロロ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.04$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 516$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.681 (5.98), 1.696 (5.99), 2.013 (2.42), 2.346 (16.00), 3.805 (2.42), 3.817 (3.57), 3.820 (2.60), 3.831 (3.03), 4.084 (3.25), 4.095 (2.62), 4.098 (3.63), 4.111 (2.57), 4.768 (13.88), 4.

50

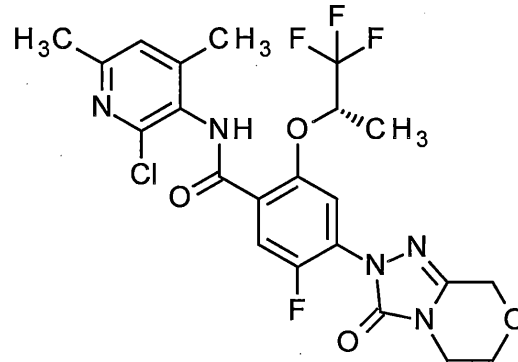
958 (0.94), 4.973 (1.22), 4.988 (0.88), 7.194 (2.25), 7.206 (2.29), 7.468 (2.62), 7.481 (2.60), 8.036 (0.44), 8.156 (3.46), 8.184 (3.45), 8.212 (3.12), 8.224 (3.06), 9.121 (2.17).

【0904】

実施例207

N-(2-クロロ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化335】



中間体24および2-クロロ-4,6-ジメチルピリジン-3-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.11$ 分; MS (ESI^{neg}): $m/z = 528$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.667 (6.25), 1.683 (6.32), 2.008 (0.54), 2.290 (16.00), 2.514 (15.66), 3.796 (2.39), 3.809 (3.70), 3.823 (2.98), 4.077 (3.06), 4.088 (2.77), 4.091 (3.77), 4.104 (2.50), 4.761 (13.11), 4.927 (0.41), 4.943 (0.99), 4.958 (1.26), 4.974 (0.93), 7.048 (4.33), 7.451 (2.66), 7.465 (2.64), 8.144 (3.40), 8.172 (3.39), 9.017 (2.45).

【0905】

実施例208

N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

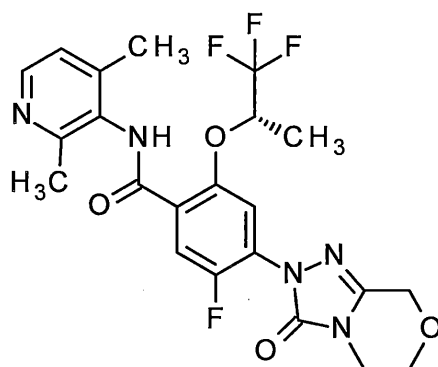
20

30

40

50

【化 3 3 6】



10

中間体24および2,4-ジメチルピリジン-3-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.73$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 496 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.671 (6.70), 1.687 (6.81), 1.795 (0.64), 2.295 (15.58), 2.533 (16.00), 3.812 (2.68), 3.824 (3.93), 3.827 (2.79), 3.838 (3.35), 4.092 (3.56), 4.103 (2.85), 4.106 (4.01), 4.119 (2.85), 4.776 (15.04), 4.939 (0.44), 4.955 (1.03), 4.970 (1.36), 4.985 (0.98), 5.001 (0.40), 7.115 (1.84), 7.128 (1.88), 7.454 (2.90), 7.468 (2.89), 8.172 (3.93), 8.200 (3.86), 8.345 (2.84), 8.358 (2.77), 8.839 (2.13).

20

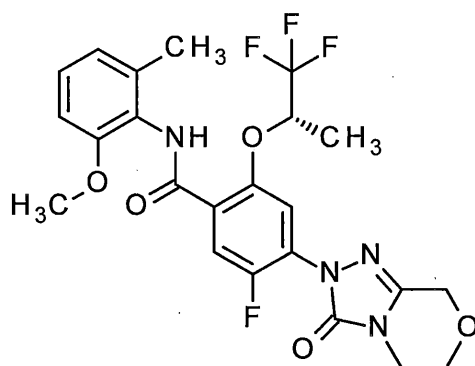
【0906】

実施例209

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 3 7】

30



40

中間体24および2-メトキシ-6-メチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.19$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 511 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.637 (4.76), 1.653 (4.83), 2.283 (11.55), 3.798 (1.85), 3.812 (3.58), 3.818 (16.00), 3.824 (2.91), 4.076 (2.24), 4.090 (2.88), 4.103 (1.82), 4.762 (8.99), 4.900 (0.77), 4.915 (1.01), 4.

50

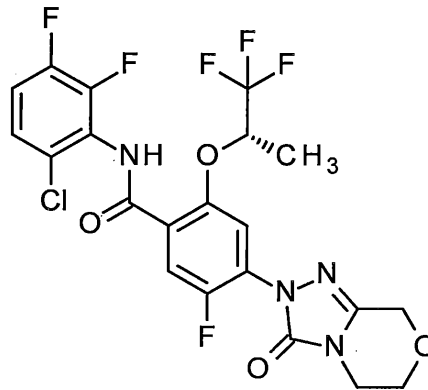
931 (0.75), 6.793 (1.33), 6.813 (1.47), 6.887 (1.31), 6.906 (1.49), 7.164 (1.31), 7.184 (2.04), 7.204 (1.03), 7.407 (2.00), 7.421 (2.00), 8.150 (2.41), 8.179 (2.39), 8.871 (1.60).

【0907】

実施例210

N-(6-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化338】



中間体24および6-クロロ-2,3-ジフルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 537$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.566 (16.00), 1.666 (4.53), 1.682 (4.58), 3.808 (1.78), 3.821 (2.75), 3.835 (2.22), 4.088 (2.30), 4.103 (2.82), 4.116 (1.84), 4.774 (9.28), 4.938 (0.72), 4.953 (0.94), 4.969 (0.71), 7.090 (0.45), 7.113 (1.12), 7.133 (1.16), 7.136 (0.85), 7.155 (0.72), 7.218 (0.76), 7.224 (0.79), 7.230 (0.92), 7.236 (0.85), 7.241 (0.66), 7.247 (0.65), 7.253 (0.72), 7.259 (0.81), 7.481 (1.90), 7.495 (1.91), 8.183 (2.21), 8.212 (2.18), 9.079 (1.53).

【0908】

実施例211

5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ}ベンズアミド

10

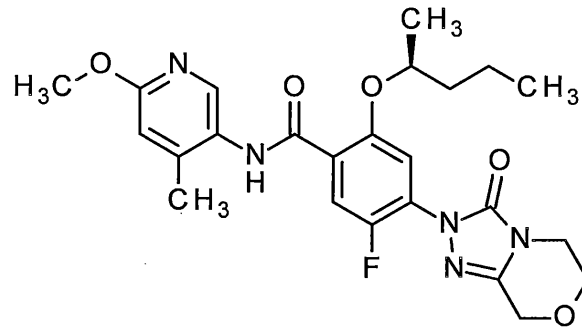
20

30

40

50

【化 3 3 9】



10

中間体21および6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

【0909】

生成物を分取HPLC (Chromatorex C18 125×30mm 10μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.20$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 484$ [M-H]⁻

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.858 (2.70), 0.876 (6.35), 0.894 (3.04), 1.292 (5.45), 1.306 (5.50), 1.371 (0.52), 1.390 (0.57), 1.404 (0.61), 1.423 (0.47), 1.428 (0.44), 1.447 (0.45), 1.582 (0.41), 1.597 (0.55), 1.621 (0.43), 1.693 (0.41), 1.709 (0.41), 2.210 (0.59), 2.250 (9.42), 2.518 (1.10), 2.522 (0.71), 3.659 (1.35), 3.672 (2.28), 3.686 (1.59), 3.835 (16.00), 3.866 (1.04), 4.022 (1.70), 4.036 (2.38), 4.048 (1.42), 4.560 (0.41), 4.575 (0.77), 4.591 (0.77), 4.743 (6.99), 6.777 (2.95), 7.371 (1.65), 7.386 (1.64), 7.673 (2.19), 7.699 (2.11), 8.193 (3.65), 9.668 (2.60).

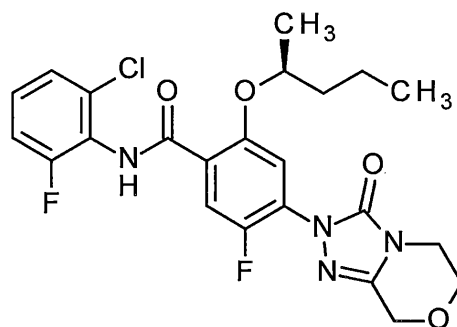
【0910】

実施例212

30

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 3 4 0】



40

生成物を分取HPLC (Chromatorex C18 125×30mm 10μm、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

50

【0911】

中間体21および2-クロロ-6-フルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.30$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 493$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.860 (6.38), 0.878 (15.05), 0.897 (7.24), 0.921 (0.42), 1.290 (0.75), 1.311 (8.08), 1.325 (8.15), 1.351 (1.04), 1.369 (0.96), 1.376 (1.07), 1.391 (1.01), 1.408 (1.04), 1.427 (0.89), 1.440 (0.87), 1.446 (0.93), 1.465 (0.89), 1.484 (0.54), 1.560 (0.47), 1.574 (0.76), 1.595 (0.91), 1.607 (1.11), 1.619 (0.89), 1.632 (0.79), 1.741 (0.51), 1.756 (0.75), 1.771 (0.85), 1.815 (0.47), 2.084 (1.18), 2.250 (0.71), 2.518 (3.68), 2.523 (2.36), 3.662 (3.26), 3.674 (5.56), 3.688 (3.73), 3.834 (1.16), 4.022 (4.19), 4.036 (5.89), 4.049 (3.47), 4.597 (0.75), 4.612 (1.38), 4.627 (1.35), 4.642 (0.73), 4.724 (0.88), 4.748 (16.00), 7.338 (0.82), 7.358 (2.07), 7.377 (1.45), 7.382 (1.75), 7.406 (2.04), 7.421 (4.15), 7.441 (4.64), 7.447 (3.87), 7.463 (1.29), 7.662 (2.75), 7.688 (2.69), 9.843 (6.16).

10

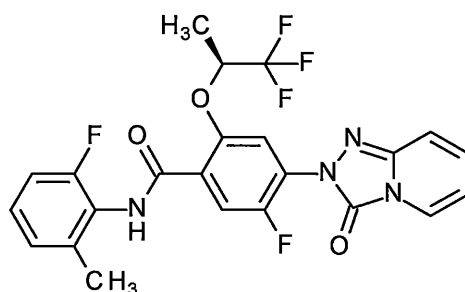
【0912】

実施例213

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化341】

20



30

中間体25および2-フルオロ-6-メチルアニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 493$ $(M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm] 8.87 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.83 (dt, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.25-7.13 (m, 3H), 7.12-6.95 (m, 2H), 6.59 (ddd, 1H), 4.95 (p, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.67 (d, 3H).

【0913】

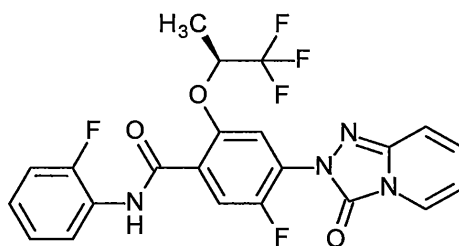
実施例214

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2- { [(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

40

50

【化 3 4 2】



10

中間体25および2-フルオロアニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 479$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ [ppm] 9.78 (s, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.25-7.13 (m, 6H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.59 (ddd, 1H), 4.95 (p, 1H), 1.68 (d, 3H).

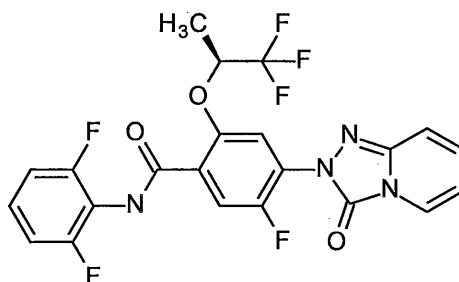
【0 9 1 4】

実施例215

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-*c*][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-[(2*S*)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

20

【化 3 4 3】



30

中間体25および2,6-ジフルオロアニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 497$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ [ppm] 8.97 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.01 (t, 2H), 6.59 (ddd, 1H), 4.94 (p, 1H), 1.66 (d, 3H).

40

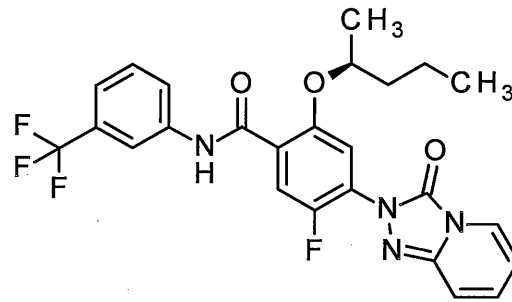
【0 9 1 5】

実施例216

5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2*S*)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

50

【化 3 4 4】



10

中間体26および3-(トリフルオロメチル)アニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 503$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.00 (t, 3H), 1.42-1.67 (m, 2H) 1.49 (d, 3H), 1.72-1.86 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 1H), 4.63-4.76 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.80-7.89 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 10.34 (s, 1H).

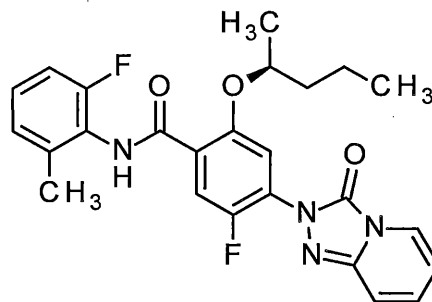
20

【0 9 1 6】

実施例217

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 3 4 5】



30

中間体26および2-フルオロ-6-メチルアニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 467$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 0.95 (t, 3H), 1.36-1.58 (m, 2H) 1.45 (d, 3H), 1.63-1.78 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.62-4.73 (m, 1H), 6.53-6.60 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.13-7.24 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.84 (td, 1H), 8.20 (d, 1H), 9.56 (s, 1H).

40

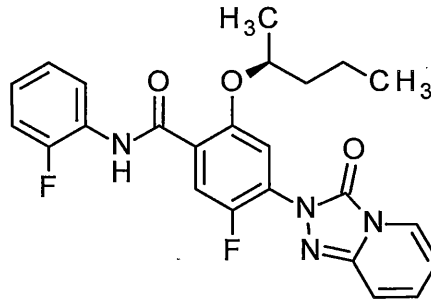
【0 9 1 7】

実施例218

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

50

【化 3 4 6】



10

中間体26および2-フルオロアニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 453 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.96 (t, 3H), 1.35-1.60 (m, 2H) 1.47 (d, 3H), 1.66-1.79 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 1H), 4.62-4.75 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H), 7.03-7.23 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 7.84 (td, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.63 (dt, 1H), 10.48 (s, 1H).

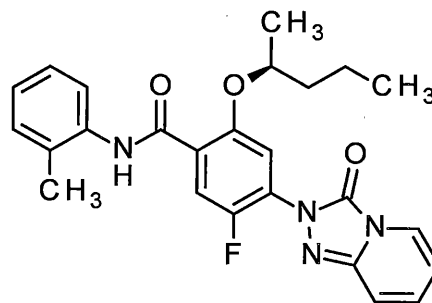
20

【0 9 1 8】

実施例219

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 3 4 7】



30

中間体26およびo-トルイジンから。

MS (ESIpos): $m/z = 449 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.95 (t, 3H), 1.37-1.57 (m, 2H) 1.45 (d, 3H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 4.61-4.73 (m, 1H), 6.54-6.60 (m, 1H), 7.12 (dt, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.84 (td, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.65 (s, 1H).

40

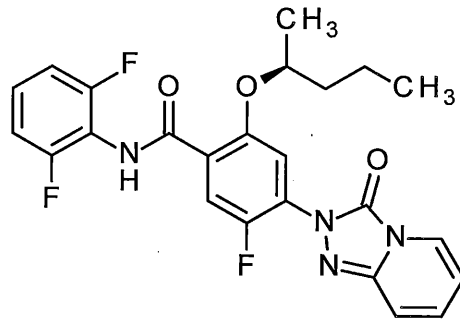
【0 9 1 9】

実施例220

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

50

【化 3 4 8】



10

中間体26および2,6-ジフルオロアニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 471$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 0.96 (t, 3H), 1.37-1.57 (m, 2H) 1.46 (d, 3H), 1.64-1.79 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 1H), 4.61-4.74 (m, 1H), 6.53-6.60 (m, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 7.15-7.29 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.83 (td, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.68 (s, 1H).

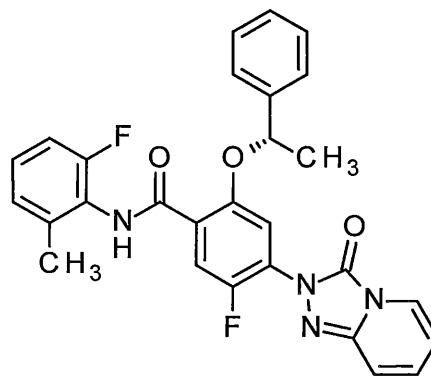
20

【0 9 2 0】

実施例221

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド

【化 3 4 9】



30

中間体27および2-フルオロ-6-メチルアニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 501$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.81 (d, 3H), 2.32 (s, 3H), 5.62 (q, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.98-7.10 (m, 2H), 7.13-7.45 (m, 9H), 7.80 (td, 1H), 8.18 (d, 1H), 9.62 (s, 1H).

40

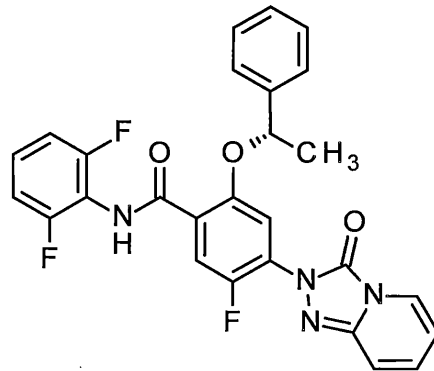
【0 9 2 1】

実施例222

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド

50

【化 3 5 0】



10

中間体27および2,6-ジフルオロアニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 505 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.82 (d, 3H), 5.62 (q, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.98-7.07 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.19-7.45 (m, 7H), 7.79 (td, 1H), 8.18 (d, 1H), 9.74 (s, 1H).

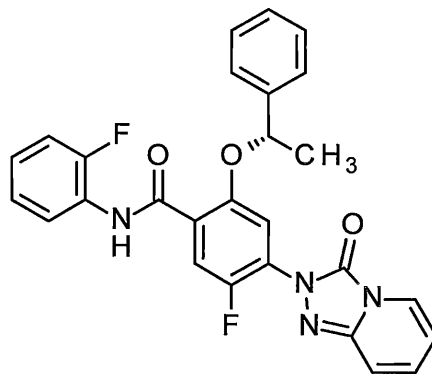
20

【0 9 2 2】

実施例223

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド

【化 3 5 1】



30

中間体27および2-フルオロアニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 487 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.86 (d, 3H), 5.62 (q, 1H), 6.53 (dd, 1H), 7.05-7.44 (m, 11H), 7.79 (td, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.65 (dt, 1H), 10.55 (s, 1H).

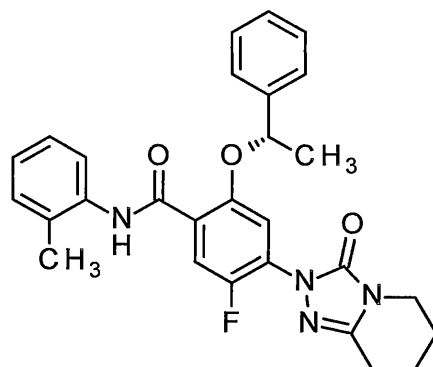
【0 9 2 3】

実施例224

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド

50

【化 3 5 2】



10

中間体28およびo-トルイジンから。

MS (ESIpos): $m/z = 487$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.78 (d, 3H), 1.84-2.02 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 5.62 (q, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.23-7.41 (m, 7H), 8.02 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 9.66 (s, 1H).

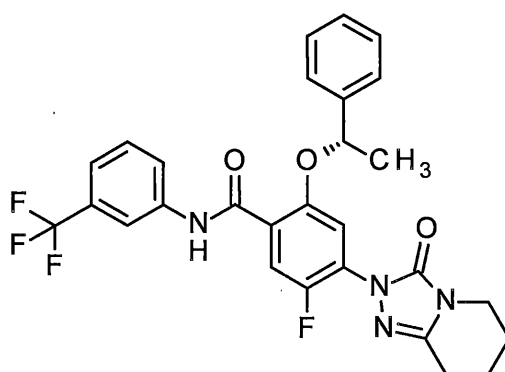
20

【0 9 2 4】

実施例225

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

【化 3 5 3】



30

40

中間体28および3-(トリフルオロメチル)アニリンから。

MS (ESIpos): $m/z = 541$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.86 (d, 3H), 1.88-2.04 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 5.61 (q, 1H), 7.32-7.49 (m, 8H), 7.67 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 10.2 (s, 1H).

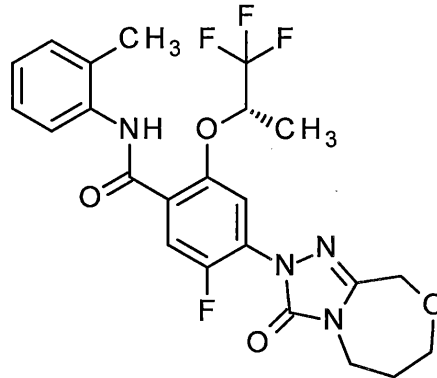
【0 9 2 5】

実施例226

5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリア

50

ゾロ[3,4-*c*][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化354】



10

中間体29およびo-トルイジンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 495$ $[M+H]^+$

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.627 (6.76), 1.643 (6.70), 2.015 (1.54), 2.021 (0.72), 2.034 (1.36), 2.047 (1.95), 2.059 (1.37), 2.072 (0.70), 2.320 (16.00), 4.005 (2.37), 4.017 (1.90), 4.019 (1.90), 4.031 (2.29), 4.064 (2.68), 4.076 (2.49), 4.089 (2.54), 4.613 (13.95), 4.868 (0.48), 4.884 (1.09), 4.899 (1.43), 4.914 (1.03), 4.930 (0.42), 7.125 (0.70), 7.128 (0.76), 7.147 (1.88), 7.162 (1.38), 7.166 (1.35), 7.242 (2.22), 7.249 (1.37), 7.261 (1.53), 7.287 (0.76), 7.402 (2.86), 7.416 (2.87), 7.885 (2.00), 7.905 (1.72), 8.149 (3.58), 8.177 (3.55), 9.022 (1.83).

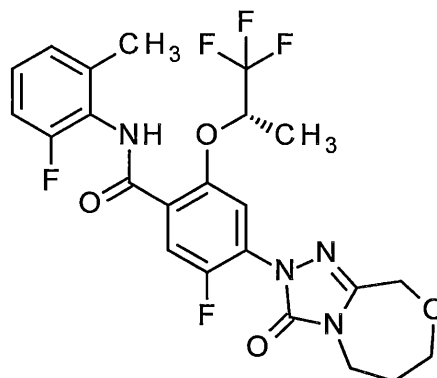
【0926】

実施例227

30

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-*c*][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化355】



40

中間体29および2-フルオロ-6-メチルアニリンから。

50

LC-MS (方法A) : $R_t=1.22$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 513$ $[M+H]^+$

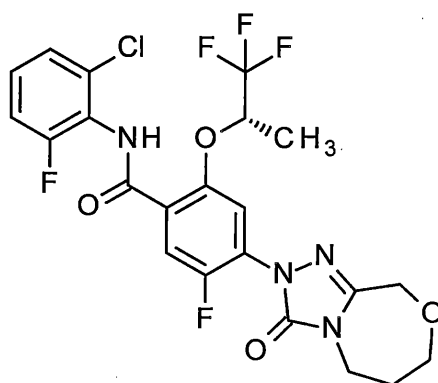
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.649 (6.36), 1.665 (6.38), 2.015 (0.99), 2.020 (0.65), 2.033 (1.26), 2.046 (1.85), 2.059 (1.31), 2.072 (0.67), 2.314 (16.00), 2.628 (0.56), 4.004 (2.24), 4.016 (1.83), 4.031 (2.21), 4.064 (2.56), 4.076 (2.37), 4.088 (2.50), 4.615 (13.93), 4.898 (0.43), 4.913 (1.00), 4.929 (1.31), 4.945 (0.96), 6.991 (0.76), 7.012 (1.53), 7.035 (0.95), 7.063 (1.34), 7.082 (1.82), 7.171 (0.99), 7.185 (1.05), 7.191 (1.44), 7.205 (1.39), 7.211 (0.72), 7.224 (0.64), 7.404 (2.82), 7.417 (2.84), 8.155 (3.59), 8.183 (3.51), 8.864 (2.01).

【0927】

実施例228

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化356】



中間体29および2-クロロ-6-フルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 533$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.660 (8.08), 1.676 (8.12), 2.025 (0.84), 2.038 (1.70), 2.050 (2.45), 2.063 (1.75), 2.076 (0.88), 4.008 (2.75), 4.020 (2.31), 4.023 (2.31), 4.034 (2.71), 4.067 (3.17), 4.079 (3.09), 4.092 (3.03), 4.619 (16.00), 4.912 (0.54), 4.927 (1.25), 4.943 (1.62), 4.958 (1.20), 4.974 (0.49), 7.112 (0.98), 7.115 (1.06), 7.132 (1.69), 7.135 (2.25), 7.138 (1.30), 7.155 (1.38), 7.159 (1.40), 7.221 (0.95), 7.234 (0.93), 7.241 (2.15), 7.254 (2.22), 7.262 (1.93), 7.285 (2.42), 7.288 (3.20), 7.307 (1.27), 7.311 (1.05), 7.427 (3.39), 7.441 (3.36), 8.179 (3.32), 8.208 (3.34), 9.022 (2.47).

【0928】

実施例229

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-{{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

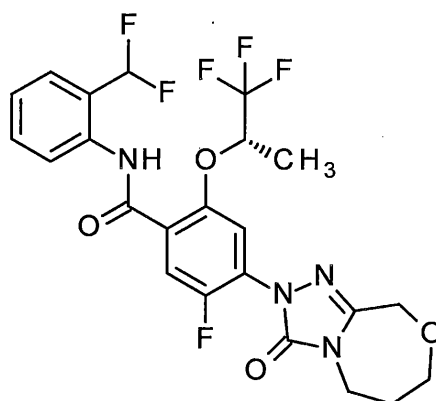
20

30

40

50

【化 3 5 7】



10

中間体29および2-(ジフルオロメチル)アニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 531 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.633 (8.00), 1.650 (7.36), 2.018 (0.79), 2.031 (1.59), 2.044 (2.31), 2.056 (1.65), 2.069 (0.84), 4.001 (2.65), 4.014 (2.20), 4.016 (2.20), 4.028 (2.61), 4.061 (3.03), 4.073 (2.91), 4.086 (2.92), 4.611 (16.00), 4.855 (0.48), 4.870 (1.14), 4.886 (1.47), 4.901 (1.11), 4.916 (0.46), 6.612 (1.68), 6.751 (3.35), 6.889 (1.63), 7.306 (0.93), 7.324 (2.10), 7.343 (1.29), 7.420 (3.07), 7.434 (3.04), 7.529 (1.00), 7.549 (4.40), 7.568 (3.14), 7.931 (1.94), 7.951 (1.76), 8.108 (3.60), 8.136 (3.50), 9.380 (2.06).

20

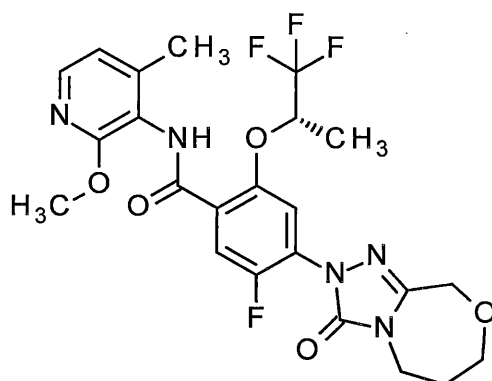
【0929】

実施例230

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H, 5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

30

【化 3 5 8】



40

中間体29および2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.09$ 分 ; MS (ESIneg): $m/z = 524 [M-H]^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.583 (0.47), 1.632 (0.48), 1.6

50

60 (4.31), 1.676 (4.25), 2.017 (1.16), 2.023 (0.46), 2.037 (0.87), 2.049 (1.24), 2.061 (0.88), 2.074 (0.44), 2.126 (0.87), 2.277 (11.34), 2.629 (0.52), 3.960 (16.00), 3.977 (1.50), 4.007 (1.42), 4.019 (1.20), 4.033 (1.43), 4.065 (1.65), 4.078 (1.59), 4.091 (1.52), 4.617 (8.14), 4.915 (0.65), 4.931 (0.84), 4.946 (0.62), 6.827 (1.72), 6.840 (1.73), 7.393 (1.74), 7.407 (1.72), 7.957 (2.23), 7.970 (2.10), 8.136 (2.13), 8.164 (2.07), 8.963 (1.46).

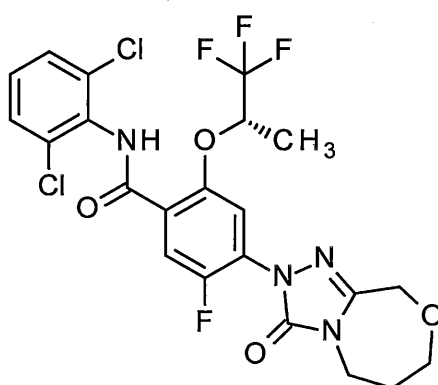
【0930】

実施例231

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

【化359】



20

中間体29および2,6-ジクロロアニリンから。

【0931】

生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル）によって精製した。

30

LC-MS（方法A）：R_t=1.26分；MS (ESIpos):m/z = 549 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.661 (9.55), 1.677 (8.61), 2.017 (1.63), 2.023 (0.81), 2.037 (1.57), 2.049 (2.31), 2.061 (1.63), 2.074 (0.83), 4.007 (2.63), 4.019 (2.13), 4.021 (2.14), 4.033 (2.59), 4.065 (3.04), 4.078 (2.87), 4.090 (2.92), 4.617 (16.00), 4.926 (0.51), 4.941 (1.22), 4.957 (1.58), 4.972 (1.18), 4.988 (0.47), 7.211 (1.95), 7.231 (3.26), 7.251 (2.88), 7.419 (11.00), 7.439 (9.09), 8.179 (3.72), 8.207 (3.63), 9.072 (2.64).

