

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-504656

(P2006-504656A)

(43) 公表日 平成18年2月9日(2006.2.9)

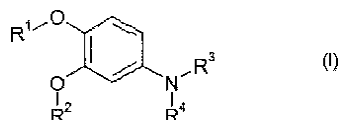
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 205/38 (2006.01)	C O 7 C 205/38 C S P	4 C O 2 3
A 6 1 K 31/09 (2006.01)	A 6 1 K 31/09	4 C O 3 1
A 6 1 K 31/136 (2006.01)	A 6 1 K 31/136	4 C O 3 3
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	4 C O 3 4
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	4 C O 3 7
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 108 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-523585 (P2004-523585)	(71) 出願人	501494104
(86) (22) 出願日	平成15年7月21日 (2003.7.21)		メモリー・ファーマシューティカルズ・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月16日 (2005.3.16)		MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/022543		アメリカ合衆国07645ニュージャージー州モントベイル、フィリップス・パークウェイ100番
(87) 国際公開番号	W02004/009552	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成16年1月29日 (2004.1.29)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	60/396,725	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成14年7月19日 (2002.7.19)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 N-置換されたアニリン及びジフェニルアミンアナログを含むホスホジエステラーゼ4インヒビター

(57) 【要約】

PDE 4 阻害は、新規化合物、例えばN-置換アニリン及びジフェニルアミンアナログによって達成される。本発明の化合物は、式 I (R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は本明細書で定義されている通りである) のものである。

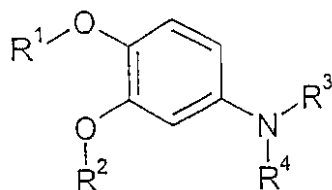


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



10

(式中、 R^1 は、H であり；

R^2 は、1～12個の炭素原子を有するアルキルであり、これは分枝しているか又は分枝しておらず、並びにこれは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソもしくはそれらの組合せにより置換されたアルキルであり、並びにここで任意に1もしくは複数の $-CH_2CH_2-$ 基は、各々の場合において、 $-CH=C$ H-又は $-C-C-$ により置換されており、

20

3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは、未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び/もしくはアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシもしくはそれらの組合せにより置換され、

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換されており、

30

アリール部分が6～14個の炭素原子を有し、及びアルキル部分は分枝した又は分枝していない、1～5個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、このアリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、並びにアルキル部分において、1もしくは複数の $-CH_2CH_2-$ 基は、各々任意に $-CH=CH-$ もしくは $-C-C-$ により置換され、及び1もしくは複数の $-CH_2-$ 基は、各々任意に $-O-$ もしくは $-NH-$ により置換され、及び/又はアルキル部分は、任意にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

5～14個の炭素原子を有する部分的に不飽和の炭素環式基であり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソもしくはそれらの組合せにより置換され、

40

ヘテロ環原子であり、これは飽和された、部分的に飽和された又は不飽和であり、その少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、これは、未置換、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、あるいは

ヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和された、部分的に飽和された又は不飽和であり、及びその少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、並びにアルキル部分は、分枝した又は分枝していない、及び1～5個の炭

50

素原子を有し、このヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、 OCF_3 、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、ここでアルキル部分において、1もしくは複数の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{CH}=\text{C}-$ 又は $-\text{C}=\text{C}-$ により置換され、及び1もしくは複数の $-\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に $-\text{O}-$ もしくは $-\text{NH}-$ により置換され、及び/又はアルキル部分は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより任意に置換されており；

R^3 は、Hであり、

1~8個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、分枝しているか又は分枝しておらず、及びこれは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} -アルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、ここで炭素環式部分は、5~14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1~5個の炭素原子を有し、並びにこれは、未置換であるか、又は炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、そして当該アルキル部分は、任意にハロゲン、 C_{1-4} -アルコキシ、シアノもしくはそれらの組合せにより置換され、

7~19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6~14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1~5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換され、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され、あるいは

ヘテロアリールアルキル基であり、ここでヘテロアリール部分は、部分的に又は完全に飽和されてよく、且つ少なくとも1個の環原子は、N、O又はS原子である5~10個の環原子を有し、分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1~5個の炭素原子を有し、ヘテロアリールアルキル基は、未置換であるか、又はヘテロアリール部分において1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル又はそれらの組合せにより置換されており；

R^4 は、Hであり、

3~10個、好ましくは3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1~4個の炭素原子を有するアルキル、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され；

6~14個の炭素原子を有するアリールであり、並びにこれは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、 OCF_3 、アミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシサム酸、ピロリル、テトラゾール-5-イル、2-(ヘテロ環式)テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 $\text{R}^5-\text{L}-$ 、もしくはそれらの組合せにより置換される；あるいは

少なくとも1個の環原子はヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリールであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシ

アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 R^5-L 、もしくはそれらの組合せにより置換されており；

R^5 は、Hであり、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せで置換される、

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

炭素環式部分が5～14個の炭素原子を有し、及びアルキル部分が1～5個の炭素原子を有する部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、これは、未置換であるか、又は好ましくは炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

10

3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換され；

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは、未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び/もしくはアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシもしくはそれらの組合せにより置換され、

20

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、及びこれは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルにより置換され、

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6～14個の炭素原子を有し、及びアルキル部分は分枝しているか又は分枝しておらず、1～5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換され、並びに/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され、

30

ヘテロ環式基であり、これは、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、あるいはヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、及び少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、並びにアルキル部分は、分枝しているか又は分枝しておらず及び1～5個の炭素原子を有し、ヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、もしくはそれらの組合せにより置換されるか、並びに/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル又はそれらの組合せにより置換されており；

40

Lは、単結合、又は1～8個の炭素原子を有する二価の脂肪族ラジカルであり、ここで1又

50

は複数の $-\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^6-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{OCONH}-$ 、 $-\text{NHCoo}-$ 、 $-\text{SCONH}-$ 、 $-\text{SCSNH}-$ 、又は $-\text{NHCSNH}-$ により置換されており；且つ

R^6 は、 H であり、

1～8個、好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、分枝しているか又は分枝しておらず、並びに未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6～14個の炭素原子を有し、並びにアルキル部分は、分枝しているか又は分枝しておらず、1～5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され、

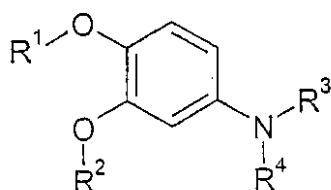
6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロシアルコキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルにより置換されており；

ここで、 R^3 及び R^4 のうちの少なくとも1つは、 H 以外である。)；並びに、それらの医薬として許容できる塩。

【請求項2】

式Iの化合物：

【化2】



(式中、 R^1 は、 H 、又は1～4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは分枝しているか又は分枝しておらず、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲンにより置換されており；

R^2 は、1～12個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、分枝しているか又は分枝しておらず、及び未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソもしくはそれらの組合せにより置換され、並びにここで任意に1又は複数の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基は、各々の場合において、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{C}(\text{C})-$ により置換され、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、又はそれらの組合せにより置換され、

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び/もしくはアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシもしくはそれらの組合せにより置換され、

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数

回ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

アリールアルキルであり、ここで、アリール部分は6~14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は1~5個の炭素原子を有し、このアリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、並びにここでアルキル部分において、1もしくは複数の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ もしくは $-\text{C}(\text{C})-$ により置換され、並びに1もしくは複数の $-\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{O}-$ もしくは $-\text{NH}-$ により置換され、及び/又はアルキル部分は、任意にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

5~14個の炭素原子を有する部分的に不飽和の炭素環式基であり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

ヘテロ環式基であり、これは飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5~10個の環原子を有し、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、あるいは

ヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、及び少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5~10個の環原子を有し、並びにアルキル部分は、分枝しているか又は分枝しておらず、及び1~5個の炭素原子を有し、当該ヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、 OCF_3 、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、ここでアルキル部分において、1もしくは複数の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ もしくは $-\text{C}(\text{C})-$ により置換され、並びに1もしくは複数の $-\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{NH}-$ により置換され、及び/又はアルキル部分は、任意にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換されており；

R^3 は、Hであり、

1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは分枝しているか又は分枝しておらず、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} -アルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、ここで炭素環式部分は、5~14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1~5個の炭素原子を有し、及びこれは、未置換であるか、又は炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及びアルキル部分は、任意にハロゲン、 C_{1-4} -アルコキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

7~19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6~14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1~5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され、あるいは

ヘテロアリールアルキル基であり、ここでヘテロアリール部分は、部分的に又は完全に飽和され、並びに少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5~10個の環原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1~5個の炭素原子を有し、当該ヘテロアリールアルキル基は、未置換であるか、又はヘテロアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ

10

20

30

40

50

、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及び／又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル又はそれらの組合せにより置換されており；

R^4 は、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、又はそれらの組合せにより置換されており；

R^5 は、Hであるか、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

各々アルキル部分が、独立して1～8個の炭素原子を有する、アルキルアミノ又はジアルキルアミノであり、

部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、ここで炭素環式部分は、5～14個の炭素原子を有し、及びアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、これは、未置換であるか、又は好ましくは炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換され、

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは、未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び／又はアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシもしくはそれらの組合せにより置換され、

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルにより置換され、

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6～14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換され、及び／又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され、

ヘテロ環式基であり、これは飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、あるいは

ヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、及び少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、並びにアルキル部分は、分枝しているか又は分枝しておらず及び1～5個の炭素原子を有し、当該ヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオ

10

20

30

40

50

ロメチル、 CF_3O 、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、もしくはそれらの組合せにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル又はそれらの組合せにより置換されており；

Lは、単結合、又は1~8個の炭素原子を有する二価の脂肪族ラジカルであり、ここで1又は複数の $-\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^6-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{OCONH}-$ 、 $-\text{NHCOO}-$ 、 $-\text{SCONH}-$ 、 $-\text{SCSNH}-$ 、又は $-\text{NHCSNH}-$ により置換されており；且つ

R^6 は、Hであり、

1~8個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、分枝しているか又は分枝しておらず、及び未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され；

10

7~19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6~14個の炭素原子を有し、並びにアルキル部分は、分枝した又は分枝していない1~5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され、

6~14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロシアルコキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルにより置換されており；

20

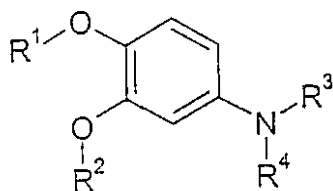
ここで、 R^3 及び R^4 のうちの少なくとも1つは、H以外である。)；並びに、それらの医薬として許容できる塩。

【請求項3】

式Iの化合物：

【化3】

30



(式中、 R^1 は、H、又は1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは分枝しているか又は分枝しておらず、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲンにより置換されており；

40

R^2 は、1~12個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、分枝しているか又は分枝しておらず、並びに未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソもしくはそれらの組合せにより置換され、並びにここで任意に1もしくは複数の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基は、各々の場合において、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{C}(\text{C})-$ により置換され、

3~10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1~4個の炭素原子を有するアルキル、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

50

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び／もしくはアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシもしくはそれらの組合せにより置換され、

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

アリールアルキルであり、これはアリール部分に、6～14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分において、1～5個の炭素原子を有し、ここでアリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、並びにここでアルキル部分において、1もしくは複数の $-CH_2CH_2-$ 基は、各々任意に、 $-CH=CH-$ もしくは $-C(C)-$ により置換され、及び1もしくは複数の $-CH_2-$ 基は、各々任意に、 $-O-$ もしくは $-NH-$ により置換され、並びに／又はアルキル部分は、任意にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

5～14個の炭素原子を有する部分的に不飽和の炭素環式基であり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

ヘテロ環式基であり、これは飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、あるいは

ヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、及び少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、並びにアルキル部分は、分枝しているか又は分枝しておらず、及び1～5個の炭素原子を有し、当該ヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、 OCF_3 、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、ここでアルキル部分において、1もしくは複数の $-CH_2CH_2-$ 基は、各々任意に、 $-CH=CH-$ もしくは $-C(C)-$ により置換され、及び1もしくは複数の $-CH_2-$ 基は、各々任意に、 $-O-$ もしくは $-NH-$ により置換され、並びに／又はアルキル部分は、任意にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換されており；

R^3 は、Hであり、

1～8個、好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは分枝しているか又は分枝しておらず、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} -アルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、ここで炭素環式部分は、5～14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、並びにこれは、未置換であるか、又は炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及びアルキル部分は、任意にハロゲン、 C_{1-4} -アルコキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6～14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換されるか、及び／又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され、あるいは

10

20

30

40

50

ヘテロアリールアルキル基であり、ここでヘテロアリール部分は、部分的に又は完全に飽和され、並びに少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、ヘテロアリールアルキル基は、未置換であるか、又はヘテロアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル又はそれらの組合せにより置換されており；

R^4 は、6～14個の炭素原子を有するアリールであり、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、 OCF_3 、アミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、ピロリル、テトラゾール-5-イル、2(-ヘテロ環式)テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 $\text{R}^5\text{-L-}$ 、もしくはそれらの組合せにより置換され、あるいは

少なくとも1個の環原子はヘテロ原子である5～10個の環原子を有するヘテロアリールであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 $\text{R}^5\text{-L-}$ 、もしくはそれらの組合せにより置換されており；

R^5 は、Hであるか、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

各々アルキル部分が、独立して1～8個の炭素原子を有する、アルキルアミノ又はジアルキルアミノであり、

部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、ここで炭素環式部分は、5～14個の炭素原子を有し、及びアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、これは、未置換であるか、又は好ましくは炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換され、

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは、未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び/又はアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシもしくはそれらの組合せにより置換され、

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルにより置換され、

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6～14個の

10

20

30

40

50

炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換され、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され、ヘテロ環式基であり、これは飽和されるか、部分的に飽和されるか又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、あるいはヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、及び少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、並びにアルキル部分は、分枝しているか又は分枝しておらず及び1～5個の炭素原子を有し、当該ヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はそれらの組合せにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル又はそれらの組合せにより置換されており；

Lは、単結合、又は1～8個の炭素原子を有する二価の脂肪族ラジカルであり、ここで1もしくは複数の $-\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^6-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{OCONH}-$ 、 $-\text{NHCoo}-$ 、 $-\text{SCONH}-$ 、 $-\text{SCSNH}-$ 、又は $-\text{NHCSNH}-$ により置換されており；且つ

R^6 は、Hであり、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、分枝しているか又は分枝しておらず、並びに未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され；

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6～14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され；

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルにより置換されており、

ここで、 R^3 及び R^4 のうちの少なくとも1つは、H以外である。)；並びに、

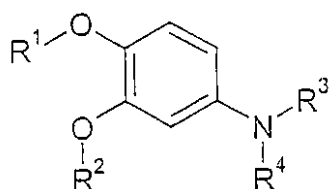
それらの医薬として許容できる塩であって、

但し、 R^4 は、 R^5 -Lにより少なくとも一置換されており、ここでLは、単結合又は1～8個の炭素原子を有する二価の脂肪族ラジカルであり、ここで少なくとも1個の $-\text{CH}_2-$ 基は、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 又は $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ により置換されている、前記化合物、並びに、それらの医薬として許容できる塩。

【請求項4】

式Iの化合物：

【化 4】



10

(式中、 R^1 は、H、又は1～4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは分枝しているか又は分枝しておらず、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン(例えば、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 など)により置換されており；

R^2 は、1～12個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、分枝しているか又は分枝しておらず、並びに未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソもしくはそれらの組合せにより置換され、並びにここで任意に1もしくは複数の $-CH_2CH_2-$ 基は、各々の場合において、 $-CH=CH-$ もしくは $-C \equiv C-$ により置換され、

3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

20

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び/又はアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシもしくはそれらの組合せにより置換され、

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

アリールアルキルであり、これはアリール部分に、6～14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分において、1～5個の炭素原子を有し、ここでアリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、並びにここでアルキル部分において、1もしくは複数の $-CH_2CH_2-$ 基は、各々任意に、 $-CH=CH-$ もしくは $-C \equiv C-$ により置換され、及び1もしくは複数の $-CH_2-$ 基は、各々任意に、 $-O-$ もしくは $-NH-$ により置換され、並びに/又は当該アルキル部分は、任意にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

30

5～14個の炭素原子を有する部分的に不飽和の炭素環式基であり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

40

ヘテロ環式基であり、これは飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、又は

ヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、並びにアルキル部分は、分枝しているか又は分枝しておらず、及び1～5個の炭素原子を有し、ヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、 OCF_3 、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキ

50

シ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、ここでアルキル部分において、1又は複数の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ もしくは $-\text{C}(\text{C})_2-$ により置換され、及び1又は複数の $-\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{O}-$ もしくは $-\text{NH}-$ により置換され、並びに/又はアルキル部分は、任意にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換されており；

R^3 は、Hであり、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであり、これは分枝しているか又は分枝しておらず、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} -アルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、ここで炭素環式部分は、5～14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、並びにこれは、未置換であるか、又は炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及びアルキル部分は、任意にハロゲン、 C_{1-4} -アルコキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

7～19個の炭素原子を有するアリーラルアルキルであり、ここでアリーラル部分は、6～14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、アリーラルアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリーラル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換され、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され、あるいは

ヘテロアリーラルアルキル基であり、ここでヘテロアリーラル部分は、部分的に又は完全に飽和され、並びに少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、当該ヘテロアリーラルアルキル基は、未置換であるか、又はヘテロアリーラル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル又はそれらの組合せにより置換されており；

R^4 は、Hであり、

3～10個、好ましくは3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

6～14個の炭素原子を有するアリーラルであり、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、 OCF_3 、アミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシサム酸、ピロリル、テトラゾール-5-イル、2(-ヘテロ環式)テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 $\text{R}^5-\text{L}-$ 、もしくはそれらの組合せにより置換され、あるいは

少なくとも1個の環原子はヘテロ原子である5～10個の環原子を有するヘテロアリーラルであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 $\text{R}^5-\text{L}-$ 、もしくはそれらの組合せにより置換されており、

10

20

30

40

50

R⁵は、Hであり、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

各々アルキル部分が、独立して1～8個、好ましくは1～4個の炭素原子を有する、アルキルアミノ又はジアルキルアミノであり、

部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、ここで炭素環式部分は5～14個の炭素原子を有し、及びアルキル部分は1～5個の炭素原子を有し、これは、未置換であるか、又は好ましくは炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換され、

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは、未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び/又はアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシもしくはそれらの組合せにより置換され、

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルにより置換され、

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6～14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、CF₃O、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換され、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され、

ヘテロ環式基であり、これは飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、あるいは

ヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、及び少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、当該ヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、CF₃O、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、もしくはそれらの組合せにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル又はそれらの組合せにより置換されており；

Lは、単結合、又は1～8個の炭素原子を有する二価の脂肪族ラジカルであり、ここで1もしくは複数の-CH₂-基は、各々任意に、-O-、-S-、-NR⁶-、-SO₂NH-、-NHSO₂-、-SO₂NR⁶-、-NR⁶SO₂-、-CO-、-NR⁶CO-、-CONR⁶-、-NHCONH-、-OCONH-、-NHC(=O)-、-SCONH-、-SCSNH-、もしくは-NHCSNH-により置換されており；且つ

10

20

30

40

50

R^6 は、Hであり、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、分枝しているか又は分枝しておらず、並びに未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され；

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6～14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され；

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルにより置換されており、

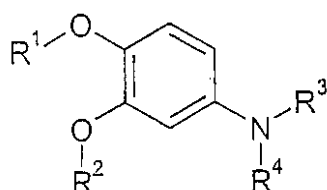
ここで、 R^3 及び R^4 のうちの少なくとも1つは、H以外である。)；並びに、それらの医薬として許容できる塩であって、

但し、 R^4 は、 R^5-L により少なくとも一置換されておりここでLは、単結合又は1～8個の炭素原子を有する二価の脂肪族ラジカルであり、ここで少なくとも1個の $-CH_2-$ 基は、 $-NR^6-$ 、 $-SO_2NR^6-$ 又は $-NR^6SO_2-$ 、 $-NR^6CO-$ 、もしくは $-CONR^6-$ により置換され、並びに R^6 は、各々の場合において、置換された又は置換されないアリールもしくはアリールアルキルである、化合物、並びに、それらの医薬として許容できる塩。

【請求項5】

式Iの化合物：

【化5】



(式中、 R^1 は、H、又は1～4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは分枝しているか又は分枝しておらず、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲンにより置換されており；

R^2 は、1～12個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、分枝しているか又は分枝しておらず、並びに未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソもしくはそれらの組合せにより置換され、並びにここで任意に1もしくは複数の $-CH_2CH_2-$ 基は、各々の場合において、 $-CH=CH-$ もしくは $-C=C-$ により置換され、

3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び/又はアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシもしくはそれらの組合せに

より置換され、

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

アリールアルキルであり、これはアリール部分に、6～14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分において、1～5個の炭素原子を有し、ここでアリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、並びにここでアルキル部分において、1又は複数の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ もしくは $-\text{C}(\text{C})-$ により置換され、及び1もしくは複数の $-\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{O}-$ もしくは $-\text{NH}-$ により置換され、並びに/又はアルキル部分は、任意にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

5～14個の炭素原子を有する部分的に不飽和の炭素環式基であり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

ヘテロ環式基であり、これは飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、あるいは

ヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、及び少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、並びにアルキル部分は、分枝しているか又は分枝しておらず、及び1～5個の炭素原子を有し、当該ヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、 OCF_3 、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、ここでアルキル部分において、1又は複数の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ もしくは $-\text{C}(\text{C})-$ により置換され、及び1もしくは複数の $-\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{O}-$ もしくは $-\text{NH}-$ により置換され、並びに/又はアルキル部分は、任意にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換されており；

R^3 は、Hであり、

1～8個、好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは分枝しているか又は分枝しておらず、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} -アルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、ここで炭素環式部分は、5～14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、及びこれは、未置換であるか、又は炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及び当該アルキル部分は、任意にハロゲン、 C_{1-4} -アルコキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6～14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され、あるいは

ヘテロアリールアルキル基であり、ここでヘテロアリール部分は、部分的に又は完全に飽和され、及び少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、当該ヘテロ

10

20

30

40

50

アリーールアルキル基は、未置換であるか、又はヘテロアリーール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル又はそれらの組合せにより置換されており；

R^4 は、6～14個の炭素原子を有するアリーールであり、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、 OCF_3 、アミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、ピロリル、テトラゾール-5-イル、2(-ヘテロ環式)テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 R^5 -L-、もしくはそれらの組合せにより置換され、あるいは

少なくとも1個の環原子はヘテロ原子である5～10個の環原子を有するヘテロアリーールであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 R^5 -L-、もしくはそれらの組合せにより置換されており；

R^5 は、Hであり、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

各々アルキル部分が、独立して1～8個の炭素原子を有する、アルキルアミノ又はジアルキルアミノであり、

部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、ここで炭素環式部分は、5～14個の炭素原子を有し、及びアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、これは、未置換であるか、又は好ましくは炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換され、

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは、未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び/又はアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシもしくはそれらの組合せにより置換され、

6～14個の炭素原子を有するアリーールであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シクロアルキル、アリーールもしくはヘテロアリーールにより置換され、

7～19個の炭素原子を有するアリーールアルキルであり、ここでアリーール部分は、6～14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、アリーールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリーール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコ

10

20

30

40

50

キシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換され、及び／又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、又はメチルにより置換され、
 ヘテロ環式基であり、これは飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール又はそれらの組合せにより置換され、あるいは

ヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、及び少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、当該ヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、CF₃O、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、もしくはそれらの組合せにより置換されるか、及び／又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル又はそれらの組合せにより置換されており；

Lは、単結合、又は1～8個の炭素原子を有する二価の脂肪族ラジカルであり、ここで1もしくは複数の-CH₂-基は、各々任意に、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁶-、-SO₂NH-、-NHSO₂-、-SO₂NR⁶-、-NR⁶SO₂-、-CO-、-NR⁶CO-、-CONR⁶-、-NHCONH-、-OCONH-、-NHC(=O)-、-SC(=O)NH-、もしくは-NHCSNH-により置換されており；且つ

R⁶は、Hであり、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、分枝しているか又は分枝しておらず、並びに未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され；

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6～14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、CF₃O、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換されるか、及び／又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され；

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルにより置換され、

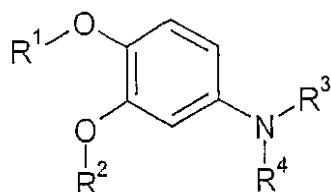
ここで、R³及びR⁴のうちの少なくとも1つは、H以外である。)；並びに、それらの医薬として許容できる塩であって、

但し、R⁴は、R⁵-Lにより少なくとも一置換されており、ここでR⁵は、各々シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールにより置換されているアリール又はヘテロ環式基である化合物、並びに、それらの医薬として許容できる塩。

【請求項6】

式Iの化合物：

【化 6】



10

(式中、 R^1 は、H、又は1～4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは分枝しているか又は分枝しておらず、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲンにより置換されており；

R^2 は、1～12個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、分枝しているか又は分枝しておらず、並びに未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソもしくはそれらの組合せにより置換され、並びにここで任意に1もしくは複数の $-CH_2CH_2-$ 基は、各々の場合において、 $-CH=CH-$ もしくは $-C \equiv C-$ により置換され、

3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

20

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び/又はアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシもしくはそれらの組合せにより置換され、

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

アリールアルキルであり、これはアリール部分に、6～14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分において、1～5個の炭素原子を有し、ここでアリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及びここでアルキル部分において、1又は複数の $-CH_2CH_2-$ 基は、各々任意に、 $-CH=CH-$ もしくは $-C \equiv C-$ により置換され、及び1又は複数の $-CH_2-$ 基は、各々任意に、 $-O-$ もしくは $-NH-$ により置換され、並びに/又はアルキル部分は、任意にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

30

5～14個の炭素原子を有する部分的に不飽和の炭素環式基であり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

40

ヘテロ環式基であり、これは飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、あるいは

ヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、及び少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、並びにアルキル部分は、分枝しているか又は分枝しておらず、及び1～5個の炭素原子を有し、当該ヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、 OCF_3 、ヒドロキシ、アリール、アルキル、

50

アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、ここでアルキル部分において、1又は複数の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ もしくは $-\text{C}=\text{C}-$ により置換され、及び1又は複数の $-\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{O}-$ もしくは $-\text{NH}-$ により置換され、並びに/又はアルキル部分は、任意にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換されており；

R^3 は、Hであり、

1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは分枝しているか又は分枝しておらず、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} -アルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、ここで炭素環式部分は、5~14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1~5個の炭素原子を有し、並びにこれは、未置換であるか、又は炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及び当該アルキル部分は、任意にハロゲン、 C_{1-4} -アルコキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

7~19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6~14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1~5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され、あるいは

ヘテロアリールアルキル基であり、ここでヘテロアリール部分は、部分的に又は完全に飽和され、及び少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5~10個の環原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1~5個の炭素原子を有し、当該ヘテロアリールアルキル基は、未置換であるか、又はヘテロアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル又はそれらの組合せにより置換されており；

R^4 は、

6~14個の炭素原子を有するアリールであり、並びにこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、 OCF_3 、アミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、ピロリル、テトラゾール-5-イル、2(-ヘテロ環式)テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 $\text{R}^5-\text{L}-$ 、もしくはそれらの組合せにより置換され、あるいは

少なくとも1個の環原子はヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリールであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ、 $\text{R}^5-\text{L}-$ 、もしくはそれらの組合せにより置換され、

R^5 は、Hであるか、

1~8個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せによ

り置換され、

各々アルキル部分が、独立して1～8個の炭素原子を有する、アルキルアミノ又はジアルキルアミノであり、

部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、ここで炭素環式部分は、5～14個の炭素原子を有し、及びアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、これは、未置換であるか、又は好ましくは炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、

3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、もしくはそれらの組合せにより置換され、

10

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは、未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び/又はアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシもしくはそれらの組合せにより置換され、

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換され、

20

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6～14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、CF₃O、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換され、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され、

ヘテロ環式基であり、これは飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールもしくはそれらの組合せにより置換され、あるいは

30

ヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、及び少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、当該ヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、CF₃O、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、もしくはそれらの組合せにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル又はそれらの組合せにより置換されており；

40

Lは、単結合、又は1～8個の炭素原子を有する二価の脂肪族ラジカルであり、ここで1もしくは複数の-CH₂-基は、各々任意に、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁶-、-SO₂NH-、-NHSO₂-、-SO₂NR⁶-、-NR⁶SO₂-、-CO-、-NR⁶CO-、-CONR⁶-、-NHCONH-、-OCONH-、-NHC(=O)-、-SCONH-、-SCSNH-、もしくは-NHCSNH-により置換されており；且つ

R⁶は、Hであり、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、分枝しているか又は分枝しておらず

50

、並びに未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され；

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6～14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され；

