

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-528273

(P2009-528273A)

(43) 公表日 平成21年8月6日(2009.8.6)

| (51) Int.Cl.             | F 1         |       | テーマコード (参考) |
|--------------------------|-------------|-------|-------------|
| C07D 263/32<br>(2006.01) | C07D 263/32 | C S P | 4C022       |
| A61K 45/00<br>(2006.01)  | A61K 45/00  |       | 4C054       |
| A61P 43/00<br>(2006.01)  | A61P 43/00  | 1 1 1 | 4C055       |
| A61P 25/00<br>(2006.01)  | A61P 25/00  |       | 4C056       |
| A61P 21/04<br>(2006.01)  | A61P 21/04  |       | 4C063       |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 121 頁) 最終頁に続く

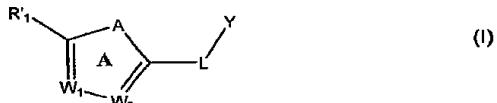
|               |                              |          |  |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号     | 特願2008-552473 (P2008-552473) | (71) 出願人 | 504151848<br>シンタ ファーマシューティカルズ コーポレーション<br>アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン ハートウェル アベニュー 45 |
| (86) (22) 出願日 | 平成19年1月25日 (2007.1.25)       | (74) 代理人 | 100114775<br>弁理士 高岡 亮一   |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成20年9月19日 (2008.9.19)       | (74) 代理人 | 100122426<br>弁理士 加藤 清志   |
| (86) 國際出願番号   | PCT/US2007/002306            | (72) 発明者 | チエン, ショウジュン<br>アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O 1730, ベッドフォード, ダンスター ロード 19                    |
| (87) 國際公開番号   | W02007/087442                |          |  |
| (87) 國際公開日    | 平成19年8月2日 (2007.8.2)         |          |  |
| (31) 優先権主張番号  | 60/761, 932                  |          |  |
| (32) 優先日      | 平成18年1月25日 (2006.1.25)       |          |  |
| (33) 優先権主張国   | 米国(US)                       |          |  |
| (31) 優先権主張番号  | 60/762, 167                  |          |  |
| (32) 優先日      | 平成18年1月25日 (2006.1.25)       |          |  |
| (33) 優先権主張国   | 米国(US)                       |          |  |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症および免疫関連使用用の置換ビアリール化合物

## (57) 【要約】

本発明は、構造式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグに関し、式中、A、Y、L、R<sub>1</sub>、W<sub>1</sub>、およびW<sub>2</sub>は本明細書で定義する。これらの化合物は、免疫抑制剤として有用であり、かつ、炎症状態、アレルギー性疾患、および免疫疾患の治療および予防に有用である。

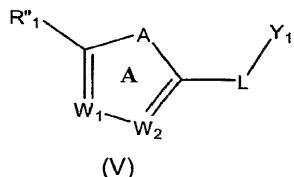


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (V) で表される化合物：

## 【化 1】



10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグであり、式中：

A は - O - 、 - S - 、 - N R ' <sub>1</sub> <sub>1</sub> 、 - C R <sup>a</sup> = C R <sup>b</sup> - 、 - N = C R <sup>a</sup> - 、 - C R <sup>a</sup> = N - 、 または - N = N - であり；

W <sub>1</sub> および W <sub>2</sub> はそれぞれ独立して、C R <sup>a</sup> または N であり；

Y <sub>1</sub> は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、または - C (O) O R ' <sub>5</sub> であり；

L はリンカーであり；

R '' <sub>1</sub> は随意に置換されたアリールまたは随意に置換されたヘテロアリールであり；但し、R '' <sub>1</sub> は随意に置換されたトリアゾリル、ピラゾリル、インドリジニル、ベンズアミダゾリル、イミダゾ [4, 5 - c] ピリド - 1 - イル、またはイミダゾ [4, 5 - b] ピリド - 3 - イル) - フェニルでなく；

R <sup>a</sup> および R <sup>b</sup> はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、シアノ、ニトロ、ハロ、- O R ' <sub>5</sub> 、 - S R ' <sub>5</sub> 、 - N R ' <sub>6</sub> R ' <sub>7</sub> 、 - C (O) N R ' <sub>6</sub> R ' <sub>7</sub> 、 - N R ' <sub>5</sub> C (O) R ' <sub>5</sub> 、 - C (O) R ' <sub>5</sub> 、 - C (O) O R ' <sub>5</sub> 、 - O C (O) R ' <sub>5</sub> 、 - C (O) S R ' <sub>5</sub> 、 - S C (O) R ' <sub>5</sub> 、 - C (S) N R ' <sub>6</sub> R ' <sub>7</sub> 、 - N R ' <sub>5</sub> C (S) R ' <sub>5</sub> 、 - C (S) R ' <sub>5</sub> 、 - C (S) O R ' <sub>5</sub> 、 - O C (S) R ' <sub>5</sub> 、 - C (S) S R ' <sub>5</sub> 、 - S C (S) R ' <sub>5</sub> 、 - C (N R ' <sub>8</sub>) O R ' <sub>5</sub> 、 - O C (N R ' <sub>8</sub>) R ' <sub>5</sub> 、 - C (N R ' <sub>8</sub>) S R ' <sub>5</sub> 、 - S C (N R ' <sub>8</sub>) R ' <sub>5</sub> 、 - O C (O) O R ' <sub>5</sub> 、 - O C (O) N R ' <sub>6</sub> R ' <sub>7</sub> 、 - N R ' <sub>5</sub> C (O) O R ' <sub>5</sub> 、 - N R ' <sub>5</sub> C (O) N R ' <sub>6</sub> R ' <sub>7</sub> 、 - S C (O) O R ' <sub>5</sub> 、 - S C (O) N R ' <sub>6</sub> R ' <sub>7</sub> 、 - S C (O) S R ' <sub>5</sub> 、 - N R ' <sub>5</sub> C (O) S R ' <sub>5</sub> 、 - O C (O) S R ' <sub>5</sub> 、 - O C (S) O R ' <sub>5</sub> 、 - O C (S) N R ' <sub>6</sub> R ' <sub>7</sub> 、 - N R ' <sub>5</sub> C (S) O R ' <sub>5</sub> 、 - N R ' <sub>5</sub> C (S) N R ' <sub>6</sub> R ' <sub>7</sub> 、 - S C (S) O R ' <sub>5</sub> 、 - S C (S) N R ' <sub>6</sub> R ' <sub>7</sub> 、 - S C (S) S R ' <sub>5</sub> 、 - N R ' <sub>5</sub> C (S) S R ' <sub>5</sub> 、 - O C (S) S R ' <sub>5</sub> 、 - O C (N R ' <sub>8</sub>) O R ' <sub>5</sub> 、 - O C (N R ' <sub>8</sub>) N R ' <sub>6</sub> R ' <sub>7</sub> 、 - N R ' <sub>5</sub> C (N R ' <sub>8</sub>) O R ' <sub>5</sub> 、 - N R ' <sub>5</sub> C (N R ' <sub>8</sub>) N R ' <sub>6</sub> R ' <sub>7</sub> 、 - S C (N R ' <sub>8</sub>) O R ' <sub>5</sub> 、 - S C (N R ' <sub>8</sub>) N R ' <sub>6</sub> R ' <sub>7</sub> 、 - S C (N R ' <sub>8</sub>) S R ' <sub>5</sub> 、 - N R ' <sub>5</sub> C (N R ' <sub>8</sub>) S R ' <sub>5</sub> 、 または - O C (N R ' <sub>8</sub>) S R ' <sub>5</sub> であり；

R ' <sub>5</sub> はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；

R ' <sub>6</sub> および R ' <sub>7</sub> はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、隨

20

30

40

50

意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；または、R'6およびR'7は結合している窒素と一緒にになった随意に置換されたヘテロシクリルまたは随意に置換されたヘテロアリールであり；

R'8はそれぞれ独立して、-H、ハロ、アルキル、-OR'5、-NR'6R'7、-C(O)R'5、-C(O)OR'5、または-C(O)NR'6R'7であり；

R'9およびR'10はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、または随意に置換されたアルキニルであり；またはそれらが結合している炭素原子と一緒にになったR'9およびR'10は随意に置換されたシクロアルケニルまたは随意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

R'11はH、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、-OR'5、-SR'5、-NR'6R'7、-C(O)NR'6R'7、-C(O)R'5、-C(O)OR'5、-C(O)SR'5、-C(S)NR'6R'7、-C(S)R'5、-C(S)OR'5、-C(S)SR'5、-C(NR'8)NR'6R'7、-C(NR'8)R'5、-C(NR'8)OR'5、または-C(NR'8)SR'5であり；

但し、環Aはチオフェン、チアゾール、チアジアゾール、ピラジン、またはピリダジンでない、化合物。

### 【請求項2】

Lが-NRCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)-、C(S)-、-NRC(S)-、-C(S)NR-、-NRS(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR-、-NRC(O)NR-、-NRC(S)NR-、NRS(O)<sub>2</sub>NR-、NR-CH<sub>2</sub>-NR-、-N=CR-、-CR=N-、-NR-NR-C(O)-、-CH=CH-、-C=C-、-NRN=CR<sub>6</sub>-、-C(NR)-、または-CR<sub>6</sub>=NR-であり；

Rがそれぞれ独立して、-H、アルキル、-C(O)R<sub>7</sub>、または-C(O)OR<sub>7</sub>であり；

R<sub>6</sub>がそれぞれ、-Hまたはアルキルであり；

R<sub>7</sub>がそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルである請求項1に記載の化合物。

### 【請求項3】

Lが-NHCH<sub>2</sub>-または-NRC(O)-である請求項2に記載の化合物。

### 【請求項4】

Rが-Hである請求項2に記載の化合物。

### 【請求項5】

環Aが

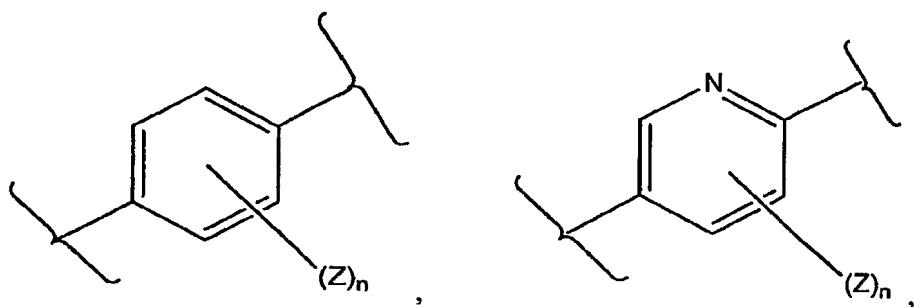
10

20

30

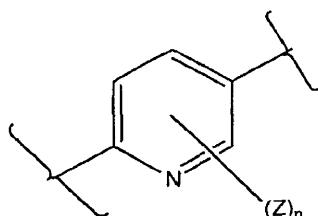
40

【化2】



または、

【化3】



であり、

 $Z$  が置換基であり； $n$  が 0、1、または 2 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

 $Y_1$  が随意に置換されたアルキルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

 $Y_1$  が随意に置換されたアルケニルである請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 8】

 $R''_1$  が随意に置換されたフェニルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

 $R''_1$  が 1 ~ 2 つの置換基で置換される請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記 1 ~ 2 つの置換基がそれぞれ独立して、ハロ、随意に置換された低級アルキル、随意に置換された低級アルコキシ、ハロアルキル、シアノ、随意に置換されたテトラゾリル、 $-C(O)OR_4$ 、ニトロ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノ、随意に置換されたオキサゾリル、または随意に置換されたモルホリニルであり；

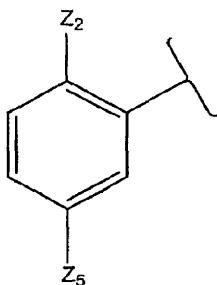
$R_4$  がそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルである請求項 9 に記載の化合物。

40

【請求項 11】

 $R''_1$  が下式によって表され：

## 【化4】



10

式中：

$Z_2$  および  $Z_5$  がそれぞれ独立して、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、ハロ、 $-OR_4$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 、または $-S(O)_pNR_1R_2$ であり；

$R_1$  および  $R_2$  がそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；または、 $R_1$  および  $R_2$  は結合している窒素と一緒になった随意に置換されたヘテロシクリルまたは随意に置換されたヘテロアリールであり；

$R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；

$p$  が 0、1、または 2 である請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

$Z_2$  がハロ、低級アルキル、または低級アルコキシであり；

$Z_5$  が $-C(O)OCH_3$ 、オキサゾール-2-イル、またはトリフルオロメチルである請求項 1 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

L が $-NHCO(O)-$ であり；

Y<sub>1</sub> がメチル、エチル、イソプロピル、または n - プロピルであり；

環 A がフェニルである請求項 1 2 に記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

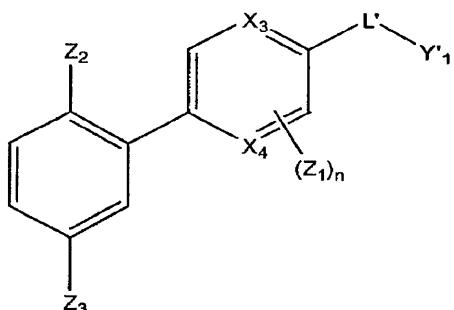
式 (VII) で表される化合物：

20

30

40

【化5】



(VI)

10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグであり、式中：

$Y'$  は  $-CH=CR_8R_8$  または隨意に置換された  $C_1-C_6$  アルキルであり；  
 $X_3$  および  $X_4$  はそれぞれ独立して、 $CH$ 、 $CZ_1$ 、または  $N$  であり、但し、 $X_3$  および  $X_4$  は同時に  $N$  でなく；

$L'$  は  $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $C(S)-$ 、 $-NHCS-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHCO(NH)-$ 、 $-NHCS(NH)-$ 、 $NHS(O)_2NH-$ 、 $NH-CH_2-NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CC-$ 、 $-NRN=CR_6-$ 、 $-C(NR)-$ 、または  $-CR_6=NNR-$  であり；

$Z_1$  および  $Z_2$  はそれぞれ独立して、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、隨意に置換されたヘテロアラルキル (heteroaralkyl)、ハロアルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、ハロ、 $-OR_4$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 、または  $-S(O)_pNR_1R_2$  であり；

$Z_3$  は置換された單環アリールまたは隨意に置換された單環ヘテロアリールであり；  
 $R$  はそれぞれ独立して、 $-H$ 、アルキル、 $-C(O)R_7$ 、または  $-C(O)OR_7$  であり；

$R_1$  および  $R_2$  はそれぞれ独立して、 $H$ 、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、または隨意に置換されたヘテロアラルキルであり；または、 $R_1$  および  $R_2$  は結合している窒素と一緒になった隨意に置換されたヘテロシクリルまたは隨意に置換されたヘテロアリールであり；

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、および  $R_8$  はそれぞれ独立して、 $H$ 、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、または隨意に置換されたヘテロアラルキルであり；

$R_6$  はそれぞれ、 $-H$  またはアルキルであり；

$n$  は 0、1、または 2 であり；

$p$  は 0、1、または 2 である、化合物。

## 【請求項15】

$Y'$  が無置換である請求項14に記載の化合物。

20

30

40

50

## 【請求項 16】

$Y'_1$  が随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、ハロ、 $-OR_4$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 、または $-S(O)_pNR_1R_2$ からなる群から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換される請求項14に記載の化合物。

10

## 【請求項 17】

$Y'_1$  がアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルで置換される請求項16に記載の化合物。

## 【請求項 18】

$Y'_1$  がアミノ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、ニトロ、メトキシ、またはメチルスルファニルで置換される請求項17に記載の化合物。

## 【請求項 19】

$Y'_1$  が随意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルである請求項14に記載の化合物。

20

## 【請求項 20】

$Y'_1$  がアミノ、低級アルキルアミノ、および低級ジアルキルアミノからなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換される請求項19に記載の化合物。

## 【請求項 21】

$Y'_1$  がエチル、イソプロピル、または $n$ -プロピルである請求項19に記載の化合物。

。

## 【請求項 22】

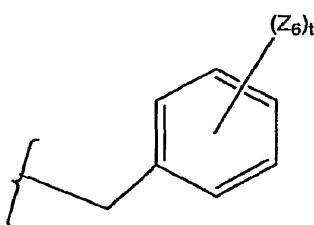
$Y'_1$  が随意に置換されたメチルである請求項19に記載の化合物。

## 【請求項 23】

$Y'_1$  が下式によって表され：

30

## 【化6】



式中：

$Z_6$  が置換基であり；

40

$t$  が 0、1、2、または 3 である請求項22に記載の化合物。

## 【請求項 24】

$t$  が 0 である請求項23に記載の化合物。

## 【請求項 25】

$t$  が 1、2、または 3 であり

$Z_6$  がアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルである請求項23に記載の化合物。

## 【請求項 26】

$Z_6$  がアミノ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フル

50

オロ、ニトロ、メトキシ、またはメチルスルファニルである請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

$L'$  が -NHS(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(O)<sub>2</sub>NH-、-NHCO(NH)-、-NHCO(NH)NH-、-NHCO(S)NH-、-NHCH<sub>2</sub>NH-、-NHN=CR<sub>6</sub>-、-C(NH)-、-CR<sub>6</sub>=NNH-、-CH=CH-、または-C=C-である請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 28】

$L'$  が -NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NHCO(O)-、-C(S)-、-NHCO(S)-、または -C(S)-NH- である請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 29】

$L'$  が -NHCH<sub>2</sub>- または -NH-C(O)- である請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

$Z_3$  が置換されたフェニル、随意に置換されたオキサゾリル、随意に置換されたチアゾリル、随意に置換されたイミダゾリル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたチアジアゾリル、随意に置換されたオキサジアゾリル、または随意に置換されたテトラゾリルである請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 31】

$Z_3$  がオキサゾール-2-イルである請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

$Z_3$  が低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルキルスルファニル、ハロ、またはアミノからなる群から選択される 1 つの置換基で置換される請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 33】

$Z_2$  がハロ、低級アルキル、または低級アルコキシである請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 34】

$n$  が 0 である請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 35】

$Z_1$  が低級アルキルであり、 $n$  が 1 である請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 36】

$X_3$  が N である請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 37】

$X_4$  が N である請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 38】

$X_3$  および  $X_4$  がそれぞれ独立して、CH または CZ<sub>1</sub> である請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 39】

$X_3$  および  $X_4$  がそれぞれ CH である請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

$Y'_1$  が随意に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルであり；

$L'$  が -NHCO(O)- であり；

$X_3$  および  $X_4$  がそれぞれ CH であり；

$Z_2$  がハロ、低級アルキル、または低級アルコキシであり；

$Z_3$  が置換されたフェニル、随意に置換されたオキサゾリル、随意に置換されたチアゾリル、随意に置換されたイミダゾリル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたチアジアゾリル、随意に置換されたオキサジアゾリル、または随意に置換されたテトラゾリルであり；

$n$  が 0 である請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 41】

$Z_3$  がオキサゾール-2-イルである請求項 40 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

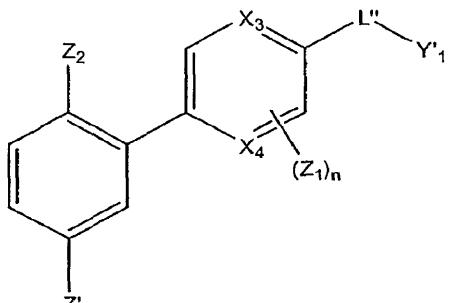
## 【請求項 4 2】

$Y'$  がエチル、n-プロピル、またはイソプロピルである請求項 4 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4 3】