【0932】

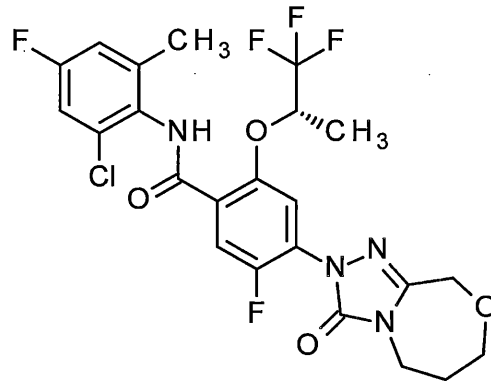
実施例232

40

N-(2-クロロ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

50

【化 3 6 0】



中間体29および2-クロロ-4-フルオロ-6-メチルアニリンから。

【0933】

生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル）によって精製した。

LC-MS（方法A）： $R_t = 1.29$ 分；MS (ESI^{neg}): $m/z = 545$ [M-H]⁻

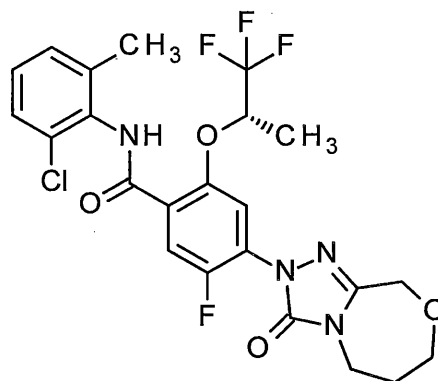
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.656 (7.01), 1.672 (7.02), 2.011 (0.83), 2.017 (0.80), 2.031 (1.55), 2.043 (2.16), 2.055 (1.53), 2.068 (0.74), 2.306 (16.00), 4.001 (2.48), 4.015 (2.14), 4.027 (2.34), 4.060 (2.75), 4.073 (2.71), 4.085 (2.54), 4.598 (0.54), 4.603 (1.21), 4.611 (13.04), 4.922 (0.46), 4.938 (1.08), 4.953 (1.40), 4.969 (1.03), 4.984 (0.41), 6.932 (1.25), 6.939 (1.40), 6.955 (1.27), 6.962 (1.37), 7.070 (1.49), 7.077 (1.40), 7.090 (1.52), 7.097 (1.36), 7.402 (2.87), 7.416 (2.84), 8.143 (3.47), 8.171 (3.52), 8.875 (2.31).

【0934】

実施例233

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 6 1】



10

20

30

40

50

中間体29および2-クロロ-6-メチルアニリンから。

【0935】

生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（Chromatorex C18 10 μ m、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル）によって精製した。

LC-MS（方法A）：R_t=1.26分；MS (ESIpos):m/z = 529 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.658 (6.92), 1.674 (6.94), 2.012 (1.83), 2.018 (0.73), 2.032 (1.41), 2.044 (2.05), 2.056 (1.48), 2.070 (0.74), 2.318 (16.00), 4.003 (2.29), 4.015 (1.98), 4.029 (2.29), 4.062 (2.51), 4.074 (2.61), 4.086 (2.46), 4.613 (11.95), 4.924 (0.43), 4.940 (1.05), 4.955 (1.36), 4.970 (1.01), 4.985 (0.41), 7.158 (0.79), 7.177 (2.68), 7.196 (3.65), 7.204 (2.74), 7.219 (0.82), 7.316 (1.70), 7.321 (1.71), 7.335 (1.28), 7.339 (1.28), 7.402 (2.72), 7.416 (2.71), 8.163 (3.23), 8.191 (3.18), 8.977 (2.28).

10

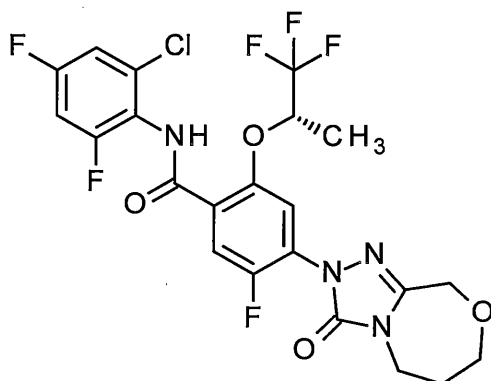
【0936】

実施例234

N-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化362】

20



30

中間体29および2-クロロ-4,6-ジフルオロアニリンから。

【0937】

生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル）によって精製した。

LC-MS（方法A）：R_t=1.26分；MS (ESIpos):m/z = 551 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.622 (1.96), 1.652 (9.37), 1.667 (9.40), 2.019 (0.97), 2.033 (2.05), 2.044 (2.93), 2.056 (2.15), 2.070 (1.03), 4.002 (3.18), 4.015 (2.87), 4.028 (3.20), 4.062 (3.46), 4.074 (3.77), 4.087 (3.38), 4.613 (16.00), 4.911 (0.59), 4.927 (1.40), 4.942 (1.82), 4.957 (1.36), 4.972 (0.56), 6.889 (1.05), 6.896 (1.17), 6.912 (1.61), 6.917 (1.75), 6.933 (1.09), 6.940 (1.17), 7.067 (1.32), 7.073 (1.86), 7.079 (1.40), 7.088 (1.40), 7.093 (1.88), 7.098 (1.32), 7.424 (3.60), 7.438 (3.60), 8.153 (3.80), 8.181 (3.78), 8.916 (3.39).

40

【0938】

実施例235

5-フルオロ-N-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-

50

トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化 3 6 3】



【 0 9 3 9 】

20

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.533 (0.71), 1.549 (0.75), 1.604 (3.81), 1.640 (3.52), 1.655 (3.37), 2.023 (0.94), 2.037 (1.88), 2.048 (2.56), 2.060 (1.80), 2.073 (0.83), 2.326 (16.00), 4.007 (2.87), 4.020 (2.59), 4.033 (2.62), 4.065 (3.08), 4.077 (3.23), 4.089 (2.78), 4.608 (1.67), 4.616 (12.95), 4.922 (0.49), 4.937 (1.16), 4.953 (1.50), 4.968 (1.11), 4.983 (0.45), 7.338 (1.02), 7.357 (2.33), 7.377 (1.48), 7.399 (3.00), 7.412 (2.98), 7.511 (2.17), 7.530 (1.74), 7.554 (2.16), 7.573 (1.77), 8.163 (1.12), 8.191 (1.10).

【 0 9 4 0 】

实施例 236

N-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシベンズアミド

【化 3 6 4】



中間体29および2,6-ジクロロ-4-フルオロアニリンから。

【0941】

生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル）によって精製した。

LC-MS（方法A）： $R_t=1.29$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 567 [M+H]^+$

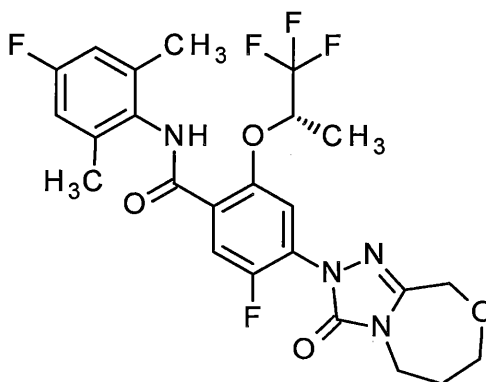
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.532 (0.51), 1.548 (0.52), 1.605 (2.70), 1.657 (7.33), 1.674 (7.43), 2.016 (0.51), 2.022 (0.80), 2.035 (1.57), 2.048 (2.22), 2.060 (1.57), 2.073 (0.80), 4.005 (2.58), 4.017 (2.09), 4.019 (2.14), 4.031 (2.46), 4.064 (3.01), 4.077 (2.76), 4.089 (2.78), 4.608 (1.52), 4.615 (16.00), 4.925 (0.49), 4.940 (1.15), 4.956 (1.50), 4.971 (1.12), 4.986 (0.45), 7.198 (10.53), 7.218 (10.12), 7.423 (3.20), 7.437 (3.20), 8.159 (4.00), 8.188 (4.08), 8.972 (2.62).

【0942】

実施例237

5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化365】



中間体29および4-フルオロ-2,6-ジメチルアニリンから。

【0943】

生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル）によって精製した。

LC-MS（方法A）： $R_t=1.26$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 527 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.603 (3.10), 1.650 (3.46), 1.666 (3.46), 2.037 (0.73), 2.049 (1.05), 2.061 (0.75), 2.253 (16.00), 4.007 (1.19), 4.022 (1.01), 4.034 (1.17), 4.067 (1.33), 4.079 (1.32), 4.091 (1.27), 4.617 (6.53), 4.934 (0.55), 4.950 (0.70), 4.965 (0.53), 6.832 (2.23), 6.854 (2.22), 7.381 (1.44), 7.395 (1.43), 8.150 (1.79), 8.179 (1.77), 8.635 (1.05).

【0944】

実施例238

N-(4-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

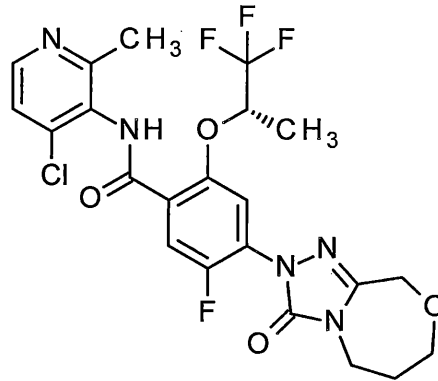
20

30

40

50

【化 3 6 6】



10

中間体29および4-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミンから。

【0945】

生成物を逆相カラムクロマトグラフィー (Chromatorex C18 10 μ m、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製した。

20

LC-MS (方法A) : R_t = 1.03分 ; MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.682 (7.70), 1.698 (7.71), 2.019 (0.85), 2.030 (0.99), 2.044 (1.84), 2.055 (2.55), 2.067 (1.84), 2.081 (0.94), 2.500 (0.40), 2.665 (8.57), 4.013 (2.72), 4.026 (2.35), 4.039 (2.65), 4.072 (3.15), 4.084 (3.11), 4.097 (2.97), 4.623 (16.00), 4.953 (0.47), 4.968 (1.09), 4.984 (1.40), 4.999 (1.04), 5.014 (0.42), 7.454 (4.21), 7.468 (3.35), 7.529 (0.41), 8.167 (4.09), 8.195 (4.12), 8.411 (1.92), 8.425 (1.88), 9.122 (2.05).

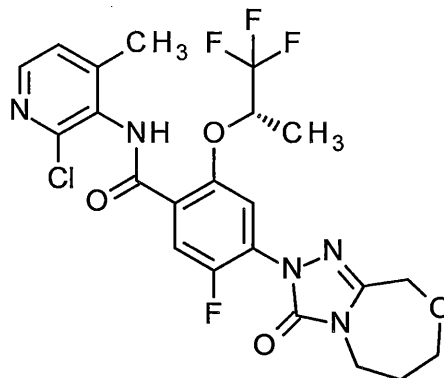
【0946】

実施例239

N-(2-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

30

【化 3 6 7】



40

中間体29および2-クロロ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

【0947】

50

生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル）によって精製した。

LC-MS（方法A）： $R_t=1.08$ 分；MS (ESI^{neg}): $m/z = 528$ [M-H]⁻

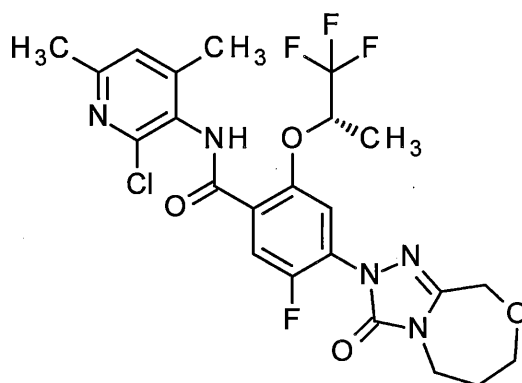
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.613 (0.48), 1.629 (0.53), 1.684 (5.61), 1.700 (5.68), 2.016 (1.37), 2.052 (1.84), 2.349 (16.00), 4.010 (1.87), 4.023 (1.83), 4.036 (1.91), 4.068 (2.32), 4.081 (2.47), 4.093 (2.31), 4.620 (11.21), 4.959 (0.75), 4.974 (0.98), 4.990 (0.74), 7.196 (1.58), 7.207 (1.65), 7.433 (2.10), 7.447 (2.13), 8.157 (3.76), 8.184 (3.78), 8.215 (1.40), 8.227 (1.41), 9.123 (2.16).

【0948】

実施例240

N-(2-クロロ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化368】



中間体29および2-クロロ-4,6-ジメチルピリジン-3-アミンから。

【0949】

生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル）によって精製した。

LC-MS（方法A）： $R_t=1.14$ 分；MS (ESI^{neg}): $m/z = 542$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.670 (8.31), 1.686 (8.36), 2.011 (2.57), 2.043 (3.09), 2.054 (2.31), 2.299 (15.28), 2.531 (12.01), 4.001 (3.22), 4.014 (3.15), 4.027 (3.22), 4.060 (3.64), 4.073 (4.08), 4.085 (3.55), 4.611 (16.00), 4.932 (0.52), 4.946 (1.21), 4.962 (1.58), 4.977 (1.19), 4.992 (0.50), 7.060 (3.90), 7.418 (3.53), 7.432 (3.52), 8.040 (0.58), 8.142 (5.13), 8.170 (5.21), 9.026 (3.03).

【0950】

実施例241

N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

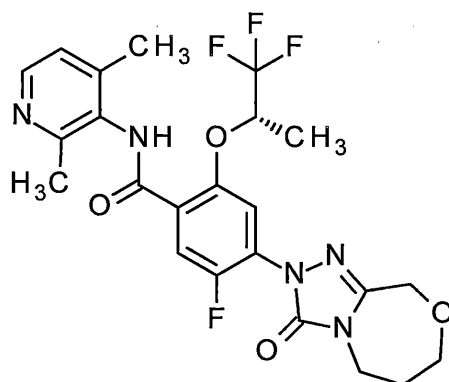
20

30

40

50

【化 3 6 9】



10

中間体29および2,4-ジメチルピリジン-3-アミンから。

【0951】

生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル）によって精製した。

20

LC-MS（方法A）：Rt=0.80分；MS（ESIpos）：m/z = 510 [M+H]⁺

¹H-NMR（400 MHz, CHLOROFORM-d）δ [ppm]: 1.641 (3.60), 1.670 (7.51), 1.686 (6.85), 2.030 (0.63), 2.044 (1.25), 2.056 (1.80), 2.068 (1.29), 2.081 (0.65), 2.284 (14.66), 2.517 (16.00), 2.628 (3.85), 4.014 (2.01), 4.026 (1.68), 4.041 (1.98), 4.072 (2.29), 4.084 (2.22), 4.098 (2.19), 4.623 (12.19), 4.954 (0.91), 4.969 (1.20), 4.984 (0.89), 7.006 (0.43), 7.091 (1.99), 7.103 (2.01), 7.411 (2.57), 7.425 (2.54), 7.529 (0.45), 8.128 (0.45), 8.171 (3.30), 8.198 (3.19), 8.340 (2.78), 8.353 (2.73), 8.828 (2.01).

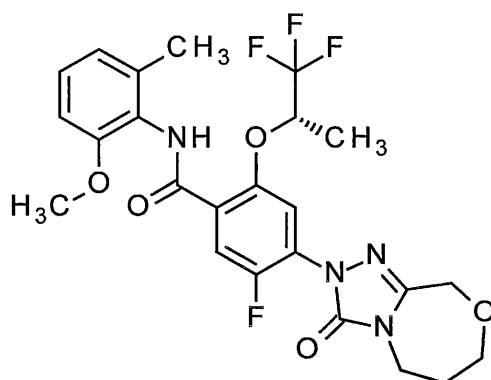
【0952】

実施例242

30

5-フルオロ-N-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 7 0】



40

中間体29および2-メトキシ-6-メチルアニリンから。

50

【0953】

生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル）によって精製した。

LC-MS（方法A）： $R_t=1.23$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 525 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.636 (4.51), 1.652 (4.58), 2.008 (1.69), 2.012 (0.50), 2.026 (0.94), 2.038 (1.32), 2.049 (0.96), 2.062 (0.47), 2.282 (11.94), 3.817 (16.00), 3.996 (1.45), 4.010 (1.28), 4.022 (1.41), 4.056 (1.66), 4.069 (1.70), 4.081 (1.61), 4.607 (8.30), 4.903 (0.70), 4.919 (0.90), 4.934 (0.68), 6.791 (1.26), 6.811 (1.39), 6.885 (1.27), 6.904 (1.45), 7.162 (1.27), 7.183 (1.99), 7.202 (1.00), 7.373 (1.87), 7.387 (1.85), 8.144 (2.67), 8.172 (2.64), 8.875 (1.62).

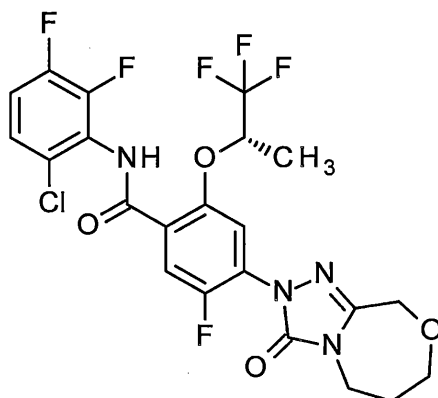
10

【0954】

実施例243

N-(6-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化371】



20

中間体29および6-クロロ-2,3-ジフルオロアニリンから。

【0955】

生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル）によって精製した。

LC-MS（方法A）： $R_t=1.26$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 551 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.636 (0.42), 1.664 (7.49), 1.680 (7.54), 2.018 (1.00), 2.025 (0.83), 2.038 (1.59), 2.050 (2.16), 2.062 (1.52), 2.076 (0.77), 4.008 (2.44), 4.022 (2.01), 4.034 (2.39), 4.067 (2.92), 4.079 (2.71), 4.092 (2.75), 4.619 (16.00), 4.926 (0.48), 4.941 (1.13), 4.957 (1.46), 4.972 (1.07), 4.988 (0.43), 7.088 (0.79), 7.107 (0.99), 7.110 (1.88), 7.130 (2.08), 7.134 (1.38), 7.153 (1.31), 7.216 (1.41), 7.222 (1.31), 7.228 (1.64), 7.234 (1.40), 7.239 (1.09), 7.245 (1.01), 7.251 (1.11), 7.256 (1.03), 7.442 (3.17), 7.456 (3.19), 8.177 (4.04), 8.205 (3.89), 9.081 (2.44).

40

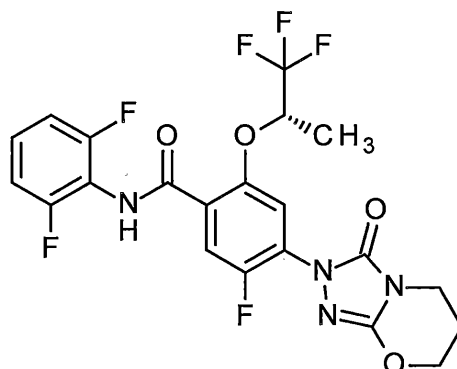
【0956】

実施例244

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]オキサジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

50

【化 3 7 2】



10

4-ブromo-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (中間体30) (100mg、226 μ mol)、6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]オキサジン-3(2H)-オン (CAS 133365-37-4) (47.9mg、339 μ mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (20.7mg、22.6 μ mol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)9,9-ジメチルキサンテン (39.3mg、67.8 μ mol) および炭酸セシウム (147mg、452 μ mol) のジメチルスルホキシド中溶液を17時間110 $^{\circ}$ Cに加熱した。混合物をceliteで濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物が淡黄色固体54.0mg (純度97%、収率46%) として得られた。

20

LC-MS (方法A) : R_t =1.14分; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$

^{1} H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.72), 1.232 (0.96), 1.427 (16.00), 1.442 (16.00), 2.084 (1.05), 2.123 (1.93), 2.137 (5.55), 2.150 (6.91), 2.164 (5.71), 2.178 (1.93), 2.322 (1.77), 2.326 (2.41), 2.331 (1.77), 2.453 (0.80), 2.522 (6.91), 2.664 (1.77), 2.668 (2.41), 2.673 (1.69), 3.288 (1.05), 3.292 (0.80), 3.673 (6.59), 3.688 (13.51), 3.703 (6.19), 4.442 (7.64), 4.456 (9.89), 4.468 (7.40), 5.260 (1.13), 5.276 (2.65), 5.292 (3.30), 5.309 (2.49), 5.324 (1.05), 5.758 (1.85), 7.188 (4.82), 7.208 (10.05), 7.228 (6.19), 7.368 (1.29), 7.385 (2.57), 7.405 (3.46), 7.426 (2.09), 7.442 (1.05), 7.492 (5.95), 7.507 (5.87), 7.544 (6.43), 7.568 (6.27), 9.950 (14.71).

30

【0957】

実施例245~257を、指示されるそれぞれの臭化アリールおよびそれぞれのトリアゾロン誘導体から、実施例244と同様に調製した。

【0958】

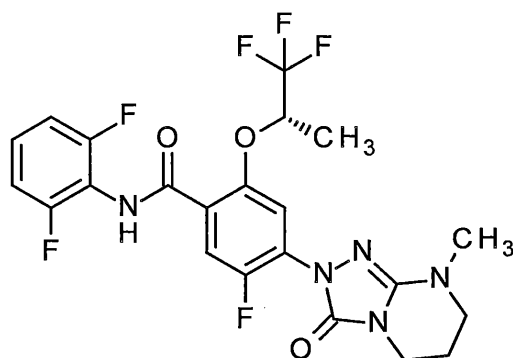
40

実施例245

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(8-メチル-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

50

【化 3 7 3】



10

中間体30および8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-3(2H)-オン (CAS 425706-28-1) から。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.17$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 516$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.432 (3.75), 1.447 (3.73), 2.019 (0.42), 2.033 (1.19), 2.047 (1.62), 2.061 (1.25), 2.076 (0.43), 2.084 (0.40), 2.518 (2.12), 2.522 (1.48), 2.754 (0.61), 2.876 (16.00), 3.221 (1.71), 3.235 (2.27), 3.249 (1.64), 3.564 (1.59), 3.579 (3.07), 3.594 (1.52), 5.261 (0.62), 5.277 (0.81), 5.293 (0.59), 7.189 (1.14), 7.209 (2.41), 7.230 (1.51), 7.385 (0.59), 7.405 (0.84), 7.422 (0.59), 7.426 (0.54), 7.499 (1.39), 7.517 (2.25), 7.543 (1.52), 9.895 (3.63).

20

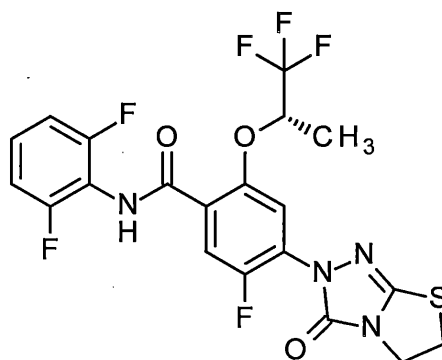
【0 9 5 9】

実施例 246

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[2,3-c][1,2,4]トリアゾール-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

30

【化 3 7 4】



40

中間体30および5,6-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[2,3-c][1,2,4]トリアゾール-3(2H)-オン (中間体38) から。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.19$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 505$ $[M+H]^+$

50

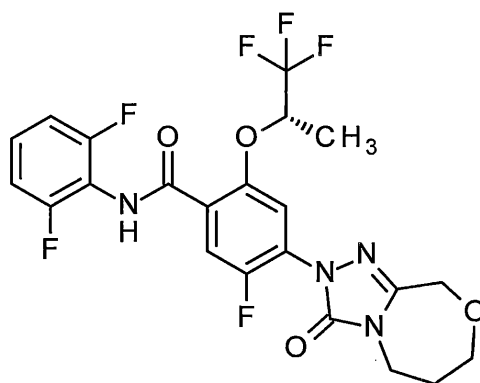
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.137 (0.63), 1.382 (0.93), 1.398 (1.23), 1.427 (16.00), 1.443 (15.90), 1.525 (6.17), 2.084 (6.10), 2.331 (1.43), 2.518 (8.73), 2.522 (5.53), 2.539 (0.77), 2.673 (1.40), 3.452 (3.43), 3.936 (3.47), 3.941 (3.80), 3.956 (11.37), 3.973 (10.07), 4.018 (9.50), 4.035 (9.70), 4.050 (3.37), 4.055 (2.93), 5.274 (1.17), 5.290 (2.63), 5.305 (3.37), 5.321 (2.50), 5.337 (1.03), 5.748 (1.57), 5.758 (2.80), 7.188 (4.80), 7.209 (10.03), 7.229 (6.20), 7.348 (0.57), 7.369 (1.57), 7.386 (2.53), 7.406 (3.57), 7.427 (2.37), 7.443 (1.20), 7.554 (6.90), 7.560 (8.63), 7.568 (6.83), 7.585 (6.57), 9.979 (14.40).

【0960】

実施例247

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-2(9H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化375】



中間体30および2,6,7,9-テトラヒドロ-3H,5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサゼピン-3-オン（中間体37）から。

LC-MS（方法A）：R_t=1.17分；MS (ESIpos):m/z = 517 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.137 (0.66), 1.430 (9.62), 1.446 (9.54), 1.882 (3.57), 2.084 (4.92), 2.518 (5.90), 2.522 (3.86), 2.673 (0.89), 3.922 (4.07), 3.934 (4.07), 3.947 (3.97), 3.969 (4.20), 3.981 (4.92), 3.993 (3.97), 4.606 (16.00), 5.293 (0.64), 5.308 (1.56), 5.324 (1.99), 5.340 (1.48), 5.355 (0.58), 5.758 (1.43), 7.190 (2.87), 7.211 (5.96), 7.231 (3.72), 7.371 (0.69), 7.387 (1.48), 7.408 (2.10), 7.424 (1.25), 7.445 (0.52), 7.579 (4.07), 7.603 (6.23), 7.616 (3.76), 10.000 (8.44).

【0961】

実施例248

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピン-2(5H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

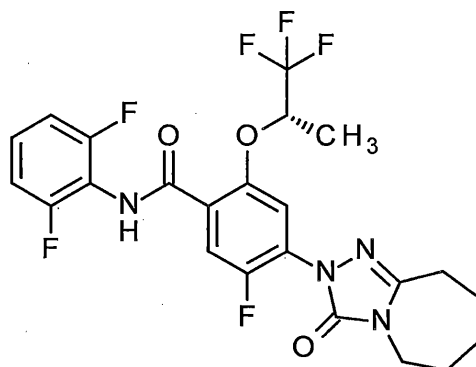
20

30

40

50

10



20

30

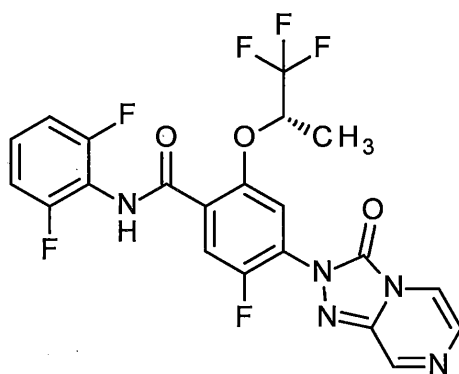
40

50

50

50

50



中間体30および[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3(2H)-オン (CAS 53975-75-0)

から。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.17$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 498 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.81), 1.232 (0.49), 1.449 (13.73), 1.465 (13.73), 1.906 (0.81), 2.084 (11.86), 2.336 (1.38), 2.518 (16.00), 2.522 (10.72), 2.539 (1.38), 2.678 (1.30), 3.283 (0.41), 3.371 (0.89), 5.242 (1.06), 5.258 (2.36), 5.274 (2.92), 5.290 (2.11), 5.305 (0.81), 7.202 (4.30), 7.222 (8.69), 7.242 (5.52), 7.381 (1.06), 7.397 (2.11), 7.418 (3.01), 7.435 (1.54), 7.439 (1.62), 7.455 (0.73), 7.642 (9.75), 7.654 (10.15), 7.680 (6.09), 7.704 (8.20), 7.715 (5.36), 7.998 (5.93), 8.002 (5.85), 8.010 (5.60), 8.014 (5.44), 9.056 (8.61), 9.061 (8.28), 10.106 (9.75).

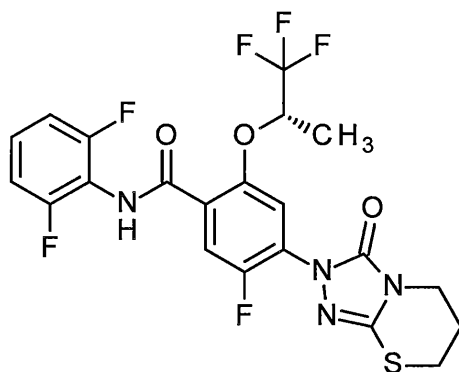
10

【0963】

実施例250

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]チアジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化378】



20

中間体30および6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]チアジン-3(2H)-オン (中間体39) から。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 519 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.427 (7.80), 1.443 (7.64), 1.647 (0.82), 2.074 (16.00), 2.216 (2.42), 2.228 (3.38), 2.241 (2.53), 2.327 (0.87), 2.669 (0.84), 3.221 (3.81), 3.234 (3.84), 3.248 (3.49), 3.564 (0.46), 3.693 (3.23), 3.708 (5.12), 3.723 (2.99), 5.282 (0.59), 5.298 (1.28), 5.314 (1.63), 5.330 (1.20), 5.345 (0.52), 7.189 (2.42), 7.210 (4.79), 7.230 (3.02), 7.346 (0.70), 7.364 (1.58), 7.386 (2.14), 7.407 (1.88), 7.427 (1.52), 7.443 (0.98), 7.549 (2.96), 7.568 (4.22), 7.594 (3.00), 9.987 (6.52).