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルにより置換されており、

ここで、 R^3 及び R^4 のうちの少なくとも1つは、H以外である。)；並びに、それらの医薬として許容できる塩であって、

但し、 R^4 は、 R^5-L により少なくとも一置換されており、ここでLは、単結合又は1～8個の炭素原子を有する二価の脂肪族ラジカルであり、ここで少なくとも1個の $-CH_2-$ 基は、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ により置換されている、化合物、並びに、それらの医薬として許容できる塩。

10

20

【請求項7】

下記から選択される化合物：

3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(5-(2-クロロピリジルメチル))アニリン、

3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3-(2-クロロピリジルメチル))アニリン、

3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾリルメチル))-アニリン、

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

30

3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(5-(4-クロロピリジルメチル))アニリン、

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

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

3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(5-(4-メトキシピリジルメチル))アニリン、

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-フェニル-N-(3-(2-エトキシピリジルメチル))アニリン、

40

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

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(5-(4-クロロピリジルメチル))-アニリン、

3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン、

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-シクロヘキシルアニリン、

3-シクロペンチルオキシ-4-ヒドロキシ-N-(3-tert-ブチルオキシカルボニルフェニル)-N-

50

- (3-ピリジルメチル))-アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-ヒドロキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル))-アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-tert-ブチルオキシカルボニルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル))-アニリン、
 4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-カルボキシ-4-クロロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3-クロロピリジルメチル))-アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-フェニル-N-(4-(3-クロロピリジルメチル)アニリン、 10
 4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-ピリジルメチル)アニリン、
 4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-ピリジル)-N-(4-ピリジルメチル)アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(4-ピリジルメチル)アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシ-3-メチルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-アニリン、 20
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシ-3-フルオロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-クロロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-フルオロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))-アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))-アニリン、 30
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(4-(3-クロロピリジルメチル))-アニリン、
 4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン、
 4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-メチルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-アニリン、 40
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-アミノ-3-カルボキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-トリフルオロメチルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-アセトアミド-3-カルボキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-(N,N-ビス(2,4-ジメトキシ)ベンジル)-アミノスルホニルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
 メチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミ 50

ノベンゾエート、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
 プロモアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
 (N-ピペリジニルメチル)アニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
 (N-モルホリノメチル)アニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
 (N,N-ジエチルアミノ)メチル)アニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3- 10
 メチルチオアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
 メチルチオアニリン、
 N-(3-(2-ヒドロキシ)シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)
 -3-アミノ安息香酸、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-2-アミノイソ
 ニコチン酸、
 N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
 N-[3-(3-ヒドロキシ)シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)
 -3-アミノ安息香酸、 20
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
 アミノ-2-クロロ安息香酸、
 N-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-
 アミノ-6-メチル安息香酸、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
 アミノ安息香酸、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジ
 ルメチル)-4-アミノ安息香酸、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(5-(1,3-ジメチルピラ 30
 ゾリルメチル)-3-アミノ安息香酸、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-5-
 トリフルオロメチル-3-アミノ安息香酸、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-6-
 トリフルオロメチル-3-アミノ安息香酸、
 N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジル
 メチル)-4-アミノ安息香酸、
 N-(3-シクロペントキシ-4-メトキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジルメチル)-3-アミ
 ノ安息香酸、
 N-(3-シクロペントキシ-4-メトキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジルメチル)-4-アミ 40
 ノ安息香酸、
 N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジル
 メチル)-3-アミノ安息香酸、
 N-(3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香
 酸、
 N-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息
 香酸、
 N-(3-シクロヘブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息
 香酸、
 N-(4-メトキシ-3-(4-ピラニルオキシ)フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香 50

酸、

N-(3-[2.2.2-ビスクロオクタニル]オキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、

N-(3-シクロペンチオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-アミノ安息香酸、

N-(3-シクロペンチオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾリル))-3-アミノ安息香酸、

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

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

N-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ-5-フルオロ安息香酸、

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

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

N-(4-メトキシ-3-(2-(2-ピリジリエトキシ))フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸、

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

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

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

N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(2-(3-ピリジリエチル))-3-アミノ安息香酸、

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-クロロ-4-(5-(2H)-テトラゾリル)アニリン、

N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-クロロ-4-(5-(2H)-テトラゾリル)アニリン、

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジル)メチル)-4-(5-(2H)-テトラゾリル)アニリン、

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-ホルホルニル)アニリン、

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-N-メチル-1-ピペラジニル)アニリン、

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(1-ピペラジニル)アニリン、

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(N,N-ジエチルアミノ)アニリン、

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メタンスルホニルアニリン、

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-メチルスルホニルアニリン、

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

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

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-フルオロベンジル)-4-アミノ安息香酸、

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

10

20

30

40

50

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
N-[4-メトキシ-3-(1-プロピル)オキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
N-[4-メトキシ-3-(2-プロピル)オキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
N-(3-シクロプロピルエトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
N-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-ヒドロキシメチルアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-ヒドロキシメチルアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-ピペリジニル)スルホニルアニリン、
N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-(2-メチルフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル)-4-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル)-4-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-エチルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-クロロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン、

50

50

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)スルホニルアニリン、
及びそれらの医薬として許容できる塩であって、光学的に活性のある化合物は、それらの個別のエナンチオマー、又はラセミ混合物を含むそれらの混合物であってもよい、前記化合物及びそれらの医薬として許容できる塩。

【請求項 8】

10

認知の増強が望ましい患者において、認知を増強する方法であって、請求項1記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 9】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項8記載の方法。

【請求項 10】

該患者は、ヒトである、請求項8記載の方法。

【請求項 11】

認知障害又は減退に罹患した患者を治療する方法であって、請求項1記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 12】

20

該患者は、ヒトである、請求項11記載の方法。

【請求項 13】

該患者は、記憶障害に罹患している、請求項12記載の方法。

【請求項 14】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項11記載の方法。

【請求項 15】

該患者は、アルツハイマー病、精神分裂症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、卒中、CNS低酸素症、大脳老化、多梗塞性痴呆、HIV又は心臓血管疾患が原因の、記憶障害に罹患している、請求項13記載の方法。

30

【請求項 16】

低下したcAMPレベルに関連した疾患を有する患者を治療する方法であって、請求項1記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 17】

患者においてPDE4酵素活性を阻害する方法であって、請求項1記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 18】

神経変性疾患が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項1記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 19】

40

急性神経変性障害が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項1記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 20】

アレルギー又は炎症疾患に罹患した患者を治療する方法であって、請求項1記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 21】

請求項1記載の化合物及び医薬として許容できる担体を含有する、医薬組成物。

【請求項 22】

該化合物を0.1～50mg含有する、請求項21記載の組成物。

【請求項 23】

50

認知の増強が望ましい患者において、認知を増強する方法であって、請求項2記載の化合物を有効量該患者に投与することを含む方法。

【請求項24】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項23記載の方法。

【請求項25】

該患者は、ヒトである、請求項23記載の方法。

【請求項26】

認知障害又は減退に罹患した患者を治療する方法であって、請求項2記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項27】

該患者は、ヒトである、請求項26記載の方法。

【請求項28】

該患者は、記憶障害に罹患している、請求項27記載の方法。

【請求項29】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項28記載の方法。

【請求項30】

該患者は、アルツハイマー病、精神分裂症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、卒中、CNS低酸素症、大脳老化、多梗塞性痴呆、HIV又は心臓血管疾患が原因の、記憶障害に罹患している、請求項28記載の方法。

【請求項31】

減少したcAMPレベルに関連した疾患を有する患者を治療する方法であって、請求項2記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項32】

患者においてPDE4酵素活性を阻害する方法であって、請求項2記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項33】

神経変性疾患が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項2記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項34】

急性神経変性障害が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項2記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項35】

アレルギー又は炎症疾患に罹患した患者を治療する方法であって、請求項2記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項36】

請求項2記載の化合物及び医薬として許容できる担体を含有する、医薬組成物。

【請求項37】

該化合物を0.1～50mg含有する、請求項36記載の組成物。

【請求項38】

認知の増強が望ましい患者において、認知を増強する方法であって、請求項3記載の化合物を有効量該患者に投与することを含む方法。

【請求項39】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項38記載の方法。

【請求項40】

該患者は、ヒトである、請求項38記載の方法。

【請求項41】

認知障害又は減退に罹患した患者を治療する方法、請求項3記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項42】

10

20

30

40

50

該患者は、ヒトである、請求項41記載の方法。

【請求項 4 3】

該患者は、記憶障害に罹患している、請求項42記載の方法。

【請求項 4 4】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項41記載の方法。

【請求項 4 5】

該患者は、アルツハイマー病、精神分裂症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、卒中、CNS低酸素症、大脳老化、多梗塞性痴呆、HIV又は心臓血管疾患が原因の、記憶障害に罹患している、請求項43記載の方法。

10

【請求項 4 6】

低下したcAMPレベルに関連した疾患を有する患者を治療する方法、請求項3記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 4 7】

患者においてPDE4酵素活性を阻害する方法であって、請求項3記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 4 8】

神経変性疾患が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項3記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 4 9】

急性神経変性障害が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項3記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

20

【請求項 5 0】

アレルギー又は炎症疾患に罹患した患者を治療する方法であって、請求項3記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 5 1】

請求項3記載の化合物及び医薬として許容できる担体を含有する、医薬組成物。

【請求項 5 2】

該化合物を0.1～50mg含有する、請求項51記載の組成物。

【請求項 5 3】

認知の増強が望ましい患者において認知を増強する方法であって、請求項4記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

30

【請求項 5 4】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項53記載の方法。

【請求項 5 5】

該患者は、ヒトである、請求項53記載の方法。

【請求項 5 6】

認知障害又は減退に罹患した患者を治療する方法であって、請求項4記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 5 7】

該患者は、ヒトである、請求項56記載の方法。

40

【請求項 5 8】

該患者は、記憶障害に罹患している、請求項57記載の方法。

【請求項 5 9】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項56記載の方法。

【請求項 6 0】

該患者は、アルツハイマー病、精神分裂症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、卒中、CNS低酸素症、大脳老化、多梗塞性痴呆、HIV又は心臓血管疾患が原因の、記憶障害に罹患している、請求項58記載の方法。

50

【請求項 6 1】

低下したcAMPレベルに関連した疾患を有する患者を治療する方法であって、請求項4記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 6 2】

患者においてPDE4酵素活性を阻害する方法であって、請求項4記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 6 3】

神経変性疾患が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項4記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 6 4】

急性神経変性障害が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項4記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 6 5】

アレルギー又は炎症疾患に罹患した患者を治療する方法であって、請求項4記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 6 6】

請求項4記載の化合物及び医薬として許容できる担体を含有する、医薬組成物。

【請求項 6 7】

該化合物を0.1～50mg含有する、請求項66記載の組成物。

【請求項 6 8】

認知の増強が望ましい患者において認知を増強する方法であって、請求項5記載の化合物を有効量該患者に投与することを含む方法。

【請求項 6 9】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項68記載の方法。

【請求項 7 0】

該患者は、ヒトである、請求項68記載の方法。

【請求項 7 1】

認知障害又は減退に罹患した患者を治療する方法であって、請求項5記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 7 2】

該患者は、ヒトである、請求項71記載の方法。

【請求項 7 3】

該患者は、記憶障害に罹患している、請求項72記載の方法。

【請求項 7 4】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項71記載の方法。

【請求項 7 5】

該患者は、アルツハイマー病、精神分裂症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、卒中、CNS低酸素症、大脳老化、多梗塞性痴呆、HIV又は心臓血管疾患が原因の、記憶障害に罹患している、請求項73記載の方法。

【請求項 7 6】

低下したcAMPレベルに関連した疾患を有する患者を治療する方法であって、請求項5記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 7 7】

患者においてPDE4酵素活性を阻害する方法であって、請求項5記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 7 8】

神経変性疾患が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項5記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 7 9】

10

20

30

40

50

急性神経変性障害が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項5記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項80】

アレルギー又は炎症疾患に罹患した患者を治療する方法であって、請求項5記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項81】

請求項5記載の化合物及び医薬として許容できる担体を含有する、医薬組成物。

【請求項82】

該化合物を0.1～50mg含有する、請求項81記載の組成物。

【請求項83】

請求6記載の化合物を有効量該患者に投与することを含む、認知の増強が望ましい患者において認知を増強する方法。

【請求項84】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項83記載の方法。

【請求項85】

該患者は、ヒトである、請求項83記載の方法。

【請求項86】

認知障害又は減退に罹患した患者を治療する方法であって、請求項6記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項87】

該患者は、ヒトである、請求項86記載の方法。

【請求項88】

該患者は、記憶障害に罹患している、請求項87記載の方法。

【請求項89】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項86記載の方法。

【請求項90】

該患者は、アルツハイマー病、精神分裂症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、卒中、CNS低酸素症、大脳老化、多梗塞性痴呆、HIV又は心臓血管疾患が原因の、記憶障害に罹患している、請求項89記載の方法。

【請求項91】

低下したcAMPレベルに関連した疾患を有する患者を治療する方法であって、請求項6記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項92】

患者においてPDE4酵素活性を阻害する方法であって、請求項6記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項93】

神経変性疾患が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項6記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項94】

急性神経変性障害が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項6記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項95】

アレルギー又は炎症疾患に罹患した患者を治療する方法であって、請求項6記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項96】

請求項6記載の化合物及び医薬として許容できる担体を含有する、医薬組成物。

【請求項97】

該組成物は、該化合物を0.1～50mg含有する、請求項96記載の組成物。

【請求項98】

10

20

30

40

50

認知の増強が望ましい患者において認知を増強する方法であって、請求項7記載の化合物を有効量該患者に投与することを含む方法。

【請求項99】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項98記載の方法。

【請求項100】

該患者は、ヒトである、請求項98記載の方法。

【請求項101】

認知障害又は減退に罹患した患者を治療する方法であって、請求項7記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項102】

該患者は、ヒトである、請求項101記載の方法。

【請求項103】

該患者は、記憶障害に罹患している、請求項102記載の方法。

【請求項104】

該化合物は、0.01～100mg/体重1kg/日の量で投与される、請求項101記載の方法。

【請求項105】

該患者は、アルツハイマー病、精神分裂症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、卒中、CNS低酸素症、大脳老化、多梗塞性痴呆、HIV又は心臓血管疾患が原因の、記憶障害に罹患している、請求項103記載の方法。

【請求項106】

低下したcAMPレベルに関連した疾患を有する患者を治療する方法であって、請求項7記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項107】

患者においてPDE4酵素活性を阻害する方法であって、請求項7記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項108】

神経変性疾患が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項7記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項109】

急性神経変性障害が原因の記憶障害に罹患した患者を治療する方法であって、請求項7記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項110】

アレルギー又は炎症疾患に罹患した患者を治療する方法であって、請求項7記載の化合物の有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項111】

請求項7記載の化合物及び医薬として許容できる担体を含有する、医薬組成物。

【請求項112】

該化合物を0.1～50mg含有する、請求項111記載の組成物。

【請求項113】

N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸である、中間体化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2002年7月19日に出願された、米国特許仮出願第60/396,725号の利益を請求するものである。

【0002】

本出願は、2001年1月22日に出願された米国特許出願第10/051,309号及びその仮出願第60/262,651号、2001年2月8日に出願された第60/267,196号、並びに2001年7月14日に出願さ

10

20

30

40

50

れた第60/306,140号に関連し、これらの開示は全体が本願明細書に参照として組入れられている。

【0003】

発明の技術分野

本発明は概して、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)酵素阻害の分野に関する。より詳細に述べると、本発明は、新規化合物、例えば、N-置換されたアニリン及びジフェニルアミンアナログによる選択的PDE4阻害、そのような化合物の調製法、そのような化合物を含有する組成物、及びそれらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

環状ヌクレオチド特異的ホスホジエステラーゼ(PDE)は、様々なサイクリックヌクレオシドーリン酸(cAMP及びcGMPを含む)の加水分解を触媒する酵素ファミリーを表している。これらの環状ヌクレオチドは、細胞内のセカンドのメッセンジャーとして作用し、並びにメッセンジャーとして、様々なホルモン及び神経伝達物質に結合した細胞表面受容体からのインパルスを運搬する。PDEは、細胞内の環状ヌクレオチドレベルを調節するように作用し、並びにこのような環状モノヌクレオチドを分解し、それらのメッセンジャーの役割を終わらせることにより、環状ヌクレオチドのホメオスタシスを維持する。

【0005】

PDE酵素は、cAMP又はcGMPの加水分解に対するそれらの特異性、カルシウム、カルモジュリン又はcGMPによる調節に対するそれらの感受性、並びに様々な化合物によるそれらの選択的阻害に従い11種のファミリーに群別することができる。例えば、PDE1は、 Ca^{2+} /カルモジュリンにより刺激される。PDE2は、cGMP-依存性であり、心臓及び副腎において認められる。PDE3は、cGMP-依存性であり、及びこの酵素の阻害は、陽性の変力活性が作成する。PDEは、cAMP特異性であり、その阻害は、気道の弛緩、抗炎症及び抗鬱活性を生じる。PDE5は、血管平滑筋中のcGMP含量の調節において重要であるように見え、その結果PDE5インヒビターは、心臓血管活性を有し得ることがある。PDEは、識別できる生化学特性を有するので、これらは恐らく多種多様な調節の型に従うであろう。

【0006】

PDE4は、cAMPに関する低いミカリエス定数を含む、様々な速度論的特徴及びある種の薬物に対する感受性により識別される。PDE4酵素ファミリーは、4種の遺伝子からなり、これはPDE4A、PDE4B、PDE4C、及びPDE4Dと称されるPDE4酵素の4種のアイソフォームを作成する[参照：Wangら、「Expression, Purification, and Characterization of human cAMP-Specific Phosphodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, and D」、Biochem. Biophys. Res. Comm., 234:320-324 (1997)]。加えて各PDE4アイソフォームの様々なスプライシング変種が同定されている。

【0007】

PDE4イソ酵素は、細胞の細胞質ゾルに局在化され、及びいかなる膜の既知の膜構造にも結合していない。PDE4は、cAMPのアデノシン5'-リン酸(AMP)へのその加水分解を触媒することにより、特異的にこれを失活する。cAMP活性の調節は、炎症及び記憶を含む、多くの生物学的プロセスにおいて重要である。ロリプラム、ピクラミラスト(piclamilast)、CDP-840及びアリフロのようなPDE4のインヒビターは、強力な抗炎症薬であり、その結果喘息又は関節炎のような炎症が問題である疾患の治療に有用であることができる。更に、ロリプラムは、範例学習において、ラット及びマウスの認知能を改善する。

【0008】

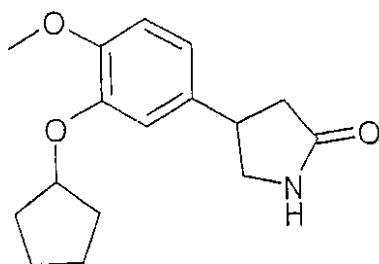
10

20

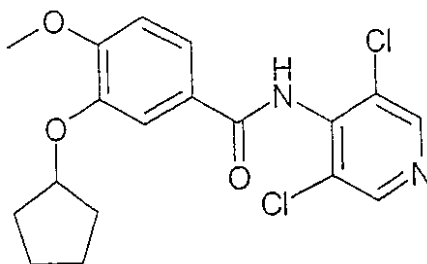
30

40

【化 1】



ロリプラム



ピクラミラスト

10

【0009】

ロリプラムのような化合物に加え、ペントキシフィリン、デンプフィリン、及びテオフィリンなどのキサンチン誘導体が、PDE4を阻害し、及びそれらの認知増強作用について最近かなりの注目を浴びている。cAMP及びcGMPは、多くの様々なホルモン及び神経伝達物質に対する細胞反応を媒介するセカンドメッセンジャーである。従って、治療的に有意な作用は、PDE阻害、並びに結果としての神経系及び体内のどこかに位置するものなどの重要な細胞において得られる細胞内cAMP又はcGMPの増加から生じる。

20

【0010】

先に抗鬱薬として開発されたロリプラムは、PDE4酵素を選択的に阻害し、及びPDE酵素亜型の分類における標準薬となっている。PDE4分野の初期の研究は、鬱病及び炎症に焦点を当て、引き続き痴呆のような適応症を含むように拡大されている(概説について「The PDE IV Family Of Calcium- Phosphodiesterases Enzymes」、John A. Lowe, IIIら、Drug s of the Future、17(9): 799- 807 (1992)を参照)。更にロリプラム及び他の第一世代のPDE4インヒビターの臨床開発は、これらの化合物の副作用プロファイルのために終結された。霊長類における主な副作用は嘔吐であるが、齧歯類における主な副作用は、精巢の脱顆粒、血管平滑筋の脆弱化、向精神作用、増加した胃酸分泌及び胃びらんである。

30

【発明の開示】

【0011】

発明の概要

本発明は、PDE4酵素を阻害し、特に例えば比較的嘔吐を伴わない(例えば、先に考察された先行技術の化合物と比べ)などの改善された副作用プロファイルを有する、新規化合物、例えば新規N-置換されたアニリン及びジフェニルアミン化合物に関する。好ましくは、これらの化合物は、PDE4酵素を選択的に阻害する。本発明の化合物は、同時に細胞、特に神経系の細胞への侵入を促進する。

【0012】

更に本発明は、そのような活性及び選択性を伴う化合物を合成する方法に加え、例えば、神経学的症候群、特に記憶障害に関連したそのような状態、最も特別にはそのような記憶障害が、PDE4酵素による細胞内cAMPレベルの異化作用に一部起因しているか、もしくはそのような記憶障害がPDE4酵素活性の効果的阻害により改善され得るような長期記憶障害に関連している、上昇した細胞内PDE4レベル又は低下したcAMPレベルに関連した疾患状態に関して、PDE阻害、特にPDE4阻害を必要とする、例えば、ヒトを含む哺乳類などの患者を治療する方法(及びそれに対応する医薬組成物)を提供する。

40

【0013】

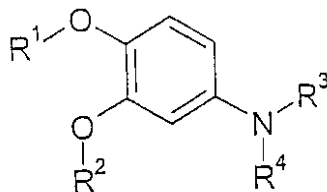
好ましい局面において、本発明の化合物は、嘔吐を誘発しない用量で、PDE4酵素を阻害することにより、このような疾患を改善する。

【0014】

50

本発明は、式Iの化合物を含む：

【化2】



10

(式中、

R¹は、H、又は1～4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは分枝しているか又は分枝しておらず、並びにこれは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン(例えば、CH₃、CHF₂、CF₃など)により置換され；ひとつの好ましい態様において、R¹はHであり；

R²は、分枝した又は分枝していない、1～12個、好ましくは1～8個の炭素原子を有するアルキルであり、及びこれは、未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁-₄-アルコキシ、オキソもしくはそれらの組合せにより置換され、ここで任意に1もしくはそれよりも多い-CH₂CH₂-基は、各々の場合において、-CH=CH-もしくは-C

20

C-により置換され(例えば、CH₃、CHF₂、CF₃、メトキシエチルなど)、3～10個、好ましくは3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され(例えば、シクロペンチル)、

4～16個、好ましくは4～12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び/又はアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、C₁-₄-アルキル、C₁-₄-アルコキシもしくはそれらの組合せにより置換され(例えば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど)、

30

6～14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、CF₃、OCF₃、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せにより置換され(例えば、メチルフェニル、メトキシフェニル、クロロフェニルなど)、

アリールアルキルであり、ここでアリール部分は6～14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、これはアリールアルキルラジカルが、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、CF₃、OCF₃、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され、並びにここでアルキル部分において、1又は複数の-CH₂CH₂-基は、各々任意に-CH=CH-もしくは-C

40

C-により置換され、及び1又は複数の-CH₂-基は、各々任意に、-O-もしくは-NH-により置換され、並びに/又はアルキル部分は、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、もしくはそれらの組合せで任意に置換され(例えば、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、メトキシフェニルエチル、メトキシフェニルプロピル、クロロフェニルエチル、クロロフェニルプロピル、フェニルエテニル、フェノキシエチル、フェノキシブチル、クロロフェノキシエチル、クロロフェニルアミノエチルなど)、

50

ヘテロ環式基であり、これは飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され(例えば、3-チエニル、3-テトラヒドロフラニル、3-ピロリルなど)、又は

ヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、及び少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、並びにアルキル部分は、分枝しているか又は分枝しておらず、及び1～5個の炭素原子を有し、このヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、OCF₃、ヒドロキシ、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、ここでアルキル部分において、1もしくは複数の-CH₂CH₂-基は、各々任意に、-CH=CH-もしくは-C≡C-により置換され、及び1もしくは複数の-CH₂-基は、各々任意に-O-もしくは-NH-により置換され、及び/又はアルキル部分は、任意にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、又はそれらの組合せにより置換され(例えば、ピリジルエチル、ピリジルプロピル、メチルピペラジンイルエチルなど)；

R³は、Hであり、

1～8個、好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは分枝しているか又は分枝しておらず、及びこれは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、シアノ、C₁₋₄-アルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換され(例えば、メチル、エチル、プロピルなど)、

部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、ここで炭素環式部分は、5～14個の炭素原子を有し、及び分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、並びにこれは未置換であるか、又は炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及びアルキル部分は、ハロゲン、C₁₋₄-アルコキシ、シアノもしくはそれらの組合せにより任意に置換され(例えば、シクロヘキセニルメチルなど)、

7～19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6～14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、CF₃O、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、又はメチルにより置換され(例えば、ベンジル、フェネチル、フェンプロピル、メチルベンジル、メトキシベンジル、トリフルオロメチル、ベンジル、メチレンジオキシベンジルなど)、又は

ヘテロアリールアルキル基であり、ここでヘテロアリール部分は、部分的に又は完全に飽和され、及び少なくとも1個の環原子はN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1～5個の炭素原子を有し、ヘテロアリールアルキル基は、未置換であるか、又はヘテロアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、CF₃O、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル、又はそれらの組合せにより置換され(例えば、ピリジルメチル、ピリジルプロピル、メチルピリジルメチル、クロロピリジルメチル、ジクロロピリジルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、キノリニルメチル、イソキノリニルメチル、ピペリジニルメチル、フラニルメチル、イミダゾリルメチル、メチルイミダゾリルメチル、ピロリルメチルなど)；

R⁴は、Hであり、

3～10個の、好ましくは3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、又はそれらの組合せによ

10

20

30

40

50

り置換され(例えば、シクロペンチル)、

6~14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、OCF₃、アミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、ピロリル、テトラゾール-5-イル、2(-ヘテロサイクル)テトラゾール-5-イル(例えば、2-(2-テトラヒドロピラニル)テトラゾール-5-イル)、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、エトキシカルボニル)、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ(例えば、tert-ブチルジメチルシリルオキシ)、R⁵-L-、もしくはそれらの組合せにより置換された(例えば、置換された又は未置換であるフェニル、ナフチル、及びビフェニル、例えばフェニル、メチルフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、ビニルフェニル、シアノフェニル、メチレンジオキシフェニル、エチルフェニル、ジクロロフェニル、カルボキシフェニル、エトキシカルボニルフェニル、ジメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、ニトロフェニル、アミノフェニルなど)、又は

少なくとも1個の環原子はヘテロ原子である5~10個の環原子を有するヘテロアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、エトキシカルボニル)、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、トリアルキルシリルオキシ(例えば、tert-ブチルジメチルシリルオキシ)、R⁵-L-、もしくはそれらの組合せにより置換され(例えば、ピリジル、チエニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリミジニル、イミダゾリル、チアゾリルなど)；

R⁵は、Hであるか、

1~8個の、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され(例えば、メチル、エチル、プロピルなど)、

アルキルアミノ又はジアルキルであり、ここで各アルキル部分は、独立して1~8個の、好ましくは1~4個の炭素原子を有し(例えば、ジメチルアミノなど)、部分的に不飽和の炭素環式-アルキル基であり、ここで炭素環式部分は、5~14個の炭素原子を有し、及びアルキル部分は1~5個の炭素原子を有する、これは未置換であるか、又は好ましくは炭素環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され(例えば、シクロヘキセニルメチルなど)、

3~10個の、好ましくは3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アルコキシ、1~4個の炭素原子を有するアルキル、もしくはそれらのそれらの組合せにより置換され(例えば、シクロペンチル)、

4~16個、好ましくは4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、これは未置換であるか、又はシクロアルキル部分及び/又はアルキル部分において、1もしくは複数回ハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシもしくはそれらの組合せにより置換され(例えば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど)、

