

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008年11月20日 (20.11.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/139845 A1

- (51) 国際特許分類:  
*C07D 277/20* (2006.01)    *A61P 9/10* (2006.01)  
*A61K 31/426* (2006.01)    *A61P 9/12* (2006.01)  
*A61K 31/433* (2006.01)    *A61P 11/00* (2006.01)  
*A61K 31/5377* (2006.01)    *A61P 13/12* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)        *A61P 15/00* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)        *A61P 19/02* (2006.01)  
*A61P 3/06* (2006.01)        *A61P 19/06* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)        *A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 7/00* (2006.01)        *A61P 25/04* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)        *A61P 27/02* (2006.01)

[続葉有]

- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/057711  
(22) 国際出願日: 2008年4月22日 (22.04.2008)  
(25) 国際出願の言語: 日本語  
(26) 国際公開の言語: 日本語  
(30) 優先権データ:  
特願2007-113706 2007年4月24日 (24.04.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).

- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宇都 芳一 (UTO, Yoshikazu). 清塚 洋平 (KIYOTSUKA, Yohei). 蔵田 等司 (KURATA, Hitoshi). 緒方 恒暉 (OGATA, Tsuneaki). 奥山 亮 (OKUYAMA, Ryo). 阿部 学 (ABE, Manabu). 原田 淳 (HARADA, Jun). 河野 圭太 (KONO, Keita).

(74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI, Koki et al.); 〒1340081 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

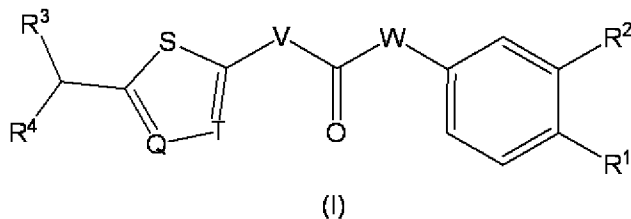
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL AMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規アミド誘導体



(57) Abstract: Disclosed is an amide derivative having an excellent SCD inhibitory activity or a pharmacologically acceptable salt thereof. Specifically disclosed is an amide derivative represented by the general formula (I) below, or a pharmacologically acceptable salt thereof. [chemical formula 1] (I) (In the formula, R<sup>1</sup> represents a hydroxy group, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy group, a C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkoxy group or the like; R<sup>2</sup> represents a hydroxy group, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy group, a C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkoxy group or the like; R<sup>3</sup> represents a hydrogen atom or the like; R<sup>4</sup> represents a C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl group which may be substituted at one to five positions independently by a group selected from the substituent group A, or the like; V represents a group represented by the formula: -NH- or a single bond; W represents a group represented by the formula: -NH- or a single bond; T represents a group represented by the formula: =C(R<sup>5</sup>)- or a nitrogen atom; and Q represents a group represented by the formula: =C(R<sup>6</sup>)- or a nitrogen atom.)

hydroxyalkoxy group or the like; R<sup>3</sup> represents a hydrogen atom or the like; R<sup>4</sup> represents a C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl group which may be substituted at one to five positions independently by a group selected from the substituent group A, or the like; V represents a group represented by the formula: -NH- or a single bond; W represents a group represented by the formula: -NH- or a single bond; T represents a group represented by the formula: =C(R<sup>5</sup>)- or a nitrogen atom; and Q represents a group represented by the formula: =C(R<sup>6</sup>)- or a nitrogen atom.)

(57) 要約: 本発明は、優れたSCD阻害作用を有するアミド誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。一般式(I)【化1】【式中、R<sup>1</sup>は、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルコキシ基等; R<sup>2</sup>は、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルコキシ基等; R<sup>3</sup>は、水素原子等; R<sup>4</sup>は、置換基群Aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよいC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール基等; Vは、式-NH-で表わされる基又は単結合; Wは、式-NH-で表わされる基又は単結合; Tは、式=C(R<sup>5</sup>)-で表わされる基又は窒素原子; Qは、式=C(R<sup>6</sup>)-で表わされる基又は窒素原子]を有するアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

WO 2008/139845 A1



SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(51) 国際特許分類 [続葉有]:

*A61P 27/12* (2006.01)      *C07D 285/12* (2006.01)  
*A61P 43/00* (2006.01)      *C07D 285/135* (2006.01)  
*C07D 277/46* (2006.01)      *C07D 333/36* (2006.01)  
*C07D 277/56* (2006.01)

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能
- 優先権主張に対する優先権の回復のための請求に関する情報

## 明 細 書

## 新規アミド誘導体

## 技術分野

[0001] 本発明は、ステアロイルCoAデサチュラーゼの働きを抑制することにより、糖尿病、動脈硬化、肥満、非アルコール性脂肪性肝炎、高脂血症、高血圧等のステアロイルCoAデサチュラーゼと関連する各種ヒト疾病の治療・予防に有効である特定の化学構造を有するアミド誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。

## 背景技術

[0002] アシル-CoAデサチュラーゼ酵素は、細胞に取り込まれる、または細胞内合成によって生成される脂肪酸での二重結合の形成を触媒する。動物では、それぞれ脂肪鎖のデルタ-9、デルタ-6、デルタ-5、デルタ-4の位置で二重結合を導入する4つのタイプのアシル-CoAデサチュラーゼ酵素が存在する。

[0003] ステアロイルCoAデサチュラーゼ(以下、SCDともいう)は飽和脂肪酸のデルタ-9の位置に二重結合を導入する酵素であり、生体内で主にパルミトイルCoA、ステアロイルCoAをそれぞれパルミトレオイルCoA、オレオイルCoAに変換し、これらの生成物はリン脂質、トリグリセリド、コレステロールエステルの主成分として利用される。ステアリン酸対オレイン酸の比は細胞膜の流動性に影響を及ぼし、糖尿病、肥満、動脈硬化、高血圧、神経性疾患、心疾患、ガン、老化に関与するとされている(非特許文献1)。

[0004] マウス肝SCDは食欲抑制ホルモンであるレプチン欠損ob/obマウスで高発現し、レプチン投与によってその発現が正常レベルまで抑制された。SCD欠損マウスは正常マウスに比べ低い肝トリグリセリド、低い肝コレステロールエステル、低い脂肪組織重量を呈し、高脂肪食下では、正常動物に比べ、体重増加が抑制され、耐糖能、インスリン感受性が亢進した。ob/obマウスとの交配により、体重減少、代謝亢進、脂肪肝正常化を来した(非特許文献2及び3)。

[0005] また、SCDに対するアンチセンス・ヌクレオチドをマウスへ投与し、SCD発現及び活性を阻害することにより、体重増加率、体脂肪率、血漿インスリン値、血糖値が低

下し、肝臓においては脂肪酸合成、脂肪滴蓄積が減少した(非特許文献4)。

[0006] これらの実験結果から、SCD阻害剤は脂質代謝系への広範な影響によって、インスリン抵抗性改善、高血糖改善、抗肥満、肝機能改善、動脈硬化改善に寄与し、治療薬の標的になることが推察される。

[0007] これまで、SCD阻害作用を有するいくつかの化合物が知られているが、いずれも本発明の化合物とは構造が異なる。例えば、ピペリジン環を含有する化合物が特許文献1で、ピペラジン環を含有する化合物が特許文献2乃至5で知られている。

特許文献1:国際公開第2006/034338号パンフレット

特許文献2:国際公開第2005/011653号パンフレット

特許文献3:国際公開第2005/5011654号パンフレット

特許文献4:米国2005/0119251号公報

特許文献5:国際公開第2006/086447号パンフレット

非特許文献1:Prog Lipid Res., 1995;34(2):139-150.

非特許文献2:Science., 2002;297(5579):240-243.

非特許文献3:Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002;99(17):11482-11486.

非特許文献4:The Journal of Clinical Investigation, 2005;115(4):1030-1038.

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

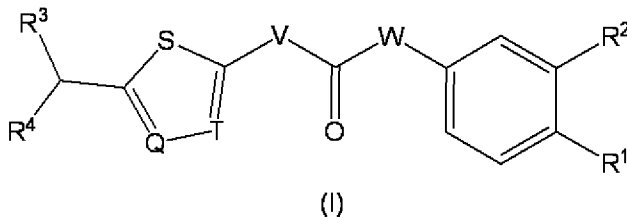
[0008] 発明者らは、SCD阻害作用を有する化合物について鋭意研究を行った結果、特定の化学構造を有するアミド化合物が、優れたSCD阻害作用を有することを見出した。また、本発明者らは、このアミド化合物が、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝、及び非アルコール性脂肪性肝炎からなる群から選ばれる疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として、又は肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖

尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風、及び胆石症からなる群から選ばれる疾患の治療及び／又は予防のための医薬の有効成分として有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成された。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、(1)一般式(I)

[0010] [化1]



[0011] [式中、

$R^1$ は、ヒドロキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_2-C_6$ ヒドロキシアルコキシ基、 $(C_1-C_6$ アルコキシ)- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基、ジ- $(C_1-C_6$ アルキル)アミノ- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基、4-モルホリニルで1置換されている $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $(C_1-C_6$ アルキルチオ)- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基、 $(C_1-C_6$ アルキルスルフィニル)- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基、 $(C_1-C_6$ アルキルスルホニル)- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基、アミノ基、モノ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、ジ- $(C_1-C_6$ アルキル)アミノ基、モノ- $C_2-C_7$ アルキルカルボニルアミノ基又は4-モルホリニル基を示し、

$R^2$ は、ヒドロキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_2-C_6$ ヒドロキシアルコキシ基、 $(C_1-C_6$ アルコキシ)- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基又はジ- $(C_1-C_6$ アルキル)アミノ- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基を示し、

$R^1$ と $R^2$ は、同時にヒドロキシ基又は $C_1-C_6$ アルコキシ基を示さず、

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基又はヒドロキシ基を示し、

$R^4$ は、置換基群Aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい $C_6-C_{10}$ アリール基又は置換基群Aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基を示し、

Vは、式-NH-で表わされる基又は単結合を示し、  
Wは、式-NH-で表わされる基又は単結合を示し、  
VとWは、同時に式-NH-で表わされる基又は単結合を示さず、  
Tは、式=C(R<sup>5</sup>)-で表わされる基又は窒素原子を示し、  
R<sup>5</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示し、  
Qは、式=C(R<sup>6</sup>)-で表わされる基又は窒素原子を示し、  
R<sup>6</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示し、  
置換基群Aは、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロゲン化アルキル基、  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)基、C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロゲン化アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、カルボ  
キシル基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル基、ニトロ  
基、アミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニルアミノ基、モノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミ  
ノ基、ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基及びカルバモイル基か  
らなる群を示す。]

を有するアミド誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。

[0012] 本発明において、好適には、

(2) (1)において、

R<sup>1</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、モノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキ  
ル)アミノ基又は4-モルホリニル基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩  
。

[0013] (3) (1)において、

R<sup>1</sup>が、メキシ基、エトキシ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基  
又は4-モルホリニル基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0014] (4) (1)において、

R<sup>1</sup>が、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又は4-モルホリニル基  
であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0015] (5) (1)乃至(4)から選択されるいずれか一項において、

R<sup>2</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基又はC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルコキシ基であるアミド誘導体

又はその薬理上許容される塩。

- [0016] (6) (1)乃至(4)から選択されるいずれか一項において、  
 $R^2$ が、2-ヒドロキシエトキシ基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [0017] (7) (1)乃至(6)から選択されるいずれか一項において、  
 $R^3$ が、水素原子であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [0018] (8) (1)乃至(7)から選択されるいずれか一項において、  
 $R^4$ が、(ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ ハロゲン化アルキル基及び $C_1-C_6$ ハロゲン化アルコキシ基)から選択される基で独立に1乃至3個置換されているフェニル基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [0019] (9) (1)乃至(7)から選択されるいずれか一項において、  
 $R^4$ が、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から選択される基で独立に1又は2個置換されているフェニル基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [0020] (10) (1)乃至(7)から選択されるいずれか一項において、  
 $R^4$ が、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基又は3,5-ジトリフルオロメチルフェニル基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [0021] (11) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項において、  
 $V$ が、式-NH-で表わされる基であり、 $W$ が、単結合であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [0022] (12) (1)乃至(11)から選択されるいずれか一項において、  
 $T$ が、窒素原子であり、 $Q$ が、式=CH-で表わされる基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [0023] (13) (1)において、  
 $R^1$ が $C_1-C_6$ アルコキシ基、モノ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、ジ- ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基又は4-モルホリニル基であり、 $R^2$ が $C_1-C_6$ アルコキシ基又は $C_2-C_6$ ヒドロ

キシアルコキシ基であり、 $R^3$ が水素原子であり、 $R^4$ が(ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ ハロゲン化アルキル基及び $C_1-C_6$ ハロゲン化アルコキシ基)から選択される基で独立に1乃至3個置換されているフェニル基であり、Vが式-NH-で表わされる基であり、Wが単結合であり、Tが窒素原子であり、Qが式=CH-で表わされる基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0024] (14) (1)において、

$R^1$ がメトキシ基、エトキシ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又は4-モルホリニル基であり、 $R^2$ が2-ヒドロキシエトキシ基であり、 $R^3$ が水素原子であり、 $R^4$ が(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から選択される基で独立に1又は2個置換されているフェニル基であり、Vが式-NH-で表わされる基であり、Wが単結合であり、Tが窒素原子であり、Qが式=CH-で表わされる基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0025] (15) (1)において、

$R^1$ がエチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又は4-モルホリニル基であり、 $R^2$ が2-ヒドロキシエトキシ基であり、 $R^3$ が水素原子であり、 $R^4$ が3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基又は3,5-ジトリフルオロメチルフェニル基であり、Vが式-NH-で表わされる基であり、Wが単結合であり、Tが窒素原子であり、Qが式=CH-で表わされる基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0026] (16) 一般式(I)を有する化合物が、

4-ジメチルアミノ-N-[5-(3-フルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、  
 N-[5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、  
 N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジメチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、



$N$ -[5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、  
 4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)- $N$ -[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド、  
 4-ジメチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)- $N$ -[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド、  
 4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)- $N$ -[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド、  
 3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-モルホリン-4-イル- $N$ -[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド、  
 $N$ -[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、  
 4-ジエチルアミノ- $N$ -[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、  
 $N$ -[5-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、又は、  
 $N$ -[5-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジメチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド

である(1)に記載のアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

[0027] (17) 一般式(I)を有する化合物が、

$N$ -[5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、  
 $N$ -[5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド、  
 4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)- $N$ -[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド、  
 4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)- $N$ -[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド、

N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、  
 4-ジエチルアミノ-N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、又は、  
 N-[5-(3,5-ジクロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド  
 である(1)に記載のアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

- [0028] (18) 一般式(I)を有する化合物が、  
 4-ジメチルアミノ-N-[5-(3-フルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、  
 N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、  
 N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジメチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、  
 N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、  
 4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド、  
 4-ジメチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド、  
 4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド、  
 3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-モルホリン-4-イル-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド、  
 N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、  
 4-ジエチルアミノ-N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、

N-[5-(3,5-ジクロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、又は、  
 N-[5-(3,5-ジクロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジメチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド  
 である(1)に記載のアミド誘導体。

[0029] (19) 一般式(I)を有する化合物が、

N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、  
 N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、  
 4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド、  
 4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド、  
 N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、  
 4-ジエチルアミノ-N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド、又は、  
 N-[5-(3,5-ジクロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド  
 である(1)に記載のアミド誘導体。

[0030] (20) (1)乃至(19)から選択されるいずれか一項に記載のアミド誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有するステアロイルCoAデサチュラーゼ阻害剤。

[0031] (21) (1)乃至(19)から選択されるいずれか一項に記載のアミド誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[0032] (22) ステアロイルCoAデサチュラーゼを阻害するための(21)に記載の医薬組成物。

- [0033] (23) ステアロイルCoAデサチュラーゼ活性の亢進に起因する疾病の治療及び／又は予防のための(21)に記載の医薬組成物。
- [0034] (24) 肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療及び／又は予防のための(21)に記載の医薬組成物。
- [0035] (25) 肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症の治療及び／又は予防のための(21)に記載の医薬組成物。
- [0036] (26) 肥満、肥満症又は肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、糖尿病、高血圧症若しくは動脈硬化症の治療及び／又は予防のための(21)に記載の医薬組成物。
- [0037] (27) 肥満又は肥満症の治療及び／又は予防のための(21)に記載の医薬組成物。
- [0038] (28) 糖尿病の治療及び／又は予防のための(21)に記載の医薬組成物。
- [0039] (29) 脂肪肝又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療及び／又は予防のための(21)に記載の医薬組成物。
- [0040] (30) 高脂血症又は高トリグリセライド血症の治療及び／又は予防のための(21)に記載の医薬組成物。
- [0041] (31) 医薬組成物を製造するための、(1)乃至(19)から選択されるいずれか一項に記載のアミド誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。
- [0042] (32) 医薬組成物がステアロイルCoAデサチュラーゼを阻害するための組成物である(31)に記載の使用。
- [0043] (33) 医薬組成物が肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝

異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療及び／又は予防のための組成物である(31)に記載の使用。

- [0044] (34) 医薬組成物が肥満に起因する下記の疾患: 高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症の治療及び／又は予防のための組成物である(31)に記載の使用。
- [0045] (35) 医薬組成物が肥満、肥満症又は肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、糖尿病、高血圧症若しくは動脈硬化症の治療及び／又は予防のための組成物である(31)に記載の使用。
- [0046] (36) 医薬組成物が肥満又は肥満症の治療及び／又は予防のための組成物である(31)に記載の使用。
- [0047] (37) 医薬組成物が糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である(31)に記載の使用。
- [0048] (38) 医薬組成物が脂肪肝又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療及び／又は予防のための組成物である(31)に記載の使用。
- [0049] (39) 医薬組成物が高脂血症又は高トリグリセライド血症の治療及び／又は予防のための組成物である(31)に記載の使用。
- [0050] (40) (1)乃至(19)から選択されるいずれか一項に記載のアミド誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与するステアロイルCoAデサチュラーゼ阻害方法。
- [0051] (41) (1)乃至(19)から選択されるいずれか一項に記載のアミド誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の治療及び／又は予防方法。
- [0052] (42) 疾病が肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾

患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝又は非アルコール性脂肪性肝炎である(41)に記載の方法。

[0053] (43) 疾病が肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症である(41)に記載の方法。

[0054] (44) 疾病が肥満、肥満症又は肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、糖尿病、高血圧症若しくは動脈硬化症である(41)に記載の方法。

[0055] (45) 疾病が肥満又は肥満症である(41)に記載の方法。

[0056] (46) 疾病が糖尿病である(41)に記載の方法。

[0057] (47) 疾病が脂肪肝又は非アルコール性脂肪性肝炎である(41)に記載の方法。

[0058] (48) 疾病が高脂血症又は高トリグリセライド血症である(41)に記載の方法。及び、

(49) 温血動物がヒトである(40)乃至(48)から選択されるいずれか一項に記載の方法を挙げることができる。

[0059] 本発明において、「 $C_1-C_6$ アルキル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-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、2, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル又は2-エチルブチル基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基( $C_1-C_4$ アルキル基)であり、より好適には、メチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基( $C_1-C_3$ アルキル基)であり、更により好適には、メチル基又はエチル基( $C_1-C_2$ アルキル基)であり、

特に好適には、メチル基である。

[0060] 本発明において、「 $C_1-C_6$  アルコキシ基」は、前記「 $C_1-C_6$  アルキル基」が酸素原子に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基である。例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、2-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ又は2, 3-ジメチルブトキシ基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基( $C_1-C_4$  アルコキシ基)であり、より好適には、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基又はイソプロポキシ基( $C_1-C_3$  アルコキシ基)であり、更により好適には、メキシ基又はエトキシ基( $C_1-C_2$  アルコキシ基)であり、特により好適には、メキシ基である。

[0061] 本発明において、「 $C_1-C_6$  ヒドロキシアルキル基」は、1個のヒドロキシ基が炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基に結合した基である。例えば、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、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル又はヒドロキシヘキシル基であり、好適には、1個のヒドロキシ基が炭素数2乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基に結合した基であり、より好適には、2-ヒドロキシエチル又は3-ヒドロキシプロピル基である。

[0062] 本発明において、「 $C_2-C_6$  ヒドロキシアルコキシ基」は、1個のヒドロキシ基が炭素数2乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基に結合した基である。例えば、ヒドロキシエトキシ、ヒドロキシプロポキシ、ヒドロキシブトキシ、ヒドロキシペントキシ又はヒドロキシヘキシルオキシ基であり、好適には、1個のヒドロキシ基が炭素数2乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基に結合した基であり、より好適には、2-ヒドロキシエトキシ基である。

[0063] 本発明において、「( $C_1-C_6$  アルコキシ) - ( $C_1-C_6$  アルキル) 基」は、1個の前記「 $C_1-C_6$  アルコキシ基」が前記「 $C_1-C_6$  アルキル基」に結合した基である。例えば、メキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、t-ブトキシメチル、2-メキシエチル、2-エトキシエチル、2-イソプロポキシエチル、2-(t-ブトキシ)エチル、1-メキシエチル又は3-イソプロポキシプロピル基であり、好適には、1個の前記「 $C_1-C_4$  アルコキシ基」が前記「 $C_1-C_4$  アルキル基」に

結合した基((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)基)であり、より好適には、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-プロポキシエチル基又は3-メキシプロピル基である。

[0064] 本発明において、「(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)基」は、1個の前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基」が前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基」に結合した基である。例えば、メキシメキシ、エキシメキシ、プロポキシメキシ、イソプロポキシメキシ、ブキシメキシ、イソブキシメキシ、s-ブキシメキシ、t-ブキシメキシ、2-メキシエトキシ、2-エトキシエトキシ、2-イソプロポキシエトキシ、2-(t-ブキシ)エトキシ、1-メキシエトキシ、1-エトキシエトキシ、1-(t-ブキシ)エトキシ又は3-イソプロポキシプロポキシ基であり、好適には、1個の前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ基」が前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ基」に結合した基((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ)基)であり、より好適には、1個の前記「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ基」が前記「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ基」に結合した基((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ)基)であり、更により好適には、2-メキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、2-プロポキシエトキシ基、3-メキシプロポキシ基又は3-エキシプロポキシ基である。

[0065] 本発明において、「モノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基」は、1個の前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」がアミノ基に結合した基である。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、ヘキシルアミノ又はイソヘキシルアミノ基であり、好適には、1個の前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基」がアミノ基に結合した基(モノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ基)であり、より好適には、メチルアミノ基又はエチルアミノ基(モノ-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキルアミノ基)であり、更により好適には、エチルアミノ基である。

[0066] 本発明において、「ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基」は、同一又は異なる2個の前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」がアミノ基に結合した基である。例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジネオペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノ、N-イソプロピル



−N−メチルアミノ、N−ブチル−N−メチルアミノ、N−イソペンチル−N−メチルアミノ、N−エチル−N−プロピルアミノ又はN−エチル−N−イソプロピルアミノ基であり、好適には、同一又は異なる2個の前記「C<sub>1</sub>−C<sub>4</sub>アルキル基」がアミノ基に結合した基(ジ−(C<sub>1</sub>−C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基)であり、より好適には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又はN−エチル−N−メチルアミノ基(ジ−(C<sub>1</sub>−C<sub>2</sub>アルキル)アミノ基)であり、更により好適には、ジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基である。

[0067] 本発明において、「ジ−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub>アルキル)アミノ−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub>アルコキシ)基」は、1個の前記「ジ−(C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基」が前記「C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub>アルコキシ基」に結合した基である。例えば、ジメチルアミノメキシ、ジエチルアミノメキシ、ジプロピルアミノメキシ、N−エチル−N−メチルアミノメキシ、2−(ジメチルアミノ)エトキシ、2−(ジエチルアミノ)エトキシ、2−(ジプロピルアミノ)エトキシ又は2−(N−エチル−N−メチルアミノ)エトキシ基であり、好適には、1個の前記「ジ−(C<sub>1</sub>−C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基」が前記「C<sub>1</sub>−C<sub>4</sub>アルコキシ基」に結合した基(ジ−(C<sub>1</sub>−C<sub>4</sub>アルキル)アミノ−(C<sub>1</sub>−C<sub>4</sub>アルコキシ)基)であり、より好適には、ジメチルアミノメキシ基、ジエチルアミノメキシ基、2−(ジメチルアミノ)エトキシ基又は2−(ジエチルアミノ)エトキシ基である。

[0068] 本発明において、「4−モルホリニル基で1置換されているC<sub>1</sub>−C<sub>6</sub>アルコキシ基」は、1個の4−モルホリニル基が前記「C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub>アルコキシ基」に結合した基である。例えば、4−モルホリニルメキシ、2−(4−モルホリニル)エトキシ又は3−(4−モルホリニル)プロポキシ基であり、好適には、1個の4−モルホリニル基が前記「C<sub>1</sub>−C<sub>4</sub>アルコキシ基」に結合した基であり、より好適には、2−(4−モルホリニル)エトキシ基である。

[0069] 本発明において、「C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub>アルキルチオ基」は、前記「C<sub>1</sub>−C<sub>6</sub>アルキル基」が硫黄原子に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基である。メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、t−ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ又はヘキシルチオ基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基(C<sub>1</sub>−C<sub>4</sub>アルキルチオ基)であり、より好適には、メチルチオ基又はエチルチオ

基(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキルチオ基)であり、更により好適には、メチルチオ基である。

[0070] 本発明において、「(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)基」は、1個の前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基」が前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基」に結合した基である。例えば、メチルチオメキシ、エチルチオメキシ、プロピルチオメキシ、イソプロピルチオメキシ、メチルチオエトキシ、エチルチオエトキシ又はメチルチオプロポキシ基であり、好適には、1個の前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオ」が前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ基」に結合した基((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ)基)であり、より好適には、2-(メチルチオ)エトキシ基である。

[0071] 本発明において、「(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)基」は、前記「(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)基」の硫黄原子に1個の酸素原子が結合された基である。例えば、メチルスルフィニルメキシ、エチルスルフィニルメキシ、プロピルスルフィニルメキシ、メチルスルフィニルエトキシ、エチルスルフィニルエトキシ又はメチルスルフィニルプロポキシ基であり、好適には、2-(メチルスルフィニル)エトキシ基である。

[0072] 本発明において、「(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)基」は、前記「(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)基」の硫黄原子に2個の酸素原子が結合された基である。例えば、メチルスルホニルメキシ、エチルスルホニルメトキシ、プロピルスルホニルメキシ、メチルスルホニルエトキシ、エチルスルホニルエトキシ又はメチルスルホニルプロポキシ基であり、好適には、2-(メチルスルホニル)エトキシ基である。