式 (VII) で表される化合物：

## 【化 7】



(VII)

10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグであり  
、式中：

$Y'$  は  $-CH=CR_8R_8$  または隨意に置換された  $C_1-C_6$  アルキルであり；

20

$X_3$  および  $X_4$  はそれぞれ独立して、 $CH$ 、 $CZ_1$ 、または  $N$  であり、但し、 $X_3$  およ  
び  $X_4$  は同時に  $N$  でなく；

$L''$  は  $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)-$ 、  
 $C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、  
 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHCO(NH)-$ 、 $-NHCS(NH)-$ 、 $NHS(O)_2N$   
 $H-$ 、 $NH-CH_2-NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CC-$ 、 $-NRN=CR_6-$ 、 $-C$   
 $(NR)-$ 、または  $-CR_6=NRR-$  であり；

$Z_1$  および  $Z_2$  はそれぞれ独立して、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたア  
ルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換  
されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール  
、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、隨意に置換されたヘ  
テロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、ハロ、  
 $-OR_4$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$   
 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)N$   
 $R_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 、または  $-S(O)_pNR_1R_2$  で  
あり；

30

$Z'_3$  は置換された单環アリールまたは隨意に置換された单環ヘテロアリールであり、  
式中、置換基は隨意に置換された  $C_2-C_6$  アルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨  
意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロ  
アルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換  
されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、隨意に置換されたヘテロアラルキ  
ル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、ハロ、 $-OR_4$ 、シ  
アノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 、 $-C(O)$   
 $OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-$   
 $NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 、または  $-S(O)_pNR_1R_2$  からなる群か  
ら選択され；

40

$R$  はそれぞれ独立して、 $-H$ 、アルキル、 $-C(O)R_7$ 、または  $-C(O)OR_7$  で  
あり；

$R_1$  および  $R_2$  はそれぞれ独立して、 $H$ 、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換され  
たアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に  
置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリ

50

ール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、または隨意に置換されたヘテロアラルキルであり；または、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は結合している窒素と一緒になった隨意に置換されたヘテロシクリルまたは隨意に置換されたヘテロアリールであり；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>はそれぞれ独立して、H、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、または隨意に置換されたヘテロアラルキルであり；

R<sub>6</sub>はそれぞれ、-Hまたはアルキルであり；

nは0、1、または2であり；

pは0、1、または2であり；

但し、L"が-C(=O)NH-である場合、Z'3はチエニルでない、化合物。

10

#### 【請求項44】

Y'1が無置換である請求項43に記載の化合物。

#### 【請求項45】

Y'1が隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、隨意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、-C(=O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>4</sub>C(=O)R<sub>5</sub>、ハロ、-OR<sub>4</sub>、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、-C(=O)R<sub>4</sub>、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-SR<sub>4</sub>、-C(=O)OR<sub>4</sub>、-OC(=O)R<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>C(=O)OR<sub>5</sub>、-S(=O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>、または-S(=O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>からなる群から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換される請求項43に記載の化合物。

20

#### 【請求項46】

Y'1がアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルで置換される請求項45に記載の化合物。

#### 【請求項47】

Y'1がアミノ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、ニトロ、メトキシ、またはメチルスルファニルで置換される請求項46に記載の化合物。

30

#### 【請求項48】

Y'1が隨意に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである請求項43に記載の化合物。

#### 【請求項49】

Y'1がアミノ、低級アルキルアミノ、および低級ジアルキルアミノからなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換される請求項48に記載の化合物。

#### 【請求項50】

Y'1がエチル、イソプロピル、またはn-プロピルである請求項48に記載の化合物。

40

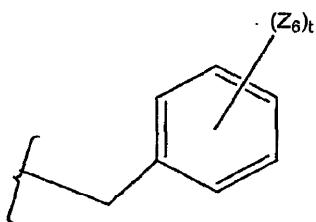
#### 【請求項51】

Y'1が隨意に置換されたメチルである請求項48に記載の化合物。

#### 【請求項52】

Y'が下式によって表され：

## 【化 8】



式中：

 $Z_6$  が置換基であり； $t$  が 0、1、2、または 3 である請求項 5 1 に記載の化合物。 10

## 【請求項 5 3】

 $t$  が 0 である請求項 5 2 に記載の化合物。

## 【請求項 5 4】

 $t$  が 1、2、または 3 であり $Z_6$  がアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルである請求項 5 2 に記載の化合物。 20

## 【請求項 5 5】

 $Z_6$  がアミノ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、ニトロ、メトキシ、またはメチルスルファニルである請求項 5 4 に記載の化合物。 20

## 【請求項 5 6】

$L'$  が -NHS(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(O)<sub>2</sub>NH-、-NHCO(NH)-、-NHCO(NH)NH-、-NHCO(S)NH-、-NHCH<sub>2</sub>NH-、-NHN=CR<sub>6</sub>-、-C(NH)-、-CR<sub>6</sub>=NNH-、-CH=CH-、または-C=C-である請求項 4 3 に記載の化合物。

## 【請求項 5 7】

$L'$  が -NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NHCO(O)-、-C(O)NH-、-C(O)-、-C(S)-、-NHCO(S)-、または-C(S)-NH-である請求項 4 3 に記載の化合物。 30

## 【請求項 5 8】

 $L'$  が -NHCH<sub>2</sub>- または -NH-C(O)- である請求項 5 7 に記載の化合物。

## 【請求項 5 9】

$Z'_3$  が置換されたフェニル、随意に置換されたオキサゾリル、随意に置換されたチアゾリル、随意に置換されたイミダゾリル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたチアジアゾリル、随意に置換されたオキサジアゾリル、または随意に置換されたテトラゾリルである請求項 4 3 に記載の化合物。

## 【請求項 6 0】

 $Z'_3$  がオキサゾール-2-イルである請求項 5 9 に記載の化合物。 40

## 【請求項 6 1】

$Z'_3$  が低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルキルスルファニル、ハロ、またはアミノからなる群から選択される 1 つの置換基で置換される請求項 5 9 に記載の化合物。

## 【請求項 6 2】

 $Z_2$  がハロ、低級アルキル、または低級アルコキシである請求項 4 3 に記載の化合物。

## 【請求項 6 3】

 $n$  が 0 である請求項 4 3 に記載の化合物。

## 【請求項 6 4】

 $Z_1$  が低級アルキルであり、 $n$  が 1 である請求項 4 3 に記載の化合物。

## 【請求項 6 5】

$X_3$  が N である請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

$X_4$  が N である請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

$X_3$  および  $X_4$  がそれぞれ独立して、CH または CZ<sub>1</sub> である請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 6 8】

$X_3$  および  $X_4$  がそれぞれ CH である請求項 6 7 に記載の化合物。

【請求項 6 9】

$Y'_1$  が隨意に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；

10

$L''_1$  が - NH C(O) - であり；

$X_3$  および  $X_4$  がそれぞれ CH であり；

$Z_2$  がハロ、低級アルキル、または低級アルコキシであり；

$Z'_3$  が置換されたフェニル、隨意に置換されたオキサゾリル、隨意に置換されたチアゾリル、隨意に置換されたイミダゾリル、隨意に置換されたピリジニル、隨意に置換されたピラゾリル、隨意に置換されたピロリル、隨意に置換されたチエニル、隨意に置換されたフラニル、隨意に置換されたチアジアゾリル、隨意に置換されたオキサジアゾリル、または隨意に置換されたテトラゾリルであり；

n が 0 である請求項 4 3 に記載の化合物。

20

【請求項 7 0】

$Z'_3$  がオキサゾール - 2 - イルである請求項 6 9 に記載の化合物。

【請求項 7 1】

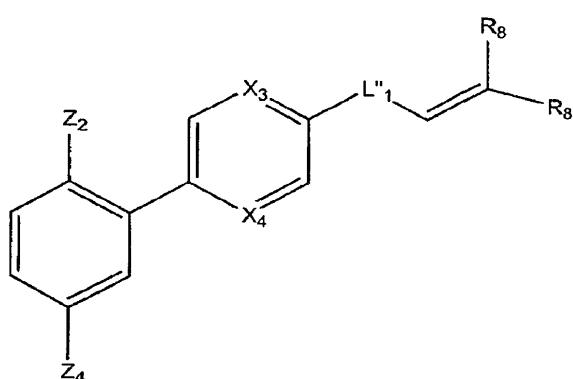
$Y'_1$  がエチル、n - プロピル、またはイソプロピルである請求項 7 0 に記載の化合物。

20

【請求項 7 2】

式(IV)で表される化合物：

【化 9】



(IV)

30

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグであり、式中：

$X_3$  および  $X_4$  はそれぞれ独立して、CH、CZ<sub>1</sub>、またはN であり、但し、 $X_3$  および  $X_4$  は同時に N でなく；

$L''_1$  は - NRC<sub>2</sub>H<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>NR - 、 - NRC(O) - 、 - C(O)NR - 、 - C(O) - 、 C(S) - 、 - NRC(S) - 、 - C(S)NR - 、 - NRS(O)<sub>2</sub> - 、 - S(O)<sub>2</sub>NR - 、 - NRC(O)CH<sub>2</sub> - 、 - NRC(O)NR - 、 - NRC(S)NR - 、 NRS(O)<sub>2</sub>NR - 、 NR - CH<sub>2</sub> - NR - 、 - CH = CH - 、 - C C - 、 - NRR = CR<sub>6</sub> - 、 - C(NR) - 、 または - CR<sub>6</sub> = NNR - であり；

$Z_1$  および  $Z_2$  はそれぞれ独立して、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたア

40

50

ルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、ハロ、 $-OR_4$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 、または $-S(O)_pNR_1R_2$ であり；

$Z_4$  は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)R_5$ 、 $OR_4$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 、または $-S(O)_pNR_1R_2$ であり；

$R$  はそれぞれ独立して、 $-H$ 、アルキル、 $-C(O)R_7$ 、または $-C(O)OR_7$  であり；

$R_1$  および  $R_2$  はそれぞれ独立して、 $H$ 、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；または、 $R_1$  および  $R_2$  は結合している窒素と一緒になった随意に置換されたヘテロシクリルまたは随意に置換されたヘテロアリールであり；

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、および  $R_8$  はそれぞれ独立して、 $H$ 、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；

$R_6$  はそれぞれ、 $-H$  またはアルキルであり；

$p$  は 0、1、または 2 である、化合物。

### 【請求項 7 3】

$L''_1$  が $-NH_2$ 、 $-S(O)_2NH$ 、 $-NHS(O)_2NH$ 、 $-NH(C(O)NH)$ 、 $-NHC(NH)NH$ 、 $-NHC(S)NH$ 、 $-NHCH_2NH$ 、 $-NHN=CR_6$ 、 $-C(NH)$ 、 $-CR_6=NNH$ ； $-CH=CH$ 、または $-CC-$  である請求項 7 2 に記載の化合物。

### 【請求項 7 4】

$L''_1$  が $-NHCH_2$ 、 $-CH_2NH$ 、 $-NHC(O)$ 、 $-C(O)NH$ 、 $-C(O)$ 、 $-C(S)$ 、 $-NHC(S)$ 、または $-C(S)NH$  である請求項 7 2 に記載の化合物。

### 【請求項 7 5】

$L''_1$  が $-NHCH_2$  または $-NH-C(O)$  である請求項 7 4 に記載の化合物。

### 【請求項 7 6】

$Z_4$  が随意に置換されたフェニル、 $-C(O)OR_4$ 、随意に置換されたオキサゾリル、随意に置換されたチアゾリル、随意に置換されたイミダゾリル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたチアジアゾリル、随意に置換されたオキサジアゾリル、または随意に置換されたテトラゾリルである請求項 7 2 に記載の化合物。

### 【請求項 7 7】

10

20

30

40

50

$Z_4$  がオキサゾール - 2 - イルまたは - C(=O)OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub> である請求項 7 6 に記載の化合物。

【請求項 7 8】

$Z_4$  が低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルキルスルファニル、ハロ、またはアミノからなる群から選択される 1 つの置換基で置換される請求項 7 6 に記載の化合物。

【請求項 7 9】

$Z_2$  がハロ、低級アルキル、または低級アルコキシである請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 0】

$n$  が 0 である請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 1】

$Z_1$  が低級アルキルであり、 $n$  が 1 である請求項 7 2 に記載の化合物。

10

【請求項 8 2】

$X_3$  が N である請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 3】

$X_4$  が N である請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 4】

$X_3$  および  $X_4$  がそれぞれ独立して、CH または CZ<sub>1</sub> である請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

$X_3$  および  $X_4$  がそれぞれ CH である請求項 8 4 に記載の化合物。

20

【請求項 8 6】

R<sub>8</sub> の一方が - H であり、他方が随意に置換されたフェニルである請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 7】

前記フェニルが随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、-C(=O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>4</sub>C(=O)R<sub>5</sub>、ハロ、-OR<sub>4</sub>、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、-C(=O)R<sub>4</sub>、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-SR<sub>4</sub>、-C(=O)OR<sub>4</sub>、-OC(=O)R<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>C(=O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-OC(=O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>4</sub>C(=O)OR<sub>5</sub>、-S(=O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>、または-S(=O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> からなる群から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基で置換される請求項 8 6 に記載の化合物。

30

【請求項 8 8】

前記フェニルがアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルで置換される請求項 8 7 に記載の化合物。

【請求項 8 9】

前記フェニルがアミノ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、ニトロ、メトキシ、またはメチルスルファニルで置換される請求項 8 8 に記載の化合物。

40

【請求項 9 0】

L<sup>-</sup><sub>1</sub> が - NH C(=O) - であり；

$X_3$  および  $X_4$  がそれぞれ CH であり；

$Z_2$  がハロ、低級アルキル、または低級アルコキシであり；

$Z_4$  が置換されたフェニル、随意に置換されたオキサゾリル、随意に置換されたチアジリル、随意に置換されたイミダゾリル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたチアジアゾリル、随意に置換されたオキサジアゾリル、または随意に置換されたテトラゾリルであり；

50

$R_8$  の一方が - H であり、他方が隨意に置換されたフェニルであり；  
 $n$  が 0 である請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 9 1】

$Z_4$  がオキサゾール - 2 - イルまたは - C (O) OCH<sub>3</sub> である請求項 9 0 に記載の化合物。

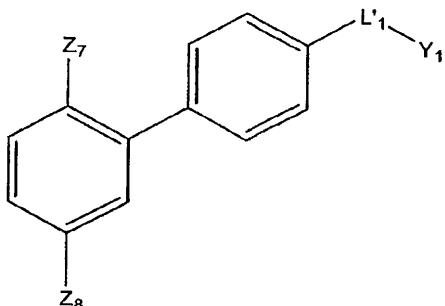
【請求項 9 2】

$R_8$  の一方が - H であり、他方がアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルからなる群から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基で置換されたフェニルである請求項 9 1 に記載の化合物。 10

【請求項 9 3】

式 (VII) で表される化合物：

【化 1 0】



(VIII)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグであり、式中：

$Y_1$  は隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、または - C (O) OR<sub>5</sub> であり；

$Z_7$  は隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、隨意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 - C (O) NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、 - NR<sub>4</sub>C (O) R<sub>5</sub>、ハロ、 - OR<sub>4</sub>、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 - C (O) R<sub>4</sub>、 - NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、 - SR<sub>4</sub>、 - C (O) OR<sub>4</sub>、 - OC (O) R<sub>4</sub>、 - NR<sub>4</sub>C (O) NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、 - OC (O) NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、 - NR<sub>4</sub>C (O) OR<sub>5</sub>、または - S (O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub> であり； 30

$Z_8$  は隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、隨意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 - OR<sub>10</sub>、シアノ、ハロアルコキシ、 - C (O) R<sub>4</sub>、 - NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、 - SR<sub>4</sub>、 - C (O) OR<sub>11</sub>、 - OC (O) R<sub>4</sub>、 - NR<sub>4</sub>C (O) NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、 - OC (O) NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、 - NR<sub>4</sub>C (O) OR<sub>5</sub>、または - S (O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub> であり； 40

$L'$  は - NRC<sub>2</sub>-、 - CH<sub>2</sub>NR-、 - NRC (O)-、 - C (O) NR-、 C (S)-、 - NRC (S)-、 - C (S) NR-、 - NRS (O)<sub>2</sub>-、 - S (O)<sub>2</sub>NR-、 - NRC (O) CH<sub>2</sub>-、 - NRC (O) NR-、 - NRC (S) NR-、 NRS (O)<sub>2</sub>NR-、 NR-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-NR-、 - NRRN=CR<sub>6</sub>-、 - C (NR)-、 または - CR<sub>6</sub>=NNR- であり；

$R$  はそれぞれ独立して、 - H、アルキル、 - C (O) R<sub>7</sub>、または - C (O) OR<sub>7</sub> であり；

$R_1$  および  $R_2$  はそれぞれ独立して、 H、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換され

10

20

30

40

50

たアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；または、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は結合している窒素と一緒になった随意に置換されたヘテロシクリルまたは随意に置換されたヘテロアリールであり；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>、およびR<sub>8</sub>はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；

R'<sub>5</sub>はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；

R<sub>6</sub>はそれぞれ、-Hまたはアルキルであり；

R<sub>10</sub>は随意に置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；

R<sub>11</sub>は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；

pは0、1、または2であり；

但し、L'<sub>1</sub>が-S(O)<sub>2</sub>NH-である場合、Z<sub>7</sub>は-OCH<sub>2</sub>C(O)<sub>2</sub>Hでなく；

但し、L'<sub>1</sub>が-S(O)<sub>2</sub>NH-または-CH<sub>2</sub>NH-である場合、Z<sub>8</sub>はメチルでなく；

但し、L'<sub>1</sub>が-C(O)NH-であり、Z<sub>7</sub>が-Clであり、かつ、Z<sub>8</sub>が-C(O)OCH<sub>3</sub>である場合、Y<sub>1</sub>はシアノ基で置換されてなく；

但し、L'<sub>1</sub>が-NHC(S)NH-である場合、Z<sub>8</sub>は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>でなく；

但し、L'<sub>1</sub>が-C(O)NH-または-NHC(O)である場合、Z<sub>8</sub>はイソキノリンでなく；

但し、L'<sub>1</sub>が-NHC(O)であり、かつ、Y<sub>1</sub>がメチルである場合、Z<sub>7</sub>は-OCH<sub>3</sub>でなく；

但し、L'<sub>1</sub>が-C(O)NH-であり、かつ、Z<sub>7</sub>がメチルである場合、Z<sub>8</sub>は5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルでない。

#### 【請求項94】

L'<sub>1</sub>が-NHS(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(O)<sub>2</sub>NH-、-NH C(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-NHC(S)NH-、-NHCH<sub>2</sub>NH-、-NHN=CR<sub>6</sub>-、-C(NH)-、または-CR<sub>6</sub>=NNH-である請求項93に記載の化合物。

#### 【請求項95】

L'<sub>1</sub>が-NHCCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-C(S)-、-NHC(S)-、または-C(S)-NH-である請求項93に記載の化合物。