6~14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキ

10

20

30

40

50

シ、アルコキシカルボニル(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、エトキシカルボニル)、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはそれらの組合せにより置換され(例えば、置換されたもしくは置換されないフェニル及びナフチル、メチルフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、ビニルフェニル、シアノフェニル、メチレンジオキソフェニル、エチルフェニル、ジクロロフェニル、カルボキシフェニル、エトキシカルボニルフェニル、ジメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、ニトロフェニル、アミノフェニルなど)、

7~19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6~14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1~5個の炭素原子を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換され、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され(例えば、ベンジル、フェネチル、フェンプロピル、メチルベンジル、メトキシベンジル、トリフルオロメチル、ベンジル、メチレンジオキシベンジルなど)、

ヘテロ環式基であり、これは飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5~10個の環原子を有し、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、エトキシカルボニル)、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはそれらの組合せにより置換され(例えば、ピリジル、チエニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリミジニル、イミダゾリル、チアゾリルなど)、又は

ヘテロ環式-アルキル基であり、ここでヘテロ環式部分は、飽和されるか、部分的に飽和されるか、又は不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5~10個の環原子を有し、並びにアルキル部分において、分枝しているか又は分枝しておらず、及び1から5個の炭素原子を有し、ヘテロ環式-アルキル基は、未置換であるか、又はヘテロ環式部分において、1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、もしくはそれらの組合せにより置換され、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチル、又はそれらの組合せにより置換され(例えば、ピリジルメチル、ピリジルプロピル、メチルピリジルメチルなど)；

Lは、単結合、又は1~8個の炭素原子を有する二価の脂肪族ラジカルであり、ここで1もしくは複数の $-\text{CH}_2-$ 基は、各々任意に、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^6-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{OCONH}-$ 、 $-\text{NHCOO}-$ 、 $-\text{SCONH}-$ 、 $-\text{SCSNH}-$ 、もしくは $-\text{NHCSNH}-$ (例えば、 $-\text{O}-$ 、 CH_2- 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CONSO}_2-$ など)により置換され；並びに

R^6 は、Hであり、

1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、これは、分枝しているか又は分枝しておらず、並びに未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、オキソ、もしくはそれらの組合せにより置換され(例えば、メチル、エチル、プロピルなど)；

7~19個の炭素原子を有するアリールアルキルであり、ここでアリール部分は、6~14個の炭素原子を有し、並びに分枝した又は分枝していないアルキル部分は、1~5個の炭素原子

10

20

30

40

50

を有し、アリールアルキルラジカルは、未置換であるか、又はアリール部分において、1もしくは複数回ハロゲン、トリフルオロメチル、 CF_3O 、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換されるか、及び/又はアルキル部分において、ハロゲン、シアノ、もしくはメチルにより置換され(例えば、ベンジル、フェネチル、フェンプロピル、メチルベンジル、メトキシベンジル、トリフルオロメチル、ベンジル、メチレンジオキソベンジルなど)；

6~14個の炭素原子を有するアリールであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリフルオロメチル、アミノ、アミノメチル、アミノアルキル、アミノアルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシメチル)、ヒドロキサム酸、テトラゾール-5-イル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、エトキシカルボニル)、シアノ、アシル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルにより置換され(例えば、置換された又は未置換であるフェニル及びナフチル、メチルフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、ビニルフェニル、シアノフェニル、メチレンジオキソフェニル、エチルフェニル、ジクロロフェニル、カルボキシフェニル、エトキシカルボニルフェニル、ジメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、ニトロフェニル、アミノフェニルなど)、

ここで、 R^3 及び R^4 のうちの少なくとも1つは、H以外である。)；並びに、それらの医薬として許容できる塩である。

10

20

【0015】

ある別の態様において、 R^1 は、Hである。

【0016】

代わりの態様において、 R^4 は、3~10個、好ましくは3~8個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、これは未置換であるか、又は1もしくは複数回ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1~4個の炭素原子を有するアルキル、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ、もしくはそれらの組合せにより置換される。

【0017】

代わりの態様において更に、 R^4 は、 R^5 -L-により少なくとも一置換されており、ここでLは、単結合、又は1~8個の炭素原子を有する二価の脂肪族ラジカルであり、ここで少なくとも1個の $-\text{CH}_2-$ 基は、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ もしくは $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ により置換されている(例えば、置換は、炭素原子を有さない二価のラジカルを生じることがあり、すなわち、ここでこれは、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ もしくは $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ により置換された単独の $-\text{CH}_2-$ 基である。)ものが提供される。

30

【0018】

別の態様において、 R^4 は、 R^5 -L-により少なくとも一置換されており、ここでLは、単結合、又は少なくとも1個の $-\text{CH}_2-$ 基は、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ 、又は $-\text{CONR}^6-$ により置換され、1~8個の炭素原子を有する二価の脂肪族ラジカルであり、並びに R^6 は、各々未置換であるか、又は置換されているアリール又はアリールアルキルである(例えば、置換は、前述のような炭素原子を有さない二価ラジカルを生じることがある)。

【0019】

別の態様において、 R^4 は、 R^5 -L-により少なくとも一置換され、ここで R^5 は、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールにより置換されたアリール又はヘテロ環式基である。

40

【0020】

別の態様において、 R^4 は、 R^5 -L-により少なくとも一置換され、ここでLは、単結合、又は少なくとも1個の $-\text{CH}_2-$ 基は、 $-\text{SO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ により置換される1~8個の炭素原子を有する二価脂肪族ラジカルである(例えば、置換は、前述のような炭素原子を有さない二価ラジカルを生じることがある)。

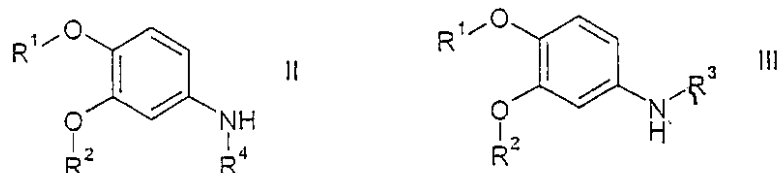
【0021】

更なる本発明の局面に従い、式II及びIIIの新規化合物の種類が提供される：

【0022】

50

【化 3】



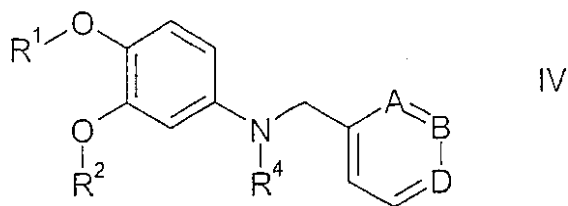
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は先に定義されたものである。)。この式Iの亜種の化合物は、PDE4阻害活性を有するのみではなく、式Iの化合物(ここで、 R^3 及び R^4 は両方ともH以外である。)を調製するための中間体としても有用でもある。

【0023】

加えて、式Iの好ましい化合物は、亜式IVのものである：

【化 4】



20

(式中、 R^1 、 R^2 、及び R^4 は、式Iにおいて定義されており、並びにA、B及びDのひとつはNであり、その他はCである。)。好ましくは、BがNである。同じく、 R^4 は、好ましくは各々の場合において、置換された又は未置換であるピリジル又はフェニルである。

【0024】

30

更なる本発明の局面に従い、式Iの化合物は、下記の化合物を含む：

3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(5-(2-クロロピリジルメチル))アニリン、

3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3-(2-クロロピリジルメチル))アニリン、

3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾリルメチル))-アニリン、

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

3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(5-(4-クロロピリジルメチル))アニリン、

40

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

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

3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(5-(4-メトキシピリジルメチル))アニリン、

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-フェニル-N-(3-(2-エトキシピリジルメチル))アニリン、

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-メチルアミノカルボニルフェニル)-N-(3-ピリ

50

ジルメチル)-アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(5-(4-クロロピリジルメチル))-アニリン、
3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-シクロヘキシルアニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-ヒドロキシ-N-(3-tert-ブチルオキシカルボニルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル))-アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-ヒドロキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル))アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-tert-ブチルオキシカルボニルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル))-アニリン、
4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-カルボキシ-4-クロロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3-クロロピリジルメチル))-アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-フェニル-N-(4-(3-クロロピリジルメチル)アニリン、
4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-ピリジルメチル)アニリン、
4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-ピリジル)-N-(4-ピリジルメチル)アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(4-ピリジルメチル)アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシ-3-メチルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシ-3-フルオロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-クロロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-フルオロフェニル)-N-3-ピリジルメチル)アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))-アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))-アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(4-(3-クロロピリジルメチル))-アニリン、
4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン、
4-メトキシ-3-(R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-メチルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-アニリン、

- 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-アミノ-3-カルボキシフェニル)-N-(3-ピリジ
ルメチル)アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-トリフルオロメチルフェニル)-
N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-アセトアミド-3-カルボキシフェニル)-N-(3-
ピリジルメチル)アニリン、
3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-(N,N-ビス(2,4-ジメトキシ)ベンジル)-アミノ
スルフォニルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン、
メチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミ
ノベンゾエート、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
ブromoアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
(N-ピペリジニルメチル)アニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
(N-モルホリノメチル)アニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
(N,N-ジエチルアミノ)メチル)アニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-
メチルチオアニリン、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
メチルチオアニリン、
N-(3-(2-ヒドロキシ)シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-
3-アミノ安息香酸、
N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-2-アミノイソ
ニコチン酸、
N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
N-[3-(3-ヒドロキシ)シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-
3-アミノ安息香酸、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
アミノ-2-クロロ安息香酸、
N-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-
アミノ-6-メチル安息香酸、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
アミノ安息香酸、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジ
ルメチル)-4-アミノ安息香酸、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(5-(1,3-ジメチルピラ
ゾリルメチル)-3-アミノ安息香酸、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-5-
トリフルオロメチル-3-アミノ安息香酸、
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-6-
トリフルオロメチル-3-アミノ安息香酸、
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジ
ルメチル)-4-アミノ安息香酸、
N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジルメチル)-3-アミ
ノ安息香酸、
N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジルメチル)-4-アミ
ノ安息香酸、

10

20

30

40

50

- N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
- N-(3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
- N-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
- N-(3-シクロヘブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
- N-(4-メトキシ-3-(4-ピラニルオキシ)フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
- N-(3-[2.2.2-ビスクロオクタニル]オキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
- N-(3-シクロペンチオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-アミノ安息香酸、
- N-(3-シクロペンチオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾリル))-3-アミノ安息香酸、
- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ-5-フルオロ安息香酸、
- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ-5-フルオロ安息香酸、
- N-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ-5-フルオロ安息香酸、
- N-(3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸、
- N-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸、
- N-(4-メトキシ-3-(2-(2-ピリジリエトキシ))フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸、
- N-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸、
- N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸、
- N-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸、
- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(2-(3-ピリジリエチル))-3-アミノ安息香酸、
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-クロロ-4-(5-(2H)-テトラゾリル)アニリン、
- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-クロロ-4-(5-(2H)-テトラゾリル)アニリン、
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジル)メチル)-4-(5-(2H)-テトラゾリル)アニリン、
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-モルホリニル)アニリン、
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-N-メチル-1-ピペラジニル)アニリン、
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(1-ピペラジニル)アニリン、
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(N,N-ジエチルアミノ)アニリン、
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メタンスルホニルアニリン、
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-

メチルスルホニルアニリン、
 N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(5-クロロ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-フルオロベンジル)-4-アミノ安息香酸、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸、
 N-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、 10
 N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
 N-[4-メトキシ-3-(1-プロピル)オキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
 N-[4-メトキシ-3-(2-プロピル)オキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
 N-(3-シクロプロピルエトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
 N-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、
 N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-ヒドロキシメチルアニリン、 20
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-ヒドロキシメチルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-ピペリジル)スルホニルアニリン、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-(2-メチルフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン、 30
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル)-4-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル)-4-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン、 40
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-エチルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-クロロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジル 50

[illegible]

フェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-フルオロベンジル)-
 4-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-フルオ
 ロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-フルオ
 ロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジル
 メチル)-4-エチルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(10
 3-シアノフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(
 4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(
 3-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(
 3-クロロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2,4-ジフルオロフェニル
)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3,4-ビスジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピ 20
 リジルメチル)-4-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-エチルス
 ルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)ス
 ルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-クロロフェニル)スル
 ホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3,4-ジフルオロフェニル
)スルホニルアミノカルボニルアニリン、
 N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)スルホニル 30
 アミノカルボニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
 シクロペンチルメチルカルボニルアミノスルホニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
 (4-フルオロフェニル)カルボニルアミノスルホニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
 (1-エチル-5-メチルピラゾール-4-イル)カルボニルアミノスルホニルアニリン、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-(4-メチルピ
 ペラジン-1-イル)スルホニルアニリン、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-(4-モルホリ 40
 ニル)スルホニルアニリン、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-メチルピ
 ペラジン-1-イル)スルホニルアニリン、
 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-モルホリ
 ニル)スルホニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-
 (4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-
 (4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4- 50

(4-モルホリニル)スルホニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-(4-モルホリニル)スルホニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン、
 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)スルホニルアニリン、
 それらの医薬として許容できる塩であり、
 ここで光学活性がある化合物は、それらの個別のエナンチオマー又はラセミ混合物を含むそれらの混合物の形であることができる。

【0025】

本発明の化合物は、動物、例えば哺乳類、特にヒトにおけるPDE4活性の阻害又は変更において有効である。これらの化合物は、神経的活性、特にそのような活性が長期記憶を含む、認知に影響を与える活性を示す。これらの化合物は、低下したcAMPレベルが関与する疾患の治療においても有効であろう。これは、炎症疾患を含むが、これに限定されるものではない。これらの化合物は、抗鬱薬として機能することもでき、又は認知及び精神分裂病の陰性症状の治療において有用である。

【0026】

PDE阻害活性に加え、PDE4阻害活性の選択性及びPDE4イソ酵素の阻害の選択性を決定するアッセイは、当該技術分野において公知である。例えば米国特許第6,136,821号を参照し、この特許の開示は本願明細書に参照として組入れられている。

【0027】

更なる本発明の局面に従い、本願明細書に説明されたPDE4インヒビター生成のための中間体として有用な化合物(例えば、式IのPDE4インヒビター)、及び/又は本適用におけるPDE4インヒビターの放射-標識されたアナログの合成に有用な化合物が提供される。

【0028】

従って、式Iの化合物に対応する中間体化合物が提供され、ここで R^2 、 R^3 、及び R^4 は、先に式Iについて定義されているものであるが、 R^1 は、H、tert-ブチルジメチルシリル-、又は適当なフェノール保護基である。適当なフェノール保護基は、例えば、Greene, T. W.及びWuts, P. G. M.の「Protective Groups in Organic Synthesis」第3版、John Wiley & Sons社、1999年、246-293頁に記載されている。これらの中間体は、例えば、保護基を除去し、及び R^1 はHである得られる化合物を適当な放射-標識試薬と反応することにより、 R^1 は $^3\text{H}_3\text{C}$ -、 $^{14}\text{CH}_3$ -又は $^{11}\text{CH}_3$ -であるような放射-標識化合物を合成する際にも有用である。このような放射標識化合物は、動物における化合物の組織分布の決定、PET画像試験、並びにin vivo、ex vivo、及びin vitro結合試験に有用である。

【0029】

同じく R^1 、 R^3 、及び R^4 は先に式Iについて定義されているものであるが、 R^2 はH、tert-ブチルジメチルシリルオキシ-、又は適当なフェノール保護基であるような式Iの化合物に相当する中間体化合物も提供される。適当なフェノール保護基は、例えばGreene, T. W.及びWuts, P. G. M.の「Protective Groups in Organic Synthesis」第3版、John Wiley & Sons社、1999年、246-293頁に記載されている。 R^2 がHである化合物は、中間体として、例えば、パラレル又はコンビナトリアルケミストリー適用にとっての足場として有用であ

る。更に、これらの化合物は、 ^3H 、 ^{14}C 、又は ^{11}C のような放射標識の導入に有用である。

【0030】

先に説明されたように、 R^1 、 R^2 及び R^4 は先に説明されたものである式IIの化合物は、 R^3 がH以外である式Iの化合物の生成に有用な中間体である。

【0031】

同じく、先に説明したように、 R^1 、 R^2 及び R^3 は先に説明されたものである式IIIの化合物は、 R^4 がH以外である式Iの化合物の生成に有用な中間体である。

【0032】

本願明細書においてハロゲンは、F、Cl、Br、及びIである。好ましいハロゲンは、F及びClである。

10

【0033】

基又は置換基それ自身として又は基又は置換基の一部としての(例えば、アルキルアミノ、トリアルキルシリルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル)としてのアルキルは、1~12個の炭素原子、好ましくは1~8個の炭素原子、特に1~4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素ラジカルを意味する。適当なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、及びドデシルを含む。適当なアルキル基のその他の例は、1-、2-又は3-メチルブチル、1,1-、1,2-又は2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、1-、2-、3-又は4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-又は3,3-ジメチルブチル、1-又は2-エチルブチル、エチルメチルプロピル、トリメチルプロピル、メチルヘキシル、ジメチルペンチル、エチルペンチル、エチルメチルブチル、ジメチルブチルなどを含む。

20

【0034】

置換されたアルキル基は、1もしくは複数の位置で、ハロゲン、オキシ、ヒドロキシル、 C_{1-4} -アルコキシ及び/又はシアノにより置換された先に説明されたようなアルキル基である。ハロゲンが、好ましい置換基であり、特にF及びClである。

【0035】

アルコキシは、アルキル部分が先の考察に従う、アルキル-O-基を意味し、及びアルコキシアルコキシは、アルキル-O-アルキル-O-基を意味する。適当なアルコキシ及びアルコキシアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ペプトキシ、オクトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、及びメトキシエトキシを含む。好ましいアルコキシ基は、メトキシ及びエトキシである。同様に、アルコキシカルボニルは、アルキル部分が先の考察に従うアルキル-O-CO-を意味する。例は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、及びtert-ブトキシカルボニルである。

30

【0036】

シクロアルキルは、3~10個の炭素原子、好ましくは3~8個の炭素原子、特に3~6個の炭素原子を有する、単環、二環又は三環の非芳香族飽和した炭化水素ラジカルを意味する。適当なシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、1-デカリン、アダマント-1-イル、及びアダマント-2-イルである。他の適当なシクロアルキル基は、スピロペンチル、ビスシクロ[2.1.0]ペンチル、ビスシクロ[3.1.0]ヘキシル、スピロ[2.4]ヘプチル、スピロ[2.5]オクチル、ビスシクロ[5.1.0]オクチル、スピロ[2.6]ノニル、ビスシクロ[2.2.0]ヘキシル、スピロ[3.3]ヘプチル、ビスシクロ[4.2.0]オクチル、及びスピロ[3.5]ノニルである。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。シクロアルキル基は、置換される、例えば、ハロゲン及び/又はアルキル基により置換することができる。

40

【0037】

シクロアルキルアルキルは、シクロアルキル及びアルキル部分が、先の考察に従うシクロアルキル-アルキルラジカルを意味する。適当な例は、シクロプロピルメチル及びシク

50

ロペンチルメチルを含む。

【0038】

基又は置換基それ自身として又は基又は置換基一部としてのアリールは、6～14個の炭素原子、好ましくは6～12個の炭素原子、特に6～10個の炭素原子を含む、芳香族炭素環式ラジカルを意味する。適当なアリール基は、フェニル、ナフチル、及びビフェニルを含む。置換されたアリール基は、先に説明したアリール基を含み、これは、1又はもしくは複数回、例えば、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、及びフェノキシにより置換される。

10

【0039】

アリールアルキルは、アリール及びアルキル部分が、先の説明に従うアリール-アルキル-ラジカルを意味する。適当な例は、ベンジル、1-フェネチル、2-フェネチル、フェンプロピル、フェンブチル、フェンペンチル及びナフチルメチルを含む。

【0040】

ヘテロアリールは、1又は2個の環及び総数5～10個の環原子を有する芳香族ヘテロ環式基を意味し、ここで少なくとも1個の環原子は、ヘテロ原子である。好ましくは、ヘテロアリール基は、N、O及びSから選択される、1～3個、特に1又は2個のヘテロ-環原子を含む。適当なヘテロアリール基は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジチアリル、オキサチアリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、ジオキサゾリル、オキサチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、オキサジニル、イソオキサジニル、オキサチアジニル、オキサジアジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、チオナフテニル、イソチオナフテニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、プリニル、ベンゾピラニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、及びベンズオキサジニルであり、例えば、2-チエニル、3-チエニル、2-、3-又は4-ピリジル、2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-キノリニル、及び1-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-イソキノリニルである。

20

30

【0041】

置換されたヘテロアリールは、1又は複数の位置で、例えばハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、メチレン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、及びジアルキルアミノにより置換されている、先に説明されたヘテロアリール基を意味する。

【0042】

ヘテロ環は、先に説明されたヘテロアリール基に加え、少なくとも1個のヘテロ-環原子、好ましくはN、S及びOから選択される、非芳香族環式基を意味し、例えばテトラヒドロフラニル、ピリジニル、及びピロリジニルである。

40

【0043】

ヘテロ環式-アルキルは、ヘテロ環部分及びアルキル部分は、先の考察に従う、ヘテロ環式-アルキル-基を意味する。適当な例は、ピリジルメチル、チエニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、及びイソキノリニルメチルである。

【0044】

部分的に不飽和の炭素環式構造は、5～14個の炭素原子、好ましくは6～10個の炭素原子を含む、非芳香族単環又は二環構造であり、ここで環構造(複数)は、少なくとも1個のC=C結合を含む。適当な例は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、テトラヒドロナフテニル、及びインダン-2-イルである。

【0045】

50

アルケニルは、1又は複数の $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 構造が各々 $-\text{CH}=\text{CH}-$ により置換されている、2～12個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖の脂肪族ラジカルを意味する。適当なアルケニル基は、エテニル、1-プロペニル、2-メチルエテニル、1-ブテン、2-ブテン、1-ペンテニル、及び2-ペンテニルである。

【0046】

アルキニルは、1又は複数の $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 構造は互いに $-\text{C}\equiv\text{C}-$ により置換されている、2～12個炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖の脂肪族ラジカルを意味する。適当なアルキニル基は、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、及び2-ブチニルである。

【0047】

アシルは、アルキル部分が、ハロゲン、アルキル、アリール及び/もしくはアルコキシにより置換された、1～13個の炭素原子を有するアルカノイルラジカル、又はアリール部分が、例えば、ハロゲン、アルキル及び/もしくはアルコキシにより置換される7～15個の炭素原子を有するアロイルラジカルを意味する。適当なアシル基は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル及びベンゾイルを含む。

10

【0048】

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

【0049】

式Iの化合物において、 R^1 は、好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり、これは任意にハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素により置換されることが好ましい。特に R^1 は、メチル又はジフルオロメチルが好ましい。

20

【0050】

R^2 は、好ましくはシクロアルキル、特にシクロペンチルである。

【0051】

R^2 は同じく好ましくは、アリール又はアリールアルキルであり、特に置換された又は未置換であるフェニル又はフェニルアルキル、例えばフェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル、クロロフェニル、フェネチル、フェンプロピル、フェンブチル、フェニルエテニル、フェノキシエチル、フェノキシプロピル、フェノキシブチル、クロロフェニルエチル、メトキシフェニルエチル、クロロフェニルエテニル、クロロフェノキシエチル、クロロフェニルプロピル、メトキシフェンプロピル、メトキシフェンブチル、クロロフェンブチル、ニトロフェンブチル、クロロフェニルアミノエチルなどである。

30

【0052】

R^2 は同じく好ましくは、部分的に不飽和の炭素環式基であり、これは未置換であるか、又は置換されており、特にシクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、インダン-2-イルである。

【0053】

R^2 は同じく好ましくは、1～8個の炭素原子、特に1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり、これは置換されているか又は未置換であり、例えば、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、及びメトキシエチルである。

【0054】

R^2 は同じく好ましくは、ヘテロ環式又はヘテロ環式-アルキル基であり、特にヘテロ環式基が5～6個の環原子及びN、O及びSから選択された1～2個のヘテロ-環原子を有するラジカルであり、例えば、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピロリル、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリジルプロピル、ピペラジニルメチル、ピペラジニルエチル、メチルピペラジニルエチルなどである。

40

【0055】

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

【0056】

50

R^3 は、好ましくは、水素、1~4個の炭素原子を有するアルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、又は*n*-ブチル)、アリールアルキル(例えば、置換された又は未置換のベンジル、フェネチル、及びフェンプロピル)、又はヘテロアリールアルキル基(例えば、置換された又は未置換であるピリジルメチル、フラニルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、ピリミジニルメチル、チアゾリルメチル、イソキノリニルメチル及びキノリニルメチル)である。 R^3 のアリール部分及びヘテロアリール部分のための好ましい置換基は、F、Cl、 CH_3 、 C_2H_5 、 OCH_3 、及びCNである。

【0057】

R^4 は、好ましくはアリール、又はヘテロアリール、特にフェニル、ナフチル、ビフェニル、フラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、キノリニル、及びイソキノリニルであり、これは各々の場合において、未置換であるか、又は1もしくは複数回で置換される。好ましい置換基は、OH、F、Cl、 CF_3 、アルキル(例えばメチル又はエチル)、アルコキシ(例えばメトキシ及びエトキシ)、 NH_2 、 $NHCOCH_3$ 、CN、ビニル、 CH_2OH 、 $CONHOH$ 、 $CONHCH_2CH_2OH$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、メチレンジオキシ、 $COOH$ 、 COO アルキル、ピロリル、及びそれらの組合せである。

【0058】

R^4 は同じく好ましくは、シクロアルキル、例えばシクロヘキシルである。

【0059】

加えて、 R^4 がアリール、特にフェニルである場合、好ましい置換基は、 R^5-L 、例えば、 R^5- 、 R^5-O- 、 $R-CO-$ 、 $R^5-NH-CO-$ 、 R^5-SO_2-NH- 、 $R^5-SO_2-NR^6-$ 、 $R^5-NHR^6-SO_2-$ 、 R^5-SO_2-NH -アルキレン- $O-$ 、 NH_2 -アルキル- $NH-CO-$ 、 R^5 -アルキレン- $NH-CO-$ 、アルキル- $CO-NH$ -アルキルに加え、メチル、エチル、Cl、F、CN、 OCH_3 、 CF_3 、アミノ、ニトロ、 $HOCH_2$ 及び $COOH$ を含む。

【0060】

$R^5-SO_2-NR^6-$ 、 $R^5-NHR^6-SO_2-$ において、 R^6 は、好ましくはアリール又はアリールアルキルであり、例えば置換された又は未置換であるフェニル又はベンジルである。

【0061】

R^4 が R^5-SO_2-NH- により置換されたアリールである場合、これは好ましくは、置換されたフェニル基であり、及び R^5 は好ましくは、メチル、エチル、プロピル又はフェニルである。

【0062】

R^4 が R^5-SO_2-NH -アルキレン- $O-$ により置換されたアリールである場合、これは好ましくは、置換されたフェニルである。このような場合、 R^5 は、好ましくはメチル、エチル、プロピル又はフェニルであり、及びアルキレンは、好ましくは- CH_2- 、- CH_2CH_2- 又は- $CH_2CH_2CH_2-$ である。

【0063】

R^4 が R^5-L により置換されたアリールである場合、これは好ましくは置換されたフェニルである。このような場合、好ましい R^5 基は、ベンジル、テトラゾリル、オキサジニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ピリジル、メチルピリジル、ピロリニル、メチルピロリニル、ピペラジニル、又はメチルピペラジニルを含み、並びにLは、好ましくは単結合、- $O-$ 、- $CO-$ 、- CH_2- 、- CH_2CH_2- 、- $CH_2CH_2CH_2-$ 、- CH_2-O- 、- CH_2CH_2-O- 、- $CH_2CH_2CH_2-O-$ 、- $CH_2-NH-CH_2CH_2-O-$ 、- $CO-NH-$ 、- $NH-CO-$ 、- SO_2-NR^6- 、 NHR^6-SO_2- 、- SO_2- 、又は- $CONHSO_2-$ である。

【0064】

好ましい局面は、本発明の化合物及び医薬として許容できる担体、並びに任意に以下に考察するその他の活性物質を含有する医薬組成物；例えば、*in vitro*又は*in vivo*(動物において、例えば、動物モデル、又は哺乳類において、又はヒトにおいて)、通常のアッセイ又は本願明細書に説明したものにより決定されたような、PDE4酵素、特にイソ酵素を阻害する方法；神経学的症候群、例えば記憶、特に長期記憶の喪失、認知障害又は減退、記