[0073] 本発明において、「C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニル基」は、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」がカルボニル基に結合した基である。例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル又はペンタノイル基であり、好適には、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基」がカルボニル基に結合した基(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルキルカルボニル基)であり、より好適には、アセチル基又はプロピオニル基(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルキルカルボニル基)であり、更により好適には、アセチル基である。

[0074] 本発明において、「C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル基」は、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基である。例えば、メキシカルボニル、エトキシカル

ボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル又はt-ブトキシカルボニル基であり、好適には、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル基)であり、より好適には、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシカルボニル基)であり、更により好適には、メトキシカルボニル基である。

[0075] 本発明において、「モノ-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニルアミノ基」は、1個の前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基である。例えば、アセトアミド、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、ブチルカルボニルアミノ、t-ブチルカルボニルアミノ又はペンチルカルボニルアミノ基であり、好適には、1個の前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基(モノ-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルキルカルボニルアミノ基)であり、より好適には、アセトアミド基又はエチルカルボニルアミノ基(モノ-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>アルキルカルボニルアミノ基)であり、更により好適には、アセトアミド基である。

[0076] 本発明において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり、好適には、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子であり、より好適には、フッ素原子又は塩素原子である。

[0077] 本発明において、「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロゲン化アルキル基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」に結合した基である。例えばトリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-フルオロエチル又はペンタフルオロエチル基であり、好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基」に結合した基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロゲン化アルキル基)であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル基」に結合した基(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>ハロゲン化アルキル基)であり、更により好適には、トリフルオロメチル基である。

[0078] 本発明において、「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロゲン化アルコキシ基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基」に結合した基である。例えば、トリフルオロメキシ、トリクロロメキシ、ジフルオロメキシ、ジブロモメキシ、フルオロ

トキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、2-フルオロエトキシ又はペンタフルオロエトキシ基であり、好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 $C_1-C_4$  アルコキシ基」に結合した基( $C_1-C_4$  ハロゲン化アルコキシ基)であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 $C_1-C_2$  アルコキシ基」に結合した基( $C_1-C_2$  ハロゲン化アルコキシ基)であり、更により好適には、トリフルオロメトキシ基である。

[0079] 本発明において、「 $C_6-C_{10}$  アリール基」は、炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基である。例えば、フェニル又はナフチル基であり、好適には、フェニル基である。

[0080] 本発明において、「複素環基」は、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含み、更に1又は2個の窒素原子を含有してよく、当該硫黄原子は2個の酸素原子が結合してよい4乃至7員複素環基である。例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル若しくはピラジニル基のような「芳香族複素環基」、又は、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、ジオキサソラニル若しくはジオキサニル基のような「部分若しくは完全還元型の飽和複素環基」であり、上記複素環基は、ベンゼン環のような他の環式基と縮環していてもよく(「縮合二環式スピロ基」)、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソベンゾフラニル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル、キノリル、1,3-ベンゾジオキサソラニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、インドリル、イソインドリル若しくはインドリニル基であり、好適には、芳香族複素環基であり、より好適には、ピリジル基であり、更により好適には、3-ピリジル基である。

[0081] 本発明において、「置換基群Aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい $C_6-C_{10}$  アリール基」は、置換基群Aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい前記「 $C_6-C_{10}$  アリール基」を示し、好適には、(ハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_6$  ハロゲン化アルキル基及び $C_1-C_6$  ハロゲン化アルコキシ

基)から選択される基で独立に1乃至3個置換されているフェニル基であり、より好適には、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から選択される基で独立に1又は2個置換されているフェニル基であり、更により好適には、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基又は3, 5-ジ-トリフルオロメチルフェニル基である。

[0082] 本発明において、「置換基群Aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基」は、置換基群Aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい前記「複素環基」を示し、好適には、(ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ ハロゲン化アルキル基及び $C_1-C_6$ ハロゲン化アルコキシ基)から選択される基で独立に1乃至3個置換されているピリジル基であり、より好適には、(フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基及びトリフルオロメトキシ基)から選択される基で1個置換されている3-ピリジル基である。

[0083] 本発明において、「Vが、式-NH-で表わされる基であり、Wが、単結合である」とは、「式-V-C(=O)-W-で表わされる基」が「式-NH-C(=O)-で表わされる基」であることを示す。

[0084] 本発明において、好適な $R^1$ は、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、モノ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、ジ-( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基又は4-モルホリニル基であり、より好適な $R^1$ は、メトキシ基、エトキシ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又は4-モルホリニル基であり、更により好適な $R^1$ は、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又は4-モルホリニル基である。

[0085] 本発明において、好適な $R^2$ は、 $C_1-C_6$ アルコキシ基又は $C_2-C_6$ ヒドロキシアルコキシ基であり、より好適な $R^2$ は、2-ヒドロキシエトキシ基である。

[0086] 本発明において、好適な $R^3$ は、水素原子である。

[0087] 本発明において、好適な $R^4$ は、(ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ ハロゲン化アルキル基及び $C_1-C_6$ ハロゲン化アルコキシ基)から選択される基で独立に1乃至3個置換されているフェニル基であり、より好適な $R^4$ は、(フッ素原子、塩素原

子及びトリフルオロメチル基)から選択される基で独立に1又は2個置換されているフェニル基であり、更により好適なR<sup>4</sup>は、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基又は3, 5-ジ-トリフルオロメチルフェニル基である。

[0088] 本発明において、好適なVは、式-NH-で表わされる基である。

[0089] 本発明において、好適なWは、単結合である。

[0090] 本発明において、好適なTは、窒素原子である。

[0091] 本発明において、好適なR<sup>5</sup>は、水素原子である。

[0092] 本発明において、好適なQは、式=CH-で表わされる基である。

[0093] 本発明の一般式(I)を有するアミド誘導体又はその薬理上許容される塩は、その分子内に不斉炭素原子が存在するので、種々の異性体を有する。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(I)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0094] 上記のような立体異性体は、立体特異的な原料化合物を用いるか、又は不斉合成若しくは不斉誘導の手法を用いて本発明に係る化合物を合成するか、或いは合成した本発明に係る化合物を所望により通常の光学分割法又は分離法を用いて単離することにより得ることができる。

[0095] 「その薬理上許容される塩」とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。本発明の一般式(I)を有するアミド誘導体は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシル基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができる。

[0096] 塩基性基に基づく塩としては、例えば、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩;メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のようなC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホ

ン酸塩のようなアリアルスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0097] 一方、酸性基に基づく塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N, N'*-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0098] 本発明の一般式(I)を有するアミド誘導体又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0099] 本発明の一般式(I)を有するアミド誘導体又はその薬理上許容される塩は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

[0100] 本発明の一般式(I)を有するアミド誘導体の具体例としては、例えば、下記表1乃至表11に示す化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの基に限定されるものではない。

[0101] 下記表1乃至表11における、略号の意味は以下のとおりである。即ち、

Meはメチル基を表し、

Etはエチル基を表し、

Prはノルマルプロピル基を表し、

$\text{CH}_2\text{OMe}$ は、メキシメチル基を表し、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$ は、2-メチルチオエチル基を表し、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$ は、2-メチルスルホニルエチル基を表し、

Phは、フェニル基を表し、

$3\text{-OCF}_3\text{-Ph}$ は、3-トリフルオロメキシフェニル基を表し、

$3,4\text{-F}_2\text{-Ph}$ は、3,4-ジフルオロフェニル基を表し、

$3,5\text{-(CF}_3)_2\text{-Ph}$ は、3,5-ジトリフルオロメチルフェニル基を表し、

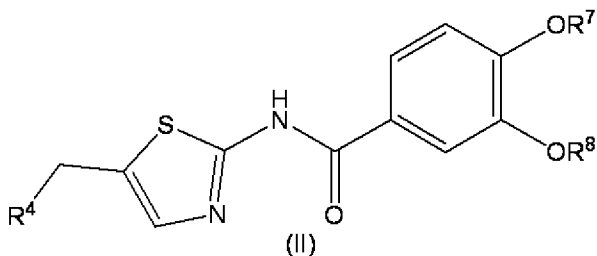
$4\text{-F-3-CF}_3\text{-Ph}$ は、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル基を表し、

Het(A)は、2-(4-モルホリニル)エチル基を表し、

Het(B)は、4-モルホリニル基を表す。

[0102] (表1)

[0103] [化2]



[0104]

化合物番号	$R^4$	$R^8$	$R^7$
1-1	3-F-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-2	3-F-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-3	3-F-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-4	3-F-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-5	3-F-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPr}$
1-6	3-F-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-7	3-F-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-8	3-F-Ph	Me	Het(A)
1-9	3-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$



1-10	3-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-11	3-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-12	3-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-13	3-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPr}$
1-14	3-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-15	3-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-16	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
1-17	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et
1-18	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Pr
1-19	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-20	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-21	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-22	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPr}$
1-23	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-24	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-25	3-Cl-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-26	3-Cl-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-27	3-Cl-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-28	3-Cl-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-29	3-Cl-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPr}$
1-30	3-Cl-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-31	3-Cl-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-32	3-Cl-Ph	Me	Het(A)
1-33	3-Cl-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-34	3-Cl-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-35	3-Cl-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-36	3-Cl-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-37	3-Cl-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPr}$

1-38	3-Cl-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-39	3-Cl-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-40	3-Cl-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
1-41	3-Cl-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et
1-42	3-Cl-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Pr
1-43	3-Cl-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-44	3-Cl-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-45	3-Cl-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-46	3-Cl-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPr}$
1-47	3-Cl-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-48	3-Cl-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-49	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-50	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-51	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-52	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-53	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPr}$
1-54	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-55	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-56	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	Het(A)
1-57	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-58	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-59	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-60	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-61	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPr}$
1-62	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-63	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-64	3-CF <sub>3</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
1-65	3-CF <sub>3</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et

1-66	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Pr
1-67	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-68	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-69	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-70	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-71	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-72	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-73	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe
1-74	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SOMe
1-75	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Me
1-76	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe
1-77	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SOMe
1-78	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Me
1-79	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe
1-80	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SOMe
1-81	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Me
1-82	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-83	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-84	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-85	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-86	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-87	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-88	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-89	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Me	Het(A)
1-90	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-91	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-92	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-93	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt

1-94	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-95	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-96	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-97	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
1-98	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
1-99	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Pr
1-100	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-101	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-102	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-103	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-104	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-105	3-OCF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-106	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-107	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-108	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-109	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-110	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-111	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-112	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-113	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Me	Het(A)
1-114	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-115	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-116	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-117	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-118	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-119	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-120	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-121	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me

1-122	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
1-123	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Pr
1-124	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-125	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-126	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-127	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-128	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-129	3,4-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-130	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-131	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-132	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-133	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-134	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-135	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-136	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-137	3-Cl-4-F-Ph	Me	Het(A)
1-138	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-139	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-140	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-141	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-142	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-143	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-144	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-145	3-Cl-4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
1-146	3-Cl-4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
1-147	3-Cl-4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Pr
1-148	3-Cl-4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-149	3-Cl-4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe

1-150	3-Cl-4-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-151	3-Cl-4-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPr}$
1-152	3-Cl-4-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-153	3-Cl-4-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-154	3-F-4-Me-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-155	3-F-4-Me-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-156	3-F-4-Me-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-157	3-F-4-Me-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-158	3-F-4-Me-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-159	3-F-4-Me-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-160	3-F-4-Me-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
1-161	3-F-4-Me-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et
1-162	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-163	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-164	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-165	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-166	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPr}$
1-167	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-168	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-169	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	Het(A)
1-170	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-171	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-172	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-173	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-174	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPr}$
1-175	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
1-176	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
1-177	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me

1-178	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
1-179	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Pr
1-180	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-181	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-182	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-183	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-184	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-185	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-186	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-187	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-188	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-189	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-190	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-191	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-192	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-193	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	Het(A)
1-194	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-195	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-196	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-197	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-198	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-199	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-200	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-201	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
1-202	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
1-203	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Pr
1-204	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-205	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe

1-206	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-207	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-208	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-209	3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-210	4-Cl-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-211	4-Cl-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-212	4-Cl-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-213	4-Cl-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-214	4-Cl-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-215	4-Cl-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-216	4-Cl-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
1-217	4-Cl-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
1-218	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-219	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-220	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-221	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-222	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-223	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-224	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-225	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	Het(A)
1-226	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-227	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-228	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-229	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-230	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-231	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-232	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-233	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me



1-234	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
1-235	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Pr
1-236	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-237	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-238	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-239	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-240	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-241	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-242	3-F-5-Cl-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-243	3-F-5-Cl-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-244	3-F-5-Cl-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-245	3-F-5-Cl-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-246	3-F-5-Cl-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-247	3-F-5-Cl-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-248	3-F-5-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
1-249	3-F-5-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
1-250	3-F-5-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-251	3-F-5-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-252	3-F-5-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-253	3-F-5-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-254	3-F-5-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-255	3-F-5-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-256	3-F-5-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
1-257	3-F-5-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
1-258	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-259	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-260	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-261	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt

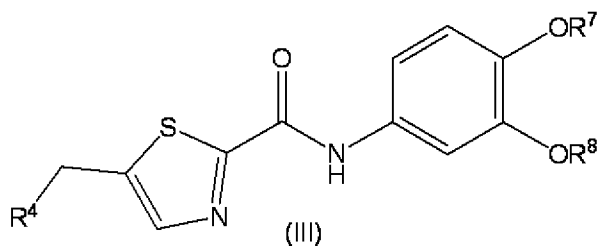
1-262	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-263	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-264	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-265	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	Het(A)
1-266	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-267	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-268	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-269	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-270	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-271	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-272	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-273	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
1-274	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
1-275	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Pr
1-276	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-277	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-278	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-279	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-280	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-281	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-282	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-283	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-284	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-285	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-286	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-287	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-288	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
1-289	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et

1-290	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-291	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-292	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-293	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-294	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-295	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-296	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-297	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	Het(A)
1-298	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-299	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-300	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-301	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-302	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-303	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-304	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-305	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
1-306	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
1-307	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Pr
1-308	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-309	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-310	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-311	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
1-312	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-313	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-314	2,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-315	2,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-316	2,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-317	2,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

1-318	2,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
1-319	2,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
1-320	2,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
1-321	2,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et

[0105] (表2)

[0106] [化3]



[0107]

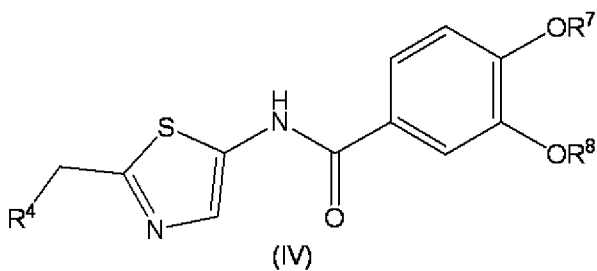
化合物番号	R <sup>4</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>7</sup>
2-1	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
2-2	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
2-3	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
2-4	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
2-5	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
2-6	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
2-7	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
2-8	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
2-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
2-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
2-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
2-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
2-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
2-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt

2-15	3-Cl-4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
2-16	3-Cl-4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
2-17	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
2-18	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
2-19	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
2-20	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
2-21	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
2-22	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
2-23	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
2-24	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
2-25	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
2-26	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
2-27	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
2-28	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
2-29	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
2-30	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
2-31	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
2-32	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
2-33	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
2-34	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
2-35	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
2-36	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
2-37	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
2-38	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
2-39	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
2-40	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
2-41	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
2-42	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe

2-43	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
2-44	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
2-45	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
2-46	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
2-47	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
2-48	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et

[0108] (表3)

[0109] [化4]



[0110]

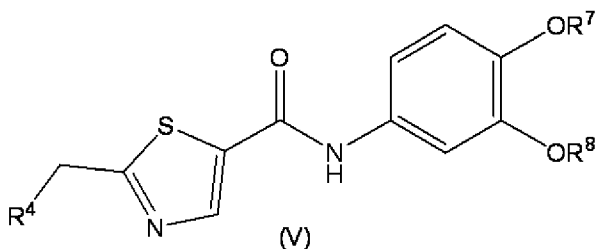
化合物番号	R <sup>4</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>7</sup>
3-1	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
3-2	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
3-3	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
3-4	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
3-5	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
3-6	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
3-7	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
3-8	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
3-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
3-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
3-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
3-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

3-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
3-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
3-15	3-Cl-4-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
3-16	3-Cl-4-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et
3-17	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
3-18	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
3-19	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
3-20	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
3-21	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
3-22	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
3-23	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
3-24	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et
3-25	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
3-26	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
3-27	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
3-28	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
3-29	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
3-30	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
3-31	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
3-32	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et
3-33	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
3-34	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
3-35	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
3-36	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
3-37	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
3-38	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
3-39	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
3-40	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et

3-41	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
3-42	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
3-43	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
3-44	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
3-45	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
3-46	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
3-47	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
3-48	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et

[0111] (表4)

[0112] [化5]



[0113]

化合物番号	R <sup>4</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>7</sup>
4-1	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
4-2	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
4-3	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
4-4	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
4-5	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
4-6	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
4-7	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
4-8	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
4-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
4-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe

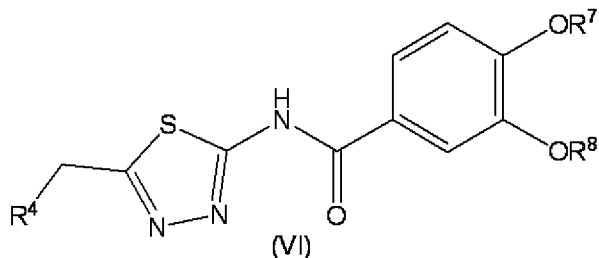


4-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
4-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
4-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
4-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
4-15	3-Cl-4-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
4-16	3-Cl-4-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et
4-17	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
4-18	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
4-19	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
4-20	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
4-21	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
4-22	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
4-23	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
4-24	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et
4-25	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
4-26	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
4-27	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
4-28	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
4-29	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
4-30	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
4-31	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
4-32	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et
4-33	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
4-34	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
4-35	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
4-36	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
4-37	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
4-38	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$

4-39	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
4-40	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
4-41	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
4-42	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
4-43	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
4-44	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
4-45	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
4-46	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
4-47	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
4-48	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et

[0114] (表5)

[0115] [化6]



[0116]

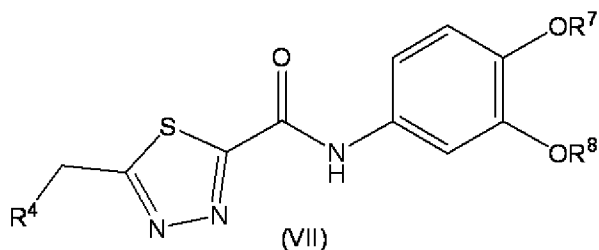
化合物番号	R <sup>4</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>7</sup>
5-1	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
5-2	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
5-3	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
5-4	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
5-5	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
5-6	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
5-7	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
5-8	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et

5-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
5-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
5-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
5-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
5-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
5-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
5-15	3-Cl-4-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
5-16	3-Cl-4-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et
5-17	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
5-18	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
5-19	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
5-20	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
5-21	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
5-22	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
5-23	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
5-24	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et
5-25	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
5-26	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
5-27	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
5-28	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
5-29	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
5-30	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
5-31	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Me
5-32	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Et
5-33	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
5-34	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
5-35	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$
5-36	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

5-37	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
5-38	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
5-39	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
5-40	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
5-41	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
5-42	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
5-43	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
5-44	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
5-45	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
5-46	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
5-47	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
5-48	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
5-49	Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
5-50	Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
5-51	Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
5-52	Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
5-53	Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
5-54	Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
5-55	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
5-56	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et

[0117] (表6)

[0118] [化7]



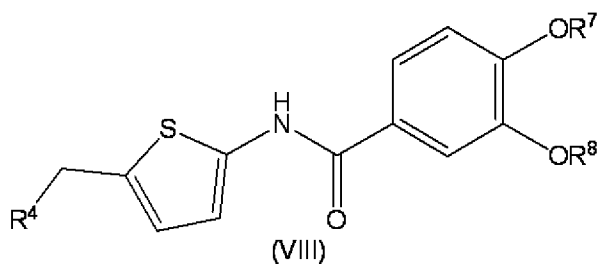
[0119]

化合物番号	R <sup>4</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>7</sup>
6-1	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-2	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
6-3	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
6-4	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-5	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
6-6	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
6-7	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
6-8	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
6-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
6-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
6-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
6-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
6-15	3-Cl-4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
6-16	3-Cl-4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
6-17	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-18	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
6-19	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
6-20	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-21	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
6-22	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
6-23	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
6-24	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
6-25	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-26	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe

6-27	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
6-28	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-29	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
6-30	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
6-31	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
6-32	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
6-33	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-34	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
6-35	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
6-36	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-37	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
6-38	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
6-39	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
6-40	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
6-41	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-42	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
6-43	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
6-44	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-45	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
6-46	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
6-47	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
6-48	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et

[0120] (表7)

[0121] [化8]



[0122]

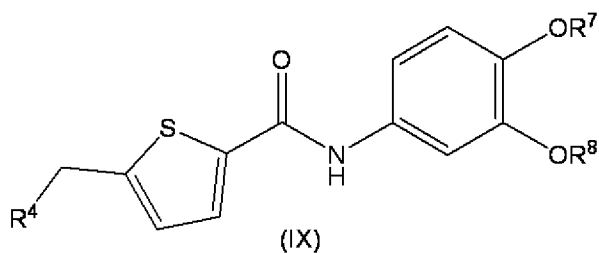
化合物番号	R <sup>4</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>7</sup>
7-1	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
7-2	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
7-3	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
7-4	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
7-5	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
7-6	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
7-7	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
7-8	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
7-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
7-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
7-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
7-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
7-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
7-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
7-15	3-Cl-4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
7-16	3-Cl-4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
7-17	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
7-18	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
7-19	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
7-20	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
7-21	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe

7-22	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
7-23	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
7-24	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
7-25	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
7-26	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
7-27	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
7-28	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
7-29	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
7-30	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
7-31	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
7-32	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
7-33	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
7-34	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
7-35	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
7-36	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
7-37	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
7-38	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
7-39	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
7-40	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
7-41	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
7-42	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
7-43	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
7-44	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
7-45	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
7-46	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
7-47	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
7-48	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et



[0123] (表8)

[0124] [化9]



[0125]

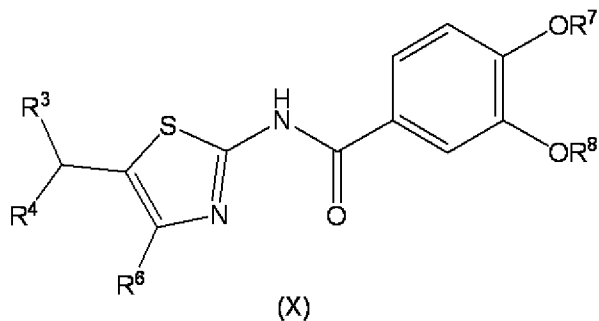
化合物番号	R <sup>4</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>7</sup>
8-1	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
8-2	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
8-3	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
8-4	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
8-5	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
8-6	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
8-7	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
8-8	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
8-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
8-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
8-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
8-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
8-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
8-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
8-15	3-Cl-4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
8-16	3-Cl-4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
8-17	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
8-18	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
8-19	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt

8-20	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
8-21	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
8-22	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
8-23	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
8-24	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
8-25	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
8-26	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
8-27	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
8-28	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
8-29	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
8-30	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
8-31	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
8-32	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
8-33	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
8-34	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
8-35	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
8-36	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
8-37	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
8-38	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
8-39	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
8-40	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
8-41	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
8-42	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
8-43	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
8-44	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
8-45	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
8-46	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt
8-47	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me

8-48 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Ph CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH Et

[0126] (表9)

[0127] [化10]



[0128]

化合物番号	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>7</sup>
9-1	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-2	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-3	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-4	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-5	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
9-6	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
9-7	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Cl	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-8	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Cl	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-9	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Cl	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-10	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Cl	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-11	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
9-12	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
9-13	3-CF <sub>3</sub> -Ph	OH	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-14	3-CF <sub>3</sub> -Ph	OH	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-15	3-CF <sub>3</sub> -Ph	OH	H	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-16	3-CF <sub>3</sub> -Ph	OH	H	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe

9-17	3-CF <sub>3</sub> -Ph	OH	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH	Me
9-18	3-CF <sub>3</sub> -Ph	OH	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH	Et
9-19	3-Cl-4-F-Ph	H	Me	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH
9-20	3-Cl-4-F-Ph	H	Me	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OMe
9-21	3-Cl-4-F-Ph	H	Me	Et	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH
9-22	3-Cl-4-F-Ph	H	Me	Et	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OMe
9-23	3-Cl-4-F-Ph	H	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH	Me
9-24	3-Cl-4-F-Ph	H	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH	Et
9-25	3-Cl-4-F-Ph	H	Cl	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH
9-26	3-Cl-4-F-Ph	H	Cl	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OMe
9-27	3-Cl-4-F-Ph	H	Cl	Et	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH
9-28	3-Cl-4-F-Ph	H	Cl	Et	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OMe
9-29	3-Cl-4-F-Ph	H	Cl	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH	Me
9-30	3-Cl-4-F-Ph	H	Cl	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH	Et
9-31	3-Cl-4-F-Ph	OH	H	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH
9-32	3-Cl-4-F-Ph	OH	H	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OMe
9-33	3-Cl-4-F-Ph	OH	H	Et	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH
9-34	3-Cl-4-F-Ph	OH	H	Et	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OMe
9-35	3-Cl-4-F-Ph	OH	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH	Me
9-36	3-Cl-4-F-Ph	OH	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH	Et
9-37	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH
9-38	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OMe
9-39	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me	Et	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH
9-40	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me	Et	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OMe
9-41	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH	Me
9-42	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH	Et
9-43	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Cl	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH
9-44	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Cl	Me	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OMe

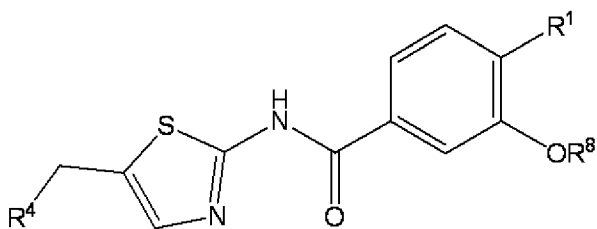
9-45	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Cl	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-46	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Cl	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-47	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
9-48	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
9-49	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	OH	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-50	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	OH	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-51	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	OH	H	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-52	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	OH	H	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-53	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
9-54	4-F-3-CF <sub>3</sub> -Ph	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
9-55	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	H	Me	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-56	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	H	Me	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-57	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	H	Me	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-58	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	H	Me	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-59	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
9-60	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
9-61	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-62	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-63	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-64	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-65	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
9-66	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
9-67	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	OH	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-68	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	OH	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-69	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	OH	H	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-70	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	OH	H	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-71	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
9-72	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et