40

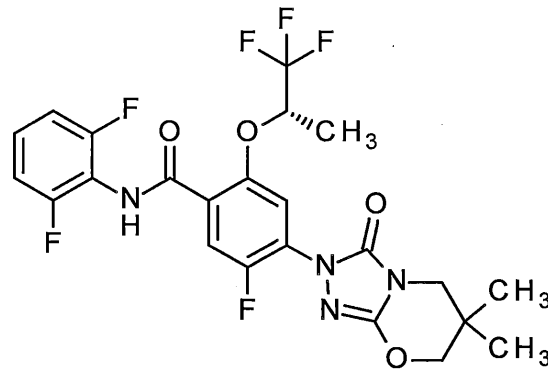
【0964】

実施例251

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(6,6-ジメチル-3-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]オキサジン-2(3H)-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

50

【化 3 7 9】



10

中間体30および6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]オキサジン-3(2H)-オン (中間体40) から。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.25$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 531 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.080 (16.00), 1.430 (2.47), 1.446 (2.47), 2.518 (2.20), 2.523 (1.57), 3.464 (4.00), 4.154 (4.37), 5.312 (0.52), 5.758 (1.46), 7.189 (0.76), 7.209 (1.56), 7.230 (0.97), 7.385 (0.45), 7.406 (0.54), 7.531 (0.95), 7.546 (1.91), 7.572 (1.03), 9.949 (2.24).

20

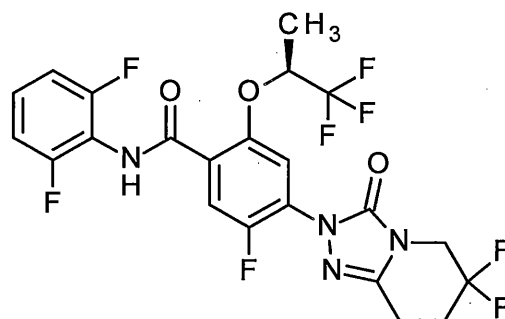
【0 9 6 5】

実施例252

4-(6,6-ジフルオロ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-N-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 8 0】

30



40

中間体30および6,6-ジフルオロ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン (中間体41) から。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.25$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 537 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.429 (16.00), 1.445 (15.89), 1.717 (0.89), 2.074 (1.68), 2.327 (2.32), 2.424 (1.54), 2.442 (3.29), 2.459 (5.29), 2.539 (2.14), 2.669 (2.07), 2.729 (3.79), 2.810 (0.43), 2.888 (4.36), 2.962 (6.14), 2.979 (11.50), 2.996 (5.29), 4.058 (4.96), 4.089 (9.86), 4.121 (4.75), 5.

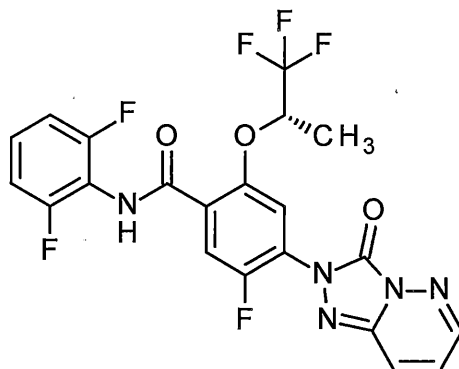
50

275 (1.11), 5.290 (2.61), 5.306 (3.32), 5.321 (2.50), 5.337 (1.07), 6.875 (0.46), 6.916 (0.50), 7.191 (4.71), 7.212 (10.00), 7.232 (6.43), 7.329 (0.50), 7.349 (0.82), 7.388 (3.29), 7.409 (3.93), 7.426 (2.75), 7.569 (5.93), 7.588 (8.29), 7.614 (6.32), 7.662 (0.57), 7.705 (0.64), 7.951 (0.75), 10.014 (4.89).

【0966】

実施例253

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化381】



中間体30および[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3(2H)-オン (CAS 33050-35-0) から。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.14$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 498$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (1.07), 1.233 (1.15), 1.448 (9.81), 1.464 (9.73), 1.907 (0.74), 2.084 (13.69), 2.115 (0.41), 2.332 (2.97), 2.336 (1.32), 2.518 (16.00), 2.522 (10.56), 2.539 (1.07), 2.669 (4.21), 2.673 (3.05), 2.678 (1.32), 5.259 (0.74), 5.274 (1.57), 5.290 (1.98), 5.306 (1.48), 5.322 (0.58), 5.758 (11.22), 7.201 (2.97), 7.221 (6.10), 7.242 (3.88), 7.255 (4.62), 7.265 (4.04), 7.279 (4.04), 7.289 (4.45), 7.381 (0.66), 7.396 (1.48), 7.418 (2.06), 7.438 (1.07), 7.454 (0.49), 7.658 (4.04), 7.682 (4.12), 7.707 (3.71), 7.721 (3.63), 7.939 (3.71), 7.942 (3.79), 7.963 (3.55), 7.966 (3.30), 8.372 (4.45), 8.375 (4.37), 8.382 (4.54), 8.385 (4.12), 10.085 (7.01).

【0967】

実施例254

2-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-(R,S)-カルボン酸、ジアステレオマーの混合物

10

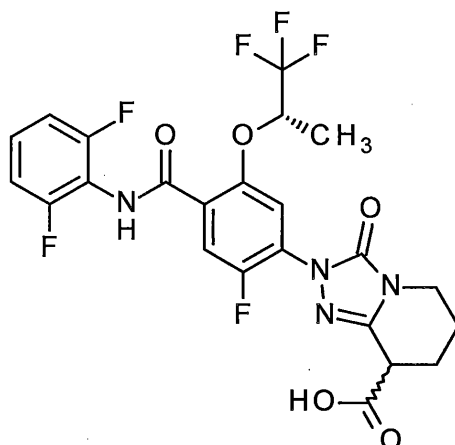
20

30

40

50

【化 3 8 2】



中間体30およびrac-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボン酸 (CAS 1432681-89-4) から。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.06$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 498 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.421 (7.84), 1.435 (13.20), 1.449 (7.69), 1.914 (3.73), 1.928 (5.59), 1.943 (4.58), 2.066 (3.96), 2.080 (5.13), 2.095 (3.65), 2.322 (3.03), 2.326 (4.12), 2.331 (3.11), 2.539 (16.00), 2.664 (3.11), 2.668 (4.19), 2.673 (3.18), 3.513 (2.25), 3.530 (2.87), 3.546 (3.18), 3.561 (3.65), 3.577 (2.17), 3.622 (2.02), 3.635 (3.73), 3.650 (2.80), 3.666 (2.41), 3.680 (1.24), 3.824 (2.49), 3.838 (4.58), 3.852 (2.41), 5.299 (1.79), 5.315 (2.25), 5.326 (1.79), 7.190 (4.35), 7.211 (8.85), 7.231 (5.51), 7.371 (1.01), 7.387 (2.25), 7.407 (3.18), 7.423 (1.86), 7.547 (4.97), 7.556 (4.97), 7.574 (6.83), 7.599 (5.90), 7.621 (1.79), 7.641 (1.01), 9.998 (7.22), 10.003 (7.15).

【0968】

実施例255

2-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-(R,S)-カルボン酸、ジアステレオマーの混合物

10

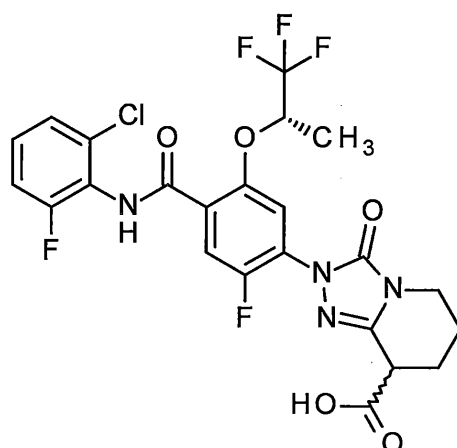
20

30

40

50

【化 3 8 3】



10

中間体31およびrac-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボン酸 (CAS 1432681-89-4) から。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.11$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 561$ $[M+H]^+$

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.428 (3.62), 1.441 (5.29), 1.455 (3.34), 1.931 (2.09), 2.083 (16.00), 2.322 (2.23), 2.326 (2.92), 2.331 (2.23), 2.522 (7.93), 2.539 (1.39), 2.665 (2.37), 2.669 (3.06), 2.673 (2.23), 3.538 (0.97), 3.552 (1.11), 3.568 (1.25), 3.637 (1.39), 3.653 (0.97), 3.668 (0.83), 3.843 (0.97), 3.857 (1.81), 5.326 (0.83), 5.342 (0.97), 5.755 (6.68), 7.355 (1.53), 7.371 (0.97), 7.378 (1.11), 7.388 (0.83), 7.408 (1.53), 7.421 (1.81), 7.433 (3.06), 7.438 (3.62), 7.551 (3.76), 7.575 (2.92), 10.062 (3.48).

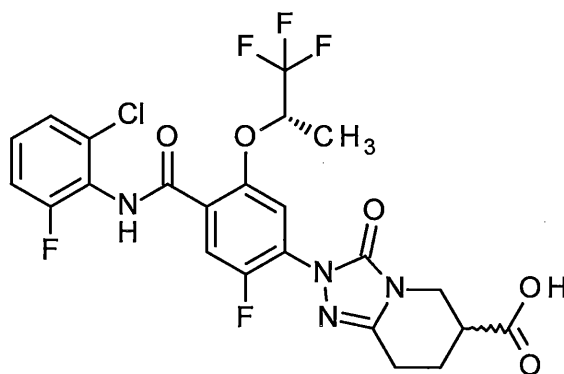
【0969】

実施例256

2-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[2-(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]フェニル)-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-(R,S)-カルボン酸、ジアステレオマーの混合物

30

【化 3 8 4】



40

中間体31およびrac-3-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボン酸 (CAS 1432680-45-9) から。

50

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.14$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 561$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.53), 1.232 (1.26), 1.432 (3.97), 1.448 (3.97), 1.967 (0.46), 1.988 (0.60), 2.001 (0.46), 2.085 (3.83), 2.157 (0.53), 2.323 (2.98), 2.327 (4.10), 2.331 (2.91), 2.518 (16.00), 2.523 (10.51), 2.540 (1.06), 2.665 (3.04), 2.669 (4.17), 2.673 (2.98), 2.734 (0.66), 2.750 (1.26), 2.770 (0.79), 2.793 (0.53), 3.046 (0.46), 3.659 (0.60), 3.678 (0.60), 3.689 (0.99), 3.708 (0.99), 3.751 (0.79), 3.764 (0.86), 3.782 (0.46), 3.796 (0.46), 5.333 (0.53), 5.348 (0.66), 5.363 (0.53), 5.759 (6.08), 7.335 (0.46), 7.353 (0.93), 7.370 (0.60), 7.377 (0.73), 7.407 (0.93), 7.421 (1.06), 7.431 (1.92), 7.438 (2.38), 7.452 (0.46), 7.540 (1.45), 7.565 (1.92), 7.573 (1.45), 10.053 (3.37).

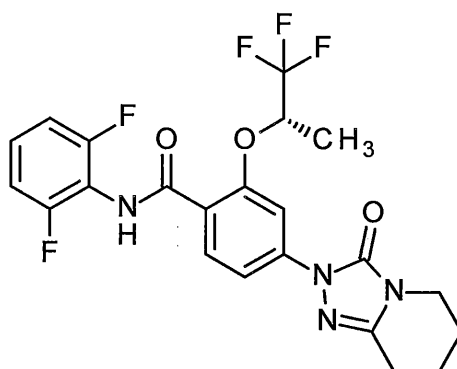
10

【0970】

実施例257

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシベンズアミド

【化385】



20

30

中間体32および5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オンから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25$ 分 ; MS (ESI $^-$): $m/z = 481$ $[M-H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.138 (0.43), 1.231 (0.38), 1.432 (1.08), 1.447 (1.13), 1.489 (15.78), 1.504 (15.73), 1.556 (4.63), 1.646 (2.96), 1.794 (3.93), 1.806 (5.66), 1.817 (5.93), 1.882 (5.98), 1.893 (5.87), 2.084 (3.61), 2.349 (2.10), 2.443 (0.43), 2.518 (8.78), 2.523 (5.93), 2.541 (1.29), 2.718 (6.30), 2.734 (12.93), 2.750 (6.84), 3.317 (2.21), 3.376 (1.13), 3.565 (7.70), 3.581 (13.85), 3.596 (6.09), 5.272 (1.13), 5.288 (2.64), 5.304 (3.45), 5.319 (2.59), 5.336 (1.13), 5.758 (2.26), 7.180 (4.85), 7.200 (9.86), 7.221 (6.20), 7.373 (3.18), 7.385 (4.26), 7.395 (5.71), 7.409 (2.26), 7.430 (0.97), 7.478 (0.54), 7.489 (0.59), 7.570 (0.59), 7.587 (0.65), 7.711 (3.77), 7.732 (7.27), 7.772 (6.73), 7.792 (3.56), 7.828 (7.92), 7.854 (0.59), 7.874 (0.48), 8.296 (0.59), 9.685 (16.00).

40

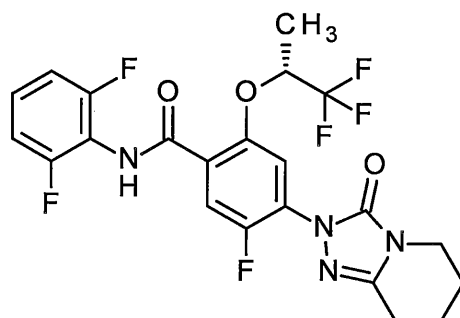
【0971】

実施例258

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オ

50

キシ}ベンズアミド
【化386】



10

5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}安息香酸 (中間体18) (100mg、257 μmol) のジクロロメタン (1ml) 中溶液に、1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロパ-1-エン-1-アミン (100 μl 、770 μmol) を添加し、溶液を室温で30分間撹拌した。次いで、ピリジン (100 μl 、1.3mmol) および2,6-ジフルオロアニリン (55 μl 、510 μmol) のジクロロメタン (1ml) 中溶液を引き続いて添加し、反応物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm 、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物が白色固体 (83mg、純度98%、63%) として得られた。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.19$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 501$ [$M+H$]⁺
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.428 (16.00), 1.444 (16.00), 1.795 (3.75), 1.807 (5.19), 1.822 (5.33), 1.834 (2.59), 1.875 (2.59), 1.889 (5.33), 1.900 (5.48), 1.913 (3.46), 1.928 (1.30), 2.518 (6.92), 2.523 (4.76), 2.674 (1.44), 2.696 (5.77), 2.712 (11.53), 2.728 (6.05), 3.289 (0.86), 3.385 (0.72), 3.388 (0.72), 3.561 (6.92), 3.577 (12.54), 3.591 (5.62), 5.270 (1.15), 5.286 (2.59), 5.302 (3.32), 5.318 (2.45), 5.333 (1.01), 7.189 (4.90), 7.209 (10.09), 7.229 (6.34), 7.370 (1.15), 7.385 (2.45), 7.406 (3.46), 7.422 (1.73), 7.427 (1.87), 7.443 (0.72), 7.542 (6.05), 7.560 (9.23), 7.585 (6.77), 9.986 (8.22).

30

【0972】

実施例259～260を、中間体18および指示されるそれぞれのアミンから、実施例258について記載されるように調製した。

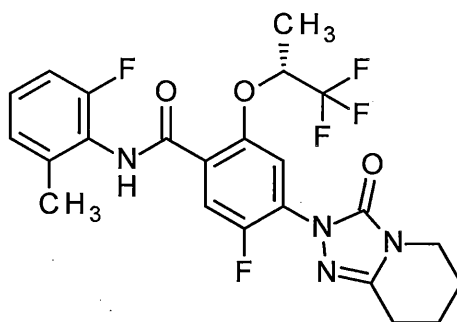
【0973】

実施例259

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

40

【化 3 8 7】



中間体18および2-フルオロ-6-メチルアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.22$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 497 [M+H]^+$

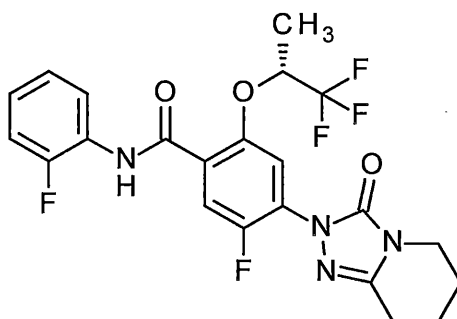
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.429 (7.04), 1.445 (7.00), 1.782 (0.45), 1.797 (1.26), 1.809 (1.73), 1.821 (1.75), 1.824 (1.77), 1.836 (0.87), 1.878 (0.88), 1.892 (1.80), 1.902 (1.84), 1.916 (1.11), 1.931 (0.43), 2.271 (16.00), 2.518 (0.99), 2.523 (0.63), 2.699 (2.09), 2.715 (4.12), 2.730 (2.18), 3.564 (2.48), 3.579 (4.38), 3.594 (1.92), 5.316 (0.46), 5.332 (1.11), 5.348 (1.44), 5.364 (1.04), 5.380 (0.40), 7.100 (0.93), 7.116 (2.35), 7.120 (2.28), 7.133 (2.52), 7.143 (1.42), 7.226 (1.11), 7.240 (1.21), 7.246 (1.58), 7.260 (1.22), 7.266 (0.77), 7.280 (0.65), 7.538 (3.17), 7.545 (4.27), 7.552 (3.11), 7.569 (3.69), 9.810 (4.16).

【 0 9 7 4 】

实施例 260

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド

【化 3 8 8】



中間体18および2-フルオロアニリンから。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.29$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 483 [M+H]^+$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.470 (16.00), 1.486 (15.97), 1.796 (3.46), 1.808 (4.90), 1.823 (5.00), 1.836 (2.48), 1.877 (2.43), 1.891 (5.02), 1

10

20

30

40

50

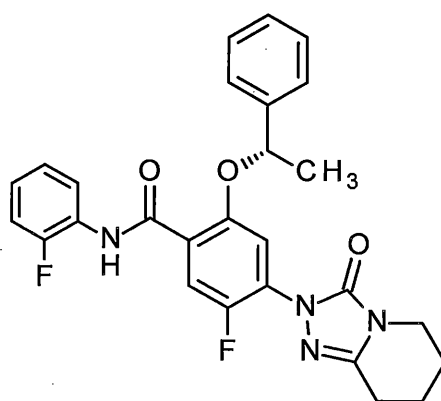
.902 (5.19), 1.915 (3.20), 1.930 (1.23), 2.518 (5.17), 2.523 (3.39), 2.699 (5.52), 2.715 (10.83), 2.731 (5.81), 3.564 (6.48), 3.580 (11.55), 3.594 (5.26), 5.387 (1.08), 5.404 (2.59), 5.420 (3.37), 5.435 (2.47), 5.451 (0.99), 7.188 (0.74), 7.202 (2.23), 7.208 (2.74), 7.216 (5.36), 7.219 (6.08), 7.226 (7.55), 7.237 (5.33), 7.240 (5.26), 7.253 (1.42), 7.295 (2.71), 7.301 (2.45), 7.314 (2.04), 7.322 (2.98), 7.329 (1.73), 7.333 (1.80), 7.341 (1.25), 7.346 (1.68), 7.588 (6.24), 7.602 (6.13), 7.728 (7.09), 7.754 (7.02), 8.057 (2.09), 8.063 (1.88), 8.077 (3.68), 8.082 (3.10), 8.089 (1.94), 8.101 (1.87), 10.024 (9.27).

【0975】

実施例261

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド

【化389】



2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド (中間体33) (62.0mg、160 μmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.3ml) 中溶液に、(1S)-1-フェニルエタノール (58.5mg、479 μmol) および炭酸セシウム (156mg、479 μmol) を添加し、混合物を 100 °C で4時間攪拌した。室温に冷却した後、食塩水 (5ml) を添加し、混合物を酢酸エチル (3×5ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物が白色固体 (28mg、純度98%、35%) として得られた。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.43$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 492 [M+H]^+$

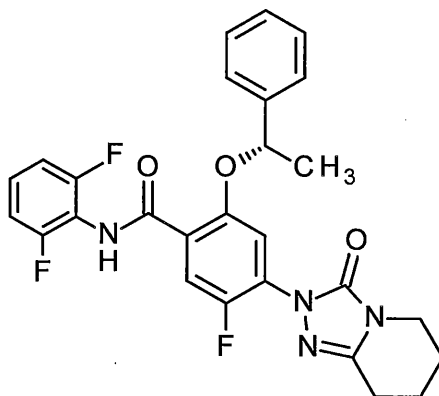
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.108 (9.31), 1.684 (15.15), 1.700 (15.18), 1.750 (1.42), 1.765 (3.80), 1.777 (5.46), 1.788 (5.41), 1.792 (5.57), 1.804 (2.86), 1.844 (2.84), 1.859 (5.73), 1.869 (5.78), 1.874 (4.94), 1.883 (3.58), 1.898 (1.40), 2.327 (0.75), 2.523 (2.55), 2.645 (6.08), 2.661 (12.21), 2.677 (6.69), 3.522 (6.93), 3.537 (12.37), 3.552 (5.73), 5.755 (1.35), 5.770 (4.13), 5.786 (4.09), 5.801 (1.28), 7.183 (0.99), 7.188 (1.12), 7.196 (1.21), 7.202 (3.06), 7.207 (2.87), 7.215 (2.89), 7.221 (3.97), 7.226 (2.92), 7.234 (3.16), 7.240 (4.13), 7.247 (4.30), 7.261 (5.84), 7.266 (5.54), 7.276 (7.46), 7.281 (4.36), 7.291 (3.67), 7.294 (5.51), 7.298 (3.49), 7.330 (8.96), 7.341 (11.41), 7.345 (10.26), 7.349 (16.00), 7.355 (11.25), 7.367 (9.58), 7.385 (2.44), 7.389 (2.35), 7.439 (12.21), 7.457 (8.32), 7.808 (7.39), 7.836 (7.18), 8.301

(2.35), 8.305 (2.45), 8.321 (4.36), 8.325 (4.31), 8.340 (2.24), 8.345 (2.12), 10.402 (6.71), 10.407 (6.65).

【0976】

実施例262

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド
【化390】



(1S)-1-フェニルエタノール (53.4mg、437 μ mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.2ml) 中溶液に、水素化ナトリウム (17.5mg、鉱油中60%分散液、437 μ mol) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、N,N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) 中N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,5-ジフルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド (60mg、146 μ mol) (中間体34) を添加し、混合物を80 $^{\circ}$ Cで3時間攪拌した。室温に冷却した後、食塩水 (5ml) を添加し、混合物を酢酸エチル (3 $\times$ 5ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル) によって精製すると、標記化合物が白色固体 (7mg、純度97%、9%) として得られた。

LC-MS (方法A) : R_t =1.31分; MS (ESI^{neg}):m/z = 507 [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.860 (0.50), 0.967 (1.86), 1.031 (0.50), 1.047 (0.50), 1.107 (5.71), 1.145 (1.74), 1.209 (0.99), 1.232 (1.74), 1.353 (0.37), 1.388 (0.37), 1.594 (7.57), 1.610 (7.57), 1.768 (1.86), 1.780 (2.48), 1.795 (2.73), 1.862 (2.60), 1.872 (2.85), 2.318 (1.61), 2.323 (3.60), 2.327 (5.09), 2.332 (3.60), 2.337 (1.49), 2.518 (16.00), 2.523 (11.29), 2.647 (2.73), 2.664 (8.56), 2.669 (6.70), 2.673 (4.71), 2.679 (4.47), 2.697 (0.87), 2.713 (0.37), 3.291 (0.74), 3.373 (0.37), 3.504 (1.12), 3.522 (3.35), 3.538 (5.95), 3.552 (2.85), 3.565 (0.99), 4.190 (0.50), 5.646 (1.74), 5.663 (1.74), 7.219 (2.48), 7.240 (5.21), 7.249 (2.23), 7.260 (6.20), 7.268 (5.21), 7.273 (3.84), 7.285 (3.10), 7.322 (4.22), 7.341 (6.82), 7.359 (3.10), 7.391 (0.62), 7.407 (1.24), 7.428 (1.86), 7.449 (1.12), 7.465 (5.09), 7.483 (3.60), 7.573 (2.85), 7.600 (2.85), 9.955 (7.19).

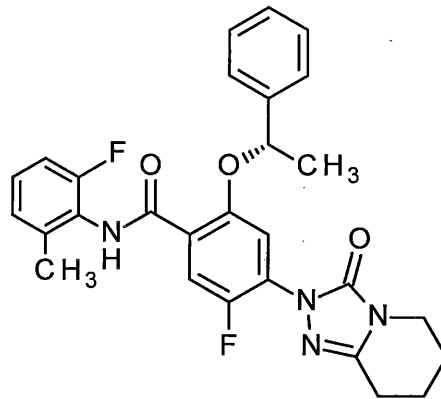
【0977】

実施例263~267を、指示されるそれぞれのジフルオロベンズアミド誘導体およびそれぞれのアルコールから、実施例262について記載されるように調製した。

【0978】

実施例263

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド
【化391】



中間体35および(1S)-1-フェニルエタノールから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.30$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 505$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.968 (0.56), 1.028 (0.60), 1.043 (0.61), 1.108 (4.21), 1.145 (0.41), 1.209 (0.46), 1.591 (6.83), 1.607 (6.79), 1.767 (1.12), 1.779 (1.52), 1.794 (1.60), 1.806 (0.83), 1.845 (0.76), 1.860 (1.64), 1.871 (1.64), 1.884 (1.02), 1.899 (0.41), 2.293 (16.00), 2.323 (0.50), 2.327 (0.71), 2.332 (0.50), 2.518 (1.88), 2.523 (1.37), 2.644 (1.83), 2.660 (3.88), 2.669 (1.31), 2.677 (2.15), 3.520 (2.21), 3.535 (3.97), 3.550 (1.74), 5.628 (0.45), 5.643 (1.55), 5.659 (1.57), 5.675 (0.43), 7.133 (1.75), 7.152 (3.22), 7.170 (1.16), 7.209 (2.76), 7.224 (2.78), 7.244 (1.09), 7.249 (0.61), 7.252 (0.96), 7.257 (1.32), 7.264 (1.95), 7.270 (2.61), 7.276 (1.72), 7.285 (1.45), 7.289 (1.98), 7.292 (1.12), 7.297 (0.68), 7.326 (2.76), 7.345 (4.69), 7.363 (2.18), 7.466 (4.18), 7.484 (3.29), 7.488 (2.36), 7.549 (3.69), 7.575 (3.55), 9.803 (3.93).

【0979】

実施例264

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-([(2R,3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル]オキシ)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

10

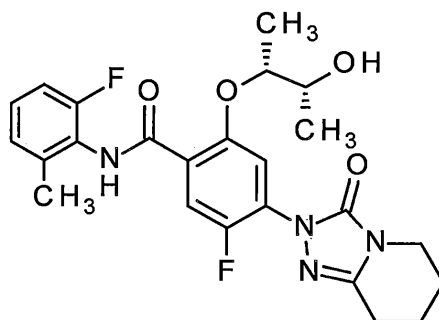
20

30

40

50

【化 3 9 2】



10

中間体35および(2R,3R)-ブタン-2,3-ジオールから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.04$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 473$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.108 (16.00), 1.124 (0.43), 1.141 (0.40), 1.273 (0.41), 1.289 (0.41), 2.269 (1.07), 2.693 (0.92), 3.576 (0.42), 4.189 (1.37).

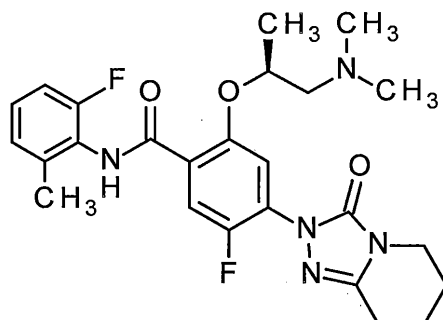
20

【0 9 8 0】

実施例265

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ]-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化 3 9 3】



30

中間体35および(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オールから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.74$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 486$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.108 (16.00), 1.370 (3.52), 1.385 (3.55), 1.792 (0.46), 1.804 (0.64), 1.819 (0.66), 1.882 (0.63), 1.887 (0.68), 1.898 (0.79), 1.911 (0.43), 2.022 (12.64), 2.253 (6.24), 2.285 (0.46), 2.295 (0.51), 2.318 (0.62), 2.327 (0.69), 2.518 (0.69), 2.523 (0.45), 2.658 (0.51), 2.680 (0.58), 2.692 (1.47), 2.694 (1.25), 2.712 (1.91), 2.728 (0.85), 3.301 (0.55), 3.559 (0.94), 3.575 (1.66), 3.590 (0.74), 4.196 (0.66), 7.127 (0.98), 7.146 (1.47), 7.228 (0.44), 7.242 (0.47), 7.248 (0.61), 7.262 (0.51), 7.441 (1.14), 7.455 (1.12), 7.647 (1.53), 7.674 (1.47), 10.530 (1.44).