10

20

30

40

50

憶障害などを治療する方法；例えば本願明細書において言及した、哺乳類、例えばヒトにおいて、PDE4活性により変更された病態を治療する方法を含む。

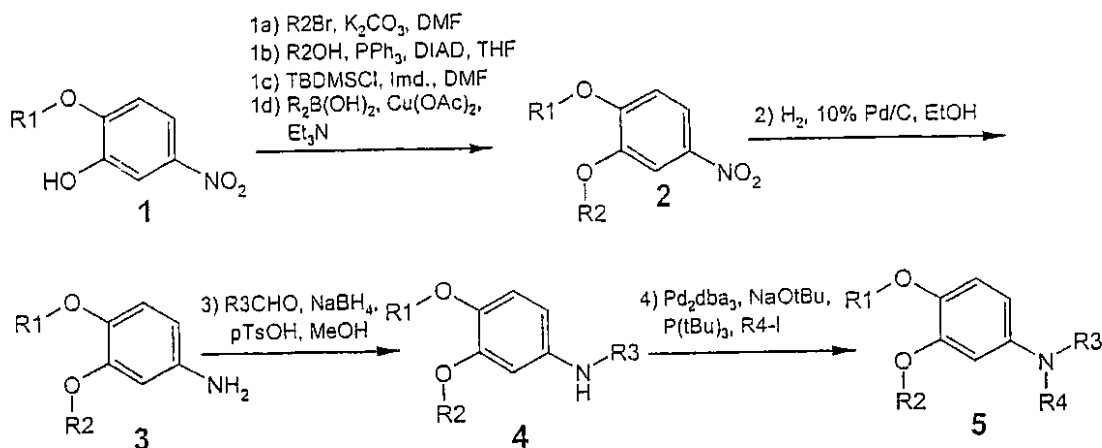
【0065】

本発明の化合物は、通常のように調製することができる。使用することができるプロセスの一部を、以下に説明する。全ての出発材料は公知であるか、又は公知の出発材料から通常のように調製することができる。

【0066】

スキーム1

【化5】



10

20

【0067】

タイプ1の出発ニトロフェノールは、市販されているか(例えば、 $R^1 = \text{CH}_3$)又は公開された手法により調製されるかのいずれかである(例えば、 $R^1 = \text{CHF}_2$ 又は R^1 及び R^2 の両方 $= \text{CHF}_2$ 、Mueller, Klaus-Helmut. 欧州特許出願、(1994)、8頁、CODEN: EPXXDW EP 626361A1; Touma, Toshihiko, Asai, Tomoyuki, 日本国特許公開公報(東京)(1999)、6頁、CODEN: JKXXAF JP 11071319 A2; Platonov, Andrew, Seavakov, Andrew, Maiygorova, Helen, Chistokletov, Victor., Int. Symp. Wood. Pulping Chem., 1995、8回、3:295-299; Chirstensen, Siegfried Benjamin, Dabbs, Steven, Karpinski, Joseph M., PCT 国際特許出願、(1996)、12頁、CODEN: PIXXD2 WO 9623754 A1、19960808参照のこと)。アニリン中間体3は、2工程で生成され；第一に、付加反応は、中間体2を提供し、引き続きニトロ基が還元される。中間体ニトロ化合物2は、Mitsunobu反応又は標準のアルキル化反応のような、多くの公表された手法により調製することができる。R2がアリール又はヘテロアリールである化合物は、ウルマン条件下で、アリール又はヘテロアリールヨウ化物との銅触媒反応によるか、又は銅触媒(例えば、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$)及びTEAのような塩基の存在下での、ヘテロアリール-ホウ酸の、フェノール2とのカップリングにより調製される。アリール-、ビニル-、又はアゾジカルボキシラート(例えば、DEAD、DIAD)、並びに適当なホスフィン(例えば、 Ph_3P 、 Bu_3P)を使用する、適当に置換されたニトロフェノールと第一級又は第二級アルコールの間のMitsunobu反応は、アルキル化されたニトロフェノール2を提供する。Mitsunobu反応は、一般にジクロロメタン又はTHFのような非プロトン性溶媒中で行われる。あるいは、アルキル化は、極性非プロトン性溶媒(例えば、DMF又は CH_3CN)中の塩基(例えば、 K_2CO_3 又は NaH)存在下での、適当に置換されたニトロフェノールとハロゲン化アルキルの間の反応により実現することができる。

30

40

【0068】

ニトロカテコール2は引き続き、水素大気下での極性プロトン性溶媒(例えば、 MeOH 又は EtOH)中の適当な触媒(例えば、炭素に担持されたPd)を使用する水素化によるなどの、当

50

該技術分野において標準の方法により、対応するアニリン3に還元される。あるいは、ニトロカテコール3は、水素化物の給源(例えば、 NaBH_4)及び遷移金属触媒(例えば、 NiCl_2 、炭素に担持されたPd)を使用することによるか、又は無機酸溶液(例えば、 HCl)中で金属(例えば、Zn、Sn、Fe)を使用することにより、還元し、対応するアニリンを生成することができる。エタノール又はメタノールのような一般的な極性プロトン性溶媒が、これらの反応において使用される。

【0069】

N-アリールアルキルアニリン4は、還元的アミン化反応、アルキル化反応、又は対応するアミドの還元によるなどの、当該技術分野において標準の方法により合成される。例えば、 NaBH_4 又は NaBH_3CN などの水素化ホウ素還元剤の存在下での、酢酸又は pTsOH のような酸触媒によるアリール又はアリールアルキルアルデヒドの適当に置換されたアニリンによる還元的アミノ化反応は、望ましいN-アリールアルキルアニリンを提供する。これらの反応は一般に、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノールなどの極性プロトン性溶媒中で進行する。

10

【0070】

N-アリールアルキルアニリン4は、ウルマンカップリング反応、金属-触媒したカップリング、又は芳香族求核置換反応を含む、当該技術分野において標準の方法により、容易にN-アリール化を受ける。例えば、パラジウム触媒(例えば、 Pd_2dba_3)、嵩高な電子が豊富なホスフィンリガンド(例えば、トリブチルホスフィン)、及び適当な塩基(例えば、 NaOtBu)を使用する、N-ベンジルアニリンとハロゲン化アリールの間の金属触媒反応は、N-アリールアルキルジフェニルアミンを提供する。ニッケル触媒及び銅触媒も使用される。この反応において有用な溶媒は、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、及びエーテルのような非-極性非プロトン性溶媒を含む。R4がアルコキシカルボニルフェニルであるタイプ5の化合物が合成される場合、アミン4は、1.1当量のtert-ブチル 3-ヨードベンゼンとカップリングされ、及び22mol%の $(\text{tBu})_3\text{P}$ 、5.5mol%の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 及び1.3当量の tBuONa が使用されることは利点である。

20

【0071】

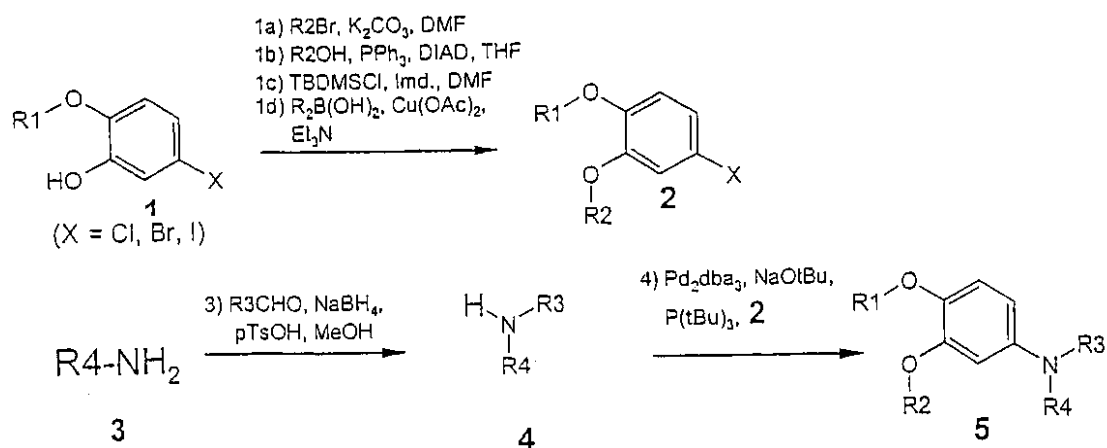
あるいは、下記スキームにおいて構造5で表される一般式Iの標的は、一般構造2のハロゲン化カテコールエーテルと一般構造4のN-置換されたアニリンの、当該技術分野において標準の条件下での(前記スキーム参照)、N-アリール化反応により調製することができる。中間体2及び4は、多くの当該技術分野において標準の方法、又は本スキームにおいて示したように合成することができる。

30

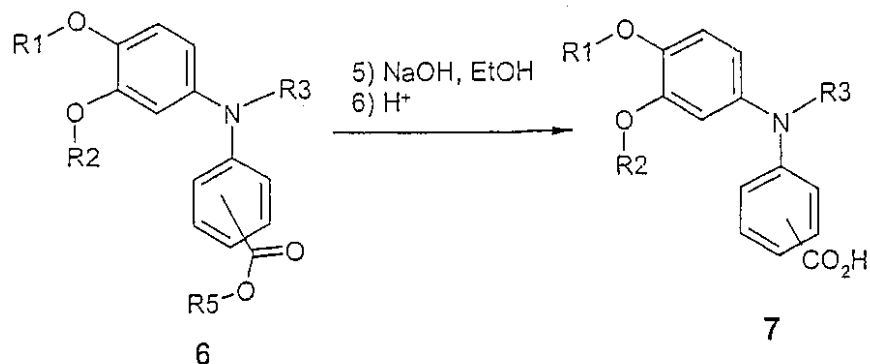
【0072】

スキーム2

【化6】



【化7】



20

30

【0073】

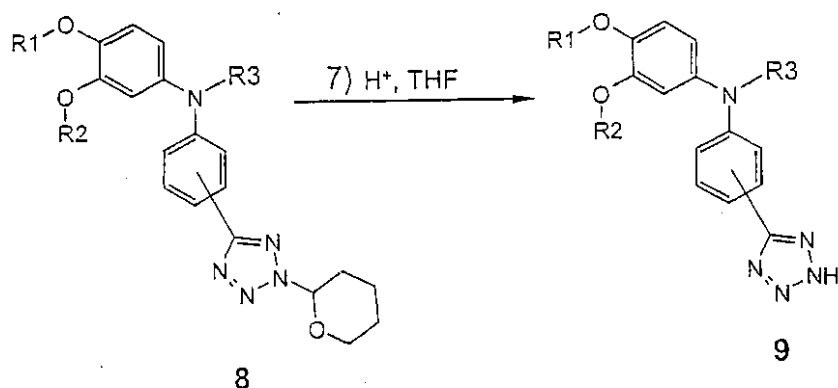
カルボン酸エステル中間体6は、酸性又は塩基性条件下で加水分解し、対応するカルボン酸7を生成することができる。例えば、エチルエステル($R_5 = Et$)は、塩基水溶液(例えば、 $NaOH$ 、 KOH)及び水混和性溶媒(例えば、 $EtOH$ 、 THF)の混合物を用い加水分解することができる。一方t-ブチルエステル($R_5 = t$ -ブチル)は、必要ならば水混和性有機溶媒中で酸水溶液(例えば、 HCl 、ギ酸、 TFA)を用いて加水分解される。

【0074】

スキーム3

40

【化 8】



10

【 0 0 7 5 】

保護されたテトラゾールプロモ又はヨードベンゼン(例えば、5-(3-ヨードフェニル)-2-(2-テトラヒドロピラン)テトラゾール)の、N-置換されたアニリン誘導体4とのカップリングは、THP-保護されたテトラゾール8を生成する。THP-保護されたテトラゾール8の加水分解は、HClのような酸水溶液並びに水及びTHFもしくはEtOHのような混和性溶媒を用い、テトラゾール9を提供することにより、実現することができる。更に、THPテトラゾール8は、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンなどの水素化された炭化水素溶媒中で、CAN及びDDQのような試薬を用い、酸化的に切断し、テトラゾール9を生成することもできる。

20

【 0 0 7 6 】

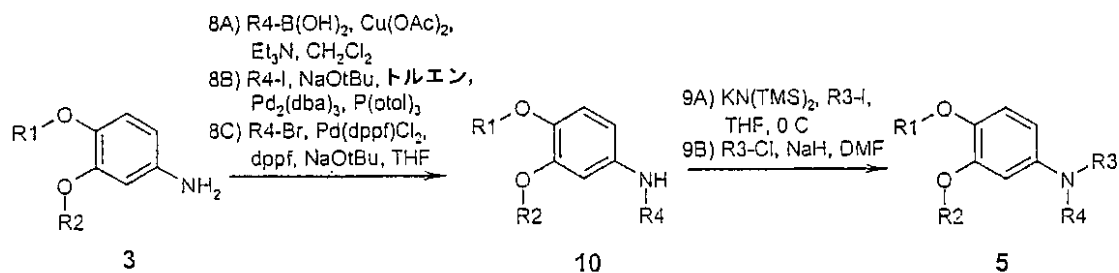
あるいは、テトラゾールアナログ9は、対応するニトリルから、DMFのような極性非プロトン性溶媒中で、アジドイオン(例えば、 KN_3 、 NaN_3 など)及びプロトン給源(例えば、 NH_4Cl)による処理により調製することができる。これらは、必要ならばイソプロパノールのような水混和性共-溶媒を用いる、水中のアジドイオン及びルイス酸(例えば、 ZnBr_2)による処理によっても調製することができる。別の調製法は、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、エーテル、THFなどの非プロトン性有機溶媒中における、ニトリルの、スズ又はアジ化ケイ素(例えば、 Me_3SiN_3 、 Bu_3SnN_3)による処理である。

30

【 0 0 7 7 】

スキーム 4

【化 9】



40

【 0 0 7 8 】

ジフェニルアミン10は、適当な置換されたアニリン3、例えば3-シクロペンチルオキシ-

50

4-メトキシアニリンなどの、アリールボロン酸との、トリエチルアミンなどの塩基及び酢酸銅などの銅触媒の存在下でのカップリングにより調製することができる(Chanら、Tetrahedron Lett., 39:2933-2936 (1998)の記載に従う)。一般に、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化された溶媒に加え、ベンゼン、トルエン、又はキシレンなどの非極性非プロトン性溶媒が使用される。このようなジフェニルアミン(例えば、10)は、より好ましくは、金属触媒されたアミノ反応により合成される。例えば、塩基(例えば、 K_3PO_4 、 $CsCO_3$ 、又は $NaOtBu$)及びパラジウム又はニッケル触媒、例えば $Pd(dppf)Cl_2$ 、リガンド(例えば、 $dppf$)及び塩基(例えば、 $NaOtBu$)の存在下(JACS, 118:7217 (1996))、又は Pd_2dba_3 、嵩高の電子豊富なホスフィン、例えば $P(tBu)_3$ 、及び塩基(例えば、 $NaOtBu$)の存在下(J. Org. Chem., 64: 5575 (1999))での、適宜置換されたアニリン3のハロゲン化アリールとの反応は、所望のジフェニルアミン10を提供する。この種の反応において最も一般的に使用される溶媒は、非極性非プロトン性溶媒、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、エーテルなどである。

10

【0079】

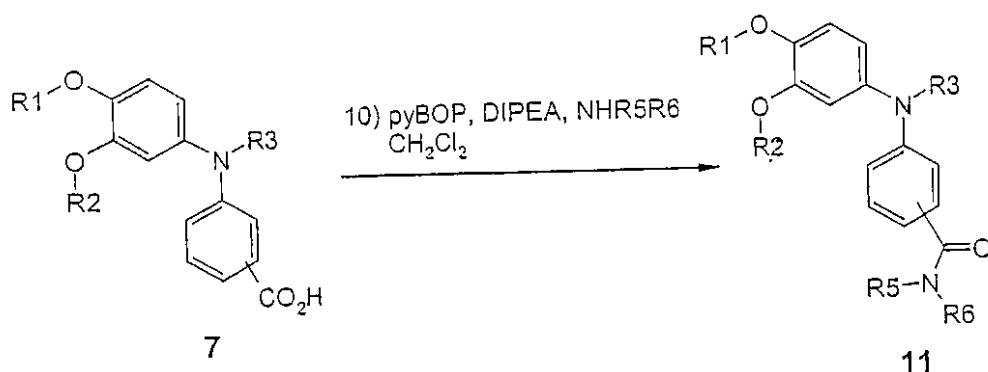
次にジフェニルアミン10は、ヨードメタン、臭化エチル、塩化ベンジル、3-(クロロメチル)ピリジン、4-(クロロメチル)-2,6-ジクロロピリジン、及び4-(プロモメチル)-安息香酸、又はそれらの塩などを含むが、これらに限定されるものではない、様々なハロゲン化アルキル又はハロゲン化アリールアルキルにより、水素化ナトリウム、ヘキサメチルジシラジドカリウム又はジイソプロピルアミドカリウムなどの非-求核塩基の存在下で、アルキル化し、N-置換されたジフェニルアミン5を提供することができる。この反応に有用な溶媒は、非プロトン性溶媒、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、エーテル、DMFなどを含む。

20

【0080】

スキーム5

【化10】



30

【0081】

カルボン酸7は、当該技術分野において標準の方法を用い、更に操作し、カルボキシアミド11を形成することができる。例えばカルボン酸は、適当な第一級又は第二級アミンにより、BOP、pyBOP又はDCCなどの適当なカップリング試薬、並びに Et_3N 又はDIEAなどの塩基の存在下で、処理し、カルボキシアミドを生じることができる。これらの反応は、一般に、ジクロロメタン、クロロホルム、又はジクロロエタンのような非-極性非プロトン性溶媒中で生じる。

40

【0082】

カルボン酸エステル6又は酸7は、当該技術分野において標準の方法を用い還元し、対応するカルボキシアリデヒド又はヒドロキシメチルアナログを生じることができる。例えば、アリールエチルエステル(例えば、構造6、 R_5 = エチル)を、エーテル又はTHFなどの非

50

ロトン性溶媒中で適当な還元剤(例えば、LAH、DIBALなど)で処理し、対応するカルボキシアルデヒド又はヒドロキシメチルアナログを生成することができる。このようなアルデヒド及びアルコールは更に、当該技術分野において標準の方法により誘導体化することができる。

【0083】

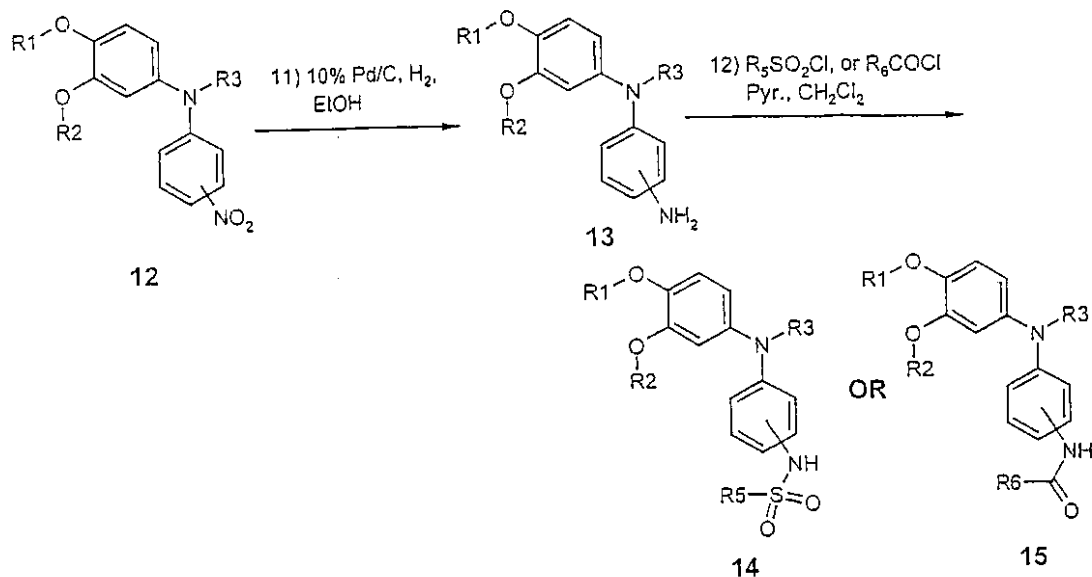
同様にカルボキシアミド(例えば、構造11)及びニトリルは、当該技術分野において標準の方法を用い還元し、対応する置換されたアミン又はアミノメチルアナログを提供することができる。例えば、アリールカルボキシアミド11は、非プロトン性溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、エーテル、THFなど)中の適当な還元剤(例えば、LAH)で還元し、対応する置換されたアミノメチルアナログを生成することができる。対してアリールニトリルの還元は、対応する第一級アミノメチルアナログを生じる。

10

【0084】

スキーム6

【化11】



20

30

【0085】

ニトロベンゼン化合物12を、極性プロトン性溶媒(例えば、EtOH、MeOHなど)中の適当な触媒(例えば、炭素に担持されたPd)を使用する水素化のような、当該技術分野において標準の方法により、対応するアニリン13に還元することができる。ニトロベンゼン12も、EtOHのような極性プロトン性溶媒中で水素化物の給源(例えば、 NaBH_4)及び遷移金属触媒(例えば、 NiCl_2 、炭素に担持されたPd)を用い、還元し、対応するアニリン13を生成することができる。その後これらのアニリンは更に、当該技術分野における標準の方法により置換することができる。例えば、タイプ13のアニリンは、アルキル化、アシル化、又はスルホニル化され、各々、対応するN-アルキルアミン、カルボキシアミド(例えば、構造15)又はスルホンアミド(例えば、構造14)を生じる。例えば、スルホンアミドは、塩基(例えば、 Et_3N 、ピリジン、DIEAなど)、アニリン及び適当なハロゲン化スルホニル又は無水亜硫酸(例えば、 MeSO_2Cl 、 EtSO_2Cl 、 BnSO_2Cl 、 PhSO_2Cl など)の存在下から調製することができる。この反応に適した溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテルなどの非-極性非プロトン性溶媒を含む。

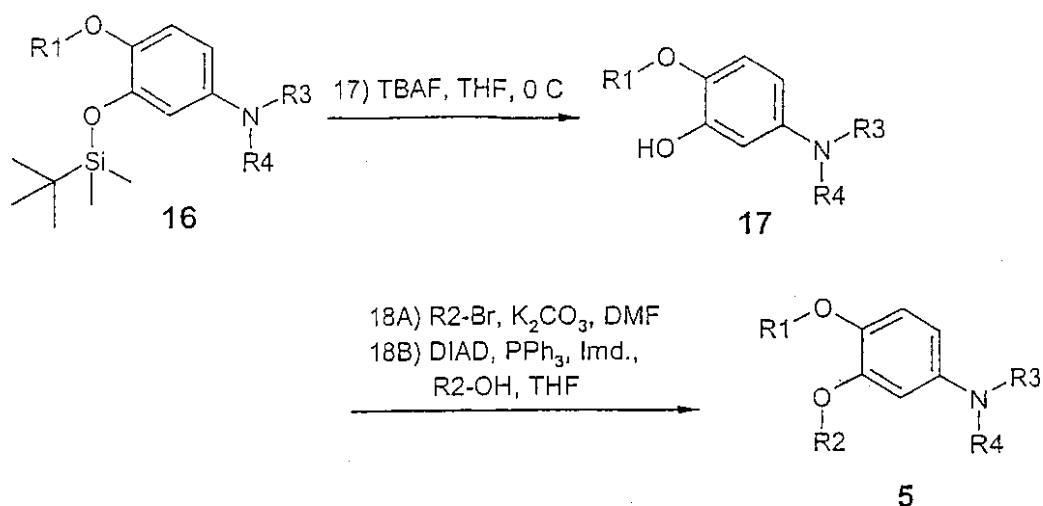
40

【0086】

スキーム7

50

【化 1 2】



10

【 0 0 8 7】

20

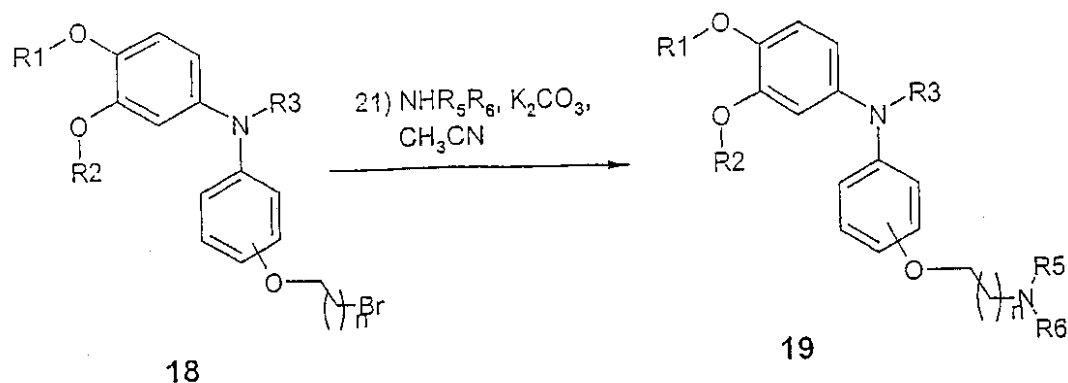
タイプ16のトリアルキルシリルエーテルは、スキーム1に説明したように調製される。tert-ブチルジメチルシリルで保護されたカテコール中間体16は、多くの文献の方法 (Greene, T. W. 及び Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons社, 1999年, 273-276頁) により、エーテル又はTHFなどの非プロトン性溶媒における; 又は、酸性条件下 (例えば、KF、48% HBr、DMF) におけるフッ素イオン給源 (例えば、Bu₄NF) を用いるなどにより、容易に脱保護される。次に非常に有用な合成中間体である得られたフェノール17は、次に当該技術分野において標準の方法及びスキーム1でニトロフェノール2のアルキル化について説明されたものと同様の方法により、アルキル化することができる。例えば、Mitsunobu反応によるか、塩基存在下のハロゲン化アルキルとの反応によるか、又はウルマン型アリールカップリングによるか、もしくは銅触媒の存在下でのビニル-、アリール-又はヘテロアリール-ボロン酸との反応によることができる。

30

【 0 0 8 8】

スキーム 8

【化 1 3】



40

【 0 0 8 9】

50

対応するフェノールのアルキル化により調製されたハロアルコキシ中間体18は、塩基の存在下での、置換されたアミン、アルコール、又はチオールとの反応により、アルキル化し、19のようなアナログを提供することができる。例えば、ハロゲン化アルキルは、THF、DMF又は CH_3CN などの極性非プロトン性溶媒中、適当な第一級又は第二級アミン及び K_2CO_3 のような塩基でアミン化することができる。

【0090】

これらの合成法の多くは、下記実施例においてより詳細に説明される。

当業者は、式(I)の化合物及び先に列記し具体的化合物の一部は、様々な幾何異性体形で存在することができることを認めるであろう。加えて、本発明の化合物の一部は、1個又は複数個の不斉炭素原子を有し、その結果光学異性体の形で、更にはそれらのラセミもしくは是非ラセミ混合物の形で、並びに特にジアステレオマー及びジアステレオマー混合物形で存在することが可能である。cis型異性体、trans型異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ体、エナンチオマーの非ラセミ混合物、並びに実質的に純粋及び純粋なエナンチオマーを含むこれらの化合物は全て、本発明の範囲内である。実質的に純粋なエナンチオマーは、対応する逆のエナンチオマーが5質量%を超えず、好ましくは2%を超えず、最も好ましくは1%を超えずに含む。

10

【0091】

光学異性体は、例えば、光学活性のある酸もしくは塩基を用いるジアステレオ異性体塩の形成、又は共有的ジアステレオマーの形成によるような、常法に従うラセミ混合物の分割により得ることができる。適当な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルイル酒石酸及びカンホスルホン酸である。ジアステレオ異性体の混合物は、例えばクロマトグラフィー又は分別結晶などの当業者に公知の方法により、それらの物理的及び/又は化学的差異を基に、それらの個別のジアステレオマーに分離することができる。その後光学活性のある塩基又は酸は、分離されたジアステレオマー塩から遊離される。光学異性体を分離する様々な方法は、エナンチオマーの分離を最大化するように最適に選択された、通常の誘導体化を伴う又は伴わない、キラルクロマトグラフィー(例えば、キラルHPLCカラム)の使用が関わっている。適当なキラルHPLCカラムは、Diacel社により製造され、中でも例えばChiracel OD及びChiracel OJであり、全て日常的に選択することができる。誘導体化を伴う又は伴わない、酵素的分離も有用である。式Iの光学活性のある化合物及び前記具体的化合物も同様に、光学活性のある出発材料を利用するキラル合成により得ることができる。

20

30

【0092】

加えて当業者は、これらの化合物は、様々な濃厚化された同位体の形、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 及び/又は ^{14}C の含量が濃厚化されて使用することができることを認めるであろう。