9-73	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	Me	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-74	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	Me	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-75	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	Me	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-76	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	Me	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-77	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
9-78	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
9-79	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-80	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-81	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-82	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-83	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
9-84	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
9-85	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	OH	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-86	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	OH	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-87	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	OH	H	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-88	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	OH	H	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-89	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
9-90	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
9-91	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	H	Me	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-92	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	H	Me	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-93	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	H	Me	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-94	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	H	Me	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-95	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
9-96	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
9-97	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-98	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-99	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-100	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe

9-101	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
9-102	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	H	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et
9-103	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	OH	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-104	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	OH	H	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-105	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	OH	H	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
9-106	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	OH	H	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
9-107	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Me
9-108	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et

[0129] (表10)

[0130] [化11]



(XI)

[0131]

化合物番号	R <sup>4</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>1</sup>
10-1	3-F-Ph	Me	NH <sub>2</sub>
10-2	3-F-Ph	Me	NHMe
10-3	3-F-Ph	Me	NHEt
10-4	3-F-Ph	Me	NHPr
10-5	3-F-Ph	Me	NMe <sub>2</sub>
10-6	3-F-Ph	Me	NEt <sub>2</sub>
10-7	3-F-Ph	Me	N(Me)Et
10-8	3-F-Ph	Me	NHCOMe
10-9	3-F-Ph	Me	NHCOEt

10-10	3-F-Ph	Me	Het(B)
10-11	3-F-Ph	Et	NH <sub>2</sub>
10-12	3-F-Ph	Et	NHMe
10-13	3-F-Ph	Et	NHEt
10-14	3-F-Ph	Et	NHPr
10-15	3-F-Ph	Et	NMe <sub>2</sub>
10-16	3-F-Ph	Et	NEt <sub>2</sub>
10-17	3-F-Ph	Et	N(Me)Et
10-18	3-F-Ph	Et	NHCOMe
10-19	3-F-Ph	Et	NHCOEt
10-20	3-F-Ph	Et	Het(B)
10-21	3-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NH <sub>2</sub>
10-22	3-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHMe
10-23	3-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHEt
10-24	3-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHPr
10-25	3-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NMe <sub>2</sub>
10-26	3-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NEt <sub>2</sub>
10-27	3-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	N(Me)Et
10-28	3-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOMe
10-29	3-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOEt
10-30	3-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Het(B)
10-31	3-Cl-Ph	Me	NH <sub>2</sub>
10-32	3-Cl-Ph	Me	NHMe
10-33	3-Cl-Ph	Me	NHEt
10-34	3-Cl-Ph	Me	NHPr
10-35	3-Cl-Ph	Me	NMe <sub>2</sub>
10-36	3-Cl-Ph	Me	NEt <sub>2</sub>
10-37	3-Cl-Ph	Me	N(Me)Et



10-38	3-Cl-Ph	Me	NHCOMe
10-39	3-Cl-Ph	Me	NHCOEt
10-40	3-Cl-Ph	Me	Het(B)
10-41	3-Cl-Ph	Et	NH <sub>2</sub>
10-42	3-Cl-Ph	Et	NHMe
10-43	3-Cl-Ph	Et	NHEt
10-44	3-Cl-Ph	Et	NHPr
10-45	3-Cl-Ph	Et	NMe <sub>2</sub>
10-46	3-Cl-Ph	Et	NEt <sub>2</sub>
10-47	3-Cl-Ph	Et	N(Me)Et
10-48	3-Cl-Ph	Et	NHCOMe
10-49	3-Cl-Ph	Et	NHCOEt
10-50	3-Cl-Ph	Et	Het(B)
10-51	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NH <sub>2</sub>
10-52	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHMe
10-53	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHEt
10-54	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHPr
10-55	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NMe <sub>2</sub>
10-56	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NEt <sub>2</sub>
10-57	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	N(Me)Et
10-58	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOMe
10-59	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOEt
10-60	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Het(B)
10-61	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NH <sub>2</sub>
10-62	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NHMe
10-63	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NHEt
10-64	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NHPr
10-65	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NMe <sub>2</sub>

10-66	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NEt <sub>2</sub>
10-67	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	N(Me)Et
10-68	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NHCOMe
10-69	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NHCOEt
10-70	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	Het(B)
10-71	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NH <sub>2</sub>
10-72	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NHMe
10-73	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NHEt
10-74	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NHPr
10-75	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NMe <sub>2</sub>
10-76	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NEt <sub>2</sub>
10-77	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	N(Me)Et
10-78	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NHCOMe
10-79	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NHCOEt
10-80	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	Het(B)
10-81	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NH <sub>2</sub>
10-82	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHMe
10-83	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHEt
10-84	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHPr
10-85	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NMe <sub>2</sub>
10-86	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NEt <sub>2</sub>
10-87	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	N(Me)Et
10-88	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOMe
10-89	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOEt
10-90	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Het(B)
10-91	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NH <sub>2</sub>
10-92	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NHMe
10-93	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NHEt

10-94	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NHPr
10-95	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NMe <sub>2</sub>
10-96	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NEt <sub>2</sub>
10-97	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	N(Me)Et
10-98	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NHCOMe
10-99	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NHCOEt
10-100	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	Het(B)
10-101	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NH <sub>2</sub>
10-102	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NHMe
10-103	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NHEt
10-104	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NHPr
10-105	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NMe <sub>2</sub>
10-106	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NEt <sub>2</sub>
10-107	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	N(Me)Et
10-108	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NHCOMe
10-109	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NHCOEt
10-110	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	Het(B)
10-111	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NH <sub>2</sub>
10-112	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHMe
10-113	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHEt
10-114	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHPr
10-115	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NMe <sub>2</sub>
10-116	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NEt <sub>2</sub>
10-117	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	N(Me)Et
10-118	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOMe
10-119	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOEt
10-120	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Het(B)
10-121	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NH <sub>2</sub>

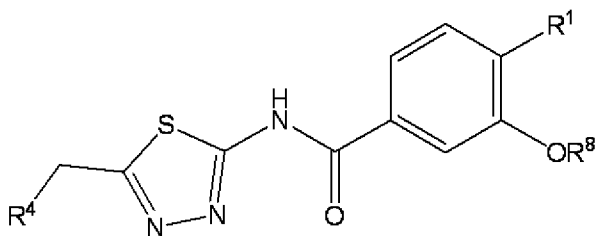
10-122	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NHMe
10-123	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NHEt
10-124	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NHPr
10-125	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NMe <sub>2</sub>
10-126	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NEt <sub>2</sub>
10-127	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	N(Me)Et
10-128	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NHCOMe
10-129	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NHCOEt
10-130	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	Het(B)
10-131	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NH <sub>2</sub>
10-132	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NHMe
10-133	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NHEt
10-134	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NHPr
10-135	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NMe <sub>2</sub>
10-136	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NEt <sub>2</sub>
10-137	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	N(Me)Et
10-138	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NHCOMe
10-139	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NHCOEt
10-140	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	Het(B)
10-141	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NH <sub>2</sub>
10-142	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHMe
10-143	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHEt
10-144	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHPr
10-145	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NMe <sub>2</sub>
10-146	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NEt <sub>2</sub>
10-147	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	N(Me)Et
10-148	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOMe
10-149	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOEt

10-150    3,5-Cl<sub>2</sub>-Ph    CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH    Het(B)

---

[0132] (表11)

[0133] [化12]



[0134]

化合物番号	R <sup>4</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>1</sup>
11-1	3-F-Ph	Me	NH <sub>2</sub>
11-2	3-F-Ph	Me	NHMe
11-3	3-F-Ph	Me	NHEt
11-4	3-F-Ph	Me	NHPr
11-5	3-F-Ph	Me	NMe <sub>2</sub>
11-6	3-F-Ph	Me	NEt <sub>2</sub>
11-7	3-F-Ph	Me	N(Me)Et
11-8	3-F-Ph	Me	NHCOMe
11-9	3-F-Ph	Me	NHCOEt
11-10	3-F-Ph	Me	Het(B)
11-11	3-F-Ph	Et	NH <sub>2</sub>
11-12	3-F-Ph	Et	NHMe
11-13	3-F-Ph	Et	NHEt
11-14	3-F-Ph	Et	NHPr
11-15	3-F-Ph	Et	NMe <sub>2</sub>
11-16	3-F-Ph	Et	NEt <sub>2</sub>

11-17	3-F-Ph	Et	N(Me)Et
11-18	3-F-Ph	Et	NHCOMe
11-19	3-F-Ph	Et	NHCOEt
11-20	3-F-Ph	Et	Het(B)
11-21	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{NH}_2$
11-22	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	NHMe
11-23	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	NHEt
11-24	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	NHPr
11-25	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{NMe}_2$
11-26	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{NEt}_2$
11-27	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	N(Me)Et
11-28	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	NHCOMe
11-29	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	NHCOEt
11-30	3-F-Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Het(B)
11-31	3-Cl-Ph	Me	$\text{NH}_2$
11-32	3-Cl-Ph	Me	NHMe
11-33	3-Cl-Ph	Me	NHEt
11-34	3-Cl-Ph	Me	NHPr
11-35	3-Cl-Ph	Me	$\text{NMe}_2$
11-36	3-Cl-Ph	Me	$\text{NEt}_2$
11-37	3-Cl-Ph	Me	N(Me)Et
11-38	3-Cl-Ph	Me	NHCOMe
11-39	3-Cl-Ph	Me	NHCOEt
11-40	3-Cl-Ph	Me	Het(B)
11-41	3-Cl-Ph	Et	$\text{NH}_2$
11-42	3-Cl-Ph	Et	NHMe
11-43	3-Cl-Ph	Et	NHEt
11-44	3-Cl-Ph	Et	NHPr

11-45	3-Cl-Ph	Et	NMe <sub>2</sub>
11-46	3-Cl-Ph	Et	NEt <sub>2</sub>
11-47	3-Cl-Ph	Et	N(Me)Et
11-48	3-Cl-Ph	Et	NHCOMe
11-49	3-Cl-Ph	Et	NHCOEt
11-50	3-Cl-Ph	Et	Het(B)
11-51	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NH <sub>2</sub>
11-52	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHMe
11-53	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHEt
11-54	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHPr
11-55	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NMe <sub>2</sub>
11-56	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NEt <sub>2</sub>
11-57	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	N(Me)Et
11-58	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOMe
11-59	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOEt
11-60	3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Het(B)
11-61	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NH <sub>2</sub>
11-62	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NHMe
11-63	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NHEt
11-64	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NHPr
11-65	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NMe <sub>2</sub>
11-66	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NEt <sub>2</sub>
11-67	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	N(Me)Et
11-68	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NHCOMe
11-69	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NHCOEt
11-70	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	Het(B)
11-71	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NH <sub>2</sub>
11-72	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NHMe

11-73	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NHEt
11-74	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NHPr
11-75	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NMe <sub>2</sub>
11-76	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NEt <sub>2</sub>
11-77	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	N(Me)Et
11-78	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NHCOMe
11-79	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	NHCOEt
11-80	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Et	Het(B)
11-81	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NH <sub>2</sub>
11-82	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHMe
11-83	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHEt
11-84	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHPr
11-85	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NMe <sub>2</sub>
11-86	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NEt <sub>2</sub>
11-87	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	N(Me)Et
11-88	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOMe
11-89	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOEt
11-90	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Het(B)
11-91	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NH <sub>2</sub>
11-92	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NHMe
11-93	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NHEt
11-94	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NHPr
11-95	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NMe <sub>2</sub>
11-96	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NEt <sub>2</sub>
11-97	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	N(Me)Et
11-98	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NHCOMe
11-99	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	NHCOEt
11-100	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Me	Het(B)



11-101	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NH <sub>2</sub>
11-102	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NHMe
11-103	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NHEt
11-104	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NHPr
11-105	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NMe <sub>2</sub>
11-106	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NEt <sub>2</sub>
11-107	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	N(Me)Et
11-108	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NHCOMe
11-109	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	NHCOEt
11-110	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	Et	Het(B)
11-111	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NH <sub>2</sub>
11-112	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHMe
11-113	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHEt
11-114	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHPr
11-115	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NMe <sub>2</sub>
11-116	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NEt <sub>2</sub>
11-117	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	N(Me)Et
11-118	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOMe
11-119	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOEt
11-120	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Het(B)
11-121	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NH <sub>2</sub>
11-122	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NHMe
11-123	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NHEt
11-124	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NHPr
11-125	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NMe <sub>2</sub>
11-126	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NEt <sub>2</sub>
11-127	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	N(Me)Et
11-128	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NHCOMe

11-129	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	NHCOEt
11-130	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Me	Het(B)
11-131	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NH <sub>2</sub>
11-132	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NHMe
11-133	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NHEt
11-134	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NHPr
11-135	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NMe <sub>2</sub>
11-136	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NEt <sub>2</sub>
11-137	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	N(Me)Et
11-138	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NHCOMe
11-139	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	NHCOEt
11-140	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	Et	Het(B)
11-141	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NH <sub>2</sub>
11-142	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHMe
11-143	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHEt
11-144	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHPr
11-145	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NMe <sub>2</sub>
11-146	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NEt <sub>2</sub>
11-147	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	N(Me)Et
11-148	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOMe
11-149	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NHCOEt
11-150	3,5-Cl <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Het(B)

[0135] 表1乃至表11において、好適な化合物は、化合物番号1-16、1-17、1-40、1-41、1-64、1-65、1-121、1-122、1-145、1-177、1-178、1-233、1-234、1-273、1-305、10-25、10-53、10-55、10-56、10-83、10-85、10-86、10-90、10-113、10-116、10-143又は10-145である。

[0136] より好適な化合物は、

4-ジメチルアミノ-N-[5-(3-フルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-25)、  
N-[5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-53)、  
N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジメチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-55)、  
N-[5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-56)、  
4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号10-83)、  
4-ジメチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号10-85)、  
4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号10-86)、  
3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-モルホリン-4-イル-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号10-90)、  
N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-113)、  
4-ジエチルアミノ-N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-116)、  
N-[5-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-143)、又は、  
N-[5-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジメチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-145)  
である。

[0137] 更により好適な化合物は、

N-[5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-53)、

N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-56)、  
4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号10-83)、  
4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号10-86)、  
N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-113)、  
4-ジエチルアミノ-N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-116)、又は、  
N-[5-(3,5-ジクロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-143)  
である。

### 発明の効果

[0138] 本発明の一般式(I)を有するアミド誘導体又はその薬理上許容される塩は、優れたSCD阻害作用を有しており、温血動物(好ましくは哺乳類動物であり、ヒトを含む)における下記の疾患:肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝、及び非アルコール性脂肪性肝炎からなる群から選ばれる疾患、又は肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風、及び胆石症からなる群から選ばれる疾患の予防及び/又は治療のための医薬として有用である。また、本発明により提供される一般式(I)を有するアミド誘導体又はその薬理上許容される塩は、優れたSCD阻害作用を有しており、温血動物(好ましくは哺乳類動物であり、ヒトを含む)における上記の疾患の予防及び

／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。好ましい疾患としては、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、糖尿病、動脈硬化症、脂肪肝、及び非アルコール性脂肪性肝炎からなる群から選ばれる疾患、又は肥満に起因する下記の疾患：高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、糖尿病、動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、及び冠動脈疾患からなる群から選ばれる疾患であり、より好適には、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、糖尿病、脂肪肝又は非アルコール性脂肪性肝炎である。好適には、上記の疾患の治療のための医薬として用いることができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

[0139] 本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下に記載するA法乃至P法に従って製造することができる。

[0140] 下記A法乃至P法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される。溶媒群は、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロイン、シクロヘキサンのような炭化水素類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化

水素類;ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類;酢酸、蟻酸、プロピオン酸、ブチル酸、トリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類;N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピペリジンのようなアミン類;水;及び、これらの混合溶媒からなる。

[0141] 下記A法乃至P法の各工程の反応において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類;水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類;弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-t-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム-t-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;ナトリウムトリメチルシロキシド、カリウムトリメチルシロキシド、リチウムトリメチルシロキシドのようなアルカリ金属トリアルキルシロキシド類;メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類;N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類;又は、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類;プロリンのような

アミノ酸である。

[0142] 下記A法乃至P法の各工程の反応において使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、パラジウム-活性炭素、酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、パラジウム黒、臭化パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、沃化パラジウム(II)、シアン化パラジウム(II)、硝酸パラジウム(II)、酸化パラジウム(II)、硫酸パラジウム(II)、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)、ジクロロ(1,5-シクロオクタジエン)パラジウム(II)、アセチルアセトンパラジウム(II)、硫化パラジウム(II)、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(アセトニトリル)パラジウム(II)テトラフルオロボレート又は塩化アリールパラジウムダイマーのような2価のパラジウム触媒又は0価のパラジウム触媒である。

[0143] 下記A法乃至P法の各工程の反応において使用される縮合剤は、例えば、O-(7-アザ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)、1-プロパンホスホン酸環状無水物(T3P)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCD)、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(EDCI)、クロロギ酸イソブチル(IBCF)、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)、シアノホスホン酸ジエチル(DEPC)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、N-ヒドロキシサクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド又はジピリジリジスルフィドである。

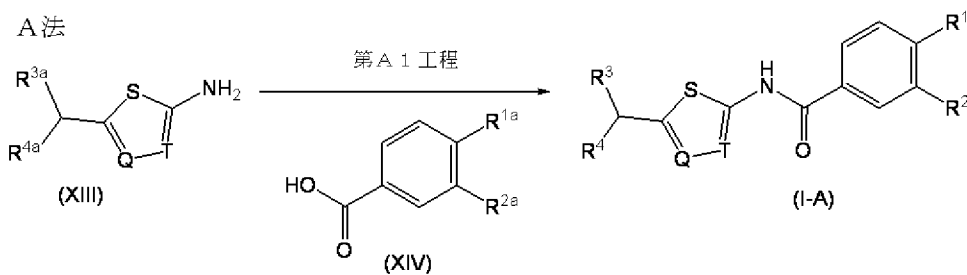
[0144] 下記A法乃至P法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なる。

[0145] 下記A法乃至P法の各工程の反応において、反応終了後、各目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥、ろ過後、溶剤を留去

することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。溶媒に不溶の目的化合物では、得られた固体の粗生成物を溶媒で洗浄して、精製することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

[0146] A法は、一般式(I-A)を有する化合物を製造する方法である。

[0147] [化13]



[0148] 本発明において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、T及びQは、前述したものと同意義を示し、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の基に置換基として含まれるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基が、保護されてもよいアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基である他、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の基の定義における基と同様の基を示す。

[0149] 第A1工程

本工程は、一般式(I-A)を有する化合物を製造する工程である。

[0150] 本工程は、不活性溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XIII)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XIV)を有する化合物と反応させた後、所望により $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行なわれる。

[0151] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、N,N-ジメチルアセトアミドである。



[0152] 本工程において使用される縮合剤は、好適には、O-(7-アザ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)である。

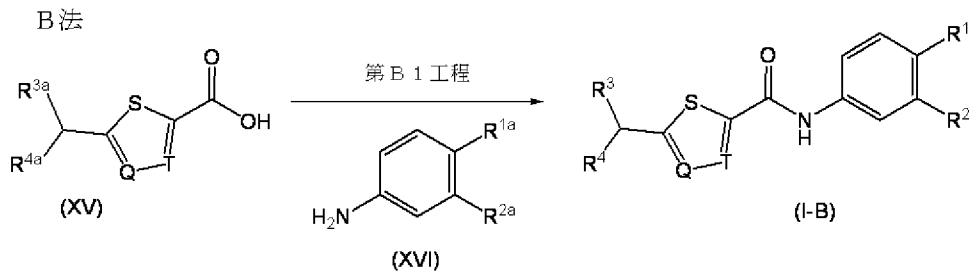
[0153] 本工程において使用される塩基は、好適には、有機塩基類であり、より好適には、トリエチルアミンである。

[0154] 本工程における反応温度は、通常、-40°C乃至200°Cであり、好適には0°C乃至100°Cである。

[0155] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至96時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

[0156] B法は、一般式(I-B)を有する化合物を製造する方法である。

[0157] [化14]



[0158] 本発明において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、T及びQは、前述したものと同意義を示す。

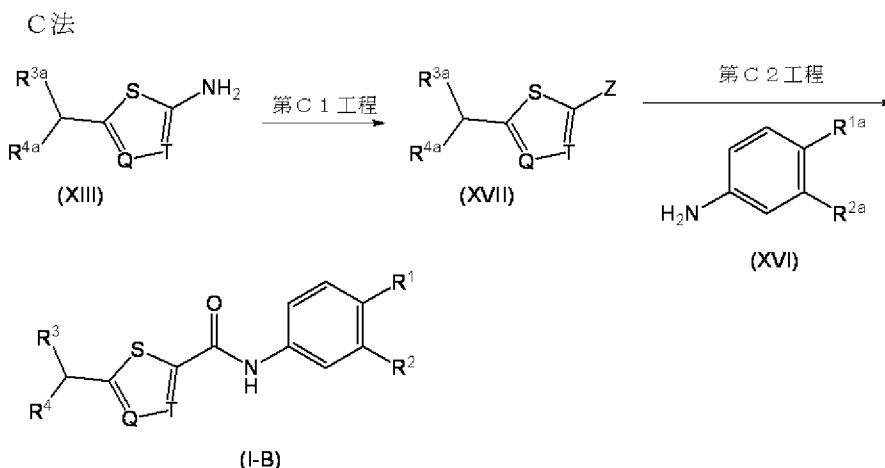
[0159] 第B1工程

本工程は、一般式(I-B)を有する化合物を製造する工程である。

[0160] 本工程は、不活性溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XV)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XVI)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A1工程と同様に行なわれた後、所望により $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行なわれる。

[0161] C法は、一般式(I-B)を有する化合物を製造する方法である。

[0162] [化15]



[0163] 本発明において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、T及びQは、前述したものと同意義を示し、Zは、水素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子を示す。

[0164] 第C1工程

本工程は、一般式(XVII)を有する化合物を製造する工程である。

[0165] Zが、塩素原子、臭素原子又は沃素原子を示す場合、本工程は、不活性溶媒中、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XIII)を有する化合物を、銅塩の存在下、亜硝酸ナトリウム又は亜硝酸t-ブチルと反応させる工程であり、例えば、J.Org.Chem. 1996, 61, 4623.あるいはB.M.C. L. 2001, 11, 641-646等に記載の方法に準じて行われる。

[0166] Zが、水素原子を示す場合、本工程は、不活性溶媒中、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XIII)を有する化合物を、ホスフィン酸の存在下、亜硝酸ナトリウム又は亜硝酸t-ブチルと反応させる工程であり、例えば、J.Med.Chem. 1977, 20, 572等に記載の方法に準じて行われる。

[0167] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、ニトリル類であり、より好適には、アセトニトリルである。必要に応じて、水との混合溶媒(混合比は1:100~100:1であり、好適には、10:1~1:10である。)とすることができる。

[0168] 本工程において使用される銅塩は、例えば、0価の銅やその錯体;塩化銅(I)、臭化銅(I)、沃化銅(I)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(I)のような1価の銅塩;又は、塩化銅(II)、臭化銅(II)、酢酸銅(II)、硫酸銅(II)、沃化銅(II)のような2価の銅塩

であり、好適には1価の銅塩又は2価の銅塩であり、より好適には臭化銅(II)である。

[0169] 本工程における反応温度は、通常、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $60^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$ である。

[0170] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至24時間であり、好適には0.5時間乃至2時間である。

[0171] 第C2工程

本工程は、一般式(I—B)を有する化合物を製造する工程であり、(i)～(iii)から成る。

[0172] (i)本工程は、不活性溶媒中、一般式(XVII)を有する化合物を、有機金属塩基類と反応させることにより行われる。

[0173] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0174] 本工程において使用される有機金属塩基類は、例えば、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドであり、好適にはブチルリチウムである。

[0175] 本工程における反応温度は、通常、 $-100^{\circ}\text{C}$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $-20^{\circ}\text{C}$ である。

[0176] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至24時間であり、好適には0.5時間乃至2時間である。

[0177] (ii)本工程は、不活性溶媒中、一般式(XVI)を有する化合物を、塩基及びホスゲン類と反応させることにより行われる。

[0178] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0179] 本工程において使用される塩基は、好適には、有機塩基類であり、より好適には、トリエチルアミンである。

[0180] 本工程において使用されるホスゲン類は、例えば、ホスゲン、ダイホスゲン、トリホスゲンであり、好適にはトリホスゲンである。

[0181] 本工程における反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $60^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$

0°Cである。

[0182] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至24時間であり、好適には0.5時間乃至2時間である。

[0183] (iii)本工程は、不活性溶媒中、前記(i)で得られた化合物を前記(ii)で得られた化合物と反応させた後、所望により $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行なわれる。

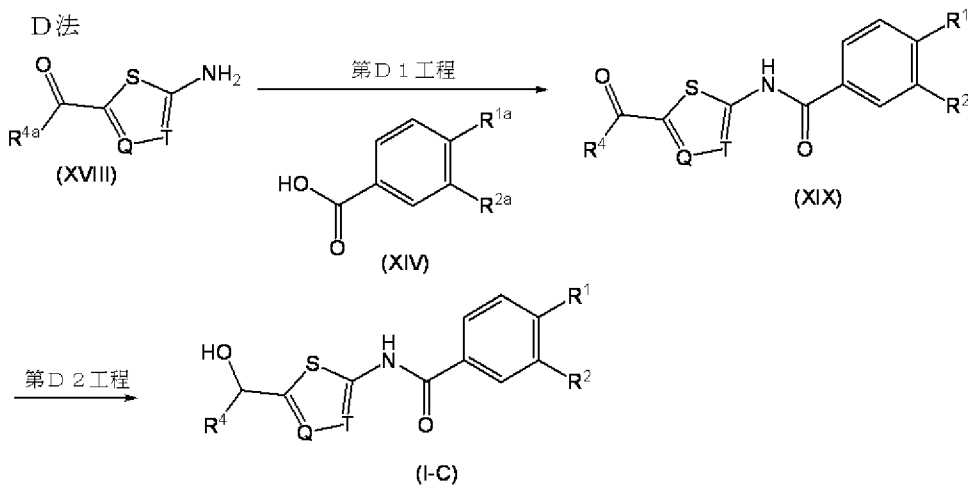
[0184] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0185] 本工程における反応温度は、通常、 $-100^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$ である。

[0186] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至24時間であり、好適には0.5時間乃至2時間である。