## 【請求項 9 6】

$L'$ <sub>1</sub> が - N H C H<sub>2</sub> - 、 - C H<sub>2</sub> N H - 、 - N H C ( O ) - 、 または - C ( O ) N H - である請求項 9 5 に記載の化合物。

## 【請求項 9 7】

$L'$ <sub>1</sub> が - N H C H<sub>2</sub> - または - N H C ( O ) - である請求項 9 6 に記載の化合物。

## 【請求項 9 8】

$Y_1$  が無置換である請求項 9 3 に記載の化合物。

## 【請求項 9 9】

$Y_1$  が随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 - C ( O ) N R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 、 - N R<sub>4</sub> C ( O ) R<sub>5</sub> 、ハロ、 - O R<sub>4</sub> 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 - C ( O ) R<sub>4</sub> 、 - N R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 、 - S R<sub>4</sub> 、 - C ( O ) O R<sub>4</sub> 、 - O C ( O ) R<sub>4</sub> 、 - N R<sub>4</sub> C ( O ) N R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 、 - O C ( O ) N R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 、 - N R<sub>4</sub> C ( O ) O R<sub>5</sub> 、 - S ( O ) p R<sub>4</sub> 、または - S ( O ) p N R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> からなる群から選択される 1 つ、 2 つ、または 3 つの置換基で置換される請求項 9 3 に記載の化合物。

## 【請求項 1 0 0】

$Y_1$  がアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルで置換される請求項 9 9 に記載の化合物。

## 【請求項 1 0 1】

$Y_1$  がアミノ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、ニトロ、メトキシ、またはメチルスルファニルで置換される請求項 1 0 0 に記載の化合物。

## 【請求項 1 0 2】

$Y_1$  が随意に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである請求項 9 3 に記載の化合物。

## 【請求項 1 0 3】

$Y_1$  がアミノ、低級アルキルアミノ、および低級ジアルキルアミノからなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換される請求項 1 0 2 に記載の化合物。

## 【請求項 1 0 4】

$Y_1$  がエチル、イソプロピル、または n - プロピルである請求項 1 0 2 に記載の化合物。

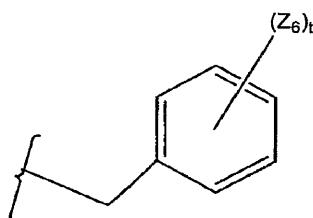
## 【請求項 1 0 5】

$Y_1$  が随意に置換されたメチルである請求項 1 0 2 に記載の化合物。

## 【請求項 1 0 6】

$Y_1$  が下式によって表され：

## 【化 1 1】



式中：

$Z_6$  が置換基であり；

$t$  が 0 、 1 、 2 、 または 3 である請求項 1 0 5 に記載の化合物。

## 【請求項 1 0 7】

10

20

30

40

50

$t$  が 0 である請求項 106 に記載の化合物。

【請求項 108】

$t$  が 1、2、または 3 であり、

$Z_6$  がアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルである請求項 106 に記載の化合物。

【請求項 109】

$Z_6$  がアミノ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、ニトロ、メトキシ、またはメチルスルファニルである請求項 108 に記載の化合物。

10

【請求項 110】

$Y_1$  が随意に置換されたエテンである請求項 93 に記載の化合物。

【請求項 111】

$Z_8$  がハロアルキル、随意に置換されたフェニル、 $-C(O)OR_{11}$ 、随意に置換されたオキサゾリル、随意に置換されたチアゾリル、随意に置換されたイミダゾリル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたチアジアゾリル、随意に置換されたオキサジアゾリル、または随意に置換されたテトラゾリルである請求項 93 に記載の化合物。

【請求項 112】

$Z_8$  がトリフルオロメチル、オキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、または $-C(O)OC_3H_3$  である請求項 111 に記載の化合物。

20

【請求項 113】

$Z_7$  がハロ、低級アルキル、または低級アルコキシである請求項 93 に記載の化合物。

【請求項 114】

$Z_7$  が  $C_1$ 、Br、メチル、エチル、または $-OCH_3$  である請求項 113 に記載の化合物。

【請求項 115】

$Y_1$  が随意に置換された  $C_1-C_6$  アルキルであり；

$L'_{11}$  が $-NHCH_2-$  または $-NHC(O)-$  であり；

30

$Z_7$  が  $C_1$ 、Br、メチル、エチル、または $-OCH_3$  であり；

$Z_8$  がトリフルオロメチル、オキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、または $-C(O)OC_3H_3-$  である請求項 93 に記載の化合物。

【請求項 116】

$N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アセトアミド$ ；

$N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド$ ；

$N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド$ ；

$N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-イソブチルアミド$ ；

$N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド$ ；

40

$2-\text{ジメチルアミノ}-N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミドヒドロクロリド$ ；

$2-\text{アミノ}-4-\text{メチル}-\text{ペンタン酸}(2'-\text{メチル}-5'-\text{オキサゾール}-2-\text{イル}-\text{ビフェニル}-4-\text{イル})-\text{アミド}$ ；

$2-\text{アミノ}-N-(2'-\text{メチル}-5'-\text{オキサゾール}-2-\text{イル}-\text{ビフェニル}-4-\text{イル})-\text{アセトアミド}$ ；

50

N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - フ  
エニル - アセトアミド ;  
 2 - アミノ - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イ  
ル ) - プロピオンアミド ;  
 2 - アミノ - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イ  
ル ) - 3 - フェニル - プロピオンアミド ;  
 2 - アミノ - 3 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサ  
ゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - プロピオンアミド ;  
 2 - アミノ - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イ  
ル ) - 4 - メチルスルファニル - プチルアミド ;  
 2 - アミノ - 3 - メチル - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェ  
ニル - 4 - イル ) - プチルアミド ;  
 2 - アミノ - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イ  
ル ) - プチルアミド ;  
 3 - ジメチルアミノ - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル  
- 4 - イル ) - プロピオンアミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イ  
ル ) - プロピオンアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - p  
- トリル - アセトアミド ;  
 2 - アミノ - 3 - メチル - ペンタン酸 ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル -  
ビフェニル - 4 - イル ) - アミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - o  
- トリル - アセトアミド ;  
 2 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル -  
ビフェニル - 4 - イル ) - アセトアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4  
- トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4  
- ニトロ - フェニル ) - アセトアミド ;  
 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル  
- ビフェニル - 4 - イル ) - アセトアミド ;  
 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル  
- ビフェニル - 4 - イル ) - アセトアミド ;  
 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル  
- ビフェニル - 4 - イル ) - アセトアミド ;  
 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル  
- ビフェニル - 4 - イル ) - アセトアミド ;  
 2 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル -  
ビフェニル - 4 - イル ) - アセトアミド ;  
 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル -  
ビフェニル - 4 - イル ) - アセトアミド ;  
 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2  
- イル - ビフェニル - 4 - イル ) - アセトアミド ;  
 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2  
- イル - ビフェニル - 4 - イル ) - アクリルアミド ;  
 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル  
- ビフェニル - 4 - イル ) - アクリルアミド ;  
 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル  
- ビフェニル - 4 - イル ) - アクリルアミド ;

10

20

30

40

50

3 - ( 2 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2  
 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - アクリルアミド ;  
 2 - ( 2 , 6 - ジクロロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 -  
 イル - ビフェニル - 4 - イル ) - アセトアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 10  
 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アセトアミド ;  
 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル -  
 ビフェニル - 4 - イル ) - アクリルアミド ;  
 3 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル -  
 ビフェニル - 4 - イル ) - アクリルアミド ;  
 2 - アミノ - 3 - メチル - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェ-  
 ニル - 4 - イル ) - ブチルアミド ;  
 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル -  
 ビフェニル - 4 - イル ) - アセトアミド ;  
 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル -  
 ビフェニル - 4 - イル ) - アクリルアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 3 - フ-  
 ェニル - アクリルアミド ;  
 3 - ( 4 - プロモ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル -  
 ビフェニル - 4 - イル ) - アクリルアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 3 - p-  
 トリル - アクリルアミド ;  
 3 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル -  
 ビフェニル - 4 - イル ) - アクリルアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 3 - ( 30  
 3 - ニトロ - フェニル ) - アクリルアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 3 - ( 2 , 3 , 4 - トリメトキシ - フェニル ) - アクリルアミド ;  
 3 - ( 3 - プロモ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル -  
 ビフェニル - 4 - イル ) - アクリルアミド ;  
 3 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 -  
 イル - ビフェニル - 4 - イル ) - アクリルアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - アクリルアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 3 - ( 2 - ニトロ - フェニル ) - アクリルアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - ブチルア-  
 ミド ;  
 N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - ブチルア-  
 ミド ;  
 N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - ブチル  
 アミド ;  
 4 ' - ブチリルアミノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル ;  
 N - ( 2 ' - プロモ - 5 ' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - ブチルア-  
 ミド ;  
 N - ( 2 ' - ヨード - 5 ' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - ブチルア-  
 ミド ;  
 N - ( 2 ' - プロモ - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - ブチル  
 アミド ;  
 6 - プロモ - 4 ' - ブチリルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル ;  
 50

N - (2' - エチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミド；  
 N - (2' - メトキシ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミド；  
 N - (2' - エチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミド；  
 4' - ブチリルアミノ - 6 - エチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；  
 N - (2' - メチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 N - (2' - クロロ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 N - (2' - クロロ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 6 - メチル - 4' - プロピオニルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；  
 N - (2' - プロモ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 N - (2' - ヨード - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 N - (2' - プロモ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 6 - プロモ - 4' - プロピオニルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；  
 N - (2' - エチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 N - (2' - メトキシ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 N - (2' - エチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 6 - エチル - 4' - プロピオニルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；  
 N - (2' - メチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 N - (2' - クロロ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 N - (2' - クロロ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 4' - アクリロイルアミノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；  
 N - (2' - プロモ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 N - (2' - ヨード - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 N - (2' - プロモ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 4' - アクリロイルアミノ - 6 - プロモ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；  
 N - (2' - エチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 N - (2' - メトキシ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 N - (2' - エチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 4' - アクリロイルアミノ - 6 - エチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；  
 N - (2' - メチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチ

10

20

30

40

50

ルアミド；

N - (2' - クロロ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

N - (2' - クロロ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

4' - イソブチリルアミノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；

N - (2' - ブロモ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

N - (2' - ヨード - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

N - (2' - ブロモ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

6 - ブロモ - 4' - イソブチリルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；

N - (2' - エチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

N - (2' - メトキシ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

N - (2' - エチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

6 - エチル - 4' - イソブチリルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；

3 - (2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；

N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (3 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - アクリルアミド；

2 - (2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド；

N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (3 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - アセトアミド；

N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - イル) - アセトアミド；

N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - イル) - アクリルアミド；

N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - イル) - プロピオンアミド；

4 - クロロ - 3 - (6 - プロピオニルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - 安息香酸メチルエステル；

3 - (6 - ブチリルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - クロロ - 安息香酸メチルエステル；

3 - (6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - クロロ - 安息香酸メチルエステル；

2 - アミノ - 3 - メチル - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミド；

2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - チオアセトアミド；

N - ((2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) ブタン - 1 - アミン；

N - ((2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) プロパ - 2 - エン - 1 - アミン；

N - ((2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) プロパン - 1 - アミン；

10

20

30

40

50

(6 - (4 - (ブチルアミノ)フェニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メタノール；6 - (4 - (ブチルアミノ)フェニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルボアルデヒド；

N - ブチル - 4 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル)アニリン；

N - ブチル - 4 - (6 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アニリン；

メチル4' - (ブチルアミノ) - 6 - メチルビフェニル - 3 - カルボキシレート；

N - ブチル - 2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - アミン；

N - イソブチル - 2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル)ビフェニル - 4 - アミン；

2 - (2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル)ビフェニル - 4 - イルアミノ)エタノール；

または、エチル2 - (2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル)ビフェニル - 4 - イルアミノ)アセテート；

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグからなる群から選択される化合物。

#### 【請求項 117】

シクロプロパンカルボン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；

シクロブタンカルボン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；

1 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；

4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；

ピロリジン - 2 - カルボン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；

1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；

N - (2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル)ビフェニル - 4 - イル)シクロヘキサンカルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル)シクロヘキサンカルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル)シクロペンタンカルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

4 - クロロ - 3 - [6 - (シクロヘキサンカルボニル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - 安息香酸メチルエステル；

4 - クロロ - 3 - [6 - (シクロペンタンカルボニル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - 安息香酸メチルエステル；

4 - クロロ - 3 - [6 - (シクロブタンカルボニル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - 安息香酸メチルエステル；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル)シクロペンタンカルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル)シクロヘキサ - 3 - エンカルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチ

10

20

30

40

50

ルシクロヘキサンカルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - エン - 2 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - エン - 2 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド；

または、4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグからなる群から選択される化合物。

**【請求項 118】**

薬学的に許容される担体および請求項1から請求項117のいずれか1項に記載の化合物を含む医薬組成物。

**【請求項 119】**

1つまたはそれ以上の追加の治療剤をさらに含む請求項118に記載の医薬組成物。

**【請求項 120】**

前記追加の治療剤が免疫抑制剤、抗炎症剤、およびその適切な混合物からなる群から選択される請求項119に記載の医薬組成物。

**【請求項 121】**

前記追加の治療剤がステロイド、非ステロイド系抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤、およびその適切な混合物からなる群から選択される請求項120に記載の医薬組成物。

**【請求項 122】**

請求項1から請求項117のいずれか1項に記載の化合物を前記細胞に投与する工程を含む免疫細胞活性化を阻害する方法。

**【請求項 123】**

前記化合物を対象に投与することにより、免疫細胞活性化を前記対象内で阻害する請求項122に記載の方法。

**【請求項 124】**

前記対象がヒトである請求項123に記載の方法。

**【請求項 125】**

請求項1から請求項117のいずれか1項に記載の化合物を細胞に投与する工程を含む前記細胞内のサイトカイン産生を阻害する方法。

**【請求項 126】**

前記化合物を対象に投与することにより、サイトカイン産生を前記対象内で阻害する請求項125に記載の方法。

**【請求項 127】**

前記対象がヒトである請求項126に記載の方法。

**【請求項 128】**

前記サイトカインがIL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN-、TNF-、およびその組み合わせからなる群から選択される請求項127に記載の方法。

**【請求項 129】**

前記サイトカインがIL-2である請求項128に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 130】**

請求項1から請求項117のいずれか1項に記載の化合物を細胞に投与する工程を含む、前記細胞内で免疫細胞活性化に関与するイオンチャネルを調節する方法。

**【請求項 131】**

前記イオンチャネルが対象内であり、前記対象に前記化合物を投与することにより前記イオンチャネルを調節する請求項130に記載の方法。

**【請求項 132】**

前記対象がヒトである請求項131に記載の方法。

**【請求項 133】**

前記イオンチャネルがCa<sup>2+</sup>-遊離-活性化Ca<sup>2+</sup>チャネル(CRAC)である請求項131に記載の方法。 10

**【請求項 134】**

請求項1から請求項117のいずれか1項に記載の化合物を前記細胞に投与する工程を含む、抗原に反応してT細胞および/またはB細胞増殖を阻害する方法。

**【請求項 135】**

対象に前記化合物を投与することにより、T細胞および/またはB細胞増殖を前記対象内で阻害する請求項134に記載の方法。

**【請求項 136】**

前記対象がヒトである請求項135に記載の方法。

**【請求項 137】**

請求項1から請求項117のいずれか1項に記載の化合物の有効量を対象に投与する工程を含む、治療または予防を必要とする前記対象内の免疫疾患の治療または予防方法。 20

**【請求項 138】**

前記対象がヒトである請求項137に記載の方法。

**【請求項 139】**

前記疾患が多発性硬化症、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、ウェグナー肉芽腫症などの脈管炎、ベーチェット病、乾癬、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、1型または免疫介在性真性糖尿病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性卵巣炎および睾丸炎、副腎の自己免疫疾患、リューマチ性関節炎、全身性エリトマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、強直性脊椎炎、およびシェーグレン症候群からなる群から選択される請求項137に記載の方法。 30

**【請求項 140】**

請求項1から請求項117のいずれか1項に記載の化合物の有効量を対象に投与する工程を含む、治療または予防を必要とする前記対象内の炎症状態の治療または予防方法。

**【請求項 141】**

前記対象がヒトである請求項140に記載の方法。

**【請求項 142】**

前記疾患が移植拒絶反応、皮膚移植拒絶反応、関節炎、リューマチ性関節炎、骨吸收の増加に関連する変形性関節症および骨疾患；炎症性大腸疾患、回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、クローン病；喘息、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性気道疾患；角膜異常養症、トラコーマ、オンコセルカ症、ブドウ膜炎、交感性眼炎、眼内炎；歯肉炎、歯根膜炎；結核症；癲病；尿毒症の合併症、糸球体腎炎、ネフローゼ；硬化性皮膚炎、乾癬、湿疹；神経系の慢性脱髓疾患、多発性硬化症、AIDS関連の神経変性、アルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ウイルス性または自己免疫性脳炎；自己免疫疾患、免疫複合体性血管炎、全身性狼瘡および紅斑性狼瘡；全身性エリトマトーデス(SEL)；心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、子癇前症；慢性肝不全、脳および脊髄損傷、および癌から選択される請求項140に記載の方法。 40

**【請求項 143】**

請求項1から請求項117のいずれか1項に記載の化合物の有効量を対象に投与する工程を含む、抑制を必要とする前記対象の免疫システムの抑制方法。

**【請求項 144】**

前記対象がヒトである請求項143に記載の方法。

**【請求項 145】**

請求項1から請求項117のいずれか1項に記載の化合物の有効量を対象に投与する工程を含む、治療または予防を必要とする前記対象内のアレルギー性疾患の治療または予防方法。

**【請求項 146】**

前記対象がヒトである請求項145に記載の方法。

**【請求項 147】**

前記疾患がアレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、鼻副鼻腔炎、慢性中耳炎、再発性中耳炎、薬物反応、虫刺反応、ラテックス反応、結膜炎、蕁麻疹、アナフィキラシー反応、アナフィラキシー様反応、アトピー性皮膚炎、喘息、または食物アレルギーである請求項145に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】****(関連出願の相互参照)**

本出願は、2006年1月25日に出願された、米国仮特許出願第60/761,932号、および、2006年1月25日に出願された、米国仮特許出願第60/762,167号の利益を主張するものであり、当該文献の教示全てを参照によって本明細書に組み込んだものとする。

**【0002】**

本発明は、生物学的に活性な化学物質、すなわち、免疫抑制用に、または、炎症状態および免疫疾患を治療または予防するのに使用することができるビフェニルおよびピリジルフェニル誘導体に関する。

**【背景技術】****【0003】**

炎症は、病原体の侵入から哺乳動物を守るメカニズムである。しかしながら、一時的な炎症は感染から哺乳動物を守るために必要であるが、炎症を放置することは、組織損傷をもたらし、多くの病気の根底にある原因となる。炎症は一般に、抗原がT細胞抗原受容体に結合することにより開始される。T細胞による抗原結合は、Ca<sup>2+</sup>-遊離-活性化Ca<sup>2+</sup>チャネル(CRAC)などのカルシウムイオンチャネルを介して細胞内にカルシウム流入を開始する。カルシウムイオン流入は、次に、これらの細胞の活性化およびサイトカイン産生により特徴付けられる炎症反応につながるシグナルカスケードを開始する。