【0093】

本発明は、本願明細書に開示された化合物の有用な形、例えば本発明の全ての化合物の医薬として許容できる塩及びプロドラッグなどにも関する。医薬として許容できる塩は、塩基として機能する主要化合物を、無機酸又は有機酸と反応し、塩を形成することにより得られたもの、例えば塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンホスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸及びクエン酸の塩である。医薬として許容できる塩は、主要化合物が酸として機能するものを含み、これは適当な塩基と反応し、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニア及びコリンの塩を形成する。当業者は更に、請求された化合物の酸付加塩を、多くの公知の方法のいずれかにより、これらの化合物の、適当な無機酸又は有機酸との反応により調製することができることを認めるであろう。あるいは、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩が、本発明の化合物を適当な塩基と、様々な公知の方法により反応することにより調製される。

40

【0094】

無機酸又は有機酸との反応により得ることができる、酸性塩の更なる例を以下に示す：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、樟脳酸塩、ジグルコンサン塩、シクロペンタ

50

ンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩メシル酸塩及びウンデカン酸塩。

【0095】

形成された塩は、哺乳類へ投与するために医薬として許容できることが好ましい。しかし、これらの化合物の医薬として許容できない塩は、例えば、塩として化合物を単離し、その後アルカリ試薬による処理により、この塩を遊離塩基化合物へ転換するためなどの、中間体として適している。その後望ましいならば、遊離塩基は、医薬として許容できる酸付加塩に転換することができる。

10

【0096】

本発明の化合物は、単独で又は製剤の活性成分として投与することができる。従って本発明は、式Iの化合物又は例えば、1種もしくは複数の医薬として許容できる担体を含むことが特に言及された化合物の医薬組成物を含むこともできる。

【0097】

本発明の化合物を投与するのに適した様々な製剤を調製する手法を説明する多くの標準の参考文献を利用することができる。可能性のある製剤及び調製の例は、例えば、「Hand book of Pharmaceutical Excipients」米国薬剤師会(APhA)(最新版)；「Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets」(Lieberman、Lachman及びSchwartz編集)最新版、Marcel Dekker社より刊行、更には「Remington's Pharmaceutical Sciences」(Arthur Osol編集)、1553-1593頁(最新版)に含まれる。

20

【0098】

本発明の化合物は、それらの高度のPDE4阻害を考慮し、PDE4阻害、及び/又は認知の増強が必要な又は望ましいものに投与することができる。投与は、例えば、経口的、鼻腔内、非経口的(皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、及び点滴により)、吸引、経直腸的、経膈的、外用、局所的、経皮的、及び眼内投与により、患者の必要に応じて実現することができる。

30

【0099】

様々な固形経口剤形を、錠剤、ゲルキャップ(gelcap)、カプセル剤、キャブレット剤、顆粒剤、トローチ剤、及び嵩のある散剤のような固形剤形を含む、本発明の化合物の投与に使用することができる。本発明の化合物は、単独で、又は様々な医薬として許容できる担体、希釈剤(例えばショ糖、マンニトール、乳糖、デンプン)、並びに懸濁化剤、可溶化剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、保存剤、着色剤、矯味矯臭剤、滑沢剤などを含むが、これらに限定されるものではない、当該技術分野において公知の賦形剤と組合せて投与することができる。徐放性のカプセル剤、錠剤及びゲル剤も、本発明の化合物の投与において利点がある。

【0100】

水性及び非水性の液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤を含む、様々な液体経口剤形も、本発明の化合物の投与に使用することができる。このような剤形は、水のような当該技術分野において公知の適当な不活性希釈剤、並びに保存剤、湿潤剤、甘味剤、矯味矯臭剤に加え、本発明の化合物の乳化剤及び/又は懸濁化剤のための物質のような当該技術分野において公知の適当な賦形剤を含むこともできる。本発明の化合物は、例えば、等張の滅菌液の形で静脈内に注射することができる。他の調製物も可能である。

40

【0101】

本発明の化合物の直腸投与のための坐薬は、この化合物の、ココアバター、サリチル酸塩及びポリエチレングリコールなどの適当な賦形剤との混合により調製することができる。経膈投与のための製剤は、当該技術分野において公知である適当な担体のような、活性

50

成分を追加している、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、パスタ剤、泡剤又は噴霧剤の形であることができる。

【0102】

外用投与のためには、医薬組成物は、皮膚、目、耳又は鼻への投与に適している、クリーム剤、軟膏剤、リニメント剤、ローション剤、乳剤、懸濁剤、ゲル剤、液剤、パスタ剤、散剤、噴霧剤、及び液滴剤の形であることができる。外用投与は、経皮的貼付剤のような手段による、経皮投与であってもよい。

【0103】

吸引による投与に適しているエアゾール製剤も製造することができる。例えば、気道障害の治療のために、本発明の化合物は、散剤の形(例えば、微粉化した)又はアトマイザー用の溶液もしくは懸濁液の形で吸引により投与することができる。エアゾール製剤は、加圧した許容できる噴射剤に入れることができる。

10

【0104】

これらの化合物は、単独の活性物質として、又は認知障害の治療及び/又は精神病の治療に使用される他の物質、例えば他のPDE4インヒビター、カルシウムチャネルブロッカー、コリン作用性薬物、アデノシン受容体モジュレーター、amphakines NMDA-Rモジュレーター、mGluRモジュレーター、及びコリンエステラーゼインヒビター(例えば、ドネペジル、リバスチグミン、及びグランタナミン(glanthamine))などの、他の医薬物質と組合せて、投与することができる。このような組合せにおいて、各活性成分は、それらの通常の投与量範囲又は通常の投与量範囲を下回る用量で投与することができる。

20

【0105】

本発明は更に、PDE4酵素の阻害に関連した治療法を含む。従って本発明は、動物、例えば哺乳類、特にヒトにおける、PDE4酵素選択的阻害法を含み、ここでこのような阻害は、例えば、そのような阻害が記憶、特に長期記憶の喪失のような神経学的症候群に関連している状態を緩和し得るような治療的作用を有する。このような方法は、本願明細書に開示したように、化合物の阻害量を、単独で又は製剤の一部として、それが必要な動物、特に哺乳類、最も特別にはヒトに投与することを含む。

【0106】

記憶障害の状態は、新規情報の学習能の障害及び/又は先に学習した情報の思い出し不能により顕在化される。記憶障害は、痴呆の第一段階の症状であり、並びにアルツハイマー病、精神分裂症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、HIV、心臓血管疾患、及び頭部外傷、更には年齢に関連した認知減退などの疾患に関連した症状であることもできる。

30

【0107】

痴呆は、記憶喪失及び記憶とは区別される追加の知的障害を含む疾患である。本発明は、全ての型の痴呆において記憶障害に罹患した患者を治療する方法を含む。痴呆は、それらの原因により分類され、これは以下を含む：神経変性性痴呆(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病)、血管系(例えば、梗塞、出血、心障害)、血管系及びアルツハイマー病の混合、細菌性髄膜炎、クロイツフェルト-ヤコブ病、多発性硬化症、外傷(例えば、硬膜下出血又は外傷性脳損傷)、感染症(例えば、HIV)、遺伝性(ダウン症)、毒素(例えば、重金属、アルコール、一部の医薬品)、代謝(例えば、ビタミンB12又は葉酸欠乏症)、CNS低酸素症、クッシング病、精神病(例えば、鬱病及び精神分裂症)、並びに水頭症。

40

【0108】

本発明は、軽度の認知障害(MCI)及び年齢に関連した認知減退を含む、痴呆とは区別される記憶喪失に対処する方法を含む。本発明は、疾患の結果としての記憶障害を治療する方法も含む。別の適用において、本発明は、全身麻酔薬、化学療法剤、放射線治療、術後外傷、及び治療的介入の使用から生じる、記憶喪失に対処する方法を含む。

【0109】

これらの化合物は、精神分裂症、二極性又は躁鬱病、大鬱病、並びに薬物耽溺及びモル

50

ヒネ依存を含む、精神的状態を治療するために使用することができる。これらの化合物は、覚醒(wakefulness)を増強することができる。PDE4インヒビターは、cAMPレベルを上昇し、及び神経をアポトーシス進行から防御するために使用することができる。PDE4インヒビターは、抗炎症剤としても公知である。抗アポトーシス特性及び抗炎症特性の組合せは、卒中、脊髄損傷、ニューロン新生、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多系統筋萎縮症(MSA)を含む、いずれかの疾患又は損傷を生じる神経発生を治療するために有用なこれらの化合物を作成することができる。

【0110】

従って好ましい態様において、本発明は、有効量の式(1)の化合物もしくは先に列記した前記化合物、又はそれらの医薬として許容できる塩を投与することを含む、例えば、アルツハイマー病、精神分裂症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、卒中、CNS低酸素症、大脳老化、多発脳梗塞性痴呆、並びに急性神経疾患に加え、HIV及び心臓血管系疾患に起因した記憶障害に罹患した患者を治療する方法を含む。

10

【0111】

本発明の化合物は、精神分裂症のような、低下したNMDA機能により特徴付けられた疾患状態に罹患した患者を治療する方法において使用することができる。これらの化合物は、例えば、躁鬱病、大鬱病、並びに精神病及び神経学的障害に関連した鬱病などの様々な形の鬱病の、PDE4の上昇したレベルにより特徴付けられた精神病を治療するために使用することができる。

20

【0112】

言及したように、本発明の化合物は抗炎症活性を示す。結果的に本発明の化合物は様々なアレルギー及び炎症疾患、特に減少されたcAMPレベル及び/又は上昇したホスホジエステラーゼ4レベルにより特徴付けられる疾患状態の治療において有用である。従って、本発明の更なる態様に従い、有効量の式(1)の化合物、又は列記された化合物、又はそれらの医薬として許容できる塩を投与することを含む、アレルギー及び炎症疾患状態を治療する方法が提供される。このような疾患状態は、以下を含む：喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、好酸球肉芽腫、乾癬、炎症性関節炎、リウマチ様関節炎、敗血症性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋症及び脳の再灌流障害、慢性糸球体腎炎、内毒素性ショック、成人呼吸窮迫症候群、嚢胞性線維症、動脈性再狭窄、アテローム性動脈硬化症、角化症、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、不全麻痺(pyresis)、真性糖尿病、塵肺、慢性閉塞性気道疾患、慢性閉塞性肺疾患、毒物及びアレルギー性接触湿疹、アトピー性湿疹、脂漏性湿疹、限局性神経皮膚炎、日焼け、肛門領域の掻痒、円形脱毛症、過形成性癬痕、円板状エリスマトーデス、全身性エリスマトーデス、小胞性及び広範性膿皮症、内因性及び外因性ざ瘡、酒さ性ざ瘡、ベーチェット病、アナフィラキシー様紫斑病、腎炎、炎症性腸疾患、白血病、多発性硬化症、胃腸病、自己免疫疾患など。

30

【0113】

喘息、慢性気管支炎、乾癬、アレルギー性鼻炎、及び他の炎症疾患を治療するため、並びに腫瘍壊死因子を阻害するためのPDE4インヒビターは、当該技術分野において公知である。例えば、国際公開公報第98/58901号、日本国特開平11-18957、日本国特開平10-072415、国際公開公報第93/25517号、国際公開公報第94/14742、米国特許第5,814,651号、及び米国特許第5,935,978号を参照のこと。これらの参考文献は、PDE4阻害活性を決定するアッセイ、及びこのような化合物を合成する方法も説明している。これらの文書の全体の開示は、本願明細書に参照として組入れられている。

40

【0114】

PDE4インヒビターは、骨粗鬆症を予防又は改善するため、抗生物質として、アテローム硬化症病巣からコレステロールを移動することによる心臓血管疾患の治療のため、リウマチ様関節炎(RA)を治療するため、移植後の間葉細胞増殖の長期阻害のため、良性前立腺肥大に随伴する尿閉塞を治療するため、結腸癌細胞の化学走化性の抑制及び侵襲の減少のため

50

め、B細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)の治療のため、子宮収縮の阻害のため、肺血管虚血性再灌流損傷(IRI)を減弱するため、角膜水和のため、IL-2R発現の阻害とそれによるメモリー細胞へのHIV-1 DNA核輸送の途絶のため、グルコース誘導したインスリン分泌の増大のため、大腸炎の予防及び治療の両方のため、並びにマスト細胞脱顆粒を阻害するために使用することができる。

【0115】

本発明の化合物は、単独の活性物質として、又は認知障害の治療及び/又は精神病の治療において使用される他の物質、例えば他のPDE4インヒビター、カルシウムチャネルブロッカー、コリン作用性薬物、アデノシン受容体モジュレーター、amphakines NMDA-Rモジュレーター、mGluRモジュレーター、及びコリンエステラーゼインヒビター(例えば、ドネペジル、リバスチグミン、及びグラントナミン)のような、他の医薬物質との組合せで投与することができる。このような組合せにおいて、各活性成分は、それらの通常の用量範囲内又は通常の用量範囲を下回る投与量のいずれかで投与することができる。

10

【0116】

本発明の化合物の用量は、他の考察の中でも、治療される具体的症候群、症状の重症度、投与経路、投与量間隔の頻度、利用される具体的化合物、化合物の有効性、毒性プロファイル、薬物動態プロファイル、並びに何らかの有害な副作用の存在を含む様々な要因により決まる。

【0117】

本発明の化合物は典型的には、前述の公知の化合物のようなPDE4インヒビターの、投与量レベルで、及び哺乳類の慣例により投与される。例えばこれらの化合物は、単回又は反復投与量で投与することができ、経口投与により、投与量レベルは例えば0.01~100mg/kg/日、好ましくは0.1~70mg/kg/日、特に0.5~10mg/kg/日である。単位剤形は、活性化合物を、例えば0.1~50mg含有することができる。静脈内投与について、この化合物は、単回投与量又は反復投与量で投与することができ、投与量レベルは、例えば、0.001~50mg/kg/日、好ましくは0.001~10mg/kg/日、特に0.01~1mg/kg/日である。単位剤形は、例えば、0.1~10mgの活性化合物を含有することができる。

20

【0118】

本発明の手順を行う際に、特定の緩衝液、培地、試薬、細胞、培養条件などの言及は、限定を意図するものではなく、当業者は、その考察が示されたその特定の状況において関心があるか又は価値があると認めるであろう全ての関連した材料を含むように読まれるべきであることは当然理解される。例えば、ひとつの緩衝システム又は培養培地を、別のものと置換することが可能であり、並びに依然同じではなくとも、同様の結果を実現することが多い。当業者は、本願明細書に開示された方法及び手法を用いそれらの目的を最適に利用するよう、必要以上に実験を行うことなく、このような置換えを行うことができるように、このようなシステム及び方法の十分な知識を有するであろう。

30

【0119】

本発明は、更に、下記の非限定的実施例により説明される。これらの実施例の説明の適用において、本発明に従い開示された方法のその他の及び異なる態様が、疑いなく、関連技術分野の技術者にこれらが示唆されことは明確に心しなければならない。

40

【0120】

前述の及び下記の実施例において、全ての温度は補正せずに摂氏で示し；及び特に別所記載しない限りは、全ての部及び百分率は、質量に対するものである。

【0121】

先に及び以下に引用された明細書、特許、及び刊行物の説明は全て、本願明細書に参照として組入れられている。

【0122】

実施例1A 1-シクロペンチルオキシ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン

ジメチルホルムアミド(1L)中の2-メトキシ-5-ニトロフェノール(525g, 3.104mol)及び炭酸カリウム(643.5g, 4.66mol)の懸濁液に、N₂保護下で、臭化シクロペンチル(499.2mL,

50

4.66mol)を添加した。この懸濁液を、100 で6時間加熱した。炭酸カリウム(85.8g, 0.62mol)及び臭化シクロペンチル(50mL, 0.46mol)を添加した。この懸濁液を、100 で4時間加熱した。TLCは、その反応が完了したことを示した(9:1 DCM:MeOH)。この反応混合液を、室温に冷却し、並びに水(3L)及びエーテル(3L)で希釈した。これらの相を分離し、水相をエーテル(2L)で再抽出した。一緒にした有機相を、1N NaOH(2L)、水(2L)、及び塩水(2L)で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、及び蒸発させた。得られる固形物を、トルエン(2x300mL)で共沸し、黄色固形物736.7g(収率99.6%)を得た。

【0123】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

- a) 1-シクロプロピルメトキシ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン
- b) 1-シクロペンチルメトキシ-2-ジフルオロメトキシ-5-ニトロベンゼン
- c) 1-シクロプロピルメトキシ-2-ジフルオロメトキシ-5-ニトロベンゼン

10

【0124】

実施例1B 2-メトキシ-5-ニトロ-1-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)ベンゼン

無水テトラヒドロフラン(40mL)中の2-メトキシ-5-ニトロフェノール(1.69g, 10mmol)、トリフェニルホスフィン(5.24g, 20mmol)及び3-(R)-ヒドロキシテトラヒドロフラン(1.80g, 20mmol)の混合液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(4.0mL, 20mmol)を、攪拌しながら滴下し、並びにこの混合液を、室温で16時間加熱した。この混合液を、エーテル(150mL)で希釈し、2N NaOH (3x50mL)及び塩水(50mL)で洗浄し、(MgSO₄)及び真空中で濃縮した。粗残渣を、シリカゲル(Biotage Flash 40M)上で、ヘキサン中の20%酢酸エチルにより溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物1.05gを得た。

20

【0125】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

- a) 2-メトキシ-5-ニトロ-1-(3-テトラヒドロフリルオキシ)ベンゼン
- b) 2-メトキシ-5-ニトロ-1-((3S)-テトラヒドロフリルオキシ)ベンゼン
- c) 2-ジフルオロメトキシ-5-ニトロ-1-(3-テトラヒドロフリルオキシ)ベンゼン
- d) 2-ジフルオロメトキシ-5-ニトロ-1-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)-ベンゼン
- e) 2-ジフルオロメトキシ-5-ニトロ-1-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)ベンゼン
- f) 2-メトキシ-5-ニトロ-1-(3-フェンプロピルオキシ)ベンゼン
- g) 1-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-5-ニトロベンゼン

30

【0126】

実施例1C 1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン

無水DMF(40mL)中の2-メトキシ-5-ニトロフェノール(1.53g, 9.0mmol)及びイミダゾール(1.08g, 15.9mmol)の混合液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(2.05g, 13.6mmol)を攪拌しながら添加し、この混合液を室温で16時間攪拌した。この溶媒を、真空中で除去し、残渣をヘキサン中の50%酢酸エチル40mLに溶解し、シリカゲル10gを通して濾過した。シリカゲルを、追加のヘキサン中の50%酢酸エチル200mLで洗浄し、これらの濾液を一緒にし、真空中で濃縮し、黄褐色結晶固形物として生成物2.01gを得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.89 (dd, 1H, J=9.0Hz, 2.8Hz), 7.69 (d, 1H, J=2.8Hz), 6.88 (d, 1H, J=9.0), 3.90 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。

40

【0127】

実施例2 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン

エタノール(4L)中の活性炭に担持された10% Pd(25g)の懸濁液に、N₂保護下で、1-シクロペンチルオキシ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン(250g, 1.054mol)を添加した。この反応混合液を、真空中で3回脱気した。反応混合液を、激しく攪拌しながら、水素ガスをこの反応混合液の上を流した。4時間後、TLC(5:1 ヘキサン：酢酸エチル)によると、反応が完了した。この反応混合液を、セライトパッドを通して濾過し、このセライトを追加のエタノールにより洗浄した。溶媒を真空中で除去し、赤色液体として 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン208.38g (収率95%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.19 (dd, J=2.8, 8.4, 1H), 4.69 (p, J=4.4Hz, 1H), 3.75 (s, 3H)

50

, 3.44 (bs, 2H), 1.90-1.81 (m, 6H), 1.61-1.55 (m, 2H)。

【 0 1 2 8 】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

- a) 3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシアニリン
- b) 3-シクロプロピルメトキシ-2-メトキシアニリン
- c) 3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシアニリン
- d) 4-メトキシ-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)アニリン
- e) 4-メトキシ-3-(テトラヒドロフリルオキシ)アニリン
- f) 4-メトキシ-3-((3S)-テトラヒドロフリルオキシ)アニリン
- g) 4-ジフルオロメトキシ-3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)アニリン
- h) 4-ジフルオロメトキシ-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)アニリン
- i) 4-ジフルオロメトキシ-3-((3S)-テトラヒドロフリルオキシ)アニリン
- j) 3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-4-メトキシアニリン
- k) 4-メトキシ-3-(3-フェンプロピルオキシ)アニリン
- l) 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリン

10

【 0 1 2 9 】

実施例3 3-シクロペンチル-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)アニリン

メタノール(5L)中の3-ピリジンカルボキシアルデヒド(106.55g, 0.995mol)の混合液に、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン(208.38g, 1.005mol)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(200mg)を添加した。この反応混合液を4時間攪拌した。その後フラスコを0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(37.64g, 2.3mol)を一部ずつ4時間かけて添加した。この反応混合液を、室温に温め、16時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した(1:3 ヘキサン：酢酸エチル)。この溶媒を、およそ0.5Lのスラリーが残留するまで蒸発させた。このスラリーを、水(1L)で希釈し、酢酸エチル(2x2L)で抽出した。一緒にした有機相を、塩水(500mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、褐色の粘稠な液体として所望の生成物300g(収率100%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.61-8.48 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.13 (dd, J=2.6, 8.6, 1H), 4.65 (bs, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.0 (bs, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.88-1.70 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H)。

20

【 0 1 3 0 】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

- a) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-チエニルメチル)アニリン
- b) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-ピリジルメチル)アニリン
- c) 3-シクロペンチルオキシ-N-(2,6-ジクロロ-4-ピリジルメチル)-4-メトキシアニリン
- d) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-キノリニルメチル)アニリン
- e) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-キノリニルメチル)アニリン
- f) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-キノリニルメチル)アニリン
- g) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-ピラジニルメチル)アニリン
- h) 4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)アニリン
- i) 4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)アニリン
- j) 4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3-((3S)-テトラヒドロフリルオキシ)アニリン
- k) 3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)アニリン
- l) 3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)アニリン
- m) 4-ジフルオロメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)アニリン
- n) 4-ジフルオロメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)アニリン
- o) 3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン
- p) 3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)アニリン
- q) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-ピリジルメチル)アニリン

40

50

- r) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-[1-(2-フェネチル)]アニリン
- s) N-ベンジル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン
- t) N-[(シクロヘキセ-1-エン-1-イル)メチル]-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン
- u) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)アニリン
- v) N-[(シクロヘキセ-3-エン-1-イル)メチル]-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン
- w) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2,4,6-トリメチルベンジル)アニリン
- x) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-メチルベンジル)アニリン
- y) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-トリフルオロメチルベンジル)アニリン 10
- z) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-((3,4-メチレンジオキシ)ベンジル)アニリン
- aa) 3-シクロペンチルオキシ-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-4-メトキシアニリン
- bb) 3-シクロペンチルオキシ-N-(3-フリルメチル)-4-メトキシアニリン
- cc) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-メチルベンジル)アニリン
- dd) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-メトキシベンジル)アニリン
- ee) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-クロロベンジル)アニリン
- ff) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-メトキシベンジル)アニリン
- gg) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-クロロベンジル)アニリン
- hh) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-メチルベンジル)アニリン
- ii) 4-メトキシ-3-(3-フェンプロピルオキシ)-N-(4-ピリジルメチル)アニリン 20
- jj) N-(2,6-ジクロロ-4-ピリジルメチル)-3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリン
- kk) 4-メトキシ-3-(3-フェンプロピルオキシ)-N-(2-ピリジルメチル)アニリン
- ll) N-(2,6-ジクロロ-4-ピリジルメチル)-4-メトキシ-3-(3-フェンプロピルオキシ)アニリン
- mm) 4-メトキシ-3-(3-フェンプロピルオキシ)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン
- nn) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-チエニルメチル)アニリン
- oo) 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(3-チエニルメチル)アニリン
- pp) 4-メトキシ-3-(3-フェンプロピルオキシ)-N-(3-チエニルメチル)アニリン
- qq) 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(2-ピリジルメチル)アニリン
- rr) 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)アニリン 30
- ss) 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(4-ピリジルメチル)アニリン
- tt) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピペリジンメチル)アニリン
- uu) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-(1-tert-ブチルオキシカルボニル)ピペリジンメチル)アニリン
- vv) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(6-メチル-2-ピリジルメチル)アニリン
- ww) N-(2-クロロ-3-ピリジルメチル)-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン
- xx) N-(2-クロロ-5-ピリジルメチル)-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン
- yy) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-チアゾリルメチル)アニリン
- zz) 4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシ-N-(5-(1,3-ジメチルピラゾリルメチル)アニリン 40
- aaa) 4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシ-N-[4-(2,6-ジクロロピリジル)]アニリン
- bbb) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2,6-ジフルオロベンジル)アニリン
- ccc) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-[4-(3,5-ジメチルイソオキサゾリル)]アニリン
- ddd) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-シクロヘキシルアニリン (MW 289.416)。

【 0 1 3 1 】

実施例 4 4-(N-ピペリジニルメチル)ヨードベンゼン

ジクロロメタン10mL中のピペリジン0.31g(3.6mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.47g(3.6mmol)の混合液に、4-ヨードベンジルブロミド0.90g(3mmol)を添加した。混合液を16時間攪拌し、EtOAc 50mL及び水50mLの間で分配した。これらの相を分離し、EtOAc

を、25mLの塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、並びに真空中で濃縮し、4-(N-ピペリジニルメチル)ヨード化ベンゼン0.90gを得た。この生成物を更に精製することなく使用した。

【0132】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

4-(N-ホルキノメチル)ヨードベンゼン

4-(N,N-ジエチルアミノメチル)ヨードベンゼン

【0133】

実施例5 5-フルオロ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド

無水トルエン80mL中のエチル5-フルオロニコチネート3.5g(21mmol)混合液に-78℃で窒素下で、トルエン中の1.0M DIBAL 42mLを攪拌しながら滴下した。この混合液を、-78℃で3時間攪拌し、過剰なDIBALを、EtOAc 0.5mLを添加することにより停止した。この混合液を、室温に温め、水100mLを添加した。この混合液をセライトを通して濾過し、フィルターケーキを、トルエン3x10mLで洗浄した。これらの相を分離し、有機相を、塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、カラム(シリカゲル)上に負荷した。この生成物を、ヘキサン中の20%~35% EtOAcで溶離することにより精製し、5-フルオロ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド700mg及び未還元の出発材料2.0gを得た。

【0134】

実施例6 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

100mLの乾燥機で乾燥したアルゴンフラッシュしたフラスコに、NaOtBu 0.59g(6.10mmol)、Pd₂dba₃ 360mg、トルエン20mL、P(tBu)₃ 0.14mL、及びトルエン中のN-(3-ピリジルメチル)-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン1.3g(4.36mmol)溶液20mLを順に添加した。攪拌しながら、ヨードベンゼン3.1g(15mmol)を滴下し、この混合液を18時間攪拌した。反応混合液を、EtOAcで希釈し、H₂Oで2回洗浄し、3N HClの3x15mLで抽出した。一緒にした酸性抽出液を、EtOAc 15mLで洗浄し、その後6N NaOHにより、pHが12より大きくなるよう慎重に中和した。塩基性溶液を、EtOAc 2x15mLで抽出し、一緒にした有機画分を、引き続きH₂O 15mL及び塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲル(Biotage Flash 40M)上、ヘキサン中の25% EtOAcで溶離するクロマトグラフィーにより精製した。この物質を更に、ヘキサンからの結晶化により精製し、白色固形物550mgを得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.61 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=4.2Hz), 7.67 (d, 1H, 7.9Hz), 7.30-7.10 (m, 3H), 6.90-6.80 (m, 4H), 6.80-6.60 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.64 (p, 1H, J=4.1Hz), 3.84 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H)。

【0135】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

a) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-2'-メチル-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

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

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

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

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

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

g) 3-シクロペンチルオキシ-2',4'-ジメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

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

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

j) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3'-トリフルオロメチルジフェニルアミン

- k) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-4'-トリフルオロメチルジフェニルアミン
- l) 3-シクロペンチルオキシ-3'-フルオロ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- m) 3-シクロペンチルオキシ-4'-フルオロ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- n) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-3'-フェニル-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- o) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-フェニル-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- p) 3'-シアノ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- q) 4'-シアノ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- r) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸エチル
- s) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸エチル
- t) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-3'-ニトロ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- u) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-ニトロ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- v) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-1-ナフチルアミン
- w) 3-シクロペンチルオキシ-2',3'-ジメチル-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- x) 3-シクロペンチルオキシ-2',4'-ジメチル-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- y) 3-シクロペンチルオキシ-2',5'-ジメチル-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- z) 3-シクロペンチルオキシ-3',4'-ジメチル-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- aa) 3-シクロペンチルオキシ-2',3'-ジクロロ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- bb) 3-シクロペンチルオキシ-3',4'-ジクロロ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- cc) 3-シクロペンチルオキシ-3',5'-ジクロロ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- dd) 3'-クロロ-3-シクロペンチルオキシ-4'-フルオロ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- ee) 4'-クロロ-3-シクロペンチルオキシ-3'-フルオロ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- ff) 4'-クロロ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3'-トリフルオロメチルジフェニルアミン
- gg) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-チエニルメチル)ジフェニルアミン
- hh) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-チエニルメチル)-1-ナフチルアミン
- ii) 3-シクロペンチルオキシ-2',3'-ジクロロ-4-メトキシ-N-(3-チエニルメチル)ジフェニルアミン
- jj) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-メチル-N-(4-ピリジルメチル)ジフェニルア

