

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7084389号

(P7084389)

(45)発行日 令和4年6月14日(2022.6.14)

(24)登録日 令和4年6月6日(2022.6.6)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 249/12 (2006.01)

C 0 7 D 249/12 5 0 5

A 6 1 K 31/4196(2006.01)

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 31/422(2006.01)

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/454(2006.01)

A 6 1 K 31/454

請求項の数 32 (全442頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-522859(P2019-522859)

(86)(22)出願日 平成29年10月25日(2017.10.25)

(65)公表番号 特表2019-533694(P2019-533694
A)

(43)公表日 令和1年11月21日(2019.11.21)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/077252

(87)国際公開番号 WO2018/077923

(87)国際公開日 平成30年5月3日(2018.5.3)

審査請求日 令和2年10月23日(2020.10.23)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2016/103643

(32)優先日 平成28年10月27日(2016.10.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 62/569,296

(32)優先日 平成29年10月6日(2017.10.6)

最終頁に続く

(73)特許権者 591063187

バイエル アクチエンゲゼルシャフト

Bayer Aktiengesell
schaft

ドイツ・5 1 3 7 3・レーバークーゼン

・カイザー・ヴィルヘルム・アレー・1

(73)特許権者 514298139

バイエル・ファルマ・アクティエンゲゼ

ルシャフト

ドイツ・1 3 3 5 3・ベルリン・ミュラ

ーシュトラッセ・1 7 8

(73)特許権者 515236259

ザ・ブロード・インスティテュート・イ

ンコーポレイテッド

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0

最終頁に続く

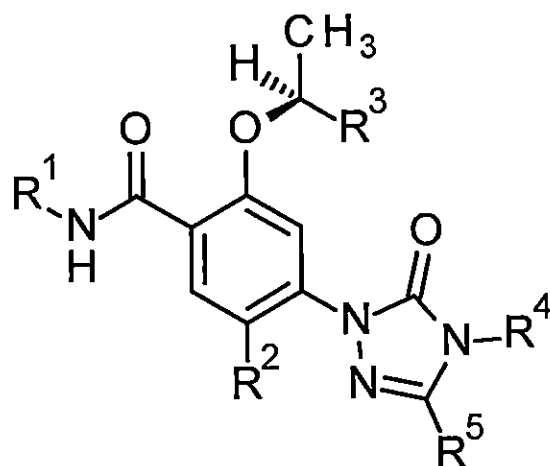
(54)【発明の名称】 DHODHの阻害剤として有用な2, 4, 5-三置換1, 2, 4-トリアゾロン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】



(I),

(式中、

 R^1 は、

C5～C8-アルキル基、

C2～C8-ハロアルキル基、

C4～C8-シクロアルキル基

(これは場合により部分不飽和であり、これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R^7)(R^8)

から選択される基から独立に選択され、

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

C3～C8-シクロアルキル基で置換されたC1～C6-アルキル基、

シアノ基、ヒドロキシ基、フェニル基またはC3～C8-ヘテロシクロアルキル基で置換されたC2～C6-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基で置換されたC3～C6-アルキル基、

(C2～C6-ヒドロキシアルキル)-O-(C2～C6-アルキル)-基、

-(C3～C6-アルキル)-N(R^7)(R^8)基、-(C3～C8-シクロアルキル)-N(R^7)(R^8)基、-(C3～C6-アルキル)-C(=O)N(R^7)(R^8)基、

4～7員ヘテロシクロアルキル基、5～7員ヘテロシクロアルケニル基

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

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

フェニル基

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

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、ヒドロキシ、シアノ、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁~C₆-アルキル)-、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

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

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

から選択される基から独立に選択される)、

および

二環式アリール基、

部分飽和単環式または二環式アリール-またはヘテロアリール基、

単環式または二環式ヘテロアリール基

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

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²は水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³は

C₁~C₆-アルキル基

(これは場合によりC₃~C₈-シクロアルキル基で置換されている)、

C₃~C₈-シクロアルキル基、

C₁~C₆-ハロアルキル基、

C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、

C₂~C₆-アルケニル基、

C₂~C₆-アルキニル基、

C₄~C₈-シクロアルケニル基、

(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)R⁸基、

-(C₁~C₆-アルキル)-(4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基

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

場合によりC₁~C₃-アルキル基で置換されている)、およびフェニル基

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R⁴は

C₁~C₆-アルキル基、

(これは場合により、

C₃~C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択される)、

C₂~C₆-アルケニル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基、

C₂~C₆-ハロアルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、および

-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

R⁵はハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基、

C₁~C₆-ハロアルキル基 (これは場合によりヒドロキシ基で置換されている)、

C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、

-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₁~C₆-アルキル)-O-(C₁~C₆-アルキル)基、

C₂~C₆-アルケニル基、

C₂~C₆-アルキニル基、

C₁~C₆-アルコキシ基、

C₁~C₆-アルキルスルファニル基、および

-N(R⁷)(R⁸)基、

-C(=O)OR⁶基、

-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基、および

フェニル基

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

から選択される基を表し、

R⁶は水素原子または

C₁～C₆アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸は、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₆-アルキル基、C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基および-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基

から選択される基を表す、

あるいは

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

これは場合により

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

から選択される基で置換されており、

R⁹およびR¹⁰は、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₃-アルキル基

を表す、

あるいは

R⁹およびR¹⁰は、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹は水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁～C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す)

またはその互変異性体、塩、もしくは互変異性体の塩。

【請求項2】

R¹が

C₅～C₈-アルキル基、

C₂～C₈-ハロアルキル基、

C₄～C₈-シクロアルキル基

(前記シクロアルキル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択される)、

C₃～C₈-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₆-アルキル基、

シアノ基、ヒドロキシ基またはフェニル基で置換されたC₂～C₆-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基で置換されたC₃～C₆-アルキル基、

(C₂～C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂～C₆-アルキル)-基、

10

20

30

40

50

-(C₃~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
 -(C₃~C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
 -(C₃~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、
 4~7員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~7員ヘテロシクロアルキル基は前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)

5~7員ヘテロシクロアルケニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記5~7員ヘテロシクロアルケニル基は前記ヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)、

フェニル基

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

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基と一緒に形成するように互いに結合する)、

インダニル基、テトラリニル基

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

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

10

20

30

40

50

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁～C₆-アルキル基

(これは場合によりC₃～C₈-シクロアルキル基で置換されている)、

C₃～C₈-シクロアルキル基、

C₁～C₆-ハロアルキル基、

C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、

C₂～C₆-アルケニル基、

C₂～C₆-アルキニル基、

C₄～C₈-シクロアルケニル基、

(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₁～C₆-アルキル)-(4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基

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

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

および

フェニル基

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

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R⁴が

C₂～C₆-アルケニル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₂～C₆-ハロアルキル基、C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、および

C₁～C₆-アルキル基

(これは場合により

C₃～C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R⁵がハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル基、

C₃～C₈-シクロアルキル基、

C₁～C₆-ハロアルキル基 (これは場合によりヒドロキシ基で置換されている)、

C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、

(C₁～C₃-アルコキシ)-(C₁～C₆-アルキル)基、

C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、

C₁～C₆-アルコキシ基、

C₁～C₆-アルキルスルファニル基、

10

20

30

40

50

$-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基
 $-N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-C(=O)OR^6$ 基、
 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、および $-S(=O)(=NR^{11})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 基
 から選択される基を表し、
 R^6 が水素原子または
 $C_1 \sim C_6\text{-アルキル基}$ およびベンジル基
 から選択される基を表し、
 R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または
 $C_1 \sim C_6\text{-アルキル基}$ 、 $C_2 \sim C_6\text{-ヒドロキシアルキル基}$ 、 $-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^9)(R^{10})$
 $)$ 基および $C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル基}$
 から選択される基を表す、
 あるいは
 R^7 および R^8 が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシク
 ロアルキル基を表し、
 前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により
 $C_1 \sim C_3\text{-アルキル}$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ および $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$
 から選択される基で置換されており、
 R^9 および R^{10} が、各出現について独立に、水素原子または
 $C_1 \sim C_3\text{-アルキル基}$
 を表す、
 あるいは
 R^9 および R^{10} が、これらが結合している窒素と一緒に、
 窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基
 を表し、
 R^{11} が水素原子または
 シアノ基および $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-ハロアルキル})$ 基
 から選択される基を表す、
請求項1に記載の化合物またはその互変異性体、塩、もしくは互変異性体の塩。

10

20

【請求項3】

30

R^1 が
 $C_5 \sim C_8\text{-アルキル基}$ 、
 $C_2 \sim C_8\text{-ハロアルキル基}$ 、
 $C_4 \sim C_8\text{-シクロアルキル基}$
 (これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
 ヒドロキシ、フェニルおよび $-N(R^7)(R^8)$
 から選択される基から独立に選択され、
 前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原
 子または
 $C_1 \sim C_3\text{-アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_3\text{-ハロアルキル}$ 、 $C_1 \sim C_3\text{-アルコキシ}$ およびヒドロキシ
 から選択される基から独立に選択される)、
 $C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル基}$ で置換された $C_1 \sim C_3\text{-アルキル基}$ 、
 シアノ基、ヒドロキシ基またはフェニル基で置換された $C_2 \sim C_6\text{-アルキル基}$ 、
 単環式または二環式ヘテロアリール基で置換された $C_3 \sim C_6\text{-アルキル基}$ 、
 $(C_2 \sim C_3\text{-ヒドロキシアルキル})-O-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})$ -基、
 $-(C_3 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-(C_3 \sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、
 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル基
 (これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

40

50

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基は前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子または窒素原子を介して残りの分子に結合している)

5~6員ヘテロシクロアルケニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記5~6員ヘテロシクロアルケニル基は前記ヘテロシクロアルケニル基の炭素原子または窒素原子を介して残りの分子に結合している)、

フェニル基

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

C₁~C₄-アルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-から選択される基を一緒に形成するように互いに結合する)、

インダニル基

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

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)、

テトラリニル基

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

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)、

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

10

20

30

40

50

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基、

C₁~C₆-ハロアルキル基、

C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、

C₂~C₆-アルケニル基、

C₂~C₆-アルキニル基、

C₄~C₆-シクロアルケニル基、

(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₁~C₆-アルキル)-(4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基および

フェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合によりC₃~C₆-シクロアルキル基またはNR⁷R⁸基で置換されており、

前記4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁~C₃-アルキル基で置換されており、

前記4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

R⁴が

C₂~C₆-アルケニル基、

C₃~C₆-シクロアルキル基、

C₂~C₆-ハロアルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、

-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、および

C₁~C₆-アルキル基

(これは場合により

C₃~C₆-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル基、

C₃~C₆-シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁~C₆-ハロアルキル基、

C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、

(C₁~C₃-アルコキシ)-(C₁~C₆-アルキル)-基、

10

20

30

40

50

$C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、
 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル基、
 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基、
 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルファニル基、
 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-N(R}^7\text{)(R}^8\text{)基、}$
 $\text{-N(R}^7\text{)(R}^8\text{)基、}$
 $\text{-C(=O)OR}^6\text{基、}$
 $\text{-C(=O)N(R}^7\text{)(R}^8\text{)基および-S(=O)(=NR}^{11}\text{)(C}_1 \sim C_3\text{-アルキル)基}$
 から選択される基を表し、
 R^6 が水素原子または
 $C_1 \sim C_4$ アルキル基およびベンジル基
 から選択される基を表し、
 R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル基、 $-(C_2 \sim C_3\text{-アルキル})\text{-N(R}^9\text{)(R}^{10}\text{)}$
 $\text{)基およびC}_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル基}$
 から選択される基を表す、
 あるいは
 R^7 および R^8 が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～6員ヘテロシク
 ロアルキル基を表し、
 前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $\text{-S(=O)}_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ および $\text{-C(=O)O(C}_1 \sim C_4\text{-アルキル)}$
 から選択される基で置換されており、
 R^9 および R^{10} が、同一にまたは異なって、水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表す、
 あるいは
 R^9 および R^{10} が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～6員ヘテロシ
 クロアルキル基を表し、
 R^{11} が水素原子または
 シアノ基および $\text{-C(=O)(C}_1 \sim C_3\text{-ハロアルキル)基}$
 から選択される基を表す、
 請求項1に記載の化合物またはその互変異性体、塩、もしくは互変異性体の塩。
 【請求項4】
 R^1 が
 $C_5 \sim C_8$ -アルキル基、
 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルキル基
 (これは場合によりフェニル基で1回または2回置換されており、
 前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原
 子から独立に選択される)、
 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基で置換された $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、
 ヒドロキシ基またはフェニル基で置換された $C_2 \sim C_6$ -アルキル基、
 単環式または二環式ヘテロアリール基で置換された $C_3 \sim C_6$ -アルキル基、
 $-(C_3 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-N(R}^7\text{)(R}^8\text{)基、}$
 $-(C_3 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-C(=O)N(R}^7\text{)(R}^8\text{)基、}$
 4～6員ヘテロシクロアルキル基
 (これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基から独
 立に選択され、
 これは前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)
 フェニル基
 (これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アル
 コキシ、ヒドロキシ、 -C(=O)OR^6 、 $\text{-C(=O)N(R}^7\text{)(R}^8\text{)}$ 、 $\text{N(R}^7\text{)(R}^8\text{)}$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキ}$

10

20

30

40

50

ル)-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁~C₄-アルキル)、-S-C₁~C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)および-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂から選択される基から独立に選択される)、

インダニル基および

単環式または二環式ヘテロアリアル基

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

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基、

C₁~C₆-ハロアルキル基、

C₂~C₆-アルケニル基および

フェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により

C₃~C₆-シクロアルキル基またはNR⁷R⁸基

で置換されており、

R⁴が

C₂~C₆-アルケニル基、

C₃~C₆-シクロアルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、および

C₁~C₆-アルキル基

(これは場合によりC₃~C₆-シクロアルキルおよびフェニルから選択される基で置換されている)

から選択される基を表し、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル基、

C₃~C₆-シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁~C₆-ハロアルキル基、

C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、

(C₁~C₃-アルコキシ)-(C₁~C₆-アルキル)-基、

C₁~C₆-アルコキシ基、

C₁~C₆-アルキルスルファニル基、

-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-N(R⁷)(R⁸)基、

-C(=O)OR⁶基、

-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子またはC₁~C₄-アルキル基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基もしくはシクロプロピル基

を表し、

R¹¹が水素原子を表す、

請求項1に記載の化合物またはその互変異性体、塩、もしくは互変異性体の塩。

【請求項5】

R¹が

10

20

30

40

50

C₅～C₇-アルキル基、
 C₅～C₇-シクロアルキル基、
 C₅～C₇-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₂-アルキル基、
 フェニル基で置換されたC₂～C₆-アルキル基、
 C₂～C₅-ヒドロキシアルキル基、
 -(C₃～C₅-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
 -(C₃～C₅-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、
 5～6員ヘテロシクロアルキル基
 (これは場合によりC₁～C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、
 炭素原子を介して残りの分子に結合している)
 フェニル基

10

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
 C₁～C₃-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)O
 R⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁
 ～C₄-アルキル)、-S-C₁～C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、および-S(=O)(=N
 H)(C₁～C₃-アルキル)
 から選択される基から独立に選択される)
 インダニル基、および
 単環式ヘテロアリアル基

20

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は
 C₁～C₃-アルキルおよびC₁～C₃-アルコキシ
 から選択される基から独立に選択される)
 から選択される基を表し、
 R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、
 R³が

C₁～C₆-アルキル基、
 C₃～C₆-シクロアルキル基、
 C₁～C₆-ハロアルキル基、
 C₂～C₆-アルケニル基および
 フェニル基

30

から選択される基を表し、
 前記C₁～C₆-アルキル基が場合によりシクロプロピル基またはNR⁷R⁸基で置換されており、
 R⁴が

C₂～C₄-アルケニル基、
 C₃～C₆-シクロアルキル基、
 C₂～C₃-ヒドロキシアルキル基、および
 C₁～C₅-アルキル基

(これは場合によりシクロプロピルおよびフェニルから選択される基で置換されている)
 から選択される基を表し、
 R⁵がハロゲン原子または

40

C₁～C₄-アルキル基、
 C₃～C₆-シクロアルキル基、
 場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁～C₃-ハロアルキル基、
 C₁～C₃-ヒドロキシアルキル基、
 (C₁～C₃-アルキル)-O-(C₁～C₃-アルキル)-基、
 C₁～C₄-アルコキシ基、
 C₁～C₃-アルキルスルファニル基、
 -(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
 -N(R⁷)(R⁸)基、

50

-C(=O)OR⁶基、
 -C(=O)N(R⁷)(R⁸)基および
 -S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基
 から選択される基を表し、
 R⁶が水素原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、
 R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または
 C₁~C₃-アルキル基もしくはシクロプロピル基
 を表し、
 R¹¹が水素原子を表す、
 請求項1に記載の化合物またはその互変異性体、塩、もしくは互変異性体の塩。

10

【請求項6】

R¹が
 C₅~C₇-アルキル基、
 C₅~C₇-シクロアルキル基、
 C₅~C₆-シクロアルキル基で置換されたC₁~C₂-アルキル基、
 フェニル基で置換されたC₂~C₆-アルキル基、
 C₃~C₄-ヒドロキシアルキル基、
 -(C₃~C₄-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
 CH₃CH₂CH-C(=O)NH₂基、
 5~6員ヘテロシクロアルキル基

20

(これは場合によりC₁~C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、
 炭素原子を介して残りの分子に結合している)

フェニル基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
 C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)O
 R⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁~C₄-アルキル)、-S-C₁~C₃-アル
 キル、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NH)(C₁~C₃-アルキル)および-(C₁~C₃-
 アルキル)-N(R⁷)(R⁸)から選択される基から独立に選択される)、

インダニル基、および

単環式ヘテロアリール基

30

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は
 C₁~C₃-アルキルおよびC₁~C₃-アルコキシ
 から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、
 C₃~C₆-シクロアルキル基、
 C₁~C₃-ハロアルキル基、
 C₂~C₆-アルケニル基および

40

フェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合によりシクロプロピル基またはN(R⁷)(R⁸)基で置換されて
 おり、

R⁴が

C₂~C₄-アルケニル基、
 C₃~C₅-シクロアルキル基、
 C₂~C₃-ヒドロキシアルキル基、および
 C₁~C₄-アルキル基

(これは場合により

50

シクロプロピルおよびフェニル
 から選択される基で置換されている)
 から選択される基を表し、
 R⁵がハロゲン原子または
 C₁～C₄-アルキル基、
 C₃～C₅-シクロアルキル基、
 場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁～C₃-ハロアルキル基、
 C₁～C₃-ヒドロキシアルキル基、
 CH₃O-(C₁～C₂-アルキル)-基、
 C₁～C₃-アルコキシ基、
 メチルスルファニル基、
 -(C₁～C₂-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
 -N(R⁷)(R⁸)基、
 -C(=O)OR⁶基、
 -C(=O)N(R⁷)(R⁸)基および
 -S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)基
 から選択される基を表し、
 R⁶が水素原子またはメチル基を表し、
 R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または
 C₁～C₃-アルキル基もしくはシクロプロピル基
 を表し、
 R¹¹が水素原子を表す、
 請求項1に記載の化合物またはその互変異性体、塩、もしくは互変異性体の塩。

【請求項7】

R¹が
 3-ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、4-ヘプチル、4-フルオロフェニルシクロプロピル、
 シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキ
 シルメチル、1-シクロヘキシルエチル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、2-ヒドロキシプ
 ロピル、1-ヒドロキシブタン-2-イル、1-シアノブタン-2-イル、1-フェニルブタン-2-イ
 ル、1-アミノ-2-プロピル、1-アミノ-2-ブチル、1-アミノ-1-オキソブタン-2-イル、イン
 ダン-2-イル、
 5～6員ヘテロシクロアルキル基（これは
 テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イル
 から選択され、場合によりメチル基で1回または2回置換されている）、
 フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子も
 しくは塩素原子または
 メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メ
 トキシ、-OC(=O)-1,1-ジメチルエチル、ヒドロキシ、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH-シクロ
 プロピル、アミノ、メチルアミノ、アミノメチル、-S-CH₃、-S(=O)₂CH₃および-S(=O)(
 NH)CH₃
 から選択される基から独立に選択される）、および
 単環式ヘテロアリアル基（これは
 オキサゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリ
 ジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イ
 ル、およびインダゾール-5-イル
 から選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はメチルおよびメトキ
 シから独立に選択される)
 から選択される基を表し、
 R²が水素原子またはフッ素もしくは塩素原子を表し、
 R³が

10

20

30

40

50

プロピル、2-メチルプロピル、3-ペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、プロパ-2-エン-1-イル、2-メチル-プロパ-1-エン-1-イル、N,N-ジメチルアミノエチルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、プロパ-2-エン-1-イル、シクロプロピルメチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、および2-ヒドロキシエチル

から選択される基を表し、

R⁵が塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-クロロエチル、1-ヒドロキシ-2,2,2-トリフルオロエチル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル、アミノメチル、(メチルアミノ)メチル、(ジメチルアミノ)メチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、メチルアミノおよびエチル(メチル)アミノ、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)NHシクロプロピル、-C(=O)N(CH₃)₂および-S(=O)(=NH)CH₃

から選択される基を表す、

請求項1に記載の化合物またはその互変異性体、塩、もしくは互変異性体の塩。

【請求項8】

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

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

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

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

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

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メチル-フェニル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

10

20

30

40

50

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

10

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

20

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

、
4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

、
4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

30

、
N-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2-シアノ-6-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(3-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

40

N-シクロヘプチル-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-ヒドロキシフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(シクロヘキシルメチル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(1-シクロヘキシルエチル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、立体異性体の混合物、

N-(2,4-ジメチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト

50

リアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-[2-(メチルアミノ)-フェニル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(2-メトキシフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(3-メトキシフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(2-エ
 チルフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[2-(プロパン-2-イル)フェニル]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-(2-プロピルフェニル)ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(4-エ
 チルフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]ベンズアミド、
 N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1
 H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミ
 ド、
 N-(シクロペンチルメチル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(4-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-(2-アミノ-4,6-ジメチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-[4-(アミノメチル)-3-メチルフェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-
 1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベンズアミド、
 4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)
 -N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル
]オキシ}ベンズアミド、
 4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)
 -5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2
 -イル]オキシ}ベンズアミド、
 4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)
 -5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オ
 キシ}ベンズアミド、
 4-(3-シクロブチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N
 -(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オ
 キシ}ベンズアミド、
 4-(3-シクロブチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5
 -フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-
 イル]オキシ}ベンズアミド、
 4-(3-シクロブチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5
 -フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキ
 シ}ベンズアミド、
 4-(3-シクロプロピル-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)
 -N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル

10

20

30

40

50

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

50

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]
 オキシ}ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]
 オキシ}ベンズアミド、
 5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,
 4-トリアゾール-1-イル}-N-(2-メチルフェニル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2
 -イル]オキシ}ベンズアミド、
 5-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-
 2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]
 ベンズアミド、
 5-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-
 イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベ
 ンズアミド、
 N-[(2R)-1-アミノ-1-オキソブタン-2-イル]-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパ
 ン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキ
 シ]ベンズアミド、
 5-フルオロ-N-(ヘプタン-4-イル)-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒ
 ドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキ
 シエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミ
 ド、立体異性体の混合物、
 N-(2-アミノ-6-メチルフェニル)-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒ
 ドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベン
 ズアミド、立体異性体の混合物、
 N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒ
 ドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベン
 ズアミド、立体異性体の混合物、
 2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキ
 シエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミ
 ド、立体異性体の混合物、
 5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,
 4-トリアゾール-1-イル}-N-(2-メチルフェニル)-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベンズアミド
 、立体異性体の混合物、
 N-(2-アミノ-6-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,
 4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-(ペンタ-4-エン-2-イルオキシ)ベンズアミド、立
 体異性体の混合物、
 N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-{3-[(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-
 4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2R)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズ
 アミド、立体異性体の混合物、
 N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,
 4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[ペンタ-4-エン-2-イルオキシ]ベンズアミド、立
 体異性体の混合物、
 5-フルオロ-4-{4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-1-イル}-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド
 、
 2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシ
 メチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド
 、立体異性体の混合物、

10

20

30

40

50

4-[3-(アミノメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-メチル-フェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-[4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-[2-(アミノメチル)-6-メチルフェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-{3-[(1R)-1-アミノエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(4-アミノ-2-(メチルフェニル)-2-(1-シクロヘキシルエトキシ))-5-フルオロベンズアミド、立体異性体の混合物、
 4-(4-シクロペンチル-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-{3-[エチル(メチル)アミノ]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、単ーステレオマー、
 N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-(4-メチル-5-オキソ-3-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[4-メチル-3-(メチルスルファニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 4-[3-(2-アミノエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[4-メチル-3-(メチルアミノ)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 4-(3-tert-ブチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 4-(3-クロロ-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 4-[4-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

20

30

40

50

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

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

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

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

10

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

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

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

20

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

4-[4-(ブタン-2-イル)-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、立体異性体の混合物、

4-[3-(ブタン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、立体異性体の混合物、

30

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(メチルスルファニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-メトキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、立体異性体の混合物、

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

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

40

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

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

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパ

50

ン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 N-(2,6-ジクロロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、
 N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリ

10

20

30

40

50

アゾール-1-イル]-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

10

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

20

5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

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

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ]-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物、

5-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ]ベンズアミド、

30

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ]-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ]-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

40

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ]-N-(ピリミジン-4-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリア

50

ザール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ]-N-(1,3-オキサザール-2-イル)ベンズアミド、
 5-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]ベンズアミド、
 N-シクロペンチル-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]ベンズアミド、
 N-シクロヘキシル-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]ベンズアミド、
 5-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]ベンズアミド、立体異性体の混合物、
 5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]-N-フェニルベンズアミド、
 5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]-N-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド、
 N-[(2R)-1-アミノプロパン-2-イル]-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]ベンズアミド、
 N-[(2R)-1-アミノブタン-2-イル]-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]ベンズアミド、
 5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]-N-(ピペリジン-4-イル)ベンズアミド、
 2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物、
 2-[(1-シクロプロピルプロパン-2-イル)オキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物、
 2-(1-シクロペンチルエトキシ)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物、
 2-(1-シクロプロピルエトキシ)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)-2-(1-フェニルエトキシ)ベンズアミド、立体異性体の混合物、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[(3-エチルペンタン-2-イル)オキシ]-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(4-メチルペンタ-3-エン-2-イル)オキシ]-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)-2-(ペンタ-4-エン-2-イルオキシ)ベンズアミド、立体異性体の

10

20

30

40

50

混合物、

2-(1-シクロブチルエトキシ)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-
トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合
物、

5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
リアゾール-1-イル]-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド
、立体異性体の混合物、および

5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
リアゾール-1-イル]-N-(2-メチル-フェニル)-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベンズアミド、立
体異性体の混合物、

10

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オ
キソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパ
ン-2-イル]オキシ)ベンズアミド、

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

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジ
ヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]
オキシ)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-([1,1-ジフルオロプロパン-2-イル]オキシ)-4-[3-(2
-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-
1-イル]ベンズアミド (ラセミ体)、

20

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-([1,1-ジフルオロプロパン-2-イル]オキシ)-4-[4-エ
チル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベン
ズアミド (ラセミ体)、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-シクロプロピル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ
-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオ
ロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4-プ
ロピル-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロ
パン-2-イル]オキシ)ベンズアミド、

30

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-シクロブチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4
、5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロ
プロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4-(プ
ロパ-2-エン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-ト
リフルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-([3,3-ジフルオロブタン-2-イル]オキシ)-4-[4-エチ
ル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フ
ルオロベンズアミド (ラセミ体)、

40

5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
リアゾール-1-イル]-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフル
オロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジ
ヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパ
ン-2-イル]オキシ)ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-3-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-
メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフ
ルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド、

N-(6-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オ

50

キソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフル
フルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(6-クロロ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-
オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリ
フルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(6-クロロ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-
オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリ
フルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

3-クロロ-4-(4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリ
アゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベン
ズアミド)-5-フルオロフェニル2,2-ジメチルプロパノエート、

N-(2-クロロ-6-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-
オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリ
フルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オ
キソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフ
フルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-
オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリ
フルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-エ
チル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロベン
ズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]ベ
ンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(オキサソ-4-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(1-フェニルブタン-2-イル)ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[3-(メタンスルホニル)フェニル]ベンズアミ
ド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンズア
ミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[4-(メチルスルファニル)フェニル]ベンズア
ミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
オロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
オロ-N-(2-メチルキノリン-5-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

N-[3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒ
ドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズア
ミド、

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,
2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
オロ-N-(6-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド

10

20

30

40

50

、
 N-(1-シアノブタン-2-イル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、
 2-[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンズアミド、
 2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[4-(S-メタンスルホンイミドイル)フェニル]ベンズアミド（立体異性体の混合物）、
 N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(S-メタンスルホンイミドイル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド（立体異性体の混合物）、
 1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-3-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、
 1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、
 1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-3-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、
 4-エチル-1-(2-フルオロ-4-[(2-フルオロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、
 1-(4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、
 1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-3-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、
 1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-3-[(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸（ラセミ体）、
 1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、
 1-(2-フルオロ-4-[(2-フルオロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、
 1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、
 1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-5-オキソ-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、
 1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-5-[[3,3-ジフルオロブタン-2-イル]オキシ]-2-フルオロフェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸（ラセミ体）、
 1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-シクロプロピル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-

10

20

30

40

50

1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-5-オキソ-4-(プロパ-2-エン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-シクロブチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

N-シクロプロピル-1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-N,4-ジメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-N,N-ジメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

メチル-1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート、

5-フルオロ-4-{3-[1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(2-メチルフェニル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (立体異性体の混合物) および

4-{4-エチル-5-オキソ-3-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (立体異性体の混合物)

またはこれらの互変異性体、塩、もしくは互変異性体の塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

またはその互変異性体、塩、もしくは互変異性体の塩である、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

請求項1に記載の一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (VIII) の中間体化合物：

10

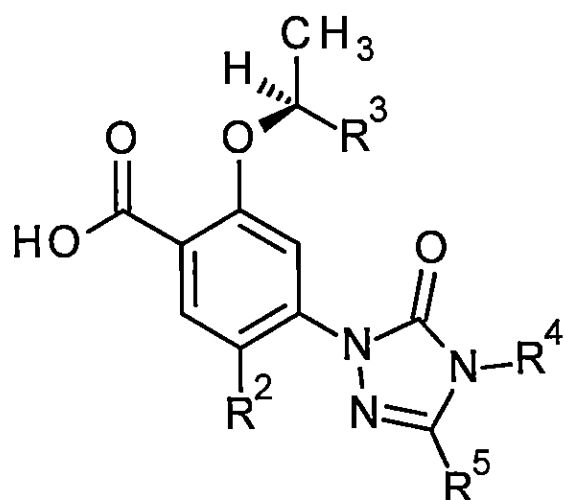
20

30

40

50

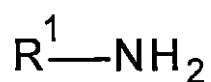
【化2】



(VIII),

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は請求項1から9のいずれか一項に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)
を、一般式 (X) の化合物：

【化3】



(X),

(式中、 R^1 は請求項1から9のいずれか一項において一般式 (I) の化合物について定義される通りである)
と反応させ、
それによって一般式 (I) の化合物：

10

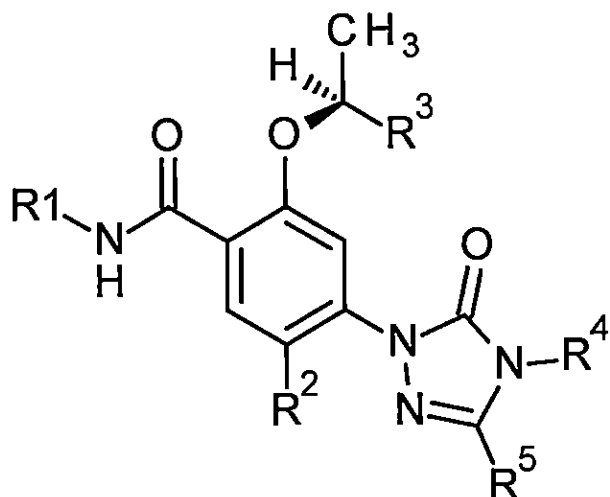
20

30

40

50

【化 4】



(I),

(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は請求項1から9のいずれか一項に定義される通りである)

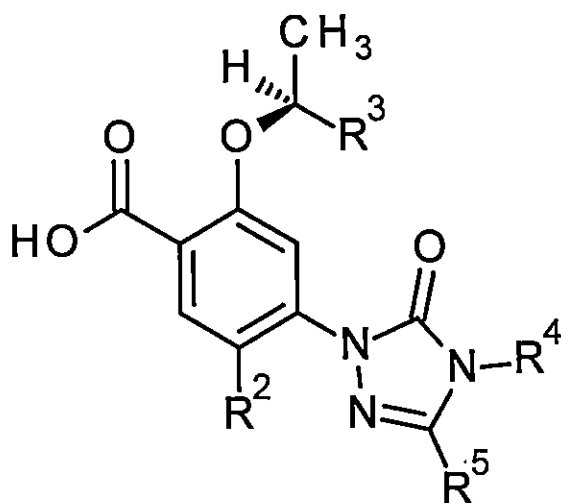
を得て、

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

【請求項 11】

式 (VIII) の中間体化合物

【化 5】



(VIII)

(式中、

R²は水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³は
C₁～C₆-アルキル基
(これは場合によりC₃～C₈-シクロアルキル基で置換されている)、
C₃～C₈-シクロアルキル基、
C₁～C₆-ハロアルキル基、
C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、
C₂～C₆-アルケニル基、
C₂～C₆-アルキニル基、
C₄～C₈-シクロアルケニル基、
(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
-(C₁～C₆-アルキル)-(4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基
(前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基はヘテロシクロアルキル基の炭素原子を
介してアルキル基に結合しており、
場合によりC₁～C₃-アルキル基で置換されている)、および
フェニル基
(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル
、アリール、-(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、C₃～C₈-シ
クロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、-O(C₂～C₆-アルケニル)、C₁～C₆-ハロアルコキシ
、C₃～C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、ヒドロキシ
、-SH、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁～C₆-アルキル)
、-S(=O)₂-(C₂～C₆-アルケニル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)
から選択される基から独立に選択される)
から選択される基を表し、
R⁴は
C₁～C₆-アルキル基、
(これは場合により、
C₃～C₈-シクロアルキルおよびフェニル
から選択される基で置換されており、
前記フェニル基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子
または
C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル
、アリール、-(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、C₃～C₈-シ
クロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、-O(C₂～C₆-アルケニル)、C₁～C₆-ハロアルコキシ
、C₃～C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、ヒドロキシ
、-SH、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、S(=O)₂(C₁～C₆-アルキル)
、-S(=O)₂-(C₂～C₆-アルケニル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)
から選択される基から独立に選択される)、
C₂～C₆-アルケニル基、
C₃～C₈-シクロアルキル基、
C₂～C₆-ハロアルキル基、
C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基、および
-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基
から選択される基を表し、
R⁵はハロゲン原子または
C₁～C₆-アルキル基、
C₃～C₈-シクロアルキル基、
C₁～C₆-ハロアルキル基(これは場合によりヒドロキシ基で置換されている)、
C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、
-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

10

20

30

40

50

-(C₁~C₆-アルキル)-O-(C₁~C₆-アルキル)基、
C₂~C₆-アルケニル基、
C₂~C₆-アルキニル基、
C₁~C₆-アルコキシ基、
C₁~C₆-アルキルスルファニル基、および
-N(R⁷)(R⁸)基、
-C(=O)OR⁶基、
-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、
-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基、および
フェニル基

10

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

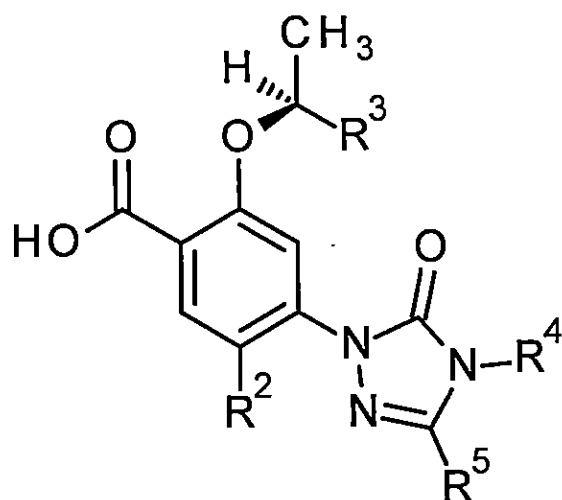
から選択される基を表す)。

【請求項12】

20

請求項1から9のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物の調製で使用するための、
 一般式 (VIII)

【化6】



30

(VIII)

40

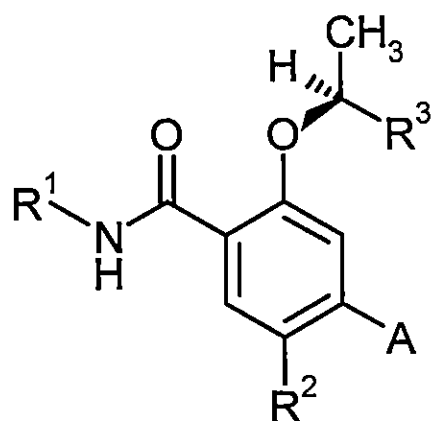
(式中、R²、R³、R⁴およびR⁵は請求項1から9のいずれか一項に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)
 の化合物。

【請求項13】

請求項1から9のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (XV) の中間体化合物：

50

【化 7】



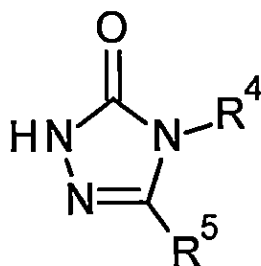
10

(XV),

(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は請求項1から9のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物について定義される通りであり、Aは塩素、臭素またはヨウ素を表す)
を、一般式 (IV) の化合物：

20

【化 8】



30

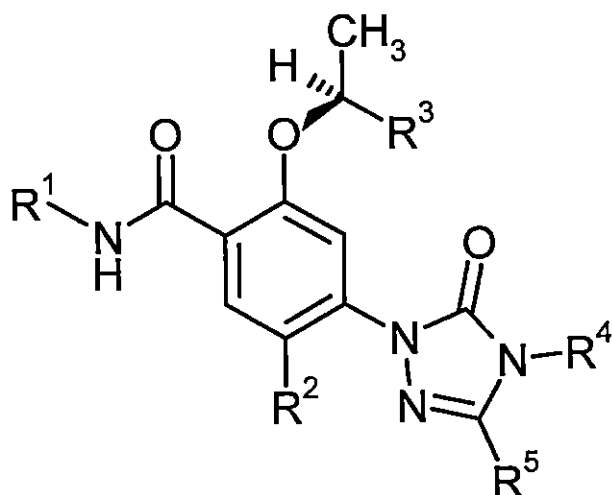
(IV),

(式中、 R^4 および R^5 は請求項1から9のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)
と反応させ、
それによって一般式 (I) の化合物：

40

50

【化 9】



(I),

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は請求項1から9のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を得て、

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

【請求項 14】

疾患の治療または予防に使用するための請求項1から9のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 15】

請求項1から9のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物と、1種または複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 16】

・請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物である1種または複数の第1の有効成分、および

・抗がん剤である1種または複数のさらなる有効成分、を含む医薬組み合わせ。

【請求項 17】

前記疾患が過増殖性または炎症性障害である、請求項14に記載の化合物。

【請求項 18】

前記過増殖性障害が乾癬、ケロイドおよび皮膚に影響を及ぼす他の過形成、前立腺肥大症 (BPH)、固形腫瘍 (乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、目、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺のがんおよびこれらの遠隔転移など、肉腫を含む)、及び白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫を含む血液学的悪性腫瘍から選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項 19】

前記過増殖性障害が脳がんである、請求項18に記載の化合物。

【請求項 20】

前記疾患ががんである、請求項17に記載の化合物。

【請求項 21】

前記がん疾患が急性骨髄性白血病、乳がん、結腸直腸癌、胃がん、神経膠肉腫、頭頸部がん、肝細胞癌、白血病、肺がん、リンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌および肉腫から選択される、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

前記がん疾患が肺がんである、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

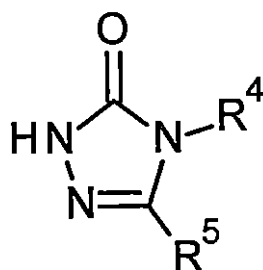
前記肺がんが小細胞肺がんである、請求項22に記載の化合物。

【請求項24】

請求項1から9のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を調製するための、

一般式 (IV) の化合物：

【化10】



(IV),

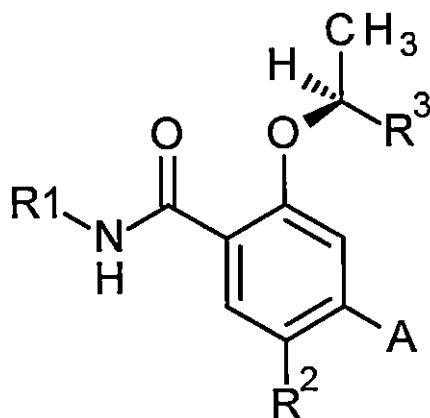
(式中、R⁴およびR⁵は請求項1から9のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物について定義される通りである) の使用。

【請求項25】

請求項1から9のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を調製するための、

一般式 (XV) の化合物：

【化11】



(XV),

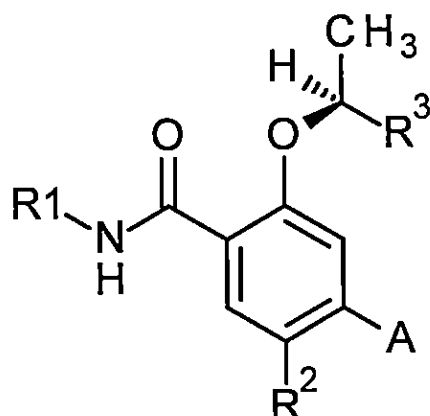
(式中、R¹、およびR²およびR³は請求項1から9のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物について定義される通りであり、Aは塩素、臭素またはヨウ素を表す)

の使用。

【請求項 26】

式 (XV) の中間体化合物:

【化 12】



(XV)

(式中、

R¹は、

C₅~C₈-アルキル基、

C₂~C₈-ハロアルキル基、

C₄~C₈-シクロアルキル基

(これは場合により部分不飽和であり、これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸).

から選択される基から独立に選択され、

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

C₃~C₈-シクロアルキル基で置換されたC₁~C₆-アルキル基、

シアノ基、ヒドロキシ基、フェニル基またはC₃~C₈-ヘテロシクロアルキル基で置換されたC₂~C₆-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基で置換されたC₃~C₆-アルキル基、

(C₂~C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂~C₆-アルキル)-基、

-(C₃~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃~C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4~7員ヘテロシクロアルキル基、5~7員ヘテロシクロアルケニル基

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

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

から選択される基から独立に選択され、

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

はハロゲン原子または

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

フェニル基

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

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニ
ル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-\text{アリール}$ -($C_1 \sim C_6$ -
アルキル)、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、
-O($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリー
ル、-O-アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ -
アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ - $C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ - $C(=O)N$ (
 $R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)$ -($C_1 \sim C_6\text{-アルキル}$)-、 $-SH$ 、 $-S$ -($C_1 \sim C_6\text{-アルキル}$)、 $-S$ -($C_2 \sim C_6$ -
アルケニル)、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2(C_2 \sim C_6$ -ア
ルケニル)、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})_2$
および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

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

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

から選択される基から独立に選択される)、

および

二環式アリール基、

部分飽和単環式または二環式アリール-またはヘテロアリール基、

単環式または二環式ヘテロアリール基

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

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、
-($C_1 \sim C_6\text{-アルキル}$)-アリール、 $-\text{アリール}$ -($C_1 \sim C_6\text{-アルキル}$)、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル
、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、-O($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_3 \sim C_8$ -シ
クロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、 $C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S$ -(C
 $1 \sim C_6\text{-アルキル}$)、 $-S$ -($C_2 \sim C_6\text{-アルケニル}$)、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2$ -(C
 $2 \sim C_6$)-アルケニル)、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R^2 は水素原子またはハロゲン原子を表し、

R^3 は $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキルであり、

Aは塩素、臭素またはヨウ素原子を表す)。

【請求項27】

がん細胞の細胞増殖または生存能を阻害する方法で使用するための化合物であって、前記
方法が、前記細胞を請求項1から9の化合物と接触させ、それによって細胞増殖または生存
能を阻害する工程を含む、化合物。

【請求項28】

10

20

30

40

50

ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（DHODH）酵素活性を阻害する方法で使用するための化合物であって、前記方法が、DHODHを請求項1から9の化合物と接触させ、それによってDHODH酵素活性を阻害する工程を含む、化合物。

【請求項29】

対象のリンパ腫を治療する方法で使用するための化合物であって、前記方法が、有効量の請求項1から9の化合物を前記対象に投与し、それによってリンパ腫を治療する工程を含む、化合物。

【請求項30】

前記リンパ腫がAIDS関連リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫（CLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、T非ホジキンリンパ腫（T-NHL）、NHLのサブタイプ、例えばびまん性大細胞リンパ腫（DLBCL）、活性化B細胞DLBCL、胚中心B細胞DLBCL、ダブルヒットリンパ腫および二重発現リンパ腫；未分化大細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞リンパ腫、ホジキン病、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、中枢神経系のリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫および慢性リンパ球性リンパ腫の群から選択される、請求項29に記載の化合物。

【請求項31】

対象の白血病を治療する方法で使用するための化合物であって、前記方法が、有効量の請求項1から9の化合物を前記対象に投与し、それによって白血病を治療する工程を含む、化合物。

【請求項32】

前記白血病が急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、（急性）T細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、二重表現型B骨髄単球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、大顆粒リンパ球性白血病、形質細胞白血病、および急性骨髄性白血病に発展し得る骨髄異形成症候群の群から選択される、請求項31に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書に記載および定義される一般式（I）の2,4,5-三置換1,2,4-トリアゾロン化合物、前記化合物を調製する方法、前記化合物を調製するのに有用な中間体化合物、前記化合物を含む医薬組成物および組み合わせ、ならびに唯一の薬剤としてまたは他の有効成分と組み合わせで疾患、特に過剰増殖性および／または炎症性障害を治療または予防するための医薬組成物を製造するための前記化合物の使用を提供する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（DHODH）を阻害する一般式（I）の2,4,5-三置換1,2,4-トリアゾロン化合物を提供する。

【0003】

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

10

20

30

40

50

opean LeukemiaNet, Sanz M.A. et al, Blood 2009, 113(9), 1875-1891)。そのため、AML細胞の分化を誘導する新しい治療法は、非常に興味深く、医学的必要性がある。

【0004】

ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (DHODH)

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

10

【0005】

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

【0006】

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

20

【0007】

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

【0008】

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

【0009】

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

30

【0010】

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

【0011】

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

40

【0012】

しかしながら、先行技術では、本明細書に記載および定義される本発明の一般式 (I) の特定の2,4,5-三置換1,2,4-トリアズロン化合物を記載していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【文献】米国特許第6444613号明細書

50

国際公開第199802422号パンフレット

中国特許第106543139号明細書

米国特許出願公開第2016/0251341号明細書

国際公開第2010/077686号パンフレット

国際公開第2013/186692号パンフレット

【非特許文献】

【0014】

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

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

【発明の概要】

【0015】

本発明の化合物（例えば、一般式（I）の化合物）が驚くべきかつ有利な特性を有することがここで分かり、このことが本発明の基礎を部分的に構成している。

【0016】

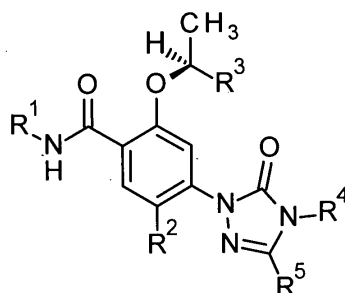
特に、本発明の化合物は、驚くべきことに、DHODHを有効に阻害することが分かったので、例えばがんなどの過剰増殖性および／または炎症性障害を治療または予防するために使用することができる。

【課題を解決するための手段】

【0017】

一態様によると、本発明は、一般式（I）の化合物

【化1】



(I),

（式中、

R¹は、

C₅～C₈-アルキル基、

C₂～C₈-ハロアルキル基、

C₄～C₈-シクロアルキル基

（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

C₃～C₈-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₆-アルキル基、

シアノ基、ヒドロキシ基、C₃～C₈-ヘテロシクロアルキル基またはフェニル基で置換されたC₂～C₆-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基で置換されたC₃～C₆-アルキル基、

(C₂～C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂～C₆-アルキル)-基、

-(C₃～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃～C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4～7員ヘテロシクロアルキル基、5～7員ヘテロシクロアルケニル基

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

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択される)、

フェニル基

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

C₁～C₆-アルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル、アリール、-(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、ヒドロキシ、シアノ、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、-O(C₂～C₆-アルケニル)、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁～C₆-アルキル)-、-SH、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁～C₆-アルキル)、-S(=O)₂-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)(C₁～C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

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

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

から選択される基から独立に選択される)、

二環式アリール基、

部分飽和単環式または二環式アリール-またはヘテロアリール基、および

単環式または二環式ヘテロアリール基

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

C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル、-(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆-ハロアルコキシ、-O(C₂～C₆-アルケニル)、C₃～C₈-シ

10

20

30

40

50

クロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、 $C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、-SH、-S-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-S(=O)₂($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S(=O)₂($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²は水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³は

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基

(これは場合により $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基またはNR⁷R⁸基で置換されている)、

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、

$C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、

$C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、

$C_2 \sim C_6$ -アルキニル基、

$C_4 \sim C_8$ -シクロアルケニル基、

($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-N(R⁷)R⁸基、

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

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

場合により $C_1 \sim C_3$ -アルキル基で置換されている)、および

フェニル基

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

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール、-アリール-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、-O($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、ヒドロキシ、-SH、-S-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-S(=O)₂($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S(=O)₂($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R⁴は

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、

(これは場合により、

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

$C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-アリール、-アリール-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、-O($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、ヒドロキシ、-SH、-S-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S-($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、S(=O)₂($C_1 \sim C_6$ -アルキル)、-S(=O)₂($C_2 \sim C_6$ -アルケニル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)、

$C_2 \sim C_6$ -アルケニル基、

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -ハロアルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、

-($C_2 \sim C_6$ -アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-C(=O)OR⁶基、

10

20

30

40

50

-C(=O)NR⁷R⁸基、および
 -S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基
 から選択される基を表し、
 R⁵はハロゲン原子または
 C₁~C₆-アルキル基、
 C₃~C₈-シクロアルキル基、
 C₁~C₆-ハロアルキル基、
 C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、
 -(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
 -(C₁~C₆-アルキル)-O-(C₁~C₆-アルキル)基、
 C₂~C₆-アルケニル基、
 C₂~C₆-アルキニル基、
 C₁~C₆-アルコキシ基、
 C₁~C₆-アルキルスルファニル基、および
 -N(R⁷)(R⁸)基、
 -C(=O)OR⁶基、
 -C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、
 -S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基、および
 フェニル基

10

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

20

から選択される基を表し、

R⁶は水素原子または

C₁~C₆アルキル基およびベンジル基

30

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸は、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₆-アルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基および
 -(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基

から選択される基を表し、

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

これは場合により

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

から選択される基で置換されており、

40

R⁹およびR¹⁰は、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基

を表す、

あるいは

R⁹およびR¹⁰は、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4~7員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹は水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁~C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す)

50

またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0018】

詳細な説明

定義

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

【0019】

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

【0020】

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

【0021】

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

【0022】

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

【0023】

複合置換基が2つ以上の部分で構成される、例えば(C₁~C₃-アルコキシ)-(C₁~C₆-アルキル)-の場合、所与の部分の位置が前記複合置換基の任意の適切な位置にあることが可能である、すなわち、C₁~C₃-アルコキシ部分が、前記(C₁~C₃-アルコキシ)-(C₁~C₆-アルキル)-基のC₁~C₆-アルキル部分の任意の炭素原子に結合することができる。このような複合置換基の最初または最後のハイフンは、前記複合置換基と残りの分子との結合点を示す。炭素原子および場合により1個または複数のヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄原子を含む環が置換基で置換される場合、前記置換基が前記環の任意の適切な位置で結合することが可能であり、適切な炭素原子および／または適切なヘテロ原子に結合している。

【0024】

「含む」という用語は、本明細書において使用される場合、「からなる」を含む。

【0025】

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

【0026】

本文で言及される用語は、以下の意味を有する：

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

【0027】

「C₁~C₈-アルキル」という用語は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、ネオ-ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル

10

20

30

40

50

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

【0028】

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

【0029】

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

【0030】

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

【0031】

10

20

30

40

50

「C₂～C₈-ハロアルキル」という用語は、「C₂～C₈-アルキル」という用語が上に定義される通りであり、かつ水素原子の1個または複数が同一にまたは異なってハロゲン原子によって置き換えられている、直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基を意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。前記C₂～C₈-ハロアルキル基は、例えば、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピルまたは1,3-ジフルオロプロパン-2-イルである。特に、前記基は2、3、4、5または6個の炭素原子を有する（「C₂～C₆-ハロアルキル」）。

【0032】

「C₁～C₆-ハロアルキル」という用語は、「C₁～C₆-アルキル」という用語が上に定義される通りであり、かつ水素原子の1個または複数が同一にまたは異なってハロゲン原子によって置き換えられている、直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基を意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。前記C₁～C₆-ハロアルキル基は、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピルまたは1,3-ジフルオロプロパン-2-イルである。特に、前記基は1、2、3または4個の炭素原子を有する（「C₁～C₄-ハロアルキル」）、さらに特に、1、2または3個の炭素原子を有する（「C₁～C₃-ハロアルキル」）、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピルまたは1,3-ジフルオロプロパン-2-イルである。

【0033】

置換されている任意のアルキル基について、置換基の位置は、アルキル基が「[置換基X]」によって置換されているアルキル基」または「[置換基X]-C₁～C₆-アルキル」として定義されているかどうかに関係なくアルキル基の任意の位置であり得る。

【0034】

「C₁～C₆-アルコキシ」という用語は、「C₁～C₆-アルキル」という用語が上で定義されるものである式(C₁～C₆-アルキル)-O-の直鎖または分岐の飽和一価基、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、イソ-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシまたはn-ヘキシルオキシ基、またはこれらの異性体を意味する。特に、前記基は1、2または3個の炭素原子を有する（「C₁～C₃-アルコキシ」）、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシまたはイソプロポキシ基である。

【0035】

「C₁～C₆-ハロアルコキシ」という用語は、水素原子の1個または複数が同一にまたは異なってハロゲン原子によって置き換えられている、上に定義される直鎖または分岐の飽和一価C₁～C₆-アルコキシ基を意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。前記C₁～C₆-ハロアルコキシ基は、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシまたはペンタフルオロエトキシである。特に、前記基は1、2または3個の炭素原子を有する（「C₁～C₃-ハロアルコキシ」）、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロ-エトキシまたはペンタフルオロエトキシ基である。

【0036】

「C₂～C₆-アルケニル」という用語は、1個の二重結合を含み、かつ2、3、4、5または6個の炭素原子、特に2または3個の炭素原子を有する（「C₂～C₃-アルケニル」）直鎖または分岐の一価炭化水素基を意味し、前記アルケニル基が2個以上の二重結合を含む場合、前記二重結合が互いに孤立しているまたは互いに共役していることが可能である。前記アルケニル基は、例えば、エテニル（または「ビニル」）、プロパ-2-エン-1-イル（または「アリル」）、プロパ-1-エン-1-イル、ブタ-3-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-1-エニル、ペンタ-4-エニル、ペンタ-3-エニル、ペンタ-2-エニル、ペンタ-1-エニル、ヘキサ-5-エニル、ヘキサ-4-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-1-エニル、プロパ-1-

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

【0037】

「C₂~C₆-アルキニル」という用語は、1個の三重結合を含み、2、3、4、5または6個の炭素原子、特に2または3個の炭素原子（「C₂~C₃-アルキニル」）を含む直鎖または分岐の一価炭化水素基を意味する。前記C₂~C₆-アルキニル基は、例えば、エチニル、プロパ-1-イニル、プロパ-2-イニル（または「プロパルギル」）、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、ブタ-3-イニル、ペンタ-1-イニル、ペンタ-2-イニル、ペンタ-3-イニル、ペンタ-4-イニル、ヘキサ-1-イニル、ヘキサ-2-イニル、ヘキサ-3-イニル、ヘキサ-4-イニル、ヘキサ-5-イニル、1-メチルプロパ-2-イニル、2-メチルブタ-3-イニル、1-メチルブタ-3-イニル、1-メチルブタ-2-イニル、3-メチルブタ-1-イニル、1-エチルプロパ-2-イニル、3-メチルペンタ-4-イニル、2-メチルペンタ-4-イニル、1-メチルペンタ-4-イニル、2-メチルペンタ-3-イニル、1-メチルペンタ-3-イニル、4-メチルペンタ-2-イニル、1-メチルペンタ-2-イニル、4-メチルペンタ-1-イニル、3-メチルペンタ-1-イニル、2-エチルブタ-3-イニル、1-エチルブタ-3-イニル、1-エチルブタ-2-イニル、1-プロピルプロパ-2-イニル、1-イソプロピルプロパ-2-イニル、2,2-ジメチルブタ-3-イニル、1,1-ジメチルブタ-3-イニル、1,1-ジメチルブタ-2-イニルまたは3,3-ジメチルブタ-1-イニル基である。

【0038】

「二環式アリール基」という用語は、ナフチル、インデニルから選択される芳香環系を意味する。

【0039】

「部分飽和単環式または二環式アリール-またはヘテロアリール」という用語には、ジヒドロフェニル、テトラヒドロフェニル、5~7員ヘテロシクロアルケニル(以下でさらに定義される)、インダニル、テトラリニル、テトラロニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキナゾリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、テトラヒドロシンノリニル、ジヒドロフタラジニル、テトラヒドロフタラジニル、ジヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、ジヒドロプテリジニルまたはテトラヒドロプテリジニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾキサゾリル、ジヒドロベンズイソキサゾリル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾトリアゾリル、ジヒドロインダゾリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロインドリジニルまたはジヒドロプリニルが含まれる。

【0040】

「C₃~C₈-シクロアルキル」という用語は、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を含む飽和一価単環式または二環式炭化水素環（「C₃~C₈-シクロアルキル」）を意味する。前記C₃~C₈-シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルもしくはシクロオクチル基、または二環式炭化水素環、例えば、ビスシクロ[4.2.0]オクチルもしくはオクタヒドロペンタレニルである。特に、前記基は3、4、5または6個の炭素原子を含む（「C₃~C₆-シクロアルキル」）、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基である。特に、前記基は4、5、6、7または8個の炭素原子を含む（「C₄~C₈-シクロアルキル」）、例えば、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル基である。

10

【0041】

「C₄~C₈-シクロアルケニル」という用語は、4、5、6、7または8個の炭素原子および1個の二重結合を含む一価の単環式または二環式炭化水素環を意味する。特に、前記環は4、5または6個の炭素原子を含む（「C₄~C₆-シクロアルケニル」）。前記C₄~C₈-シクロアルケニル基は、単環式炭化水素環、例えばシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルもしくはシクロオクテニル基、または二環式炭化水素環、例えばビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エニルもしくはビスシクロ[2.2.2]オクタ-2-エニルである。

【0042】

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

20

【0043】

「4~7員ヘテロシクロアルキル」および「4~6員ヘテロシクロアルキル」という用語は、1個または2個の同一のまたは異なる系列N、OおよびSの環ヘテロ原子を含む、それぞれ合計4、5、6もしくは7個、または4、5もしくは6個の環原子を有する単環式飽和複素環を意味し、前記ヘテロシクロアルキル基が、炭素原子または存在する場合、それ以外を除外しないが、窒素原子のいずれか1つを介して残りの分子に結合することが可能である。

30

【0044】

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

40

【0045】

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

【0046】

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

50

オキサジナニルなどの6員環、または例えばアゼパニル、1,4-ジアゼパニルもしくは1,4-オキサゼパニルなどの7員環であり得る。

【0047】

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

【0048】

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

【0049】

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

【0050】

「アリール」という用語は、フェニルおよびナフチルを意味する。

【0051】

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

【0052】

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

【0053】

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

【0054】

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

【0055】

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

【0056】

さらに、本明細書で使用する場合、本文中で、例えば、「C₃～C₈-シクロアルキル」の定

10

20

30

40

50

義の文脈で使用される「C₃~C₈」という用語は、3~8個、すなわち、3、4、5、6、7または8個の炭素原子という有限数の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0057】

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

【0058】

例えば:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【0059】

本明細書で使用する場合、「上で定義される」という用語は、明細書および特許請求の範囲のどこかで定義される通りを意味する。

【0060】

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

【0061】

「置換基」という用語は、例えば、その中の1個または複数の水素原子に取って代わる、

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

【0062】

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

【0063】

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

【0064】

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

【0065】

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

【0066】

「一般式 (I) の化合物の同位体変異体」という用語は、そのような化合物を構成する、不自然な比率の1またはそれ以上の同位体を示す一般式 (I) の化合物と定義される。

【0067】

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

【0068】

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

【0069】

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

【0070】

一般式 (I) の化合物の同位体変異体は、前記試薬同位体変異体の代わりに試薬、好ましく

10

20

30

40

50

は重水素含有試薬を用いることによって、当業者に公知の方法、例えば本明細書中のスキームおよび／または例に記載される方法などによって一般的に調製することができる。重水素化の望ましい場所に応じて、一部の例では、D₂Oの重水素は、化合物に直接組み込まれるか、またはそのような化合物を合成するのに有用な試薬に組み込まれることができる。重水素ガスも重水素を分子に組み込むために有用な試薬である。オレフィン結合およびアセチレン結合の接触重水素化は、重水素の組み込みのための迅速な経路である。金属触媒（すなわち、Pd、Pt、およびRh）は、重水素ガスの存在下で、炭化水素を含有する官能基において重水素を水素に直接交換するために使用され得る。種々の重水素化試薬および合成構築ブロックが、例えばC/D/N Isotopes、Quebec、カナダ；Cambridge Isotope Laboratories Inc.、Andover、MA、米国；およびCombiPhos Catalysts, Inc.、Princeton、NJ、米国などの企業から商業的に入手可能である。

10

【0071】

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

20

【0072】

1または複数の重水素原子を一般式（I）の化合物に選択的に組み込むことは、分子の物理化学的性質（例えば、酸度 [C.L.Perrin, et al., J.Am.Chem.Soc., 2007, 129, 4490]、塩基性度 [C.L.Perrin et al., J.Am.Chem.Soc., 2005, 127, 9641]、親油性 [B.Testa et al., Int.J.Pharm., 1984, 19(3), 271]）および／または代謝プロファイルを変えることがあり、親化合物と代謝産物の比、または生じる代謝産物の量に変化をもたらすことがある。そのような変化は、結果としてある特定の治療上の利点となることがあり、それゆえに一部の状況で好ましいことがある。代謝産物の比率が変化している、代謝および代謝切り替えの割合の低下は報告されている（A.E.Mutlib et al., Toxicol.Appl.Pharmacol., 2000, 169, 102）。親薬物および代謝産物への曝露におけるこれらの変化は、一般式（I）の重水素含有化合物の薬動学、忍容性および効力に関して重要な結果を有し得る。一部の例では、重水素置換は、望ましくないかまたは有毒な代謝産物の形成を減らすかまたは無くし、望ましい代謝産物の形成を強化する（例えば、Nevirapine: A.M.Sharma et al., Chem.Res.Toxicol., 2013, 26, 410；Efavirenz: A.E.Mutlib et al., Toxicol.Appl.Pharmacol., 2000, 169, 102）。その他の例では、重水素化の主な効果は、全身クリアランスの比率を低下させることである。結果として、化合物の生物学的半減期は増加する。有望な臨床上の利益には、ピーク値の低下およびトラフ値の増加を伴う、同様の全身曝露を維持する能力が含まれるであろう。これは、特定の化合物の薬物動態／薬力学の関係に応じて、副作用の低下および効力の増強という結果をもたらし得る。ML-337 (C.J.Wenthur et al., J.Med.Chem., 2013, 56, 5208) およびオダナカチブ (K.Kassahun et al., 国際公開第2012/112363号パンフレット) がこの重水素効果の例である。代謝の比率の低下の結果、全身クリアランスの比率を変えずに薬物の露出を増加させた、さらにその他のケースが報告された（例えばロフェコキシブ：F.Schneider et al., Arzneim.Forsch./Drug.Res., 2006, 56, 295；テラプレビル：F.Maltais et al., J.Med.Chem., 2009, 52, 7993）。この効果を示す重水素化薬物は、投薬の要件の減少（例えば望ましい効果を実現するための用量数を低下または投薬量の低下）を減らすことがあり、かつ／あるいは、代謝産物量の低下を生じることがある。

30

40

【0073】

一般式（I）の化合物は、代謝を攻撃する、複数の可能性のある場所を有することがある。

50

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

【0074】

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

【0075】

化合物、塩、多形、水和物、溶媒和物などの語の複数形が本明細書で使用される場合、これは、単一の化合物、塩、多形、異性体、水和物、溶媒和物なども意味するとみなされる。

【0076】

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

【0077】

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

【0078】

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

【0079】

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

【0080】

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

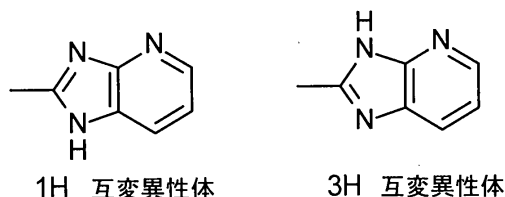
【0081】

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

【0082】

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

【化2】



10

の任意の量の混合物で存在することができる。

【0083】

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

【0084】

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

20

【0085】

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

【0086】

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

30

【0087】

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

【0088】

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

40

【0089】

本発明の化合物の適切な薬学的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性の、鎖中または環内に窒素原子を有する本発明の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸または「鉱酸」、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、重硫酸、リン酸または硝酸による酸付加塩、または有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサノ酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-安息香酸、ショウノウ酸、ケイヒ酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチニン酸、3-フェニルプロピオン酸、ピバル酸、2-ヒドロキシエタ

50

ンスルホン酸、イタコン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラ-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタリンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸またはチオシアン酸による酸付加塩であり得る。

【0090】

さらに、十分に酸性である本発明の化合物の別の適切な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウムもしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム、マグネシウムもしくはストロンチウム塩、またはアルミニウムもしくは亜鉛塩、またはアンモニアまたは1~20個の炭素原子を有する有機第一級、二級もしくは三級アミン、例えばエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、1,2-エチレンジアミン、N-メチルピペリジン、N-メチル-グルカミン、N,N-ジメチル-グルカミン、N-エチル-グルカミン、1,6-ヘキサレンジアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、2-アミノ-1,3-プロパンジオール、3-アミノ-1,2-プロパンジオール、4-アミノ-1,2,3-ブタントリオールに由来するアンモニウム塩、または1~20個の炭素原子を有する四級アンモニウムイオン、例えばテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラ(n-プロピル)アンモニウム、テトラ(n-ブチル)アンモニウム、N-ベンジル-N,N,N-トリメチルアンモニウム、コリンもしくはベンザルコニウムによる塩である。

【0091】

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

【0092】

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

【0093】

本発明の一態様は、その互変異性体、N-オキシド、または塩、ならびに互変異性体もしくはN-オキシドの塩である。

【0094】

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

【0095】

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

【0096】

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

【0097】

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

【0098】

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

【0099】

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

【0100】

一定の実施形態によると、本発明は、
R¹が

C₄~C₈-シクロアルキル基

（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

-(C₃~C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4~7員ヘテロシクロアルキル基、5~7員ヘテロシクロアルケニル基

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

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

フェニル基

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

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、ヒドロキシ、シアノ、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁~C₆-アルキル)-、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

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

10

20

30

40

50

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

から選択される基から独立に選択される)

および

二環式アリール基、

部分飽和単環式または二環式アリール-またはヘテロアリール基、

単環式または二環式ヘテロアリール基

10

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

20

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁～C₆-アルキル基

(これは場合によりC₃～C₈-シクロアルキル基またはNR⁷R⁸基で置換されている)、

C₃～C₈-シクロアルキル基、

C₁～C₆-ハロアルキル基、

C₁～C₆-ヒドロシアルキル基、

C₂～C₆-アルケニル基、

C₂～C₆-アルキニル基、

C₄～C₈-シクロアルケニル基、

(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)R⁸基、

30

-(C₁～C₆-アルキル)-(4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基

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

場合によりC₁～C₃-アルキル基で置換されている)、および

フェニル基

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

40

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R⁴が

C₁～C₆-アルキル基、

(これは場合により、

C₃～C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

50

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

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

から選択される基から独立に選択される)、

C₂~C₆-アルケニル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基、

C₂~C₆-ハロアルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、

-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁~C₆-ハロアルキル基、

C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、

-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₁~C₆-アルキル)-O-(C₁~C₆-アルキル)基、

C₂~C₆-アルケニル基、

C₂~C₆-アルキニル基、

C₁~C₆-アルコキシ基、

C₁~C₆-アルキルスルファニル基、および

-N(R⁷)(R⁸)基、

-C(=O)OR⁶基、

-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基、および

フェニル基

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

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子または

C₁~C₆アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₆-アルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基および

-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基

から選択される基を表し、

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

これが場合により

10

20

30

40

50

C₁～C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)および-C(=O)O(C₁～C₄-アルキル)から選択される基で置換されており、

R⁹およびR¹⁰が、各出現について独立に、水素原子またはC₁～C₃-アルキル基

を表す、

あるいは

R⁹およびR¹⁰が、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹が水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁～C₃-ハロアルキル)基

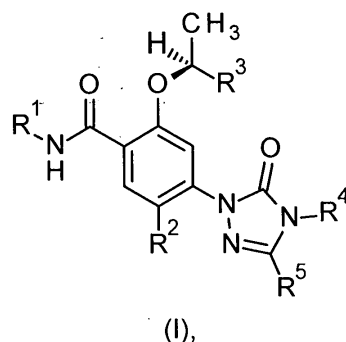
から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0101】

一定の実施形態によると、本発明は、上記の一般式 (I) の化合物

【化3】



(式中、

R¹は、

C₅～C₈-アルキル基、

C₂～C₈-ハロアルキル基、

C₄～C₈-シクロアルキル基

C₃～C₈-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₆-アルキル基、

シアノ基またはフェニル基で置換されたC₂～C₆-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基、C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基で置換されたC₃～C₆-アルキル基、

(C₂～C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂～C₆-アルキル)-基、

-(C₃～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃～C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4～7員の場合により不飽和の複素環式基、

フェニル基、および

単環式または二環式ヘテロアリール基

(前記シクロアルキル基は場合により、1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

子または

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

前記4~7員ヘテロシクロアルキル基および5~7員ヘテロシクロアルケニル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

前記4~7員の場合により不飽和の複素環式基は炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

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

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

10

20

30

40

50

R³は

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

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基は場合により

C₃～C₈-シクロアルキル基

で置換されており、

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

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

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

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

から選択される基から独立に選択され、

R⁴は

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₂～C₆-ハロアルキル基、C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基は場合により、

C₃～C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

R⁵はハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、(C₁～C₃-アルコキシ)-(C₁～C₆-アルキル)-基、C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、C₁～C₆-アルコキシ基、C₁～C₆-アルキルスルファニル基、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

R⁶は水素原子または

C₁～C₆アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸は、各出現について独立に、水素原子または

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

10

20

30

40

50

から選択される基を表し、

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

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合により

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

から選択される基で置換されており、

R⁹およびR¹⁰は、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₃-アルキル基

を表す、

あるいは

R⁹およびR¹⁰は、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹は水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁～C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す)

またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0102】

一定の実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₅～C₈-アルキル基、

C₂～C₈-ハロアルキル基、

C₄～C₈-シクロアルキル基

C₃～C₈-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₆-アルキル基、

シアノ基またはフェニル基で置換されたC₂～C₆-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基、C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基で置換されたC₃～C₆-アルキル基、

(C₂～C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂～C₆-アルキル)-基、

-(C₃～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃～C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4～7員ヘテロシクロアルキル基、5～7員ヘテロシクロアルケニル基、

フェニル基、および

単環式または二環式ヘテロアリール基

(前記シクロアルキル基は場合により、1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4～7員ヘテロシクロアルキル基および5～7員ヘテロシクロアルケニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

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

から選択される基から独立に選択され、

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

10

20

30

40

50

がハロゲン原子または

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

前記4～7員の場合により不飽和の複素環式基が炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁～C₆-アルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル、アリール、-(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、-O(C₂～C₆-アルケニル)、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-SH、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)₂、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)(C₁～C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

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

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

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

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基が場合により

C₃～C₈-シクロアルキル基

で置換されており、

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁～C₃-アルキル基で置換され

ており、

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

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

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

10

から選択される基から独立に選択され、

R⁴が

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₂～C₆-ハロアルキル基、C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基が場合により、

C₃～C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

20

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

から選択される基から独立に選択され、

R⁵がハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、(C₁～C₃-アルコキシ)-(C₁～C₆-アルキル)-基、C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、C₁～C₆-アルコキシ基、C₁～C₆-アルキルスルファニル基、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基

30

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子または

C₁～C₆アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

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

40

から選択される基を表し、

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

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

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

から選択される基で置換されており、

R⁹およびR¹⁰が、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₃-アルキル基

を表す、

あるいは

50

R⁹およびR¹⁰が、これらが結合している窒素と一緒に、
窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基
を表し、

R¹¹は水素原子または
シアノ基および-C(=O)(C₁～C₃-ハロアルキル)基
から選択される基を表す)

またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供
する。

【0103】

一定の実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₅～C₈-アルキル基、

C₂～C₈-ハロアルキル基、

C₄～C₈-シクロアルキル基

(前記シクロアルキル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン
原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

C₃～C₈-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₆-アルキル基、

シアノ基、ヒドロキシ基またはフェニル基で置換されたC₂～C₆-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基で置換されたC₃～C₆-アルキル基、

(C₂～C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂～C₆-アルキル)-基、

-(C₃～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃～C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4～7員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4～7員ヘテロシクロアルキル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアル
ケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)

5～7員ヘテロシクロアルケニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

10

20

30

40

50

から選択される基から独立に選択され、

前記5～7員ヘテロシクロアルケニル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)、

フェニル基

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

C₁～C₆-アルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁～C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基と一緒に形成するように互いに結合する)、

インダニル基、テトラリニル基

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

C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

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

C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁～C₆-アルキル基

(これは場合によりC₃～C₈-シクロアルキル基またはNR⁷R⁸基で置換されている)、

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

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

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

フェニル基

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

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R⁴が

10

20

30

40

50

C₂~C₆-アルケニル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₂~C₆-ハロアルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、C₁~C₆-アルキル基
(これは場合により

C₃~C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基を表し、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基、

C₁~C₆-ハロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、

(C₁~C₃-アルコキシ)-(C₁~C₆-アルキル)-基、

C₂~C₆-アルケニル基、C₂~C₆-アルキニル基、

C₁~C₆-アルコキシ基、

C₁~C₆-アルキルスルファニル基、

-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-N(R⁷)(R⁸)基、

-C(=O)OR⁶基、

-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基および-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子または

C₁~C₆アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₆-アルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)
)基およびC₃~C₆-シクロアルキル基

から選択される基を表し、

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

前記4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

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

から選択される基で置換されており、

R⁹およびR¹⁰が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基

を表す、

あるいは

R⁹およびR¹⁰は、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4~7員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹は水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁~C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す)

またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0104】

一定の実施形態によると、本発明は、

10

20

30

40

50

R¹が

C₄~C₈-シクロアルキル基

(前記シクロアルキル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択される)、

-(C₃~C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4~7員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~7員ヘテロシクロアルキル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)

5~7員ヘテロシクロアルケニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記5~7員ヘテロシクロアルケニル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)、

フェニル基

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

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₁~C₆-ヒドロキシアリル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-から選択される基を一緒に形成するように互いに結合する)、

インダニル基、テトラリニル基

10

20

30

40

50

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

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基

(これは場合によりC₃~C₈-シクロアルキル基またはNR⁷R⁸基で置換されている)、 C₃~C₈-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、 C₂~C₆-アルケニル基、C₂~C₆-アルキニル基、C₄~C₈-シクロアルケニル基、(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)R⁸基、-(C₁~C₆-アルキル)-(4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基 (前記4~7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基は場合によりC₁~C₃-アルキル基で置換されており、

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

フェニル基

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

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R⁴が

C₂~C₆-アルケニル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₂~C₆-ハロアルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、C₁~C₆-アルキル基

(これは場合により

C₃~C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基、

C₁~C₆-ハロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、

(C₁~C₃-アルコキシ)-(C₁~C₆-アルキル)-基、

C₂~C₆-アルケニル基、C₂~C₆-アルキニル基、

C₁~C₆-アルコキシ基、

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$ -アルキルスルファニル基、
 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-}N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-C(=O)OR^6$ 基、
 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基および $-S(=O)(=NR^{11})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 基
 から選択される基を表し、
 R^6 が水素原子または
 $C_1 \sim C_6$ アルキル基およびベンジル基
 から選択される基を表し、
 R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または
 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-}N(R^9)(R^{10})$
 基および $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基
 から選択される基を表し、
 R^7 および R^8 が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシク
 ロアルキル基を表し、
 前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ および $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$
 から選択される基で置換されており、
 R^9 および R^{10} が、各出現について独立に、水素原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基
 を表す、
 あるいは
 R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、
 窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基
 を表し、
 R^{11} は水素原子または
 シアノ基および $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-ハロアルキル})$ 基
 から選択される基を表す)
 またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供
 する。

【0105】

一定の実施形態によると、本発明は、
 R^1 が
 $C_5 \sim C_8$ -アルキル基、
 $C_2 \sim C_8$ -ハロアルキル基、
 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルキル基、
 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基で置換された $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、
 シアノ基またはフェニル基で置換された $C_2 \sim C_6$ -アルキル基、
 単環式または二環式ヘテロアリール基で置換された $C_3 \sim C_6$ -アルキル基、
 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $(C_2 \sim C_6\text{-ヒドロキシアルキル})\text{-}O\text{-}(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-}$
 基、
 $-(C_3 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-}N(R^7)(R^8)$ 基、 $-(C_3 \sim C_8\text{-シクロアルキル})\text{-}N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-(C_3 \sim C_6\text{-アルキル})\text{-}C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、4～7員ヘテロシクロアルキル基、
 5～7員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、インダニル基、テトラリニル基および単
 環式または二環式ヘテロアリール基
 から選択される基を表し、
 前記シクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原
 子または
 ヒドロキシ、フェニルおよび $-N(R^7)(R^8)$
 から選択される基から独立に選択され、

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

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

前記4~7員ヘテロシクロアルキル基および5~7員ヘテロシクロアルケニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

前記4~7員ヘテロシクロアルキル基および5~7員ヘテロシクロアルケニル基が前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₁~C₆-ヒドロシアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を一緒に形成するように互いに結合し、

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

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

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

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により

10

20

30

40

50

C₃～C₈-シクロアルキル基

で置換されており、

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

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

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

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

から選択される基から独立に選択され、

R⁴が

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₂～C₆-ハロアルキル基、C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基が場合により

C₃～C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

R⁵がハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、(C₁～C₃-アルコキシ)-(C₁～C₆-アルキル)-基、C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、C₁～C₆-アルコキシ基、C₁～C₆-アルキルスルファニル基、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子または

C₁～C₆アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

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

から選択される基を表し、

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

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

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

から選択される基で置換されており、

R⁹およびR¹⁰が、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₃-アルキル基

を表す、

あるいは

R⁹およびR¹⁰は、これらが結合している窒素と一緒にあって、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹が水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁～C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、および互変異

10

20

30

40

50

性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0106】

一定の実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₄～C₈-シクロアルキル基、

-(C₃～C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4～7員ヘテロシクロアルキル基、

5～7員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、インダニル基、テトラリニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

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

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4～7員ヘテロシクロアルキル基および5～7員ヘテロシクロアルケニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4～7員ヘテロシクロアルキル基および5～7員ヘテロシクロアルケニル基が前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁～C₆-アルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₁～C₆-ヒドロシアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁～C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を一緒に形成するように互いに結合し、

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

C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

10

20

30

40

50

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

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

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

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により

C₃~C₈-シクロアルキル基

で置換されており、

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

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

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

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

から選択される基から独立に選択され、

R⁴が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₂~C₆-ハロアルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により

C₃~C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、(C₁~C₃-アルコキシ)-(C₁~C₆-アルキル)-基、C₂~C₆-アルケニル基、C₂~C₆-アルキニル基、C₁~C₆-アルコキシ基、C₁~C₆-アルキルスルファニル基、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子または

C₁~C₆アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

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

から選択される基を表し、

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

10

20

30

40

50

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ および $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$
 から選択される基で置換されており、
 R^9 および R^{10} が、各出現について独立に、水素原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基
 を表す、
 あるいは
 R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、
 窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基
 を表し、
 R^{11} が水素原子または
 シアノ基および $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-ハロアルキル})$ 基
 から選択される基を表す、
 上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、および互変異
 性体もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0107】

一定の実施形態によると、本発明は、
 R^1 が

$C_5 \sim C_8$ -アルキル基、
 $C_2 \sim C_8$ -ハロアルキル基、
 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
 ヒドロキシ、フェニルおよび $-N(R^7)(R^8)$
 から選択される基から独立に選択され、
 前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原
 子または

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

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基で置換された $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、
 シアノ基、ヒドロキシ基またはフェニル基で置換された $C_2 \sim C_6$ -アルキル基、
 単環式または二環式ヘテロアリール基で置換された $C_3 \sim C_6$ -アルキル基、
 $(C_2 \sim C_3\text{-ヒドロキシアルキル})-O-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})$ -基、
 $-(C_3 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-(C_3 \sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_3 \sim C_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ およびオ
 キソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアル
 ケニル基の炭素原子または窒素原子を介して残りの分子に結合している)

5～6員ヘテロシクロアルケニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim$

C₃-アルキル)、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

前記5~6員ヘテロシクロアルケニル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子または窒素原子を介して残りの分子に結合している)、

フェニル基

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

C₁~C₄-アルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-から選択される基を一緒に形成するように互いに結合する)、

インダニル基

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

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)、

テトラリニル基

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

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)、

単環式または二環式ヘテロアリール基

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

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、C₂~C₆-アルケニル基、C₂~C₆-アルキニル基、C₄~C₆-シクロアルケニル基、(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)R⁸基、-(C₁~C₆-アルキル)-(4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により

10

20

30

40

50

C₃～C₆-シクロアルキル基またはNR⁷R⁸基

で置換されており、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁～C₃-アルキル基で置換されており、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

R⁴が

C₂～C₆-アルケニル基、C₃～C₆-シクロアルキル基、C₂～C₆-ハロアルキル基、C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、C₁～C₆-アルキル基

(これは場合により

C₃～C₆-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R⁵がハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル基、

C₃～C₆-シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁～C₆-ハロアルキル基、

C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、

(C₁～C₃-アルコキシ)-(C₁～C₆-アルキル)-基、

C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、

C₁～C₆-アルコキシ基、

C₁～C₆-アルキルスルファニル基、

-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-N(R⁷)(R⁸)基、

-C(=O)OR⁶基、

-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基および-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)基

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子または

C₁～C₄アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₃-アルキル基、C₂～C₃-ヒドロキシアルキル基、-(C₂～C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基およびC₃～C₆-シクロアルキル基

から選択される基を表し、

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

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

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

から選択される基で置換されており、

R⁹およびR¹⁰が、同一にまたは異なって、水素原子またはC₁～C₃-アルキル基を表す、あるいは

R⁹およびR¹⁰が、これらが結合している窒素と一緒に、

10

20

30

40

50

窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹は水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁～C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す)

またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0108】

一定の実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₄～C₈-シクロアルキル基

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

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択される)、

-(C₃～C₆-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

C₁～C₃-アルキル、5～6員ヘテロアリール、-C(=O)O(C₁～C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁～

C₃-アルキル)、-C(=O)(C₃～C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)およびオ

キソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子または窒素原子を介して残りの分子に結合している)

5～6員ヘテロシクロアルケニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

C₁～C₃-アルキル、5～6員ヘテロアリール、-C(=O)O(C₁～C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁～

C₃-アルキル)、-C(=O)(C₃～C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)およびオ

キソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記5～6員ヘテロシクロアルケニル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子または窒素原子を介して残りの分子に結合している)、

フェニル基

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

C₁～C₄-アルキル、C₃～C₆-シクロアルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-ヒドロキ

シアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、C₁～C₃-ハロアルコキシ、C₃～C₆-シクロアルコキシ

、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₃-アル

10

20

30

40

50

キル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を一緒に形成するように互いに結合する)、

インダニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)、

テトラリニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)、

単環式または二環式ヘテロアリール基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、C₂~C₆-アルケニル基、C₂~C₆-アルキニル基、C₄~C₆-シクロアルケニル基、(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、-(C₁~C₆-アルキル)-(4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により

C₃~C₆-シクロアルキル基またはNR⁷R⁸基

で置換されており、

前記4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁~C₃-アルキル基で置換されており、

前記4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

R⁴が

C₂~C₆-アルケニル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₂~C₆-ハロアルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、C₁~C₆-アルキル基

(これは場合により

C₃~C₆-シクロアルキルおよびフェニル

10

20

30

40

50

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基を表し、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル基、

C₃~C₆-シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁~C₆-ハロアルキル基、

C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、

(C₁~C₃-アルコキシ)-(C₁~C₆-アルキル)-基、

C₂~C₆-アルケニル基、C₂~C₆-アルキニル基、

C₁~C₆-アルコキシ基、

C₁~C₆-アルキルスルファニル基、

-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-N(R⁷)(R⁸)基、

-C(=O)OR⁶基、

-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基および-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子または

C₁~C₄アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基、C₂~C₃-ヒドロキシアルキル基、-(C₂~C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基およびC₃~C₆-シクロアルキル基

から選択される基を表し、

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

前記4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

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

から選択される基で置換されており、

R⁹およびR¹⁰が、同一にまたは異なって、水素原子またはC₁~C₃-アルキル基を表す、あるいは

R⁹およびR¹⁰が、これらが結合している窒素と一緒に、

窒素含有4~6員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹は水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁~C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す)

またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0109】

一定の実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₅~C₈-アルキル基、C₂~C₈-ハロアルキル基、C₄~C₈-シクロアルキル基、

C₃~C₆-シクロアルキル基で置換されたC₁~C₃-アルキル基、

シアノ基またはフェニル基で置換されたC₂~C₆-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基で置換されたC₃~C₆-アルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、(C₂~C₃-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂~C₆-アルキル)-

基、

-(C₃~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、-(C₃~C₆-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
-(C₃~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、4~6員ヘテロシクロアルキル基、5~6員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、インダニル基、テトラリニル基および単環式または二環式ヘテロアリアル基

から選択される基を表し、

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

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基および前記5~6員ヘテロシクロアルケニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基および前記5~6員ヘテロシクロアルケニル基が前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁~C₄-アルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を一緒に形成するように互いに結合し、

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

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N

10

20

30

40

50

(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、
R²が水素原子またはフッ素原子を表し、
R³が

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₁～C₆-ヒドロキシアリル基、C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、C₄～C₆-シクロアルケニル基、(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)R⁸基、-(C₁～C₆-アルキル)-(4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基が場合によりC₃～C₆-シクロアルキル基で置換されており、
前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁～C₃-アルキル基で置換されており、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

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

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

R⁴が

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基、C₂～C₆-ハロアルキル基、C₂～C₆-ヒドロキシアリル基および-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基が場合により

C₃～C₆-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

R⁵がハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₁～C₆-ヒドロキシアリル基、(C₁～C₃-アルコキシ)-(C₁～C₆-アルキル)-基、C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、C₁～C₆-アルコキシ基、C₁～C₆-アルキルスルファニル基、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子または

C₁～C₄アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

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

から選択される基を表し、

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

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

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

から選択される基で置換されており、

R⁹およびR¹⁰が、同一にまたは異なって、水素原子またはC₁～C₃-アルキル基を表す、あるいは

R⁹およびR¹⁰が、これらが結合している窒素と一緒に、

10

20

30

40

50

窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹が水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁～C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0110】

一定の実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₄～C₈-シクロアルキル基、

-(C₃～C₆-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基、5～6員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、インダニル基、テトラリニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

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

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基および前記5～6員ヘテロシクロアルケニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基および前記5～6員ヘテロシクロアルケニル基が前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁～C₄-アルキル、C₃～C₆-シクロアルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-ヒドロキシアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、C₁～C₃-ハロアルコキシ、C₃～C₆-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₃-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁～C₃-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁～C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を一緒に形成するように互いに結合し、

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

10

20

30

40

50

基がハロゲン原子または

C₁～C₃-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₃～C₆-シクロアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、C₁～C₃-ハロアルコキシ、C₃～C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

C₁～C₃-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₃～C₆-シクロアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、C₁～C₃-ハロアルコキシ、C₃～C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

10

から選択される基から独立に選択され、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、C₄～C₆-シクロアルケニル基、(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)R⁸基、-(C₁～C₆-アルキル)-(4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基が場合によりC₃～C₆-シクロアルキル基で置換されており、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁～C₃-アルキル基で置換されており、

20

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介してアルキル基に結合しており、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

R⁴が

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基、C₂～C₆-ハロアルキル基、C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

30

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基が場合により

C₃～C₆-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

R⁵がハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、(C₁～C₃-アルコキシ)-(C₁～C₆-アルキル)-基、C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、C₁～C₆-アルコキシ基、C₁～C₆-アルキルスルファニル基、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基

40

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子または

C₁～C₄アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

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

50

から選択される基を表し、

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

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

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

から選択される基で置換されており、

R⁹およびR¹⁰が、同一にまたは異なって、水素原子またはC₁～C₃-アルキル基を表す、あるいは

R⁹およびR¹⁰が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基

を表し、

R¹¹が水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁～C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0111】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₅～C₈-アルキル基、

C₄～C₈-シクロアルキル基

(これは場合によりフェニル基で1回または2回置換されており、

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

C₃～C₆-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₃-アルキル基、

ヒドロキシ基またはフェニル基で置換されたC₂～C₆-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリアル基で置換されたC₃～C₆-アルキル基、

-(C₃～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はC₁～C₃-アルキル基から独立に選択され、

これは前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)

フェニル基

(これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁～C₄-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-ヒドロキシアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁～C₄-アルキル)、-S-C₁～C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)および-P(=O)(C₁～C₃-アルキル)₂から選択される基から独立に選択される)、

インダニル基および

単環式または二環式ヘテロアリアル基

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

C₁～C₃-アルキルおよびC₁～C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₂～C₆-アルケニル基およびフェニル基

10

20

30

40

50

から選択される基を表し、
 前記C₁～C₆-アルキル基が場合により
 C₃～C₆-シクロアルキル基またはNR⁷R⁸基
 で置換されており、
 R⁴が
 C₂～C₆-アルケニル基、C₃～C₆-シクロアルキル基およびC₂～C₆-ヒドロキシアルキル基
 、
 C₁～C₆-アルキル基
 （これは場合によりC₃～C₆-シクロアルキルおよびフェニルから選択される基で置換され
 ている）

10

から選択される基を表し、
 R⁵がハロゲン原子または
 C₁～C₆-アルキル基、
 C₃～C₆-シクロアルキル基、
 場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁～C₆-ハロアルキル基、
 C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、
 (C₁～C₃-アルコキシ)-(C₁～C₆-アルキル)-基、
 C₁～C₆-アルコキシ基、
 C₁～C₆-アルキルスルファニル基、
 -(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
 -N(R⁷)(R⁸)基、
 -C(=O)OR⁶基、
 -C(=O)N(R⁷)(R⁸)基および-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)基

20

から選択される基を表し、
 R⁶が水素原子またはC₁～C₄-アルキル基を表し、
 R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または
 C₁～C₃-アルキル基またはシクロプロピル基
 を表し、
 R¹¹が水素原子を表す、
 上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もし
 くはN-オキシドの塩を提供する。

30

【0112】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が
 C₄～C₈-シクロアルキル基
 （これは場合によりフェニル基で1回または2回置換されており、
 前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原
 子から独立に選択される）、
 4～6員ヘテロシクロアルキル基

40

（これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はC₁～C₃-アルキル基から独
 立に選択され、
 これは前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している）
 フェニル基

（これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
 C₁～C₄-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-ヒドロキシアルキル、C₁～C₃-アル
 コキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₃-アルキ
 ル)-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁～C₄-アルキル)、-S-C₁～C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁～C
 3-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)および-P(=O)(C₁～C₃-アルキル)₂
 から選択される基から独立に選択される）、

インダニル基および

50

単環式または二環式ヘテロアリアル基

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

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₂~C₆-アルケニル基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により

C₃~C₆-シクロアルキル基またはNR⁷R⁸基

で置換されており、

R⁴が

C₂~C₆-アルケニル基、C₃~C₆-シクロアルキル基およびC₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、

C₁~C₆-アルキル基

(これは場合によりC₃~C₆-シクロアルキルおよびフェニルから選択される基で置換されている)

から選択される基を表し、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル基、

C₃~C₆-シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁~C₆-ハロアルキル基、

C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、

(C₁~C₃-アルコキシ)-(C₁~C₆-アルキル)-基、

C₁~C₆-アルコキシ基、

C₁~C₆-アルキルスルファニル基、

-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-N(R⁷)(R⁸)基、

-C(=O)OR⁶基、

-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基および-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子またはC₁~C₄-アルキル基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基またはシクロプロピル基

を表し、

R¹¹が水素原子を表す、

上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0113】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₅~C₈-アルキル基、C₄~C₈-シクロアルキル基

C₃~C₆-シクロアルキル基で置換されたC₁~C₃-アルキル基、

フェニル基で置換されたC₂~C₆-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリアル基で置換されたC₃~C₆-アルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、-(C₃~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、4~6員ヘテロシクロアルキル基、

フェニル基、インダニル基および単環式または二環式ヘテロアリアル基

から選択される基を表し、
 前記シクロアルキル基が場合によりフェニル基で1回または2回置換されており、
 前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子から独立に選択され、
 前記4～6員ヘテロシクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がC₁～C₃-アルキル基から独立に選択され、
 前記4～6員ヘテロシクロアルキル基が前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、
 前記フェニル基が場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基がハロゲン原子または
 C₁～C₄-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-ヒドロキシアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)および-P(=O)(C₁～C₃-アルキル)₂
 から選択される基から独立に選択され、
 前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または
 C₁～C₃-アルキルおよびC₁～C₃-アルコキシ
 から選択される基から独立に選択され、
 R²が水素原子またはフッ素原子を表し、
 R³が
 C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₂～C₆-アルケニル基およびフェニル基
 から選択される基を表し、
 前記C₁～C₆-アルキル基が場合により
 C₃～C₆-シクロアルキル基
 で置換されており、
 R⁴が
 C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基およびC₂～C₆-ヒドロキシアルキル基
 から選択される基を表し、
 前記C₁～C₆-アルキル基が場合により
 C₃～C₆-シクロアルキルおよびフェニル
 から選択される基で置換されており、
 R⁵がハロゲン原子または
 C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、(C₁～C₃-アルコキシ)-(C₁～C₆-アルキル)-基、C₁～C₆-アルコキシ基、C₁～C₆-アルキルスルファニル基、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基
 から選択される基を表し、
 R⁶が水素原子またはC₁～C₄-アルキル基を表し、
 R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または
 C₁～C₃-アルキル基
 を表し、
 R¹¹が水素原子を表す、
 上記の一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。
 【0114】
 さらなる実施形態によると、本発明は、
 R¹が
 C₄～C₈-シクロアルキル基、

10

20

30

40

50

4～6員ヘテロシクロアルキル基、
フェニル基、インダニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基
から選択される基を表し、
前記シクロアルキル基が場合によりフェニル基で1回または2回置換されており、
前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子
から独立に選択され、
前記4～6員ヘテロシクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換
基がC₁～C₃-アルキル基から独立に選択され、
前記4～6員ヘテロシクロアルキル基が前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残
りの分子に結合しており、
前記フェニルが場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基がハロゲン原子
または
C₁～C₄-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-ヒドロキシアルキル、C₁～C₃-アル
コキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-S(
=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)および-P(=O)(C₁～C₃-ア
ルキル)₂
から選択される基から独立に選択され、
前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、
各置換基がハロゲン原子または
C₁～C₃-アルキルおよびC₁～C₃-アルコキシ
から選択される基から独立に選択され、
R²が水素原子またはフッ素原子を表し、
R³が
C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₂～C₆-ア
ルケニル基およびフェニル基
から選択される基を表し、
前記C₁～C₆-アルキル基が場合により
C₃～C₆-シクロアルキル基
で置換されており、
R⁴が
C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基およびC₂～C₆-ヒドロキシアルキル基
から選択される基を表し、
前記C₁～C₆-アルキル基が場合により
C₃～C₆-シクロアルキルおよびフェニル
から選択される基で置換されており、
R⁵がハロゲン原子または
C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₁～C₆-ヒ
ドロキシアルキル基、(C₁～C₃-アルコキシ)-(C₁～C₆-アルキル)-基、C₁～C₆-アルコキ
シ基、C₁～C₆-アルキルスルファニル基、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基
から選択される基を表し、
R⁶が水素原子またはC₁～C₄-アルキル基を表し、
R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または
C₁～C₃-アルキル基
を表し、
R¹¹が水素原子を表す、
上記の一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変
異性体またはN-オキシドの塩を提供する。
【0115】
他の実施形態によると、本発明は、

10

20

30

40

50

R¹が

C₅～C₇-アルキル基、
 C₅～C₇-シクロアルキル基、
 C₅～C₇-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₂-アルキル基、
 フェニル基で置換されたC₂～C₆-アルキル基、
 C₂～C₅-ヒドロキシアルキル基、
 -(C₃～C₅-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
 -(C₃～C₅-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、
 5～6員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合によりC₁～C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、
 炭素原子を介して残りの分子に結合している)

10

フェニル基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
 C₁～C₃-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)O
 R⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁
 ～C₄-アルキル)、-S-C₁～C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NH)(C₁
 ～C₃-アルキル)

から選択される基から独立に選択される)、

インダニル基および

単環式ヘテロアリアル基

20

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

C₁～C₃-アルキルおよびC₁～C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₂～C₆-ア
 ルケニル基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基が場合によりシクロプロピル基またはNR⁷R⁸基で置換されており

30

、

R⁴が

C₂～C₄-アルケニル基、C₃～C₆-シクロアルキル基およびC₂～C₃-ヒドロキシアルキル基

、

C₁～C₅-アルキル基

(これは場合により

シクロプロピルおよびフェニル

から選択される基で置換されている)

から選択される基を表し、

R⁵がハロゲン原子または

40

C₁～C₄-アルキル基、

C₃～C₆-シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁～C₃-ハロアルキル基、

C₁～C₃-ヒドロキシアルキル基、

(C₁～C₃-アルキル)-O-(C₁～C₃-アルキル)-基、

C₁～C₄-アルコキシ基、

C₁～C₃-アルキルスルファニル基、

-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-N(R⁷)(R⁸)基、

-C(=O)OR⁶基、

50

-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基および-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基
から選択される基を表し、

R⁶が水素原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基またはシクロプロピル基

を表す、

上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0116】

他の実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₅~C₇-シクロアルキル基、

5~6員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合によりC₁~C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、

炭素原子を介して残りの分子に結合している)

フェニル基

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

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)O
R⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁
~C₄-アルキル)、-S-C₁~C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NH)(C₁
~C₃-アルキル)

から選択される基から独立に選択される)、

インダニル基および

単環式ヘテロアリアル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

C₁~C₃-アルキルおよびC₁~C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₂~C₆-ア
ルケニル基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合によりシクロプロピル基またはNR⁷R⁸基で置換されており