**【0004】**

インターロイキン2(IL-2)は、細胞内へのカルシウムイオン流入に反応してT細胞により分泌されるサイトカインである。IL-2は、免疫システムの多くの細胞に対する免疫作用を調節する。例えば、IL-2は、細胞周期のG1期からS期への進行を促進するT細胞増殖に必要な潜在的T細胞マイトジェンであり；NK細胞の成長を刺激し；B細胞に成長因子として作用し、かつ、抗体合成を刺激する。

**【0005】**

IL-2は免疫応答に有用であるが、種々の問題を引き起こす場合がある。IL-2は、血液脳関門および脳血管内皮を損傷する。これらの影響は、IL-2治療下で観察される神経精神病学的副作用、例えば、疲労、見当識障害、および鬱病、の根底にある原因となる場合がある。IL-2は、ニューロンの電気生理学的挙動も変化させる。

**【0006】**

T細胞およびB細胞の両方への影響により、IL-2は免疫応答の主な中心的調節因子

10

20

30

40

50

である。IL-2は、炎症反応、腫瘍監視、および造血の役割を果たす。IL-2は、IL-1、TNF-、およびTNF- 分泌を誘発するのみならず、末梢白血球におけるIFN- の合成を刺激する、他のサイトカイン産生にも影響を及ぼす。

#### 【0007】

IL-2を産生できないT細胞は不活性（アネルギー性）となる。これは、T細胞が将来受けるであろうどのような抗原刺激にも、T細胞を潜在的に不活性な状態にする。これにより、IL-2産生を阻害する薬剤は、免疫抑制に、または、炎症および免疫疾患を治療または予防するのに使用することができる。このアプローチは、サイクロスボリン、FK506、およびRS61443などの免疫抑制剤で臨床的に確認されている。この概念の実証にもかかわらず、IL-2産生を阻害する薬剤は、いまだ理想にはほど遠い。いくつかある問題の中で、有効性の制限および不要な副作用（用量依存の腎臓毒性および高血圧を含む）が薬剤の使用を妨げている。10

#### 【0008】

IL-2以外の炎症性サイトカインの過剰産生は、多くの自己免疫疾患にも関係があるとされている。例えば、インターロイキン5（IL-5）、好酸球の産生を増加するサイトカインは、喘息を増加させる。IL-5の過剰産生は、アレルギー性炎症の顕著な特徴である、喘息性の気管支粘膜における好酸球の蓄積と関連している。そのため、好酸球の蓄積を伴う喘息および他の炎症性疾患の患者は、IL-5の産生を阻害する新薬の開発により恩恵を受けるであろう。20

#### 【0009】

インターロイキン4（IL-4）およびインターロイキン13（IL-13）は、炎症性大腸疾患および喘息に見られる平滑筋の過剰収縮性（hypercontractility）の媒介物質として同定されている。そのため、喘息および炎症性大腸疾患の患者は、IL-4およびIL-13産生を阻害する新薬の開発により恩恵を受けるであろう。

#### 【0010】

顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）は、顆粒球およびマクロファージ系統集団の成熟の調節因子であり、炎症性疾患および自己免疫疾患における主要な因として関係があるとされている。抗GM-CSF抗体遮断は、自己免疫疾患を改善させることができている。そのため、GM-CSFの産生を阻害する新薬の開発は、炎症性疾患または自己免疫疾患の患者に恩恵をもたらすであろう。30

#### 【0011】

そのため、免疫抑制に、または、炎症性疾患、アレルギー性疾患、および自己免疫疾患の治療または予防に現在使用されている薬物の1つまたはそれ以上の欠陥を克服する新薬に対する継続的なニーズがある。新薬の望ましい特性としては、現在治療不可能であるかまたは治療しにくい病気または疾患に対する有効性、新たな作用機序、経口バイオアベイラビリティ、および／または副作用の軽減が挙げられる。

#### 【発明の開示】

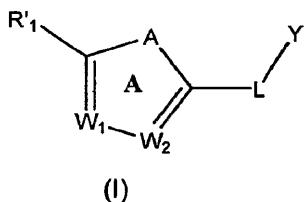
#### 【0012】

本発明は、CRACイオンチャネルの活性を阻害し、かつ、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-、およびIFN の産生を阻害する特定のビフェニルおよびフェニルピリジルの誘導体を提供することにより上記のニーズを満たす。これらの化合物は、免疫抑制に、および／または、炎症状態および免疫疾患を治療または予防するのに特に有用である。40

#### 【0013】

本発明は、式（I）の化合物：

【化12】



に関し、式中：

Aは-O-、-S-、-NR<sup>a</sup>、-CR<sup>b</sup>、-N=CR<sup>a</sup>、-CR<sup>a</sup>  
<sup>a</sup>=N-、または-N=N-であり；

W<sub>1</sub>およびW<sub>2</sub>はそれぞれ独立して、CR<sup>a</sup>またはNであり；

Yは隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたシクロアルケニル、-C(O)OR<sup>5</sup>、または隨意に置換されたヘテロシクリルであり；

Lはリンカーであり；

R<sup>1</sup>は隨意に置換されたアリールまたは隨意に置換されたヘテロアリールであり；但し、R<sup>1</sup>は隨意に置換されたトリアゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、インドリジニル、ベンズアミダゾリル、イミダゾ[4,5-c]ピリド-1-イル、またはイミダゾ[4,5-b]ピリド-3-イル）-フェニルでなく；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立して、H、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、隨意に置換されたヘテロアラルキル、シアノ、ニトロ、ハロ、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>、-C(O)OR<sup>5</sup>、-OC(O)R<sup>5</sup>、-C(O)SR<sup>5</sup>、-SC(O)R<sup>5</sup>、-C(S)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>5</sup>C(S)R<sup>5</sup>、-C(S)R<sup>5</sup>、-C(S)OR<sup>5</sup>、-OC(S)R<sup>5</sup>、-C(S)SR<sup>5</sup>、-SC(S)R<sup>5</sup>、-C(NR<sup>8</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>5</sup>C(NR<sup>8</sup>)R<sup>5</sup>、-C(NR<sup>8</sup>)R<sup>5</sup>、-C(NR<sup>8</sup>)OR<sup>5</sup>、-OC(NR<sup>8</sup>)R<sup>5</sup>、-C(NR<sup>8</sup>)SR<sup>5</sup>、-SC(NR<sup>8</sup>)R<sup>5</sup>、-OC(O)OR<sup>5</sup>、-OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>5</sup>、-SC(O)OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SC(O)SR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)SR<sup>5</sup>、-OC(O)SR<sup>5</sup>、-OC(S)OR<sup>5</sup>、-OC(S)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SC(O)SR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>C(S)R<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>C(S)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SC(S)OR<sup>5</sup>、-SC(S)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SC(S)SR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>C(S)SR<sup>5</sup>、-OC(S)SR<sup>5</sup>、-OC(NR<sup>8</sup>)OR<sup>5</sup>、-OC(NR<sup>8</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>5</sup>C(NR<sup>8</sup>)OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>C(NR<sup>8</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SC(NR<sup>8</sup>)OR<sup>5</sup>、-SC(NR<sup>8</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SC(NR<sup>8</sup>)SR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>C(NR<sup>8</sup>)SR<sup>5</sup>、または-OC(NR<sup>8</sup>)SR<sup>5</sup>であり；

R<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、H、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、または隨意に置換されたヘテロアラルキルであり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ独立して、H、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、または隨意に置換されたヘテロアラルキルであり；または、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は結合している窒素

10

20

30

40

50

と一緒にになった随意に置換されたヘテロシクリルまたは随意に置換されたヘテロアリールであり；

$R'_8$  はそれぞれ独立して、 - H、ハロ、アルキル、 - OR'5、 - NR'6R'7、  
- C(O)R'5、 - C(O)OR'5、または - C(O)NR'6R'7 であり；

$R'_9$  および  $R'_{10}$  はそれぞれ独立して、 H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、または随意に置換されたアルキニルであり；またはそれらが結合している炭素原子と一緒にになった  $R'_9$  および  $R'_{10}$  は随意に置換されたシクロアルケニルまたは随意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

$R'_{11}$  は H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、 - OR'5、 - SR'5、 - NR'6R'7、 - C(O)NR'6R'7、 - C(O)R'5、  
- C(O)OR'5、 - C(O)SR'5、 - C(S)NR'6R'7、 - C(S)R'5、 - C(S)OR'5、 - C(S)SR'5、 - C(NR'8)NR'6R'7、 - C(NR'8)R'5、 - C(NR'8)OR'5、または - C(NR'8)SR'5 であり；

但し、環 A はチオフェン、チアゾール、チアジアゾール、ピラジン、またはピリダジンでない；

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグ。

#### 【0014】

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグは、免疫細胞（例えば、T 細胞および / または B 細胞）の活性化（例えば、抗原に反応して活性化）を阻害するのに特に有用である。特に、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグは、免疫細胞活性化を調整する特定のサイトカイン産生を阻害することができる。例えば、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグは、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-、INF-、またはその組み合わせの産生を阻害することができる。さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグは、CRAAC イオンチャネルなどの免疫細胞の活性化に関与する 1 つまたはそれ以上のイオンチャネルの活性を調節することができる。

#### 【0015】

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグは、免疫抑制に、または、炎症状態、アレルギー性疾患、および免疫疾患の治療または予防に特に有用である。

#### 【0016】

本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを含む医薬組成物；および、薬学的に許容される担体または賦形剤も包含する。これらの組成物はさらに、追加の薬剤を含む場合がある。これらの組成物は、免疫抑制に、および、炎症状態、アレルギー性疾患、および免疫疾患の治療または予防に有用である。

#### 【0017】

本発明はさらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグ、あるいは本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を治療または予防を必要とする対象に投与する工程を含む、炎症状態、アレルギー性疾患、および免疫疾患の治療または予防方法を包含する。これらの方法は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを含む組成物と別々にまたは組み合わせて追加の薬剤を対象に投与する工程も含むことができる。

10

20

30

40

50

## 【0018】

本発明はさらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグ、あるいは本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を免疫システムの抑制を必要とする対象に投与する工程を含む、対象の免疫システムの抑制方法を包含する。これらの方法は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを含む組成物と別々にまたは組み合わせて追加の薬剤を対象に投与する工程も含むことができる。

## 【0019】

本発明はさらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグ、あるいは本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を細胞に投与する工程を含む、*in vivo* または *in vitro* で、T 細胞および / または B 細胞の増殖の阻害を含む、免疫細胞活性化の阻害方法を包含する。

10

## 【0020】

本発明はさらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグ、あるいは本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を細胞に投与する工程を含む、*in vivo* または *in vitro* で、細胞内のサイトカイン産生（例えば、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-、および / または INF- 産生）の阻害方法を包含する。

20

## 【0021】

本発明はさらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグ、あるいは本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を投与する工程を含む、*in vivo* または *in vitro* で、イオンチャネル活性（例えば、CRAC）の調節方法を包含する。

20

## 【0022】

本発明の全ての方法は、本発明の化合物のみ、または、他の免疫抑制剤、抗炎症剤、アレルギー性疾患の治療用薬剤、または免疫疾患の治療用薬剤などの他の薬剤と組み合わせて行うことができる。

30

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0023】

（発明の詳細な説明）

（定義）

特に指定されていない限り、本明細書で使用する下記の用語は以下のように定義する：

## 【0024】

本明細書で使用されている「芳香環」または「アリール」なる語は、単環または多環の芳香環、または炭素および水素原子を含む環状ラジカル（ring radical）を意味する。好適なアリール基の例としては、限定的ではないが、フェニル、トリル、アンタセニル（anthaceny1）、フルオレニル、インデニル、アズレニル、およびナフチルのみならず、5,6,7,8-テトラヒドロナフチルなどのベンゾ縮合炭素環部分が挙げられる。アリール基は、無置換であっても、限定的ではないが、アルキル（低級アルキル、または1つまたはそれ以上のハロで置換されたアルキルが好ましい）、ヒドロキシ、アルコキシ（低級アルコキシが好ましい）、アルキルチオ、シアノ、ハロ、アミノ、およびニトロを含む1つまたはそれ以上の置換基で置換されてもよい。ある実施形態において、アリール基は単環のリングであり、リングは6つの炭素原子を含む。

40

## 【0025】

本明細書で使用されている「アルキル」なる語は、1~10の炭素原子を一般に有する飽和直鎖または分岐非環状の炭化水素を意味する。代表的な飽和直鎖アルキルとしては、

50

メチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、およびn - デシルが挙げられるが；飽和分岐アルキルとしては、イソプロピル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、イソペンチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチル、2 - メチルヘキシル、3 - メチルヘキシル、4 - メチルヘキシル、5 - メチルヘキシル、2,3 - ジメチルブチル、2,3 - ジメチルペンチル、2,4 - ジメチルペンチル、2,3 - ジメチルヘキシル、2,4 - ジメチルヘキシル、2,5 - ジメチルヘキシル、2,2 - ジメチルペンチル、2,2 - ジメチルヘキシル、3,3 - ジメチルペンチル、3,3 - ジメチルヘキシル、4,4 - ジメチルヘキシル、2 - エチルペンチル、3 - エチルペンチル、2 - エチルヘキシル、3 - エチルヘキシル、4 - エチルヘキシル、2 - メチル - 2 - エチルペンチル、2 - メチル - 3 - エチルペンチル、2 - メチル - 4 - エチルペンチル、2 - メチル - 2 - エチルヘキシル、2 - メチル - 3 - エチルヘキシル、2 - メチル - 4 - エチルヘキシル、2,2 - ジエチルペンチル、3,3 - ジエチルヘキシル、2,2 - ジエチルヘキシル、3,3 - ジエチルヘキシル等が挙げられる。本発明の化合物に含まれるアルキル基は、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、アルキルチオ、オキソ、ハロ、アシリ、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、アリール、アルキルアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールアミノ、カルボシクリル、カルボシクリルオキシ、カルボシクリルチオ、カルボシクリルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルチオ等の1つまたはそれ以上の置換基で随意に置換されてよい。さらに、アルキルセグメントの任意の炭素は、酸素(=O)、硫黄(=S)、または窒素(=NR<sup>2,3</sup>、式中、R<sup>2,3</sup>は-H、アルキル、アセチル、またはアラルキルである)で置換されてよい。低級アルキルは一般に、本発明の化合物に対して好みしい。

## 【0026】

アルキレンなる語は、2つの部分(例えば、{-CH<sub>2</sub>-}、-{CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-})、  
【化13】



等、式中、大括弧は、結合点を示す)に2つの結合点を有するアルキル基のことを言う。アルキレン基は置換または無置換であってよい。

## 【0027】

アラルキル基は、アルキレンリンクを介して別の部分に結合するアリール基のことを言う。アラルキル基は置換または無置換であってよい。

## 【0028】

本明細書で使用されている「アルコキシ」なる語は、酸素原子を通して別の部分に結合するアルキル基のことを言う。アルコキシ基は置換または無置換であってよい。

## 【0029】

本明細書で使用されている「アルコキシアルコキシ」なる語は、アルキル部分が別のアルコキシ基で置換されるアルコキシ基のことを言う。

## 【0030】

本明細書で使用されている「アルキルスルファニル」なる語は、二価の硫黄原子を通して別の部分に結合するアルキル基のことを言う。アルキルスルファニル基は置換または無置換であってよい。

## 【0031】

本明細書で使用されている「アルキルアミノ」なる語は、窒素に結合している1つの水

10

20

20

30

40

50

素原子がアルキル基で置き換えられているアミノ基のことを言う。本明細書で使用されている「ジアルキルアミノ」なる語は、窒素に結合している2つの水素原子が同一または異なる2つで置き換えられているアミノ基のことを言う。アルキルアミノ基およびジアルキルアミノ基は置換または無置換であってよい。

#### 【0032】

本明細書で使用されている「アルケニル」なる語は、2～10の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を一般に有する直鎖または分岐の炭化水素ラジカルを意味する。代表的な直鎖および分岐アルケニルとしては、ビニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブチレン、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、1-デセニル、2-デセニル、3-デセニル等が挙げられる。アルケニル基は置換または無置換であってよい。  
10

#### 【0033】

本明細書で使用されている「アルキニル」なる語は、2～10の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を一般に有する直鎖または分岐の炭化水素ラジカルを意味する。代表的な直鎖および分岐アルキニルとしては、アセチレン、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-メチル-1-ブチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、2-ヘプチニル、6-ヘプチニル、1-オクチニル、2-オクチニル、7-オクチニル、1-ノニニル、2-ノニニル、8-ノニニル、1-デシニル、2-デシニル、9-デシニル等が挙げられる。アルキニル基は置換または無置換であってよい。  
20

#### 【0034】

本明細書で使用されている「シクロアルキル」なる語は、3～10の炭素原子を一般に有する飽和、単環、または多環のアルキルラジカルを意味する。代表的なシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、アダマンチル、デカヒドロナフチル、オクタヒドロペントレン、ビシクル[1.1.1]ペントニル等が挙げられる。シクロアルキル基は置換または無置換であってよい。  
30

#### 【0035】

本明細書で使用されている「シクロアルケニル」なる語は、環系に少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、5～10の炭素原子を一般に有する環状の非芳香族アルケニルラジカルを意味する。代表的なシクロアルケニルとしては、シクロペンテニル、シクロペントジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、シクロオクタトリエニル、シクロオクタテトラエニル、シクロノネニル、シクロノナジエニル、シクロデセニル、シクロデカジエニル等が挙げられる。シクロアルケニル基は置換または無置換であってよい。

#### 【0036】

本明細書で使用されている「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」なる語は、飽和環または不飽和の非芳香環のいずれかである単環または多環の複素環(3～14員を一般に有する)を意味する。3員ヘテロ環は3つまでのヘテロ原子を含むことができ、4～14員ヘテロ環は1～約8のヘテロ原子を含むことができる。各ヘテロ原子は独立して、四級化可能な窒素；酸素；およびスルホキシドおよびスルホンを含む硫黄から選択される。ヘテロ環は任意のヘテロ原子または炭素原子を介して結合してよい。代表的なヘテロ環としては、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヒダントイニル、バレロールアクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル等が挙げられる。  
40  
50

ヘテロ原子は当業者に公知の保護基で置換されてよく、例えば、窒素上の水素は tert-ブトキシカルボニル基で置換されてよい。さらに、ヘテロシクリルは、1つまたはそれ以上の置換基（限定的ではないが、ハロゲン原子、アルキルラジカル、またはアリールラジカルを含む）で随意に置換されてよい。かかる置換された複素環基の安定異性体のみがこの定義で意図するものである。ヘテロシクリル基は置換または無置換であってよい。

#### 【0037】

本明細書で使用されている「複素環式芳香族」または「ヘテロアリール」なる語は、炭素原子環員および1つまたはそれ以上のヘテロ原子環員（例えば、酸素、硫黄、または窒素など）を含む単環または多環の芳香族複素環（またはそのラジカル）を意味する。一般に、芳香族複素環は、少なくとも1つの環員が酸素、硫黄、および窒素から選択されるヘテロ原子である5～約14環員を有する。別の実施形態において、芳香族複素環は5または6員環であり、1～約4のヘテロ原子を含んでよい。別の実施形態において、芳香族複素環系は7～14環員を有し、1～約7のヘテロ原子を含んでよい。代表的なヘテロアリールとしては、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、インドリジニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、ピリジニル、チアジアゾリル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、インドリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、インドリル、テトラヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジル、クニザオリニル（quinalinyl）、ブリニル、ピロロ[2,3]ピリミジル、ピラゾロ[3,4]ピリミジル、またはベンゾ(b)チエニル等が挙げられる。これらのヘテロアリール基は、1つまたはそれ以上の置換基で随意に置換されてよい。