[0187] D法は、一般式(I-C)を有する化合物を製造する方法である。

[0188] [化16]



[0189] 本発明において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{4a}$ 、T及びQは、前述したものと同意義を示す。

[0190] 第D1工程

本工程は、一般式(XIX)を有する化合物を製造する工程である。

[0191] 本工程は、不活性溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XVIII)を有する化

合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XIV)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A1工程と同様に行なわれた後、所望により $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 及び $R^{4a}$ におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行なわれる。

[0192] 第D2工程

本工程は、一般式(I—C)を有する化合物を製造する工程である。

[0193] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XIX)を有する化合物を、還元剤と反応させることにより行われる。

[0194] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、エーテル類又はアルコール類であり、より好適には、テトラヒドロフラン又はメタノールであり、更により好適には、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒である。必要に応じて、水との混合溶媒(混合比は1:100~100:1)とすることができる。

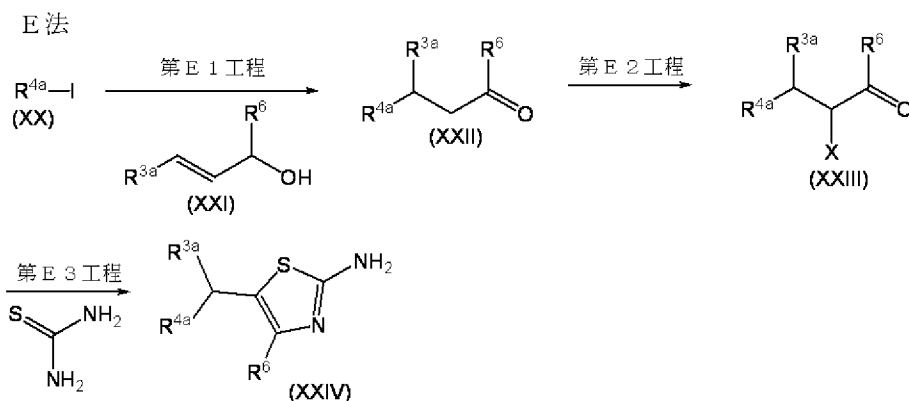
[0195] 本工程において使用される還元剤は、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素アルカリ金属類;水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムエトキシドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物;水素化テルルナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、ビスメトキシエトキシアルミニウムナトリウムヒドリドのような水素化有機アルミニウム系還元剤のヒドリド試薬;又は、ナトリウム、リチウムのようなアルカリ金属類であり、好適には、水素化ホウ素アルカリ金属類であり、より好適には、水素化ホウ素ナトリウムである。

[0196] 本工程における反応温度は、通常、0°C乃至80°Cであり、好適には10°C乃至30°Cである。

[0197] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至24時間であり、好適には0.5時間乃至2時間である。

[0198] E法は、前記A法第A1工程及び前記C法第C1工程で用いる一般式(XIII)を有する化合物の中で、Tが窒素原子であり、Qが式 $=C(R^6)-$ で表わされる基である一般式(XXIV)を有する化合物を製造する方法である。

[0199] [化17]



[0200] 本発明において、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 及び $R^6$ は、前述したものと同意義を示し、Xは塩素原子、臭素原子又は沃素原子を示す。

[0201] 第E1工程

本工程は、一般式(XXII)を有する化合物を製造する工程である。

[0202] 本工程は、不活性溶媒中、塩基、相間移動触媒及びパラジウム触媒の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XX)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXI)を有する化合物と反応させる工程であり、例えば、J.Org.Chem. 1996, 61, 2604-2605等に記載の方法に準じて行われる。

[0203] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、N, N-ジメチルホルムアミドである。必要に応じて、水との混合溶媒とすることができる。

[0204] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸水素塩類であり、より好適には、炭酸水素ナトリウムである。

[0205] 本工程において使用される相間移動触媒は、例えば、テトラブチルアンモニウムクロライド(TBACl)、テトラブチルアンモニウムブロミド、又は、テトラブチルアンモニウムヨードであり、好適には、TBAClである。

[0206] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、好適には、酢酸パラジウム(II)である。

[0207] 本工程における反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $160^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $60^{\circ}\text{C}$ である。

- [0208] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至96時間であり、好適には0.5時間乃至12時間である。
- [0209] 第E2工程  
本工程は、一般式(XXIII)を有する化合物を製造する工程である。
- [0210] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下(好適には、存在下)、一般式(XXII)を有する化合物を、ハロゲン化剤と反応させる工程であり、例えば、J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 4790-4791等に記載の方法に準じて行われる。
- [0211] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。
- [0212] 本工程において使用される塩基は、好適には、アミノ酸であり、より好適には、プロリンである。
- [0213] 本工程において使用されるハロゲン化剤は、塩素化剤、臭素化剤又は、沃素化剤であり、例えば、塩酸、塩素、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、塩化チオニル、トルエンスルホン酸クロリド、塩化スルホニル、N-クロロスクシンイミド、トリメチルシリルクロライド、臭酸、臭素、三臭化リン、五臭化リン、オキシ臭化リン、臭化オキサリル、臭化チオニル、トルエンスルホン酸クロリド、塩化スルホニル、N-ブロモスクシンイミド、又は、トリメチルシリルブロマイドであり、好適には、N-クロロスクシンイミド、トリメチルシリルクロライド、N-ブロモスクシンイミド又はトリメチルシリルブロマイドである。
- [0214] 本工程における反応温度は、通常、-20°C乃至140°Cであり、好適には0°C乃至60°Cである。
- [0215] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至96時間であり、好適には0.5時間乃至6時間である。
- [0216] 第E3工程  
本工程は、一般式(XXIV)を有する化合物を製造する工程である。
- [0217] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XXIII)を有する化合物を、チオウレアと反応させる工程であり、例えば、Russian J. Org. Chem. 2004, 40, 383-389等に記載の方法に準じて行われる。

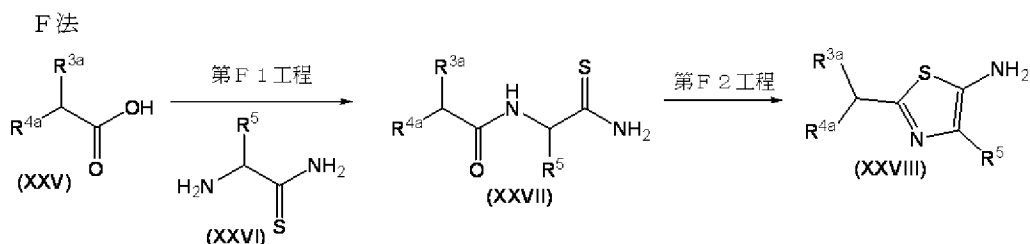
[0218] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、アルコール類であり、より好適には、エタノールである。

[0219] 本工程における反応温度は、通常、0°C乃至160°Cであり、好適には20°C乃至100°Cである。

[0220] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至96時間であり、好適には0.5時間乃至6時間である。

[0221] F法は、前記A法第A1工程及び前記C法第C1工程で用いる一般式(XIII)を有する化合物の中で、Tが式=C(R<sup>5</sup>)-で表わされる基であり、Qが窒素原子である一般式(XXVIII)を有する化合物を製造する方法である。

[0222] [化18]



[0223] 本発明において、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>及びR<sup>5</sup>は、前述したものと同意義を示す。

[0224] 第F1工程

本工程は、一般式(XXVII)を有する化合物を製造する工程である。

[0225] 本工程は、不活性溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXV)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXVI)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0226] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、N,N-ジメチルアセトアミドである。

[0227] 本工程において使用される縮合剤は、好適には、1-プロパンホスホン酸 環状無水物(T3P)である。

[0228] 本工程において使用される塩基は、好適には、有機塩基類であり、より好適には、トリエチルアミンである。

[0229] 本工程における反応温度は、通常、-20°C乃至160°Cであり、好適には0°C乃至



60°Cである。

[0230] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至96時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

[0231] 第F2工程

本工程は、一般式(XXVIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0232] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XXVII)を有する化合物を、酸と反応させることにより行われる。

[0233] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適には、トルエンである。

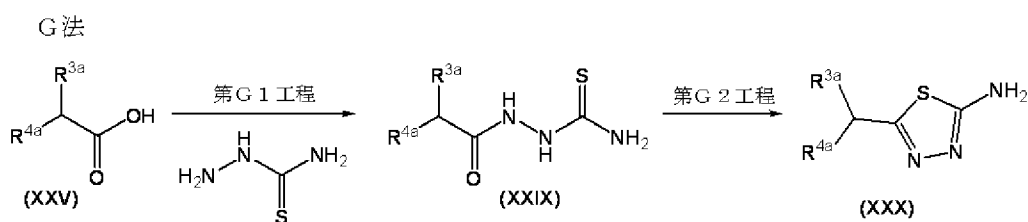
[0234] 本工程において使用される酸は、例えば、塩化水素ガス若しくは臭化水素ガスのようなハロゲン化水素類；硫酸、硫酸メチル、臭化水素酸若しくは塩酸のような鉱酸類；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸若しくはトリフルオロメタンスルホン酸のような有機スルホン酸類；酢酸、蟻酸若しくはトリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類；塩化アルミ、塩化亜鉛、四塩化スズ、三塩化チタン、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸；又は、酸性イオン交換樹脂であり、好適には、鉱酸類であり、より好適には、硫酸である。

[0235] 本工程における反応温度は、通常、0°C乃至200°Cであり、好適には20°C乃至120°Cである。

[0236] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至96時間であり、好適には0.5時間乃至12時間である。

[0237] G法は、前記A法第A1工程及び前記C法第C1工程で用いる一般式(XIII)を有する化合物の中で、Tが窒素原子であり、Qが窒素原子である一般式(XXX)を有する化合物を製造する方法である。

[0238] [化19]



[0239] 本発明において、 $R^{3a}$  及び  $R^{4a}$  は、前述したものと同意義を示す。

[0240] 第G1工程

本工程は、一般式(XXIX)を有する化合物を製造する工程である。

[0241] 本工程は、不活性溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXV)を有する化合物を、チオセミカルバジドと反応させることにより、前記F法の第F1工程と同様に行なわれる。

[0242] 第G2工程

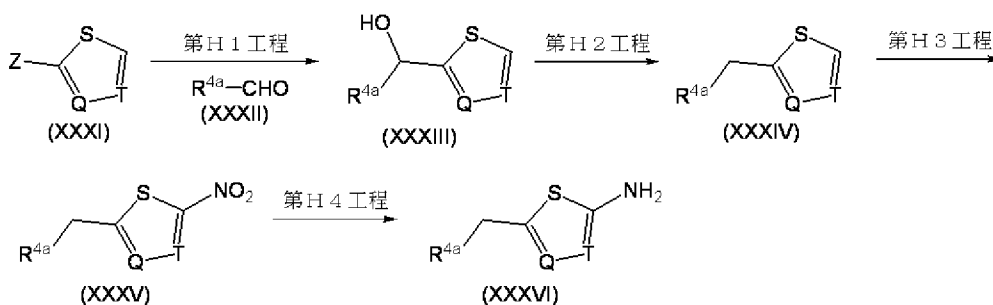
本工程は、一般式(XXX)を有する化合物を製造する工程である。

[0243] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XXIX)を有する化合物を、酸と反応させることにより、前記F法の第F2工程と同様に行なわれる。

[0244] H法は、前記A法第A1工程及び前記C法第C1工程で用いる一般式(XIII)を有する化合物の中で、 $R^{3a}$  が水素原子である一般式(XXXVI)を有する化合物を製造する方法である。

[0245] [化20]

H法



[0246] 本発明において、 $R^{4a}$ 、T、Q及びZは、前述したものと同意義を示す。

[0247] 第H1工程

本工程は、一般式(XXXIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0248] 本工程は、不活性溶媒中、有機金属試薬の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXI)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXII)を有する化合物と反応させる工程であり、例えば、J. Med. Che

m. 2000, 43, 721-735等に記載の方法に準じて行われる。

[0249] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。必要に応じて、

本工程において使用される有機金属試薬は、例えば、ブチルリチウム、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、エチルマグネシウムブロミド又はイソプロピルマグネシウムブロミドであり、好適には、ブチルリチウムである。

[0250] 本工程における反応温度は、通常、 $-100^{\circ}\text{C}$ 乃至 $40^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至 $20^{\circ}\text{C}$ である。

[0251] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至24時間であり、好適には0.5時間乃至2時間である。

[0252] 第H2工程

本工程は、一般式(XXXIV)を有する化合物を製造する工程である。

[0253] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XXXIII)を有する化合物を、シリル化剤及びハロゲン化剤と反応させる工程であり、例えば、Tetrahedron 1995, 51, 11043-11062等に記載の方法に準じて行われる。

[0254] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、ニトリル類であり、より好適には、アセトニトリルである。

[0255] 本工程において使用されるシリル化剤は、例えば、トリメチルシリルクロライド、トリエチルシリルクロライド、又は、*t*-ブチルジメチルシリルクロライドであり、好適には、トリメチルシリルクロライドである。

[0256] 本工程において使用されるハロゲン化剤は、塩素化剤、臭素化剤又は、沃素化剤であり、例えば、塩酸、塩素、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、塩化チオニル、トルエンスルホン酸クロリド、塩化スルホニル、*N*-クロロスクシンイミド、トリメチルシリルクロライド、臭酸、臭素、三臭化リン、五臭化リン、オキシ臭化リン、臭化オキサリル、臭化チオニル、トルエンスルホン酸クロリド、塩化スルホニル、*N*-ブromoスクシンイミド、トリメチルシリルブロマイド、臭化ナトリウム、又は、沃化ナトリ

ウムであり、好適には、沃化ナトリウムである。

[0257] 本工程における反応温度は、通常、0°C乃至160°Cであり、好適には60°C乃至90°Cである。

[0258] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至96時間であり、好適には0.5時間乃至12時間である。

[0259] 第H3工程

本工程は、一般式(XXXV)を有する化合物を製造する工程である。

[0260] 本工程は、不活性溶媒中又は無溶媒で、酸の存在下、一般式(XXXIV)を有する化合物を、ニトロ化剤と反応させる工程であり、例えば、Chem. Heterocycle compound (Engl. Translation) 1981, 17, 673-675等に記載の方法に準じて行われる。

[0261] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、カルボン酸類であり、より好適には、酢酸である。必要に応じて、水との混合溶媒(混合比は1:100~100:1であり、好適には、10:1~1:10である。)とすることができる。

[0262] 本工程において使用される酸は、例えば、硫酸、硫酸メチル、臭化水素酸、塩酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、蟻酸、トリフルオロ酢酸又は無水酢酸であり、好適には、無水酢酸である。

[0263] 本工程において使用されるニトロ化剤は、例えば、硝酸、硝酸銅(II)又は硝酸カリウムであり、好適には、硝酸銅(II)である。

[0264] 本工程における反応温度は、通常、0°C乃至100°Cであり、好適には20°C乃至60°Cである。

[0265] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至96時間であり、好適には0.5時間乃至24時間である。

[0266] 第H4工程

本工程は、一般式(XXXVI)を有する化合物を製造する工程である。

[0267] 本工程は、不活性溶媒中又は無溶媒で、酸の存在下、一般式(XXXV)を有する化合物を、亜鉛と反応させることにより行われる。

[0268] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、アルコール類であり、より好

適には、i-プロパノールである。必要に応じて、水との混合溶媒(混合比は1:100~100:1であり、好適には、10:1~1:10である。)とすることができる。

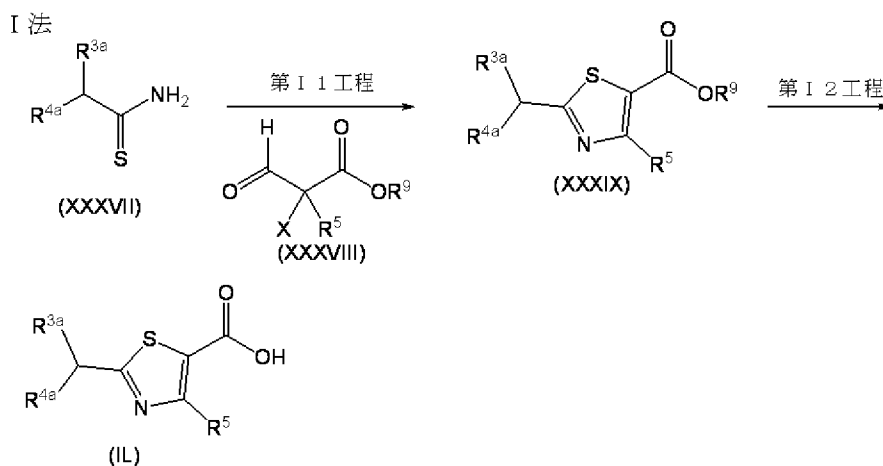
[0269] 本工程において使用される酸は、例えば、硫酸、硫酸メチル、臭化水素酸、塩酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、蟻酸、トリフルオロ酢酸又は無水酢酸であり、好適には、塩酸である。

[0270] 本工程における反応温度は、通常、0°C乃至100°Cであり、好適には20°C乃至60°Cである。

[0271] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至96時間であり、好適には0.5時間乃至12時間である。

[0272] I法は、前記B法第B1工程で用いる一般式(XV)を有する化合物の中で、Tが式=C(R<sup>5</sup>)-で表わされる基であり、Qが窒素原子である一般式(IL)を有する化合物を製造する方法である。

[0273] [化21]



[0274] 本発明において、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5</sup>及びXは、前述したものと同意義を示し、R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基(好適には、メチル基又はエチル基)を示す。

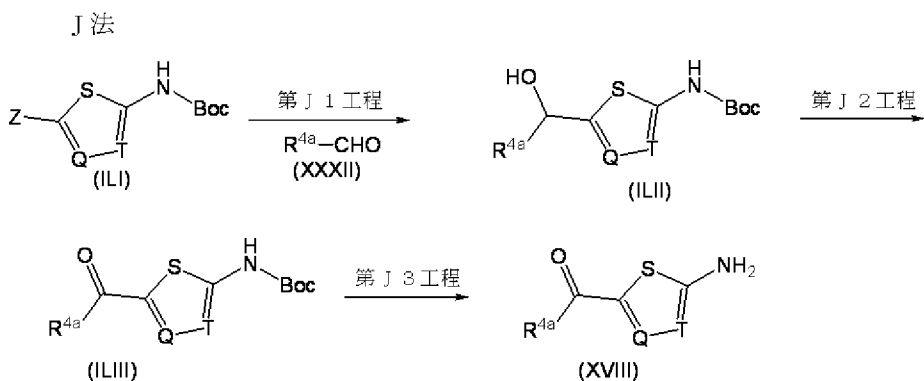
[0275] 第I1工程

本工程は、一般式(XXXIX)を有する化合物を製造する工程である。

[0276] 本工程は、不活性溶媒中、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXVII)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXVII

I)を有する化合物と反応させる工程であり、例えば、Eur.J.Med.Chem. 1993, 28, 387等に記載の方法に準じて行われる。

- [0277] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適には、トルエンである。
- [0278] 本工程における反応温度は、通常、0°C乃至200°Cであり、好適には20°C乃至120°Cである。
- [0279] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至96時間であり、好適には0.5時間乃至24時間である。
- [0280] 第12工程  
本工程は、一般式(II)を有する化合物を製造する工程である。
- [0281] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(XXXIX)を有する化合物を、塩基と反応させることにより行われる。
- [0282] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、ジオキサンである。必要に応じて、水との混合溶媒(混合比は1:100~100:1であり、好適には、1:10~10:1である。)とすることができる。
- [0283] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水酸化物類であり、より好適には、水酸化ナトリウムである。
- [0284] 本工程における反応温度は、通常、0°C乃至160°Cであり、好適には20°C乃至100°Cである。
- [0285] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至96時間であり、好適には0.5時間乃至24時間である。
- [0286] J法は、前記D法第D1工程で用いる一般式(XVIII)を有する化合物を製造する方法である。
- [0287] [化22]



[0288] 本発明において、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{T}$ 、 $\text{Q}$ 及び $\text{Z}$ は、前述したものと同意義を示す。

[0289] 第J1工程

本工程は、一般式(ILII)を有する化合物を製造する工程である。

[0290] 本工程は、不活性溶媒中、有機金属試薬の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(I)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XXXII)を有する化合物と反応させることにより、前記H法の第H1工程と同様に行なわれる。

[0291] 第J2工程

本工程は、一般式(ILIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0292] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(ILII)を有する化合物を、酸化剤と反応させることにより行われる。

[0293] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0294] 本工程において使用される酸化剤は、例えば、Jones試薬、Collins試薬、PDC、PCC、二酸化マンガン、Dess-Martin試薬、TPAP試薬、であり、好適には、Dess-Martin試薬である。

[0295] 本工程における反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $60^{\circ}\text{C}$ である。

[0296] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至96時間であり、好適には0.5時間乃至6時間である。

[0297] 第J3工程

本工程は、一般式(XVIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0298] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(ILIII)を有する化合物を、酸と反応させることにより行なわれる。

[0299] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。必要に応じて、水との混合溶媒(混合比は1:100~100:1であり、好適には、1:10~10:1である。)とすることができる。

[0300] 本工程において使用される酸は、例えば、塩化水素ガス若しくは臭化水素ガスのようなハロゲン化水素類;硫酸、臭化水素酸若しくは塩酸のような鉱酸類;メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸若しくはトリフルオロメタンスルホン酸のような有機スルホン酸類;酢酸、蟻酸若しくはトリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類;塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸;又は、酸性イオン交換樹脂であり、好適には、カルボン酸類であり、より好適には、トリフルオロ酢酸である。

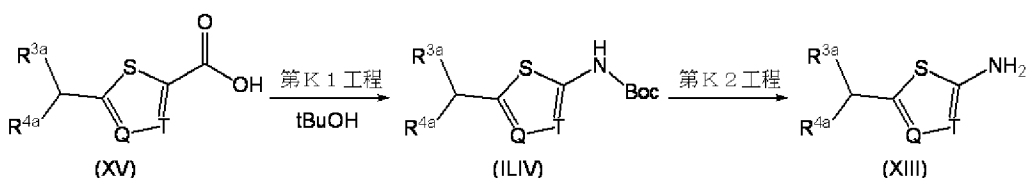
[0301] 本工程における反応温度は、通常、0℃乃至100℃であり、好適には20℃乃至40℃である。

[0302] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至96時間であり、好適には0.5時間乃至6時間である。

[0303] K法は、前記A法第A1工程及び前記C法第C1工程で用いる一般式(XIII)を有する化合物を製造する方法である。

[0304] [化23]

K法



[0305] 本発明において、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>、T及びQは、前述したものと同意義を示す。

[0306] 第K1工程

本工程は、一般式(ILIV)を有する化合物を製造する工程である。

[0307] 本工程は、t-ブタノール中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原



料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(XV)を有する化合物を、アジド化剤と反応させることにより行なわれる。

[0308] 本工程において使用される塩基は、好適には、有機塩基類であり、より好適には、トリエチルアミンである。

[0309] 本工程において使用されるアジド化剤は、例えば、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)又はアジ化ナトリウムであり、好適には、DPPAである。

[0310] 本工程における反応温度は、通常、10°C乃至100°Cであり、好適には20°C乃至80°Cである。

[0311] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至144時間であり、好適には2時間乃至24時間である。

[0312] 第K2工程

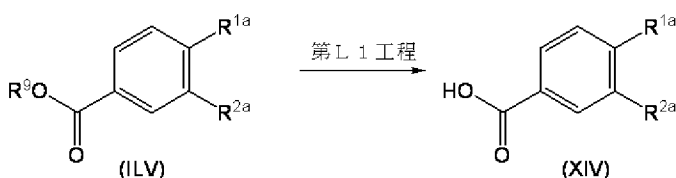
本工程は、一般式(XIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0313] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(ILIV)を有する化合物を、酸と反応させることにより、前記法の第J3工程と同様に行なわれる。

[0314] L法は、前記A法第A1工程及び前記D法第D1工程で用いる一般式(XIV)を有する化合物を製造する方法である。

[0315] [化24]

L法



[0316] 本発明において、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>及びR<sup>9</sup>は、前述したものと同意義を示す。

[0317] 第L1工程

本工程は、一般式(XIV)を有する化合物を製造する工程である。

[0318] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(ILV)を有する化合物を、塩基と反応させることにより、前記I法の第I2工程と同様に行なわれる。

[0319] M法は、前記B法第B1工程及び前記C法第C2工程で用いる一般式(XVI)を有する化合物を製造する方法である。

[0320] [化25]



[0321] 本発明において、 $R^{1a}$ 及び $R^{2a}$ は、前述したものと同意義を示す。

[0322] 第M1工程

本工程は、一般式(XVI)を有する化合物を製造する工程である。

[0323] 本工程は、不活性溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(ILVI)を有する化合物を、水素雰囲気下還元させることにより行われる。

[0324] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、アルコール類であり、より好適には、エタノールである。必要に応じて、水との混合溶媒(混合比は1:100~100:1であり、好適には、10:1~1:10である。)とすることができる。

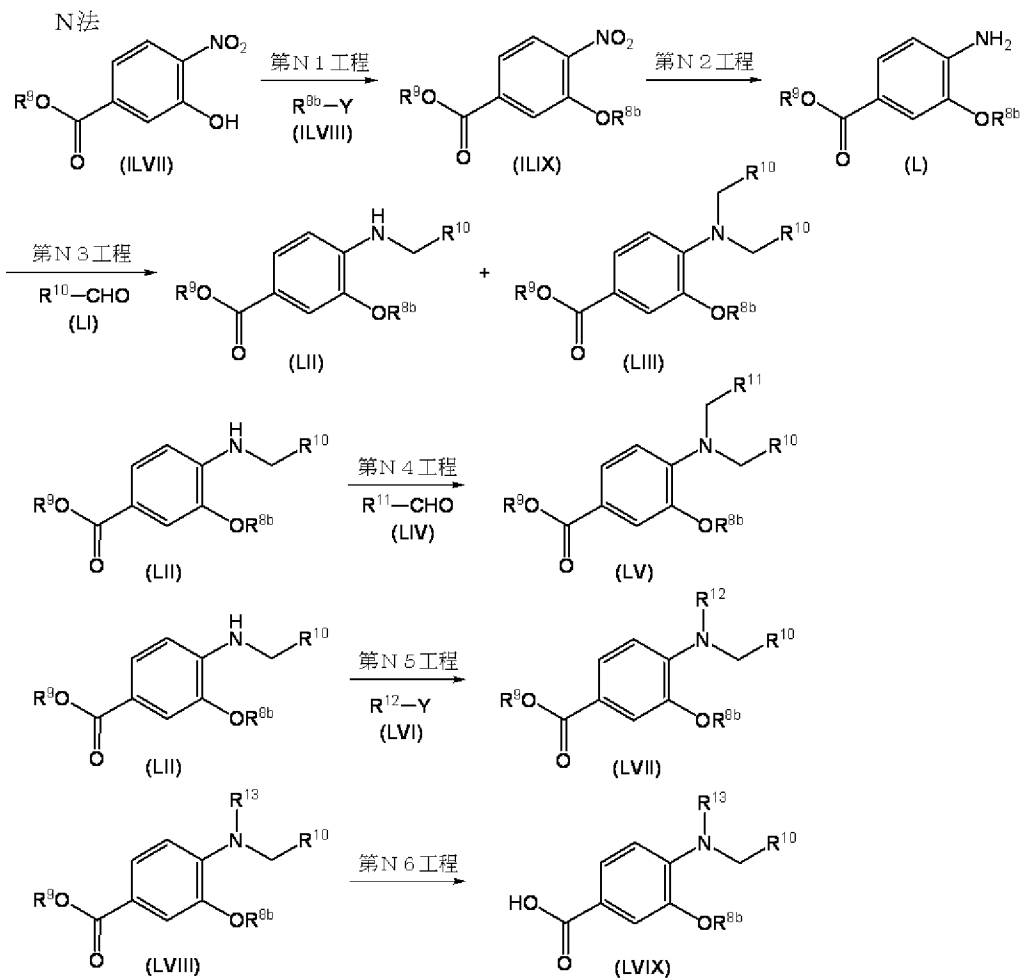
[0325] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、好適には、パラジウム-活性炭素である。