、

R⁴が

C₂~C₄-アルケニル基、C₃~C₆-シクロアルキル基およびC₁~C₃-ヒドロキシアルキル基

、

C₁~C₅-アルキル基

(これは場合により

シクロプロピルおよびフェニル

から選択される基で置換されている)

から選択される基を表し、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₄-アルキル基、

C₃~C₅-シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁~C₃-ハロアルキル基、

C₁~C₃-ヒドロキシアルキル基、

(C₁~C₃-アルキル)-O-(C₁~C₃-アルキル)-基、

C₁~C₄-アルコキシ基、

10

20

30

40

50

C₁～C₃-アルキルスルファニル基、
-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
から選択される基を表し、
R⁶が水素原子またはC₁～C₃-アルキル基を表し、
R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または
C₁～C₃-アルキル基またはシクロプロピル基
を表す、
上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0117】

他の実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₅～C₇-アルキル基、C₅～C₇-シクロアルキル基、
C₅～C₇-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₂-アルキル基、
C₂～C₅-ヒドロキシアルキル基、-(C₃～C₅-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
-(C₃～C₅-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、5～6員ヘテロシクロアルキル基
フェニル基、インダニル基および単環式ヘテロアリール基
から選択される基を表し、

5～6員ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁～C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、

前記5～6員ヘテロシクロアルキル基が前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁～C₄-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-N(R⁷)(R⁸)および-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

単環式ヘテロアリール基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

C₁～C₃-アルキルおよびC₁～C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択され、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₂～C₆-アルケニル基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基が場合によりシクロプロピル基で置換されており、

R⁴が

C₁～C₅-アルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基およびC₂～C₃-ヒドロキシアルキル基
から選択される基を表し、

前記C₁～C₄-アルキル基が場合により

シクロプロピルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

R⁵がハロゲン原子または

C₁～C₄-アルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基、C₁～C₃-ハロアルキル基、

C₁～C₃-ヒドロキシアルキル基、(C₁～C₃-アルキル)-O-(C₁～C₃-アルキル)-基、C₁～C₄-アルコキシ基、C₁～C₃-アルキルスルファニル基、-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子またはC₁～C₃-アルキル基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

10

20

30

40

50

C₁~C₃-アルキル基

を表す、

上記の一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0118】

他の実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₅~C₇-シクロアルキル基、

5~6員ヘテロシクロアルキル基

フェニル基、インダニル基および単環式ヘテロアリアル基

から選択される基を表し、

5~6員ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁~C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、

前記5~6員ヘテロシクロアルキル基が前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁~C₄-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-N(R⁷)(R⁸)および-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

単環式ヘテロアリアル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

C₁~C₃-アルキルおよびC₁~C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択され、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₂~C₆-アルケニル基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合によりシクロプロピル基で置換されており、

R⁴が

C₁~C₅-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基およびC₂~C₃-ヒドロキシアルキル基から選択される基を表し、

前記C₁~C₄-アルキル基が場合により

シクロプロピルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基、

C₁~C₃-ヒドロキシアルキル基、(C₁~C₃-アルキル)-O-(C₁~C₃-アルキル)-基、C₁~C₄-アルコキシ基、C₁~C₃-アルキルスルファニル基、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基

を表す、

上記の一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0119】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が

10

20

30

40

50

C₅～C₇-アルキル基、
 C₅～C₇-シクロアルキル基、
 C₅～C₆-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₂-アルキル基、
 フェニル基で置換されたC₂～C₆-アルキル基、
 C₂～C₄-ヒドロキシアルキル基、
 -(C₃～C₄-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
 CH₃CH₂CH-C(=O)NH₂基
 5～6員ヘテロシクロアルキル基
 (これは場合によりC₁～C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、
 炭素原子を介して残りの分子に結合している)
 フェニル基
 (これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
 C₁～C₃-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)O
 R⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁～C₄-アルキル)、-S-C₁～C₃-アル
 キル、
 -S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NH)(C₁～C₃-アルキルおよび
 -(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)
 から選択される基から独立に選択される)、
 インダニル基および
 単環式ヘテロアリアル基
 (これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は
 C₁～C₃-アルキルおよびC₁～C₃-アルコキシ
 から選択される基から独立に選択される)
 から選択される基を表し、
 R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、
 R³が
 C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基、C₁～C₃-ハロアルキル基、C₂～C₆-ア
 ルケニル基およびフェニル基
 から選択される基を表し、
 前記C₁～C₆-アルキル基が場合によりシクロプロピル基またはN(R⁷)(R⁸)基で置換されて
 おり、
 R⁴が
 C₂～C₄-アルケニル基、
 C₃～C₅-シクロアルキル基、
 C₁～C₃-ヒドロキシアルキル基、
 C₁～C₄-アルキル基
 (これは場合により
 シクロプロピルおよびフェニル
 から選択される基で置換されている)
 から選択される基を表し、
 R⁵がハロゲン原子または
 C₁～C₄-アルキル基、
 C₃～C₅-シクロアルキル基、
 場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁～C₃-ハロアルキル基、
 C₁～C₃-ヒドロキシアルキル基、
 CH₃O-(C₁～C₂-アルキル)-基、
 C₁～C₃-アルコキシ基、
 メチルスルファニル基、
 -(C₁～C₂-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
 -N(R⁷)(R⁸)基、

10

20

30

40

50

-C(=O)OR⁶基、
-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基および
-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基
から選択される基を表し、
R⁶が水素原子またはメチル基を表し、
R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または
C₁~C₃-アルキル基またはシクロプロピル基
を表す、
上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もし
くはN-オキシドの塩を提供する。

10

【0120】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₅~C₇-シクロアルキル基、

5~6員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合によりC₁~C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、

炭素原子を介して残りの分子に結合している)

フェニル基

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

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)O
R⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁~C₄-アルキル)、-S-C₁~C₃-アル
キル、

20

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

-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)、

インダニル基および

単環式ヘテロアリアル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

C₁~C₃-アルキルおよびC₁~C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される)

30

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはハロゲン原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基、C₂~C₆-ア
ルケニル基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合によりシクロプロピル基またはN(R⁷)(R⁸)基で置換されて
おり、

R⁴が

C₂~C₄-アルケニル基、

40

C₃~C₅-シクロアルキル基、

C₁~C₃-ヒドロキシアルキル基、

C₁~C₄-アルキル基

(これは場合により

シクロプロピルおよびフェニル

から選択される基で置換されている)

から選択される基を表し、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₄-アルキル基、

C₃~C₅-シクロアルキル基、

50

場合によりヒドロキシ基で置換された $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、
 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロシアルキル基、
 $CH_3O-(C_1 \sim C_2\text{-アルキル})$ -基、
 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、
 メチルスルファニル基、

$-(C_1 \sim C_2\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-C(=O)OR^6$ 基、
 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基および
 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 基
 から選択される基を表し、

10

R^6 が水素原子またはメチル基を表し、

R^7 および R^8 が、各出現について独立に、水素原子または

$C_1 \sim C_3$ -アルキル基またはシクロプロピル基

を表す、

上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0121】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R^1 が

20

$C_5 \sim C_7$ -アルキル基、 $C_5 \sim C_7$ -シクロアルキル基、

$C_5 \sim C_6$ -シクロアルキル基で置換された $C_1 \sim C_2$ -アルキル基、

$C_3 \sim C_4$ -ヒドロシアルキル基、 $-(C_3 \sim C_4\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、 $CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 基、5～6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記5～6員ヘテロシクロアルキル基が場合により $C_1 \sim C_3$ -アルキル基で1回または2回置換されており、

前記5～6員ヘテロシクロアルキル基が前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

30

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

$C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ および

$-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式ヘテロアリール基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

$C_1 \sim C_3$ -アルキルおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ

から選択される基から独立に選択され、

40

R^2 が水素原子またはフッ素原子を表し、

R^3 が

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基が場合によりシクロプロピル基で置換されており、

R^4 が

$C_1 \sim C_4$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_5$ -シクロアルキル基および $C_2 \sim C_3$ -ヒドロシアルキル基
 から選択される基を表し、

前記 $C_1 \sim C_4$ -アルキル基が場合により

シクロプロピルおよびフェニル

50

から選択される基で置換されており、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁-ハロアルキル基、

C₁~C₃-ヒドロキシアルキル基、メトキシ-(C₁~C₂-アルキル)-基、C₁~C₃-アルコキシ基、

メチルスルファニル基、-(C₁~C₂-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子またはメチル基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基

を表す、

上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシドもしくは塩、および互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0122】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₅~C₇-シクロアルキル基、

5~6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記5~6員ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁~C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、

前記5~6員ヘテロシクロアルキル基が前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁~C₄-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-N(R⁷)(R⁸)および-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式ヘテロアリール基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

C₁~C₃-アルキルおよびC₁~C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択され、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₂~C₆-アルケニル基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合によりシクロプロピル基で置換されており、

R⁴が

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₅-シクロアルキル基およびC₂~C₃-ヒドロキシアルキル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₄-アルキル基が場合により

シクロプロピルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁-ハロアルキル基、

C₁~C₃-ヒドロキシアルキル基、メトキシ-(C₁~C₂-アルキル)-基、C₁~C₃-アルコキシ基、

メチルスルファニル基、-(C₁~C₂-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

10

20

30

40

50

R⁶が水素原子またはメチル基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基

を表す、

上記の一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドまたは塩、および互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0123】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が

C₅~C₇-アルキル基、C₅~C₇-シクロアルキル基、

C₅~C₆-シクロアルキル基で置換されたC₁~C₂-アルキル基、

C₃~C₄-ヒドロキシアルキル基、-(C₃~C₄-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、CH₃CH₂CH-C(=O)
)NH₂基、5~6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式ヘテ
ロアリール基

から選択される基を表し、

前記5~6員ヘテロシクロアルキル基が

テトラヒドロフラン、テトラヒドロ-2H-ピラニルおよびピペリジニル

から選択され、

5~6員ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁~C₃-アルキル基で1回または2回置換さ
れており、

前記5~6員ヘテロシクロアルキル基が前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残
りの分子に結合しており、

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

C₁~C₄-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)O
R⁶、-N(R⁷)(R⁸)および

-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式ヘテロアリール基が

オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニルおよびピリミジニル

から選択され、

単環式ヘテロアリール基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

C₁~C₃-アルキルおよびC₁~C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択され、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₂~C₆-ア
ルケニル基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合によりシクロプロピル基で置換されており、

R⁴が

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₅-シクロアルキル基およびC₂~C₃-ヒドロキシアルキル基
から選択される基を表し、

前記C₁~C₄-アルキル基が場合により

シクロプロピルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁-ハロアルキル基、

C₁~C₃-ヒドロキシアルキル基、メトキシ-(C₁~C₂-アルキル)-基、C₁~C₃-アルコキシ
基、

10

20

30

40

50

メチルスルファニル基、-(C₁~C₂-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基から選択される基を表し、

R⁶が水素原子またはメチル基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基

を表す、

上記の一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0124】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が

3-ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、4-ヘプチル、4-フルオロフェニルシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、1-シクロヘキシルエチル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、

2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブタン-2-イル、1-シアノブタン-2-イル、1-フェニルブタン-2-イル、1-アミノ-2-プロピル、1-アミノ-2-ブチル、1-アミノ-1-オキソブタン-2-イル、インダン-2-イル、

5-6員ヘテロシクロアルキル基（これは

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、場合によりメチル基で1回または2回置換されている）、

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、-O-C(=O)-1,1-ジメチルエチル、ヒドロキシ、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH-シクロプロピル、アミノ、メチルアミノ、アミノメチル、-S-CH₃、-S(=O)₂CH₃および-S(=O)(NH)CH₃

から選択される基から独立に選択される）、および

単環式ヘテロアリアル基（これは

オキサゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、インダゾール-5-イル

から選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はメチルおよびメトキシから独立に選択される）

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはフッ素または塩素原子を表し、

R³が

プロピル、2-メチルプロピル、3-ペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、プロパ-2-エン-1-イル、2-メチル-プロパ-1-エン-1-イル、N,N-ジメチルアミノエチルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、プロパ-2-エン-1-イル、シクロプロピルメチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-ヒドロキシエチル

から選択される基を表し、

R⁵が塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-クロロエチル、1-ヒドロキシ-2,2,2-トリフルオ

10

20

30

40

50

ロエチル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル、アミノメチル、(メチルアミノ)メチル、(ジメチルアミノ)メチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、メチルアミノおよびエチル(メチル)アミノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ シクロプロピル、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ および $-S(=O)(=NH)CH_3$

から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0125】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が

4-フルオロフェニルシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、1-インダン-2-イル、

5~6員ヘテロシクロアルキル基（これは

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、場合によりメチル基で1回または2回置換されている）、

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、 $-O-C(=O)-1,1$ -ジメチルエチル、ヒドロキシ、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ -シクロプロピル、アミノ、メチルアミノ、アミノメチル、 $-S-CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ および $-S(=O)(NH)CH_3$

から選択される基から独立に選択される）、および

単環式ヘテロアリアル基（これは

オキサゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、インダゾール-5-イル

から選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はメチルおよびメトキシから独立に選択される）

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはフッ素または塩素原子を表し、

R³が

プロピル、2-メチルプロピル、3-ペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、プロパ-2-エン-1-イル、2-メチル-プロパ-1-エン-1-イル、N,N-ジメチルアミノエチルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、プロパ-2-エン-1-イル、シクロプロピルメチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-ヒドロキシエチル

から選択される基を表し、

R⁵が塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシ(トリフルオロメチル)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-クロロエチル、1-ヒドロキシ-2,2,2-トリフルオロエチル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル、アミノメチル、(メチルアミノ)メチル、(ジメチルアミノ)メチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、メチルアミノおよびエチル(メチル)アミノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ シクロプロピル

10

20

30

40

50

、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ および $-S(=O)(=NH)CH_3$

から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0126】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が

3-ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、4-ヘプチル、4-フルオロフェニルシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、1-シクロヘキシルエチル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、

2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブタン-2-イル、1-シアノブタン-2-イル、1-フェニルブタン-2-イル、1-アミノ-2-プロピル、1-アミノ-2-ブチル、1-アミノ-1-オキソブタン-2-イル、インダン-2-イル、

5-6員ヘテロシクロアルキル基（これは

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、場合によりメチル基で1回または2回置換されている）、

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、 $-O-C(=O)-1,1$ -ジメチルエチル、ヒドロキシ、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ -シクロプロピル、アミノ、メチルアミノ、アミノメチル、 $-S-CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ および $-S(=O)(NH)CH_3$

から選択される基から独立に選択される）、および

単環式ヘテロアリアル基（これは

オキサゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、インダゾール-5-イル

から選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はメチルおよびメトキシから独立に選択される）

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

プロピル、2-メチルプロピル、3-ペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、プロパ-2-エン-1-イル、2-メチル-プロパ-1-エン-1-イル、N,N-ジメチルアミノエチルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、プロパ-2-エン-1-イル、シクロプロピルメチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-ヒドロキシエチル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ シクロプロピル、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ および $-S(=O)(=NH)CH_3$

から選択される基を表し、

R⁵が塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシ(トリフルオロメチル)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-クロロエチル、1-ヒドロキシ-2,2,2-トリフルオロエチル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル、アミノメチル、(メチルアミノ)メチル、(ジメチルアミノ)メチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、メチルアミノおよびエチル(メチル)アミノ

10

20

30

40

50

から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0127】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が

4-フルオロフェニルシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、インダン-2-イル、

5～6員ヘテロシクロアルキル基（これは

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、場合によりメチル基で1回または2回置換されている）、

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、-O-C(=O)-1,1-ジメチルエチル、ヒドロキシ、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH-シクロプロピル、アミノ、メチルアミノ、アミノメチル、-S-CH₃、-S(=O)₂CH₃および-S(=O)(NH)CH₃

から選択される基から独立に選択される）、および

単環式ヘテロアリアル基（これは

オキサゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、インダゾール-5-イル

から選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はメチルおよびメトキシから独立に選択される）

から選択される基を表し、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

プロピル、2-メチルプロピル、3-ペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、プロパ-2-エン-1-イル、2-メチル-プロパ-1-エン-1-イル、N,N-ジメチルアミノエチルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、プロパ-2-エン-1-イル、シクロプロピルメチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-ヒドロキシエチル

から選択される基を表し、

R⁵が塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシ(トリフルオロメチル)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-クロロエチル、1-ヒドロキシ-2,2,2-トリフルオロエチル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル、アミノメチル、(メチルアミノ)メチル、(ジメチルアミノ)メチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、メチルアミノおよびエチル(メチル)アミノ、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)NHシクロプロピル、-C(=O)N(CH₃)₂および-S(=O)(=NH)CH₃

から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0128】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が

3-ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、4-ヘプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、1-シクロヘキシルエチル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、

2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブタン-2-イル、1-アミノ-2-プロピル、1-アミノ-2-ブチル、

CH₃CH₂CH-C(=O)NH₂、5～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、インダン-2-イルおよび単環式ヘテロアリール

から選択される基を表し、

前記5～6員ヘテロシクロアルキル基が

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、

5～6員ヘテロシクロアルキル基が場合によりメチル基で1回または2回置換されており、前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシ、C(=O)OCH₃、アミノ、メチルアミノおよびアミノメチル

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式ヘテロアリール基が

オキサゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルおよびピリミジン-4-イル

から選択され、

単環式ヘテロアリール基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

メチルおよびメトキシ

から独立に選択され、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

プロピル、2-メチルプロピル、3-ペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、アリル、2-メチル-プロパ-1-エニルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロペンチルおよび2-ヒドロキシエチル

から選択される基を表し、

R⁵が塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル、アミノメチル、(メチルアミノ)メチル、(ジメチルアミノ)メチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、メチルアミノおよびエチル(メチル)アミノ

から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0129】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が

シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、

CH₃CH₂CH-C(=O)NH₂、

10

20

30

40

50

5～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、インダン-2-イルおよび単環式ヘテロアリアルから選択される基を表し、

前記5～6員ヘテロシクロアルキル基が

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、

5～6員ヘテロシクロアルキル基が場合によりメチル基で1回または2回置換されており、前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されておち、各置換基がフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシ、 $C(=O)OCH_3$ 、アミノ、メチルアミノおよびアミノメチル

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式ヘテロアリアル基が

オキサゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルおよびピリミジン-4-イル

から選択され、

単環式ヘテロアリアル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

メチルおよびメトキシ

から選択される基から独立に選択され、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³が

プロピル、2-メチルプロピル、3-ペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、アリル、2-メチル-プロパ-1-エニルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロペンチルおよび2-ヒドロキシエチル

から選択される基を表し、

R⁵が塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル、アミノメチル、(メチルアミノ)メチル、(ジメチルアミノ)メチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、メチルアミノおよびエチル(メチル)アミノ

から選択される基を表す、

上記の一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0130】

さらなる実施形態によると、本発明は、以下から選択される、上記の一般式 (I) の化合物 5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メチル-フェニル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

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

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

5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-[3-(トリフルオロ-メチル)フェニル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロ

10

20

30

40

50

パン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

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

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メチルフェニル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、

N-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,

10

20

30

40

50

4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-(2-シアノ-6-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,
 4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(3-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-シクロヘプチル-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール
 -1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(2-ヒドロキシフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-(シクロヘキシルメチル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-(1-シクロヘキシルエチル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-
 トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、立体
 異性体の混合物、
 N-(2,4-ジメチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-[2-(メチルアミノ)-フェニル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(2-メトキシフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(3-メトキシフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(2-エ
 チルフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[2-(プロパン-2-イル)フェニル]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-(2-プロピルフェニル)ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(4-エ
 チルフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]ベンズアミド、
 N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1
 H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミ
 ド、
 N-(シクロペンチルメチル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(4-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-(2-アミノ-4,6-ジメチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
 N-[4-(アミノメチル)-3-メチルフェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-
 1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベンズアミド、
 4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)
 -N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル
]オキシ]ベンズアミド、

10

20

30

40

50

キシ}ベンズアミド、

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

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

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

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、

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

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

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

5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(2-メチルフェニル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-[(2R)-1-アミノ-1-オキソブタン-2-イル]-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(ヘプタン-4-イル)-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物、

N-(2-アミノ-6-メチルフェニル)-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H]-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物、

N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物、

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物、

5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,

10

20

30

40

50

4-トリアゾール-1-イル}-N-(2-メチルフェニル)-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベンズアミド、
立体異性体の混合物、

N-(2-アミノ-6-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-(ペンタ-4-エン-2-イルオキシ)ベンズアミド、
立体異性体の混合物、

N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-{3-[(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2R)-ペンタン-2-イルオキシ]}ベンズアミド、
立体異性体の混合物、

N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[ペンタ-4-エン-2-イルオキシ]ベンズアミド、
立体異性体の混合物、

5-フルオロ-4-{4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、
立体異性体の混合物、

4-[3-(アミノメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-[4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-[2-(アミノメチル)-6-メチルフェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

4-{3-[(1R)-1-アミノエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(4-アミノ-2-(メチルフェニル)-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-5-フルオロベンズアミド、
立体異性体の混合物、

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

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

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

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]}ベンズアミド、
単ーステレオマー、

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

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

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

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[4-メチル-3-(メチルスルファニル)-5-オキソ

10

20

30

40

50

-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

40

4-[4-(ブタン-2-イル)-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、立体異性体の混合物、

4-[3-(ブタン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、立体異性体の混合物、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(メチルスルファニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

50

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-メトキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、立体異性体の混合物、

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

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

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

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

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

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

4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

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

5-フルオロ-4-[3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

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

4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

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

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

20

30

40

50

ル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

10

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

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

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

20

5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

30

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

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

40

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ}-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物、

5-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ}-N-(1H-ピラゾール-3-イル)

50

ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル}オキシ]-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル}オキシ]-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル}オキシ]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル}オキシ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル}オキシ]-N-(ピリミジン-4-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル}オキシ]-N-(1,3-オキサゾール-2-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチルペンタン-2-イル}オキシ]ベンズアミド、

N-シクロペンチル-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチルペンタン-2-イル}オキシ]ベンズアミド、

N-シクロヘキシル-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチルペンタン-2-イル}オキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチルペンタン-2-イル}オキシ]ベンズアミド、立体異性体の混合物、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル}オキシ]-N-フェニルベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル}オキシ]-N-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド、

N-[(2R)-1-アミノプロパン-2-イル]-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチルペンタン-2-イル}オキシ]ベンズアミド、

N-[(2R)-1-アミノブタン-2-イル]-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチルペンタン-2-イル}オキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル}オキシ]-N-(ピペリジン-4-イル)ベンズアミド、

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物、

2-[(1-シクロプロピルプロパン-2-イル)オキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、

10

20

30

40

50

立体異性体の混合物、

2-(1-シクロペンチルエトキシ)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-
-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混
合物、

2-(1-シクロプロピルエトキシ)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-
-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混
合物、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
オロ-N-(ペンタン-3-イル)-2-(1-フェニルエトキシ)ベンズアミド、立体異性体の混合物、
4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[(3-
エチルペンタン-2-イル)オキシ]-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異
性体の混合物、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
オロ-2-[(4-メチルペンタ-3-エン-2-イル)オキシ]-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立
体異性体の混合物、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
オロ-N-(ペンタン-3-イル)-2-(ペンタ-4-エン-2-イルオキシ)ベンズアミド、立体異性体の
混合物、

2-(1-シクロブチルエトキシ)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-
トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混
合物、

5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
リアゾール-1-イル]-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド
、立体異性体の混合物、および

5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
リアゾール-1-イル]-N-(2-メチル-フェニル)-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベンズアミド、立
体異性体の混合物、

またはこれらの互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を
提供する。

【0131】

さらなる実施形態によると、本発明は、以下から選択される、上記の一般式 (I) の化合物
N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オ
キソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパ
ン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

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

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジ
ヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]
オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{[1,1-ジフルオロプロパン-2-イル]オキシ}-4-[3-(2-
ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-
1-イル]ベンズアミド (ラセミ体)

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{[1,1-ジフルオロプロパン-2-イル]オキシ}-4-[4-エ
チル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベン
ズアミド (ラセミ体)

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-シクロプロピル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ
-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-{[(2S)-1,1,1-トリフルオ
ロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4-ブ

10

20

30

40

50

ロピル-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-シクロブチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4-(プロパ-2-エン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[[3,3-ジフルオロブタン-2-イル]オキシ]-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロベンズアミド (ラセミ体)、

5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-3-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

N-(6-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(6-クロロ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

N-(6-クロロ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

3-クロロ-4-(4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド)-5-フルオロフェニル2,2-ジメチルプロパノエート、

N-(2-クロロ-6-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロベンズアミド、

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]ベンズアミド

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(オキサン-4-イル)ベンズアミド

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-

10

20

30

40

50

1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(1-フェニルブタン-2-イル)ベンズアミド
 2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[3-(メタンスルホニル)フェニル]ベンズアミ
 ド、
 2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンズア
 ミド、
 N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
 1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]
 オキシ}ベンズアミド、
 2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[4-(メチルスルファニル)フェニル]ベンズア
 ミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(2-メチルキノリン-5-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、
 N-[3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒ
 ドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズア
 ミド、
 N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,
 2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、
 4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(6-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド
 、
 N-(1-シアノブタン-2-イル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド、
 2-[[2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-
 4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェ
 ニル)ベンズアミド、
 2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-
 1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[4-(S-メタンスルホンイミドイル)フェニル]
 ベンズアミド (立体異性体の混合物)、
 N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(S-メタンスルホンイミドイル)-5-オキソ-4,
 5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロ
 プロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (立体異性体の混合物)、
 1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-3-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロ
 パン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール
 -3-カルボン酸、
 1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[2S)-1,1,1-トリフ
 ルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-3-カルボン酸、
 1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-3-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2
 -イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カ
 ルボン酸、
 4-エチル-1-(2-フルオロ-4-[(2-フルオロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]-5-[[2S)-1,1,
 1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-3-カルボン酸、
 1-(4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[2S)-1,1,1-トリフルオロ
 プロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾ

10

20

30

40

50

ール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-3-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-3-[[1,1-ジフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸（ラセミ体）、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

10

1-(2-フルオロ-4-[(2-フルオロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-5-オキソ-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-5-[[3,3-ジフルオロブタン-2-イル]オキシ]-2-フルオロフェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸（ラセミ体）、

20

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-シクロプロピル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-5-オキソ-4-(プロパ-2-エン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

30

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-シクロブチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

40

N-シクロプロピル-1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-N,4-ジメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオ

50

ロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-N,N-ジメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

メチル1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート、

5-フルオロ-4-{3-[1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(2-メチルフェニル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド（立体異性体の混合物）および

4-{4-エチル-5-オキソ-3-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド（立体異性体の混合物）

またはこれらの互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0132】

さらなる実施形態によると、本発明は、実験節に例示される上記の一般式（I）の化合物を提供する。

【0133】

さらなる実施形態では、本発明は、上記の式（I）の化合物、以下から選択される任意の化合物

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

4-(3-シクロプロピル-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

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

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

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

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

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-1,1,1-トリフ

10

20

30

40

50

ルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、

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

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-シクロブチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4-(プロパ-2-エン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(6-クロロ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-

10

20

30

40

50

オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-3-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-3-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

4-エチル-1-(2-フルオロ-4-[(2-フルオロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-5-オキソ-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-5-[[[3,3-ジフルオロブタン-2-イル]オキシ}-2-フルオロフェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸（ラセミ体）、

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-5-オキソ-4-(プロパ-2-エン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸、および

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

またはこれらの互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0134】

さらなる実施形態では、本発明は、上記の式(I)の化合物、以下から選択される任意の化合物

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

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,

10

20

30

40

50

5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

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

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

5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(2-メチルフェニル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、単ーステレオマー

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

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

20

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

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

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

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

30

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

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

40

4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

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

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

50

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

10

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(6-クロロ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、および

20

N-(2-クロロ-6-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

またはこれらの互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0135】

さらなる実施形態では、本発明は、上記の式 (I) の化合物、以下から選択される任意の化合物

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

30

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミドおよび

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、

またはこれらの互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

40

【0136】

別の実施形態では、本発明は、

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

である上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0137】

別の実施形態では、本発明は、

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル

50

-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

である上記の式 (I) の化合物およびまたはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0138】

別の実施形態では、本発明は、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

である上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0139】

さらなる実施形態では、本発明は、以下から選択される、上記の式 (I) の化合物を提供する。

【0140】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅~C₈-アルキル基、

C₂~C₈-ハロアルキル基、

C₄~C₈-シクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

C₃~C₈-シクロアルキル基で置換されたC₁~C₆-アルキル基、

シアノ基、ヒドロキシ基、C₃~C₈-ヘテロシクロアルキル基またはフェニル基で置換されたC₂~C₆-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基で置換されたC₃~C₆-アルキル基、

(C₂~C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂~C₆-アルキル)-基、

-(C₃~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃~C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4~7員ヘテロシクロアルキル基、5~7員ヘテロシクロアルケニル基

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

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

フェニル基

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

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニ

10

20

30

40

50

ル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-\text{アリール}$ - $(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ - $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ - $C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ - $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、
あるいは

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

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

から選択される基から独立に選択される)、
および

二環式アリール基、

部分飽和単環式または二環式アリール-またはヘテロアリール基、

単環式または二環式ヘテロアリール基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-\text{アリール}$ - $(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、 N -オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは N -オキシドの塩を提供する。

【0141】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_5 \sim C_8$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_8$ -ハロアルキル基、 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルキル基

$C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基で置換された $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、

シアノ基またはフェニル基で置換された $C_2 \sim C_6$ -アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基、 $C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基で置換された $C_3 \sim C_6$ -アルキル基、 $(C_2 \sim C_6\text{-ヒドロキシアルキル})$ - $O-(C_2 \sim C_6\text{-アルキル})$ -基、 $-(C_3 \sim C_6\text{-アルキル})$ - $N(R^7)(R^8)$ 基、 $-(C_3 \sim C_8\text{-シクロアルキル})$ - $N(R^7)(R^8)$ 基、

$-(C_3 \sim C_6\text{-アルキル})$ - $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、4～7員の場合により不飽和の複素環式基、フェニル基、および単環式または二環式ヘテロアリール基

(前記シクロアルキル基は場合により、1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

10

20

30

40

50

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~7員ヘテロシクロアルキル基および5~7員ヘテロシクロアルケニル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

10

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~7員の場合により不飽和の複素環式基は炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

20

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

30

あるいは

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

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

40

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択される)

50

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0142】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅~C₈-アルキル基、

C₂~C₈-ハロアルキル基、

C₄~C₈-シクロアルキル基

(前記シクロアルキル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択される)、

C₃~C₈-シクロアルキル基で置換されたC₁~C₆-アルキル基、

シアノ基、ヒドロキシ基またはフェニル基で置換されたC₂~C₆-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基で置換されたC₃~C₆-アルキル基、

C₂~C₆-シアノアルキル基、

-(C₂~C₆-アルキル)フェニル基、

(C₂~C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂~C₆-アルキル)-基、

-(C₃~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃~C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4~7員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

C₁~C₃-アルキル、5~6員ヘテロアリール、-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁~

C₆-アルキル)、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~7員ヘテロシクロアルキル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)

5~7員ヘテロシクロアルケニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

C₁~C₃-アルキル、5~6員ヘテロアリール、-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁~

C₆-アルキル)、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記5~7員ヘテロシクロアルケニル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)、

フェニル基

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

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を一緒に形成するように互いに結合する)、

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

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)、および

単環式または二環式ヘテロアリール基

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

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式(I)の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0143】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅~C₈-アルキル基、C₂~C₈-ハロアルキル基、C₄~C₈-シクロアルキル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基で置換されたC₁~C₆-アルキル基、

シアノ基またはフェニル基で置換されたC₂~C₆-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基で置換されたC₃~C₆-アルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、(C₂~C₆-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂~C₆-アルキル)-基、

-(C₃~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、-(C₃~C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、4~7員ヘテロシクロアルキル基、5~7員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、インダニル基、テトラリニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

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

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

10

20

30

40

50

から選択される基から独立に選択され、

前記4～7員ヘテロシクロアルキル基および5～7員ヘテロシクロアルケニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4～7員ヘテロシクロアルキル基および前記5～7員ヘテロシクロアルケニル基が前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁～C₆-アルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₁～C₆-ヒドロシアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁～C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基と一緒に形成するように互いに結合し、

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

C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される、

上記の式(I)の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0144】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅～C₈-アルキル基、

C₂～C₈-ハロアルキル基、

C₄～C₈-シクロアルキル基

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

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

C₃~C₆-シクロアルキル基で置換されたC₁~C₃-アルキル基、シアノ基、ヒドロキシ基またはフェニル基で置換されたC₂~C₆-アルキル基、単環式または二環式ヘテロアリール基で置換されたC₃~C₆-アルキル基、C₂~C₆-シアノアルキル基、

-(C₂~C₆-アルキル)フェニル基、

(C₂~C₃-ヒドロキシアルキル)-O-(C₂~C₆-アルキル)-基、

-(C₃~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃~C₆-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4~6員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子または窒素原子を介して残りの分子に結合している)

5~6員ヘテロシクロアルケニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記5~6員ヘテロシクロアルケニル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子または窒素原子を介して残りの分子に結合している)、

フェニル基

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

C₁~C₄-アルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

10

20

30

40

50

から選択される基と一緒に形成するように互いに結合する)、
 インダニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキ
 シ、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N
 $(R^7)(R^8)$)

から選択される基から独立に選択される)、

テトラリニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキ
 シ、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N
 $(R^7)(R^8)$)

から選択される基から独立に選択される)、

単環式または二環式ヘテロアリール基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または
 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキ
 シ、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N
 $(R^7)(R^8)$)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
 N-オキシドの塩を提供する。

【0145】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_5 \sim C_8$ -アルキル基、 $C_2 \sim C_8$ -ハロアルキル基、 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルキル基、

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基で置換された $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、

シアノ基またはフェニル基で置換された $C_2 \sim C_6$ -アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基で置換された $C_3 \sim C_6$ -アルキル基、

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

- $(C_3 \sim C_6$ -アルキル)-N $(R^7)(R^8)$ 基、- $(C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル)-N $(R^7)(R^8)$ 基、

- $(C_3 \sim C_6$ -アルキル)-C(=O)N $(R^7)(R^8)$ 基、4～6員ヘテロシクロアルキル基、5～6員ヘテ
 ロシクロアルケニル基、フェニル基、インダニル基、テトラリニル基および単環式または
 二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

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

ヒドロキシ、フェニルおよび-N $(R^7)(R^8)$)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基および5～6員ヘテロシクロアルケニル基が場合によ
 り1回または2回置換されており、各置換基が

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

から選択される基から独立に選択され、

10

20

30

40

50

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

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

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基および5～6員ヘテロシクロアルケニル基が前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁～C₄-アルキル、C₃～C₆-シクロアルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-ヒドロシアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、C₁～C₃-ハロアルコキシ、C₃～C₆-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₃-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁～C₃-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁～C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を一緒に形成するように互いに結合し、

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

C₁～C₃-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₃～C₆-シクロアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、C₁～C₃-ハロアルコキシ、C₃～C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

C₁～C₃-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₃～C₆-シクロアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、C₁～C₃-ハロアルコキシ、C₃～C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0146】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅～C₈-アルキル基、

C₄～C₈-シクロアルキル基

(これは場合によりフェニル基で1回または2回置換されており、

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

C₃～C₆-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₃-アルキル基、

ヒドロキシ基またはフェニル基で置換されたC₂～C₆-アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリール基で置換されたC₃～C₆-アルキル基、C₂～C₆-シアノアルキル基、

-(C₂～C₆-アルキル)フェニル基、

-(C₃～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

4～6員ヘテロシクロアルキル基

10

20

30

40

50

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基から独立に選択され、

これは前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)

フェニル基

(これは場合により1、2、3または4回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 、 $-S-C_1 \sim C_3\text{-アルキル}$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ および $-P(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})_2$ から選択される基から独立に選択される)、

10

インダニル基および

単環式または二環式ヘテロアリアル基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキルおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシから選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0147】

さらなる実施形態では、本発明は、

20

R^1 が

$C_5 \sim C_8$ -アルキル基、 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルキル基

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基で置換された $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、

フェニル基で置換された $C_2 \sim C_6$ -アルキル基、

単環式または二環式ヘテロアリアル基で置換された $C_3 \sim C_6$ -アルキル基、

$C_2 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $-(C_3 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基、

$-(C_3 \sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基、4～6員ヘテロシクロアルキル基、

フェニル基、インダニル基および単環式または二環式ヘテロアリアル基

から選択される基を表し、

前記シクロアルキル基が場合によりフェニル基で1回または2回置換されており、

30

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

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が $C_1 \sim C_3$ -アルキル基から独立に選択され、

前記4～6員ヘテロシクロアルキル基が前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

$C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ および $-P(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})_2$

40

から選択される基から独立に選択され、

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

$C_1 \sim C_3$ -アルキルおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0148】

50

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅～C₇-アルキル基、

C₅～C₇-シクロアルキル基、

C₅～C₇-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₂-アルキル基、

シアノ基、ヒドロキシ基またはフェニル基で置換されたC₂～C₅-アルキル基、

-(C₃～C₅-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃～C₅-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

5～6員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合によりC₁～C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、

炭素原子を介して残りの分子に結合している)

フェニル基

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

C₁～C₃-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁～C₄-アルキル)、-S-C₁～C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NH)(C₁～C₃-アルキル)

から選択される基から独立に選択される)、

インダニル基および

単環式ヘテロアリアル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

C₁～C₃-アルキルおよびC₁～C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0149】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅～C₇-アルキル基、C₅～C₇-シクロアルキル基、

C₅～C₇-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₂-アルキル基、

C₂～C₅-ヒドロキシアルキル基、-(C₃～C₅-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₃～C₅-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、5～6員ヘテロシクロアルキル基

フェニル基、インダニル基および単環式ヘテロアリアル基

から選択される基を表し、

5～6員ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁～C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、

前記5～6員ヘテロシクロアルキル基が前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁～C₄-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-N(R⁷)(R⁸)および-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

単環式ヘテロアリアル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

C₁～C₃-アルキルおよびC₁～C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0150】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅～C₇-アルキル基、

C₅～C₇-シクロアルキル基、

C₅～C₆-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₂-アルキル基、

C₃～C₄-ヒドロキシアルキル基、

C₃～C₄-フェニルアルキル基、

-(C₃～C₄-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

CH₃CH₂CH-C(=O)NH₂基

5～6員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合によりC₁～C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、炭素原子を介して残りの分子に結合している)

フェニル基

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

C₁～C₃-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁～C₄-アルキル)、-S-C₁～C₃-アルキル、

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

-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸))

から選択される基から独立に選択される)、

インダニル基および

単環式ヘテロアリアル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

C₁～C₃-アルキルおよびC₁～C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0151】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅～C₇-アルキル基、C₅～C₇-シクロアルキル基、

C₅～C₆-シクロアルキル基で置換されたC₁～C₂-アルキル基、

C₃～C₄-ヒドロキシアルキル基、-(C₃～C₄-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、CH₃CH₂CH-C(=O)NH₂基、5～6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式ヘテロアリアル基

から選択される基を表し、

前記5～6員ヘテロシクロアルキル基が

テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニルおよびピペリジニル

から選択され、

5～6員ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁～C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、

前記5～6員ヘテロシクロアルキル基が前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁～C₄-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-N(R⁷)(R⁸)および

-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸))

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式ヘテロアリアル基が

オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニルおよびピリミジニル

から選択され、

単環式ヘテロアリアル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

C₁~C₃-アルキルおよびC₁~C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0152】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

3-ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、4-ヘプチル、4-フルオロフェニルシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、1-シクロヘキシルエチル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、

2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブタン-2-イル、1-シアノブタン-2-イル、1-フェニルブタン-2-イル、1-アミノ-2-プロピル、1-アミノ-2-ブチル、1-アミノ-1-オキソブタン-2-イル、インダン-2-イル、

5~6員ヘテロシクロアルキル基（これは

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、場合によりメチル基で1回または2回置換されている）、

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、-OC(=O)-1,1-ジメチルエチル、ヒドロキシ、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH-シクロプロピル、アミノ、メチルアミノ、アミノメチル、-S-CH₃、-S(=O)₂CH₃および-S(=O)(NH)CH₃

から選択される基から独立に選択される）、および

単環式ヘテロアリアル基（これは

オキサゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、インダゾール-5-イル

から選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はメチルおよびメトキシから独立に選択される）

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0153】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

3-ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、4-ヘプチル、4-フルオロフェニルシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、1-シクロヘキシルエチル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブタン-2-イル、1-フェニルブタン-2-イル、1-アミノ-2-プロピル、

1-アミノ-2-ブチル、1-アミノ-1-オキソブタン-2-イル、インダン-2-イル、

5~6員ヘテロシクロアルキル基（これは

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、場合によりメチル基で1回または2回置換されている）、

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メ

10

20

30

40

50

トキシ、 $-O-C(=O)-1,1$ -ジメチルエチル、ヒドロキシ、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ -シクロプロピル、アミノ、メチルアミノ、アミノメチル、 $-S-CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ および $-S(=O)(NH)CH_3$

から選択される基から独立に選択される)、および

単環式ヘテロアリアル基 (これは

オキサゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、インダゾール-5-イル

から選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はメチルおよびメトキシから独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0154】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

3-ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、4-ヘプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、1-シクロヘキシルエチル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、

2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブタン-2-イル、1-アミノ-2-プロピル、1-アミノ-2-ブチル、

$CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 、5~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、インダニルおよび単環式ヘテロアリアル

から選択される基を表し、

前記5~6員ヘテロシクロアルキル基が

テトラヒドロフラン、テトラヒドロ-2H-ピラニルおよびピペリジニル

から選択され、

5~6員ヘテロシクロアルキル基が場合によりメチル基で1回または2回置換されており、前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシ、 $C(=O)OCH_3$ 、アミノ、メチルアミノおよびアミノメチル

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式ヘテロアリアル基が

オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニルおよびピリミジニル

から選択され、

単環式ヘテロアリアル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

メチルおよびメトキシ

から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0155】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

3-ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、4-ヘプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、1-シクロヘキシルエチル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、

2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブタン-2-イル、1-アミノ-2-プロピル、1-アミノ-2-ブチル、

$CH_3CH_2CH-C(=O)NH_2$ 、5~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、インダン-2-イルお

10

20

30

40

50

よび単環式ヘテロアリール

から選択される基を表し、

前記5～6員ヘテロシクロアルキル基が

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、

5～6員ヘテロシクロアルキル基が場合によりメチル基で1回または2回置換されており、前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシ、 $C(=O)OCH_3$ 、アミノ、メチルアミノおよびアミノメチル

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式ヘテロアリール基が

オキサゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルおよびピリミジン-4-イル

から選択され、

単環式ヘテロアリール基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

メチルおよびメトキシ

から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0156】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R^1 が場合により1、2、3、4または5回置換されたフェニル基を表し、各置換基がハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})_2$ および SF_5

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

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

から選択される基を一緒に形成するように互いに結合している、

一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0157】

さらなる実施形態によると、本発明は、 R^1 がフェニル基を表し、これが場合により1回または2回置換されており、各置換基がヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子およびメチル

基から独立に選択される、一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0158】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R^1 がフェニル基を表し、これが場合により1回または2回置換されており、各置換基がフッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立に選択される、

一般式 (I) の化合物を提供する。

【0159】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R^1 が場合により1個または2回置換された $C_4 \sim C_8$ -シクロアルキル基または $-(C_3 \sim C_8\text{-シクロアルキル})-N(R^7)(R^8)$ 基を表し、各置換基がハロゲン原子またはヒドロキシ、フェニ

10

20

30

40

50

ルおよび-N(R⁷)(R⁸)から選択される基から独立に選択され、
前記フェニル置換基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル、C₁~C₄-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される、
一般式 (I) の化合物を提供する。

【0160】

さらなる実施形態によると、本発明は、
R¹が4~7員ヘテロシクロアルキル基または5~7員ヘテロシクロアルケニル基を表し、前記4~7員ヘテロシクロアルキル基および5~7員ヘテロシクロアルケニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がC₁~C₃-アルキル、5~6員ヘテロアリール、
-C(=O)O(C₁~C₄-アルキル)、-C(=O)(C₁~C₆-アルキル)、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)および
オキソ(=O)
から選択される基から独立に選択され、
前記4~7員ヘテロシクロアルキル基および5~7員ヘテロシクロアルケニル基が前記ヘテロシクロアルキル-またはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している、
一般式 (I) の化合物を提供する。

【0161】

さらなる実施形態によると、本発明は、R¹がインダニル基、テトラリニル基および単環式-または二環式ヘテロアリール基を表し、
前記インダニルまたはテトラリニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子または
C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)
から選択される基から独立に選択され、
前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子または
C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)
から選択される基から独立に選択される、
一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0162】

さらなる実施形態では、本発明は、
R¹が
C₅~C₈-アルキル基、
C₂~C₈-ハロアルキル基、
C₄~C₈-シクロアルキル基
(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸))
から選択される基から独立に選択され、
前記フェニル置換基は場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル、C₁~C₄-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される)、
-(C₃~C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、
-(C₃~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、
4~7員ヘテロシクロアルキル基、5~7員ヘテロシクロアルケニル基

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

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

フェニル基

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

C₁～C₆-アルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル、アリール、-(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、ヒドロキシ、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、-O(C₂～C₆-アルケニル)、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁～C₆-アルキル)-、-SH、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁～C₆-アルキル)、-S(=O)₂-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)(C₁～C₃-アルキル)₂およびSF₅から選択される基から独立に選択される、

あるいは

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

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

から選択される基から独立に選択される)

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

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

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0163】

10

20

30

40

50

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅~C₈-アルキル基、C₄~C₈-シクロアルキル基、-(C₃~C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4~7員の場合により不飽和の複素環式基、フェニル基、および単環式または二環式ヘテロアリール基

(前記シクロアルキル基は場合により、1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~7員ヘテロシクロアルキル基および5~7員ヘテロシクロアルケニル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~7員の場合により不飽和の複素環式基は炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₁~C₆-ヒドロキシアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

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

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

から選択される基から独立に選択され、

10

20

30

40

50

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

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0164】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅~C₈-アルキル基、C₄~C₈-シクロアルキル基、-(C₃~C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4~7員の場合により不飽和の複素環式基、フェニル基、および単環式または二環式ヘテロアリール基

(前記シクロアルキル基は場合により、1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸))

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~7員ヘテロシクロアルキル基および5~7員ヘテロシクロアルケニル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~7員の場合により不飽和の複素環式基は炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₁~C₆-ヒドロキシアリール、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

10

20

30

40

50

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が一緒になって、場合により-N=、-NH-、-N(R⁷)-、O-、-S-から独立に選択される1-3個のヘテロ原子を有し、場合によりC(=O)基を含む5または6員の場合により複素環、芳香環または非芳香環を形成してもよく、こうして形成された環は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、-O(C₂~C₆-アルケニル)、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-S(=O)₂、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)

10

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択される)

20

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0165】

さらなる実施形態では、本発明は、R¹が

C₄~C₈-シクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸))

から選択される基から独立に選択され、

30

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

-(C₃~C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4~7員ヘテロシクロアルキル基、5~7員ヘテロシクロアルケニル基

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

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

40

から選択される基から独立に選択され、

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

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

フェニル基

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

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニ

50

ル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、アリール、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-\text{アリール}-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ - $N(R^7)(R^8)$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ - $C(=O)OR^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ - $C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)(=NR^{11})(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})$ 、 $-N(O)_2$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim C_3\text{-アルキル})_2$ および SF_5 から選択される基から独立に選択される、

あるいは

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

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

から選択される基から独立に選択される)

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ -アリール、 $-\text{アリール}-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、 $-O(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、アリール、 $-O$ -アリール、シアノ、 $C(=O)OR^6$ 、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-S(=O)_2(C_1 \sim C_6\text{-アルキル})$ 、 $-S(=O)_2-(C_2 \sim C_6\text{-アルケニル})$ 、 $-N(O)_2$ および $-N(R^7)(R^8)$)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0166】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^1 が

$C_4 \sim C_8$ -シクロアルキル基

(前記シクロアルキル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または

ヒドロキシ、フェニルおよび $-N(R^7)(R^8)$)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択される)、

$-(C_3 \sim C_8\text{-シクロアルキル})$ - $N(R^7)(R^8)$ 基、

4~7員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

$C_1 \sim C_3$ -アルキル、5~6員ヘテロアリール、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_4\text{-アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim$

10

20

30

40

50

C₆-アルキル)、-C(=O)(C₃~C₆-シクロアルキル)、-S(=O)₂(C₁~C₆-アルキル)およびオキソ(=O)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~7員ヘテロシクロアルキル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)

5~7員ヘテロシクロアルケニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記5~7員ヘテロシクロアルケニル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)、

フェニル基

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

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₁~C₆-ヒドロシアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を一緒に形成するように互いに結合する)、

インダニル基、テトラリニル基

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

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

および

単環式または二環式ヘテロアリール基

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

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

10

20

30

40

50

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0167】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₄~C₈-シクロアルキル基、-(C₃~C₈-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4~7員ヘテロシクロアルキル基、5~7員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、インダニル基、テトラリニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

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

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~7員ヘテロシクロアルキル基および5~7員ヘテロシクロアルケニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~7員ヘテロシクロアルキル基および5~7員ヘテロシクロアルケニル基が前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁~C₆-アルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₁~C₆-ヒドロシアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を一緒に形成するように互いに結合し、

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

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式または二環式ヘテロアリール基が場合により1、2または3回置換されており、

10

20

30

40

50

各置換基がハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0168】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₄~C₈-シクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸))

から選択される基から独立に選択され、

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

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

-(C₃~C₆-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4~6員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子または窒素原子を介して残りの分子に結合している)

5~6員ヘテロシクロアルケニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

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

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記5~6員ヘテロシクロアルケニル基は前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)、

フェニル基

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

C₁~C₄-アルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)N(R⁷))

10

20

30

40

50

(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により

-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を一緒に形成するように互いに結合する)、

インダニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)、

テトラリニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)、

単環式または二環式ヘテロアリール基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくははN-オキシドの塩を提供する。

【0169】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₄~C₈-シクロアルキル基、-(C₃~C₆-シクロアルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

4~6員ヘテロシクロアルキル基、5~6員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、イン

ダニル基、テトラリニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

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

ヒドロキシ、フェニルおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

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

から選択される基から独立に選択され、

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基および5~6員ヘテロシクロアルケニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

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

から選択される基から独立に選択され、

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

10

20

30

40

50

ロゲン原子または

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

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基および5~6員ヘテロシクロアルケニル基が前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁~C₄-アルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、
ヒドロキシ、シアノ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁~C₃-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅

から選択される基から独立に選択される、

あるいは

前記フェニル基の2個の隣接置換基が、隣接環原子に結合している場合、場合により
-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-NH-および-NH-C(=O)-NH-

から選択される基を一緒に形成するように互いに結合し、

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

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

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

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₃~C₆-シクロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、C₁~C₃-ハロアルコキシ、C₃~C₆-シクロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシおよび-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0170】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₄~C₈-シクロアルキル基

(これは場合によりフェニル基で1回または2回置換されており、

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

4~6員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はC₁~C₃-アルキル基から独立に選択され、

これは前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合している)

フェニル基

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

C₁~C₄-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁~C₄-アルキル)、-S-C₁~C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)および-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂

10

20

30

40

50

から選択される基から独立に選択される)、

インダニル基および

単環式または二環式ヘテロアリール基

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

C₁~C₃-アルキルおよびC₁~C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0171】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₄~C₈-シクロアルキル基、4~6員ヘテロシクロアルキル基、

フェニル基、インダニル基および単環式または二環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記シクロアルキル基が場合によりフェニル基で1回または2回置換されており、

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

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がC₁~C₃-アルキル基から独立に選択され、

前記4~6員ヘテロシクロアルキル基が前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁~C₄-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-ヒドロキシアアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)および-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂

から選択される基から独立に選択され、

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

C₁~C₃-アルキルおよびC₁~C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0172】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅~C₇-シクロアルキル基、

5~6員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合によりC₁~C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、

炭素原子を介して残りの分子に結合している)

フェニル基

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

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁~C₄-アルキル)、-S-C₁~C₃-アルキル、-S(=O)₂(C₁~C₃-アルキル)、-S(=O)(=NH)(C₁~C₃-アルキル)

から選択される基から独立に選択される)、

インダニル基および

10

20

30

40

50

単環式ヘテロアリール基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

C₁~C₃-アルキルおよびC₁~C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0173】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅~C₇-シクロアルキル基、5~6員ヘテロシクロアルキル基

フェニル基、インダニル基および単環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

5~6員ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁~C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、

前記5~6員ヘテロシクロアルキル基が前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁~C₄-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-N(R⁷)(R⁸)および-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

単環式ヘテロアリール基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

C₁~C₃-アルキルおよびC₁~C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0174】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

C₅~C₇-シクロアルキル基、

5~6員ヘテロシクロアルキル基

(これは場合によりC₁~C₃-アルキル基で1回または2回置換されており、

炭素原子を介して残りの分子に結合している)

フェニル基

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

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-O-C(=O)-(C₁~C₄-アルキル)、-S-C₁~C₃-アルキル、

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

-(C₁~C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸))

から選択される基から独立に選択される)、

インダニル基および

単環式ヘテロアリール基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基は

C₁~C₃-アルキルおよびC₁~C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

10

20

30

40

50

【0175】

さらなる実施形態では、本発明は、 R^1 がフェニル基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $C_1\sim C_3$ -アルキル、 $C_1\sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシ、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-O-C(=O)-(C_1\sim C_4$ -アルキル)、 $-S-C_1\sim C_3$ -アルキル、

$-S(=O)_2-C_1\sim C_3$ -アルキル、 $-S(=O)(=NH)(C_1\sim C_3$ -アルキル)および
 $-(C_1\sim C_3$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$)

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0176】

なおさらなる実施形態では、本発明は、 R^1 がフェニル基

(これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $C_1\sim C_3$ -アルキル、 $C_1\sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシ

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0177】

他の実施形態では、本発明は、 R^1 がフェニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子または $C_1\sim C_3$ -ハロアルキル、 $C_1\sim C_3$ -アルコキシ、ヒドロキシ

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0178】

他の実施形態では、本発明は、 R^1 がフェニル基

(これは場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0179】

さらなる実施形態では、本発明は、 R^1 が

$C_5\sim C_7$ -シクロアルキル基、5～6員ヘテロシクロアルキル基、フェニル基、インダニル基および単環式ヘテロアリール基

から選択される基を表し、

前記5～6員ヘテロシクロアルキル基が

テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニルおよびピペリジニル

から選択され、

5～6員ヘテロシクロアルキル基が場合により $C_1\sim C_3$ -アルキル基で1回または2回置換されており、

10

20

30

40

50

前記5～6員ヘテロシクロアルキル基が前記ヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介して残りの分子に結合しており、

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

C₁～C₄-アルキル、C₁～C₃-ハロアルキル、C₁～C₃-アルコキシ、ヒドロキシ、-C(=O)OR⁶、-N(R⁷)(R⁸)および

-(C₁～C₃-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式ヘテロアリール基が

オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニルおよびピリミジニル

から選択され、

単環式ヘテロアリール基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

C₁～C₃-アルキルおよびC₁～C₃-アルコキシ

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0180】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

4-フルオロフェニルシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、インダン-2-イル、

5～6員ヘテロシクロアルキル基（これは

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、場合によりメチル基で1回または2回置換されている）、

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、-O-C(=O)-1,1-ジメチルエチル、ヒドロキシ、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH-シクロプロピル、アミノ、メチルアミノ、アミノメチル、-S-CH₃、-S(=O)₂CH₃および-S(=O)(NH)CH₃

から選択される基から独立に選択される）、および

単環式ヘテロアリール基（これは

オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、インダゾリル

から選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はメチルおよびメトキシから独立に選択される）

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0181】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、5～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、

インダン-2-イルおよび単環式ヘテロアリール

から選択される基を表し、

前記5～6員ヘテロシクロアルキル基が

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、

5～6員ヘテロシクロアルキル基が場合によりメチル基で1回または2回置換されており、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されており、各置換基がフッ素原子また

10

20

30

40

50

は塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシ、 $C(=O)OCH_3$ 、アミノ、メチルアミノおよびアミノメチル

から選択される基から独立に選択され、

前記単環式ヘテロアリール基が

オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニルおよびピリミジニル

から選択され、

単環式ヘテロアリール基が場合により1回または2回置換されており、各置換基が

メチルおよびメトキシ

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0182】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

4-フルオロフェニルシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、インダン-2-イル、

5～6員ヘテロシクロアルキル基（これは

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、場合によりメチル基で1回または2回置換されている）、

フェニル基（これは場合により1、2または3回置換されており、各置換基はフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、 $-O-C(=O)-1,1$ -ジメチルエチル、ヒドロキシ、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH$ -シクロプロピル、アミノ、メチルアミノ、アミノメチル、 $-S-CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ および $-S(=O)(NH)CH_3$

から選択される基から独立に選択される）、および

単環式ヘテロアリール基（これは

オキサゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、キノリン-5-イル、インダゾール-5-イル

から選択され、場合により1回または2回置換されており、各置換基はメチルおよびメトキシから独立に選択される）

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0183】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、5～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、

インダン-2-イルおよび単環式ヘテロアリール

から選択される基を表し、

前記5～6員ヘテロシクロアルキル基が

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され、

5～6員ヘテロシクロアルキル基が場合によりメチル基で1回または2回置換されており、

前記フェニル基が場合により1、2または3回置換されておち、各置換基がフッ素原子または塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシ

10

20

30

40

50

、 $C(=O)OCH_3$ 、アミノ、メチルアミノおよびアミノメチルから選択される基から独立に選択され、前記単環式ヘテロアリール基がオキサゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルおよびピリミジン-4-イルから選択され、単環式ヘテロアリール基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がメチルおよびメトキシから選択される基から独立に選択される、上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

10

【0184】

さらなる実施形態では、本発明は、 R^2 が水素原子またはフッ素原子を表す、上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0185】

さらなる実施形態では、本発明は、 R^2 が水素原子またはハロゲン原子を表す、上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

20

【0186】

さらなる実施形態では、本発明は、 R^2 が水素原子またはフッ素原子を表す、上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0187】

さらなる実施形態では、本発明は、 R^2 が水素原子、フッ素原子または塩素原子を表す、上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

30

【0188】

さらなる実施形態では、本発明は、 R^2 がフッ素原子または塩素原子を表す、上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0189】

さらなる実施形態では、本発明は、 R^2 がフッ素原子を表す、上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

40

【0190】

さらなる実施形態では、本発明は、 R^2 が水素原子を表す、上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0191】

さらなる実施形態では、本発明は、 R^3 が $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、

50

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

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により

C₃~C₈-シクロアルキル基

で置換されており、

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

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

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

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

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

【0192】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

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

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により

C₃~C₈-シクロアルキル基

で置換されており、

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

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

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

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

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性
体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0193】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

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

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基が場合により

C₃～C₈-シクロアルキル基

で置換されており、

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

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

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

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

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性
体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0194】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、
C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、
C₄～C₆-シクロアルケニル基、(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)R⁸基、
-(C₁～C₆-アルキル)-(4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル)基および
フェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基が場合により

C₃～C₆-シクロアルキル基

で置換されており、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合によりC₁～C₃-アルキル基で置換され
ており、

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキル基の炭素原子を介し
てアルキル基に結合しており、

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

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

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性
体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0195】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、C₂～C₆-ア
ルケニル基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基が場合により

C₃～C₆-シクロアルキル基

10

20

30

40

50

で置換されている、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0196】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₂~C₆-アルケニル基およびフェニル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合によりシクロプロピル基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0197】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

C₁~C₃-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基およびC₂~C₃-アルケニル基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0198】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

C₁~C₃-アルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基およびC₂~C₃-アルケニル基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0199】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

C₁~C₃-アルキル基およびC₁~C₃-ハロアルキル基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0200】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

C₁~C₃-アルキル基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0201】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

C₁~C₃-ハロアルキル基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0202】

さらなる実施形態では、本発明は、

10

20

30

40

50

R³が

プロピル、2-メチルプロピル、3-ペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、アリル、2-メチルプロパ-1-エニルおよびフェニル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0203】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

C₁~C₆-アルキル基、

(これは場合により、

C₃~C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択される)、

C₂~C₆-アルケニル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基、

C₂~C₆-ハロアルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、

-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-C(=O)OR⁶基、

-C(=O)NR⁷R⁸基、および

-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0204】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₂~C₆-ハロアルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により、

C₃~C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択される、
上記の式 (I) の化合物を提供する。

【0205】

さらなる実施形態では、本発明は、
R⁴が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₂~C₆-ハロアルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により、

C₃~C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

【0206】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₂~C₆-ハロアルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により、

C₃~C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性
体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0207】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

C₂~C₆-アルキレニル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₂~C₆-ハロアルキル基、-C(=O)
OR⁶基、C(=O)NR⁷R⁸基、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

C₁~C₆-アルキル基

(これは場合により

C₃~C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

10

20

30

40

50

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

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

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0208】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₂~C₆-ハロアルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により

C₃~C₈-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0209】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

C₂~C₆-アルキレニル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₂~C₆-ハロアルキル基、-C(=O)OR⁶基、C(=O)NR⁷R⁸基、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

C₁~C₆-アルキル基

(これは場合により

C₃~C₆-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

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

から選択される基から独立に選択される)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0210】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₂~C₆-ハロアルキル基、

C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基および-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により

C₃~C₆-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されており、

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

10

20

30

40

50

C₁~C₃-アルキル、C₁~C₃-ハロアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびヒドロキシから選択される基から独立に選択される、
上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0211】

さらなる実施形態では、本発明は、
R⁴が

C₂~C₆-アルケニル基、C₃~C₆-シクロアルキル基およびC₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、
-C(=O)OR⁶基、C(=O)NR⁷R⁸基、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基、
C₁~C₆-アルキル基、

(これは場合によりC₃~C₆-シクロアルキルおよびフェニルから選択される基で置換されている)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0212】

さらなる実施形態では、本発明は、
R⁴が

C₁~C₆-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基およびC₂~C₆-ヒドロキシアルキル基
から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基が場合により

C₃~C₆-シクロアルキルおよびフェニル

から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0213】

さらなる実施形態では、本発明は、
R⁴が

C₂~C₄-アルケニル基、C₃~C₆-シクロアルキル基およびC₂~C₃-ヒドロキシアルキル基、
-C(=O)OR⁶基、C(=O)NR⁷R⁸基、-S(=O)(=NH)(C₁~C₃-アルキル)基、

C₁~C₅-アルキル基、

(これは場合により

シクロプロピルおよびフェニル

から選択される基で置換されている)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0214】

さらなる実施形態では、本発明は、
R⁴が

C₁~C₅-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基およびC₂~C₃-ヒドロキシアルキル基
から選択される基を表し、

前記C₁~C₄-アルキル基が場合により

シクロプロピルおよびフェニル

から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0215】

さらなる実施形態では、本発明は、
R⁴が

10

20

30

40

50

C₂~C₃-アルケニル基、C₃~C₅-シクロアルキル基およびC₂~C₃-ヒドロキシアルキル基、
 -C(=O)OR⁶基、C(=O)NR⁷R⁸基、-S(=O)(=NH)(C₁~C₃-アルキル)基、および
 C₁~C₄-アルキル基

から選択される基を表し、

前記アルキル基が場合により

シクロプロピルおよびフェニル

から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
 N-オキシドの塩を提供する。

【0216】

10

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

C₂~C₄-アルケニル基、

C₃~C₅-シクロアルキル基、

C₁~C₃-ヒドロキシアルキル基、

C₁~C₄-アルキル基

(これは場合により

シクロプロピルおよびフェニルから選択される基で置換されている)

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
 N-オキシドの塩を提供する。

20

【0217】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₅-シクロアルキル基およびC₁~C₃-ヒドロキシアルキル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₄-アルキル基が場合により

シクロプロピルおよびフェニル

から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
 N-オキシドの塩を提供する。

30

【0218】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₅-シクロアルキル基およびC₂~C₃-ヒドロキシアルキル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₄-アルキル基が場合により

シクロプロピルおよびフェニル

から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性
 体またはN-オキシドの塩を提供する。

40

【0219】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴がC₁~C₄-アルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
 N-オキシドの塩を提供する。

【0220】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、プロパ-2-エン-1-イル、シクロブ

50

ロピルメチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-ヒドロキシエチル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0221】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、プロパ-2-エン-1-イル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-ヒドロキシエチル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0222】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、プロパ-2-エン-1-イル、シクロプロピルメチル、2-ヒドロキシエチル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0223】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、プロパ-2-エン-1-イル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0224】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0225】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0226】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0227】

10

20

30

40

50

さらなる実施形態では、本発明は、
R⁴が

ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル
から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

【0228】

さらなる実施形態では、本発明は、
R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、シクロプロピルメチル、ベンジル
、シクロプロピル、シクロペンチルおよび2-ヒドロキシエチル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性
体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0229】

さらなる実施形態では、本発明は、
R⁴が

ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよび-S(=O)(=NH)CH₃

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

【0230】

さらなる実施形態では、本発明は、
R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₆-アルキル基、

C₃~C₈-シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁~C₆-ハロアルキル基、

C₁~C₆-ヒドロキシアルキル基、

-(C₁~C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-(C₁~C₆-アルキル)-O-(C₁~C₆-アルキル)基、

C₂~C₆-アルケニル基、

C₂~C₆-アルキニル基、

C₁~C₆-アルコキシ基、

C₁~C₆-アルキルスルファニル基、および

-N(R⁷)(R⁸)基、

-C(=O)OR⁶基、

-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基、

-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)基、および

フェニル基

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

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

10

20

30

40

50

【0231】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵がハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル基、C₃～C₈-シクロアルキル基、C₁～C₆-ハロアルキル基、

C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、(C₁～C₃-アルコキシ)-(C₁～C₆-アルキル)-基、

C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、C₁～C₆-アルコキシ基、

C₁～C₆-アルキルスルファニル基、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)
基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性
体またはN-オキシドの塩を提供する。

10

【0232】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵がハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル基、

C₃～C₈-シクロアルキル基、

C₁～C₆-ハロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、

(C₁～C₃-アルコキシ)-(C₁～C₆-アルキル)-基、

C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、

C₁～C₆-アルコキシ基、

C₁～C₆-アルキルスルファニル基、

-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-N(R⁷)(R⁸)基、

-C(=O)OR⁶基、

-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基および-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

20

【0233】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵がハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル基、

C₃～C₆-シクロアルキル基、

場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁～C₆-ハロアルキル基、

C₁～C₆-ヒドロキシアルキル基、

(C₁～C₃-アルコキシ)-(C₁～C₆-アルキル)-基、

C₂～C₆-アルケニル基、C₂～C₆-アルキニル基、

C₁～C₆-アルコキシ基、

C₁～C₆-アルキルスルファニル基、

-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、

-N(R⁷)(R⁸)基、

-C(=O)OR⁶基、

-C(=O)N(R⁷)(R⁸)基および-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

30

【0234】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵がハロゲン原子または

40

50

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、
 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、
 場合によりヒドロキシ基で置換された $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、
 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、
 $(C_1 \sim C_3$ -アルコキシ)-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-基、
 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基、
 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルファニル基、
 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-C(=O)OR^6$ 基、
 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基および $-S(=O)(=NR^{11})(C_1 \sim C_3$ -アルキル)基

10

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0235】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^5 がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル基、
 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル基、 $(C_1 \sim C_3$ -アルコキシ)-($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-基、 $C_1 \sim C_6$ -
 アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルファニル基、 $-(C_1 \sim C_6$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 基お
 よび $-N(R^7)(R^8)$ 基

20

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0236】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^5 がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_4$ -アルキル基、
 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、
 場合によりヒドロキシ基で置換された $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、
 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル基、
 $(C_1 \sim C_3$ -アルキル)- O -($C_1 \sim C_3$ -アルキル)-基、
 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基、
 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルファニル基、
 $-(C_1 \sim C_3$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-N(R^7)(R^8)$ 基、
 $-C(=O)OR^6$ 基、
 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 基および $-S(=O)(=NR^{11})(C_1 \sim C_3$ -アルキル)基

30

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

40

【0237】

さらなる実施形態では、本発明は、

R^5 がハロゲン原子または

$C_1 \sim C_4$ -アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基、
 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロキシアルキル基、 $(C_1 \sim C_3$ -アルキル)- O -($C_1 \sim C_3$ -アルキル)-基、 $C_1 \sim C_4$ -
 アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルファニル基、 $-(C_1 \sim C_3$ -アルキル)- $N(R^7)(R^8)$ 基お
 よび $-N(R^7)(R^8)$ 基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性

50

体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0238】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、場合によりヒドロキシ基で置換されたC₁~C₃-ハロアルキル基、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル基、CH₃O-(C₁~C₂-アルキル)-基

、
C₁~C₃-アルコキシ基、メチルスルファニル基、-(C₁~C₂-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基、

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0239】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁-ハロアルキル基、

C₁~C₃-ヒドロキシアルキル基、メトキシ-(C₁~C₂-アルキル)-基、C₁~C₃-アルコキシ基、メチルスルファニル基、-(C₁~C₂-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0240】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシ(トリフルオロメチル)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-クロロエチル、1-ヒドロキシ-2,2,2-トリフルオロエチル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル、アミノメチル、(メチルアミノ)メチル、(ジメチルアミノ)メチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、メチルアミノおよびエチル(メチル)アミノ、-C(=O)OH、

-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)NHシクロプロピル、-C(=O)N(CH₃)₂および-S(=O)(=NH)CH₃

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0241】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が塩素原子または

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル、アミノメチル、(メチルアミノ)メチル、(ジメチルアミノ)メチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、メチルアミノおよびエチル(メチル)アミノ

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0242】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシ(トリフルオロメチル)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ、メチルスルファニル、アミノメチル、(メチルアミノ)メチル、(ジメチルアミノ)メチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、メチルアミノおよびエチル(メチル)アミノ

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0243】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が塩素原子または

-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)NHシクロプロピル、-C(=O)N(CH₃)₂および-S(=O)(=NH)CH₃

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0244】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシ(トリフルオロメチル)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ、アミノメチル、(メチルアミノ)メチル、(ジメチルアミノ)メチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、メチルアミノおよびエチル(メチル)アミノ

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0245】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0246】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0247】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ブチル、tert-ブチル

から選択される基を表す、

10

20

30

40

50

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0248】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

トリフルオロメチル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0249】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0250】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

C₁~C₃-ヒドロキシアルキル、C₁~C₃-アルコキシおよびC₁~C₃-アルコキシ-(C₁~C₃)アルキル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0251】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

C₁~C₅-ヒドロキシアルキルおよびC₁~C₅-アルコキシ

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0252】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵がC₁~C₅-ヒドロキシアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0253】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

C₁~C₄-ヒドロキシアルキルおよびC₁~C₄-アルコキシ

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0254】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵がC₁~C₄-ヒドロキシアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0255】

10

20

30

40

50

さらなる実施形態では、本発明は、
R⁵がC₁～C₄-アルコキシ基を表す、
上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

【0256】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

C₁～C₃-ヒドロキシアルキルおよびC₁～C₃-アルコキシ

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

【0257】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵がC₁～C₃-ヒドロキシアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

【0258】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

【0259】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

ヒドロキシメチル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

【0260】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

1-ヒドロキシエチル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

【0261】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

2-ヒドロキシプロパン-2-イル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは
N-オキシドの塩を提供する。

【0262】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が

1-メトキシエチル、メトキシ、イソプロポキシ

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくは

10

20

30

40

50

N-オキシドの塩を提供する。

【0263】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁶が水素原子または

C₁~C₆-アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0264】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁶が水素原子または

C₁~C₄-アルキル基およびベンジル基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0265】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁶が水素原子またはC₁~C₄-アルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0266】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁶が水素原子またはC₁~C₃-アルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0267】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁶が水素原子またはメチル基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0268】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₆-アルキル基、C₂~C₆-ヒドロキシアルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基および-(C₂~C₆-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基

から選択される基を表す、

あるいは

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

これが場合により

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

から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0269】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

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

から選択される基を表す、

あるいは

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

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

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

から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0270】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₆-アルキル基、C₂～C₆-ヒドロキシアルキル基、C₃～C₆-シクロアルキル基および-(C₂～C₆-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0271】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

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

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0272】

さらなる実施形態では、本発明は、

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

前記4～7員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

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

から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0273】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

C₁～C₃-アルキル基、C₂～C₃-ヒドロキシアルキル基、-(C₂～C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基およびC₃～C₆-シクロアルキル基

から選択される基を表す、

あるいは

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

前記4～6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

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

から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0274】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

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

から選択される基を表す、
あるいは

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

前記4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

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

から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

10

【0275】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子またはC₁~C₃-アルキル基、C₂~C₃-ヒドロキシアルキル基、-(C₂~C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基およびC₃~C₆-シクロアルキル基から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0276】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子または

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

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

20

【0277】

さらなる実施形態では、本発明は、

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

前記4~6員窒素含有ヘテロシクロアルキル基が場合により

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

から選択される基で置換されている、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

30

【0278】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子またはC₁~C₃-アルキル基またはシクロプロピル基から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

40

【0279】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子またはC₁~C₃-アルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0280】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁹およびR¹⁰が、各出現について独立に、水素原子または

C₁~C₃-アルキル基

50

を表す、

あるいは

R⁹およびR¹⁰が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0281】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁹およびR¹⁰が、各出現について独立に、水素原子またはC₁～C₃-アルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0282】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁹およびR¹⁰が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～7員ヘテロシクロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0283】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁹およびR¹⁰が、同一にまたは異なって、水素原子またはC₁～C₃-アルキル基を表す、

あるいは

R⁹およびR¹⁰が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0284】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁹およびR¹⁰が、これらが結合している窒素と一緒に、窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0285】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹¹が水素原子または

シアノ基および-C(=O)(C₁～C₃-ハロアルキル)基

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0286】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹¹が水素原子を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0287】

さらなる実施形態によると、本発明は、一般式 (Ia) の化合物

10

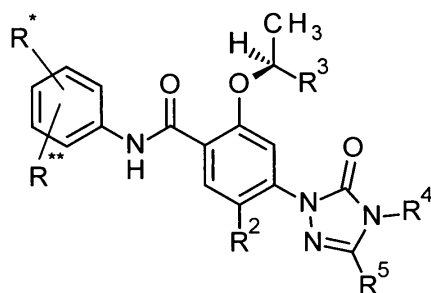
20

30

40

50

【化 4】



(1a)

(式中、

R²～R¹¹は、以下で指定しない限り、請求項1から6のいずれかの意味を有し、

R*およびR**はハロゲン原子または

C₁～C₆-アルキル、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル、アリール、-(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、C₁～C₆-ヒドロキシアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、-O(C₂～C₆-アルケニル)、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、ヒドロキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、-C(=O)OR⁶、-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)OR⁶、-(C₁～C₆-アルキル)-C(=O)N(R⁷)(R⁸)、-SH、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁～C₆-アルキル)、-S(=O)₂N(R⁷)(R⁸)、-S(=O)₂(C₁～C₃-アルキル)、-S(=O)(=NR¹¹)(C₁～C₃-アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)(C₁～C₃-アルキル)₂およびSF₅から選択される基から独立に選択される、

あるいはR*およびR**がフェニル基中の隣接位置を有する場合、これらは一緒になって、場合により-N=、-NH-、-N(R⁷)-、O-、-S-から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有し、場合によりC(=O)基を含む5または6員の場合により複素環、芳香環または非芳香環を形成してもよく、こうして形成された環は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル、アリール、-(C₁～C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁～C₆-アルキル)、C₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆-アルコキシ、C₁～C₆-ハロアルコキシ、C₃～C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、ヒドロキシ、-SH、-S-(C₁～C₆-アルキル)、-S-(C₂～C₆-アルケニル)、-S(=O)₂(C₁～C₆-アルキル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)から選択される基から独立に選択され、

R³は

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

から選択される基を表し、

前記C₁～C₆-アルキル基は場合により

C₃～C₈-シクロアルキル基

で置換されており、

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

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

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

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

から選択される基から独立に選択され、

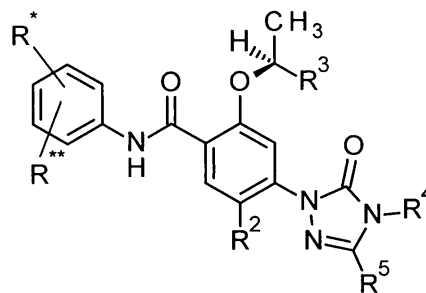
より具体的にはR³はC₁~C₆-アルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₂~C₆-アルケニル基、場合によりC₃~C₈-シクロアルキル基で置換されたフェニル基を表し、なおさらにより具体的にはR³はCF₃基を表す)

またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0288】

さらなる実施形態によると、本発明は、一般式 (Ia) の化合物

【化5】



(Ia)

(式中、

R²~R¹¹は、以下で指定しない限り、請求項1の意味を有し、

R*およびR**はハロゲン原子または

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

-S(=O)(=NR¹¹)(C₁~C₃-アルキル)、-N(O)₂、-P(=O)(C₁~C₃-アルキル)₂およびSF₅から選択される基から独立に選択される、

あるいはR*およびR**がフェニル基中の隣接位置を有する場合、これらは一緒になって、場合により-N=、-NH-、-N(R⁷)-、O-、-S-から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有し、場合によりC(=O)基を含む5または6員の場合により複素環、芳香環または非芳香環を形成してもよく、こうして形成された環は場合により1回または2回置換されており、各置換基はハロゲン原子またはC₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、C₂~C₆-アルケニル、C₂~C₆-アルキニル、アリール、-(C₁~C₆-アルキル)-アリール、-アリール-(C₁~C₆-アルキル)、C₃~C₈-シクロアルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロアルコキシ、C₃~C₈-シクロアルコキシ、アリール、-O-アリール、シアノ、-C(O)OH、ヒドロキ

シ、-SH、-S-(C₁~C₆-アルキル)、-S-(C₂~C₆-アルケニル)、-N(O)₂および-N(R⁷)(R⁸)から選択される基から独立に選択され、

R³は

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

から選択される基を表し、

前記C₁~C₆-アルキル基は場合により

C₃~C₈-シクロアルキル基

で置換されており、

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

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

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

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

から選択される基から独立に選択され、

より具体的にはR³はC₁~C₆-アルキル基、C₃~C₈-シクロアルキル基、C₁~C₆-ハロアルキル基、C₂~C₆-アルケニル基、場合によりC₃~C₈-シクロアルキル基で置換されたフェニル基を表し、なおさらにより具体的にはR³はCF₃基を表す)

ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0289】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹がフェニル基を表し、

フェニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子、C₁~C₃-アルキル基、トリフルオロメチル基、アミノ基または-NH(C₁~C₃-アルキル)基から独立に選択され、より具体的にはフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、プロパン-2-イル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、-NH(CH₃)基から選択され、さらにより具体的にはフッ素原子、塩素原子およびメチル基から選択され、

R³がトリフルオロメチル基を表す、

一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0290】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹がフェニル基を表し、

フェニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子、C₁~C₃-アルキル基、トリフルオロメチル基、アミノ基または-NH(C₁~C₃-アルキル)基から独立に選択され、より具体的にはフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、プロパン-2-イル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、-NH(CH₃)基から選択され、さらにより具体的にはフッ素原子、塩素原子およびメチル基から選択され、

R²が水素原子またはフッ素原子を表す、

一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体

10

20

30

40

50

またはN-オキシドの塩を提供する。

【0291】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹がフェニル基を表し、

フェニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子、C₁~C₃-アルキル基、トリフルオロメチル基、アミノ基または-NH(C₁~C₃-アルキル)基から独立に選択され、より具体的にはフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、プロパン-2-イル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、-NH(CH₃)基から選択され、さらにより具体的にはフッ素原子、塩素原子およびメチル基から選択され、

R²がフッ素原子を表す、

一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0292】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹がフェニル基を表し、これが場合により1回または2回置換されており、各置換基がハロゲン原子、C₁~C₃-アルキル基、トリフルオロメチル基から独立に選択され、より具体的にはフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、プロパン-2-イル基、トリフルオロメチル基から選択され、

R²が水素原子、フッ素原子または塩素原子を表し、より具体的には水素原子またはフッ素原子を表し、

R³がプロピル、2-メチルプロピル、3-ペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アリル、2-メチル-プロパ-1-エニルから選択される基を表し、

R⁴が

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₅-シクロアルキル基およびC₂~C₃-ヒドロキシアルキル基から選択される基を表し、

前記C₁~C₄-アルキル基が場合によりシクロプロピルおよびフェニルから選択される基で置換されており、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル基、CH₃O-(C₁~C₂-アルキル)-基、C₁~C₃-アルコキシ基、メチルスルファニル基、-(C₁~C₂-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基および-N(R⁷)(R⁸)基から選択される基を表し、

R⁶が水素原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子またはC₁~C₃-アルキル基、C₂~C₃-ヒドロキシアルキル基、-(C₂~C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基およびC₃~C₆-シクロアルキル基から選択される基を表す、

一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0293】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹がフェニル基を表し、これが場合により1、2または3回置換されており、各置換基がハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁~C₃-アルキル基、トリフルオロメチル基から独立に選択され、より具体的にはヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、プロパン-2-イル基、トリフルオロメチル基から選択され、

R²が水素原子、フッ素原子または塩素原子を表し、より具体的には水素原子またはフッ素原子を表し、

R³がプロピル、2-メチルプロピル、3-ペンチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アリル、2-メチル-プロパ-1-エニルから選択される基を表し、

10

20

30

40

50

R⁴が

C₁~C₄-アルキル基、C₂~C₃-アルケニル基、C₃~C₅-シクロアルキル基およびC₂~C₃-ヒドロキシアルキル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₄-アルキル基が場合によりシクロプロピルおよびフェニルから選択される基で置換されており、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル基、CH₃O-(C₁~C₂-アルキル)-基、C₁~C₃-アルコキシ基、メチルスルファニル基、-(C₁~C₂-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、-N(R⁷)(R⁸)基、C(=O)OR⁶基およびC(=O)NR⁷R⁸基

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子またはC₁~C₃-アルキル基、C₂~C₃-ヒドロキシアルキル基、-(C₂~C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基およびC₃~C₆-シクロアルキル基から選択される基を表す、

一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0294】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹がフェニル基を表し、これが場合により1、2または3回置換されており、各置換基がヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、プロパン-2-イル基、トリフルオロメチル基から選択され、

R²が水素原子またはフッ素原子を表し、

R³がプロピル、2-メチルプロピル、3-ペンチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アリル、2-メチル-プロパ-1-エニルから選択される基を表し、

R⁴が

C₁~C₄-アルキル基、C₂~C₃-アルケニル基、C₃~C₅-シクロアルキル基およびC₂~C₃-ヒドロキシアルキル基

から選択される基を表し、

前記C₁~C₄-アルキル基が場合によりシクロプロピルおよびフェニルから選択される基で置換されており、

R⁵がハロゲン原子または

C₁~C₄-アルキル基、C₃~C₆-シクロアルキル基、C₁~C₃-ハロアルキル基、C₁~C₃-ヒドロキシアルキル基、CH₃O-(C₁~C₂-アルキル)-基、C₁~C₃-アルコキシ基、メチルスルファニル基、-(C₁~C₂-アルキル)-N(R⁷)(R⁸)基、-N(R⁷)(R⁸)基、C(=O)OR⁶基およびC(=O)NR⁷R⁸基

から選択される基を表し、

R⁶が水素原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子またはC₁~C₃-アルキル基、C₂~C₃-ヒドロキシアルキル基、-(C₂~C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基およびC₃~C₆-シクロアルキル基から選択される基を表す、

一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0295】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹がフェニル基を表し、これが場合により1、2または3回置換されており、各置換基がヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立に選択され、

R²がフッ素原子を表し、

R³がトリフルオロメチル基を表し、

10

20

30

40

50

R⁴がメチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルから選択される基を表し、
 R⁵がメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、C(=O)OR⁶基
 およびC(=O)NR⁷R⁸基から選択される基を表し、
 R⁶が水素原子またはC₁~C₃-アルキル基を表し、
 R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子またはC₁~C₃-アルキル基を表す、
 一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN
 -オキシドの塩を提供する。

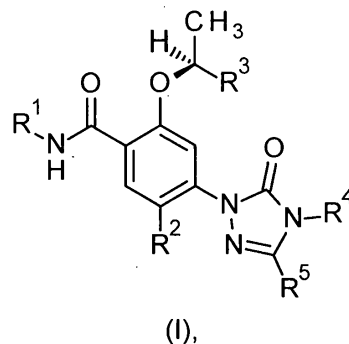
【0296】

さらなる実施形態によると、本発明は、
 R¹がフェニル基を表し、これが場合により1回または2回置換されており、各置換基がフ
 ッ素原子、塩素原子、メチル基から独立に選択され、
 R²がフッ素原子を表し、
 R³がトリフルオロメチル基を表し、
 R⁴がメチル、エチル、プロピル、イソプロピルから選択される基を表し、
 R⁵がメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルから選択される
 基を表す、
 一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN
 -オキシドの塩を提供する。

【0297】

さらなる実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物

【化6】



(式中、

R¹は

C₃~C₆-アルキル、C₅~C₆-シクロアルキル、メチルおよび／もしくはメトキシで置換さ
 れたピリジル基、またはフッ素原子、塩素原子、C₁~C₃-アルキル基、トリフルオロメチ
 ル基、アミノ基もしくは-NH(C₁~C₃-アルキル)基から独立に選択される基で1回もしくは
 複数回置換されたフェニル基

から選択される基を表し、

R²はフッ素原子を表し、

R³は

プロピル基、シクロブチル基、トリフルオロメチル基、アリル基およびフェニル基
 から選択される基を表し、

R⁴は

C₁~C₄-アルキル基およびシクロプロピル基

から選択される基を表し、

R⁵は塩素原子または

C₁~C₃-アルキル、C₄~C₆-シクロアルキル、トリフルオロメチル、C₁~C₃-ヒドロキシ
 アルキル、

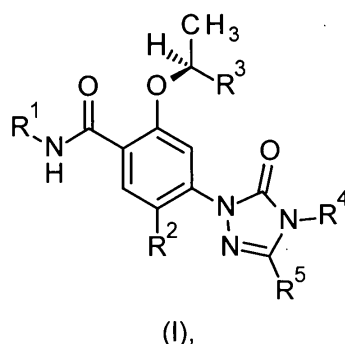
から選択される基を表す)

ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0298】

さらなる実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物

【化7】



(式中、

R¹は

3-ペンチル、シクロヘプチル、2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル、2,6-ジクロロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-6-メチルフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、2-メチルフェニル、2-エチルフェニル、2-プロピルフェニル、2-(プロパン-2-イル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(メチルアミノ)フェニルおよび3-アミノ-2-メチルフェニル

から選択される基を表し、

R²はフッ素原子を表し、

R³は

プロピル、シクロブチル、トリフルオロメチル、アリルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R⁴は

メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびシクロプロピル

から選択される基を表し、

R⁵は塩素原子または

メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルおよび2-ヒドロキシプロパン-2-イル

から選択される基を表す)

ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0299】

さらなる実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物

10

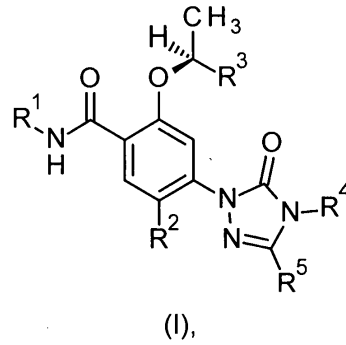
20

30

40

50

【化 8】



10

(式中、

R¹は

2,6-ジクロロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-フルオロ-6-メチルフェニルおよび2-メチルフェニル

から選択される基を表し、

R²はフッ素原子を表し、

R³は

プロピルおよびトリフルオロメチル

から選択される基を表し、

R⁴は

メチル、エチルおよびプロピル

から選択される基を表し、

R⁵は塩素原子または

エチル、イソプロピル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルおよび2-ヒドロキシプロパン-2-イル

から選択される基を表す)

ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

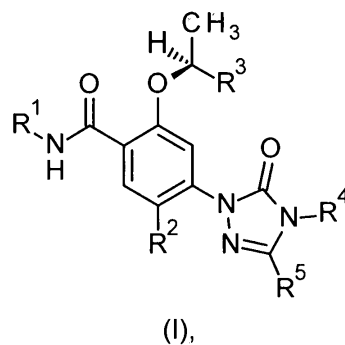
20

30

【0300】

さらなる実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物

【化 9】



40

(式中、

R¹は

2,6-ジクロロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-フルオロ-6-メチルフェニル、

2,6-ジフルオロフェニル、2-クロロ-6-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル、2-クロロ-

6-フルオロ-3-メトキシフェニルおよび2-メチルフェニル

50

から選択される基を表し、

R²はフッ素原子を表し、

R³は

プロピルおよびトリフルオロメチル

から選択される基を表し、

R⁴は

メチル、エチル、プロピル、2-プロペニルおよびシクロブチル

から選択される基を表し、

R⁵は塩素原子または

エチル、イソプロピル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルおよび
2-ヒドロキシプロパン-2-イル、COOH、CONR⁷R⁸

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸は、各出現について独立に、水素原子またはC₁～C₃-アルキル基、C₂～C₃-
ヒドロシアルキル基、-(C₂～C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基およびC₃～C₆-シクロアル
キル基から選択される基を表し、

R⁹およびR¹⁰は、同一にまたは異なって、水素原子またはC₁～C₃-アルキル基を表す、
あるいは

R⁹およびR¹⁰は、これらが結合している窒素と一緒に、
窒素含有4～6員ヘテロシクロアルキル基

を表す)

またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供
する。

【0301】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が場合により1、2または3回置換されたフェニル基を表し、各置換基がハロゲン原子、
C₁～C₃-アルキル基およびC₁～C₃-アルコキシ基から独立に選択され、

R²がフッ素原子または塩素原子を表し、

R³が

C₁～C₄-アルキル基またはC₁～C₄-ハロアルキル基

から選択される基を表し、

R⁴が

C₁～C₄-アルキル基、C₂～C₃-アルケニル基およびC₄～C₅-シクロアルキル基

から選択される基を表し、

R⁵が塩素原子または

C₁～C₄-アルキル基、C₃～C₅-シクロアルキル基、シクロプロピル、C₁～C₄-ヒドロキシ
アルキル基、COOHおよびCONR⁷R⁸

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子またはC₁～C₃-アルキル基、C₂～C₃-
ヒドロシアルキル基、-(C₂～C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基およびC₃～C₆-シクロアル
キル基から選択される基を表す、

一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN
-オキシドの塩を提供する。

【0302】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が場合により1、2または3回置換されたフェニル基を表し、各置換基がフッ素原子、塩
素原子、メチル基およびメトキシ基から独立に選択され、

R²はフッ素原子を表し、

R³が

プロピルおよびトリフルオロメチル

から選択される基を表し、

10

20

30

40

50

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、2-プロペニルおよびシクロブチル
から選択される基を表し、

R⁵が塩素原子または

エチル、イソプロピル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルおよび
2-ヒドロキシプロパン-2-イル、COOH、CONR⁷R⁸

から選択される基を表し、

R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子またはC₁~C₃-アルキル基、C₂~C₃-
ヒドロシアルキル基、-(C₂~C₃-アルキル)-N(R⁹)(R¹⁰)基およびC₃~C₆-シクロアル
キル基から選択される基を表す、

一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN
-オキシドの塩を提供する。

【0303】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が場合により1、2または3回置換されたフェニル基を表し、各置換基がフッ素原子、塩
素原子、メチル基およびメトキシ基から独立に選択され、

R²はフッ素原子を表し、

R³が

プロピルおよびトリフルオロメチル

から選択される基を表し、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、2-プロペニルおよびシクロブチル
から選択される基を表し、

R⁵が塩素原子または

エチル、イソプロピル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルおよび
2-ヒドロキシプロパン-2-イル、COOH、CONR⁷R⁸

から選択される基を表し、

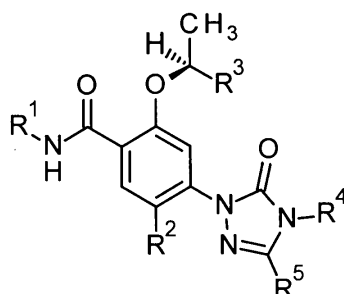
R⁷およびR⁸が、各出現について独立に、水素原子またはC₁~C₃-アルキル基を表す、

一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN
-オキシドの塩を提供する。

【0304】

さらなる実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物

【化10】



(I),

(式中、

R¹はフェニル基を表し、

フェニル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はフッ素原子、塩素原子
およびメチル基から独立に選択され、

R²はフッ素原子を表し、

R³が

プロピルおよびトリフルオロメチル
から選択される基を表し、

R⁴は

メチル、エチルおよびプロピル
から選択される基を表し、

R⁵は塩素原子または

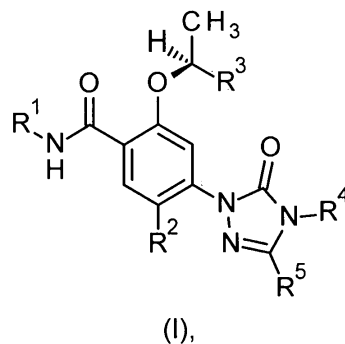
エチル、イソプロピル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルおよび
2-ヒドロキシプロパン-2-イル
から選択される基を表す)

ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの
塩を提供する。

【0305】

さらなる実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物

【化11】



(式中、

R¹はフェニル基を表し、

フェニル基は場合により1回または2回置換されており、各置換基はフッ素原子、塩素原子
およびメチル基から独立に選択され、

R²はフッ素原子を表し、

R³が

プロピルおよびトリフルオロメチル
から選択される基を表し、

R⁴は

メチル、エチルおよびプロピル
から選択される基を表し、

R⁵は塩素原子または

エチル、イソプロピル、シクロプロピルおよびC₁-C₃-ヒドロキシアルキル
から選択される基を表す)

ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの
塩を提供する。

【0306】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹がフェニル基を表し、

フェニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がヒドロキシ基、フッ素
原子、塩素原子およびメチル基から独立に選択され、

R²はフッ素原子を表し、

R³が

プロピルおよびトリフルオロメチル
から選択される基を表し、

R⁴が

メチル、エチルおよびプロピル

から選択される基を表し、

R⁵が塩素原子または

エチル、イソプロピル、シクロプロピルおよびC₁-C₃-ヒドロキシアルキル

から選択される基を表す、

一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0307】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹がフェニル基を表し、

フェニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立に選択され、

R²がフッ素原子または塩素原子を表し、

R³が

プロピルおよびトリフルオロメチル

から選択される基を表し、

R⁴が

メチル、エチルおよびプロピル

から選択される基を表し、

R⁵が塩素原子または

エチル、イソプロピル、シクロプロピルおよびC₁-C₃-ヒドロキシアルキル

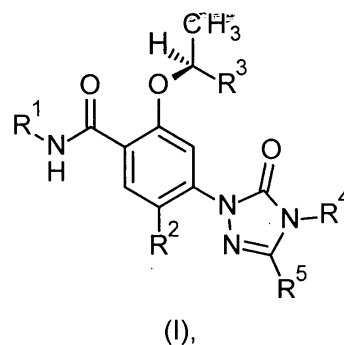
から選択される基を表す、

一般式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0308】

さらなる実施形態によると、本発明は、一般式 (I) の化合物

【化12】



(式中、

R¹は

シクロヘプチル、2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル、2,6-ジクロロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-6-メチルフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、2-メチルフェニル、2-エチルフェニル、2-プロピルフェニル、2-(プロパン-2-イル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(メチルアミノ)フェニルおよび3-アミノ-2-メチルフェニル

から選択される基を表し、

R²はフッ素原子を表し、

R³は

プロピル、トリフルオロメチル、アリルおよびフェニル

から選択される基を表し、

R⁴は

メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびシクロプロピル

から選択される基を表し、

R⁵は塩素原子または

メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルおよび2-ヒドロキシプロパン-2-イル

から選択される基を表す)

ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0309】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

3-ペンチル、シクロヘプチル、2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル、2,6-ジクロロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-6-メチルフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、2-メチルフェニル、2-エチルフェニル、2-プロピルフェニル、2-(プロパン-2-イル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(メチルアミノ)フェニルおよび3-アミノ-2-メチルフェニル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0310】

さらなる実施形態によると、本発明は、

R¹が

シクロヘプチル、2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル、2,6-ジクロロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-6-メチルフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、2-メチルフェニル、2-エチルフェニル、2-プロピルフェニル、2-(プロパン-2-イル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(メチルアミノ)フェニルおよび3-アミノ-2-メチルフェニル

から選択される基を表す、

一般式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0311】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

プロピル、シクロブチル、トリフルオロメチル、アリルおよびフェニル、

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0312】

R³は

プロピル、トリフルオロメチル、アリルおよびフェニル

から選択される基を表す、

ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩。

【0313】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびシクロプロピル、

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0314】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が塩素原子または

メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルおよび2-ヒドロキシプロパン-2-イル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

10

【0315】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹がフェニル基を表し、

フェニル基が場合により1回または2回置換されており、各置換基がフッ素原子、塩素原子およびメチル基から独立に選択される、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0316】

さらなる実施形態では、本発明は、

R¹が

2,6-ジクロロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-フルオロ-6-メチルフェニルおよび2-メチルフェニル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

20

【0317】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

プロピルおよびトリフルオロメチル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

30

【0318】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³が

プロピル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

【0319】

さらなる実施形態では、本発明は、

R³がトリフルオロメチル基を表す、

上記の式 (I) の化合物またはその互変異性体、N-オキシド、塩、互変異性体の塩もしくはN-オキシドの塩を提供する。

40

【0320】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁴が

メチル、エチルおよびプロピル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性

50

体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0321】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が塩素原子または

エチル、イソプロピル、シクロプロピルおよびC₁-C₃-ヒドロキシアルキル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0322】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵がC₁~C₅-ヒドロキシアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0323】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵がC₁~C₄-ヒドロキシアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0324】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵がC₁~C₃-ヒドロキシアルキル基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0325】

さらなる実施形態では、本発明は、

R⁵が塩素原子または

エチル、イソプロピル、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルおよび2-ヒドロキシプロパン-2-イル

から選択される基を表す、

上記の式 (I) の化合物ならびにその互変異性体、N-オキシドおよび塩、ならびに互変異性体またはN-オキシドの塩を提供する。

【0326】

本発明は、上記の一般式 (I) の化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意の部分的組み合わせを提供する。

【0327】

本発明は、一般式 (IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX)、(X) および (XXI) の中間体化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意の部分的組み合わせを提供する。

【0328】

本発明は、下記の本文の実施例節で開示される一般式 (I) の化合物を提供する。

【0329】

一般式 (I) の本発明による化合物を以下のスキーム1、2、3、4および5により調製することができる。以下に記載されるスキームおよび手順は、本発明の一般式 (I) の化合物への合成経路を示すが、限定的であることを意図していない。スキーム1、2、3、4および5に例示されている変換の順序を様々に修正することができることが当業者に明らかである。したがって、これらのスキームに例示した変換の順序は、限定するためのものではない。さらに、例示の変形の前および／または後で、置換基R¹、R²、R³、R⁴またはR⁵のいずれかの相互変換を行うことができる。これらの修飾は、例えば、保護基の導入、保護基の切断、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換または当業者に知られている他の反応などであり得る。これらの変換には、置換基の別の相互変換を可能にする官

10

20

30

40

50

能基を導入する変換が含まれる。適当な保護機ならびにその導入および切断は当業者に周知である（例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999参照）。具体例を以下の段落で説明する。