10

20

30

40

50

#### 【0038】

ヘテロアラルキル基は、アルキレンリンカーを介して別の部分に結合するヘテロアリール基のことを言う。ヘテロアラルキル基は置換または無置換であってよい。

#### 【0039】

本明細書で使用されている「ハロゲン」または「ハロ」なる語は、-F、-Cl、-Br、または-Iを意味する。

#### 【0040】

本明細書で使用されている「ハロアルキル」なる語は、1つまたはそれ以上の-Hがハロ基で置き換えられるアルキル基を意味する。ハロアルキル基の例としては、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>Br)CH<sub>3</sub>、-CHI<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、等が挙げられる。

#### 【0041】

本明細書で使用されている「ハロアルコキシ」なる語は、1つまたはそれ以上の-Hがハロ基で置き換えられているアルコキシ基を意味する。ハロアルコキシ基の例としては、-OCF<sub>3</sub>および-OCCH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>が挙げられる。

#### 【0042】

本明細書で使用されている「連続直鎖結合」なる語は、連続した直鎖配列または一連の原子を形成するように連結していることを意味する。例えば、連続直鎖結合における特定の原子数を有する、本明細書に記載の化合物のリンカーは、連続鎖を形成するように連結した少なくともその原子数を有するが、そのように連結していない追加の原子（例えば、分枝または環系内に含まれる原子）を含んでもよい。

#### 【0043】

本明細書で使用されている「リンカー」なる語は、連続直鎖結合（すなわち、上で定義されるように、かつ、任意の側鎖および分枝に存在する原子を除く）における1～6の原子を有するジラジカルを意味し、これは、式(I)に示すように、本発明の化合物の環A部分が化合物のY基に共有結合している。連続直鎖結合におけるリンカーの原子は、飽和

または不飽和の共有結合により連結されてよい。リンカーとしては、限定的ではないが、アルキリデン、アルケニリデン、アルキニリデン、およびシクロアルキリデン（低級アルキリデン、シクロアルキリデン、アルキルシクロアルキリデン、およびアルキル置換アルキリデンなど）リンカーが挙げられ、1つまたはそれ以上の（例えば、1～4の間、（例えば、1または2））炭素原子はO、S、またはNで随意に置き換えられてよく、2つまたはそれ以上（例えば、2～4（例えば、2または3））の隣接原子は随意に結合し、リンカー（单環、多環、および/または縮合であってよく、飽和、不飽和、または芳香族であってよい）内に炭素環または複素環部分を形成してよい。本発明の化合物に有用な特定のリンカーの例としては、（限定的ではないが）アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、およびアルキル置換アルキルシクロアルキルのジラジカルが挙げられる（これらのリンカーのいずれの1つまたはそれ以上の炭素原子はO、S、またはNで随意に置き換えられてよい）。

10

## 【0044】

「生物学的等価体」および「生物学的等価性置換」なる語は、当該技術分野で一般的に認識されるものと同義である。生物学的等価体は、電子の周辺層が実質的に同一であると考えることができる原子、イオン、または分子である。生物学的等価体なる語は一般に、分子全体とは対照的に、分子全体の部分を意味するのに使用される。生物学的等価性置換は、1つの生物学的等価体を用いて、最初の生物学的等価体の生物学的活性を維持またはわずかに修正することを見込んで別のものと置き換えることを含む。この場合における生物学的等価体は、そのため、同様のサイズ、形状、および電子密度を有する原子、または原子群である。エステル、アミド、またはカルボン酸の好ましい生物学的等価体は、水素結合受容性に対する2つのサイトを含む化合物である。一実施形態において、エステル、アミド、またはカルボン酸生物学的等価体は、随意に置換された1H-イミダゾリル、随意に置換されたオキサゾリル、1H-テトラゾリル、[1,2,4]トリアゾリル、または随意に置換された[1,2,4]オキサジアゾリルなどの5員単環のヘテロアリール環である。

20

## 【0045】

本明細書で使用されている「対象」、「患者」、および「動物」は相互交換して使用され、限定的ではないが、乳牛、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、七面鳥、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、およびヒトが挙げられる。好ましい対象、患者、または動物はヒトである。

30

## 【0046】

本明細書で使用されている「低級」なる語は、4つまでの炭素原子を有する基のことを言う。例えば、「低級アルキル」は、1～4の炭素原子を有するアルキルラジカルのことを言い、「低級アルケニル」または「低級アルキニル」はそれぞれ、2～4の炭素原子を有するアルケニルまたはアルキニルラジカルのことを言う。低級アルコキシまたは低級アルキルスルファニルは、1～4の炭素原子を有するアルコキシまたはアルキルスルファニルのことを言う。低級置換基が一般に好ましい。

40

## 【0047】

アルキル置換基などの特定の置換基が、所与の構造または部分に何度も発生する場合、置換基のアイデンティティはいずれの場合にも独立しており、構造または部分のその置換基の他の発生と同一または異なっていてよい。さらに、本発明の特定の実施形態および例示化合物における個々の置換基は、かかる個々の置換基が好ましいものとして明確に示されていないかまたは他の置換基と組み合わせて明確に示されていない場合であっても、本発明の化合物における他のかかる置換基と組み合わせるのが好ましい。

## 【0048】

本発明の化合物は、それらの化学構造および/または化学名により本明細書で定義する。化合物が化学構造および化学名の両方で呼ばれ、かつ、化学構造と化学名が対立する場合、化学構造が化合物アイデンティティの決定要素である。

50

## 【0049】

アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基に対する好適な置換基としては、本発明の安定化合物を形成する任意の置換基が挙げられる。アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルに対する置換基の例としては、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルに対する置換基の例としては、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_{1-3}R_{1-4}$ 、 $-NR_{1-5}C(O)R_{1-6}$ 、ハロ、 $-OR_{1-5}$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_{1-5}$ 、 $-NR_{1-3}R_{1-4}$ 、 $-SR_{1-5}$ 、 $-C(O)OR_{1-5}$ 、 $-OC(O)R_{1-5}$ 、 $-NR_{1-5}C(O)NR_{1-3}R_{1-4}$ 、 $-OC(O)NR_{1-3}R_{1-4}$ 、 $-NR_{1-5}C(O)OR_{1-6}$ 、 $-S(O)_pR_{1-5}$ 、または $-S(O)_pNR_{1-3}R_{1-4}$ が挙げられ、式中、 $R_{1-3}$ および $R_{1-4}$ はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；または、 $R_{1-3}$ および $R_{1-4}$ は結合している窒素と一緒にになった、随意に置換されたヘテロシクリルまたは随意に置換されたヘテロアリールであり； $R_{1-5}$ および $R_{1-6}$ はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルである；

## 【0050】

さらに、アルキル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロシクリル、およびアルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アラルキル、およびヘテロアラルキル基の任意の飽和部分は、=O、=S、=N-R<sub>1-5</sub>で置換されてもよい。

## 【0051】

ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキル基が窒素原子を含む場合、置換または無置換であってよい。ヘテロアリール基の芳香環内の窒素原子が置換基を有する場合、窒素は第四級窒素であってよい。

## 【0052】

本発明により想定される置換基および変数の選択肢および組み合わせは、安定化合物の生成をもたらすもののみである。本明細書で使用されている「安定」なる語は、製造可能な十分な安定性を有し、かつ、本明細書に詳述される目的（例えば、対象への治療的または予防的投与）に対して有用であるように化合物の完全性を十分な期間維持する化合物のことを言う。一般に、かかる化合物は、少なくとも1週間、過湿でない状態で40またはそれ以下の温度で安定である。かかる選択肢および組み合わせは当業者には明らかであり、過度の実験を行わずに決定できるであろう。

## 【0053】

他に指示されない限り、反応性官能基（限定的ではないが、カルボキシ、ヒドロキシ、およびアミノ部分など）を含む本発明の化合物は、その保護誘導体も含む。「保護誘導体」は、反応部位（单数または複数）が1つまたはそれ以上の保護基でブロックされる化合物である。カルボキシ部分に対する好適な保護基としては、ベンジル、tert-ブチル等が挙げられる。アミノおよびアミド基に対する好適な保護基としては、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。ヒドロキシに対する好適な保護基としてはベンジル等が挙げられる。他の好適な保護基は当業者に公知で

10

20

30

40

50

あり、T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc.

1981に見られるものが挙げられ、当該文献の教示全てを参照によって本明細書に組み込んだものとする。

#### 【0054】

本明細書で使用されている「本発明の化合物（単数または複数）」なる語および同様の語は、式（I）から（VIII）のいずれか1つまたは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグのことを言い、その保護誘導体も含む。

#### 【0055】

本明細書で使用されており、かつ、他に指示されない限り、「プロドラッグ」なる語は、本発明の化合物を提供するため生物学的条件下（*in vitro*または*in vivo*）で、加水分解でき、酸化でき、またはそれ以外に反応できる、化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、生物学的条件下で、かかる反応時にのみ活性になり得るが、未反応形態においても活性を有する場合がある。本発明において考えられるプロドラッグの例としては、限定的ではないが、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバミン酸塩、生加水分解性炭酸塩、生加水分解性ウレイド、および生加水分解性リン酸塩類似体などの生加水分解性部分を含む、式（I）から（VIII）のいずれか1つまたは表1の化合物の類似体または誘導体が挙げられる。プロドラッグの他の例としては、-NO、-NO<sub>2</sub>、-ONO、または-ONO<sub>2</sub>部分を含む、式（I）から（VIII）のいずれか1つまたは表1の化合物の誘導体が挙げられる。プロドラッグは一般に、1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172 - 178, 949 - 982 (Manfred E. Wolff ed., 5<sup>th</sup> ed.) に記載されている方法など、公知の方法を用いて調製することができ、当該文献の教示全てを参照によって本明細書に組み込んだものとする。

#### 【0056】

本明細書で使用されており、かつ、他に指示されない限り、「生加水分解性アミド」、「生加水分解性エステル」、「生加水分解性カルバミン酸塩」、「生加水分解性炭酸塩」、「生加水分解性ウレイド」、および「生加水分解性リン酸塩類似体」なる語は：1) 化合物の生物学的活性を破壊せず、かつ、摂取、作用の持続時間、または作用の発現などの*in vivo*で化合物に有利な特性を与えるかまたは；2) それ自身は生物学的に不活性であるが、*in vivo*で生物学的に活性な化合物に変換されるかのいずれかである、アミド、エステル、カルバミン酸塩、炭酸塩、ウレイド、またはリン酸塩類似体をそれぞれ意味する。生加水分解性アミドの例としては、限定的ではないが、低級アルキルアミド、-アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミド、およびアルキルアミノアルキルカルボニルアミドが挙げられる。生加水分解性エステルの例としては、限定的ではないが、低級アルキルエステル、アルコキシアシルオキシエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステル、およびコリンエステルが挙げられる。生加水分解性カルバミン酸塩の例としては、限定的ではないが、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環および複素環式芳香族アミン、およびポリエーテルアミンが挙げられる。

#### 【0057】

本明細書で使用されている「薬学的に許容される塩」なる語は、式（I）から（VIII）のいずれか1つまたは表1の化合物の1つの酸性基および塩基性基から形成された塩である。塩の例としては、限定的ではないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、クロリド、ブロミド、ヨージド、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、琥珀酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩（glucarionate）、

10

20

30

40

50

糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩（すなわち、1 , 1' - メチレン - ビス - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエ酸塩 ) ）塩が挙げられる。「薬学的に許容される塩」なる語はまた、カルボン酸官能基などの酸性官能基および薬学的に許容される無機または有機塩基を有する、式( I )から( V III )のいずれか1つまたは表1の化合物から調製される塩のことを言う。好適な塩基としては、限定的ではないが、ナトリウム、カリウム、およびリチウムなどのアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛などの他の金属の水酸化物；無置換またはヒドロキシ置換のモノ - 、ジ - 、またはトリアルキルアミンなどのアンモニアおよび有機アミン；ジシクロヘキシリアルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N - メチル、N - エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ - 、ビス - 、またはトリス - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - アミンなどのモノ - 、ビス - 、またはトリス - ( 2 - ヒドロキシ - 低級アルキルアミン ) 、2 - ヒドロキシ - tert - ブチルアミン、またはトリス - ( ヒドロキシメチル ) メチルアミン、N , N - ジメチル - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - アミンなどのN , N , - ジ - 低級アルキル - N - ( ヒドロキシ低級アルキル ) - アミン、またはトリ - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミン；N - メチルD - グルカミン；および、アルギニン、リジンなどのアミノ酸等が挙げられる。「薬学的に許容される塩」なる語はまた、アミノ官能基などの塩基性官能基および薬学的に許容される無機または有機酸を有する、式( I )から( V III )のいずれか1つまたは表1の化合物から調製される塩のことも言う。好適な酸としては、限定的ではないが、硫酸水素塩、クエン酸、酢酸、シュウ酸、塩酸、臭化水素、ヨウ化水素、硝酸、リン酸、イソニコチン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、ベシル酸( b e s y l i c a c i d )、フマル酸、グルコン酸、グルカロン酸、糖酸、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、およびp - トルエンスルホン酸が挙げられる。

## 【0058】

本明細書で使用されている「薬学的に許容される溶媒和物」なる語は、1つまたはそれ以上の溶媒分子が式( I )から( V III )のいずれか1つまたは表1の化合物の1つまたはそれ以上の分子に関連することから形成される溶媒和物である。溶媒和物なる語は、水和物（例えば、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物等）を含む。

## 【0059】

本明細書で使用されている「包接化合物」なる語は、ゲスト分子（例えば、溶媒または水）を内に閉じ込めた空間（例えば、チャネル）を含む、結晶格子の形態の本発明の化合物またはその塩を意味する。

## 【0060】

本明細書で使用されている「喘息」なる語は、可逆的気道閉塞、気道炎症、および種々の刺激に対する気道の反応性の増加により特徴付けられる、肺の病気、疾患、または状態を意味する。

## 【0061】

「免疫抑制」は、免疫機能の低下をもたらす免疫システムの任意の成分の障害のことと言ふ。この障害は、リンパ球機能の全血アッセイ、リンパ球増殖の検出、およびT細胞表面抗原の発現評価を含む任意の従来の手段によって測定することができる。抗ヒツジ赤血球(S R B C)一次(I g M)抗体反応アッセイ（一般に、ブラークアッセイと呼ばれる）は1つの具体的な方法である。この方法および他の方法は、L u s t e r , M . I . , P o r t i e r , C . , P a i t , D . G . , W h i t e , K . L . , J r . , G e n n i n g s , C . , M u n s o n , A . E . , a n d R o s e n t h a l , G . J . ( 1 9 9 2 ) . 「 R i s k A s s e s s m e n t i n I m m u n o t o x i c o l o g y I : S e n s i t i v i t y a n d P r e d i c t a b i l i t y o f I m m u n e T e s t s . 」 F u n d a m . A p p l . T o x i c o l . , 1 8 , 2 0 0 - 2 1 0 に記載されている。T細胞依存性免疫原

10

20

30

40

50

に対する免疫応答の測定は、別の特に有用なアッセイである(Dean, J. H., House, R. V., and Luster, M. I. (2001).「Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals.」In Principles and Methods of Toxicology: Fourth Edition (A. W. Hayes, Ed.), pp. 1415-1450, Taylor & Francis, Philadelphia, Pennsylvania)。

### 【0062】

本発明の化合物は、免疫疾患の対象を治療するのに使用することができる。本明細書で使用されている「免疫疾患」なる語および同類の語は、自己免疫疾患を含む、動物の免疫システムによって引き起こされる病気、疾患、または状態を意味する。免疫疾患は、免疫成分を有し、かつ、実質的または完全に免疫システムに媒介されるこれらの病気、疾患、または状態を含む。自己免疫疾患とは、動物自身の免疫システムが誤って自分自身を攻撃することで、動物自身の身体の細胞、組織、および/または臓器を標的にすることである。例えば、自己免疫反応は、多発性硬化症における神経系およびクローン病における腸に對して向けられる。全身性エリトマトーデス(狼瘡)などの他の自己免疫疾患において、罹患組織および臓器は同じ病気を持つ個体間で変わる場合がある。狼瘡の一方は罹患皮膚および関節を有する場合があるが、他方は罹患皮膚、腎臓、および肺を有する場合がある。最終的に、免疫システムによる特定の組織への損傷は、1型糖尿病における膵臓のインスリン産生細胞の破壊のように、永続的になる場合がある。本発明の化合物および方法を用いて改善し得る特定の自己免疫疾患としては、限定的ではないが、神経系の自己免疫疾患(例えば、多発性硬化症、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群などの自己免疫性神経障害、および自己免疫性ブドウ膜炎)、血液の自己免疫疾患(例えば、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、および自己免疫性血小板減少)、血管の自己免疫疾患(例えば、側頭動脈炎、抗リン脂質症候群、ウェグナー肉芽腫症などの脈管炎、およびベーチェット病)、皮膚の自己免疫疾患(例えば、乾癬、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、および白斑)、胃腸系の自己免疫疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変、および自己免疫性肝炎)、内分泌腺の自己免疫疾患(例えば、1型または免疫介在性糖尿病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性卵巣炎および睾丸炎、および副腎の自己免疫疾患)；および多臓器の自己免疫疾患(結合組織および筋骨格系の病気を含む)(例えば、リューマチ性関節炎、全身性エリトマトーデス、強皮症、多発筋炎、皮膚筋炎、強直性脊椎炎などの脊椎関節症、およびシェーグレン症候群)が挙げられる。さらに、移植片対宿主病およびアレルギー性疾患などの他の免疫システム介在性の病気も、本明細書における免疫疾患の定義に含まれる。多くの免疫疾患は炎症により引き起こされるため、免疫疾患と考えられる疾患と炎症性疾患との間にはある程度の重複がある。本発明の目的で、かかる重複疾患の場合、免疫疾患または炎症性疾患のいずれかを考えることができる。本明細書における「免疫疾患の治療」は、免疫疾患、かかる病気の症状、またはかかる病気になりやすい傾向を有する対象に、自己免疫疾患、その症状、またはそうなりやすい傾向を治す、緩和する、変える、影響を与える、または予防する目的で、本発明の化合物または組成物を投与する工程のことを言う。

### 【0063】

本明細書で使用されている「アレルギー性疾患」なる語は、通常は無害な物質に対するアレルギー反応に関連する病気、状態、または疾患を意味する。これらの物質は、環境中(室内の大気汚染物質および空気アレルゲンなど)で見つかる場合があるかまたは非環境(皮膚病または食物アレルギーを引き起こすものなど)である場合がある。アレルゲンは、吸入、摂取、皮膚接触、または注射(虫刺によっても含む)によるを含む多くの経路を通して身体に進入することができる。多くのアレルギー性疾患はアトピー、アレルギー性抗体IgEを生成しやすい傾向につながる。IgEは身体のどこでもマスト細胞を感作することができるので、アトピー性の個体は1つ以上の臓器で病気を発現することが多い。