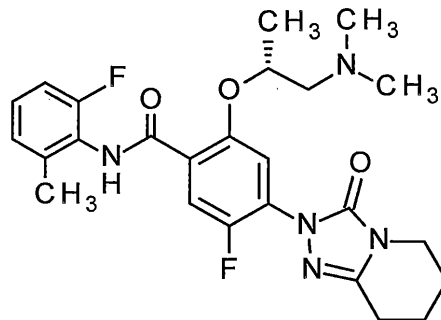
40

【0 9 8 1】

50

実施例266

2-[[(2R)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ]-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド
【化394】



10

中間体35および(2R)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オールから。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.68$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 486$ $[M+H]^+$

20

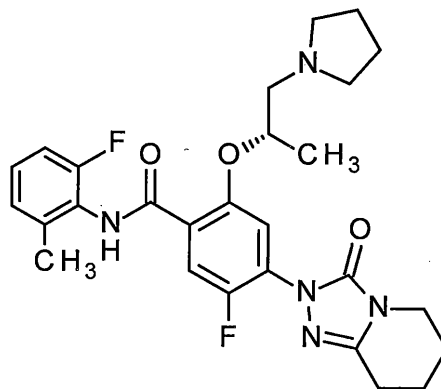
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.108 (16.00), 1.371 (0.58), 1.386 (0.58), 2.021 (2.22), 2.253 (1.09), 2.693 (0.42), 4.190 (0.61).

【0982】

実施例267

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[(2S)-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド

【化395】



30

中間体35および(2S)-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オールから。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.30$ 分 ; MS (ESI neg): $m/z = 510$ $[M-H]^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 0.133 (1.05), 1.263 (2.49), 1.323 (0.95), 1.335 (1.19), 1.339 (1.19), 1.354 (0.91), 1.359 (1.00), 1.379 (0.47), 1.464 (0.47), 1.484 (1.01), 1.489 (0.87), 1.513 (11.32), 1.528 (11.00), 1.599 (1.41), 1.912 (0.49), 1.920 (1.08), 1.927 (1.30), 1.933 (1.44), 1.943 (1.49), 1.947 (1.60), 1.959 (0.71), 1.963 (0.75), 1.984 (0.78), 1.990 (0.69), 1.9

50

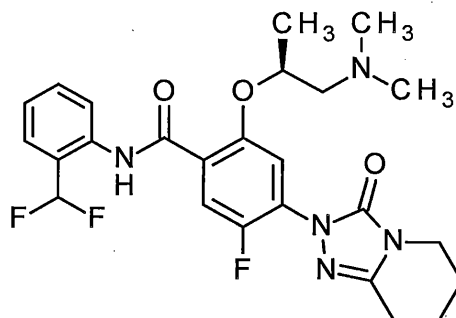
98 (1.42), 2.003 (1.49), 2.014 (1.56), 2.019 (1.30), 2.028 (0.95), 2.042 (0.41), 2.254 (0.71), 2.274 (1.40), 2.289 (1.65), 2.309 (0.93), 2.327 (16.00), 2.364 (1.17), 2.372 (1.24), 2.395 (1.33), 2.404 (1.27), 2.425 (0.92), 2.444 (1.69), 2.459 (1.37), 2.480 (0.66), 2.799 (2.32), 2.815 (4.36), 2.831 (2.58), 3.053 (1.20), 3.077 (1.33), 3.084 (1.19), 3.109 (1.15), 3.708 (2.90), 3.724 (4.83), 3.739 (2.09), 4.548 (0.45), 4.556 (0.62), 4.563 (0.57), 4.572 (0.90), 4.580 (0.56), 4.587 (0.61), 4.596 (0.43), 6.957 (0.77), 6.978 (1.59), 7.001 (0.96), 7.038 (1.38), 7.057 (1.92), 7.134 (1.01), 7.148 (1.08), 7.155 (1.44), 7.168 (1.42), 7.174 (0.69), 7.188 (0.63), 7.362 (2.98), 7.376 (2.98), 7.960 (3.79), 7.988 (3.75), 10.744 (2.04).

【0983】

実施例268

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化396】



2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ]-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)安息香酸 (中間体20) (100mg、264 μ mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) 中溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-1-イウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (201mg、529 μ mol) を添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、2-(ジフルオロメチル)アニリン塩酸塩 (94.9mg、529 μ mol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (280 μ l、1.6mmol) を添加し、反応物を室温で3時間攪拌した。粗反応溶液を分取HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μ m OBD、0.1% アンモニア水、アセトニトリル) に供すると、標記化合物 (60mg、45%) が得られた。

LC-MS (方法B) : R_t = 1.23分 ; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.474 (5.30), 1.490 (5.28), 1.600 (2.88), 1.921 (0.64), 1.934 (0.89), 1.948 (0.95), 1.965 (0.45), 1.985 (0.46), 2.004 (0.90), 2.015 (0.96), 2.029 (0.59), 2.110 (16.00), 2.285 (0.57), 2.294 (0.61), 2.317 (0.67), 2.327 (0.65), 2.769 (0.65), 2.792 (0.81), 2.800 (1.77), 2.815 (2.55), 2.824 (0.86), 2.832 (1.47), 3.709 (1.58), 3.724 (2.65), 3.739 (1.19), 4.613 (0.44), 6.725 (0.79), 6.864 (1.51), 7.003 (0.75), 7.338 (0.49), 7.357 (1.11), 7.376 (0.68), 7.421 (1.64), 7.436 (1.63), 7.501 (0.45), 7.520 (0.92), 7.539 (0.51), 7.626 (1.10), 7.638 (1.14), 7.657 (0.92), 8.013 (1.90), 8.042 (1.87), 10.669 (1.08).

【0984】

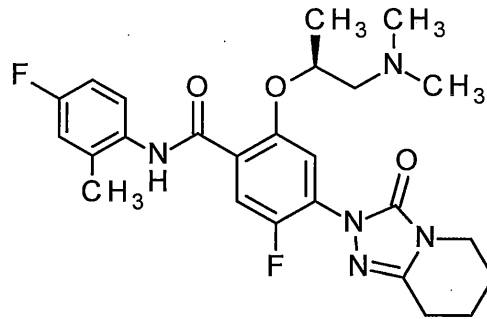
実施例269～278を、指示されるそれぞれの安息香酸誘導体およびそれぞれのアミンから、実施例268について記載されるように調製した。

【0985】

実施例269

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ]-5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化397】



中間体20および4-フルオロ-2-メチルアニリンから。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 486 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.473 (4.17), 1.488 (4.19), 1.603 (2.03), 1.920 (0.45), 1.932 (0.63), 1.943 (0.69), 1.947 (0.69), 1.999 (0.61), 2.004 (0.63), 2.014 (0.68), 2.028 (0.42), 2.111 (16.00), 2.291 (0.61), 2.301 (0.68), 2.315 (6.67), 2.323 (0.90), 2.333 (0.70), 2.731 (0.64), 2.754 (0.65), 2.764 (0.56), 2.786 (0.58), 2.798 (0.94), 2.814 (1.81), 2.830 (1.02), 3.707 (1.15), 3.722 (1.90), 3.737 (0.85), 6.916 (0.45), 6.924 (0.64), 6.949 (0.65), 6.956 (0.45), 6.972 (0.60), 6.979 (0.44), 7.392 (1.24), 7.407 (1.23), 7.447 (0.61), 7.460 (0.63), 7.468 (0.59), 7.482 (0.56), 8.010 (1.45), 8.039 (1.44), 10.336 (0.86).

【0986】

実施例270

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ]-5-フルオロ-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

10

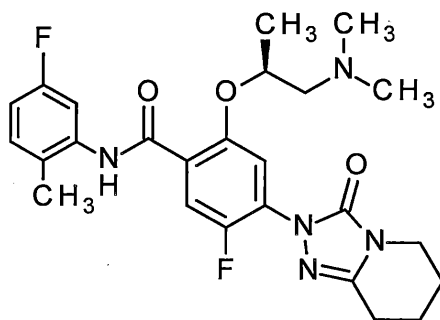
20

30

40

50

【化 3 9 8】



10

中間体20および5-フルオロ-2-メチルアニリンから。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.26$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 486$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.468 (5.82), 1.483 (5.75), 1.602 (3.25), 1.920 (0.60), 1.933 (0.83), 1.944 (0.83), 1.947 (0.90), 1.963 (0.43), 1.984 (0.49), 2.000 (0.81), 2.004 (0.85), 2.015 (0.91), 2.029 (0.55), 2.152 (16.00), 2.301 (7.13), 2.330 (0.56), 2.341 (0.57), 2.363 (0.66), 2.373 (0.63), 2.735 (0.71), 2.757 (0.73), 2.767 (0.63), 2.789 (0.70), 2.798 (1.28), 2.814 (2.43), 2.831 (1.37), 3.708 (1.56), 3.723 (2.57), 3.738 (1.15), 6.820 (0.41), 6.826 (0.46), 6.840 (0.85), 6.847 (0.92), 6.861 (0.48), 6.868 (0.49), 7.155 (0.68), 7.171 (0.75), 7.176 (0.70), 7.192 (0.61), 7.428 (1.65), 7.442 (1.64), 7.544 (0.78), 7.551 (0.79), 7.570 (0.79), 7.577 (0.78), 8.044 (1.88), 8.073 (1.86), 10.214 (0.91).

20

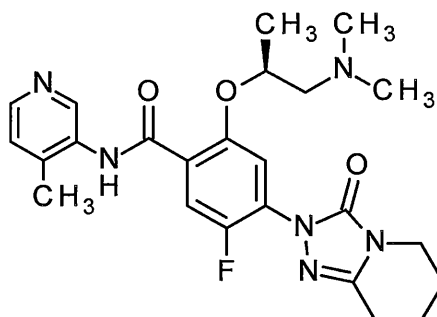
【0 9 8 7】

実施例271

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ]-5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

30

【化 3 9 9】



40

中間体20および4-メチルピリジン-3-アミンから。

LC-MS (方法B) : $R_t = 0.99$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 469$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.494 (5.60), 1.509 (5.68), 1.653 (2.09), 1.922 (0.67), 1.934 (0.93), 1.946 (0.94), 1.949 (1.00), 1.965 (0.4

50

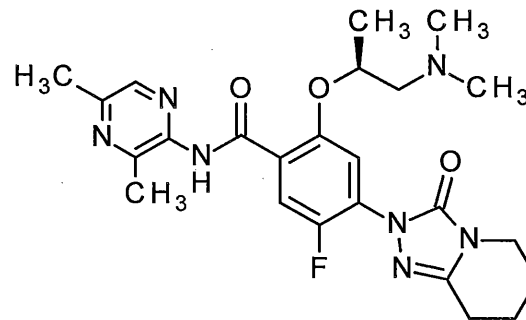
8), 1.986 (0.48), 2.006 (0.95), 2.016 (1.01), 2.030 (0.62), 2.111 (16.00), 2.279 (0.65), 2.287 (0.65), 2.311 (0.73), 2.320 (0.73), 2.341 (10.04), 2.758 (0.70), 2.783 (0.77), 2.791 (0.75), 2.800 (1.37), 2.816 (3.14), 2.833 (1.48), 3.709 (1.62), 3.724 (2.77), 3.739 (1.24), 4.597 (0.58), 7.197 (1.39), 7.209 (1.43), 7.412 (1.74), 7.426 (1.73), 7.993 (1.89), 8.022 (1.92), 8.366 (1.83), 8.379 (1.82), 8.608 (3.02), 10.662 (1.14).

【0988】

実施例272

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ]-N-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化400】



中間体20および3,5-ジメチルピラジン-2-アミンから。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.02$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.496 (5.32), 1.511 (5.37), 1.640 (0.98), 1.920 (0.71), 1.932 (0.98), 1.947 (1.05), 1.963 (0.50), 1.984 (0.51), 2.003 (1.00), 2.014 (1.05), 2.028 (0.64), 2.120 (16.00), 2.274 (0.65), 2.282 (0.73), 2.306 (0.77), 2.314 (0.74), 2.554 (9.81), 2.562 (10.77), 2.798 (1.36), 2.814 (2.80), 2.830 (1.49), 2.843 (0.77), 2.850 (0.66), 2.875 (0.65), 3.707 (1.63), 3.722 (2.76), 3.737 (1.22), 4.589 (0.56), 7.399 (1.72), 7.413 (1.71), 7.957 (1.89), 7.986 (1.89), 8.171 (2.73), 11.249 (1.26).

【0989】

実施例273

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ]-5-フルオロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

10

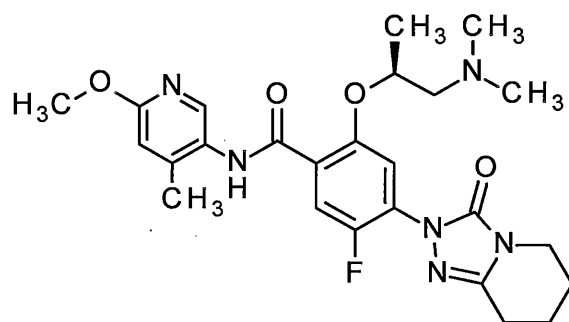
20

30

40

50

【化 4 0 1】



10

中間体20および6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.12$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.482 (4.25), 1.497 (4.28), 1.659 (1.33), 1.916 (0.49), 1.928 (0.67), 1.939 (0.69), 1.943 (0.73), 1.995 (0.65), 2.000 (0.68), 2.010 (0.72), 2.015 (0.60), 2.024 (0.44), 2.104 (16.00), 2.262 (0.80), 2.271 (7.61), 2.294 (0.73), 2.303 (0.70), 2.735 (0.63), 2.759 (0.65), 2.767 (0.57), 2.794 (1.20), 2.810 (1.92), 2.826 (1.07), 3.703 (1.19), 3.718 (2.02), 3.733 (0.90), 3.874 (0.53), 3.926 (11.06), 4.569 (0.47), 6.661 (1.99), 7.383 (1.33), 7.397 (1.36), 7.966 (1.57), 7.994 (1.53), 8.091 (2.43), 10.536 (1.13).

20

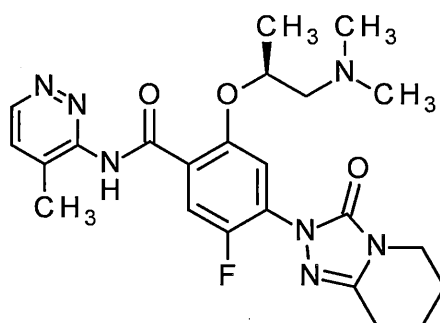
【0990】

実施例274

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ]-5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド

【化 4 0 2】

30



40

中間体20および4-メチルピリダジン-3-アミンから。

LC-MS (方法B) : $R_t = 0.90$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 470$ $[M+H]^+$

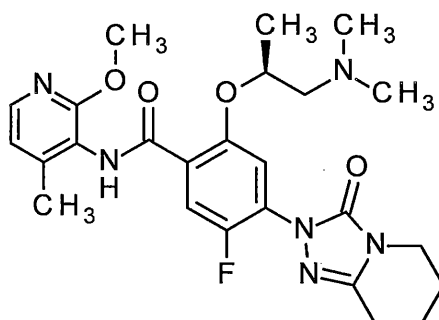
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.282 (16.00), 1.509 (1.84), 1.525 (1.86), 2.171 (1.13), 2.381 (2.30), 2.819 (0.70), 2.836 (0.41), 3.712 (0.50), 3.727 (0.77), 7.424 (0.48), 7.438 (0.48), 7.923 (0.50), 7.951 (0.49), 8.947 (0.63), 8.960 (0.61).

【0991】

50

実施例275

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド
【化403】



10

中間体20および2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.11$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$

20

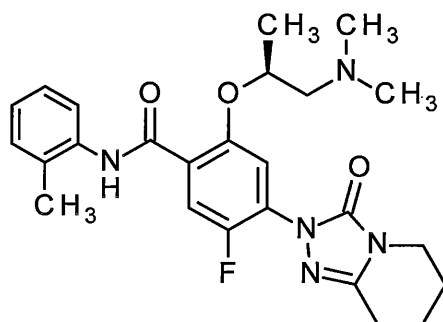
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.479 (5.44), 1.494 (5.36), 1.591 (3.64), 1.921 (0.55), 1.928 (0.66), 1.933 (0.74), 1.945 (0.76), 1.948 (0.83), 2.000 (0.73), 2.005 (0.76), 2.015 (0.80), 2.020 (0.67), 2.029 (0.49), 2.127 (5.59), 2.289 (9.73), 2.800 (1.32), 2.808 (0.60), 2.815 (2.31), 2.832 (1.34), 3.709 (1.53), 3.724 (2.49), 3.739 (1.08), 3.966 (16.00), 6.822 (1.45), 6.835 (1.47), 7.385 (1.25), 7.400 (1.25), 7.943 (1.92), 7.956 (1.89), 7.978 (2.10), 8.007 (2.09), 10.367 (0.56).

【0992】

実施例276

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド
【化404】

30



40

中間体20およびo-トルイジンから。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.21$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 468$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.261 (2.04), 1.471 (6.60), 1.487 (6.67), 1.590 (12.40), 1.923 (1.43), 1.929 (2.04), 1.941 (1.69), 1.945 (2.

50

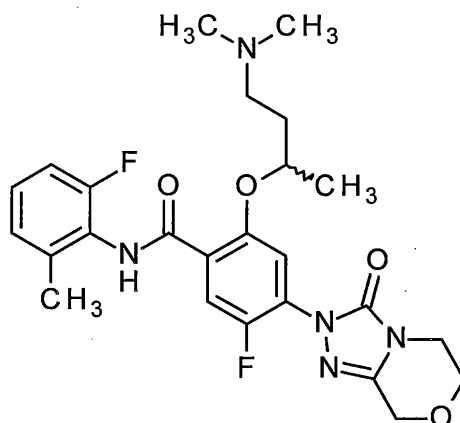
37), 1.949 (2.12), 1.961 (1.11), 1.986 (1.14), 2.001 (2.17), 2.017 (2.19), 2.027 (1.38), 2.155 (2.74), 2.342 (16.00), 2.626 (13.58), 2.720 (0.46), 2.781 (1.79), 2.798 (3.48), 2.816 (4.71), 2.832 (2.54), 3.697 (1.92), 3.710 (3.65), 3.712 (3.76), 3.725 (5.21), 3.740 (2.01), 7.006 (1.06), 7.128 (0.70), 7.144 (2.01), 7.162 (1.44), 7.166 (1.38), 7.222 (1.09), 7.241 (4.26), 7.259 (3.18), 7.413 (1.46), 7.428 (1.46), 7.452 (1.06), 7.466 (1.03), 7.476 (1.01), 7.490 (0.98), 7.528 (1.11), 7.649 (1.64), 7.663 (1.67), 7.672 (1.29), 7.687 (1.03), 8.044 (0.88), 8.072 (0.86).

【0993】

実施例277

rac-2-{[4-(ジメチルアミノ)ブタン-2-イル]オキシ}-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)ベンズアミド

【化405】



中間体22および2-フルオロ-6-メチルアニリンから。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.14$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 502$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.000 (0.60), 1.007 (2.18), 1.162 (1.63), 1.229 (2.62), 1.250 (14.10), 1.267 (1.43), 1.484 (6.89), 1.499 (7.10), 2.113 (2.61), 2.257 (0.68), 2.287 (16.00), 2.314 (0.70), 2.790 (10.53), 3.206 (1.04), 3.225 (1.65), 3.244 (0.92), 3.768 (2.24), 3.780 (3.49), 3.795 (2.69), 4.051 (2.94), 4.061 (2.75), 4.065 (3.56), 4.077 (2.35), 4.739 (12.57), 4.757 (0.82), 4.771 (0.78), 4.786 (0.45), 6.947 (0.73), 6.969 (1.38), 6.973 (1.26), 6.992 (0.88), 7.064 (1.35), 7.083 (1.86), 7.148 (0.95), 7.163 (1.02), 7.168 (1.35), 7.182 (1.29), 7.188 (0.69), 7.203 (0.60), 7.356 (2.24), 7.370 (2.24), 7.495 (0.44), 8.011 (3.22), 8.039 (3.17), 9.058 (2.34).

【0994】

実施例278

rac-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-2(8H)-イル)-2-{[1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

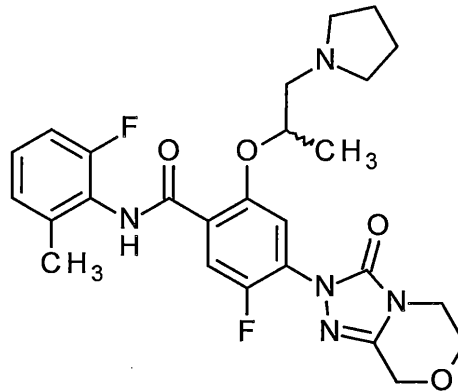
20

30

40

50

【化 4 0 6】



10

中間体23および2-フルオロ-6-メチルアニリンから。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.27$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 514 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.134 (3.48), 0.888 (0.66), 1.262 (7.42), 1.290 (0.45), 1.327 (1.01), 1.339 (1.19), 1.358 (0.93), 1.518 (8.47), 1.533 (8.12), 1.586 (2.79), 2.279 (1.26), 2.293 (1.41), 2.328 (16.00), 2.369 (0.75), 2.377 (0.76), 2.400 (0.84), 2.408 (0.83), 2.429 (0.77), 2.447 (1.42), 2.462 (1.21), 3.064 (0.64), 3.088 (0.83), 3.120 (0.60), 3.801 (2.82), 3.814 (4.27), 3.828 (3.43), 4.080 (3.64), 4.091 (3.07), 4.094 (4.36), 4.107 (2.92), 4.566 (0.64), 4.766 (14.33), 6.960 (0.82), 6.982 (1.68), 7.006 (1.17), 7.042 (1.27), 7.061 (1.77), 7.140 (0.91), 7.154 (1.00), 7.160 (1.30), 7.174 (1.28), 7.180 (0.64), 7.194 (0.55), 7.334 (1.43), 7.348 (1.43), 7.971 (1.88), 7.999 (1.85), 10.754 (1.46).

20

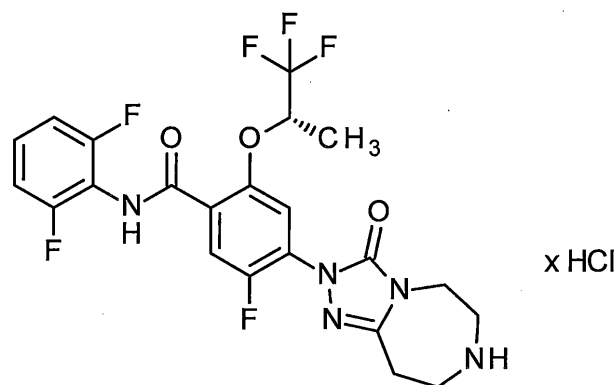
【 0 9 9 5】

30

実施例279

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-d][1,4]ジアゼピン-2(5H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、塩酸塩

【化 4 0 7】



40

50

中間体36を塩酸のジオキサン中溶液（4M、1ml）で処理し、混合物を室温で2時間攪拌した。得られた懸濁液を減圧下で濃縮すると、標記化合物が黄色固体（53mg、純度95%、91%）として得られた。

LC-MS（方法A）： $R_t=0.89$ 分；MS (ESI^{neg}): $m/z = 514$ [M-H]⁻

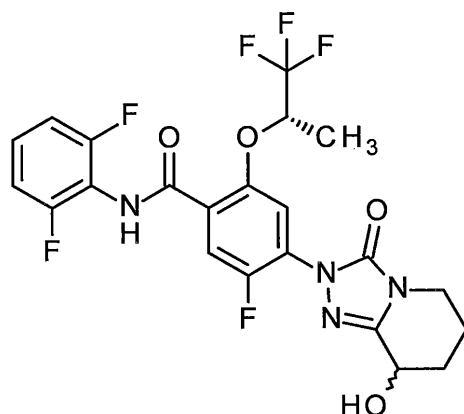
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.231 (0.70), 1.268 (0.64), 1.434 (13.39), 1.450 (13.32), 1.671 (0.89), 1.907 (0.57), 2.323 (2.61), 2.327 (3.63), 2.331 (2.61), 2.387 (0.76), 2.518 (16.00), 2.523 (10.65), 2.665 (2.68), 2.669 (3.70), 2.673 (2.61), 3.164 (4.14), 3.180 (4.53), 3.188 (5.04), 3.445 (4.65), 3.565 (14.02), 3.589 (0.45), 4.081 (5.04), 4.101 (4.72), 5.239 (0.89), 5.254 (2.17), 5.271 (2.74), 5.287 (2.04), 5.302 (0.83), 5.762 (0.57), 7.020 (3.38), 7.148 (3.95), 7.196 (4.33), 7.216 (8.67), 7.236 (5.48), 7.275 (3.44), 7.341 (0.45), 7.377 (1.27), 7.393 (2.80), 7.414 (3.63), 7.430 (1.85), 7.434 (1.85), 7.451 (0.76), 7.526 (5.23), 7.541 (5.23), 7.595 (5.80), 7.619 (5.61), 9.431 (3.76), 10.024 (12.56).

【0996】

実施例280

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[(8R,S)-8-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、ジアステレオマーの混合物

【化408】



硫酸(1.0M、4ml)を、N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド（実施例29）（100mg、200 μ mol）、2-メチルプロパン-2-オール（4.0ml）および二硫酸セリウム(4+)（266mg、799 μ mol）の混合物に添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。追加の二硫酸セリウム(4+)（266mg、799 μ mol）を添加し、混合物を50 $^{\circ}$ Cで一晩攪拌し、その後、さらなる二硫酸セリウム(4+)（266mg、799 μ mol）を添加した。混合物を再び50 $^{\circ}$ Cで一晩攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄した。濾液をジクロロメタンで1回、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、撥水性フィルタを通して濾過し、真空中で濃縮した。メタノール（20ml）を添加し、懸濁液を室温で攪拌した後、不溶物を濾過した。濾液を真空中で濃縮し、分取HPLC（X-Bridge Prep C18 5 μ m、0.1%ギ酸水溶液、アセトニトリル）にかけると、標記化合物（4.6mg、4%）が得られた。

LC-MS（方法A）： $R_t=1.06$ 分；MS (ESI^{pos}): $m/z = 517.4$ [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, METHANOL-d₄) δ [ppm]: -0.006 (2.70), 0.005 (2.26), 1.28

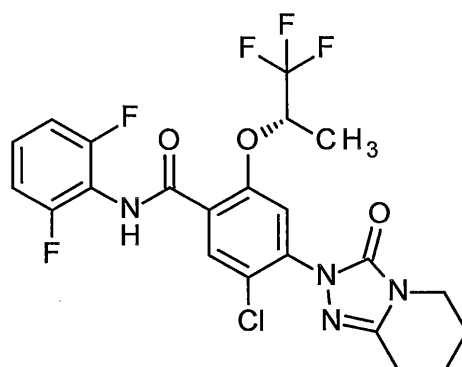
5 (0.95), 1.555 (1.83), 1.567 (16.00), 1.578 (15.09), 1.922 (0.48), 1.933 (0.95), 1.951 (1.99), 1.969 (3.57), 1.974 (3.57), 1.988 (1.75), 2.003 (0.79), 2.006 (0.79), 2.013 (0.52), 2.064 (1.19), 2.072 (1.55), 2.082 (1.79), 2.090 (2.06), 2.099 (1.11), 2.107 (1.03), 2.203 (0.95), 2.220 (1.43), 2.225 (1.75), 2.228 (1.63), 2.237 (1.31), 2.241 (1.15), 2.250 (0.87), 2.259 (0.48), 2.656 (0.75), 2.778 (0.60), 2.788 (0.99), 2.799 (0.52), 3.608 (1.19), 3.616 (1.43), 3.621 (1.35), 3.629 (2.74), 3.637 (1.95), 3.641 (1.99), 3.649 (1.63), 3.674 (0.67), 3.684 (1.07), 3.698 (1.75), 3.708 (3.18), 3.718 (2.26), 3.729 (1.95), 3.738 (0.87), 4.629 (0.56), 4.762 (2.42), 4.770 (4.61), 4.780 (2.50), 5.144 (0.91), 5.152 (1.99), 5.163 (2.54), 5.173 (1.91), 5.184 (0.83), 6.480 (0.75), 6.495 (0.79), 7.086 (5.36), 7.100 (10.08), 7.114 (6.03), 7.355 (0.95), 7.365 (2.14), 7.369 (2.02), 7.379 (3.53), 7.389 (1.91), 7.393 (1.87), 7.403 (0.83), 7.495 (0.56), 7.504 (0.56), 7.531 (6.00), 7.540 (5.92), 7.677 (0.64), 7.694 (0.95), 7.703 (5.48), 7.719 (5.40), 7.894 (1.03).

【0997】

実施例281

5-クロロ-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化409】



S-5-クロロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}安息香酸 (中間体44、前のステップからの粗生成物、50.0mg、80%-UV) のジクロロメタン (3.6ml) 中溶液に、2滴のN,N-ジメチルホルムアミド、引き続いて塩化オキサリル (11μl、140μmol) を0℃で添加した。冷却浴を除去し、混合物を室温で90分間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、その後、オイルポンプ真空中で乾燥させた。2,6-ジフルオロアニリン (17.5mg、136μmol) をジクロロメタン2mlに溶解し、トリエチルアミン (19μl、140μmol) を添加した。溶液を0℃に冷却し、予め形成された酸塩化物のジクロロメタン2ml中溶液をゆっくり添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、分取HPLC (XBridge Prep C18 5μ OBD; 溶媒: 水 (+0.1%アンモニア)、アセトニトリル; 勾配10分間で5%~95%アセトニトリル; 流量: 30ml/分) によって精製すると、所望の生成物 (28mg、99%UV、4ステップにわたって25%) が得られた。

LC-MS (方法B) : R_t = 1.20分; MS (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.860 (0.55), 0.870 (0.43), 0.8

79 (0.72), 0.895 (0.71), 0.922 (0.53), 0.927 (1.46), 0.940 (0.83), 0.944 (3.23), 0.950 (0.51), 0.960 (1.88), 0.972 (0.90), 1.019 (0.78), 1.031 (0.46), 1.041 (8.50), 1.048 (0.63), 1.079 (0.45), 1.090 (2.26), 1.097 (0.71), 1.111 (6.27), 1.118 (1.28), 1.141 (0.89), 1.160 (0.42), 1.195 (3.10), 1.263 (2.68), 1.282 (6.27), 1.300 (5.25), 1.352 (0.80), 1.373 (0.65), 1.458 (0.46), 1.492 (0.42), 1.534 (1.80), 1.570 (7.51), 1.645 (15.68), 1.661 (16.00), 1.813 (0.57), 1.885 (0.52), 1.919 (1.01), 1.937 (3.98), 1.949 (3.72), 1.960 (3.78), 1.964 (4.01), 1.976 (1.93), 1.981 (1.96), 2.001 (1.97), 2.016 (3.69), 2.020 (3.84), 2.031 (4.06), 2.036 (3.37), 2.045 (2.53), 2.059 (1.13), 2.140 (0.77), 2.166 (0.73), 2.800 (5.39), 2.816 (10.39), 2.832 (6.01), 3.309 (1.03), 3.719 (6.74), 3.735 (11.20), 3.750 (5.09), 3.893 (0.45), 4.026 (0.55), 4.891 (1.09), 4.906 (2.56), 4.921 (3.31), 4.937 (2.50), 4.952 (1.07), 5.317 (0.51), 6.986 (1.31), 6.993 (5.45), 7.013 (10.68), 7.032 (7.20), 7.218 (1.28), 7.233 (3.81), 7.244 (14.74), 7.254 (4.79), 7.261 (2.47), 7.291 (1.17), 7.529 (0.53), 8.443 (14.21), 8.889 (5.04).