ミン

kk)3-シクロペンチルオキシ-N-(2,6-ジクロロ-4-ピリジルメチル)-4-メトキシ-3'-メチル
ジフェニルアミン

ll)2'-クロロ-3-シクロペンチルオキシ-N-(2,6-ジクロロ-4-ピリジルメチル)-4-メトキシ
ジフェニルアミン

mm)3-シクロペンチルオキシ-N-(2,6-ジクロロ-4-ピリジルメチル)-4-メトキシジフェニル
アミン

nn)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(6-メチル-2-ピリジルメチル)ジフェニルアミ
ン

oo)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-キノリニルメチル)ジフェニルアミン

pp)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-キノリニルメチル)ジフェニルアミン

qq)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-ピラジニルメチル)ジフェニルアミン

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

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

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

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

vv)4-メトキシ-4'-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-(3
-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン

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

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

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

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

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

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

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

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

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

fff)エチルN-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジ
ルメチル)-3-アミノベンゾエート

ggg)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-3'-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)-N
-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

hhh)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)-N
-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

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

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

kkk)tert-ブチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル

10

20

30

40

50

)-3-アミノベンゾエート

lll)エチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート

mmm)エチルN-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート

nnn)エチルN-(3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート

ooo)エチルN-(4-メトキシ-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート

ppp)エチルN-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート 10

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

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

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

ttt)3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシ-4'-(2-(テトラヒドロピラン-2-イル))-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

uuu)4-ジフルオロメトキシ-4'-(2-(テトラヒドロピラン-2-イル))-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン 20

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

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

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

yyy)ビス-(3,4-ジフルオロメトキシ)-3'-(2-(テトラヒドロピラン-2-イル))-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

zzz)3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン 30

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

bbbb)エチルN-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート

cccc)3-シクロペンチルオキシ-2'-クロロ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

dddd)3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

eeee)tert-ブチルN-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ-2-クロロベンゾエート 40

ffff)エチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-2-アミノイソニコチネート

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

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

iiii)N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-プロモアニリン (MW 455.35; ESMS m/z 455, 457 (M+H)⁺)

jjjj)tert-ブチルN-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ-6-メチルベンゾエート 50

kkkk)tert-ブチルN-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノベンゾエート	
llll)N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-クロロ-4-[2-(2-テトラヒドロピラニル)-2H-テトラゾール-5-イル]アニリン	
mmmm)N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-クロロ-4-[2-(2-テトラヒドロピラニル)-2H-テトラゾール-5-イル]アニリン	
nnnn)N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(N-ピペリジニルメチル)アニリン (MW 473.613 ; ESMS m/z 474 (M+M) ⁺)	
oooo)N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(N-モルホリノメチル)アニリン (MW 475.586 ; ESMS m/z 476 (M+H) ⁺)	10
pppp)N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(N,N-ジエチル)アミノメチル)アニリン (MW 461.603 ; ESMS m/z 462 (M+H) ⁺)	
qqqq)tert-ブチルN-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジルメチル)-4-アミノベンゾエート	
rrrr)tert-ブチルN-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(5-(1,3-ジメチルピラゾリルメチル)-3-アミノベンゾエート	
ssss)tert-ブチルN-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-5-トリフルオロメチル-3-アミノベンゾエート	
tttt)N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジル)メチル)-4-[2-(2-テトラヒドロピラニル)-2H-テトラゾール-5-イル]アニリン	20
uuuu)tert-ブチルN-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-6-トリフルオロメチル-3-アミノベンゾエート	
vvvv)tert-ブチルN-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノベンゾエート	
www)N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-メチルチオアニリン (MW 422.546 ; ESMS m/z 423 (M+H) ⁺)	
xxxx)N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メチルチオアニリン (MW 422.546 ; ESMS m/z 423 (M+H) ⁺)	
yyyy)tert-ブチルN-(3-シクロペントキシ-4-メトキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート	30
zzzz)tert-ブチルN-(3-シクロペントキシ-4-メトキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジルメチル)-4-アミノベンゾエート	
aaaaa)tert-ブチルN-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート	
bbbbbb)tert-ブチルN-(3-シクロペントキシ-4-メトキシフェニル)-N-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-アミノベンゾエート	
ccccc)tert-ブチルN-(3-シクロペントキシ-4-メトキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾリル))-3-アミノベンゾエート	
dddddd)tert-ブチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ-5-フルオロベンゾエート	40
eeeeee)tert-ブチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ-5-フルオロベンゾエート	
ffffff)tert-ブチルN-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ-5-フルオロベンゾエート	
ggggg)tert-ブチルN-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート	
hhhhh)3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(4-ピロール-1-イルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (MW 457.425)	
iiii)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (MW 474.598)	50

jjjjj)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジル)-N-(4-(3-クロロピリジルメチル))アニリン (MW 409.915)	
kkkkk)	4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシ-N-(3-ピリジル)-N-(4-ピリジルメチル)アニリン (MW 377.442)	
lllll)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-(N',N'-ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノスルホニルフェニル))-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (MW 753.912)	
mmmmm)	3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(4-クロロ-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン	
nnnnn)	4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシ-N-(4-クロロ-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン	10
ooooo)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(4-(3-クロロピリジルメチル))アニリン	
ppppp)	4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシ-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(4-ピリジルメチル)アニリン	
qqqqq)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(4-ピリジルメチル)アニリン	
rrrrr)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-クロロ-4-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン	
sssss)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-3-メチルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン	20
ttttt)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-3-フルオロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン	
uuuuu)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-クロロ-3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン	
vvvvv)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-4-フルオロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン	
wwwww)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン	
xxxxx)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン	30
yyyyy)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(4-(3-クロロピリジルメチル))アニリン	
zzzzz)	4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(4-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン	
aaaaa)	4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン	
bbbbbb)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン	
cccccc)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-4-メチルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン	40
dddddd)	3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-4-ニトロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン	
eeeeee)	tert-ブチルN-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノベンゾエート	
ffffff)	tert-ブチルN-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(5-クロロ-3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート	
ggggg)	tert-ブチルN-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-フルオロベンジル)-4-アミノベンゾエート	
hhhhh)	tert-ブチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノベンゾエート	50

【 0 1 3 6 】

N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン MW 536.693 ESMS m/z 537.1 (M+H)⁺

N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-(4-ホルホルニル)スルホニルアニリン MW 523.651 ESMS m/z 524.1 (M+H)⁺

N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン MW 536.693 ESMS m/z 537.1 (M+H)⁺

N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-ホルホルニル)スルホニルアニリン MW 523.651 ESMS m/z 524.1 (M+H)⁺

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン MW 538.666 ESMS m/z 539 (M+H)⁺

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン MW 538.666 ESMS m/z 539 (M+H)⁺

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-ホルホルニル)スルホニルアニリン MW 525.623 ESMS m/z 526 (M+H)⁺

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-(4-ホルホルニル)スルホニルアニリン MW 525.623 ESMS m/z 526 (M+H)⁺

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン MW 552.692 ESMS m/z 553 (M+H)⁺

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン MW 606.784 ESMS m/z 607.1 (M+H)⁺

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン MW 552.692 ESMS m/z 553 (M+H)⁺

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン MW 601.724 ESMS m/z 602 (M+H)⁺

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)スルホニルアニリン MW 618.727 ESMS m/z 619 (M+H)⁺

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)スルホニルアニリン MW 533.646 ESMS m/z 534 (M+H)⁺

【 0 1 3 7 】

実施例7 N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

EtOH 50mL中のエチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート6.5gの溶液を、6N NaOH 10mLで処理した。この混合物を6時間放置し、濃縮し、H₂O 50mLで希釈した。この水性混合物を、エーテル2x50mLで抽出し、AcOHでpH3に酸性とし、及びEtOAc 2x50mLで抽出した。一緒にしたEtOAc画分を、H₂O 25mL及び塩水25mLで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、及び濃縮した。残渣をSiO₂ (35g RediSep(登録商標)カラム)上でのクロマトグラフィーにより、溶離液としてEtOAc及びヘキサン(50% EtOAcから70% EtOAc、20分間かけて)の直線勾配を用い精製し、真空で60℃で12時間乾燥後、黄色固形の生成物4.8gを得た。¹H NMR (CDCl₃) 11.15 (bs, 1H), 8.70-8.55 (m, 2H), 7.77-6.71 (m, 9H), 4.99 (s, 2H), 4.65 (p, J=3.8Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H)。

【 0 1 3 8 】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

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

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

ル)-3-アミノ安息香酸

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

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

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

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

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

h) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-アミノ安息香酸

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

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

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

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

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

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

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

p) N-(3-(2-ヒドロキシ)シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸 (MW 434.489; ESMS m/z 433.5 (M-H)⁻)

q) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-2-アミノイソニコチン酸 (MW 419.478; ESMS m/z (420 M+H)⁺)

【0139】

実施例8 N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸(10.0g, 23.9mmol)をDCMに溶解し、及びAlCl₃ 22.3g(167mmol)を添加した。暗褐色の溶液を、N₂下室温で一晩攪拌した。反応混合液を、DCM 100mL及びH₂O 100mLで希釈し、並びに水相のpHを5.5に調節した。水相を、EtOAc 500mLで抽出し、一緒にした有機画分を、濃縮乾固し、所望の化合物を得た。

【0140】

実施例9 メチルN-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート

N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸(7.0g, 20.0mmol)を、MeOH 210mLに溶解し、塩化アセチル2.8g(36.0mmol)を添加した。この材料を、一晩攪拌しながら還流加熱した。この溶液を、真空で濃縮し、その後DCM 200mLで希釈し、飽和NaHCO₃、塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、所望の標的化合物6.85g(収率84%)を得た。

【0141】

実施例10 メチルN-(3-(2-ヒドロキシ)シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート

メチルN-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート(1.2g, 5.3mmol)を、DMF 12mLに溶解し、その後シクロペンチルエポキシド1.44mL(

10

20

30

40

50

16.5mmol)及び $C_{52}CO_3$ 2.7g(8.2mmol)を添加した。この反応液を、150 で14時間攪拌加熱し、室温に冷却し、 $C_{52}CO_3$ 3.5g、ヨードメタン0.9mL及びDMF 120mLを、この反応混合液に添加し、65 で12時間攪拌を継続した。この混合液を濃縮し、 SiO_2 上で、DCM中の1.5% MeOHを溶離液として使用し精製した。

【0142】

実施例11 N-[3-(3-ヒドロキシ)シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸

1N NaOH (10mL)を、MeOH 10mL中のメチルN-(3-(3-ヒドロキシ)シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート700mg (1.56mmol)の溶液に添加し、及び室温で2時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残渣を水に溶解し、酢酸エチル2x10mLで洗浄し、1N HClでpH5~6に酸性化し、~10mLに濃縮し、MeOH:CH₂Cl₂ (10:90)の3x30mLで3回抽出した。一緒にした有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾液を真空で濃縮乾固し、所望の化合物が乳白色泡状固形物(650mg, 96%)として残った。[MW 434.489; ESMS m/z 433.3 (M-H)⁻]

10

【0143】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

t-ブチルN-(2-(3-ピリジル)エチル)-3-アミノベンゾエート

【0144】

実施例12 tert-ブチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-2-アミノベンゾエート

20

tert-ブチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メチルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-2-アミノベンゾエート(60mg, 0.13mmol)を、98%ギ酸2mLに溶かし、40 で4時間加熱した。ギ酸を真空で除去し、残渣をシリカゲル(RediSep, 4.2g)のカラムに負荷した。この生成物を、ヘキサン中の40% EtOAcからヘキサン中の60% EtOAcまでの直線勾配で、15分間かけて溶離し、生成物16mgを褐色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.47 (d, 1H, J=4.9), 8.43 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=7.8), 7.67 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.56 (m, 1H), 7.40-7.20 (m, 3H), 6.75 (d, 1H, J=8.7), 6.57 (d, 1H, J=8.7), 6.47 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.54 (p, 1H, J=4.3), 3.77 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H)。

【0145】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

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

b)N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-6-アミノニコチン酸

c)N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ-2-クロロ安息香酸 (MW 454.908; ESMS m/z (453.5 M-H)⁻)

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

【0146】

実施例13 N-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸

40

tert-ブチルN-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノベンゾエート1.75g(3.44mmol)、ジクロロメタン33.5mL及びトリフルオロ酢酸8.4mLの溶液を、室温で5時間攪拌した。この溶液を、H₂O 50mLで洗浄した。その後、H₂O 50mLを添加し、そのpHを6に10% NaOH水溶液を添加し調節した。一緒にした水相を、ジクロロメタン2x50mLで抽出した。一緒にしたジクロロメタン抽出液を蒸発させ、残留物質を、 SiO_2 上でフラッシュクロマトグラフィーにより溶離液としてCH₂Cl₂中の10% MeOHを使用し精製した。この物質をCH₃CNで摩砕し、白色晶質粉末として表題化合物1.09g(収率73%)を得た。[MW 436.359; ESMS m/z (M+H)⁺]

【0147】

50

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ-6-メチル安息香酸 (MW 434.489 ; ESMS m/z 435 (M+H)⁺)
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸 (MW 420.463 ; ESMS m/z 421.1 (M+H)⁺)
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸 (MW 438.453 ; ESMS m/z 439 (M+H)⁺)
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(5-(1,3-ジメチルピラゾリルメチル)-3-アミノ安息香酸 (MW 437.493 ; ESMS m/z 438 (M+H)⁺)
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-5-トリフルオロメチル-3-アミノ安息香酸 (MW 488.46 ; ESMS m/z 489 (M+H)⁺) 10
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-6-トリフルオロメチル-3-アミノ安息香酸 (MW 488.46 ; ESMS m/z 487.5 (M-H)⁻)
- N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸 (MW 456.443 ; ESMS m/z 455.3 (M-H)⁻)
- N-(3-シクロペントキシ-4-メトキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸 (MW 436.48 ; ESMS m/z 437 (M+H)⁺)
- N-(3-シクロペントキシ-4-メトキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸 (MW 436.48 ; ESMS m/z 437 (M+H)⁺)
- N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸 (MW 456.443 ; ESMS m/z 457.4 (M+H)⁺) 20
- N-(3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸 (MW 404.464 ; ESMS m/z 405 (M+H)⁺)
- N-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸 (MW 432.517 ; ESMS m/z 433 (M+H)⁺)
- N-(3-シクロヘブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸 (MW 446.544 ; ESMS m/z 447 (M+H)⁺)
- N-(4-メトキシ-3-(4-ピラニルオキシ)フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸 (MW 434.489 ; ESMS m/z 435 (M+H)⁺)
- N-(3-[2.2.2-ビスシクロオクタニル]オキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸 (MW 444.528 ; ESMS m/z 445 (M+H)⁺) 30
- N-(3-シクロペントキシ-4-メトキシフェニル)-N-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-アミノ安息香酸 (MW 453.483 ; ESMS m/z 454 (M+H)⁺)
- N-(3-シクロペントキシ-4-メトキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾリル))-3-アミノ安息香酸 (MW 436.505 ; ESMS m/z 437 (M+H)⁺)
- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ-5-フルオロ安息香酸 (MW 436.48 ; ESMS m/z 437 (M+H)⁺)
- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ-5-フルオロ安息香酸 (MW 472.461 ; ESMS m/z 473 (M+H)⁺)
- N-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ-5-フルオロ安息香酸 (MW 454.349 ; ESMS m/z 455 (M+H)⁺) 40
- N-(3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸 (MW 404.464 ; ESMS m/z 405 (M+H)⁺)
- N-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸 (MW 432.517 ; ESMS m/z 433 (M+H)⁺)
- N-(4-メトキシ-3-(2-(2-ピリジリエトキシ))フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸 (MW 455.512 ; ESMS m/z 456 (M+H)⁺)
- N-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸 (MW 364.399 ; ESMS m/z 365.2 (M+H)⁺)
- N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸 (MW 378. 50

426 ; ESMS m/z 379.2 ($M+H$)⁺)

N-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸 (MW 392.453 ; ESMS m/z 393.2 ($M+H$)⁺)

3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(5-(2-クロロピリジルメチル))アニリン (MW 470.805)

3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3-(2-クロロピリジルメチル))アニリン (MW 470.805)

3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾリル)メチル)アニリン (MW 454.374)

3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3-(4-クロロピリジルメチル))アニリン (MW 470.805) 10

3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-カルボキシ-4-クロロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル))アニリン (MW 470.805)

3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3-(4-メトキシピリジルメチル))アニリン (MW 466.385)

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(3-(4-クロロピリジルメチル))アニリン (MW 452.935)

3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン (MW 505.25)

3-シクロペンチルオキシ-4-ヒドロキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (MW 404.464) 20

4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシ-N-(3-カルボキシ-4-クロロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (MW 454.908)

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3-クロロピリジルメチル))アニリン (MW 452.935)

4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-ピリジルメチル)アニリン (MW 420.463)

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(4-ピリジルメチル)アニリン (MW 418.49)

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (MW 452.935) 30

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシ-3-メチルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (MW 432.517)

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシ-3-フルオロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (MW 436.48)

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-クロロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (MW 452.935)

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-フルオロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (MW 436.48)

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン (MW 487.381) 40

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン (MW 487.381)

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(4-(3-クロロピリジルメチル))アニリン (MW 452.935)

4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(4-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン (MW 489.353)

4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフリルオキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン (MW 489.353)

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリ 50

ジルメチル)アニリン (MW 448.516)

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-メチルフェニル)-N-(3-ピリジ
ルメチル)アニリン (MW 432.517)

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-ニトロフェニル)-N-(3-ピリジ
ルメチル)アニリン (MW 463.487)

N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安
息香酸 (MW 404.464; ESMS, m/z 405.2 (M+H)⁺)

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(5-クロロ-3-ピリジ
ルメチル)-3-アミノ安息香酸 (MW 454.908; ESMS, m/z 455, 457 (M+H)⁺)

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-フルオロベンジル)-
4-アミノ安息香酸 (MW 437.465; ESMS, m/z 438.1 (M+H)⁺) 10

N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-ア
ミノ安息香酸 (MW 454.471; ESMS, m/z 455.1 (M+H)⁺)

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸 (MW 364.399; ES
MS, m/z 365.2 (M+H)⁺)

N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸 (MW 378.
426; ESMS, m/z 379.2 (M+H)⁺)

N-[4-メトキシ-3-(1-プロピル)オキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香
酸 (MW 392.453; ESMS, m/z 393.2 (M+H)⁺)

N-[4-メトキシ-3-(2-プロピル)オキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香
酸 (MW 392.453; ESMS, m/z 393.2 (M+H)⁺) 20

N-(3-シクロプロピルエトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安
息香酸 (MW 418.49; ESMS, m/z 419.2 (M+H)⁺)

N-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息
香酸 (MW 418.49; ESMS, m/z 419.2 (M+H)⁺).

【0148】

実施例14A 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロペンタノール

水素化ナトリウム(3.77g, 0.094mol, 鉱油中60%)を、THF 100mL中の1,3-シクロペンタ
ンジオール(9.62g, 0.094mol)の溶液に添加した。気体のわずかな発生が認められた。室
温で1時間攪拌した後、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(14.2g, 0.094mol)を添加し
、この混合液を室温で一晩攪拌した。反応混合液を、酢酸エチル500mLで希釈し、10% K₂C
O₃ 125mL、塩水により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。この溶液を濃縮し、真空で乾燥し、
粗生成物20.3gを無色油状物として得た。5% EtOAc/ヘキサンから10% EtOAc/ヘキサンの溶
離勾配を使用する、SiO₂上での更なる精製は、無色の油状物として所望の化合物を提供し
た(7.1g, 収率35%)。 30

【0149】

実施例14B 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(4-トルエンシルホニルオキシ)シ
クロペンタン

3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロペンタノール(4.8g, 0.022mol)及びトシ
ルクロリド4.22g(0.022mol)を、ピリジン45mLと混合し、室温で一晩攪拌した。TLCは、反
応が完了したことを示した。ピリジンを真空除去し、及び残渣を酢酸エチルに溶解し、1N
HCl及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾液を真空で濃縮乾固し、明るいピンク色
の残渣として所望の粗生成物8.0gを得た。この粗生成物を、SiO₂上で、溶離液としてヘキ
サン中の3% EtOAcを用い溶離し、2ロットの物質を得た。第一のロットは、純度約90%の
生成物2.50gを含んだ。第二のロットは、純度98%よりも高い所望の生成物2.66gを含んだ
。合わせた収率は、60%であった。 40

【0150】

実施例14C メチルN-(3-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロペンチルオキシ-4-
メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート

3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(4-トルエンシルホニルオキシ)シクロペンタ 50

ン(2.33g, 6.28mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド20mL中のメチルN-(3-(3-ヒドロキシ)シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート1.76g(4.83mmol)の溶液に添加した。NaH(0.231g, 5.80mmol, 鉱油中60%)を、反応混合液に添加し、その後窒素下で攪拌しながら一晩75℃で加熱した。TLCは、反応が完了したことを示した。DMFを真空で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和NH₄Cl及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾液を真空下で濃縮し、乾固させ、所望の粗生成物4.3gを残渣として得た。この粗生成物を、ヘキサン中の15% EtOAcからヘキサン中の20% EtOAcまでの溶離勾配を用いフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物を、暗オレンジ色油状物として得た(1.3g, 収率48%)。

【0151】

実施例14D メチルN-(3-(3-ヒドロキシ)シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート

2N HCl(3mL)を、MeOH 60mL中のメチルN-(3-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート1.3g(2.3mmol)の溶液に添加し、室温で2時間攪拌した。溶媒を真空で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和NH₄Cl、飽和NaHCO₃及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾液を真空下で濃縮乾固し、所望の粗生成物1.0gを明褐色泡状固形物として得た。この粗生成物は、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH中2M NH₃:CH₂Cl₂=1.5:98.5)により精製し、所望の化合物を淡黄色泡状固形物(695mg, 67%)として得、¹H NMR及びMassにより確認した。

【0152】

実施例15A t-ブチルN-(2-(3-ピリジル)エチル)-3-アミノベンゾエート

トルエン10mL中の3-(2-アミノエチル)ピリジン244mg(2.0mmol)及びt-ブチル3-ヨードベンゾエート604mg(2.0mmol)の混合液に、ナトリウムt-ブトキシド250mg(2.5mmol)、トリ-t-ブチルホスホニウムテトラフルオロホウ酸30mg(0.1mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)50mg(0.055mmol)を添加した。この混合液を16時間攪拌し、セライトを通して濾過した。セライトを、トルエン3x5mLで洗浄し、濾液を真空で濃縮した。残渣を、溶離液としてヘキサン中の35%~45% EtOAcを用いる、カラムクロマトグラフィーにより精製し、t-ブチルN-(2-(3-ピリジル)エチル)-3-アミノベンゾエート103mgを明黄色油状物として得た(収率17%)。

【0153】

実施例15B t-ブチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(2-(3-ピリジル)エチル)-3-アミノベンゾエート

トルエン5mL中のt-ブチルN-(2-(3-ピリジル)エチル)-3-アミノベンゾエート103mg(0.35mmol)及び3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシヨード安息香酸200mg(0.63mmol)の混合液に、ナトリウムt-ブトキシド100mg(1.0mmol)、トリ-t-ブチルホスホニウムテトラフルオロホウ酸15mg(0.05mmol)及びトリス(ジベンジリジンアセトン)ジパラジウム(0)25mg(0.028mmol)を添加した。この混合液を16時間攪拌し、セライトを通して濾過した。セライトをトルエン3x5mLで洗浄し、濾液を真空で濃縮した。残渣を、ヘキサン中の30%~40% EtOAcを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、t-ブチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(2-(3-ピリジル)エチル)-3-アミノベンゾエートを48mg得た。

【0154】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(2-(3-ピリジルエチル))-3-アミノ安息香酸 (MW 432.517; ESMS m/z 433 (M+H)⁺)

【0155】

実施例16 3-シクロプロピルメチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン

3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-4'-[2-(2-テ

10

20

30

40

50

トラヒドロピラニル)-2H-テトラゾール-5-イル]ジフェニルアミン(1.5g, 0.26mmol)を、T HF(5mL)に溶解し、1N HCl 3mLを添加した。室温で6時間後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=5に中和し、EtOAc(3x50mL)で抽出した。EtOAc抽出物を一緒にし、塩水(50mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、及び真空中で濃縮した。粗残渣を、RediSepカラム(10g, シリカゲル)に負荷し、この生成物を、EtOAc中の0% MeOHからEtOAc中の5% MeOHまでの直線勾配を用い20分間かけて溶離し、白色粉末の生成物0.96gを得た。¹H NMR (CD₃OD) 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, J=4.9Hz), 7.65 (d, 1H, 8.0Hz), 7.21 (dd, 1H, J=4.9Hz, 8.0Hz), 7.18 (d, 1H, J=8.9Hz), 7.10-6.90 (m, 3H), 6.87 (dd, 1H, J=8.6Hz, 2.5Hz), 6.75 (t, 1H, J=75.5Hz), 5.14 (s, 2H), 3.82 (d, 2H, J=6.9Hz), 1.23 (m, 1H), 0.60 (m, 2H), 0.33 (m, 2H)。

10

【0156】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

- a) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン
- b) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン
- c) 4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン
- d) 3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン
- e) 4-ジフルオロメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン
- f) 3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン
- g) 3-シクロプロピルメチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン
- h) ビス-3,4-ジフルオロメトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン
- i) N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-クロロ-4-(5-(2H)-テトラゾリル)アニリン (MW 478.938 ; ESMS m/z 479.0, 481.0 (M+H)⁺)
- j) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-クロロ-4-(5-(2H)-テトラゾリル)アニリン (MW 476.966 ; ESMS m/z 477.0, 478.9 (M+H)⁺)
- k) N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジル)メチル)-4-(5-(2H)-テトラゾリル)アニリン (MW 513.383 ; ESMS m/z 513, 515, 517 (M+H)⁺)
- l) N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-ピペリジニル)スルホニルアニリン (MW 523.651 ; ESMS m/z 524 (M+H)⁺)

30

【0157】

実施例17(方法A) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシジフェニルアミン

40

方法A(参照、Chan, D. M. T. ; Monaco, K. L. ; Wang, R. P. ; Winters, M. P.、Tetrahedron Lett., 39: 2933-2936 (1998))。4-メトキシ-3-シクロペンチルオキシアニリン207mg、フェニルボロン酸280mg、Cu(OAc)₂ 182mg、Et₃N 280μL及びCH₂Cl₂ 4.0mLのスラリーを、室温で20時間攪拌した。この黒色混合液を、シリカを通して濾過し、CH₂Cl₂で溶離し、濃縮し、及びEtOAc/ヘキサン(15/85)を溶離液として使用するSiO₂におけるクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物75mgを得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.26-7.20 (m, 2H), 6.94-6.63 (m, 6H), 5.50 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.89-1.54 (m, 8H)。

【0158】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

50

- a) 3-シクロペンチルオキシ-3',4'-ジメトキシジフェニルアミン
- b) 3'-クロロ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシジフェニルアミン
- c) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-3'-メチルジフェニルアミン
- d) 3-シクロペンチルオキシ-4'-フルオロ-4-メトキシジフェニルアミン
- e) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-ビニルジフェニルアミン
- f) 3'-シアノ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシジフェニルアミン
- g) 4'-クロロ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシジフェニルアミン
- h) 3-シクロペンチルオキシ-4,4'-ジメトキシジフェニルアミン
- i) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-2'-メチルジフェニルアミン
- j) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-メチルジフェニルアミン
- k) 2'-クロロ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシジフェニルフェニルアミン
- l) 3-シクロペンチルオキシ-2',4'-ジメトキシジフェニルアミン
- m) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-3'-トリフルオロメチルジフェニルアニリン
- n) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-トリフルオロメチルジフェニルアミン
- o) 3-シクロペンチルオキシ-2',5'-ジメチル-4-メトキシジフェニルアミン。