[0326] 本工程における反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $120^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $90^{\circ}\text{C}$ である。

[0327] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至96時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

[0328] N法は、前記A法第A1工程及び前記D法第D1工程で用いる一般式(XIV)を有する化合物の中で、 $R^{1a}$ が式 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{R}^{10})\text{R}^{13}$ で表わされる基であり、 $R^{2a}$ が式 $-\text{OR}^{8b}$ で表わされる基である一般式(LVIX)を有する化合物を製造する方法である。

[0329] [化26]



[0330] 本発明において、 $R^9$ は、前述したものと同意義を示し、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、水素原子又は $C_1-C_5$ アルキル基を示し、 $R^{12}$ は、 $C_1-C_6$ アルキル基を示し、 $R^{13}$ は、水素原子、式 $-CH_2R^{10}$ で表わされる基、式 $-CH_2R^{11}$ で表わされる基又は $R^{12}$ を示し、 $R^{8b}$ は、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_2-C_6$ ヒドロキシアルキル基、保護されている $C_2-C_6$ ヒドロキシアルキル基、 $(C_1-C_6$ アルコキシ) $-(C_1-C_6$ アルキル)基又はジ $-(C_1-C_6$ アルキル)アミノ $-(C_1-C_6$ アルキル)基を示し、Yは、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキルスルホネート基又は $C_6-C_{10}$ アリールルスルホネート基(好適には、ハロゲン原子であり、より好適には、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、更により好適には、臭素原子又はヨウ素原子である。)を示す。

[0331] 第N1工程

本工程は、一般式(ILIX)を有する化合物を製造する工程である。

[0332] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原

料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(ILVII)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(ILVIII)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0333] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、N, N-ジメチルアセトアミドである。

[0334] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、炭酸カリウムである。

[0335] 本工程における反応温度は、通常、0°C乃至200°Cであり、好適には60°C乃至80°Cである。

[0336] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至72時間であり、好適には2時間乃至24時間である。

[0337] 第N2工程

本工程は、一般式(L)を有する化合物を製造する工程である。

[0338] 本工程は、不活性溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(ILIX)を有する化合物を、水素雰囲気下還元させることにより行われる。

[0339] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、エステル類であり、より好適には、酢酸エチルである。

[0340] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、好適には、パラジウム-活性炭素である。

[0341] 本工程における反応温度は、通常、0°C乃至100°Cであり、好適には20°C乃至60°Cである。

[0342] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至72時間であり、好適には2時間乃至24時間である。

[0343] 第N3工程

本工程は、一般式(LII)を有する化合物及び一般式(LIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0344] 本工程は、不活性溶媒中、酸及びボラン系還元剤の存在下、一般式(L)を有する化合物を、一般式(LI)を有する公知化合物と反応させることにより行われる。

- [0345] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。
- [0346] 本工程において使用される酸は、例えば、塩化水素ガス若しくは臭化水素ガスのようなハロゲン化水素類；硫酸、硫酸メチル、臭化水素酸若しくは塩酸のような鉱酸類；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸若しくはトリフルオロメタンスルホン酸のような有機スルホン酸類；酢酸、蟻酸若しくはトリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類；塩化アルミ、塩化亜鉛、四塩化スズ、三塩化チタン、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸；又は、酸性イオン交換樹脂であり、好適には、カルボン酸類であり、より好適には、酢酸である。
- [0347] 本工程において使用されるボラン系還元剤は、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム又は水素化シアノホウ素ナトリウムであり、好適には、水素化シアノホウ素ナトリウムである。
- [0348] 本工程における反応温度は、通常、0℃乃至60℃であり、好適には20℃乃至40℃である。
- [0349] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至144時間であり、好適には2時間乃至72時間である。
- [0350] 第N4工程  
本工程は、一般式(LV)を有する化合物を製造する工程である。
- [0351] 本工程は、不活性溶媒中、酸及びボラン系還元剤の存在下、一般式(LII)を有する化合物を、一般式(LIV)を有する公知化合物と反応させることにより、前記第N3工程と同様に行なわれる。
- [0352] 第N5工程  
本工程は、一般式(LVII)を有する化合物を製造する工程である。
- [0353] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(LII)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(LVI)を有する化合物と反応させることにより行われる。
- [0354] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、N, N-ジメチルホルムアミドである。

[0355] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水素化物類であり、より好適には、水素化ナトリウムである。

[0356] 本工程における反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $160^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $40^{\circ}\text{C}$ である。

[0357] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至96時間であり、好適には2時間乃至24時間である。

[0358] 第N6工程

本工程は、一般式(LVIX)を有する化合物を製造する工程である。

[0359] 本工程は、不活性溶媒中、一般式(LVIII)を有する化合物を、塩基と反応させることにより、前記I法の第I2工程と同様に行なわれる。

[0360] O法は、前記L法第L1工程及び前記M法第M1工程で用いる一般式(LXI)を有する化合物( $\text{R}^{14}$ が式 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ で表わされる基であり、式 $-\text{OR}^{8b}$ で表わされる基が $\text{R}^{2a}$ の場合、一般式(ILV)を有する化合物を示し、 $\text{R}^{14}$ がニトロ基であり、式 $-\text{OR}^{8b}$ で表わされる基が $\text{R}^{2a}$ の場合、一般式(ILVI)を有する化合物を示す)を製造する方法である。

[0361] [化27]



[0362] 本発明において、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{8b}$ 及びYは、前述したものと同意義を示し、 $\text{R}^{14}$ は、式 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ で表わされる基及びニトロ基( $\text{R}^9$ は、前述したものと同意義を示す)を示す。

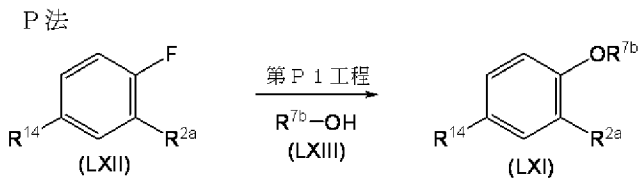
[0363] 第O1工程

本工程は、一般式(LXI)を有する化合物を製造する工程である。

[0364] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(LX)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(ILVIII)を有する化合物と反応させる工程であり、例えば、米国特許第2686198号公報等に記載の方法に準じて行われる。

- [0365] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、ニトリル類であり、より好適には、アセトニトリルである。
- [0366] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、炭酸カリウムである。
- [0367] 本工程における反応温度は、通常、0°C乃至160°Cであり、好適には60°C乃至90°Cである。
- [0368] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至96時間であり、好適には1時間乃至24時間である。
- [0369] P法は、前記L法第L1工程及び前記M法第M1工程で用いる一般式(LXI)を有する化合物( $R^{14}$ が式 $-\text{CO}_2R^9$ で表わされる基であり、ヒドロキシ基が $R^{2a}$ の場合、一般式(ILV)を有する化合物を示し、 $R^{14}$ がニトロ基であり、フッ素原子が $R^{1a}$ の場合、一般式(ILVI)を有する化合物を示す)を製造する方法である。

## [0370] [化28]



- [0371] 本発明において、 $R^{2a}$ 及び $R^{14}$ は、前述したものと同意義を示し、 $R^{7b}$ は、 $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_2\text{---}\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル基、保護されている $\text{C}_2\text{---}\text{C}_6$ ヒドロキシアルキル基、 $(\text{C}_1\text{---}\text{C}_6\text{アルコキシ})\text{---}(\text{C}_1\text{---}\text{C}_6\text{アルキル})$ 基、ジ $(\text{C}_1\text{---}\text{C}_6\text{アルキル})$ アミノ $(\text{C}_1\text{---}\text{C}_6\text{アルキル})$ 基、4-モルホリニルで1置換されている $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ アルキル基、 $(\text{C}_1\text{---}\text{C}_6\text{アルキルチオ})\text{---}(\text{C}_1\text{---}\text{C}_6\text{アルキル})$ 基、 $(\text{C}_1\text{---}\text{C}_6\text{アルキルスルフィニル})\text{---}(\text{C}_1\text{---}\text{C}_6\text{アルキル})$ 基又は $(\text{C}_1\text{---}\text{C}_6\text{アルキルスルホニル})\text{---}(\text{C}_1\text{---}\text{C}_6\text{アルキル})$ 基を示す。

## [0372] 第P1工程

本工程は、一般式(LXI)を有する化合物を製造する工程である。

- [0373] 本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一般式(LXII)を有する化合物を、公知化合物又は公知化合物を出発原料に公知の方法と同様にして容易に得られる一

般式(LXIII)を有する化合物と反応させることにより行なわれる。

- [0374] 本工程において使用される不活性溶媒は、好適には、アルコール類であり、より好適には、一般式(LV)を有する化合物である。
- [0375] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属アルコキシド類であり、より好適には、ナトリウムエトキシドである。
- [0376] 本工程における反応温度は、通常、0°C乃至160°Cであり、好適には20°C乃至100°Cである。
- [0377] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至96時間であり、好適には6時間乃至24時間である。
- [0378] 一般式(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXV)、(XXVI)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXIV)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(ILI)、(ILV)、(ILVI)、(ILVII)、(ILVIII)、(LI)、(LIV)、(LVI)、(LX)、(LXII)及び(LXIII)を有する原料化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。例えば、一般式(XXXVIII)を有する化合物は、Heterocycles, 1991, 32, 693に記載の方法等に準じて製造される。
- [0379] 上記において、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ の定義における「保護されてもよいアミノ基」、「保護されてもよいヒドロキシ基」及び「保護されてもよいカルボキシル基」並びに $R^{7b}$ 及び $R^{8b}$ の定義における「保護されている $C_2-C_6$ ヒドロキシアルキル基」の保護基とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、有機合成化学で一般的に用いられる保護基を示す(例えば、T. W. Greeneら, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999年)参照)。
- [0380] 上記において、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ の定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」並びに $R^{7b}$ 及び $R^{8b}$ の定義における「保護されている $C_2-C_6$ ヒドロキシアルキル基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、「ヒドロキシ基のエステルに斯かる一般的保護基」であり、好適には、ホルミル基、前記「 $C_2-C_7$ アルキルカルボニル基」、クロロアセチル、



ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのようなアルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「アルキルカルボニル基」；ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2,4,6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような $C_1-C_6$ アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような $C_1-C_6$ アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような $C_2-C_7$ アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「アリールカルボニル基」；前記「 $C_2-C_7$ アルコキシカルボニル基」、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ- ( $C_1-C_6$ アルキル)シリル基で置換された $C_2-C_7$ アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリエチルシリルのようなトリ- ( $C_1-C_6$ アルキル)シリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような( $C_1-C_6$ アルキル)ジアリールシリル又はジ- ( $C_1-C_6$ アルキル)アリールシリル基等の「シリル基」；メキシメチル、1,1-ジメチル-1-メキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような( $C_1-C_6$ アルコキシ)メチル基、2-メキシエトキシメチルのような( $C_1-C_6$ アルコキシ)-( $C_1-C_6$ アルコキシ)メチル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのような( $C_1-C_6$ ハ

ロゲン化アルコキシ)メチル等の「アルコキシメチル基」;1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)エチル基、2,2,2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」;ベンジル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、4-メチルベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、3,4,5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのようなC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基等の「アラルキル基」;ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」;ベンジロキシカルボニル、4-メトキシベンジロキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジロキシカルボニル、2-ニトロベンジロキシカルボニル、4-ニトロベンジロキシカルボニルのような、1又は2個のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」であり、より好適には、アルキルカルボニル基、シリル基又はアラルキル基である。

[0381] 上記において、R<sup>4a</sup>の定義における「保護されてもよいカルボキシル基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるカルボキシル基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、「カルボキシル基のエステルに斯かる一般的保護基」であり、好適には、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」;エテニル、1-プロペニル、2-プロペニルのような「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基」;エチニル、1-プロピニル、2-プロピニルのような「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基」;前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロゲン化アルキル基」;前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル基」;アセチルメチルのような(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニル)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基);前記「アラルキル基」;又は前記「シリル基」であり、より好適には、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基又はアラルキル基である。

[0382] 上記において、R<sup>4a</sup>の定義における「保護されてもよいアミノ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「ヒドロキシ基のエステルに斯かる一般的保護基」における、「アルキル

カルボニル基」;「アリアルカルボニル基」;「アルコキシカルボニル基」;「シリル基」;「アラルキル基」;「アルケニルオキシカルボニル基」;又は「アラルキルオキシカルボニル基」と同様な基を示すか或いはN, N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン、(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンのような「シッフ塩基を形成する置換されたメチレン基」であり、好適には、アルキルカルボニル基、アリアルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、より好適には、アルコキシカルボニル基である。

[0383] 保護・脱保護が必要な工程は、既知の方法(例えば、”Protective Groups in Organic Synthesis”(Theodora W. Greene、Peter G. M. Wuts著、1999年、A Wiley-Interscience Publication発行)等に記載の方法)に準じて行われる。

[0384] 本発明の前記一般式(I)を有するアミド誘導体又はその薬理上許容される塩を、医薬として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

[0385] これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体;結晶セルロースのようなセルロース誘導体;アラビアゴム;デキストラン;プルランのような有機系賦形剤;軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体;リン酸水素カルシウムのようなリン酸塩;炭酸カルシウムのような炭酸塩;及び、硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩;タルク;コロイドシリカ;ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類;硼酸;アジピン酸;硫酸ナトリウムのような硫酸塩;グリコール;フマル酸;安息香酸ナトリウム;DLロイシン;脂肪酸ナトリウム塩;ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩;無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類;及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース

、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシルメチルセルロース、カルボキシルメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導體;及び、カルボキシルメチルスターチ、カルボキシルメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;及び、ソルビン酸を挙げることができる。)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料及び香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

- [0386] その使用量は患者(温血動物、特に人間)の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限0.0015mg/kg体重(好適には、0.008mg/kg体重)、上限70mg/kg体重(好適には、7mg/kg体重)を、静脈内投与の場合には、1回当たり1日下限0.00015mg/kg体重(好適には、0.0008mg/kg体重)、上限8.5mg/kg体重(好適には、5mg/kg体重)を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

### 実施例

- [0387] 以下、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

- [0388] 実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC(Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー)による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク(Merck)社製のシリカゲル60F<sup>254</sup>を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のシリカゲルSK-85(230~400メッシュ)、もしくは富士シリシア化学 Chromatorex NH(200-350メッシュ)を用いた。通常のカラムクロマトグラフィーの他に、Biotage社の自動クロマトグラフィー装置(SP-

1)を適宜使用した。尚、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

mg:ミリグラム, g:グラム, mL:ミリリットル, MHz:メガヘルツ。

[0389] 以下の実施例において、核磁気共鳴(以下、 $^1\text{H}$  NMR)スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値を $\delta$  値(ppm)にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をqで示した。

[0390] 質量分析(以下、MS)は、FAB(Fast Atom Bombardment)法、EI(Electron Ionization)法、もしくはESI(Electron Spray Ionization)法で行った。

[0391] (実施例1)3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号1-64)

(1a)3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオンアルデヒド

3-ヨードベンゾトリフルオリド(10.8 g)のジメチルホルムアミド(150 mL)溶液に、アリルアルコール(4.1 mL)、テトラブチルアンモニウム クロリド(16.6 g)、炭酸水素ナトリウム(8.34 g)、そして酢酸パラジウム(485 mg)を0°Cで加えた。反応混合物を室温に温め、50°Cで2時間加熱し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 10:1~4:1)で精製し、標記化合物7.17g(89%)を淡褐色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)=9.84(1H, s), 7.49-7.39(4H, m), 3.02(2H, t, J=7.4 Hz), 2.83(2H, t, J=7.6Hz).

(1b)5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1a)で得た3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオンアルデヒド(7.17 g)のジクロロメタン(80 mL)溶液にL-プロリン(808 mg)とN-クロロサクシミド(6.09 g)を0°Cで加えた。反応混合物を室温に温め、1時間攪拌し、ヘキサン(100 mL)を加えた。精製した懸濁液を1時間攪拌し、白色固体をろ過した。ろ液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮し、クロロアルデヒド体8.98gを淡黄色オイルとして得た。このクロロアルデヒド体7.62 gとチオウレア(2.45 g)のエタノール(100 mL)溶液を7時間加熱還流し、濃縮した。残渣物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、そ

して濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー (Chromatorex NH 100-200 mesh FUJISILYSIA CHEMICAL LTD. ), ジクロロメタン:酢酸エチル1:0~10:1)で精製し、標記化合物3.64 gをベージュ色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)=7.48-7.46(2H, m), 7.43-7.38(2H, m), 6.81(1H, s), 4.87(2H, brs), 4.01(2H, s)

MS(ES) m/z:259 (M + H)<sup>+</sup>.

(1c)3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシ安息香酸 メチルエステル

3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチルエステル(27.8 g)、2-ブロモエタノール(27 mL)、そして炭酸カリウム(42.3 g)のジメチルアセトアミド(280 mL)の懸濁液を80-100°Cで8時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 7:1~1:4)で精製した。得られた固体をヘキサン/ジイソプロピルエーテル(5:1)で洗浄し、ろ取り、そして乾燥して標記化合物23.7 g(69%)を薄黄色固体として得た。

MS(ES) m/z:227 (M + H)<sup>+</sup>.

(1d)4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル

実施例(1c)で得た3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシ安息香酸 メチルエステル(14.8 g)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(18 mL)、そしてPPTS(1.64 g)のジクロロメタン(150 mL)溶液を室温で32時間攪拌した。トリエチルアミン(1.8 mL)を加え、反応混合物を濃縮した。残渣物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物15.1 g(74%)を無色透明オイルとして得た。

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z:333 (M + Na)<sup>+</sup>.

(1e)4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸

実施例(1d)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-

エトキシ)-安息香酸 メチルエステル(14.4 g)の1規定水酸化ナトリウム水溶液(51 mL)とジオキサン(140 mL)の混合液を2.5時間70°Cで加熱した。室温まで冷却し、有機溶媒を減圧除去した。水溶液を10%クエン酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣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1:0~10:1)で精製した。得られた固体をヘキサン/ジイソプロピルエーテル(5:1)中で60°Cで30分間攪拌し、ろ取り、そして乾燥し、標記化合物9.24 g(67%)を白色固体として得た。

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z: 319 (M + Na)<sup>+</sup>.

(1f)4-メトキシ-3-(2-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド

実施例(1b)で得た5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(4.35 g)、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(5.49 g)、HATU(7.03 g)、そしてトリエチルアミン(4.7 mL)のジメチルアセトアミド(90 mL)溶液を室温で4日間攪拌し、そして70°Cで3時間過熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣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)で精製し、アミド体(9.26 g)を得た。このアミド体(9.26 g)の1規定塩酸(17 mL)とメタノール(90 mL)溶液を50°Cで2時間加熱した。反応混合物を2規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、有機溶媒を減圧除去した。水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール1:0~30:1)で精製した。得られた固体をジクロロメタンで洗浄し、再結晶(2-プロパノール)し、標記化合物5.04 g(66%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73-7.71(3H, m), 7.64-7.57(3H, m), 7.38(1H, s), 7.10(1H, d, J=9.0Hz), 4.88(1H, brs), 4.25(2H, s), 4.08(2H, t, J=5.2Hz), 3.85(3H, s), 3.76(2H, t, J=4.9Hz)

MS(ES) m/z:453 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:157-159 °C。

[0392] (実施例2)4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メトキシ-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号1-49)

(2a)4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メトキシ-安息香酸

4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸(10.0 g)、2-ブロモエタノール(4.6 mL)、水酸化カリウム(8.35 g)のエタノール/水(2:1, 100 mL)溶液を90°Cで4時間攪拌し、そして濃縮した。残渣物を水で希釈し、2規定 塩酸(60 mL)で酸性にし、室温で激しく攪拌した。沈殿物をろ取り、水とイソプロパノールで洗浄し、そして減圧乾燥し、標記化合物6.77 g(54%)を茶色固体として得た。

MS(ES) m/z:213 (M + H)<sup>+</sup>.

(2b)4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メトキシ-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1b)で得た5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(100 mg)、実施例(2a)で得た4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メトキシ-安息香酸(89.3 mg)から標記化合物34.1 mg(13%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.69-7.55(6H, m), 7.35(1H, s), 7.08(1H, d, J=9.3Hz), 4.88(1H, t, J=5.1Hz), 4.23(2H, s), 4.05(2H, t, J=5.2Hz), 3.83(3H, s), 3.72(2H, q, J=5.9Hz)

MS(ES) m/z:453 (M + H)<sup>+</sup>.

融点: 199-201°C。

[0393] (実施例3)4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メトキシ-N-[4-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号9-1)

(3a)4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ブタン-2-オン

実施例(1a)と同様の方法で、3-ヨードベンゾトリフルオリド(5.59 g)と(±)-3-ブテン-2-オール(2.7 mL)から、標記化合物3.86 g(87%)を黄色オイルとし



て得た。

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z:217 (M + H)<sup>+</sup>.

(3b)4-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(3a)で得た4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ブタン-2-オン(2.86 g)から標記化合物1.05 g(29%)を茶色オイルとして得た。

MS(ES) m/z:273 (M + H)<sup>+</sup>.

(3c)4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メトキシ-N-[4-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(3b)で得た4-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(100 mg)、実施例(2a)で得た4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メトキシ-安息香酸(77.9 mg)から標記化合物13.9 mg(8%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.3(1H, brs), 7.68(1H, s), 7.66(1H, d, J=1.9 Hz), 7.60-7.53(4H, m), 7.07(1H, d, J=8.2Hz), 4.86(1H, t, J=5.3Hz), 4.16(2H, s), 4.04(2H, t, J=4.9Hz), 3.82(3H, s), 3.72(2H, q, J=5.3Hz), 2.27(3H, s)

MS(ES) m/z:466 (M + H)<sup>+</sup>.

融点: 215-217°C。

[0394] (実施例4)N-(5-ベンジル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物番号5-49)

実施例(1f)と同様の方法で、5-ベンジル-チアジアゾール-2-イルアミン(100 mg)、実施例(2a)で得た4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メトキシ-安息香酸(122 mg)から標記化合物22.2 mg(11%)を桃色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.8(1H, brs), 7.72-7.71(2H, m), 7.36-7.27(5H, m), 7.10(1H, d, J=9.2Hz), 4.88(1H, t, J=5.4Hz), 4.37(2H, s), 4.06(2H, t, J=4.9 Hz), 3.84(3H, s), 3.73(2H, q, J=5.3Hz)

MS(ES) m/z:386 (M + H)<sup>+</sup>.

融点: 202-204 °C。

[0395] (実施例5)3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号5-7)

(5a)5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアジアゾール-2-イルアミン

( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-m-トリル)酢酸(1.25 g)、チオセミカルバジド(1.15 g)、BOP試薬(3.24 g)、そしてトリエチルアミン(1.7 mL)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出(2回)した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた白色固体(1.72 g)とメタンスルホン酸(0.48 mL)のトルエン(20 mL)懸濁液を4時間、還流加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液(2回)と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール 30:1~10:1)で精製し、標記化合物760 mg(48%)を白色固体として得た。

MS(ES) m/z:260 (M + H)<sup>+</sup>

(5b)3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(5a)で得た5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアジアゾール-2-イルアミン(100 mg)と実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(83 mg)から標記化合物29 mg(17%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.8(1H, brs), 7.76(3H, d, J=9.8Hz), 7.68(2H, dd, J=8.1 and 8.1Hz), 7.61(1H, dd, J=7.8 and 7.8Hz), 7.62(1H, d, J=7.9Hz), 4.88(1H, t, J=5.2Hz), 4.52(2H, s), 4.07(2H, t, J=4.9Hz), 3.85(3H, s), 3.76(2H, dt, J=4.8 and 4.9Hz)

MS(ES) m/z:454 (M + H)<sup>+</sup>

融点:198-200 °C。

[0396] (実施例6)3-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号1-56)

(6a)4-(2-メタンсульフォニロキシ-エトキシ)-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル

4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル(US2686198)(1.01 g)、メタンсульホン酸クロリド(0.41 mL)、トリエチルアミン(1.3 mL)の無水テトラヒドロフラン(30 mL)懸濁液を室温で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をヘキサン中で激しく攪拌し、ろ取り、そして乾燥し、標記化合物1.66 g(定量的収量)を無色透明オイルとして得た。

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  (ppm)=7.67(1H, dd,  $J=8.0$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 7.58(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.90(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 4.65(2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 4.34(2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.91(3H, s), 3.90(3H, s), 3.16(3H, s).

(6b)3-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-安息香酸メチルエステル

実施例(6a)で得た4-(2-メタンсульフォニロキシ-エトキシ)-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル(304 mg)、モルホリン(0.11 mL)、そして炭酸カリウム(276 mg)のアセトニトリル(10 mL)の懸濁液を20時間還流加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、そして濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル 5:1~1:1、そしてジクロロメタン/メタノール25:1)で生成し、標記化合物185 mg(63%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  (ppm)=7.67(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.56(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.91(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.22(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.91(3H, s), 3.90(3H, s), 3.74(4H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 2.87(2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.60(4H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ).