【0998】

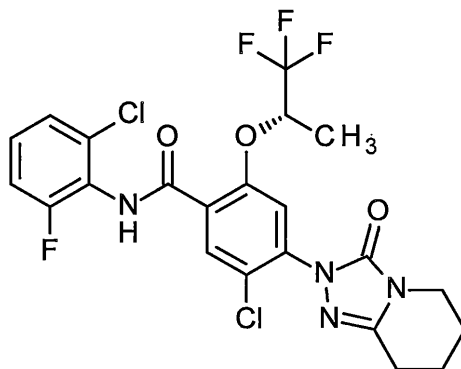
実施例282～283を、5-クロロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}安息香酸（中間体44）および指示されるそれぞれのアミンから、実施例281について記載されるように調製し、分取HPLCによって精製した。

【0999】

実施例282

5-クロロ-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化410】



標記化合物を中間体44および2-クロロ-6-フルオロアニリンから調製した。

LC-MS（方法B）：R_t=1.24分；MS (ESIpos):m/z = 533 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.888 (0.47), 0.896 (0.48), 0.927 (0.76), 0.944 (0.70), 0.960 (1.10), 1.041 (4.61), 1.091 (0.44), 1.111 (1.18), 1.195 (0.83), 1.263 (3.22), 1.283 (3.83), 1.300 (3.16), 1.352 (0.74), 1.375 (0.46), 1.440 (0.52), 1.459 (0.92), 1.477 (0.61), 1.534 (1.58), 1.567 (9.20), 1.652 (15.71), 1.668 (16.00), 1.920 (1.01), 1.938 (2.95), 1.950 (3.81), 1.965 (4.07), 1.982 (2.02), 2.002 (2.00), 2.021 (3.92), 2.032 (4.11), 2.046 (2.56), 2.060 (1.02), 2.167 (0.45), 2.802 (5.17), 2.818 (9.99), 2.834 (5.58), 3.31

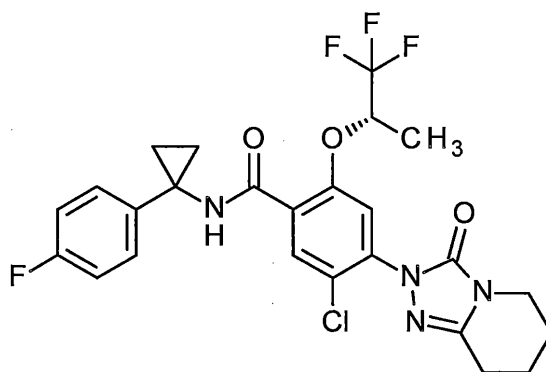
0 (0.67), 3.721 (6.23), 3.737 (10.60), 3.751 (4.86), 4.915 (1.10), 4.931 (2.55), 4.946 (3.31), 4.961 (2.52), 4.976 (1.03), 5.319 (0.45), 7.006 (0.55), 7.111 (1.90), 7.114 (2.14), 7.134 (4.56), 7.154 (2.66), 7.158 (2.85), 7.220 (1.79), 7.234 (2.61), 7.241 (5.08), 7.249 (14.50), 7.254 (6.38), 7.261 (4.84), 7.288 (7.08), 7.307 (2.79), 7.529 (0.53), 8.459 (12.91), 8.941 (4.90).

【1000】

実施例283

5-クロロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化411】



標記化合物を中間体44および1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミンから調製した。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.26$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 539$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.041 (2.22), 1.194 (1.20), 1.262 (0.95), 1.282 (13.05), 1.302 (16.00), 1.307 (8.97), 1.327 (0.48), 1.412 (0.65), 1.533 (0.48), 1.571 (10.56), 1.587 (11.30), 1.906 (0.51), 1.913 (0.68), 1.922 (1.46), 1.929 (1.78), 1.934 (1.98), 1.945 (2.01), 1.949 (2.15), 1.961 (0.97), 1.965 (1.02), 1.986 (1.04), 1.992 (0.96), 2.000 (1.95), 2.006 (2.04), 2.016 (2.15), 2.021 (1.75), 2.030 (1.30), 2.044 (0.54), 2.780 (3.06), 2.796 (5.97), 2.812 (3.36), 3.056 (0.64), 3.699 (3.89), 3.715 (6.37), 3.730 (2.82), 4.783 (0.63), 4.799 (1.47), 4.814 (1.91), 4.830 (1.40), 4.845 (0.57), 6.957 (0.42), 6.965 (4.12), 6.970 (1.33), 6.982 (1.57), 6.987 (8.68), 6.992 (1.52), 7.003 (1.42), 7.009 (4.67), 7.017 (0.49), 7.118 (9.55), 7.312 (0.50), 7.319 (4.77), 7.325 (1.75), 7.333 (4.90), 7.336 (1.94), 7.341 (4.41), 7.349 (1.65), 7.355 (4.18), 8.027 (3.02), 8.297 (12.49).

【1001】

実施例284

5-クロロ-N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

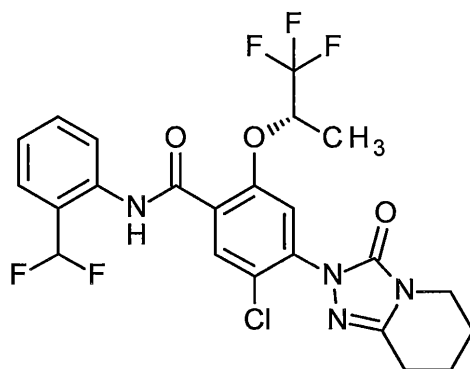
20

30

40

50

【化 4 1 2】



5-クロロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)安息香酸 (中間体44、前のステップからの粗生成物、50.0mg、80%-UV) をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、この溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-1-イウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (93.7mg、246 μmol) を添加した。室温で20分間攪拌した後、2-(ジフルオロメチル)アニリン (35.3mg、246 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (260 μl、1.5mmol) を引き続いて添加し、混合物を一晩攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLC (XBridge Prep C18 5 μ OBD; 溶媒: 水 (+0.1% アンモニア)、アセトニトリル; 勾配10分間で5%~95%アセトニトリル; 流量: 30ml/分) によって精製すると、所望の生成物 (13mg、99%UV、4ステップにわたって12%) が得られた。

LC-MS (方法B): $R_t = 1.25$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 531 [M+H]^+$
 ^1H -NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 0.134 (1.01), 0.878 (0.42), 0.888 (0.43), 0.894 (0.48), 0.927 (0.99), 1.041 (6.11), 1.188 (0.67), 1.195 (1.43), 1.205 (1.41), 1.210 (1.87), 1.214 (1.88), 1.227 (1.91), 1.230 (1.88), 1.263 (3.75), 1.283 (4.75), 1.300 (3.96), 1.439 (1.22), 1.455 (1.24), 1.516 (0.46), 1.534 (1.52), 1.574 (16.00), 1.628 (14.86), 1.644 (15.04), 1.924 (1.21), 1.939 (3.05), 1.951 (4.03), 1.963 (3.99), 1.966 (4.25), 1.982 (2.23), 2.002 (2.32), 2.018 (4.61), 2.033 (4.26), 2.047 (2.61), 2.061 (1.08), 2.315 (0.57), 2.701 (2.70), 2.775 (0.47), 2.791 (1.15), 2.801 (5.44), 2.817 (10.51), 2.833 (5.96), 3.039 (0.65), 3.706 (0.60), 3.723 (7.23), 3.738 (11.46), 3.753 (5.14), 4.862 (0.99), 4.877 (2.36), 4.892 (3.07), 4.908 (2.32), 4.923 (0.99), 6.607 (3.41), 6.744 (6.76), 6.883 (3.24), 7.062 (0.96), 7.251 (13.32), 7.309 (2.12), 7.327 (4.52), 7.346 (2.82), 7.535 (2.19), 7.551 (7.27), 7.570 (5.49), 7.647 (0.91), 7.941 (3.99), 7.962 (3.86), 8.387 (15.06), 9.283 (4.26).

【1002】

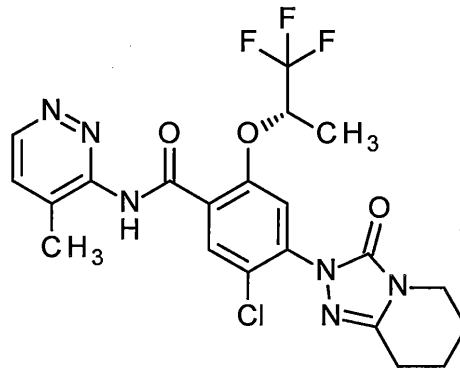
実施例285~289を、5-クロロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)安息香酸 (中間体44) および指示されるそれぞれのアミンから、実施例284について記載されるように調製し、分取HPLCによって精製した。

【1003】

実施例285

5-クロロ-N-(4-メチルピリダジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]

]オキシ}ベンズアミド
【化 4 1 3】



10

標記化合物を中間体44および4-メチルピリダジン-3-アミンから調製した。

LC-MS (方法B) : $R_t = 0.92$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 497 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.216 (0.43), 1.261 (0.78), 1.589 (5.57), 1.698 (5.73), 1.715 (5.79), 1.933 (0.55), 1.941 (1.18), 1.948 (1.44), 1.953 (1.60), 1.965 (1.67), 1.969 (1.77), 1.981 (0.84), 1.984 (0.86), 2.005 (0.86), 2.020 (1.57), 2.025 (1.67), 2.035 (1.75), 2.040 (1.47), 2.050 (1.08), 2.063 (0.47), 2.102 (0.41), 2.375 (16.00), 2.805 (2.47), 2.812 (1.20), 2.820 (4.82), 2.836 (2.74), 3.724 (3.13), 3.739 (5.23), 3.754 (2.31), 4.903 (0.89), 4.919 (1.15), 4.934 (0.86), 7.407 (2.31), 7.410 (2.40), 7.420 (2.42), 7.422 (2.41), 7.939 (0.43), 8.125 (0.44), 8.393 (5.22), 8.986 (2.31), 8.998 (2.26), 9.714 (2.07).

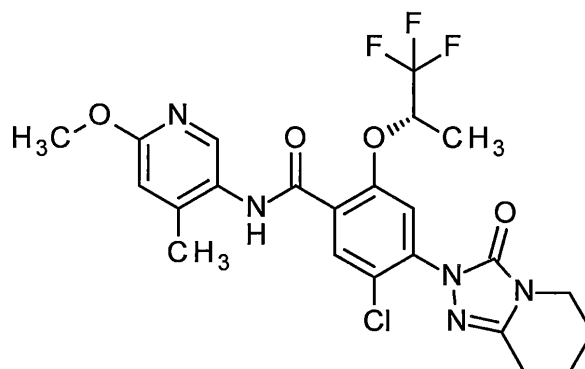
20

【1 0 0 4】

実施例 286

5-クロロ-N-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 4 1 4】



40

標記化合物を中間体44および6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから調製した。

50

LC-MS (方法B) : $R_t=1.15$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 526 [M+H]^+$

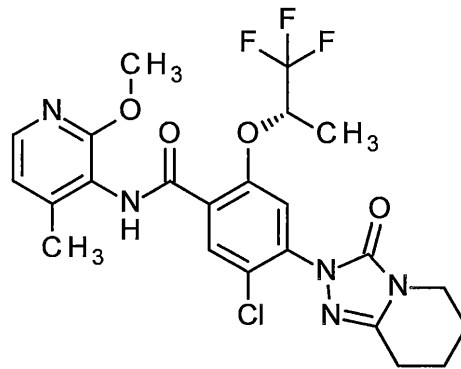
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.041 (1.11), 1.262 (0.78), 1.282 (7.59), 1.299 (0.78), 1.590 (2.70), 1.637 (4.20), 1.652 (4.21), 1.938 (0.66), 1.950 (0.92), 1.962 (0.93), 1.965 (1.01), 1.981 (0.50), 2.002 (0.49), 2.022 (0.96), 2.032 (1.01), 2.037 (0.85), 2.046 (0.63), 2.256 (9.96), 2.800 (1.30), 2.816 (2.58), 2.833 (1.48), 3.720 (1.63), 3.735 (2.76), 3.751 (1.25), 3.941 (16.00), 4.896 (0.65), 4.911 (0.84), 4.926 (0.63), 6.668 (2.71), 7.223 (3.89), 8.327 (3.31), 8.415 (4.84), 8.768 (1.49).

【1005】

実施例287

5-クロロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化415】



標記化合物を中間体44および2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから調製した。

LC-MS (方法B) : $R_t=1.16$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 526 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.041 (1.53), 1.252 (0.49), 1.262 (0.71), 1.282 (13.71), 1.300 (1.08), 1.587 (4.93), 1.652 (4.45), 1.669 (4.56), 1.939 (0.75), 1.951 (1.04), 1.966 (1.13), 1.982 (0.57), 2.002 (0.57), 2.022 (1.10), 2.032 (1.14), 2.046 (0.72), 2.277 (12.02), 2.802 (1.41), 2.818 (2.85), 2.834 (1.63), 3.722 (1.83), 3.738 (3.05), 3.753 (1.40), 3.960 (16.00), 4.916 (0.70), 4.931 (0.92), 4.947 (0.69), 6.828 (1.83), 6.841 (1.91), 7.228 (4.06), 7.958 (2.27), 7.970 (2.19), 8.410 (5.04), 8.880 (1.58).

【1006】

実施例288

5-クロロ-N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

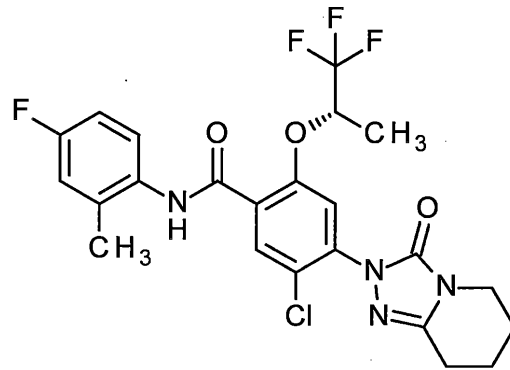
20

30

40

50

【化 4 1 6】



10

標記化合物を中間体44および4-フルオロ-2-メチルアニリンから調製した。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.26$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 513$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.133 (0.56), 0.927 (0.71), 1.041 (5.52), 1.195 (0.52), 1.262 (1.62), 1.282 (6.14), 1.300 (3.56), 1.534 (0.97), 1.585 (4.34), 1.626 (6.65), 1.642 (6.75), 1.939 (1.08), 1.951 (1.53), 1.966 (1.65), 1.982 (0.82), 2.003 (0.78), 2.018 (1.54), 2.023 (1.56), 2.033 (1.65), 2.047 (1.02), 2.061 (0.45), 2.294 (16.00), 2.800 (2.10), 2.817 (4.21), 2.833 (2.41), 3.722 (2.64), 3.737 (4.48), 3.752 (2.08), 4.880 (0.44), 4.895 (1.06), 4.911 (1.37), 4.926 (1.05), 4.941 (0.43), 6.933 (0.43), 6.940 (0.92), 6.958 (3.27), 6.979 (2.91), 7.228 (6.08), 7.714 (0.99), 7.721 (0.49), 7.728 (1.00), 7.732 (1.02), 7.739 (1.02), 7.751 (0.87), 8.415 (7.35), 8.845 (1.95).

20

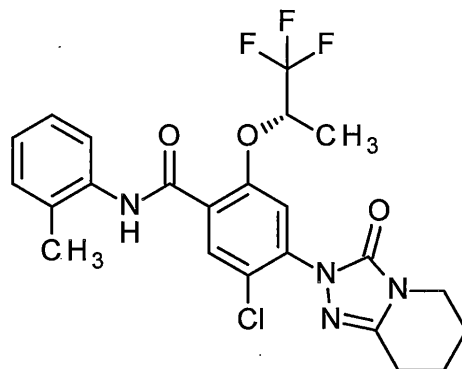
【1 0 0 7】

実施例289

5-クロロ-N-(2-メチルフェニル)-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

30

【化 4 1 7】



40

標記化合物を中間体44および2-メチルアニリンから調製した。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.25$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 495$ $[M+H]^+$

50

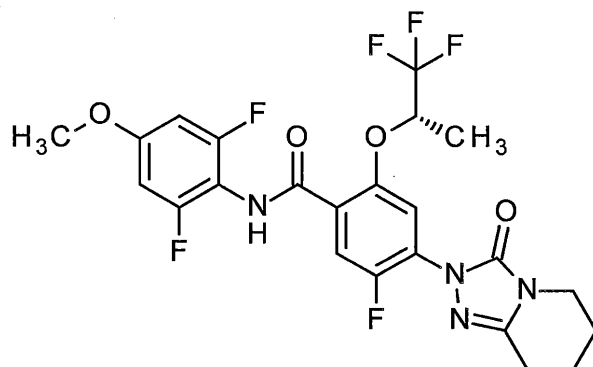
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.000 (1.18), 0.844 (0.43), 1.007 (2.62), 1.063 (0.47), 1.078 (0.46), 1.160 (2.87), 1.229 (3.13), 1.248 (0.51), 1.265 (1.74), 1.499 (0.51), 1.541 (2.06), 1.558 (0.93), 1.585 (6.44), 1.602 (6.50), 1.895 (0.47), 1.904 (1.03), 1.911 (1.27), 1.916 (1.42), 1.927 (1.46), 1.932 (1.57), 1.943 (0.71), 1.947 (0.74), 1.968 (0.75), 1.973 (0.69), 1.983 (1.39), 1.987 (1.47), 1.998 (1.56), 2.003 (1.29), 2.012 (0.96), 2.026 (0.42), 2.280 (16.00), 2.766 (2.23), 2.782 (4.25), 2.799 (2.50), 3.688 (2.85), 3.704 (4.64), 3.718 (2.07), 4.839 (0.43), 4.855 (1.03), 4.870 (1.36), 4.886 (0.99), 4.901 (0.41), 7.094 (0.69), 7.097 (0.73), 7.113 (1.65), 7.116 (1.81), 7.131 (1.37), 7.134 (1.34), 7.200 (6.41), 7.209 (2.25), 7.218 (1.35), 7.224 (1.53), 7.228 (1.65), 7.256 (0.81), 7.843 (1.92), 7.864 (1.67), 8.389 (8.46), 8.878 (1.71).
【1008】

実施例290

N-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2-(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

ステップA: N-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2-(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミドの合成

【化418】



中間体17および2,6-ジフルオロ-4-メトキシ-アニリンから、実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : Rt=1.23分; MS (ESIpos): 5 m/z = 531.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.424 (5.64), 1.439 (5.73), 1.794 (1.15), 1.806 (1.64), 1.820 (1.67), 1.834 (0.86), 1.889 (1.68), 1.900 (1.73), 2.084 (4.50), 2.669 (0.41), 2.695 (1.73), 2.711 (3.36), 2.727 (1.83), 3.560 (1.94), 3.576 (3.46), 3.590 (1.69), 3.801 (16.00), 5.272 (0.90), 5.289 (1.16), 5.304 (0.86), 6.843 (3.22), 6.867 (3.33), 7.530 (2.57), 7.535 (3.15), 7.545 (2.43), 7.561 (2.48), 9.736 (3.97).

【1009】

ステップB:

10

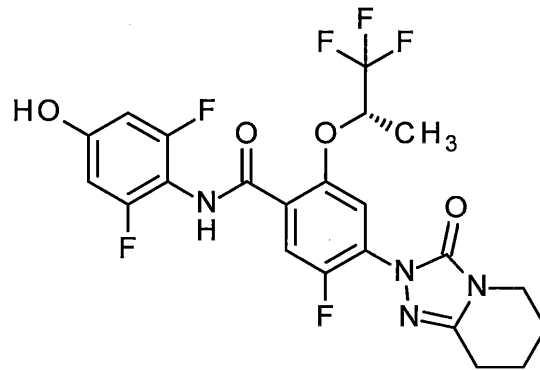
20

30

40

50

【化 4 1 9】



ステップAからの生成物 (320mg、603 μ mol) をアルゴン雰囲気下でジクロロメタン (9.0ml、140mmol) に溶解し、 -20°C に冷却した。三臭化ホウ素のジクロロメタン中溶液 (2.4ml、1.0M、2.4mmol) を滴加した。混合物を 0°C で4時間および 6°C でさらに60時間攪拌した。混合物を 0°C でメタノールと水の混合物でクエンチした。相を分離し、水相をジクロロメタンでもう1回抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。HPLC精製により所望の生成物82.0mg (純度97%、収率26%) が得られた。

LC-MS (方法C) : $R_t=1.07$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 517$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.418 (9.52), 1.434 (9.57), 1.793 (1.69), 1.805 (2.43), 1.820 (2.50), 1.833 (1.22), 1.888 (2.48), 1.899 (2.56), 2.084 (16.00), 2.327 (0.99), 2.522 (2.98), 2.669 (1.09), 2.694 (2.73), 2.709 (5.45), 2.725 (2.90), 3.558 (3.17), 3.574 (5.70), 3.589 (2.61), 5.249 (0.62), 5.265 (1.49), 5.282 (1.96), 5.297 (1.42), 5.313 (0.55), 6.539 (5.60), 6.562 (5.70), 7.515 (5.04), 7.521 (4.29), 7.536 (4.57), 7.540 (5.18), 9.611 (6.85), 10.432 (0.42).

【1 0 1 0】

実施例 291

N-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン)-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

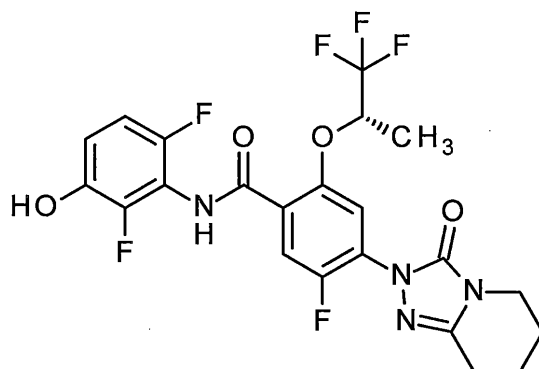
20

30

40

50

【化 4 2 0】



10

中間体17および2,6-ジフルオロ-3-メトキシアニリンから実施例1と同様に合成したN-(2,6-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミドから、実施例290と同様に合成した。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.07$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.232 (0.51), 1.426 (11.47), 1.442 (1.41), 1.795 (2.60), 1.807 (3.69), 1.821 (3.79), 1.834 (1.87), 1.875 (1.84), 1.890 (3.82), 1.900 (3.97), 1.913 (2.46), 1.928 (0.96), 2.084 (3.32), 2.518 (3.59), 2.523 (2.44), 2.696 (4.05), 2.712 (7.98), 2.728 (4.21), 3.561 (4.74), 3.577 (8.55), 3.591 (3.91), 3.856 (0.46), 5.264 (0.78), 5.280 (1.88), 5.296 (2.42), 5.312 (1.76), 5.328 (0.73), 5.759 (1.03), 6.868 (0.88), 6.881 (1.08), 6.891 (2.24), 6.903 (2.33), 6.913 (1.82), 6.926 (1.60), 6.951 (2.14), 6.973 (2.99), 6.996 (1.12), 7.536 (4.66), 7.547 (6.38), 7.571 (4.71), 9.920 (16.00).

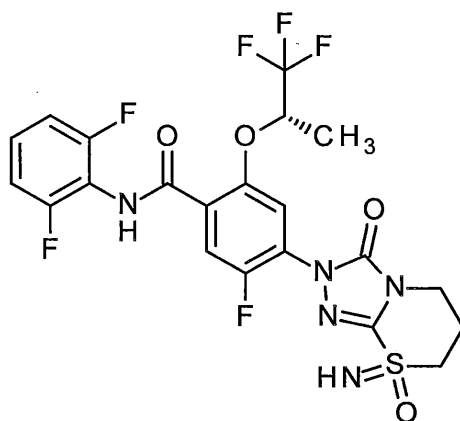
【1 0 1 1】

30

実施例292

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(8-イミノ-3,8-ジオキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-8 λ^6 -[1,2,4]トリアゾロ-[3,4-b][1,3]チアジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 4 2 1】



40

50

Totaら (Chem. Commun. 2017, 53, 348-351) による手順に従って、N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-b][1,3]チアジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (実施例250、43.0mg、82.9 μ mol) をメタノール (500 μ l) に溶解した。カルバミン酸アンモニウム (19.4mg、249 μ mol) を添加し、引き続いて(ジアセトキシヨード)ベンゼン (53.4mg、166 μ mol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を濾過し、分取HPLCによって精製すると、所望の生成物24.0mg (純度95%、収率50%) が得られた。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.09分 ; MS (ESIpos): m/z = 550 $[M+H]^+$

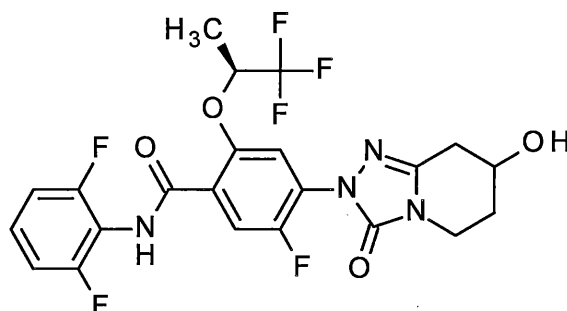
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (1.59), 1.232 (0.76), 1.432 (8.88), 1.438 (9.29), 1.448 (9.71), 1.453 (8.65), 1.522 (1.29), 2.085 (12.59), 2.116 (0.71), 2.327 (3.47), 2.331 (2.47), 2.336 (1.12), 2.518 (14.88), 2.523 (9.82), 2.669 (3.47), 2.673 (2.47), 2.678 (1.12), 2.729 (3.41), 2.889 (4.12), 3.452 (0.94), 3.530 (0.71), 3.543 (1.24), 3.564 (1.76), 3.580 (2.41), 3.593 (1.53), 3.611 (1.71), 3.623 (2.65), 3.640 (1.82), 3.661 (1.53), 3.674 (0.76), 3.773 (4.71), 3.787 (8.76), 3.802 (4.47), 5.270 (0.82), 5.286 (1.88), 5.301 (2.41), 5.316 (1.82), 5.333 (0.76), 5.760 (16.00), 5.924 (7.65), 7.195 (4.18), 7.215 (8.71), 7.235 (5.41), 7.374 (0.94), 7.390 (2.12), 7.411 (2.76), 7.427 (1.65), 7.447 (0.71), 7.605 (4.65), 7.619 (4.82), 7.631 (6.35), 7.656 (5.94), 7.950 (0.47), 10.067 (10.41).