10

【0159】

実施例17(方法B) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシジフェニルアミン

方法B(Angew. Chem. Int. Ed., 34(17): 1348-1351 (1995))。3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン 207mg、ヨードベンゼン 204mg、NaOtBu 115mg、Pd₂(dba)₃ 9mg、P(o-tol)₃ 12mg及びトルエン7mLの混合液を一緒にし、攪拌しながら100 で4時間攪拌した。この混合液を室温に冷却し、EtOAc 25mLで希釈し、H₂O 10mL、塩水10mLで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)及び濃縮した。この残渣を、溶離液としてEtOAc/ヘキサン(5/95)を用いるクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物84mgを提供した。

20

【0160】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

- a) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-2',4'-ジメチルジフェニルアミン
- b) 3-シクロペンチルオキシ-2',5'-ジメチル-4-メトキシジフェニルアミン
- c) 3-シクロペンチルオキシ-2',3'-ジメチル-4-メトキシジフェニルアミン
- d) 3-シクロペンチルオキシ-3',4'-ジメチル-4-メトキシジフェニルアミン
- e) 3-シクロペンチルオキシ-3',4'-メチレンジオキシジフェニルアミン
- f) 4'-tert-ブチル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシジフェニルアミン
- g) 3-シクロペンチルオキシ-3',4'-ジクロロ-4-メトキシジフェニルアミン
- h) 3-シクロペンチルオキシ-2'3'-ジクロロ-4-メトキシジフェニルアミン

30

【0161】

実施例17(方法C) 3-シクロペンチルオキシ-2',4,5'-トリメトキシジフェニルアミン

方法C。Pd(dppf)Cl₂ (0.025mmol, 5mol%)、dppf (0.075mmol, 3dppf/Pd)及びNaOtBu (0.70mmol, 1.4当量)及びTHF 1.0mLの混合液に、1-ブromo-2,5-ジメトキシベンゼン(0.55mmol, 1.1当量)、引き続きTHF中の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンの0.5M溶液1.0mLを添加した。この混合液を、60 で3時間加熱し、エーテルで希釈し、H₂O及び塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮した。粗残渣を、ヘキサン中の15% EtOAcにより溶離する、シリカゲル(Biotage Flash 12)上のクロマトグラフィーにより精製した。

40

【0162】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

- a) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジルアミン
- b) 3-シクロペンチルオキシ-2',4',4'-トリメトキシジフェニルアミン
- c) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ピリジルアミン
- d) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-8-キノリニルアミン
- e) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ナフチルアミン
- f) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-ナフチルアミン
- g) 3-シクロペンチルオキシ-4'-エチル-4-メトキシジフェニルアミン

50

- h) 3-シクロペンチルオキシ-2'-フルオロ-4-メトキシ-5'-メチルジフェニルアミン
 i) 3-シクロペンチルオキシ-3'-フルオロ-4-メトキシ-4'-メチルジフェニルアミン
 j) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ピリミジニルアミン
 k) 3-シクロペンチルオキシ-3',5'-ジクロロ-4-メトキシジフェニルアミン
 l) 3-シクロペンチルオキシ-2'-エチル-4-メトキシジフェニルアミン
 m) 4'-クロロ-3-シクロペンチルオキシ-3'-フルオロ-4-メトキシジフェニルアミン
 n) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-イソキノリニルアミン
 o) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ピラジニルアミン
 p) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5-ピリミジニルアミン
 q) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-イソキノリニルアミン 10
 r) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-キノリニルアミン
 s) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-ピリジニルアミン
 t) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-3-ピリジニルアミン
 u) N-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-ピリジニルアミン
 v) N-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-3-ピリジニルアミン
 w) N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフリルオキシフェニル)-3-ピリジニルアミン
 x) N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフリルオキシフェニル)-3-ピリジニルアミン
 y) エチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-アミノベンゾエート
 z) 3-シクロペンチルオキシ-4'-(N,N-ジメチルアミノ)-4-メトキシジフェニルアミン 20
 aa) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(6-メトキシピリジニル)アミン
 bb) メチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-アミノニコチネート
 cc) tert-ブチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-アミノニコチネート
 dd) 2'-アミノ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシジフェニルアミン
 ee) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-3'-(1-フタルイミド)ジフェニルアミン
 ff) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-3'-[2-(2-テトラヒドロピラニル)-2H-テトラゾール-5-イル]ジフェニルアミン

【0163】

実施例18(方法A) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-メチルジフェニルアミン

THF 3mL中の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシジフェニルアミン(70mg, 0.25mmol)の溶液に、0 で、トルエン中の0.5M KN(TMS)₂ 0.55mLを添加した。この溶液を、0 で0.5時間攪拌し、ヨードメタン2.0当量を添加し、この反応混合液を室温に温めた。TLCにより反応が完了した時点で、EtOAc 10mLを添加し、この混合液を、H₂O 3mL、塩水3mLで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、及び濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー(Biotage flash 12)により、溶離液としてヘキサン中の5% EtOAcを使用し精製した。 30

【0164】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

- a) 3-シクロペンチルオキシ-N-エチル-4-メトキシジフェニルアミン
 b) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(1-プロピル)ジフェニルアミン
 c) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-[1-(3-フェンプロピル)]ジフェニルアミン 40
 d) N-ベンジル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシジフェニルアミン
 e) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
 f) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
 g) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
 h) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-[3-(3-ピリジル)-1-プロピル]ジフェニルアミン
 i) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-エチル-4-イソキノリニルアミン
 j) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-ベンジル-4-イソキノリニルアミン
 k) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-メチル-4-イソキノリニルアミン 50

- l) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-プロピル-4-イソキノリニルアミン
- m) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(4-イソキノリニル)-N-(4-ピリジルメチル)アミン
- n) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(4-イソキノリニル)-N-(3-ピリジルメチル)アミン
- o) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-N-((5-ピリミジニル)アミン
- p) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(2-ピラジニル)-N-(3-ピリジルメチル)アミン
- q) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(2-ピリジル)-N-(3-ピリジルメチル)アミン
- r) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(3-ピリジルメチル)アミン
- s) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(4-ピリジル)-N-(3-ピリジルメチル)アミン
- t) tert-ブチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-6-アミノニコチネート
- u) N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(3-ピリジルメチル)アミン
- v) N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフリルオキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(3-ピリジルメチル)アミン
- w) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(3-ピリジルメチル)アミン
- x) N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(3-ピリジルメチル)アミン
- y) N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフリルオキシフェニル)-N-(3-ピリジル)-N-(3-ピリジルメチル)アミン
- z) N-(4-クロロ-3-ピリジルメチル)-N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(2-ピリジル)アミン
- aa) N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(4-メチル-3-ピリジルメチル)-N-(2-ピリジル)アミン
- bb) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-チアゾリルメチル)ジフェニルアミン
- cc) N-(2-クロロ-3-ピリジルメチル)-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシジフェニルアミン
- dd) N-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシジフェニルアミン

10

20

30

40

50

【 0 1 6 5 】

実施例 18(方法B) N-4-クロロ-3-ピリジルメチル)-N-(3-シクロペンチル-4-メトキシフェニル)-N-(2-ピリジル)アミン

DMF(1mL)中に溶解した(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ピリジルアミン(30mg, 0.10mmol)及び4-クロロピコリルクロリド塩酸塩(50mg, 0.25mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(60%鉱油分散液50mg、1.3mmol)を少量ずつ添加した。室温で1時間攪拌した後、この混合液を、25mLの氷水に注いだ。この混合液を、EtOAc(2x15mL)で抽出し、EtOAc抽出物を一緒にし、塩水(15mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、及び真空中で濃縮した。粗残渣を、RediSepカラム(4.2g, シリカゲル)に負荷し、生成物を、ヘキサン中の15% EtOAcで溶離し、黄色晶質固形物として生成物20mgを得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.61 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J=5.3Hz), 8.17 (d, 1H, 5.0Hz), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.83 (d, 1H, J=8.5), 6.75 (d, 1H, J=8.5), 6.71 (s, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.42 (d, 1H, J=8.6), 5.31 (s, 2H), 4.63 (p, 1H, J=4.12Hz), 3.83 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65-1.4

5 (m, 2H)。

【 0 1 6 6 】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

- a) 3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(4-クロロ-3-ピリジルメチル)-3'-(2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン
- b) 3,4-ビス(ジフルオロメチルオキシ)-N-(4-メチル-3-ピリジルメチル)-3'-(2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン
- c) 3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-(1,1-ジメチルエチルオキシカルボニル)フェニル)-N-(5-(2-クロロピリジルメチル))アニリン
- d) 3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(3-(2-クロロピリジルメチル))アニリン 10
- e) 3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾリル)メチル)アニリン
- f) 3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(3-(4-クロロピリジルメチル))アニリン
- g) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(3-(4-クロロピリジルメチル))アニリン
- h) 3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル))アニリン

【 0 1 6 7 】

20

実施例 19 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ-N-(3-ピリジルメチル)-N-3-(4-ピリジル)ベンズアミド

CH₂Cl₂ (2mL)中のN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸 (20mg, 0.05mmol)及びpyBOP (40mg, 0.08mmol)の溶液に室温で、ジイソプロピルエチルアミン (20μL, 0.11mmol)を添加した。15分間攪拌した後、4-アミノピリジン (15mg, 0.15mmol)を添加し、混合液を16時間攪拌させた。この混合液を、EtOAc (25mL)で希釈し、水 (2x15mL)及び塩水 (15mL)で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空で濃縮した。粗残渣をRediSepカラム (4.2g, シリカゲル)に負荷し、生成物を、ヘキサン中の40% EtOAcからヘキサン中の60% EtOAcまでの15分間かけた直線勾配により溶離し、生成物22mgを得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.70-8.40 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, 9.0Hz), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.88 (d, 2H, J=8.5), 6.80-6.65 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 4.66 (p, 1H, J=4.1Hz), 3.86 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H)。

30

【 0 1 6 8 】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

- a) 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-N-(3-ピリジルメチル)-N-3-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピ-1-イル]ベンズアミド
- b) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-3'-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- c) 3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシ-4'-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン 40
- d) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-(3-テトラヒドロフラニルオキシ)-ジフェニルアミン

【 0 1 6 9 】

実施例 20

下記化合物を、実施例2に説明したものと同様の方法で調製した：

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

50

c) 3'-アミノ-3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

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

【0170】

実施例21 3-シクロペンチルオキシ-4'-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-ジフェニルアミン

CH₂Cl₂ (2mL) 中の 4'-アミノ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-ジフェニルアミン (47mg, 0.12mmol) の溶液に室温で、ピリジン (20 μL, 0.24mmol) を、引き続きメタンスルホニルクロリド (15 μL, 0.18mmol) を添加し、混合液を室温で16時間静置した。この混合液を、エーテル (50mL) で希釈し、水 (25mL) 及び塩水 (25mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (4.2g, Redi Sep カラム, シリカゲル) により、ヘキサン中の45% EtOAc からヘキサン中の60% EtOAc までの直線勾配で20分間かけて溶離することにより、精製し、生成物 41mg を得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J=4.8Hz), 7.56 (d, 1H, 7.9Hz), 7.16 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, J=9.0Hz), 6.80-6.60 (m, 6H), 4.82 (s, 2H), 4.56 (p, 1H, J=4.0Hz), 3.75 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H)。

10

【0171】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

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

20

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

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

d) 3'-ベンジルスルホニルアミノ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

e) 3'-アセトアミド-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

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

30

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

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

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

【0172】

実施例22 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-3'-ヒドロキシメチル-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

40

THF (5mL) 中のエチルN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート (50mg, 0.11mmol) の溶液に、0 で攪拌しながら、トルエン中の2.5M水素化ジイソブチルアルミニウム (0.4mL, 1.00mmol) を滴下した。この混合液を、0 で1時間攪拌し、過剰な水素化ジイソブチルアルミニウムを、EtOAcを5滴混合液に添加することにより反応停止させた。この混合液を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂ (50mL) と水 (50mL) の間で分配した。これらの相を分離し、水相をCH₂Cl₂ (2x10mL) で抽出した。有機抽出物を一緒にし、塩水 (50mol) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。粗残渣を、ヘキサン中の50% EtOAc の300mL、次に100% EtOAc で溶離することにより、フラッシュカラムクロマトグラフィー (4.2g, Redi Sep カラム, シリカゲル) で精製し、生成物 15mg を得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.51 (s, 1H), 8.40 (br, 1H), 7.58 (d, 1H, 7.9Hz), 7.25-7.05 (m, 3H), 6.80

50

-6.60 (m, 5H), 4.85 (s, 2H), 4.56 (p, 1H, J=4.1Hz), 4.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 7H), 1.65-1.45 (m, 2H)。

【0173】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

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

【0174】

実施例23 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-4'-(2H-テトラゾール-5-イル)ジフェニルアミン

DMF(3mL)中のN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾニトリル(100mg, 0.25mmol)の溶液に、NaN₃(163mg, 2.5mmol)及びNH₄Cl(135mg, 2.5mmol)を添加し、この混合液を120℃で6時間攪拌した。混合液を室温に冷却し、水(50mL)で希釈し、EtOAc(2x25mL)で抽出した。EtOAc抽出物を一緒にし、水(25mL)及び塩水(25mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空で濃縮した。残渣をRediSepカラム(4.2g, シリカゲル)に負荷し、ヘキサン中の50%から75%のEtOAcの直線勾配で溶離し、生成物12mgを得た。¹H NMR (CDCl₃) 12.50 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (br, 1H), 7.86 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.75 (d, 1H, 7.8Hz), 7.36 (m, 1H), 6.80-6.60 (m, 5H), 4.99 (s, 2H), 4.66 (p, 1H, J=4.1Hz), 3.84 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 7H), 1.65-1.45 (m, 2H)。

【0175】

実施例24 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-(4-メチル-1-ピペラジニルメチル)-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

THF(5mL)中の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)ジフェニルアミン(100mg, 0.20mmol)の溶液に、攪拌しながら、水素化リチウムアルミニウム(50mg, 1.3mmol)を慎重に添加した。この混合液を15分間攪拌し、数滴のEtOAcを慎重に添加し、過剰な水素化物を反応停止させた。水(50mL)及びCH₂Cl₂(50mL)を添加し、この混合液をセライトを通して濾過した。CH₂Cl₂相を分離し、塩水(25mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空で濃縮した。粗残渣を、ISCO RediSepカラム(4.2g, シリカ)上で、EtOAc中の5% MeOHからEtOAc中の15% MeOHの勾配により溶離し、生成物60mgを明黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.59 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=4.8Hz), 7.65 (d, 1H, 7.9Hz), 7.21 (dd, 1H, J=4.8Hz, 7.9 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.82-6.73 (m, 3H), 6.70-6.65 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.62 (p, 1H, J=4.12Hz), 3.82 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.75-2.20 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H)。

【0176】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

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

【0177】

実施例25 3'-アミノメチル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

THF(5mL)中のN-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾニトリル(50mg, 0.12mmol)の溶液に、水素化リチウムアルミニウム(20mg, 0.52mmol)を、攪拌しながら慎重に添加した。この混合液を、4時間攪拌し、水数滴を慎重に添加し、過剰な水素化物を反応停止した。水(50mL)及びCH₂Cl₂(50mL)を添加し、この混合液をセライトを通して濾過した。CH₂Cl₂相を分離し、塩水(25mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空で濃縮した。粗残渣を、ISCO RediSepカラム(4.2g, シリカ)上で、EtOAc中の10% MeOHで溶離し、生成物20mgを得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.60 (s, 1H), 8.47 (br, 1H), 7.65 (d, 1H, 7.8Hz), 7.26-7.10 (m, 2H), 6.90-6.65 (m, 6H), 4.94 (s, 2H), 4.63 (p, 1H, J=4.1Hz), 3.83 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 2.29 (br, 2H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H)。

【0178】

実施例 26 3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

THF(40mL)中の3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メトキシジフェニルアミン(1.20g, 2.85mmol)の溶液に、0 で、THF中の1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオリド(10mL, 10mmol)を添加した。この混合液を、0 で30分間攪拌した。水(50mL)を添加し、混合液を、エーテル(3x25mL)で抽出した。エーテル抽出物を一緒にし、水(3x25mL)及び塩水(25mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空で濃縮した。残渣をヘキサンで摩砕し、真空濾過により収集し、生成物0.85gを得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.58 (s, 1H), 8.46 (br, 1H), 7.67 (d, 1H, 7.8Hz), 7.26-7.10 (m, 3H), 6.90-6.65 (m, 5H), 6.64 (dd, 1H, J=8.6Hz, 2.6Hz), 6.53 (br, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

【 0 1 7 9 】

10

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

- a) 3'-クロロ-3-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- b) エチルN-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- c) tert-ブチルN-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- d) tert-ブチルN-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノベンゾエート
- e) 3-シクロペンチルオキシ-4-ヒドロキシ-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (MW 460.571)

20

【 0 1 8 0 】

実施例 27(方法B)

下記化合物を、実施例 1Bに説明したものと同様の方法で調製した：

- a) 3-[3-(4-クロロフェニル)プロピ-1-イルオキシ]-4-メチルオキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- b) 3-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- c) 4-メトキシ-3-(4-フェノキシブチ-1-イル)オキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- d) 4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)ジフェニルアミン
- e) 4-メトキシ-3-[3-(4-メトキシフェニル)プロピ-1-イル]オキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- f) 4-メトキシ-3-[3-(4-ピリジル)プロピ-1-イル]オキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- g) 4-メトキシ-3-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- h) 4-メトキシ-3-(4-フェニルブチ-1-イル)-オキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- i) 4-メトキシ-3-[4-(4-メトキシフェニル)ブチ-1-イル]オキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- j) 4-メトキシ-3-[4-(4-ニトロフェニル)ブチ-1-イル]オキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- k) 4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- l) 4-メトキシ-3-[2-(4-ピリジル)エトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- m) 4-メトキシ-3-[3-(2-ピリジル)プロピ-1-イル]オキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- n) 4-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- o) 3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- p) 4-メトキシ-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

30

40

50

- q) 4-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- r) 4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3-[(3S)-テトラヒドロフリルオキシ]ジフェニルアミン
- s) 4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3-[(3R)-テトラヒドロフリルオキシ]ジフェニルアミン
- t) 3'-クロロ-4-メトキシ-3-[2-(2-ピリジル)エトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- u) 3'-クロロ-4-メトキシ-3-[2-(4-ピリジル)エトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- v) 3'-クロロ-4-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- w) 3'-クロロ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-3-[(3R)-テトラヒドロフリルオキシ]ジフェニルアミン
- x) 3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- y) 3-シクロヘプチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- z) 3-(2-シクロプロピルエトキシ)-4-メチルオキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- aa) 3-シクロペンチルメトキシ-4-メチルオキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- bb) エチルN-[3-(4-クロロフェニル)プロピ-1-イルオキシ-4-メトキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- cc) エチルN-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- dd) エチルN-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- ee) エチルN-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- ff) エチルN-[4-メトキシ-3-(3-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- gg) エチルN-[4-メトキシ-3-((3R)-テトラヒドロフリルオキシ)フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- hh) エチルN-[3-(2-メトキシエトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- ii) エチルN-[4-メトキシ-3-(2-(2-ピリジル)エチル)オキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- jj) tert-ブチルN-(3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- kk) tert-ブチルN-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- ll) tert-ブチルN-(3-シクロヘプチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- mm) tert-ブチルN-(4-メトキシ-3-(4-ピラニルオキシ)フェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- nn) tert-ブチルN-(3-[2,2,2-ビスクロオクタニル]オキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート
- oo) tert-ブチルN-(3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノベンゾエート
- pp) tert-ブチルN-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノベンゾエート
- qq) tert-ブチルN-(4-メトキシ-3-(2-(2-ピリジリエトキシ))フェニル)-N-(3-ピリジルメ

チル)-4-アミノベンゾエート

rr)tert-ブチルN-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノベンゾエート

ss)tert-ブチルN-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノベンゾエート

tt)tert-ブチルN-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノベンゾエート

uu)tert-ブチルN-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート

vv)tert-ブチルN-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート 10

ww)tert-ブチルN-[4-メトキシ-3-(1-プロピル)オキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート

xx)tert-ブチルN-[4-メトキシ-3-(2-プロピル)オキシフェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート

yy)tert-ブチルN-(3-シクロプロピルエトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート

zz)tert-ブチルN-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノベンゾエート。

【0181】

20

実施例27(方法C)

下記化合物を、アニリンをボロン酸とカップリングするよりもむしろ、フェノールをボロン酸とカップリングすることにより、実施例17Aに説明したものと同様の方法で調製した：

a)4-メトキシ-3-(4-メトキシフェノキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

b)4-メトキシ-3-フェノキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

c)4-メトキシ-3-(4-メチルフェノキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

d)3-(4-クロロフェノキシ)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

e)3-[2-(4-クロロフェニル)エテニルオキシ]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン 30

【0182】

実施例28

下記化合物を、実施例26に説明したものと同様の方法で調製した：

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

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

c)3-シクロプロピルメトキシ-4'-ヒドロキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

【0183】

40

実施例29(方法A)

下記化合物を、実施例1Aに説明したものと同様の方法で調製した：

a)3'-(2-プロモエトキシ)-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

【0184】

実施例29(方法B)

下記化合物を、実施例1Bに説明したものと同様の方法で調製した：

a)3-シクロペンチルオキシ-4'-(2-メトキシエトキシ)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

b)3-シクロペンチルオキシ-4'-(3-メチル-1-ブトキシ)-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル 50

)ジフェニルアミン

c)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-4'-[(3S)-テトラヒドロフラニルオキシ]-ジフェニルアミン

d)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)-4'-[(3R)-テトラヒドロフラニルオキシ]-ジフェニルアミン

e)3-シクロペンチルオキシ-4'-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

f)4'-シクロヘキシルエトキシ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

g)4'-シクロペンチルエトキシ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン 10

h)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

i)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

j)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

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

l)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-[2-(6-メチルピリジル)メトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン 20

m)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-[3-(1-メチルピペリジニル)メトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

n)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-[2-(1-メチルピペリジニル)メトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

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

p)4'-[1-(3-プロモプロピル)オキシ]-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

q)3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-[2-(N-フタルイミド)エトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン 30

【0185】

実施例30 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-3'-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

アセトニトリル(1mL)中の3'-(2-プロモエトキシ)-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン(17mg, 0.03mmol)の溶液に、炭酸カリウム(25mg, 0.18mmol)及びピペリジン(5μL, 0.05mmol)を添加し、この混合液を、60℃で4時間攪拌した。この混合液を、水(50mL)とEtOAc(50mL)間で分配した。これらの相を分離し、有機相を、水(25mL)及び塩水(25mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、及び真空中で濃縮した。残渣を、ISCO RediSepカラム(4.2g, シリカ)に負荷し、カラムを、EtOAc中の5% MeOHからEtOAc中の15% MeOHまでの直線勾配により溶離し、生成物11mgを得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J=4.7), 7.64 (d, 1H, 8.2Hz), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.06 (t, 1H, J=8.6Hz), 6.81 (d, 1H, J=9.2Hz), 6.75-6.68 (m, 2H), 6.45-6.35 (m, 3H), 4.91 (s, 2H), 4.64 (p, 1H, J=4.1Hz), 4.00 (t, 2H, J=6.2Hz), 3.84 (s, 3H), 2.71 (t, 2H, J=6.2Hz), 2.47 (m, 4H), 1.90-1.70 (m, 6H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H)。

40

【0186】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

a)3-シクロペンチルオキシ-3'-[2-(1-イミダゾリル)エトキシ]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

50

- b) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-3'-[2-(1-メチルピペラジン-4-イル)エトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- c) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-[3-(2-メチルピペラジン-4-イル)プロポキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- d) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-[3-(1-メチルピペラジン-4-イル)プロポキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- e) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-[3-(2-モルホリン-4-イルエチルアミノ)プロポキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- f) 4-メトキシ-3-(2-フェノキシエトキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- g) 3-[2-(4-クロロフェノキシ)エトキシ]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン 10
- h) 4-メトキシ-3-(2-ピロリジン-1-イル)エトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- i) 4-メトキシ-3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- j) 3-[2-(4-クロロフェニルアミノ)エトキシ]-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

【0187】

実施例31 4'-アミノエトキシ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

20

MeOH(5mL)中のN-(3-ピリジルメチル)-3'-[2-(2-フタルイミド)エトキシ]-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシジフェニルアミン(0.39g, 0.69mmol)の溶液に、ヒドラジン水和物(1.0mL, 20mmol)を添加した。室温で6時間放置した後、EtOAcを添加し(50mL)、沈殿を濾過した。濾液を、水(25mL)及び塩水(25mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を、ISC0 RediSepカラム(10g, シリカ)に負荷した。このカラムを、EtOAc中の10% MeOH(200mL)で洗浄し、EtOAc中50% MeOHで溶離し、生成物0.21gを得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J=3.8Hz), 7.62 (d, 1H, 7.7Hz), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.91 (d, 2H, J=9.0Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.0Hz), 6.70 (d, 1H, J=8.6Hz), 6.50-6.35 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.54 (p, 1H, J=4.1Hz), 3.90 (t, 2H, J=6.1Hz), 3.74 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 8H), 1.65-1.45 (m, 2H)。

30

【0188】

実施例32

下記化合物を、実施例21に説明したものと同様の方法で調製した：

- a) 3-シクロペンチルオキシ-4'-(2-メタンスルホニルアミノ)エトキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- b) 3-シクロペンチルオキシ-4'-(2-エタンスルホニルアミノ)エトキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- c) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-[2-(2-プロパンスルホニルアミノ)エトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン
- d) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-4'-[2-(1-プロパンスルホニルアミノ)エトキシ]-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン 40
- e) 4'-[2-(1-ブタンスルホニルアミノ)エトキシ]-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン

【0189】

実施例33 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-モルホリニル)アニリン

トルエン5mL中のN-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-プロモアニリン(0.22mmol)100mg及びモルホリン(0.66mmol)57mgの混合液に、ナトリウムt-ブトキシド(0.66mmol)66mg、並びにトリ-t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボウ酸塩12mg及びトリス(ジベンジリジンアセトン)ジパラジウム(0)18mgの

50

混合液を添加した。この混合液を、16時間攪拌し、セライトを通して濾過した。セライトは、トルエン3x5mLで洗浄し、濾液を真空で濃縮した。残渣を、ヘキサン中の85%～90% EtOAcで溶離する、カラムクロマトグラフィーにより精製し、N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-ホルホルニル)アニリン21mgを得た [MW 461.559; ESMS m/z 462 (M+H)⁺]

【0190】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-N-メチル-1-ピペラジニル)アニリン [MW 474.602; ESMS m/z 475 (M+H)⁺]

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(1-ピペラジニル)アニリン [MW 460.575; ESMS m/z 461.1 (M+H)⁺]

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(N,N-ジエチルアミノ)アニリン [MW 447.576; ESMS m/z 448 (M+H)⁺]

【0191】

実施例33A N-メチルピペラジン N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(1-ピペラジニル)アニリン

トルエン5mL中のN-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-プロモアニリン100mg(0.22mmol)及び1-t-ブトキシカルボニルピペラジン90mg(0.50mmol)の混合液に、ナトリウムt-ブトキシド50mg(0.5mmol)、トリ-t-ブチルホスホニウムテトラフルオロホウ酸15mg(0.05mmol)及びトリス(ジベンジリジンアセトン)ジパラジウム(0)25mg(0.028mmol)を添加した。この混合液を、16時間攪拌し、セライトを通して濾過した。セライトは、トルエン3x5mLで洗浄し、濾液を真空で濃縮した。残渣を、ヘキサン中の75%EtOAcで溶離する、カラムクロマトグラフィーにより精製した。精製した残渣を、ジクロロメタン中の20%TFAに溶解し、一晚静置し、及びこの溶媒を真空で除去した。残渣を、EtOAcと水の間で分配し、水相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液によりpH=7に調節した。EtOAc相を分離し、塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、及び真空で濃縮した。残渣を、EtOAc中の5%～15%MeOHで溶離する、カラムクロマトグラフィーにより精製し、褐色泡状の生成物を10mgを得た。

【0192】

実施例34 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メタンスルホニルアニリン

ジクロロメタン10mL中のmCPBA 350mg及びTFA 60μLの混合液に、0 で、ジクロロメタン5mL中のN-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノチオアニソール300mgの溶液を添加した。この混合液を、30分間かけて室温に温め、ジクロロメタンと飽和NaHCO₃水溶液間で分配した。有機相を分離し、飽和NaHCO₃水溶液及び塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空で濃縮した。残渣を、ヘキサン中の85%～90%EtOAcで溶離する、カラムクロマトグラフィーにより精製し、N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メタンスルホニルアニリンを褐色固形物として25mg得た [MW 454.544; ESMS m/z 455 (M+H)⁺]