(6c)3-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-安息香酸

実施例(1e)と同様の方法で、実施例(6b)で得た3-メトキシ-4-(2-モルホリン

−4−イル−エトキシ)−安息香酸 メチルエステル(185 mg)から、標記化合物161 mg(92%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d6):  $\delta$  (ppm)=7.52(1H, d, J=7.8Hz), 7.43(1H, s), 7.05(1H, d, J=8.2Hz), 4.12(2H, t, J=5.7Hz), 3.78(3H, s), 3.55(4H, brs), 3.30(4H, brs), 2.69(2H, t, J=5.5Hz).

(6d)3−メトキシ−4−(2−モルホリン−4−イル−エトキシ)−N−[5−(3−トリフルオロメチル−ベンジル)−チアゾール−2−イル]−ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(6c)で得た3−メトキシ−4−(2−モルホリン−4−イル−エトキシ)−安息香酸(161 mg)と実施例(1b)で得た5−(3−トリフルオロメチル−ベンジル)−チアゾール−2−イルアミン(148 mg)より、アミド体84 mgを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d6):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72−7.68(3H, m), 7.64−7.58(3H, m), 7.37(1H, s), 7.12(1H, d, J=9.0Hz), 4.25(2H, s), 4.16(2H, t, J=5.9Hz), 3.84(3H, s), 3.58(4H, t, J=4.7Hz), 2.71(2H, t, J=5.9Hz), 2.48(4H, t, J=4.7Hz)

MS(ES) m/z:522 (M + H)<sup>+</sup>。

[0397] (実施例7)3, 4−ビス−(2−ヒドロキシ−エトキシ)−N−[5−(3−トリフルオロメチル−ベンジル)−チアゾール−2−イル]−ベンズアミド(化合物番号1−67)

(7a)3, 4−ビス−[2−(テトラヒドロ−ピラン−2−イルオキシ)−エトキシ]−安息香酸 エチルエステル

実施例(1c)と同様の方法で、3, 4−ジヒドロキシ安息香酸 エチルエステル(2.50 g)と2−(2−ブロモエトキシ)テトラヒドロ−2H−ピラン(4.65 g)から、標記化合物3.46 g(58%)を黄色オイルとして得た。

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z:461 (M + Na)<sup>+</sup>。

(7b)3, 4−ビス−[2−(テトラヒドロ−ピラン−2−イルオキシ)−エトキシ]−安息香酸

実施例(1e)と同様の方法で、実施例(7a)で得られた3, 4−ビス−[2−(テトラヒドロ−ピラン−2−イルオキシ)−エトキシ]−安息香酸 エチルエステル(2.04 g)から、標記化合物2.04 g(定量的収率)を黄色オイルとして得た。

MS(ES) m/z:409 (M - H)<sup>+</sup>.

(7c)3, 4-ビス-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(7b)で得た3, 4-ビス-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(173 mg)と実施例(1b)で得た5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(100 mg)より、アミド体267 mgを得た。このアミド体165 mgを1規定塩酸で脱保護し、標記化合物45.2 mg(39%)を白色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.71(1H, d, J=2.4Hz), 7.68-7.66(2H, m), 7.62-7.55(3H, m), 7.35(1H, s), 7.09(1H, d, J=8.8Hz), 4.89(1H, t, J=6.9 Hz), 4.87(1H, t, J=6.6Hz), 4.23(2H, s), 4.08(2H, t, J=5.1Hz), 4.07(2H, t, J=5.0Hz), 3.74(2H, q, J=6.1Hz), 3.73(2H, q, J=6.1Hz)

MS(ES) m/z:483 (M + H)<sup>+</sup>.

[0398] (実施例8)5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-カルボン酸  
[3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-フェニル]-アミド(化合物番号2-7)  
(8a)2-(2-メトキシ-5-ニトロ-フェノキシ)-エタノール

2-メトキシ-5-ニトロ-フェノール(5.02 g)、2-ブロモエタノール(4.3 mL)、そして炭酸カリウム(8.22 g)のジメチルアセトアミド(50 mL)懸濁液(50 mL)を80°Cで28時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水(×2)と飽和食塩水で洗浄し、そして濃縮し、標記化合物4.99 g(79%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=7.96(1H, d, J=2.4Hz), 7.87(1H, dd, J=58.5 and 2.5Hz), 6.94(1H, d, J=9.0Hz), 4.53(1H, s), 4.21(2H, t, J=4.5Hz), 4.03(2H, t, J=4.5Hz), 3.97(3H, s).

(8b)tert-ブチル-[2-(2-メトキシ-5-ニトロ-フェノキシ)-エトキシ]-ジメチルシラン

実施例(8a)で得た2-(2-メトキシ-5-ニトロ-フェノキシ)-エタノール(4.99 g)、tert-ブチルジメチルシリル クロリド(5.00 g)、そしてイミダゾール(2.42 g)のジメチルホルムアミド(50 mL)溶液を室温で24時間攪拌した。反応混合物を酢酸

エチルで希釈し、水(×2)と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮し、標記化合物8.34g(定量的収量)を茶色オイルとして得た。

MS(ES) m/z: 328 (M + H)<sup>+</sup>.

(8c)3-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-4-メトキシフェニルアミン

実施例(8b)で得たtert-ブチル-[2-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)-エトキシ]-ジメチルシラン(8.34 g)とパラジウム炭素(10%, 1.6 g)のテトラヒドロフラン(100 mL)の懸濁液を水素雰囲気下、室温で48時間攪拌した。反応混合物をろ過し、そして濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル 10:1)で精製し、標記化合物6.12 g(88%)を赤茶色固体として得た。

MS(ES) m/z: 297 (M + H)<sup>+</sup>.

(8d)2-ブロモ-5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール

実施例(1b)で得た5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(2.85 g)、硫酸銅(5.27 g)、臭化ナトリウム(4.53 g)の硫酸(9 mol/L, 24 mL)懸濁液に、亜硝酸ナトリウム(911 mg)の水溶液(10 mL)を0°Cでゆっくりと加えた。反応混合物を0°Cで1時間攪拌後、室温に温め、3.5時間攪拌し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物812 mg(23%)を淡黄色オイルとして得た。

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z: 322 (M + H)<sup>+</sup>.

(8e)5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-フェニル]-アミド

トリホスゲン(44 mg)のジクロロメタン(1 mL)溶液に実施例(8c)で得た3-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-4-メトキシフェニルアミン(111 mg)のジクロロメタン(2 mL)溶液、そしてトリエチルアミン(114 μL)を室温で滴下した。反応混合物を室温で20分間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトでろ過し、そして濃縮し、イソシアナートを茶色固体として得た。

[0399] 実施例(8d)で得た2-ブロモ-5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール(93 mg)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液にn-ブチルリチウム(1.6 M, ヘキサン溶液、218  $\mu$ L)を-78°Cで加えた。1時間後、上記製法で得られたイソシアナートの無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液を-78°Cで加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、アミド体89 mgを茶色シロップとして得た。このアミド体を1規定塩酸で脱保護し、標記化合物37.0 mg(22%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=10.5(1H, brs), 7.93(1H, s), 7.72(1H, s), 7.66-7.58(3H, m), 7.53(1H, d, J=2.4Hz), 7.40(1H, dd, J=8.8 and 2.4Hz), 6.92(1H, d, J=8.8Hz), 4.85(1H, brs), 4.42(2H, s), 3.93(2H, t, J=5.2Hz), 3.74(3H, s), 3.74-3.72(2H, m).

MS(ES) m/z:453 (M + H)<sup>+</sup>.

融点: 104-106 °C。

[0400] (実施例9)3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-{5-[ヒドロキシ-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-4-メトキシ-ベンズアミド(化合物番号9-17)

(9a){5-[ヒドロキシ-(3-トリフルオロメチルフェニル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル

(5-ブロモ-チアゾール-2-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(1.07 g)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液にn-ブチルリチウム(2.7 mol/Lヘキサン溶液、3.6 mL)を-78°Cでゆっくりと滴下した。

1時間後、3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド(1.00 g)の無水テトラヒドロフラン(5 mL)溶液をゆっくりと滴下した。反応混合物をゆっくりと-5°Cまで温め、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物0.98 g(68%)を黄色固体

として得た。

MS(ES) m/z:375 (M + H)<sup>+</sup>.

(9b)[5-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル

実施例(9a)で得た{5-[ヒドロキシ-(3-トリフルオロメチルフェニル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(473 mg)のジクロロメタン(10 mL)溶液にDess-Martin試薬(536 mg)を室温に加えた。30分後、反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物334 mg(71%)を黄色固体として得た。

MS(ES) m/z:371 (M - H)<sup>+</sup>.

(9c)(2-アミノ-チアゾール-5-イル)-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-メタン

実施例(9b)で得た[5-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル (234 mg)のジクロロメタン(5 mL)懸濁液に、トリフルオロ酢酸(1.7 mL)を室温に加えた。生成した黄色溶液を2時間攪拌し、反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣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)で精製し、標記化合物149 mg(87%)を黄色固体として得た。

MS(ES) m/z:273 (M + H)<sup>+</sup>.

(9d)3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(175 mg)と実施例(9c)で得た(2-アミノ-チアゾール-5-イル)-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-メタン(14



6 mg)より、アミド体を得た。このアミド体を1規定塩酸で脱保護し、標記化合物136 mg (54%)を白色固体として得た。

MS(ES) m/z:467 (M + H)<sup>+</sup>.

(9e)3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-{5-[ヒドロキシ-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-4-メトキシ-ベンズアミド

実施例(9d)で得た3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(31 mg)のメタノール/テトラヒドロフラン(1:1, 6 mL)懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム(5 mg)を0°Cで加えた。反応混合物を室温に上昇し、水素化ホウ素ナトリウムを反応終了まで加え、濃縮し、1規定塩酸で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣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)で精製し、標記化合物15 mg (48%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=7.72(1H, s), 7.66-7.61(2H, m), 7.57(1H, d, J=7.8 Hz), 7.50(1H, d, J=7.8Hz), 7.47(1H, s), 7.13(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.2Hz), 6.09(1H, s), 4.05-3.97(4H, m), 3.92(3H, s)

MS(ES) m/z:469 (M + H)<sup>+</sup>.

融点: 119-121 °C。

[0401] (実施例10)N-[5-(3-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド(化合物番号1-16)

(10a)3-(3-フルオロ-フェニル)-プロピオンアルデヒド

実施例(1a)と同様の方法で、3-フルオロヨードベンゼン(10.0 g)とアリルアルコール(4.64 mL)から標記化合物6.24 g(91%)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=9.82(1H, s), 7.27-7.23(1H, m), 6.98-6.96(1H, m), 6.92-6.89(2H, m), 2.96(2H, t, J=7.4Hz), 2.79(2H, t, J=7.4Hz).

(10b)5-(3-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(10a)で得た3-(3-フルオロ-フェニル)-プロピオンアルデヒド(6.24 g)とチオウレア(3.19 g)から標記化合物3.70 g(4

3%)をオフホワイト色固体として得た。

MS(ES) m/z:209 (M + H)<sup>+</sup>.

(10c)N-[5-(3-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(161 mg)、実施例(10b)で得た、5-(3-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(103 mg)からアミド体132 mg(55%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物84.9 mg(78%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72-7.70(2H, m), 7.41-7.33(2H, m), 7.15-7.05(4H, m), 4.88(1H, t, J=5.4Hz), 4.14(2H, s), 4.07(2H, t, J=5.2Hz), 3.84(3H, s), 3.75(2H, dt, J=5.4, 5.2Hz)

MS(ES) m/z:403 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:160-162 °C。

[0402] (実施例11)N-[5-(2, 5-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド(化合物番号1-320)

(11a)3-(2, 5-ジクロロ-フェニル)-プロピオンアルデヒド

実施例(1a)と同様の方法で、2, 5-ジクロロヨードベンゼン(10.0 g)とアリルアルコール(3.77 mL)から標記化合物7.64g(定量的収量)を薄茶色オイルとして得た。

MS(EI) m/z:202 M<sup>+</sup>.

(11b)5-(2, 5-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(11a)で得た3-(2, 5-ジクロロ-フェニル)-プロピオンアルデヒド(7.64 g)とチオウレア(2.92 g)から標記化合物3.21 g(34%)を淡黄色固体として得た。

MS(EI) m/z:258 M<sup>+</sup>.

(11c)N-[5-(2, 5-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(135 mg)、実施例(11b)で得た、5-(2,5-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(108 mg)からアミド体161 mg(72%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物110 mg(81%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.71(1H, d, J=8.9Hz), 7.71(1H, s), 7.57(1H, d, J=2.7Hz), 7.52(1H, d, J=8.6Hz), 7.39(1H, dd, J=8.6 and 2.7Hz), 7.34(1H, s), 7.10(1H, d, J=8.9Hz), 4.89(1H, t, J=5.2Hz), 4.22(2H, s), 4.07(2H, t, J=5.0Hz), 3.84(3H, s), 3.75(2H, dt, J=5.2, 5.0Hz)

MS(ES) m/z:453 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:210-211 °C。

[0403] (実施例12)N-[5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド(化合物番号1-40)

(12a)3-(3-クロロ-フェニル)-プロピオンアルデヒド

実施例(1a)と同様の方法で、3-クロロヨードベンゼン(10.0 g)とアリルアルコール(4.33 mL)から標記化合物7.36 g(定量的収量)を薄茶色オイルとして得た。

MS(EI) m/z:168 M<sup>+</sup>.

(12b)5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(12a)で得た3-(3-クロロ-フェニル)-プロピオンアルデヒド(7.36 g)とチオウレア(3.39 g)から標記化合物4.70 g(50%)を淡黄色固体として得た。

MS(ES) m/z:225 (M + H)<sup>+</sup>.

(12c)N-[5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(144 mg)、実施例(12b)で得た、5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(99.3 mg)からアミド体133 mg(60%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物90.0 m

g(81%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72(1H, s), 7.71(1H, d, J=7.1 Hz), 7.38-7.35(2H, m), 7.31-7.26(3H, m), 7.07(1H, d, J=8.9Hz), 4.88(1H, t, J=5.3Hz), 4.12(2H, s), 4.06(2H, t, J=5.3Hz), 3.84(3H, s), 3.75(2H, dt, J=5.3, 5.3Hz)

MS(ES) m/z:419 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:169-171 °C。

[0404] (実施例13)4-エトキシ-3-(2-ヒドロキシーエトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号1-65)

(13a)4-フルオロ-3-ヒドロキシー安息香酸 エチルエステル

4-フルオロ-3-ヒドロキシー安息香酸(5.0 g)と濃硫酸(2.5 mL)のエタノール(50 mL)溶液を23時間還流加熱した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮し、標記化合物5.67 g(96%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)=7.73(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.63-7.59(1H, m), 7.12(1H, dd, J=9.8 and 8.6Hz), 5.60(1H, d, J=3.5Hz), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 1.39(3H, t, J=7.0Hz).

(13b)4-フルオロ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 エチルエステル

実施例(13a)で得た4-フルオロ-3-ヒドロキシー安息香酸 エチルエステル(5.67 g)、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(7.75 g)、そして炭酸カリウム(8.52 g)のアセトニトリル(50 mL)の懸濁液を3日間還流加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮し、標記化合物10.6 g(定量的収量)を茶色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)=7.72(1H, dd, J=7.8 and 2.0Hz), 7.67-7.63(1H, m), 7.11(1H, dd, J=10.8 and 8.5Hz), 4.73(1H, t, J=3.5Hz), 4.37(2H, q, J=7.3Hz), 4.32-4.26(2H, m), 4.12-4.07(1H, m), 3.94-3.83(2H, m), 3.56-3.50(1H, m), 1.89-1.69(2H, m), 1.67-1.50(4H, m), 1.39(3H, t, J=7.2Hz).

(13c)4-エトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安

息香酸 エチルエステル

実施例(13b)で得た4-フルオロ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 エチルエステル(10.6 g)とナトリウムエトキシド(21重量%エタノール溶液、14.5 mL)のエタノール(100 mL)溶液を20時間還流加熱した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した(2回)。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮し、標記化合物8.96 g(定量的収量)を茶色オイルとして得た。

MS(ES) m/z: 339 (M + H)<sup>+</sup>.

(13d)4-エトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸

実施例(1e)と同様の方法で、実施例(13c)で得た4-エトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 エチルエステル (8.96 g)から、標記化合物4.28 g(45%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.6(1H, brs), 7.53(1H, d, J=7.8Hz), 7.47(1H, s), 7.02(1H, d, J=9.0Hz), 4.67(1H, s), 4.14(1H, s), 4.08(2H, q, J=6.9Hz), 3.91-3.87(1H, m), 3.82-3.77(1H, m), 3.73-3.70(1H, m), 3.42-3.38(2H, m), 1.75-1.66(1H, m), 1.64-1.55(1H, m), 1.52-1.38(4H, m), 1.32(3H, t, J=6.6Hz).

MS(EI) m/z:310 M<sup>+</sup>.

(13e)4-エトキシ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(13d)で得た4-エトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(203 mg)と実施例(1b)で得た5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(176 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物10 mg(4%)を薄黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=11.7(1H, s), 7.73-7.66(3H, m), 7.64-7.57(3H, m), 7.37(1H, s), 7.08(1H, d, J=10.2Hz), 4.86(1H, t, J=6.0Hz), 4.25(2H, s), 4.12(2H, q, J=7.3Hz), 4.08(1H, t, J=5.8Hz), 3.84-3.73(3H, m), 1.36(3H, t, J=6.9Hz)

MS(ES)  $m/z$ :467 (M + H)<sup>+</sup>.

融点: 130-133 °C。

[0405] (実施例14)3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チオフェン-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号7-7)

(14a)チオフェン-2-イル-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-メタノール

実施例(9a)と同様の方法で、チオフェン(1.8 mL)と3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド(2.7 mL)から、標記化合物5.05 g(98%)を黄色オイルとして得た。

MS(EI)  $m/z$ :258 M<sup>+</sup>.

(14b)2-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チオフェン

ヨードナトリウム(5.37 g)のアセトニトリル(9 mL)懸濁液にクロロトリメチルシラン(4.5 mL)を室温に加えた。15分後、反応混合物に実施例(14a)で得たチオフェン-2-イル-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-メタノール(1.99 g)のアセトニトリル(20 mL)溶液を0°Cでゆっくりと滴下した。更に15分間0°Cで攪拌後、2規定水酸化ナトリウム水溶液(13.5 mL)を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム、そして飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。

残渣物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物1.63 g(87%)を黄色オイルとして得た。

MS(EI)  $m/z$ :242 M<sup>+</sup>.

(14c)2-ニトロ-5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チオフェン

実施例(14b)で得た2-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チオフェン(702 mg)の無水酢酸(9 mL)溶液に、硝酸銅(II)・三水和物(700 mg)の無水酢酸(9 mL)の懸濁液を0°Cに加えた。1.5時間後、反応混合物を氷に入れ、1時間攪拌し、そして上澄み液を除いた。油状残渣物を酢酸エチルと水で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物689 mg(83%)を茶色オイルとして得た。

MS(ES)  $m/z$ :286 (M - H)<sup>+</sup>.

(14d)3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チオフェン-2-イル]-ベンズアミド

実施例(14c)で得た2-ニトロ-5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チオフェン(152 mg)のイソプロピルアルコール(10 mL)と1規定 塩酸(5 mL)の混合溶液に亜鉛粉末(692 mg)を室温で何回かに分けて加えた。30分後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。生成した混合物を10分間攪拌し、セライトでろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。この残渣物をジメチルアセトアミド(2 mL)に溶解し、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(157 mg)、HATU(201 mg)、そしてトリエチルアミン(0.15 mL)と混合した。反応混合物を一晩室温で攪拌し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、水、そして飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、アミド体46 mgを得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物19 mg(8%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)=11.2(1H, brs), 7.63-7.53(6H, m), 7.09(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.72(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 6.70(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 4.89(1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.18(2H, s), 4.05(2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.84(3H, s), 3.75(2H, q,  $J=5.1\text{Hz}$ )

MS(EI) m/z:452 (M + H) $^+$ .

融点: 174-176 °C。

[0406] (実施例15)N-[5-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド(化合物番号1-97)

(15a)3-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-プロピオンアルデヒド

実施例(1a)と同様の方法で、3-(トリフルオロメトキシ)ヨードベンゼン(5.04 g)とアリルアルコール(1.80 mL)から標記化合物3.61 g(95%)を黄色オイルとして得た。

MS(EI) m/z:218 M $^+$ .

(15b)5-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(15a)で得た3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-プロピオンアルデヒド(3.61 g)とチオウレア(1.29 g)から標記化合物1.50 g(33%)を白色固体として得た。

MS(ES) m/z:275 (M + H)<sup>+</sup>.

(15c)N-[5-(3-トリフルオロメトキシベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(133 mg)、実施例(15b)で得た、5-(3-トリフルオロメトキシベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(112 mg)からアミド体112 mg(50%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物69.1 mg(73%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.70(1H, s), 7.69(1H, d, J=8.3 Hz), 7.46(1H, t, J=8.0Hz), 7.32(1H, d, J=7.8Hz), 7.27-7.22(3H, m), 7.04(1H, d, J=8.3Hz), 4.87(1H, t, J=5.6Hz), 4.15(2H, s), 4.05(2H, t, J=5.1Hz), 3.82(3H, s), 3.75(2 H, dt, J=5.6, 5.1Hz)

MS(ES) m/z:469 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:158-159 °C。

[0407] (実施例16)N-[5-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンズアミド(化合物番号1-177)

(16a)3-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオンアルデヒド

実施例(1a)と同様の方法で、2-フルオロ-5-ヨードベンゾトリフルオリド(4.91 g)とアリルアルコール(1.74 mL)から標記化合物2.94 g(79%)を茶色オイルとして得た。

MS(EI) m/z:220 M<sup>+</sup>.

(16b)5-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(16a)で得た3-(4-フルオロ-3-トリフル



オロメチルフェニル)プロピオンアルデヒド(2.94 g)とチオウレア(1.04 g)から標記化合物1.63 g(44%)を白色固体として得た。

MS(ES) m/z:277 (M + H)<sup>+</sup>.

(16c)N-[5-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]-安息香酸(136 mg)、実施例(16b)で得た、5-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(115 mg)からアミド体134 mg(58%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物91.0 mg(81%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.74-7.66(4H, m), 7.48(1H, t, J=9.8Hz), 7.35(1H, s), 7.09(1H, d, J=8.7Hz), 4.88(1H, t, J=5.4Hz), 4.22(2H, s), 4.07(2H, t, J=5.4Hz), 3.84(3H, s), 3.75(2H, dt, J=5.4, 5.4Hz)

MS(ES) m/z:471 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:156-157 °C。

[0408] (実施例17)N-[5-(3,5-ジクロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンズアミド(化合物番号1-273)

(17a)3-(3,5-ジクロロフェニル)プロピオンアルデヒド

実施例(1a)と同様の方法で、3,5-ジクロロヨードベンゼン(5.23 g)とアリルアルコール(1.97 mL)から標記化合物2.16 g(55%)を黄色オイルとして得た。

MS(EI) m/z:202 M<sup>+</sup>.

(17b)5-(3,5-ジクロロベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(17a)で得た3-(3,5-ジクロロフェニル)プロピオンアルデヒド(2.16 g)とチオウレア(825 mg)から標記化合物706 mg(26%)を淡黄色固体として得た。

MS(ES) m/z:259 (M + H)<sup>+</sup>.

(17c)N-[5-(3,5-ジクロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(221 mg)、実施例(17b)で得た、5-(3, 5-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(193 mg)からアミド体232 mg(43%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物155 mg(79%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)=10.3(1H, brs), 7.51(1H, dd,  $J=8.4, 1.0\text{Hz}$ ), 7.50(1H, s), 7.24(1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 7.13(1H, s), 6.92(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.17(2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 4.05(2H, s), 4.01(2H, brs), 3.90(3H, s), 2.66(1H, brs)

MS(ES)  $m/z$ :453 (M + H) $^+$ .

融点:174-175 °C。

[0409] (実施例18)N-[5-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド(化合物番号1-305)

(18a)3-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオンアルデヒド

実施例(1a)と同様の方法で、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ヨードベンゼン(5.07 g)とアリルアルコール(1.55 mL)から標記化合物672 mg(17%)を薄茶色固体として得た。

MS(EI)  $m/z$ :270  $M^+$ .

(18b)5-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(18a)で得た3-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオンアルデヒド(672 mg)とチオウレア(193 mg)から標記化合物116 mg(14%)を白色固体として得た。

MS(ES)  $m/z$ :327 (M + H) $^+$ .

(18c)N-[5-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(105 mg)、実施例(18b)で得た

、5-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(116 mg)からアミド体88.6 mg(41%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物75.6 mg(99%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)=10.3(1H, brs), 7.79(1H, s), 7.71(2H, s), 7.53-7.48(2H, m), 7.17(1H, s), 6.91(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.24(2H, s), 4.17(2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 4.02(2H, brs), 3.89(3H, s), 2.76(1H, brs)

MS(ES)  $m/z$ :521 ( $M + H$ ) $^+$ .

融点:172-173 °C。

[0410] (実施例19)N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド(化合物番号1-233)

(19a)3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-プロピオンアルデヒド

実施例(1a)と同様の方法で、3,5-ジフルオロヨードベンゼン(5.10 g)とアリルアルコール(2.12 mL)から標記化合物2.83 g(81%)を淡黄色オイルとして得た。

MS(EI)  $m/z$ :170  $M^+$ .

(19b)5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(19a)で得た3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-プロピオンアルデヒド(2.83 g)とチオウレア(1.29 g)から標記化合物1.76 g(47%)を白色固体として得た。

MS(ES)  $m/z$ :227 ( $M + H$ ) $^+$ .

(19c)N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(138 mg)、実施例(19b)で得た、5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(106 mg)からアミド体75.4 mg(32%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物50.2 mg(80%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73-7.71(2H, m), 7.35(1H, s), 7.13-7.04(4H, m), 4.89(1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.15(2H, s), 4.07(2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.84(3

H, s), 3.76(2H, dt, J=5.5, 5.2Hz)

MS(ES) m/z:421 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:175-176 °C。

[0411] (実施例20)N-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド(化合物番号1-145)

(20a)3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-プロピオンアルデヒド

実施例(1a)と同様の方法で、3-クロロ-4-フルオロヨードベンゼン(5.04 g)とアリルアルコール(1.98 mL)から標記化合物2.82 g(79%)を淡黄色オイルとして得た。

MS(EI) m/z:186 M<sup>+</sup>.

(20b)5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(20a)で得た3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-プロピオンアルデヒド(2.82 g)とチオウレア(1.18 g)から標記化合物2.00 g(55%)をオフホワイト色固体として得た。

MS(ES) m/z:243 (M + H)<sup>+</sup>.