【1012】

実施例293

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(7-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化422】



【1013】

略語のリスト:

ATP アデノシン三リン酸

BSA ウシ血清アルブミン

CYP チトクロムP450酵素

DNA デオキシリボ核酸

dNTP デオキシヌクレオシド三リン酸

Δ アミノ酸からの欠失

EDTA エチレンジアミン四酢酸

HMFM ホグネス改変凍結培地

LB ルリアーベルターニブロス

LPSd リポ多糖欠乏

mod 改変

OD 550 550 nmでの光学濃度

PCR ポリメラーゼ連鎖反応

pelB thrベクターpET22b+からのpelBリーダー配列

POR ヒトチトクロムp450オキシドレダクターゼ

rpm 毎分回転数

SAP エピアルカリホスファターゼ

【1014】

GENE Bridges/Heidelberg社は、大腸菌 (*Escherichia coli*) DH5αの遺伝子rfaPのノックアウトを行って、大腸菌DH5αLPSd株を提供した。

【1015】

培養培地を脱塩水中で調製し、121 °Cで20分間滅菌、または滅菌濾過した。特記しない限り、全ての溶液をMilliQ水で調製し、滅菌濾過した。全ての調製を無菌条件下で行った。

【1016】

ルリアーベルターニブロス (LB) 培地：10g/L bactoトリプトン、5g/L bacto酵母エキス、10g/L塩化ナトリウム。

【1017】

ルリアーベルターニブロス寒天：10g/L bactoトリプトン、5g/L bacto酵母エキス、10g/L塩化ナトリウム、15g/L寒天、50mg/Lアンピシリン、17mg/Lクロラムフェニコール。

【1018】

10×ホグネス改変凍結培地 (HMFM)：0.27M KH₂PO₄ (リン酸一カリウム)、0.13M K₂HPO₄、68mM (NH₄)₂SO₄、4mM MgSO₄、15mM クエン酸三ナトリウム、36 w/v%グリセロールの水溶液。

【1019】

2倍酵母トリプトン (2YT) 培地：16g/L bactoトリプトン、10g/L bacto酵母エキス、5g/L塩化ナトリウム。

【1020】

プラスミド1：pACYC_pelB_POR：

pACYC_pelB_POR-プラスミドは、Novagen社の市販のpACYC(Duet)-プラスミドの誘導体である。このプラスミドを生成するために、2つのフラグメント、pACYC_modとpelB_PORを連結した。

【1021】

pelB_PORフラグメントの作製：

ヒトNAPDHヘムタンパク質レダクターゼ (POR) を、プラスミドpMPSV-CMV::hORから制限部位BamHI (GAGGATCCGATGGGAGACTCCACGTG) およびSali (GAGAGTCGACCTAGCTCCACACGTCCAG) を含む2つのプライマーを介して増幅した。pMPSV-CMV::hORプラスミド (1 μL) をMilliQ水 (51.5 μL)、MgCl₂を含む増殖緩衝液 (7.5 μL)、dNTP (6 μL)、Taq-Expand (1 μL)、順方向プライマー (4 μL) および逆方向プライマー (4 μL) と混合した。以下の手順に従ってPCRを行った：1) 94 °Cで5分間、2) 94 °Cで30秒間、3) 60 °Cで30秒間、4) 72 °Cで90秒間、5) ステップ2に戻る (30サイクル)、6) 72 °Cで5分間、7) 永久に15 °C。PORを上流のpelB配列と組み合わせるために、PORを空のベクターpET22b+にクローニングしなければならない。増幅されたPCRフラグメントと同様に、Novagen社によって提供された空のベクターpET22b+を制限酵素BamHIおよびSaliで消化した。最初の消化をBamHIで行った。空のベクターpET22b+または増幅したPCRフラグメント (30 μL) を10×緩衝液NEB3.1 (4 μL)、BSA溶液 (10mg/mL、0.4 μL)、BamHI制限酵素 (1 μL) およびMilliQ水 (5 μL

10

20

30

40

50

）と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。消化したPCRフラグメントおよび空のベクターpET22b+を、Qiagen製のQIAquick PCR精製キットを介して精製した。その後、2回目の消化をSallで行った。BamHIで消化した空のベクターpET22b+またはBamHIで消化したPCRフラグメント（30 μL）を10×緩衝液NEB3.1（4 μL）、BSA溶液（10mg/mL、0.4 μL）、Sall制限酵素（1 μL）およびMilliQ水（5 μL）と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。二重消化ベクターについては、エピアルカリホスファターゼによる脱リン酸化を続けた。二重消化した空のベクターpET22b+（40 μL）を10×SAP緩衝液（5 μL）、SAP酵素（2 μL）およびMilliQ水（3 μL）と混合した。37 °Cで30分間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。二重消化したPCRフラグメントおよび脱リン酸化した二重消化した空のベクターを、Qiagen製のQIAquick PCR精製キットを介して精製した。その後、Qiagen製のQIAquick Gel Extraction Kitによるゲル抽出を続けた。二重消化したPORと二重消化したpET22b+ベクターの連結を、T4 DNAリガーゼを用いて行った。切断ベクター（1 μL）をPCR産物（1 μL）、10mM ATPを含む10×リガーゼ緩衝液（1.5 μL）、T4 DNAリガーゼ（1 μL）およびMilliQ水（10.5 μL）と混合した。室温で30分間インキュベートした後、連結したDNAをエタノール沈殿によって精製した。連結DNA（15 μL）をグリコーゲン（1 μL）、酢酸アンモニウム（7.5 μL）および100%エタノール（37.5 μL）と混合した。室温で5分後、14000rpmで5分間の遠心分離を使用してDNAを沈殿させた。上清を除去し、DNAを75%エタノール（100 μL）で洗浄した後、DNAを風乾し、MilliQ水（12 μL）に再懸濁した。連結DNAを制限酵素NdeIおよびXhoIで消化した。最初の消化をNdeIで行った。連結DNA（30 μL）を10×緩衝液NEB4（4 μL）、NdeI制限酵素（1 μL）およびMilliQ水（5 μL）と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。消化したベクターを、Qiagen製のQIAquick PCR Purificationキットを介して精製した。その後、2回目の消化をXhoIで行った。NdeI消化DNA（30 μL）を10×緩衝液NEB4（4 μL）、BSA溶液（10mg/mL、0.4 μL）、XhoI制限酵素（1 μL）およびMilliQ水（5 μL）と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。二重消化したDNAを、Qiagen製のQIAquick PCR Purificationキットを介して精製した。その後、Qiagen製のQIAquick Gel Extraction Kitによるゲル抽出を続けて、pelB_PORフラグメントを単離した。

【1022】

pACYC_modフラグメントの作製：

pACYC(Duet)-ベクターの上流プロモーターを変えるために、Oxford Biomedical Research社により提供されるpCW_CYP1A2ベクターと同様にpACYC(Duet)-ベクターを制限酵素MluIおよびXhoIで消化した。

【1023】

最初の消化をMluIで行った。pACYC(Duet)-ベクターまたはpCW_CYP1A2ベクター（30 μL）を10×緩衝液NEB 3.1（4 μL）、BSA溶液（10mg/mL、0.4 μL）、MluI制限酵素（1 μL）およびMilliQ水（5 μL）と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。消化したベクターを、Qiagen製のQIAquick PCR Purificationキットを介して精製した。その後、2回目の消化をXhoIで行った。MluIで消化したpACYC(Duet)-ベクターまたはMluIで消化した消化pCW_CYP1A2（30 μL）を10×緩衝液NEB3.1（4 μL）、BSA溶液（10mg/mL、0.4 μL）、XhoI制限酵素（1 μL）およびMilliQ水（5 μL）と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。二重消化pACYC(Duet)-ベクターについては、エピアルカリホスファターゼによる脱リン酸化を続けた。二重消化pACYC(Duet)ベクター（40 μL）を10×SAP緩衝液（5 μL）、SAP酵素（2 μL）およびMilliQ水（3 μL）と混合した。37 °Cで30分間インキュベ

ートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。二重消化したCYP1A2フラグメントおよび脱リン酸化した二重消化したpACYC(Duet)ベクターを、Qiagen製のQIAquick PCR精製キットを介して精製した。その後、Qiagen製のQIAquick Gel Extraction Kitによるゲル抽出を続けた。二重消化したCYP1A2フラグメントと二重消化したpACYC(Duet)-ベクターの連結を、T4 DNAリガーゼを用いて行った。切断ベクター (1 µL) を切断CYP1A2フラグメント (1 µL) 、10mM ATPを含む10×リガーゼ緩衝液 (1.5 µL) 、T4 DNAリガーゼ (1 µL) およびMilliQ水 (10.5 µL) と混合した。室温で30分間インキュベートした後、連結したDNAをエタノール沈殿によって精製した。連結DNA (15 µL) をグリコーゲン (1 µL) 、酢酸アンモニウム (7.5 µL) および100%エタノール (37.5 µL) と混合した。室温で5分後、14000rpmで5分間の遠心分離を使用してDNAを沈殿させた。上清を除去し、DNAを75%エタノール (100 µL) で洗浄した後、DNAを風乾し、MilliQ水 (12 µL) に再懸濁した。連結DNAを制限酵素NdeIおよびXhoIで消化した。最初の消化をNdeIで行った。連結DNA (30 µL) を10×緩衝液NEB4 (4 µL) 、NdeI制限酵素 (1 µL) およびMilliQ水 (5 µL) と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。消化したベクターを、Qiagen製のQIAquick PCR Purificationキットを介して精製した。その後、2回目の消化をXhoIで行った。NdeI消化DNA (30 µL) を10×緩衝液NEB4 (4 µL) 、BSA溶液 (10mg/mL、0.4 µL) 、XhoI制限酵素 (1 µL) およびMilliQ水 (5 µL) と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。その後、二重消化pACYC_modベクターをエピアルカリホスファターゼで脱リン酸化した。ベクター (40 µL) を10×SAP緩衝液 (5 µL) 、SAP酵素 (2 µL) およびMilliQ水 (3 µL) と混合した。37 °Cで30分間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。これにQiagen製のQIAquick PCR PurificationキットによるPCR精製を続けた。その後、Qiagen製のQIAquick Gel Extraction Kitによるゲル抽出を続けて、改変プロモーターを用いてpACYC_modフラグメントを単離した。

pACYC_pelB_PORプラスミドの組み立て：

【1024】

pelB_PORフラグメント (1 µL) を、pACYC_modフラグメント (1 µL) 、10mM ATPを含む10×リガーゼ緩衝液 (1.5 µL) 、T4 DNAリガーゼ (1 µL) およびMilliQ水 (10.5 µL) と混合した。室温で30分間インキュベートした後、連結したDNAをエタノール沈殿によって精製した。連結DNA (15 µL) をグリコーゲン (1 µL) 、酢酸アンモニウム (7.5 µL) および100%エタノール (37.5 µL) と混合した。室温で5分後、14000rpmで5分間の遠心分離を使用してDNAを沈殿させた。上清を除去し、DNAを75%エタノール (100 µL) で洗浄した後、DNAを風乾し、MilliQ水 (12 µL) に再懸濁した。

【1025】

LGC Genomics GmbHにおけるpACYC_pelB_PORの遺伝子配列の分析：

配列番号1

ggccgcggcaaaagccggtttttccataggctccgccccctgacaagcatcacgaaatctgacgctcaaatc
agtgggtggcgaaacccgacaggactataaagataccaggcggtttccccctggcggctccctcgtgctctcc
tggttcctgcctttcggtttaccgggtgtcattccgctgttatggccgcgtttgtctcattccacgcctgacactcagt
tccgggtaggcagttcgtccaagctggactgtatgcacgaacccccgttcagtcaccgctgcgccttatc
cggtaactatcgtcttgagtccaacccggaaagacatgcaaaagcaccactggcagcagccactggtaattga
tttagaggagttagtcttgaagtcattgcgccgggttaaggctaaactgaaaggacaagttttggtgactgcgctc
ctccaagccagttacctcggttcaaagagttggtagctcagagaaccttcgaaaaaccgccctgcaaggcggt
tttttcgttttcagagcaagagattacgcgcagacccaaacgatctcaagaagatcatcttattaatcagataaa
atattttctagatttcagtgcaatttatcttcaaagttagcacctgaagtcagccccatacagataaagtgtga
ttctcatgttagtcatgccccgcgcccaccggaaggagctgactgggttgaaaggctctcaagggcatcggtcg
agatcccggtgcctaagttagtgagctaacttacattaattgcgttgcgctcactgcccgtttccagtcgggaa
acctgtcgtgccagctgcattaatgaatcggccaacgcgcggggagaggcggtttgcgtattgggcgccagg

gtggtttttcttttcaccagttagacgggcaacagctgattgcccttcaccgcctggccctgagagagttgcag
caagcgggtccacgctggtttccccagcaggcgaaaatcctgtttgatgggtgtaaacggcgggatataacat
gagctgtcttcgggtatcgtcgtatcccactaccgagatgtccgcaccaacgcgcagcccggactcggtaatgg
cgcgcatgtgcgccagcgccatctgatcgttggcaaccagcatcgcagtgggaacgatgccctcattcagcat
ttgcatggtttgttgaaaaccggacatggcactccagtcgccttcccgttccgctatcggctgaatttgattgcg
agttagatatttatgccagccagccagacgcagacgcgcggagacagaacttaatgggcccgcctaacagcgc
gatttgctggtgacccaatgcgaccagatgtccacgcccagtcgcgtaccgtcttcatgggagaaaaataata
ctgttgatgggtgtctggtcagagacatcaagaaataacgccggaacattagtgcaggcagcttccacagcaa
tggcatcctgggtcatccagcggatagttaatgatcagcccactgacgcgttgcgcgagaagattgtgcaccgc
cgctttacaggcttcgacgcgcgttcttaccatcgacaccaccagctggcaccagttgatcggcgcgag
atttaatcgccgcgacaatttgcgacggcgcgtgcagggccagactggaggtggcaacgccaatcagcaacg
actgtttgcccgccagttgttgtgccacgcggttgggaatgtaattcagctccgcatcgccgcttccacttttc
ccgcgttttcgcagaaacgtggctggcctgggttcaccacgcgggaacgggtctgataagagacaccggcata
ctctgcgacatcgtataacgttactggtttccattcaccaccctgaattgactctcttccgggcgctatcatgcc
ataccgcgaaaggttttgcaccattcgtatgggtgtcctggcacgacagggtttccgactggaaagcgggcagtg
agcgcaacgcaattaatgtaagttagctcactcattaggcaccacaggtttacactttatgcttccggctcgta
taatgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacaggatcgatccatcgatgagcttactcccc
atccccctgttgacaattaatcatcggtcgtataatgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaa
acaggatcagcttactccccatccccctgttgacaattaatcatcggtcgtataatgtgtggaattgtgagcgg
ataacaatttcacacaggaaacaggatccatcgatgcttaggaggtcatatgaaatacctgctgccgaccgct
gctgctggctgctgctcctcgtgcccagccggcgatggccatggatatcggaattaattcggatccgatggg
agactccacgtggacaccagctccaccgtgtccgaggcgggtggccgaagaagtatctcttttcagcatgacg
gacatgattctgttttcgctcatcgtgggtctcctaactactggttctcttttagaaagaaaaaagaagaagtc
cccgagttcacaaaattcagacattgacctcctctgtcagagagagcagctttgtggaaaagatgaagaaaa
cggggaggaaacatcatcgtgttctacggctcccagacggggactgcagaggagtttgcaaccgcctgtcca
aggacgcccaccgctacgggatgcgaggcatgtcagcggaccctgaggagtatgacctggccgacctgagc
agcctgccagagatcgacaacgccctgggtggttttctgcatggccacctacggtgagggagaccccaccgac
aatgcccaggacttctacgactggctgcaggagacagacgtggatctctctgggggtcaagttcgcgggtgttg
gtcttgggaacaagacctacgagcacttcaatgccatgggcaagtacgtggacaagcggctggagcagctcg
gcgcccagcgcatctttgagctgggggttgggcgacgacgatgggaacttggaggaggacttcatcacctggc
gagagcagttctggccggccgtgtgtgaacatttgggggtggaagccactggcgaggagtccagcattcgcc
agtagagcttgtggtccacaccgacatagatgcggccaagggtgtacatgggggagatgggcccggctgaaga
gtacgagaaccagaagccccctttgatgccaagaatccgttctggctgcagtcaccaccaaccggaagct
gaaccagggaaccgagcgccacctcatgcacctggaattggacatctcggactccaaaatcaggtatgaatct
ggggaccacgtggctgtgtaccagccaacgactctgctctcgtcaaccagctgggcaaaaatcctgggtgccg
acctggacgtcgtcatgtccctgaacaacctggatgaggagtccaacaagaagcaccattcccgtgccctac
gtcctaccgcacggccctcacctactacctggacatcaccaaccgcgcgtaccaacgtgctgtacgagctg
gcgcagtagcctcgagaccctcgagcaggagctgctgcgcaagatggcctcctcctccggcgaggggcaa
ggagctgtacctgagctgggtgggtggaggcccggaggcacatcctggccatcctgcaggactgcccgctcct
gcggccccccatcgaccacctgtgtgagctgctgccgcgctgcaggcccgtactactccatcgccctcatcct
ccaaggtccaccccaactctgtgcacatctgtgcggtggttgtggagtacgagaccaaggccggccgcatcaa
caaggcggtggccaccaactggctgcgggccaaggagcctgcgggggagaaaggcggccgtgcgctgggtg
cccatgttcgtgcgcaagtccagttccgcctgcccttcaaggccaccacgcctgtcatcatgggtgggccccgg
caccgggggtggcacccttcataggcttcatccaggagcgggcctggctgcgacagcaggggcaaggaggtgg
gggagacgctgctgtactacggctgccgcgctcagataggactacctgtaccgggaggagctggcgcagt
tccacagggacgggtgcgctcaccagctcaacgtggccttctcccgggagcagtcaccaaggtctacgtcca
gcacctgctaaagcaagaccgagagcacctgtggaagttgatcgaaaggcgggtgccacatctacgtctgtgg
ggatgcacggaacatggccagggtgtgcagaacaccttctacgacatcgtggctgagctcggggccatgga
gcacgcgcaggcgggtggactacatcaagaaactgatgaccaaggccgctactcctggacgtgtggagcta
ggtcgacaagcttgcggccgcactcgagctgtgtaagaaaccgctgctgcgaaatttgaacgccagcacat

10

20

30

40

50

ggactcgtctactagcgcagcttaattaacctaggctgctgccaccgctgagcaataactagcataaccccttg
gggcctctaaacgggtcttgagggttttttctgtaaaccctcaggcatttgagaagcacacgggtcacactgctt
ccggtagtcaataaacgggttaaaccagcaatagacataagcggctatttaacgacctgccctgaaccgacga
ccgggtcgaatttgctttcgaatttctgccattcatccgcttattatcacttattcaggcgtagcaaccaggcggt
taagggcaccaataactgccttaaaaaaattacgccccgccctgccactcatcgcagtagtctgttaattcatta
agcattctgccgacatggaagccatcacaaacggcatgatgaacctgaatgccagcggcatcagcaccttgt
cgcttgcgtataatatttgcccatagtgaacacggggggaagaagttgtccatattggccacgtttaaatca
aaactgggtgaaactcaccagggttggtgagacgaaaaacatattctcaataaaccttttagggaaatagg
ccagggtttcaccgtaacacgccacatcttgcaatatatgtgtagaaactgccggaaatcgtcgtggtattca
ctccagagcgatgaaacgtttcagtttgctcatggaaaacgggtgtaacaagggtgaacactatcccatatcac
cagctcaccgtctttcattgccatacggaaactccggatgagcattcatcaggcgggcaagaatgtgaataaag
gccggataaaacttgcttatttttctttacgggtctttaaaaaggccgtaatatccagctgaacgggtctggttat
aggtacattgagcaactgactgaaatgcctcaaaatgttctttacgatgccattgggatatatcaacgggtggtat
atccagtgatttttttctccatttttagcttcttagctcctgaaaatctcgataactcaaaaaatacggccggtagt
gatcttatttcattatggtgaaagtggaaacctctacgtgccgatcaacgtctcattttcgccaaaagtggccc
agggttccccgggtatcaacagggacaccaggatttatttattctgcgaagtgatcttccgtcacagggtatttatt
cggcgcaaagtgcgtcgggtgatgtgccaaactactgatttagtgatgatgggtgttttgagggtgctccagt
gcttctgtttctatcagctgtccctcctgttcagctactgacgggggtggtgcgtaacggcaaaagcaccgccc
acatcagcgcctagcggagtgatgatactggcttactatgttggcactgatgagggtgtcagtgaaagtgttcatgt
ggcaggagaaaaaaggctgcaccgggtgcgtcagcagaatatgtgatacaggatatattccgcttctcgtc
ctgactcgctacgctcgggtcgttcgactgcggcgagcggaaatggcttacgaacggggcgagatttctgga
agatgccaggaagataacttaacagggaagtgaag

【1026】

プラスミド2：pETDuet_Δ3_CYP2C19：

pETDuet_Δ3_CYP2C19プラスミドは、Novagen社の市販のpETDuet-1-プラスミドの誘導体である。このプラスミドを生成するために、2つのフラグメント、pETDuet_mo
dとΔ3_CYP2C19を連結した。

【1027】

Δ3_CYP2C19フラグメントの作製：

ヒトモノオキシゲナーゼCYP2C19を、プラスミドpBLUESCRIPTS SK+_2C19から制限部位NdeI (CCATCGATCATATGGCTCGACAATCTTCTGGACGAGGAAAACCTCCCT) およびXhoI (ATTGAGACTCGAGTCAGACAGGAATGAAGCACA) を含む2つのプライマーを介して増幅した。NdeI制限部位を含む順方向プライマーを用いて、CYP2C19酵素の最初の20アミノ酸を欠失させ、Δ3_CYP2C19フラグメントをもたらした。

【1028】

pBLUESCRIPTS SK+_2C19 (1 μL) をMilliQ水 (51.5 μL)、MgCl₂を含む増殖緩衝液 (7.5 μL)、dNTP (6 μL)、Taq-Expand (1 μL)、順方向プライマー (4 μL) および逆方向プライマー (4 μL) と混合した。以下のプログラムに従ってPCRを行った：1) 94 °Cで5分間、2) 94 °Cで30秒間、3) 60 °Cで30秒間、4) 72 °Cで90秒間、5) ステップ2に戻る (30サイクル)、6) 72 °Cで5分間、7) 永久に15 °C。次いで、増幅されたPCRフラグメントを制限酵素NdeIおよびXhoIで消化した。最初の消化をNdeIで行った。増幅されたPCRフラグメント (30 μL) を10×緩衝液NEB4 (4 μl)、NdeI制限酵素 (1 μL) およびMilliQ水 (5 μL) と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。消化したPCRフラグメントを、Qiagen製のQIAquick PCR Purificationキットを介して精製した。その後、2回目の消化をXhoIで行った。NdeI消化PCRフラグメント (30 μL) を10×緩衝液NEB4 (4 μl)、BSA溶液 (10mg/mL、0.4 μL)、XhoI制限酵素 (1 μL) およびMilliQ水 (5 μL) と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。二重消化したPCRフラグメントを、Qiagen製のQIAquick PCR Purificationキットを介して精製した。その後、Qiagen製のQIAquic

10

20

30

40

50

k Gel Extraction Kitによるゲル抽出を続けて、 $\Delta 3\_CYP2C19$ フラグメントを単離した。
【1029】

pETDuet_modフラグメントの作製：

pETDuet-1-ベクターの上流プロモーターを変えるために、Oxford Biomedical Research社により提供されるpCW_CYP1A2ベクターと同様にpETDuet-1-ベクターを制限酵素MluIおよびXhoIで消化した。

【1030】

最初の消化をMluIで行った。pETDuet-1-ベクターまたはpCW_CYP1A2ベクター（30 μ L）を10×緩衝液NEB4（4 μ L）、BSA溶液（10mg/mL、0.4 μ L）、MluI制限酵素（1 μ L）およびMilliQ水（5 μ L）と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。消化したベクターを、Qiagen製のQIAquick PCR Purificationキットを介して精製した。その後、2回目の消化をXhoIで行った。MluIで消化したpETDuet-1-ベクターまたはMluIで消化した消化pCW_CYP1A2（30 μ L）を10×緩衝液NEB4（4 μ L）、BSA溶液（10mg/mL、0.4 μ L）、XhoI制限酵素（1 μ L）およびMilliQ水（5 μ L）と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。二重消化pETDuet-1-ベクターについては、エピアルカリホスファターゼによる脱リン酸化を続けた。二重消化pETDuet-1ベクター（40 μ L）を10×SAP緩衝液（5 μ L）、SAP酵素（2 μ L）およびmilliQ水（3 μ L）と混合した。37 °Cで30分間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。二重消化したCYP1A2フラグメントおよび脱リン酸化した二重消化したpETDuet-1ベクターを、Qiagen製のQIAquick PCR精製キットを介して精製した。その後、Qiagen製のQIAquick Gel Extraction Kitによるゲル抽出を続けた。二重消化したCYP1A2フラグメントと二重消化したpETDuet-1-ベクターの連結を、T4 DNAリガーゼを用いて行った。切断ベクター（1 μ L）を切断CYP1A2フラグメント（1 μ L）、10mM ATPを含む10×リガーゼ緩衝液（1.5 μ L）、T4 DNAリガーゼ（1 μ L）およびMilliQ水（10.5 μ L）と混合した。室温で30分間インキュベートした後、連結したDNAをエタノール沈殿によって精製した。連結DNA（15 μ L）をグリコーゲン（1 μ L）、酢酸アンモニウム（7.5 μ L）および100%エタノール（37.5 μ L）と混合した。室温で5分後、14000rpmで5分間の遠心分離を使用してDNAを沈殿させた。上清を除去し、DNAを75%エタノール（100 μ L）で洗浄した後、DNAを風乾し、MilliQ水（12 μ L）に再懸濁した。連結DNAを制限酵素NdeIおよびXhoIで消化した。最初の消化をNdeIで行った。連結DNA（30 μ L）を10×緩衝液NEB4（4 μ L）、NdeI制限酵素（1 μ L）およびMilliQ水（5 μ L）と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。消化したベクターを、Qiagen製のQIAquick PCR Purificationキットを介して精製した。その後、2回目の消化をXhoIで行った。NdeI消化DNA（30 μ L）を10×緩衝液NEB4（4 μ L）、BSA溶液（10mg/mL、0.4 μ L）、XhoI制限酵素（1 μ L）およびMilliQ水（5 μ L）と混合した。37 °Cで1時間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。その後、二重消化pETDuet_mod-ベクターをエピアルカリホスファターゼで脱リン酸化した。ベクター（40 μ L）を10×SAP緩衝液（5 μ L）、SAP酵素（2 μ L）およびmilliQ水（3 μ L）と混合した。37 °Cで30分間インキュベートした後、65 °Cで20分間インキュベートすることによって反応を停止させた。これにQiagen製のQIAquick PCR PurificationキットによるPCR精製を続けた。その後、Qiagen製のQIAquick Gel Extraction Kitによるゲル抽出を続けて、改変プロモーターを用いてpETDuet_modフラグメントを単離した。

【1031】

pETDuet_ $\Delta 3\_CYP2C19$ プラスミドの組み立て：

$\Delta 3\_CYP2C19$ フラグメント（1 μ L）を、pETDuet_modフラグメント（1 μ L）、10mM ATPを含む10×リガーゼ緩衝液（1.5 μ L）、T4 DNAリガーゼ（1 μ L）およびMilliQ水（10.5 μ L）と混合した。室温で30分間インキュベートした後、連結したDNAを

エタノール沈殿によって精製した。連結DNA (15 μ L) をグリコーゲン (1 μ L)、酢酸アンモニウム (7.5 μ L) および100%エタノール (37.5 μ L) と混合した。室温で5分後、14000rpmで5分間の遠心分離を使用してDNAを沈殿させた。上清を除去し、DNAを75%エタノール (100 μ L) で洗浄した後、DNAを風乾し、MilliQ水 (12 μ L) に再懸濁した。

【1032】

LGC Genomics GmbHにおけるpETDuet_delta3_CYP2C19の遺伝子配列の分析：

配列番号2

ttgaagcatttatcaggggtattgtctcatgagcggatacatattgaatgtatttagaaaaataaacaatag
gtcatgacaaaaatcccttaacgtgagtttctgtccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaaggatc
ttcttgagatccttttttctgctgtaattctgctgcttgcaacaaaaaaaccaccgctaccagcgggtggttgt
ttgccggatcaagagctaccaactcttttccgaaggtaactggcttcagcagagcgcagataccaaatactgt
ccttctagtgtagccgtagttaggccaccacttcaagaactctgtagcaccgcctacatacctcgctctgcta
cctgttaccagtggctgctgccagtggcgataagtcgtgtcttaccgggttgactcaagacgatagtaccgg
ataaggcgcagcggctgggctgaacgggggggttcgtgcacacagcccagcttgagcgaacgacctacacc
gaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttcccgaaggagaaaggcggacaggta
tccggtaagcggcagggctcggaacaggagagcgcacgaggagcctccagggggaaacgcctggatatctt
atagtctgtcgggtttcgccacctctgacttgagcgtcgattttgtgatgctcgtcagggggcgaggacctat
ggaaaaacgccagcaacgcggcctttttacggttcctggccttttctgctcacatgttctttctgtc
gttatccctgattctgtggataaccgtattaccgcctttgagttagctgataccgctcgccgcagccgaacga
ccgagcgcagcagtcagtgagcgcaggaagcgggaagagcgcctgatgcggtattttctccttacgcatctgtg
cggatatttcacaccgcaatgggtgactctcagtacaatctgctctgatgccgcatagttaagccagtatacactc
cgctatcgctacgtgactgggtcatggctgcgccccgacacccgccaacacccgctgacgcgcctgacggg
cttgtctgctcccgcatccgcttacagacaagctgtgaccgtctccgggagctgcatgtgtcagagggtttca
ccgtcatcaccgaaacgcgcgagggcagctgcggtaaaagctcatcagcgtggctgtaagcgattcacagatg
tctgcctgttcatccgcgtccagctcgttgagtttctccagaagcgttaatgtctggcttctgataaagcgggccc
atgtaaggcggttttttctgtttggctcactgatgcctccgtgtaagggggatttctgttcatgggggtaatga
taccgatgaaacgagagaggatgctcacgatacgggttactgatgatgaacatgcccggttactggaacgttg
tgagggttaaacaactggcgggtatggatgcggcgggaccagagaaaaatcactcaggggtcaatgccagcgtt
cgtaatacagatgtaggtgttccacagggttagccagcagcatcctgcgatgcagatccggaacataatgggtg
cagggcgctgacttccgcgtttccagactttacgaaacacggaaaccgaagaccattcatgttgtgtcaggt
cgagacgttttgagcagcagctcgttccgctcgtcgtatcggtgattcattctgctaaccagtaaggc
aaccgccagccttagccgggtcctcaacgacaggagcacgatcatgctagtcatgccccgcgcccaccgga
aggagctgactgggttgaaggctctcaagggtcaggtcgagatcccgggtgcctaatagtgagctaacttac
attaattgcgttgcgtcactgccgctttccagtcgggaaacctgtcgtgccagctgcattaatgaatcggcc
aacgcgcggggagaggcggtttgcgtattgggcgccagggtgggttttcttttcaccagtgcagacgggcaaca
gctgattgcccttcaccgcctggccctgagagagttgcagcaagcgggtccacgctgggttgcggcagcaggcg
aaaaatcctgtttgatgggtggttaacggcgggatataacatgagctgtcttcggtatcgtcgtatccactaccga
gatgtccgcaccaacgcgcagcccggactcggtaatggcgcgcattgcgcccagcgccatctgatcgttggc
aaccagcatcgagtggaacgatgccctcattcagcatttgcattggttggtaaaaccggacatggcactcc
agtcgccttcccgttccgctatcggtgaatttgattgcgagtgagatatttatgccagccagccagacgcaga
cgcgccgagacagaacttaatgggcccgtacacagcgcgatttgctggtagcccaatgcgaccagatgctcc
acgcccagtcgcgtaccgtcttcatgggagaaaaataactgttgatgggtgtctggtcagagacatcaagaa
ataacgccggaacattagtgcaggcagcttccacagcaatggcatcctgggtcatccagcggatagttaatgat
cagcccactgacgcgttgcgcgagaagattgtgcaccgcgctttacaggcttcgacgcgcttcgttctacca
tcgacaccaccacgctggcaccacgttgatcggcgcgagatttaatcgccgcgacaatttgcgacggcgcggtg
cagggccagactggaggtggcaacgccaatcagcaacgactgtttgcccgccagttgttggccacgcggttg
ggaatgtaattcagctccgccatcgccgcttccacttttccgcgcttttcgcagaaacgtggctggcctgggtc
accacgcgggaaacgggtctgataagagacaccggcactactctgcgacatcgataacgttactgggttcacatt
caccacctgaattgactctcttccgggcgctatcatgccataaccgcgaaagggtttgcaccattcgatgggtgc