10

20

30

40

50

本発明の目的のため、アレルギー性疾患は感作アレルゲンへの再暴露時に発生するあらゆる過敏性を含み、これは次に炎症性媒介物質の放出を引き起こす。アレルギー性疾患としては、限定的ではないが、アレルギー性鼻炎（例えば、花粉熱）、副鼻腔炎、鼻副鼻腔炎、慢性または再発性中耳炎、薬物反応、虫刺反応、ラテックス反応、結膜炎、蕁麻疹、アナフィラキシーおよびアナフィラキシー様反応、アトピー性皮膚炎、喘息、および食物アレルギーが挙げられる。

#### 【0064】

本発明の化合物は、炎症性疾患の対象を予防または治療するのに使用することができる。本明細書で使用されている「炎症性疾患」は、身体組織の炎症または炎症性成分を有することで特徴付けられる病気、疾患、または状態を意味する。これらは局所炎症反応および全身性炎症を含む。かかる炎症性疾患の例としては：皮膚拒絶反応を含む移植拒絶反応；関節炎、リューマチ性関節炎、変形性関節症、および骨吸収の増加に関連する骨疾患を含む関節の慢性炎症性疾患；回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、およびクローン病などの炎症性大腸疾患；喘息、成人呼吸窮迫症候群、および慢性閉塞性気道疾患などの炎症性肺疾患；角膜異常養症、トラコーマ、オンコセルカ症、ブドウ膜炎、交感性眼炎、および眼内炎を含む眼炎症性疾患；歯肉炎および歯根膜炎を含む歯肉の慢性炎症性疾患；結核症；癩病；尿毒症の合併症、糸球体腎炎、およびネフローゼを含む腎臓の炎症性疾患；硬化性皮膚炎、乾癬、および湿疹を含む皮膚の炎症性疾患；神経系の慢性脱髓疾患、多発性硬化症、AIDS関連の神経変性およびアルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋委縮性側索硬化症、およびウィルス性または自己免疫性脳炎を含む中枢神経系の炎症性疾患；自己免疫疾患、免疫複合体性血管炎、全身性狼瘡および紅斑性狼瘡；全身性エリトマトーデス（SLE）；および、心筋症、虚血性心疾患高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症などの心臓の炎症性疾患；のみならず、子嚢前症；慢性肝不全、脳および脊髄損傷、癌を含む重要な炎症性成分の種々の他の病気が挙げられる。グラム陽性またはグラム陰性ショック、出血性またはアナフィラキシーショック、または炎症誘発性サイトカインに反応して癌化学療法により誘発されるショック、例えば、炎症誘発性サイトカイン関連のショック、により例示される身体の全身性炎症である場合もある。かかるショックは、例えば、癌化学療法で用いられる化学療法薬剤によって誘発される場合がある。本明細書における「炎症性疾患の治療」は、炎症性疾患、かかる疾患の症状、またはかかる疾患になりやすい傾向を有する対象に、炎症性疾患、その症状、またはそうなりやすい傾向を治す、緩和する、変える、影響を与える、または予防する目的で、本発明の化合物または組成物を投与する工程のことを言う。

#### 【0065】

「有効量」は、化合物を対象に投与する際、有益な結果が得られる化合物の量、あるいは、*in-vivo*または*in-vitro*で所望の活性を有する化合物の量である。炎症性疾患および自己免疫疾患の場合、有益な臨床結果は、治療を行わない場合と比べて、病気または疾患に関連する症状の程度または重症度の軽減、および／または、対象の寿命および／または生活の質の改善を含む。対象に投与する化合物の正確な量は、病気または状態の種類および重症度、および、全般的な健康、年齢、性別、体重、および薬物耐性などの対象の特徴に依存する。炎症性疾患または自己免疫疾患の程度、重症度、および種類、または、標的となる免疫抑制の程度にも依存するであろう。当業者であれば、これらおよび他の要因に応じた適切な投与量を決定できるであろう。開示した化合物の有効量は一般に、1日あたり約1mg/mm<sup>2</sup>～1日あたり約10g/mm<sup>2</sup>、好ましくは1日あたり10mg/mm<sup>2</sup>～約1g/mm<sup>2</sup>の範囲である。

#### 【0066】

本発明の化合物は、1つまたはそれ以上のキラル中心および／または二重結合を含むことができるため、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、エナンチオマー、またはジアステレオマーなどの立体異性体として存在する。本発明によれば、本発明の化合物を含む、本明細書に示される化学構造は、対応する化合物のエナンチオマーおよび立体異性体の全て、すなわち、立体異性的に純粋な形態（例えば、幾何学的に純粋、鏡像異性的に純

10

20

30

40

50

粹、またはジアステレオ異性的に純粹)と鏡像異性的、ジアステレオ異性的、および幾何異性的な混合物の両方を包含する。場合によっては、1つのエナンチオマー、ジアステレオマー、または幾何異性体は、他と比べて、優れた活性または改善された毒性または速度論的プロファイルを有するであろう。これらの場合において、本発明の化合物のかかるエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何異性体が好ましい。

#### 【0067】

「IL-2産生を阻害する」なる語および同類の語は、IL-2合成を阻害する(例えば、転写(mRNA発現)、または翻訳(タンパク質の発現)を阻害することで)、および/または、IL-2(例えば、Tリンパ球)を産生および/または分泌する能力がある細胞内のIL-2分泌を阻害することを意味する。同様に、「IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-、またはINF-の産生を阻害する」なる語は、合成を阻害する(例えば、転写、または翻訳を阻害することで)、および/または、これらのサイトカインを産生および/または分泌する能力がある細胞内の分泌を阻害することを意味する。

10

#### 【0068】

本明細書で使用されている、化合物を「実質的に」含む組成物は、約80重量%を超える、より好ましくは約90重量%を超える、さらにより好ましくは約95重量%を超える、もっとも好ましくは約97重量%を超える化合物を含む組成物を意味する。

20

#### 【0069】

本明細書で使用されている、化合物を「実質的に含まない」組成物は、約20重量%未満、より好ましくは約10重量%未満、さらにより好ましくは約5重量%未満、もっとも好ましくは約3重量%未満の化合物を含む組成物を意味する。

20

#### 【0070】

本明細書で使用されている、「実質的に完了」である反応物は、反応物が約80重量%を超える所望の生成物、より好ましくは約90重量%を超える所望の生成物、さらにより好ましくは約95重量%を超える所望の生成物、もっとも好ましくは約97重量%を超える所望の生成物を含むことを意味する。

30

#### 【0071】

本明細書で使用されている、ラセミ混合物は、分子の全キラル中心における約50%のあるエナンチオマーと約50%のそれに対応するエナンチオマーを意味する。本発明は、式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1の化合物の鏡像異性的に純粹なもの、鏡像異性的に富んだもの、ジアステレオ異性的に純粹なもの、ジアステレオ異性的に富んだもの、およびラセミ混合物の全てを包含する。

30

#### 【0072】

エナンチオマーおよびジアステレオ異性体の混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィーなどの公知の方法により、それらの成分のエナンチオマーまたは立体異性体に分解することができ、キラル塩錯体として化合物を結晶化するかまたは、キラル溶媒中に化合物を結晶化する。エナンチオマーおよびジアステレオマーは、公知の不斉合成方法によって、ジアステレオ異性的または鏡像異性的に純粹な中間体、試薬、および触媒から得ることもできる。

40

#### 【0073】

患者、例えば、獣医使用または家畜の改良用に非ヒトの動物、または臨床使用用にヒトに投与する場合、本発明の化合物は一般に、単離形態で投与されるかまたは医薬組成物における単離形態として投与される。本明細書で使用されている「単離した」は、本発明の化合物を、(a)植物または細胞などの天然源、好ましくはバクテリア培養かまたは(b)合成有機化学反応混合物のいずれかの他の成分から分離することを意味する。本発明の化合物は、従来の技術を介して精製するのが好ましい。本明細書で使用されている「精製した」は、単離した際、単離物が本発明の单一化合物の少なくとも95%、好ましくは少なくとも98%を単離物の重量で含むことを意味する。

40

#### 【0074】

50

安定構造をもたらすこれらの選択肢および置換基の組み合わせのみが考えられる。かかる選択肢および組み合わせは当業者には明らかであり、過度の実験を行わずに決定することができる。

## 【0075】

本発明は、本発明の非限定的な実施形態を例示することを意図する以下の詳細な説明および例示の実施例を参照することによってより完全に理解されるであろう。

## (特定の実施形態)

## 【0076】

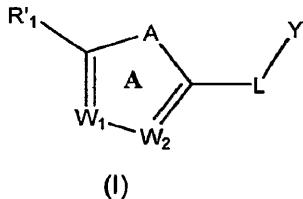
本発明は、免疫抑制に、または炎症状態、免疫疾患、およびアレルギー性疾患の治療または予防するのに特に有用な化合物および医薬組成物に関する。

10

## 【0077】

本発明の一実施形態は、式(I)の化合物：

## 【化14】



に関し、式中：

20

Aは-O-、-S-、-NR<sup>a</sup><sub>1</sub>、-CR<sup>a</sup>=CR<sup>b</sup>、-N=CR<sup>a</sup>-、-CR<sup>a</sup>=N-、または-N=N-であり；

W<sub>1</sub>およびW<sub>2</sub>はそれぞれ独立して、CR<sup>a</sup>またはNであり；

Yは随意に置換されたアルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたシクロアルケニル、-C(O)OR<sup>5</sup>、または随意に置換されたヘテロシクリルであり；

Lはリンカーであり；

R<sup>1</sup>は随意に置換されたアリールまたは随意に置換されたヘテロアリールであり；但し、R<sup>1</sup>は随意に置換されたトリアゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、インドリジニル、ベンズアミダゾリル(benzamidazolyl)、イミダゾ[4,5-c]ピリド-1-イル、またはイミダゾ[4,5-b]ピリド-3-イル)-フェニルでなく；

30

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル(heteraralkyl)、シアノ、ニトロ、ハロ、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>、-C(O)R<sup>5</sup>、-C(O)OR<sup>5</sup>、-C(S)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>5</sup>C(S)R<sup>5</sup>、-C(S)R<sup>5</sup>、-C(S)OR<sup>5</sup>、-OC(S)R<sup>5</sup>、-C(S)SR<sup>5</sup>、-SC(S)R<sup>5</sup>、-C(NR<sup>8</sup>)R<sup>5</sup>、-C(NR<sup>8</sup>)OR<sup>5</sup>、-OC(NR<sup>8</sup>)R<sup>5</sup>、-C(NR<sup>8</sup>)SR<sup>5</sup>、-SC(NR<sup>8</sup>)R<sup>5</sup>、-OC(O)OR<sup>5</sup>、-OC(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SC(O)OR<sup>5</sup>、-SC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SC(O)SR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)SR<sup>5</sup>、-OC(O)SR<sup>5</sup>、-OC(S)OR<sup>5</sup>、-OC(S)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>5</sup>C(S)OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>C(S)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SC(S)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-SC(S)SR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>C(S)SR<sup>5</sup>、-OC(S)SR<sup>5</sup>、-OC(NR<sup>8</sup>)OR<sup>5</sup>、-OC(NR<sup>8</sup>)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>、-NR<sup>5</sup>C(NR<sup>8</sup>)OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>C(NR<sup>8</sup>)NR<sup>6</sup>

40

50

$R'_{\text{7}}$ 、 $-SC(NR'_{\text{8}})OR'_{\text{5}}$ 、 $-SC(NR'_{\text{8}})NR'_{\text{6}}$  $R'_{\text{7}}$ 、 $-SC(NR'_{\text{8}})SR'_{\text{5}}$ 、 $-NR'_{\text{5}}C(NR'_{\text{8}})SR'_{\text{5}}$ 、または $-OC(NR'_{\text{8}})SR'_{\text{5}}$ であり；

$R'_{\text{5}}$ はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；

$R'_{\text{6}}$ および $R'_{\text{7}}$ はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；または、 $R'_{\text{6}}$ および $R'_{\text{7}}$ は結合している窒素と一緒にになった随意に置換されたヘテロシクリルまたは随意に置換されたヘテロアリールであり；

$R'_{\text{8}}$ はそれぞれ独立して、-H、ハロ、アルキル、 $-OR'_{\text{5}}$ 、 $-NR'_{\text{6}}R'_{\text{7}}$ 、 $-C(O)R'_{\text{5}}$ 、 $-C(O)OR'_{\text{5}}$ 、または $-C(O)NR'_{\text{6}}R'_{\text{7}}$ であり；

$R'_{\text{9}}$ および $R'_{\text{10}}$ はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、または随意に置換されたアルキニルであり；またはそれらが結合している炭素原子と一緒にになった $R'_{\text{9}}$ および $R'_{\text{10}}$ は随意に置換されたシクロアルケニルまたは随意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

$R'_{\text{11}}$ はH、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、 $-OR'_{\text{5}}$ 、 $-SR'_{\text{5}}$ 、 $-NR'_{\text{6}}R'_{\text{7}}$ 、 $-C(O)NR'_{\text{6}}R'_{\text{7}}$ 、 $-C(O)R'_{\text{5}}$ 、 $-C(O)OR'_{\text{5}}$ 、 $-C(O)SR'_{\text{5}}$ 、 $-C(S)NR'_{\text{6}}R'_{\text{7}}$ 、 $-C(S)R'_{\text{5}}$ 、 $-C(S)OR'_{\text{5}}$ 、 $-C(S)SR'_{\text{5}}$ 、 $-C(NR'_{\text{8}})NR'_{\text{6}}R'_{\text{7}}$ 、 $-C(NR'_{\text{8}})R'_{\text{5}}$ 、 $-C(NR'_{\text{8}})OR'_{\text{5}}$ 、または $-C(NR'_{\text{8}})SR'_{\text{5}}$ であり；

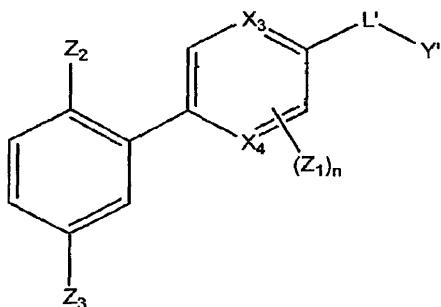
但し、環Aはチオフェン、チアゾール、チアジアゾール、ピラジン、またはピリダジンでない；

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグ。

#### 【0078】

本発明の別の実施形態は、式(I)の化合物に関し：

#### 【化15】



(II)

$Y'$ は $-CH=CR_8R_8$ 、随意に置換された $C_1-C_6$ アルキル、随意に置換された $C_3-C_6$ シクロアルキル；または随意に置換された3~6員ヘテロ環であり；

$X_3$ および $X_4$ はそれぞれ独立して、CH、CZ<sub>1</sub>、またはNであり、但し、 $X_3$ およ

10

20

30

40

50

び  $X_4$  は同時に N でなく ;

$L'$  は - NHCH<sub>2</sub>-、 - CH<sub>2</sub>NH-、 - NHCO-、 C(S)-、 - NHCO(S)-、 - C(S)NH-、 - NHS(O)<sub>2</sub>-、 - S(O)<sub>2</sub>NH-、 - NHCO(NH)-、 - NHCO(S)NH-、 NHS(O)<sub>2</sub>NH-、 NH-CH<sub>2</sub>-NH-、 - CH=CH-、 - C=C-、 - NRN=CR<sub>6</sub>-、 - C(NR)-、 または - CR<sub>6</sub>=NNR- であり；

$Z_1$  および  $Z_2$  はそれぞれ独立して、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 - C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、 - NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>、ハロ、 - OR<sub>4</sub>、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 - C(O)R<sub>4</sub>、 - NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、 - SR<sub>4</sub>、 - C(O)OR<sub>4</sub>、 - OC(O)R<sub>4</sub>、 - NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、 - OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、 - NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>、 - S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>、 または - S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> であり；

$Z_3$  は置換された单環アリールまたは随意に置換された单環ヘテロアリールであり；

$R$  はそれぞれ独立して、 - H、アルキル、 - C(O)R<sub>7</sub>、 または - C(O)OR<sub>7</sub> であり；

$R_1$  および  $R_2$  はそれぞれ独立して、 H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、 または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；または、  $R_1$  および  $R_2$  は結合している窒素と一緒になったは随意に置換されたヘテロシクリルまたは随意に置換されたヘテロアリールであり；

$R_4$ 、  $R_5$ 、  $R_7$ 、 および  $R_8$  はそれぞれ独立して、 H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、 または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；

$R_6$  はそれぞれ、 - H またはアルキルであり；

$n$  は 0、 1、 または 2 であり；

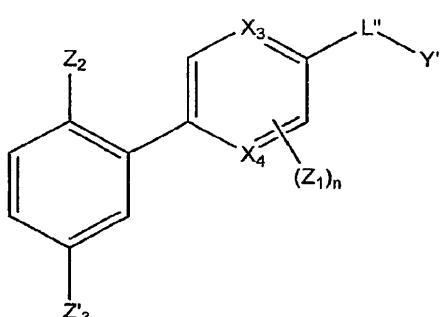
$p$  は 0、 1、 または 2 であり；

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、 またはプロドラッグ。

### 【0079】

本発明の別の実施形態は、式(III)の化合物に関し：

### 【化16】



(III)

$L''$  は - NHCH<sub>2</sub>-、 - CH<sub>2</sub>NH-、 - NHCO-、 - C(O)NH-、 - C(O)-、 C(S)-、 - NH-C(S)-、 - C(S)NH-、 - NHS(O)<sub>2</sub>-、

10

20

30

40

50

- S (O) <sub>2</sub> NH -、- NH C (O) NH -、- NH C (S) NH -、NHS (O) <sub>2</sub> NH -、NH - CH <sub>2</sub> - NH -、- CH = CH -、- C C -、- N R N = C R <sub>6</sub> -、- C (N R) -、または- CR <sub>6</sub> = N N R - であり；

Z' <sub>3</sub> は置換された単環アリールまたは随意に置換された単環ヘテロアリールであり、置換基は随意に置換されたC <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、- C (O) NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>、- NR <sub>4</sub> C (O) R <sub>5</sub>、ハロ、- OR <sub>4</sub>、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、- C (O) R <sub>4</sub>、- NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>、- SR <sub>4</sub>、- C (O) OR <sub>4</sub>、- OC (O) R <sub>4</sub>、- NR <sub>4</sub> C (O) NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>、- OC (O) NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>、- NR <sub>4</sub> C (O) OR <sub>5</sub>、- S (O) <sub>p</sub> R <sub>4</sub>、または- S (O) <sub>p</sub> NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> からなる群から選択され；  
10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグである。Y'、R、R <sub>1</sub>、R <sub>2</sub>、R <sub>4</sub>、R <sub>5</sub>、R <sub>6</sub>、R <sub>7</sub>、R <sub>8</sub>、X <sub>3</sub>、X <sub>4</sub>、Z <sub>1</sub>、Z <sub>2</sub>、p、およびnは式(II)のように定義される。

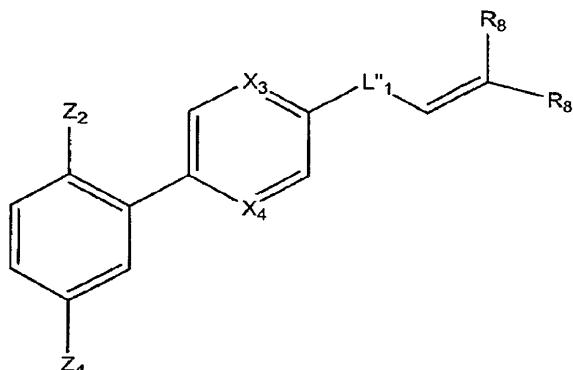
一態様において、L"が- C (O) NH -である場合、Z' <sub>3</sub> はチエニルでない。