(20c)N-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(140 mg)、実施例(20b)で得た、5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(115 mg)からアミド体173 mg(70%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物107 mg(74%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=10.9(1H, brs), 7.52(1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 7.46(1H, d, J=2.0Hz), 7.47-7.46(1H, m), 7.13-7.05(2H, m), 7.01(1H, s), 6.88(1H, d, J=8.6Hz), 4.14(2H, t, J=4.7Hz), 4.04(2H, s), 4.02(2H, t, J=4.7Hz), 3.87(3H, s), 2.95(1H, brs)

MS(ES) m/z:437 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:152-153 °C。

[0412] (実施例21)N-[5-(3,4-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンズアミド(化合物番号1-121)

(21a)3-(3,4-ジフルオロフェニル)-プロピオンアルデヒド

実施例(1a)と同様の方法で、3,4-ジフルオロヨードベンゼン(3.71 g)とアリルアルコール(1.59 mL)から標記化合物2.19 g(83%)を淡黄色オイルとして得た。

MS(EI) m/z:170 M<sup>+</sup>.

(21b)5-(3,4-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(21a)で得た3-(3,4-ジフルオロフェニル)-プロピオンアルデヒド(2.19 g)とチオウレア(1.00 g)から標記化合物1.61 g(55%)を白色固体として得た。

MS(ES) m/z:227 (M + H)<sup>+</sup>.

(21c)N-[5-(3,4-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-メトキシベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]-安息香酸(154 mg)、実施例(21b)で得た、5-(3,4-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(118 mg)からアミド体129 mg(49%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物88.3 mg(82%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=10.5(1H, brs), 7.53-7.49(2H, m), 7.13-7.02(3H, m), 6.98-6.96(1H, m), 6.90(1H, d, J=8.6Hz), 4.15(2H, t, J=4.5Hz), 4.05(2H, s), 4.01(2H, brs), 3.90(3H, s), 2.72(1H, brs)

MS(ES) m/z:421 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:163-164 °C。

[0413] (実施例22)3-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(2-メトキシエトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号1-68)

(22a)4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステル

実施例(13a)と同様の方法で、4-フルオロ-3-ヒドロキシ-安息香酸(10.0 g)から標記化合物10.8 g(99%)を淡桃色固体として得た。

MS(ES) m/z:171 (M + H)<sup>+</sup>.

(22b)4-フルオロ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル

実施例(13b)と同様の方法で、実施例(22a)で得た4-フルオロ-3-ヒドロキシ-安息香酸 メチルエステル(10.8 g)から標記化合物20.4 g(定量的収量)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=7.73(1H, dd, J=8.2, 1.9Hz), 7.66-7.63(1H, m), 7.11(1H, dd, J=10.6, 8.6Hz), 4.73(1H, t, J=3.5Hz), 4.31-4.27(2H, m), 4.12-4.07(1H, m), 3.92-3.83(2H, m), 3.91(3H, s), 3.56-3.51(1H, m), 1.84-1.82(1H, m), 1.77-1.71(1H, m), 1.65-1.51(4H, m).

(22c)4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸

実施例(13c)と同様の方法で、実施例(22b)で得た4-フルオロ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル(1.98 g)から0.68 gの薄茶色オイルを得た。実施例(1e)と同様の方法で、このオイル(0.68 g)から、標記化合物284 mg(13%、2工程)をベージュ色固体として得た。

MS(ES) m/z:339 (M - H)<sup>+</sup>.

(22d)3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-(2-メトキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(22c)で得た4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(154 mg)、実施例(1b)で得た5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(117 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物106 mg(47%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.74(1H, d, J=2.0Hz), 7.70(1H, d, J=2.0Hz), 7.68(1H, d, J=2.3Hz), 7.68-7.68(3H, m), 7.38(1H, s), 7.11(1H, d, J=8

.6Hz), 5.14(1H, brs), 4.25(2H, s), 4.20-4.18(2H, m), 4.09(2H, t, J=5.3Hz), 3.75(2H, t, J=5.2Hz), 3.70-3.68(2H, m), 3.32(3H, s).

MS(ES) m/z:497 (M + H)<sup>+</sup>.

融点: 136-138 °C。

[0414] (実施例23)N-[5-(3, 4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド(化合物番号1-201)

(23a)3-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-プロピオンアルデヒド

実施例(1a)と同様の方法で、3, 4-ジクロロヨードベンゼン(5.00 g)とアリルアルコール(1.89 mL)から標記化合物2.53 g(68%)を淡黄色オイルとして得た。

MS(EI) m/z:202 M<sup>+</sup>.

(23b)5-(3, 4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(23a)で得た3-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-プロピオンアルデヒド(2.53 g)とチオウレア(968 mg)から標記化合物1.41 g(44%)を淡黄色固体として得た。

MS(ES) m/z:259 (M + H)<sup>+</sup>.

(23c)N-[5-(3, 4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(121 mg)、実施例(23b)で得た5-(3, 4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(106 mg)からアミド体134 mg(61%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物90.0 mg(81%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72(1H, s), 7.71(1H, d, J=7.8 Hz), 7.59(1H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, s), 7.35(1H, s), 7.30(1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 7.09(1H, d, J=8.8Hz), 4.88(1H, t, J=5.4Hz), 4.14(2H, s), 4.07(2H, t, J=5.1Hz), 3.84(3 H, s), 3.75(2H, dt, J=5.4, 5.1Hz)

MS(ES) m/z:453 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:165-166 °C。

[0415] (実施例24)N-[5-(3-フルオロ-4-メチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド(化合物番号1-160)

(24a)3-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-プロピオンアルデヒド

実施例(1a)と同様の方法で、2-フルオロ-4-ヨードトルエン(5.16 g)とアリルアルコール(2.23 mL)から標記化合物2.87 g(80%)を淡黄色オイルとして得た。

MS(EI) m/z:166 M<sup>+</sup>.

(24b)5-(3-フルオロ-4-メチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン

実施例(1b)と同様の方法で、実施例(24a)で得た3-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-プロピオンアルデヒド(2.89 g)とチオウレア(1.34 g)から標記化合物1.24 g(32%)を白色固体として得た。

MS(ES) m/z:223 (M + H)<sup>+</sup>.

(24c) N-[5-(3-フルオロ-4-メチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(137 mg)、実施例(24b)で得た、5-(3-フルオロ-4-メチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(103 mg)からアミド体154 mg(67%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物95.1 mg(74%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72(1H, s), 7.71(1H, d, J=7.5 Hz), 7.28(1H, s), 7.23(1H, t, J=8.0Hz), 7.09-7.01(3H, m), 4.87(1H, t, J=5.4Hz), 4.08(2H, s), 4.06(2H, t, J=5.1Hz), 3.84(3H, s), 3.75(2H, dt, J=5.4, 5.1Hz), 2.20(3H, s)

MS(ES) m/z:417 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:181-182 °C。

[0416] (実施例25)2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-5-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-フェニル]-アミド(化合物番号4-47)



(25a)2-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

ナトリウムエトキシド(20%エタノール溶液, 18.5 mL)の無水エーテル(40 mL)溶液にクロロ酢酸 エチルエステル(5.0 mL)と蟻酸エチル(4.2 mL)の無水エーテル(40 mL)溶液を0°Cでゆっくりと滴下した。反応混合物を室温まで温め、一晚攪拌し、そしてろ過した。ろ液を水に溶かし、2規定塩酸で注意深く酸性にし、そしてエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮し、茶色オイル2.25 gを得た。このオイル(860 mg)を2-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンチオアミド(410 mg)のトルエン(4 mL)溶液に加えた。5時間還流した後、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)で精製し、標記化合物532 mg(97%)を黄色オイルとして得た。

MS(ES) m/z:384 (M + H)<sup>+</sup>.

(25b)2-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-5-カルボン酸

実施例(25a)で得た2-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル(260 mg)の1規定水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)と1, 4-ジオキサン(3 mL)の混合溶液を60°Cで30分間加熱した。反応混合物を10%クエン酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をイソプロピルエーテル/ヘキサン(2:1)溶液で洗浄し、ろ取り、そして乾燥し、標記化合物53 mg(22%)を薄黄色固体として得た。

MS(ES) m/z:354 (M - H)<sup>+</sup>.

(25c)2-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-5-カルボン酸 [3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシフェニル]-アミド

実施例(25b)で得た2-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-5-カルボン酸(53 mg)と実施例(8c)で得た3-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-4-メトキシフェニルアミン(49 mg)、HATU(62 mg)、そしてトリエチルアミン(40 μL)のジメチルアセトアミド(1 mL)溶液を室温で

16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物を1規定塩酸(0.2 mL)とメタノール(2 mL)に溶かし、50°Cで30分間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥し、標記化合物45 mg(58%)を茶色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=10.2(1H, brs), 8.47(1H, s), 8.16(2H, s), 8.07(1H, s), 7.34(1H, d, J=2.4Hz), 7.23(1H, dd, J=8.6 and 2.4Hz), 6.95(1H, d, J=8.6Hz), 4.86(1H, t, J=5.5Hz), 4.66(2H, s), 3.94(2H, t, J=5.3Hz), 3.75(3H, s), 3.73(2H, q, J=5.1Hz)

MS(ES) m/z:521 (M + H)<sup>+</sup>.

融点: 148-150 °C。

[0417] (実施例26)N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エトキシ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号1-41)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(13d)で得た4-エトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(158 mg)と、実施例(12b)で得た、5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(114 mg)からアミド体84.6 mg(32%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物35.0 mg(49%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, J=1.9Hz), 7.69(1H, dd, J=8.2, 1.9Hz), 7.39-7.27(5H, m), 7.08(1H, d, J=8.6Hz), 4.86(1H, t, J=5.1Hz), 4.15-4.11(4H, m), 4.08(2H, t, J=5.0Hz), 3.75(2H, dt, J=5.1, 5.0Hz), 1.35(3H, t, J=7.0Hz)

MS(ES) m/z:433 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:151-153 °C。

[0418] (実施例27)4-エトキシ-N-[5-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号1-178)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(13d)で得た4-エトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(130 mg)と、実施例(16b)で得た、5-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(116 mg)から、アミド体120 mg(51%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物42.6 mg(42%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.75-7.67(4H, m), 7.48(1H, d, J=10.6, 8.6Hz), 7.35(1H, s), 7.08(1H, d, J=8.6Hz), 4.86(1H, t, J=5.5Hz), 4.22(2H, s), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 4.08(2H, t, J=5.2Hz), 3.75(2H, dt, J=5.5, 5.2Hz), 1.35(3H, t, J=7.0Hz)

MS(ES) m/z:485 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:160-162 °C。

[0419] (実施例28)N-[5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号1-44)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(22c)で得た4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(63 mg)、実施例(12b)で得た、5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(42 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物22 mg(26%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72(1H, d, J=1.9Hz), 7.66(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, s), 7.30-7.22(3H, m), 7.04(1H, d, J=8.6Hz), 4.84(1H, brs), 4.17(2H, t, J=4.5Hz), 4.08(2H, s), 4.07(2H, t, J=6.0Hz), 3.74(2H, q, J=5.1Hz), 3.68(2H, t, J=4.5Hz), 3.32(3H, s).

MS(ESI) m/z:463 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:143-144 °C。

[0420] (実施例29)N-[5-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号1-181)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(22c)で得た4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(60 mg)、実施例(16b)で得た5-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(49 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物24 mg(26%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.74(1H, dd, J=6.3, 2.0Hz), 7.73(1H, s), 7.70-7.67(2H, m), 7.49(1H, t, J=5.3Hz), 7.36(1H, s), 7.12(1H, s), 4.85(1H, t, J=5.3Hz), 4.22(2H, s), 4.19(2H, t, J=4.7Hz), 4.09(2H, t, J=5.2Hz), 3.75(2H, q, J=5.5Hz), 3.68(2H, t, J=4.5Hz), 3.32(3H, s).

MS(ESI) m/z:515 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:158-159 °C。

[0421] (実施例30)N-[5-(3-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号1-20)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(22c)で得た4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(166 mg)、実施例(10b)で得た5-(3-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(101 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物68 mg(31%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, J=2.0Hz), 7.69(1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.41-7.35(1H, m), 7.33(1H, s), 7.16-7.05(4H, m), 4.85(1H, t, J=5.1Hz), 4.19(2H, t, J=4.7Hz), 4.14(2H, s), 4.09(2H, t, J=5.2Hz), 3.75(2H, q, J=5.3 Hz), 3.69(2H, t, J=4.6Hz), 3.32(3H, s).

MS(ESI) m/z:447 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:137-138 °C。

[0422] (実施例31)N-[5-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号1-125)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(22c)で得た4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(159 mg)、実施例(21b)で得た5-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(106 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物124 mg(57%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, J=2.0Hz), 7.68(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.40-7.34(2H, m), 7.28(1H, s), 7.16-7.13(1H, m), 7.08(1H, d, J=8.6Hz), 4.85(1H, t, J=5.0Hz), 4.18(2H, t, J=4.7Hz), 4.10(2H, s), 4.08(2H, t, J=5.5 Hz), 3.75(2H, q, J=5.3Hz), 3.69(2H, t, J=4.5Hz), 3.33(3H, s).

MS(ESI) m/z:465 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:150-152 °C。

[0423] (実施例32)N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号1-237)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(22c)で得た4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(157 mg)、実施例(19b)で得た5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(104 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物131 mg(61%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, J=2.0Hz), 7.69(1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.37(1H, s), 7.13-7.04(4H, m), 4.19(2H, t, J=4.7Hz), 4.16(2H, s), 4.09(2H, t, J=5.2Hz), 3.75(2H, t, J=5.1Hz), 3.69(2H, t, J=4.5Hz), 3.32(3H, s).

MS(ESI) m/z:465 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:140-143 °C。

[0424] (実施例33)N-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号1-149)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(22c)で得た4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-

−[2−(テトラヒドロピラン−2−イルオキシ)−エトキシ]−安息香酸(151 mg)、実施例(20b)で得た5−(3−クロロ−4−フルオロ−ベンジル)−チアゾール−2−イルアミン(107 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物114 mg(54%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.68(1H, dd,  $J=8.4, 2.2\text{Hz}$ ), 7.51(1H, dd,  $J=7.1, 2.0\text{Hz}$ ), 7.37(1H, t,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.32−7.28(1H, m), 7.28(1H, s), 7.08(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.85(1H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.18(2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 4.10(2H, s), 4.08(2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.75(2H, q,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.68(2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.32(3H, s).

MS(ESI)  $m/z$ :481 ( $M + H$ ) $^+$ .

融点:159−160 °C。

[0425] (実施例34)N−[5−(3, 5−ジクロロ−ベンジル)−チアゾール−2−イル]−3−(2−ヒドロキシ−エトキシ)−4−(2−メトキシ−エトキシ)−ベンズアミド(化合物番号1−277)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(22c)で得た4−(2−メトキシ−エトキシ)−3−[2−(テトラヒドロピラン−2−イルオキシ)−エトキシ]−安息香酸(142 mg)、実施例(17b)で得た5−(3, 5−ジクロロ−ベンジル)−チアゾール−2−イルアミン(108 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物65 mg(31%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.49(1H, s), 7.37(3H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.86(1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.19(2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 4.15(2H, s), 4.09(2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.75(2H, q,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.69(2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.32(3H, s).

MS(ESI)  $m/z$ :497 ( $M + H$ ) $^+$ .

融点:155−157 °C。

[0426] (実施例35)N−[5−(3, 4−ジクロロ−ベンジル)−チアゾール−2−イル]−3−(2−ヒドロキシ−エトキシ)−4−(2−メトキシ−エトキシ)−ベンズアミド(化合物番号1−205)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(22c)で得た4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(143 mg)、実施例(23b)で得た5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(109 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物85 mg(41%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, J=1.9Hz), 7.68(1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.59(1H, d, J=8.2Hz), 7.57(1H, s), 7.30(1H, s), 7.29(1H, dd, J=8.2, 2.3Hz), 7.08(1H, d, J=8.2Hz), 4.86(1H, t, J=5.3Hz), 4.18(2H, t, J=4.5Hz), 4.12(2H, s), 4.08(2H, t, J=5.0Hz), 3.75(2H, q, J=5.4Hz), 3.68(2H, t, J=4.5Hz), 3.33(3H, s).

MS(ESI) m/z:497 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:140-142 °C。

[0427] (実施例36)3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-(2-メトキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号1-101)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(22c)で得た4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(141 mg)、実施例(15b)で得た5-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(114 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物87 mg(41%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72(1H, d, J=2.0Hz), 7.67(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.47(1H, dd, J=8.1, 8.0Hz), 7.33(1H, d, J=7.8Hz), 7.28(2H, s), 7.23(1H, d, J=7.8Hz), 7.07(1H, d, J=8.6Hz), 4.85(1H, t, J=5.5Hz), 4.17(2H, t, J=5.4 Hz), 4.16(2H, s), 4.08(2H, t, J=5.3Hz), 3.75(2H, q, J=5.1Hz), 3.68(2H, t, J=4.7Hz), 3.33(3H, s).

MS(ESI) m/z:513 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:133-134 °C。

[0428] (実施例37)N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4

ーエトキシ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号1-234)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(13d)で得た4-エトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(148 mg)と、実施例(19b)で得た5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(108 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物65 mg(37%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, J=2.0Hz), 7.70(1H, d, J=8.6Hz), 7.36(1H, s), 7.14-7.04(4H, m), 4.86(1H, t, J=5.5Hz), 4.16(2H, s), 4.14(2H, q, J=7.0Hz), 4.08(2H, t, J=5.1Hz), 3.76(2H, q, J=5.1Hz), 1.35(3H, t, J=7.0Hz).

MS(ESI) m/z:435 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:182-184 °C。

[0429] (実施例38)N-[5-(3-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エトキシ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号1-17)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(13d)で得た4-エトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(162 mg)と、実施例(10b)で得た5-(3-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(109 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物46 mg(21%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.71(1H, s), 7.69(1H, d, J=8.7 Hz), 7.37(1H, q, J=7.8Hz), 7.34(1H, s), 7.15-7.12(2H, m), 7.08-7.05(2H, m), 4.85(1H, t, J=5.4Hz), 4.14(2H, s), 4.12(2H, q, J=6.8Hz), 4.08(2H, t, J=5.1Hz), 3.75(2H, q, J=5.4Hz), 1.35(3H, t, J=6.8Hz).

MS(ESI) m/z:417 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:176-178 °C。

[0430] (実施例39)N-[5-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エトキシ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号1-122)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(13d)で得た4-エトキシ-3-[2-(テトラヒ



ドローピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(149 mg)と、実施例(21b)で得た5-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(109 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物29 mg(14%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.69(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.40-7.36(2H, m), 7.33(1H, s), 7.17-7.15(1H, m), 7.08(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.87(1H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.15-4.11(4H, m), 4.08(2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.75(2H, q,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 1.35(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ).

MS(ESI)  $m/z$ :435 ( $M + H$ ) $^+$ .

融点:183-185 °C。

[0431] (実施例40)N-[2-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-ベンジル)-チアゾール-5-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド(化合物番号3-47)

(40a)2-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-ベンジル)-チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンチオアミド(410 mg)のトルエン(4 mL)溶液中に2-クロロ-3-オキソ-プロピオン酸 エチルエステル(Heterocycles, 1991, 32, 699)(430 mg)を室温で加えた。反応混合物を4時間加熱還流し、そして濃縮した。残渣物をクロマトグラフィー(Biotage, ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物532 mg(97%)を黄色オイルとして得た。

MS(ES)  $m/z$ :384 ( $M + H$ ) $^+$ .

(40b)2-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-ベンジル)-チアゾール-5-カルボン酸

実施例(40a)で得た2-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-ベンジル)-チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル(238 mg)と1規定 水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)とジオキサン(3 mL)の混合物を60°Cで30分間加熱した。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮し、標記化合物206 mg(94%)を黄色固

体として得た。

MS(ES) m/z:354 (M - H)<sup>+</sup>.

(40c)[2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-5-イル]-カルバミックアシッド t-ブチルエステル

実施例(40b)で得た2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-5-カルボン酸(206 mg)のt-ブチルアルコール(5 mL)溶液にトリエチルアミン(90  $\mu$ L)そして次にDPPA(0.13 mL)を室温で加えた。反応混合物を80°Cで22時間加熱した。そしてトリエチルアミンとDPPAを加え、反応が終了するまで攪拌した。反応混合物を0°Cに冷やし、酢酸エチルで希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。生成した水溶性混合物を室温で1時間攪拌し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をクロマトグラフィー(Biotage、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物100 mg(40%)を茶色オイルとして得た。

MS(ES) m/z:427 (M + H)<sup>+</sup>.

(40d)2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-5-イルアミン

実施例(40c)で得た[2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-5-イル]-カルバミックアシッド t-ブチルエステル(79 mg)のジクロロメタン(2 mL)溶液にトリフルオロ酢酸(1 mL)を室温で加えた。反応混合物を1時間室温で攪拌し、そして濃縮した。残渣物を飽和炭酸水素水溶液で塩基性にし、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮し、標記化合物63 mg(定量的収量)を茶色オイルとして得た。

MS(ES) m/z:327 (M + H)<sup>+</sup>.

(40e)N-[2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-5-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(1e)で得た4-メトキシ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(60 mg)、実施例(40d)で得た2-(3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-5-イルアミン(63

mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物6 mg(6%)を茶色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=11.5(1H, s), 8.09(2H, s), 8.02(1H, s), 7.63(1H, dd, J=8.3 and 2.0Hz), 7.59(1H, s), 7.56(1H, d, J=2.0Hz), 7.12(1H, d, J=8.8Hz), 4.89(1H, t, J=5.4Hz), 4.51(2H, s), 4.05(2H, t, J=5.1Hz), 3.85(3H, s), 3.75(2H, q, J=5.4Hz).

MS(ES) m/z:521 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:177-179°C。

[0432] (実施例41)4-ジメチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号10-85)

(41a)4-ニトロ-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル

実施例(1c)と同様の方法で、3-ヒドロキシ-4-ニトロ-安息香酸 メチルエステル(5.47 g)と2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(6.3 mL)から、標記化合物8.94 g(99%)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)=7.84(1H, s), 7.83(1H, d, J=9.8Hz), 7.71(1H, d, J=9.7Hz), 4.73(1H, t, J=3.3Hz), 4.42-4.34(2H, m), 4.16-4.08(1H, m), 3.97(3H, s), 3.92-3.83(2H, m), 3.57-3.52(1H, m), 1.86-1.71(2H, m), 1.65-1.51(4H, m).

(41b)4-アミノ-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル

実施例(8c)と同様の方法で、実施例(41a)で得た4-ニトロ-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル(7.33 g)から、標記化合物6.88 g(定量的収率)を無色オイルとして得た。

MS(ES) m/z:296 (M + H)<sup>+</sup>.

(41c)4-ジメチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル

実施例(41b)で得た4-アミノ-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-

エトキシ]-安息香酸 メチルエステル(1.91 g)のジクロロメタン(20 mL)とメタノール(30 mL)溶液に酢酸(0.37 mL)、ホルムアルデヒド(0.5 g)、そしてトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(3.02 g)を0°Cで加えた。反応混合物を室温まで温め、酢酸、ホルムアルデヒド、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウムを反応が終了するまで加えた。反応混合物を濃縮し、酢酸と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で希釈した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物5.54 g(86%)を無色オイルとして得た。

MS(ES) m/z:324 (M + H)<sup>+</sup>.

(41d)4-ジメチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸

実施例(1e)と同様の方法で、実施例(41c)で得た4-ジメチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル(1.79 g)から、標記化合物2.00 g(定量的収率)を黄色オイルとして得た。

MS(ES) m/z:310 (M + H)<sup>+</sup>.

(41e)4-ジメチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(41d)で得た4-ジメチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(136 mg)と実施例(1b)で得た5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(103 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物37.5 mg(20%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.3(1H, s), 7.67-7.56(6H, m), 7.35(1H, s), 6.87(1H, d, J=8.8Hz), 4.86(1H, t, J=5.3Hz), 4.24(2H, s), 4.09(2H, t, J=5.1Hz), 3.78(2H, q, J=5.1Hz), 2.85(6H, s)

MS(ES) m/z:466 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:156-158°C。

[0433] (実施例42)N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジメチル

アミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-55)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(41d)で得た4-ジメチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(135 mg)と実施例(12b)で得た、5-(3-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(97 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物79 mg(41%)を薄茶色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)=11.0(1H, brs), 7.53(1H, s), 7.50(1H, s), 7.25-7.19(3H, m), 7.16-7.13(1H, m), 7.06(1H, s), 6.90(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.17(2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 4.06(2H, s), 3.93(2H, s), 2.95 (1H, brs), 2.87(6H, s).

MS(ES)  $m/z$ :432 (M + H)<sup>+</sup>。

[0434] (実施例43)4-ジメチルアミノ-N-[5-(3-フルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-25)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(41d)で得た4-ジメチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(179 mg)と実施例(10b)で得た5-(3-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(119 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物110 mg(46%)をオフホワイト色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)=10.9(1H, brs), 7.53-7.49(2H, m), 7.32-7.24(2H, m), 7.07-7.02(2H, m), 6.97-6.87(2H, m), 4.17(2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 4.08(2H, s), 3.92(2H, t,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 3.37(1H, brs), 2.87(6H, s).

MS(ES)  $m/z$ :416 (M + H)<sup>+</sup>。

[0435] (実施例44)N-[5-(3, 5-ジクロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジメチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-145)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(41d)で得た4-ジメチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(154 mg)と実施例(17b)で得た5-(3, 5-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(126 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物69 mg(31%)をオフホワイト色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.3(1H, brs), 7.66(2H, brs), 7.50(1H, brs), 7.39(2H, brs), 7.37(1H, brs), 6.89(1H, d, J=8.6Hz), 4.88(1H, brs), 4.15(2H, brs), 4.10(2H, brs), 4.10(2H, brs), 2.86(6H, brs).

MS(ES) m/z:467 (M + H)<sup>+</sup>.

[0436] (実施例45)4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号10-86)

(45a)4-ジエチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル

実施例(41c)と同様の方法で、実施例(41b)で得た4-アミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル(1.09 g)から、標記化合物543 mg(42%)を黄色オイルとして得た。

MS(ES) m/z:352 (M + H)<sup>+</sup>.

(45b)4-ジエチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸

実施例(1e)と同様の方法で、実施例(45a)で得た4-ジエチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル(543 mg)から、標記化合物503 mg(96%)を白色固体として得た。

MS(ES) m/z:338 (M + H)<sup>+</sup>.

(45c)4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(45b)で得た4-ジエチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(112 mg)と実施例(1b)で得た5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(77.9 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物69.4 mg(47%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.3(1H, s), 7.68-7.56(6H, m), 7.35(1H, s), 6.87(1H, d, J=8.2Hz), 4.82(1H, t, J=5.3Hz), 4.24(2H, s), 4.08(2H, t, J=5.2Hz), 3.78

(2H, q, J=5.3Hz), 3.29(4H, m), 1.04(6H, t, J=7.1Hz).