【発明を実施するための形態】

【0330】

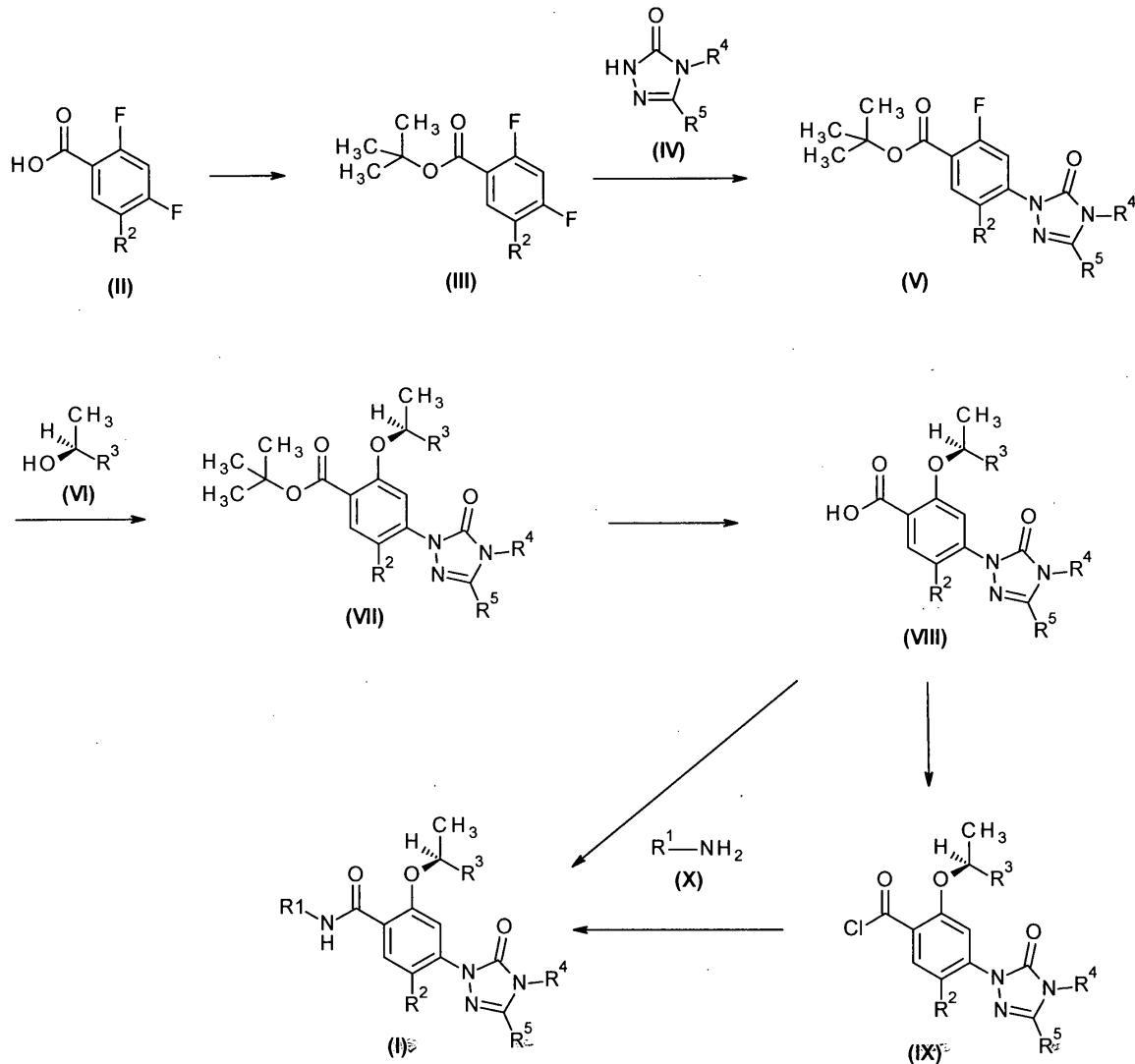
合成経路

一般式 (I) の化合物を調製するための5つの経路をスキーム1、2、3、4または5に記載する。

【0331】

合成経路1

【化13】



スキーム1：一般式 (I) の化合物の調製のための経路（式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記の一般式 (I) のために記載された意味を有する）。

【0332】

一般式 (II)、(IV)、(VI) および (X) の化合物は、市販されている、または当業者に理解されるように、パブリックドメインから入手可能な手順に従って調製することができる。具体例を実験節で説明する。

【0333】

(II) → (III)：

一般式 (III) のtert-ブチルベンゾエートは、当業者に理解されるように、パブリックドメ

10

20

30

40

50

インから入手可能な手順に従って、一般式 (II) の安息香酸誘導体から調製することができる。

【0334】

本発明の方法に関連して、tert-ブタノール中ジ-tert-ブチル-ジカーボネートの使用が好ましい。

【0335】

あるいは、一般式 (III) のtert-ブチルベンゾエートは、対応する酸塩化物のその場形成およびその後のtert-ブタノールとの反応によって、一般式 (II) の安息香酸誘導体から調製することができる。

【0336】

一般式 (II) の安息香酸からの酸塩化物のその場形成は、例えば共に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で使用される塩化オキサリルまたは塩化チオニルを使用することによって達成することができる。

【0337】

(III) + (IV) → (V) :

一般式 (V) のtert-ブチルベンゾエートの形成は、塩基の存在下での一般式 (IV) のトリアゾリノンと一般式 (III) のtert-ブチルベンゾエートの反応によって達成することができる。本発明の方法に関連して、80 °Cでアセトニトリル中の有機塩基として1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを使用することが好ましい。

【0338】

(V) + (VI) → (VII) → (VIII) :

一般式 (VIII) の安息香酸の形成は、塩基の存在下での一般式 (V) のtert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応、およびその後の得られた一般式 (VII) のエステルの鹸化によって達成することができる。

【0339】

一般式 (V) のtert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応に使用することができる塩基は、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムtert-ブタノレート、カリウムtert-ブタノレートまたは炭酸セシウムである。本発明の方法に関連して、テトラヒドロフラン中カリウムヘキサメチルジシラジド溶液を有機塩基として好ましく使用した。

【0340】

一般式 (V) のtert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応に使用することができる溶媒は、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドおよびN,N-ジメチルホルムアミドである。本発明による方法に関連して、テトラヒドロフランを溶媒として好ましく使用した。

【0341】

一般式 (V) のtert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応のための反応温度は、例えば室温-130 °Cに及んでいる。反応物質または塩基を添加する際に反応混合物の冷却が場合により必要である。本発明の方法に関連して、カリウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン中溶液を添加する前に反応物を-10 °Cに冷却し、その後室温で反応を実行することが好ましかった。

【0342】

一般式 (V) のtert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応に適した反応時間は、1時間~数日間に及んでいる。

【0343】

一般式 (V) のtert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応はエステル交換ももたらすことがあり、例えば一般式 (V) のtert-ブチルベンゾエートのtert-ブトキシド部分が一般式 (VI) のアルコールのアルコキシドR³CH(CH₃)O部分によって置き換えられ得る。一般式 (VIII) の安息香酸を得るためには、その後のエステル加水分解が必要である。

【0344】

10

20

30

40

50

エステル加水分解は、当業者に周知の様々な方法によって、例えばエステルを、例えば水、1,4-ジオキサン、エタノールもしくはテトラヒドロフランまたはこれらの混合物などの溶媒中で、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムで処理することによって達成することができる。反応は室温～それぞれの溶媒または溶媒混合物の沸点に及ぶ温度で行うことができる。

【0345】

本発明の方法に関連して、水／ジオキサン中水酸化リチウムの使用が好ましい。

【0346】

(VIII) $\rightarrow$ (IX)、(VIII) $\nearrow$ ((IX) + (X) $\rightarrow$ (I)) :

一般式 (I) の化合物は、

・一般式 (IX) の対応する酸塩化物のその場形成およびその後の一般式 (X) のアミンとの反応

または

・一般式 (VIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングによって、一般式 (VIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応によって調製することができる。

【0347】

一般式 (VIII) の安息香酸からの一般式 (IX) の酸塩化物のその場形成は、例えば共に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で使用される塩化オキサリルまたは塩化チオニルを使用することによって達成することができる。本発明による方法に関連して、塩化オキサリルを好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で使用する。

【0348】

一般式 (VIII) の安息香酸からの一般式 (IX) の酸塩化物のその場形成に適した溶媒には、例えばジクロロメタンまたはトルエンなどの非プロトン性非極性溶媒が含まれる。本発明による方法に関連して、好ましくはジクロロメタンを溶媒として使用する。

【0349】

一般式 (VIII) の安息香酸からの一般式 (IX) の酸塩化物のその場形成に適した反応温度は、反応に使用される溶媒の沸点を主に反映する。本発明による方法に関連して、塩化オキサリルの添加を0°Cで行い、その後、反応混合物を室温まで加温させた。

【0350】

その場形成された一般式 (IX) の酸塩化物と一般式 (X) のアミンのその後の反応は、有機塩基の存在下で行うことができる。適切な有機塩基は、例えばトリエチルアミン、ピリジンまたはN-エチル-N,N-ジイソプロピルアミンである。本発明による方法に関連して、トリエチルアミンを有機塩基として好ましく使用した。

【0351】

一般式 (IX) の酸塩化物と一般式 (X) のアミンの反応に適した溶媒には、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなどの非プロトン性極性溶媒またはジクロロメタンなどの非プロトン性非極性溶媒が含まれる。本発明による方法に関連して、ジクロロメタンを溶媒として使用した。

【0352】

一般式 (VIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応に適したカップリング剤は、例えばO-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、または1H-ベンゾトリア-1-オールと1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩の組み合わせである。

【0353】

一般式 (VIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した有機塩基は、例えば4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミンまたはトリエチルアミンである。

【0354】

10

20

30

40

50

一般式 (VIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した溶媒は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランである。

【0355】

アミド結合のカップリングのために、カップリング試薬としてプロパンホスホン酸無水物 (T3P) を使用するアミンと酸との間の縮合などの当業者に周知の他の方法も適している。

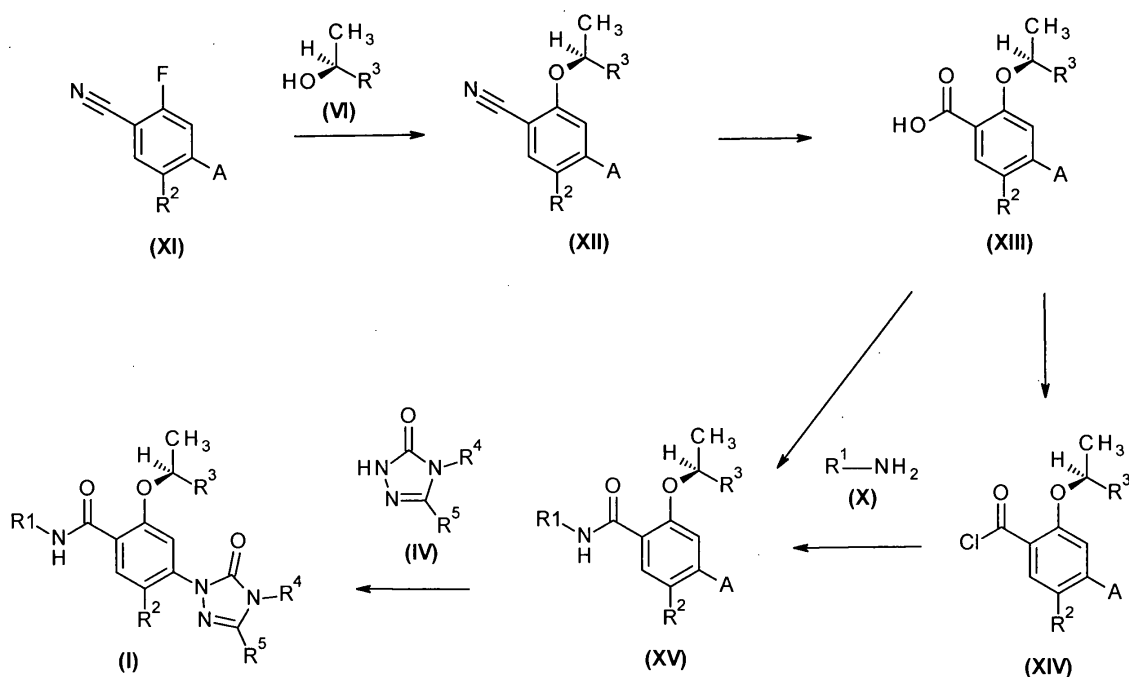
【0356】

本発明に関連して、一般式 (I) の本発明による化合物の形成を、好ましくは一般式 (VIII) の安息香酸からの一般式 (IX) の酸塩化物のその場形成およびその後の一般式 (X) のアミンとの反応によって達成した。

【0357】

合成経路2

【化14】



スキーム2：一般式 (I) の化合物の調製のための経路（式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記の一般式 (I) のために記載された意味を有し、Aは塩素、臭素またはヨウ素原子を表す）。

【0358】

一般式 (XI)、(IV)、(VI) および (X) の化合物は、市販されている、または当業者に理解されるように、パブリックドメインから入手可能な手順に従って調製することができる。具体例を実験節で説明する。

【0359】

(XI) + (VI) → (XII) :

一般式 (XII) のニトリルは、当業者に理解されるように、パブリックドメインから入手可能な手順に従って、一般式 (XI) のニトリルから、一般式 (VI) のアルコールを用いて調製することができる。

【0360】

本発明の方法に関連して、DMF中水素化ナトリウムを使用することが好ましい。

【0361】

あるいは、十分に高い酸性度のアルコールについては、炭酸カリウムを使用することが好ましい。

【0362】

(XII) → (XIII) :

一般式 (XIII) のベンゾエートの形成は、強酸または強塩基を使用して、一般式 XII のニトリルを加水分解することによって達成することができる。

【0363】

本発明の方法に関連して、90 °C でエタノール中水酸化ナトリウムを使用することが好ましい。

【0364】

(XIII) → (XIV) + (X) → (XV) :

一般式 (XV) の化合物は、

・一般式 (XIV) の対応する酸塩化物のその場形成およびその後の一般式 (X) のアミンとの反応

または

・一般式 (XV) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリング

によって、一般式 (XIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応によって調製することができる。

【0365】

一般式 (XIII) の安息香酸からの一般式 (XIV) の酸塩化物のその場形成は、例えば共に触媒量の N,N-ジメチルホルムアミドの存在下で使用される塩化オキサリルまたは塩化チオニルを使用することによって達成することができる。本発明による方法に関連して、塩化オキサリルを好ましくは N,N-ジメチルホルムアミドの存在下で使用する。

【0366】

一般式 (XIII) の安息香酸からの一般式 (XIV) の酸塩化物のその場形成に適した溶媒には、例えばジクロロメタンまたはトルエンなどの非プロトン性非極性溶媒が含まれる。本発明による方法に関連して、好ましくはジクロロメタンを溶媒として使用する。

【0367】

一般式 (XIII) の安息香酸からの一般式 (XIV) の酸塩化物のその場形成に適した反応温度は、反応に使用される溶媒の沸点を主に反映する。本発明による方法に関連して、塩化オキサリルの添加を 0 °C で行い、その後、反応混合物を室温まで加温させた。

【0368】

その場形成された一般式 (XIV) の酸塩化物と一般式 (X) のアミンのその後の反応は、有機塩基の存在下で行うことができる。適切な有機塩基は、例えばトリエチルアミン、ピリジンまたは N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミンである。本発明による方法に関連して、トリエチルアミンを有機塩基として好ましく使用した。

【0369】

一般式 (XIV) の酸塩化物と一般式 (X) のアミンの反応に適した溶媒には、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなどの非プロトン性極性溶媒またはジクロロメタンなどの非プロトン性非極性溶媒が含まれる。本発明による方法に関連して、ジクロロメタンを溶媒として使用した。

【0370】

一般式 (XIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応に適したカップリング剤は、例えば O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、または 1H-ベンゾトリア-1-オールと 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩の組み合わせである。

【0371】

一般式 (XIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した有機塩基は、例えば 4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミンまたはトリエチルアミンである。

【0372】

10

20

30

40

50

一般式 (XIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した溶媒は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランである。

【0373】

アミド結合のカップリングのために、カップリング試薬としてプロパンホスホン酸無水物 (T3P) を使用するアミンと酸との間の縮合などの当業者に周知の他の方法も適している。

【0374】

本発明に関連して、一般式 (XV) の本発明による化合物の形成を、好ましくは一般式 (XI) の安息香酸からの一般式 (XIV) の酸塩化物のその場形成およびその後の一般式 (X) のアミンとの反応によって達成した。

【0375】

(XV) + (IV) → (I) :

一般式 (I) の本発明による化合物は、触媒として遷移金属を使用して、一般式 (XV) のハロゲン化物および一般式 (IV) のトリアゾロンから調製することができる。

【0376】

一般式 (XV) の中間体を、室温-それぞれの溶媒の沸点の温度範囲で、例えばジオキサンなどの適切な溶媒系中、例えば、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニル-ホスフィン)などの適切な配位子の存在下、例えば炭酸セシウムなどの適切な塩基、および例えば(1E,4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン-パラジウムなどの適切なパラジウム触媒の存在下で例えば3-エチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンなどの一般式 (IV) の適切なトリアゾロンと反応させることができ、好ましくは反応を100 °Cで行って一般式 (I) の化合物を得る。あるいは、以下のパラジウム触媒を使用することができる：

アリルパラジウムクロリド二量体、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、クロロ(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)二量体、(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)メタンスルホナトパラジウム(II)二量体、トランス-ジ(μ-アセタト)ビス[o-(ジ-o-トリルホスフィノ)ベンジル]ジパラジウム(II) [cataCXium (登録商標) C]、アリルクロロ[1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]パラジウム(II)、アリルクロロ[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]パラジウム(II)、クロロ[(1,3-ジメチルイミダゾール)-[1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン](クロロ){2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}パラジウム、クロロ[(1,2,3-N)-3-フェニル-2-プロペニル][1,3-ビス(2,6-ジ-イソ-プロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]パラジウム(II)、[2-(アセチルアミノ)フェニル]{1,3-ビス[2,6-ジ(プロパン-2-イル)フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン}クロロパラジウム、{1,3-ビス[2,6-ジ(プロパン-2-イル)フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン}(クロロ){2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}パラジウム、{1,3-ビス[2,6-ジ(プロパン-2-イル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル}(ジクロロ)(3-クロロピリジン-κN)パラジウム、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロリド、[2-(アセチルアミノ)-4-メトキシフェニル]{1,3-ビス[2,6-ジ(プロパン-2-イル)フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン}クロロパラジウム、{1,3-ビス[2,6-ジ(プロパン-2-イル)フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン}(クロロ){2-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,5-ジメトキシフェニル}パラジウム、ジクロロ[1,3-ビス(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)、ジクロロ(ジ-μ-クロロ)ビス[1,3-ビス(2,6-ジ-イソ-プロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]ジパラジウム(II)、2-(2'-ジ-tert-ブチルホスフィン)ビフェニルパラジウム(II)アセテート、クロロ[ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル)-2-イル]-λ5-ホスファニル][2-(フェニル-κC2)エタンアミナト-κN]パラジウム、[2-(2-アミノエチル)フェニル](クロロ)パラジウム-ジ-tert-ブチル[2',4',6'-トリ(プロパン

10

20

30

40

50

-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン、{ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン}{2-[2-(メチルアザニジル-κN)エチル]フェニル-κC1}パラジウム、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)、[2',6'-ビス(プロパン-2-イルオキシ)ビフェニル-2-イル](ジシクロヘキシル)ホスファン-[2-(2-アミノエチル)フェニル](クロロ)パラジウム、[2-(2-アミノエチル)フェニル](クロロ){ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]-λ5-ホスファニリデン}パラジウム、2'-(ジシクロヘキシルホスファニル)-N,N,N',N'-テトラメチルビフェニル-2,6-ジアミン-(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-イソ-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)(2-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)、[2'-(アザニジル-κN)ビフェニル-2-イル-κC2](クロロ){ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]-λ5-ホスファニル}パラジウム、(2'-アミノビフェニル-2-イル)(メタンスルホナト-κO)パラジウム-ジ-tert-ブチル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン、(2'-アミノビフェニル-2-イル)パラジウム(1+)メタンスルホネート-ジ-tert-ブチル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン、ジシクロヘキシル[3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン-[2-(2-アミノエチル)フェニル](クロロ)パラジウム、(2'-アミノビフェニル-2-イル)パラジウム(1+)メタンスルホネート-2'-(ジシクロヘキシルホスファニル)-N,N,N',N'-テトラメチルビフェニル-2,6-ジアミン、ナトリウム2'-(ジシクロヘキシルホスファニル)-2,6-ジメトキシビフェニル-3-スルホネート-(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-イソ-プロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)、(2'-アミノビフェニル-2-イル)(メタンスルホナト-κO)パラジウム-[2',6'-ビス(プロパン-2-イルオキシ)ビフェニル-2-イル](ジシクロヘキシル)ホスファン、(2'-アミノビフェニル-2-イル)(メタンスルホナト-κO)パラジウム-ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン、(2'-アミノビフェニル-2-イル)パラジウム(1+)メタンスルホネート-ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン、ジシクロヘキシル[3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン-(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム、(2'-アミノビフェニル-2-イル)(メタンスルホナト-κO)パラジウム-ジ-tert-ブチル[3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン、(2'-アミノビフェニル-2-イル)(メタンスルホナト-κO)パラジウム-ジシクロヘキシル[3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファンまたは以下の配位子：

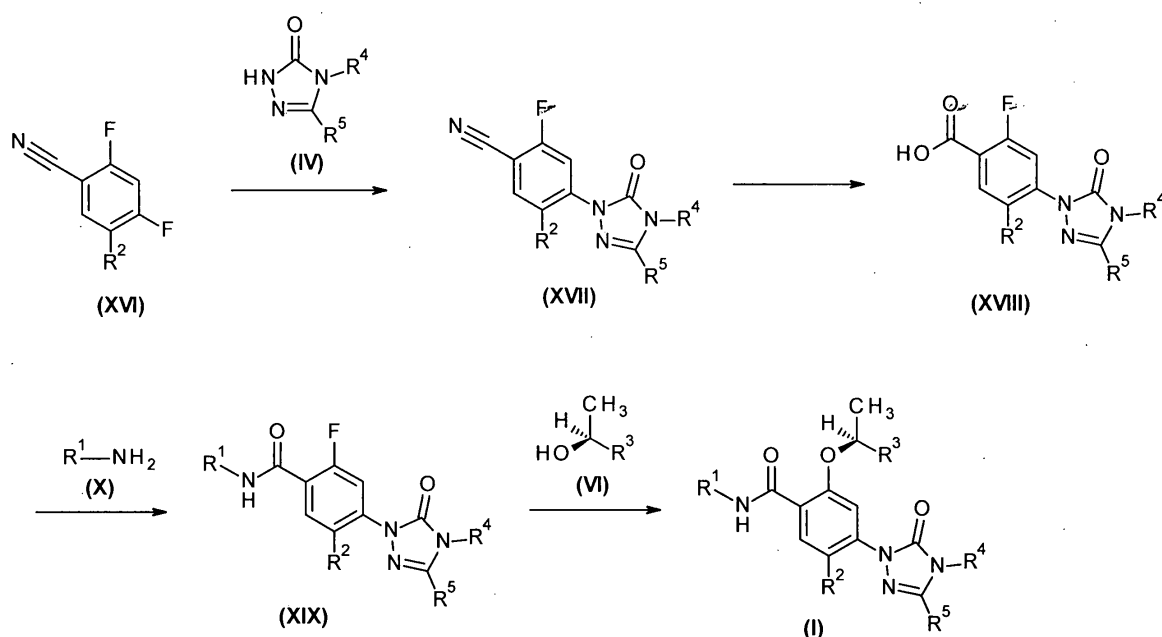
ラセミ-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、rac-BINAP、1,1'-ビス-(ジフェニル-ホスフィノ)フェロセン、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル、ジ-tert-ブチル-メチル-ホスホニウムテトラフルオロボレート、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、トリ-tert-ブチル-ホスホニウムテトラフルオロボレート、トリ-2-フリルホスフィン、トリス(2,4-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスファイト、トリ-o-トリルホスフィン、(9,9-ジメチル-9H-キサテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニル)-2-イル)ホスフィン、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルビフェニル-2-イル)ホスフィン、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピル-3,4,5,6-テトラメチルビフェニル-2-イル)ホスフィン、アダマンタン-1-イル(アダマンタン-2-イル)(2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-N,N-ジメチル-ビフェニル-2-アミン、2'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-N,N-ジメチルビフェニル-2-アミン、2'-(ジ-フェニルホスフィノ)-N,N,N',N'-テト

ラメチルビフェニル-2,6-ジアミン、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリシクロヘキシル-3,6-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、ビス[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン、ビフェニル-2-イル(ジ-tert-ブチル)ホスフィン、ジシクロヘキシル(2'-メチルビフェニル-2-イル)ホスフィン、ビフェニル-2-イル(ジシクロヘキシル)ホスフィン、2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-N,N-ジメチルビフェニル-2-アミン、2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-N,N,N',N'-テトラメチルビフェニル-2,6-ジアミン、ナトリウム2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2,6-ジイソプロピルビフェニル-4-スルホネート、ナトリウム2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2,6-ジメトキシビフェニル-3-スルホネート、1,1'-ビナフタレン-2-イル(ジ-tert-ブチル)ホスフィン、1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン、1,3-ビス[2,6-ジ(プロパン-2-イル)フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン。

【0377】

合成経路3

【化15】



スキーム3：一般式 (I) の化合物の調製のための経路 (式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記の一般式 (I) のために記載された意味を有する)。

【0378】

一般式 (XVI)、(IV)、(VI) および (X) の化合物は、市販されている、または当業者に理解されるように、パブリックドメインから入手可能な手順に従って調製することができる。具体例を実験節で説明する。

【0379】

一般式 (XVII) のニトリルは、塩基の存在下で、一般式 (XVI) のニトリルおよび一般式 (IV) のトリアゾリノンから調製することができる。本発明の方法に関連して、80 °Cでアセトニトリル中の塩基として炭酸カリウムを使用することが好ましい。

【0380】

一般式 (XVIII) のベンゾエートの形成は、強酸または強塩基を使用して、一般式 (XVII) のニトリルを加水分解することによって達成することができる。本発明の方法に関連して、85 °Cでエタノール中水酸化ナトリウムを使用することが好ましい。

【0381】

一般式 (XIX) の化合物はアミドカップリングによる一般式 (XVIII) の安息香酸と一般式

(X) のアミンの反応によって調製することができる。

【0382】

一般式 (XVIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応に適したカップリング剤は、例えば O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、または 1H-ベンゾトリア-1-オールと 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩の組み合わせである。

【0383】

一般式 (XVIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した有機塩基は、例えば 4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン、N-メチルピロリジンまたはトリエチルアミンである。

10

【0384】

一般式 (XVIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した溶媒は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランである。

【0385】

アミド結合のカップリングのために、カップリング試薬としてプロパンホスホン酸無水物 (T3P) を使用するアミンと酸との間の縮合、または一般式 (XVIII) の安息香酸のそれぞれの酸塩化物への変換およびその後の上記の一般式 (X) のアミンとの反応などの当業者に周知の他の方法も適している。

20

【0386】

本発明に関連して、一般式 (XIX) の化合物の形成を、好ましくは一般式 (XVIII) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの HATU 媒介アミドカップリングによって達成した。

【0387】

一般式 (I) の化合物の形成は、塩基の存在下での一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応によって達成することができる。一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応に使用することができる塩基は、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウム tert-ブタノレート、カリウム tert-ブタノレートまたは炭酸セシウムである。本発明の方法に関連して、水素化ナトリウムを有機塩基として好ましく使用した。

【0388】

一般式 (V) の tert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応に使用することができる溶媒は、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドおよび N,N-ジメチルホルムアミドである。本発明による方法に関連して、N,N-ジメチルホルムアミドを溶媒として好ましく使用した。

30

【0389】

一般式 (V) の tert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応のための反応温度は、例えば室温 - 80 °C に及んでいる。本発明の方法に関連して、一般式 (VI) のアルコールと水素化ナトリウムの反応を、好ましくは式 (XIX) のアミドを添加する 1 時間前に室温で行い、その後反応混合物を 80 °C に加熱した。

【0390】

一般式 (V) の tert-ブチルベンゾエートと一般式 (VI) のアルコールの反応に適した反応時間は、3 時間 ~ 数日間に及んでいる。

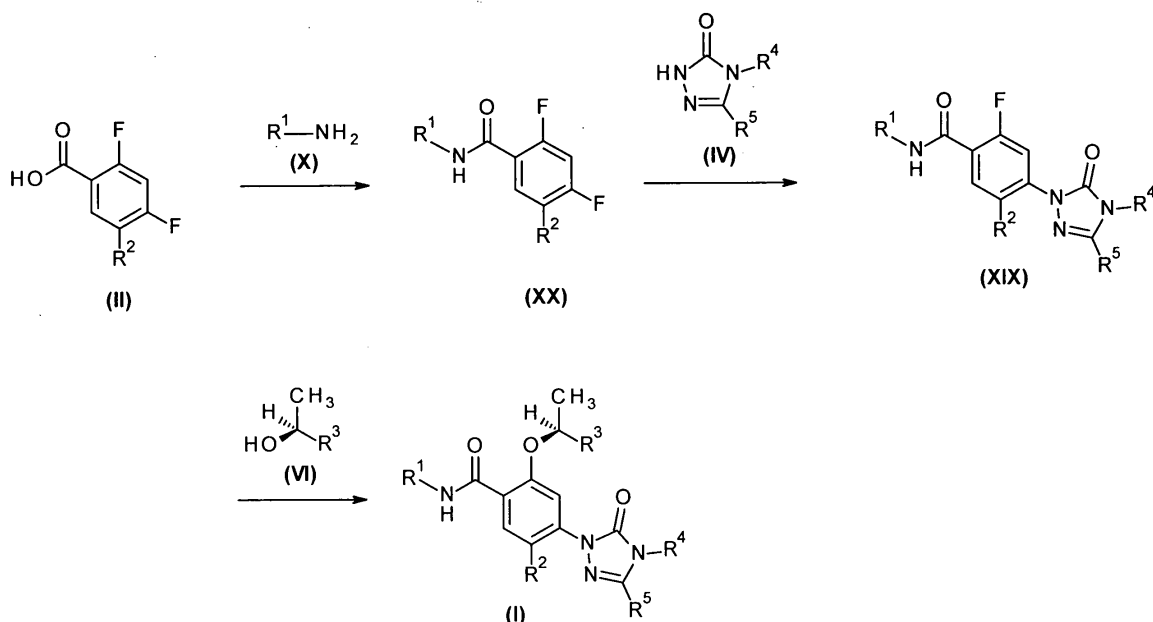
40

【0391】

合成経路 4

50

【化 16】



10

スキーム4：一般式 (I) の化合物の調製のための経路（式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記の一般式 (I) のために記載された意味を有する）。

【0392】

一般式 (II)、(IV)、(VI) および (X) の化合物は、市販されている、または当業者に理解されるように、パブリックドメインから入手可能な手順に従って調製することができる。具体例を実験節で説明する。

【0393】

一般式 (XX) のアミドは、アミドカップリングによる一般式 (II) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応によって調製することができる。

【0394】

一般式 (II) の安息香酸と一般式 (X) のアミンの反応に適したカップリング剤は、例えば O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、または1H-ベンゾトリア-1-オールと1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩の組み合わせである。

【0395】

一般式 (II) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した有機塩基は、例えば4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン、N-メチルピロリジンまたはトリエチルアミンである。

【0396】

一般式 (II) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのアミドカップリングに適した溶媒は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランである。

【0397】

アミド結合のカップリングのために、カップリング試薬としてプロパンホスホン酸無水物 (T3P) を使用するアミンと酸との間の縮合、または一般式 (II) の安息香酸のそれぞれの酸塩化物への変換およびその後の上記の一般式 (X) のアミンとの反応などの当業者に周知の他の方法も適している。

【0398】

本発明に関連して、一般式 (XX) の化合物の形成を、好ましくは一般式 (II) の安息香酸と一般式 (X) のアミンのHATU媒介アミドカップリングによって達成した。

20

30

40

50

【0399】

あるいは、一般式 (XX) のアミドは、対応する酸塩化物のその場形成およびその後の一般式 (X) のアミンとの反応によって、一般式 (II) の安息香酸誘導体から調製することができる。

【0400】

一般式 (II) の安息香酸からの酸塩化物のその場形成は、例えば共に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドの存在下で使用される塩化オキサリルまたは塩化チオニルを使用することによって達成することができる。

【0401】

(XX) + (IV) → (XIX) :

一般式 (XIX) の化合物の形成は、炭酸カリウムなどの塩基の存在下での一般式 (IV) のトリアゾリノンと一般式 (XX) のアミドの反応によって達成することができる。本発明の方法に関連して、80 °Cでアセトニトリル中の有機塩基として1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを使用することが好ましい。

【0402】

一般式 (I) の化合物の形成は、塩基の存在下での一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応によって達成することができる。一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応に使用することができる塩基は、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムtert-ブタノレート、カリウムtert-ブタノレートまたは炭酸セシウムである。本発明の方法に関連して、水素化ナトリウムを有機塩基として好ましく使用した。

【0403】

一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応に使用することができる溶媒は、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドおよびN,N-ジメチルホルムアミドである。本発明による方法に関連して、N,N-ジメチルホルムアミドを溶媒として好ましく使用した。

【0404】

一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応のための反応温度は、例えば室温-140 °Cに及んでいる。本発明の方法に関連して、一般式 (VI) のアルコールと水素化ナトリウムの反応を、好ましくは式 (XIX) のアミドを添加する1時間前に室温で行い、その後反応混合物を80 °Cに加熱した。

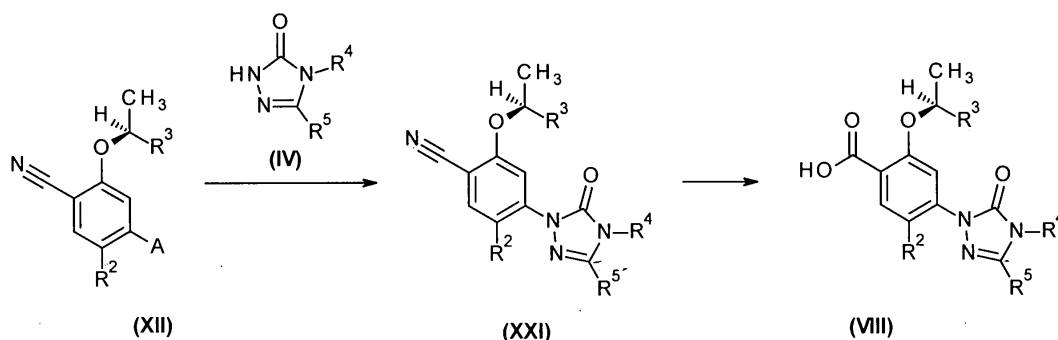
【0405】

一般式 (XIX) のアミドと一般式 (VI) のアルコールの反応に適した反応時間は、3時間〜数日間に及んでいる。

【0406】

合成経路5

【化17】



スキーム5：一般式 (VIII) の化合物の調製のための代替経路（式中、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記の一般式 (I) のために記載された意味を有し、Aは塩素、臭素またはヨウ素原子

子を表す)。

【0407】

式(VIII)の化合物の代替合成をスキーム5で説明する。

【0408】

一般式(XXI)の化合物は、触媒として遷移金属を使用して、一般式(XII)のハロゲン化合物および一般式(IV)のトリアゾロンから調製することができる。

【0409】

一般式(VIII)のベンゾエートの形成は、強酸または強塩基を使用して、一般式XXIのニトリルを加水分解することによって達成することができる。本発明の方法に関連して、120°Cで硫酸、酢酸および水を使用することが好ましかった。

【0410】

一般式(XII)の化合物の合成および一般式(VIII)の化合物からの一般式(I)の化合物の合成は上に記載されている。

【0411】

したがって、これらのスキームに例示した変換の順序は、限定するためのものではない。さらに、例示の変形の前および／または後で、置換基R¹、R²、R³、R⁴またはR⁵のいずれかの相互変換を行うことができる。これらの修飾は、例えば、保護基の導入、保護基の切断、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換または当業者に知られている他の反応などであり得る。これらの変換には、置換基の別の相互変換を可能にする官能基を導入する変換が含まれる。適当な保護機ならびにその導入および切断は当業者に周知である(例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999参照)。具体例を以下の段落で説明する。

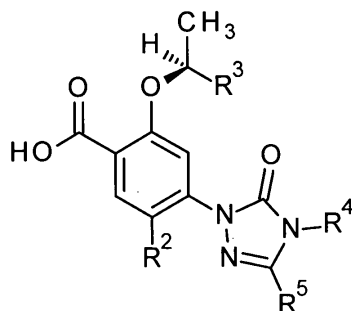
【0412】

得られた一般式(I)の化合物を、場合により対応する(i)溶媒および／または(ii)塩基もしくは酸を用いてそれらの溶媒和物、塩および／または塩の溶媒和物に変換する(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記の一般式(I)のために記載された意味を有する)。

【0413】

別の態様によると、本発明は、上に定義される一般式(I)の化合物を調製する方法であって、一般式(VIII)の中間体化合物：

【化18】



(VIII)

(式中、R²、R³、R⁴およびR⁵は上に定義される一般式(I)の化合物について定義される通りである)

を、一般式(X)の化合物：

10

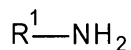
20

30

40

50

【化 19】



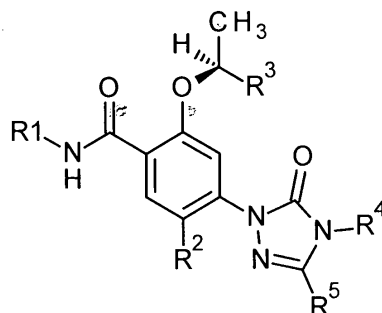
(X),

(式中、 R^1 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである) と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

【化 20】

10



(I),

20

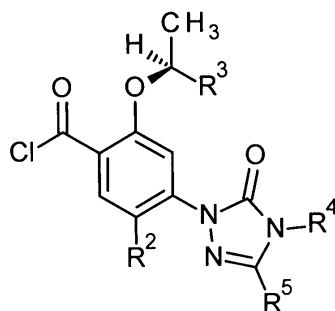
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される通りである) を得る工程を含む方法を提供する。

【0414】

一定の実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (IX) の中間体化合物：

【化 21】

30



(IX),

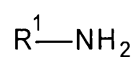
40

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (X) の化合物：

50

【化 2 2】

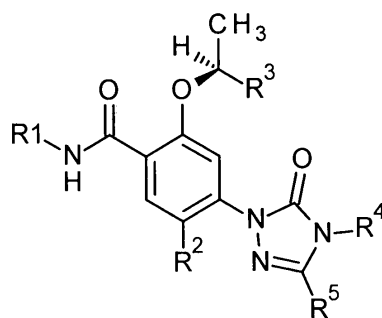


(X),

(式中、 R^1 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである) と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

【化 2 3】



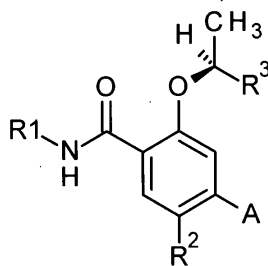
(I),

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される通りである) を得る工程を含む方法を提供する。

【0 4 1 5】

さらなる実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (XV) の中間体化合物：

【化 2 4】



(XV),

(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りであり、Aは塩素、臭素またはヨウ素原子を表す) を、一般式 (IV) の化合物：

10

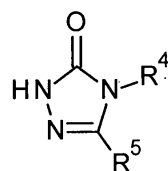
20

30

40

50

【化 2 5】



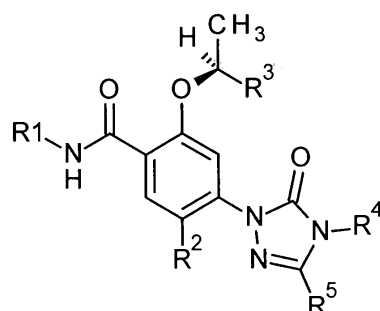
(IV),

(式中、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

【化 2 6】



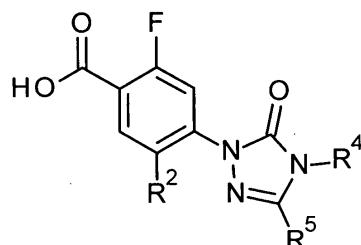
(I),

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される通りである)
を得る工程を含む方法を提供する。

【0 4 1 6】

他の実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (XVIII) の中間体化合物：

【化 2 7】



(XVIII),

(式中、 R^2 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (X) の化合物：

10

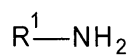
20

30

40

50

【化 2 8】



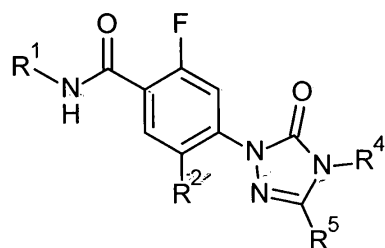
(X),

(式中、 R^1 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである) と反応させ、

それによって一般式 (XIX) の化合物：

10

【化 2 9】



(XIX),

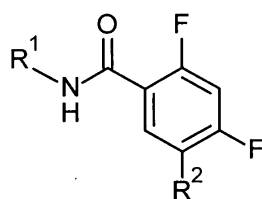
20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は上に定義される通りである) を得る工程を含む方法を提供する。

【0 4 1 7】

他の実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (XX) の中間体化合物：

【化 3 0】



(XX),

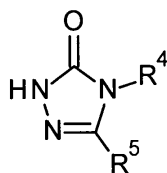
30

(式中、 R^1 および R^2 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

40

を、一般式 (IV) の化合物：

【化 3 1】



(IV),

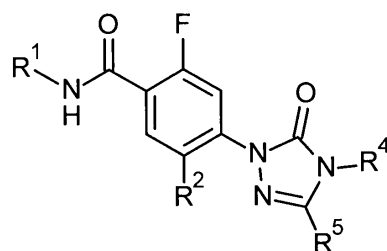
50

(式中、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

と反応させ、

それによって一般式 (XIX) の化合物：

【化 3 2】



(XIX),

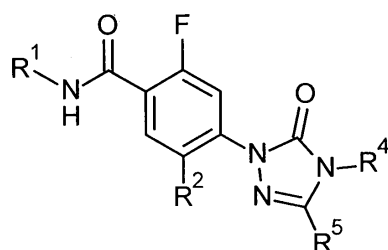
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を得る工程を含む方法を提供する。

【0 4 1 8】

さらなる実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (XIX) の中間体化合物：

【化 3 3】

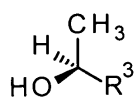


(XIX),

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (VI) の化合物：

【化 3 4】



(VI),

(式中、 R^3 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)
と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

10

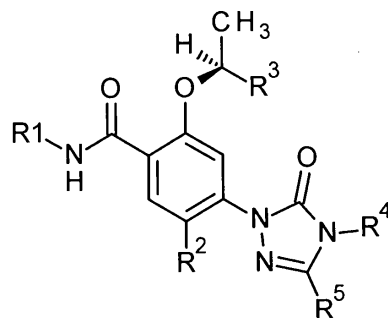
20

30

40

50

【化 3 5】



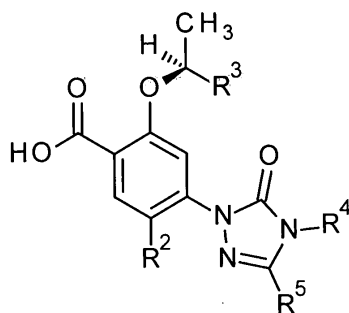
(I),

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される通りである)
を得る工程を含む方法を提供する。

【0419】

別の態様によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (VIII) の中間体化合物：

【化 3 6】

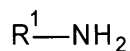


(VIII),

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (X) の化合物：

【化 3 7】



(X),

(式中、 R^1 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)
と反応させ、
それによって一般式 (I) の化合物：

10

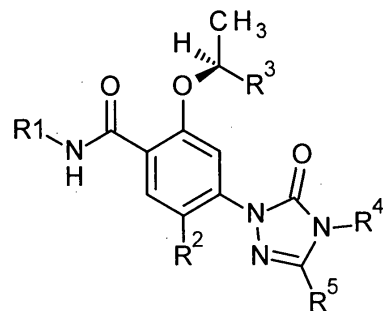
20

30

40

50

【化 3 8】



(II),

10

(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上に定義される通りである)

を得て、

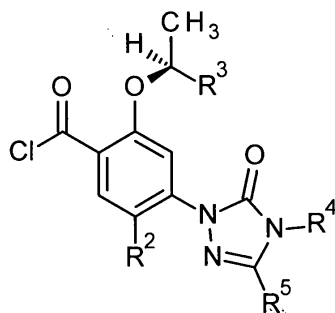
次いで、場合により前記化合物を対応する (i) 溶媒および／または (ii) 塩基もしくは酸を用いて溶媒和物、塩および／または前記塩の溶媒和物に変換する工程を含む方法を提供する。

【0420】

一定の実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (IX) の中間体化合物：

20

【化 3 9】



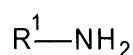
(IX),

30

(式中、R²、R³、R⁴およびR⁵は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (X) の化合物：

【化 4 0】



(X),

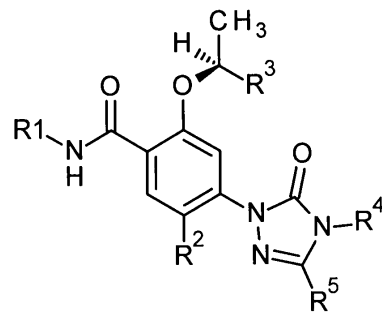
40

(式中、R¹は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

50

【化 4 1】



(I),

10

(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上に定義される通りである)

を得て、

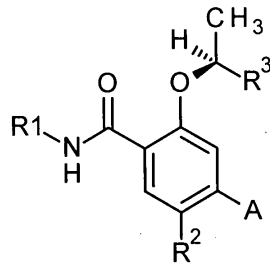
次いで、場合により前記化合物を対応する (i) 溶媒および／または (ii) 塩基もしくは酸を用いて溶媒和物、塩および／または前記塩の溶媒和物に変換する工程を含む方法を提供する。

【 0 4 2 1】

さらなる実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (XV) の中間体化合物：

20

【化 4 2】



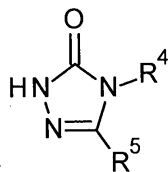
(XV),

30

(式中、R¹、R²およびR³は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りであり、Aは塩素、臭素またはヨウ素原子を表す)

を、一般式 (IV) の化合物：

【化 4 3】



(IV),

40

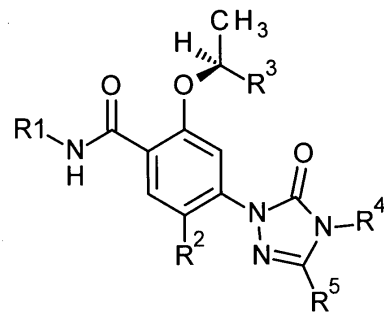
(式中、R⁴およびR⁵は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

50

【化 4 4】



(I),

10

(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上に定義される通りである)

を得て、

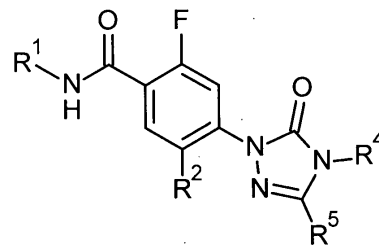
次いで、場合により前記化合物を対応する (i) 溶媒および／または (ii) 塩基もしくは酸を用いて溶媒和物、塩および／または前記塩の溶媒和物に変換する工程を含む方法を提供する。

【0 4 2 2】

他の実施形態によると、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製する方法であって、一般式 (XIX) の中間体化合物：

20

【化 4 5】



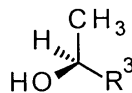
(XIX),

30

(式中、R¹、R²、R⁴およびR⁵は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を、一般式 (VI) の化合物：

【化 4 6】



(VI),

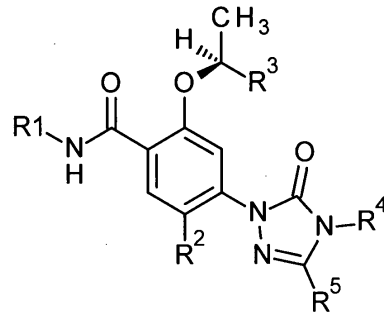
40

(式中、R³は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)と反応させ、

それによって一般式 (I) の化合物：

50

【化 4 7】



(I),

10

(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は上に定義される通りである)

を得て、

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

【0 4 2 3】

本発明は、本明細書の実験節で記載される工程を含む、一般式 (I) の本発明の化合物を調製する方法を提供する。

20

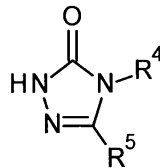
【0 4 2 4】

さらなる態様によると、本発明は、上記の一般式 (I) の化合物の調製に有用な中間体化合物を提供する。

【0 4 2 5】

特に、本発明は、一般式 (IV) の中間体化合物：

【化 4 8】



(IV),

30

(式中、R⁴およびR⁵は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

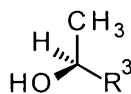
を提供する。

【0 4 2 6】

特に、本発明は一般式 (VI) の中間体化合物：

40

【化 4 9】



(VI),

(式中、R³は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

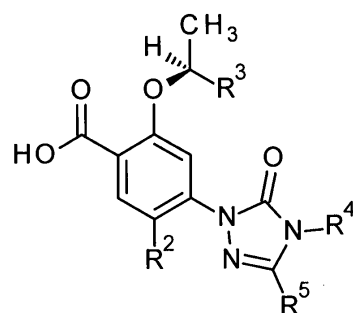
を提供する。

50

【0427】

特に、本発明は一般式 (VIII) の中間体化合物：

【化50】



(VIII),

10

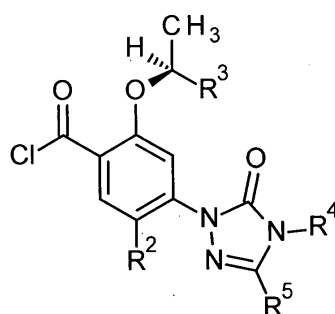
(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を提供する。

【0428】

特に、本発明は一般式 (IX) の中間体化合物：

【化51】



(IX),

20

30

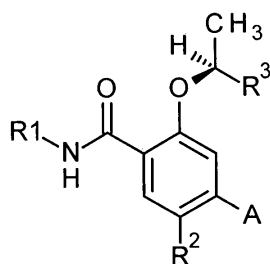
(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

を提供する。

【0429】

特に、本発明は一般式 (XV) の中間体化合物：

【化52】



(XV),

40

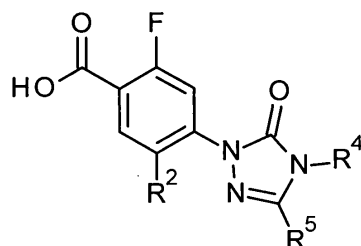
50

(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りであり、 A は塩素、臭素またはヨウ素原子を表す)を提供する。

【0430】

特に、本発明は一般式 (XVIII) の中間体化合物：

【化53】



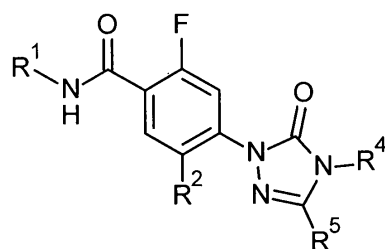
(XVIII),

(式中、 R^2 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)を提供する。

【0431】

特に、本発明は一般式 (XIX) の中間体化合物：

【化54】



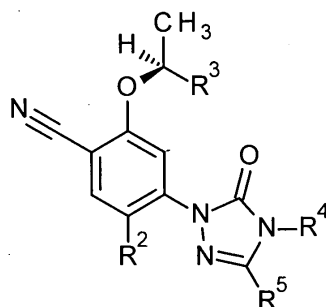
(XIX),

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)を提供する。

【0432】

特に、本発明は一般式 (XXI) の中間体化合物：

【化55】



(XXI),

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りで

ある)
を提供する。

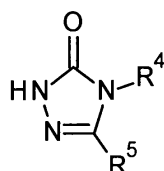
【0433】

別の態様によると、本発明は、上で定義される一般式 (I) の化合物を調製するための前記中間体化合物の使用を提供する。

【0434】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (IV) の中間体化合物：

【化56】



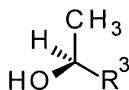
(IV),

(式中、R⁴およびR⁵は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)
の使用を提供する。

【0435】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (VI) の中間体化合物：

【化57】



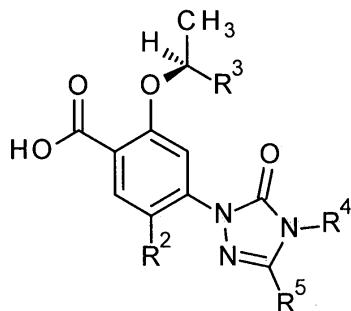
(VI),

(式中、R³は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)
の使用を提供する。

【0436】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (VIII) の中間体化合物：

【化58】



(VIII),

(式中、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りで

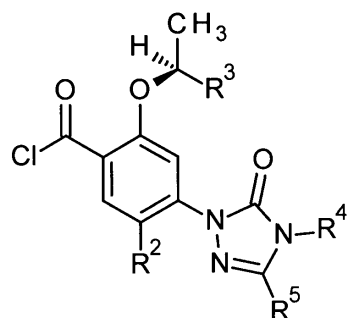
ある)

の使用を提供する。

【0437】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (IX) の中間体化合物：

【化59】



(IX),

10

(式中、R²、R³、R⁴およびR⁵は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

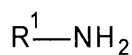
20

の使用を提供する。

【0438】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (X) の中間体化合物：

【化60】



(X),

30

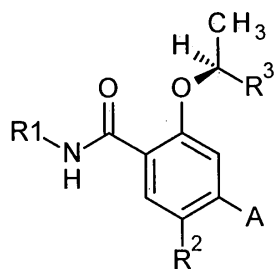
(式中、R¹は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

の使用を提供する。

【0439】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (XV) の中間体化合物：

【化61】



(XV),

40

(式中、R¹、R²およびR³は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りであり、

50

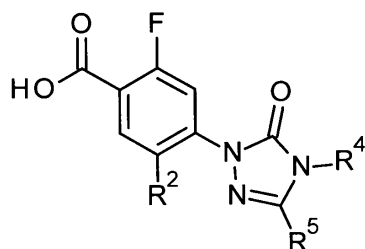
Aは塩素、臭素またはヨウ素原子を表す)
の使用を提供する。

【0440】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (XVIII)

の中間体化合物：

【化62】



(XVIII),

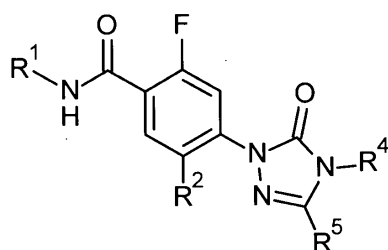
(式中、R²、R⁴およびR⁵は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)
の使用を提供する。

【0441】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (XIX)

の中間体化合物：

【化63】



(XIX),

(式中、R¹、R²、R⁴およびR⁵は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りで
ある)

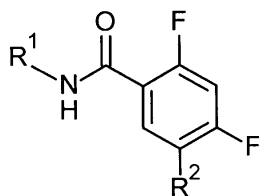
の使用を提供する。

【0442】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (XX)

の中間体化合物：

【化64】



(XX),

10

20

30

40

50

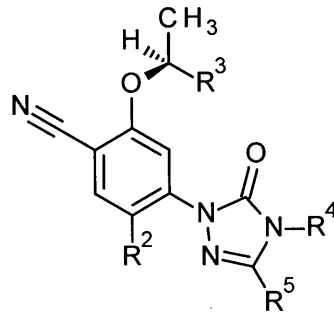
(式中、 R^1 および R^2 は上に定義される一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

の使用を提供する。

【0443】

特に、本発明は、上に定義される一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (XXI) の中間体化合物：

【化65】



(XXI),

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記の一般式 (I) の化合物について定義される通りである)

の使用を提供する。

【0444】

本発明は、下記の本文の実施例節で開示される一般式 (IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX) および (XXI) の中間体化合物の使用を提供する。

【0445】

本発明は、下記の本文の実施例節で開示される中間体化合物を提供する。

【0446】

本発明は、下記の本文の実施例節で開示される一般式 (IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX) および (XXI) の中間体化合物を提供する。

【0447】

本発明は、上記の一般式 (IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)、(XVIII)、(XIX) および (XXI) の中間体化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意の部分的組み合わせを提供する。

【0448】

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

【0449】

本発明の一般式 (I) の化合物は、予測することができなかった有益な薬理学的作用範囲を示す。驚くべきことに、本発明の化合物は、DHODHを有効に阻害することが分かっており、そのため、前記化合物を、ヒトおよび動物における疾患、好ましくは過剰増殖性および／または炎症性障害の治療または予防に使用することが可能である。

【0450】

本発明の化合物を利用してDHODHの活性を阻害することができる。この方法は、過剰増殖性および／または炎症性障害を治療するための、有効量の本発明の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを、ヒトを含む、それを必要とする哺乳動物に投与する工程を含む。

【0451】

本発明の別の態様は、細胞を式（I）の化合物と接触させる工程を含む、細胞の増殖を阻害する方法である。

【0452】

過剰増殖障害には、それだけに限らないが、例えば、乾癬、ケロイドおよび皮膚に影響を及ぼす他の過形成、前立腺肥大症（BPH）、固形腫瘍（乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、目、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺のがんおよびこれらの遠隔転移など）が含まれる。これらの障害には、肉腫、ならびにそれだけに限らないが、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫を含む血液学的悪性腫瘍も含まれる。

【0453】

本発明の一態様は、がんを治療するための式（I）の化合物の使用、がんの治療に使用するための式（I）の化合物ならびに特定の量の式（I）の化合物を投与する工程を含むがん疾患を治療する方法である。

【0454】

乳がんの例には、それだけに限らないが、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌、および非浸潤性小葉癌が含まれる。

【0455】

気道のがんの例には、それだけに限らないが、小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫が含まれる。

【0456】

脳がんの例には、それだけに限らないが、脳幹および視床下部（hypophthalmic）膠腫、小脳および大脳星状細胞腫、髄芽腫、上皮腫、ならびに神経外胚葉および松果体腫瘍が含まれる。

【0457】

男性生殖器の腫瘍には、それだけに限らないが、前立腺および精巣がんが含まれる。

【0458】

女性生殖器の腫瘍には、それだけに限らないが、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣および外阴がん、ならびに子宮の肉腫が含まれる。

【0459】

消化管の腫瘍には、それだけに限らないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺がんが含まれる。

【0460】

尿路の腫瘍には、それだけに限らないが、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管、尿道およびヒト乳頭状腎臓がんが含まれる。

【0461】

目のがんには、それだけに限らないが、眼内黒色腫および網膜芽細胞腫が含まれる。

【0462】

肝がんの例には、それだけに限らないが、肝細胞癌（線維層板型の変形を伴うまたは伴わない肝臓細胞癌）、胆管癌（肝内胆管癌）および混合肝細胞性胆管癌が含まれる。

【0463】

皮膚がんには、それだけに限らないが、扁平上皮癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚がんおよび非黒色腫皮膚がんが含まれる。

【0464】

頭頸部がんには、それだけに限らないが、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭がん、および口腔がんおよび扁平細胞が含まれる。

【0465】

リンパ腫には、それだけに限らないが、AIDS関連リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫（CLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、T非ホジキンリンパ腫（T-NHL）、NHLのサブタイプ、例えばびまん性大細胞リンパ腫（DLBCL）、活性化B細胞DLBCL、胚中心B細胞リンパ腫DLBCL、ダブルヒットリンパ腫（double-hit lymphoma）および二重発現リン

10

20

30

40

50

パ腫 (double-expressor lymphoma) ; 未分化大細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞リンパ腫、ホジキン病、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、中枢神経系のリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫および慢性リンパ球性リンパ腫およびセザリー症候群が含まれる。

【0466】

肉腫には、それだけに限らないが、軟組織の肉腫、神経膠肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉種が含まれる。

【0467】

白血病には、それだけに限らないが、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、(急性) T細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病 (ALL)、急性単球性白血病 (AML)、急性前骨髄球性白血病 (APL)、二重表現型 (bisphenotypic) B骨髄単球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性骨髄単球性白血病 (CMML)、大顆粒リンパ球性白血病、形質細胞白血病、および急性骨髄性白血病に発展し得る骨髄異形成症候群 (MDS) が含まれる。

【0468】

DHODHの阻害はまた、血液学的がんおよび固形がん、特に白血病における腫瘍開始細胞の分化をもたらし得る。

【0469】

本発明はまた、過剰なおよび／または異常な血管新生に関連する疾患を含む血管新生障害を治療する方法も提供する。

【0470】

血管新生の不適切な異所性発現は生物にとって有害となり得る。いくつかの病理学的状態が外来性血管の成長に関連している。これらには、例えば、糖尿病網膜症、虚血性網膜静脈閉塞症および未熟児網膜症 [Aiello et al., New Engl.J.Med., 1994, 331, 1480; Peer et al., Lab.Invest., 1995, 72, 638]、加齢黄斑変性 (AMD) [Lopez et al., Invest. Ophthalmol.Vis.Sci., 1996, 37, 855]、血管新生緑内障、乾癬、後水晶体線維増殖症、血管線維腫、炎症、関節リウマチ (RA)、再狭窄、ステント内再狭窄、移植血管閉塞等が含まれる。さらに、癌性および腫瘍性組織に関連する血液供給増加は、急速な腫瘍拡大および転移をもたらす成長を促進する。さらに、腫瘍中での新たな血管およびリンパ管の成長は、変節した細胞のための脱出経路を提供し、癌の転移および結果としての広がりをもたらし得る。したがって、本発明の一般式 (I) の化合物を利用して、例えば、血管形成を阻害するおよび／または低減することにより；内皮細胞増殖もしくは血管新生に関与する他の型を阻害する、遮断する、低減する、減少させる等、ならびにこのような細胞型の細胞死またはアポトーシスを引き起こすことにより上記血管新生障害のいずれかを治療および／または予防することができる。

【0471】

本発明の別の態様は、有効量の少なくとも1種の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを対象に投与することによって、対象 (例えば、ヒト、ラット等) のがんを制御する (例えば、治療、予防等を介して) 方法である。

【0472】

いくつかの実施形態では、対象に少なくとも1種の本発明の一般式 (I) の化合物と、1種または複数の薬学的に許容される担体、賦形剤および／または希釈剤とを含む医薬品が投与され得る。

【0473】

いくつかの実施形態では、対象の過剰増殖性障害を治療および／または予防する方法が、有効量の一般式 (I) の化合物を対象に投与する工程を含み得る。過剰増殖性障害は、例えば、がん (上で定義されるがん型、より具体的には、白血病、リンパ腫、固形腫瘍、例えば結腸直腸癌、肺癌、卵巣がん、膵がん、腎がん、さらにより具体的には、例えば急性骨髄性白血病、結腸直腸癌、白血病、肺癌、リンパ腫、多発性骨髄腫、卵巣がん、膵が

10

20

30

40

50

んおよび腎細胞癌)であり得る。

【0474】

いくつかの実施形態では、対象の過剰増殖性障害を治療および／または予防する方法が、有効量の一般式 (I) の化合物を対象に投与する工程を含み得る。過剰増殖性障害は、例えば、がん（例えば、肺がん、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病 (APL)、混合型白血病 (MLL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、骨髄異形成症候群 (MDS)、リンパ腫、神経膠芽腫、前立腺がん、または本明細書で定義される他の任意のがん適応症) であり得る。

【0475】

別の態様では、本発明は、疾患を治療または予防するための医薬品を調製するための、本発明の一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを使用を提供する。

10

【0476】

別の態様では、本発明は、急性骨髄性白血病、結腸直腸癌、白血病、肺がん、リンパ腫、多発性骨髄腫、卵巣がん、膵がんおよび腎細胞癌から選択されるがんを治療するための、本発明の一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを使用を提供する。

【0477】

別の態様では、本発明は、本発明の一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを投与する工程を含むがんを治療する方法であって、がんが急性骨髄性白血病、結腸直腸癌、白血病、肺がん、リンパ腫、多発性骨髄腫、卵巣がん、膵がんおよび腎細胞癌から選択される方法を提供する。

20

【0478】

別の態様では、本発明は、急性骨髄性白血病、乳がん、結腸直腸癌、胃がん、神経膠肉腫、頭頸部がん、肝細胞癌、白血病、肺がん、リンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌および肉腫から選択されるがんを治療するための、本発明の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを使用を提供する。

【0479】

別の態様では、本発明は、一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを投与する工程を含む、がんを治療する方法であって、がんが急性骨髄性白血病、乳がん、結腸直腸癌、胃がん、神経膠肉腫、頭頸部がん、肝細胞癌、白血病、肺がん、リンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌および肉腫から選択される方法を提供する。

30

【0480】

別の態様では、本発明は、急性T細胞リンパ芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病、未分化大細胞リンパ腫、二重表現型B骨髄単球性白血病、B細胞リンパ腫、乳がん、バーキットリンパ腫、慢性骨髄性白血病、結腸直腸癌、胃がん、神経膠肉腫、頭頸部がん、肝細胞癌、肺がん、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌、肉腫およびT細胞リンパ腫から選択されるがんを治療するための、本発明の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを使用を提供する。別の態様では、本発明は、一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを投与する工程を含む、がんを治療する方法であって、がんが急性T細胞リンパ芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病、未分化大細胞リンパ腫、二重表現型B骨髄単球性白血病、B細胞リンパ腫、乳がん、バーキットリンパ腫、慢性骨髄性白血病、結腸直腸癌、胃がん、神経膠肉腫、頭頸部がん、肝細胞癌、肺がん、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌、肉腫およびT細胞リンパ腫から選択される方法を提供する。

40

【0481】

50

別の態様では、本発明は、肺がん、白血病、急性骨髄性白血病、神経膠肉腫、結腸直腸癌、頭頸部がん、肝細胞癌、多発性骨髄腫、リンパ腫、乳がん、神経芽細胞腫、卵巣がん、胃がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌および肉腫から選択されるがんを治療する方法を提供する。

【0482】

別の態様では、本発明は、肺がん、白血病、急性骨髄性白血病、神経膠肉腫、結腸直腸癌、頭頸部がん、肝細胞癌、多発性骨髄腫、リンパ腫、乳がん、神経芽細胞腫、卵巣がん、胃がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌および肉腫から選択されるがんを治療するための、本発明の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを使用を提供する。

10

【0483】

別の態様では、本発明は、白血病、リンパ腫、肉腫および固形腫瘍から選択されるがんを治療するための、本発明の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを使用を提供する。

【0484】

別の態様では、本発明は、一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを投与する工程を含む、がんを治療する方法であって、がんが白血病、リンパ腫、肉腫および固形腫瘍から選択される方法を提供する。

【0485】

別の態様では、本発明は、がんを治療するために本発明の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを使用する方法およびがんを治療する方法であって、がんが結腸直腸がん、白血病およびリンパ腫から選択される方法を提供する。別の態様では、本発明は、一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを投与する工程を含む、がんを治療する方法であって、がんが結腸直腸がん、白血病およびリンパ腫から選択される方法を提供する。

20

【0486】

別の態様では、本発明は、がんを治療するための本発明の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを使用およびがんを治療する方法であって、がんが結腸直腸がん、白血病およびリンパ腫から選択される方法を提供する。別の態様では、本発明は、一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを投与する工程を含む、がんを治療する方法であって、がんが結腸直腸がん、白血病およびリンパ腫から選択される方法を提供する。

30

【0487】

別の態様では、本発明は、1つまたは複数のがん型を治療するための、本発明の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを使用および1つまたは複数のがん型を治療する方法であって、がんがALL、AML、APL、CMML、DLBCL、MDS、MCL、T-NHL、結腸直腸がん、黒色腫および卵巣がんから選択される方法を提供する。

40

【0488】

別の態様では、本発明は、一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを投与する工程を含む、がんを治療する方法であって、がんがALL、AML、APL、CMML、DLBCL、MDS、MCL、T-NHL、結腸直腸がん、黒色腫および卵巣がんから選択される方法を提供する。

【0489】

別の態様では、本発明は、1つまたは複数のがん型を治療するための、本発明の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを使用であって、がんがそれだけに限らないが、急性リンパ芽球性白血病 (

50

ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性T細胞白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病(APL)、二重表現型B骨髄単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、大顆粒リンパ球性白血病および急性骨髄性白血病に発展し得る骨髄異形成症候群(MDS)を含む白血病、

それだけに限らないが、AIDS関連リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、T非ホジキンリンパ腫(T-NHL)、NHLのサブタイプ、例えばびまん性大細胞リンパ腫(DLBCL)、活性化B細胞DLBCL、胚中心B細胞リンパ腫DLBCL、ダブルヒットリンパ腫および二重発現リンパ腫；未分化大細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞リンパ腫、ホジキン病、マントル細胞リンパ腫(MCL)、中枢神経系のリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫および慢性リンパ球性リンパ腫を含むリンパ腫；

10

それだけに限らないが、軟部組織の肉腫、神経膠肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫を含む肉腫；

および

それだけに限らないが、乳がん、結腸直腸癌、胃がん、神経膠肉腫、頭頸部がん、肝細胞癌、肺がん、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌および肉腫を含む固形腫瘍

から選択される使用を提供する。

【0490】

別の態様では、本発明は、有効量の一般式(I)の化合物を投与する工程を含む、がんを治療する方法であって、がんが

20

それだけに限らないが、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性T細胞白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、二重表現型B骨髄単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、大顆粒リンパ球性白血病および急性骨髄性白血病に発展し得る骨髄異形成症候群(MDS)を含む白血病、

それだけに限らないが、AIDS関連リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)、T非ホジキンリンパ腫(T-NHL)、NHLのサブタイプ、例えばびまん性大細胞リンパ腫(DLBCL)、活性化B細胞DLBCL、胚中心B細胞リンパ腫DLBCL、ダブルヒットリンパ腫および二重発現リンパ腫；未分化大細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞リンパ腫、ホジキン病、マントル細胞リンパ腫(MCL)、中枢神経系のリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫および慢性リンパ球性リンパ腫を含むリンパ腫；

30

それだけに限らないが、軟部組織の肉腫、神経膠肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫を含む肉腫；

および

それだけに限らないが、乳がん、結腸直腸癌、胃がん、神経膠肉腫、頭頸部がん、肝細胞癌、肺がん、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、腎細胞癌および肉腫を含む固形腫瘍

から選択される方法を提供する。

40

【0491】

別の態様では、本発明は、がん細胞の細胞増殖または生存能を阻害する方法であって、細胞を本明細書に開示される任意の請求項、態様または実施形態の化合物と接触させ、それによって細胞増殖または生存能を阻害する工程を含む方法を提供する。

【0492】

さらなる態様では、本発明は、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ(DHODH)酵素活性を阻害する方法であって、DHODHを本明細書に開示される任意の請求項、態様または実施形態の化合物と接触させ、それによってDHODH酵素活性を阻害する工程を含む方法を提供する。

【0493】

50

なおさらなる態様では、本発明は、対象のリンパ腫を治療する方法であって、有効量の本明細書に開示される任意の請求項、態様または実施形態の化合物を対象に投与し、それによってリンパ腫を治療する方法を提供する。

【0494】

なおさらなる態様では、本発明は、対象の上述のリンパ腫を治療する方法であって、リンパ腫がAIDS関連リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫（CLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、T非ホジキンリンパ腫（T-NHL）、NHLのサブタイプ、例えばびまん性大細胞リンパ腫（DLBCL）、活性化B細胞DLBCL、胚中心B細胞DLBCL、ダブルヒットリンパ腫および二重発現リンパ腫；未分化大細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞リンパ腫、ホジキン病、マントル細胞リンパ腫（MCL）、中枢神経系のリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫および慢性リンパ球性リンパ腫から選択される方法を提供する。

10

【0495】

別の態様では、本発明は、対象の白血病を治療する方法であって、有効量の本明細書に開示される任意の請求項、態様または実施形態の化合物を対象に投与し、それによって白血病を治療する方法を提供する。

【0496】

なおさらなる態様では、本発明は、上述の白血病を治療する方法であって、白血病が急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、（急性）T細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、二重表現型B骨髄単球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、大顆粒リンパ球性白血病、形質細胞白血病、および急性骨髄性白血病に発展し得る骨髄異形成症候群から選択される方法を提供する。

20

【0497】

別の態様では、本発明は、治療上有効量の本発明の化合物または組成物を、炎症、代謝障害、感染症、または免疫疾患もしくは状態に関連する疾患または状態を有する対象に投与することによって、前記疾患または状態を治療または予防する方法を提供する。

【0498】

さらなる実施形態では、ヒトまたは他の種の、慢性疾患を含む、疾患または状態を、DHO DHの阻害によって治療または予防することができる。これらの疾患または状態には、（1）炎症またはアレルギー性疾患、例えば全身性アナフィラキシーおよび過敏反応、薬物アレルギー、虫刺アレルギーおよび食物アレルギー、（2）炎症性腸疾患、例えばクローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎および腸炎、（3）膣炎、（4）乾癬および炎症性皮膚疾患、例えば皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎および蕁麻疹、（5）血管炎、（6）脊椎関節症、（7）強皮症、（8）喘息および呼吸器アレルギー性疾患、例えばアレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺疾患など、ならびに（9）自己免疫疾患、例えば関節炎（リウマチおよび乾癬を含む）、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、糸球体腎炎など、（10）移植片拒絶（同種移植片拒絶反応および移植片対宿主病を含む）、（11）望ましくない炎症反応を抑制すべきその他の疾患、例えばアテローム硬化症、筋炎、神経障害、例えば脳卒中、虚血再灌流傷害、外傷性脳傷害および閉鎖性頭部外傷、神経変性疾患（例えば、パーキンソン病）、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳炎、髄膜炎、骨粗鬆症、痛風、肝炎、腎炎、胆嚢疾患、敗血症、サルコイドーシス、結膜炎、中耳炎、慢性閉塞性肺疾患、副鼻腔炎およびベーチェット症候群、ならびに（12）免疫疾患または状態が含まれる。

30

40

【0499】

別の態様では、本発明は、対象のウイルス感染症を治療または予防する方法であって、治療上有効量の本発明の化合物をウイルス感染症を有するまたは発症するリスクがある対象に投与する工程を含む方法を提供する。

【0500】

さらに別の態様では、本発明は、マラリアを治療または予防する方法であって、治療上有

50

効量の本発明の化合物をマラリアを有するまたは発症するリスクがある対象に投与する工程を含む方法を提供する。

【0501】

これらの障害はヒトにおいてよく特徴付けられているが、他の哺乳動物でも類似の病因で存在し、本発明の医薬組成物を投与することによって治療することができる。

【0502】

「予防または治療する」または「治療または予防」などと明言される場合、治療／治療が好ましい。

【0503】

本文書の全体にわたって述べられている「治療すること」または「治療」という用語は、慣習的に使用され、例えば、癌などの疾患または障害の状態と戦う、これを緩和する、低減する、軽減する、改善する目的での対象の管理または介護である。

【0504】

本発明の化合物は、腫瘍成長の前処理を用いてまたは用いなく、特に、全ての適応症および病期の固形腫瘍の腫瘍成長および転移の特に治療および予防、すなわち予防法に使用することができる。

【0505】

一般に、本発明の化合物または医薬組成物と組み合わせた化学療法剤および／または抗がん剤の使用は、

1. いずれかの薬剤単独の投与と比較して、腫瘍の成長を低減する上でより優れた有効性を呈する、または腫瘍を排除しさえする、
2. 投与される化学療法剤のより少量の投与を提供する、
3. 単一薬剤化学療法および一定の他の併用療法で観察されるよりも、有害な薬理学的合併症が少なく、患者において十分に耐容される化学療法治療を提供する、
4. 哺乳動物、特にヒトにおけるより広範な種類の異なるがんの治療を提供する、
5. 治療患者の中でより高い応答を提供する、
6. 標準的な化学療法治療と比較して長い治療患者の生存時間を提供する、
7. 腫瘍進行のためのより長い時間を提供する、および／または
8. 他のがん剤組み合わせが拮抗作用を生じる既知の例と比較して、単独で使用される薬剤の有効性および耐容性と少なくとも同様に良好な有効性および耐容性をもたらすのに役立つ。

【0506】

さらに、本発明の一般式 (I) の化合物を放射線療法および／または外科的介入と組み合わせて使用することもできる。

【0507】

本発明のさらなる実施形態では、本発明の一般式 (I) の化合物を使用して細胞を放射線に対して感作させることができる、すなわち、細胞の放射線治療の前の、本発明の化合物による細胞の処理が、細胞が本発明の化合物による処理を受けていない場合よりも、細胞をDNA損傷および細胞死を受けやすくする。一態様では、細胞を、少なくとも1種の本発明の一般式 (I) の化合物で処理する。

【0508】

したがって、本発明はまた、細胞を死滅させる方法であって、細胞が従来の放射線治療と組み合わせて1種または複数の本発明の化合物を投与される方法も提供する。

【0509】

本発明はまた、細胞を、より細胞死を受けやすくする方法であって、細胞死を引き起こすまたは誘導するために細胞が細胞の処理前に1種または複数の本発明の一般式 (I) の化合物で処理される方法も提供する。一態様では、正常な細胞の機能を阻害するまたは細胞を死滅させる目的でDNA損傷を引き起こすために、細胞を1種または複数の本発明の一般式 (I) の化合物で処理した後に、細胞を少なくとも1種の化合物もしくは少なくとも1つの方法、またはこれらの組み合わせで処理する。

【0510】

他の実施形態では、本発明は、細胞を少なくとも1種のDNA損傷剤および本発明の化合物と接触させ、それによってがんを治療する工程を含む、がんを治療する方法に関する。一実施形態では、DNA損傷剤が、本発明の化合物の前、間またはそれと同時に細胞に接触する。別の実施形態では、細胞を1種または複数の本発明の一般式（I）の化合物と接触させることが、細胞を細胞死に対して感受性にする。

【0511】

本発明の他の実施形態では、細胞を少なくとも1種のDNA損傷剤で処理することによって細胞を死滅させる、すなわち細胞を1種または複数の本発明の一般式（I）の化合物で処理して、細胞を細胞死に感作させた後に、細胞を少なくとも1種のDNA損傷剤で処理して細胞を死滅させる。本発明で有用なDNA損傷剤には、それだけに限らないが、化学療法剤（例えば、シスプラチン）、電離放射線（X線、紫外線放射）、発癌物質および突然変異誘発物質が含まれる。

10

【0512】

他の実施形態では、細胞を少なくとも1つの方法で処理してDNA損傷を引き起こすまたは誘導することによって細胞を死滅させる。このような方法には、それだけに限らないが、経路が活性化されるとDNA損傷をもたらす細胞シグナル伝達経路の活性化、経路が阻害されるとDNA損傷をもたらす細胞シグナル伝達経路の阻害、および細胞における生化学的変化の誘導（ここでは変化がDNA損傷をもたらす）が含まれる。非限定的例として、細胞のDNA修復経路を阻害し、それによってDNA損傷の修復を防ぐ、および細胞のDNA損傷の異常な蓄積をもたらすことができる。

20

【0513】

本発明の一態様では、放射線または細胞のDNA損傷の他の誘導の前に、本発明の一般式（I）の化合物を細胞に投与する。

【0514】

よって、本発明の他の実施形態では、本発明は、対象を放射線に曝露するおよび／またはDNA損傷剤を投与する前、間またはそれと同時に有効量の式（I）の化合物を対象に投与する工程を含む、対象のがんを治療する方法に関する。

【0515】

本発明の別の態様では、放射線または細胞のDNA損傷の他の誘導と同時に、本発明の一般式（I）の化合物を細胞に投与する。

30

【0516】

本発明のさらに別の態様では、放射線または細胞のDNA損傷の他の誘導が始まった直後に、本発明の一般式（I）の化合物を細胞に投与する。

【0517】

別の態様では、細胞はインビトロである。別の実施形態では、細胞はインビボである。

【0518】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性および／または炎症性障害の治療または予防に使用するための、上記の一般式（I）の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を提供する。

40

【0519】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に炎症性障害の治療または予防に使用するための、上記の一般式（I）の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を提供する。

【0520】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性障害、特に良性過剰増殖性障害、さらに特にがんの治療または予防に使用するための、上記の一般式（I）の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩を提

50

供する。

【0521】

本発明による化合物の医薬活性は、DHODH阻害剤としてのそれらの活性によって説明することができる。

【0522】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性および／または炎症性障害を治療または予防するための、上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【0523】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性障害、特に良性過剰増殖性障害、さらに特にがんを治療または予防するための、上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【0524】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性および／または炎症性障害、特にがんを治療または予防する方法における、上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【0525】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性障害、特に良性過剰増殖性障害、さらに特にがんを治療または予防する方法における、上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【0526】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性障害、特に良性過剰増殖性障害、さらに特にがんを予防または治療するための医薬品を調製するための上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【0527】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性および／または炎症性障害を予防または治療するための医薬組成物を調製するための上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【0528】

さらなる態様によると、本発明は、疾患、特に過剰増殖性障害、特に良性過剰増殖性障害、さらに特にがんを予防または治療するための医薬組成物、好ましくは医薬品を調製するための上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用を提供する。

【0529】

さらなる態様によると、本発明は、有効量の上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、疾患、特に過剰増殖性および／または炎症性障害を治療または予防する方法を提供する。

【0530】

さらなる態様によると、本発明は、有効量の上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含

10

20

30

40

50

む、疾患、特に過剰増殖性障害、特に良性過剰増殖性障害、さらに特にがんを治療または予防する方法を提供する。

【0531】

さらなる態様によると、本発明は、上記の一般式 (I) の化合物、またはその互変異性体、N-オキシドおよび塩、または互変異性体もしくはN-オキシドの塩、特に薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物と、1種または複数の賦形剤、特に1種または複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物、特に医薬品を提供する。適当な剤形のこのような医薬組成物を調製するための従来手順を利用することができる。

【0532】

本発明はさらに、本発明による少なくとも1種の化合物を、慣用的に1種または複数の薬学的に適した賦形剤と一緒に含む医薬組成物、特に医薬品、および上述の目的のためのその使用を提供する。

【0533】

本発明による化合物が全身および／または局所活性を有することが可能である。この目的のために、これらを適当な様式で、例えば、経口、非経口、肺、経鼻、舌下、舌、頬側、直腸、膣、真皮、経皮、結膜、耳経路を介して、またはインプラントもしくはステントとして投与することができる。

【0534】

これらの投与経路のために、本発明による化合物を適切な投与形態で投与することが可能である。

【0535】

経口投与のために、本発明による化合物を、本発明の化合物を迅速におよび／または改変された様式で送達する当分野で公知の剤形、例えば錠剤（非コーティングまたは例えば、遅延溶解するもしくは可溶性である腸溶性もしくは制御放出コーティングによるコーティング錠）、経口崩壊錠、フィルム／ウエハー、フィルム／凍結乾燥物、カプセル剤（例えば、硬質または軟質ゼラチンカプセル）、糖衣錠、顆粒剤、ペレット、粉末、乳剤、懸濁液、エアロゾル剤または溶液に製剤化することが可能である。本発明による化合物を結晶形態および／または非晶形態および／または溶解形態で前記剤形に組み込むことが可能である。

【0536】

非経口投与は、吸収ステップを回避して（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内もしくは腰椎内）、または吸収を含めて（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮もしくは腹腔内）達成することができる。非経口投与に適した投与形態は、とりわけ、溶液、懸濁液、乳剤、凍結乾燥物または無菌粉末の形態の注射および点滴用製剤である。

【0537】

他の投与経路に適した例には、吸入のための医薬形態〔とりわけ、粉末吸入器、ネブライザー〕、点鼻薬、点鼻液または鼻腔スプレー；舌、舌下または頬側投与のための錠剤／フィルム／ウエハー／カプセル剤；坐剤；点眼薬、眼軟膏、眼浴、眼球インサート、点耳剤、耳スプレー、耳散剤、耳リンス、耳タンポン；膣カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁剤、乳剤、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、パッチなど）、ミルク、ペースト、フォーム、粉剤、インプラントまたはステントがある。

【0538】

本発明による化合物を、言及される投与形態に組み込むことができる。これは、薬学的に適切な賦形剤と混合することによって、それ自体は既知の様式で行うことができる。薬学的に適した賦形剤には特に以下が含まれる

- ・充填剤および担体（例えば、セルロース、微結晶セルロース（例えば、Avicel（登録商標）など）、ラクトース、マンニトール、デンプン、リン酸カルシウム（例えば、Di-Cafos（登録商標）など））、

- ・軟膏基剤（例えば、黄色ワセリン、パラフィン、トリグリセリド、蠟、羊毛蠟、羊毛蠟アルコール、ラノリン、親水軟膏、ポリエチレングリコール）、

10

20

30

40

50

- ・坐剤基剤（例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、硬質脂肪）、
- ・溶媒（例えば、水、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、プロピレングリコール、中鎖トリグリセリド脂肪油、液体ポリエチレングリコール、パラフィン）、
- ・界面活性剤、乳化剤、分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム）、レシチン、リン脂質、脂肪アルコール（例えば、Lanette（登録商標）など）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Span（登録商標）など）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Tween（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド（例えば、Cremophor（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、グリセロール脂肪酸エステル、ポロキサマー（例えば、Pluronic（登録商標）など）、
- ・緩衝剤、酸および塩基（例えば、リン酸塩、炭酸塩、クエン酸、酢酸、塩酸、水酸化ナトリウム溶液、炭酸アンモニウム、トロメタモール、トリエタノールアミン）、
- ・等張剤（例えば、グルコース、塩化ナトリウム）、
- ・吸着剤（例えば、高分散性シリカ）、
- ・増粘剤、ゲル形成剤、増ちょう剤および／または結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、カルボマー、ポリアクリル酸（例えば、Carbopol（登録商標）など）；アルギン酸塩、ゼラチン）、
- ・崩壊剤（例えば、加工デンプン、カルボキシメチルセルロース-ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム（例えば、Explotab（登録商標）など）、架橋ポリビニルピロリドン、クロスカルメロース-ナトリウム（例えば、AcDiSol（登録商標）など）、
- ・流動調節剤、潤滑剤、滑剤および離型剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、高分散性シリカ（例えば、Aerosil（登録商標）など）、
- ・コーティング材料（例えば、糖、シェラック）および迅速にまたは修飾された様式で溶解するフィルムまたは拡散膜のためのフィルム形成剤（例えば、ポリビニルピロリドン（例えば、Kollidon（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸セルロース、セルロースアセテートフタレート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標）など）、
- ・カプセル材料（例えば、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、
- ・合成ポリマー（例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリアクリレート、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標）など）、ポリビニルピロリドン（例えば、Kollidon（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコーならびにこれらのコポリマーおよびブロックコポリマー）、
- ・可塑剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、トリアセチン、クエン酸トリアセチル、フタル酸ジブチル）、
- ・浸透促進剤、
- ・安定剤（例えば、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピルなど）、
- ・保存剤（例えば、パラベン、ソルビン酸、チオメルサール、塩化ベンザルコニウム、酢酸クロルヘキシジン、安息香酸ナトリウム）、
- ・着色剤（例えば、無機顔料（例えば、酸化鉄、二酸化チタンなど）、
- ・香味剤、甘味剤、香味ーおよび／または臭気マスキング剤。

【0539】

本発明はさらに、少なくとも1種の本発明による化合物を、慣用的に1種または複数の薬学的に適した賦形剤と一緒に含む医薬組成物、および本発明によるそれらの使用に関する。

【0540】

別の態様によると、本発明は、特に過剰増殖性障害、特にがんを治療および／または予防するための、少なくとも1種の本発明の一般式 (I) の化合物と、少なくとも1種または複

10

20

30

40

50

数のさらなる有効成分とを含む医薬組成物、特に医薬品を提供する。

【0541】

特に、本発明は、

- ・1種または複数の第1の有効成分、特に上に定義される一般式 (I) の化合物、および
- ・1種または複数のさらなる有効成分、特に抗がん剤

を含む医薬組み合わせを提供する。

【0542】

本発明における「組み合わせ」という用語は、当業者に知られているように使用され、前記組み合わせが固定した組み合わせ、固定していない組み合わせまたはパーツキット (kit-of-parts) であることが可能である。

【0543】

本発明における「固定した組み合わせ」は、当業者に知られているように使用され、例えば、第1の有効成分、例えば1種または複数の本発明の一般式 (I) の化合物およびさらなる有効成分が1つの単位投与量または単一実体中に一緒に存在する組み合わせとして定義される。「固定した組み合わせ」の1つの例は、第1の有効成分およびさらなる有効成分が同時投与用の混和物、例えば、製剤中に存在する医薬組成物である。「固定した組み合わせ」の別の例は、第1の有効成分およびさらなる有効成分が混和していないが一単位中に存在する医薬組み合わせである。

【0544】

本発明における固定していない組み合わせまたは「パーツキット」は、当業者に知られているように使用され、第1の有効成分およびさらなる有効成分が2つ以上の単位中に存在する組み合わせとして定義される。固定していない組み合わせまたはパーツキットの1つの例は、第1の有効成分およびさらなる有効成分が別々に存在する組み合わせである。固定していない組み合わせまたはパーツキットの成分を、別々に、順次、同時に、同時発生的にまたは時差的交互的に (chronologically staggered) 投与することが可能である。

【0545】

本発明の化合物は、唯一の医薬剤として、または組み合わせが許容できない有害効果をもたらさない1種または複数の他の医薬有効成分との組み合わせで投与することができる。本発明はまた、このような医薬組み合わせを提供する。例えば、本発明の化合物は、既知の抗がん剤と組み合わせることができる。

【0546】

抗がん剤の例としては以下が挙げられる：

131I-chTNT、アバレリクス、アビラテロン、アクラルビシン、Ado-トラスツズマブ・エムタンシン、アフアチニブ、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アレクチニブ、アレムツズマブ、アレンドロン酸、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノグルテチミド、ヘキシルアミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンセスチム、アネトールジチオールチオン、アネツマブ・ラブタンシン、アンギオテンシンII、アンチトロンビンIII、アプレピタント、アルシツモマブ、アルグラビン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アキシチニブ、アザシチジン、バシリキシマブ、ベロテカン、ベンダムスチン、ベシレソマブ、ベリノスタット、ベバシズマブ、ベキサロテン、ピカルタミド、ピサントレン、ブレオマイシン、ブリナツモマブ、ボルテゾミブ、ブセレリン、ボスチニブ、ブレンツキシマブベドチン、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カルシトニン、ホリナートカルシウム、レボホリナートカルシウム、カペシタビン、カプロマブ、カルボプラチン、カルボコン、カーフィルゾミブ、カルモフル、カルムスチン、カツマキソマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セリチニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シドフォビル、シナカルセト、シスプラチン、クラドリビン、クロドロン酸、クロファラビン、コビメチニブ、コパンリシブ、クリサントスパーゼ、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダラツムマブ、ダルベポエチンアルファ、ダブラフェニブ、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デガレリクス、デニロイキンジ

10

20

30

40

50

フチトクス、デノスマブ、デブレオチド、デスロレリン、ジアンヒドロガラクトール、
 デクスラゾキサ、塩化ジブロスピジウム、ジアンヒドロガラクトール、ジクロフェナ
 ク、ジヌツキシマブ、ドセタキセル、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドキシソルビシン
 、ドキシソルビシン+エストロン、ドロナビノール、エクリズマブ、エドレコロマブ、酢酸エ
 リブチニウム、エロツズマブ、エルトロンボバグ、エンドスタチン、エノシタビン、エン
 ザルタミド、エピルビシン、エピチオスタノール、エポエチン α 、エポエチン β 、エポエ
 チン γ 、エプタプラチン、エリブリン、エルロチニブ、エソメブラゾール、エストラジオ
 ール、エストラムスチン、エチニルエストラジオール、エトボシド、エベロリムス、エキ
 セメスタン、ファドロゾール、フェンタニル、フィルグラスチム、フルオキシメステロン
 、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォルリン酸、フォル
 メスタン、ホスアプレピタント、フォテムスチン、フルベストラント、ガドブトロール
 、ガドテリドール、ガドテル酸メグルミン、ガドベルセタミド、ガドキセト酸、硝酸ガリ
 ウム、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グルカルピダーゼ、
 グルトキシム、GM-CSF、ゴセレリン、グラニセトロン、顆粒球コロニー刺激因子、ヒス
 タミンニ塩酸塩、ヒストレリン、ヒドロキシカルバミド、I-125種、ランソプラゾール、
 イバンドロン酸、イブリツモマブ・チウキセタン、イブルチニブ、イダルビシン、イホス
 ファミド、イマチニブ、イミキモド、インプロスルファン、インジセトロン、インカドロ
 ン酸、インゲノールメブテート、インターフェロン α 、インターフェロン β 、インターフ
 エロン γ 、イオビトリドール、イオベンブアン（123I）、イオメブロール、イピリムマブ
 、イリノテカン、イトラコナゾール、イクサベピロン、イキサゾミブ、ランレオチド、ラン
 ソプラゾール、ラパチニブ、ラソコリン、レナリドミド、レンバチニブ、レノグラスチ
 ム、レンチナン、レトロゾール、リユープロレリン、レバミソール、レボノルゲストレル
 、レボチロキシナトリウム、リスリド、ロバプラチン、ロムスチン、ロニダミン、マソ
 プロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メラルソプロール、メルファ
 ラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メスナ、メタドン、メトトレキサート、メト
 キサレン、アミノレブリン酸メチル、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、メ
 チロシン、ミファムルチド、ミルテフォシン、ミリプラチン、ミトブロニトール、ミトグ
 アゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、モガムリズマ
 ブ、モルグラモスチム、モビダモール、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、ナビロン、ナビキ
 シモルス、ナファレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトレキソン、ナルトグラスチム
 、ネシツムマブ、ネダプラチン、ネララビン、ネリドロロン酸、ネツピタント／パロノセト
 ロン、ニボルマブペンテトレオチド、ニロチニブ、ニルタミド、ニモラゾール、ニモツズ
 マブ、ニムスチン、ニンテダニブ、ニトラクリン、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オクト
 レオチド、オフアツムマブ、オラパリブ、オマセタキシン・メペサクシネート、オメブラ
 ゾール、オンダンセトロン、オブレルベキン、オルゴテイン、オリロチモド、オシメルチ
 ニブ、オキサリプラチン、オキシコドン、オキシメトロン、オゾガマイシン、p53遺伝子
 療法、パクリタキセル、パルボシクリブ、パリフェルミン、パラジウム103種、パロノセ
 トロン、パミドロロン酸、パニツムマブ、パノビノスタット、パントプラゾール、パゾパニ
 ブ、ペガスパルガーゼ、PEG-エポエチン β （メトキシPEG-エポエチン β ）、ペンブロリ
 ズマブ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン α -2b、ペメトレキセド、ペンタ
 ゴシン、ペントスタチン、ペプロマイシン、ペルフルブタン、ペルホスファミド（perfos
 famide）、ペルツズマブ、ピシバニール、ピロカルピン、ピラルビシン、ピキサントロン
 、プレリキサフォール、プリカマイシン、ポリグルサム、リン酸ポリエストラジオール、
 ポリビニルピロリドン+ヒアルロン酸ナトリウム、ポリサッカリド-K、ポマリドマイド、
 ポナチニブ、ポルフィマーナトリウム、プララトレキサート、プレドニムスチン、プレド
 ニゾン、プロカルバジン、プロコダゾール、プロプラノロール、キナゴリド、ラベプラゾ
 ール、ラコツモマブ、塩化ラジウム-223、ラドチニブ、ラロキシフェン、ラルチトレキセ
 ド、ラモセトロン、ラムシルマブ、ラニムスチン、ラスブリカーゼ、ラゾキサ、レファ
 メチニブ、レゴラフェニブ、リセドロロン酸、レニウム-186エチドロネート、リツキシマブ
 、ロラピタント、ロミデプシン、ロミプロスチム、ロムルチド、ロニシクリブ、サマリウ

10

20

30

40

50

ム (153Sm) レキシドロナム、サルグラモスチム、サツモマブ、セクレチン、シルツキシマブ、シプレウセル-T、シゾフィラン、ソブゾキサン、グリシダゾールナトリウム、ソニデジブ、ソラフェニブ、スタノゾロール、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラポルフィン、タリモジーン・ラハーパレブベック、タミバロテン、タモキシフェン、タペンタドール、タソネルミン、テセロイキン、テクネチウム (99m Tc) ノフェツモマブメルペンタン、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-オクトレオチド、テガフル、テガフル

+ギメラシル+オテラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、テトロフォスミン、サリドマイド、チオテパ、チマルファシン、サイロトロピンα、チオグアニン、トシリズマブ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラメチニブ、トラマドール、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン、トレオスルファン、トレチノイン、トリフルリジン+チピラシル、トリロスタン、トリプトレリン、トラメチニブ、トロホスファミド、トロンプオエチン、トリプトファン、ウベニメクス、バラチニブ、バルルピシン、バンデタニブ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ビスモデギブ、ポリノスタット、ポロゾール、イットリウム90ガラス微小球、ジノスタチン、ジノスタチンスチマラマー、ゾレドロン酸、ゾルピシン。

【0547】

哺乳動物において上で識別された状態の治療を決定するための標準的毒性試験および標準的薬理学的アッセイ、ならびにこれらの結果とこれらの状態を治療するために使用される既知の有効成分または医薬品の結果との比較による、過剰増殖性および／または炎症性障害の治療に有用な化合物を評価するために知られている標準的実験室技術に基づいて、本発明の化合物の有効投与量を各所望の適応症を治療するために容易に決定することができる。これらのうちのある状態の治療で投与されるべき有効成分の量は、使用される特定の化合物および投与量単位、投与様式、治療期間、治療される患者の年齢および性別、ならびに治療される状態の性質および程度などの考慮事項により広く変化し得る。

【0548】

投与されるべき有効成分の総量は、一般的に約0.001mg/kg～約200mg/kg体重/日、好ましくは約0.01mg/kg～約20mg/kg体重/日に及ぶ。臨床的に有用な投与スケジュールは、1～3回/日投与～4週間に1度投与に及ぶ。さらに、患者が一定期間薬剤を投与されない「休薬日」が、薬理学的効果と耐容性との間の全体的なバランスに有益となることが可能である。単位投与量が約0.5mg～約1500mg（例えば、約0.5mg～約5mg、約5mg～約50mg、約50mg～約500mg、約500mg～約1500mg等）の有効成分を含むことが可能であり、1日1回もしくは複数回または1日1回未満投与することができる。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射を含む注射による投与、ならびに注入技術の使用のための平均1日投与量は、好ましくは0.01～200mg/kg総体重となる。平均1日直腸投与レジメンは、好ましくは0.01～200mg/kg総体重となる。平均1日膣投与レジメンは、好ましくは0.01～200mg/kg総体重となる。平均1日局所投与レジメンは、好ましくは1日1～4回、0.1～200mg投与される。経皮濃度は、好ましくは0.01～200mg/kgの1日量を維持するのに必要とされるものとなる。平均1日吸入投与レジメンは、好ましくは0.01～100mg/kg総体重となる。

【0549】

本発明の他の実施形態では、投与されるべき有効成分の総量は、一般的に0.001mg/kg～200mg/kg体重/日、好ましくは0.01mg/kg～20mg/kg体重/日に及ぶ。臨床的に有用な投与スケジュールは、1～3回/日投与～4週間に1度投与に及ぶ。さらに、患者が一定期間薬剤を投与されない「休薬日」が、薬理学的効果と耐容性との間の全体的なバランスに有益となることが可能である。単位投与量が0.5mg～1500mgの有効成分を含むことが可能であり、1日1回もしくは複数回または1日1回未満投与することができる。

【0550】

当然、各患者のための具体的な初期および継続投与レジメンは、主治診断医により決定される状態の性質および重症度、使用される具体的な化合物の活性、患者の年齢および全身

状態、投与期間、投与経路、薬剤の排泄率、薬剤の組み合わせなどによって変化する。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルもしくは組成物の所望の治療様式および投与回数は、従来の治療試験を用いて当業者によって確認され得る。

【0551】

実験節

NMRピーク形態はスペクトルに現れる通りに言及し、考えられる高次効果は考慮しなかった。

【0552】

選択された実施例の ^1H -NMRデータを ^1H -NMRピークリストの形態で列挙する。各シグナルピークについて、 δ 値(ppm)を与え、引き続いて、シグナル強度を丸括弧中に報告する。異なるピークの δ 値-シグナル強度のペアはカンマで分離する。そのため、ピークリストを、一般的な形態: δ_1 (強度 $_1$)、 δ_2 (強度 $_2$)、...、 δ_i (強度 $_i$)、...、 δ_n (強度 $_n$)で記載する。

【0553】

鋭いシグナルの強度は、印刷されたNMRスペクトルのシグナルの高さ(cm)に相関する。他のシグナルと比べると、このデータはシグナル強度の実際の比に相関し得る。ブロードなシグナルの場合、2つ以上のピーク、またはスペクトルに示される最も強いシグナルと比べたその相対強度と合わせたシグナルの中心を示す。 ^1H -NMRピークリストは古典的な ^1H -NMR読み取りと同様であるので、通常は、古典的なNMR解釈で列挙される全てのピークを含む。さらに、古典的な ^1H -NMRプリントアウトと同様に、ピークリストは溶媒シグナル、標的化合物の立体異性体由来するシグナル(本発明の目的も)、および/または不純物のピークを示し得る。立体異性体のピークおよび/または不純物のピークは、典型的には標的化合物(例えば、90%超の純度を有する)と比べて低い強度で示される。このような立体異性体および/または不純物は特定の製造方法に典型的であり得るので、これらのピークが「副産物指紋」に基づいて製造方法の再現を確認するのに役立ち得る。既知の方法(MestReC、ACDシミュレーションまたは経験的に評価した期待値の使用)によって標的化合物のピークを計算する専門家は、場合によりさらなる強度フィルタを用いて、必要とされる標的化合物のピークを単離することができる。このような操作は古典的な ^1H -NMR解釈でのピークピッキングと同様であるだろう。ピークリストの形態のNMRデータの報告の詳細な説明は、「特許出願中のNMRピークリストデータの引用」(研究の開示データベース番号605005、2014、2014年8月1日または<http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>参照)中に見出すことができる。研究の開示データベース番号605005に記載されるピークピッキング手順で、パラメータ「MinimumHeight」は1%~4%の間で調整することができる。測定化合物の化学構造に応じておよび/または濃度に応じて、パラメータ「MinimumHeight」を1%未満に設定することが合理的となり得る。

【0554】

化学名は、ACD/LabsのACD/Nameソフトウェアを使用して作成した。いくつかの場合、商業的に入手可能な試薬の一般的に受け入れられている名称をACD/Name作成名の代わりに使用した。

【0555】

以下の表1は、本文中で説明しない限り、この段落および実施例節で使用される略語を列挙する。他の略語は、それ自体当業者にとって慣例の意味を有する。

【0556】

10

20

30

40

50

【表 1 A】

表1:略語

略語	意味
aq.	水性
ACN	アセトニトリル
br	ブロードな(¹ H-NMRシグナル)
cat.	触媒的
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール
CI	化学イオン化
conc.	濃縮
d	二重項
DAD	ダイオードアレイ検出器
DCM	ジクロロメタン
dd	二重・二重項
ddd	二重・二重項・二重項
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N,N'-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
eq.	当量
ESI	エレクトロスプレー(ES)イオン化
h	時間
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
HBTU	(o-ベンゾトリアゾール-10イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HCl	塩酸
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS	液体クロマトグラフィー・質量分析
m	多重項
min	分
MeOH	メタノール
Mp.	融点
MS	質量分析
NMR	核磁気共鳴分光法:化学シフト(δ)をppmで示す。別段の記載がない限り、DMSOシグナルを2.50ppmに設定することによって化学シフトを補正した。
MTP	マイクロタイタープレート
q	四重項
quin	五重項
r.t.またはrtまたはRT	室温
Rt	(HPLCまたはUPLCのいずれかで測定した)保持時間(分)
s	一重項
sxt	六重項

【表 1 B】

sep	七重項
t	三重項
td	三重・二重項
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー

10

【0557】

他の略語は、それ自体当業者にとって慣例の意味を有する。

【0558】

本出願に記載される本発明の種々の態様および実施形態を以下の実施例によって示すが、これらは本発明を限定することを何ら意図していない。

【0559】

本明細書に記載される実施例の試験実験は本発明を説明するのに役立つが、本発明は示される例に限定されない。

【0560】

実験節—一般的な部分

その合成が実験部に記載されていない全ての試薬は、商業的に入手可能である、または既知の化合物である、または当業者によって既知の方法により既知の化合物から形成され得る。

20

【0561】

本発明の方法により製造された化合物および中間体は精製を必要とし得る。有機化合物の精製は当業者に周知であり、同化合物を精製するいくつかの方法が存在し得る。いくつかの場合、精製は必要でない場合もある。いくつかの場合、結晶化によって化合物を精製することができる。いくつかの場合、適当な溶媒を用いて不純物を攪拌することができる。いくつかの場合、例えば、予備充填シリカゲルカートリッジ、例えば、Biotage SNAPカートリッジKP-Sil（登録商標）またはKP-NH（登録商標）をBiotage自動精製装置システム（SP4（登録商標）またはIsolera Four（登録商標））および溶離液（ヘキサン／酢酸エチルまたはDCM／メタノールの勾配など）と組み合わせて使用して、クロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーによって化合物を精製することができる。いくつかの場合、例えば、ダイオードアレイ検出器および／またはオンラインエレクトロスプレーイオン化質量分析計を備えるWaters自動精製装置を適当な予備充填逆相カラムおよび溶離液、例えば、トリフルオロ酢酸、ギ酸またはアンモニア水などの添加剤を含み得る水およびアセトニトリルの勾配と組み合わせて使用して、分取HPLCによって化合物を精製することができる。

30

【0562】

いくつかの場合、上記の精製方法は、塩の形態で十分に塩基性または酸性官能基を有する本発明の化合物、例えば、十分に塩基性の本発明の化合物の場合、例えば、トリフルオロ酢酸塩もしくはギ酸塩、または十分に酸性の本発明の化合物の場合、例えば、アンモニウム塩を提供することができる。この種の塩を、当業者に知られている種々の方法によって、それぞれその遊離塩基もしくは遊離酸型に変換することができるし、後の生物学的アッセイに塩として使用することもできる。単離され、本明細書に記載される本発明の化合物の具体的な形態（例えば、塩、遊離塩基など）は必ずしも具体的な生物学的活性を定量化するために前記化合物を生物学的アッセイに適用することができる唯一の形態ではないことを理解すべきである。

40

【0563】

50

UPLC-MS標準の手順

分析UPLC-MSを下記のように行った。質量 (m/z) は、ネガティブモードを示さない限り (ESI-)、ポジティブモードエレクトロスプレーイオン化から報告する。

【0564】

方法A (HPLC-MS) :

機器: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; カラム: Acquity UPLCBEH C18 1.7 μm 、50 $\times$ 2.1mm; 溶離液A: 水+0.1体積%ギ酸 (99%)、溶離液B: アセトニトリル、勾配: 0~1.6分1~99%B、1.6~2.0分99%B; 流量0.8ml/分; 温度: 60 $^{\circ}\text{C}$; DADスキャン: 210~400nm。

【0565】

方法B (HPLC-MS) :

機器: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; カラム: Acquity UPLCBEH C18 1.7 μm 、50 $\times$ 2.1mm; 溶離液A: 水+0.2体積%アンモニア水 (32%)、溶離液B: アセトニトリル、勾配: 0~1.6分1~99%B、1.6~2.0分99%B; 流量0.8ml/分; 温度: 60 $^{\circ}\text{C}$; DADスキャン: 210~400nm。

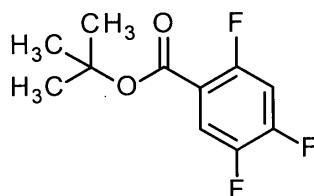
【0566】

実験節－中間体

中間体1

tert-ブチル2,4,5-トリフルオロベンゾエート

【化66】



2,4,5-トリフルオロ安息香酸 (28.4g、161mmol、1.00当量) のtert-ブタノール (806mL、0.20mol/L) 中撹拌溶液に、ジ-tert-ブチル-ジカーボネート (70.4g、323mmol、2.00当量) およびDMAP (1.97g、16.1mmol、0.10当量) を連続的に添加した。得られた混合物を30 $^{\circ}\text{C}$ で一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、1.0M塩酸水溶液 (2 $\times$)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 $\times$)、食塩水 (2 $\times$) で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製すると、所望の生成物 (27.4g、73%) が得られた。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.58 (s, 9H), 6.91-7.02 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H).