### 【0080】

本発明の別の実施形態は、式(IV)の化合物に関し：

### 【化17】

20



(IV)

30

L''<sub>1</sub> は- N R C H <sub>2</sub> -、- C H <sub>2</sub> N R -、- N R C (O) -、- C (O) N R -、- C (O) -、C (S) -、- N R C (S) -、- C (S) N R -、- N R S (O) <sub>2</sub> -、- S (O) <sub>2</sub> N R -、- N R C (O) C H <sub>2</sub> -、- N R C (O) N R -、- N R C (S) N R -、N R S (O) <sub>2</sub> N R -、N R - C H <sub>2</sub> - N R -、- C H = C H -、- C C -、- N R N = C R <sub>6</sub> -、- C (N R) -、または- CR <sub>6</sub> = N N R - であり；

Z <sub>4</sub> は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、- C (O) NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>、- NR <sub>4</sub> C (O) R <sub>5</sub>、OR <sub>4</sub>、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、- C (O) R <sub>4</sub>、- NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>、- SR <sub>4</sub>、- C (O) OR <sub>4</sub>、- OC (O) R <sub>4</sub>、- NR <sub>4</sub> C (O) NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>、- OC (O) NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>、- NR <sub>4</sub> C (O) OR <sub>5</sub>、- S (O) <sub>p</sub> R <sub>4</sub>、または- S (O) <sub>p</sub> NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> であり；  
40

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグである。

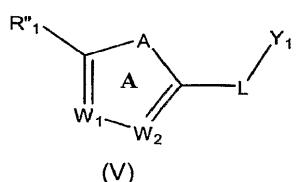
R、R <sub>1</sub>、R <sub>2</sub>、R <sub>4</sub>、R <sub>5</sub>、R <sub>6</sub>、R <sub>7</sub>、R <sub>8</sub>、X <sub>3</sub>、X <sub>4</sub>、Z <sub>1</sub>、Z <sub>2</sub>、p、およびnは式(II)のように定義される。

50

## 【0081】

本発明の別の実施形態は、式(V)の化合物に関し：

## 【化18】



式中：

10

$Y_1$  は隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、または  $-C(O)OR'_5$  であり；

$R''_1$  は隨意に置換されたアリールまたは隨意に置換されたヘテロアリールであり；但し、 $R''_1$  は隨意に置換されたトリアゾリル、ピラゾリル、インドリジニル、ベンズアミダゾリル、イミダゾ[4,5-c]ピリド-1-イル、またはイミダゾ[4,5-b]ピリド-3-イル) - フェニルでなく；

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグである。

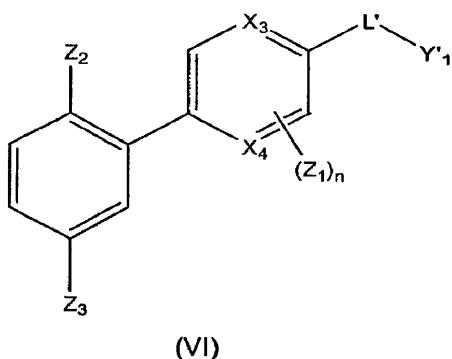
$W_1$ 、 $W_2$ 、A、およびLは式(I)のように定義される。

20

## 【0082】

本発明の別の実施形態は、式(VI)の化合物に関し：

## 【化19】



30

式中、

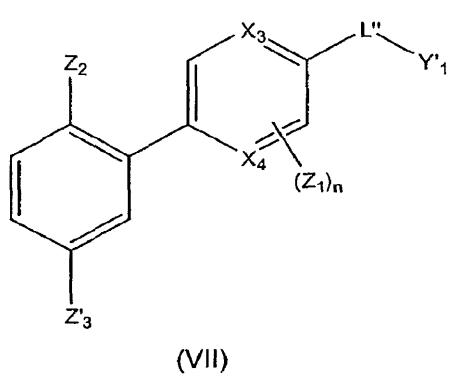
$Y'_1$  は  $-CH=CR_8R_8$  または隨意に置換された  $C_1-C_6$  アルキルであり； $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $L'$ 、およびnは式(II)のように定義される。

## 【0083】

本発明の別の実施形態は、式(VII)の化合物に関し：

## 【化20】

40



50

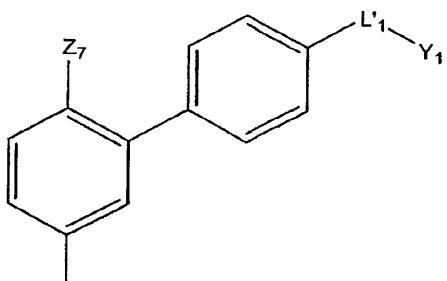
式中：

$Y'_1$  は式(VI)のように定義され、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z'_3$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $L''$ 、および $n$ は式(III)のように定義される。

【0084】

本発明の別の実施形態は、式(VIII)の化合物に関し：

【化21】



(VIII)

10

式中：

$Z_7$  は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、-C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>、ハロ、-OR<sub>4</sub>、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、-C(O)R<sub>4</sub>、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-SR<sub>4</sub>、-C(O)OR<sub>4</sub>、-OC(O)R<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>、または-S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>であり；

20

$Z_8$  は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、-OR<sub>10</sub>、シアノ、ハロアルコキシ、-C(O)R<sub>4</sub>、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-SR<sub>4</sub>、-C(O)OR<sub>11</sub>、-OC(O)R<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>、または-S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>であり；

30

$L'_1$  は-NRCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、C(S)-、-NRC(S)-、-C(S)NR-、-NRS(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR-、-NRC(O)CH<sub>2</sub>-、-NRC(O)NR-、-NRC(S)NR-、NRS(O)<sub>2</sub>NR-、NR-CH<sub>2</sub>-NR-、-NRR=C(R)<sub>6</sub>-、-C(NR)-、または-CR<sub>6</sub>=NNR-であり；

$R_{10}$  は随意に置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；

40

$R_{11}$  は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；

$Y_1$  は式(V)のように定義される。

【0085】

式(VIII)の化合物の一実施形態において、下記の条件の1つまたはそれ以上（全

50

てを含む)を適用する:

- 1) L' <sub>1</sub> が - S (O) <sub>2</sub> NH - である場合、Z <sub>7</sub> は - OCH <sub>2</sub> C (O) <sub>2</sub> H でなく;
- 2) L' <sub>1</sub> が - S (O) <sub>2</sub> NH - または - CH <sub>2</sub> NH - である場合、Z <sub>8</sub> はメチルでなく;
- 3) L' <sub>1</sub> が - C (O) NH - であり、Z <sub>7</sub> が - Cl であり、かつ、Z <sub>8</sub> が - C (O) OCH <sub>3</sub> である場合、Y <sub>1</sub> はシアノ基で置換されてなく;
- 4) L' <sub>1</sub> が - NHC (S) NH - である場合、Z <sub>8</sub> は - CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C (O) CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> でなく;
- 5) L' <sub>1</sub> が - C (O) NH - または - NHC (O) である場合、Z <sub>8</sub> はイソキノリンでなく;
- 6) L' <sub>1</sub> が - NHC (O) であり、かつ、Y <sub>1</sub> がメチルである場合、Z <sub>7</sub> は - OCH <sub>3</sub> でなく;
- 7) L' <sub>1</sub> が - C (O) NH - であり、かつ、Z <sub>7</sub> がメチルである場合、Z <sub>8</sub> は 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イルでない。

#### 【0086】

一実施形態において、式(I)または(V)で表される化合物で、Lは - NRC <sub>2</sub> - 、 - CH <sub>2</sub> NR - 、 - NRC (O) - 、 - C (O) NR - 、 - C (O) - 、 C (S) - 、 - NRC (S) - 、 - C (S) NR - 、 - NRS (O) <sub>2</sub> - 、 - S (O) <sub>2</sub> NR - 、 - NRC (O) NR - 、 - NRC (S) NR - 、 NRS (O) <sub>2</sub> NR - 、 NR - CH <sub>2</sub> - NR - 、 - CH = CH - 、 - C C - 、 - N R N = C R <sub>6</sub> - 、 - C (NR) - 、 または - CR <sub>6</sub> = NNR - であり;

Rはそれぞれ独立して、-H、アルキル、-C (O) R <sub>7</sub>、または-C (O) OR <sub>7</sub> であり;

R <sub>6</sub> はそれぞれ、-Hまたはアルキルであり;

R <sub>7</sub> はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルである。

#### 【0087】

一態様において、Lは - NH S (O) <sub>2</sub> - 、 - S (O) <sub>2</sub> NH - 、 - NH S (O) <sub>2</sub> NH - 、 - NHC (O) NH - 、 - NHC (NH) NH - 、 - NHC (S) NH - 、 - NH C H <sub>2</sub> NH - 、 - NH N = C R <sub>6</sub> - 、 - C (NH) - 、 - C R <sub>6</sub> = NNH - 、 - N R - N R - C (O) - 、 - N = C R - 、 - C R = N - 、 - CH = CH - 、 または - C C - である。

#### 【0088】

一態様において、Lは - NH S (O) <sub>2</sub> - 、 - S (O) <sub>2</sub> NH - 、 - NH S (O) <sub>2</sub> NH - 、 - NHC (O) NH - 、 - NHC (NH) NH - 、 - NHC (S) NH - 、 - NH C H <sub>2</sub> NH - 、 - NH N = C R <sub>6</sub> - 、 - C (NH) - 、 - C R <sub>6</sub> = NNH - 、 - CH = CH - 、 または - C C - である。

#### 【0089】

一態様において、Lは - NHCH <sub>2</sub> - 、 - CH <sub>2</sub> NH - 、 - NHC (O) - 、 - C (S) - 、 - NHC (S) - 、 または - C (S) - NH - である。一態様において、Lは - NHCH <sub>2</sub> - または - NRC (O) - である。一態様において、Lは - NHCH <sub>2</sub> - である。一態様において、Lは - NRC (O) - である。一態様において、Rは - H である。

#### 【0090】

一実施形態において、式(I)または(V)で表される化合物で、環Aは

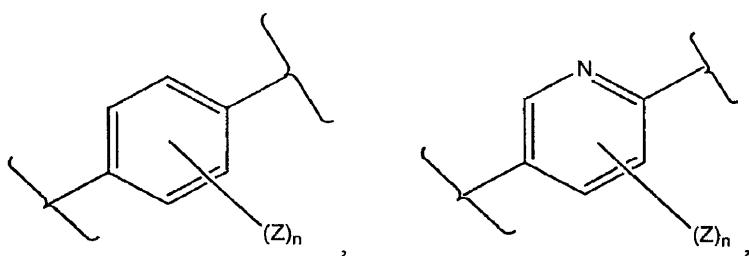
10

20

30

40

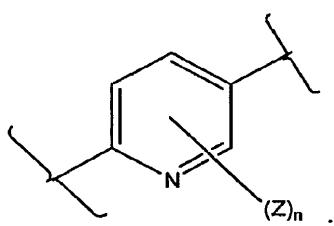
【化22】



10

または

【化23】



20

であり；

Zは置換基であり；

nは0、1、または2である。

【0091】

一実施形態において、式(I)で表される化合物で、Yは隨意に置換されたアルキルまたは隨意に置換されたシクロアルキルである。

【0092】

一実施形態において、式(I)で表される化合物で、Yは隨意に置換されたアルケニルまたは隨意に置換されたシクロアルケニルである。

【0093】

一実施形態において、式(I)で表される化合物で、Yは隨意に置換されたヘテロシクリルである。

【0094】

一実施形態において、式(I)で表される化合物で、Yは隨意に置換されたメチルである。一態様において、Yは隨意に置換されたフェニル、隨意に置換されたピリジニル、または隨意に置換されたチアジアゾリルからなる群から選択される1つの置換基で置換される。

【0095】

一実施形態において、式(I)で表される化合物で、R'1は隨意に置換されたフェニルである。一態様において、R'1は1~2つの置換基で置換される。一態様において、1~2つの置換基はそれぞれ独立して、ハロ、隨意に置換された低級アルキル、隨意に置換された低級アルコキシ、ハロアルキル、シアノ、隨意に置換されたテトラゾリル、-C(O)OR4、ニトロ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノ、隨意に置換されたオキサゾリル、または隨意に置換されたモルホリニルであり；

R4はそれぞれ独立して、H、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、または隨意に置換されたヘテロアラルキルである。

【0096】

30

40

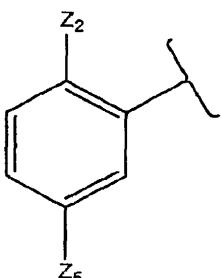
50

一実施形態において、式(I)で表される化合物で、R'₁は2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルである。

【0097】

一実施形態において、式(I)で表される化合物で、R'₁は下式で表され：

【化24】



10

式中：

Z₂およびZ₅はそれぞれ独立して、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、-C(O)NR₁R₂、-NR₄C(O)R₅、ハロ、-OR₄、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、-C(O)R₄、-NR₁R₂、-SR₄、-C(O)OR₄、-OC(O)R₄、-NR₄C(O)NR₁R₂、-OC(O)NR₁R₂、-NR₄C(O)OR₅、-S(O)pR₄、または-S(O)pNR₁R₂であり；

R₁およびR₂はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；または、R₁およびR₂は結合している窒素と一緒になった随意に置換されたヘテロシクリルまたは随意に置換されたヘテロアリールであり；

R₄およびR₅はそれぞれ独立して、H、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルケニル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたヘテロアラルキルであり；pは0、1、または2である。

20

30

【0098】

一態様において、Z₅は随意に置換されたフェニル、-C(O)OR₄、随意に置換されたオキサゾリル、随意に置換されたチアゾリル、随意に置換されたイミダゾリル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたチアジアゾリル、随意に置換されたオキサジアゾリル、または随意に置換されたテトラゾリルである。

40

【0099】

一態様において、Z₂はハロ、低級アルキル、または低級アルコキシであり；Z₅は-C(O)OR₄である。一態様において、Lは-NRC(O)-であり；Yはメチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシリルであり；環Aはフェニルである。一態様において、Yはメチル、エチル、イソプロピル、またはn-プロピルである。一態様において、Z₂はハロ、低級アルキル、または低級アルコキシであり；Z₅は-C(O)OR₄であり；Lは-NRC(O)-であり；Yはメチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシリルであり；環Aはフェニルである。

50

## 【0100】

一実施形態において、式(I)で表される化合物で、Yは隨意に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり；Lは-NHC(O)-であり；環Aはフェニルであり；R'1は隨意に置換されたフェニルである。一態様において、R'1は2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルである。

## 【0101】

一実施形態において、式(II)または(III)で表される化合物で、Y'は無置換である。

## 【0102】

一実施形態において、式(II)または(III)で表される化合物で、Y'は隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、隨意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、-C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>、ハロ、-OR<sub>4</sub>、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、-C(O)R<sub>4</sub>、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-SR<sub>4</sub>、-C(O)OR<sub>4</sub>、-OC(O)R<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>、または-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>からなる群から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換される。一態様において、Y'はアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルで置換される。一態様において、Y'はアミノ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、ニトロ、メトキシ、またはメチルスルファニルで置換される。

10

20

30

40

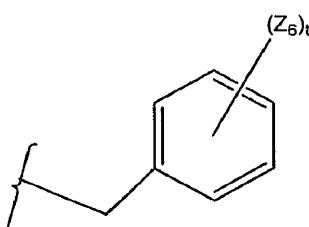
## 【0103】

一実施形態において、式(II)または(III)で表される化合物で、Y'は隨意に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。一態様において、Y'はアミノ、低級アルキルアミノ、および低級ジアルキルアミノからなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換される。一態様において、Y'はエチル、イソプロピル、またはn-プロピルである。

## 【0104】

一実施形態において、式(II)または(III)で表される化合物で、Y'は隨意に置換されたメチルである。一態様において、Y'は隨意に置換されたフェニル、隨意に置換されたピリジニル、または隨意に置換されたチアジアゾリルからなる群から選択される1つの置換基で置換される。一態様において、Y'は下式によって表され：

## 【化25】



式中：Z<sub>6</sub>は置換基であり；tは0、1、2、または3である。一態様において、tは0である。一態様において、tは1、2、または3であり、Z<sub>6</sub>はアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルである。一態様において、Z<sub>6</sub>はアミノ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、ニトロ、メトキシ、またはメチルスルファニルである。一態様において、tは1である。一態様において、tは2である。一態様において、tは3である。

50

## 【0105】

—実施形態において、式(II)または(III)で表される化合物で、Y'は随意に置換されたC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキルである。一態様において、Y'はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、またはメチルシクロヘキシリである。

## 【0106】

—実施形態において、式(II)または(III)で表される化合物で、Y'は随意に置換された3~6員ヘテロ環である。一態様において、Y'は随意に置換されたピペリジン、随意に置換されたピペラジン、または随意に置換されたピロリジンである。一態様において、Y'は無置換である。一態様において、Y'はアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルで置換される。一態様において、Y'はアミノ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、プロモ、フルオロ、ニトロ、メトキシ、またはメチルスルファニルで置換される。

10

## 【0107】

—実施形態において、式(II)または(III)で表される化合物で、Y'は-C<sub>n</sub>H=C R<sub>8</sub>R<sub>8</sub>である。

## 【0108】

—実施形態において、式(II)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)で表される化合物で、X<sub>3</sub>はNである。

20

## 【0109】

—実施形態において、式(II)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)で表される化合物で、X<sub>4</sub>はNである。

## 【0110】

—実施形態において、式(II)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)で表される化合物で、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>はそれぞれ独立して、CHまたはCZ<sub>1</sub>である。一態様において、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>はそれぞれCHである。

30

## 【0111】

—実施形態において、式(II)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)で表される化合物で、Z<sub>2</sub>はハロ、低級アルキル、または低級アルコキシである。一態様において、Z<sub>2</sub>はクロロ、プロモ、フルオロ、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシである。

## 【0112】

—実施形態において、式(II)、(III)、(V)、または(VI)で表される化合物で、nは0である。

## 【0113】

—実施形態において、式(II)、(III)、(V)、または(VI)で表される化合物で、Z<sub>1</sub>は低級アルキルであり、nは1である。

## 【0114】

—実施形態において、式(II)または(VI)で表される化合物で、L'は-NHS(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(O)<sub>2</sub>NH-、-NH<sub>2</sub>C(O)NH-、-NH<sub>2</sub>C(NH)NH-、-NH<sub>2</sub>C(S)NH-、-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-、-NNHN=CR<sub>6</sub>-、-C(NH)-、-CR<sub>6</sub>=NNH-、-CH=CH-、または-C-C-である。

40

## 【0115】

—実施形態において、式(II)または(VI)で表される化合物で、L'は-NHC<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NH<sub>2</sub>C(O)-、-C(S)-、-NH<sub>2</sub>C(S)-、または-C(S)-NH-である。一態様において、L''は-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、または-NH<sub>2</sub>C(O)-である。一態様において、L'は-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-NH<sub>2</sub>C(O)-である。一態様において、L'は-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である。一態様において、L'は-NH<sub>2</sub>C(O)-である。