【0193】

下記化合物を、先に説明したものと同様の方法で調製した：

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-メチルスルホニルアニリンを褐色固形物として得た [MW 454.544; ESMS m/z 455 (M+H)⁺]

【0194】

実施例35 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン

ジクロロメタン(2mL)中のN-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-アミノ安息香酸(140mg, 0.33mmol)、メタンスルホンアミド(38mg, 0.40mmol)、及びDMAP(49mg, 0.40mmol)の溶液に、室温で、EDCI(77mg, 0.40mmol)を一部ずつ添加し、この混合液を、室温で16時間攪拌した。この混合液を、水(25mL)とEtOAc

c(25mL)の間で分配し、そのpHを1.0N HClで5～6に調節した。EtOAcを分離し、塩水(25mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空で濃縮した。残渣を、EtOAc中の0%～10% MeOHの直線勾配で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン(84mg, 収率50%)を得た。¹H NMR (300MHz) 8.54 (br, 1H), 8.46 (br, 1H), 7.70 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 6.9-6.8 (m, 2H), 6.7-6.6 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.0-3.8 (m, 7H), 3.34 (s, 3H), 2.08 (m, 2H)。

【0195】

以下を同様に調製した：

- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 495.597 ESMS m/z 496.2 (M+H)⁺
- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-(2-メチルフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 571.695 ESMS m/z 572.2 (M+H)⁺
- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 557.668 ESMS m/z 558.3 (M+H)⁺
- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 557.668 ESMS m/z 558.3 (M+H)⁺
- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 495.597 ESMS m/z 496.3 (M+H)⁺
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 577.63 ESMS m/z 578 (M+H)⁺
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル)-4-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 628.53 ESMS m/z 628, 629 (M+H)⁺
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(4-(3,5-ジクロロピリジルメチル)-4-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 566.459 ESMS m/z 567.9 (M+H)⁺
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-エチルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 511.596 ESMS m/z 512.2 (M+H)⁺
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 577.63 ESMS m/z 578.2 (M+H)⁺
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 589.666
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-クロロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 594.085 ESMS m/z 594.2, 596.2 (M+H)⁺
- N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 533.549
- N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 595.62
- N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 559.64 ESMS m/z 559.9 (M+H)⁺
- N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(5-フルオロ-3-ピリジルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 593.648 ESMS m/z 594.1 (M+H)⁺
- N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 533.549

N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-フェニルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 595.62	
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-クロロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 630.065 ESMS m/z 629.9, 632.0 (M+H) ⁺	
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 613.61 ESMS m/z 614 (M+H) ⁺	
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 631.601 ESMS m/z 632.1 (M+H) ⁺	10
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 631.601 ESMS m/z 632.1 (M+H) ⁺	
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(1,1-ジメチルエチル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 575.63 ESMS m/z 576.1 (M+H) ⁺	
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(5-クロロ-2-チエニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 636.094 ESMS m/z 636.0, 638.0 (M+H) ⁺	20
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-チエニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 601.648 ESMS m/z 602 (M+H) ⁺	
N-(3,4-ビスジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 593.527 ESMS m/z 594.1 (M+H) ⁺	
N-(3,4-ビスジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 593.527 ESMS m/z 594.1 (M+H) ⁺	
N-(3,4-ビスジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-クロロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 609.982 ESMS m/z 610.2, 612.0 (M+H) ⁺	30
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-シアノフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 620.63 ESMS m/z 621.1 (M+H) ⁺	
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 613.61 ESMS m/z 614.1 (M+H) ⁺	
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 601.648 ESMS m/z 602 (M+H) ⁺	40
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 613.61 ESMS m/z 614 (M+H) ⁺	
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-シアノフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 584.65 ESMS m/z 585.1 (M+H) ⁺	
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(2,6-ジフルオロベンジル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 612.622	
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-	50

(3-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 577.63 ESMS m/z 578.2 (M+H) ⁺	
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 595.62 ESMS m/z 596.1 (M+H) ⁺	
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシ)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 595.62 ESMS m/z 596.1 (M+H) ⁺	
N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-クロロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 578.086 ESMS m/z 578.1, 580.1 (M+H) ⁺	10
N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-フルオロベンジル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 594.632 ESMS m/z 595.1 (M+H) ⁺	
N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 561.631 ESMS m/z 562.1 (M+H) ⁺	
N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 561.631 ESMS m/z 562.1 (M+H) ⁺	
N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-エチルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 547.576 ESMS m/z 548.1 (M+H) ⁺	20
N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-シアノフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 618.658 ESMS m/z 619.1 (M+H) ⁺	
N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 611.638 ESMS m/z 612.2 (M+H) ⁺	
N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 611.638 ESMS m/z 612.1 (M+H) ⁺	30
N-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-クロロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 628.093 ESMS m/z 628.2 630.1 (M+H) ⁺	
N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 553.583 ESMS m/z 554.1 (M+H) ⁺	
N-(3,4-ビスジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メチルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 513.466 ESMS m/z 514 (M+H) ⁺	
N-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-エチルスルホニルアミノカルボニルアニリン MW 495.597	40
N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 535.593	
N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3-クロロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 552.048 ESMS m/z 552.0, 554.1 (M+H) ⁺	
N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 553.583 ESMS m/z 554.1 (M+H) ⁺	
N-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2-チエニル)スルホニルアミノカルボニルアニリン MW 523.631 ESMS m/z 524.1 (M+H) ⁺	
【 0 1 9 6 】	
実施例 36 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジル	50

メチル)-4-(アミノスルホニル)アニリン

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル)スルホニルアニリン (0.533g, 1.0mmol) を、TFA (90mL) 及び水 (30mL) に溶解した。この混合物を、2時間還流し、真空で濃縮した。残渣を、EtOAc (100mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100mL) の間で分配した。EtOAc 相を分離し、塩水 (50mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空で濃縮した。残渣を、EtOAc 中の 0 ~ 10% MeOH の直線勾配で溶離する、カラムクロマトグラフィーにより精製し、N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(アミノスルホニル)アニリン (0.29g, 収率 64%) を得た。¹H NMR (300MHz) 8.56 (br, 1H), 8.52 (br, 1H), 7.66 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.70-7.55 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.95-6.80 (m, 2H), 6.7-6.6 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.0-3.8 (m, 7H), 2.11 (m, 2H)。

【 0 1 9 7 】

実施例 37 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メチルカルボニルアミノスルホニルアニリン

ジクロロメタン (2mL) 中の N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(アミノスルホニル)アニリン (45mg, 0.1mmol)、酢酸 (12mg, 0.2mmol)、及び DMAP (26mg, 0.2mmol) の溶液に室温で、EDCI (40mg, 0.2mmol) を一部ずつ添加し、この混合液を室温で 16 時間攪拌した。混合液を、水 (25mL) と EtOAc (25mL) の間で分配し、1.0N HCl で pH を 5 ~ 6 に調節した。EtOAc を分離し、塩水 (25mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空で濃縮した。残渣を、EtOAc 中の 0% ~ 10% MeOH の直線勾配で溶離する、カラムクロマトグラフィーにより精製し、N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-メチルカルボニルアミノスルホニルアニリンを得た (19mg, 収率 39%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.51 (br, 1H), 8.47 (br, 1H), 7.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.4-7.3 (m, 1H), 7.01 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.9-6.8 (m, 2H), 6.73 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.9-3.7 (m, 7H), 2.08 (m, 2H), 1.86 (s, 3H)。

【 0 1 9 8 】

以下を同様に調製した：

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-シクロペンチルメチルカルボニルアミノスルホニルアニリン MW 565.688 ESMS m/z 566.1 (M+H)⁺

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)カルボニルアミノスルホニルアニリン MW 577.63 ESMS m/z 578 (M+H)⁺

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-(1-エチル-5-メチルピラゾール-4-イル)カルボニルアミノスルホニルアニリン MW 591.68 ESMS m/z 592 (M+H)⁺

【 0 1 9 9 】

実施例 38 N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-ヒドロキシメチルアニリン

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸 38mg (0.090mmol) を含むフラスコに、無水 THF 2mL を添加した。この混合液を、アルゴン下に配置し、BH₃-SMe₂ 50 μL を添加した。この混合液を、室温で 1.5 時間攪拌した。その後、水 0.1mL を添加し、ほとんどの溶媒を除去し、引き続き酢酸エチル 5mL を添加した。得られた白色固形物を濾過し、その溶媒を除去し、N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-ヒドロキシメチルアニリン (23mg, 0.057mmol) を透明な油状物として得た。

【 0 2 0 0 】

以下を同様に調製した：

N-(4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-N-(3-ピリジル

メチル)-3-ヒドロキシメチルアニリン (MW 442.46 ; ESMS, m/z 443.1 ($M+H$)⁺)

N-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフランオキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-4-ヒドロキシメチルアニリン (MW 406.479 ; ESMS, m/z 407.2 ($M+H$)⁺).

【0201】

実施例39 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-アミノカルボニルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン

DMF 1mL中の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (50mg, 0.125mmol)の溶液に、室温で、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン (EEDQ) (50mg, 0.20mmol)を添加した。この混合液を、全て溶液となるまでわずかに温め、その後室温に冷却し、1時間攪拌した。水酸化アンモニウム (28~30%)を5滴添加し、この混合液を更に1時間攪拌した。混合液を、水 (25mL)とEtOAc (25mL)の間で分配した。EtOAc画分を分離し、塩水 (25mL)で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空で濃縮した。残渣を、EtOAc中の0%~10%のMeOHの直線勾配で溶離する、カラムクロマトグラフィーにより精製し、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-アミノカルボニルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (28mg, 収率54%)を白色固形物として得た。EIMS(m/z)=418($M+H$)⁺。

10

【0202】

以下を同様に調製した：

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-メチルアミノカルボニルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (MW 431.533)

20

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニルフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン (MW 461.559)。

【0203】

実施例40 3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3-(4-メトキシピリジルメチル))アニリン

N-メチルピロリジノン (1mL)中の3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3-(4-クロロピリジルメチル))アニリン (20mg, 0.042mmol)の溶液に、メタノール (1mL)及びナトリウムメトシド (25mg, 0.46mmol)を添加した。混合液を、密封した試験管内で16時間120℃で加熱した。この混合液を、水 (25mL)とEtOAc (25mL)の間で分配した。EtOAc画分を分離し、塩水 (25mL)で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空で濃縮した。残渣は、EtOAc中の0%~10% MeOHの直線勾配により溶離する、カラムクロマトグラフィーにより精製し、3,4-ビスジフルオロメトキシ-N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3-(4-メトキシピリジルメチル))アニリン (5mg, 収率26%)を褐色固形物として得た。EIMS(m/z)=467($M+H$)⁺

30

【0204】

以下を同様に調製した：

3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)-N-(3-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)フェニル)-N-(3-(4-メトキシピリジルメチル))アニリン。

【0205】

実施例41 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-フェニル-N-(3-(2-エトキシピリジルメチル))アニリン

40

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-フェニル-N-(3-(2-クロロピリジルメチル))アニリン (30mg, 0.074mmol)を、2Mエタノール性KOH (2mL)に溶解し、密封した試験管内で16時間120℃で加熱した。この混合液を、水 (25mL)とEtOAc (25mL)の間で分配した。EtOAcを分離し、塩水 (25mL)で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空で濃縮した。残渣を、ヘキサン中の15% EtOAcにより溶離する、カラムクロマトグラフィーにより精製し、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-フェニル-N-(3-(2-エトキシピリジルメチル))アニリン (32mg, 収率100%)を淡黄色固形物として得た。EIMS(m/z)=419($M+H$)⁺ ; (MW 418.534)。

【0206】

実施例42 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-アミノ-3-カルボキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン

50

EtOAc 20 mL及びEtOH 5mL中の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-ニトロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン(200mg, 0.43mmol)の溶液を、PtO₂ 20mg上、大気圧下で16時間攪拌することにより、水素化した。触媒を濾過により除去し、溶液を濃縮した。残渣を、溶離液としてMeOH/DCM(1/10)を用いる、SiO₂上でのクロマトグラフィーにかけた。油状残渣を更に、1mLのCH₃CNで摩砕することにより精製し、標的化合物52mg(収率28%)を得た。

【0207】

実施例43 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-アセトアミド-3-カルボキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン

EtOAc 35mL及び無水酢酸0.1mL(1.08mmol)中の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-カルボキシ-4-ニトロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)アニリン(200mg, 0.43mmol)の溶液を、PtO₂ 20mg上、大気圧下で16時間攪拌することにより、水素化した。この触媒を濾過により除去し、溶液を濃縮した。残渣を、DCM 50mLと塩水100mL間で分配した。有機相を分離し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、溶離液としてMeOH/DCM(1/20)を用いる、SiO₂上でのクロマトグラフィーにかけ、標的化合物105mg(収率51%)を得た。

【0208】

実施例44 4型ホスホジエステラーゼ阻害活性のin vitro測定

ヒトPDE4を、組換え酵素を発現したバキュロウイルスに感染したSf9細胞から得た。hPDE-4D6をコードしているcDNAを、バキュロウイルスベクターにサブクローニングした。昆虫細胞(Sf9)を、バキュロウイルスで感染し、及び細胞を、蛋白質が発現されるまで培養した。バキュロウイルスに感染した細胞を溶解し、この溶解液を、hPDE-4D6酵素の給源として使用した。この酵素を、DEAEイオン交換クロマトグラフィーを用い部分的に精製した。この手法を、他のPDE-4酵素をコードしているcDNAを用いて繰り返すことができる。

【0209】

アッセイ：

4型ホスホジエステラーゼは、サイクリックアデノシン-リン酸(cAMP)を、5'-アデノシン-リン酸(5'-AMP)に転換する。ヌクレオチダーゼは、5'-AMPをアデノシンに転換する。従って、PDE4及びヌクレオチダーゼの一緒にした活性は、cAMPをアデノシンに転換する。アデノシンは、ニュートラルアルミナカラムによりcAMPから容易に分離される。このアッセイにおいて、ホスホジエステラーゼインヒビターは、cAMPのアデノシンへの転換をブロックし；結果的に、PDE4インヒビターは、アデノシンの減少を引き起こす。

【0210】

hPDE-4D6を発現している細胞溶解液(40µl)を、アッセイ混合液50µl及びインヒビター10µlと一緒にし、室温で12時間インキュベーションした。アッセイ成分の最終濃度は以下の通りである：0.4µg酵素、10mM Tris-HCl(pH7.5)、10mM MgCl₂、3µM cAMP、0.002U 5'-ヌクレオチダーゼ、及び3x10⁴cpmの[³H]cAMP。この反応は、沸騰している5mN HClの100µlの添加により停止した。反応混合物の75µlアリコートをし、各ウェルからアルミナカラム(Multiplate; Millipore社)へ移した。標識したアデノシンは、2000rpmで2分間回転することにより、OptiPlateに溶出し；OptiPlateには、シンチレーション液を1ウェルあたり150µl添加した。このプレートを密封し、約30分間振盪し、[³H]アデノシンのcpmを、Wallac Triflux(登録商標)を用い決定した。

【0211】

全ての被験化合物を、100% DMSOに溶解し、前記アッセイ液に希釈し、その結果DMSOの最終濃度は0.1%であった。DMSOは、この濃度では酵素活性に影響を及ぼさない。

【0212】

アデノシン濃度の低下は、PDE活性阻害の指標である。pIC₅₀値は、0.1nM ~ 10,000nMの範囲の化合物の6 ~ 12種の濃度のスクリーニング、その後の薬物濃度に対する、³H-アデノシン濃度のプロットにより決定した。非線形回帰分析ソフト(Assay Explorer(登録商標))を用い、pIC₅₀値を概算した。

【0213】

実施例45(方法A) ラットにおける受動回避、学習及び記憶に関する in vivo 試験

本試験は、既報のように行った(Zhang, H. -T., Crissman, A. M., Dorairaj, N. R., Chandler, L. J., 及び O'Donnell, J. M., Neuropsychopharmacology, 23: 198-204 (2000))。装置(モデルE10-16SC、Coulbourn Instruments社、アレンタウン、PA)は、照明コンパートメントと暗くしたコンパートメントがギロチン・ドアにより連結されている、ふたつのコンパートメントチャンバーからなる。暗いコンパートメントの床は、それを通じて電気フット-ショックが定電流電源から送られるステンレス鋼製ロッドからなる。初めに全ての実験群を、実験開始前日に、この装置に馴化させた。この訓練期間中、ラット(雄の Sprague-Dawley (Harlan)、体重250~350g)を、照明コンパートメントに入れ、ドアが上がるまで1分間は、閉じられたギロチン・ドアから顔をそらさせた。暗コンパートメントに侵入する待ち時間を記録した。ラットが暗コンパートメントに侵入した後、ドアを閉鎖し、0.5mAの電気ショックを3秒間与えた。24時間後、このラットに、0.1mg/kg MK-801又は生理食塩水を投与し、30分後に生理食塩水又は被験化合物(用量0.1~2.5mg/kg、i.p.)を注射し、その30分後に滞在(retention)試験を開始した。このラットを再度、照明コンパートメントに配置し、ギロチン・ドアを開いた。暗コンパートメントに侵入する待ち時間は、最大180秒まで記録し、この時点で試験を終了した。

10

【0214】

全てのデータを、分散分析(ANOVA)により解析した；個々の比較は、Kewmann-Keuls検定を用いて行った。未処置(naive)ラットは、照明コンパートメントから暗コンパートメントへと横断するのに、平均30秒未満を必要とした。しかし電気ショックに曝した後24時間は、溶媒で前処置したラットのほとんどが、暗コンパートメントに再度侵入せず；平均待ち時間が、最大175秒にまで増大した($p < 0.001$)。MK-801(0.1mg/kg)による前処理は、溶媒と比較した場合に、この待ち時間を顕著に減少した($p < 0.001$)。このMK-801の健忘作用は、用量-依存的様式で、実際の被験化合物により統計学的に有意な形で逆転された(例えば、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン、有効量範囲=0.5~2.5mg/kg、i.p.；及び、N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-3-アミノ安息香酸、有効量範囲=0.1~2.5mg/kg、i.p.)。

20

【0215】実施例45(方法B) ラットにおける放射状アーム迷路試験、学習及び記憶に関する in vivo 試験

30

本試験は、既報のように行った(Zhang, H. -T., Crissman, A. M., Dorairaj, N. R., Chandler, L. J., 及び O'Donnell, J. M., Neuropsychopharmacology, 23: 198-204 (2000))。飼育し始めて5日後、ラット(雄の Sprague-Dawley (Harlan)、体重250~350g)を、8本アーム放射状迷路(各アームは、60x10x12cm高さ；迷路は床から70cm上がっている)に入れ、2日間馴化した。その後ラットを、個別に迷路の中央に、5分間、餌用ウェルの近くに配置された食用ペレットと共に配置し、次に翌日にはアームの末端のウェル中に置いた；1日2セッションを行った。次に4本の無作為に選択されたアームに、各々食用ペレットを1個餌とした取付けた。ラットを、中央プラットフォーム(直径26cm)に15秒間拘束し、その後、食用ペレットを全て収集するまで又は10分間経過するまでのいずれか早い期間、迷路内を自由に移動させた。4種のパラメータを記録した：1)作業記憶誤差、すなわち、同一試験中に既に訪問している餌が付いたアームへの侵入；2)参照記憶誤差、すなわち、餌が付いていないアームへの侵入；3)アーム侵入の合計；及び、4)試験期間(秒)、すなわち、迷路内の全てのペレットの収集に費やした時間。5連続試験において作業記憶誤差がゼロであり及び平均参照記憶誤差が1未満である場合、このラットの薬物試験を開始した。MK-801又は生理食塩水を注射し、15分後に溶媒又は被験物質を注射し、その45分後に試験を開始した。実験は明るい部屋で行い、このことはいくつかの余分な迷路の視覚的手掛かりを含んでいた。

40

【0216】

全てのデータを、分散分析(ANOVA)により解析した；個々の比較は、Kewmann-Keuls検定を用いて行った。対照と比較し、MK-801(0.1mg/kg、i.p.)は、作業及び参照の両記憶誤差

50

の頻度を増大した ($p < 0.01$)。このMK-801の作業記憶に対する健忘作用は、用量-依存的様式で、実際の被験化合物投与により統計学的に有意な形で逆転された(例えば、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)ジフェニルアミン、有効量範囲=2.5mg/kg、i.p.; $p < 0.01$)。

【 0 2 1 7 】

先の実施例は、一般的又は具体的に説明された本発明の反応体及び/又は操作条件を、先の実施例において使用されたものと置き換えることによって、同様の成功を繰り返すことができる。

【 0 2 1 8 】

本発明は、特定の化合物の生成及びそれについて例示されているが、本発明の精神又は範囲から逸脱することなく、本発明の変更及び修飾を行うことができることは明らかであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	Application No
	PCT/US 03/22543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D213/38 C07D261/08 C07D333/20 C07D215/14 C07D241/12 C07D277/28 C07C217/88 C07D405/12 C07D405/14 C07D401/12 A61K31/44 A61P25/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D C07C A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 96 21435 A (CAVALLA DAVID J ;EURO CELTIQUE SA (LU); CHASIN MARK (US); DOLBY LL) 18 July 1996 (1996-07-18) claims</td> <td>1-113</td> </tr> <tr> <td>P,X</td> <td>WO 02 074726 A (BRUBAKER WILLIAM FREDERICK JR ;HESS HANS-JUERGEN ERNST (US); MEMOR) 26 September 2002 (2002-09-26) claims 1-37,41-59; examples</td> <td>1-6,8-21</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO 96 21435 A (CAVALLA DAVID J ;EURO CELTIQUE SA (LU); CHASIN MARK (US); DOLBY LL) 18 July 1996 (1996-07-18) claims	1-113	P,X	WO 02 074726 A (BRUBAKER WILLIAM FREDERICK JR ;HESS HANS-JUERGEN ERNST (US); MEMOR) 26 September 2002 (2002-09-26) claims 1-37,41-59; examples	1-6,8-21
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
A	WO 96 21435 A (CAVALLA DAVID J ;EURO CELTIQUE SA (LU); CHASIN MARK (US); DOLBY LL) 18 July 1996 (1996-07-18) claims	1-113									
P,X	WO 02 074726 A (BRUBAKER WILLIAM FREDERICK JR ;HESS HANS-JUERGEN ERNST (US); MEMOR) 26 September 2002 (2002-09-26) claims 1-37,41-59; examples	1-6,8-21									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.											
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 7 November 2003		Date of mailing of the international search report 14/11/2003									
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3010		Authorized officer Chouly, J									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US 03/22543
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 8-20, 23-50, 53-65, 68-95, 98-110 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. application No
PCT/US 03/22543

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9621435	A	18-07-1996	US 5591776 A	07-01-1997
			AU 4756696 A	31-07-1996
			CA 2209125 A1	18-07-1996
			EP 0796093 A1	24-09-1997
			JP 2001520629 T	30-10-2001
			WO 9621435 A1	18-07-1996
			US 5889014 A	30-03-1999
			US 6153630 A	28-11-2000
WO 02074726	A	26-09-2002	CA 2435847 A1	26-09-2002
			EP 1353907 A2	22-10-2003
			NO 20033288 A	22-09-2003
			WO 02074726 A2	26-09-2002
			US 2002151566 A1	17-10-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
A 6 1 K 31/42 (2006.01)
A 6 1 K 31/426 (2006.01)
A 6 1 K 31/44 (2006.01)
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)
A 6 1 K 31/443 (2006.01)
A 6 1 K 31/444 (2006.01)
A 6 1 K 31/445 (2006.01)
A 6 1 K 31/4462 (2006.01)
A 6 1 K 31/451 (2006.01)
A 6 1 K 31/455 (2006.01)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)
A 6 1 K 31/472 (2006.01)
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 K 31/4965 (2006.01)
A 6 1 K 31/497 (2006.01)
A 6 1 K 31/505 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
A 6 1 K 31/63 (2006.01)
A 6 1 K 31/695 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 C 217/82 (2006.01)
C 0 7 C 229/64 (2006.01)
C 0 7 C 233/60 (2006.01)
C 0 7 C 311/04 (2006.01)
C 0 7 C 311/51 (2006.01)
C 0 7 D 211/26 (2006.01)
C 0 7 D 213/36 (2006.01)
C 0 7 D 213/61 (2006.01)
C 0 7 D 213/74 (2006.01)
C 0 7 D 213/79 (2006.01)

A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/4035
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/4406
 A 6 1 K 31/4409
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/4462
 A 6 1 K 31/451
 A 6 1 K 31/455
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 31/472
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/4965
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/63
 A 6 1 K 31/695
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 43/00
 C 0 7 C 217/82
 C 0 7 C 229/64
 C 0 7 C 233/60
 C 0 7 C 311/04
 C 0 7 C 311/51
 C 0 7 D 211/26
 C 0 7 D 213/36
 C 0 7 D 213/61
 C 0 7 D 213/74
 C 0 7 D 213/79

4 C 0 5 4
 4 C 0 5 5
 4 C 0 5 6
 4 C 0 6 3
 4 C 0 8 6
 4 C 2 0 4
 4 C 2 0 6
 4 H 0 0 6
 4 H 0 4 9

1 1 1

C 0 7 D 213/80	(2006.01)	C 0 7 D 213/80	
C 0 7 D 215/12	(2006.01)	C 0 7 D 215/12	
C 0 7 D 215/40	(2006.01)	C 0 7 D 215/40	
C 0 7 D 217/22	(2006.01)	C 0 7 D 217/22	
C 0 7 D 239/42	(2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z
C 0 7 D 241/12	(2006.01)	C 0 7 D 241/12	
C 0 7 D 241/20	(2006.01)	C 0 7 D 241/20	
C 0 7 D 261/14	(2006.01)	C 0 7 D 261/14	
C 0 7 D 277/28	(2006.01)	C 0 7 D 277/28	
C 0 7 D 295/06	(2006.01)	C 0 7 D 295/06	Z
C 0 7 D 307/20	(2006.01)	C 0 7 D 307/20	
C 0 7 D 307/42	(2006.01)	C 0 7 D 307/42	
C 0 7 D 333/20	(2006.01)	C 0 7 D 333/20	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 F 7/18	(2006.01)	C 0 7 F 7/18	L
C 0 7 D 209/48	(2006.01)	C 0 7 F 7/18	M
		C 0 7 F 7/18	Q
		C 0 7 F 7/18	T
		C 0 7 D 209/48	Z

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

(74)代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 シューマチャー, リチャード エー.

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

(72)発明者 ホッパー, アラン ティー.

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

(72)発明者 テヒム, アショック

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

(72)発明者 ヘス, ハンス - ユルゲン エルンスト

アメリカ合衆国, コネチカット 0 6 3 7 1, オールド ライム, ジェリチョ ドライブ 2 6

(72)発明者 アンターベック, アクセル

アメリカ合衆国, コネチカット 0 6 4 4 3, マディソン, ワイルドウッド アベニュー 2 0 5

(72)発明者 クエスター, エリック

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 4 1 6, フランクリン, ヘインズ コート 3

(72)発明者 プリュースーバーカー, ウィリアム フレデリック ジュニア

アメリカ合衆国, コネチカット 0 6 4 1 0, チェシャー, ノップ ヒル ロード 1 1 6

(72)発明者 ダン, ロバート エフ.

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07082-1109, トワコ, オズボーン プレース 3

F ターム(参考) 4C023 CA01

4C031 BA03 KA01

4C033 AD06 AD17 AD20

4C034 AL02 AL03

4C037 DA06 HA08 HA23

4C054 AA02 BB01 CC01 CC09 DD01 EE04 EE16 FF01

4C055 AA01 BA01 BA02 BA03 BA27 BA39 BA52 BB08 BB10 CA01

CA02 CA18 CA27 CA39 CA57 CB01 CB08 DA01 DA27 DA57

DB01 DB08 EA01

4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 FA03 FB11 FC01

4C063 AA01 AA03 AA05 BB07 BB09 CC12 CC47 CC73 CC75 CC78

CC92 DD04 DD12 DD47 DD75 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 BC11 BC17 BC19 BC21 BC28

BC30 BC36 BC42 BC48 BC50 BC62 BC67 BC73 BC82 DA44

GA02 GA04 GA07 GA08 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA12

ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA22 ZA36 ZA40 ZB11 ZB13 ZB33

ZC20

4C204 BB01 BB09 CB04 DB30 EB03 FB16 GB01

4C206 AA01 AA02 AA03 EA03 FA31 MA01 MA04 MA13 MA14 MA26

NA14 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA22 ZA36 ZA40

ZB11 ZB13 ZB33 ZC20

4H006 AA01 AA03 AB21

4H049 VN01 VP01 VQ33 VQ35 VQ59 VR23 VR41 VU06