【0567】

トリアゾロン中間体 (IV)

以下で指定しない限り、トリアゾロンは市販されていた、または文献に従って合成した。

【0568】

以下の中間体は、Chemische Berichte (1969), 102(3), 755-66に概説されている手順を使用して合成することができる: 3-クロロ-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン、3-エチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン、

【0569】

以下の中間体は、Chimica acta Turcica (1975), Vol. 2, Issue 3, page 113に以前記載されていた: 4-メチル-3-プロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン、3-エチル-4-(2-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0570】

以下の中間体は、欧州特許第0422469号明細書に概説されている手順を使用して合成することができる（実施例番号は元の刊行物を参照している）。

4-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（実施例II-5）、3-シクロプロピル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（実施例II-33）、3-シクロプロピル-4-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（実施例II-34）、4-シクロプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（実施例II-18）、4-シクロプロピル-3-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（実施例II-24）、3-イソプロピル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（実施例II-13）、4-シクロペンチル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（実施例II-46）、3-シクロブチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン、3-tert-ブチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン、4-シクロプロピルメチル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン、3,4-ジエチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン、3-シクロペンチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン、4-ブタン-2-イル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン、3-ブタン-2-イル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン、

【0571】

以下の中間体は、独国特許第3709574号明細書に概説されている手順を使用して合成することができる：3-ジメチルアミノ-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（実施例IV-1）、3-[エチル(メチル)アミノ]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン。

【0572】

4-メチル-3-メチルスルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オンは、米国特許第4098896号明細書に概説されている手順を使用して合成することができる。

【0573】

4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンは、米国特許第5508420号明細書に概説されている手順を使用して合成することができる。

【0574】

4-メチル-3-メチルアミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オンは、独国特許第3916208号明細書に概説されている手順を使用して合成することができる。

【0575】

以下の中間体は、独国特許第3934081号明細書に概説されている手順を使用して合成することができる：3-メチル-4-プロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン、4-シクロペンチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン。

【0576】

以下の中間体は、欧州特許第507171号明細書／独国特許第4110795号明細書に概説されている手順を使用して合成することができる：4-シクロプロピル-3-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（実施例II-5）、4-メチル-3-フェノキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（実施例II-3）、

【0577】

3-クロロ-4-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンは、欧州特許第0425948号明細書／独国特許第3936622号明細書に概説されている手順を使用して合成することができる。

【0578】

4-エチル-3-メチルスルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オンは、欧州特許第431291号明細書／独国特許第3936623号明細書に概説されている手順を使用して合成することができる。

【0579】

4-エチル-3-イソプロポキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンは、欧州特許第703224号明細書／独国特許第4433968号明細書に概説されている手順を使用して合成することができる。

【0580】

中間体2

10

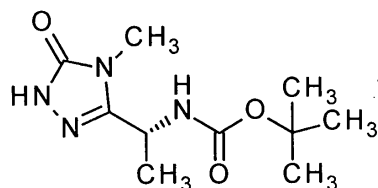
20

30

40

50

tert-ブチル[(1R)-1-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]カルバメート
【化67】



10

メチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-D-アラニネート (8.00g、39.4mmol) をエタノール (10mL) に溶解し、引き続いてヒドラジン水和物 (20mL、410mmol) を溶解した。混合物を100°Cで30分間攪拌した (注意! 適切な安全対策を講じられたい)。溶媒を除去して、tert-ブチル[(2R)-1-ヒドラジニル-1-オキソプロパン-2-イル]カルバメート (8.00g、39.4mmol) を得た。

【0581】

粗中間体をジクロロメタン (50ml) に溶解し、トリエチルアミン (7.6ml、54mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (8.40g、51.8mmol) で処理した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で洗浄し、有機溶媒を乾燥させ、濃縮してtert-ブチル[(1R)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]カルバメートを得た。

20

【0582】

粗中間体をメチルアミン溶液 (27mL、水中40%溶液、380mmol) に溶解し、混合物を一晩加熱還流した。溶媒を除去すると、tert-ブチル[(1R)-1-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]カルバメートが得られ、これはさらなる反応に使用するのに十分純粋であった。

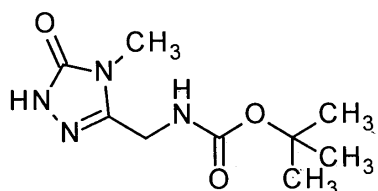
【0583】

中間体3

tert-ブチル[(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]カルバメート

30

【化68】



中間体2と同様にN-(tert-ブトキシカルボニル)-グリシンメチルエステルから合成した。

40

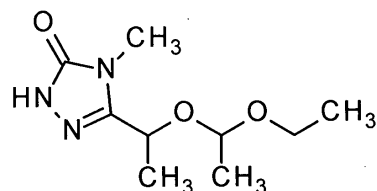
【0584】

中間体4

5-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

50

【化 6 9】



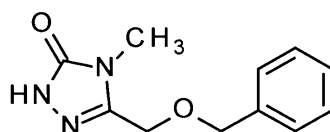
中間体2と同様にエチル2-(1-エトキシエトキシ)プロパノエート (Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1987, vol. 60, p. 2127-2138) から合成した。

【0585】

中間体5

5-[(ベンジルオキシ)メチル]-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 7 0】



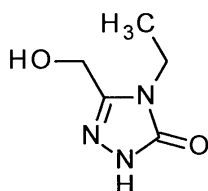
中間体2と同様にメチル(ベンジルオキシ)アセテートから合成した。

【0586】

中間体6

4-エチル-5-(ヒドロキシメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 7 1】



2-ヒドロキシアセトヒドラジド (50.0g、555mmol) を水 (125mL) に溶解し、0 °C に冷却した。エチルイソシアネート (44ml、560mmol) を添加し (非常に発熱!)、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。得られた懸濁液を水酸化ナトリウム溶液 (64g、水中50重量%) で処理した (発熱)。得られた溶液を一晩95 °C に加熱した。黄色反応混合物を濃塩酸で中和し、得られた濁った溶液を濃縮乾固した。固体をジクロロメタンとイソプロパノールの混合物 (4:1、750mL) で研和し、溶液を濾別し、再び濃縮乾固すると、粗生成物約78gが得られた。生成物を酢酸エチルから再結晶すると、所望の生成物 (56.2g、収率71%) が得られた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.156 (6.88), 1.174 (16.00), 1.192 (7.02), 2.518 (0.48), 3.606 (2.02), 3.623 (6.84), 3.641 (6.79), 3.659 (1.96), 4.316 (4.51), 5.540 (0.94).

【0587】

中間体7

3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン

10

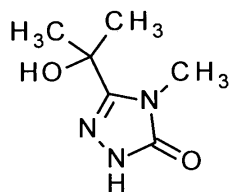
20

30

40

50

【化 7 2】



ヒドラジン水和物 (201g、4.03mol) をメチル2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノエート (500.0g、4.03mol) に2時間にわたって滴加した (発熱!)。45~55 °Cの温度を維持するように添加速度を制御した。混合物を80 °Cにゆっくり加熱してメタノールを留去した。粗ヒドラジドを水 (500mL) に溶解し、0 °Cに冷却した。メチルイソシアネート (230g、4.03mol) を添加し (非常に発熱!)、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を水酸化ナトリウム溶液 (480g、水中50重量%、6mol) で処理した (発熱)。得られた溶液を一晩95 °Cに加熱した。黄色反応混合物を濃塩酸 (716g、30.6%、6mol) で中和した。得られた濁った溶液を80 °Cに加熱し、熱濾過し、室温に冷却した。生成物が溶液から直接結晶化して470g (収率74%) が得られた。

融点186 °C。

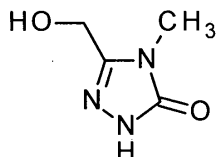
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.43 (s, 6 H) 3.28 (s, 3 H) 5.47 (s, 1 H) 11.45 (s, 1 H)。

【0588】

中間体8

3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン

【化 7 3】



ヒドラジン水和物 (150g、3mol) をブチルヒドロキシアセテート (417g、3mol) に滴加した (発熱!)。混合物を1時間50 °Cにゆっくり加熱した。N-ブタノールを水と共沸させた。粗ヒドラジドを水 (750mL) に溶解し、-10 °Cに冷却した。メチルイソシアネート (171g、3mol) を添加し (非常に発熱!)、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を水酸化ナトリウム溶液 (360g、水中50重量%、4.5mol) で処理した (発熱)。得られた溶液を一晩95 °Cに加熱した。反応混合物を濃塩酸 (555g、30%、4.5mol) で中和した。得られた混合物を濃縮乾固し、DMF (1L) で抽出した。DMFを真空下で除去し、生成物をエチレングリコール (700mL) から結晶化させると250g、収率74%) が得られた。

融点144~145 °C。

【0589】

中間体9

3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン

10

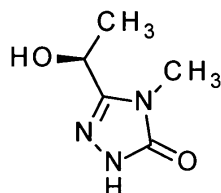
20

30

40

50

【化 7 4】



エチル-(2S)-ヒドロキシプロパノエートから中間体7と同様に合成した。生成物が溶液から直接結晶化して465gが得られ、これを水（400mL）から再び再結晶化して生成物438g（8.5%の水を含有、収率70%）を得た。

10

融点100~103 °C。

旋光度（MeOH）18.8° + / - 0.09°。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) Shift = 11.47 (br s, 1H), 5.55 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 4.61 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.38 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

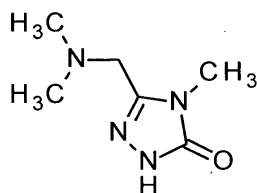
【0590】

中間体10

5-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 7 5】

20



中間体7と同様に合成した。中和後、水溶液を濃縮し、得られた固体からエトキシエタノールで生成物を抽出した。溶媒を除去し、生成物を蒸留した。次いで、生成物を酢酸ブチルから再結晶化した。

30

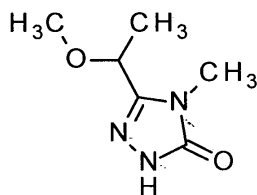
融点115 °C。

【0591】

中間体11

5-(1-メトキシエチル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、立体異性体の混合物

【化 7 6】



40

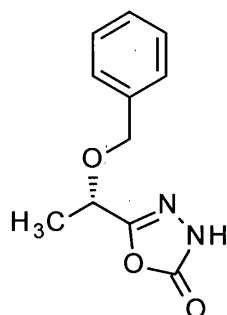
中間体7と同様に合成した。中和後、水溶液を濃縮し、得られた固体から酢酸ブチルおよびイソプロパノールで生成物を抽出した。溶媒を除去し、生成物を蒸留した。次いで、生成物を酢酸ブチルから再結晶化した。

【0592】

中間体12

50

5-[(1S)-1-(ベンジルオキシ)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン
【化 7 7】



10

(2S)-2-(ベンジルオキシ)プロパンヒドラジド（合成は国際公開第2010/71813号パンフレットに記載されている、7.10g、36.6mmol）をTHF（43ml）に溶解し、CDI（7.11g、43.9mmol）を添加し、混合物を0℃に冷却した。トリエチルアミン（10ml、73mmol）を滴加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM／MeOH0～50％）を使用して精製すると、所望の中間体（6.94g、収率86％）が得られた。

¹H NMR（400 MHz, CHLOROFORM-d）δ ppm 1.46（d, 3 H）, 4.34（q, 1 H）, 4.41-4.50（m, 1 H）, 4.52-4.60（m, 1 H）, 7.17（s, 1 H）, 7.19-7.31（m, 4 H）.

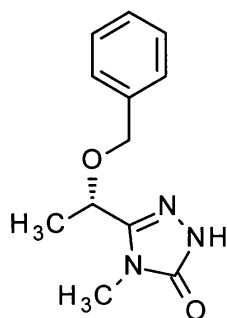
20

【0 5 9 3】

中間体13

5-[(1S)-1-(ベンジルオキシ)エチル]-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 7 8】



30

5-[(1S)-1-(ベンジルオキシ)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン（中間体12、6.94g、31.5mmol）をメチルアミン（27ml、水中40％、380mmol）に溶解し、100℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮すると、所望の生成物が十分な純度で得られた（7.4g）。

40

LC-MS（方法A）：R_t=0.85分；MS（ESIpos）：m/z = 234 [M+H]⁺

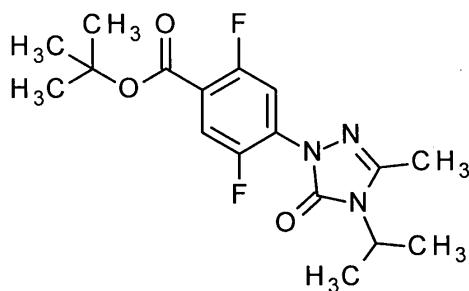
【0 5 9 4】

中間体14

tert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(4-イソプロピル-3-メチル-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゾエート

50

【化 7 9】



10

tert-ブチル2,4,5-トリフルオロベンゾエート (4.99g、21.5mmol、1.00当量) および4-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン (3.19g、22.6mmol、1.05当量) の無水アセトニトリル (53.8mL、0.40mol/L) 中攪拌溶液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (3.89mL、25.8mmol、1.20当量) を添加した。得られた混合物を80℃で一晩加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製すると、所望の生成物 (4.56g、60%) が得られた。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.54 (d, 6H), 1.59 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 4.32 (sep, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H).

20

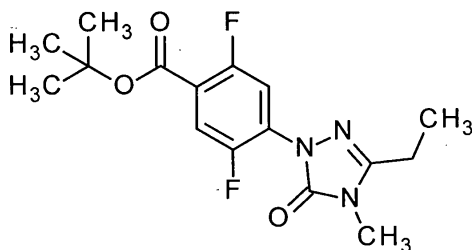
MS (ESIpos): m/z = 354 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0595】

中間体15

tert-ブチル4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンゾエート

【化 8 0】



30

3-エチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから中間体14と同様に合成した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの代わりに炭酸カリウムを塩基として使用した。

【0596】

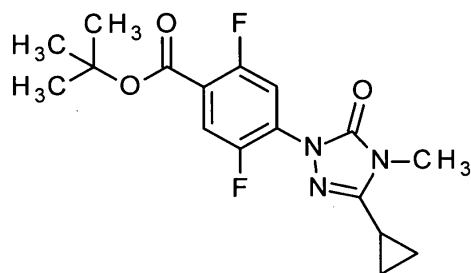
40

中間体16

tert-ブチル4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンゾエート

50

【化 8 1】



10

3-シクロプロピル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから中間体14と同様に合成した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの代わりに炭酸カリウムを塩基として使用した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.29$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 352$ $[M+H]^+$.

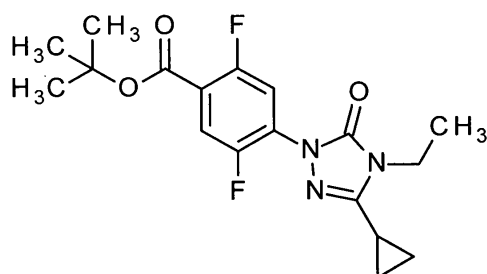
【0597】

中間体17

tert-ブチル4-(3-シクロプロピル-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンゾエート

【化 8 2】

20



3-シクロプロピル-4-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから中間体14と同様に合成した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの代わりに炭酸カリウムを塩基として使用した。

30

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.37$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 366$ $[M+H]^+$.

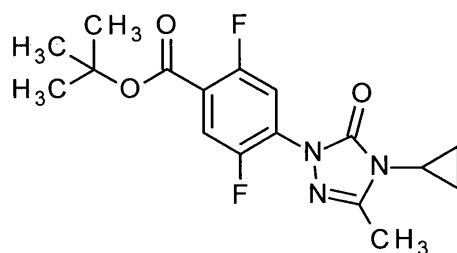
【0598】

中間体18

tert-ブチル4-(4-シクロプロピル-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンゾエート

【化 8 3】

40



4-シクロプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから中間体14と同様に合成した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの代わりに炭酸カリウムを塩基として使用した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 352$ $[M+H]^+$.

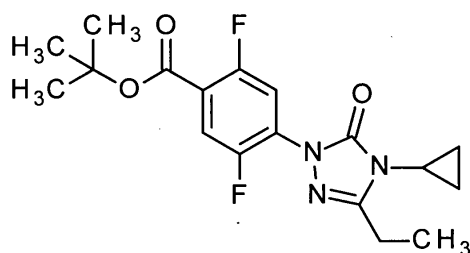
50

【0599】

中間体19

tert-ブチル4-(4-シクロプロピル-3-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンゾエート

【化84】



10

4-シクロプロピル-3-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから中間体14と同様に合成した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの代わりに炭酸カリウムを塩基として使用した。

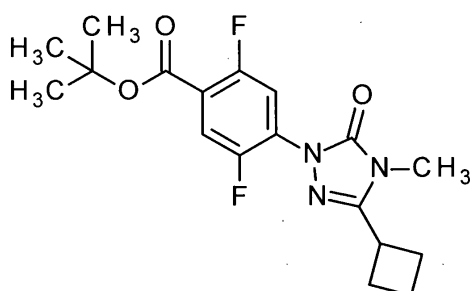
LC-MS (方法A) : $R_t = 1.32$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 366$ $[M+H]^+$.

【0600】

中間体20

tert-ブチル4-(3-シクロブチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンゾエート

【化85】



20

30

3-シクロブチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから中間体14と同様に合成した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの代わりに炭酸カリウムを塩基として使用した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.39$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 366$ $[M+H]^+$.

【0601】

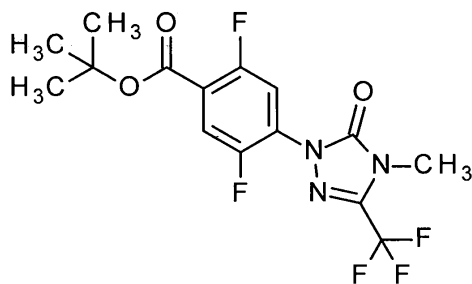
中間体21

tert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンゾエート

40

50

【化 8 6】



10

4-メチル-5-(トリフルオロメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンから中間体14と同様に合成した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの代わりに炭酸カリウムを塩基として使用した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.39$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 324$ $[M+H-tBu]^+$.

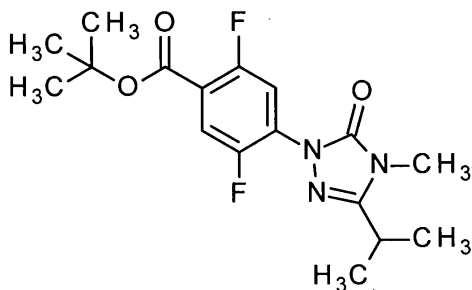
【0602】

中間体22

tert-ブチル 2,5-ジフルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンゾエート

【化 8 7】

20



30

3-イソプロピル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから中間体14と同様に合成した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの代わりに炭酸カリウムを塩基として使用した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.34$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 354$ $[M+H]^+$.

【0603】

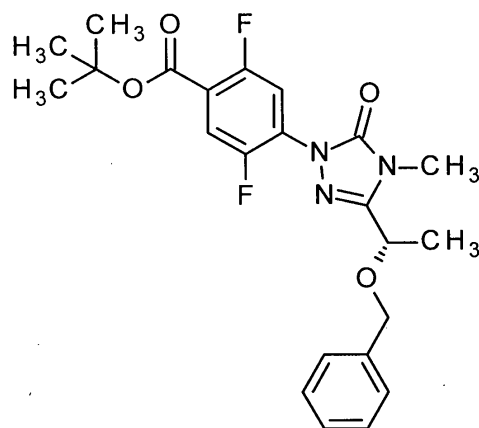
中間体23

tert-ブチル 4-{3-[(1S)-1-(ベンジルオキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2,5-ジフルオロベンゾエート

40

50

【化 8 8】



10

中間体13から中間体14と同様に合成した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの代わりに炭酸カリウムを塩基として使用した。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.72 (dd, J =6.3, 10.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J =5.8, 10.6 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 5H), 4.63 (q, J =6.8 Hz, 1H), 4.59-4.48 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.64 (d, J =6.8 Hz, 3H), 1.60 (s, 9H).

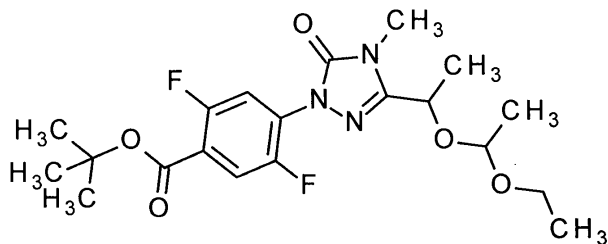
20

【0604】

中間体24

tert-ブチル4-{3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2,5-ジフルオロベンゾエート、ジアステレオマーの混合物

【化 8 9】



30

中間体4から中間体14と同様に合成した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの代わりに炭酸カリウムを塩基として使用した。

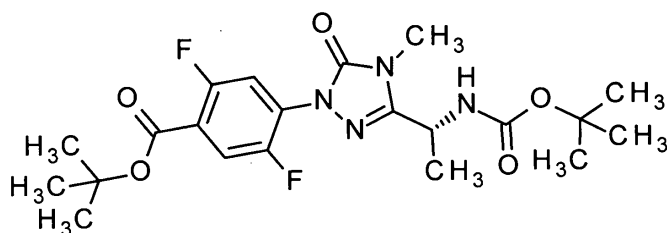
【0605】

中間体25

tert-ブチル4-(3-((1R)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンゾエート

40

【化 9 0】



中間体2から中間体14と同様に合成した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの

50

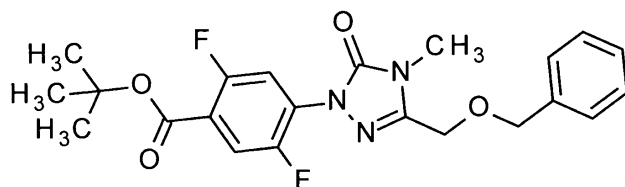
代わりに炭酸カリウムを塩基として使用した。アセトニトリルの代わりにDMFを溶媒として使用した。

【0606】

中間体26

tert-ブチル4-{3-[(ベンジルオキシ)メチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2,5-ジフルオロベンzoエート

【化91】



10

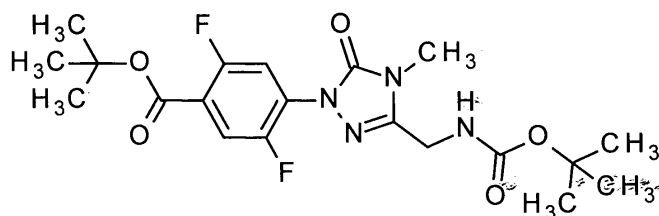
中間体5から中間体14と同様に合成した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの代わりに炭酸カリウムを塩基として使用した。アセトニトリルの代わりにDMFを溶媒として使用した。

【0607】

中間体27

tert-ブチル4-(3-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンzoエート

【化92】



30

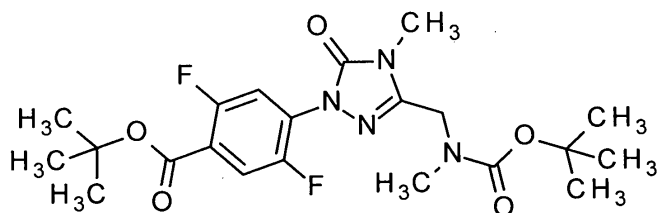
中間体3から中間体14と同様に合成した。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの代わりに炭酸カリウムを塩基として使用した。アセトニトリルの代わりにDMFを溶媒として使用した。

【0608】

中間体28

tert-ブチル4-(3-[[tert-ブトキシカルボニル](メチル)アミノ]メチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンzoエート

【化93】



40

tert-ブチル4-(3-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンzoエート (中間体27、400 mg、908 μmol) をDMF (10mL) に溶解した。水素化ナトリウム (鉱油中60%、54.5

50

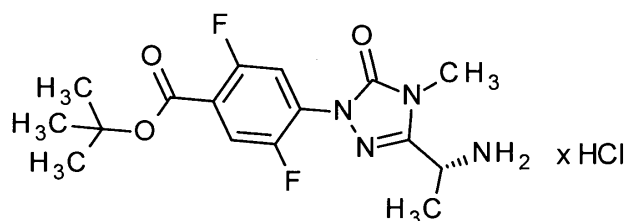
mg、1.36mmol)を添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。ヨウ化メチル(193mg、1.36mmol)を添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。反応物を食塩水(20ml)でクエンチし、酢酸エチル(2×20ml)で抽出し、食塩水(2×20ml)で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル5：1)を使用して精製すると、所望の中間体(150mg、収率36%)が得られた。

【0609】

中間体29

tert-ブチル4-{3-[(1R)-1-アミノエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2,5-ジフルオロベンゾエート、塩酸塩

【化94】



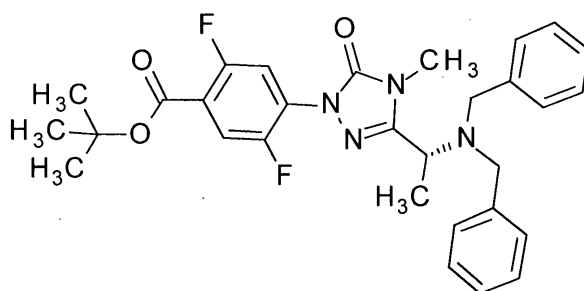
tert-ブチル4-(3-{(1R)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンゾエート(中間体25、1.80g、3.96mmol)をTHF(30ml)に溶解した。塩化水素ガスを30分間溶液に通して泡立たせた。反応混合物を室温でさらに2時間攪拌した。混合物を濃縮すると、所望の生成物が十分な純度で得られた(1.4g、収率90%)。

【0610】

中間体30

tert-ブチル4-{3-[(1R)-1-(ジベンジルアミノ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2,5-ジフルオロベンゾエート

【化95】



tert-ブチル4-{3-[(1R)-1-アミノエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2,5-ジフルオロベンゾエート塩酸塩(1：1)(中間体29、1.40g、3.58mmol)をDMF(30ml)に溶解した。水素化ナトリウム(640mg、鉍油中60%、16.0mmol)をゆっくり添加した。混合物を0℃に冷却し、臭化ベンジル(1.2ml、9.9mmol)を滴加した。混合物を室温で一晩攪拌し、塩化アンモニウム溶液(300ml)でクエンチし、酢酸エチル(200ml)で抽出した。有機層を食塩水200mlで洗浄した。カラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル10：1)により生成物(800mg、収率41%)が得られる。

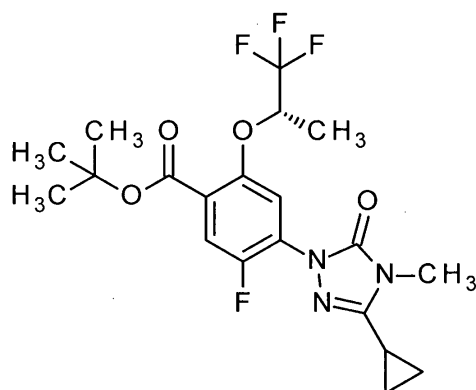
【0611】

中間体31

tert-ブチル4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾエ

ート

【化 9 6】



10

(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (520 μ l、5.8 mmol) を THF (5.8 mL) に溶解し、 -10°C に冷却した。カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1 M 溶液、3.2 ml、3.2 mmol) を滴加し、混合物を -10°C で 1 時間攪拌した。tert-ブチル 4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンゾエート (中間体 16、926 mg、2.64 mmol) を THF (2.6 mL) 中溶液として添加した。混合物を室温にゆっくり加温し、室温で一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、混合物を DCM で抽出した。水層を水でもう 1 回抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄した。得られた溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮すると、所望の生成物 (888 mg、収率 76%) が得られた。

20

LC-MS (方法 A) : $R_t = 1.40$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 446$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.000 (0.64), 1.384 (1.34), 1.400 (1.41), 1.479 (0.87), 1.500 (16.00), 3.303 (5.18), 3.322 (13.59), 7.563 (0.83), 7.588 (0.79).

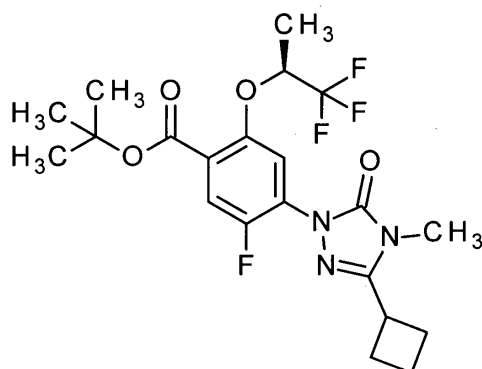
【0 6 1 2】

中間体 32

30

tert-ブチル 4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾエート

【化 9 7】



40

中間体 20 および (2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール から 中間体 31 と同様に合成した。

LC-MS (方法 A) : $R_t = 1.47$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 460$ $[M+H]^+$.

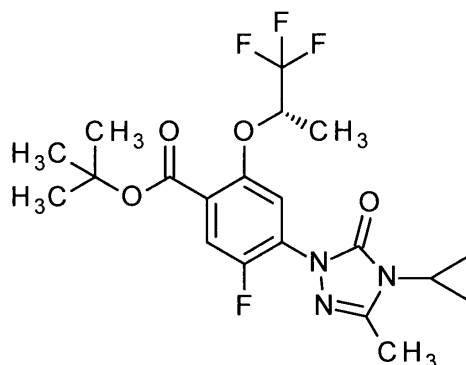
【0 6 1 3】

50

中間体33

tert-ブチル4-(4-シクロプロピル-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾエート

【化98】



10

中間体18および(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールから中間体31と同様に合成した。

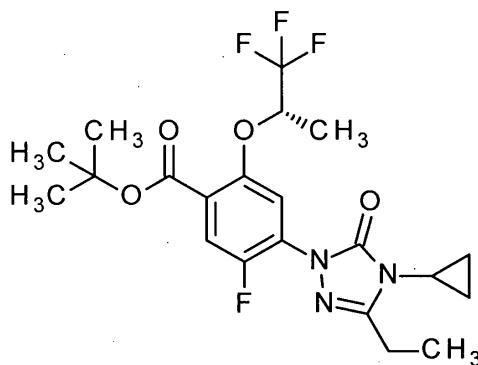
【0614】

20

中間体34

tert-ブチル4-(4-シクロプロピル-3-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾエート

【化99】



30

中間体19および(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールから中間体31と同様に合成した。

【0615】

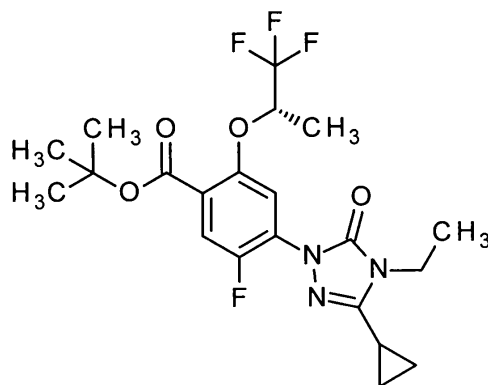
40

中間体35

tert-ブチル4-(3-シクロプロピル-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾエート

50

【化 1 0 0】



10

中間体17および(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールから中間体31と同様に合成した。

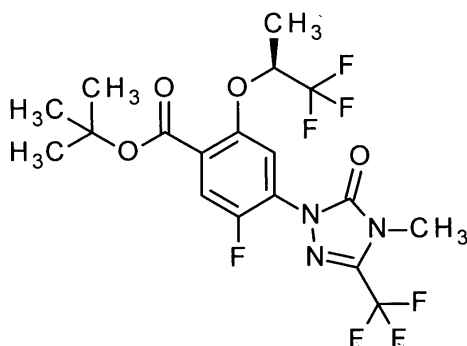
【 0 6 1 6】

中間体36

tert-ブチル5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾエート

20

【化 1 0 1】



30

中間体21および(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールから中間体31と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.49$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 418$ $[M+H-tBu]^+$.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.404 (1.48), 1.420 (1.48), 1.510 (16.00), 3.382 (2.80), 7.669 (0.85), 7.694 (0.84).

【 0 6 1 7】

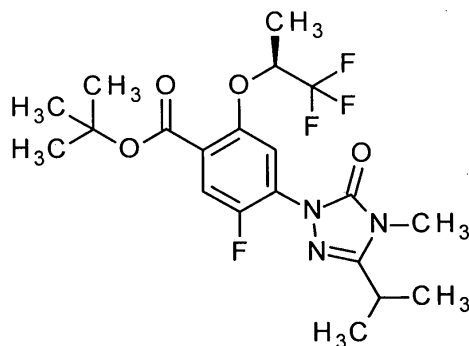
中間体37

tert-ブチル5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾエート

40

50

【化102】



10

中間体22および(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールから中間体31と同様に合成した。

【0618】

粗生成物を水とエタノールの1:1混合物で研和し、水で洗浄し、真空オーブン中で乾燥させた。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.42$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 392$ $[M+H-tBu]^+$.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.239 (4.32), 1.256 (4.42), 1.401 (1.43), 1.417 (1.43), 1.514 (16.00), 1.546 (0.64), 3.261 (5.15), 7.587 (0.85), 7.613 (0.82).

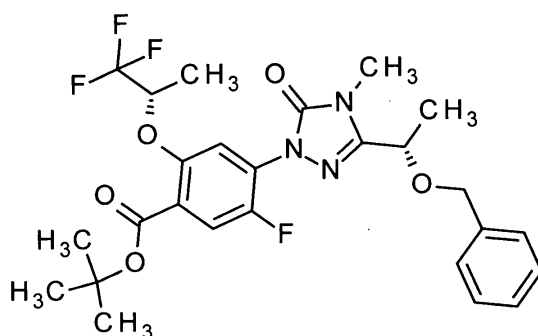
20

【0619】

中間体38

tert-ブチル 4-{3-[(1S)-1-(ベンジルオキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾエート

【化103】



30

中間体23および(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールから中間体31と同様に合成した。

40

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.52$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 540$ $[M+H]^+$.

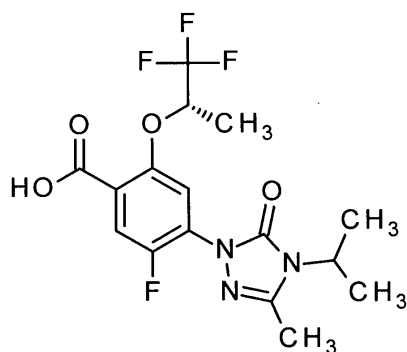
【0620】

中間体39

5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-3-メチル-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]安息香酸

50

【化104】



10

(S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (702mg、6.15mmol、2.05当量) の無水THF (6.15mL、1.00mol/L) 中 -10°C 攪拌溶液に、カリウムヘキサメチルジシラジドのTHF中1.0M溶液 (3.30mL、3.30mmol、1.10当量) を滴加した。混合物を -10°C で1時間攪拌し、その後、混合物をtert-ブチル2,5-ジフルオロ-4-(4-イソプロピル-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゾエート (1.06g、3.00mmol、1.00当量) の -10°C 攪拌溶液に滴加した。溶液を -10°C で2時間、引き続いて室温で2日間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) 後、残渣をジオキサン：水の4：1混合物 (15.0mL、0.20mol/L) に再懸濁し、水酸化リチウム (1.08g、45.0mmol、15.0当量) を添加した。得られた懸濁液を 70°C で2日間攪拌し、室温に冷却した。水を混合物に添加し、ジエチルエーテル (2×) で洗浄した。水層を1.0M塩酸水溶液でpH2に酸性化し、ジエチルエーテル (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) によって精製すると、所望の生成物 (957mg、82%) が得られた。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.63 (d, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.32 (sep, 1H), 4.89 (q, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.00 (d, 1H).

20

MS (ESIpos): $m/z = 392$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

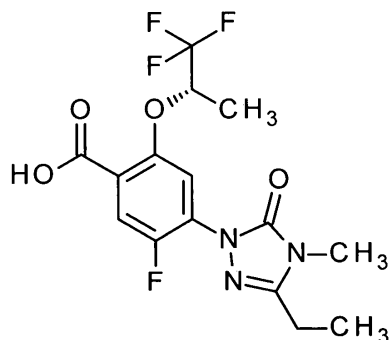
30

【0621】

中間体40

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロ-プロパン-2-イル]オキシ安息香酸

【化105】



40

中間体15および(S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールから中間体39と同様に合成した。

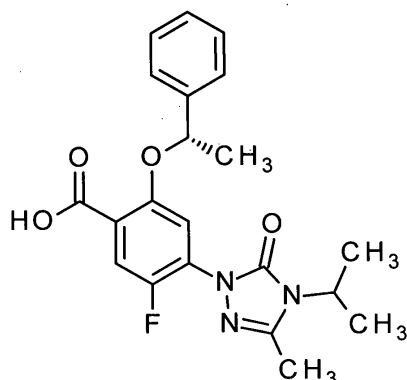
LC-MS (方法A) : $R_t = 0.93$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 378.5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$.

【0622】

50

中間体41

5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-3-メチル-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]安息香酸
【化106】



10

中間体14および(1S)-1-フェニルエタノールから中間体39と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.53 (d, 3H), 1.80 (d, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.30 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.45 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 11.1 (b, 1H).

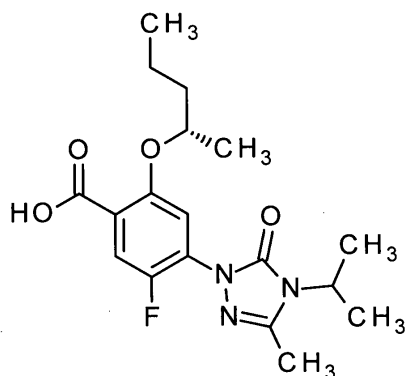
20

MS (ESIpos): $m/z = 400$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0623】

中間体42

5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-3-メチル-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[(1S)-1-メチルブトキシ]安息香酸
【化107】



30

中間体14および(2S)-ペンタン-2-オールから中間体39と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.97 (t, 3H), 1.37-1.54 (m, 2H), 1.44 (d, 3H), 1.55 (d, 6H), 1.64-1.92 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 4.33 (sep, 1H), 4.64-4.77 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 11.1 (b, 1H).

40

MS (ESIpos): $m/z = 366$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

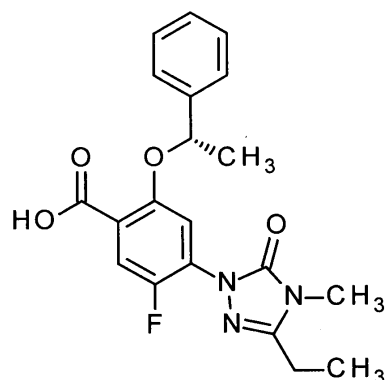
【0624】

中間体43

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]安息香酸

50

【化108】



10

中間体15および(1S)-1-フェニルエタノールから中間体39と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.03$ 分。

MS (ESIpos): $m/z = 386$ $[M+H]^+$.

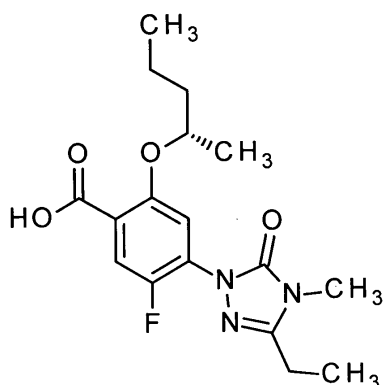
【0625】

中間体44

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-メチルブトキシ]安息香酸

20

【化109】



30

中間体15および(2S)-ペンタン-2-オールから中間体39と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.97 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.39-1.58 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 1H), 2.64 (q, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.64-4.73 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 11.1 (b, 1H).

MS (ESIpos): $m/z = 352$ $(M+H)^+$.

【0626】

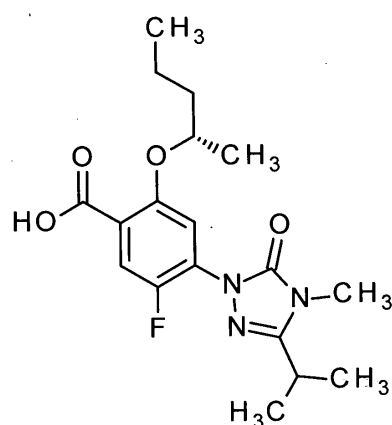
中間体45

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-メチルブトキシ]安息香酸

40

50

【化 1 1 0】



10

塩基として水素化ナトリウムおよび溶媒としてDMFを使用して、中間体22および(2S)-ペンタン-2-オールから中間体39と同様に合成した。

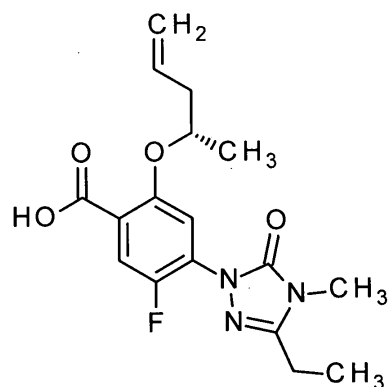
【 0 6 2 7】

中間体46

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタ-4-エン-2-イル-オキシ]安息香酸

20

【化 1 1 1】



30

塩基として水素化ナトリウムおよび溶媒としてDMFを使用して、中間体15および(2S)-ペンタ-4-エン-2-オールから中間体39と同様に合成した。

【 0 6 2 8】

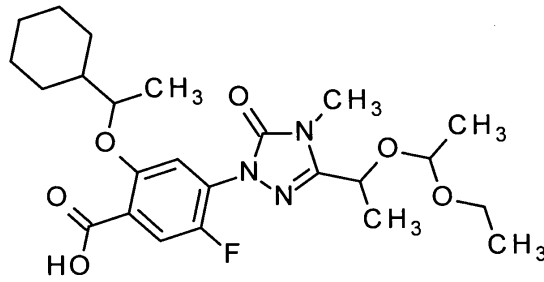
中間体47

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-4-{3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ安息香酸、立体異性体の混合物

40

50

【化 1 1 2】



10

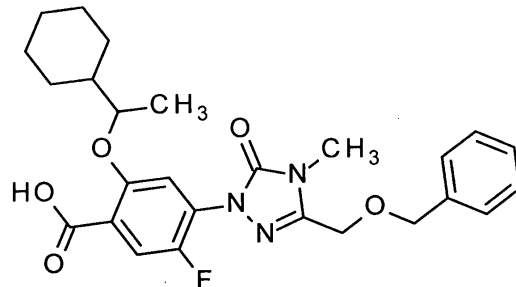
塩基として水素化ナトリウムおよび溶媒としてDMFを使用して、中間体24および1-シクロヘキシルエタノールから中間体39と同様に合成した。

【0 6 2 9】

中間体48

4-{3-[(ベンジルオキシ)メチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-5-フルオロ安息香酸、立体異性体の混合物

【化 1 1 3】



20

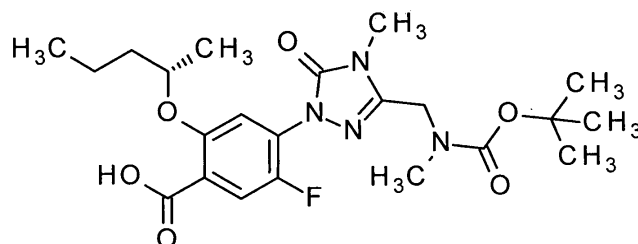
塩基として水素化ナトリウムおよび溶媒としてDMFを使用して、中間体26および1-シクロヘキシルエタノールから中間体39と同様に合成した。

【0 6 3 0】

中間体49

4-(3-[[tert-ブトキシカルボニル](メチル)アミノ]メチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸

【化 1 1 4】



40

塩基として水素化ナトリウムおよび溶媒としてDMFを使用して、中間体28および(2S)-ペンタン-2-オールから中間体39と同様に合成した。

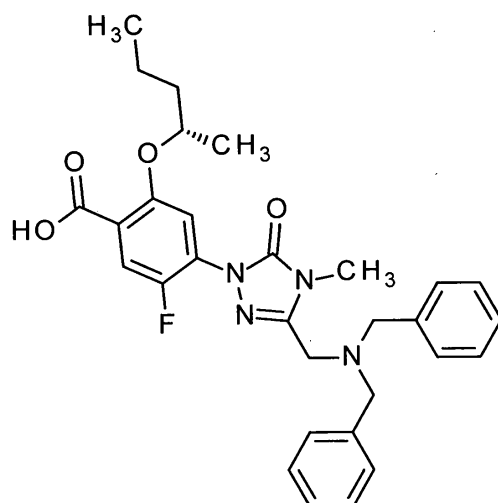
【0 6 3 1】

中間体50

4-{3-[(ジベンジルアミノ)メチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-5-フルオロ安息香酸、立体異性体の混合物

50

ール-1-イル}-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸
【化115】



10

塩基として水素化ナトリウムおよび溶媒としてDMFを使用して、中間体30および(2S)-ペンタン-2-オールから中間体39と同様に合成した。

20

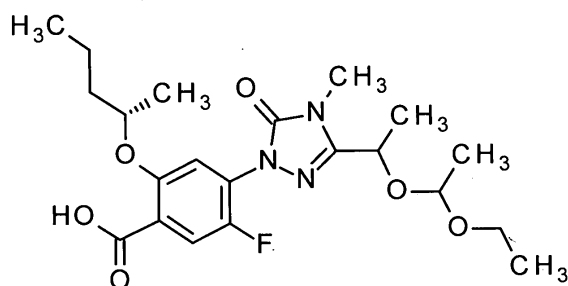
MS: $m/z = 533 (M+H)^+$.

【0632】

中間体51

4-{3-[1-(1-エトキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸、立体異性体の混合物

【化116】



30

塩基として水素化ナトリウムおよび溶媒としてDMFを使用して、中間体24および(2S)-ペンタン-2-オールから中間体39と同様に合成した。

【0633】

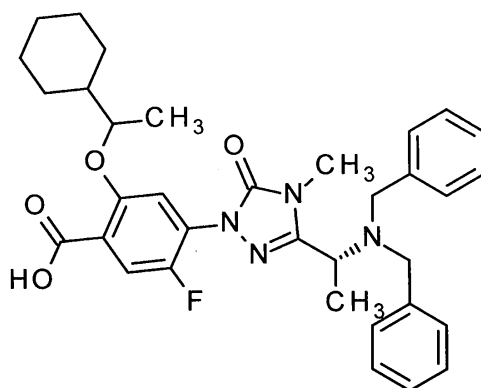
40

中間体52

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-4-{3-[(1R)-1-(ジベンジルアミノ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ安息香酸、立体異性体の混合物

50

【化 1 1 7】



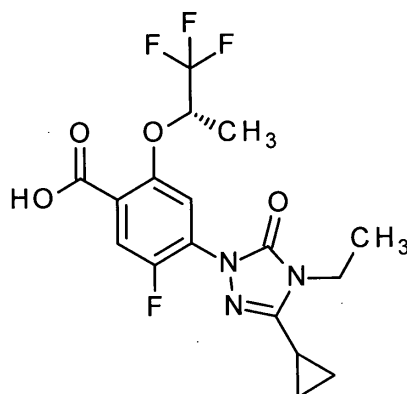
tert-ブチル4-{3-[(1R)-1-(ジベンジルアミノ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2,5-ジフルオロベンゾエート (中間体30、334mg、625 μ mol) および(1S)-1-シクロヘキシルエタノール (130mg、1.12mmol) をDMF (10ml) に溶解し、水素化ナトリウム (45.0mg、鉱油中60%、1.12mmol) を添加し、混合物を100 °Cで6時間攪拌した。溶媒を除去し、生成物を分取TLCを使用して精製すると120mg (収率60%) が得られた。

【0 6 3 4】

中間体53

4-(3-シクロプロピル-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸

【化 1 1 8】



tert-ブチル4-(3-シクロプロピル-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾエート (中間体35、3.84g、8.36mmol) をジクロロメタン (12ml) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (12ml、160mmol) を滴加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) によって精製すると所望の生成物 (2.02g、収率60%) が得られた。

LC-MS(方法A): R_t =1.06分; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.761 (0.65), 0.766 (0.71), 0.779 (0.69), 0.866 (0.78), 0.887 (2.00), 0.898 (4.51), 0.904 (5.19), 0.911 (4.78), 0.916 (4.67), 0.925 (1.99), 0.976 (1.92), 0.984 (4.42), 0.991 (3.32), 0.996 (2.93), 1.005 (4.74), 1.011 (3.26), 1.023 (1.17), 1.165 (1.17), 1.184 (2.45), 1.201 (1.21), 1.260 (7.20), 1.278 (16.00), 1.296 (7.20), 1.394 (12.36), 1.410 (12.6

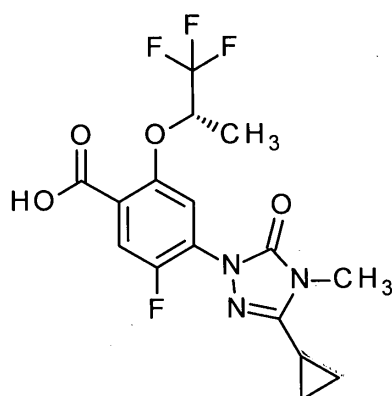
3), 1.422 (1.25), 1.469 (0.96), 1.486 (0.95), 1.996 (0.78), 2.009 (1.52), 2.017 (1.65), 2.029 (2.86), 2.038 (1.16), 2.042 (1.56), 2.050 (1.36), 2.063 (0.62), 2.326 (0.75), 2.522 (2.24), 2.668 (0.79), 3.654 (1.12), 3.671 (1.09), 3.787 (2.10), 3.805 (6.60), 3.823 (6.47), 3.841 (1.95), 5.190 (0.84), 5.206 (2.04), 5.222 (2.61), 5.238 (1.94), 5.253 (0.87), 5.757 (0.82), 7.466 (4.81), 7.481 (4.73), 7.621 (5.56), 7.648 (5.36).

【0635】

中間体54

4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸
【化119】

10



20

中間体31から中間体53と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.98$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 390$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.874 (1.67), 0.884 (5.75), 0.888 (6.08), 0.893 (5.75), 0.898 (6.38), 0.905 (2.85), 0.966 (2.38), 0.974 (6.11), 0.979 (4.77), 0.983 (3.45), 0.990 (6.25), 0.995 (4.79), 1.005 (1.73), 1.038 (2.63), 1.052 (5.18), 1.066 (2.47), 1.234 (1.15), 1.291 (1.86), 1.305 (3.84), 1.320 (1.73), 1.395 (15.07), 1.408 (16.00), 1.420 (0.93), 1.471 (0.74), 1.484 (0.71), 1.508 (0.88), 1.957 (1.10), 1.967 (2.05), 1.974 (2.30), 1.977 (1.23), 1.984 (4.03), 1.990 (1.40), 1.994 (1.97), 2.000 (2.03), 2.010 (0.93), 2.514 (7.45), 2.518 (6.08), 2.522 (4.52), 3.159 (1.01), 3.275 (0.82), 3.416 (0.99), 3.430 (2.88), 3.444 (2.77), 3.457 (0.93), 3.857 (2.96), 4.398 (0.58), 4.412 (1.42), 4.426 (1.34), 5.182 (0.93), 5.194 (2.27), 5.207 (3.10), 5.220 (2.19), 5.233 (0.85), 5.758 (2.14), 7.454 (6.19), 7.466 (6.19), 7.633 (7.34), 7.654 (6.99).

30

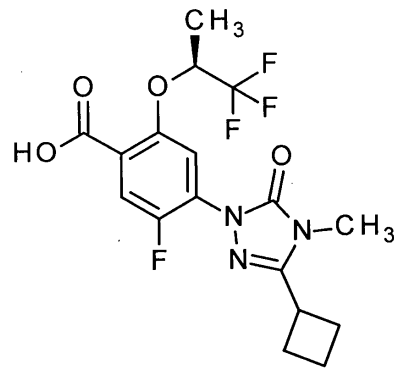
【0636】

中間体55

4-(3-シクロブチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸

40

【化 1 2 0】



10

中間体32から中間体53と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.08$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 404$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.405 (4.83), 1.421 (4.84), 1.515 (0.81), 1.531 (4.45), 2.046 (0.89), 2.068 (0.80), 2.073 (0.81), 2.292 (2.66), 2.301 (1.18), 2.304 (1.38), 2.313 (3.23), 2.327 (1.01), 2.331 (1.15), 2.334 (1.16), 2.338 (0.93), 3.138 (16.00), 3.597 (0.80), 3.599 (0.84), 3.618 (1.18), 3.620 (1.26), 3.638 (0.74), 3.641 (0.79), 5.213 (0.89), 5.229 (1.13), 5.245 (0.83), 7.511 (2.12), 7.526 (2.10), 7.652 (2.70), 7.678 (2.58).

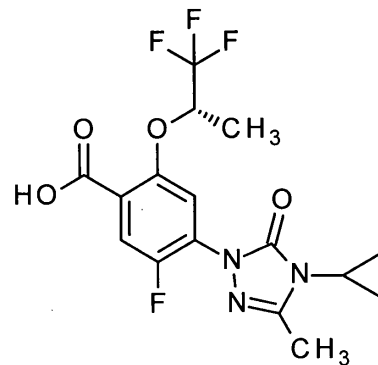
20

【0 6 3 7】

中間体56

4-(4-シクロプロピル-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸

【化 1 2 1】



30

中間体33から中間体53と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.95$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 389$ $[M+H]^+$.

【0 6 3 8】

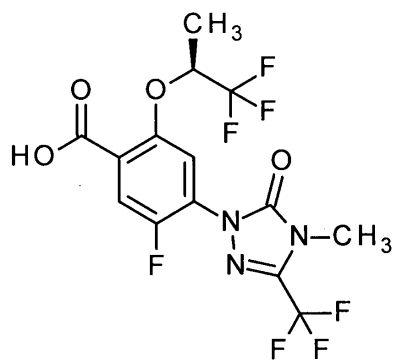
中間体57

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸

40

50

【化 1 2 2】



10

中間体36から中間体53と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.11$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 418 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.000 (1.09), 1.406 (8.28), 1.421 (8.32), 1.510 (0.82), 1.522 (3.20), 2.510 (1.29), 2.514 (0.89), 3.382 (16.00), 5.177 (0.57), 5.193 (1.41), 5.209 (1.84), 5.225 (1.33), 5.747 (0.96), 6.957 (1.06), 7.085 (1.16), 7.213 (1.05), 7.574 (3.58), 7.590 (3.55), 7.716 (4.50), 7.741 (4.39).

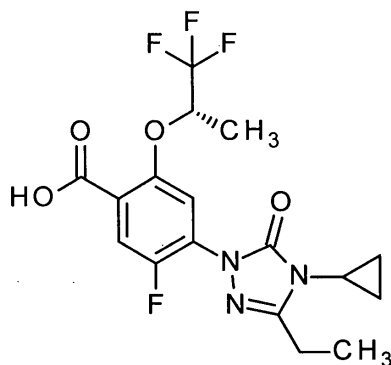
20

【0 6 3 9】

中間体58

4-(4-シクロプロピル-3-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸

【化 1 2 3】



30

中間体34から中間体53と同様に合成した。

40

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.04$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 403 [M+H]^+$.

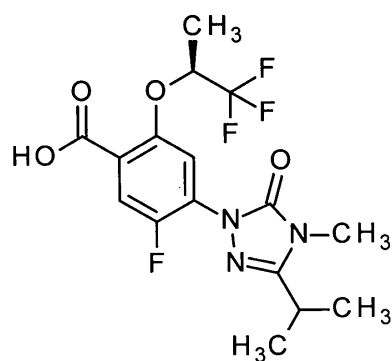
【0 6 4 0】

中間体59

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸

50

【化 1 2 4】



10

中間体37から中間体53と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.03$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 392$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.171 (0.92), 1.224 (3.60), 1.232 (1.87), 1.237 (15.86), 1.249 (2.00), 1.254 (16.00), 1.403 (4.62), 1.418 (4.66), 1.735 (1.21), 1.986 (1.58), 2.083 (1.04), 3.015 (1.16), 3.032 (1.58), 3.050 (1.12), 3.254 (1.33), 5.204 (0.80), 5.220 (1.04), 5.237 (0.74), 5.756 (0.69), 7.492 (2.08), 7.507 (2.06), 7.648 (2.70), 7.674 (2.59), 8.132 (4.73).

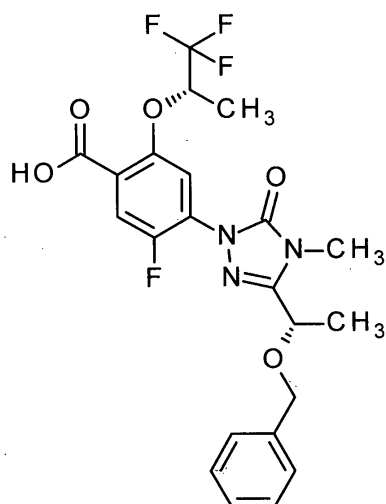
20

【0 6 4 1】

中間体60

4-{3-[(1*S*)-1-(ベンジルオキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ-2-[[*(2S)*-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸

【化 1 2 5】



30

中間体38から中間体53と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.21$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$.

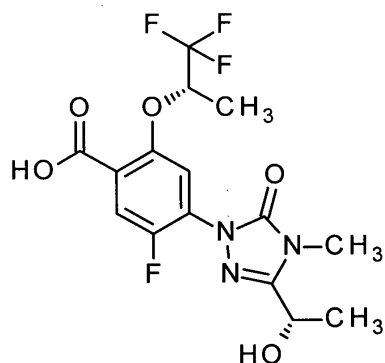
【0 6 4 2】

中間体61

5-フルオロ-4-{3-[(1*S*)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-[[*(2S)*-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸

50

【化 1 2 6】



10

4-{3-[(1S)-1-(ベンジルオキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸 (中間体60、866mg、1.79mmol) をエタノール (20mL) に溶解した。パラジウム (炭素上10%、191mg、179μmol) およびギ酸アンモニウム (1.69g、26.9mmol) を添加し、混合物を80℃で3時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH 0~90%) によって精製すると所望の生成物 (540mg、収率76%) が得られた。

20

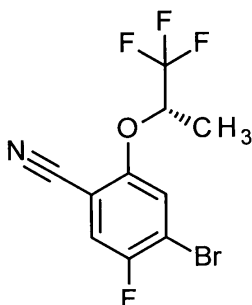
LC-MS (方法A) : $R_t = 0.80$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 394$ [M+H]⁺.

【0643】

中間体62

4-ブromo-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾニトリル

【化 1 2 7】



30

4-ブromo-2,5-ジフルオロベンゾニトリル (91g、417mmol) および炭酸カリウム (173g、1.25mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (910ml) 中攪拌懸濁液に、(S)-1,1,1-トリフルオロプロパノール [CAS 3539-97-7] (52.4g、460mmol) を添加した。得られた混合物を70℃で15時間加熱し、室温に冷却した。反応液を濃縮し、残渣を水で希釈した。水溶液をDCM (3×) で抽出した。合わせた有機洗浄液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して油 (136.6g) を得た。残渣をヘキサンとトルエンの混合物 (9:1、200mL) で研和すると、所望の生成物が白色固体 (90.3g、純度93%、収率64%) として得られた。

40

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.29$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 312.0$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.511 (4.41), 1.531 (15.64), 1.533 (16.00), 1.548 (15.84), 1.550 (15.83), 4.566 (1.08), 4.581 (2.68), 4.597 (3.18), 4.612 (2.62), 4.626 (1.01), 7.194 (5.27), 7.207 (7.60), 7.220 (7.57).

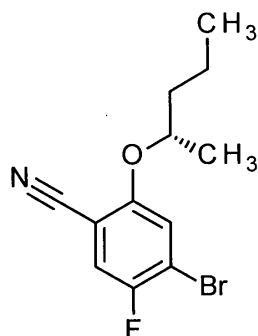
50

【0644】

中間体63

4-ブromo-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンゾニトリル

【化128】



10

4-ブromo-2,5-ジフルオロベンゾニトリルおよび(S)-2-ペンタノールから中間体62と同様に合成した。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.92 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J =5.6 Hz, 1H), 4.70 (sxt, J =6.0 Hz, 1H), 1.71-1.49 (m, 2H), 1.46-1.31 (m, 2H), 1.25 (d, J =5.8 Hz, 3H), 0.90 (t, J =7.4 Hz, 3H).

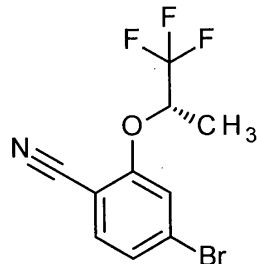
20

【0645】

中間体64

4-ブromo-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾニトリル

【化129】



30

4-ブromo-2-フルオロベンゾニトリルおよび(S)-1,1,1-トリフルオロプロパノールから中間体62と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.27分 ; MS (ESIpos): m/z = 294 $[M+H]^+$.

^1H -NMR (500 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.368 (3.65), 1.415 (15.76), 1.427 (16.00), 1.428 (15.81), 1.984 (0.94), 4.525 (1.13), 4.538 (2.65), 4.550 (3.35), 4.562 (2.58), 4.574 (1.03), 7.019 (7.92), 7.022 (8.28), 7.073 (9.59), 7.089 (5.49), 7.092 (5.57), 7.105 (7.20), 7.108 (6.95).

40

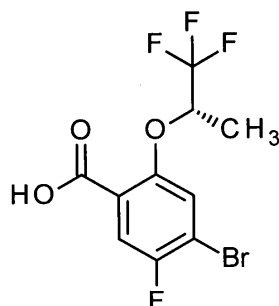
【0646】

中間体65

4-ブromo-5-フルオロ-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}安息香酸

50

【化130】



10

4-ブロモ-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾニトリル (中間体62、27.4g、87.9mmol) のエタノール (90ml) 中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (2N、140ml) を添加し、得られた混合物を20時間90 °Cに加熱した。得られた溶液を室温に冷却し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。水相を2N塩酸水溶液 (pH2) で酸性化すると、白色固体が沈殿した。懸濁液をさらに15分間攪拌し、固体を濾別し、水で洗浄し、真空中で乾燥させると、灰白色固体 (25.97g、89%) が得られ、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.16$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 331$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.396 (15.96), 1.411 (16.00), 1.469 (0.69), 1.484 (0.45), 2.518 (3.48), 2.523 (2.36), 5.288 (1.19), 5.304 (2.89), 5.320 (3.73), 5.336 (2.70), 5.352 (1.05), 7.612 (11.35), 7.634 (11.12), 7.743 (7.88), 7.757 (7.91).

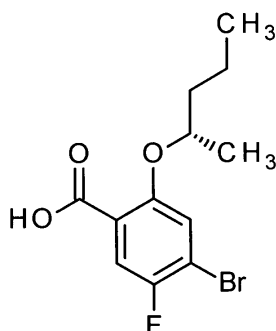
20

【0647】

中間体66

4-ブロモ-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸

【化131】



30

中間体63から中間体65と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.33$ 分; MS (ESI neg): $m/z = 303$ $[M-H]^-$.

40

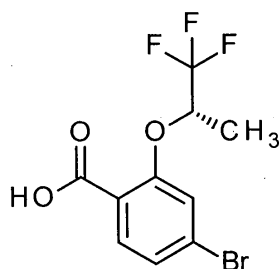
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.858 (6.86), 0.876 (16.00), 0.894 (8.19), 1.192 (14.64), 1.208 (14.81), 1.322 (0.52), 1.339 (1.03), 1.346 (0.95), 1.363 (2.02), 1.381 (2.40), 1.397 (2.08), 1.418 (1.35), 1.437 (0.69), 1.464 (0.71), 1.478 (0.92), 1.486 (0.48), 1.497 (1.30), 1.512 (1.59), 1.520 (1.07), 1.526 (1.00), 1.534 (1.18), 1.549 (0.63), 1.570 (0.87), 1.585 (1.27), 1.594 (0.98), 1.600 (1.20), 1.609 (1.21), 1.619 (0.91), 1.624 (0.96), 1.633 (0.59), 1.643 (0.65), 4.519 (1.19), 4.534 (2.20), 4.549 (2.18), 4.564 (1.14), 7.466 (4.77), 7.480 (4.70), 7.524 (5.49), 7.545 (5.40).

【0648】

中間体67

50

4-ブromo-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸
【化132】



10

4-ブromo-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾニトリル（中間体64、5.00g、17.0mmol）のエタノール（18ml）中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（2N、28ml）を添加し、得られた混合物を21時間90℃に加熱した。得られた溶液を室温に冷却し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。水相を2N塩酸水溶液（pH2）で酸性化すると、白色固体が沈殿した。懸濁液をさらに15分間攪拌し、固体を濾別し、水で洗浄し、真空中で乾燥させると、白色固体4.76g（89%）が得られ、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

LC-MS（方法A）： $R_t = 1.15$ 分；MS（ESI^{neg}）： $m/z = 311$ [M-H]⁻。

20

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ [ppm]: 1.403 (15.87), 1.419 (16.00), 2.518 (2.74), 2.523 (1.80), 5.352 (1.13), 5.368 (2.86), 5.383 (3.71), 5.400 (2.72), 5.416 (1.03), 7.299 (6.49), 7.304 (6.51), 7.320 (6.97), 7.324 (7.05), 7.584 (13.85), 7.596 (8.97), 7.600 (8.84), 7.605 (12.52)。

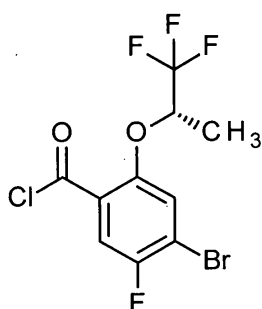
【0649】

中間体68

4-ブromo-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾイルクロリド

【化133】

30



40

4-ブromo-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸（中間体65、15.0g、45.3mmol）のジクロロメタン（230ml）中溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド（350μl）を添加し、引き続いてエタンジオイルジクロリド（4.7ml、54mmol）を滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。標記化合物を褐色油（15.84g、定量的）として得て、これを精製することなく次の工程に使用した。分析のために、少量の生成物をメタノールで処理して対応するメチルエステルを得て、これをLC-MSによって検出した。

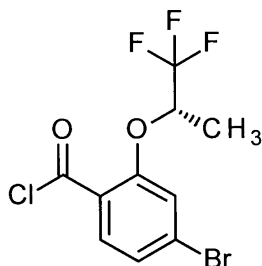
LC-MS（方法A）[メチルエステル]： $R_t = 1.36$ 分；MS（ESI^{pos}）： $m/z = 345$ [M+H]⁺。

【0650】

中間体69

50

4-ブromo-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイルクロリド
【化134】



10

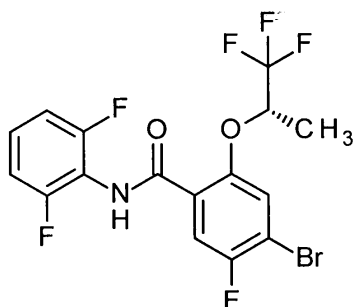
4-ブromo-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}安息香酸 (2.6g、8.3 mmol) のジクロロメタン (42ml) 中溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド (870 μ l) を添加し、引き続いてエタンジオールジクロリド (870 μ l、10mmol) を滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。標記化合物を褐色油 (15.84g、定量的) として得て、これを精製することなく次の工程に使用した。分析のために、少量の生成物をメタノールで処理して対応するメチルエステルを得て、これをLC-MSによって検出した。

20

LC-MS (方法A) [メチルエステル] : R_t = 1.33分 ; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$,
【0651】

中間体70

4-ブromo-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化135】



30

4-ブromo-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイルクロリド (中間体68、17.0g、48.6mmol) をDCM (200mL) に溶解し、2,6-ジフルオロアニリン (5.8ml、54mmol) およびトリエチルアミン (7.5ml、54mmol) のDCM (350mL) 中溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物29.3gを得た。粗生成物をエタノール (150mL) に溶解し、水 (300mL) をゆっくり添加した。得られた沈殿を濾別し、固体を水で洗浄し、乾燥させると所望の生成物 (20.6g、収率96%) が得られた。

40

LC-MS (方法A) : R_t = 1.40分 ; MS (ESI neg): m/z = 440 $[M-H]^-$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.147 (1.01), 1.165 (1.91), 1.184 (1.01), 1.339 (0.56), 1.356 (0.62), 1.394 (0.97), 1.411 (1.35), 1.430 (16.00), 1.446 (15.69), 1.486 (0.42), 2.331 (0.97), 2.518 (4.44), 2.522 (3.02), 2.673 (0.97), 5.366 (1.11), 5.383 (2.64), 5.399 (3.30), 5.415 (2.46), 5.430 (1.04), 7.183 (4.93), 7.203 (10.41), 7.224 (6.52), 7.367 (1.18), 7.382 (2.50), 7.403 (3.

50

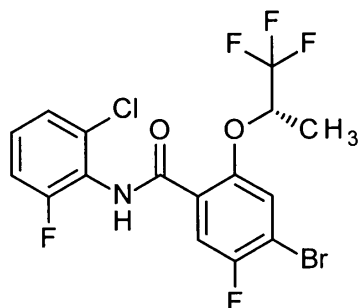
68), 7.419 (1.98), 7.424 (1.91), 7.440 (0.83), 7.555 (7.05), 7.576 (6.98), 7.808 (6.25), 7.822 (6.18), 9.886 (0.42), 9.918 (10.17).

【0652】

中間体71

4-ブromo-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化136】



10

4-ブromo-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイルクロリド (中間体68、31.9g、91.3mmol) をDCM (300mL) に溶解し、2-クロロ-6-フルオロアニリン (14.6g、100.4mmol) およびトリエチルアミン (14mL、100mmol) のDCM (400mL) 中溶液に添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物47.9gを得た。粗生成物をエタノール (250mL) に溶解し、水 (500mL) をゆっくり添加した。得られた沈殿を濾別し、固体を水で洗浄し、乾燥させると所望の生成物 (39.3g、収率84.5%) が得られた。

20

【0653】

中間体68および2-クロロ-6-フルオロアニリンから中間体70と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.44$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 458 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.343 (1.46), 1.359 (1.66), 1.387 (0.50), 1.437 (16.00), 1.452 (15.88), 1.475 (0.73), 1.495 (0.82), 1.513 (0.53), 1.907 (0.67), 2.332 (1.23), 2.518 (7.59), 2.523 (4.64), 2.673 (1.20), 5.400 (1.28), 5.416 (2.77), 5.432 (3.47), 5.448 (2.51), 5.464 (1.02), 7.323 (1.55), 7.328 (1.69), 7.347 (3.94), 7.354 (2.01), 7.363 (2.31), 7.371 (2.98), 7.383 (2.19), 7.395 (1.78), 7.402 (3.88), 7.416 (5.31), 7.425 (9.08), 7.431 (9.78), 7.445 (2.16), 7.481 (0.67), 7.502 (0.44), 7.528 (6.83), 7.549 (6.80), 7.665 (0.44), 7.680 (0.70), 7.694 (0.41), 7.820 (5.90), 7.833 (5.87), 9.977 (11.65).

30

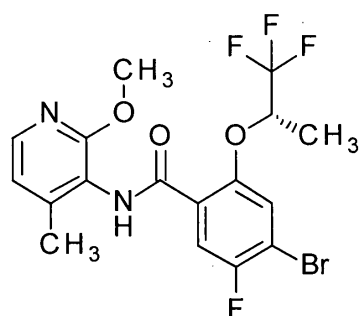
【0654】

中間体72

4-ブromo-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

40

【化 1 3 7】



10

中間体68および2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから中間体70と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.38$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 451$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.446 (5.62), 1.462 (5.58), 2.200 (13.29), 3.850 (16.00), 5.449 (0.89), 5.465 (1.15), 5.481 (0.85), 6.924 (2.33), 6.937 (2.44), 7.546 (2.69), 7.568 (2.65), 7.799 (2.29), 7.813 (2.29), 7.962 (2.81), 7.975 (2.74), 9.581 (2.51).

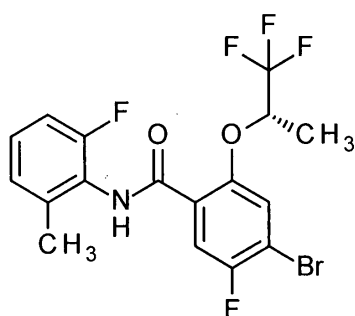
【0 6 5 5】

中間体73

20

4-ブromo-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 1 3 8】



30

中間体68および2-フルオロ-6-メチルアニリンから中間体70と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.43$ 分 ; MS (ESI $^-$): $m/z = 436$ $[M-H]^-$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.430 (6.96), 1.446 (6.97), 2.253 (16.00), 2.306 (0.44), 2.518 (1.84), 2.523 (1.21), 5.408 (0.47), 5.424 (1.14), 5.441 (1.50), 5.456 (1.11), 5.473 (0.45), 7.093 (0.94), 7.109 (2.52), 7.113 (2.43), 7.126 (2.63), 7.135 (1.55), 7.222 (1.09), 7.236 (1.25), 7.241 (1.61), 7.256 (1.27), 7.261 (0.81), 7.275 (0.64), 7.538 (4.25), 7.559 (4.17), 7.802 (3.13), 7.816 (3.11), 9.747 (3.41).

40

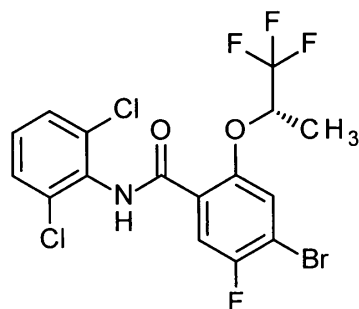
【0 6 5 6】

中間体74

4-ブromo-N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

50

【化 1 3 9】



10

中間体68および2,6-ジクロロアニリンから中間体70と同様に合成した。生成物を逆相クロマトグラフィーを使用して精製した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.47$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 473$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.435 (14.34), 1.451 (14.01), 2.084 (7.26), 2.323 (1.25), 2.327 (1.62), 2.332 (1.20), 2.518 (6.10), 2.523 (3.75), 2.665 (1.16), 2.669 (1.53), 2.673 (1.11), 5.421 (1.02), 5.437 (2.36), 5.453 (3.01), 5.469 (2.17), 5.485 (0.83), 7.376 (2.87), 7.397 (4.86), 7.417 (3.98), 7.497 (7.26), 7.518 (7.31), 7.572 (16.00), 7.592 (11.84), 7.818 (5.18), 7.832 (5.04), 10.140 (6.89).

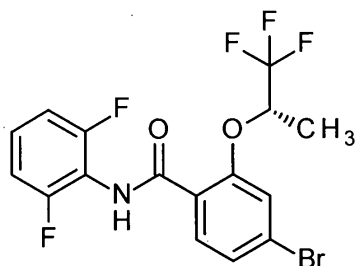
20

【0 6 5 7】

中間体75

4-ブromo-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 1 4 0】



30

中間体69および2,6-ジフルオロアニリンから中間体70と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.36$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 424$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.054 (0.42), 1.350 (0.40), 1.365 (0.42), 1.445 (16.00), 1.461 (15.92), 2.518 (4.30), 2.523 (2.73), 5.433 (1.17), 5.449 (2.71), 5.465 (3.50), 5.481 (2.57), 5.497 (1.09), 7.176 (4.91), 7.197 (10.19), 7.217 (6.29), 7.362 (4.96), 7.365 (4.80), 7.382 (7.32), 7.385 (6.93), 7.395 (4.03), 7.411 (2.04), 7.433 (0.82), 7.493 (7.91), 7.514 (5.84), 7.667 (8.70), 9.794 (12.87).

40

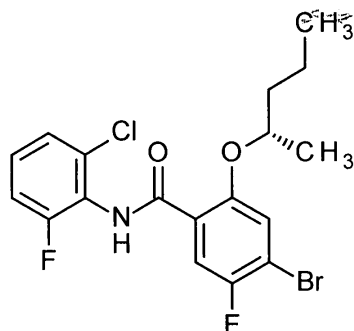
【0 6 5 8】

中間体76

4-ブromo-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ}ベンズアミド

50

【化141】



10

4-ブromo-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]安息香酸（中間体66、1.16g、3.80mmol）をDCM（5mL）に懸濁した。1-クロロ-1-ジメチルアミノ-2-メチル-1-プロペン（1.5ml、11mmol）を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。ピリジン（1.5ml、19mmol）および2-クロロ-6-フルオロアニリン（830mg、5.70mmol）をDCM（5mL）中溶液として添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル：0～70%）を使用して精製すると、所望の生成物1.31g（純度98%、収率78%）が得られた。

LC-MS（方法A）： $R_t=1.61$ 分；MS（ESI^{neg}）： $m/z=430$ [M-H]⁻.

20

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ [ppm]: 0.863 (7.04), 0.882 (16.00), 0.900 (8.01), 1.291 (9.46), 1.307 (9.57), 1.345 (1.10), 1.369 (1.27), 1.386 (1.19), 1.402 (1.14), 1.420 (1.08), 1.437 (1.19), 1.455 (1.10), 1.472 (0.67), 1.488 (0.41), 1.542 (0.54), 1.556 (0.95), 1.578 (1.10), 1.590 (1.38), 1.602 (1.06), 1.614 (0.97), 1.629 (0.48), 1.720 (0.60), 1.736 (0.97), 1.752 (1.10), 1.795 (0.63), 2.327 (0.93), 2.669 (0.97), 4.724 (0.99), 4.738 (1.73), 4.753 (1.71), 4.767 (0.93), 7.327 (1.06), 7.348 (2.53), 7.372 (1.84), 7.379 (1.34), 7.399 (2.18), 7.413 (2.33), 7.433 (4.92), 7.454 (1.49), 7.631 (4.99), 7.640 (3.63), 7.653 (3.41), 9.784 (4.77).

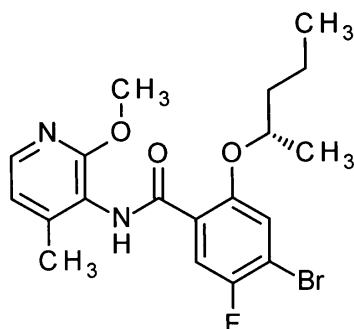
【0659】

30

中間体77

4-ブromo-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化142】



40

中間体66および2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-アミンから中間体76と同様に合成した。

LC-MS（方法A）： $R_t=1.56$ 分；MS（ESI^{neg}）： $m/z=423$ [M-H]⁻.

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ [ppm]: 0.876 (3.55), 0.894 (7.83), 0.913 (3.92), 1.172 (0.61), 1.298 (7.01), 1.313 (7.15), 1.363 (0.58), 1.387 (0.78), 1.405 (0.87), 1.422 (0.91), 1.445 (0.73), 1.464 (0.64), 1.483 (0.45), 1.578 (0.53)

50

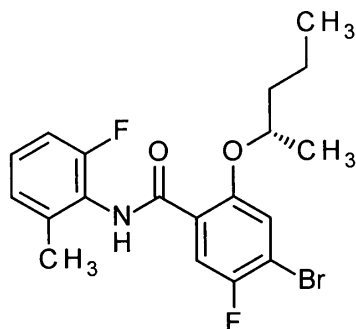
), 1.597 (0.64), 1.612 (0.86), 1.621 (0.62), 1.636 (0.62), 1.722 (0.65), 1.737 (0.65), 1.746 (0.66), 1.988 (1.14), 2.188 (13.60), 2.327 (0.81), 2.669 (0.77), 3.867 (16.00), 4.757 (0.62), 4.773 (1.19), 4.788 (1.18), 4.803 (0.61), 6.935 (2.45), 6.948 (2.45), 7.628 (2.37), 7.642 (2.38), 7.660 (2.73), 7.683 (2.67), 7.960 (2.69), 7.973 (2.58), 9.587 (2.92).

【0660】

中間体78

4-ブromo-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化143】



中間体66および2-フルオロ-6-メチルアニリンから中間体76と同様に合成した。

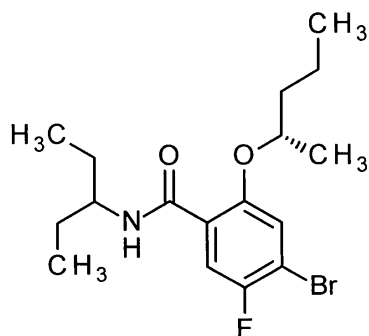
LC-MS (方法A) : $R_t = 1.60$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 412$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.863 (4.41), 0.882 (9.67), 0.900 (4.96), 1.154 (0.51), 1.172 (1.00), 1.190 (0.52), 1.276 (8.57), 1.291 (8.62), 1.322 (0.59), 1.331 (0.67), 1.340 (0.78), 1.358 (0.83), 1.365 (0.92), 1.372 (0.79), 1.382 (0.96), 1.398 (0.92), 1.414 (0.84), 1.427 (0.92), 1.446 (0.87), 1.464 (0.48), 1.526 (0.42), 1.539 (0.71), 1.559 (0.80), 1.574 (1.06), 1.584 (0.78), 1.598 (0.77), 1.681 (0.50), 1.696 (0.77), 1.711 (0.82), 1.721 (0.80), 1.755 (0.47), 1.988 (1.85), 2.257 (16.00), 2.303 (0.44), 4.018 (0.45), 4.035 (0.45), 4.684 (0.76), 4.700 (1.44), 4.715 (1.41), 4.729 (0.74), 7.098 (1.05), 7.119 (3.75), 7.136 (3.06), 7.224 (1.05), 7.238 (1.32), 7.243 (1.63), 7.257 (1.32), 7.277 (0.61), 7.583 (5.97), 7.599 (3.30), 7.605 (3.58), 9.600 (3.47).

【0661】

中間体79

4-ブromo-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド
【化144】



中間体66とペンタン-3-アミンから中間体76と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.62$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 372$ [M-H]⁻.

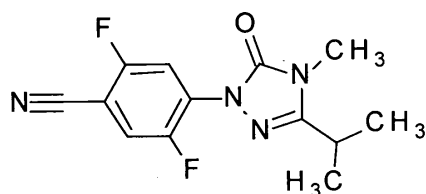
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.849 (6.80), 0.868 (16.00), 0.889 (13.47), 0.908 (4.47), 1.236 (7.73), 1.251 (7.64), 1.354 (1.75), 1.372 (2.45), 1.391 (2.90), 1.410 (2.75), 1.429 (1.79), 1.494 (0.58), 1.512 (1.53), 1.526 (2.19), 1.544 (2.51), 1.559 (2.27), 1.571 (1.81), 1.596 (1.55), 1.612 (1.25), 1.626 (0.97), 1.638 (0.97), 3.761 (1.08), 3.780 (1.28), 4.681 (0.79), 4.696 (1.44), 4.711 (1.42), 4.726 (0.75), 7.524 (2.62), 7.538 (2.63), 7.564 (2.68), 7.587 (2.65), 7.851 (1.45), 7.873 (1.44).

【0662】

中間体80

2,5-ジフルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンゾニトリル

【化145】



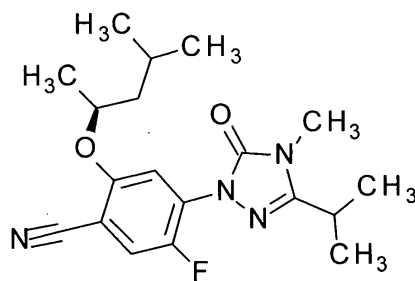
4-メチル-5-(プロパン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (2.91g、20.6mmol) および炭酸カリウム (5.70g、41.2mmol) をアセトニトリル (50ml) に懸濁した。2,4,5-トリフルオロベンゾニトリル (2.4ml、21mmol) を添加し、混合物を一晩還流した。混合物を冷却し、沈殿を濾別した。固体をアセトニトリルで洗浄し、合わせた洗浄液を濃縮した。得られた固体を洗浄し、ヘキサンで研和し、濾過した。固体をヘキサンで洗浄し、乾燥させると、所望の生成物 (5.3g、収率91%) が得られた。

【0663】

中間体81

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシベンゾニトリル

【化146】

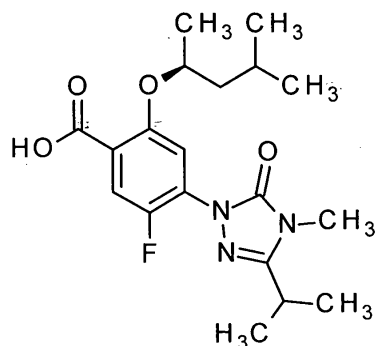


水素化ナトリウム (115mg、純度60%、2.87mmol) をアセトニトリル (10mL) に懸濁した。(2S)-4-メチルペンタン-2-オール (230μl、1.8mmol) をアセトニトリル (5mL) 中溶液として添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。2,5-ジフルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンゾニトリル (中間体80、400mg、1.44mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をメタノール (5mL) および水 (2mL) でクエンチし、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水 (2×) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLCを使用して精製すると、所望の生成物 (358mg、収率69%) が得られた。

【0664】

中間体82

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ}安息香酸
【化147】



10

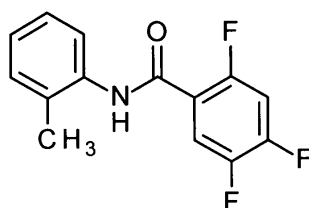
5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ}ベンゾニトリル（中間体81、328mg、910 μmol）をエタノール（3mL）に溶解した。水酸化ナトリウム溶液（水中約22%、3mL）を添加し、混合物を90 °Cで一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチル（3×）で抽出した。水層を1N塩酸を使用してpH3に酸性化した。水相を酢酸エチル（3×）で抽出し、合わせた有機画分を乾燥させ、濃縮した。分取逆相クロマトグラフィーにより、所望の生成物（262mg、収率75%）が得られる。

20

【0665】

中間体83

2,4,5-トリフルオロ-N-(2-メチルフェニル)ベンズアミド
【化148】



30

2,4,5-トリフルオロ安息香酸（6.00g、34.1mmol）および2-メチルアニリン（5.48g、51.1mmol）をジクロロメタン（100ml）に溶解した。トリエチルアミン（6.88g、68.1mmol）およびHATU（19.4g、51.1mmol）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を塩酸水溶液（1N）、飽和炭酸ナトリウム溶液および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮すると、所望の生成物7.6gが得られた（収率84%）。

40

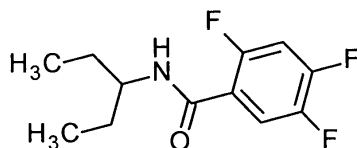
【0666】

中間体84

2,4,5-トリフルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド

50

【化 1 4 9】



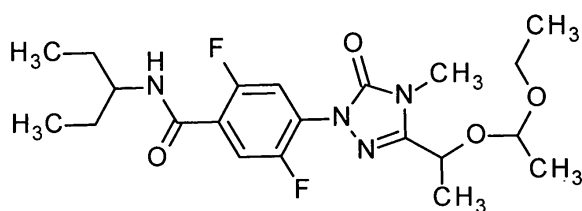
2,4,5-トリフルオロ安息香酸およびペンタン-3-アミンを使用して中間体83と同様に合成した。

【0 6 6 7】

中間体85

4-{3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2,5-ジフルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド

【化 1 5 0】



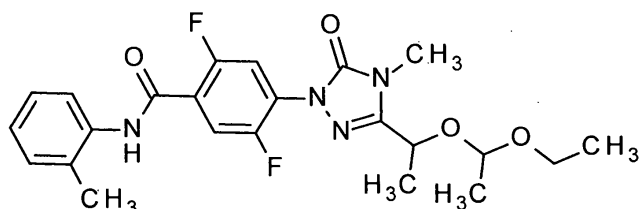
2,4,5-トリフルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド（中間体84、1.00g、4.08mmol）および5-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン（中間体4、1.00g、4.65mmol）をアセトニトリル（20mL）に溶解した。炭酸カリウム（1.00g、7.24mmol）を添加し、混合物を80℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、水に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製すると、所望の生成物（300mg、収率16%）が得られた。

【0 6 6 8】

中間体86

4-{3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2,5-ジフルオロ-N-(2-メチルフェニル)ベンズアミド

【化 1 5 1】



中間体4を使用して中間体83と同様に合成した。

【0 6 6 9】

中間体87

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド

10

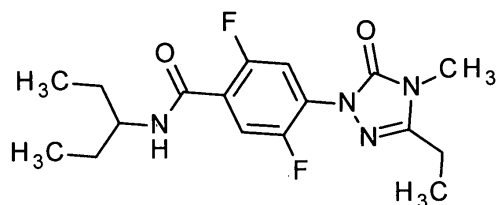
20

30

40

50

【化 1 5 2】



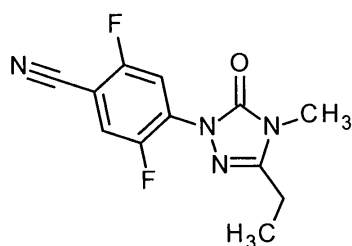
中間体84および3-エチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンを使用して中間体85と同様に合成した。

【0 6 7 0】

中間体88

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンゾニトリル

【化 1 5 3】



5-エチル-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (3.00g、23.6mmol) および炭酸カリウム (6.52g、47.2mmol) をアセトニトリル (50mL) に懸濁した。混合物を還流で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをアセトニトリルで洗浄した。溶媒を濃縮し、残渣をヘキサンで研和すると、所望の中間体を得られた。

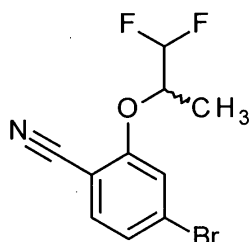
LC-MS (方法A) : $R_t = 0.93$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 265$ $[M+H]^+$

【0 6 7 1】

中間体89

4-ブromo-2-[[1,1-ジフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾニトリル(ラセミ体)

【化 1 5 4】



4-ブromo-2-フルオロベンゾニトリルおよび1,1-ジフルオロプロパン-2-オールから中間体62と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 276$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.331 (16.00), 1.344 (9.60), 1.347 (15.75), 2.518 (2.46), 2.522 (1.72), 2.673 (0.49), 3.350 (3.94), 3.380 (4.43), 3.387 (1.48), 3.401 (1.35), 3.404 (1.72), 3.409 (0.49), 3.414 (0.49), 3.416 (0.49), 5.072 (0.74), 5.080 (0.86), 5.088 (0.86), 5.096 (0.98), 5.100 (1.48), 5.1

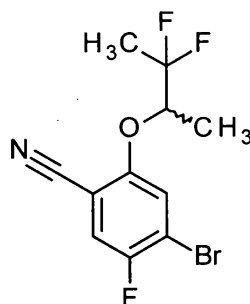
0.8 (1.60), 5.116 (1.48), 5.124 (1.60), 5.136 (0.86), 5.144 (0.74), 5.152 (0.62), 6.108 (2.58), 6.115 (2.46), 6.245 (4.80), 6.252 (4.92), 6.381 (2.22), 6.389 (2.34), 7.362 (8.25), 7.366 (7.51), 7.383 (8.12), 7.386 (8.86), 7.707 (15.14), 7.727 (13.54), 7.740 (9.60), 7.744 (9.48).