10

20

30

40

50

ctggcacgacaggtttcccgactggaaagcgggcagtgagcgcaacgcaattaatgtaagttagctcactcat
taggcacccaggcctttacactttatgcttccggctcgtataatgtgtggaattgtgagcggataacaatttcac
acaggaaacaggatcgatccatcgatgagcttactccccatccccctgttgacaattaatcatcggtcgtata
atgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacaggatcagcttactccccatccccctgttgac
aattaatcatcggtcgtataatgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacaggaaacaggatccatcg
atgcttaggaggtcatatggctcgacaatcttctggacgaggaaaactccctcctggccccactcctctccag
tgattggaaatatcctacagatagatattaaggatgtcagcaaactcctaaccaatctctcaaaaatctatggcc
ctgtgttactctgtattttggcctggaacgcatgggtggtgctgcatggatatgaagtgggaagggaagccctg
attgatcttggagaggagtttctggaagaggccatttccactggctgaaagagctaacagaggatttggatg
cgtttccagcaatggaaagagatggaaggagatccggcgcttctccctcatgacgctgcggaatttgggatgg
ggaagaggagcattgaggaccgtgttcaagaggaagcccgtgccttgtggaggagttgagaaaaaccaag
gcttcacccctgtgatccactttcatcctgggctgtgctccctgcaatgtgatctgctcattatttccagaaac
gtttcgattataaagatcagcaatttcttaacttgatggaaaaattgaatgaaaacatcaggattgtaagcacc
cctggatccagatatgcaataatttccactatcattgattatttcccggaaccataacaaattactttaaaaa
ccttgcttttatggaaagtgatatttggagaaagtaaaagaacaccaagaatcgatggacatcaacaaccctc
gggactttattgattgcttctgatcaaaatggagaaggaaaagcaaaaaccaacagtctgaattcactattgaa
aacttggaatcactgcagctgacttacttggagctgggacagagacaacaagcacaaccctgagatatgtctc
tccttctcctgctgaagcaccagagggtcacagctaaagtccaggaagagattgaacgtgtcattggcagaaa
ccggagcccctgcatgcaggacaggggccacatgccctacacagatgctgtggtgcacgaggtccagagata
catcgacctatccccaccagcctgccccatgcagtgcctgtgacgttaaatcagaaactacctcattccca
agggcacaaccatattaacttccctcacttctgtgctacatgacaacaaagaatttcccaaccagagatgtttg
accctcgtcactttctggatgaagggtggaaattttaagaaaagtaactacttcatgcctttctcagcaggaaaac
ggatttgtgtgggagaggccctggcccgcagtgagctgtttttattcctgaccttattttacagaactttaacct
gaaatctctgattgacccaaaggaccttgacacaactcctgttgtcaatggatttgccttctgtcccgccttctat
cagctgtgcttattcctgtctgactcgagtctggtaaagaaaaccgctgtgctgcaaatttgaacgccagcacat
ggactcgtctactagcgcagcttaattaacctaggctgctgccaccgctgagcaataactagcataacccttg
gggcctctaaacgggtcttgagggggtttttgctgaaaggaggaactatatccggattggcgaatgggacgcg
ccctgtagcggcgcatgaagcgcggcggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgcc
ctagcggccgctcctttcgtttcttcccttcccttctcgccacgttcgcccgttcccgctcaagctctaaatcg
ggggctcccttaggggttcgatttagtgccttacggcacctcgaccccaaaaaacttgattaggggtgatggttc
acgtagtgggcatcgccctgatagacggttttcgcccttgacgttggagtccacgttctttaatagtggact
cttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcggtctattcttttgatttataagggatttgcgatttcgg
cctattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaattttaacaaaaatattaacgtttacaatttc
tggcggcacgatggcatgagattatcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaatataaaatgaagttttaaa
tcaatctaaagtatatatgagtaaaacttggctgacagttaccaatgcttaatcagtgaggcacctatctcagcg
atctgtctatttcgttcatccatagttgcctgactccccgtcgtgtagataactacgatacgggagggcttaccat
ctggccccagtgctgcaatgataccgcgagacccacgctcaccggctccagatttatcagcaataaaccagcc
agccggaaggccgagcgcagaagtggctctgcaactttatccgcctccatccagcttattaattgttgccggg
aagctagagtaagtagttcgccagttaatagtttgcgcaacgttgttgccattgctacaggcatcgtggtgtcac
gctcgtcgtttggtatggcttcattcagctccggttcccaacgatcaaggcgagttacatgatcccccattgtgt
gcaaaaaagcgggttagctccttcggtcctccgatcgttgtcagaagtaagttggccgcagtggtatcactcatg
gttatggcagcactgcataattcttcttactgtcatgccatccgtaagatgcttttctgtgactggtgagtactcaa
ccaagtcatcttgagaatagtgtatgcggcgaccgagttgtcttgcggcgctcaatacgggataataccgc
gccacatagcagaactttaaaagtgtcatcattggaaaacgttcttcggggcgaaaactctcaaggatcttac
cgctgttgagatccagttcgatgtaaccactcgtgcaccaactgatcttcagcatcttttactttcaccagcgt
ttctgggtgagcaaaaaacaggaaggcaaaatgccgcaaaaaagggaataaggcgacacggaaatgttgaa
tactcatactcttctttttcaatcatga

【1033】

ケモコンピテント (chemo-competent) 大腸菌DH5 α LPSd細胞の生成：

ルリアーベルターニブロス培地 (5mL) に、グリセロール培養物として保存した2 μ lの

10

20

30

40

50

大腸菌DH5 α LPSd株を接種した。この培養物を37 $^{\circ}$ Cおよび165rpmで一晩振盪した。一晩培養物(1mL)を使用してルリアーベルターニブロス培地(25mL)に接種した。培養物を37 $^{\circ}$ Cおよび175rpmで振盪した。2時間後、OD550は0.4であり、そこで培養物を氷中で10分間冷却し、その後、4 $^{\circ}$ Cおよび4000rpmで10分間の遠心分離に供した。上清を捨て、細胞ペレットを塩化カルシウム、CaCl₂(5mL、0.1M)の冷滅菌水溶液に懸濁した。混合物を4 $^{\circ}$ Cおよび4000rpmで10分間の遠心分離に供した。上清を捨て、細胞ペレットを塩化カルシウム、CaCl₂(1mL、0.1M)の冷滅菌水溶液に懸濁した。ケモコンピテント細胞を200 μ Lに等分した。

【1034】

ケモコンピテント大腸菌DH5 α LPSd細胞の形質転換：

プラスミド1(2.5 μ L)およびプラスミド2(2.5 μ L)をケモコンピテント大腸菌DH5 α LPSd細胞(200 μ L)に添加し、懸濁液を氷中で30分間冷却した。ルリアーベルターニブロス培地(0.5mL、37 $^{\circ}$ C)を添加し、培養物を37 $^{\circ}$ Cおよび800rpmで1時間振盪し、その後、4000rpmで3分間の遠心分離に供した。細胞を、アンピシリン(50mg/L)およびクロラムフェニコール(17mg/L)を含むルリアーベルターニブロス寒天プレート上に置き、37 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートした。プラスミドを保有する大腸菌DH5 α LPSd細胞を96マイクロタイタープレートに保存した。10 $\times$ HMFM培地(2mL)と2YT培地(18mL)の混合物に、アンピシリン(50mg/L)およびクロラムフェニコール(17mg/L)を添加した。200 μ Lの培地を含むマイクロタイタープレートの各ウェルに寒天プレートの単一コロニーを接種した。マイクロタイタープレートを37 $^{\circ}$ Cおよび800rpmで16時間振盪し、その後、さらに使用するまで-80 $^{\circ}$ Cで保存した。

【1035】

大腸菌DH5 α LPSd A_pel_POR_D_d3_2C19の培養およびタンパク質発現：

オックスフォード微量元素溶液(1L)：塩化鉄(III)、FeCl₃六水和物(27g/L)、ZnCl₂(1.31g/L)、塩化コバルト(II)、CoCl₂六水和物(2.87g/L)、塩化銅(II)、二水和物CuCl₂ $\times$ 2H₂O(1.27g/L)、ホウ酸、H₃BO₃(0.5g/L)、塩化カルシウムCaCl₂二水和物(1.32g/L)、モリブデン酸ナトリウムNa₂MoO₄二水和物(2.35g/L)および塩酸(37%、100mL)の水溶液。

【1036】

前培養の培地：水酸化ナトリウム水溶液(16%)を用いてpH7.2~7.4に調整した水中トリプトン(16g/L)、塩化ナトリウム(10g/L)および酵母エキス(10g/L)。培地を121 $^{\circ}$ Cで20分間滅菌した。その後、アンピシリン(50mg/L)およびクロラムフェニコール(17mg/L)を添加した。

【1037】

2つの前培養物(各100mL)に所望のプラスミドを含む大腸菌DH5 α LPSd株(50 μ L)を接種し、37 $^{\circ}$ Cおよび165rpmで振盪した。これらの前培養物(100mL)を使用して2つの10Lスチール製発酵槽に接種した。培養培地を発酵槽で調製した。トリプトン(12g/L)、酵母エキス(24g/L)、前消化牛肉エキス(2g/L)、KH₂PO₄(2.2g/L)、K₂HPO₄(9.4g/L)およびグリセロール(87%、4.6g/L)を脱塩水(8.7L)に溶解し、発酵槽内で121 $^{\circ}$ Cで20分間滅菌した。その後、水(20mL)中アンピシリン(0.5g)、エタノール(20mL)中クロラムフェニコール(0.17g)、水(20mL)中リボフラビン(10mg)、水(10mL)中塩酸チアミン(3.37g)およびオックスフォード微量元素溶液(2.5mL)を添加した。第1の発酵槽の接種(17時間齢の前培養物)後、接種した培養物を、水酸化ナトリウム水溶液(16%)またはリン酸水溶液(16%)の添加によって調節したpH6.6で3.3L/分の通気速度で、315rpm、37 $^{\circ}$ Cで攪拌した。3時間後、OD550 0.9に達し、温度を15分以内に25 $^{\circ}$ Cに下げ、水(40mL)中イソプロピル β -D-チオガラクトピラノシド(2.38g)および水(40mL)中アミノレブリン酸(838mg)を添加してタンパク質発現を開始した。9時間後、pH調整のためにリン酸水溶液(16%)をグルコース水溶液(50%)に置き換えた。さらに12時間後、細胞(206g)を遠心分離によって収穫し、緩衝液(206mL；KH₂PO₄(4g/L)、K₂HPO₄(12.3g/L)、グリ

セロール (4%(v/v))、グルコース (5%(w/v))、EDTA (0.5 mM) に懸濁し、液体窒素で凍結し、2×150mL、2×40mLおよび5×1mLのアリコートでさらに使用するまで−80℃で保存した。第2の10Lスチール発酵槽に第2の前培養物 (16時間齢) を接種した。接種した培養物を、水酸化ナトリウム水溶液 (16%) およびリン酸水溶液 (16%) の添加によって調節したpH6.6で3.3L/分の通気速度で、315rpm、37℃で撹拌した。3時間後、OD550は0.93となり、温度を15分間で25℃に下げ、次いで、水 (40mL) 中イソプロピルβ-D-チオガラクトピラノシド (2.38g) および水 (40mL) 中アミノレブリン酸 (838mg) を添加した。11.5時間後、pH調整のためにリン酸水溶液 (16%) をグルコース水溶液 (50%) に置き換えた。さらに9.5時間後、細胞 (176g) を遠心分離によって収穫し、緩衝液 (176 mL; KH₂PO₄ (4g/L)、K₂HPO₄ (12.3g/L)、グリセロール (4%(v/v))、グルコース (5%(w/v))、EDTA (0.5 mM)) に懸濁し、液体窒素で凍結し、2×150mL、2×40mLおよび5×1mLのアリコートでさらに使用するまで−80℃で保存した。

【1038】

大腸菌DH5α LPSd pACYC_pel_POR_pETDuet_Δ3_CYP2C19による生体内変換：
KH₂PO₄ (80g)、K₂HPO₄ (246g)、synperonic (2mL)、脱塩水 (19.2L)、グルコース水溶液 (50%、400mL) およびEDTA水溶液 (0.5M、20mL) を含む20Lスチール発酵槽に、DMF (40mL) に溶解したN-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (500mg、999μmol) を添加し、培養物を6.6L/分の通気速度で、27℃で215rpmで撹拌した。緩衝液 (760mL) 中細胞を添加し、培養物を最大800rpmの撹拌速度によって調整される50%の酸素分圧で撹拌した。3時間40分後、培養物を3-メチルブタン-2-オンで抽出することによって収穫した。有機層を濃縮して油2.28gを得て、これをメタノール/水 (14/1) の混合物に溶解し、ヘキサンで洗浄し、濃縮して油1.51gを得た。粗生成物をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール勾配) および分取HPLCによってさらに精製すると、標記化合物 (57.6mg、収率11%) が得られた。

【1039】

分取HPLC方法：

機器：Waters自動精製システム；カラム：Waters XBridge C18 5μ 100×30mm；
溶離液A：水+0.1体積%ギ酸 (99%)、溶離液B：アセトニトリル；勾配：0.00~0.50分10%B (25→70mL/分)、0.51~12.50分19~39%B (70mL/分)、DADスキャン：210~400nm。

【1040】

分析HPLC方法：

機器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7μm、50×2.1mm；溶離液A：水+0.1体積%ギ酸 (99%)、溶離液B：アセトニトリル、勾配：0~1.6分1~99%B、1.6~2.0分99%B；流量0.8mL/分；温度：60℃；DADスキャン：210~400nm。

分析HPLC：R_t=1.02分。

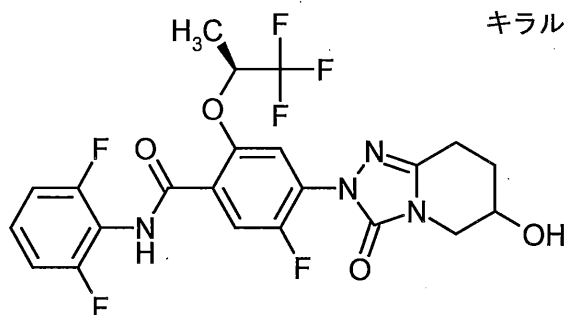
LC-MS：R_t=0.99分；MS (ESIpos):m/z = 517 [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.000 (4.64), 0.970 (0.69), 1.111 (16.00), 1.147 (0.44), 1.234 (0.49), 1.435 (8.20), 1.445 (8.18), 1.971 (1.67), 1.980 (3.21), 1.987 (2.99), 1.996 (1.55), 2.519 (0.74), 2.522 (0.71), 2.525 (0.56), 2.654 (1.27), 2.662 (1.31), 2.682 (1.71), 2.690 (1.62), 2.860 (1.84), 2.867 (2.06), 2.888 (1.62), 2.895 (1.48), 3.327 (0.50), 3.574 (0.56), 3.586 (0.93), 3.595 (1.27), 3.606 (1.51), 3.619 (1.00), 3.637 (1.08), 3.646 (2.18), 3.655 (1.43), 3.666 (1.12), 3.675 (0.55), 4.205 (0.96), 4.227 (1.83), 5.306 (2.57), 5.314 (1.85), 5.326 (1.68), 5.336 (1.20), 5.347 (0.51), 7.196 (2.40), 7.209 (4.63), 7.223 (2.77), 7.381 (0.45), 7.392 (1.05), 7.405 (1.56), 7.416 (0.93), 7

.555 (2.80), 7.565 (3.03), 7.571 (3.28), 7.588 (2.93), 8.319 (1.92), 9.996 (3.60).
【1041】

実施例294

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化423】



標記化合物の調製については、実施例293を参照されたい。分取HPLC（方法は実施例293参照）により標記化合物（36.9mg、収率7%）を得た。

分析HPLC： $R_t = 1.03$ 分。

LC-MS： $R_t = 1.01$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 517$ [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.005 (0.49), 0.000 (10.71), 0.971 (0.94), 1.111 (16.00), 1.148 (0.62), 1.211 (0.46), 1.234 (0.72), 1.435 (8.50), 1.445 (8.38), 1.853 (0.43), 1.864 (0.58), 1.872 (1.10), 1.876 (1.11), 1.883 (1.11), 1.886 (0.98), 1.890 (1.02), 1.893 (0.93), 1.900 (0.80), 1.920 (0.58), 1.929 (1.35), 1.938 (1.48), 1.948 (0.95), 1.960 (0.73), 2.517 (1.01), 2.521 (0.95), 2.524 (0.76), 2.693 (0.70), 2.701 (1.08), 2.710 (0.78), 2.722 (1.26), 2.729 (1.77), 2.739 (1.01), 2.800 (0.99), 2.810 (1.26), 2.817 (1.08), 2.828 (1.62), 2.838 (0.76), 2.845 (0.74), 2.856 (0.60), 3.498 (1.41), 3.503 (1.48), 3.519 (2.03), 3.524 (1.94), 3.606 (2.25), 3.612 (2.50), 3.627 (1.73), 3.633 (1.61), 4.194 (0.78), 4.231 (1.97), 5.296 (0.67), 5.306 (1.44), 5.317 (2.18), 5.327 (3.21), 7.195 (2.50), 7.209 (4.79), 7.223 (2.84), 7.381 (0.49), 7.392 (1.13), 7.406 (1.66), 7.416 (1.00), 7.555 (2.93), 7.565 (3.39), 7.570 (3.57), 7.586 (2.95), 8.318 (1.63), 9.987 (3.71).

【1042】

実施例295

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

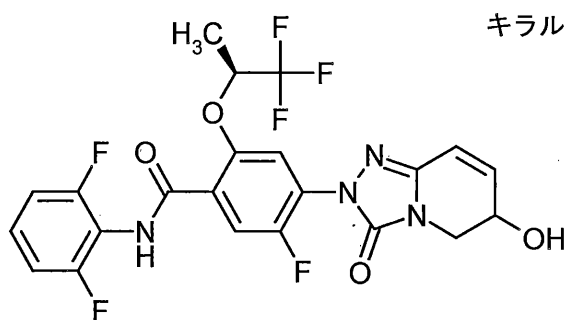
20

30

40

50

【化 4 2 4】



10

標記化合物の調製については、実施例293を参照されたい。分取HPLCにより標記化合物（42.7mg、収率8%）を得た。

【1043】

分取HPLC方法：

機器：Waters自動精製システム；カラム：Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離液A：水+0.2体積%アンモニア水（32%）、溶離液B：メタノール；勾配：0.00~0.50分20%B（25 $\rightarrow$ 70mL/分）、0.51~7.50分39~59%B（70mL/分）、DADスキャン：210~400nm。

20

【1044】

分析HPLC方法：

機器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、50 $\times$ 2.1mm；溶離液A：水+0.2体積%アンモニア水（32%）、溶離液B：メタノール、勾配：0~1.6分1~99%B、1.6~2.0分99%B；流量0.8mL/分；温度：60 $^{\circ}$ C；DADスキャン：210~400nm。

分析HPLC：R_t=1.32分。

30

LC-MS：R_t=1.03分；MS (ESIpos):m/z = 515 [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.000 (14.44), 0.842 (0.43), 0.855 (0.68), 1.111 (1.15), 1.235 (3.80), 1.441 (14.33), 1.451 (14.18), 1.844 (0.41), 2.388 (0.45), 2.616 (0.47), 3.510 (0.58), 3.681 (2.18), 3.689 (2.29), 3.703 (3.02), 3.711 (2.95), 3.811 (3.07), 3.820 (3.36), 3.832 (2.34), 3.841 (2.28), 3.854 (0.52), 4.294 (0.42), 4.302 (0.42), 4.583 (3.20), 5.297 (1.17), 5.307 (2.21), 5.317 (2.74), 5.327 (2.08), 5.731 (1.45), 6.537 (0.89), 6.554 (16.00), 6.576 (0.71), 7.201 (4.58), 7.214 (8.87), 7.227 (5.24), 7.387 (0.93), 7.400 (2.17), 7.411 (3.17), 7.422 (1.92), 7.436 (0.71), 7.572 (0.61), 7.581 (0.76), 7.597 (5.56), 7.603 (6.18), 7.613 (9.32), 10.018 (5.03).

40

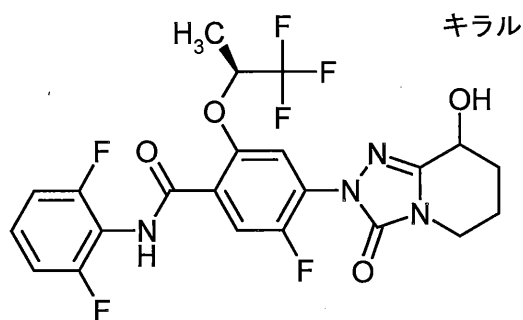
【1045】

実施例296

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(8-ヒドロキシ-3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-2(3H)-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド

50

【化 4 2 5】



10

標記化合物の調製については、実施例293を参照されたい。分取HPLC（方法は実施例295参照）により標記化合物（124mg、収率24%）を得た。

分析HPLC： $R_t = 1.29$ 分。

LC-MS： $R_t = 1.00$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 517 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.000 (3.79), 1.113 (16.00), 1.237 (0.47), 1.442 (3.57), 1.452 (3.57), 1.841 (0.52), 1.849 (0.99), 1.858 (0.85), 1.871 (0.51), 1.938 (0.50), 1.946 (0.48), 2.545 (0.64), 3.515 (0.65), 3.523 (0.46), 3.529 (0.47), 3.616 (0.72), 3.626 (0.53), 3.636 (0.52), 4.651 (0.74), 4.658 (0.72), 5.289 (0.51), 5.300 (0.67), 5.311 (0.49), 5.947 (0.70), 5.955 (0.69), 7.192 (1.08), 7.205 (2.08), 7.219 (1.24), 7.394 (0.46), 7.397 (0.43), 7.407 (0.71), 7.571 (1.28), 7.581 (1.43), 7.585 (1.49), 7.602 (1.27), 8.310 (1.10), 10.004 (1.56).

20

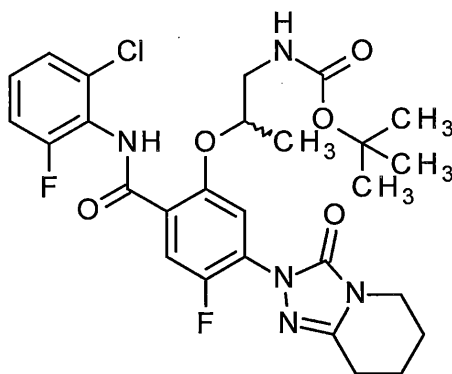
【1 0 4 6】

実施例297

rac-tert-ブチル[2-{2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-4-フルオロ-5-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)フェノキシ}プロピル]カルバメート

30

【化 4 2 6】



40

中間体47および5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オンから実施例244と同様に調製した。

50

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.24$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 576$ [M-H]⁻

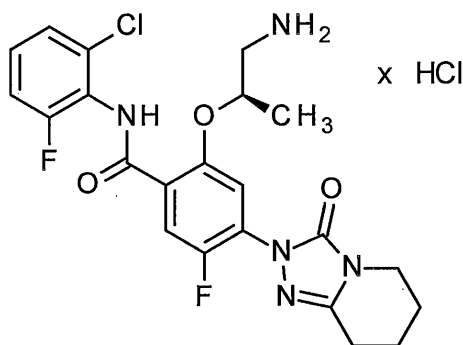
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.215 (0.72), 1.244 (2.67), 1.261 (16.00), 1.298 (0.50), 1.790 (0.57), 1.802 (0.80), 1.817 (0.82), 1.871 (0.41), 1.885 (0.84), 1.897 (0.85), 1.909 (0.52), 2.074 (3.12), 2.084 (0.43), 2.518 (0.75), 2.523 (0.49), 2.690 (0.90), 2.706 (1.76), 2.722 (0.93), 3.260 (0.41), 3.556 (1.06), 3.571 (1.90), 3.586 (0.85), 7.143 (0.48), 7.342 (0.64), 7.361 (0.44), 7.365 (0.44), 7.393 (0.43), 7.399 (0.59), 7.413 (0.67), 7.426 (0.97), 7.441 (1.73), 7.458 (0.43), 7.462 (0.43), 7.710 (0.68), 7.737 (0.65), 9.779 (1.57).

【1047】

実施例298

rac-2-{[1-アミノプロパン-2-イル]オキシ}-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)ベンズアミド、塩酸塩

【化427】



rac-tert-ブチル[2-{2-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-4-フルオロ-5-(3-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イル)フェノキシ}プロピル]カルバメート (実施例297、75.0mg、130 μ mol) をジオキサン (2.0 ml) に溶解した。塩酸のジオキサン中溶液を添加し (320 μ l、4.0M、1.3mmol)、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮すると所望の生成物 (42.0mg、純度95%、収率60%) が得られた。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.78$ 分 ; MS (ESI^{pos}): $m/z = 478$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154 (0.46), 1.172 (0.76), 1.301 (16.00), 1.317 (15.62), 1.352 (0.46), 1.798 (3.08), 1.810 (4.37), 1.825 (4.45), 1.837 (2.17), 1.893 (4.48), 1.907 (4.83), 1.987 (1.41), 2.331 (1.48), 2.518 (9.84), 2.522 (6.04), 2.673 (1.67), 2.697 (5.05), 2.713 (9.88), 2.729 (5.32), 3.094 (1.52), 3.115 (1.67), 3.127 (2.93), 3.149 (2.85), 3.190 (3.04), 3.198 (3.46), 3.223 (1.86), 3.231 (1.56), 3.378 (0.65), 3.564 (5.89), 3.580 (10.41), 3.594 (4.67), 4.823 (1.98), 7.351 (1.75), 7.355 (1.94), 7.372 (3.65), 7.375 (4.22), 7.393 (2.74), 7.399 (3.00), 7.413 (2.01), 7.426 (2.28), 7.433 (3.99), 7.447 (4.14), 7.453 (3.34), 7.465 (9.62), 7.469 (8.63), 7.485 (2.66), 7.490 (2.66), 7.498 (5.32), 7.512 (5.09), 7.646 (0.46), 7.674 (6.16), 7.700 (5.70), 8.080 (1.94).