MS(ES) m/z:494 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:126-128°C。

[0437] (実施例46) N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド(化合物番号10-56)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(45b)で得た4-ジエチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]安息香酸(126 mg)と実施例(12b)で得た5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(75 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物30 mg(19%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=10.4(1H, brs), 7.57(1H, d, J=2.3Hz), 7.51(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.24-7.23(3H, m), 7.14(1H, d, J=6.7Hz), 7.07(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.2Hz), 4.19(2H, t, J=4.5Hz), 4.06(2H, s), 3.83-3.80(2H, m), 3.29(4H, q, J=7.0Hz), 3.29(1H, s), 1.11(6H, t, J=7.0Hz).

MS(ESI) m/z:460 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:130-132 °C。

[0438] (実施例47) 4-ジエチルアミノ-N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド(化合物番号10-116)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(45b)で得た4-ジエチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]安息香酸(126 mg)と実施例(19b)で得た5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(84 mg)からアミド体を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物33 mg(19%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=10.2(1H, brs), 7.57(1H, d, J=2.3Hz), 7.51(1H, dd, J=8.2, 1.9Hz), 7.11(1H, s), 6.97(1H, d, J=8.2Hz), 6.78-6.76(2H, m), 6.71-6.67(1H, m), 4.20(2H, t, J=4.7Hz), 4.07(2H, s), 3.84-3.81(2H, m), 3.29(4H, q, J=7.0Hz), 3.29(1H, s), 1.12(6H, t, J=7.0Hz).

MS(ESI) m/z:462 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:146-148 °C。

[0439] (実施例48)3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-モルホリン-4-イル-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号10-90)

(48a)4-モルホリン-4-イル-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル

実施例(41b)で得た4-アミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル(457 mg)と1-ブロモ-2-(2-ブロモ-エトキシ)-エタン(0.23 mL)から、標記化合物37 mg(10%)を無色オイルとして得た。

MS(ESI) m/z:366 (M + H)<sup>+</sup>.

(48b)4-モルホリン-4-イル-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸

実施例(1e)と同様の方法で、実施例(48a)で得た4-モルホリン-4-イル-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル(37 mg)から、標記化合物35 mg(97%)をオフホワイト色固体として得た。

MS(ESI) m/z:352 (M + H)<sup>+</sup>.

(48c)3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-モルホリン-4-イル-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(48b)で得た4-モルホリン-4-イル-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(35 mg)、実施例(1b)で得た5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(29 mg)からアミド体20 mg(29%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物7.9 mg(47%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)=10.0(1H, brs), 7.52-7.49(4H, m), 7.45-7.44(2H, m), 7.14(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.2Hz), 4.21(2H, t, J=4.5Hz), 4.16(2H, s), 3.90-3.88(2H, m), 3.85(4H, t, J=4.7Hz), 3.26(1H, brs), 3.16(4H, t, J=4.7Hz).



MS(ESI) m/z:508 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:150-151 °C。

[0440] (実施例49)4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号10-83)

(49a)4-エチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル

実施例(41c)と同様の方法で、実施例(41b)で得た4-アミノ-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル(4.45 g)とアセトアルデヒド(6.50 mL)から、標記化合物3.19 g(64%)を無色オイルとして得た。

MS(ESI) m/z:324 (M + H)<sup>+</sup>.

(49b)4-エチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸

実施例(1e)と同様の方法で、実施例(49a)で得た4-ジエチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル(514 mg)から、標記化合物385 mg(78%)をオフホワイト色固体として得た。

MS(ESI) m/z:310 (M + H)<sup>+</sup>.

(49c)4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(49b)で得た4-エチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(114 mg)、実施例(1b)で得た5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(95 mg)からアミド体122 mg(60%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物62 mg(61%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.1(1H, s), 7.67-7.56(6H, m), 7.32(1H, s), 6.58(1H, d, J=8.6Hz), 5.78(1H, t, J=5.6Hz), 4.98(1H, t, J=6.3Hz), 4.23(2H, s), 4.03(2H, t, J=4.7Hz), 3.79-3.75(2H, m), 3.24-3.17(2H, m), 1.19(3H, t, J=7.2Hz).

MS(ESI) m/z:466 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:194-197 °C。

[0441] (実施例50)N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシーエトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-53)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(49b)で得た4-エチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(89 mg)、実施例(12b)で得た、5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(65 mg)からアミド体60 mg(40%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物28 mg(56%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d6): δ (ppm)=12.1(1H, s), 7.67(1H, d, J=6.6Hz), 7.57(1H, s), 7.40-7.35(2H, m), 7.32-7.27(3H, m), 6.60(1H, d, J=8.6Hz), 5.79(1H, t, J=5.7Hz), 4.99(1H, t, J=6.2Hz), 4.14(2H, s), 4.05(2H, t, J=4.7Hz), 3.78(2H, t, J=4.7Hz), 3.26-3.19(2H, m), 1.21(3H, t, J=7.0Hz).

MS(ESI) m/z:432 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:177-179 °C。

[0442] (実施例51)N-[5-(3,5-ジクロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシーエトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-143)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(49b)で得た4-エチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(87 mg)、実施例(17b)で得た、5-(3,5-ジクロロベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(73 mg)からアミド体34 mg(30%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物26 mg(89%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d6): δ (ppm)=12.1(1H, s), 7.65(1H, d, J=8.3Hz), 7.55(1H, s), 7.48(1H, s), 7.38(2H, s), 7.33(1H, s), 6.58(1H, d, J=8.8Hz), 5.79(1H, brs), 4.98(1H, t, J=5.9Hz), 4.14(2H, s), 4.03(2H, t, J=4.6Hz), 3.77-3.76(2H, m), 3.23-3.18(2H, m), 1.19(3H, t, J=7.1Hz).

MS(ESI) m/z:466 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:173-175 °C。

[0443] (実施例52) N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-ベンズアミド(化合物番号10-113)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(49b)で得た4-エチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(88 mg)、実施例(19b)で得た、5-(3,5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(65 mg)からアミド体45 mg(27%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物21 mg(56%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.1(1H, s), 7.65(1H, d, J=6.7Hz), 7.28(1H, s), 7.56(1H, d, J=2.0Hz), 7.12-7.07(1H, m), 7.03(2H, d, J=6.6Hz), 6.58(1H, d, J=8.6Hz), 5.71(1H, brs), 4.98(1H, t, J=5.9Hz), 4.12(2H, s), 4.03(2H, t, J=4.7Hz), 3.78-3.75(2H, m), 3.23-3.17(2H, m), 1.19(3H, t, J=7.2Hz).

MS(ESI) m/z:434 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:168-170 °C。

[0444] (実施例53) 4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアジアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号11-83)

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(49b)で得た4-エチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(118 mg)、実施例(5a)で得た5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアジアゾール-2-イルアミン(99 mg)からアミド体147 mg(70%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物18 mg(14%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm)=12.5(1H, s), 7.77(1H, s), 7.70-7.66(3H, m), 7.62(1H, d, J=7.5Hz), 7.58(1H, s), 6.60(1H, d, J=8.6Hz), 5.89(1H, brs), 5.01(1H, t, J=6.2Hz), 4.50(2H, s), 4.03(2H, t, J=4.5Hz), 3.79-3.75(2H, m), 3.23-3.19(2H, m), 1.19(3H, t, J=7.1Hz).

MS(ESI) m/z:467 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:210-211 °C。

[0445] (実施例54) 4-アセチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド(化合物番号10-88)

(54a) 4-アセチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル

実施例(41b)で得た4-アミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル(405 mg)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液にトリエチルアミン(0.57 mL)と無水酢酸(0.14 mL)を室温で加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、そして60°Cに加熱した。反応が終了するまでトリエチルアミンと無水酢酸を加えながら、60°Cで加熱した。反応終了後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、そして飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣物をクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物220 mg(48%)を無色オイルとして得た。

MS(ESI) m/z:336 (M - H)<sup>+</sup>.

(54b) 4-アセチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸

実施例(1e)と同様の方法で、実施例(54a)で得た4-アセチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸 メチルエステル(220 mg)から、標記化合物を定量的に無色オイルとして得た。

MS(ESI) m/z:322 (M - H)<sup>+</sup>.

(54c) 4-アセチルアミノ-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-ベンズアミド

実施例(1f)と同様の方法で、実施例(54b)で得た4-アセチルアミノ-3-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-安息香酸(120 mg)、実施例(1b)で得た5-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イルアミン(96 mg)からアミド体200 mg(93%)を得た。このアミド体を1N 塩酸で脱保護し、標記化合物41 mg(25%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm)=12.5(1H, s), 9.22(1H, s), 8.28(1H, d, J=8.2H

z), 7.77(1H, d, J=1.6Hz), 7.69-7.66(2H, m), 7.64-7.57(3H, m), 7.38(1H, s), 5.12(1H, t, J=6.1Hz), 4.25(2H, s), 4.14(2H, t, J=4.7Hz), 3.82-3.79(2H, m), 2.17(3H, s).

MS(ESI) m/z:480 (M + H)<sup>+</sup>.

融点:177-179 °C。

[0446] (試験例1)

(1)ヒト型ステアロイルCoAデサチュラーゼ発現ベクター

ヒト型ステアロイルCoAデサチュラーゼのcDNAクローン(OriGene社、AB-1323 D07)を鋳型に、上流プライマー(tトリグリセライドgatccggcccaactトリグリセライドcトリグリセライドcaggacg)及び下流プライマー(ttaagcttcagccactctトリグリセライドtagtttcc)を用いてPCR法で増幅し、反応産物を制限酵素BamHI、HindIIIで処理した後、哺乳動物細胞発現ベクターpCMV-Tag2A(Stratagene社)のBamHI、HindIIIサイトに挿入した。大腸菌細胞内に形質転換し、プラスミドとして精製した。挿入したDNA断片及び挿入サイト近辺のDNA配列を決定し、ヒト型ステアロイルCoAデサチュラーゼの配列を持ち、正しい翻訳フレームで挿入されたことを確認し、ヒト型ステアロイルCoAデサチュラーゼ発現ベクターとした。

(2)ヒト型ステアロイルCoAデサチュラーゼ酵素分画の調製

HEK293細胞は10%胎仔ウシ血清入り高グルコースDMEM、37°C、5%炭酸ガスの培養器で維持された。細胞はLipofectamine2000(Invitrogen社)を用いて、製品添付プロトコールに従ってヒト型ステアロイルCoAデサチュラーゼ発現ベクターで形質移入した。48時間後に細胞をPBSで洗浄し、培養皿より回収して、ホモジェナイズによって破碎した。細胞破碎液を4°Cにて700g、10分遠心した後、上清を更に4°Cにて165,000g、60分遠心した。得られた沈殿物を0.25M sucrose、1mM EDTA、10mM Tris pH7.4で懸濁し、ヒト型ステアロイルCoAデサチュラーゼ酵素分画懸濁液とした。

(3)ステアロイルCoAデサチュラーゼ活性の検定

文献(Bioc. Phar. 1998; 55, 1045-58)記載の方法に準じ、ステアロイルCoAデサチュラーゼ酵素分画懸濁液(蛋白濃度250 µg/ml)10 µlへDMSOに溶解した試験化合物を1 µl添加し、37°Cにて10分プレインキュベーションした後、250mM sucrose、150mM KCl、40mM NaF、100mM Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、pH7.4、1mM ATP、1.5mM reduced glutathi

one, 0.06mM reduced CoA, 0.33mM nicotineamide, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM NADH, 0.01  $\mu$  Ci [1-<sup>14</sup>C] ステアリン酸を混合した反応液を添加し、37°Cにて1時間反応を行った。反応混合物に10% KOHを含むメタノールを50 $\mu$ l加え、反応を停止させ、更に80°Cで30分熱処理した。反応液を室温まで戻した後、5N HClを15  $\mu$  l、酢酸エチルを100  $\mu$  l添加し、攪拌混合し、遠心により水層、有機層を分離し、上層の有機層より30  $\mu$  l回収し、10%硝酸銀を含むシリカゲルの薄層クロマトグラフィーにかけ、展開溶媒(CHCl<sub>3</sub>: MeOH:acetate::H<sub>2</sub>O=90:8:1:0.8)で展開した。展開後、風乾させ、BAS2500イメージングアナライザーにてステアリン酸、オレイン酸の放射活性を定量し、ステアリン酸からオレイン酸への変換率をステアロイルCoAデサチュラーゼ活性の指標とした。

[0447] 化合物無添加時のステアロイルCoAデサチュラーゼ活性を100%とし、試験化合物を1  $\mu$  M添加した場合のステアロイルCoAデサチュラーゼ活性より阻害率を算出した。

[0448] 実施例1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53及び54の化合物は、試験化合物濃度1  $\mu$  Mにおいて50%以上の阻害率を示した。

[0449] 上記の結果から、本発明の化合物は、優れたSCD阻害作用を有し、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、糖尿病、動脈硬化症、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎または、肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、糖尿病、動脈硬化症、もしくは、高血圧症等の治療剤及び／又は予防剤として有用である。

[0450] 製剤例1:カプセル剤

実施例1又は50の化合物 50mg

乳糖 128mg

トウモロコシデンプン 70mg

ステアリン酸マグネシウム 2mg

---

250mg

上記処方 of 粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250mgのゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0451] 製剤例2:錠剤

実施例1又は50の化合物 50mg

乳糖 126mg

トウモロコシデンプン 23mg

ステアリン酸マグネシウム 1mg

---

200mg

上記処方 of 粉末を混合し、トウモロコシデンプン糊を用いて造粒、乾燥した後、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

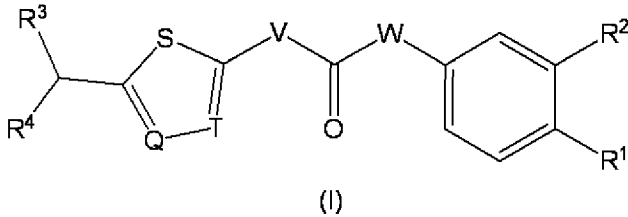
産業上の利用可能性

- [0452] 本発明の一般式(I)を有するアミド誘導体又はその薬理上許容される塩は、優れたSCD阻害作用を有し、温血動物(特に、ヒト)用の、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、または、肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風、もしくは、胆石症、好適には、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、糖尿病、動脈硬化症、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、または、肥満に起因する高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、糖尿病、動脈硬化症、もしくは、高血圧症、より好適には、肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、糖尿病、脂肪肝または、非アルコール性脂肪性肝炎の治療剤及び/又は予防剤(特に、治療剤)として有用である。

## 請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



[式中、

$R^1$ は、ヒドロキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_2-C_6$ ヒドロキシアルコキシ基、 $(C_1-C_6$ アルコキシ)- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基、ジ- $(C_1-C_6$ アルキル)アミノ- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基、4-モルホリニルで1置換されている $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $(C_1-C_6$ アルキルチオ)- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基、 $(C_1-C_6$ アルキルスルフィニル)- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基、 $(C_1-C_6$ アルキルスルホニル)- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基、アミノ基、モノ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、ジ- $(C_1-C_6$ アルキル)アミノ基、モノ- $C_2-C_7$ アルキルカルボニルアミノ基又は4-モルホリニル基を示し、

$R^2$ は、ヒドロキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_2-C_6$ ヒドロキシアルコキシ基、 $(C_1-C_6$ アルコキシ)- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基又はジ- $(C_1-C_6$ アルキル)アミノ- $(C_1-C_6$ アルコキシ)基を示し、

$R^1$ と $R^2$ は、同時にヒドロキシ基又は $C_1-C_6$ アルコキシ基を示さず、

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-C_6$ アルキル基又はヒドロキシ基を示し、

$R^4$ は、置換基群Aから選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよい $C_6-C_{10}$ アリール基又は置換基群Aから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基を示し、

Vは、式-NH-で表わされる基又は単結合を示し、

Wは、式-NH-で表わされる基又は単結合を示し、

VとWは、同時に式-NH-で表わされる基又は単結合を示さず、

Tは、式=C( $R^5$ )-で表わされる基又は窒素原子を示し、

$R^5$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1-C_6$ アルキル基を示し、



Qは、式=C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>で表わされる基又は窒素原子を示し、  
 R<sup>6</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示し、  
 置換基群Aは、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロゲン化アルキル基、  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)基、C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロゲン化アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、カルボ  
 キシル基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル基、ニトロ  
 基、アミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニルアミノ基、モノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミ  
 ノ基、ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基、シアノ基、ヒドロキシ基及びカルバモイル基か  
 らなる群を示す。]

を有するアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

- [2] 請求項1において、R<sup>1</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、モノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、  
 ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基又は4-モルホリニル基であるアミド誘導体又はその  
 薬理上許容される塩。
- [3] 請求項1において、R<sup>1</sup>が、メキシ基、エトキシ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基  
 、ジエチルアミノ基又は4-モルホリニル基であるアミド誘導体又はその薬理上許容さ  
 れる塩。
- [4] 請求項1において、R<sup>1</sup>が、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又は  
 4-モルホリニル基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [5] 請求項1乃至4から選択されるいずれか一項において、R<sup>2</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基  
 又はC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルコキシ基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩  
 。
- [6] 請求項1乃至4から選択されるいずれか一項において、R<sup>2</sup>が、2-ヒドロキシエトキ  
 シ基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [7] 請求項1乃至6から選択されるいずれか一項において、R<sup>3</sup>が、水素原子であるアミ  
 ド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [8] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項において、R<sup>4</sup>が、(ハロゲン原子、C<sub>1</sub>  
 -C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロゲン化アルキル基及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロゲン化アルコキシ  
 基)から選択される基で独立に1乃至3個置換されているフェニル基であるアミド誘導

体又はその薬理上許容される塩。

- [9] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項において、 $R^4$ が、(フッ素原子、塩素原子及びトリフルオロメチル基)から選択される基で独立に1又は2個置換されているフェニル基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [10] 請求項1乃至7から選択されるいずれか一項において、 $R^4$ が、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基又は3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [11] 請求項1乃至10から選択されるいずれか一項において、Vが、式-NH-で表わされる基であり、Wが、単結合であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [12] 請求項1乃至11から選択されるいずれか一項において、Tが、窒素原子であり、Qが、式=CH-で表わされる基であるアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。
- [13] 一般式(I)を有する化合物が、  
 N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド、  
 N-[5-(3-クロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド、  
 4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]ベンズアミド、  
 4-ジエチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-チアゾール-2-イル]ベンズアミド、  
 N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド、  
 4-ジエチルアミノ-N-[5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド、又は、  
 N-[5-(3, 5-ジクロロベンジル)-チアゾール-2-イル]-4-エチルアミノ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド

である請求項1に記載のアミド誘導体又はその薬理上許容される塩。

- [14] 請求項1乃至13から選択されるいずれか一項に記載のアミド誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有するステアロイルCoAデサチュラーゼ阻害剤。
- [15] 請求項1乃至13から選択されるいずれか一項に記載のアミド誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [16] ステアロイルCoAデサチュラーゼを阻害するための請求項15に記載の医薬組成物。
- [17] ステアロイルCoAデサチュラーゼ活性の亢進に起因する疾病の治療及び／又は予防のための請求項15に記載の医薬組成物。
- [18] 肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療及び／又は予防のための請求項15に記載の医薬組成物。
- [19] 肥満に起因する下記の疾患：高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症の治療及び／又は予防のための請求項15に記載の医薬組成物。
- [20] 糖尿病の治療及び／又は予防のための請求項15に記載の医薬組成物。
- [21] 医薬組成物を製造するための、請求項1乃至13から選択されるいずれか一項に記載のアミド誘導体又はその薬理上許容される塩の使用。
- [22] 医薬組成物がステアロイルCoAデサチュラーゼを阻害するための組成物である請求項21に記載の使用。
- [23] 医薬組成物が肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈

硬化症、脂肪肝又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療及び／又は予防のための組成物である請求項21に記載の使用。

- [24] 医薬組成物が肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症の治療及び／又は予防のための組成物である請求項21に記載の使用。
- [25] 医薬組成物が糖尿病の治療及び／又は予防のための組成物である請求項21に記載の使用。
- [26] 請求項1乃至13から選択されるいずれか一項に記載のアミド誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与するステアロイルCoAデサチユラーゼ阻害方法。
- [27] 請求項1乃至13から選択されるいずれか一項に記載のアミド誘導体又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の治療及び／又は予防方法。
- [28] 疾病が肥満、肥満症、高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝又は非アルコール性脂肪性肝炎である請求項27に記載の方法。
- [29] 疾病が肥満に起因する下記の疾患:高脂血症、高トリグリセライド血症、脂質代謝異常疾患、インスリン抵抗性症候群、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病合併症、白内障、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血圧症、脳血管障害、冠動脈疾患、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、変形性膝関節症、痛風又は胆石症である請求項27に記載の方法。
- [30] 疾病が糖尿病である請求項27に記載の方法。
- [31] 温血動物がヒトである請求項26乃至30から選択されるいずれか一項に記載の方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/057711

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LADWA, K., et al., Synthesis and antimicrobial activity of some aryl amide and sulphonamide derivatives bearing thiadiazole nucleus, Oriental Journal of Chemistry, 2002, 18(1), p. 135-138	1-25
A	JP 2004-501146 A (Pharmacia Italia S.p.A.), 15 January, 2004 (15.01.04), Table III, No. 144 & US 6414013 B1 & EP 1294707 A & WO 2001/098290 A2	1-25
A	JP 2006-513192 A (Vertex Pharmaceuticals Inc.), 20 April, 2006 (20.04.06), Claim 11, I-35 & US 2004/0038992 A1 & EP 1501829 A & WO 2004/058753 A1	1-25

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
 15 May, 2008 (15.05.08)

Date of mailing of the international search report  
 27 May, 2008 (27.05.08)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/057711

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/044085 A2 (XENON PHARMACEUTICALS INC.), 19 April, 2007 (19.04.07), Full text (Family: none)	1-25
A	WO 2007/009236 A1 (MERCK FROSST CANADA LTD.), 25 January, 2007 (25.01.07), Full text (Family: none)	1-25
A	WO 2006/130986 A1 (MERCK FROSST CANADA LTD.), 14 December, 2006 (14.12.06), Full text (Family: none)	1-25
P,A	WO 2007/130075 A1 (XENON PHARMACEUTICALS INC.), 15 November, 2007 (15.11.07), Full text & AU 2006343359 A1 & CA 2618646 A1	1-25
E,A	WO 2008/044767 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 17 April, 2008 (17.04.08), Full text (Family: none)	1-25

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2008/057711

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

C07D277/20(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i,  
A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,  
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i,  
A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,  
A61P11/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i,  
A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,  
A61P25/04(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/12(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)i, C07D277/46(2006.01)i, C07D277/56(2006.01)i,  
C07D285/12(2006.01)i, C07D285/135(2006.01)i, C07D333/36(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D277/20, A61K31/426, A61K31/433, A61K31/5377, A61P1/16, A61P3/04,  
A61P3/06, A61P3/10, A61P7/00, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00,  
A61P13/12, A61P15/00, A61P19/02, A61P19/06, A61P25/00, A61P25/04,  
A61P27/02, A61P27/12, A61P43/00, C07D277/46, C07D277/56, C07D285/12,  
C07D285/135, C07D333/36

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2008/057711

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of:

a. type of material

a sequence listing

table(s) related to the sequence listing

b. format of material

on paper

in electric form

c. time of filing/furnishing

contained in the international application as filed

filed together with the international application in electric form

furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

Although this international application includes a nucleotide sequence, the international search was carried out without retrieval for the sequence itself.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2008/057711

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 26-31  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention of claims 26 to 31 pertains to a method for treatment of a human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)).
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

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

**Remark on Protest**  
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2008年 日本国実用新案登録公報 1996-2008年 日本国登録実用新案公報 1994-2008年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) BIOSIS (STN), CPlus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	LADWA, K., et al., Synthesis and antimicrobial activity of some aryl amide and sulphonamide derivatives bearing thiadiazole nucleus, Oriental Journal of Chemistry, 2002, 18(1), p. 135-138	1-25	
A	JP 2004-501146 A (フアルマシア・イタリア・エツセ・ピー・アー) 2004.01.15, 表 III, 番号 1 4 4 & US 6414013 B1 & EP 1294707 A & WO 2001/098290 A2	1-25	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <span style="margin-left: 200px;"><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</span>			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 15.05.2008	国際調査報告の発送日 27.05.2008		
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 早乙女 智美 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P	3759

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2006-513192 A (バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド) 2006.04.20, 請求項 1 1、I-35 & US 2004/0038992 A1 & EP 1501829 A & WO 2004/058753 A1	1-25
A	WO 2007/044085 A2 (XENON PHARMACEUTICALS INC.) 2007.04.19, 全文参照 (ファミリーなし)	1-25
A	WO 2007/009236 A1 (MERCK FROSST CANADA LTD.) 2007.01.25, 全文参照 (ファミリーなし)	1-25
A	WO 2006/130986 A1 (MERCK FROSST CANADA LTD.) 2006.12.14, 全文参照 (ファミリーなし)	1-25
P A	WO 2007/130075 A1 (XENON PHARMACEUTICALS INC.) 2007.11.15, 全文参照 & AU 2006343359 A1 & CA 2618646 A1	1-25
E A	WO 2008/044767 A1 (武田薬品工業株式会社) 2008.04.17, 全文参照 (ファミリーなし)	1-25

## 第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列 (第 1 ページの 1. c の続き)

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際調査を行った。

- a. タイプ  配列表  
 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット  紙形式  
 電子形式
- c. 提出時期  出願時の国際出願に含まれていたもの  
 この国際出願と共に電子形式により提出されたもの  
 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの

2.  さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

この国際出願は、ヌクレオチド配列を含んでいるが、同配列そのものに基づく検索を行うまでもなく先行技術に関する調査を完了した。



## 発明の属する分野の分類

C07D277/20(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i,  
A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,  
A61P3/10(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,  
A61P9/12(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i,  
A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,  
A61P27/02(2006.01)i, A61P27/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D277/46(2006.01)i,  
C07D277/56(2006.01)i, C07D285/12(2006.01)i, C07D285/135(2006.01)i,  
C07D333/36(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D277/20, A61K31/426, A61K31/433, A61K31/5377, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06,  
A61P3/10, A61P7/00, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/12, A61P15/00,  
A61P19/02, A61P19/06, A61P25/00, A61P25/04, A61P27/02, A61P27/12, A61P43/00,  
C07D277/46, C07D277/56, C07D285/12, C07D285/135, C07D333/36