【0672】

中間体90

4-ブromo-2-[[3,3-ジフルオロブタン-2-イル]オキシ]-5-フルオロベンゾニトリル (ラセミ体)

【化155】



4-ブromo-2,5-ジフルオロベンゾニトリルおよび3,3-ジフルオロブタン-2-オールから中間体62と同様に合成した。

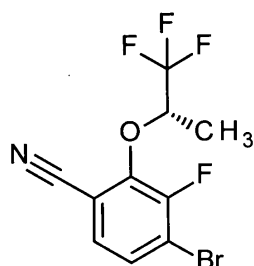
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.343 (12.26), 1.359 (12.22), 1.665 (8.25), 1.692 (0.75), 1.714 (16.00), 1.763 (7.25), 2.518 (1.70), 2.522 (1.10), 2.727 (2.33), 2.888 (2.89), 3.318 (0.56), 3.347 (0.56), 5.009 (0.92), 5.016 (0.51), 5.025 (1.05), 5.031 (1.32), 5.040 (0.76), 5.047 (1.30), 5.055 (1.04), 5.062 (0.52), 5.071 (0.91), 5.756 (1.06), 7.896 (6.28), 7.910 (6.32), 7.972 (9.05), 7.993 (8.72), 8.149 (0.67), 8.162 (0.72), 8.166 (0.75), 8.170 (0.72), 8.179 (0.72), 8.184 (0.83), 8.186 (0.81), 8.200 (0.68).

【0673】

中間体91

4-ブromo-3-フルオロ-2-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾニトリル

【化156】



4-ブromo-2,3-ジフルオロベンゾニトリルおよび(S)-1,1,1-トリフルオロプロパノールから中間体62と同様に合成した。

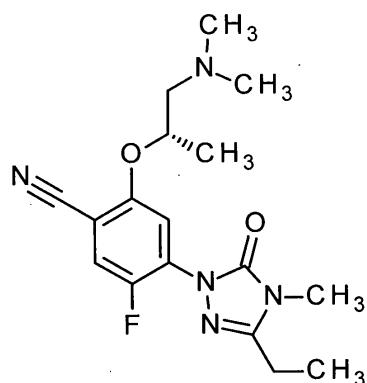
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.378 (1.16), 1.395 (1.13), 1.437 (1.13), 1.453 (1.16), 1.525 (15.67), 1.541 (16.00), 2.518 (1.82), 2.523 (1.27), 2.728 (4.04), 2.888 (4.76), 5.172 (1.31), 5.189 (3.21), 5.205 (4.23), 5.221 (3.08), 5.236 (1.19), 7.656 (4.97), 7.661 (5.29), 7.678 (9.93), 7.682 (11.32), 7.719 (9.88), 7.734 (9.24), 7.741 (5.13), 7.756 (4.79), 7.763 (0.86), 7.950 (0.58).

【0674】

中間体92

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロベンゾニトリル

【化157】



10

0 °Cに冷却した(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オール (234mg、2.27mmol) の THF (16ml、200mmol) 中溶液に、水素化ナトリウム (90.8mg、鉢油中60%、2.27mmol) をゆっくり添加した。4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンゾニトリル (中間体88、500mg、1.89mmol) をTHF (3mL) 中溶液として添加した。混合物を0 °Cで30分間攪拌し、一晩室温に加温した。反応物を食塩水でクエンチし、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、所望の中間体 (600mg、収率91%) が得られた。

20

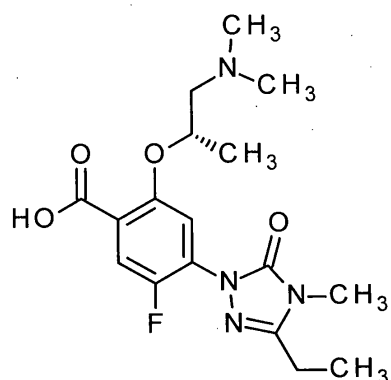
LC-MS (方法A) : $R_t = 0.63$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 349$ [M+H]⁺

【0675】

中間体93

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ安息香酸

【化158】



40

2-[[[(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ}-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロベンゾニトリル (中間体92、600mg、1.73mmol) のエタノール (20ml) 中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (2N、20ml) を添加し、得られた混合物を2時間90 °Cに加熱した。得られた溶液を室温に冷却し、水で希釈した。水相を酢酸エチルで洗浄し、塩酸 (1N) で酸性化し、ジクロロメタンで洗浄した。水相を濃縮し、残渣を分取HPLCを使用して精製すると、所望の中間体 (2

50

30mg、収率36%) が得られた。

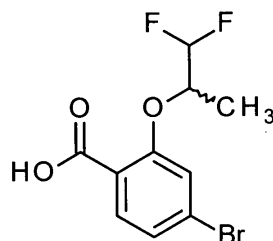
LC-MS (方法A) : $R_t = 0.60$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 367$ $[M+H]^+$

【0676】

中間体94

4-ブromo-2-[[1,1-ジフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸 (ラセミ体)

【化159】



10

中間体89から中間体65と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.09$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 295$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.281 (15.80), 1.297 (16.00), 2.518 (2.76), 2.523 (1.90), 4.864 (0.72), 4.873 (0.92), 4.880 (0.96), 4.892 (1.38), 4.901 (1.40), 4.909 (1.37), 4.918 (1.44), 4.928 (0.93), 4.936 (0.86), 4.944 (0.67), 6.017 (2.51), 6.026 (2.42), 6.155 (3.98), 6.163 (3.96), 6.292 (2.14), 6.300 (2.21), 7.252 (7.16), 7.256 (7.23), 7.272 (7.63), 7.277 (7.92), 7.517 (10.22), 7.521 (9.92), 7.559 (15.54), 7.580 (13.27).

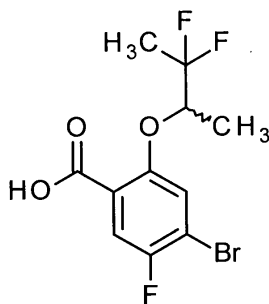
20

【0677】

中間体95

4-ブromo-2-[[3,3-ジフルオロブタン-2-イル]オキシ]-5-フルオロ安息香酸 (ラセミ体)

【化160】



30

中間体90から中間体65と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.16$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 327$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.282 (13.39), 1.298 (13.29), 1.346 (0.58), 1.362 (0.57), 1.644 (0.63), 1.654 (8.31), 1.693 (1.28), 1.703 (16.00), 1.751 (7.31), 2.518 (2.11), 2.522 (1.44), 4.847 (0.98), 4.854 (0.65), 4.863 (1.13), 4.870 (1.87), 4.878 (0.76), 4.886 (1.91), 4.893 (1.06), 4.901 (0.70), 4.908 (0.93), 7.587 (10.62), 7.610 (9.76), 7.670 (6.89), 7.684 (7.00), 7.751 (0.69), 7.766 (0.70), 7.772 (0.68), 7.788 (0.66), 7.866 (0.68), 7.880 (0.68), 7.890 (0.69), 7.904 (0.66).

40

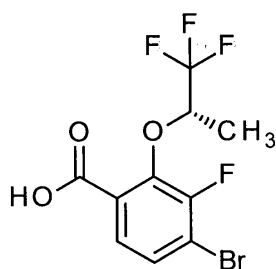
【0678】

中間体96

4-ブromo-3-フルオロ-2-[[2,2,2-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸

50

【化 1 6 1】



10

中間体91から中間体65と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.20$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 329$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.303 (0.76), 1.343 (1.08), 1.353 (1.37), 1.360 (1.30), 1.368 (1.19), 1.443 (15.98), 1.458 (16.00), 2.518 (2.59), 2.523 (1.81), 4.910 (1.21), 4.926 (3.04), 4.942 (3.93), 4.958 (2.92), 4.974 (1.23), 5.758 (1.44), 7.535 (4.20), 7.539 (4.02), 7.557 (8.36), 7.561 (10.33), 7.584 (8.25), 7.588 (1.84), 7.599 (7.64), 7.605 (3.10), 7.609 (0.89), 7.620 (3.90), 13.488 (0.63).

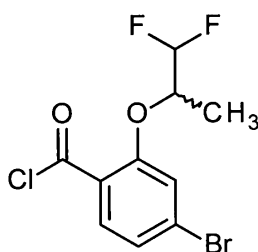
【0 6 7 9】

20

中間体97

4-ブロモ-2-[[1,1-ジフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾイルクロリド (ラセミ体)

【化 1 6 2】



30

中間体94から中間体68と同様に合成した。

LC-MS (方法A) [メチルエステル] : MS (ESI^{pos}): $m/z = 308$ [M+H]⁺.

【0 6 8 0】

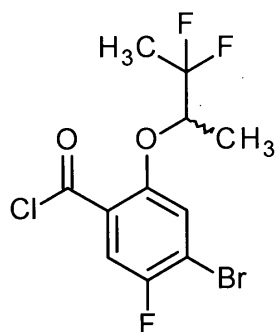
中間体98

4-ブロモ-2-[[3,3-ジフルオロブタン-2-イル]オキシ]-5-フルオロベンゾイルクロリド (ラセミ体)

40

50

【化 1 6 3】



10

中間体95から中間体68と同様に合成した。

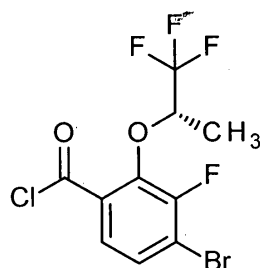
LC-MS (方法A) [メチルエステル] : MS (ESIpos): $m/z = 340$ $[M+H]^+$.

【0 6 8 1】

中間体99

4-ブromo-3-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンゾイル
クロリド

【化 1 6 4】



20

中間体96から中間体68と同様に合成した。

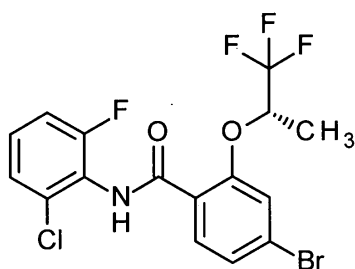
LC-MS (方法A) [メチルエステル] : MS (ESIpos): $m/z = 344$ $[M+H]^+$.

【0 6 8 2】

中間体100

4-ブromo-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 1 6 5】



40

中間体69および2-クロロ-6-フルオロアニリンから中間体70と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.41$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.448 (6.01), 1.464 (6.02), 2.085 (16.00), 2.518 (1.99), 2.523 (1.32), 5.477 (0.92), 5.492 (1.19), 5.509 (0.89), 5.7

50

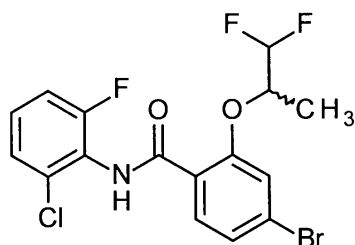
58 (5.07), 7.320 (0.62), 7.340 (1.42), 7.357 (0.90), 7.364 (1.25), 7.374 (2.05), 7.394 (3.12), 7.408 (1.65), 7.419 (2.92), 7.425 (3.65), 7.440 (0.76), 7.504 (2.49), 7.524 (1.85), 7.674 (2.93), 9.864 (4.29).

【0683】

中間体101

4-ブromo-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[[1,1-ジフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド (ラセミ体)

【化166】



10

中間体97および2-クロロ-6-フルオロアニリンから中間体70と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.37$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 422$ [M+H]⁺

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.363 (16.00), 1.378 (16.00), 2.518 (7.70), 2.523 (5.05), 3.300 (0.84), 3.377 (0.60), 5.075 (1.92), 5.085 (1.86), 5.091 (1.86), 5.101 (1.92), 5.758 (1.50), 6.127 (1.92), 6.136 (1.86), 6.265 (3.61), 6.273 (3.67), 6.403 (1.80), 6.411 (1.80), 7.319 (1.86), 7.323 (2.17), 7.342 (9.50), 7.362 (7.76), 7.367 (9.08), 7.378 (2.59), 7.392 (2.11), 7.398 (4.63), 7.411 (4.93), 7.418 (4.03), 7.427 (9.26), 7.432 (10.89), 7.447 (2.59), 7.452 (2.05), 7.632 (12.15), 7.653 (7.34), 9.699 (11.49).

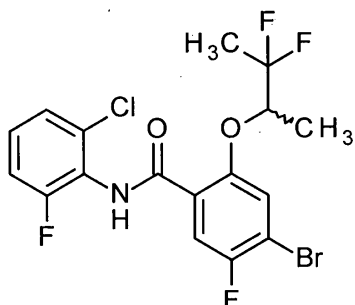
【0684】

中間体102

4-ブromo-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[[3,3-ジフルオロブタン-2-イル]オキシ]-5-フルオロベンズアミド (ラセミ体)

30

【化167】



40

中間体98および2-クロロ-6-フルオロアニリンから中間体70と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.42$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 454$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154 (4.72), 1.172 (9.81), 1.190 (4.75), 1.237 (1.07), 1.332 (12.43), 1.347 (12.37), 1.383 (0.42), 1.642 (8.41), 1.691 (16.00), 1.712 (0.70), 1.739 (7.28), 1.987 (15.86), 2.084 (11.61), 2.518 (7.06), 2.522 (4.84), 4.000 (1.15), 4.017 (3.46), 4.035 (3.49), 4.053 (1.15), 4.988 (0.84), 5.011 (1.60), 5.028 (1.60), 5.050 (0.76), 7.327 (1.21), 7.331 (

50

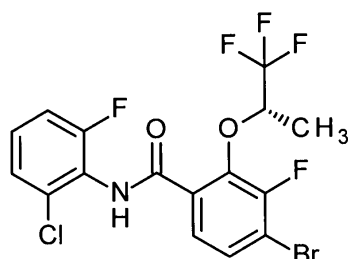
1.32), 7.347 (2.53), 7.350 (3.15), 7.357 (1.57), 7.367 (1.91), 7.374 (2.36), 7.383 (1.55), 7.397 (1.29), 7.403 (2.98), 7.417 (3.37), 7.423 (3.04), 7.429 (6.16), 7.435 (8.69), 7.449 (1.74), 7.455 (1.27), 7.543 (5.01), 7.564 (5.06), 7.763 (4.44), 7.777 (4.44), 9.933 (5.48).

【0685】

中間体103

4-ブromo-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-3-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化168】



中間体99および2-クロロ-6-フルオロアニリンから中間体70と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.43$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 458 [M+H]^+$

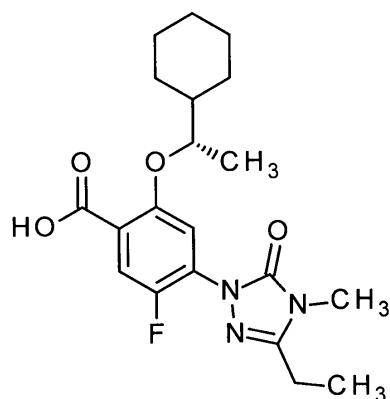
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.053 (0.80), 1.330 (0.50), 1.348 (0.50), 1.363 (0.57), 1.378 (0.46), 1.418 (15.92), 1.434 (16.00), 2.518 (4.32), 2.523 (3.05), 4.945 (1.22), 4.961 (2.98), 4.977 (3.86), 4.993 (2.79), 5.010 (1.07), 7.345 (5.00), 7.348 (4.93), 7.365 (7.33), 7.369 (7.98), 7.376 (2.18), 7.385 (2.29), 7.393 (3.02), 7.400 (1.87), 7.414 (1.37), 7.421 (3.63), 7.434 (4.35), 7.443 (8.10), 7.450 (8.78), 7.464 (1.83), 7.469 (1.03), 7.660 (3.78), 7.675 (4.09), 7.681 (3.63), 7.696 (3.32), 10.345 (6.42).

【0686】

中間体104

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ安息香酸

【化169】



中間体15および(1S)-1-シクロヘキシルエタノールから中間体39と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 392 [M+H]^+$

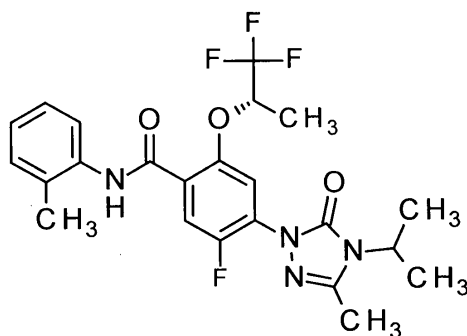
【0687】

実験節－実施例

実施例1

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

【化170】



5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}安息香酸（中間体 39、98.0mg、0.25mmol、1.00当量）および触媒DMFの無水DCM（0.65mL、0.40mol/L）中0℃攪拌溶液に、塩化オキサリル（34.9mg、0.28mmol、1.10当量）を滴加した。得られた混合物を室温に加温し、1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣の無水DCM（0.83mL、0.30mol/L）中溶液を、o-トルイジン（29.5mg、0.28mmol、1.10当量）およびトリエチルアミン（27.8mg、0.28mmol、1.10当量）の無水DCM（0.92mL、0.30mol/L）中0℃攪拌溶液に滴加した。添加完了後、混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。1.0M塩酸水溶液を混合物に添加し、DCM（3×）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（103mg、86%）が得られた。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.62 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.83-4.98 (q, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).

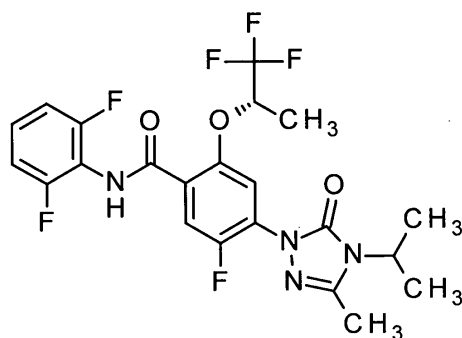
MS (ESIpos): m/z = 481 (M+H)⁺.

【0688】

実施例2

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

【化171】



中間体39および2,6-ジフルオロアニリンから実施例1と同様に合成した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.64 (d, 3H), 2.38 (s, 3H),

4.34 (sep, 1H), 4.85-4.99 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

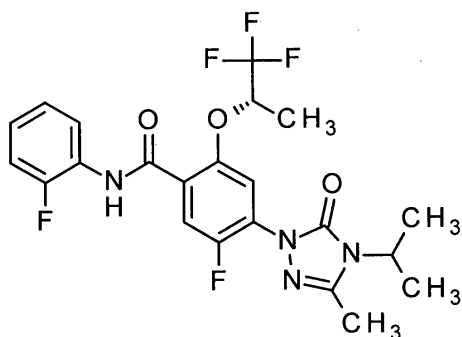
MS (ESIpos): $m/z = 503$ ($M+H$)⁺.

【0689】

実施例3

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

【化172】



中間体39および2-フルオロアニリンから実施例1と同様に合成した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.66 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.86-5.01 (m, 1H), 7.04-7.23 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.54 (td, 1H), 9.77 (s, 1H).

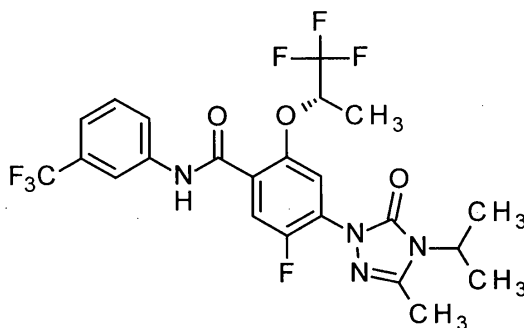
MS (ESIpos): $m/z = 485$ ($M+H$)⁺.

【0690】

実施例4

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

【化173】



中間体39および3-(トリフルオロメチル)アニリンから実施例1と同様に合成した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.66 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.33 (sep, 1H), 4.88-5.01 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.62 (s, 1H).

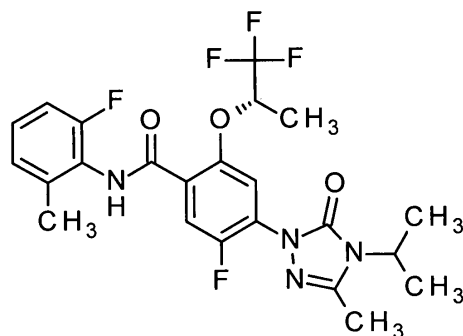
MS (ESIpos): $m/z = 535$ ($M+H$)⁺.

【0691】

実施例5

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イ

ル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド
【化174】



10

中間体39および2-フルオロ-6-メチルアニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.56 (d, 6H), 1.64 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.87-5.00 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.87 (s, 1H).

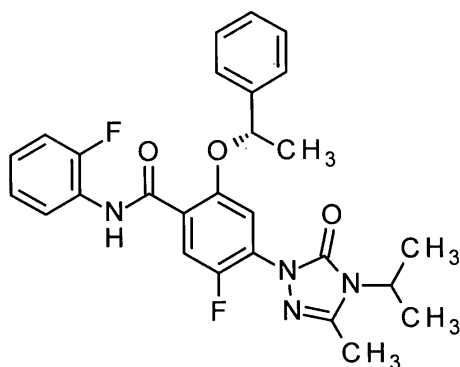
MS (ESIpos): m/z = 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0692】

20

実施例6

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド
【化175】



30

中間体41および2-フルオロアニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.52 (d, 6H), 1.84 (d, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.30 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 7.04-7.44 (m, 9H), 8.11 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 10.5 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0693】

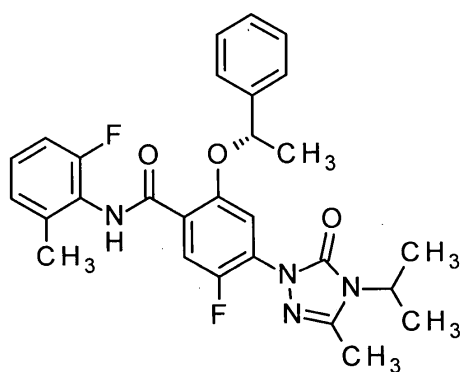
40

実施例7

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド

50

【化 1 7 6】



10

中間体41および2-フルオロ-6-メチルアニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.53 (d, 6H), 1.78 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.32 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 1H), 7.28-7.45 (m, 6H), 8.10 (d, 1H), 9.59 (s, 1H).

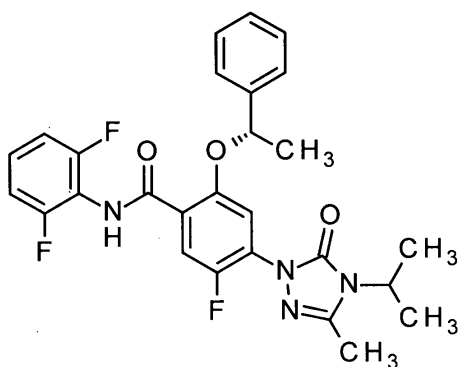
MS (ESI^{neg}): m/z = 505 (M-H)⁻.

【0 6 9 4】

実施例8

20

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド
【化 1 7 7】



30

中間体41および2,6-ジフルオロアニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.53 (d, 6H), 1.80 (d, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.31 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.17-7.46 (m, 7H), 8.10 (d, 1H), 9.72 (s, 1H).

MS (ESI^{pos}): m/z = 511 (M+H)⁺.

【0 6 9 5】

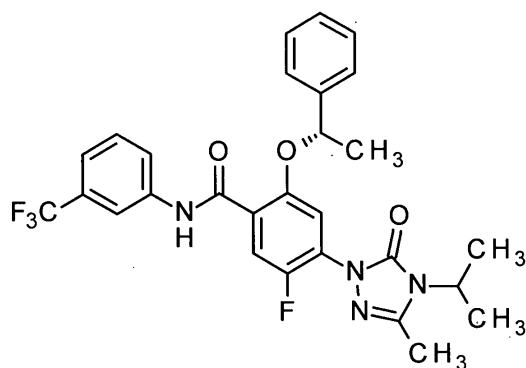
実施例9

40

5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

50

【化 1 7 8】



10

中間体41および3-(トリフルオロメチル)アニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.55 (d, 6H), 1.86 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.33 (sep, 1H), 5.61 (q, 1H), 7.32-7.49 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.2 (s, 1H).

MS (ESI^{neg}): m/z = 541 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

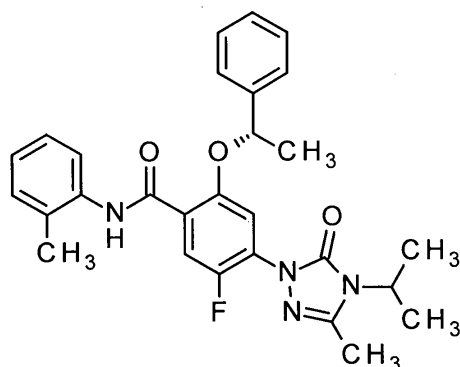
【0 6 9 6】

実施例10

20

5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メチル-フェニル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド

【化 1 7 9】



30

中間体41および2-メチルアニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.53 (d, 6H), 1.79 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.32 (sep, 1H), 5.62 (q, 1H), 7.06-7.42 (m, 9H), 8.02 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.64 (s, 1H).

MS (ESI^{pos}): m/z = 489 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0 6 9 7】

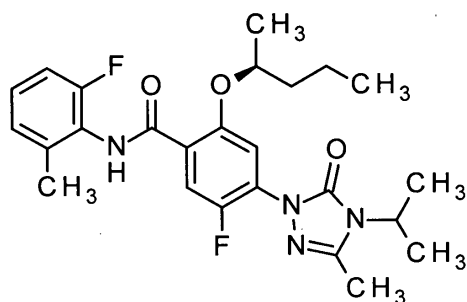
実施例11

40

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

50

【化 1 8 0】



10

中間体42および2-フルオロ-6-メチルアニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.95 (t, 3H), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.35 (sep, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 6.95-7.09 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.56 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

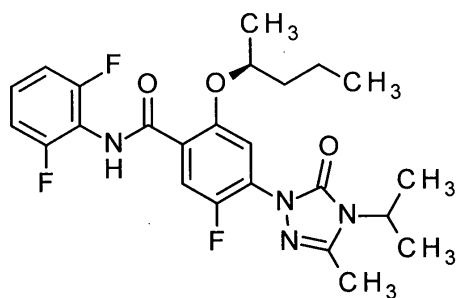
【0698】

実施例12

20

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 1 8 1】



30

中間体42および2,6-ジフルオロアニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.96 (t, 3H), 1.38-1.55 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.62-1.77 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 4.35 (sep, 1H), 4.60-4.73 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.69 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

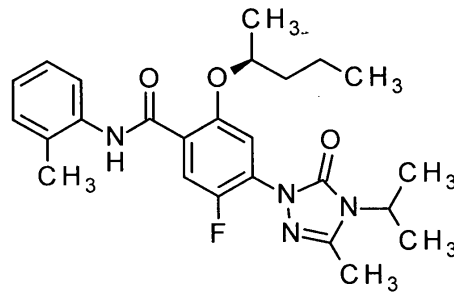
【0699】

実施例13

5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メチル-フェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

50

【化 1 8 2】



10

中間体42および2-メチルアニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.94 (t, 3H), 1.37-1.53 (m, 2H), 1.42 (d, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.35 (sep, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.66 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

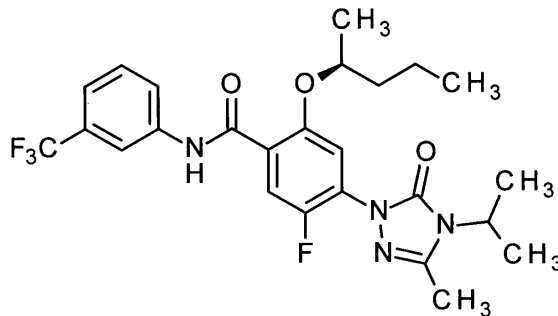
【0700】

実施例14

5-フルオロ-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

20

【化 1 8 3】



30

中間体42および3-(トリフルオロメチル)アニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 1.00 (t, 3H), 1.41-1.61 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.55 (d, 6H), 1.70-1.98 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 4.34 (sep, 1H), 4.61-4.74 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 10.4 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0701】

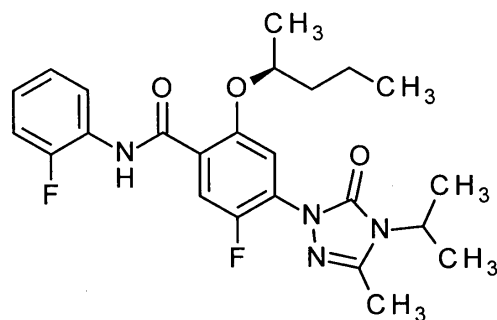
実施例15

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-[3-メチル-5-オキソ-4-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

40

50

【化184】



10

中間体42および2-フルオロアニリンから実施例1と同様に合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.96 (t, 3H), 1.35-1.53 (m, 2H), 1.44 (d, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.63-1.79 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 4.35 (sep, 1H), 4.61-4.73 (m, 1H), 7.01-7.22 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.62 (td, 1H), 10.5 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

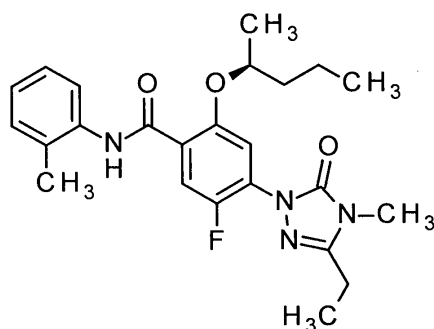
【0702】

実施例16

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

20

【化185】



30

中間体44および2-メチルアニリンから実施例1と同様に合成した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.94 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.40-1.54 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.65 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.59-4.70 (m, 1H), 7.11 (td, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.65 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0703】

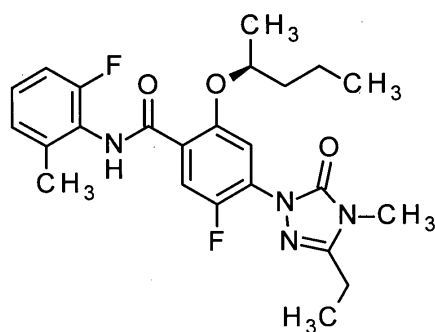
実施例17

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

40

50

【化 1 8 6】



10

中間体44および2-フルオロ-6-メチルアニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.95 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.43-1.58 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 1H), 1.77-1.92 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.65 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.59-4.71 (m, 1H), 6.95-7.09 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

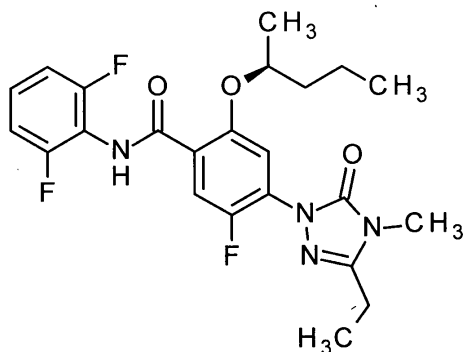
【0704】

実施例18

20

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 1 8 7】



30

中間体44および2,6-ジフルオロアニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.92 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.38-1.59 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.63-1.77 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 1H), 2.65 (q, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.59-4.71 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.68 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0705】

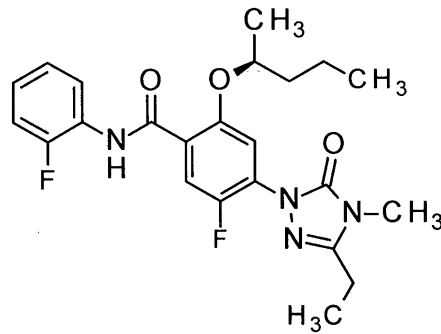
実施例19

40

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

50

【化 1 8 8】



10

中間体44および2-フルオロアニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.96 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.38-1.59 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.64-1.78 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 2.65 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.59-4.72 (m, 1H), 7.02-7.22 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.62 (t d, 1H), 10.5 (s, 1H).

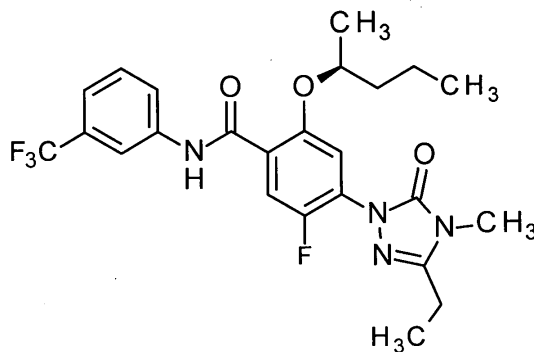
MS (ESIpos): m/z = 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0706】

実施例20

20

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
【化 1 8 9】



30

中間体44および3-(トリフルオロメチル)アニリンから実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 0.99 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.40-1.64 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.70-1.99 (m, 2H), 2.65 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.60-4.72 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 10.3 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0707】

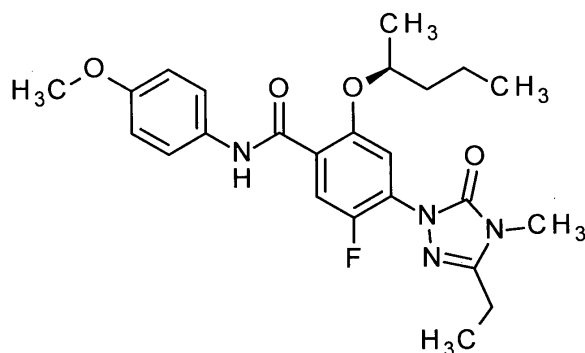
実施例21

40

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(4-メトキシフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

50

【化 1 9 0】



10

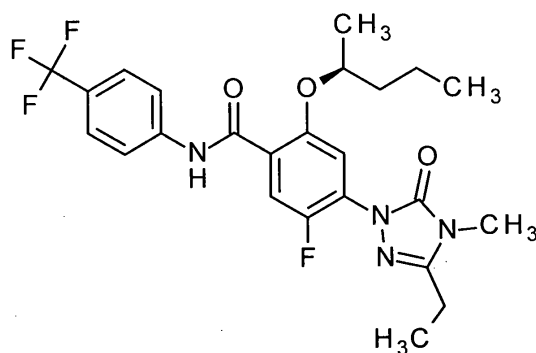
中間体44および4-メトキシアニリンから実施例1と同様に合成した。

【0708】

実施例22

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
 【化 1 9 1】

20



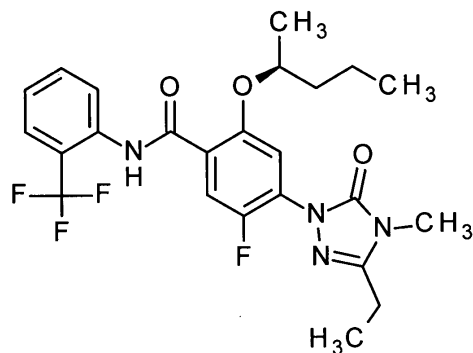
30

中間体44および4-(トリフルオロメチル)アニリンから実施例1と同様に合成した。

【0709】

実施例23

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
 【化 1 9 2】



40

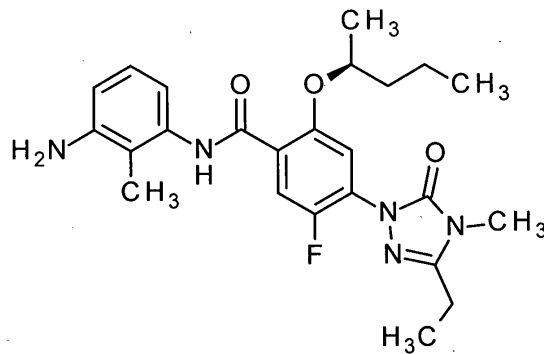
中間体44および2-(トリフルオロメチル)アニリンから実施例1と同様に合成した。

50

【 0 7 1 0 】

実施例 24

N-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド
【化 1 9 3】



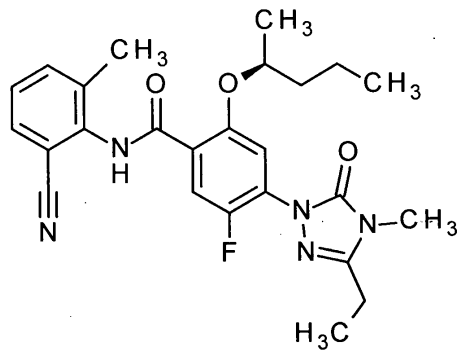
10

中間体44および2-メチルベンゼン-1,3-ジアミンから実施例1と同様に合成した。

【 0 7 1 1 】

実施例 25

N-(2-シアノ-6-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド
【化 1 9 4】



30

中間体44および2-アミノ-3-メチルベンズニトリルから実施例1と同様に合成した。

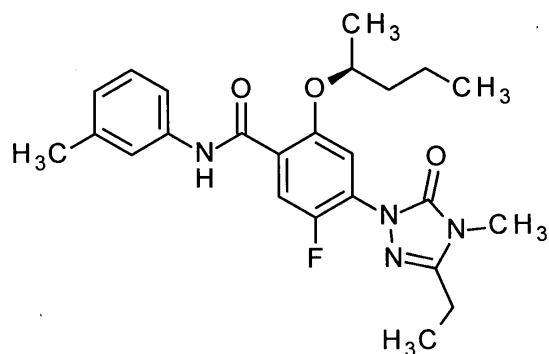
【 0 7 1 2 】

実施例 26

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(3-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

40

【化 1 9 5】



10

中間体44およびm-トリイジンから実施例1と同様に合成した。

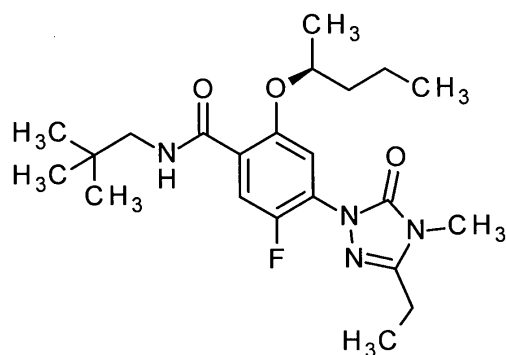
【 0 7 1 3】

実施例27

N-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 1 9 6】

20



30

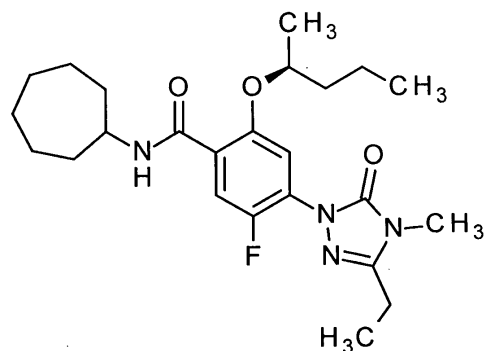
中間体44および2,2-ジメチルプロパン-1-アミンから実施例1と同様に合成した。

【 0 7 1 4】

実施例28

N-シクロヘプチル-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 1 9 7】



40

中間体44およびシクロヘプタンアミンから実施例1と同様に合成した。

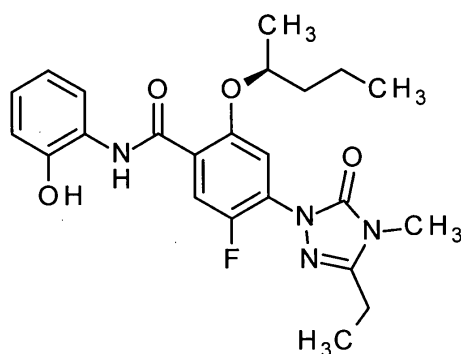
50

【 0 7 1 5 】

実施例29

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(2-ヒドロキシフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化198】



10

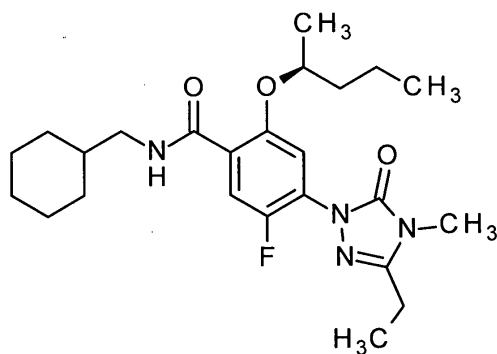
中間体44および2-アミノフェノールから実施例1と同様に合成した。

【 0 7 1 6 】

実施例30

N-(シクロヘキシルメチル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化199】



30

中間体44および1-シクロヘキシルメタンアミンから実施例1と同様に合成した。

【 0 7 1 7 】

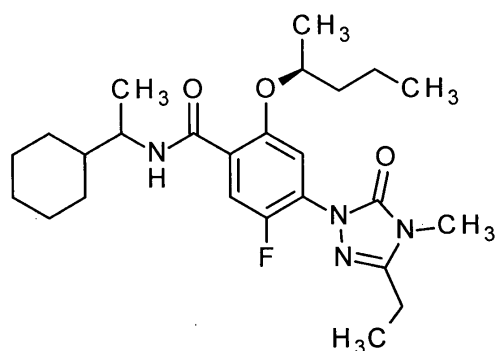
実施例31

N-(1-シクロヘキシルエチル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-ト
 リアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、立体
 異性体の混合物

40

50

【化 2 0 0】



10

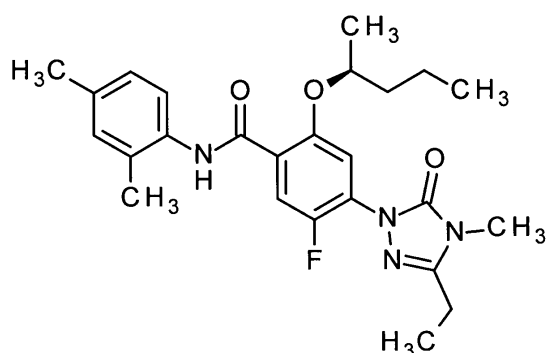
中間体44および1-シクロヘキシルエタンアミンから実施例1と同様に合成した。

【 0 7 1 8】

実施例32

N-(2,4-ジメチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 2 0 1】



20

30

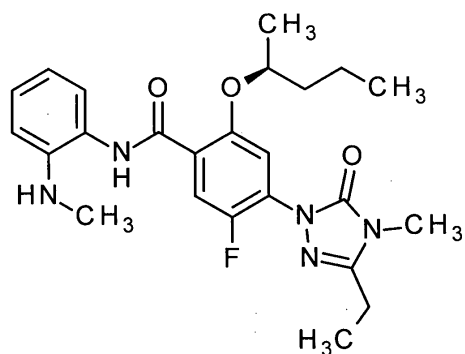
中間体44および2,4-ジメチルアニリンから実施例1と同様に合成した。

【 0 7 1 9】

実施例33

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[2-(メチルアミノ)-フェニル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 2 0 2】



40

中間体44およびN-メチルベンゼン-1,2-ジアミンから実施例1と同様に合成した。

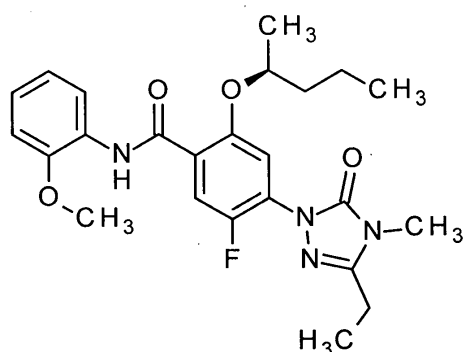
50

【 0 7 2 0 】

実施例34

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(2-メトキシフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 2 0 3】



10

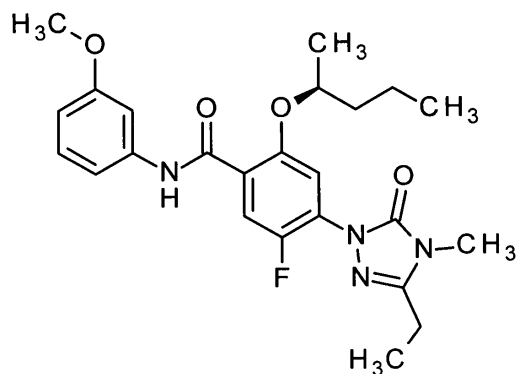
中間体44および2-メトキシアニリンから実施例1と同様に合成した。

【 0 7 2 1 】

実施例35

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
 オロ-N-(3-メトキシフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 2 0 4】



30

中間体44および3-メトキシアニリンから実施例1と同様に合成した。

【 0 7 2 2 】

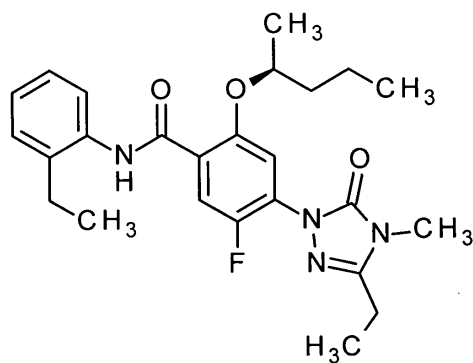
実施例36

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(2-エ
 チルフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

40

50

【化 2 0 5】



10

中間体44および2-エチルアニリンから実施例1と同様に合成した。

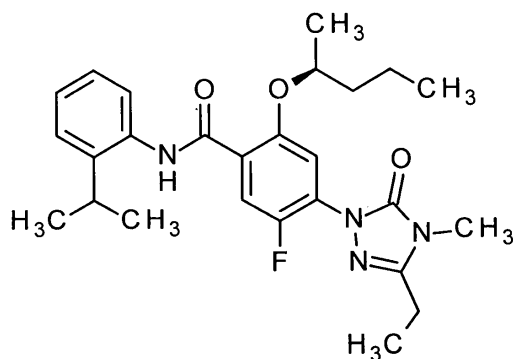
【 0 7 2 3】

実施例37

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
オロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[2-(プロパン-2-イル)フェニル]ベンズアミド

【化 2 0 6】

20



30

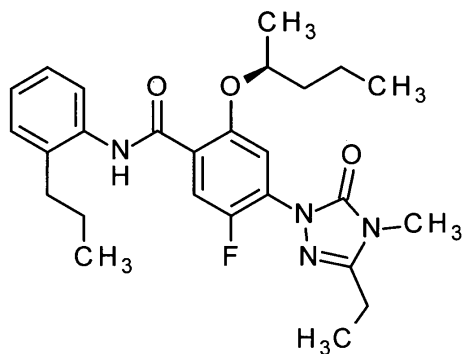
中間体44および2-イソプロピルアニリンから実施例1と同様に合成した。

【 0 7 2 4】

実施例38

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フル
オロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-(2-プロピルフェニル)ベンズアミド

【化 2 0 7】



40

中間体44および2-プロピルアニリンから実施例1と同様に合成した。

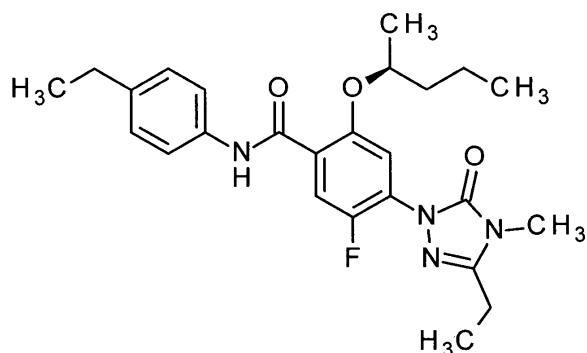
50

【 0 7 2 5 】

実施例39

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(4-エチルフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 2 0 8】



10

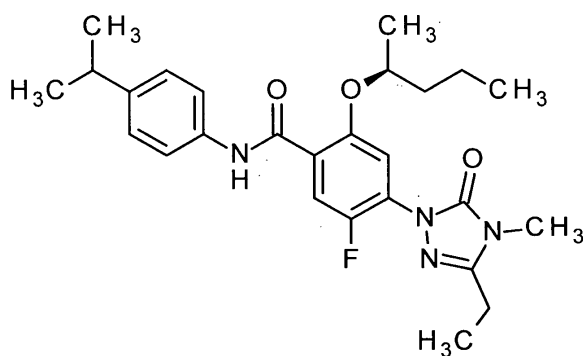
中間体44および4-エチルアニリンから実施例1と同様に合成した。

【 0 7 2 6 】

実施例40

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-N-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]ベンズアミド

【化 2 0 9】



30

中間体44および4-イソプロピルアニリンから実施例1と同様に合成した。

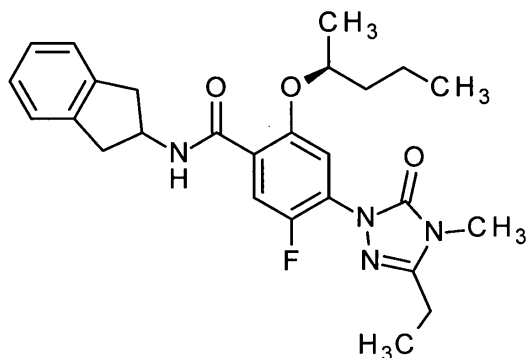
【 0 7 2 7 】

実施例41

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

40

【化 2 1 0】



10

中間体44およびインダン-2-アミンから実施例1と同様に合成した。

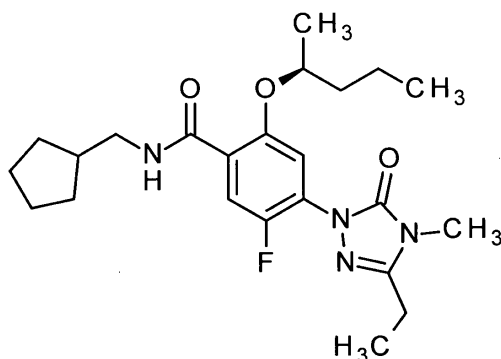
【 0 7 2 8】

実施例42

N-(シクロペンチルメチル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 2 1 1】

20



30

中間体44および1-シクロペンチルメタンアミンから実施例1と同様に合成した。

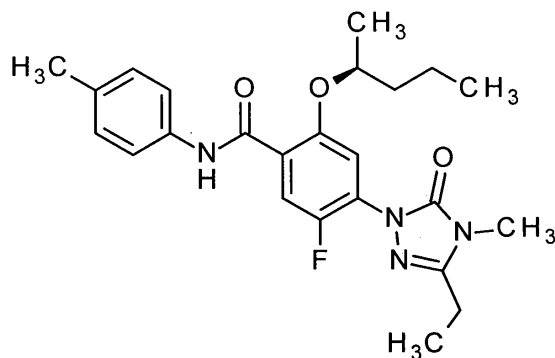
【 0 7 2 9】

実施例43

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(4-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 2 1 2】

40



中間体44およびp-トルイジンから実施例1と同様に合成した。

50

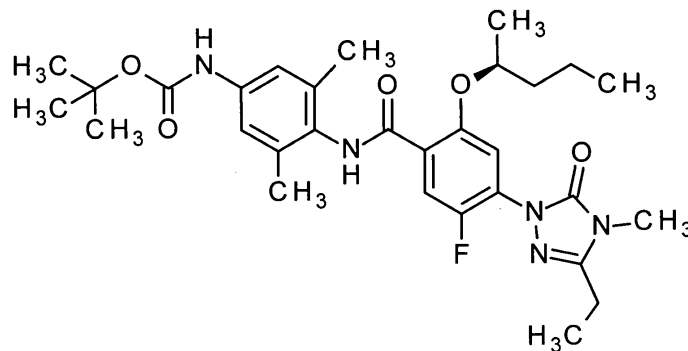
【0730】

実施例44

N-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド
工程A:

tert-ブチル[4-({4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンゾイル}アミノ)-3,5-ジメチルフェニル]カルバメート

【化213】

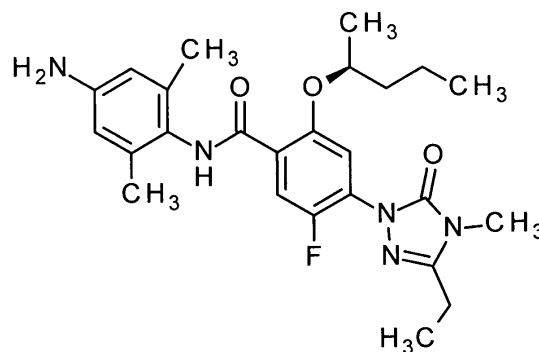


中間体44およびtert-ブチル(4-アミノ-3,5-ジメチルフェニル)カルバメートから実施例1と同様に合成した。

【0731】

工程B:

N-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド
【化214】



工程Aからの中間体をメタノールに溶解し、塩化水素ガスを20分間反応物に通して泡立たせた。溶媒を蒸発させると純粋な生成物が得られた。

【0732】

実施例45

N-(2-アミノ-4,6-ジメチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド
工程A:

N-(2,4-ジメチル-6-ニトロフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

10

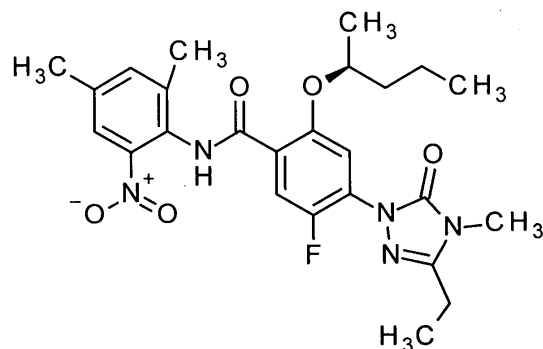
20

30

40

50

【化 2 1 5】



10

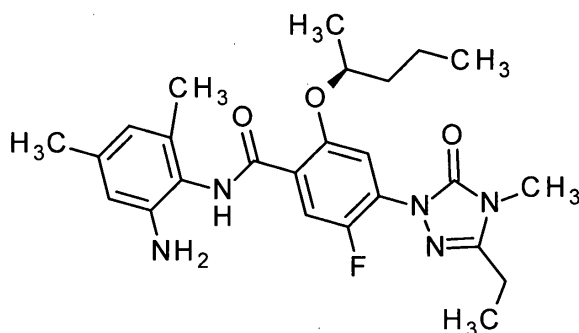
4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]-安息香酸 (中間体44、100mg、285 μ mol) および2,4-ジメチル-6-ニトロアニリン (47.0mg、283 μ mol) をTHF (10mL) およびピリジン (1mL) に溶解した。塩化ホスホリル (500 μ l、5.4mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を分取TLCを使用して精製すると、所望の中間体 (70mg、収率49%) が得られた。

【0 7 3 3】

20

工程B:

N-(2-アミノ-4,6-ジメチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド
【化 2 1 6】



30

N-(2,4-ジメチル-6-ニトロフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド (工程Aからの中間体、70.0mg、140 μ mol) をメタノール (20mL) に溶解した。ラネーニッケル (10mg) を添加し、混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、粗生成物を分取TLCを使用して精製すると、所望の中間体 (22mg、収率33%) が得られた。

40

【0 7 3 4】

実施例46

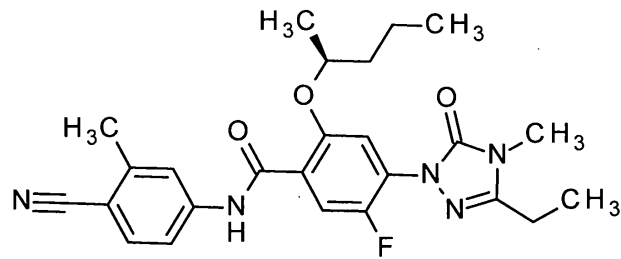
N-[4-(アミノメチル)-3-メチルフェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベンズアミド

工程A:

N-(4-シアノ-3-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

50

【化 2 1 7】



10

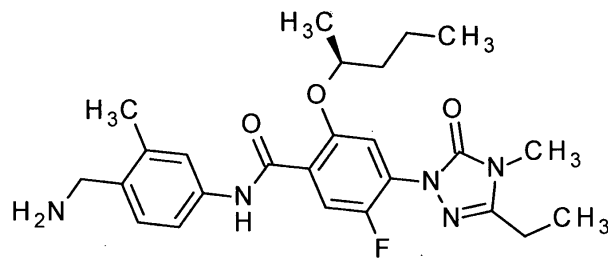
中間体44および4-アミノ-3-メチルベンゾニトリルから実施例45（工程A）と同様に合成した。

【0 7 3 5】

工程B：

N-[4-(アミノメチル)-3-メチルフェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベンズアミド

【化 2 1 8】



20

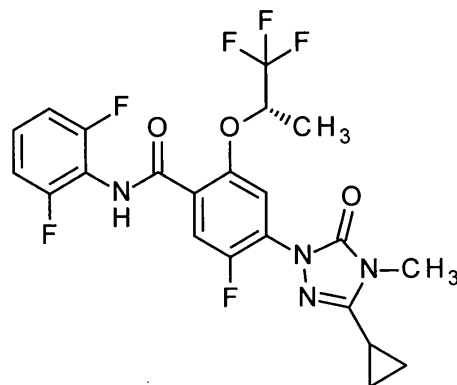
中間体44から実施例45（工程B）と同様に合成した。

【0 7 3 6】

実施例47

4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド

【化 2 1 9】



40

工程A：

4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸（中間体54、699mg、1.80mmol）をDCM（9mL）に溶解した。DMF（14μL、180μmol）を添加

50

し、引き続いて塩化オキサリル (190 μ l、2.2 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を濃縮すると所望の酸塩化物 (648 mg、88%) が得られ、これを次の工程に直接使用した。

【0737】

工程B:

4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾイルクロリド (工程Aからの中間体、143 mg、351 μ mol) をDCM (2 mL) に溶解し、2,6-ジフルオロアニリン (42 μ l、390 μ mol) およびトリエチルアミン (54 μ l、390 μ mol) のDCM (3 mL) 中溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、分取クロマトグラフィー (水+0.1%ギ酸/アセトニトリル勾配) を使用して精製すると、所望の生成物 (63.5 mg、純度97%、収率35%) が得られた。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.24分; MS (ESIpos): m/z = 501 [M+H]⁺.

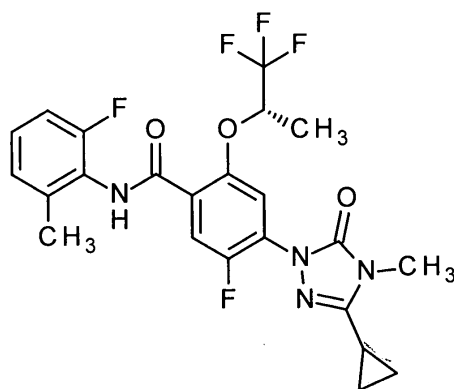
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.893 (1.75), 0.899 (1.96), 0.906 (1.85), 0.911 (1.88), 0.920 (0.81), 0.972 (0.81), 0.981 (1.83), 0.987 (1.37), 0.992 (1.24), 1.002 (1.96), 1.007 (1.37), 1.424 (3.81), 1.439 (3.78), 1.975 (0.61), 1.983 (0.69), 1.995 (1.17), 2.008 (0.63), 2.327 (0.71), 2.518 (3.02), 2.523 (2.03), 2.669 (0.74), 3.324 (16.00), 5.279 (0.61), 5.294 (0.81), 7.189 (1.14), 7.210 (2.39), 7.230 (1.50), 7.407 (0.81), 7.514 (1.45), 7.529 (1.47), 7.549 (1.63), 7.573 (1.57), 9.963 (3.50).

【0738】

実施例48

4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド

【化220】



中間体54および2-フルオロ-6-メチルアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.28分; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺.

【0739】

実施例49

4-(3-シクロプロピル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド

10

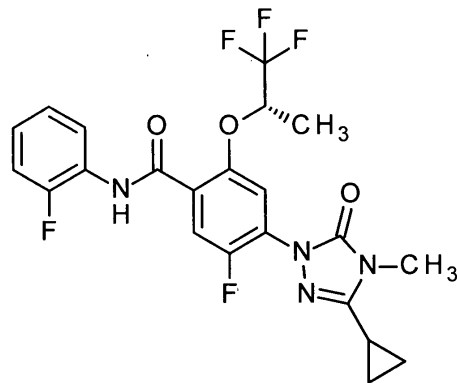
20

30

40

50

【化 2 2 1】



10

中間体54および2-フルオロアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 483$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.990 (1.13), 0.996 (2.27), 0.999 (1.38), 1.002 (1.74), 1.006 (1.83), 1.010 (1.47), 1.015 (5.11), 1.018 (2.51), 1.186 (1.84), 1.499 (1.43), 1.581 (3.60), 1.596 (3.60), 1.657 (1.14), 3.359 (16.00), 7.030 (0.99), 7.039 (0.79), 7.044 (1.46), 7.071 (0.95), 7.341 (1.58), 7.354 (1.57), 8.059 (2.00), 8.088 (2.04), 8.465 (0.91), 8.470 (0.98).

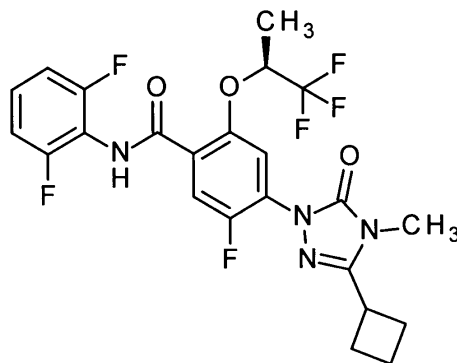
20

【0 7 4 0】

実施例50

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

【化 2 2 2】



30

中間体55および2,6-ジフルオロアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.31$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.232 (0.96), 1.434 (4.95), 1.450 (4.91), 1.914 (0.75), 2.034 (0.66), 2.055 (1.18), 2.078 (1.01), 2.083 (1.01), 2.105 (0.66), 2.280 (0.92), 2.285 (1.05), 2.296 (1.36), 2.304 (3.86), 2.317 (2.41), 2.325 (5.35), 2.337 (1.62), 2.346 (1.71), 2.518 (5.39), 2.523 (3.55), 2.665 (0.88), 2.669 (1.18), 2.674 (0.83), 3.152 (16.00), 3.613 (1.05), 3.634 (1.58), 3.654 (1.01), 5.300 (0.79), 5.317 (1.01), 5.332 (0.75), 7.191 (1.40), 7.212 (2.89), 7.232 (1.75), 7.407 (0.92), 7.568 (3.51), 7.583 (1.88), 7.592 (2.10), 9.982 (2.72).

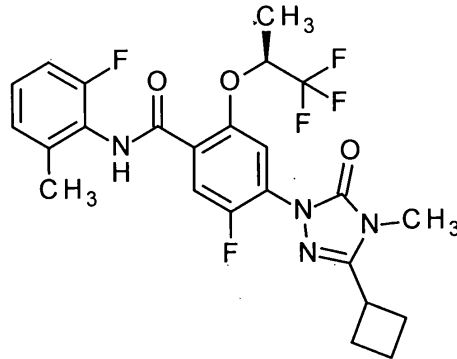
50

【0741】

実施例51

4-(3-シクロブチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化223】



10

中間体55および2-フルオロ-6-メチルアニリンから合成した。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.30$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 511$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.434 (4.63), 1.450 (4.60), 2.057 (0.89), 2.080 (0.80), 2.084 (0.80), 2.273 (11.08), 2.305 (2.80), 2.313 (1.22), 2.317 (1.56), 2.326 (4.06), 2.347 (1.13), 2.351 (0.90), 2.518 (2.48), 2.522 (1.65), 2.668 (0.69), 3.154 (16.00), 3.611 (0.78), 3.614 (0.81), 3.633 (1.19), 3.635 (1.16), 3.654 (0.77), 3.656 (0.75), 5.360 (0.96), 7.119 (1.50), 7.124 (1.44), 7.136 (1.64), 7.145 (0.92), 7.228 (0.75), 7.242 (0.80), 7.249 (1.05), 7.549 (2.62), 7.563 (2.05), 7.574 (3.13), 7.577 (2.32), 9.803 (2.69).

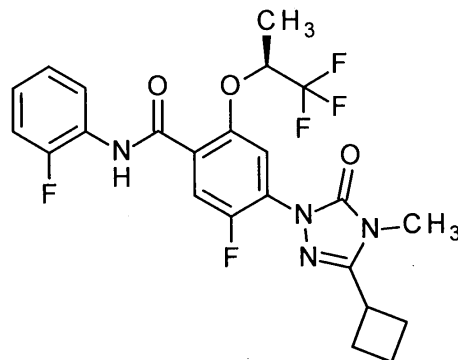
【0742】

実施例52

30

4-(3-シクロブチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化224】



40

中間体55および2-フルオロアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.37$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.478 (4.55), 1.494 (4.51), 2.056 (1.0

50

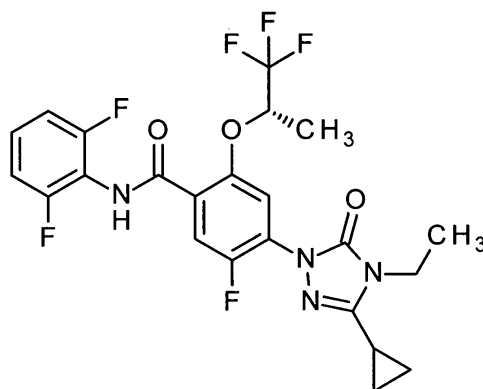
2), 2.078 (0.88), 2.083 (0.88), 2.297 (1.08), 2.305 (3.20), 2.313 (1.47), 2.318 (1.84), 2.326 (4.39), 2.337 (1.09), 2.347 (1.31), 2.351 (1.01), 2.518 (2.20), 2.523 (1.41), 3.154 (16.00), 3.613 (0.88), 3.615 (0.91), 3.634 (1.26), 3.636 (1.35), 3.655 (0.85), 3.658 (0.80), 5.432 (0.96), 7.211 (0.78), 7.216 (0.97), 7.219 (1.54), 7.223 (1.72), 7.226 (1.41), 7.230 (2.19), 7.238 (1.50), 7.244 (1.38), 7.299 (0.79), 7.305 (0.71), 7.326 (0.83), 7.617 (1.81), 7.631 (1.76), 7.738 (2.06), 7.765 (2.03), 8.083 (1.05), 8.088 (0.87), 10.021 (2.26).

【0743】

実施例53

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

【化225】



中間体53および2,6-ジフルオロアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.30$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 515 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.897 (1.19), 0.909 (4.05), 0.915 (4.68), 0.922 (4.54), 0.927 (4.40), 0.936 (2.17), 0.985 (1.82), 0.994 (4.26), 1.000 (3.21), 1.005 (2.93), 1.015 (4.61), 1.021 (3.28), 1.033 (1.19), 1.272 (6.85), 1.290 (16.00), 1.308 (7.06), 1.425 (9.15), 1.440 (9.15), 2.009 (0.70), 2.022 (1.40), 2.030 (1.61), 2.035 (0.98), 2.042 (2.79), 2.050 (1.05), 2.055 (1.47), 2.063 (1.33), 2.332 (1.54), 2.336 (0.70), 2.518 (8.31), 2.523 (5.66), 3.800 (1.89), 3.818 (6.01), 3.836 (5.94), 3.854 (1.75), 5.295 (1.47), 5.311 (1.89), 5.326 (1.40), 7.190 (2.79), 7.210 (5.87), 7.230 (3.63), 7.386 (1.33), 7.407 (1.96), 7.423 (0.98), 7.428 (1.05), 7.533 (3.63), 7.546 (6.71), 7.571 (3.84), 9.958 (8.87).

【0744】

実施例54

4-(3-シクロプロピル-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

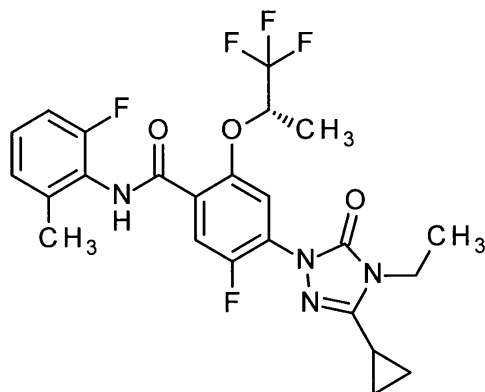
20

30

40

50

【化 2 2 6】



10

中間体53および2-フルオロ-6-メチルアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.33$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 511$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.896 (0.75), 0.908 (2.62), 0.914 (2.86), 0.920 (2.62), 0.927 (2.78), 0.935 (1.23), 0.986 (1.11), 0.995 (2.60), 1.001 (1.90), 1.006 (1.75), 1.015 (2.78), 1.021 (1.98), 1.033 (0.75), 1.275 (4.37), 1.292 (10.11), 1.311 (4.40), 1.424 (6.95), 1.440 (6.95), 2.023 (0.90), 2.031 (1.00), 2.043 (1.77), 2.052 (0.64), 2.055 (0.95), 2.064 (0.87), 2.266 (16.00), 2.332 (1.11), 2.518 (6.61), 2.523 (4.22), 2.673 (1.13), 3.802 (1.16), 3.820 (3.83), 3.838 (3.78), 3.856 (1.08), 5.338 (1.08), 5.354 (1.41), 5.369 (1.03), 7.099 (0.87), 7.116 (2.32), 7.120 (2.24), 7.132 (2.47), 7.141 (1.41), 7.225 (1.05), 7.240 (1.16), 7.245 (1.59), 7.260 (1.18), 7.265 (0.80), 7.279 (0.64), 7.524 (3.83), 7.527 (4.78), 7.539 (3.04), 7.551 (3.70), 9.784 (4.09).

20

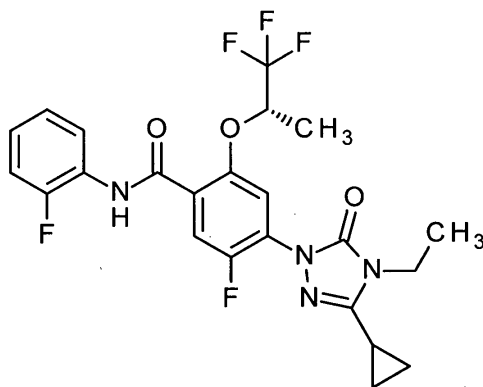
【0745】

実施例55

4-(3-シクロプロピル-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-2-[[$(2S)$ -1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

30

【化 2 2 7】



40

中間体53および2-フルオロアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.40$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.900 (1.23), 0.912 (4.19), 0.918 (4.67), 0.925 (4.36), 0.930 (4.44), 0.939 (1.94), 0.989 (1.86), 0.997 (4.24), 1.003 (3.15), 1.009 (2.89), 1.018 (4.58), 1.024 (3.18), 1.036 (1.16), 1.274 (7.04)

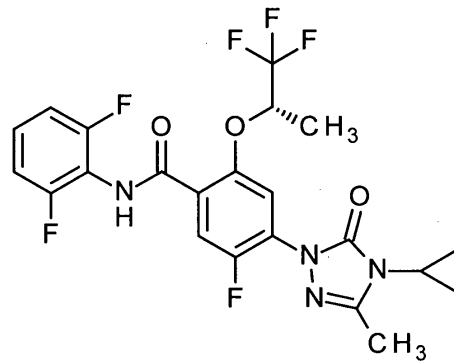
50

), 1.291 (16.00), 1.310 (7.11), 1.470 (9.74), 1.486 (9.70), 2.013 (0.75), 2.026 (1.44), 2.033 (1.61), 2.038 (0.94), 2.046 (2.82), 2.054 (1.05), 2.059 (1.49), 2.067 (1.32), 2.518 (3.16), 2.523 (2.19), 3.803 (1.92), 3.821 (6.23), 3.839 (6.06), 3.858 (1.79), 5.414 (1.57), 5.430 (2.03), 5.446 (1.48), 7.202 (1.36), 7.207 (1.61), 7.213 (2.02), 7.216 (3.19), 7.219 (3.64), 7.222 (3.01), 7.226 (4.64), 7.237 (3.22), 7.240 (3.13), 7.253 (0.84), 7.296 (1.68), 7.302 (1.52), 7.315 (1.21), 7.320 (1.52), 7.324 (1.79), 7.331 (1.02), 7.334 (1.02), 7.348 (1.03), 7.579 (3.85), 7.594 (3.81), 7.719 (4.45), 7.745 (4.44), 8.059 (1.25), 8.065 (1.13), 8.079 (2.23), 8.085 (1.83), 8.093 (1.08), 8.104 (1.08), 10.001 (4.27).
【0746】

10

実施例56

4-(4-シクロプロピル-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化228】



20

中間体56および2,6-ジフルオロアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.21$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 501$ $[M+H]^+$.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.967 (1.74), 0.972 (3.20), 0.982 (3.59), 0.990 (8.16), 1.425 (4.50), 1.442 (4.51), 2.084 (1.22), 2.327 (1.22), 2.337 (16.00), 2.518 (2.48), 2.523 (1.66), 2.669 (0.61), 2.894 (0.78), 2.909 (1.37), 5.278 (0.73), 5.295 (0.95), 5.758 (1.12), 7.188 (1.41), 7.209 (2.92), 7.229 (1.81), 7.406 (0.99), 7.520 (1.75), 7.534 (1.78), 7.547 (2.01), 7.573 (1.90), 9.977 (4.24).

30

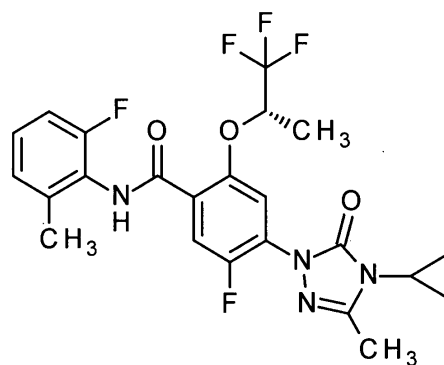
【0747】

実施例57

4-(4-シクロプロピル-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

40

【化 2 2 9】



10

中間体56および2-フルオロ-6-メチルアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.968 (1.57), 0.974 (3.00), 0.983 (3.36), 0.992 (7.39), 1.425 (5.20), 1.441 (5.20), 2.267 (11.89), 2.326 (1.03), 2.331 (1.55), 2.338 (16.00), 2.518 (2.46), 2.522 (1.62), 2.910 (1.28), 5.322 (0.83), 5.338 (1.08), 5.354 (0.77), 5.758 (0.60), 7.114 (1.82), 7.119 (1.72), 7.131 (1.89), 7.141 (1.06), 7.224 (0.79), 7.238 (0.87), 7.245 (1.15), 7.259 (0.91), 7.511 (2.15), 7.525 (2.46), 7.530 (2.96), 7.554 (2.57), 9.802 (3.10).

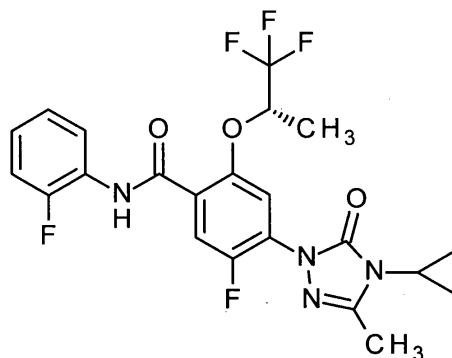
20

【0 7 4 8】

実施例58

4-(4-シクロプロピル-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-2-[[$(2S)$ -1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド

【化 2 3 0】



30

中間体56および2-フルオロアニリンから合成した。

40

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.31$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 483$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.970 (1.58), 0.975 (3.12), 0.984 (3.26), 0.992 (8.02), 1.469 (4.52), 1.484 (4.50), 2.340 (16.00), 2.912 (1.27), 5.411 (0.94), 7.215 (1.46), 7.219 (1.71), 7.226 (2.10), 7.234 (1.39), 7.236 (1.45), 7.239 (1.50), 7.294 (0.77), 7.322 (0.82), 7.565 (1.78), 7.580 (1.76), 7.716 (2.09), 7.743 (2.00), 8.072 (1.01), 8.078 (0.85), 10.017 (2.23).

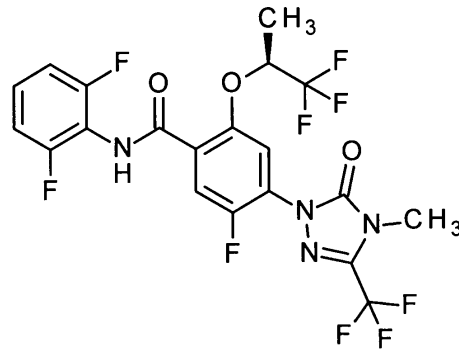
【0 7 4 9】

実施例59

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[$(2S)$ -1,1,1-トリフルオロプロパン-

50

2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化231】



10

中間体57および2,6-ジフルオロアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.33$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 527$ [M-H]⁻.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.439 (7.13), 1.454 (7.49), 2.323 (0.63), 2.327 (0.99), 2.332 (0.92), 2.523 (11.15), 2.665 (0.63), 2.669 (0.97), 2.673 (0.91), 3.406 (16.00), 5.267 (1.18), 5.283 (1.55), 5.299 (1.21), 7.193 (1.99), 7.214 (4.22), 7.234 (2.64), 7.392 (1.08), 7.408 (1.49), 7.428 (0.99), 7.637 (2.69), 7.646 (3.96), 7.651 (4.01), 7.670 (2.75), 10.084 (3.43).

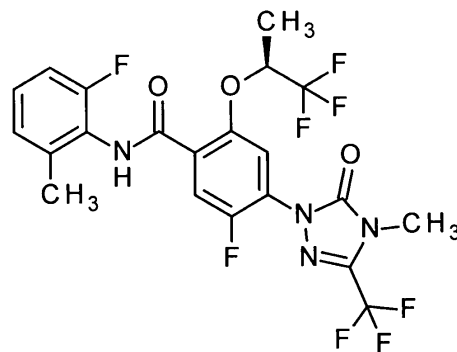
20

【0750】

実施例60

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

【化232】



30

中間体57および2-フルオロ-6-メチルアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.31$ 分 ; MS (ESI^{pos}): $m/z = 525$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.439 (6.82), 1.455 (6.86), 2.278 (16.00), 2.518 (2.40), 2.522 (1.70), 3.408 (13.33), 5.292 (0.44), 5.309 (1.08), 5.324 (1.43), 5.340 (1.04), 5.356 (0.40), 7.104 (0.87), 7.120 (2.02), 7.126 (2.10), 7.137 (2.42), 7.147 (1.33), 7.231 (1.08), 7.245 (1.18), 7.250 (1.58), 7.265 (1.19), 7.270 (0.77), 7.284 (0.66), 7.631 (3.93), 7.637 (3.04), 7.652 (3.46), 7.655 (4.24), 9.891 (3.85).

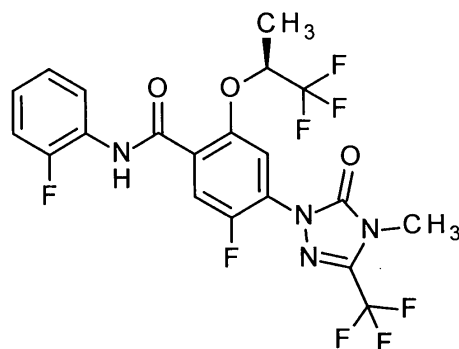
【0751】

実施例61

5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-4,5

50

-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化 2 3 3】



中間体57および2-フルオロアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.38$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 511$ $[M+H]^+$.

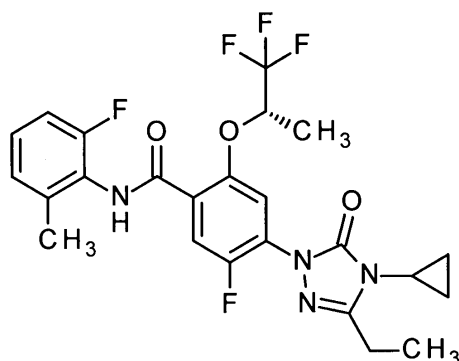
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.470 (7.46), 1.486 (7.50), 2.518 (2.27), 2.523 (1.68), 3.408 (16.00), 5.331 (0.51), 5.347 (1.22), 5.363 (1.60), 5.379 (1.17), 5.395 (0.45), 7.212 (0.98), 7.222 (2.82), 7.229 (3.48), 7.237 (2.90), 7.240 (2.38), 7.246 (3.34), 7.258 (0.66), 7.295 (1.35), 7.302 (0.93), 7.311 (0.73), 7.314 (0.82), 7.322 (1.40), 7.331 (0.86), 7.336 (0.65), 7.340 (0.59), 7.347 (0.77), 7.666 (3.06), 7.681 (3.04), 7.784 (3.78), 7.810 (3.74), 8.014 (1.04), 8.019 (0.75), 8.022 (0.76), 8.034 (1.54), 8.039 (1.25), 8.048 (0.85), 8.059 (0.94), 10.097 (4.20).

【0 7 5 2】

実施例62

4-(4-シクロプロピル-3-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 2 3 4】



中間体58および2-フルオロ-6-メチルアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.32$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 511$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.972 (2.01), 0.978 (3.38), 0.981 (2.92), 0.990 (5.04), 0.996 (7.00), 1.005 (1.83), 1.235 (5.68), 1.254 (12.83), 1.273 (5.66), 1.428 (7.03), 1.444 (7.04), 2.269 (16.00), 2.518 (2.22), 2.523 (1.55), 2.720 (1.66), 2.739 (5.55), 2.757 (5.26), 2.776 (1.52), 2.897 (0.91), 2.905 (0.85), 2.912 (1.74), 2.919 (0.84), 2.923 (0.89), 2.928 (0.77), 5.319 (1.1

0), 5.335 (1.44), 5.352 (1.03), 7.100 (0.91), 7.116 (2.37), 7.121 (2.25), 7.133 (2.54), 7.143 (1.44), 7.226 (1.12), 7.240 (1.21), 7.246 (1.59), 7.261 (1.24), 7.266 (0.78), 7.280 (0.66), 7.517 (2.99), 7.533 (6.26), 7.558 (3.68), 9.796 (4.21).

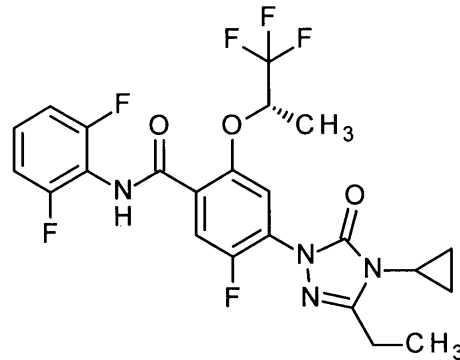
【0753】

実施例63

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

【化235】

10



20

中間体58および2,6-ジフルオロアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.29$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 515$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.971 (3.22), 0.977 (5.28), 0.980 (4.55), 0.989 (7.78), 0.995 (10.76), 1.234 (7.62), 1.252 (16.00), 1.271 (7.54), 1.429 (8.50), 1.444 (8.34), 2.331 (1.01), 2.518 (6.33), 2.523 (4.27), 2.674 (1.01), 2.719 (2.30), 2.737 (7.09), 2.756 (6.85), 2.775 (2.06), 2.896 (1.37), 2.903 (1.37), 2.911 (2.42), 2.922 (1.37), 2.926 (1.13), 5.275 (1.37), 5.292 (1.77), 5.308 (1.25), 7.191 (2.58), 7.211 (5.28), 7.231 (3.26), 7.388 (1.29), 7.408 (1.81), 7.424 (0.97), 7.429 (0.93), 7.526 (3.18), 7.541 (3.35), 7.551 (3.67), 7.576 (3.43), 9.972 (7.86).

30

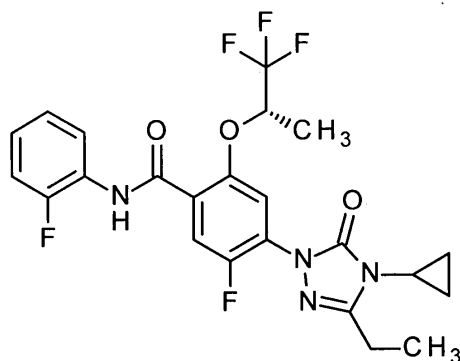
【0754】

実施例64

4-(4-シクロプロピル-3-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化236】

40



50

中間体58および2-フルオロアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.39$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 497 [M+H]^+$.

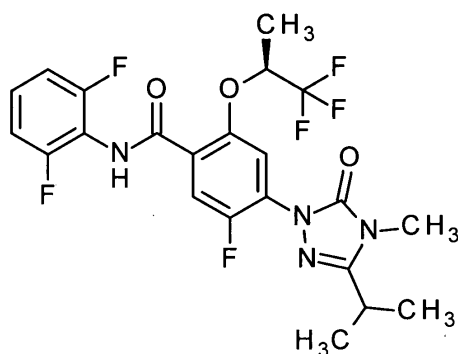
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.973 (2.62), 0.979 (4.41), 0.982 (3.76), 0.990 (6.29), 0.997 (9.11), 1.004 (2.36), 1.234 (7.22), 1.253 (16.00), 1.271 (7.41), 1.471 (7.47), 1.487 (7.48), 2.518 (3.96), 2.522 (2.63), 2.721 (2.14), 2.739 (6.79), 2.758 (6.64), 2.777 (1.93), 2.898 (1.17), 2.906 (1.07), 2.913 (2.18), 2.921 (1.07), 2.924 (1.11), 2.928 (0.93), 5.391 (1.20), 5.407 (1.57), 5.423 (1.13), 7.202 (1.05), 7.208 (1.26), 7.214 (1.64), 7.216 (2.39), 7.220 (2.80), 7.223 (2.29), 7.227 (3.61), 7.235 (2.32), 7.238 (2.42), 7.241 (2.42), 7.296 (1.31), 7.302 (1.16), 7.315 (0.93), 7.320 (1.20), 7.324 (1.40), 7.334 (0.84), 7.348 (0.80), 7.571 (3.00), 7.585 (2.97), 7.721 (3.60), 7.747 (3.51), 8.056 (0.98), 8.075 (1.67), 8.082 (1.35), 8.101 (0.84), 10.010 (3.22).

【0755】

実施例65

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

【化237】



中間体59および2,6-ジフルオロアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 503 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.251 (15.90), 1.268 (16.00), 1.431 (3.86), 1.447 (3.84), 2.518 (1.83), 2.523 (1.32), 3.012 (0.42), 3.030 (1.12), 3.047 (1.52), 3.064 (1.09), 3.081 (0.41), 3.274 (14.97), 5.294 (0.63), 5.309 (0.81), 5.326 (0.60), 7.192 (1.14), 7.212 (2.41), 7.232 (1.51), 7.386 (0.55), 7.407 (0.80), 7.428 (0.42), 7.550 (1.45), 7.564 (2.76), 7.588 (1.59), 9.976 (2.43).

【0756】

実施例66

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

10

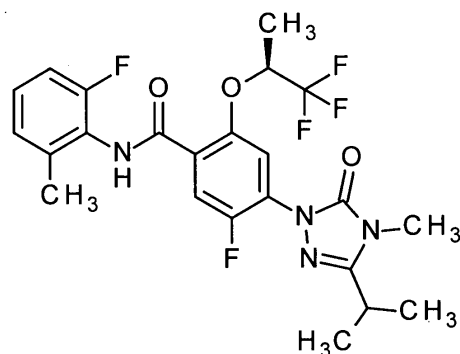
20

30

40

50

【化 2 3 8】



10

中間体59および2-フルオロ-6-メチルアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.26$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.252 (15.82), 1.270 (16.00), 1.432 (4.75), 1.447 (4.76), 2.273 (11.02), 2.518 (1.09), 2.523 (0.75), 3.014 (0.42), 3.031 (1.15), 3.048 (1.53), 3.065 (1.08), 3.276 (15.10), 5.337 (0.75), 5.354 (0.97), 5.369 (0.71), 7.103 (0.61), 7.119 (1.55), 7.123 (1.52), 7.136 (1.70), 7.145 (0.94), 7.228 (0.73), 7.242 (0.80), 7.249 (1.07), 7.263 (0.83), 7.268 (0.52), 7.282 (0.44), 7.545 (4.28), 7.559 (2.07), 7.570 (2.55), 9.798 (2.78).

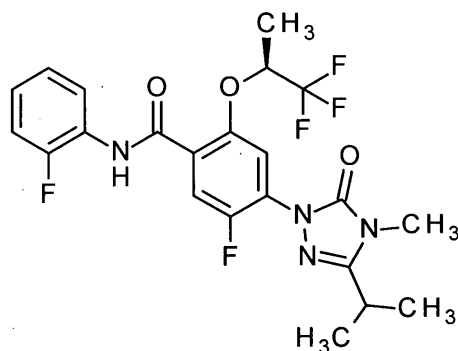
20

【0 7 5 7】

実施例 67

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

【化 2 3 9】



30

中間体59および2-フルオロアニリンから合成した。

40

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.34$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

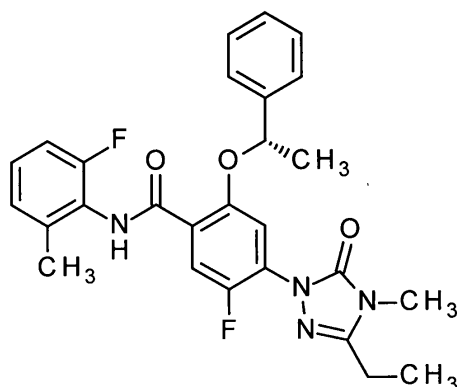
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.251 (15.85), 1.268 (16.00), 1.475 (4.00), 1.491 (4.00), 2.518 (1.61), 2.523 (1.16), 3.015 (0.42), 3.032 (1.11), 3.050 (1.49), 3.067 (1.08), 3.277 (15.50), 5.408 (0.64), 5.424 (0.85), 5.440 (0.61), 7.205 (0.56), 7.211 (0.66), 7.219 (1.31), 7.223 (1.47), 7.226 (1.16), 7.230 (1.96), 7.238 (1.31), 7.244 (1.31), 7.299 (0.71), 7.304 (0.64), 7.317 (0.47), 7.326 (0.74), 7.333 (0.41), 7.336 (0.42), 7.350 (0.43), 7.596 (1.61), 7.611 (1.58), 7.734 (1.91), 7.759 (1.90), 8.061 (0.53), 8.066 (0.44), 8.080 (0.92), 8.086 (0.75), 8.092 (0.41), 8.105 (0.48), 10.016 (2.07).

【0 7 5 8】

50

実施例68

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド
【化240】



10

中間体43および2-フルオロ-6-メチルアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.33$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 492$ [M-H]⁻.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.313 (3.69), 1.331 (7.67), 1.350 (3.85), 1.591 (1.61), 1.790 (5.27), 1.806 (5.23), 2.309 (9.88), 2.583 (1.18), 2.602 (3.74), 2.621 (3.37), 2.639 (1.04), 3.292 (16.00), 5.593 (1.08), 5.609 (1.07), 7.024 (0.96), 7.082 (1.17), 7.181 (0.91), 7.195 (0.90), 7.285 (2.08), 7.301 (2.64), 7.319 (1.21), 7.345 (1.36), 7.360 (1.17), 7.364 (2.82), 7.381 (1.52), 7.385 (0.98), 7.411 (2.32), 7.414 (2.60), 7.417 (1.20), 7.431 (1.57), 7.435 (1.03), 8.102 (2.23), 8.131 (2.22), 9.620 (1.35).

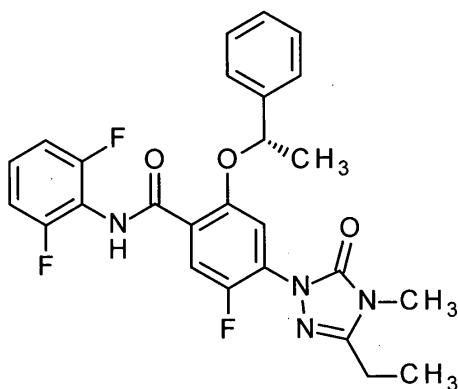
20

【0759】

実施例69

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド
【化241】

30



40

中間体43および2,6-ジフルオロアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.30$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 495$ [M-H]⁻.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.312 (3.65), 1.331 (7.68), 1.350 (3.81), 1.574 (3.67), 1.803 (4.93), 1.819 (5.08), 2.582 (1.18), 2.601 (3.61), 2.620 (3.37), 2.639 (1.01), 3.291 (16.00), 5.590 (1.01), 5.606 (1.02), 7.030 (1.23), 7.023 (2.54), 7.043 (1.76), 7.242 (0.98), 7.299 (1.89), 7.302 (1.55), 7.313 (1.82), 7.321 (1.16), 7.349 (1.29), 7.364 (1.08), 7.368 (2.69), 7.386 (1.44), 7.388 (0.98), 7.417 (2.19), 7.419 (2.49), 7.423 (1.19), 7.437 (1.50)

50

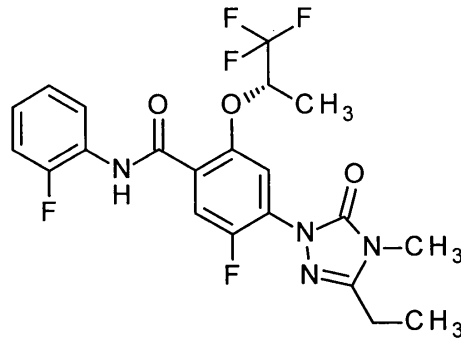
), 7.441 (1.03), 8.100 (2.02), 8.129 (2.01), 9.743 (1.22).

【0760】

実施例70

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

【化242】



10

中間体40および2-フルオロアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.29$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 471 [M+H]^+$.

20

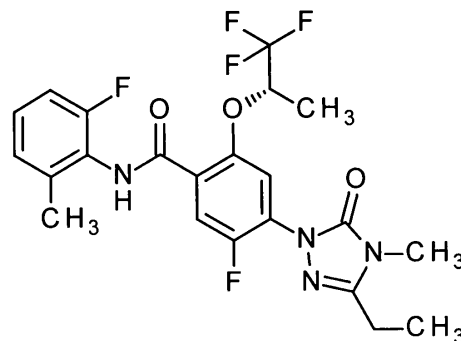
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.356 (3.69), 1.375 (7.75), 1.394 (3.90), 1.594 (1.02), 1.664 (3.49), 1.679 (3.50), 2.635 (1.21), 2.654 (3.71), 2.673 (3.46), 2.692 (1.05), 3.338 (16.00), 7.109 (1.02), 7.118 (0.80), 7.122 (1.44), 7.150 (0.92), 7.450 (1.55), 7.464 (1.56), 8.155 (2.04), 8.184 (2.00), 8.546 (0.94), 8.550 (0.98).

【0761】

実施例71

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

【化243】



30

40

中間体40および2-フルオロ-6-メチルアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.21$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 486 [M+H]^+$.

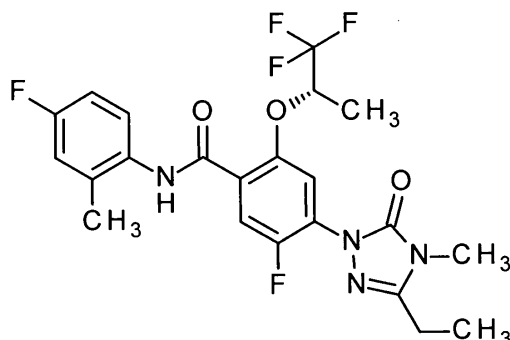
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.357 (3.92), 1.376 (8.19), 1.394 (4.10), 1.592 (1.03), 1.644 (3.91), 1.660 (4.02), 2.312 (10.10), 2.637 (1.28), 2.656 (3.75), 2.675 (3.80), 2.694 (1.13), 3.339 (16.00), 4.929 (0.85), 7.011 (0.99), 7.081 (1.18), 7.188 (0.90), 7.202 (0.88), 7.434 (1.79), 7.448 (1.77), 8.144 (2.20), 8.172 (2.18), 8.872 (1.20).

【0762】

50

実施例72

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化244】



10

中間体40および4-フルオロ-2-メチルアニリンから合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.26$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 486$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.356 (3.86), 1.375 (8.22), 1.394 (4.01), 1.625 (4.50), 1.642 (4.35), 2.297 (10.31), 2.637 (1.27), 2.656 (3.73), 2.675 (3.77), 2.694 (1.13), 3.339 (16.00), 4.909 (0.90), 6.953 (2.09), 6.974 (1.80), 7.428 (1.85), 7.442 (1.83), 8.128 (2.26), 8.157 (2.28), 8.962 (1.11).

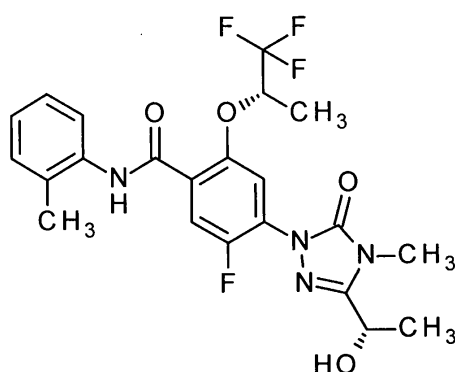
20

【0763】

実施例73

5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(2-メチルフェニル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化245】



30

5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}安息香酸 (中間体61、100mg、254 μmol) をDMF (1mL) に溶解し、HATU (193mg、509 μmol) を添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。2-メチルアニリン (54.5mg、509 μmol) を添加し、引き続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (130 μL 、760 μmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を逆相HPLC (X-Bridge Prep C18 5 μm OBD溶媒: 水 (+0.1% NH_3) / ACN勾配: 30mL/分で10分間で5%~95% ACN) を使用して精製すると、所望の生成物 (48.0mg (純度99%、収率39%)) が得られた。

40

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.15$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 483$ $[M+H]^+$.

50

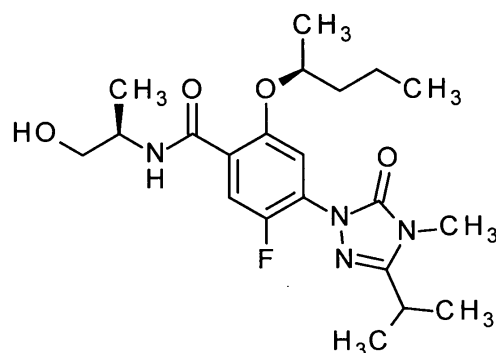
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.585 (2.22), 1.624 (4.48), 1.640 (4.47), 1.683 (7.65), 1.700 (7.81), 2.227 (0.60), 2.319 (10.89), 3.478 (16.00), 4.868 (0.43), 4.884 (1.10), 4.899 (1.45), 4.914 (1.05), 7.128 (0.49), 7.131 (0.51), 7.149 (1.29), 7.165 (0.97), 7.167 (0.92), 7.244 (1.58), 7.251 (1.02), 7.289 (0.56), 7.435 (1.73), 7.449 (1.71), 7.884 (1.38), 7.903 (1.20), 8.133 (2.28), 8.162 (2.25), 9.031 (1.27).