【1048】

実験節－生物学的アッセイ

以下の表2は、本明細書で、特に実験節の生物学的アッセイの部で使用される略語を列

挙する。

【1049】

【表2】

表2:略語

略語	意味
ATCC	アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関
DDK	ポリペプチドタグの名称
DHODH	ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
BSA	ウシ血清アルブミン
CYP	チトクロムP450酵素
Δ	アミノ酸からの欠失
DNA	デオキシリボ核酸
DMSO	ジメチルスルホキシド
dNTP	デスオキシヌクレオシド三リン酸
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
h	時間
HMFM	ホグネス改変凍結培地
IC ₅₀	最大半数阻害濃度
LB	ルリア・ベルターニブロス
LPSd	リポ多糖欠乏
μM	マイクロモル濃度
mM	ミリモル濃度
mod.	改変
MTP	マイクロタイタープレート
MYC	ポリペプチドタグの名称
μl	マイクロリットル
nM	ナノモル濃度
OD550	550 nmでの光学濃度
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
pelB	ベクターpET22b+からのpelBリーダー配列
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
POR	ヒトNAPDHヘムタンパク質レダクターゼ
rpm	毎分回転数
RPMI	ロズウェルパーク記念研究所
rt	室温
SAP	エビアルカリホスファターゼ
THP	細胞株名称
Triton X	界面活性剤名称
Tris	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン

【1050】

実施例を選択された生物学的アッセイで1回または複数回試験した。2回以上試験した場合、データは平均値または中央値のいずれかとして報告し、ここで

- ・平均値は算術平均値とも呼ばれ、得られた値の和÷試験した回数を表し、
- ・中央値は昇順または降順で並べた場合の値の群の中央の数を表す。設定されたデータの値の数が奇数の場合、中央値は中央の値になる。設定されたデータの値の数が偶数の場合、中央値は2つの中央の値の算術的平均となる。

【1051】

実施例を1回または複数回合成した。2回以上合成した場合、生物学的アッセイのデータは、1つまたは複数の合成バッチの試験から得られたデータセットを利用して計算される平均値または中央値を表す。

【1052】

本発明の化合物のインビトロ活性を以下のアッセイで実証することができる：

インビトロアッセイ1：DHODH酵素アッセイ-1酵素アッセイは、DHODH活性を色素2,6-ジクロロフェノールインドフェノール（DCIP）の漂白と結び付ける（Knecht and Löffler, 1998; Miller et al., 1968）。アッセイを、32 °Cで、pH8.0の50mM Tris、0.1% Triton X-100、150mM塩化カリウム、2nM DHODH、1mMジヒドロオロト酸、0.1mMデシルユビキノン、0.06mM DCIPおよび2%DMSOを含む緩衝液で行った。基質の添加により反応を開始した。酵素活性を、600nmでのDCIP吸光度の減少によって動的に監視した。精製組換えヒトDHODH酵素はNovusから購入した（カタログ番号NBP1-98916）。他の化学物質はSigma-Aldrichから購入した。BMG clarion starプレートリーディング分光光度計を用いて吸光度測定値を得た。

10

【1053】

インビトロアッセイ2：DHODH酵素アッセイ-2

酵素アッセイは、DHODH活性を色素2,6-ジクロロフェノールインドフェノール（DCIP）の漂白と結び付ける（Knecht and Löffler, 1998; Miller et al., 1968）。アッセイを、室温で、pH8.0の50mM Tris、0.1% Triton X-100、150mM塩化カリウム、0.4 µg/mL DHODH、1mMジヒドロオロト酸、0.1mMデシルユビキノン、0.06mM DCIPおよび0.17%DMSOを含む水性緩衝液で行った。化合物をピントランスファーまたはD300デジタルディスペンサーを介して添加し、基質の添加によって反応を開始した。酵素活性を、600nmでのDCIP吸光度の減少によって動的に監視した。精製組換えヒトDHODH（全長、C末端MYC/DDKタグ）酵素は、Origeneから購入した（カタログ番号TP039034）。レフルノミドおよびテリフルノミドを含む他の化学物質は、Sigma-Aldrichから購入した。Molecular Devices Spectramax M5プレートリーディング分光光度計を用いて吸光度測定値を得た。

20

【1054】

インビトロアッセイ3：H460（肺がん）

Alamar Blue（登録商標）：

4000個細胞/ウェルのNCI-H460細胞を、96ウェルプレート中、90%RPMI 1640（Invitrogen、番号22400-089）および10%ウシ胎児血清（Invitrogen、番号10099-141）およびペニシリン／ストレプトマイシンに播種した。翌日、細胞を様々な濃度の試験化合物と共に72時間インキュベートした。細胞生存率を、37 °Cで2時間、1ウェルあたり12 µlのAlamar Blue（登録商標）（Invitrogen）と共に細胞をインキュベートして分析した。最後に、励起波長：544nmおよび発光波長：590nmを使用してプレートを分析した。

30

【1055】

CellTiter-Glo（登録商標）：

250個細胞/ウェルのNCI-H460細胞を、96ウェルプレート中、90%RPMI 1640（Invitrogen、番号22400-089）および10%ウシ胎児血清（Invitrogen、番号10099-141）およびペニシリン／ストレプトマイシンに播種した。翌日、細胞を様々な濃度の試験化合物と共に72時間インキュベートした。CellTiter-Glo（登録商標）Luminescent Cell Viability Assay（Promega、番号G7572）を製造業者の指示に従って使用して、細胞生存率を分析した。

40

【1056】

インビトロアッセイ4：THP-1増殖アッセイ-1（AML）

2000個細胞/ウェルのTHP-1細胞を、384ウェルプレート中Glutamax（Gibco、番号11875-093）および10%ウシ胎児血清（Biochrom、番号S0615）を含むRPMI 1640に播種した。翌日、細胞を様々な濃度の試験化合物と共に72時間インキュベートした。Ce

50

llTiter-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assay (Promega、番号G7570)
)を製造業者の指示に従って使用して、細胞生存率を分析した。

【1057】

【表3A】

表3:インビトロアッセイ1〜4における実施例のIC₅₀値

実施例番号	インビトロアッセイ1: DHODH酵素アッセイ1 IC ₅₀ [mol/l] (平均値)	インビトロアッセイ2: DHODH酵素アッセイ2 IC ₅₀ [nmol/l] (平均値)	インビトロアッセイ3: H460 (肺がん) IC ₅₀ [nmol/l] (平均値)	インビトロアッセイ4: THP-1増殖アッセイ (AML) IC ₅₀ [mol/l]
1	1.00 E-8	2.0		7.85 E-9
2	2.18 E-7	30.0		8.76 E-8
3	2.30 E-7	33.0		8.92 E-8
4	5.90 E-6			
5	1.70 E-7			1.47 E-7
6	1.00 E-9			6.52 E-10
7	1.13 E-8	3.0	0.5	
8	4.50 E-9			4.38 E-9
9	1.60 E-8			4.99 E-9
10	1.70 E-8			3.59 E-8
11	5.80 E-9			5.96 E-9
12	6.50 E-7			
13	1.90 E-7			
14	1.20 E-8			1.36 E-8
15	2.70 E-9			8.36 E-10
16	5.10 E-9			3.00 E-9
17	3.10 E-7			
18	3.50 E-8			2.18 E-8
19	9.00 E-8			2.32 E-7
20	4.50 E-7			
21	8.50 E-7			
22	8.00 E-6			
23	6.00 E-6			
24		57.8	2.4	
25		1.5 E3	2.9	
26	9.00 E-9	11.0	1.2	
27	1.70 E-9	1.8	2.0	
28	9.25 E-8	2.0		
29	2.80 E-8	3.0		3.25 E-8
30	4.75 E-7	141.0		9.26 E-8
31	1.50 E-6			
32	3.00 E-5			
33	7.25 E-9			1.85 E-8
34	4.30 E-7			
35	3.90 E-8			
36	4.00 E-8			3.12 E-8
37	5.00 E-8			

10

20

30

40

50

【表 3 B】

38	8.50 E-8			
39	1.50 E-7			
40	1.70 E-7			
41	2.10 E-7			
42	4.60 E-7			
43	2.00 E-8			2.91 E-8
44	4.50 E-6			
45	3.00 E-5			
46	6.00 E-7			
47	1.60 E-6			
48	1.10 E-7			1.70 E-7
49	2.20 E-7			
50	3.50 E-9 3.40 E-9 5.50 E-9 4.50 E-9 5.50 E-9 <5.00E-9 3.30 E-9			5.01 E-9
51	1.40 E-6			
52	8.50 E-6			
53	2.90 E-7			
54	8.00 E-6			
55	5.43 E-8			1.15 E-7
56	1.78 E-8			3.15 E-8
57	2.20 E-7			
58	2.80 E-6			
59	6.80 E-6			
60	1.40 E-8			1.45 E-8
61	2.00 E-9			7.86 E-10
62	3.00 E-9			>1.00E-5
63	8.50 E-9			1.03 E-8
64	4.30 E-9			
65	1.50 E-8			2.59 E-8
66	9.00 E-8			2.92 E-7
67	1.20 E-7			
68	9.00 E-9			1.23 E-8
69	6.00 E-9			5.85 E-9
70	1.15 E-8	1.0 E5		1.04 E-8
71	6.33 E-9	2.0		6.04 E-9
72	4.85 E-7	235.0		
73	1.20 E-7			
74	1.10 E-8			2.40 E-8
75	4.30 E-8			1.81 E-8
76	9.50 E-9			1.62 E-8

10

20

30

40

50

【表 3 C】

77	1.70 E-7			
78	1.70 E-8			2.57 E-8
79	<5.00E-9 2.10 E-9 2.50 E-9			8.33 E-11 <5.00E-12
80	1.50 E-8			2.13 E-8
81	1.60 E-7			
82	9.00 E-7			
83	2.50 E-6			
84	9.60 E-8			3.96 E-8
85	7.50 E-8			8.55 E-7
86	3.50 E-8			2.03 E-8
87	2.00 E-7			
88	<5.00E-9 5.00 E-9			7.78 E-9
89	2.50 E-6			
90	3.00 E-7			
91	2.50 E-7			
92	1.80 E-6			
93	1.80 E-6			
94	2.40 E-6			
95	1.50 E-6			
96	3.00 E-5			
97	3.00 E-5			
98	3.80 E-6			
99	2.20 E-7			
100	6.50 E-6			
101	3.00 E-5			
102	8.50 E-7			
103	4.50 E-6			
104	3.10 E-6			
105	4.50 E-8			1.61 E-7
106	1.60 E-7			
107	1.80 E-7			
108	2.20 E-6			
109	5.50 E-8			1.31 E-7
110	3.00 E-5			
111	5.00 E-7			
112	3.00 E-7			
113	1.50 E-6			
114	3.90 E-8			2.43 E-8
115	1.00 E-6			
116	3.30 E-9			
117	2.00 E-8			

10

20

30

40

50

【表 3 D】

118	2.50 E-9			
119	1.00 E-7			
120	2.50 E-8			6.21 E-7
121	5.00 E-8			
122	2.20 E-7			
123	8.00 E-7			
124	2.30 E-7			
125	8.00 E-8			>1.00E-5
126	6.50 E-8			2.66 E-7
127	3.00 E-7			
128	1.50 E-7			
129	7.00 E-7			
130	3.50 E-7			
131	1.80 E-7			
132	2.00 E-7			
133	7.50 E-8			
134	1.80 E-8			4.38 E-8
135	2.90 E-9			2.52 E-8
136	1.90 E-7			
137	5.00 E-7			
138	4.90 E-8			1.04 E-7
139		2.4 E3	2.4	
140	5.00 E-9	127.9	0.8	
141	4.47 E-8	111.5	75.0	
142	1.43 E-8	80.0	18.7	
143		175.4	5.3	
144	1.50 E-7	468.8	185.8	
145		2.0 E4	8.2	
146		2.5 E3	229.7	
147	5.00 E-8	30.1	6.0	
148	6.50 E-8	29.0		1.60 E-8
149	6.25 E-9	2.0		4.49 E-9
150	2.10 E-7	64.0		
151	1.20 E-8	3.0		2.35 E-9
152	<5.00E-9 3.20 E-9			4.66 E-9
153	2.00 E-8			1.12 E-8
154	1.70 E-8			7.88 E-9
155	6.05 E-9			3.52 E-9
156	9.50 E-9			6.49 E-9
157	<5.00E-9 2.70 E-9			2.73 E-10
158	6.85 E-9			1.19 E-9
159	1.80 E-7			

10

20

30

40

50

【表 3 E】

160	4.00 E-7			
161	3.60 E-8			
162	2.30 E-8			3.45 E-8
163	9.00 E-8			1.81 E-7
164	2.50 E-8			1.59 E-8
165	4.00 E-8			1.11 E-8
166	<5.00E-9 4.00 E-9			6.30 E-9
167	2.00 E-8			1.05 E-8
168	1.60 E-8			9.59 E-7
169	<5.00E-9 2.60 E-9			9.69 E-10
170	2.35 E-8			1.22 E-8
171	2.00 E-8			5.33 E-9
172	2.00 E-7			
173	1.60 E-7			
174	7.50 E-7			
175	1.60 E-8			1.28 E-8
176	1.50 E-7			
177	9.00 E-8			8.84 E-7
178	4.10 E-8			3.98 E-8
179	3.00 E-8			6.73 E-9
180	1.20 E-8			1.38 E-8
181	3.15 E-7			8.02 E-7
182	7.00 E-7			1.20 E-6
183	7.00 E-8			9.24 E-8
184	3.00 E-8			3.64 E-8
185	4.50 E-8			5.65 E-8
186	5.30 E-9			5.21 E-9
187	7.00 E-9			1.65 E-8
188	9.00 E-9			7.40 E-8
189	4.00 E-8			8.75 E-8
190	6.00 E-8			2.79 E-8
191	7.50 E-8			2.63 E-7
192	1.60 E-8			5.48 E-9
193	6.00 E-8			8.77 E-8
194	3.20 E-8			3.72 E-8
195	1.90 E-7			9.37 E-8
196	2.10 E-7			
197	7.00 E-9			6.04 E-9
198	2.30 E-7			
199	6.00 E-7			
200	4.50 E-7			
201	3.20 E-8			3.41 E-8

10

20

30

40

50

【表 3 F】

202	2.50 E-7			
203	1.00 E-6			
204	1.00 E-7			2.25 E-7
205	1.70 E-7			
206	1.00 E-7			2.05 E-7
207	6.00 E-8			3.19 E-7
208	5.60 E-7			
209	2.50 E-8			3.42 E-8
210	4.60 E-8			4.22 E-8
211	7.50 E-8			6.62 E-8
212	1.10 E-8			4.62 E-9
213	1.95 E-8			3.03 E-8
214	3.50 E-7			
215	6.10 E-8			9.37 E-8
216	1.75 E-6	1.2 E3		
217	1.70 E-8	5.0		7.23 E-9
218	3.55 E-7	748.0		
219	1.41 E-7	6.0		1.42 E-8
220	5.00 E-8	26.0		2.87 E-8
221	4.78 E-7	29.0		
222	1.20 E-7	55.0		
223	4.50 E-6	3.8 E3		
224	2.30 E-8	1.0		
225	1.35 E-6	561.0		
226	1.80 E-8			2.11 E-8
227	1.00 E-8			1.46 E-8
228	3.00 E-9			5.48 E-9
229	2.30 E-8			2.54 E-8
230	3.00 E-8			4.65 E-8
231	3.00 E-9			1.51 E-9
232	2.90 E-9			4.13 E-9
233	3.20 E-9			2.33 E-9
234	1.50 E-8			1.36 E-8
235	5.00 E-9			4.74 E-9
236	4.10 E-9			1.60 E-9
237	7.50 E-9			8.47 E-9
238	9.00 E-8			3.90 E-7
239	2.50 E-8			3.97 E-8
240	2.30 E-8			2.19 E-8
241	2.50 E-7			
242	9.00 E-9			5.24 E-9
243	1.80 E-8			1.13 E-8
244	3.00 E-7			
245	5.80 E-8			6.47 E-8

10

20

30

40

50

【表 3 G】

246	1.00 E-7			
247	3.08 E-8			2.66 E-8
248	1.50 E-8			3.19 E-8
249	2.00 E-7			
250	1.60 E-7			
251	3.00 E-5			
252	1.50 E-7			
253	1.30 E-6			
254	2.00 E-7			1.11 E-6
255	6.00 E-8			4.14 E-7
256	3.00 E-5			
257	1.60 E-8			2.22 E-8
258	2.50 E-7			
259	1.00 E-7			
260	1.00 E-6			
261	5.17 E-7	285.0		
262	1.83 E-8	5.0		7.55 E-9
263	1.27 E-8	5.0		3.28 E-9
264	7.00 E-6			
265	1.83 E-8			2.38 E-8
266	4.00 E-7			
267	1.80 E-8			2.67 E-8
268	2.50 E-8			4.18 E-8
269	3.00 E-8			4.12 E-8
270	2.50 E-8			3.79 E-8
271	1.40 E-7			
272	3.00 E-5			
273	1.50 E-7			
274	1.00 E-6			
275	8.00 E-8			1.33 E-7
276	1.60 E-8			2.75 E-8
277	8.00 E-6			
278	9.50 E-8			
279	1.10 E-6			
280	1.60 E-8			8.59 E-9
281	2.40 E-7			
282	4.00 E-8			
283	5.00 E-7			
284	1.30 E-7			
285	8.00 E-6			
286	7.00 E-7			
287	2.00 E-7			
288	2.80 E-7			
289	1.80 E-7			

10

20

30

40

50

【表 3 H】

290	3.40 E-9			7,35 E-9
291	1.50 E-8			6,09 E-7
292	4.50 E-6			
293	1,40 E-6			
294	1,00 E-6			
295	1,00 E-6			
296	7,00 E-8			
297	6.80 E-7			
298	1.60 E-6			

【1058】

さらなる実施形態によると、本発明は、 $IC_{50} \leq 50 \text{ nM}$ でインビトロアッセイ1に記載されるようにDHODHを阻害する一般式 (I) の化合物を提供する。

【1059】

さらなる実施形態によると、本発明は、 $IC_{50} \leq 15 \text{ nM}$ でインビトロアッセイ1に記載されるようにDHODHを阻害する一般式 (I) の化合物を提供する。

【1060】

インビトロアッセイ5：THP-1増殖アッセイ-2

腫瘍細胞および正常細胞をそれぞれの培地（ATCC推奨培地）中で培養する。アッセイの1日目に、接着細胞をトリプシン処理によって培養容器から剥がす。浮遊細胞を $300 \times g$ で遠心分離し、新鮮な培地に再懸濁する。細胞を白色384ウェルプレート（Perkin Elmer）の内側ウェルに $300 \sim 1000$ 個細胞/ $30 \mu\text{L}$ /ウェルの密度で播種する。蒸発を減らすために、各プレートの外側のウェルを $60 \mu\text{L}$ PBS/ウェルで満たす。1枚のプレートを細胞の処理に使用し、2枚目のプレートを開始プレートとする。全てのプレートを 37°C 、5% CO_2 で24時間インキュベートする。2日目に、 $30 \mu\text{L}$ /ウェルのCellTiter Glow（CTG、Promega）を開始プレートに添加し、プレートを実験用プレートシェーカー上、室温で10分間振盪し、次いで、プレートをInfinite M200 Pro MTPリーダー（Tecan, Luminescence, 0.1秒）で読み取る。 10 mM ストック（DMSO中）からの化合物を、HP D300デジタルディスペンサーを用いて10倍希釈（ $1 \text{ E}^{-6} \text{ M} \sim 1 \text{ E}^{-12} \text{ M}$ ）で処理プレートに3連で添加する（ディスペンサーはナノリットル体積で物質をウェルに添加するので、この装置で添加された体積はウェル内の最終体積にはカウントされない）。ウリジンによるレスキュー／特異性実験のために、 $100 \mu\text{M}$ ウリジン／ウェル（DMSO中 10 mM ストック溶液から希釈；Sigma-Aldrich）をHP D300デジタルディスペンサーを用いて添加する。処理プレートを 37°C 、5%二酸化炭素でさらに72時間インキュベートする。アッセイの5日目に、 $30 \mu\text{L}$ /ウェルのCellTiter Glow（CTG、Promega）を処理プレートに添加し、プレートを実験用プレートシェーカー上、室温で10分間振盪し、次いで、プレートをInfinite M200 Pro MTPリーダー（Tecan, Luminescence, 0.1秒）で読み取る。

【1061】

インビトロアッセイ6：SUDHL-10増殖アッセイ（リンパ腫）

2000 個細胞/ウェルのSUDHL-10細胞を、384ウェルプレート中Glutamax（Gibco、番号11875-093）および10%ウシ胎児血清（Biochrom、番号S0615）を含むRPMI 1640に播種した。翌日、細胞を様々な濃度の試験化合物と共に72時間インキュベートした。CellTiter-Glo（登録商標）Luminescent Cell Viability Assay（Promega、番号G7570）を製造業者の指示に従って使用して、細胞生存率を分析した。

【1062】

【表 4】

表4:インビトロアッセイ6における実施例のIC₅₀値

実施例番号	インビトロアッセイ 6: SUDHL10 IC ₅₀ [mol/l] (平均値)
30	9.53 E-9
181	8.71 E-8
220	1.75 E-9

10

【1063】

インビトロアッセイ7：xCelligence増殖アッセイ（HCT116（結腸大腸癌）、A498（腎臓癌）、Panc1（膵癌）細胞株）

インピーダンス測定は、細胞培養ウェルの底部の細胞数の増加によって引き起こされる測定電気インピーダンスの相対変化として導出される、細胞指数（CI）と呼ばれる無次元パラメータである。

20

【1064】

CIを決定するために、2000個細胞/ウェルを96ウェルEプレートに播種する。細胞をリアルタイムセルアナライザー（RTCA）ステーション（ACEA Biosciences）に入れ、24時間インキュベートする。その後、化合物を指示される濃度で添加し、細胞をリアルタイムセルアナライザー（RTCA）ステーションで交換し、細胞が密集度に達するまで分析する。インピーダンスを60分毎に測定する。細胞指数をxCelligenceソフトウェアによって決定し、経時的にCIとして提示する。

【1065】

インビトロアッセイ8：U-87 MG増殖アッセイ（神経膠芽腫）

U-87 MG細胞を96ウェルマイクロタイタープレート中MEMイーグル培地+10%FCSに4000個細胞/ウェルで蒔く（d-1）。化合物をd0で添加する。細胞数を、d0およびd3にAlamar Blue（登録商標）染色（2時間）によって決定する。蛍光をVictor3（励起530nm；発光590nm）で測定する。C0を処理なし（0.1% DMSO）の細胞についてd4に測定されたシグナルとして定義する。CIをd0で測定されたシグナルとして定義する。

30

【1066】

【表 5】

表5:インビトロアッセイ8における実施例のIC₅₀値

実施例番号	インビトロアッセイ 8: U-87 MG IC ₅₀ [mol/l] (平均値)
30	2.2 E-6

40

50

【1067】

インビトロアッセイ9：Colo 205増殖アッセイ（結腸直腸癌）

COLO 205細胞を、96ウェルマイクロタイタープレート中安定なグルタミン+10%FCS+10mM Hepes+1mMピルビン酸ナトリウム+1×非必須アミノ酸を含むRPMI1640培地に4000個細胞/ウェルで蒔く（d-1）。化合物をd0で添加する。細胞数を、d0およびd3にAlamar Blue（登録商標）染色（2時間）によって決定する。蛍光をVictor3（励起530nm；発光590nm）で測定する。C0を処理なし（0.1% DMSO）の細胞についてd4に測定されたシグナルとして定義する。CIをd0で測定されたシグナルとして定義する。

【1068】

インビトロアッセイ10：MKN-45増殖アッセイ（胃がん）

MKN-45細胞を、96ウェルマイクロタイタープレート中安定なグルタミン+20%FCSを含むRPMI1640培地に4000個細胞/ウェルで蒔く（d-1）。化合物をd0で添加する。細胞数を、d0およびd3にAlamar Blue（登録商標）染色（2時間）によって決定する。蛍光をVictor3（励起530nm；発光590nm）で測定する。C0を処理なし（0.1% DMSO）の細胞についてd4に測定されたシグナルとして定義する。CIをd0で測定されたシグナルとして定義する。

【1069】

インビトロアッセイ11：MIA PaCa2増殖アッセイ（膵癌）

MIA PaCa 2細胞を、96ウェルマイクロタイタープレート中DMEM/HAMS F12培地+10%FCS+2.5%ウマ血清に4000個細胞/ウェルで蒔く（d-1）。化合物をd0で添加する。細胞数を、d0およびd3にAlamar Blue（登録商標）染色（2時間）によって決定する。蛍光をVictor3（励起530nm；発光590nm）で測定する。C0を処理なし（0.1% DMSO）の細胞についてd4に測定されたシグナルとして定義する。CIをd0で測定されたシグナルとして定義する。

【1070】

インビトロアッセイ12：DU 145増殖アッセイ（前立腺がん）

DU 145細胞を、96ウェルマイクロタイタープレート中DMEM/HAMS F12培地+10%FCSに4000個細胞/ウェルで蒔く（d-1）。化合物をd0で添加する。細胞数を、d0およびd3にAlamar Blue（登録商標）染色（2時間）によって決定する。蛍光をVictor3（励起530nm；発光590nm）で測定する。C0を処理なし（0.1% DMSO）の細胞についてd4に測定されたシグナルとして定義する。CIをd0で測定されたシグナルとして定義する。

【1071】

【表6】

表6:インビトロアッセイ12における実施例のIC₅₀値

実施例番号	インビトロアッセイ12: DU 145 IC ₅₀ [mol/l] (平均値)
30	3.5 E-7

【1072】

アッセイ13：MOLM 13分化アッセイ（AML）

20000個細胞/ウェルのMOLM 13細胞を、Glutamax（Gibco、番号11875-093）および10%ウシ胎児血清（Biochrom、番号S0615）を含むRPMI 1640に播種し、様々な濃度の試験化合物と共に96時間インキュベートする。室温でHuman TruStain FcX（Bio

legend、番号422302)またはBD Human Fc Block (番号564220)で10分間処理した後、細胞を2 µg/ml APC抗マウス／ヒトCD11b抗体 (Biolegend、カタログ番号101212)と共に4 °Cで30分間インキュベートする。細胞を蛍光活性化細胞選別 (FACS) (BD FACS Canto、BD Biosciences) によって分析する。

【1073】

アッセイ14：がん細胞増殖パネル

CellTiter-Blue (登録商標) Cell Viability Assay (番号G8081、Promega) を製造業者の指示に従って使用する。手短に言えば、細胞を対数増殖期培養物から収穫し、計数し、細胞株の増殖速度に応じて4000～60000個細胞/ウェルの細胞密度で96ウェル平底マイクロタイタープレートに蒔く。細胞が指数関数的増殖を再開するのを可能にするための24時間の回復期間の後、10 µlの培養培地 (4つの対照ウェル／プレート) または試験化合物を含む培養培地を添加する。化合物を30 µMまでの半対数増分で2連で10種の濃度で適用し、処理を3日間続ける。細胞を3日間処理した後、20 µl/ウェルのCellTiter-Blue (登録商標) 試薬を添加する。最大4時間のインキュベーション期間の後、Enspireマルチモードプレートリーダー (励起λ = 531nm、発光λ = 615nm) を使用して蛍光 (FU) を測定する。

【1074】

計算のために、2連／4連 (未処理対照) データの平均値を使用する。

【配列表】

0007680184000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/4709(2006.01)
A 6 1 K 31/497(2006.01)
A 6 1 K 31/501(2006.01)
A 6 1 K 31/506(2006.01)
A 6 1 K 31/519(2006.01)
A 6 1 K 31/5365(2006.01)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)
A 6 1 K 31/538(2006.01)
A 6 1 K 31/5383(2006.01)
A 6 1 K 31/542(2006.01)
A 6 1 K 31/55(2006.01)
A 6 1 K 31/551(2006.01)
A 6 1 K 31/553(2006.01)
A 6 1 P 29/00(2006.01)
A 6 1 P 35/00(2006.01)
A 6 1 P 35/02(2006.01)
C 0 7 D 487/04(2006.01)
C 0 7 D 498/04(2006.01)
C 0 7 D 513/04(2006.01)
C 0 7 D 519/00(2006.01)
C 1 2 N 1/15(2006.01)
C 1 2 N 1/21(2006.01)
C 1 2 N 9/99(2006.01)
C 1 2 N 15/09(2006.01)

A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/5365
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/538
A 6 1 K 31/5383
A 6 1 K 31/542
A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/553
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02
C 0 7 D 471/04
C 0 7 D 487/04
C 0 7 D 487/04
C 0 7 D 487/04
C 0 7 D 487/04
C 0 7 D 498/04
C 0 7 D 498/04
C 0 7 D 513/04
C 0 7 D 513/04
C 0 7 D 519/00
C 1 2 N 1/15
C 1 2 N 1/21
C 1 2 N 9/99
C 1 2 N 15/09

C S P

1 4 5

1 4 6

1 5 0

1 1 1

3 0 1

3 1 1

Z

中国(CN)

2 1 4 2・ケンブリッジ・メイン・ストリート・4 1 5

(73)特許権者 507044516

プレジデント アンド フェローズ オブ ハーバード カレッジ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 8, ケンブリッジ, クインシー ストリート 1 7

(73)特許権者 592017633

ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイション

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボストン フルーツ ストリート 5 5

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 シュテファン・ニコラウス・グラドル

ドイツ・1 3 1 5 6・ベルリン・ルドルフ・ディツェン・ヴェーク・1 8 / 2 0

(72)発明者 デュイ・グエン

ドイツ・1 0 1 7 9・ベルリン・ハインリヒ・ハイネ・シュトラッセ・2 7

(72)発明者 クヌート・アイス

ドイツ・1 3 5 8 7・ベルリン・フィヒテンヴェーク・1

(72)発明者 ユーディット・ギュンター

ドイツ・1 3 1 8 7・ベルリン・パークシュトラッセ・6 0

(72)発明者 ティモ・シュテルフェルト

- ドイツ・１４１９７・ベルリン・ヨハニスベルガー・シュトラセ・６７
- (72)発明者 アンドレアス・ヤンツァー
- ドイツ・１０４３７・ベルリン・シュリーマンシュトラセ・１７
- (72)発明者 ズヴェン・クリスティアン
- ドイツ・１０１１５・ベルリン・シャルンホルストシュトラセ・１６
- (72)発明者 トマス・ミュラー
- ドイツ・４０７６４・ランゲンフェルト・パークシュトラセ・２４
- (72)発明者 シェリフ・エル・シェイク
- ドイツ・４５４８１・ミュールハイム／ルール・クヴェレンシュトラセ・７４
- (72)発明者 ハン・ジエ・ジョウ
- アメリカ合衆国・９４４０４・フォスター・シティ・アーガス・コート・８３０
- (72)発明者 チャンジア・ジャオ
- 中華人民共和国・１０１１１１・ベイジン・ベイジン・エコノミック・テクノロジカル・ディベロ
ップメント・エリア・ケチュアン・フォーティーンズ・ストリート・ナンバー・９９・フィロンセ
ン・パーク・ユニット・２・ルーム・２０２
- (72)発明者 デイヴィッド・ビー・サイクス
- アメリカ合衆国・０２１４１・ケンブリッジ・プリマス・ストリート・８３
- (72)発明者 スティーヴン・ジェームズ・フェラーラ
- アメリカ合衆国・０２１３９・ケンブリッジ・ウィットニー・アヴェニュー・２７
- (72)発明者 ケリー・リュウ
- 中華人民共和国・１０２２０８・ベイジン・チャン・ピン・ディストリクト・ファイ・ロン・グアン
・タウン・ロン・テン・ユアン・２・ビルディング・ナンバー・１４・ユニット・２－５０２
- (72)発明者 サイモン・アンソニー・ハーバート
- ドイツ・１０１１５・ベルリン・ショッセシュトラセ・８８デー
- (72)発明者 クラウディア・メルツ
- ドイツ・１２２４７・ベルリン・ヴンジーデラー・ヴェーク・３７
- (72)発明者 ミヒヤエル・ニーヘス
- ドイツ・１２１５９・ベルリン・アルベシュトラセ・１９
- (72)発明者 カール・フリードリッヒ・ニジング
- ドイツ・１０６２９・ベルリン・シベルシュトラセ・３５
- (72)発明者 マルティーナ・シェーファー
- ドイツ・１３４６５・ベルリン・グルネマンツプファット・７７
- (72)発明者 カチャ・ツィンマーマン
- ドイツ・４０４８９・デュッセルドルフ・ボックマー・シュトラセ・３７０
- (72)発明者 イェルク・クネーブライン
- ドイツ・１４１２９・ベルリン・ヴァスゲンシュトラセ・６１
- (72)発明者 カイ・テーデ
- ドイツ・１０４３７・ベルリン・シュターガルダー・シュトラセ・６２
- (72)発明者 トマス・ファウベル
- ドイツ・１０８２７・ベルリン・ヴィルマンダム・７

合議体

審判長 瀬良 聡機

審判官 関 美祝

審判官 富永 保

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C07D, A61K, A61P

CAplus/REGISTRY(STN)