【0764】

実施例74

5-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化246】



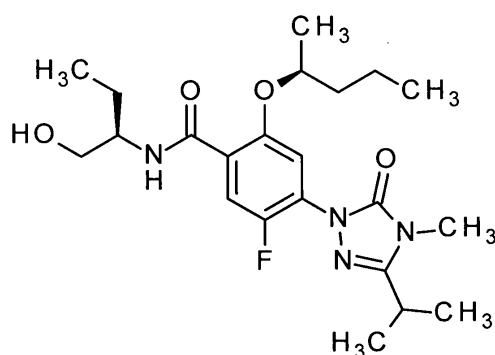
中間体45および(2R)-2-アミノプロパン-1-オールから合成した。

【0765】

実施例75

5-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化247】



中間体45および(2R)-2-アミノブタン-1-オールから合成した。

【0766】

実施例76

N-[(2R)-1-アミノ-1-オキソブタン-2-イル]-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

10

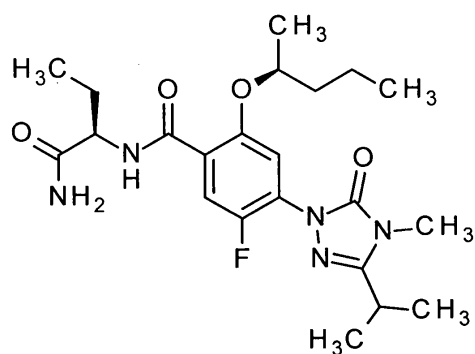
20

30

40

50

【化 2 4 8】



10

中間体45および(2R)-2-アミノブタンアミドから合成した。

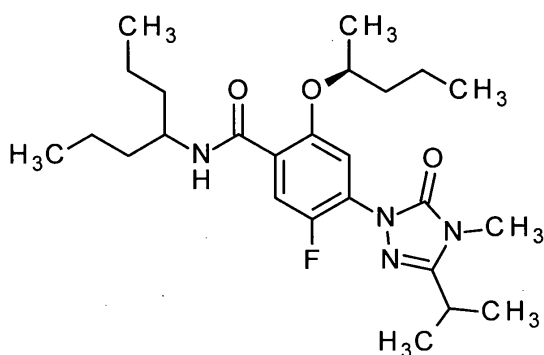
【0767】

実施例77

5-フルオロ-N-(ヘプタン-4-イル)-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 2 4 9】

20



30

中間体45およびヘプタン-4-アミンから合成した。

【0768】

実施例78

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物

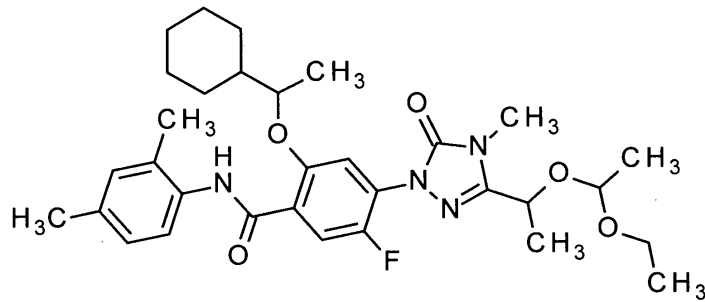
工程A：

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,4-ジメチルフェニル)-4-{3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロベンズアミド、立体異性体の混合物

40

50

【化 2 5 0】



10

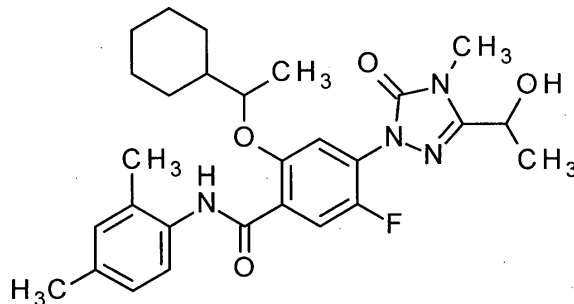
中間体47および2,4-ジメチルアニリンから合成した。

【0769】

工程B：

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,4-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化 2 5 1】



20

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,4-ジメチルフェニル)-4-{3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロベンズアミド（上記工程Aからの中間体、120mg、206 μ mol）をメタノール（5mL）に溶解した。塩酸（水中0.1N）5滴を添加した。TLCが完全な変換を示すまで混合物を室温で攪拌した。固体炭酸ナトリウムを添加し、混合物を濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製すると、所望の生成物がジアステレオマーの混合物として得られた。

30

【0770】

実施例79

N-(2-アミノ-6-メチルフェニル)-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H]-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物

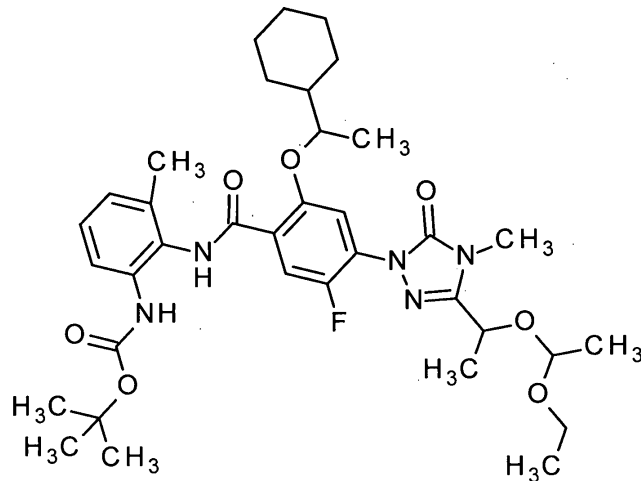
40

工程A：

tert-ブチル{2-[(2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-4-{3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロベンゾイル)アミノ]-3-メチルフェニル}カルバメート、立体異性体の混合物

50

【化 2 5 2】



10

中間体47およびtert-ブチル(2-アミノ-3-メチルフェニル)カルバメートから合成した。

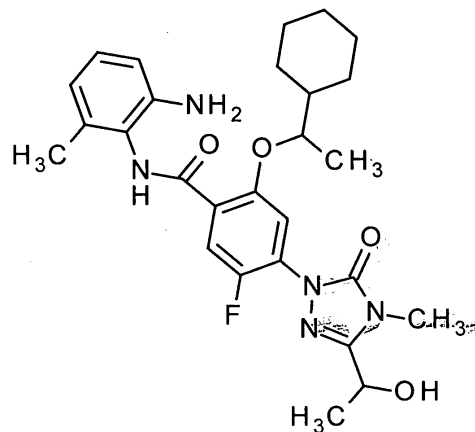
【0771】

工程B：

N-(2-アミノ-6-メチルフェニル)-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H]-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物

20

【化 2 5 3】



30

tert-ブチル{2-[(2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-4-{3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロベンゾイル)アミノ]-3-メチルフェニル}カルバメート (160mg、234 μmol) をDCM (5.0ml) に溶解した。塩酸 (0.4N、1mL) を添加し、混合物を一晩激しく攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLCを使用して精製すると、所望の生成物が立体異性体の混合物として得られた。

40

【0772】

実施例80

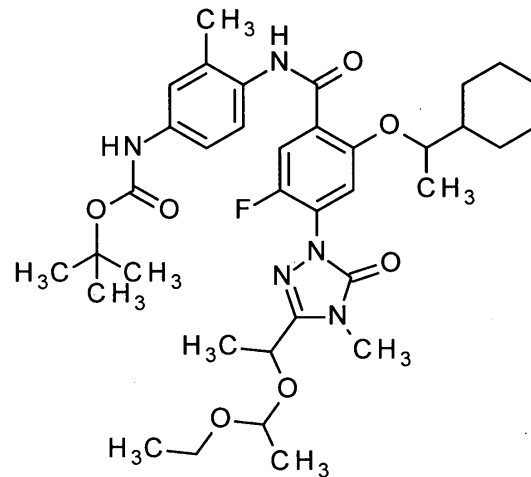
N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H]-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物

工程A：

tert-ブチル{4-[(2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-4-{3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロベンゾイル)

50

アミノ]-3-メチルフェニル}カルバメート、立体異性体の混合物
【化254】



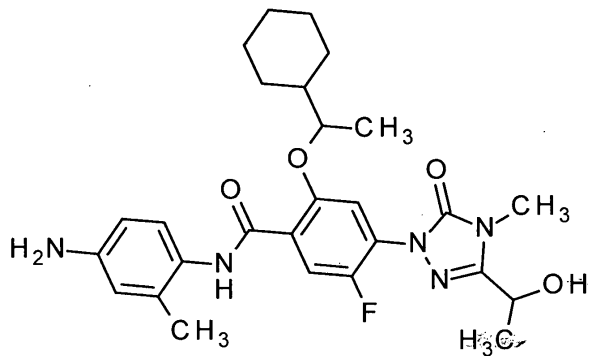
10

中間体47およびtert-ブチル(4-アミノ-3-メチルフェニル)カルバメートから合成した。
【0773】

工程B:

20

N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H]-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物
【化255】



30

上記の中間体から実施例79と同様に合成した。
【0774】

実施例81

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物

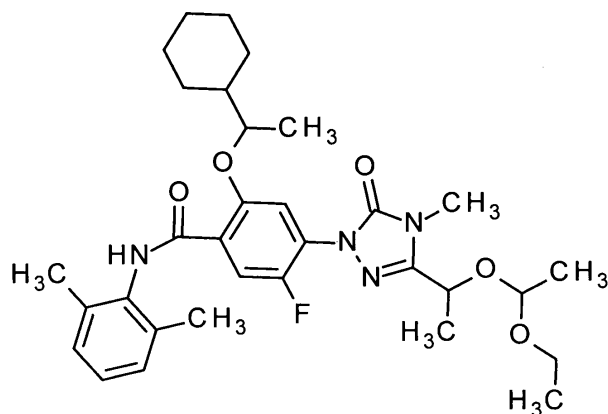
40

工程A:

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-[3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロベンズアミド、立体異性体の混合物

50

【化 2 5 6】



10

中間体47および2,6-ジメチルアニリンから合成した。

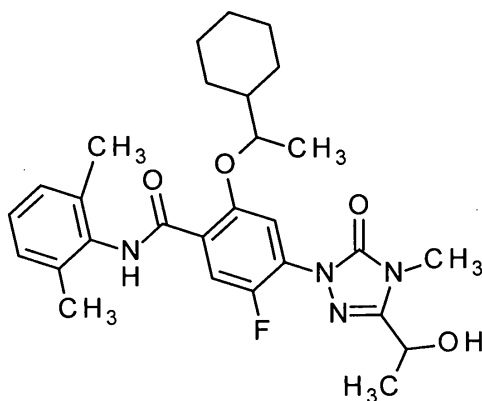
【0 7 7 5】

工程B：

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物

20

【化 2 5 7】



30

上記の中間体から実施例79と同様に合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta [ppm]: 1.002 (0.45), 1.063 (0.51), 1.087 (0.67), 1.125 (0.81), 1.148 (0.76), 1.179 (0.67), 1.231 (4.24), 1.247 (4.06), 1.355 (1.22), 1.455 (4.38), 1.471 (4.40), 1.606 (0.76), 1.628 (0.68), 1.695 (1.34), 1.720 (0.91), 1.898 (0.45), 1.928 (0.42), 2.241 (16.00), 2.368 (0.40), 3.312 (2.57), 4.354 (0.56), 4.369 (0.85), 4.384 (0.54), 4.764 (0.78), 4.780 (1.10), 4.796 (0.74), 5.799 (1.81), 5.814 (1.75), 7.120 (7.86), 7.301 (1.33), 7.316 (1.32), 7.558 (1.58), 7.584 (1.54), 9.554 (2.02).

40

【0 7 7 6】

実施例82

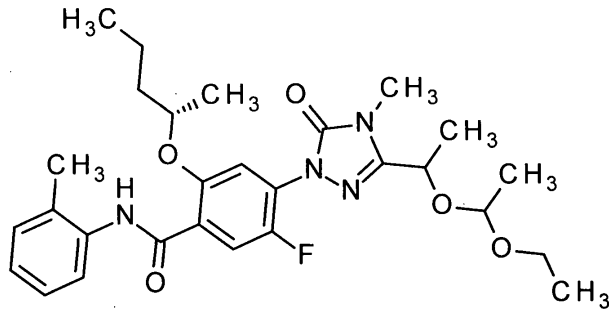
5-フルオロ-4-[3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メチルフェニル)-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベンズアミド、立体異性体の混合物

工程A：

4-[3-[(1S)-1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベ

50

ンズアミド、立体異性体の混合物
【化 2 5 8】



10

中間体51およびo-トルイジンから合成した。

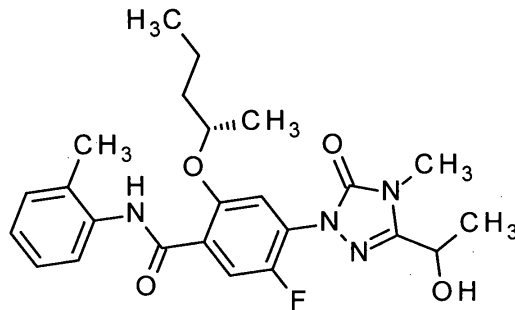
【0 7 7 7】

工程B：

5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(2-メチルフェニル)-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化 2 5 9】

20



30

上記の中間体から実施例78と同様に合成した。

【0 7 7 8】

実施例83

N-(2-アミノ-6-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-(ペンタ-4-エン-2-イルオキシ)ベンズアミド、立体異性体の混合物

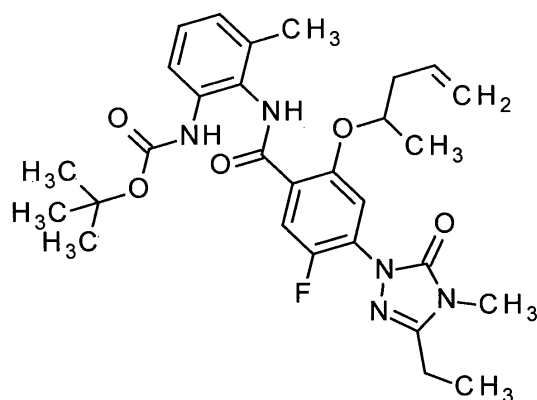
工程A：

tert-ブチル[2-({4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-(ペンタ-4-エン-2-イルオキシ)ベンゾイル}アミノ)-3-メチルフェニル]カルバメート、立体異性体の混合物

40

50

【化 2 6 0】



10

中間体46およびtert-ブチル(2-アミノ-3-メチルフェニル)カルバメートから合成した。

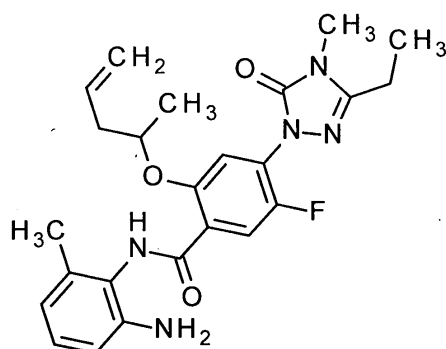
【0779】

工程B：

N-(2-アミノ-6-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-(ペンタ-4-エン-2-イルオキシ)ベンズアミド、立体異性体の混合物

20

【化 2 6 1】



30

上記の中間体から実施例78と同様に合成した。

【0780】

実施例84

N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-{3-[(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]}-2-[(2R)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、立体異性体の混合物

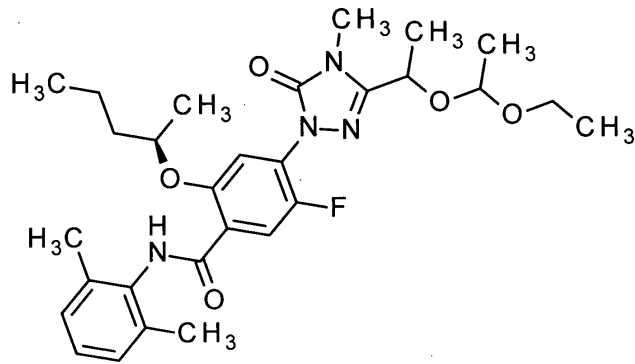
工程A：

40

N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-{3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ-2-[(2R)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、立体異性体の混合物

50

【化 2 6 2】



10

中間体51および2,6-ジメチルアニリンから合成した。

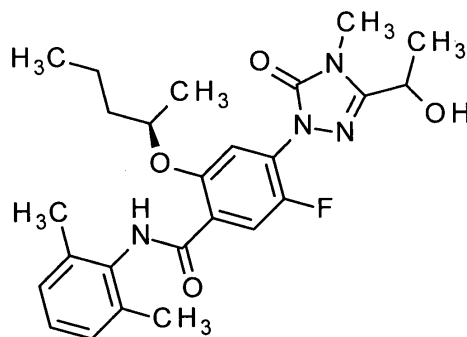
【0781】

工程B：

N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-{3-[(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2R)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化 2 6 3】

20



30

上記の中間体から実施例78と同様に合成した。

【0782】

実施例85

N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[ペンタ-4-エン-2-イルオキシ]ベンズアミド、立体異性体の混合物

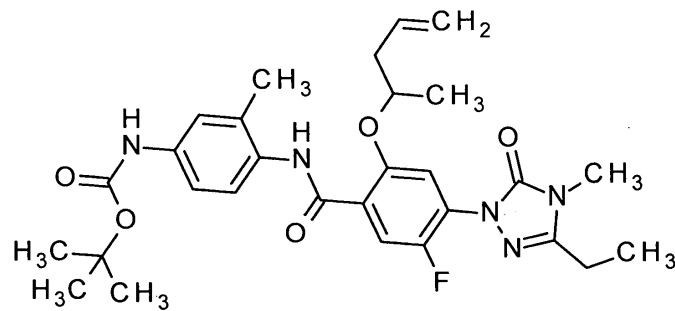
工程A：

tert-ブチル[4-({4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[ペンタ-4-エン-2-イルオキシ]ベンゾイル}アミノ)-3-メチルフェニル]カルバメート、立体異性体の混合物

40

50

【化 2 6 4】



10

中間体46およびtert-ブチル(4-アミノ-3-メチルフェニル)カルバメートから合成した。

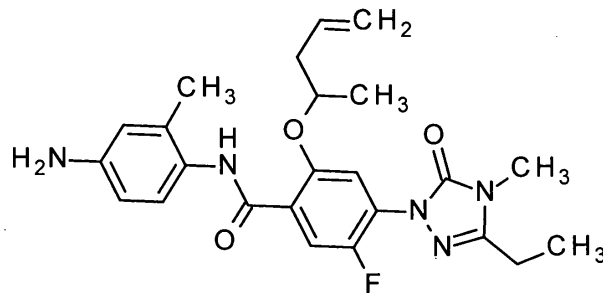
【0783】

工程B:

N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[ペンタ-4-エン-2-イルオキシ]ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化 2 6 5】

20



30

上記の中間体から実施例78と同様に合成した。メタノールの代わりにTHFを使用した。

【0784】

実施例86

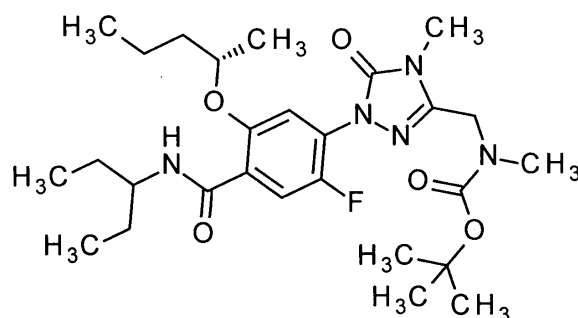
5-フルオロ-4-{4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

工程A:

tert-ブチル[(1-{2-フルオロ-4-(ペンタン-3-イルカルバモイル)-5-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]フェニル}-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]メチルカルバメート

【化 2 6 6】

40



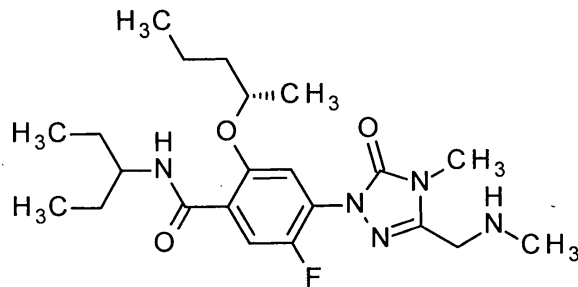
50

中間体49およびペンタン-3-アミンから合成した。

【0785】

工程B：

5-フルオロ-4-{4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド
【化267】



10

上記の中間体から実施例78と同様に合成した。

【0786】

実施例87

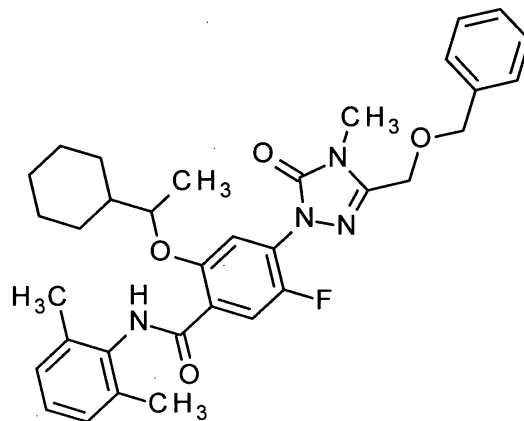
2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物

20

工程A：

4-{3-[(ベンジルオキシ)メチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-(1-シクロヘキシル-エトキシ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロベンズアミド、立体異性体の混合物

【化268】



30

中間体48および2,6-ジメチルアニリンから合成した。

【0787】

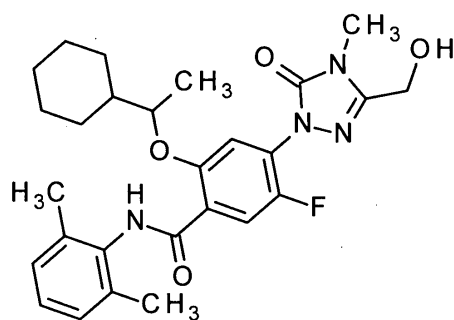
工程B：

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド、立体異性体の混合物

40

50

【化 2 6 9】



10

4-{3-[(ベンジルオキシ)メチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-(1-シクロヘキシル-エトキシ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-5-フルオロベンズアミド（上記からの中間体、57.0mg、97.2 μ mol）をメタノール（10mL）に溶解した。容器を窒素でパージし、パラジウム（炭素上10%、20mg）を添加した。容器を水素でパージし、混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌した。混合物をceliteプラグを通して濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより所望の生成物（20mg、収率41%）が得られた。

【0788】

20

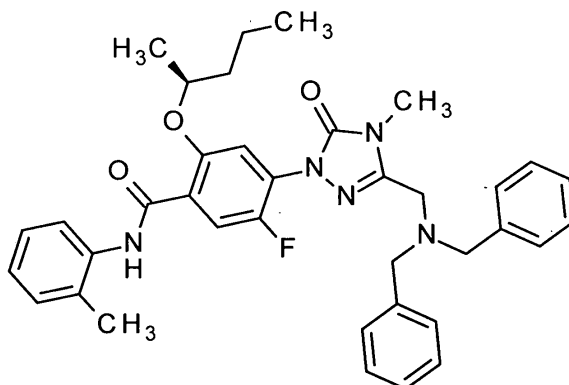
実施例88

4-[3-(アミノメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-メチル-フェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

工程A：

4-{3-[(ジベンジルアミノ)メチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 2 7 0】



30

中間体50およびo-トルイジンから合成した。

【0789】

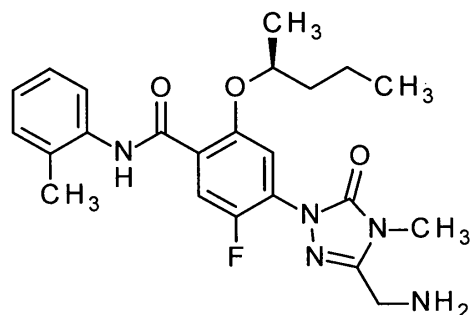
工程B：

4-[3-(アミノメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-メチル-フェニル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

40

50

【化 2 7 1】



10

上記の中間体から実施例87と同様に合成した。

【0790】

実施例89

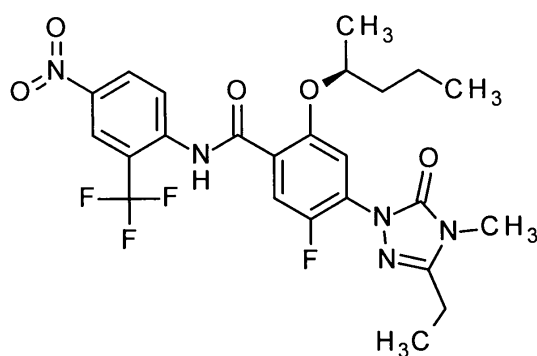
N-[4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

工程A:

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

20

【化 2 7 2】



30

中間体44および4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)アニリンから合成した。

LC-MS: $m/z = 540 [M+H]^+$ 。

【0791】

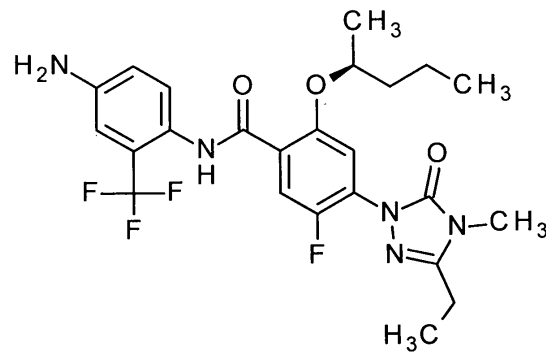
工程B:

N-[4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

40

50

【化 2 7 3】



10

上記の中間体から実施例87と同様に合成した。

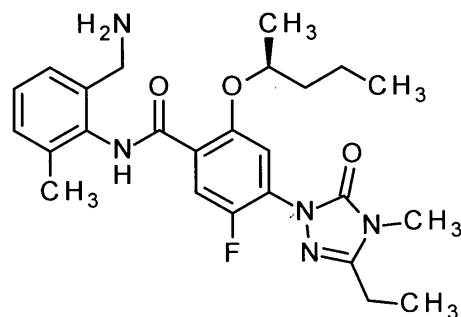
【0792】

実施例90

N-[2-(アミノメチル)-6-メチルフェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 2 7 4】

20



30

N-(2-シアノ-6-メチルフェニル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド（実施例25、50.0mg、107 μ mol）をメタノール（10mL）に溶解した。容器を窒素でパージし、ラネーニッケル（5mg）を添加した。容器を水素でパージし、混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌した。混合物をceliteプラグを通して濾過し、濃縮した。分取TLCにより所望の生成物（8mg、収率19%）が得られた。

【0793】

実施例91

40

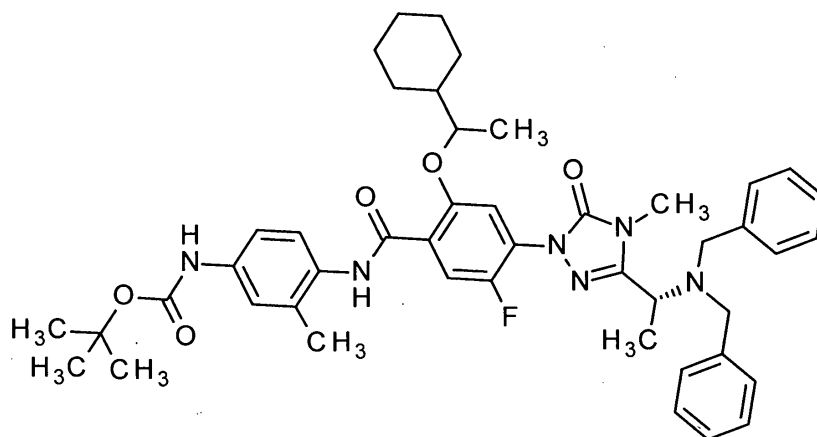
4-{3-[(1R)-1-アミノエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(4-アミノ-2-(メチルフェニル)-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-5-フルオロベンズアミド、立体異性体の混合物

工程A：

tert-ブチル{4-[(2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-4-{3-[(1R)-1-(ジベンジルアミノ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロベンゾイル)アミノ]-3-メチルフェニル}カルバメート、立体異性体の混合物

50

【化 2 7 5】



10

中間体52およびtert-ブチル(4-アミノ-3-メチルフェニル)カルバメートから合成した。

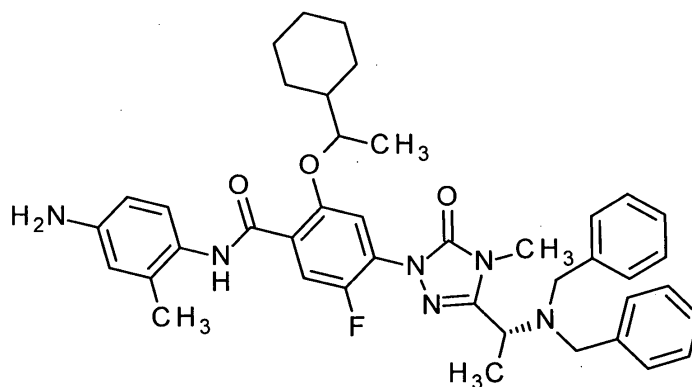
【0 7 9 4】

工程B：

N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-4-{3-[(1R)-1-(ジベンジルアミノ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロベンズアミド、立体異性体の混合物

20

【化 2 7 6】



30

上記の中間体から実施例78（工程B）と同様に合成した。

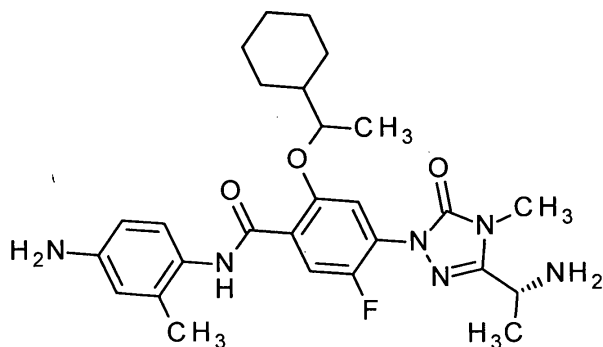
【0 7 9 5】

工程C：

4-{3-[(1R)-1-アミノエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(4-アミノ-2-(メチルフェニル)-2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-5-フルオロベンズアミド、立体異性体の混合物

40

【化 2 7 7】



10

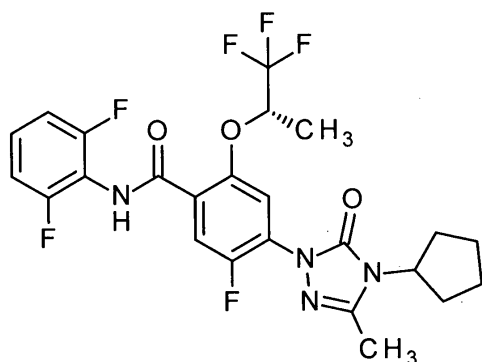
上記の中間体から実施例87（工程B）と同様に合成した。

【0 7 9 6】

実施例92

4-(4-シクロペンチル-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 2 7 8】



20

30

4-ブromo-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド（中間体70、100mg、226 μ mol）、4-シクロペンチル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン（56.7mg、339 μ mol）、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)（20.7mg、22.6 μ mol）、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン（39.3mg、67.8 μ mol）および炭酸セシウム（147mg、452 μ mol）をマイクロ波バイアルに入れた。バイアルをアルゴンでパージし、ジオキサン（2mL、脱気）を添加し、バイアルを密封した。混合物を110℃で17時間攪拌し、その後、LCMSは完全な変換を示した。得られた懸濁液をCeliteで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濃縮した。質量トリガー分取クロマトグラフィー（mass triggered preparative chromatography）により所望の生成物（88.0mg、収率66%）が得られた。

40

LC-MS（方法A）： R_t = 1.35分；MS (ESIpos): m/z = 529 $[M+H]^+$.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.426 (4.94), 1.442 (4.94), 1.581 (1.48), 1.594 (1.48), 1.610 (1.09), 1.643 (0.59), 1.810 (1.09), 1.822 (1.58), 1.828 (1.58), 1.843 (0.99), 1.861 (0.40), 1.919 (0.49), 1.947 (1.19), 1.968 (1.28), 2.030 (0.49), 2.048 (1.19), 2.069 (1.28), 2.078 (0.99), 2.099 (0.69), 2.171 (1.09), 2.330 (16.00), 2.518 (2.37), 2.522 (1.48), 2.668 (0.49), 3.310 (0.59), 3.317 (0.89), 3.321 (1.19), 3.326 (0.89), 3.332 (1.58), 3.337 (2.17), 3.344 (3.65), 3.350 (6.22), 3.352 (7.01), 3.387 (2.47), 3.391 (1.28), 3.394 (1.09), 3

50

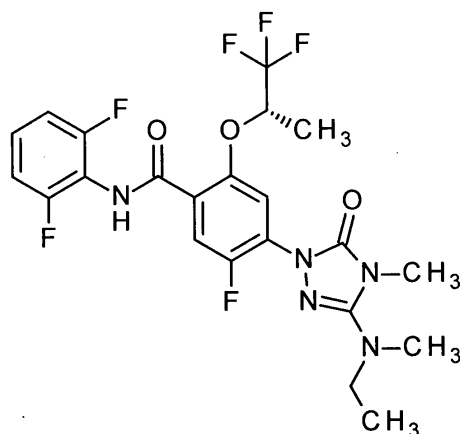
.399 (0.89), 3.404 (1.09), 4.346 (0.99), 4.367 (1.58), 4.389 (0.99), 5.304 (0.79), 5.320 (0.99), 5.336 (0.79), 7.188 (1.58), 7.208 (3.16), 7.228 (1.98), 7.337 (0.49), 7.345 (0.79), 7.369 (0.49), 7.384 (1.38), 7.391 (0.99), 7.406 (1.19), 7.422 (0.89), 7.426 (0.79), 7.438 (0.40), 7.459 (0.69), 7.463 (0.69), 7.476 (0.49), 7.548 (3.85), 7.564 (2.17), 7.572 (2.27), 9.977 (4.15).

【0797】

実施例93

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

【化279】



中間体70および3-[エチル(メチル)アミノ]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.29$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 518$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.135 (3.49), 1.153 (7.77), 1.171 (3.60), 1.433 (3.84), 1.449 (3.86), 2.085 (16.00), 2.518 (4.47), 2.523 (2.85), 2.789 (14.49), 3.138 (1.00), 3.155 (3.02), 3.173 (3.04), 3.191 (1.23), 3.204 (13.66), 5.273 (0.63), 5.289 (0.82), 5.305 (0.61), 7.191 (1.20), 7.212 (2.46), 7.231 (1.55), 7.387 (0.72), 7.408 (0.88), 7.424 (0.49), 7.428 (0.49), 7.532 (1.61), 7.540 (2.09), 7.547 (1.77), 7.566 (1.59), 9.932 (3.65).

【0798】

実施例94

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

10

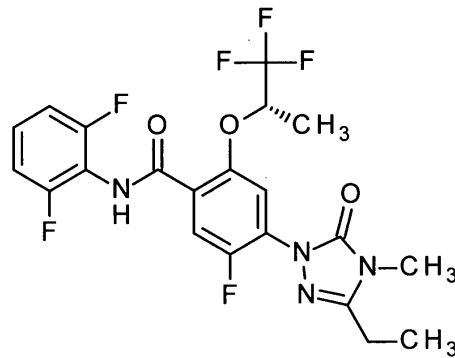
20

30

40

50

【化 2 8 0】



10

中間体70および3-エチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.20$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 489$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.358 (3.49), 1.377 (8.19), 1.396 (3.72), 1.561 (5.96), 1.645 (3.60), 1.662 (3.62), 2.640 (1.14), 2.658 (3.70), 2.677 (3.49), 2.695 (1.02), 3.340 (16.00), 4.906 (0.57), 4.922 (0.72), 4.937 (0.55), 6.992 (1.24), 7.006 (0.80), 7.012 (2.38), 7.032 (1.69), 7.231 (0.60), 7.237 (0.44), 7.247 (0.40), 7.253 (1.06), 7.259 (0.52), 7.454 (1.56), 7.468 (1.52), 8.150 (1.65), 8.178 (1.63), 8.977 (1.03).

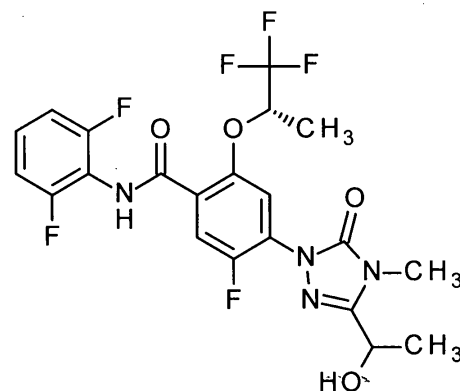
20

【0 7 9 9】

実施例95

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、単ーステレオマー

【化 2 8 1】



30

中間体70および3-エチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.08$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 505$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.573 (6.88), 1.650 (3.45), 1.666 (3.48), 1.689 (6.76), 1.706 (6.92), 2.109 (0.45), 2.125 (0.44), 3.487 (16.00), 4.891 (0.75), 4.906 (1.27), 4.922 (1.06), 4.937 (0.58), 6.994 (1.25), 7.006 (0.41), 7.015 (2.29), 7.034 (1.63), 7.236 (0.60), 7.242 (0.41), 7.257 (0.96), 7.278 (0.57), 7.460 (1.50), 7.474 (1.48), 8.150 (1.60), 8.178 (1.58), 8.974 (1.04).

40

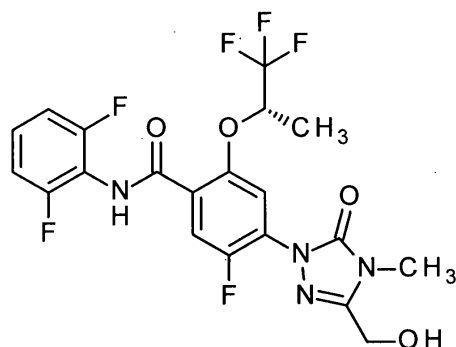
50

【0800】

実施例96

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

【化282】



10

中間体70および中間体8から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.05$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 491$ [M+H]⁺

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.429 (4.59), 1.444 (4.56), 2.083 (7.38), 2.331 (0.53), 2.518 (3.16), 2.522 (2.11), 2.673 (0.53), 3.309 (16.00), 4.465 (4.29), 4.480 (4.29), 5.297 (0.75), 5.313 (0.98), 5.329 (0.72), 5.741 (1.36), 5.755 (2.97), 5.770 (1.24), 7.191 (1.43), 7.211 (2.90), 7.231 (1.81), 7.388 (0.72), 7.408 (0.98), 7.424 (0.56), 7.429 (0.56), 7.563 (1.81), 7.578 (3.61), 7.603 (1.92), 10.004 (4.07).

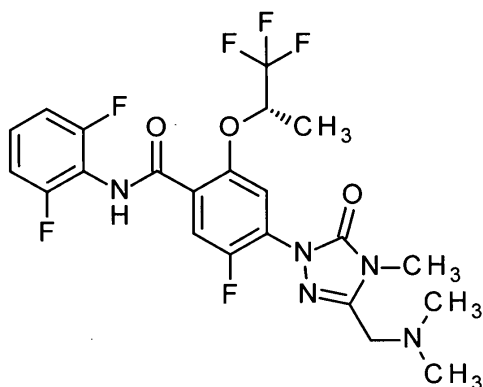
【0801】

実施例97

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

30

【化283】



40

中間体70および中間体10から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.91$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 516$ [M-H]⁻.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.433 (2.90), 1.448 (2.89), 2.084 (0.94), 2.240 (16.00), 2.518 (2.15), 2.523 (1.43), 2.729 (0.95), 2.888 (1.16), 3.298 (10.16), 3.446 (4.62), 5.292 (0.46), 5.307 (0.60), 5.323 (0.45), 7.192 (0.88), 7.212 (1.85), 7.233 (1.15), 7.388 (0.44), 7.410 (0.63), 7.573 (1.70), 7.5

50

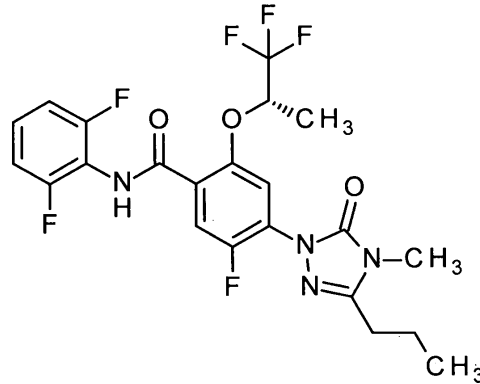
9.1 (1.32), 7.596 (1.42), 9.992 (2.69).

【0802】

実施例98

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

【化284】



中間体70および4-メチル-3-プロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.28$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 503$ $[M+H]^+$.

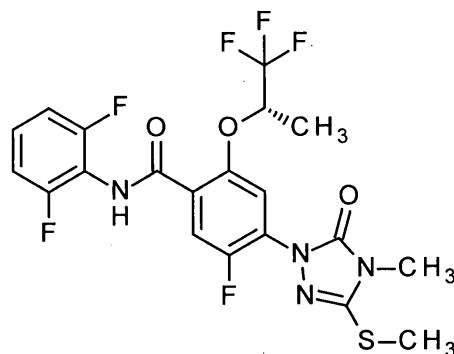
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.979 (3.95), 0.997 (9.01), 1.016 (4.32), 1.137 (0.83), 1.232 (0.55), 1.429 (3.95), 1.445 (3.95), 1.660 (1.29), 1.678 (2.39), 1.696 (2.39), 1.715 (1.29), 2.331 (2.76), 2.337 (1.20), 2.518 (16.00), 2.523 (10.85), 2.602 (2.30), 2.621 (3.49), 2.639 (2.11), 2.674 (2.85), 2.678 (1.29), 3.233 (14.62), 5.288 (0.64), 5.304 (0.83), 5.320 (0.55), 7.190 (1.01), 7.210 (2.02), 7.231 (1.20), 7.407 (0.64), 7.541 (1.10), 7.561 (1.93), 7.586 (1.47), 9.977 (2.94).

【0803】

実施例99

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[4-メチル-3-(メチルスルファニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化285】



中間体70および4-メチル-3-メチルスルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オンから実

施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.26$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 507$ $[M+H]^+$.

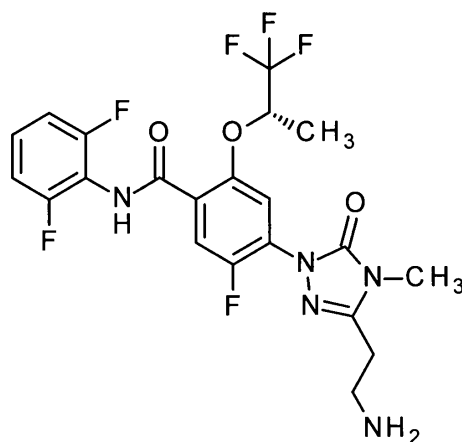
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.435 (3.55), 1.451 (3.52), 2.458 (0.77), 2.518 (3.76), 2.523 (2.67), 2.593 (16.00), 2.674 (0.70), 2.888 (0.42), 3.207 (12.62), 5.278 (0.56), 5.294 (0.74), 5.310 (0.56), 7.192 (1.05), 7.212 (2.15), 7.232 (1.34), 7.387 (0.56), 7.408 (0.70), 7.425 (0.46), 7.582 (2.04), 7.601 (1.51), 7.606 (1.72), 9.986 (2.74).

【0804】

実施例100

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

【化286】



中間体70および5-(2-アミノエチル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.90$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 504$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.021 (0.44), 1.066 (1.47), 1.137 (0.59), 1.232 (0.81), 1.435 (10.86), 1.451 (10.57), 1.805 (1.69), 1.900 (0.51), 1.921 (1.32), 2.075 (1.10), 2.084 (16.00), 2.096 (0.44), 2.336 (1.25), 2.518 (15.49), 2.522 (11.08), 2.539 (1.61), 2.673 (3.16), 2.678 (1.54), 2.699 (0.37), 2.729 (0.59), 2.810 (2.79), 2.827 (6.09), 2.845 (3.60), 2.888 (0.88), 2.900 (0.59), 2.914 (0.81), 2.930 (0.51), 3.001 (3.52), 3.017 (5.58), 3.034 (2.72), 3.080 (1.69), 3.102 (2.64), 3.276 (3.74), 3.390 (2.50), 3.808 (0.59), 5.251 (0.73), 5.267 (1.61), 5.283 (2.13), 5.299 (1.61), 5.313 (0.73), 5.758 (1.10), 7.193 (3.52), 7.213 (7.41), 7.233 (4.70), 7.336 (0.51), 7.346 (0.44), 7.355 (0.81), 7.374 (0.95), 7.390 (1.83), 7.411 (2.57), 7.426 (1.83), 7.433 (1.76), 7.442 (0.81), 7.447 (0.73), 7.460 (0.44), 7.464 (0.44), 7.554 (3.96), 7.572 (6.09), 7.597 (4.40), 8.285 (6.31), 9.986 (1.47).

【0805】

実施例101

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

10

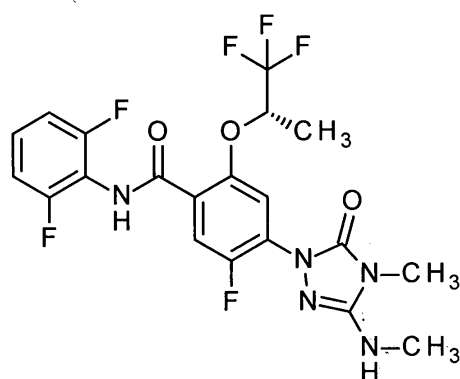
20

30

40

50

【化 2 8 7】



10

中間体70および4-メチル-3-メチルアミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.12$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 490$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.433 (4.32), 1.449 (4.30), 2.085 (1.54), 2.518 (2.84), 2.523 (1.99), 2.737 (7.94), 2.749 (7.88), 2.938 (0.68), 3.095 (16.00), 5.267 (0.70), 5.282 (0.92), 5.298 (0.68), 5.759 (0.95), 6.556 (1.32), 6.568 (1.32), 6.579 (0.45), 7.189 (1.34), 7.210 (2.76), 7.231 (1.71), 7.386 (0.69), 7.406 (0.97), 7.427 (0.67), 7.516 (2.44), 7.526 (1.78), 7.542 (1.75), 9.894 (4.18).

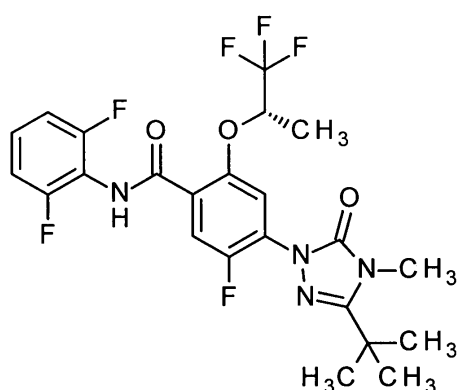
20

【0806】

実施例102

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

【化 2 8 8】



30

40

中間体70および5-tert-ブチル-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.35$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.372 (16.00), 1.432 (1.55), 1.448 (1.53), 2.518 (1.06), 2.523 (0.73), 3.415 (5.48), 7.193 (0.47), 7.213 (0.97), 7.233 (0.60), 7.566 (1.20), 7.581 (0.62), 7.591 (0.68), 9.975 (1.30).

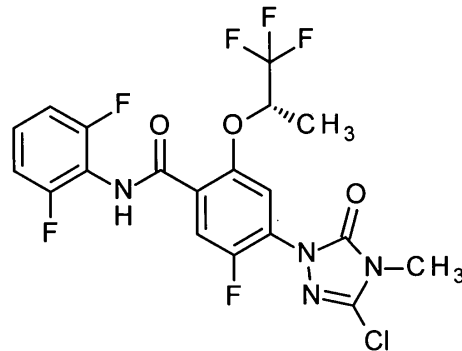
【0807】

実施例103

4-(3-クロロ-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(2,6-

50

ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}
ベンズアミド
【化289】



10

中間体70および3-クロロ-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.24$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 495$ $[M+H]^+$.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.432 (4.98), 1.447 (4.96), 1.646 (1.03), 2.084 (1.12), 2.518 (3.17), 2.522 (2.18), 3.262 (0.44), 3.283 (16.00), 5.280 (0.79), 5.296 (1.02), 5.312 (0.74), 7.192 (1.69), 7.212 (3.24), 7.232 (2.14), 7.367 (1.00), 7.384 (1.51), 7.395 (1.81), 7.410 (1.46), 7.431 (0.77), 7.446 (0.41), 7.582 (1.92), 7.597 (2.07), 7.604 (2.37), 7.629 (2.10), 10.033 (3.81).

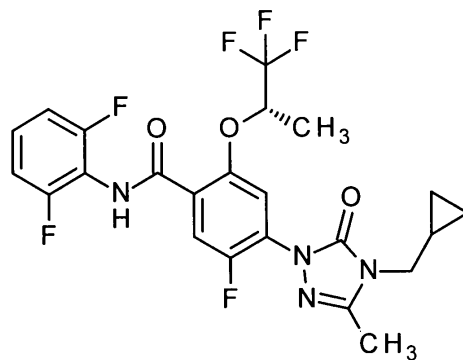
20

【0808】

実施例104

4-[4-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド

【化290】



30

中間体70および4-シクロプロピルメチル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27$ 分 ; MS (ESI $^-$): $m/z = 513$ $[M-H]^-$.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.362 (0.81), 0.373 (3.14), 0.386 (3.31), 0.399 (1.07), 0.500 (1.07), 0.511 (2.62), 0.514 (2.62), 0.520 (1.62), 0.530 (2.81), 0.546 (0.76), 1.146 (0.40), 1.158 (0.74), 1.165 (0.71), 1.177 (1.02), 1.188 (0.69), 1.196 (0.69), 1.425 (5.50), 1.441 (5.43), 2.318 (1.00), 2.323 (1.33), 2.327 (1.19), 2.345 (16.00), 2.518 (3.55), 2.535 (0.69), 2.660 (0.79), 2.665 (1.07), 2.669 (0.79), 3.550 (4.36), 3.568 (4.21), 5.318 (0.88), 5.335 (1.14), 5.351 (0.83), 7.187 (1.71), 7.207 (3.43), 7.228 (2.14), 7.367 (0.52), 7

50

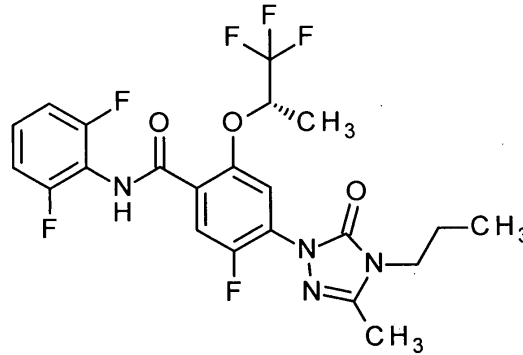
.383 (1.05), 7.404 (1.26), 7.420 (0.71), 7.559 (2.48), 7.568 (2.33), 7.583 (4.12), 9.975 (4.83).

【0809】

実施例105

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

【化291】



中間体70および3-メチル-4-プロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.25$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 503$ $[M+H]^+$.

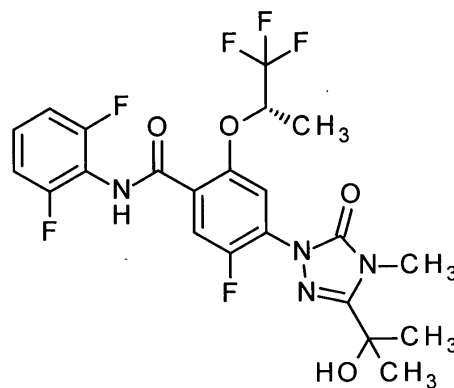
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.891 (4.07), 0.909 (8.88), 0.928 (4.31), 1.429 (5.60), 1.444 (5.51), 1.629 (1.44), 1.648 (2.78), 1.666 (2.52), 1.684 (1.32), 2.313 (16.00), 2.326 (1.53), 2.539 (0.82), 2.669 (1.03), 3.603 (2.30), 3.621 (3.59), 3.640 (2.11), 5.295 (0.41), 5.311 (0.91), 5.327 (1.17), 5.343 (0.86), 7.191 (1.73), 7.211 (3.45), 7.231 (2.11), 7.370 (0.52), 7.387 (1.05), 7.408 (1.25), 7.424 (0.74), 7.560 (3.64), 7.577 (2.49), 7.583 (2.52), 9.979 (4.65).

【0810】

実施例106

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

【化292】



4-ブromo-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパ

ン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (中間体70、100mg、226 μmol)、5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体7、53mg、339 μmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (21mg、23 μmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (39mg、68 μmol) および炭酸セシウム (147mg、452 μmol) をマイクロ波バイアルに入れた。バイアルをアルゴンでパージし、ジオキサン (2mL、脱気) を添加し、バイアルを密封した。混合物を110°Cで17時間一晩攪拌した。得られた懸濁液をCeliteで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濃縮した。質量トリガー分取クロマトグラフィーにより所望の生成物 (56mg、収率46%) が得られた。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.16$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 519$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

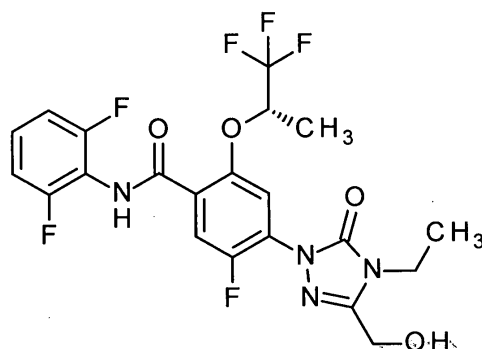
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.432 (2.83), 1.447 (2.81), 1.525 (16.00), 2.084 (1.68), 2.518 (1.87), 2.522 (1.28), 3.452 (9.33), 5.297 (0.45), 5.312 (0.58), 5.328 (0.42), 5.748 (4.50), 5.758 (0.55), 7.193 (0.85), 7.214 (1.77), 7.233 (1.12), 7.390 (0.43), 7.410 (0.61), 7.562 (1.11), 7.575 (1.96), 7.599 (1.17), 9.982 (2.69).

【0811】

実施例107

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

【化293】



中間体70および中間体6から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.10$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 505$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.138 (0.94), 1.234 (0.65), 1.263 (7.12), 1.281 (16.00), 1.299 (7.00), 1.430 (10.06), 1.446 (10.00), 1.907 (0.53), 2.085 (2.12), 2.337 (0.94), 2.518 (10.88), 2.523 (7.71), 2.537 (0.47), 2.674 (2.06), 2.679 (0.88), 3.764 (1.88), 3.781 (6.00), 3.800 (5.94), 3.817 (1.76), 4.478 (9.24), 4.492 (9.29), 5.301 (0.65), 5.318 (1.59), 5.333 (2.06), 5.349 (1.53), 5.365 (0.65), 5.759 (3.12), 5.787 (3.12), 5.801 (7.24), 5.816 (2.88), 7.192 (3.12), 7.212 (6.47), 7.233 (4.06), 7.373 (0.71), 7.389 (1.59), 7.410 (2.18), 7.426 (1.18), 7.431 (1.29), 7.446 (0.53), 7.577 (7.29), 7.594 (4.35), 7.601 (4.65), 10.000 (9.41).

【0812】

実施例108

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

10

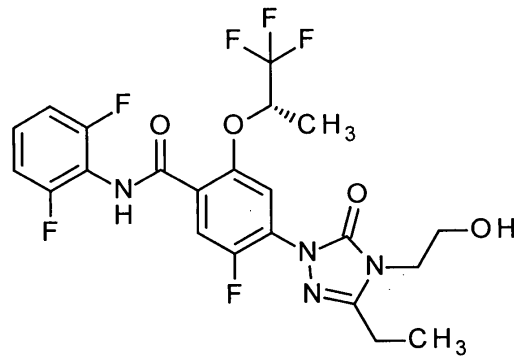
20

30

40

50

【化 2 9 4】



10

中間体70および3-エチル-4-(2-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.13$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 519$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.104 (0.43), 1.201 (7.34), 1.220 (16.00), 1.239 (7.60), 1.433 (8.50), 1.449 (8.45), 2.331 (0.73), 2.518 (4.21), 2.522 (2.93), 2.673 (0.83), 2.695 (2.27), 2.713 (6.98), 2.732 (6.68), 2.751 (2.06), 3.594 (1.33), 3.607 (4.09), 3.620 (4.85), 3.633 (2.13), 3.700 (3.97), 3.713 (5.49), 3.727 (2.27), 5.037 (2.35), 5.050 (5.35), 5.063 (2.27), 5.292 (0.57), 5.308 (1.37), 5.324 (1.77), 5.340 (1.28), 5.355 (0.50), 7.193 (2.60), 7.214 (5.42), 7.234 (3.39), 7.355 (0.50), 7.373 (0.62), 7.389 (1.32), 7.410 (1.85), 7.431 (1.11), 7.447 (0.47), 7.562 (4.03), 7.567 (4.69), 7.576 (3.55), 7.592 (3.58), 9.973 (8.24).

20

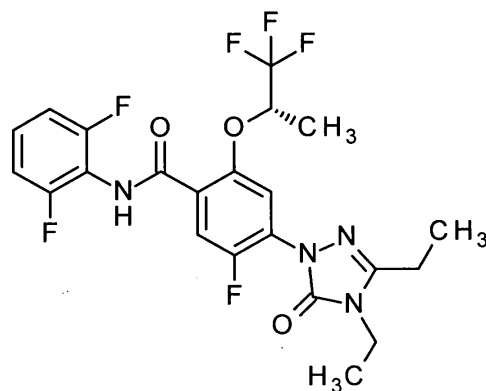
【0 8 1 3】

実施例109

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

30

【化 2 9 5】



40

中間体70および3,4-ジエチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.26$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 503$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.213 (6.77), 1.232 (16.00), 1.251 (8.02), 1.432 (4.95), 1.448 (4.93), 2.323 (0.77), 2.327 (1.06), 2.331 (0.75), 2.518 (4.18), 2.523 (2.95), 2.665 (0.89), 2.669 (1.33), 2.674 (2.10), 2.692 (4.3

50

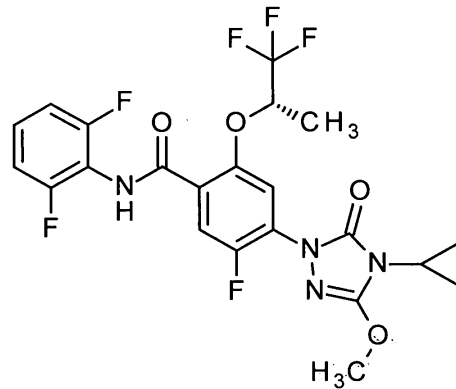
3), 2.711 (4.16), 2.729 (1.25), 3.676 (1.01), 3.694 (3.19), 3.712 (3.10), 3.730 (0.94), 5.307 (0.80), 5.323 (1.04), 5.339 (0.75), 7.193 (1.54), 7.214 (3.19), 7.234 (2.01), 7.373 (0.46), 7.389 (0.92), 7.395 (0.90), 7.410 (1.11), 7.431 (0.60), 7.564 (2.73), 7.583 (2.32), 7.588 (2.49), 9.974 (4.64).

【0814】

実施例110

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

【化296】



中間体70と4-シクロプロピル-3-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 517 [M+H]^+$.

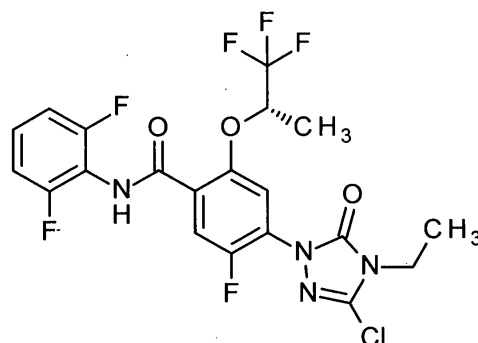
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.927 (8.00), 0.940 (7.45), 1.232 (0.82), 1.434 (3.56), 1.450 (3.49), 2.322 (2.94), 2.326 (3.97), 2.331 (2.80), 2.336 (1.23), 2.518 (16.00), 2.522 (10.67), 2.664 (3.01), 2.668 (4.03), 2.673 (2.87), 2.678 (1.30), 2.801 (1.03), 2.814 (1.37), 2.827 (0.96), 3.274 (0.82), 3.932 (1.09), 3.993 (14.70), 5.249 (0.55), 5.266 (0.68), 5.281 (0.55), 5.759 (1.78), 7.189 (1.03), 7.210 (2.05), 7.231 (1.23), 7.387 (0.48), 7.407 (0.68), 7.530 (1.23), 7.544 (2.53), 7.569 (1.44), 9.949 (3.01).

【0815】

実施例111

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

【化297】



10

20

30

40

50

中間体70および3-クロロ-4-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.30$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 509$ $[M+H]^+$.

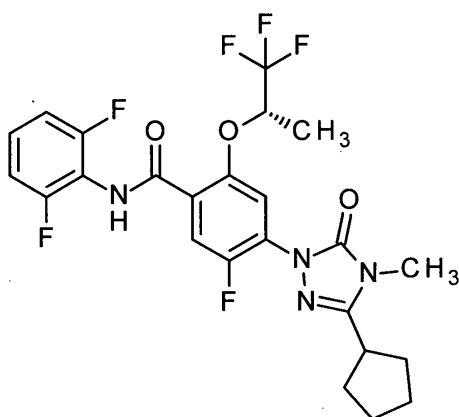
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.232 (0.55), 1.252 (2.69), 1.270 (6.14), 1.288 (2.69), 1.433 (3.38), 1.448 (3.38), 1.647 (0.48), 2.326 (4.21), 2.331 (2.97), 2.336 (1.31), 2.518 (16.00), 2.522 (10.76), 2.539 (4.90), 2.668 (4.14), 2.673 (2.97), 2.678 (1.31), 3.747 (0.76), 3.765 (2.28), 3.783 (2.28), 3.801 (0.69), 5.289 (0.55), 5.305 (0.69), 5.320 (0.55), 7.189 (0.83), 7.209 (1.52), 7.230 (0.90), 7.367 (0.48), 7.384 (0.83), 7.395 (0.76), 7.600 (1.52), 7.624 (1.72), 10.032 (2.07).

【0816】

実施例112

4-(3-シクロペンチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド

【化298】



中間体70および3-シクロペンチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.36$ 分 ; MS (ESI $^-$): $m/z = 527$ $[M-H]^-$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.430 (4.79), 1.446 (4.74), 1.605 (0.52), 1.614 (0.84), 1.634 (1.50), 1.643 (1.45), 1.652 (1.64), 1.672 (1.22), 1.693 (1.36), 1.698 (1.31), 1.710 (1.41), 1.731 (0.99), 1.768 (0.56), 1.786 (0.89), 1.798 (1.03), 1.815 (1.36), 1.833 (0.94), 1.976 (0.56), 2.004 (1.41), 2.024 (1.13), 2.035 (0.80), 2.327 (0.75), 2.331 (0.56), 2.518 (3.24), 2.523 (2.21), 2.669 (0.75), 2.673 (0.52), 3.103 (0.42), 3.166 (1.17), 3.186 (1.64), 3.205 (1.08), 3.225 (0.42), 3.257 (16.00), 5.286 (0.75), 5.301 (0.99), 5.317 (0.70), 7.192 (1.50), 7.212 (3.05), 7.233 (1.92), 7.346 (0.66), 7.372 (0.52), 7.386 (1.31), 7.394 (0.94), 7.409 (1.13), 7.425 (0.66), 7.429 (0.66), 7.460 (0.70), 7.465 (0.70), 7.478 (0.47), 7.545 (1.88), 7.559 (3.66), 7.585 (1.92), 7.783 (0.42), 9.972 (4.04).

【0817】

実施例113

4-[4-(ブタン-2-イル)-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド、立体異性体の混合物

10

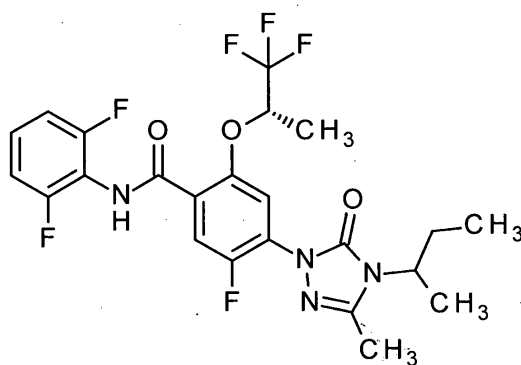
20

30

40

50

【化299】



10

中間体70および4-ブタン-2-イル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.31$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.833 (3.02), 0.852 (6.79), 0.870 (3.25), 1.233 (0.75), 1.428 (10.34), 1.446 (10.26), 1.714 (0.60), 1.732 (0.91), 1.750 (0.68), 1.766 (0.45), 1.959 (0.45), 1.977 (0.53), 2.000 (0.53), 2.017 (0.45), 2.312 (13.21), 2.323 (3.09), 2.327 (4.00), 2.332 (2.79), 2.336 (1.28), 2.518 (16.00), 2.523 (11.09), 2.539 (2.57), 2.660 (1.21), 2.665 (2.72), 2.669 (3.85), 2.673 (2.72), 2.678 (1.21), 3.288 (0.45), 3.372 (0.53), 3.962 (0.45), 3.979 (0.68), 4.002 (0.60), 5.331 (0.60), 5.346 (0.75), 5.363 (0.60), 7.188 (0.91), 7.208 (1.74), 7.228 (1.06), 7.405 (0.60), 7.548 (1.58), 7.572 (2.19), 9.974 (2.04).

20

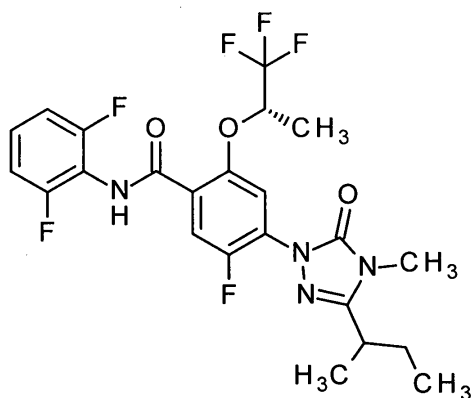
【0818】

実施例114

4-[3-(ブタン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、立体異性体の混合物

30

【化300】



40

中間体70および3-ブタン-2-イル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.33$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.920 (3.85), 0.939 (8.54), 0.957 (4.16), 1.228 (8.26), 1.246 (8.38), 1.432 (5.29), 1.448 (5.20), 1.517 (0.61), 1.534 (0.98), 1.552 (1.19), 1.569 (1.19), 1.587 (0.73), 1.646 (1.74), 1.737 (0.70)

50

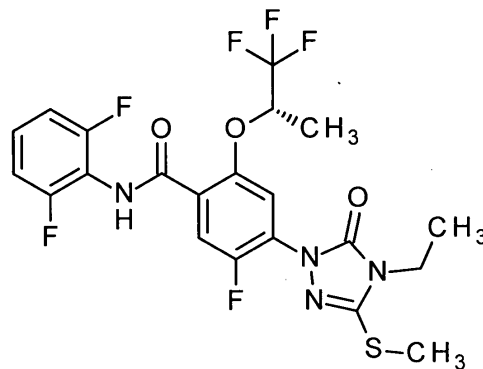
), 1.753 (1.04), 1.771 (1.16), 1.789 (0.83), 1.806 (0.49), 2.323 (0.67), 2.327 (0.89), 2.331 (0.67), 2.665 (0.70), 2.669 (0.92), 2.840 (0.83), 2.857 (1.53), 2.874 (1.47), 2.891 (0.73), 3.112 (0.58), 3.265 (16.00), 5.290 (0.89), 5.306 (1.13), 5.322 (0.83), 7.193 (1.80), 7.214 (3.46), 7.234 (2.11), 7.339 (0.49), 7.350 (0.46), 7.367 (1.38), 7.384 (2.20), 7.395 (2.26), 7.410 (1.41), 7.426 (0.86), 7.549 (2.17), 7.564 (4.07), 7.588 (2.11), 9.975 (4.19).

【0819】

実施例115

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(メチルスルファニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化301】



中間体70および4-エチル-3-メチルスルファニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.32$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 521$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.227 (2.93), 1.244 (6.69), 1.263 (2.90), 1.437 (3.81), 1.453 (3.78), 2.479 (1.22), 2.518 (2.19), 2.523 (1.52), 2.606 (16.00), 3.647 (0.78), 3.665 (2.50), 3.683 (2.45), 3.701 (0.74), 5.297 (0.60), 5.313 (0.79), 5.329 (0.59), 7.193 (1.16), 7.214 (2.43), 7.234 (1.53), 7.373 (0.47), 7.390 (0.65), 7.395 (0.63), 7.411 (0.86), 7.431 (0.52), 7.582 (1.62), 7.607 (1.95), 7.611 (1.74), 7.627 (1.43), 9.980 (3.30).

【0820】

実施例116

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(1-メトキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、立体異性体の混合物

10

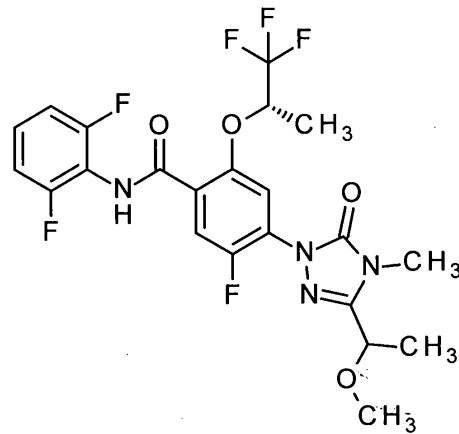
20

30

40

50

【化 3 0 2】



10

中間体70および中間体11から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 519$ $[M+H]^+$.

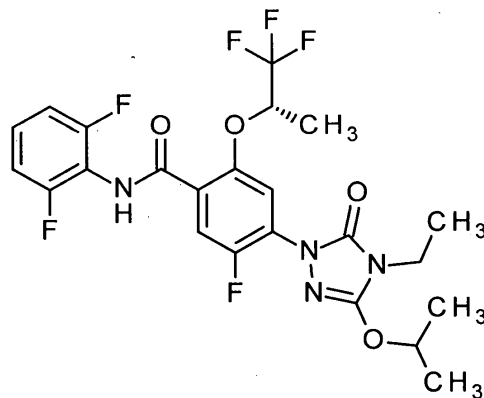
【 0 8 2 1】

実施例117

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

20

【化 3 0 3】



30

中間体70および4-エチル-3-イソプロポキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.40$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 533$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.193 (2.96), 1.211 (6.72), 1.229 (3.18), 1.396 (15.67), 1.411 (16.00), 1.437 (3.84), 1.453 (3.75), 2.518 (3.86), 2.523 (2.64), 3.558 (0.81), 3.575 (2.54), 3.594 (2.48), 3.611 (0.75), 4.976 (0.42), 4.991 (1.04), 5.007 (1.43), 5.022 (1.05), 5.283 (0.62), 5.299 (0.78), 5.315 (0.59), 7.191 (1.16), 7.211 (2.34), 7.231 (1.46), 7.386 (0.72), 7.407 (0.80), 7.428 (0.51), 7.549 (1.79), 7.556 (1.58), 7.573 (2.36), 9.939 (3.20).

40

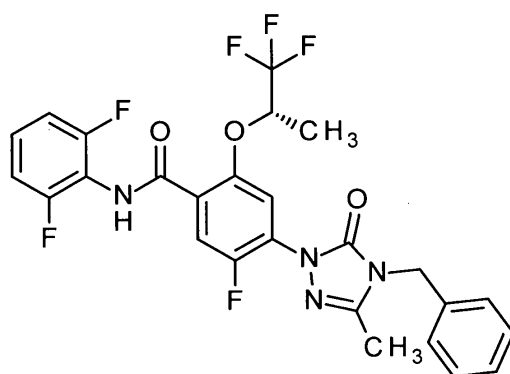
【 0 8 2 2】

実施例118

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

50

【化 3 0 4】



10

中間体70および4-ベンジル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オンから実施例92同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.36$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 551$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.433 (5.20), 1.449 (5.14), 2.229 (16.00), 2.327 (1.01), 2.331 (0.73), 2.518 (4.26), 2.523 (2.99), 2.669 (1.05), 2.673 (0.73), 4.933 (6.79), 5.324 (0.81), 5.340 (1.05), 5.356 (0.78), 7.195 (1.62), 7.215 (3.41), 7.235 (2.18), 7.324 (3.48), 7.344 (5.91), 7.358 (1.93), 7.360 (1.76), 7.374 (0.63), 7.396 (4.43), 7.402 (1.66), 7.414 (4.14), 7.417 (2.84), 7.433 (1.88), 7.581 (2.31), 7.606 (2.55), 7.613 (2.26), 7.628 (2.03), 10.001 (4.88).

20

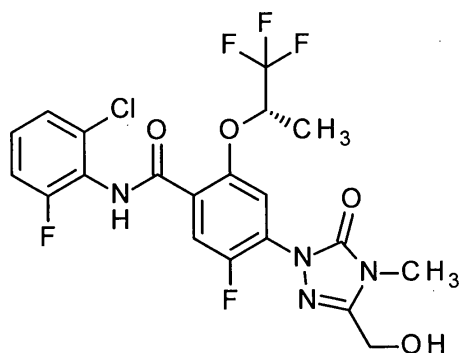
【 0 8 2 3】

実施例119

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 0 5】

30



40

中間体71および中間体8から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.11$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 507$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.435 (4.35), 1.451 (4.32), 2.084 (2.30), 2.332 (0.82), 2.518 (4.49), 2.522 (3.03), 2.539 (0.42), 2.673 (0.81), 3.311 (16.00), 4.467 (4.30), 4.482 (4.39), 5.328 (0.67), 5.344 (0.84), 5.360 (0.61), 5.739 (1.40), 5.753 (3.18), 5.758 (0.71), 5.768 (1.32), 7.332 (0.40), 7.336 (0.44), 7.355 (1.02), 7.372 (0.63), 7.380 (0.77), 7.388 (0.54), 7.402 (0.44)

50

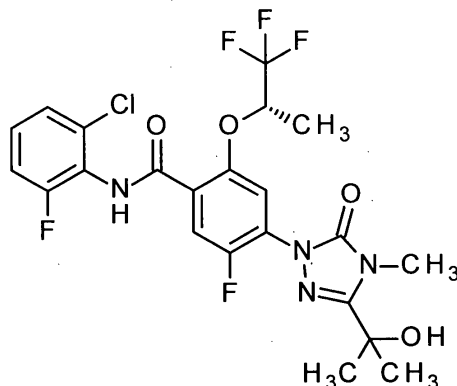
), 7.409 (1.00), 7.422 (1.15), 7.433 (2.15), 7.439 (2.69), 7.453 (0.52), 7.553 (1.69), 7.577 (2.42), 7.588 (1.55), 10.065 (3.45).

【0824】

実施例120

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化306】



中間体71および中間体7から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 535$ $[M+H]^+$.

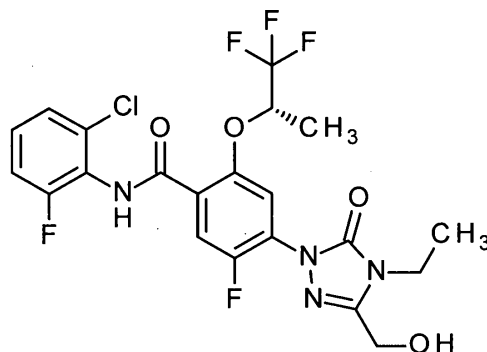
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.437 (2.92), 1.453 (2.88), 1.526 (16.00), 2.084 (5.04), 2.322 (0.47), 2.326 (0.63), 2.331 (0.44), 2.518 (3.19), 2.522 (2.07), 2.664 (0.48), 2.668 (0.63), 2.673 (0.44), 3.299 (0.48), 3.453 (9.26), 5.326 (0.44), 5.342 (0.57), 5.358 (0.42), 5.750 (4.37), 7.355 (0.79), 7.374 (0.44), 7.382 (0.52), 7.410 (0.67), 7.424 (0.84), 7.435 (1.49), 7.441 (1.76), 7.549 (1.11), 7.573 (1.77), 7.586 (1.01), 10.046 (2.47).

【0825】

実施例121

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化307】



4-ブromo-N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (中間体71、100mg、218 μmol)、4-エチル-5-(ヒドロキシメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体6、46.8mg、327 μmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (20mg、22 μmol)

、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (38mg、65 μmol) および炭酸セシウム (142mg、436 μmol) をマイクロ波バイアルに入れた。バイアルをアルゴンでパージし、ジオキサン (2mL、脱気) を添加し、バイアルを密封した。混合物を110 $^{\circ}\text{C}$ で17時間攪拌した。得られた懸濁液をCeliteで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濃縮した。質量トリガー分取クロマトグラフィーにより所望の生成物 (47.0mg、収率40%) が得られた。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.16$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 521$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

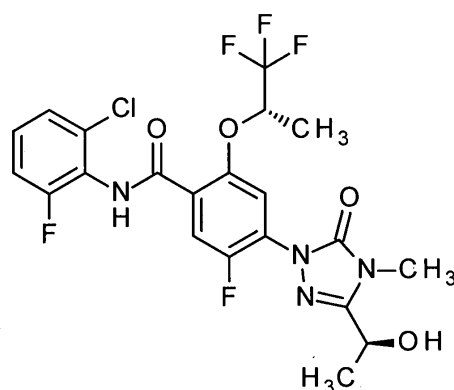
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.43), 1.233 (0.49), 1.264 (6.16), 1.282 (13.73), 1.300 (6.05), 1.436 (9.08), 1.451 (8.92), 2.084 (8.00), 2.322 (2.38), 2.326 (3.08), 2.331 (2.22), 2.518 (16.00), 2.522 (10.27), 2.664 (2.43), 2.669 (3.14), 2.673 (2.27), 3.764 (1.73), 3.782 (5.24), 3.800 (5.08), 3.818 (1.51), 4.479 (8.00), 4.493 (8.00), 5.331 (0.59), 5.347 (1.41), 5.363 (1.78), 5.380 (1.24), 5.396 (0.49), 5.759 (1.24), 5.789 (2.65), 5.803 (5.89), 5.817 (2.38), 7.337 (0.97), 7.356 (2.16), 7.372 (1.35), 7.380 (1.62), 7.388 (1.14), 7.408 (2.00), 7.422 (2.43), 7.433 (4.54), 7.439 (5.08), 7.453 (1.14), 7.550 (3.41), 7.575 (3.57), 7.588 (3.19), 7.602 (2.92), 10.065 (7.03).

【0826】

実施例122

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化308】



中間体71および中間体9から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.16$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 521$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.437 (0.84), 1.457 (1.55), 1.474 (1.20), 2.084 (0.41), 2.522 (0.55), 3.331 (16.00), 3.341 (2.70), 5.821 (0.52), 5.836 (0.51), 7.440 (0.44), 7.575 (0.40), 10.056 (0.62).

【0827】

実施例123

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

10

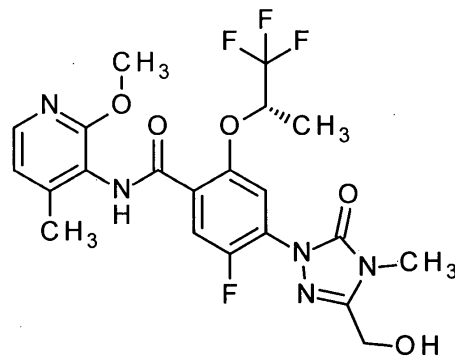
20

30

40

50

【化 3 0 9】



10

中間体72および中間体8から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.01$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 500$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.444 (4.25), 1.460 (4.23), 2.084 (2.42), 2.220 (10.56), 2.331 (0.41), 2.518 (2.63), 2.522 (1.71), 2.539 (0.80), 2.669 (0.58), 2.673 (0.41), 3.312 (14.96), 3.321 (2.01), 3.860 (16.00), 4.468 (2.85), 4.482 (2.83), 5.363 (0.67), 5.378 (0.86), 5.395 (0.63), 5.742 (0.76), 5.756 (1.84), 5.770 (0.69), 6.932 (1.90), 6.946 (1.94), 7.552 (1.84), 7.569 (3.24), 7.594 (2.25), 7.968 (2.48), 7.981 (2.33), 9.663 (2.57).

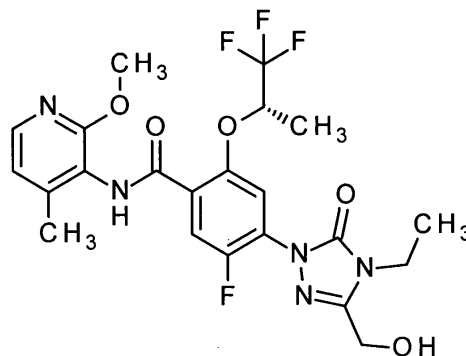
20

【 0 8 2 8】

実施例124

4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド ;

【化 3 1 0】



30

中間体72および中間体6から実施例92と同様に合成した。

40

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.04$ 分 ; MS (ESI $^-$): $m/z = 512$ $[M-H]^-$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.265 (2.79), 1.283 (6.36), 1.301 (2.76), 1.445 (4.67), 1.461 (4.64), 2.084 (1.75), 2.220 (11.39), 2.322 (0.54), 2.326 (0.72), 2.331 (0.50), 2.518 (3.15), 2.522 (2.07), 2.664 (0.55), 2.668 (0.73), 2.673 (0.53), 3.765 (0.77), 3.783 (2.39), 3.801 (2.36), 3.820 (0.83), 3.860 (16.00), 4.479 (3.13), 4.494 (3.09), 5.382 (0.72), 5.398 (0.94), 5.414 (0.68), 5.790 (0.86), 5.804 (2.02), 5.818 (0.80), 6.933 (2.05), 6.946 (2.10), 7.568 (4.64), 7.583 (2.02), 7.592 (2.39), 7.969 (2.59), 7.981 (2.48), 9.661 (2.82).

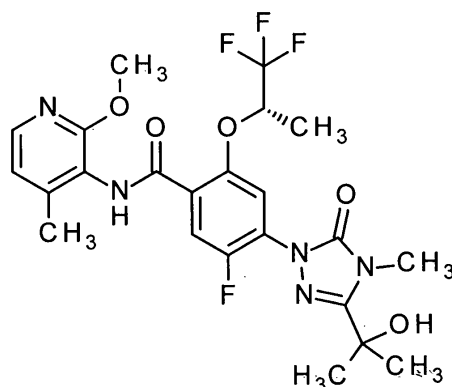
【 0 8 2 9】

実施例125

50

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

【化 3 1 1】



10

中間体72および中間体7から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.11$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 528$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.447 (3.41), 1.463 (3.40), 1.526 (16.00), 2.084 (2.52), 2.221 (8.01), 2.322 (0.45), 2.326 (0.59), 2.331 (0.42), 2.518 (2.97), 2.522 (1.92), 2.539 (1.85), 2.664 (0.45), 2.668 (0.60), 2.673 (0.43), 3.454 (9.56), 3.861 (10.42), 5.363 (0.52), 5.378 (0.68), 5.394 (0.49), 5.750 (3.64), 5.759 (0.75), 6.934 (1.46), 6.947 (1.49), 7.550 (1.40), 7.566 (2.80), 7.591 (1.59), 7.969 (1.78), 7.983 (1.66), 9.645 (2.04).

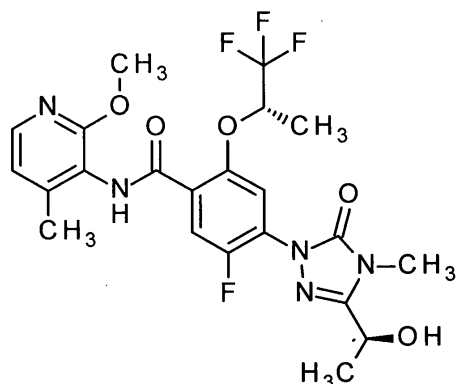
20

【 0 8 3 0】

実施例126

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

【化 3 1 2】



30

40

中間体72および中間体9から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.07$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 514$ $[M+H]^+$.

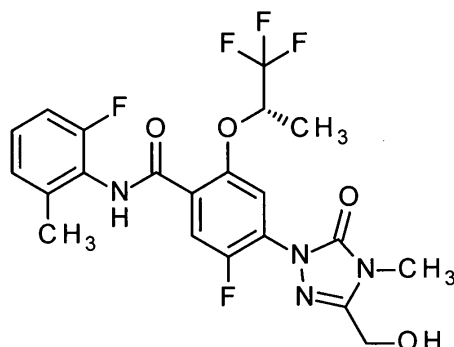
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.447 (1.23), 1.458 (2.02), 1.462 (1.44), 1.475 (1.63), 2.084 (0.59), 2.221 (2.83), 2.518 (0.60), 3.331 (16.00), 3.342 (3.71), 5.822 (0.74), 5.836 (0.72), 6.934 (0.51), 6.947 (0.52), 7.547 (0.48), 7.562 (0.52), 7.568 (0.67), 7.593 (0.60), 7.969 (0.65), 7.982 (0.62), 9.653 (0.69).

【 0 8 3 1】

50

実施例127

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化313】



4-ブロモ-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (中間体73、100mg、228 μmol)、5-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体8、44mg、342 μmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (21mg、23 μmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (40mg、68 μmol) および炭酸セシウム (149mg、456 μmol) をマイクロ波バイアルに入れた。バイアルをアルゴンでパージし、ジオキサン (2mL、脱気) を添加し、バイアルを密封した。混合物を110 $^{\circ}\text{C}$ で17時間一晩攪拌した。得られた懸濁液をCeliteで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濃縮した。質量トリガー分取クロマトグラフィーにより所望の生成物 (75mg、収率67%) が得られた。

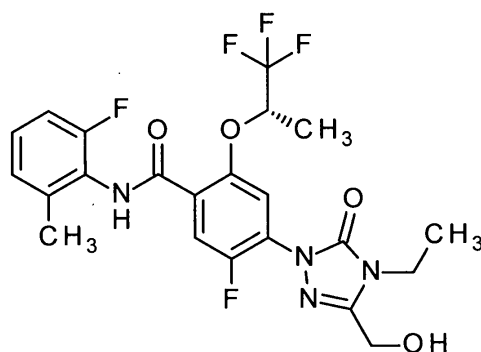
LC-MS (方法A) : $R_t = 1.10$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 487$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.429 (1.77), 1.444 (1.76), 2.084 (0.46), 2.272 (4.04), 2.518 (0.63), 2.522 (0.42), 3.312 (5.92), 3.331 (16.00), 4.467 (1.28), 4.482 (1.28), 5.755 (0.87), 7.117 (0.60), 7.121 (0.58), 7.134 (0.64), 7.247 (0.40), 7.557 (0.88), 7.561 (1.14), 7.572 (0.77), 7.586 (0.93), 9.825 (1.07).

【0832】

実施例128

4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド
【化314】



中間体73および中間体6から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.15$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 501$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.265 (4.21), 1.283 (9.63), 1.301 (4.15), 1.429 (7.02), 1.445 (6.97), 2.084 (3.62), 2.272 (16.00), 2.322 (0.49), 2.326 (0.63), 2.331 (0.45), 2.518 (2.93), 2.522 (1.84), 2.539 (0.57), 2.664 (0.49), 2.668 (0.64), 2.673 (0.45), 3.765 (1.15), 3.783 (3.62), 3.801 (3.50), 3.818 (1.04), 4.479 (4.44), 4.493 (4.41), 5.345 (0.45), 5.361 (1.10), 5.377 (1.41), 5.393 (1.03), 5.789 (1.19), 5.803 (2.91), 5.817 (1.10), 7.101 (0.95), 7.117 (2.38), 7.122 (2.32), 7.134 (2.57), 7.144 (1.44), 7.228 (1.11), 7.241 (1.24), 7.247 (1.61), 7.261 (1.24), 7.267 (0.79), 7.280 (0.67), 7.559 (3.84), 7.571 (3.09), 7.584 (5.27), 9.824 (4.24).

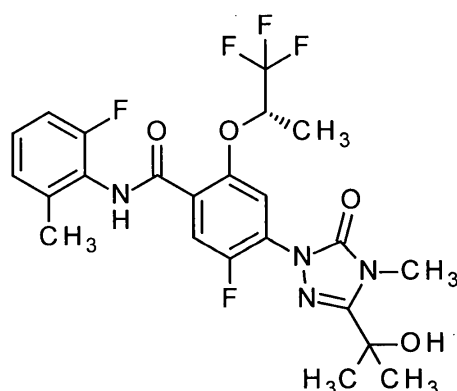
10

【0833】

実施例129

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

【化315】



20

中間体73および中間体7から実施例92と同様に合成した。

30

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.431 (3.30), 1.447 (3.27), 1.526 (16.00), 2.084 (1.07), 2.272 (7.50), 2.518 (1.61), 2.522 (1.04), 3.454 (10.04), 3.566 (0.51), 5.341 (0.51), 5.357 (0.66), 5.373 (0.48), 5.750 (3.35), 7.103 (0.45), 7.119 (1.12), 7.123 (1.08), 7.136 (1.20), 7.145 (0.67), 7.228 (0.52), 7.242 (0.59), 7.248 (0.75), 7.262 (0.58), 7.555 (2.56), 7.568 (1.40), 7.580 (1.72), 9.805 (1.93).

【0834】

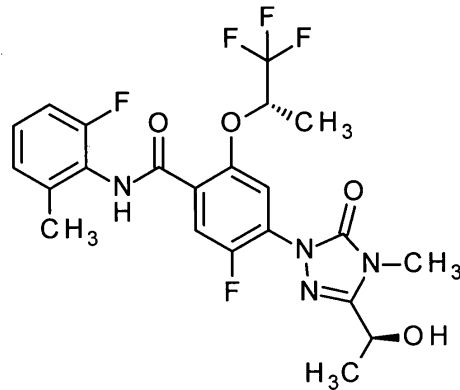
実施例130

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

40

50

【化 3 1 6】



中間体73および中間体9から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.15$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 501$ $[M+H]^+$.

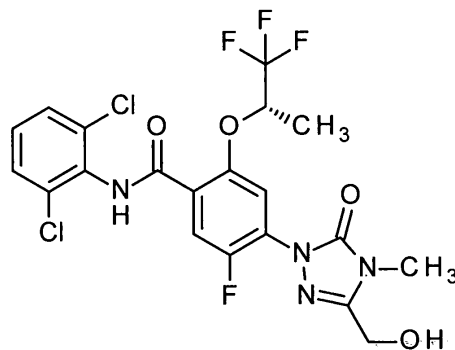
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.431 (1.09), 1.447 (1.14), 1.458 (1.53), 1.474 (1.49), 2.084 (0.64), 2.272 (2.44), 2.518 (0.53), 3.332 (16.00), 3.342 (3.43), 5.821 (0.66), 5.836 (0.63), 7.551 (0.49), 7.558 (0.64), 7.566 (0.47), 7.583 (0.56), 9.813 (0.65).

【0835】

実施例131

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 1 7】



中間体74および中間体8から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.14$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 523$ $[M+H]^+$.

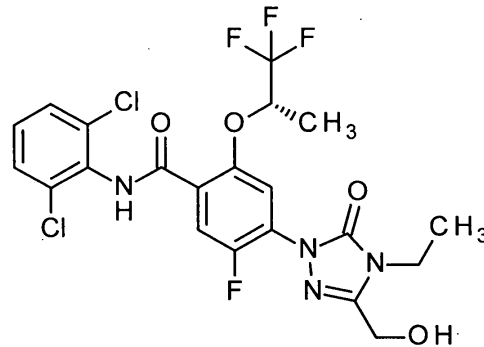
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.85), 1.433 (3.02), 1.449 (2.96), 1.526 (1.59), 2.272 (0.80), 2.322 (2.56), 2.326 (3.42), 2.331 (2.39), 2.518 (16.00), 2.522 (10.19), 2.664 (2.56), 2.668 (3.42), 2.673 (2.45), 3.311 (11.79), 3.453 (1.02), 4.468 (1.99), 4.482 (2.05), 5.354 (0.40), 5.369 (0.51), 5.756 (0.97), 5.770 (0.46), 7.405 (0.57), 7.426 (0.46), 7.528 (1.48), 7.552 (1.71), 7.581 (1.99), 7.601 (1.25), 10.227 (1.31).

【0836】

実施例132

N-(2,6-ジクロロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]

ル]オキシ}ベンズアミド;
【化 3 1 8】



10

中間体74および中間体6から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.18$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 537$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.53), 1.265 (7.31), 1.283 (16.00), 1.301 (7.10), 1.357 (0.46), 1.374 (0.40), 1.436 (12.55), 1.451 (12.45), 1.526 (0.53), 1.987 (0.51), 2.084 (9.22), 2.518 (6.57), 2.522 (4.25), 2.539 (0.68), 3.566 (2.01), 3.766 (2.03), 3.784 (6.24), 3.802 (6.13), 3.820 (1.88), 4.481 (8.03), 4.495 (7.97), 5.353 (0.82), 5.370 (1.92), 5.385 (2.49), 5.401 (1.80), 5.416 (0.72), 5.758 (2.13), 5.791 (2.03), 5.806 (4.14), 5.820 (1.90), 7.386 (3.02), 7.406 (4.92), 7.426 (4.21), 7.526 (5.85), 7.551 (5.81), 7.583 (15.94), 7.589 (5.81), 7.603 (15.87), 10.226 (7.55).

20

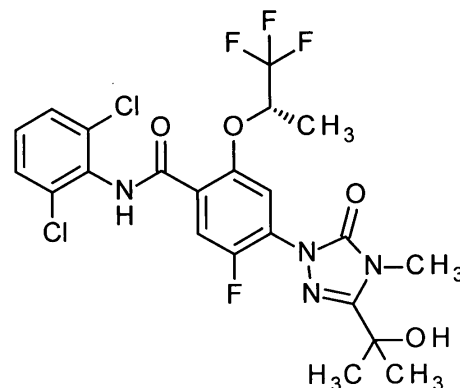
【0 8 3 7】

実施例133

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 1 9】

30



40

4-ブromo-N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (中間体74、200mg、421 μmol)、5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体7、99mg、631 μmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (42mg、42 μmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (73mg、126 μmol) および炭酸セシウム (274mg、842 μmol) をマイクロ波バイアルに入れた。バイアルをアルゴンでパージし、ジオキサン (4mL、脱気) を添加し、バイアルを密封した。混合物を11

50

0 °Cで17時間一晩攪拌した。得られた懸濁液をCeliteで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濃縮した。分取クロマトグラフィー（水+0.5%ギ酸／アセトニトリル勾配）により、所望の生成物（81mg、収率31%）が得られた。

LC-MS（方法A）：R_t=1.25分；MS (ESIpos):m/z = 551 [M+H]⁺.

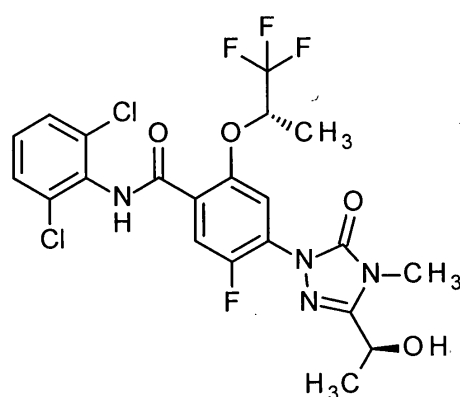
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]:1.390 (0.51), 1.405 (0.54), 1.439 (3.53), 1.455 (3.51), 1.527 (16.00), 2.084 (0.57), 3.455 (9.05), 5.350 (0.55), 5.366 (0.71), 5.382 (0.51), 5.751 (2.97), 7.388 (0.80), 7.408 (1.36), 7.428 (1.11), 7.526 (1.56), 7.550 (1.59), 7.572 (1.54), 7.585 (5.04), 7.605 (3.12), 10.207 (2.30).

【0838】

実施例134

N-(2,6-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-[[2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化320】



中間体74および中間体9から実施例92と同様に合成した。

LC-MS（方法A）：R_t=1.18分；MS (ESIpos):m/z = 537 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]:1.437 (1.52), 1.455 (1.87), 1.458 (2.15), 1.475 (1.80), 2.522 (0.41), 3.331 (16.00), 3.343 (3.88), 4.792 (0.45), 5.822 (0.81), 5.837 (0.76), 7.407 (0.55), 7.427 (0.44), 7.527 (0.64), 7.552 (0.66), 7.569 (0.61), 7.584 (2.15), 7.604 (1.24), 10.216 (0.92).

【0839】

実施例135

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

10

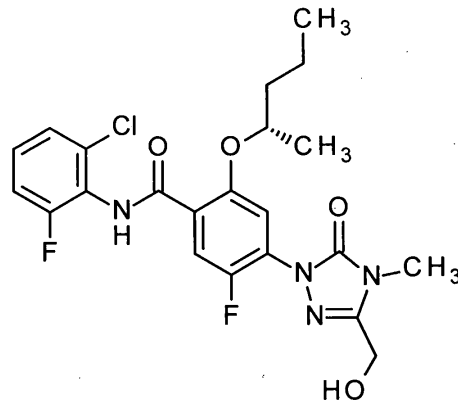
20

30

40

50

【化 3 2 1】



10

中間体76および中間体8から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 479$ [M-H]⁻.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.860 (3.52), 0.879 (8.40), 0.897 (3.94), 1.310 (4.20), 1.324 (4.23), 1.351 (0.50), 1.366 (0.45), 1.376 (0.53), 1.394 (0.47), 1.409 (0.49), 1.427 (0.42), 1.440 (0.44), 1.446 (0.46), 1.465 (0.46), 1.594 (0.44), 1.606 (0.56), 1.618 (0.44), 1.755 (0.40), 1.769 (0.43), 1.780 (0.43), 2.518 (1.71), 2.522 (1.17), 3.305 (16.00), 4.460 (4.12), 4.474 (4.10), 4.624 (0.72), 4.638 (0.73), 5.728 (1.22), 5.742 (2.79), 5.757 (1.12), 7.336 (0.45), 7.356 (1.12), 7.375 (0.75), 7.380 (0.89), 7.409 (1.65), 7.419 (1.61), 7.425 (1.94), 7.440 (2.05), 7.445 (1.93), 7.462 (0.68), 7.661 (1.39), 7.687 (1.37), 9.838 (3.19).

20

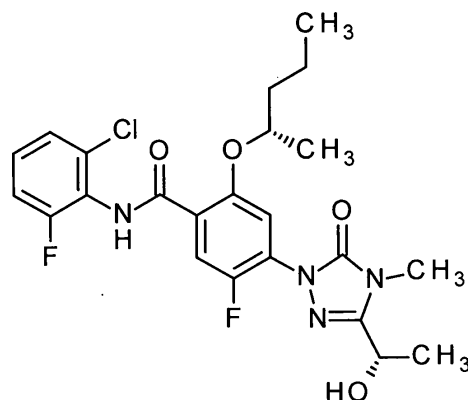
【0 8 4 0】

実施例136

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

30

【化 3 2 2】



40

中間体76および中間体9から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27$ 分 ; MS (ESI^{pos}): $m/z = 495$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.864 (1.26), 0.882 (3.04), 0.901 (1.43), 1.315 (1.50), 1.330 (1.53), 1.453 (2.64), 1.470 (2.62), 2.518 (0.45), 3.333 (16.00), 3.337 (7.21), 4.765 (0.42), 4.781 (0.60), 4.797 (0.42), 5.806 (1.01), 5.820 (1.00), 7.358 (0.44), 7.382 (0.55), 7.407 (0.75), 7.421 (0.68), 7.44

50

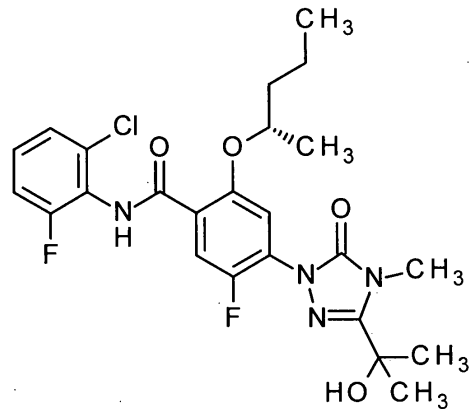
2 (0.70), 7.447 (0.68), 7.665 (0.50), 7.691 (0.48), 9.831 (1.25).

【0841】

実施例137

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化323】



中間体76および中間体7から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.35$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 509$ $[M+H]^+$.

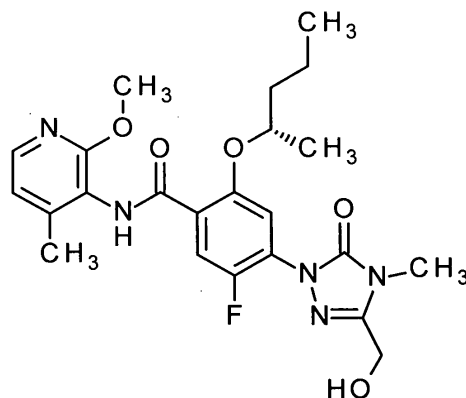
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.867 (2.19), 0.885 (5.11), 0.903 (2.45), 1.318 (2.72), 1.333 (2.73), 1.521 (16.00), 2.522 (0.76), 3.448 (9.18), 4.627 (0.49), 4.642 (0.47), 5.734 (3.86), 7.357 (0.74), 7.377 (0.53), 7.382 (0.63), 7.406 (0.81), 7.419 (1.17), 7.430 (1.03), 7.442 (1.31), 7.447 (1.22), 7.463 (0.44), 7.665 (0.89), 7.691 (0.87), 9.824 (2.15).

【0842】

実施例138

5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化324】



中間体77および中間体8から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.13$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 474$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.871 (3.46), 0.889 (7.84), 0.908 (3.93), 1.316 (6.96), 1.331 (7.02), 1.350 (0.46), 1.369 (0.56), 1.394 (0.72), 1.41

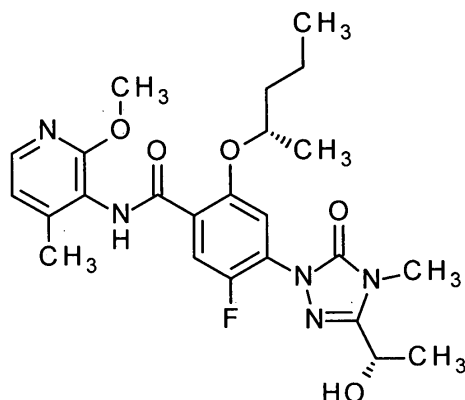
1 (0.79), 1.428 (0.79), 1.447 (0.67), 1.453 (0.64), 1.472 (0.63), 1.595 (0.50), 1.615 (0.58), 1.629 (0.78), 1.639 (0.56), 1.653 (0.61), 1.741 (0.58), 1.756 (0.59), 1.767 (0.62), 1.775 (0.53), 2.208 (13.26), 2.327 (0.51), 2.668 (0.50), 3.306 (15.25), 3.876 (16.00), 4.461 (4.18), 4.475 (4.27), 4.641 (0.59), 4.657 (1.16), 4.672 (1.14), 4.688 (0.58), 5.728 (1.18), 5.742 (2.53), 5.757 (1.14), 6.942 (2.40), 6.955 (2.46), 7.408 (2.20), 7.423 (2.20), 7.691 (2.61), 7.718 (2.55), 7.965 (2.82), 7.979 (2.68), 9.634 (3.42).

【0843】

実施例139

5-フルオロ-4-{3-[(1*S*)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-*N*-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(2*S*)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化325】



中間体77および中間体9から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.18$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 488$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.875 (3.28), 0.893 (7.60), 0.912 (3.66), 1.321 (6.50), 1.336 (6.60), 1.372 (0.50), 1.397 (0.68), 1.415 (0.79), 1.430 (0.84), 1.453 (7.23), 1.470 (7.04), 1.596 (0.46), 1.616 (0.51), 1.630 (0.72), 1.640 (0.48), 1.655 (0.54), 1.744 (0.54), 1.758 (0.50), 1.770 (0.53), 1.777 (0.45), 2.207 (12.32), 2.326 (0.55), 2.522 (1.74), 2.668 (0.57), 3.877 (16.00), 4.641 (0.54), 4.657 (1.03), 4.672 (1.02), 4.687 (0.51), 4.765 (1.07), 4.780 (1.55), 4.796 (1.05), 5.806 (2.38), 5.820 (2.32), 6.943 (2.22), 6.956 (2.29), 7.405 (2.00), 7.421 (1.98), 7.693 (2.49), 7.720 (2.41), 7.966 (2.72), 7.979 (2.61), 9.632 (3.13).

【0844】

実施例140

5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-*N*-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(2*S*)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

10

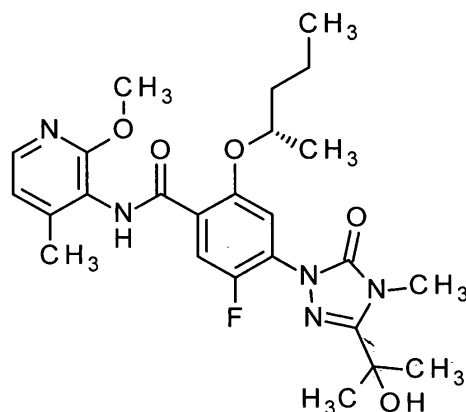
20

30

40

50

【化 3 2 6】



4-ブromo-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド (中間体77、200mg、470 μ mol)、5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体7、67mg、427 μ mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (39mg、43 μ mol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (74mg、128 μ mol) および炭酸セシウム (278mg、855 μ mol) をマイクロ波バイアルに入れた。バイアルをアルゴンでパージし、ジオキサン (2mL、脱気) を添加し、バイアルを密封した。混合物を110 °Cで17時間一晩攪拌した。得られた懸濁液をCeliteで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濃縮した。分取クロマトグラフィー (水+0.1%ギ酸/アセトニトリル勾配) により、所望の生成物 (35.0mg、収率15%) が得られた。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.24分 ; MS (ESIpos): m/z = 502 $[M+H]^+$.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.878 (2.20), 0.896 (4.86), 0.915 (2.44), 1.324 (4.31), 1.339 (4.36), 1.401 (0.51), 1.416 (0.62), 1.433 (0.61), 1.454 (0.54), 1.473 (0.49), 1.522 (16.00), 1.618 (0.42), 1.632 (0.54), 1.645 (0.42), 1.747 (0.43), 1.772 (0.44), 2.207 (8.28), 3.449 (8.87), 3.878 (9.62), 4.660 (0.77), 4.675 (0.75), 5.734 (3.35), 6.944 (1.52), 6.956 (1.55), 7.414 (1.37), 7.429 (1.37), 7.694 (1.55), 7.721 (1.52), 7.967 (1.70), 7.979 (1.65), 9.630 (2.22).

【0845】

実施例141

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

10

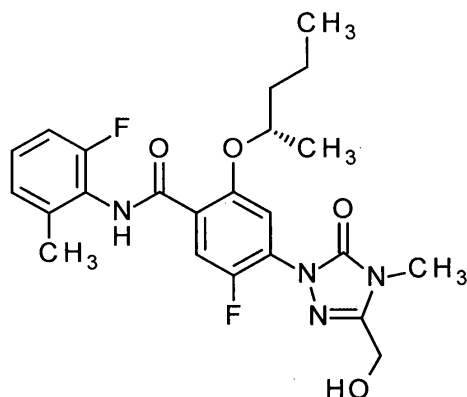
20

30

40

50

【化 3 2 7】



10

中間体78および中間体8から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.21$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 461$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.860 (3.66), 0.878 (8.27), 0.896 (4.12), 1.293 (7.16), 1.308 (7.30), 1.329 (0.45), 1.346 (0.60), 1.354 (0.53), 1.363 (0.62), 1.372 (0.71), 1.379 (0.59), 1.389 (0.69), 1.398 (0.55), 1.405 (0.62), 1.411 (0.61), 1.422 (0.63), 1.436 (0.66), 1.455 (0.64), 1.557 (0.56), 1.577 (0.62), 1.591 (0.82), 1.602 (0.60), 1.615 (0.59), 1.715 (0.59), 1.730 (0.63), 1.740 (0.62), 2.084 (1.38), 2.276 (13.44), 2.327 (0.41), 3.305 (16.00), 4.459 (4.21), 4.473 (4.23), 4.575 (0.62), 4.590 (1.18), 4.605 (1.16), 4.621 (0.59), 5.725 (1.16), 5.739 (2.58), 5.754 (1.09), 7.106 (0.86), 7.127 (3.02), 7.144 (2.49), 7.229 (0.90), 7.244 (1.07), 7.249 (1.34), 7.264 (1.06), 7.282 (0.50), 7.363 (2.31), 7.378 (2.28), 7.607 (2.66), 7.633 (2.62), 9.656 (3.60).

20

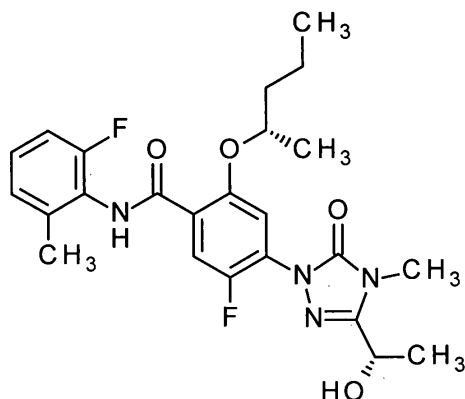
【0 8 4 6】

実施例142

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-{3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

30

【化 3 2 8】



40

中間体78および中間体9から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 475$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.863 (4.32), 0.881 (9.61), 0.899 (4.83), 1.297 (8.50), 1.312 (8.60), 1.332 (0.58), 1.350 (0.75), 1.375 (0.91), 1.392 (1.00), 1.411 (0.98), 1.453 (9.31), 1.469 (9.07), 1.544 (0.40), 1.558 (0.68)

50

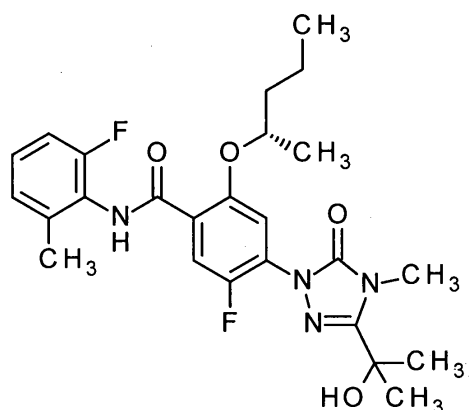
), 1.578 (0.79), 1.591 (1.01), 1.602 (0.76), 1.616 (0.74), 1.647 (0.67), 1.703 (0.49), 1.717 (0.75), 1.733 (0.79), 1.744 (0.78), 1.777 (0.44), 2.084 (0.91), 2.276 (16.00), 2.327 (0.48), 2.670 (0.43), 4.575 (0.76), 4.590 (1.44), 4.605 (1.44), 4.620 (0.75), 4.764 (1.45), 4.779 (2.12), 4.795 (1.42), 5.803 (3.14), 5.818 (3.06), 7.108 (1.00), 7.127 (3.69), 7.145 (3.08), 7.230 (1.07), 7.245 (1.30), 7.250 (1.63), 7.264 (1.32), 7.284 (0.62), 7.360 (2.96), 7.375 (2.92), 7.393 (0.65), 7.608 (3.10), 7.634 (3.03), 9.647 (4.40).

【0847】

実施例143

5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化329】



中間体78および中間体7から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.34$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 487$ [M-H]⁻.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.866 (2.19), 0.884 (4.82), 0.903 (2.44), 1.300 (4.32), 1.315 (4.34), 1.353 (0.43), 1.360 (0.42), 1.378 (0.51), 1.395 (0.56), 1.411 (0.57), 1.436 (0.48), 1.455 (0.48), 1.520 (16.00), 1.559 (0.43), 1.579 (0.45), 1.593 (0.57), 1.603 (0.42), 1.647 (0.42), 1.720 (0.42), 1.736 (0.43), 1.745 (0.43), 2.275 (8.06), 3.447 (8.88), 4.593 (0.76), 4.608 (0.75), 5.730 (3.40), 7.108 (0.55), 7.128 (1.93), 7.146 (1.62), 7.231 (0.57), 7.250 (0.85), 7.264 (0.71), 7.367 (1.65), 7.383 (1.80), 7.608 (1.55), 7.634 (1.51), 9.640 (2.25).

【0848】

実施例144

5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

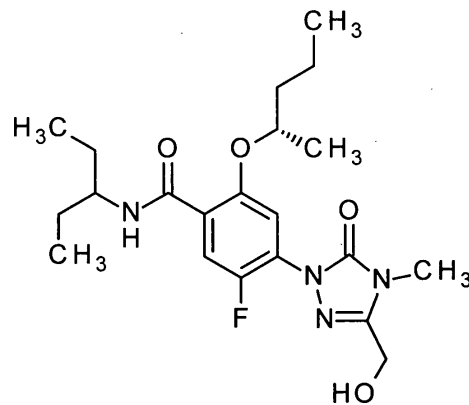
10

20

30

40

【化 3 3 0】



10

中間体79および中間体8から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 423$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.867 (7.77), 0.885 (16.00), 0.903 (8.54), 1.254 (6.10), 1.269 (6.10), 1.391 (1.79), 1.405 (2.17), 1.422 (2.18), 1.439 (1.52), 1.524 (1.20), 1.540 (1.79), 1.557 (2.08), 1.574 (1.86), 1.590 (1.60), 1.612 (1.00), 1.633 (0.89), 1.648 (0.79), 1.658 (0.77), 2.084 (0.91), 2.328 (0.59), 2.669 (0.58), 3.291 (12.37), 3.779 (0.87), 3.799 (0.87), 4.445 (3.36), 4.457 (3.37), 4.569 (0.62), 4.583 (1.13), 4.597 (1.12), 4.612 (0.61), 5.731 (1.69), 7.303 (2.01), 7.318 (1.97), 7.584 (2.05), 7.611 (2.04), 7.901 (1.46), 7.923 (1.42).

20

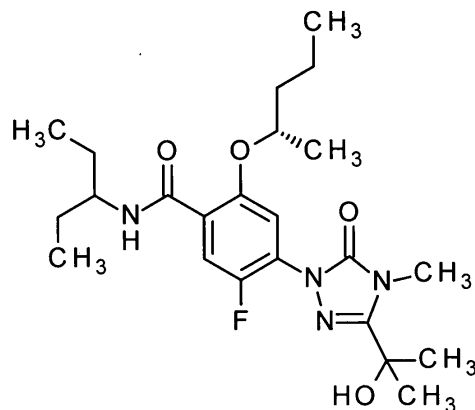
【0 8 4 9】

実施例145

5-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド

【化 3 3 1】

30



40

中間体79および中間体7から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.35$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 451$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.866 (3.28), 0.875 (3.04), 0.885 (7.22), 0.893 (5.83), 0.903 (3.83), 0.911 (2.71), 1.261 (4.33), 1.276 (4.33), 1.358 (0.43), 1.368 (0.70), 1.375 (0.63), 1.386 (0.93), 1.394 (0.77), 1.403 (1.03), 1.409 (1.03), 1.423 (1.07), 1.428 (1.04), 1.442 (0.79), 1.507 (16.00), 1.527 (0.83), 1.541 (0.97), 1.546 (0.89), 1.559 (1.07), 1.576 (0.93), 1.593 (0.80)

50

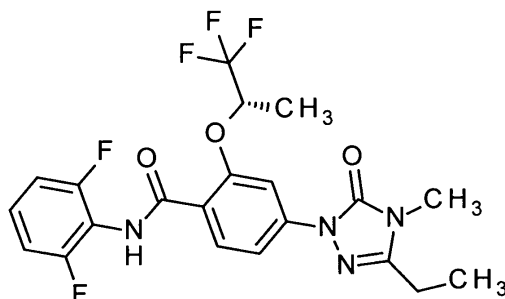
), 1.600 (0.54), 1.614 (0.50), 1.640 (0.47), 1.649 (0.41), 1.655 (0.40), 1.665 (0.45), 2.084 (2.21), 3.434 (9.28), 3.783 (0.46), 3.804 (0.46), 4.588 (0.65), 4.603 (0.65), 5.718 (3.35), 7.310 (1.36), 7.325 (1.34), 7.592 (1.62), 7.619 (1.58), 7.896 (0.88), 7.918 (0.86).

【0850】

実施例146

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

【化332】



中間体75および3-エチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 471$ $[M+H]^+$.

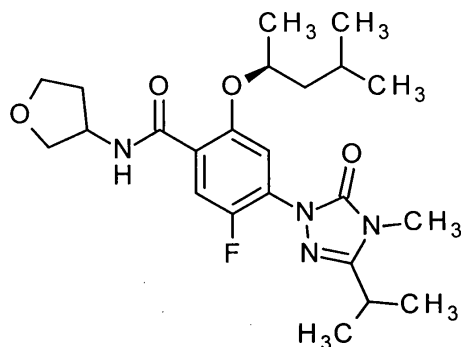
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.237 (4.30), 1.256 (9.64), 1.275 (4.45), 1.496 (3.45), 1.512 (3.43), 2.085 (1.81), 2.518 (1.43), 2.523 (0.98), 2.652 (1.28), 2.671 (4.17), 2.689 (3.89), 2.708 (1.12), 3.231 (16.00), 5.260 (0.57), 5.276 (0.74), 5.292 (0.55), 7.183 (1.03), 7.203 (2.12), 7.223 (1.29), 7.375 (0.58), 7.395 (0.90), 7.412 (0.44), 7.733 (4.45), 7.893 (1.89), 9.684 (3.29).

【0851】

実施例147

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ}-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化333】



5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}安息香酸 (中間体82、150mg、395 μmol) およびテトラヒドロフラン-3-アミン (44.0mg、505 μmol) をジクロロメタン (20mL) に溶解した。トリエチルアミン (167 μL 、1.2mmol) を添加し、引き続きHATU (190mg、499 μmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒

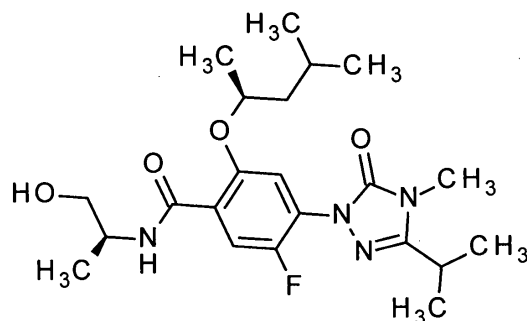
を除去し、混合物を分取TLCを使用して精製すると、所望の生成物66mg（収率37%）が得られた。

【0852】

実施例148

5-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化334】



10

中間体82および(2R)-2-アミノプロパン-1-オールから実施例147と同様に合成した。

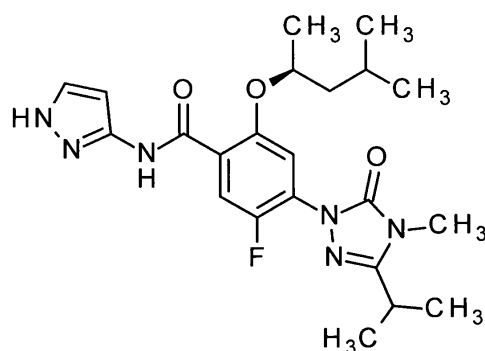
20

【0853】

実施例149

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}-N-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド

【化335】



30

中間体82および1H-ピラゾール-3-アミンから実施例147と同様に合成した。

【0854】

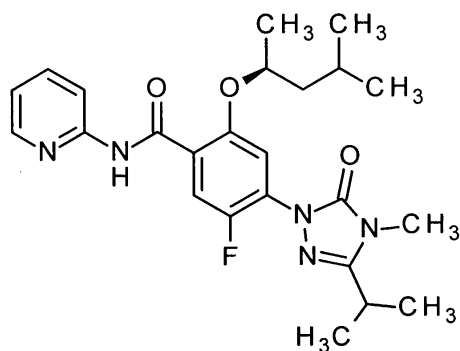
実施例150

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド

40

50

【化 3 3 6】



10

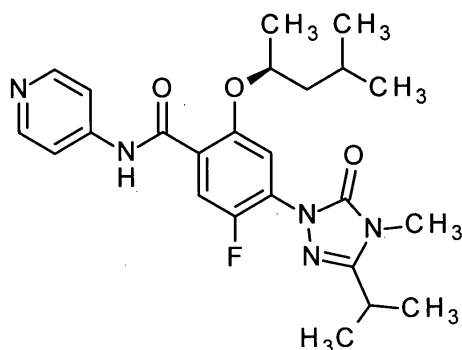
中間体82およびピリジン-2-アミンから実施例147と同様に合成した。

【0855】

実施例151

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

【化 3 3 7】



20

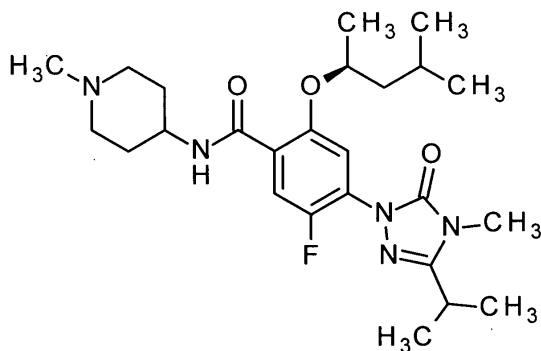
中間体82およびピリジン-4-アミンから実施例147と同様に合成した。

【0856】

実施例152

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド

【化 3 3 8】



40

中間体82および1-メチルピペリジン-4-アミンから実施例147と同様に合成した。

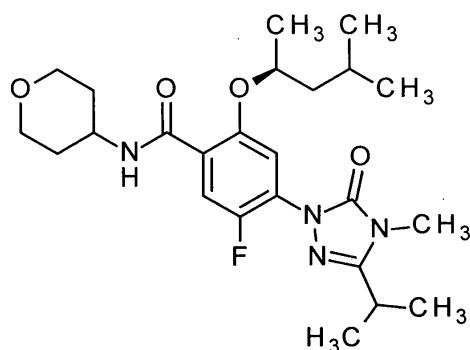
【0857】

50

実施例153

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド

【化339】



10

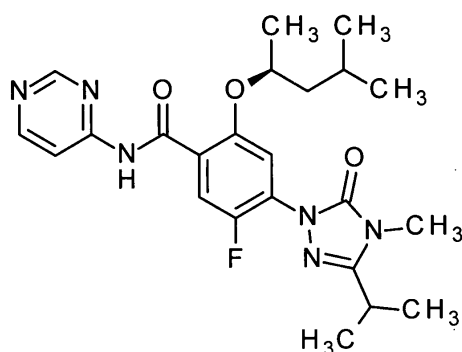
中間体82およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンから実施例147と同様に合成した。

【0858】

実施例154

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンズアミド

【化340】



30

中間体82およびピリミジン-4-アミンから実施例147と同様に合成した。

【0859】

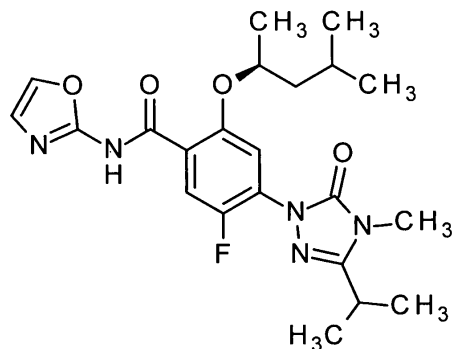
実施例155

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ}-N-(1,3-オキサゾール-2-イル)ベンズアミド

40

50

【化 3 4 1】



10

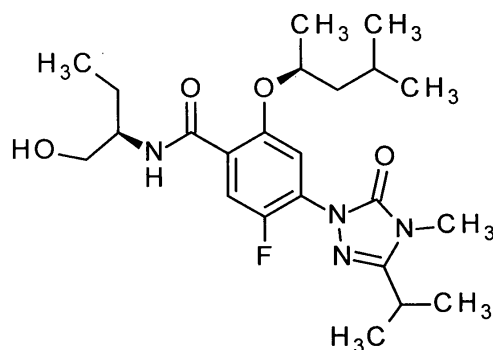
中間体82および1,3-オキサゾール-2-アミンから実施例147と同様に合成した。

【0860】

実施例156

5-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 4 2】



20

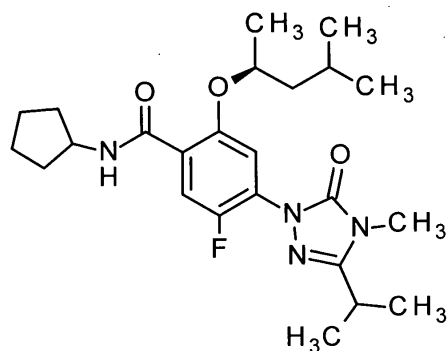
中間体82および(2R)-2-アミノブタン-1-オールから実施例147と同様に合成した。

【0861】

実施例157

N-シクロペンチル-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 4 3】



40

中間体82およびシクロペンタンアミンから実施例147と同様に合成した。

MS (ESIpos): m/z = 446 [M+H]⁺.

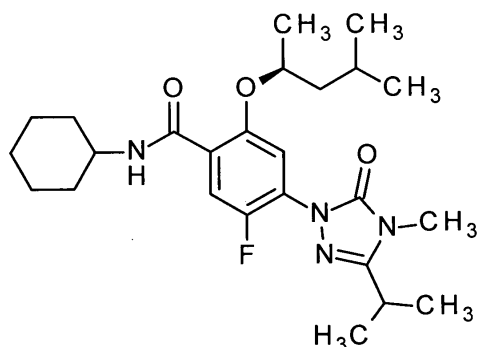
50

【0862】

実施例158

N-シクロヘキシル-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-{[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化344】



10

中間体82およびシクロヘキサンアミンから実施例147と同様に合成した。

MS (ESIpos): $m/z = 460 [M+H]^+$.

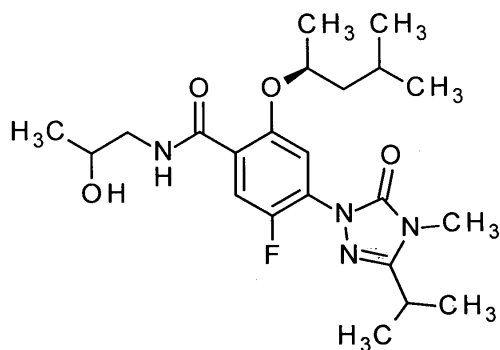
【0863】

20

実施例159

5-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-{[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化345】



30

中間体82および1-アミノプロパン-2-オールから実施例147と同様に合成した。

【0864】

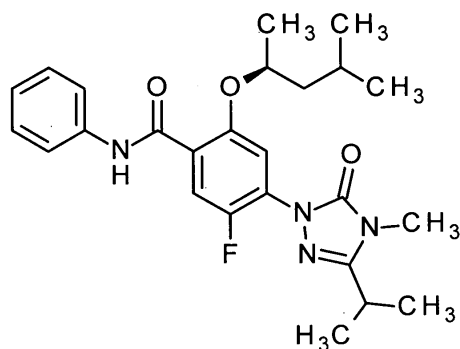
実施例160

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-{[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}-N-フェニルベンズアミド

40

50

【化 3 4 6】



10

中間体82およびアニリンから実施例147と同様に合成した。

MS (ESI^{neg}): $m/z = 453 [M-H]^-$.

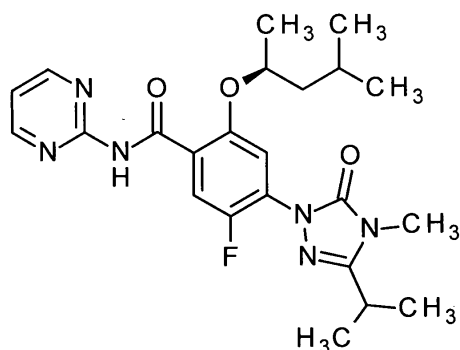
【0 8 6 5】

実施例161

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ}-N-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド

【化 3 4 7】

20



30

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-4-メチル-ペンタン-2-イル]オキシ安息香酸（中間体82、150 mg、395 μmol ）をジクロロメタン（5 mL）に溶解した。塩化オキサリル（140 μl 、1.6 mmol）を添加し、引き続いてDMF（30 μl 、390 μmol ）を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン（5 mL）に懸濁し、ピリミジン-2-アミン（60.0 mg、631 μmol ）を添加し、混合物を一晩攪拌した。溶媒を除去し、混合物をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物（15 mg、収率8%）が得られた。

【0 8 6 6】

40

実施例162

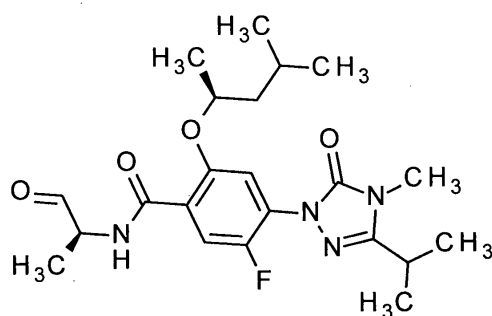
N-[(2R)-1-アミノプロパン-2-イル]-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

工程A：

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}-N-[(2R)-1-オキソプロパン-2-イル]ベンズアミド

50

【化 3 4 8】



10

5-フルオロ-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}ベンズアミド（実施例148、120mg、275 μ mol）をDCMに溶解した。デスマーチンペルヨージナン(1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン、233mg、550 μ mol)を添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を濾過し、溶液を濃縮すると所望の中間体を得られ、これを次の工程に直接使用した。

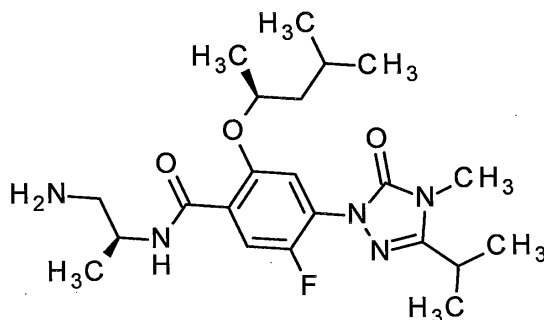
【0867】

工程B：

20

N-[(2R)-1-アミノプロパン-2-イル]-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 4 9】



30

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}-N-[(2R)-1-オキソプロパン-2-イル]ベンズアミド（上記からの中間体、75.0mg、173 μ mol）を無水メタノール（10mL）に溶解した。塩化亜鉛（エーテル中1M溶液、0.32mL、0.32mmol）を添加し、引き続いてギ酸アンモニウム（110mg、1.6mmol）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（20mg、0.32mmol）を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の生成物（10mg、収率14%）が得られた。

40

MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$.

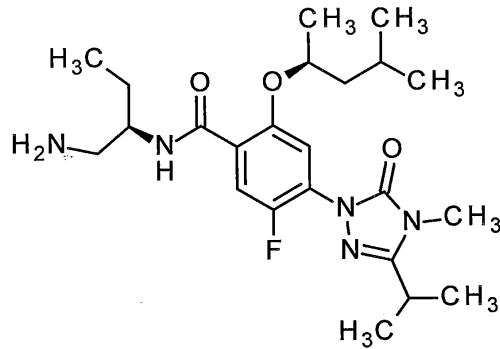
【0868】

実施例163

N-[(2R)-1-アミノブタン-2-イル]-5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

50

【化 3 5 0】



10

実施例156から2工程で実施例162と同様に合成した。

【 0 8 6 9】

実施例164

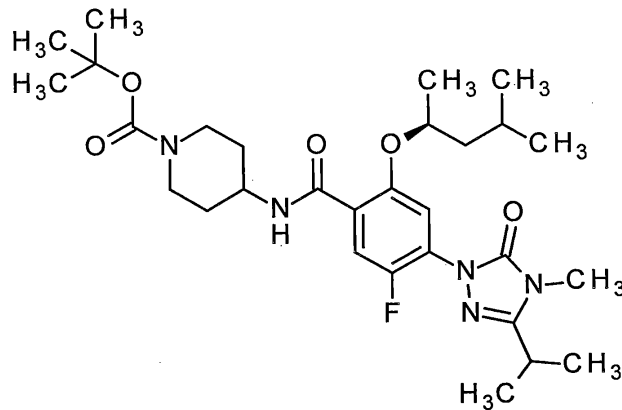
5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]-N-(ピペリジン-4-イル)ベンズアミド、塩酸塩

工程A：

tert-ブチル4-[(5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化 3 5 1】



30

中間体82およびtert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレートから実施例147と同様に合成した。

【 0 8 7 0】

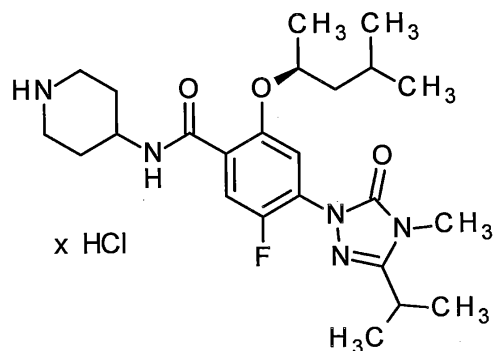
工程B：

5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[(2S)-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ]-N-(ピペリジン-4-イル)ベンズアミド、塩酸塩

40

50

【化 3 5 2】



10

tert-ブチル4-[(5-フルオロ-4-[4-メチル-5-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2S]-4-メチルペンタン-2-イル]オキシ}ベンゾイル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (136mg、242 μ mol) をメタノールに溶解し、塩化水素ガスを20分間反応物に通して泡立たせた。溶媒を蒸発させると、所望の生成物 (98mg、収率82%) が得られた。

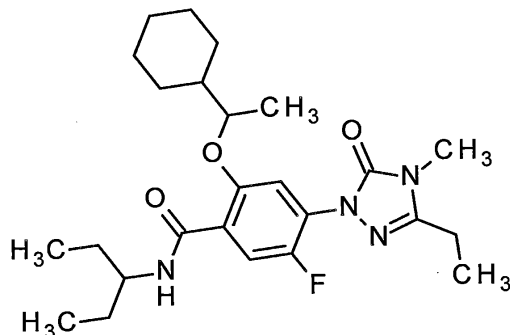
【0 8 7 1】

実施例165

20

2-(1-シクロヘキシルエトキシ)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化 3 5 3】



30

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2,5-ジフルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド (中間体87、350mg、993 μ mol) および1-シクロペンチルエタノール (227mg、1.99mmol) をDMF (20ml) に溶解した。水素化ナトリウム (95.3mg、鉱油中50%、1.99mmol) を慎重に添加した。混合物を80°Cで一晩攪拌した。混合物を水 (100mL) にゆっくり注ぎ入れ、酢酸エチル (3 $\times$ 20ml) で抽出し、合わせた有機画分を乾燥させ、濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製した (100mg、収率21%)。

40

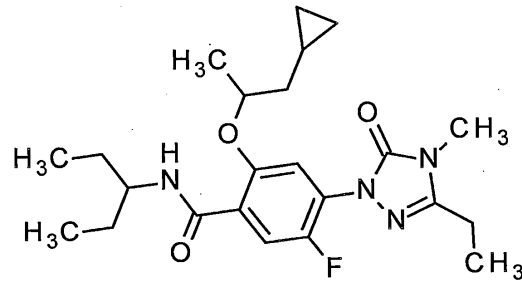
【0 8 7 2】

実施例166

2-[(1-シクロプロピルプロパン-2-イル)オキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物

50

【化 3 5 4】



10

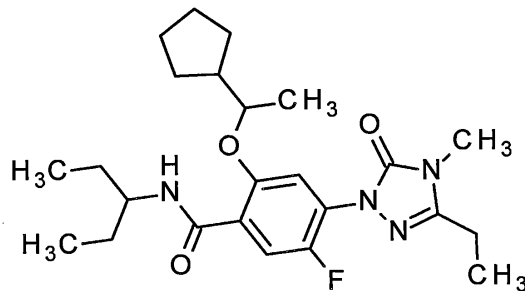
中間体87および1-シクロプロピルプロパン-2-オールから実施例165と同様に合成した。

【 0 8 7 3】

実施例167

2-(1-シクロペンチルエトキシ)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化 3 5 5】



20

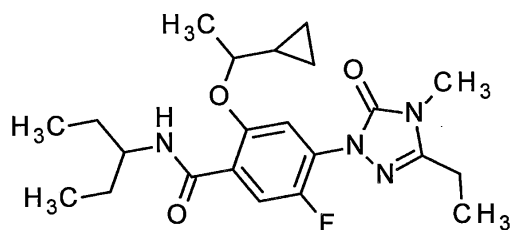
中間体87および1-シクロペンチルエタノールから実施例165と同様に合成した。

【 0 8 7 4】

実施例168

2-(1-シクロプロピルエトキシ)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化 3 5 6】



40

中間体87および1-シクロプロピルエタノールから実施例165と同様に合成した。

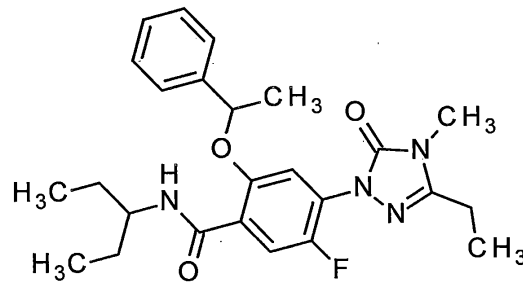
【 0 8 7 5】

実施例169

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)-2-(1-フェニルエトキシ)ベンズアミド、立体異性体の混合物

50

【化 3 5 7】



10

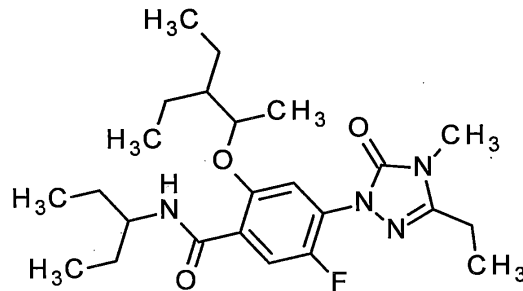
中間体87および1-フェニルエタノールから実施例165と同様に合成した。

【 0 8 7 6】

実施例170

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[(3-エチルペンタン-2-イル)オキシ]-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化 3 5 8】



20

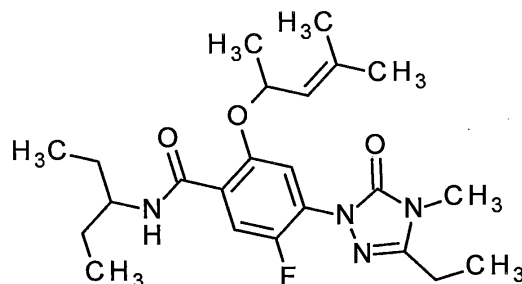
中間体87および3-エチルペンタン-2-オールから実施例165と同様に合成した。

【 0 8 7 7】

実施例171

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(4-メチルペンタ-3-エン-2-イル)オキシ]-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化 3 5 9】



40

中間体87および4-メチルペンタ-3-エン-2-オールから実施例165と同様に合成した。

【 0 8 7 8】

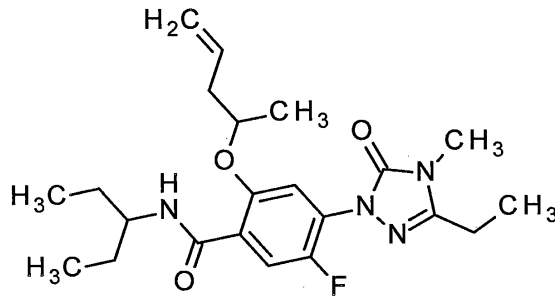
実施例172

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)-2-(ペンタ-4-エン-2-イルオキシ)ベンズアミド、立体異性体の

50

混合物

【化 3 6 0】



10

中間体87およびペンタ-4-エン-2-オールから実施例165と同様に合成した。

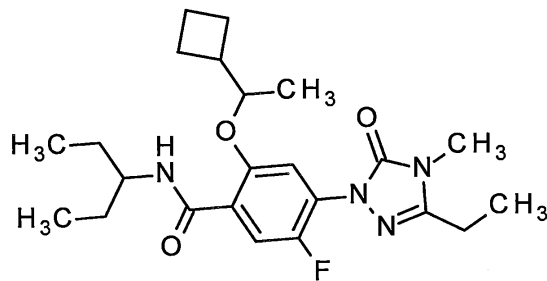
【 0 8 7 9】

実施例173

2-(1-シクロブチルエトキシ)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化 3 6 1】

20



中間体87および1-シクロブチルエタノールから実施例165と同様に合成した。

30

【 0 8 8 0】

実施例174

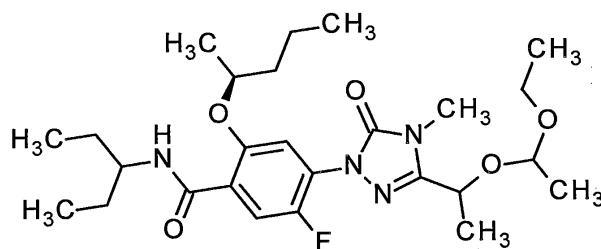
5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、立体異性体の混合物

工程A：

4-{3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化 3 6 2】

40



50

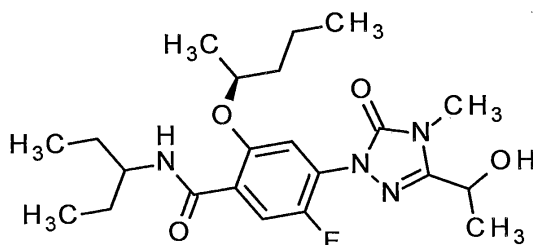
中間体85および(2S)-ペンタン-2-オールから実施例165と同様に合成した。

【0881】

工程B：

5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド、立体異性体の混合物

【化363】



10

4-{3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ-N-(ペンタン-3-イル)-2-[(2S)-ペンタン-2-イルオキシ]ベンズアミド（上記工程Aからの中間体、50.0mg、98.3μmol）をメタノール（5mL）に溶解した。塩酸（水中0.1N）5滴を添加した。TLCが完全な変換を示すまで混合物を室温で攪拌した。固体炭酸ナトリウムを添加し、混合物を濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製すると所望の生成物が得られた。

20

【0882】

実施例175

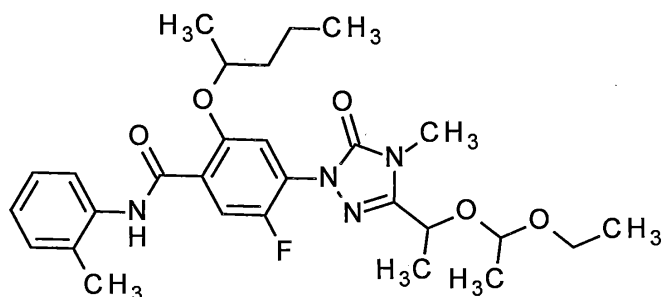
5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メチルフェニル)-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベンズアミド、立体異性体の混合物

工程A：

4-{3-[1-(1-エトキシエトキシ)エチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベンズアミド、立体異性体の混合物

30

【化364】



40

中間体86および2-ペンタノールから実施例165と同様に合成した。

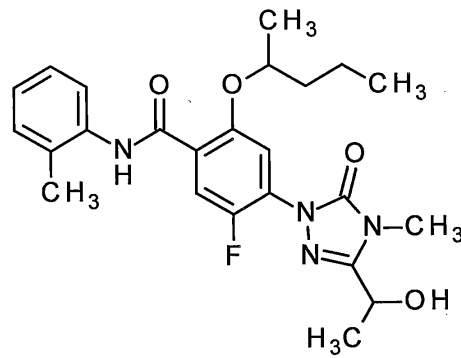
【0883】

工程B：

5-フルオロ-4-[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メチルフェニル)-2-(ペンタン-2-イルオキシ)ベンズアミド、立体異性体の混合物

50

【化 3 6 5】



10

工程Aからの中間体を実施例174と同様に脱保護した。

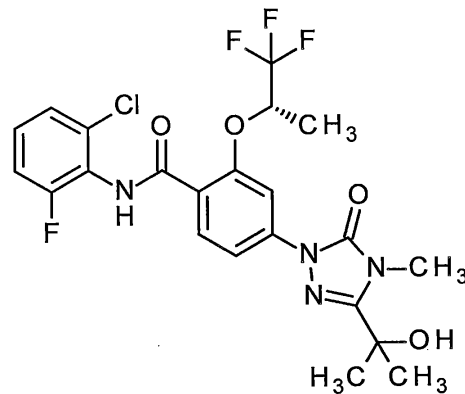
【0884】

実施例176

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[2-(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド

【化 3 6 6】

20



30

中間体100および中間体7から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.26$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.506 (2.67), 1.522 (2.71), 1.561 (16.00), 2.084 (1.89), 2.518 (1.73), 2.523 (1.13), 3.455 (9.84), 5.302 (0.49), 5.744 (4.69), 7.347 (0.62), 7.365 (0.49), 7.371 (0.47), 7.397 (0.62), 7.411 (0.60), 7.418 (0.49), 7.429 (1.33), 7.433 (1.25), 7.693 (0.45), 7.714 (0.84), 7.758 (0.94), 7.778 (0.51), 7.920 (1.14), 9.751 (2.36).

40

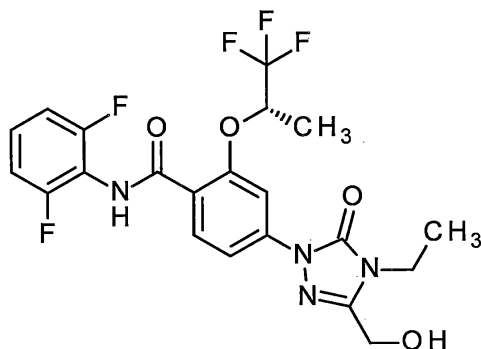
【0885】

実施例177

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

50

【化 3 6 7】



中間体75および中間体6から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.13$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 487$ $[M+H]^+$

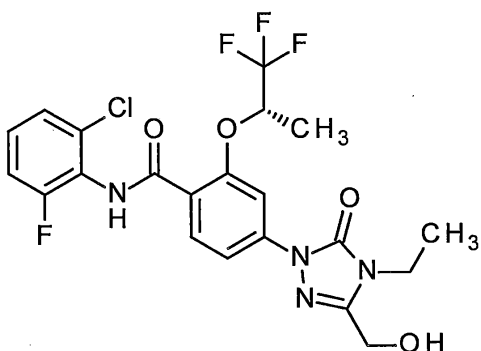
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.108 (0.72), 1.142 (0.94), 1.154 (0.92), 1.172 (1.86), 1.190 (0.96), 1.264 (5.47), 1.282 (12.61), 1.300 (5.66), 1.467 (0.69), 1.493 (6.60), 1.509 (6.63), 1.987 (3.14), 2.518 (4.53), 2.523 (2.89), 3.771 (1.46), 3.789 (4.72), 3.807 (4.62), 3.824 (1.41), 4.017 (0.74), 4.035 (0.72), 4.507 (5.34), 4.521 (5.44), 5.273 (0.45), 5.289 (1.07), 5.305 (1.39), 5.321 (1.04), 5.336 (0.44), 5.759 (16.00), 5.803 (1.28), 5.818 (2.94), 5.832 (1.24), 7.183 (1.98), 7.203 (4.05), 7.224 (2.48), 7.360 (0.45), 7.376 (1.01), 7.396 (1.46), 7.412 (0.81), 7.740 (7.72), 7.873 (3.56), 9.713 (6.55).

【0 8 8 6】

実施例178

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 6 8】



中間体100および中間体6から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.18$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 503$ $[M+H]^+$

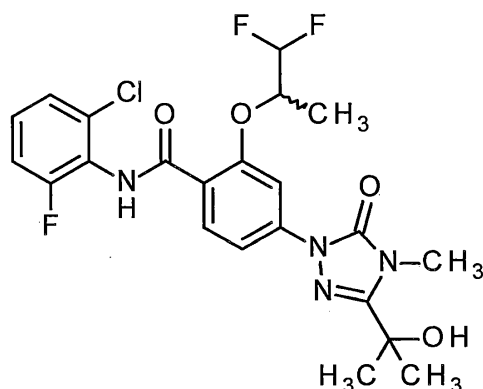
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (0.89), 1.172 (1.78), 1.190 (0.89), 1.265 (2.35), 1.284 (5.45), 1.301 (2.38), 1.500 (3.51), 1.516 (3.51), 1.988 (3.13), 2.518 (4.45), 2.523 (2.95), 3.772 (0.62), 3.790 (1.98), 3.808 (1.98), 3.825 (0.59), 4.017 (0.68), 4.035 (0.66), 4.509 (1.90), 4.521 (1.96), 5.321 (0.50), 5.337 (0.64), 5.354 (0.48), 5.759 (16.00), 5.821 (1.00), 7.346 (0.77), 7.369 (0.55), 7.395 (0.61), 7.409 (0.66), 7.427 (1.60), 7.431 (1.55), 7.447 (0.44), 7.752 (2.99), 7.881 (1.57), 9.772 (2.51).

【0887】

実施例179

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[[1,1-ジフルオロプロパン-2-イル]オキシ]-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド (ラセミ体)

【化369】



10

中間体101および中間体7から実施例92と同様に合成した。

20

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 497$ [M-H]⁻

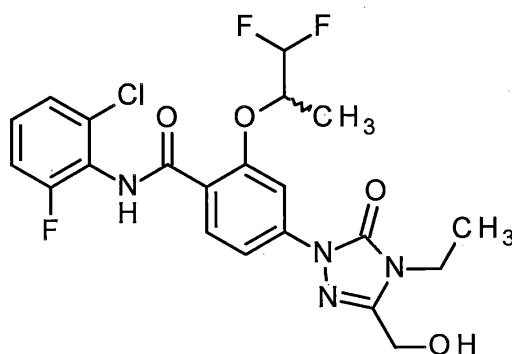
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.432 (2.27), 1.448 (2.25), 1.559 (16.00), 2.083 (1.61), 2.518 (0.65), 2.522 (0.44), 3.455 (9.56), 5.746 (4.46), 5.757 (0.55), 6.333 (0.47), 6.341 (0.47), 7.349 (0.66), 7.367 (0.45), 7.372 (0.50), 7.399 (0.63), 7.413 (0.65), 7.419 (0.46), 7.434 (1.29), 7.439 (1.20), 7.646 (0.68), 7.650 (0.68), 7.667 (0.77), 7.672 (0.78), 7.907 (0.98), 7.928 (0.85), 7.949 (1.21), 7.952 (1.17), 9.595 (2.01).

【0888】

実施例180

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[[1,1-ジフルオロプロパン-2-イル]オキシ]-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズアミド (ラセミ体)

【化370】



40

中間体101および中間体6から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.11$ 分 ; MS (ESI^{pos}): $m/z = 485$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.108 (0.56), 1.142 (0.76), 1.154 (1.29), 1.172 (2.55), 1.190 (1.31), 1.265 (5.67), 1.283 (13.21), 1.301 (5.79), 1.429 (7.52), 1.444 (7.56), 1.467 (0.58), 1.988 (4.56), 2.518 (5.65), 2.523 (3.6

50

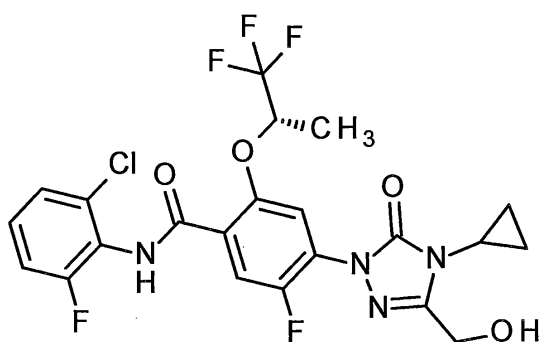
6), 3.771 (1.49), 3.789 (4.82), 3.807 (4.76), 3.825 (1.43), 4.017 (1.01), 4.035 (1.01), 4.508 (5.05), 4.521 (5.09), 4.921 (0.82), 4.938 (0.82), 4.946 (0.80), 5.759 (16.00), 5.805 (1.17), 5.819 (2.79), 5.833 (1.15), 6.188 (0.80), 6.196 (0.78), 6.325 (1.55), 6.333 (1.57), 6.463 (0.74), 6.471 (0.76), 7.329 (0.92), 7.349 (2.21), 7.367 (1.49), 7.372 (1.65), 7.379 (1.21), 7.393 (1.15), 7.399 (2.05), 7.413 (2.09), 7.419 (1.55), 7.434 (4.36), 7.439 (4.04), 7.455 (1.31), 7.459 (1.13), 7.692 (2.15), 7.697 (2.13), 7.713 (2.43), 7.717 (2.63), 7.897 (7.06), 7.919 (2.75), 9.611 (6.13).

【0889】

実施例181

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-シクロプロピル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化371】



中間体71および4-シクロプロピル-3-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.13$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 531$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.835 (0.45), 0.946 (1.36), 0.965 (5.14), 0.979 (5.73), 0.983 (4.95), 0.996 (2.64), 1.014 (1.27), 1.033 (1.36), 1.041 (2.73), 1.051 (6.55), 1.059 (6.32), 1.072 (2.82), 1.081 (1.32), 1.108 (1.14), 1.143 (1.50), 1.154 (5.00), 1.172 (9.05), 1.190 (4.36), 1.232 (0.45), 1.433 (12.68), 1.449 (12.59), 1.467 (1.41), 1.484 (0.45), 1.810 (0.64), 1.987 (16.00), 2.084 (14.41), 2.322 (1.91), 2.326 (2.59), 2.331 (1.91), 2.522 (9.14), 2.664 (1.91), 2.668 (2.64), 2.673 (1.91), 2.919 (0.95), 2.928 (1.95), 2.937 (2.68), 2.946 (3.64), 2.955 (2.36), 2.963 (1.82), 2.973 (0.86), 3.469 (0.41), 4.000 (1.32), 4.017 (3.86), 4.035 (3.82), 4.053 (1.27), 4.504 (7.45), 4.515 (7.55), 4.540 (0.59), 5.299 (0.82), 5.316 (1.86), 5.331 (2.45), 5.347 (1.82), 5.363 (0.77), 5.704 (2.55), 5.758 (13.95), 7.333 (1.27), 7.352 (2.86), 7.369 (1.77), 7.376 (2.05), 7.385 (1.32), 7.405 (2.23), 7.419 (2.82), 7.430 (5.86), 7.436 (6.50), 7.450 (1.64), 7.540 (4.86), 7.552 (4.18), 7.565 (7.95), 10.065 (5.45).

【0890】

実施例182

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

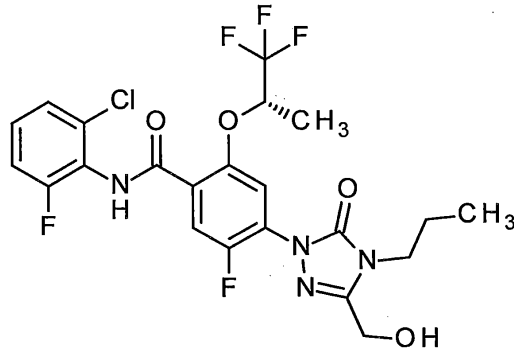
20

30

40

50

【化 3 7 2】



10

中間体71および5-(ヒドロキシメチル)-4-プロピル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.19$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 533$ [M-H]⁻

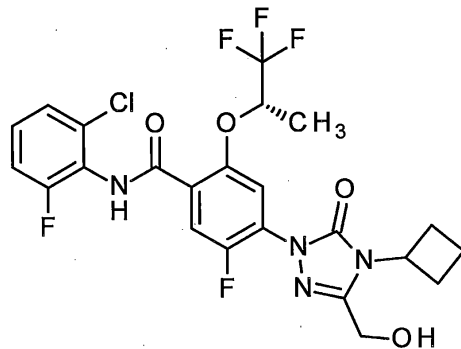
【0 8 9 1】

実施例183

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-シクロブチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

20

【化 3 7 3】



30

中間体71および3-シクロブチル-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.22$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 545$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154 (2.55), 1.172 (5.00), 1.190 (2.52), 1.233 (0.40), 1.437 (15.95), 1.452 (16.00), 1.488 (0.67), 1.680 (1.17), 1.700 (2.35), 1.706 (1.90), 1.726 (3.10), 1.746 (2.87), 1.770 (3.42), 1.794 (2.37), 1.820 (0.65), 1.987 (9.07), 2.084 (3.07), 2.195 (1.97), 2.215 (5.10), 2.222 (3.85), 2.236 (5.02), 2.256 (1.92), 2.326 (1.45), 2.522 (5.72), 2.669 (1.45), 2.867 (1.10), 2.891 (3.70), 2.917 (5.00), 2.945 (3.37), 2.970 (0.95), 3.566 (1.17), 4.000 (0.77), 4.017 (2.22), 4.035 (2.22), 4.053 (0.70), 4.456 (9.97), 4.468 (10.05), 4.620 (0.77), 4.642 (2.48), 4.664 (3.60), 4.686 (2.35), 4.708 (0.70), 5.325 (1.05), 5.341 (2.40), 5.357 (3.05), 5.373 (2.27), 5.389 (0.92), 5.758 (1.12), 5.770 (2.42), 5.784 (4.92), 5.797 (2.40), 7.336 (1.82), 7.355 (3.95), 7.372 (2.48), 7.379 (2.87), 7.387 (2.05), 7.408 (3.50), 7.421 (4.30), 7.433 (7.87), 7.438 (9.15), 7.453 (2.10), 7.548 (5.67), 7.573 (6.80), 7.579 (6.15), 7.594 (5.15), 10.072 (8.92).

40

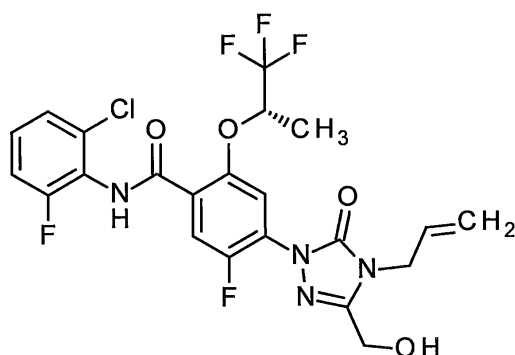
【0 8 9 2】

実施例184

50

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4-(プロパ-2-エン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化374】



中間体71および5-(ヒドロキシメチル)-4-(プロパ-2-エン-1-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.16$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 533$ $[M+H]^+$

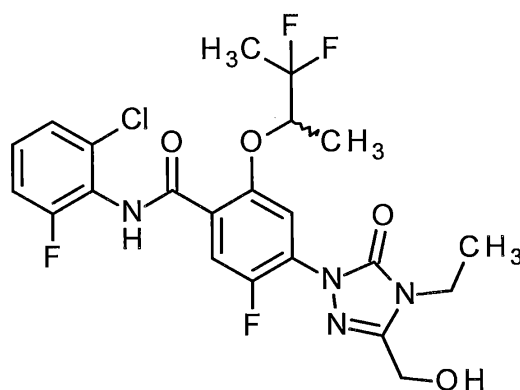
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.437 (5.63), 1.453 (5.64), 2.074 (1.19), 2.518 (2.88), 2.523 (1.91), 4.396 (3.19), 4.409 (3.20), 4.443 (3.19), 4.450 (3.16), 5.167 (1.56), 5.170 (1.63), 5.209 (1.78), 5.213 (1.90), 5.223 (1.96), 5.227 (1.86), 5.249 (2.01), 5.253 (1.90), 5.350 (0.84), 5.366 (1.08), 5.382 (0.78), 5.759 (16.00), 5.814 (1.01), 5.922 (0.47), 5.936 (1.10), 5.948 (0.80), 5.961 (1.10), 5.978 (1.11), 5.991 (0.73), 6.004 (0.90), 7.331 (0.51), 7.351 (1.21), 7.375 (0.92), 7.400 (0.86), 7.429 (2.46), 7.433 (2.48), 7.448 (0.69), 7.555 (1.94), 7.580 (2.02), 7.597 (1.39), 7.611 (1.35), 10.077 (2.09).

【0893】

実施例185

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[[[3,3-ジフルオロブタン-2-イル]オキシ]-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロベンズアミド(ラセミ体)

【化375】



中間体102および中間体6から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.13$ 分 ; MS (ESI $^-$): $m/z = 515$ $[M-H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.027 (1.52), 1.042 (2.23), 1.071 (1.10), 1.138 (0.46), 1.237 (0.66), 1.255 (0.88), 1.265 (6.98), 1.282 (16.00), 1.300 (7.08), 1.340 (10.09), 1.356 (9.96), 1.650 (6.02), 1.699 (11.55), 1.748 (5.23), 2.074 (0.50), 2.084 (13.11), 2.518 (4.37), 2.522 (2.95), 3.742 (0.44), 3

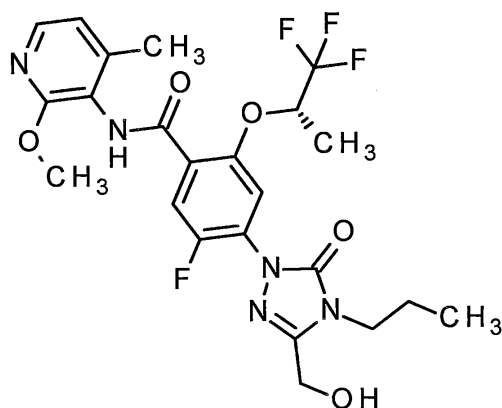
.764 (1.86), 3.781 (6.02), 3.800 (5.85), 3.817 (1.68), 4.478 (9.08), 4.492 (9.12), 4.896 (0.64), 4.920 (1.26), 4.936 (1.26), 4.958 (0.60), 5.758 (1.36), 5.784 (2.79), 5.799 (6.54), 5.813 (2.63), 7.336 (0.96), 7.341 (1.06), 7.361 (2.45), 7.378 (1.50), 7.384 (1.90), 7.391 (1.30), 7.404 (1.06), 7.411 (2.33), 7.425 (2.61), 7.431 (2.17), 7.438 (4.85), 7.444 (6.40), 7.458 (1.30), 7.464 (1.00), 7.531 (3.51), 7.546 (3.49), 7.570 (3.81), 7.595 (3.65), 10.005 (8.52).

【0894】

実施例186

5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化376】



中間体72および5-(ヒドロキシメチル)-4-プロピル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンから実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.10$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 528 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.900 (3.08), 0.918 (7.06), 0.936 (3.35), 1.041 (0.70), 1.071 (0.70), 1.446 (5.15), 1.461 (5.15), 1.704 (0.97), 1.722 (1.69), 1.741 (1.65), 1.760 (0.91), 2.084 (1.19), 2.185 (0.45), 2.220 (12.10), 2.327 (0.88), 2.332 (0.65), 2.522 (3.15), 2.665 (0.65), 2.669 (0.90), 2.673 (0.65), 3.687 (1.64), 3.706 (2.16), 3.724 (1.51), 3.860 (16.00), 4.482 (2.52), 5.383 (0.79), 5.399 (1.02), 5.415 (0.74), 5.810 (0.96), 6.933 (2.24), 6.946 (2.30), 7.566 (4.59), 7.582 (2.15), 7.591 (2.60), 7.969 (2.69), 7.981 (2.55), 9.661 (3.01).

【0895】

実施例187

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-フルオロ-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

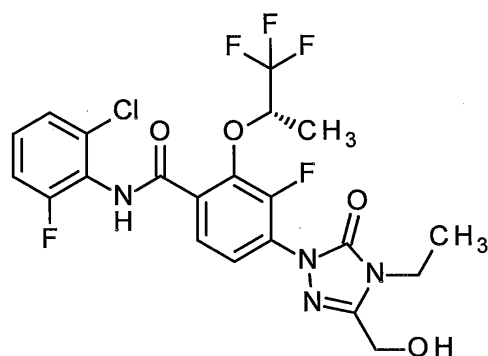
20

30

40

50

【化 3 7 7】



中間体103および中間体6から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.10$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 521 [M+H]^+$

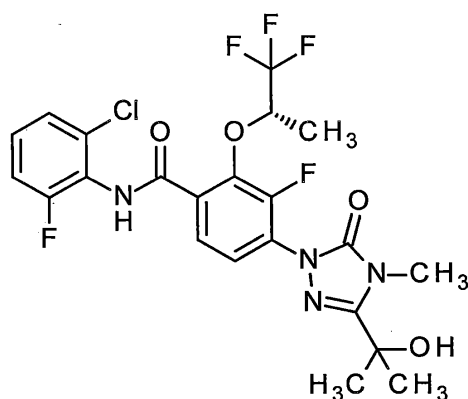
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.108 (0.47), 1.142 (0.59), 1.154 (0.98), 1.172 (1.98), 1.190 (1.02), 1.263 (2.33), 1.281 (5.28), 1.299 (2.43), 1.432 (3.66), 1.448 (3.68), 1.988 (3.42), 2.518 (4.95), 2.523 (3.16), 3.759 (0.60), 3.778 (2.11), 3.796 (1.97), 3.813 (0.66), 4.017 (0.76), 4.035 (0.72), 4.470 (2.68), 4.484 (2.71), 4.952 (0.43), 5.759 (16.00), 5.782 (0.72), 5.797 (1.61), 5.812 (0.69), 7.376 (0.60), 7.398 (0.52), 7.452 (1.29), 7.479 (0.43), 7.501 (3.12), 10.397 (1.14).

【0 8 9 6】

実施例188

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-3-フルオロ-4-[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド

【化 3 7 8】



中間体103および中間体7から実施例92と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.19$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 535 [M+H]^+$

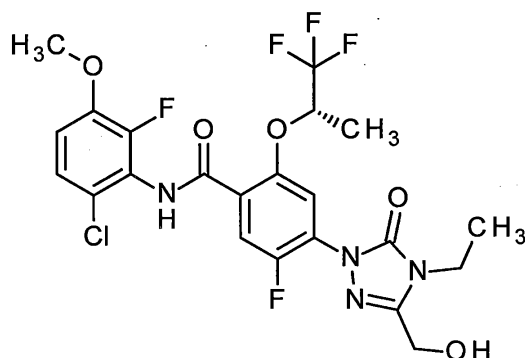
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.431 (3.34), 1.448 (3.34), 1.520 (16.00), 2.084 (1.85), 2.518 (1.20), 2.523 (0.78), 3.451 (9.75), 4.928 (0.57), 4.944 (0.72), 4.959 (0.52), 5.745 (3.54), 7.380 (0.78), 7.396 (0.48), 7.403 (0.63), 7.427 (0.69), 7.441 (0.80), 7.453 (1.49), 7.459 (1.87), 7.473 (0.48), 7.479 (0.45), 7.487 (1.39), 7.495 (3.16), 10.371 (1.44).

【0 8 9 7】

実施例189

N-(6-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化379】



10

最初に中間体68を6-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシアニリンと反応させ、引き続いて中間体6とパラジウム触媒カップリングすることによって、実施例92と同様に合成することができる。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.13$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 551 [M+H]^+$

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.961 (12.84), 0.978 (13.80), 1.173 (0.77), 1.265 (4.22), 1.282 (9.85), 1.300 (4.30), 1.431 (5.99), 1.447 (6.02), 1.988 (1.38), 2.518 (1.20), 2.523 (0.82), 2.796 (7.38), 2.805 (0.47), 2.822 (0.85), 2.839 (1.05), 2.855 (0.78), 2.994 (7.78), 3.200 (0.42), 3.765 (1.10), 3.783 (3.60), 3.801 (3.58), 3.819 (1.11), 3.882 (16.00), 4.480 (5.32), 4.494 (5.37), 5.339 (0.91), 5.355 (1.18), 5.371 (0.87), 5.790 (1.66), 5.805 (3.88), 5.819 (1.58), 7.180 (1.04), 7.202 (2.17), 7.223 (1.37), 7.347 (1.87), 7.351 (1.85), 7.369 (1.45), 7.374 (1.44), 7.542 (2.24), 7.567 (2.26), 7.584 (2.07), 7.598 (1.99), 10.062 (4.94).

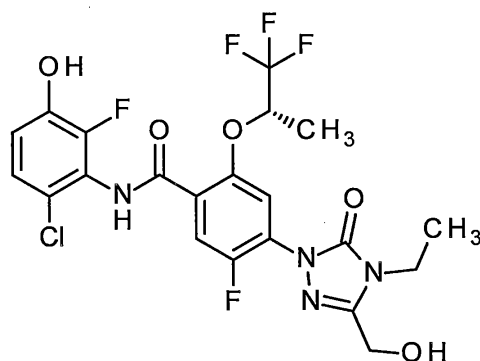
【0898】

30

実施例190

N-(6-クロロ-2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化380】



40

N-(6-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (実施例189、160mg、290 μmol) をDC

50

Mに溶解し、 -20°C に冷却した。三臭化ホウ素のDCM中溶液（1.2ml、1.0M、1.2mmol）を滴加し、溶液を氷浴中で1時間攪拌した。水-メタノール混合物（3：1）を添加することによって反応物をクエンチし、混合物をDCM（2×）で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過および濃縮した。分取HPLCにより所望の生成物（90.2mg、純度99%、収率58%）が得られる。

LC-MS（方法A）： $R_t=1.02$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 537 [M+H]^+$

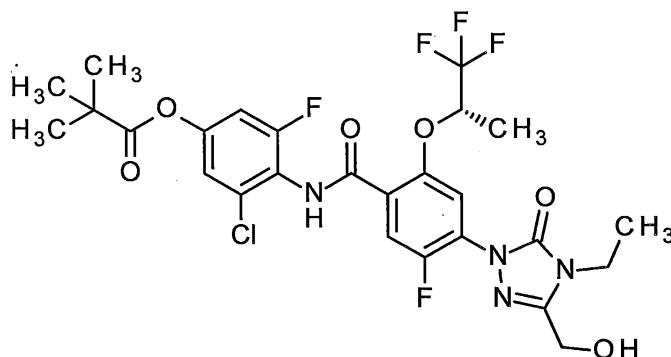
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.46), 1.264 (4.41), 1.282 (9.64), 1.300 (4.48), 1.436 (7.00), 1.451 (7.02), 2.084 (16.00), 2.327 (0.54), 2.669 (0.55), 3.764 (1.26), 3.782 (3.87), 3.801 (3.82), 3.818 (1.27), 4.486 (5.79), 5.325 (0.46), 5.340 (1.08), 5.357 (1.39), 5.373 (1.03), 5.388 (0.42), 5.758 (5.10), 5.804 (0.83), 6.927 (1.23), 6.949 (2.57), 6.971 (1.47), 7.172 (2.08), 7.191 (1.74), 7.536 (2.58), 7.561 (2.60), 7.581 (2.48), 7.596 (2.45), 9.974 (4.33).

【0899】

実施例191

3-クロロ-4-(4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド)-5-フルオロフェニル2,2-ジメチルプロパノエート

【化381】



最初に中間体68を4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロフェニルピバレートと反応させ、引き続いて中間体6とパラジウム触媒カップリングすることによって、実施例92と同様に合成することができる。

LC-MS（方法A）： $R_t=1.37$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 621 [M+H]^+$

【0900】

実施例192

N-(2-クロロ-6-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

10

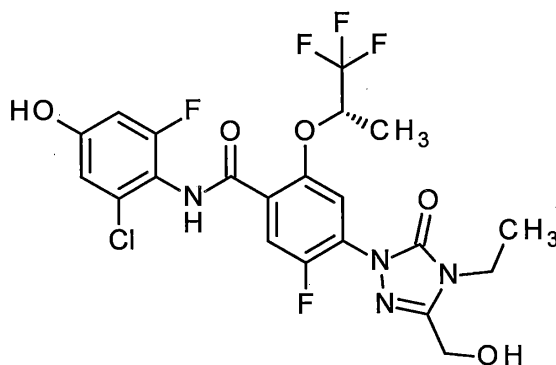
20

30

40

50

【化 3 8 2】



3-クロロ-4-(4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド)-5-フルオロフェニル-2,2-ジメチルプロパノエート（実施例191、200mg、322 μ mol）のジオキサン（2mL）中溶液に、水（0.5mL）および水酸化リチウム（23.1mg、966 μ mol）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチル（3×）で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過および濃縮した。分取HPLC、引き続いてエタノール／水中での研和により、所望の生成物（67.4mg、純度98%、収率38%）が得られる。

LC-MS（方法A）： R_t =1.01分；MS (ESIpos): m/z = 537 [M+H]⁺

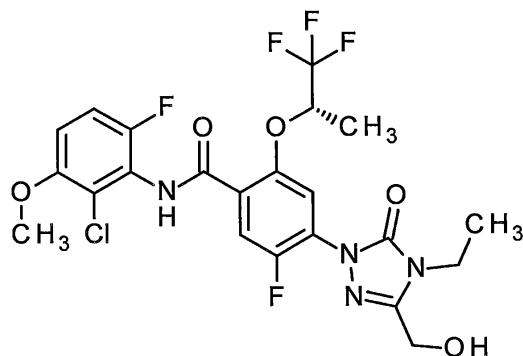
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.052 (0.66), 1.201 (2.11), 1.261 (7.28), 1.279 (16.00), 1.297 (7.40), 1.311 (1.14), 1.382 (0.51), 1.425 (12.85), 1.440 (13.00), 1.514 (1.37), 2.084 (2.09), 2.322 (1.09), 2.326 (1.48), 2.668 (1.48), 2.673 (1.12), 3.762 (2.03), 3.779 (6.18), 3.797 (6.13), 3.815 (1.96), 4.482 (8.04), 5.307 (0.79), 5.323 (1.96), 5.340 (2.57), 5.356 (1.93), 5.371 (0.81), 5.801 (1.42), 6.677 (2.95), 6.683 (3.31), 6.705 (2.85), 6.710 (3.26), 6.788 (5.27), 6.794 (4.02), 7.507 (5.88), 7.531 (5.80), 7.563 (4.99), 7.578 (5.09), 9.723 (8.75).

【0901】

実施例193

N-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化 3 8 3】



最初に中間体68を2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシアニリンと反応させ、引き続いて中間体6とパラジウム触媒カップリングすることによって、実施例92と同様に合成することができる。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.13$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 551 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.961 (1.41), 0.977 (1.27), 1.154 (1.22), 1.172 (2.40), 1.190 (1.13), 1.237 (0.47), 1.263 (3.99), 1.281 (9.54), 1.299 (4.04), 1.428 (5.25), 1.444 (5.28), 1.988 (4.34), 2.518 (2.19), 2.523 (1.46), 2.795 (0.69), 2.994 (0.71), 3.764 (1.02), 3.781 (3.35), 3.800 (3.26), 3.817 (0.98), 3.875 (16.00), 4.017 (0.98), 4.035 (0.97), 4.479 (3.16), 4.491 (3.12), 5.338 (0.76), 5.354 (1.02), 5.370 (0.74), 5.797 (0.66), 5.811 (1.29), 7.138 (0.63), 7.149 (0.69), 7.161 (0.86), 7.173 (0.80), 7.292 (0.96), 7.315 (1.57), 7.338 (0.73), 7.544 (1.68), 7.568 (1.97), 7.575 (1.46), 7.591 (1.23), 10.057 (2.24).

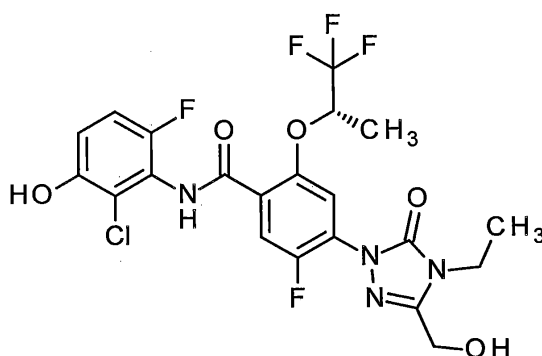
10

【0902】

実施例194

N-(2-クロロ-6-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド

【化384】



20

実施例193から実施例190と同様に合成することができる。

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.96$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 537 [M+H]^+$

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (0.80), 1.172 (1.66), 1.190 (0.83), 1.263 (2.28), 1.281 (5.30), 1.299 (2.35), 1.431 (3.30), 1.447 (3.32), 1.988 (2.93), 2.084 (16.00), 2.518 (3.08), 2.523 (2.04), 3.566 (0.42), 3.764 (0.60), 3.782 (1.96), 3.799 (1.93), 3.817 (0.60), 4.017 (0.66), 4.035 (0.65), 4.485 (3.84), 5.337 (0.49), 5.353 (0.65), 5.370 (0.49), 6.918 (0.56), 6.930 (0.61), 6.941 (0.79), 6.952 (0.74), 7.102 (0.69), 7.125 (1.22), 7.148 (0.55), 7.538 (1.21), 7.563 (1.24), 7.576 (1.19), 7.591 (1.16), 9.944 (1.00).

【0903】

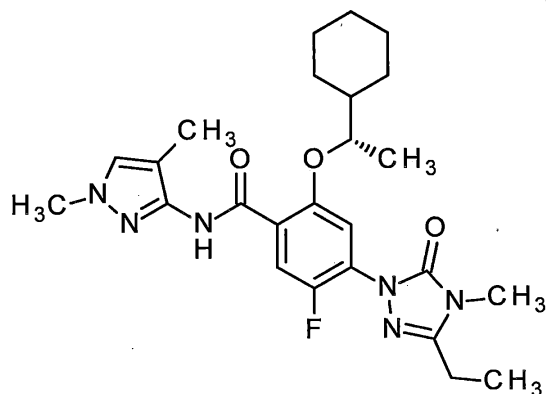
実施例195

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロベンズアミド

40

50

【化 3 8 5】



10

中間体104および1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミンから実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.30$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 485 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.042 (0.64), 1.064 (0.96), 1.096 (0.96), 1.132 (1.92), 1.146 (1.92), 1.156 (1.92), 1.173 (1.60), 1.188 (5.12), 1.207 (9.60), 1.226 (6.40), 1.229 (7.36), 1.245 (6.40), 1.600 (1.28), 1.615 (0.96), 1.688 (1.92), 1.850 (0.64), 1.881 (0.64), 1.903 (1.28), 1.913 (12.48), 2.322 (1.28), 2.326 (1.60), 2.331 (1.28), 2.517 (7.36), 2.522 (4.80), 2.539 (16.00), 2.623 (1.60), 2.642 (4.16), 2.660 (4.48), 2.668 (1.92), 2.673 (1.28), 2.678 (1.60), 3.197 (2.56), 3.216 (16.00), 3.242 (0.32), 3.252 (0.32), 3.280 (0.64), 3.327 (2.24), 3.342 (3.84), 3.422 (6.08), 3.435 (3.52), 3.450 (1.92), 3.490 (0.96), 3.500 (0.64), 3.526 (0.32), 3.718 (15.36), 4.362 (0.64), 4.376 (1.28), 4.391 (0.64), 7.308 (1.92), 7.324 (1.92), 7.440 (3.84), 7.595 (2.56), 7.622 (2.56), 9.774 (3.20).

20

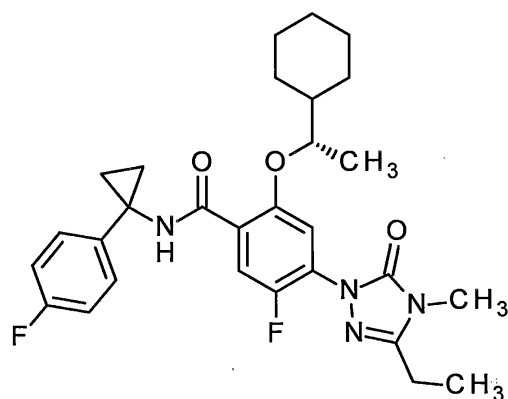
【0904】

実施例196

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]ベンズアミド

30

【化 3 8 6】



40

中間体104および1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-アミンから実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.49$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 525 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.003 (0.45), 1.010 (0.43), 1.072 (0.5

50

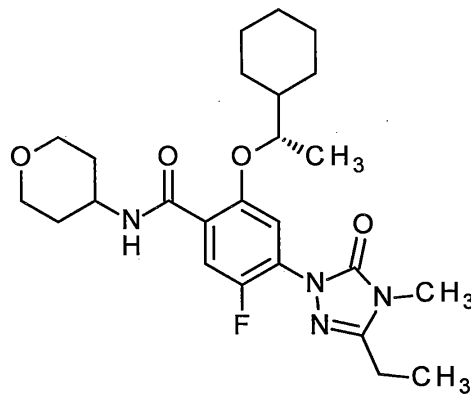
7), 1.104 (0.81), 1.133 (0.85), 1.164 (0.70), 1.171 (0.61), 1.182 (4.42), 1.196 (6.57), 1.201 (11.09), 1.211 (5.89), 1.220 (4.92), 1.228 (1.07), 1.242 (5.48), 1.252 (1.93), 1.261 (0.88), 1.612 (0.54), 1.650 (0.61), 1.690 (1.30), 1.715 (0.71), 1.817 (0.44), 1.847 (0.41), 2.084 (1.44), 2.322 (0.53), 2.327 (0.72), 2.332 (0.53), 2.518 (2.90), 2.523 (1.88), 2.616 (1.12), 2.635 (3.92), 2.653 (3.62), 2.664 (0.63), 2.669 (0.95), 2.672 (1.43), 3.209 (16.00), 4.301 (0.64), 4.316 (0.94), 4.331 (0.63), 7.074 (1.86), 7.080 (0.63), 7.091 (0.72), 7.097 (3.94), 7.102 (0.72), 7.114 (0.63), 7.119 (2.25), 7.242 (1.71), 7.257 (1.71), 7.273 (2.18), 7.278 (0.85), 7.286 (2.33), 7.295 (1.95), 7.303 (0.73), 7.309 (1.67), 7.480 (2.49), 7.506 (2.49), 8.852 (2.63).

【0905】

実施例197

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(オキサソ-4-イル)ベンズアミド

【化387】



中間体104および4-アミノテトラヒドロピランから実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.29$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 275 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.016 (0.43), 1.023 (0.43), 1.045 (0.55), 1.053 (0.54), 1.076 (0.42), 1.099 (0.62), 1.129 (0.81), 1.137 (1.11), 1.163 (0.99), 1.182 (4.70), 1.194 (1.41), 1.200 (9.75), 1.213 (6.81), 1.219 (5.97), 1.229 (6.48), 1.446 (0.76), 1.456 (0.88), 1.477 (0.97), 1.488 (0.85), 1.505 (0.49), 1.516 (0.41), 1.609 (0.51), 1.631 (0.68), 1.662 (0.56), 1.683 (0.60), 1.714 (1.70), 1.745 (0.86), 1.830 (1.10), 1.836 (1.12), 1.850 (1.16), 1.861 (1.06), 2.323 (0.49), 2.327 (0.69), 2.331 (0.49), 2.518 (3.72), 2.523 (2.46), 2.617 (1.25), 2.636 (3.98), 2.654 (3.90), 2.665 (0.65), 2.669 (0.90), 2.673 (1.57), 3.197 (0.63), 3.210 (16.00), 3.386 (0.85), 3.391 (1.05), 3.414 (1.85), 3.419 (1.80), 3.443 (1.09), 3.449 (0.86), 3.839 (1.27), 3.868 (1.11), 3.989 (0.50), 3.999 (0.41), 4.008 (0.50), 4.341 (0.72), 4.356 (1.09), 4.372 (0.72), 7.280 (1.88), 7.296 (1.88), 7.591 (2.59), 7.618 (2.56), 8.113 (1.16), 8.132 (1.16).

【0906】

実施例198

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(1-フェニルブタン-2-イル)ベンズアミド

10

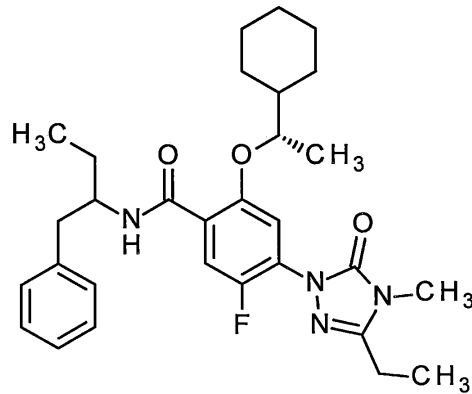
20

30

40

50

【化 3 8 8】



中間体104および1-フェニルブタン-2-アミンから実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.61$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 523$ $[M+H]^+$

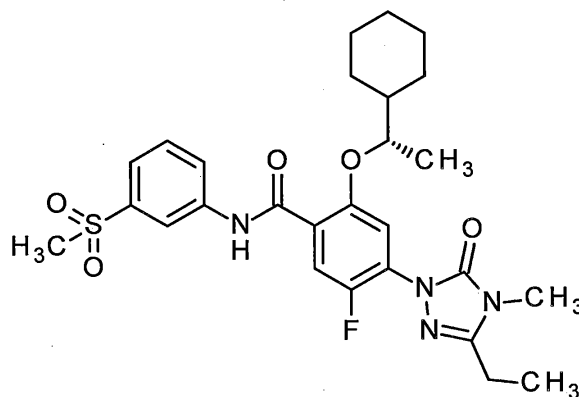
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.889 (1.26), 0.898 (1.61), 0.908 (3.07), 0.917 (3.21), 0.926 (1.61), 0.935 (1.61), 1.015 (0.49), 1.047 (0.56), 1.076 (0.63), 1.101 (0.70), 1.137 (1.26), 1.145 (3.98), 1.147 (4.33), 1.160 (3.98), 1.163 (4.12), 1.180 (4.26), 1.188 (0.70), 1.198 (8.87), 1.217 (4.12), 1.234 (0.63), 1.356 (1.26), 1.366 (0.63), 1.385 (0.63), 1.399 (0.42), 1.570 (0.42), 1.588 (0.98), 1.599 (1.19), 1.618 (0.98), 1.634 (0.91), 1.667 (0.91), 1.754 (0.49), 2.074 (0.56), 2.084 (8.52), 2.318 (0.49), 2.322 (1.12), 2.327 (1.68), 2.332 (1.19), 2.336 (0.56), 2.518 (6.50), 2.523 (4.40), 2.539 (0.49), 2.615 (1.19), 2.634 (3.91), 2.653 (3.84), 2.660 (0.70), 2.665 (1.33), 2.669 (2.03), 2.678 (0.63), 2.774 (0.49), 2.794 (0.70), 2.817 (0.91), 2.833 (0.91), 3.209 (16.00), 3.377 (0.42), 3.382 (0.42), 4.335 (0.56), 4.342 (0.42), 4.350 (0.42), 4.357 (0.56), 5.758 (0.98), 7.179 (2.03), 7.197 (2.93), 7.199 (3.00), 7.219 (0.49), 7.222 (0.56), 7.256 (1.33), 7.273 (2.45), 7.280 (1.47), 7.288 (2.38), 7.292 (0.98), 7.305 (0.49), 7.476 (1.33), 7.503 (1.26), 7.570 (1.26), 7.597 (1.19), 7.926 (0.56), 7.948 (0.56), 7.969 (0.63), 7.990 (0.56).

【0907】

実施例199

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[3-(メタンスルホニル)フェニル]ベンズアミド

【化 3 8 9】



中間体104および3-(メタンスルホニル)アニリンから実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.33$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 545 [M+H]^+$

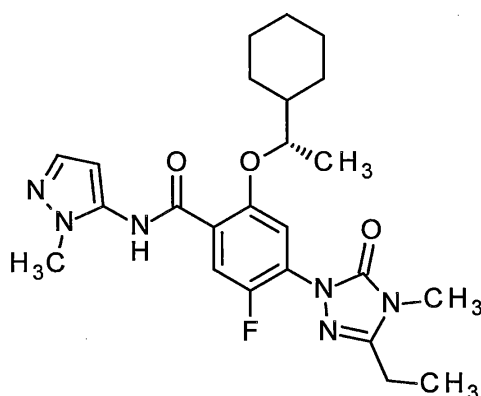
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.983 (0.54), 1.002 (0.60), 1.106 (0.80), 1.137 (2.21), 1.171 (1.14), 1.187 (1.27), 1.195 (3.41), 1.204 (3.41), 1.213 (7.16), 1.220 (3.55), 1.232 (3.48), 1.580 (0.60), 1.623 (1.07), 1.646 (0.94), 1.905 (1.54), 2.085 (5.76), 2.116 (0.60), 2.318 (1.14), 2.323 (2.61), 2.327 (3.82), 2.332 (2.81), 2.336 (1.21), 2.518 (16.00), 2.523 (10.85), 2.539 (0.94), 2.631 (0.94), 2.649 (2.74), 2.660 (1.34), 2.665 (3.01), 2.668 (5.89), 2.673 (2.95), 2.678 (1.27), 2.687 (0.74), 3.211 (8.70), 3.223 (11.05), 4.308 (0.40), 4.323 (0.54), 5.759 (6.36), 7.305 (1.00), 7.320 (1.07), 7.606 (1.61), 7.632 (1.74), 7.651 (1.07), 7.660 (0.94), 7.667 (2.21), 7.900 (0.54), 7.916 (0.60), 8.378 (1.21), 10.554 (1.87).

【0908】

実施例200

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンズアミド

【化390】



中間体104および1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミンから実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 471 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.842 (1.00), 0.849 (1.20), 0.858 (0.87), 0.865 (0.84), 1.083 (0.45), 1.090 (0.47), 1.126 (0.50), 1.132 (0.58), 1.164 (0.88), 1.194 (0.81), 1.220 (0.68), 1.226 (0.75), 1.234 (0.57), 1.250 (0.76), 1.260 (1.77), 1.280 (0.59), 1.286 (0.54), 1.354 (3.55), 1.373 (8.40), 1.389 (6.00), 1.392 (4.65), 1.404 (5.47), 1.700 (0.69), 1.708 (0.62), 1.715 (0.55), 1.737 (0.66), 1.784 (1.02), 1.815 (0.58), 2.635 (1.14), 2.654 (3.51), 2.673 (3.39), 2.692 (1.02), 3.338 (16.00), 3.830 (13.28), 4.435 (0.57), 4.450 (0.83), 4.466 (0.54), 6.418 (1.31), 6.422 (1.37), 7.377 (1.49), 7.392 (1.47), 7.481 (1.63), 7.487 (1.64), 8.116 (2.06), 8.145 (2.06), 9.850 (1.24).

【0909】

実施例201

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[4-(メチルスルファニル)フェニル]ベンズアミド

10

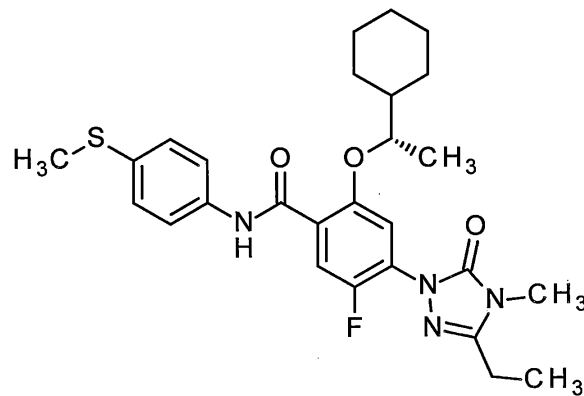
20

30

40

50

【化 3 9 1】



中間体104および4-(メチルスルファニル)アニリンから実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.57$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 513$ $[M+H]^+$

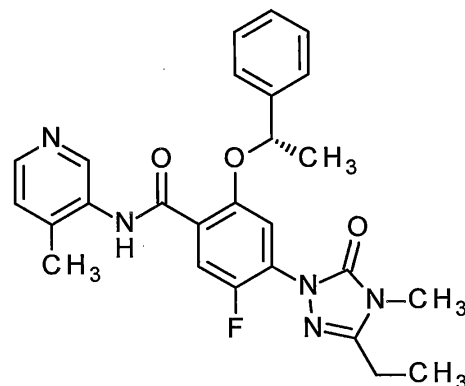
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.000 (0.48), 1.030 (0.64), 1.060 (0.42), 1.113 (0.71), 1.137 (1.00), 1.169 (0.58), 1.192 (3.77), 1.210 (10.78), 1.225 (4.80), 1.229 (4.31), 1.356 (0.97), 1.572 (0.55), 1.601 (0.71), 1.641 (1.29), 1.666 (1.13), 2.323 (0.68), 2.327 (0.97), 2.332 (0.71), 2.463 (16.00), 2.518 (3.80), 2.523 (2.58), 2.627 (0.97), 2.646 (3.19), 2.664 (3.61), 2.669 (1.26), 2.673 (0.80), 2.678 (0.42), 2.683 (0.90), 3.200 (0.45), 3.219 (12.17), 4.321 (0.52), 4.335 (0.71), 4.350 (0.52), 7.268 (2.80), 7.273 (0.90), 7.285 (1.00), 7.289 (3.06), 7.297 (1.67), 7.312 (1.42), 7.601 (1.96), 7.627 (2.19), 7.632 (3.25), 7.637 (1.00), 7.649 (0.93), 7.654 (2.67), 10.172 (2.22).

【0 9 1 0】

実施例202

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド

【化 3 9 2】



中間体43および4-メチルピリジン-3-アミンから実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.15$ 分 ; MS (ESI $^-$): $m/z = 474$ $[M-H]^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm]: 1.261 (0.50), 1.282 (2.71), 1.324 (3.60), 1.343 (8.69), 1.362 (3.78), 1.809 (5.48), 1.825 (5.33), 2.180 (9.18), 2.598 (1.22), 2.617 (3.66), 2.635 (3.56), 2.654 (1.02), 3.306 (16.00), 5.621 (1.03), 5.637 (1.02), 7.155 (0.85), 7.167 (0.88), 7.328 (0.86), 7.336 (0.49), 7.339 (0.53), 7.345 (1.22), 7.350 (0.94), 7.353 (1.18), 7.359 (0.69), 7.37

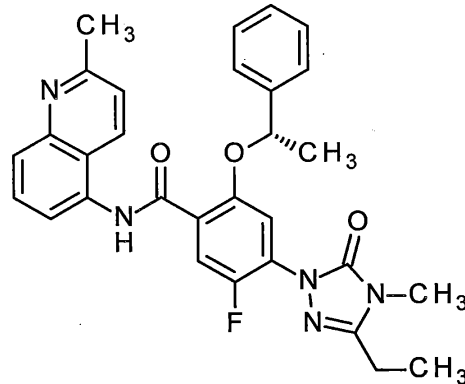
3 (3.89), 7.386 (2.40), 7.391 (3.55), 7.395 (2.50), 7.411 (0.88), 7.416 (0.53), 8.129 (2.06), 8.159 (2.01), 8.336 (0.79), 8.349 (0.77), 9.083 (1.21), 9.684 (1.13).

【0911】

実施例203

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-メチルキノリン-5-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド

【化393】



中間体43および2-メチルキノリン-5-アミンから実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.23$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 526 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.261 (0.72), 1.282 (9.22), 1.334 (3.71), 1.353 (8.70), 1.371 (3.66), 1.616 (0.96), 1.822 (4.87), 1.838 (4.90), 2.608 (1.20), 2.626 (3.60), 2.645 (3.53), 2.664 (0.97), 2.752 (10.93), 3.281 (0.44), 3.316 (16.00), 3.927 (0.43), 5.672 (0.94), 5.688 (0.93), 7.174 (2.10), 7.196 (2.24), 7.300 (0.58), 7.303 (0.65), 7.309 (0.51), 7.312 (0.97), 7.317 (3.26), 7.322 (1.70), 7.328 (0.48), 7.332 (0.89), 7.336 (2.20), 7.343 (0.44), 7.347 (0.40), 7.351 (0.70), 7.359 (0.57), 7.403 (1.85), 7.407 (1.85), 7.419 (2.23), 7.427 (1.27), 7.434 (1.65), 7.716 (0.83), 7.736 (1.31), 7.756 (1.16), 7.899 (1.02), 7.920 (0.81), 8.053 (1.31), 8.075 (1.25), 8.105 (1.18), 8.123 (1.07), 8.175 (1.91), 8.204 (1.86), 10.346 (1.23).

【0912】

実施例204

N-[3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド

10

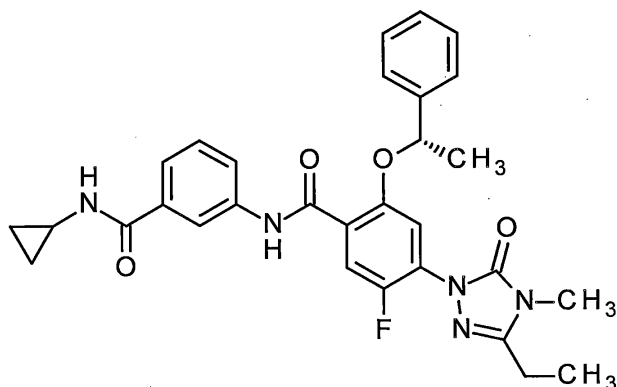
20

30

40

50

【化 3 9 4】



10

中間体43および3-アミノ-N-シクロプロピルベンズアミドから実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.19$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 543$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.652 (1.16), 0.656 (1.24), 0.661 (1.25), 0.665 (1.26), 0.668 (1.11), 0.679 (0.50), 0.870 (0.52), 0.884 (1.22), 0.887 (1.58), 0.901 (1.52), 0.905 (1.17), 1.040 (1.19), 1.261 (0.98), 1.282 (16.00), 1.299 (0.75), 1.325 (3.48), 1.343 (7.54), 1.362 (3.65), 1.403 (0.53), 1.421 (1.10), 1.440 (0.55), 1.606 (5.30), 1.869 (4.89), 1.884 (5.00), 2.598 (1.11), 2.616 (3.31), 2.635 (3.30), 2.654 (0.92), 2.900 (0.47), 2.910 (0.62), 2.918 (0.61), 2.928 (0.46), 3.306 (14.37), 5.589 (1.02), 5.605 (1.02), 6.347 (0.59), 7.334 (1.66), 7.348 (1.80), 7.363 (0.83), 7.366 (0.69), 7.370 (1.15), 7.374 (0.61), 7.380 (1.19), 7.385 (0.92), 7.390 (2.02), 7.392 (1.30), 7.398 (0.69), 7.412 (2.85), 7.429 (4.30), 7.433 (2.96), 7.449 (0.79), 7.454 (0.47), 7.556 (1.69), 7.558 (1.59), 7.561 (1.20), 7.575 (1.36), 7.578 (1.18), 7.581 (0.88), 8.058 (1.02), 8.062 (1.75), 8.067 (1.00), 8.095 (1.95), 8.124 (1.93), 10.254 (1.30).

20

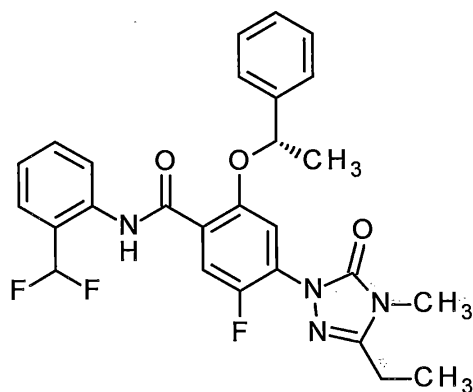
【 0 9 1 3】

30

実施例205

N-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド

【化 3 9 5】



40

中間体43および2-(ジフルオロメチル)アニリン-塩化水素から実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.35$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 509$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.135 (0.77), 1.041 (0.45), 1.2

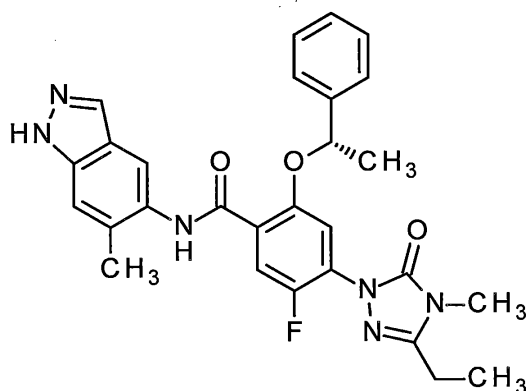
50

63 (1.40), 1.311 (3.60), 1.330 (7.42), 1.349 (3.76), 1.577 (0.78), 1.767 (3.52), 1.782 (3.53), 2.581 (1.13), 2.599 (3.53), 2.618 (3.26), 2.626 (0.46), 2.636 (0.92), 3.290 (16.00), 5.554 (0.84), 5.570 (0.84), 6.608 (0.76), 6.746 (1.54), 6.884 (0.72), 7.279 (0.53), 7.285 (1.67), 7.289 (0.48), 7.299 (2.17), 7.310 (0.66), 7.314 (1.71), 7.318 (1.44), 7.336 (1.56), 7.341 (0.69), 7.352 (0.91), 7.356 (2.61), 7.368 (0.42), 7.374 (1.56), 7.376 (1.16), 7.386 (2.08), 7.390 (2.32), 7.407 (1.08), 7.411 (0.73), 7.541 (0.46), 7.557 (1.54), 7.577 (1.15), 7.986 (0.81), 8.007 (0.78), 8.086 (1.83), 8.116 (1.83), 9.979 (0.92).

【0914】

実施例206

4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(6-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド
【化396】



中間体43および6-メチル-1H-インダゾール-5-アミンから実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.14$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 513$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 1.041 (1.62), 1.195 (1.34), 1.262 (0.55), 1.283 (4.92), 1.300 (0.99), 1.327 (3.83), 1.345 (8.33), 1.364 (4.01), 1.418 (0.64), 1.768 (5.08), 1.784 (5.22), 2.308 (8.16), 2.599 (1.22), 2.617 (3.57), 2.636 (3.52), 2.655 (0.98), 3.316 (16.00), 5.485 (1.10), 5.502 (1.08), 7.213 (1.73), 7.228 (2.49), 7.231 (2.30), 7.312 (0.75), 7.315 (0.56), 7.321 (0.74), 7.328 (0.96), 7.333 (0.79), 7.340 (0.85), 7.343 (0.77), 7.347 (0.63), 7.355 (0.56), 7.360 (3.26), 7.370 (3.42), 7.376 (6.16), 7.391 (0.51), 7.993 (2.18), 8.128 (2.27), 8.157 (2.22), 8.361 (3.27), 9.608 (1.58).

【0915】

実施例207

N-(1-シアノブタン-2-イル)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-2-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ベンズアミド

10

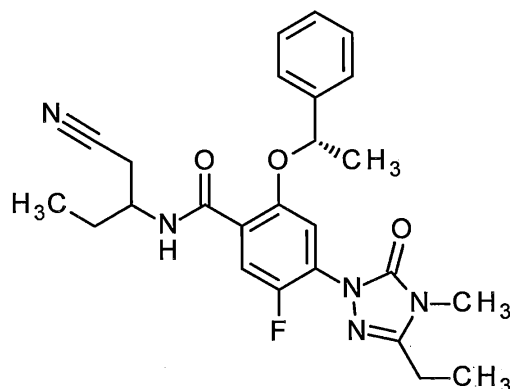
20

30

40

50

【化 3 9 7】



中間体43および3-アミノペンタンニトリルから実施例1と同様に合成した。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.19$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 465$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.927 (2.50), 0.946 (5.97), 0.964 (2.76), 1.034 (2.24), 1.041 (0.65), 1.053 (5.33), 1.071 (2.46), 1.262 (0.99), 1.282 (12.40), 1.300 (0.45), 1.307 (3.25), 1.312 (3.77), 1.325 (7.39), 1.331 (8.31), 1.344 (3.52), 1.349 (3.81), 1.580 (3.66), 1.609 (0.50), 1.627 (0.42), 1.644 (0.61), 1.666 (0.63), 1.684 (0.54), 1.697 (0.66), 1.715 (0.84), 1.731 (1.10), 1.750 (0.91), 1.762 (0.60), 1.771 (0.61), 1.778 (0.72), 1.795 (5.35), 1.801 (6.05), 1.811 (5.25), 1.818 (6.05), 2.576 (1.08), 2.584 (1.25), 2.595 (3.24), 2.603 (4.33), 2.607 (1.36), 2.614 (3.48), 2.622 (3.64), 2.633 (0.99), 2.641 (1.30), 2.643 (1.39), 2.649 (1.32), 2.652 (1.33), 2.658 (1.10), 2.895 (1.00), 2.908 (1.06), 2.938 (1.34), 2.952 (1.49), 2.981 (0.93), 2.994 (0.89), 3.285 (13.98), 3.291 (16.00), 4.209 (0.46), 4.223 (0.42), 4.230 (0.40), 4.243 (0.43), 5.512 (0.61), 5.528 (2.02), 5.544 (1.99), 5.560 (0.60), 7.241 (1.68), 7.254 (3.00), 7.312 (1.05), 7.317 (0.49), 7.326 (0.63), 7.329 (1.27), 7.333 (0.71), 7.338 (0.78), 7.347 (0.71), 7.354 (0.99), 7.360 (1.71), 7.379 (3.02), 7.392 (0.92), 7.397 (4.39), 7.408 (3.41), 7.414 (7.32), 7.419 (2.94), 7.429 (0.73), 7.436 (1.37), 7.440 (0.86), 8.004 (2.00), 8.023 (2.30), 8.034 (2.02), 8.053 (2.26), 8.339 (0.64), 8.358 (0.64), 8.397 (0.57), 8.415 (0.56).

【0916】

実施例208

2-([(2S)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル]オキシ)-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンズアミド

10

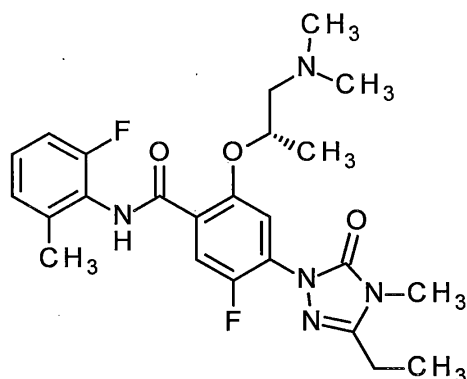
20

30

40

50

【化 3 9 8】



10

中間体93および2-フルオロ-6-メチルアニリンから実施例73と同様に合成した。

LC-MS (方法B) : $R_t = 1.24$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 474$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 0.133 (1.69), 1.262 (3.69), 1.282 (0.47), 1.351 (3.78), 1.370 (8.52), 1.389 (3.93), 1.477 (0.70), 1.486 (5.97), 1.492 (1.03), 1.501 (5.93), 1.620 (0.42), 2.123 (1.10), 2.315 (1.17), 2.325 (9.23), 2.631 (1.28), 2.649 (3.87), 2.668 (3.85), 2.687 (1.15), 3.333 (16.00), 6.958 (0.49), 6.979 (0.93), 7.002 (0.54), 7.046 (0.73), 7.065 (1.07), 7.134 (0.56), 7.148 (0.59), 7.154 (0.78), 7.167 (0.77), 7.352 (0.89), 7.366 (0.92), 7.961 (0.95), 7.989 (0.94).

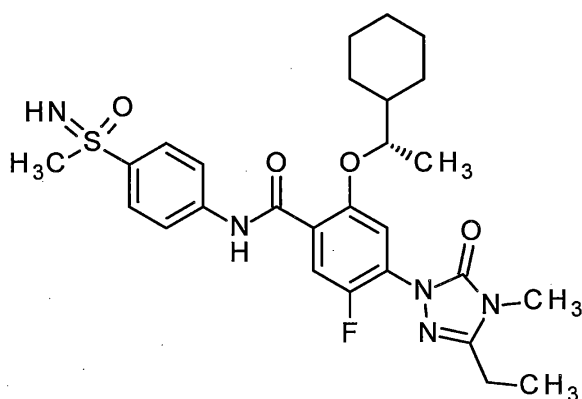
20

【0 9 1 7】

実施例209

2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[4-(S-メタンスルホンイミドイル)フェニル]ベンズアミド (立体異性体の混合物)

【化 3 9 9】



30

40

Totaら (Chem. Commun. 2017, 53, 348-351) による手順に従って、2-[(1S)-1-シクロヘキシルエトキシ]-4-(3-エチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-[4-(メチルスルファニル)フェニル]ベンズアミド (実施例201, 38.0 mg、74.1 μmol) をメタノール (500 μl) に溶解した。カルバミン酸アンモニウム (17.4 mg、222 μmol) を添加し、引き続いて(ジアセトキシヨード)ベンゼン (47.8 mg、148 μmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、分取HPLCによって精製すると、所望の生成物26.6 mg (純度95%、収率63%) が得られた。

50

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.15$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 544$ $[M+H]^+$

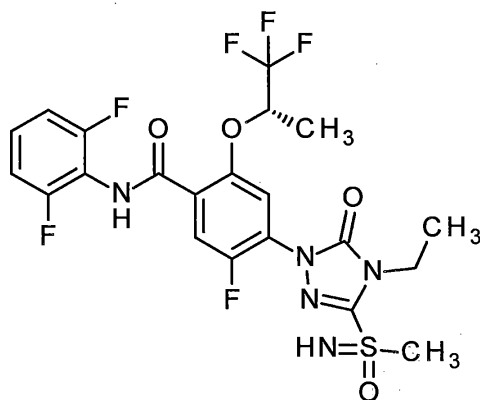
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.982 (0.68), 1.011 (0.89), 1.042 (0.56), 1.101 (0.84), 1.125 (1.00), 1.137 (1.03), 1.165 (0.49), 1.174 (0.44), 1.194 (4.81), 1.201 (4.65), 1.213 (11.47), 1.231 (4.60), 1.448 (0.51), 1.463 (0.51), 1.522 (2.52), 1.558 (0.72), 1.586 (0.89), 1.622 (1.73), 1.650 (1.47), 1.770 (0.49), 1.800 (0.47), 2.084 (1.26), 2.323 (0.63), 2.327 (0.91), 2.331 (0.65), 2.518 (3.20), 2.523 (2.22), 2.631 (1.19), 2.649 (3.99), 2.668 (4.27), 2.673 (0.89), 2.686 (1.12), 3.043 (9.44), 3.223 (16.00), 3.452 (1.78), 4.146 (2.20), 4.316 (0.61), 4.330 (0.84), 4.344 (0.58), 5.781 (0.54), 7.310 (1.66), 7.325 (1.66), 7.608 (2.52), 7.633 (2.41), 7.855 (1.31), 7.877 (3.60), 7.899 (5.21), 7.916 (0.72), 7.922 (1.66), 10.538 (2.94).

【0918】

実施例210

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(S-メタンスルホンイミドイル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (立体異性体の混合物)

【化400】



実施例115から実施例209と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.14$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 552$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.137 (0.61), 1.233 (0.57), 1.296 (4.10), 1.314 (9.02), 1.332 (4.06), 1.441 (6.01), 1.456 (6.01), 1.522 (1.83), 2.085 (4.55), 2.337 (0.77), 2.518 (8.93), 2.523 (6.09), 2.674 (1.66), 2.678 (0.77), 3.372 (16.00), 3.452 (1.30), 3.957 (0.41), 3.975 (0.89), 3.992 (2.11), 4.009 (2.92), 4.027 (2.07), 4.045 (0.89), 4.063 (0.41), 5.275 (0.41), 5.292 (0.97), 5.307 (1.30), 5.323 (0.93), 5.637 (2.96), 5.760 (3.70), 7.195 (1.66), 7.215 (3.41), 7.235 (2.11), 7.391 (0.81), 7.410 (0.97), 7.426 (0.69), 7.636 (2.80), 7.647 (1.99), 7.660 (4.22), 10.061 (4.02).

【0919】

実施例211

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-3-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

10

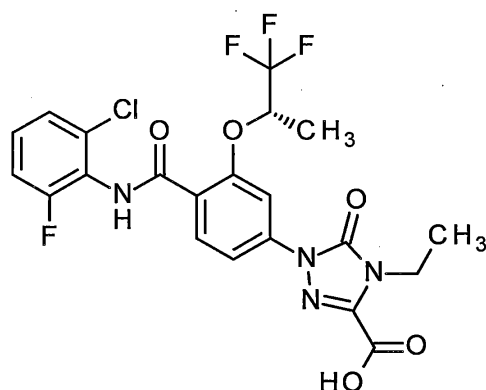
20

30

40

50

【化 4 0 1】



工程A：

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド（実施例178、160mg、318 μ mol）をジクロロメタン（2mL）に溶解した。デス-マーチン-ペルヨージナン(1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン、202mg、477 μ mol）を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM（3 $\times$ ）で抽出した。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(4-エチル-3-ホルミル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド（157mg、収率99%、LC-MS（方法B）： R_t =1.27分；を得た。MS (ESIpos): m/z = 501 [M+H]⁺).

【0920】

工程B：

工程Aからのアルデヒド（157mg、313 μ mol）をtert-ブタノール（6.6mL）および2-メチル-2-ブテン（330 μ l）に溶解した。亜塩素酸ナトリウム（319mg、純度80%、2.82mmol）およびリン酸二水素ナトリウム二水和物（342mg、2.19mmol）の水（2.5mL）中溶液を室温で滴加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、水で希釈し、酢酸エチル（3 $\times$ ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過および濃縮した。粗生成物を分取HPLCを使用して精製すると、所望の生成物（60.0mg、純度95%、収率35%）が得られた。

LC-MS（方法A）： R_t =1.08分；MS (ESIpos): m/z = 517 [M+H]⁺

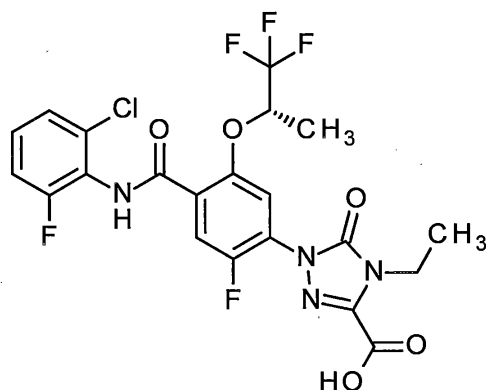
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154 (1.43), 1.172 (2.86), 1.190 (1.39), 1.246 (2.61), 1.264 (6.08), 1.282 (2.63), 1.501 (4.03), 1.517 (4.04), 1.988 (4.92), 2.518 (1.93), 2.523 (1.26), 2.539 (16.00), 3.340 (1.03), 3.990 (0.64), 4.000 (0.76), 4.008 (2.08), 4.017 (1.65), 4.026 (2.06), 4.035 (1.50), 4.043 (0.64), 4.053 (0.47), 5.328 (0.58), 5.344 (0.75), 5.360 (0.55), 7.351 (0.89), 7.369 (0.56), 7.375 (0.66), 7.381 (0.51), 7.395 (0.43), 7.402 (0.83), 7.415 (0.91), 7.421 (0.75), 7.431 (1.88), 7.436 (1.99), 7.451 (0.52), 7.456 (0.41), 7.758 (2.11), 7.763 (2.37), 7.907 (1.79), 9.851 (3.81).

【0921】

実施例212

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【化 4 0 2】



10

実施例121から実施例211と同様に合成した。

LC-MS(方法A): R_t =1.06分; MS (ESIpos): m/z = 535 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.248 (6.93), 1.266 (15.69), 1.284 (7.36), 1.444 (11.48), 1.460 (11.69), 1.907 (1.32), 2.084 (16.00), 2.323 (0.78), 2.327 (1.13), 2.331 (0.87), 2.522 (5.96), 2.665 (0.87), 2.669 (1.22), 2.673 (0.93), 3.337 (2.33), 3.987 (1.86), 4.005 (5.69), 4.023 (5.65), 4.040 (1.86), 5.315 (0.70), 5.332 (1.73), 5.347 (2.29), 5.363 (1.69), 5.379 (0.72), 5.759 (0.45), 7.342 (1.22), 7.361 (2.76), 7.377 (1.69), 7.384 (2.12), 7.393 (1.40), 7.413 (2.58), 7.426 (3.09), 7.437 (5.77), 7.443 (7.13), 7.457 (1.55), 7.591 (4.49), 7.615 (4.47), 7.665 (3.98), 7.679 (4.00), 10.126 (9.01).

20

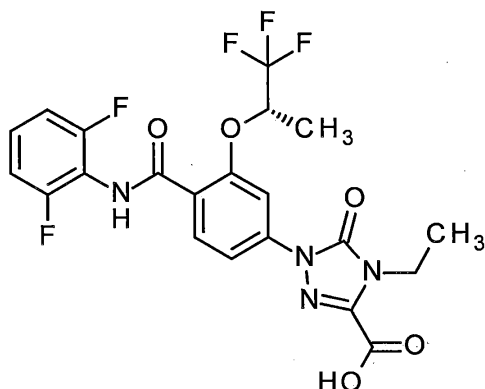
【0 9 2 2】

実施例213

1-(4-((2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-3-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【化 4 0 3】

30



40

実施例177から実施例211と同様に合成した。LC-MS (方法A) : R_t =1.04分; MS (ESIpos): m/z = 501 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.107 (0.58), 1.149 (0.89), 1.154 (0.46), 1.172 (0.74), 1.180 (0.81), 1.190 (0.43), 1.228 (7.05), 1.246 (16.00), 1.264 (7.09), 1.389 (0.62), 1.406 (0.66), 1.495 (8.79), 1.511 (8.76), 1.907 (1.24), 1.987 (1.12), 2.084 (1.24), 2.332 (1.59), 2.336 (0.70), 2.518 (8.33), 2.523 (5.54), 2.539 (1.08), 2.678 (0.70), 3.992 (1.82), 4.010 (5.69), 4.027 (5.58)

50

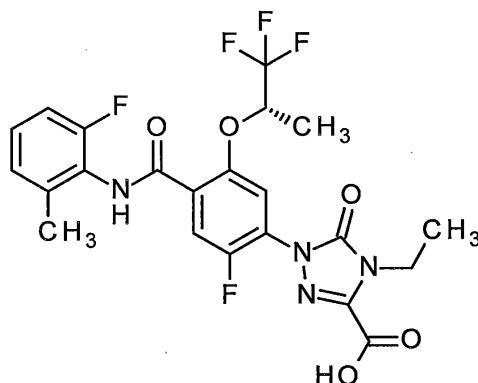
), 4.045 (1.70), 5.278 (0.62), 5.294 (1.43), 5.310 (1.86), 5.325 (1.39), 5.341 (0.54), 5.758 (1.55), 6.971 (1.32), 7.098 (1.67), 7.186 (2.67), 7.206 (5.50), 7.226 (4.61), 7.362 (0.62), 7.378 (1.36), 7.399 (1.94), 7.415 (1.08), 7.437 (0.43), 7.727 (0.97), 7.749 (7.32), 7.776 (0.81), 7.895 (4.46), 8.136 (0.43), 9.770 (10.11).

【0923】

実施例214

4-エチル-1-(2-フルオロ-4-[(2-フルオロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【化404】



実施例128から実施例211と同様に合成した。LC-MS（方法A）： $R_t=1.04$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 515 [M+H]^+$

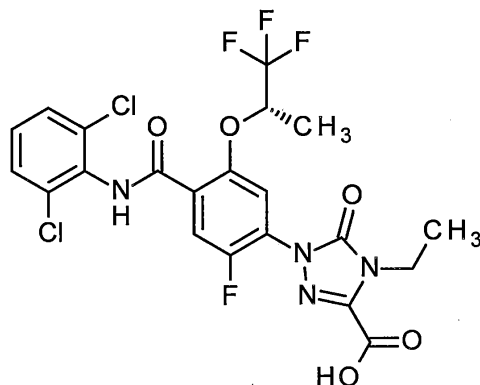
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.150 (0.58), 1.180 (0.56), 1.244 (0.98), 1.262 (2.20), 1.280 (0.97), 1.390 (0.41), 1.406 (0.42), 1.437 (1.78), 1.453 (1.78), 1.988 (0.44), 2.278 (4.12), 2.518 (1.26), 2.523 (0.86), 2.539 (16.00), 4.006 (0.80), 4.024 (0.79), 5.758 (2.61), 7.120 (0.55), 7.125 (0.57), 7.137 (0.65), 7.250 (0.41), 7.600 (0.92), 7.624 (0.89), 7.644 (0.65), 7.658 (0.64), 9.871 (1.14).

【0924】

実施例215

1-(4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【化405】



実施例132から実施例211と同様に合成した。LC-MS（方法A）： $R_t=1.08$ 分；MS (ES

lpos):m/z = 551 [M+H]⁺

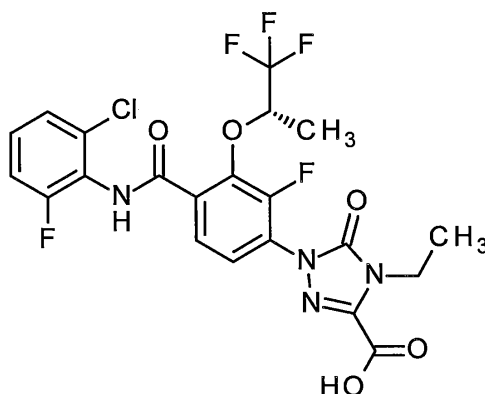
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.155 (1.67), 1.173 (3.63), 1.190 (1.86), 1.237 (0.84), 1.255 (1.82), 1.273 (0.82), 1.442 (1.52), 1.458 (1.52), 1.988 (6.89), 2.332 (0.41), 2.518 (2.30), 2.523 (1.54), 2.539 (16.00), 4.000 (0.65), 4.006 (0.68), 4.017 (1.69), 4.024 (0.68), 4.035 (1.58), 4.053 (0.49), 5.759 (0.80), 7.409 (0.60), 7.429 (0.55), 7.553 (0.75), 7.577 (0.78), 7.585 (2.17), 7.606 (1.58), 7.653 (0.48), 7.668 (0.47), 10.275 (1.05).

【0925】

実施例216

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-3-([(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【化406】



実施例187から実施例211と同様に合成した。LC-MS（方法A）：R_t=1.03分；MS (ES lpos):m/z = 535 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.149 (9.59), 1.154 (5.51), 1.172 (8.74), 1.180 (9.39), 1.190 (4.47), 1.239 (7.38), 1.257 (15.42), 1.275 (7.26), 1.389 (5.70), 1.406 (5.96), 1.437 (12.96), 1.454 (12.96), 1.641 (1.04), 1.657 (1.68), 1.674 (1.10), 1.691 (0.45), 1.907 (1.75), 1.988 (16.00), 2.085 (0.65), 2.234 (1.68), 2.253 (3.04), 2.271 (1.49), 2.323 (2.79), 2.327 (3.69), 2.331 (2.79), 2.523 (12.44), 2.540 (2.59), 2.665 (2.79), 2.669 (3.76), 2.673 (2.79), 3.982 (1.94), 3.999 (7.00), 4.017 (9.26), 4.035 (5.38), 4.053 (1.30), 4.151 (0.45), 4.168 (1.43), 4.185 (1.43), 4.936 (0.91), 4.952 (2.14), 4.968 (2.79), 4.984 (2.01), 5.000 (0.78), 5.759 (1.04), 7.364 (1.23), 7.383 (2.91), 7.400 (1.81), 7.408 (2.53), 7.431 (2.85), 7.445 (3.24), 7.456 (6.02), 7.462 (7.19), 7.476 (1.62), 7.511 (2.40), 7.533 (5.31), 7.555 (3.37), 7.571 (3.17), 7.591 (1.55), 10.434 (7.90).

【0926】

実施例217

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-3-[[1,1-ジフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸（ラセミ体）

10

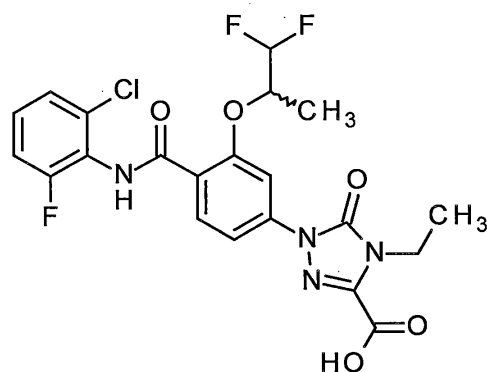
20

30

40

50

【化 4 0 7】



実施例180から実施例211と同様に合成した。LC-MS（方法A）： $R_t=1.03$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$

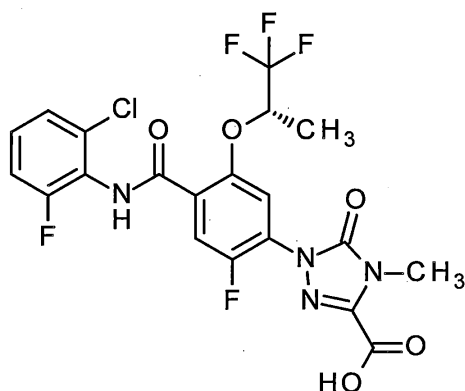
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.149 (14.12), 1.154 (4.12), 1.172 (5.56), 1.180 (14.06), 1.190 (2.88), 1.238 (7.37), 1.256 (16.00), 1.274 (7.31), 1.389 (8.75), 1.406 (9.25), 1.430 (10.06), 1.446 (10.00), 1.622 (0.50), 1.640 (1.50), 1.656 (2.50), 1.672 (1.62), 1.690 (0.63), 1.907 (1.88), 1.987 (9.63), 2.233 (2.50), 2.252 (4.63), 2.270 (2.19), 2.322 (2.63), 2.326 (3.56), 2.331 (2.56), 2.522 (11.00), 2.539 (2.12), 2.664 (2.75), 2.668 (3.69), 2.673 (2.63), 3.989 (1.88), 3.999 (2.00), 4.007 (5.94), 4.017 (3.75), 4.025 (5.81), 4.035 (3.19), 4.042 (1.81), 4.053 (0.94), 4.151 (0.69), 4.168 (2.25), 4.184 (2.19), 4.201 (0.69), 4.941 (1.12), 4.951 (1.06), 5.758 (0.44), 6.183 (1.06), 6.190 (1.00), 6.320 (2.06), 6.328 (2.06), 6.457 (0.94), 6.465 (1.00), 7.333 (1.19), 7.353 (2.88), 7.371 (1.94), 7.377 (2.12), 7.382 (1.56), 7.403 (2.63), 7.417 (2.75), 7.423 (2.00), 7.436 (6.12), 7.441 (5.06), 7.457 (1.75), 7.704 (2.75), 7.730 (3.19), 7.902 (4.63), 7.923 (8.19), 8.133 (0.44), 9.668 (8.81).

【0927】

実施例218

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【化 4 0 8】



実施例119から実施例211と同様に合成した。LC-MS（方法A）： $R_t=0.99$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 521$ $[M+H]^+$

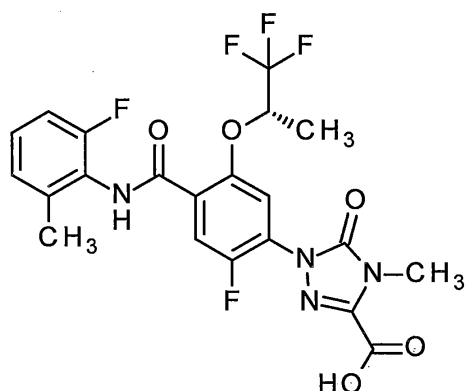
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.442 (2.28), 1.458 (2.31), 1.907 (0.43), 2.084 (3.00), 2.518 (2.08), 2.523 (1.41), 2.539 (16.00), 3.334 (0.76), 5.335 (0.45), 7.360 (0.55), 7.384 (0.42), 7.412 (0.51), 7.426 (0.60), 7.436 (1.14), 7.443 (1.43), 7.590 (0.91), 7.614 (0.90), 7.638 (0.80), 7.652 (0.79), 10.126 (1.81).

【0928】

実施例219

1-(2-フルオロ-4-[(2-フルオロ-6-メチルフェニル)カルバモイル]-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【化409】



実施例127から実施例211と同様に合成した。LC-MS (方法A) : R_t=0.99分; MS (ESIpos): m/z = 501 [M+H]⁺

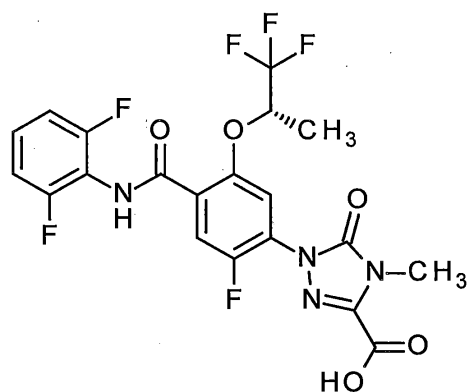
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.436 (6.98), 1.452 (7.09), 1.907 (0.90), 2.084 (12.28), 2.278 (16.00), 2.518 (3.69), 2.523 (2.44), 3.340 (1.00), 5.320 (0.43), 5.335 (1.06), 5.351 (1.40), 5.367 (1.03), 5.383 (0.41), 7.105 (0.92), 7.120 (2.06), 7.125 (2.21), 7.137 (2.57), 7.147 (1.42), 7.230 (1.08), 7.244 (1.17), 7.250 (1.60), 7.264 (1.25), 7.269 (0.79), 7.283 (0.66), 7.602 (3.63), 7.621 (3.11), 7.626 (4.12), 7.636 (2.93), 8.136 (0.47), 9.875 (4.42).

【0929】

実施例220

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【化410】



10

20

30

40

50

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (実施例96、1.19g、2.43mmol) をアセトニトリル (10 mL) および水 (10 mL) に懸濁した。(ジアセトキシヨード)ベンゼン (1.95g、6.07 mmol) を添加し、引き続いてTEMPO (2,2,6,6-テトラメチルピペリジン1-オキシル、37.9mg、243 μmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物が塩基性になるまで水酸化ナトリウム溶液 (1M) を添加し、水相をDCMで洗浄した。水相をHCl (1 N) で酸性化し、DCMで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過および濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH) により、所望の生成物 (233mg、純度90%、収率17%) が得られた。

10

LC-MS (方法A) : $R_t = 0.93$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 503$ [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.437 (14.48), 1.453 (14.44), 1.908 (2.02), 2.327 (0.74), 2.331 (0.56), 2.665 (0.57), 2.669 (0.76), 2.673 (0.59), 3.166 (0.64), 3.230 (0.64), 3.247 (0.69), 3.280 (1.11), 3.311 (2.86), 3.387 (1.34), 3.492 (2.12), 3.632 (0.40), 4.476 (0.86), 5.282 (1.03), 5.297 (2.32), 5.313 (2.97), 5.329 (2.23), 5.344 (0.92), 5.759 (16.00), 7.192 (4.65), 7.212 (9.56), 7.233 (5.92), 7.372 (1.07), 7.388 (2.37), 7.408 (3.37), 7.425 (1.86), 7.429 (1.86), 7.445 (0.77), 7.577 (6.72), 7.587 (6.01), 7.601 (10.94), 9.663 (0.52), 10.024 (11.69).

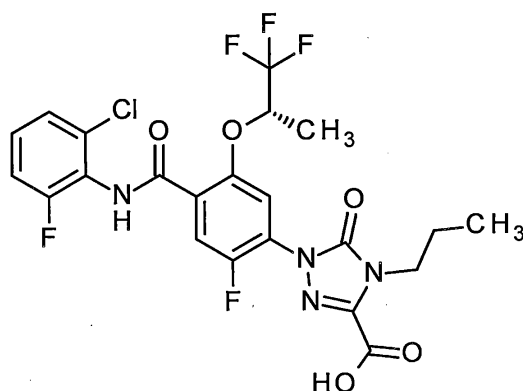
【0930】

20

実施例221

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[{(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-5-オキソ-4-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【化411】



30

実施例182から実施例220と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.08$ 分 ; MS (ESI^{pos}): $m/z = 549$ [M+H]⁺

40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.877 (6.93), 0.896 (16.00), 0.914 (7.41), 1.444 (9.58), 1.460 (9.54), 1.653 (0.52), 1.670 (2.09), 1.689 (3.68), 1.707 (3.55), 1.726 (1.96), 1.745 (0.43), 2.074 (1.81), 2.084 (0.80), 2.323 (0.78), 2.327 (1.10), 2.331 (0.78), 2.518 (4.56), 2.523 (3.02), 2.665 (0.77), 2.669 (1.06), 2.673 (0.75), 3.344 (1.72), 3.925 (3.06), 3.944 (4.44), 3.961 (2.86), 5.318 (0.60), 5.334 (1.46), 5.350 (1.87), 5.366 (1.36), 5.382 (0.54), 5.759 (5.40), 7.342 (1.03), 7.361 (2.30), 7.377 (1.40), 7.385 (1.75), 7.393 (1.14), 7.413 (2.18), 7.426 (2.60), 7.437 (4.78), 7.443 (5.92), 7.458 (1.18), 7.592 (3.81), 7.616 (3.72), 7.671 (3.36), 7.686 (3.29), 10.127 (7.62).

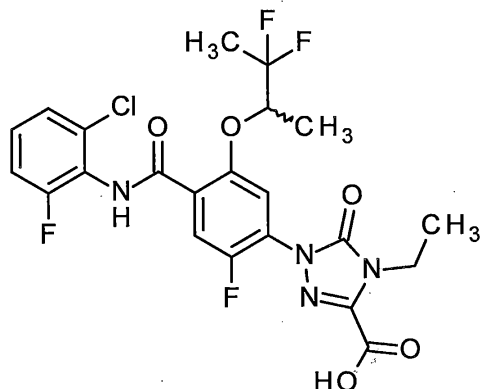
【0931】

50

実施例222

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-5-[[3,3-ジフルオロブタン-2-イル]オキシ]-2-フルオロフェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 (ラセミ体)

【化 4 1 2】



10

実施例185から実施例220と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.02$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 531 [M+H]^+$

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.249 (4.49), 1.267 (9.83), 1.284 (4.47), 1.303 (0.42), 1.322 (0.53), 1.346 (7.18), 1.361 (7.08), 1.653 (4.09), 1.702 (7.88), 1.751 (3.65), 2.074 (0.59), 2.084 (16.00), 2.322 (0.95), 2.326 (1.23), 2.331 (0.89), 2.522 (4.75), 2.664 (0.93), 2.669 (1.21), 2.673 (0.89), 3.985 (1.19), 4.002 (3.58), 4.020 (3.50), 4.037 (1.10), 4.877 (0.53), 4.901 (0.95), 4.917 (0.97), 7.341 (0.72), 7.345 (0.78), 7.365 (1.80), 7.382 (1.14), 7.388 (1.42), 7.394 (1.04), 7.414 (1.72), 7.427 (1.93), 7.434 (1.78), 7.441 (3.62), 7.447 (4.39), 7.462 (0.97), 7.467 (0.70), 7.599 (3.18), 7.607 (2.90), 7.622 (5.09), 10.073 (5.79).

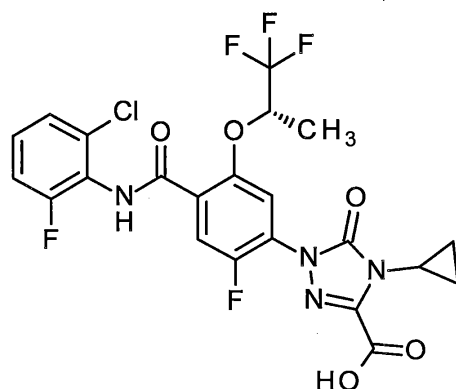
【 0 9 3 2】

30

実施例223

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[2S]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-シクロプロピル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【化 4 1 3】



40

実施例181から実施例220と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.02$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 547 [M+H]^+$

50

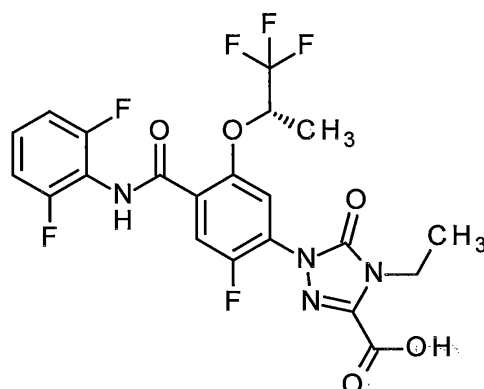
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.939 (0.47), 0.984 (9.11), 0.995 (16.00), 1.309 (0.54), 1.437 (9.98), 1.453 (9.92), 2.080 (4.11), 2.323 (0.58), 2.665 (0.58), 3.096 (0.85), 3.110 (1.95), 3.123 (2.67), 3.135 (1.88), 3.150 (0.88), 3.340 (1.91), 5.275 (0.67), 5.291 (1.53), 5.307 (1.95), 5.322 (1.47), 5.337 (0.63), 5.755 (1.12), 7.336 (1.11), 7.355 (2.49), 7.372 (1.42), 7.379 (1.76), 7.387 (1.26), 7.408 (2.21), 7.421 (2.74), 7.432 (5.05), 7.438 (5.73), 7.452 (1.28), 7.573 (3.62), 7.597 (3.64), 7.616 (3.52), 7.630 (3.43), 10.117 (7.08).

【0933】

実施例224

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【化414】



実施例107から実施例220と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : R_t=0.98分 ; MS (ESIpos): m/z = 519 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.103 (0.72), 1.120 (0.43), 1.137 (0.80), 1.251 (7.48), 1.269 (15.37), 1.286 (7.61), 1.439 (12.44), 1.455 (12.09), 1.907 (5.00), 2.084 (2.93), 2.327 (1.06), 2.331 (0.80), 2.669 (1.15), 3.349 (1.72), 3.503 (0.63), 3.566 (16.00), 3.987 (2.81), 4.004 (6.30), 4.021 (5.72), 4.039 (1.87), 4.486 (0.50), 5.286 (0.91), 5.301 (1.96), 5.317 (2.57), 5.333 (1.98), 5.349 (0.89), 5.758 (4.20), 7.196 (3.85), 7.217 (7.87), 7.237 (4.93), 7.377 (0.87), 7.393 (1.98), 7.414 (2.89), 7.431 (1.63), 7.450 (0.69), 7.578 (0.72), 7.602 (0.59), 7.626 (4.63), 7.650 (5.07), 7.659 (4.89), 7.673 (4.39), 7.705 (0.69), 7.720 (0.61), 9.652 (1.43), 10.001 (0.54), 10.062 (8.74), 10.090 (1.15).

【0934】

実施例225

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-5-オキソ-4-(プロパ-2-エン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

10

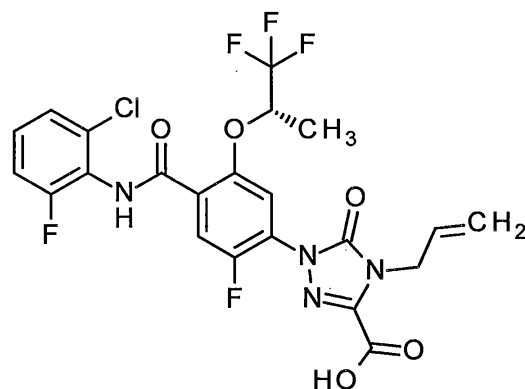
20

30

40

50

【化 4 1 5】



10

実施例184から実施例220と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.05$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 547$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.444 (14.87), 1.460 (15.35), 1.907 (0.79), 2.322 (1.44), 2.327 (2.02), 2.332 (1.50), 2.522 (16.00), 2.539 (6.80), 2.665 (1.47), 2.669 (1.95), 2.673 (1.44), 3.339 (6.19), 4.612 (7.62), 4.625 (8.00), 5.066 (4.00), 5.069 (4.03), 5.109 (4.38), 5.112 (4.44), 5.173 (4.62), 5.176 (4.48), 5.199 (4.99), 5.202 (4.85), 5.328 (0.96), 5.344 (2.22), 5.360 (2.97), 5.376 (2.29), 5.391 (0.96), 5.758 (1.74), 5.922 (1.13), 5.934 (2.56), 5.947 (2.12), 5.960 (2.70), 5.978 (2.67), 5.990 (1.98), 6.004 (2.26), 6.017 (0.96), 6.971 (1.40), 7.099 (1.81), 7.227 (1.44), 7.340 (1.61), 7.360 (3.66), 7.376 (2.26), 7.383 (2.80), 7.392 (1.98), 7.411 (3.49), 7.425 (4.10), 7.436 (7.59), 7.442 (9.33), 7.456 (2.19), 7.585 (5.78), 7.609 (5.74), 7.669 (5.09), 7.684 (5.13), 10.122 (11.62).

20

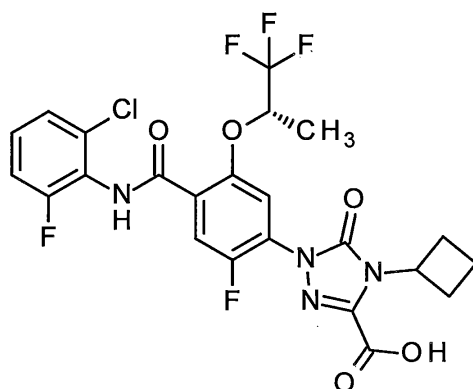
【0 9 3 5】

実施例226

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[(2*S*)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル)-4-シクロブチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

30

【化 4 1 6】



40

実施例183から実施例220と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.12$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 561$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.172 (0.43), 1.442 (8.65), 1.458 (8.79), 1.666 (0.57), 1.687 (1.15), 1.712 (1.51), 1.732 (1.33), 1.754 (1.61), 1.778 (1.26), 1.907 (0.90), 1.988 (0.75), 2.160 (0.93), 2.181 (2.55), 2.188 (1.87), 2.203 (2.51), 2.223 (0.97), 2.336 (0.86), 2.518 (16.00), 2.522 (9.47), 2.53

50

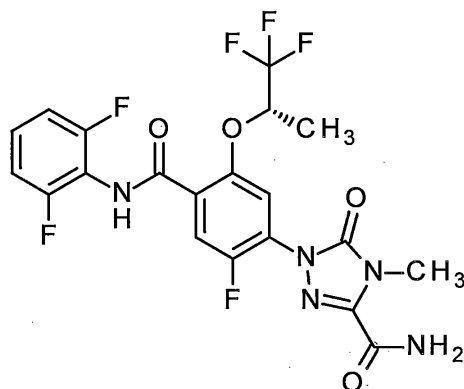
9 (3.52), 2.678 (0.75), 2.884 (0.54), 2.909 (1.87), 2.935 (2.58), 2.961 (1.79), 2.986 (0.54), 5.237 (1.29), 5.259 (1.90), 5.281 (1.29), 5.311 (0.61), 5.327 (1.33), 5.343 (1.72), 5.359 (1.29), 5.374 (0.54), 5.758 (1.51), 6.960 (1.15), 7.087 (1.40), 7.215 (1.18), 7.335 (0.86), 7.340 (0.97), 7.359 (2.15), 7.376 (1.29), 7.383 (1.61), 7.390 (1.11), 7.411 (2.01), 7.424 (2.37), 7.435 (4.45), 7.442 (5.56), 7.456 (1.18), 7.461 (0.75), 7.572 (3.48), 7.596 (3.41), 7.636 (2.83), 7.651 (2.87), 8.598 (0.72), 10.061 (0.43), 10.114 (6.71).

【0936】

実施例227

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化417】



1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 (実施例220、100mg、198 μmol) をDCM (7mL) およびDMF (0.76 μl、9.9 μmol) に溶解した。塩化オキサリル (35 μl、400 μmol) を滴加し、混合物を室温で20分間攪拌した。混合物を濃縮して粗酸塩化物を得た。

【0937】

酸塩化物をDCM (2mL) に溶解し、ジオキサン中アンモニア (1.2mL、0.50M、590 μmol)、トリメチルアミン (55 μl、400 μmol) およびDCM (2mL) の混合物に添加し、0 °Cに冷却した。混合物を0 °Cで1時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水、希HClおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取HPLCにより所望の化合物 (24.1mg (純度95%、収率23%)) が得られる。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.09$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 504 [M+H]^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.443 (6.24), 1.459 (6.16), 2.084 (9.13), 2.326 (0.84), 2.668 (0.85), 3.482 (16.00), 5.236 (0.43), 5.252 (0.98), 5.267 (1.29), 5.283 (0.97), 5.299 (0.41), 5.758 (1.95), 7.197 (1.85), 7.217 (3.79), 7.237 (2.33), 7.377 (0.42), 7.393 (0.95), 7.414 (1.35), 7.430 (0.77), 7.626 (2.40), 7.651 (3.11), 7.670 (2.27), 8.000 (2.10), 8.208 (2.26), 10.039 (3.60).

【0938】

実施例228

1-(4-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

10

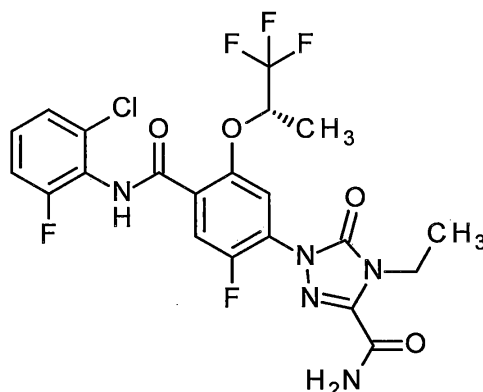
20

30

40

50

【化 4 1 8】



実施例212およびアンモニア水から実施例227と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.17$ 分 ; MS (ESIpos): $m/z = 534$ $[M+H]^+$

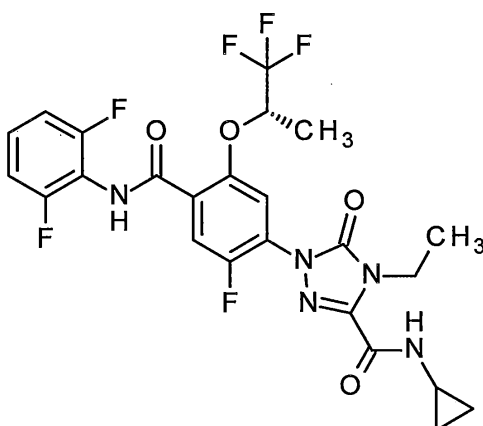
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (4.24), 1.172 (8.57), 1.190 (4.42), 1.241 (4.69), 1.258 (9.64), 1.276 (4.86), 1.451 (7.96), 1.467 (7.87), 1.885 (2.56), 1.988 (16.00), 2.323 (3.80), 2.327 (5.13), 2.331 (3.98), 2.665 (3.89), 2.669 (5.22), 2.673 (3.98), 3.999 (2.03), 4.017 (5.48), 4.035 (5.48), 4.053 (2.12), 5.316 (1.33), 5.333 (1.15), 5.759 (7.43), 7.361 (1.59), 7.385 (1.15), 7.413 (1.24), 7.427 (1.59), 7.438 (3.01), 7.444 (3.36), 7.593 (2.83), 7.617 (2.39), 7.650 (1.50), 7.688 (2.03), 7.702 (1.94), 8.029 (1.86), 8.237 (2.03), 10.104 (3.27).

【0939】

実施例229

N-シクロプロピル-1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 4 1 9】



実施例224およびシクロプロパンアミンから実施例227と同様に合成した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27$ 分 ; MS (ESI $^-$): $m/z = 556$ $[M-H]^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.638 (1.35), 0.646 (1.84), 0.656 (0.76), 0.682 (0.73), 0.692 (1.42), 0.711 (1.46), 1.248 (1.81), 1.265 (3.94), 1.283 (1.96), 1.436 (2.98), 1.451 (3.14), 2.084 (16.00), 2.327 (0.42), 2.669 (0.42), 2.846 (0.58), 2.857 (0.64), 2.865 (0.42), 3.980 (0.52), 3.997 (1.56), 4.015 (1.55), 4.032 (0.52), 5.275 (0.47), 5.290 (0.63), 5.306 (0.49), 5.759 (15.65), 7.197 (0.95), 7.217 (2.02), 7.238 (1.28), 7.395 (0.48), 7.415 (0.72), 7.43

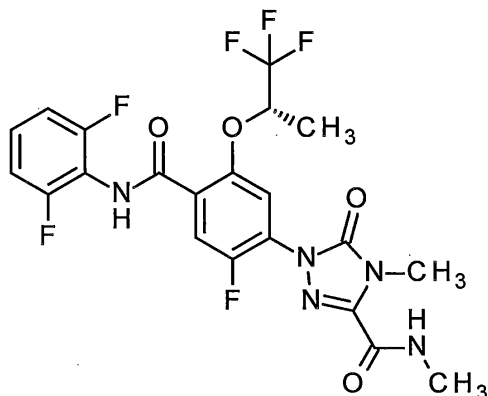
5 (0.41), 7.621 (1.25), 7.645 (1.21), 7.683 (1.11), 7.697 (1.14), 8.987 (0.87), 8.998 (0.90), 10.027 (1.11).

【0940】

実施例230

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-N,4-ジメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化420】



実施例220およびTHF中メタンアミン（2M）から実施例227と同様に合成した。

LC-MS（方法A）： $R_t = 1.13$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 518 [M+H]^+$

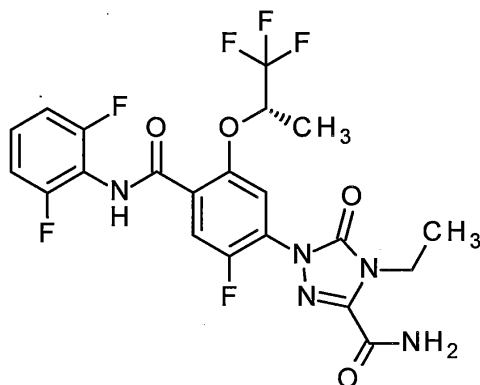
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.439 (5.06), 1.455 (5.02), 2.331 (1.46), 2.336 (0.69), 2.518 (8.30), 2.523 (5.47), 2.761 (7.98), 2.774 (7.82), 3.485 (16.00), 5.253 (0.77), 5.269 (1.01), 5.285 (0.77), 7.193 (1.26), 7.214 (2.55), 7.234 (1.54), 7.388 (0.57), 7.408 (0.77), 7.626 (1.90), 7.650 (2.35), 7.671 (1.34), 8.801 (1.17), 8.813 (1.17), 10.043 (2.59).

【0941】

実施例231

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化421】



1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸（実施例224、100mg、193 μmol ）をDCM（2mL）に溶解した。

1-クロロ-1-ジメチルアミノ-2-メチル-1-プロペン (38 μ l、290 μ mol) を滴加し、混合物を室温で30分間攪拌した。メタノール中アンモニア (7M) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM (2 $\times$) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過および濃縮した。分取HPLCにより、所望の化合物 (45.0 mg、純度90%、収率41%)、ならびに実施例232および実施例233が得られた。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.15分 ; MS (ESIpos): m/z = 518 [M+H]⁺

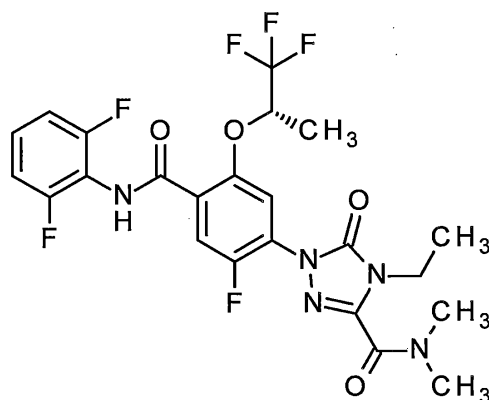
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.239 (4.13), 1.257 (8.41), 1.274 (4.19), 1.300 (0.60), 1.444 (6.92), 1.460 (6.60), 2.084 (2.01), 2.326 (1.02), 2.668 (1.06), 3.040 (0.76), 3.216 (0.78), 3.298 (0.60), 3.929 (0.57), 3.995 (1.22), 4.012 (3.32), 4.030 (3.23), 4.047 (1.09), 5.256 (0.46), 5.272 (1.04), 5.288 (1.38), 5.304 (1.08), 5.320 (0.55), 5.758 (16.00), 7.196 (2.10), 7.217 (4.27), 7.237 (2.63), 7.376 (0.48), 7.393 (1.11), 7.413 (1.52), 7.429 (0.92), 7.625 (2.51), 7.649 (2.56), 7.679 (2.35), 7.693 (2.26), 8.026 (2.03), 8.237 (2.28), 10.032 (1.27).

【0942】

実施例232

1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-N,N-ジメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化422】



実施例231の合成中に単離した。

LC-MS (方法A) : R_t = 1.22分 ; MS (ESI^{neg}): m/z = 544 [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.242 (3.47), 1.260 (7.38), 1.277 (3.52), 1.440 (5.20), 1.456 (5.20), 2.327 (0.61), 2.669 (0.62), 3.041 (15.95), 3.217 (16.00), 3.756 (0.96), 3.773 (2.95), 3.791 (2.89), 3.809 (0.93), 5.284 (0.83), 5.299 (1.08), 5.315 (0.80), 5.760 (2.07), 7.193 (1.53), 7.214 (3.19), 7.234 (1.95), 7.389 (0.77), 7.410 (1.09), 7.426 (0.63), 7.611 (2.00), 7.635 (2.04), 7.651 (1.88), 7.666 (1.82), 10.027 (3.34).

【0943】

実施例233

メチル1-(4-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルバモイル]-2-フルオロ-5-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

10

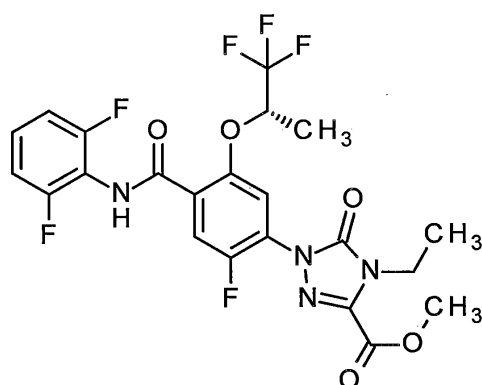
20

30

40

50

【化 4 2 3】



実施例231の合成中に単離した。

LC-MS (方法A) : $R_t = 1.27$ 分 ; MS (ESI^{neg}): $m/z = 531$ [M-H]⁻

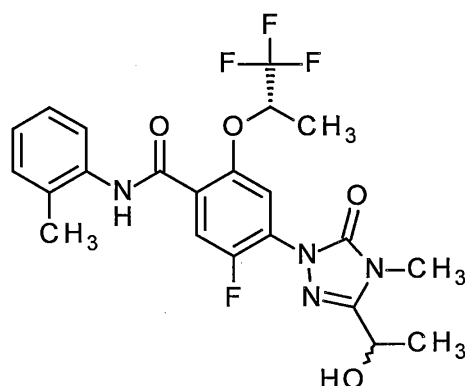
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.265 (3.38), 1.271 (2.25), 1.282 (6.96), 1.300 (3.50), 1.320 (1.45), 1.338 (0.71), 1.437 (5.66), 1.453 (5.56), 2.322 (1.05), 2.327 (1.40), 2.331 (0.98), 2.522 (6.20), 2.665 (1.10), 2.669 (1.45), 2.673 (1.03), 3.040 (0.44), 3.217 (0.44), 3.809 (0.56), 3.828 (0.54), 3.930 (16.00), 3.983 (1.13), 4.000 (2.89), 4.018 (2.72), 4.035 (0.86), 4.927 (1.57), 5.304 (0.93), 5.320 (1.25), 5.336 (0.98), 5.351 (0.44), 5.760 (4.61), 7.195 (1.81), 7.215 (3.72), 7.236 (2.25), 7.376 (0.42), 7.391 (0.96), 7.412 (1.27), 7.429 (0.76), 7.594 (0.42), 7.619 (0.71), 7.633 (2.23), 7.657 (3.75), 7.672 (1.81), 7.686 (0.44), 9.651 (0.91), 10.072 (2.25).

【0 9 4 4】

実施例234

5-フルオロ-4-{3-[1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(2-メチルフェニル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (立体異性体の混合物)

【化 4 2 4】



工程A:

5-フルオロ-4-{3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-(2-メチルフェニル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (実施例73、150mg、311 μ mol) をジクロロメタン (10mL) に溶解した。デス-マーチン-ペルヨージナン(1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン、198mg、466 μ mol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM (3 $\times$) で抽出した。合わせた有機相

を飽和重炭酸ナトリウム溶液および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗4-(3-アセチル-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-メチルフェニル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (159mg、収率106%、LC-MS (方法A) : $R_t=1.30$ 分；を得た。MS (ESIpos): $m/z = 481$ [$M+H$]⁺).

【0945】

工程B：

上記からの粗ケトン (159mg、331 μ mol) をメタノール (2mL) およびTHF (1.5mL) に溶解し、0°Cに冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (22.5mg、596 μ mol) を添加し、混合物を0°Cでさらに30分間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液 (10mL) でクエンチし、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過および濃縮した。分取HPLCにより所望の生成物 (47.0mg、純度90%、収率26%) が得られた。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.17$ 分；MS (ESIpos): $m/z = 483$ [$M+H$]⁺

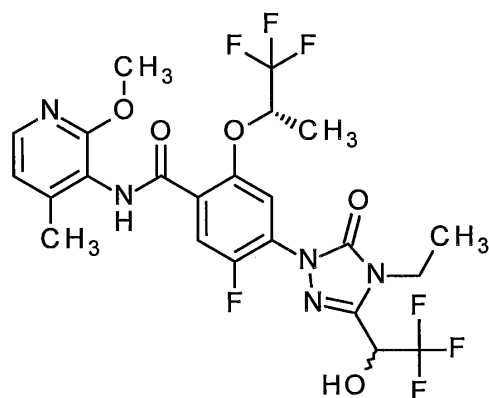
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.438 (2.09), 1.458 (3.81), 1.474 (3.06), 2.263 (5.20), 2.518 (0.69), 2.523 (0.46), 3.334 (16.00), 3.343 (7.64), 4.792 (0.49), 5.361 (0.42), 5.828 (0.59), 5.843 (0.58), 7.145 (0.63), 7.148 (0.63), 7.163 (0.51), 7.167 (0.49), 7.223 (0.58), 7.251 (0.68), 7.269 (0.48), 7.478 (0.72), 7.495 (0.61), 7.545 (0.86), 7.560 (0.85), 7.641 (1.09), 7.666 (1.10), 9.729 (1.24).

【0946】

実施例235

4-{4-エチル-5-オキソ-3-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (立体異性体の混合物)

【化425】



工程A：

4-[4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}ベンズアミド (実施例124、620mg、純度95%、1.15mmol) をジクロロメタン (15mL) に溶解した。デス-マーチン-ペルヨージナン(1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン、730mg、1.72mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗4-(4-エチル-3-ホルミル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロ-N-(2-メトキシ-4-メチルピリジン

-3-イル)-2-[[[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]ベンズアミド (695mg、純度90%、収率107%、LC-MS (方法B) : $R_t=1.14$ 分; を得た。MS (ESI^{neg}): $m/z = 510$ [M-H]⁻).

【0947】

工程B:

上記からの粗アルデヒド (200mg、391 μ mol) をTHF (2mL) に溶解し、0 °Cに冷却した。TBAF (テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド、THF中1M、20 μ l、20 μ mol) を添加し、引き続いてトリフルオロメチルトリメチルシラン (100 μ l、700 μ mol) を添加した。得られた赤色溶液を室温で一晩攪拌した。さらなるTBAF (THF中1M、20 μ l、20 μ mol) を添加し、引き続いてトリフルオロメチルトリメチルシラン (60 μ l、420 μ mol) を添加し、混合物を室温で2日間攪拌した。混合物を濾過し、分取HPLCを使用して精製すると、所望の生成物 (32.0mg、純度98%、収率13%) が得られた。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.20$ 分; MS (ESI^{pos}): $m/z = 582$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0.914 (1.42), 0.932 (3.62), 0.951 (1.73), 1.230 (0.30), 1.258 (2.36), 1.275 (5.39), 1.293 (2.72), 1.314 (0.76), 1.332 (0.44), 1.446 (3.95), 1.462 (3.96), 1.543 (0.34), 1.563 (0.42), 1.605 (0.21), 2.223 (10.84), 2.336 (0.17), 2.470 (0.35), 2.474 (0.37), 2.480 (0.49), 2.518 (2.32), 2.522 (1.45), 3.137 (0.49), 3.158 (0.43), 3.179 (0.47), 3.810 (0.21), 3.829 (0.53), 3.847 (1.21), 3.862 (16.00), 3.875 (1.28), 3.892 (0.49), 3.910 (0.20), 5.361 (0.25), 5.376 (0.59), 5.392 (0.77), 5.408 (0.57), 5.425 (0.23), 5.517 (0.29), 5.534 (0.77), 5.553 (0.72), 5.570 (0.24), 6.934 (1.91), 6.947 (2.04), 7.583 (2.26), 7.598 (1.68), 7.608 (2.56), 7.613 (1.78), 7.969 (2.59), 7.983 (2.57), 9.680 (1.27).

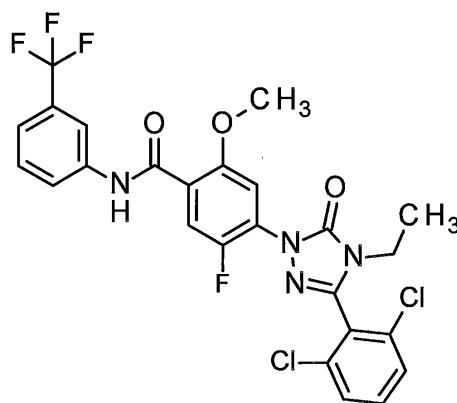
【0948】

実験節—参照化合物

参照化合物1

4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

【化426】



合成は、国際公開第2013/186692号パンフレット、実施例—70に記載されている。

【0949】

実験節—生物学的アッセイ

以下の表2は、本明細書で、特に実験節の生物学的アッセイの部で使用される略語を列挙する:

【0950】

10

20

30

40

50

【表 2】

表2:略語

ATCC	アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関
DDK	ポリペプチドタグの名称
DCM	ジクロロメタン
DHODH	ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ
DMSO	ジメチルスルホキシド
h	時間
IC ₅₀	最大半数阻害濃度
μM	マイクロモル濃度
mM	ミリモル濃度
MTP	マイクロタイタープレート
MYC	ポリペプチドタグの名称
μl	マイクロリットル
nM	ナノモル濃度
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
RPMI	ロズウェルパーク記念研究所
rt	室温
THP	細胞株名称
トリトンX	界面活性剤の名称
Tris	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン

10

20

【0951】

実施例を選択された生物学的アッセイで1回または複数回試験した。2回以上試験した場合、データは平均値または中央値のいずれかとして報告し、ここで

- ・平均値は算術平均値とも呼ばれ、得られた値の和÷試験した回数を表し、
- ・中央値は昇順または降順で並べた場合の値の群の中央の数を表す。設定されたデータの値の数が奇数の場合、中央値は中央の値になる。設定されたデータの値の数が偶数の場合、中央値は2つの中央の値の算術的平均となる。

30

【0952】

実施例を1回または複数回合成した。2回以上合成した場合、生物学的アッセイのデータは、1つまたは複数の合成バッチの試験から得られたデータセットを利用して計算される平均値または中央値を表す。

【0953】

本発明の化合物のインビトロ活性を以下のアッセイで実証することができる：

インビトロアッセイ1：DHODH酵素アッセイ-1 酵素アッセイは、DHODH活性を色素2,6-ジクロロフェノールインドフェノール（DCIP）の漂白と結び付ける（Knecht and Löffler, 1998; Miller et al., 1968）。pH8.0の50mM Tris、0.1%トリトンX-100、150mM塩化カリウム、2nM DHODH、1mMジヒドロオロテート、0.1mMデシルユビキノン、0.06mM DCIPおよび2%DMSOを含む緩衝液中、32℃でアッセイを行った。基質の添加により反応を開始した。酵素活性を、600nmでのDCIP吸光度の減少によって動的に監視した。精製組換えヒトDHODH酵素はNovusから購入した（カタログ番号NBP1-98916）。他の化学物質はSigma-Aldrichから購入した。BMG clarion starプレートリーディング分光光度計を使用して吸光度測定値を得た。

40

【0954】

インビトロアッセイ2：DHODH酵素アッセイ-2

酵素アッセイは、DHODH活性を色素2,6-ジクロロフェノールインドフェノール（DCIP）の漂白と結び付ける（Knecht and Löffler, 1998; Miller et al., 1968）。pH8.0の50mM Tris、0.1%トリトンX-100、150mM塩化カリウム、0.4 μg/mL DHODH、1

50

mMジヒドロオロテート、0.1mMデシルユビキノン、0.06mM DCIPおよび0.17%DMSOを含む緩衝液中、室温でアッセイを行った。化合物をピントランスファーまたはD300デジタルディスペンサーを介して添加し、基質の添加によって反応を開始した。酵素活性を、600nmでのDCIP吸光度の減少によって動的に監視した。精製組換えヒトDHODH（全長、C末端MYC/DDKタグ）酵素は、Origeneから購入した（カタログ番号TP039034）。レフルノミドおよびテリフルノミドを含む他の化学物質は、Sigma-Aldrichから購入した。Molecular Devices Spectramax M5プレートリーディング分光光度計を使用して吸光度測定値を得た。

【0955】

インビトロアッセイ3：H460（肺がん）

10

Alamar Blue（登録商標）：

4000個細胞/ウェルのNCI-H460細胞を、96ウェルプレート中、90%RPMI 1640（Invitrogen、番号22400-089）および10%ウシ胎児血清（Invitrogen、番号10099-141）およびペニシリン／ストレプトマイシンに播種した。翌日、細胞を様々な濃度の試験化合物と共に72時間インキュベートした。細胞生存率を、37℃で2時間、1ウェルあたり12μlのAlamar Blue（登録商標）（Invitrogen）と共に細胞をインキュベートして分析した。最後に、励起波長：544nmおよび発光波長：590nmを使用してプレートを分析した。

【0956】

CellTiter-Glo（登録商標）：

250個細胞/ウェルのNCI-H460細胞を、96ウェルプレート中、90%RPMI 1640（Invitrogen、番号22400-089）および10%ウシ胎児血清（Invitrogen、番号10099-141）およびペニシリン／ストレプトマイシンに播種した。翌日、細胞を様々な濃度の試験化合物と共に72時間インキュベートした。CellTiter-Glo（登録商標） Luminescent Cell Viability Assay（Promega、番号G7572）を製造業者の指示に従って使用して、細胞生存率を分析した。

20

【0957】

インビトロアッセイ4：THP-1増殖アッセイ-1（AML）

2000細胞/ウェルのTHP-1細胞を、384ウェルプレート中Glutamax（Gibco、番号11875-093）および10%ウシ胎児血清（Biochrom、番号S0615）を含むRPMI 1640に播種した。翌日、細胞を様々な濃度の試験化合物と共に72時間インキュベートした。CellTiter-Glo（登録商標） Luminescent Cell Viability Assay（Promega、番号G7570）を製造業者の指示に従って使用して、細胞生存率を分析した。

30

【0958】

40

50

【表 3 A】

表3:インビトロアッセイ1~4における実施例および参照化合物のIC₅₀値

実施例番号	インビトロアッセイ 1: DHODH酵素アッセイ1 IC ₅₀ [mol/l] (平均値)	インビトロアッセイ 2: DHODH酵素アッセイ2 IC ₅₀ [mol/l] (平均値)	インビトロアッセイ 3: H460 (肺がん) IC ₅₀ [mol/l] (平均値)	インビトロアッセイ 4: THP-1増殖アッセイ (AML) IC ₅₀ [mol/l]
1	4.43E-08	9.00E-09		3.73E-08
2	4.30E-08	1.40E-08		9.43E-08
3	4.25E-07	1.49E-07		
4	2.27E-06	1.10E-06		
5	2.00E-08	1.90E-08		
6	3.85E-06	7.55E-07		
7	5.25E-08	1.70E-08		3.12E-08
8	7.25E-08	5.20E-08		5.01E-08
9	5.00E-06	2.10E-06		
10	1.40E-07	2.10E-08		
11	4.80E-08	8.00E-09		7.18E-09
12	1.00E-07	1.70E-08		3.70E-08
13	3.50E-08	1.10E-08		
14	2.35E-06	7.38E-07		
15	8.00E-07	6.65E-07		
16	5.33E-09	1.30E-05	8.00E-10	
17	6.00E-09	1.00E-09		2.35E-09
18	5.22E-08	3.00E-09		4.78E-09
19	1.53E-07	6.43E-08	1.96E-08	6.21E-08
20	3.27E-07	5.68E-08	4.13E-08	
21	7.50E-07	8.57E-08	6.65E-08	
22	5.00E-07	7.16E-08	4.29E-08	
23	3.00E-08	1.70E-06	2.00E-09	
24	1.50E-08	5.40E-09	6.80E-09	
25				
26	1.50E-07	1.60E-05	3.17E-08	
27		2.13E-07	9.60E-09	
28	2.80E-08	5.46E-08	1.20E-08	
29	7.50E-07	8.49E-07	5.81E-08	
30		2.52E-07	3.20E-08	
31	8.00E-08	1.90E-07	2.25E-08	
32			9.00E-10	
33	1.60E-08		2.50E-09	
34	1.00E-07	4.09E-07	2.71E-08	
35	1.60E-07	4.18E-07	2.37E-08	
36	1.10E-08	2.80E-09	1.60E-09	
37	2.00E-08	2.24E-08	7.80E-09	
38	2.90E-08	3.77E-08	5.40E-09	2.16E-08

10

20

30

40

50

【表 3 B】

39	1.90E-07	5.50E-09	2.46E-08	
40	4.50E-07	2.19E-07	3.25E-08	
41	9.00E-07	1.10E-06	9.03E-08	
42		2.00E-06	3.98E-08	
43	7.00E-08	2.89E-07	1.12E-08	
44		1.53E-08	3.50E-09	
45		1.52E-07	1.50E-09	
46	7.00E-07	3.50E-06	4.08E-08	
47	1.70E-08			1.22E-08
48	7.50E-09			3.45E-09
49	1.60E-07			
50	5.00E-08			1.61E-08
51	1.40E-08			
52	4.00E-07			
53	1.25E-08			6.00E-09
54	6.05E-09			
55	1.00E-07			
56	1.20E-07			
57	4.40E-08			
58	5.00E-07			
59	9.00E-08			1.65E-07
60	1.50E-08			
61	4.00E-07			
62	1.50E-07			
63	4.50E-07			
64	2.00E-06			
65	1.30E-08			3.55E-08
66	5.00E-09			1.23E-08
67	9.00E-08			
68	1.30E-08			3.98E-09
69	1.50E-08			
70	1.60E-07			
71	7.75E-09			
72	2.65E-08			1.92E-08
73	4.30E-08			3.60E-08
74	2.50E-06	1.10E-06	1.00E-12	
75		7.20E-06	1.20E-12	
76		2.00E-05	1.00E-12	
77			3.29E-08	
78			9.00E-10	
79			1.90E-09	
80			1.50E-09	
81			7.00E-10	
82	1.00E-06		1.50E-09	

10

20

30

40

50

【表 3 C】

83		8.67E-07	2.90E-09	
84			1.00E-09	
85		2.12E-08	2.30E-09	
86				
87			6.00E-10	
88		1.00E-06	1.51E-08	
89			1.21E-08	
90		1.30E-05	2.93E-07	
91		5.90E-06	1.38E-08	
92	3.00E-05			
93	9.00E-07			
94	1.43E-08			
95	5.43E-08			8.33E-08
96	4.98E-08			1.06E-07
97	3.00E-06			
98	1.13E-07			8.75E-08
99	6.00E-08			7.42E-08
100	8.50E-06			
101	7.00E-07			
102	9.00E-07			
103	6.50E-08			1.73E-07
104	1.50E-07			
105	1.50E-08			2.24E-08
106	1.31E-08			1.59E-08
107	1.43E-08			2.96E-08
108	1.10E-06			
109	1.60E-08			3.40E-08
110	2.40E-07			
111	3.50E-08			3.68E-08
112	6.00E-07			
113	5.00E-07			
114	2.50E-06			
115	1.50E-07			
116	1.60E-07			
117	4.00E-06			
118	8.50E-06			
119	9.75E-09			8.66E-09
120	6.17E-09			2.40E-09
121	4.17E-09			4.25E-09
122	1.50E-08			1.05E-08
123	8.00E-08			9.33E-08
124	1.90E-08			3.33E-08
125	2.50E-08			3.20E-08
126	1.40E-07			1.13E-07

10

20

30

40

50

【表 3 D】

127	1.95E-08			2.45E-08
128	4.50E-09			1.12E-08
129	5.50E-09			6.28E-09
130	2.00E-08			1.77E-08
131	4.33E-09			6.64E-09
132	3.00E-09			4.02E-09
133	4.50E-09			3.18E-09
134	3.50E-09			5.95E-09
135	3.20E-09			2.21E-09
136	5.00E-09			3.51E-09
137	4.50E-09			7.23E-10
138	1.50E-08			1.74E-08
139	2.30E-08			1.60E-08
140	1.50E-08			5.83E-09
141	7.50E-09			4.28E-09
142	7.00E-09			1.73E-09
143	4.50E-09			1.02E-09
144	6.00E-08			3.98E-08
145	1.30E-08			1.51E-08
146	2.20E-08			
147	5.00E-06	2.00E-05	1.00E-12	
148				
149		2.00E-05	1.00E-13	
150		1.80E-05	1.30E-12	
151	1.60E-06	7.10E-06	1.00E-12	
152	2.00E-05	1.90E-05	1.00E-12	
153	3.00E-06	8.70E-06	1.00E-13	
154	7.50E-06	1.10E-05	1.00E-12	
155		2.00E-05	1.00E-12	
156				
157			9.28E-08	
158			7.46E-08	
159	1.00E-05	9.40E-06	1.00E-12	
160			7.86E-08	
161	7.00E-06	2.00E-05	1.00E-12	
162		2.00E-05	1.00E-13	
163			1.00E-12	
164		2.00E-05	1.00E-13	
165			5.02E-07	
166	1.50E-07	2.95E-07	5.04E-08	
167		9.29E-08	7.70E-09	
168	4.00E-07	4.15E-08	1.46E-08	
169	9.00E-08	8.05E-08	1.51E-08	
170	5.50E-07	2.46E-07	1.56E-07	

10

20

30

40

50

【表 3 E】

171			1.00E-12	
172	1.80E-08	1.80E-09	3.60E-09	2.89E-08
173	2.50E-08	1.04E-07	9.10E-09	2.43E-08
174	5.50E-08		8.90E-09	3.80E-08
175			4.50E-09	
176	3.90E-9			1.63E-9
177	2.50E-8			2.00E-8
178	6.00E-9			3.29E-9
179	2.10E-8			2.16E-8
180	4.20E-8			1.95E-8
181	1.70E-8			4.53E-8
182	2.80E-9			2.63E-9
183	7.00E-9			1.54E-8
184	2.50E-9			7.89E-9
185	1.00E-8			2.86E-9
186	1.20E-7			1.80E-7
187	2.50E-7			
188	4.50E-8			5.21E-8
189	2.00E-8			1.19E-8
190	5.00E-9			5.18E-8
191	2.40E-8			
192	4.30E-9			3.64E-9
193	5.20E-9			
194	5.20E-9			
195	2.80E-8			6.34E-9
196	4.50E-8			
197	4.20E-7			
198	1.70E-7			
199	8.50E-7			
200	7.00E-8			
201	2.20E-7			
202	4.50E-8			
203	1.60E-7			
204	5.50E-8			
205	7.00E-8			
206	6.50E-8			
207	2.90E-6			
208	3.10E-8			
209	6.50E-7			
210	9.00E-6			
211	6.00E-9			
212	1.50E-9			5.08E-7
213	9.00E-9			
214	8.50E-9			

10

20

30

40

50

【表 3 F】

215	1,50E-9			
216	3,00E-7			
217	5,00E-8			
218	6,50E-9			2,48E-6
219	2,50E-8			4,52E-6
220	4,00E-8			5,28E-7
221	1,00E-9			5,33E-7
222	7,00E-9			8,81E-7
223	1,40E-8			1,20E-7
224	7,50E-9			2,18E-7
225	2,00E-9			9,83E-7
226	1,30E-8			8,59E-8
227	6,30E-8			7,54E-8
228	3,00E-9			1,33E-9
229	2,20E-7			
230	7,50E-7			
231	2,00E-8			1,93E-8
232	1,50E-6			
233	! 2,35E-8			1,49E-7
234	2,50E-8			
235	1,70E-7			8,87E-8
参照化合物1	3.00 E-05			

【0959】

さらなる実施形態によると、本発明は、 $IC_{50} \leq 50nM$ でインビトロアッセイ1に記載されるようにDHODHを阻害する一般式 (I) の化合物を提供する。

【0960】

さらなる実施形態によると、本発明は、 $IC_{50} \leq 15nM$ でインビトロアッセイ1に記載されるようにDHODHを阻害する一般式 (I) の化合物を提供する。

【0961】

さらなる実施形態によると、本発明は、 $IC_{50} \leq 10nM$ でインビトロアッセイ1に記載されるようにDHODHを阻害する一般式 (I) の化合物を提供する。

【0962】

さらなる実施形態によると、本発明は、インビトロアッセイ3で活性を示した一般式 (I) の化合物を提供する。

【0963】

さらなる実施形態によると、本発明は、任意の肺がんアッセイ（インビトロまたは細胞ベースのアッセイ）で活性を示した一般式 (I) の化合物を提供する。

【0964】

インビトロアッセイ5：THP-1増殖アッセイ-2

腫瘍細胞および正常細胞をそれぞれの培地（ATCC推奨培地）中で培養した。アッセイの1日目に、接着細胞をトリプシン処理によって培養容器から剥がした。浮遊細胞を $300 \times g$ で遠心分離し、新鮮な培地に再懸濁した。細胞を白色384ウェルプレート（Perkin Elmer）の内側ウェルに $300 \sim 1000$ 個細胞/ $30 \mu L$ /ウェルの密度で播種した。蒸発を減らすために、各プレートの外側のウェルを $60 \mu L$ PBS/ウェルで満たした。1枚のプレートを細胞の処理に使用し、2枚目のプレートを開始プレートとした。全てのプレートを $37^\circ C$ 、5%

CO₂で24時間インキュベートした。2日目に、30 µL/ウェルのCellTiter Glow (CTG、Promega)を開始プレートに添加し、プレートを実験用プレートシェーカー上、室温で10分間振盪し、次いで、プレートをInfinite M200 Pro MTPリーダー (Tecan、Luminescence、0.1秒)で読み取った。10mMストック (DMSO中)からの化合物を、HP D300デジタルディスペンサーを用いて10倍希釈 (1E-6M~1E-12M)で処理プレートに3連で添加した (ディスペンサーはナノリットル体積で物質をウェルに添加するので、この装置で添加された体積はウェル内の最終体積にはカウントされない)。ウリジンによるレスキュー/特異性実験のために、100 µMウリジン/ウェル (DMSO中10mMストック溶液から希釈; Sigma-Aldrich)をHP D300デジタルディスペンサーを用いて添加した。処理プレートを37 °C、5%二酸化炭素でさらに72時間インキュベートする。アッセイの5日目に、30 µL/ウェルのCellTiter Glow (CTG、Promega)を処理プレートに添加し、プレートを実験用プレートシェーカー上、室温で10分間振盪し、次いで、プレートをInfinite M200 Pro MTPリーダー (Tecan、Luminescence、0.1秒)で読み取った。

【0965】

インビトロアッセイ6: SUDHL-10増殖アッセイ (リンパ腫)

2000細胞/ウェルのSUDHL-10細胞を、384ウェルプレート中Glutamax (Gibco、番号11875-093)および10%ウシ胎児血清 (Biochrom、番号S0615)を含むRPMI 1640に播種した。翌日、細胞を様々な濃度の試験化合物と共に72時間インキュベートした。CellTiter-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assay (Promega、番号G7570)を製造業者の指示に従って使用して、細胞生存率を分析した。

【0966】

インビトロアッセイ7: xCelligence増殖アッセイ (HCT116 (結腸直腸癌、A498 (腎臓癌)、Panc1 (膵癌) 細胞株)

インピーダンス測定は、細胞培養ウェルの底部の細胞数の増加によって引き起こされる測定電気インピーダンスの相対変化として導出される、細胞指数 (CI) と呼ばれる無次元パラメータである。

【0967】

CIを決定するために、2000個細胞/ウェルを96ウェルEプレートに播種した。細胞をリアルタイムセルアナライザー (RTCA) ステーション (ACEA Biosciences) に入れ、24時間インキュベートした。その後、化合物を指示される濃度で添加し、細胞をリアルタイムセルアナライザー (RTCA) ステーションで交換し、細胞が密集度に達するまで分析した。インピーダンスを60分毎に測定した。細胞指数をxCelligenceソフトウェアによって決定し、経時的にCIとして提示した。

【0968】

インビトロアッセイ8: U-87 MG増殖アッセイ (神経膠芽腫)

U-87 MG細胞を96ウェルマイクロタイタープレート中MEMイーグル培地+10%FCSに4000個細胞/ウェルで蒔いた (d-1)。化合物をd0で添加した。細胞数を、d0およびd3にアラマブルー染色 (2時間) によって決定した。蛍光をVictor3 (励起530nm; 発光590nm) で測定した。C0を処理なし (0.1%DMSO) の細胞についてd4に測定されたシグナルとして定義した。CIをd0で測定されたシグナルとして定義した。

【0969】

インビトロアッセイ9: Colo 205増殖アッセイ (結腸直腸癌)

COLO 205細胞を、96ウェルマイクロタイタープレート中安定なグルタミン+10%FCS+10mM Hepes+1mMピルビン酸ナトリウム+1×非必須アミノ酸を含むRPMI1640培地に4000個細胞/ウェルで蒔いた (d-1)。化合物をd0で添加した。細胞数を、d0およびd3にアラマブルー染色 (2時間) によって決定した。蛍光をVictor3 (励起530nm; 発光590nm) で測定した。C0を処理なし (0.1%DMSO) の細胞についてd4に測定されたシグナルとして定義した。CIをd0で測定されたシグナルとして定義した。

【0970】

10

20

30

40

50

【表 4】

実施例番号	インビトロアッセイ9: Colo 205 IC ₅₀ [mol/l] (平均値)
1	3.0 E-6

【0971】

インビトロアッセイ10：MKN-45増殖アッセイ（胃がん）

MKN-45細胞を、96ウェルマイクロタイタープレート中安定なグルタミン+20%FCSを含むRPMI1640培地に4000個細胞/ウェルで蒔いた（d-1）。化合物をd0で添加した。細胞数を、d0およびd3にアラマブルー染色（2時間）によって決定した。蛍光をVictor3（励起530nm；発光590nm）で測定した。C0を処理なし（0.1%DMSO）の細胞についてd4に測定されたシグナルとして定義した。CIをd0で測定されたシグナルとして定義した。

【0972】

【表 5】

表4:インビトロアッセイ10における実施例のIC₅₀値

実施例番号	インビトロアッセイ10: MKN-45 IC ₅₀ [mol/l] (平均値)
1	2.6 E-6

【0973】

インビトロアッセイ11：MIA PaCa2増殖アッセイ（膵癌）

MIA PaCa 2細胞を、96ウェルマイクロタイタープレート中DMEM／HAMS F12培地+10%FCS+2.5%ウマ血清に4000個細胞/ウェルで蒔いた（d-1）。化合物をd0で添加した。細胞数を、d0およびd3にアラマブルー染色（2時間）によって決定した。蛍光をVictor3（励起530nm；発光590nm）で測定した。C0を処理なし（0.1%DMSO）の細胞についてd4に測定されたシグナルとして定義した。CIをd0で測定されたシグナルとして定義した。

【0974】

インビトロアッセイ12：DU 145増殖アッセイ（前立腺がん）

DU 145細胞を、96ウェルマイクロタイタープレート中DMEM／HAMS F12培地+10%FCSに4000個細胞/ウェルで蒔いた（d-1）。化合物をd0で添加した。細胞数を、d0およびd3にアラマブルー染色（2時間）によって決定した。蛍光をVictor3（励起530nm；発光590nm）で測定した。C0を処理なし（0.1%DMSO）の細胞についてd4に測定されたシグナルとして定義した。CIをd0で測定されたシグナルとして定義した。

【0975】

10

20

30

40

50

【表 6】

表5:インビトロアッセイ12における実施例のIC₅₀値

実施例番号	インビトロアッセイ12: DU 145 IC ₅₀ [mol/l] (平均値)
1	2.9 E-7

10

【0976】

アッセイ13: MOLM 13分化アッセイ (AML)

20000個細胞/ウェルのMOLM13細胞を、Glutamax (Gibco、番号11875-093) および10%ウシ胎児血清 (Biochrom、番号S0615) を含むRPMI 1640に播種し、様々な濃度の試験化合物と共に96時間インキュベートした。室温でHuman TruStain FcX (Biolegend、番号422302) またはBD Human Fc Block (番号564220) で10分間処理した後、細胞を2 µg/ml APC抗マウス/ヒトCD11b抗体 (Biolegend、カタログ番号101212) と共に4 °Cで30分間インキュベートした。細胞を蛍光活性化細胞選別 (FACS) (BD FACS Canto、BD Biosciences) によって分析した。

20

【0977】

アッセイ14: がん細胞増殖パネル

CellTiter-Blue (登録商標) Cell Viability Assay (番号G8081、Promega) を製造業者の指示に従って使用した。手短に言えば、細胞を対数増殖期培養物から収穫し、計数し、細胞株の増殖速度に応じて4000~60000個細胞/ウェルの細胞密度で96ウェル平底マイクロタイタープレートに蒔いた。細胞が指数関数的増殖を再開するのを可能にするための24時間の回復期間の後、10 µlの培養培地 (4つの対照ウェル/プレート) または試験化合物を含む培養培地を添加した。化合物を30 µMまでの半対数増分で2連で10種の濃度で適用し、処理を3日間続けた。細胞を3日間処理した後、20 µl/ウェルのCellTiter-Blue (登録商標) 試薬を添加した。最大4時間のインキュベーション期間の後、Enspireマルチモードプレートリーダー (励起λ=531nm、発光λ=615nm) を使用して蛍光 (FU) を測定した。

30

【0978】

計算のために、2連/4連 (未処理対照) データの平均値を使用した。

【0979】

40

50

【表 7】

表6:アッセイ14における実施例1のIC₅₀値(がん細胞増殖パネル)

細胞株	起源*	絶対IC ₅₀ [μM]
SF-539	神経膠肉腫	0.221
HCT-116	結腸直腸癌	0.028
HT-29	結腸直腸癌	0.041
SNU-899	頭頸部がん	0.235
CAL-27	頭頸部がん	0.087
Jurkat	白血病	0.014
MOLT-3	白血病	0.029
MOLT-4	白血病	0.019
HL-60	白血病	0.026
MOLM-13	白血病	0.014
MV4-11	白血病	0.033
EM-2	白血病	0.037
JURL-MK1	白血病	0.047
SNU-398	肝細胞癌	0.1
SNU-449	肝細胞癌	0.08
NCI-H460	肺がん	0.147
NCI-H69	肺がん	0.175
OCI-LY7	リンパ腫	0.073
SUDHL-1	リンパ腫	0.008
HUT-78	リンパ腫	0.029
MINO	リンパ腫	0.01
RAJI	リンパ腫	0.01
MDA-MB-453	乳がん	0.112
SK-BR-3	乳がん	0.289
MM.1S	多発性骨髄腫	0.094
OPM-2	多発性骨髄腫	0.032
IMR-32	神経芽細胞腫	0.005
SH-SY5Y	神経芽細胞腫	0.032
A2780	卵巣がん	0.033
PANC-1	膵がん	0.041
PA-TU-8902	膵がん	0.281
PC-3M	前立腺がん	0.306
ACHN	腎細胞癌	0.024
Caki-1	腎細胞癌	0.186
HT-1080	肉腫	0.025
SK-LMS-1	肉腫	0.259

【0980】

細胞増殖パネル2アッセイ

細胞をRPMI 1640、10%FBS、2mM L-アラニル-L-グルタミン、1mM ピルビン酸ナトリウムまたは特別な培地中で増殖させた。細胞を384ウェルプレートに播種し、37℃、5%CO₂の加湿雰囲気中でインキュベートした。細胞播種の翌日に化合物を添加した。同時に、時間0の未処理細胞プレートを作製した。3日間のインキュベーション期間の後、細胞を固定し、染色して核の蛍光画像化を可能にした。

【0981】

化合物を最高試験濃度10 μMから半対数段階で連続希釈し、最大アッセイ濃度0.1%DMS

0で10種の濃度にわたってアッセイした。自動蛍光顕微鏡法を、Molecular Devices ImageXpress Micro XLハイコンテンツイメージャーを使用して行い、画像を4倍対物レンズで収集した。16ビットTIFF画像を取得し、MetaXpress 5.1.0.41ソフトウェアで分析した。

【0982】

データ分析

細胞増殖を、組み込まれた核色素の蛍光強度によって測定した。出力を相対細胞数と呼び、測定された核強度を以下の式を使用して対照の割合（POC）に変換する：

【数1】

$$POC = \frac{I_x}{I_0} \times 100$$

10

【0983】

（式中、 I_x は濃度 x における核強度であり、 I_0 は未処理ビヒクルウェルの平均核強度である）。

【0984】

シグモイド単一部位用量反応モデルへの非線形回帰を使用して、細胞反応パラメータを計算した：

20

【数2】

$$y = A + \frac{B - A}{1 + (C/x)^D}$$

【0985】

（式中、 y は濃度 x で測定された反応であり、 A および B は反応の下限および上限であり、 C は反応中点での濃度（ EC_{50} ）であり、 D はヒル勾配である）（Fallahi-Sichani, M., S.Honardej, L.M.Heiser, J.W.Gray, and P.K.Sorger (2013). Metrics other than potency reveal systematic variation in responses to cancer drugs.Nat.Chem.Biol.9:708-714.）。

30

【0986】

以下の式を使用して、時間0未処理プレートを使用してアッセイ期間中の倍加数を決定した：

【数3】

$$\text{倍加} = \log_2 \left(\frac{N}{N_{T0}} \right)$$

40

【0987】

（式中、 N はアッセイ終点での未処理ウェル中の細胞数であり、 N_{T0} は化合物添加時の細胞数である）。

【0988】

細胞数 IC_{50} は、最大可能反応の50%における試験化合物濃度である。 EC_{50} は、曲線変曲点または有効反応の半分での試験化合物濃度である（当てはめた曲線解のパラメータ C ）。

【0989】

曲線当てはめ、計算、およびレポート作成は、カスタムデータ整理エンジンおよびMathIQベースのソフトウェア（AIM）を使用して行った。

50

【 0 9 9 0 】

【 表 8 A 】

化合物	細胞株	起源	細胞数EC50 (μ M)	細胞数IC50 (μ M)
実施例106	Colo 320DM	結腸直腸癌	3.40E-03	2.08E-02
実施例106	786-O	腎細胞癌	3.67E-03	1.71E-02
実施例106	A498	腎細胞癌	>1.00E+01	>1.00E+01
実施例106	ACHN	腎細胞癌	1.34E-02	8.69E-02
実施例106	ARH-77	白血病	3.21E-03	5.07E-03
実施例106	BC-1	リンパ腫	5.41E-03	9.14E-03
実施例106	BV-173	白血病	1.13E-02	>1.00E+01
実施例106	Colo 205	結腸直腸癌	2.83E-03	3.99E-03
実施例106	CA46	リンパ腫	2.16E-02	1.45E-01
実施例106	CCRFCEM	白血病	3.39E-03	5.52E-03
実施例106	CEM-C1	白血病	3.48E-03	4.95E-03
実施例106	CFPAC-1	膵がん	1.74E-02	6.43E-02
実施例106	CML-T1	白血病	1.24E-03	1.69E-03
実施例106	CaOV3	卵巣癌	3.21E-01	>1.00E+01
実施例106	DMS114	肺がん	3.40E-02	>1.00E+01
実施例106	Daudi	リンパ腫	3.64E-03	5.90E-03
実施例106	DLD-1	結腸直腸癌	3.27E-03	1.97E-02
実施例106	EM-2	白血病	2.85E-03	5.46E-03
実施例106	G-401	腎細胞癌	5.53E-03	4.18E-02
実施例106	HCT-15	結腸直腸癌	1.80E-03	4.59E-03
実施例106	HCT-8	結腸直腸癌	2.26E-03	4.23E-03
実施例106	HCT-116	結腸直腸癌	4.07E-03	7.95E-03
実施例106	HT-29	結腸直腸癌	1.25E-02	7.54E-02
実施例106	JeKo-1	リンパ腫	6.22E-03	1.07E-02
実施例106	Jurkat	白血病	2.47E-03	3.46E-03
実施例106	K562	白血病	3.76E-03	4.74E-03
実施例106	MOLT-3	白血病	4.32E-03	5.59E-03
実施例106	MOLT-16	白血病	2.97E-03	3.84E-03
実施例106	MEG01	白血病	2.53E-03	3.36E-02
実施例106	MHH-PREB-1	リンパ腫	2.31E-03	2.54E-03
実施例106	Mia PaCa-2	膵がん	7.49E-03	>1.00E+01
実施例106	MV-4-11	白血病	2.74E-03	4.14E-03
実施例106	NAMALWA	リンパ腫	1.78E-03	4.13E-03
実施例106	NALM-6	白血病	3.25E-03	4.29E-03
実施例106	PA-1	卵巣癌	7.49E-03	1.07E-02

10

20

30

40

50

【表 8 B】

実施例106	PANC-1	膵がん	2.29E-02	>1.00E+01
実施例106	PSN-1	膵がん	2.17E-03	1.24E-02
実施例106	Raji	リンパ腫	3.81E-03	6.04E-03
実施例106	Ramos(RA 1)	リンパ腫	2.52E-03	3.11E-03
実施例106	RPMI 8226	多発性骨髄腫	1.02E-02	1.82E-02
実施例106	SU-DHL-10	リンパ腫	1.99E-04	>1.00E+01
実施例106	SHP-77	肺がん	7.46E-03	1.28E-01
実施例106	SU.86.86	膵がん	2.64E-02	>1.00E+01
実施例106	U266B1	多発性骨髄腫	3.45E-02	>1.00E+01
実施例121	Colo 320DM	結腸直腸癌	1.23E-03	5.10E-03
実施例121	786-O	腎細胞癌	8.59E-04	2.36E-03
実施例121	A498	腎細胞癌	>1.00E+01	>1.00E+01
実施例121	ACHN	腎細胞癌	3.12E-03	1.83E-02
実施例121	ARH-77	白血病	9.20E-04	1.39E-03
実施例121	BC-1	リンパ腫	1.02E-03	1.59E-03
実施例121	BV-173	白血病	9.06E-04	7.79E-02
実施例121	Colo 205	結腸直腸癌	8.36E-04	1.22E-03
実施例121	CA46	リンパ腫	3.11E-03	1.35E-02
実施例121	CCRFCEM	白血病	9.93E-04	1.56E-03
実施例121	CEM-C1	白血病	9.10E-04	1.28E-03
実施例121	CFPAC-1	膵がん	4.55E-03	1.64E-02
実施例121	CML-T1	白血病	3.52E-04	4.95E-04
実施例121	CaOV3	卵巣癌	1.29E-02	>1.00E+01
実施例121	DMS114	肺がん	7.62E-03	>1.00E+01
実施例121	Daudi	リンパ腫	6.13E-04	1.02E-03
実施例121	DLD-1	結腸直腸癌	1.06E-03	4.01E-03
実施例121	EM-2	白血病	1.06E-03	1.97E-03
実施例121	G-401	腎がん	2.19E-03	>1.00E+01
実施例121	HCT-15	結腸直腸癌	9.21E-04	2.83E-03
実施例121	HCT-8	結腸直腸癌	1.27E-03	2.34E-03
実施例121	HCT-116	結腸直腸癌	8.64E-04	1.67E-03
実施例121	HT-29	結腸直腸癌	2.72E-03	1.10E-02
実施例121	JeKo-1	リンパ腫	1.79E-03	3.01E-03
実施例121	Jurkat	白血病	6.38E-04	9.25E-04
実施例121	K562	白血病	1.03E-03	1.31E-03
実施例121	MOLT-3	白血病	1.14E-03	1.49E-03
実施例121	MOLT-16	白血病	8.42E-04	1.08E-03

10

20

30

40

50

【表 8 C】

実施例121	MEG01	白血病	6.60E-04	3.05E-03
実施例121	MHH-PREB-1	リンパ腫	7.42E-04	8.30E-04
実施例121	Mia PaCa-2	膵がん	2.23E-03	>1.00E+01
実施例121	MV-4-11	白血病	8.14E-04	1.20E-03
実施例121	NAMALWA	リンパ腫	2.53E-04	1.56E-03
実施例121	NALM-6	白血病	9.23E-04	1.27E-03
実施例121	PA-1	卵巣癌	2.07E-03	2.88E-03
実施例121	PANC-1	膵がん	3.50E-03	>1.00E+01
実施例121	PSN-1	膵がん	8.57E-04	6.46E-03
実施例121	Raji	リンパ腫	8.56E-04	1.35E-03
実施例121	Ramos(RA 1)	リンパ腫	7.18E-04	8.78E-04
実施例121	RPMI 8226	多発性骨髄腫	2.32E-03	4.21E-03
実施例121	SU-DHL-10	リンパ腫	1.26E-03	4.09E-03
実施例121	SHP-77	肺がん	1.53E-03	1.63E-02
実施例121	SU.86.86	膵がん	5.08E-03	>1.00E+01
実施例121	U266B1	多発性骨髄腫	4.88E-03	>1.00E+01

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4709(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 C	235/60 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 C	235/62 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 C	235/64 (2006.01)	C 0 7 C	235/60	
C 0 7 D	211/58 (2006.01)	C 0 7 C	235/62	
C 0 7 D	213/74 (2006.01)	C 0 7 C	235/64	
C 0 7 D	213/76 (2006.01)	C 0 7 D	211/58	
C 0 7 D	231/38 (2006.01)	C 0 7 D	213/74	
C 0 7 D	231/56 (2006.01)	C 0 7 D	213/76	
C 0 7 D	239/42 (2006.01)	C 0 7 D	231/38	Z
C 0 7 D	249/14 (2006.01)	C 0 7 D	231/56	Z
C 0 7 D	263/48 (2006.01)	C 0 7 D	239/42	Z
C 0 7 D	307/22 (2006.01)	C 0 7 D	249/12	5 0 6
C 0 7 D	309/14 (2006.01)	C 0 7 D	249/12	5 0 9
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	249/12	5 1 1
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	249/14	5 0 5
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	263/48	
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D	307/22	
		C 0 7 D	309/14	
		C 0 7 D	401/12	C S P
		C 0 7 D	403/12	
		C 0 7 D	405/12	
		C 0 7 D	413/12	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

2 1 4 2 ・ ケンブリッジ ・ メイン ・ ストリート ・ 4 1 5

(73)特許権者 507044516

プレジデント アンド フェローズ オブ ハーバード カレッジ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 8 , ケンブリッジ, クインシー ストリート 1 7

(73)特許権者 592017633

ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイション

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ボストン フルーツ ストリート 5 5

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 シュテファン・ニコラウス・グラートル

ドイツ・1 3 1 5 6 ・ベルリン・ルドルフ・ディーツェン・ヴェーク・1 8 / 2 0

(72)発明者 デュイ・グエン

ドイツ・1 0 1 7 9 ・ベルリン・ハインリヒ・ハイネ・シュトラッセ・2 7

(72)発明者 クヌート・アイス

ドイツ・1 3 5 8 7 ・ベルリン・フィヒテンヴェーク・1

(72)発明者 ユディット・ギュンター

ドイツ・1 3 1 8 7 ・ベルリン・パルクシュトラッセ・6 0

(72)発明者 ティモ・シュテルフェルト

- ドイツ・１４１９７・ベルリン・ヨハニスベルガー・シュトラセ・６７
- (72)発明者 アンドレアス・ヤンツァー
- ドイツ・１０４３７・ベルリン・リノヴェル・シュトラセ・３
- (72)発明者 ズヴェン・クリスティアン
- ドイツ・１０１１５・ベルリン・シャルンホルストシュトラセ・１６
- (72)発明者 トーマス・ミュラー
- ドイツ・４０７６４・ランゲンフェルト・パークシュトラセ・２４
- (72)発明者 シェリフ・エル・シェイク
- ドイツ・４５４８１・ミュールハイム／ルール・クヴェレンシュトラセ・７４
- (72)発明者 ハン・ジエ・ジョウ
- アメリカ合衆国・９４４０４・フォスター・シティ・アーガス・コート・８３０
- (72)発明者 チャンジア・ジャオ
- 中華人民共和国・１０１１１１・ベイジン・ベイジン・エコノミック・テクノロジカル・ディベロ
ップメント・エリア・ケチュアン・フォーティーンズ・ストリート・ナンバー・９９・フィロンセ
ン・パーク・ユニット・２・ルーム・２０２
- (72)発明者 デイヴィッド・ブライアン・サイクス
- アメリカ合衆国・０２１４１・ケンブリッジ・プリマス・ストリート・８３
- (72)発明者 スティーヴン・ジェームズ・フェラーラ
- アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０２１４２・ケンブリッジ・メイン・ストリート・４１５・
ザ・ブロード・インスティテュート・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ケリー・リュウ
- 中華人民共和国・１０２２０８・ベイジン・チャン・ピン・ディストリクト・ファイ・ロン・グアン
・タウン・ロン・テン・ユアン・２・ビルディング・ナンバー・１４・ユニット・２－５０２
- (72)発明者 ミヒャエル・クレーバー
- ドイツ・１３１２７・ベルリン・シュテファヌスリング・２７
- (72)発明者 クラウディア・メルツ
- ドイツ・１２２４７・ベルリン・ヴンジーデラー・ヴェーク・３７
- (72)発明者 ミヒャエル・ニーフス
- ドイツ・１２１５９・ベルリン・ヘーンエルシュトラセ・１９
- (72)発明者 マルティーナ・シェーファー
- ドイツ・１３４６５・ベルリン・グルネマンツプファット・７７
- (72)発明者 カチャ・ツイーマン
- ドイツ・４０４８９・デュッセルドルフ・ボックマー・シュトラセ・３７０
- (72)発明者 カール・フリードリッヒ・ニジング
- ドイツ・５１３８１・レーバークーゼン・ヒュシャイダー・シュトラセ・３８ツェー
- 審査官 二星 陽帥
- (56)参考文献 中国特許出願公開第１０３００６６４５（ＣＮ，Ａ）
特表２０１５－５２３３５３（ＪＰ，Ａ）
HELENE MUNIER-LEHMANN ET AL, On Dihydroorotate Dehydrogenases and Their Inhibit
ors and Uses, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2013年, vol. 56, 3148 - 3167
DATABASE REGISTRY [online], 2011年04月13日, [retrieved on 2021.08.23], Retrieved f
rom: STN, CAS登録番号: 1278712-38-1等
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)
- C 07 D 249/12 - 413/12
C 07 C 235/60 - 235/64
A 61 P 29/00 - 43/00
A 61 K 31/4196 - 31/506
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)