## 【0116】

50

一実施形態において、式(II)または(VI)で表される化合物で、Z<sub>3</sub>は置換されたフェニル、随意に置換されたオキサゾリル、随意に置換されたチアゾリル、随意に置換されたイミダゾリル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたチアジアゾリル、随意に置換されたオキサジアゾリル、または随意に置換されたテトラゾリルである。一態様において、Z<sub>3</sub>はオキサゾール-2-イルである。一態様において、Z<sub>3</sub>は低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルキルスルファニル、ハロ、またはアミノからなる群から選択される1つの置換基で置換される。

## 【0117】

一実施形態において、式(II)または(VI)で表される化合物で、Z<sub>3</sub>はオキサゾール-2-イル、オキサゾリ-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-5-イル、または[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルである。

## 【0118】

一実施形態において、式(II)または(VI)で表される化合物で、Z<sub>3</sub>はエステル、アミド、またはカルボン酸のバイオスターである。

## 【0119】

一実施形態において、式(II)で表される化合物で、Y'は随意に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、随意に置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル；または随意に置換された3~6員ヘテロ環であり；L'は-NHC(O)-であり；X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>はそれぞれCHであり；Z<sub>2</sub>はハロ、低級アルキル、または低級アルコキシであり；Z<sub>3</sub>は置換されたフェニル、随意に置換されたオキサゾリル、随意に置換されたチアゾリル、随意に置換されたイミダゾリル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたチアジアゾリル、随意に置換されたオキサジアゾリル、または随意に置換されたテトラゾリルであり；nは0である。一態様において、Z<sub>3</sub>はオキサゾール-2-イルである。一態様において、Y'はエチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはメチルシクロヘキシルである。一態様において、Y'は随意に置換されたピペリジン、随意に置換されたピペラジン、または随意に置換されたピロリジンである。一態様において、Z<sub>3</sub>はオキサゾール-2-イルであり、Y'は随意に置換されたピペリジン、随意に置換されたピペラジン、または随意に置換されたピロリジンである。

## 【0120】

一実施形態において、式(III)または(VII)で表される化合物で、L"は-NHS(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、-NHS(O)<sub>2</sub>NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(NH)NH-、-NHC(S)NH-、-NHCH<sub>2</sub>NH-、-NHN=C(R<sub>6</sub>)-、-C(NH)-、-CR<sub>6</sub>=NNH-、-CH=CH-、または-C-C-である。

## 【0121】

一実施形態において、式(III)または(VII)で表される化合物で、L"は-NHC<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-C(O)-、-C(S)-、-NHC(S)-、または-C(S)-NH-である。一態様において、L"は-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-である。一態様において、L"は-NHCH<sub>2</sub>-または-NHC(O)-である。一態様において、L"は-NHCH<sub>2</sub>-である。一態様において、L"は-NHC(O)-である。

## 【0122】

一実施形態において、式(III)または(VII)で表される化合物で、Z'<sub>3</sub>は置換されたフェニル、随意に置換されたオキサゾリル、随意に置換されたチアゾリル、随意に置換されたイミダゾリル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたチアジアゾリル、随意に置換されたオキサジアゾリル、または随意に置

10

20

30

40

50

換されたテトラゾリルである。一態様において、 $Z'$ <sub>3</sub>はオキサゾール-2-イルである。一態様において、 $Z'$ <sub>3</sub>は低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルキルスルファニル、ハロ、またはアミノからなる群から選択される1つの置換基で置換される。

#### 【0123】

一実施形態において、式(III)または(VII)で表される化合物で、 $Z'$ <sub>3</sub>はオキサゾール-2-イル、オキサゾリ-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-5-イル、または[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルである。

#### 【0124】

一実施形態において、式(III)または(VII)で表される化合物で、 $Z'$ <sub>3</sub>はエステル、アミド、またはカルボン酸のバイオスターである。10

#### 【0125】

一実施形態において、式(III)で表される化合物で、 $Y'$ は隨意に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、隨意に置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル；または隨意に置換された3~6員ヘテロ環であり； $L''$ は-NHC(O)-であり； $X_3$ および $X_4$ はそれぞれCHであり； $Z_2$ はハロ、低級アルキル、または低級アルコキシであり； $Z'$ <sub>3</sub>は置換されたフェニル、隨意に置換されたオキサゾリル、隨意に置換されたチアゾリル、隨意に置換されたイミダゾリル、隨意に置換されたピリジニル、隨意に置換されたピラゾリル、隨意に置換されたピロリル、隨意に置換されたチエニル、隨意に置換されたフラニル、隨意に置換されたチアジアゾリル、隨意に置換されたオキサジアゾリル、または隨意に置換されたテトラゾリルであり；nは0である。一態様において、 $Z'$ <sub>3</sub>はオキサゾール-2-イルである。一態様において、 $Y'$ はエチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、またはメチルシクロヘキシリルである。一態様において、 $Z'$ <sub>3</sub>はオキサゾール-2-イルであり、 $Y'$ はエチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、またはメチルシクロヘキシリルである。20

#### 【0126】

一実施形態において、式(IV)で表される化合物で、 $Z_4$ は隨意に置換されたフェニル、-C(O)OR<sub>4</sub>、隨意に置換されたオキサゾリル、隨意に置換されたチアゾリル、隨意に置換されたイミダゾリル、隨意に置換されたピリジニル、隨意に置換されたピラゾリル、隨意に置換されたピロリル、隨意に置換されたチエニル、隨意に置換されたフラニル、隨意に置換されたチアジアゾリル、隨意に置換されたオキサジアゾリル、または隨意に置換されたテトラゾリルである。一態様において、 $Z_4$ はオキサゾール-2-イルまたは-C(O)OCH<sub>3</sub>である。一態様において、 $Z_4$ は低級アルキル、低級ハロアルキル、低級アルキルスルファニル、ハロ、またはアミノからなる群から選択される1つの置換基で置換される。30

#### 【0127】

一実施形態において、式(IV)で表される化合物で、 $Z_4$ はオキサゾール-2-イル、オキサゾリ-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-5-イル、[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、または-C(O)OCH<sub>3</sub>である。40

#### 【0128】

一実施形態において、式(IV)で表される化合物で、 $Z_4$ はエステル、アミド、またはカルボン酸のバイオスターである。

#### 【0129】

一実施形態において、式(IV)で表される化合物で、 $L''_1$ は-NRS(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR-、-NRS(O)<sub>2</sub>NR-、-NRC(O)NR-、-NRC(S)NR-、-NRC<sub>2</sub>NR-、-NRR=C<sub>2</sub>R<sub>6</sub>-、-C(NR)-、-CR<sub>6</sub>=NNR-；-CH=CH-、または-C-C-である。一態様において、 $L''_1$ は-Hである。

#### 【0130】

一実施形態において、式(IV)で表される化合物で、 $L''_1$ は-NRCH<sub>2</sub>-、-C

10

20

30

40

50

$H_2NR-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NRC(S)-$ 、または $-C(S)NR-$ である。一態様において、 $L''_1$ は $-NH-C(O)-$ である。一態様において、 $L''_1$ は $-H$ である。

## 【0131】

一実施形態において、式(IV)で表される化合物で、 $R_8$ の一方は $-H$ であり、他方は隨意に置換されたフェニルである。一態様において、フェニルは隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、隨意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-N R_4 C(O)R_5$ 、ハロ、 $-OR_4$ 、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_4$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-SR_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NR_4C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_4C(O)OR_5$ 、 $-S(O)_pR_4$ 、または $-S(O)_pNR_1R_2$ からなる群から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換される。一態様において、フェニルはアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルで置換される。一態様において、フェニルはアミノ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、ニトロ、メトキシ、またはメチルスルファニルで置換される。

10

## 【0132】

一実施形態において、式(IV)で表される化合物で、 $R_8$ の一方は $-H$ であり、他方は隨意に置換されたフェニル、隨意に置換されたピリジニル、または隨意に置換されたチアジアゾリルからなる群から選択される。

20

## 【0133】

一実施形態において、式(IV)で表される化合物で、 $L''_1$ は $-NH-C(O)-$ であり； $X_3$ および $X_4$ はそれぞれCHであり； $Z_2$ はハロ、低級アルキル、または低級アルコキシであり； $Z_4$ は置換されたフェニル、隨意に置換されたオキサゾリル、隨意に置換されたチアゾリル、隨意に置換されたイミダゾリル、隨意に置換されたピリジニル、隨意に置換されたピラゾリル、隨意に置換されたピロリル、隨意に置換されたチエニル、隨意に置換されたフラニル、隨意に置換されたチアジアゾリル、隨意に置換されたオキサジアゾリル、または隨意に置換されたテトラゾリルであり； $R_8$ の一方は $-H$ であり、他方は隨意に置換されたフェニルであり；nは0である。一態様において、 $Z_4$ はオキサゾール-2-イルまたは $-C(O)OCH_3$ である。一態様において、 $R_8$ の一方は $-H$ であり、他方はアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルからなる群から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されたフェニルである。

30

## 【0134】

一実施形態において、式(V)で表される化合物で、 $R''_1$ は置換または無置換のベンゾ[d][1,3]ジオキソールである。

40

## 【0135】

一実施形態において、式(V)で表される化合物で、 $R''_1$ は置換または無置換のピリジンである。

## 【0136】

一実施形態において、式(V)で表される化合物で、 $R''_1$ は隨意に置換されたフェニルである。一態様において、 $R''_1$ は1~2つの置換基で置換される。一態様において、1~2つの置換基はそれぞれ独立して、ハロ、隨意に置換された低級アルキル、隨意に置換された低級アルコキシ、ハロアルキル、シアノ、隨意に置換されたテトラゾリル、 $-C(O)OR_4$ 、ニトロ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノ、隨意に置換されたオキサゾリル、隨意に置換されたモルホリニルであり；

$R_4$ はそれぞれ独立して、H、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニ

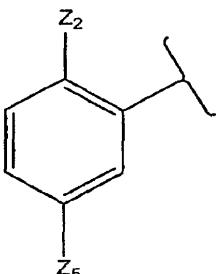
50

ル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、または隨意に置換されたヘテロアラルキルである。

## 【0137】

—実施形態において、式(V)で表される化合物で、R<sup>n</sup><sub>1</sub>は下式によって表され：

## 【化26】



10

式中：

Z<sub>2</sub>およびZ<sub>5</sub>はそれぞれ独立して、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、隨意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、-C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>、ハロ、-OR<sub>4</sub>、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、-C(O)R<sub>4</sub>、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-SR<sub>4</sub>、-C(O)OR<sub>4</sub>、-OC(O)R<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>、または-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>であり；

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ独立して、H、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、または隨意に置換されたヘテロアラルキルであり；または、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は結合している窒素と一緒になった隨意に置換されたヘテロシクリルまたは隨意に置換されたヘテロアリールであり；

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>はそれぞれ独立して、H、隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、または隨意に置換されたヘテロアラルキルであり；

pは0、1、または2である。

## 【0138】

—実施形態において、式(V)または(VIII)で表される化合物で、Y<sub>1</sub>は隨意に置換されたアルキルである。

40

## 【0139】

—実施形態において、式(V)または(VIII)で表される化合物で、Y<sub>1</sub>は隨意に置換されたアルケニルである。

## 【0140】

—実施形態において、式(V)または(VIII)で表される化合物で、Y<sub>1</sub>は-C(O)OR'<sub>5</sub>である。一態様において、R'<sub>5</sub>は低級アルキルである。一態様において、R'<sub>5</sub>はメチルまたはエチルである。

## 【0141】

—実施形態において、式(VI)または(VII)で表される化合物で、Y'<sub>1</sub>は無置

50

換である。

【0142】

一実施形態において、式(VI)または(VII)で表される化合物で、Y'₁は隨意に置換されたアルキル、隨意に置換されたアルケニル、隨意に置換されたアルキニル、隨意に置換されたシクロアルキル、隨意に置換されたシクロアルケニル、隨意に置換されたヘテロシクリル、隨意に置換されたアリール、隨意に置換されたヘテロアリール、隨意に置換されたアラルキル、隨意に置換されたヘテロアラルキル、ハロアルキル、-C(O)NR₁R₂、-NR₄C(O)R₅、ハロ、-OR₄、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、-C(O)R₄、-NR₁R₂、-SR₄、-C(O)OR₄、-OC(O)R₄、-NR₄C(O)NR₁R₂、-OC(O)NR₁R₂、-NR₄C(O)OR₅、-S(O)pR₄、または-S(O)pNR₁R₂からなる群から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換される。一態様において、Y'₁はアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルで置換される。一態様において、Y'₁はアミノ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、ニトロ、メトキシ、またはメチルスルファニルで置換される。

10

20

30

【0143】

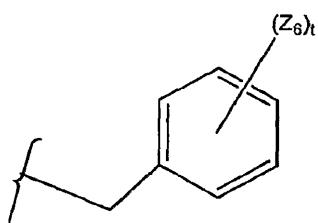
一実施形態において、式(VI)または(VII)で表される化合物で、Y'₁は隨意に置換されたC₁-C₆アルキルである。一態様において、Y'₁はアミノ、低級アルキルアミノ、および低級ジアルキルアミノからなる群から選択される1つまたは2つの置換基で置換される。一態様において、Y'₁はエチル、イソプロピル、またはn-プロピルである。

20

【0144】

一実施形態において、式(VI)または(VII)で表される化合物で、Y'₁は隨意に置換されたメチルである。一態様において、Y'₁は隨意に置換されたフェニル、隨意に置換されたピリジニル、または隨意に置換されたチアジアゾリルからなる群から選択される1つの置換基で置換される。一態様において、Y'₁は下式によって表され：

【化27】



式中：Z₆は置換基であり；tは0、1、2、または3である。一態様において、tは0である。一態様において、tは1、2、または3であり、Z₆はアミノ、低級ジアルキルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、低級アルコキシ、または低級アルキルスルファニルである。一態様において、Z₆はアミノ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、ニトロ、メトキシ、またはメチルスルファニルである。一態様において、tは1である。一態様において、tは2である。一態様において、tは3である。

40

【0145】

一実施形態において、式(VI)または(VII)で表される化合物で、Y'₁は-CH=CR₈R₈である。

【0146】

一実施形態において、式(VI)で表される化合物で、Y'₁は隨意に置換されたC₁-C₆アルキルであり；L'₁は-NHC(O)-であり；X₃およびX₄はそれぞれCHであり；Z₂はハロ、低級アルキル、または低級アルコキシであり；Z₃は置換されたフェニル、隨意に置換されたオキサゾリル、隨意に置換されたチアゾリル、隨意に置換され

50

たイミダゾリル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたチアジアゾリル、随意に置換されたオキサジアゾリル、または随意に置換されたテトラゾリルであり； $n$ は0である。一態様において、 $Z_3$ はオキサゾール-2-イルである。別の態様において、 $Y'$ はエチル、 $n$ -プロピル、またはイソプロピルである。

#### 【0147】

一実施形態において、式(VII)で表される化合物で、 $Y'_1$ は随意に置換された $C_1-C_6$ アルキルであり； $L''$ は $-NHC(O)-$ であり； $X_3$ および $X_4$ はそれぞれ $C$   
Hであり； $Z_2$ はハロ、低級アルキル、または低級アルコキシであり； $Z'_3$ は置換されたフェニル、随意に置換されたオキサゾリル、随意に置換されたチアゾリル、随意に置換されたイミダゾリル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたチアジアゾリル、随意に置換されたオキサジアゾリル、または随意に置換されたテトラゾリルであり； $n$ は0である。一態様において、 $Z'_3$ はオキサゾール-2-イルである。別の態様において、 $Y'_1$ はエチル、 $n$ -プロピル、またはイソプロピルである。

10

#### 【0148】

一実施形態において、式(VIII)で表される化合物で、 $L'_1$ は $-NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHCH_2NH-$ 、 $-NHN=CR_6-$ 、 $-C(NH)-$ 、または $-CR_6=NNH-$ である。

20

#### 【0149】

一実施形態において、式(VIII)で表される化合物で、 $L'_1$ は $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NHC(S)-$ 、または $-C(S)-NH-$ である。一態様において、 $L'_1$ は $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、または $-C(O)NH-$ である。一態様において、 $L'_1$ は $-NHCH_2-$ または $-NHC(O)-$ である。別の態様において、 $L'_1$ は $-NHCH_2-$ である。別の態様において、 $L'_1$ は $-NHC(O)-$ である。

#### 【0150】

一実施形態において、式(VIII)で表される化合物で、 $Z_7$ はハロ、低級アルキル、または低級アルコキシである。一態様において、 $Z_7$ は $C_1$ 、 $B_r$ 、メチル、エチル、または $-OCH_3$ である。

30

#### 【0151】

一実施形態において、式(VIII)で表される化合物で、 $Z_8$ はハロアルキル、随意に置換されたフェニル、 $-C(O)OR_{11}$ 、随意に置換されたオキサゾリル、随意に置換されたチアゾリル、随意に置換されたイミダゾリル、随意に置換されたピリジニル、随意に置換されたピラゾリル、随意に置換されたピロリル、随意に置換されたチエニル、随意に置換されたフラニル、随意に置換されたチアジアゾリル、随意に置換されたオキサジアゾリル、または随意に置換されたテトラゾリルである。一態様において、 $Z_8$ はトリフルオロメチル、オキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、または $-C(O)OC$   
 $H_3$ である。

40

#### 【0152】

一実施形態において、式(VIII)で表される化合物で、 $Y_1$ は随意に置換された $C_1-C_6$ アルキルであり； $L'_1$ は $-NHCH_2-$ または $-NHC(O)-$ であり； $Z_7$ は $C_1$ 、 $B_r$ 、メチル、エチル、または $-OCH_3$ であり； $Z_8$ はトリフルオロメチル、オキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、または $-C(O)OCH_3$ である。

#### 【0153】

別の実施形態において、本発明は：

$N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アセト$   
アミド；

50

N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオンアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；  
 シクロプロパンカルボン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；  
 シクロブタンカルボン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 1 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；  
 2 - ジメチルアミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミドヒドロクロリド；  
 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；  
 2 - アミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド；  
 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；  
 ピロリジン - 2 - カルボン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - フェニル - アセトアミド；  
 2 - アミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオンアミド；  
 2 - アミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - フェニル - プロピオンアミド；  
 2 - アミノ - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオンアミド；  
 2 - アミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 4 - メチルスルファニル - ブチルアミド；  
 2 - アミノ - 3 - メチル - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミド；  
 2 - アミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミド；  
 3 - ジメチルアミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオンアミド；  
 3 - アミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオンアミド；  
 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - p - トリル - アセトアミド；  
 2 - アミノ - 3 - メチル - ペンタン酸(2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - o - トリル - アセトアミド；

10

20

30

40

50



N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (3 - ニトロ - フェニル) - アクリルアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (2, 3, 4 - トリメトキシ - フェニル) - アクリルアミド；  
 3 - (3 - ブロモ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 3 - (2, 3 - ジメトキシ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - アクリルアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (2 - ニトロ - フェニル) - アクリルアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プチルアミド；  
 N - (2' - クロロ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プチルアミド；  
 N - (2' - クロロ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プチルアミド；  
 4' - プチリルアミノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；  
 N - (2' - ブロモ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プチルアミド；  
 N - (2' - ヨード - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プチルアミド；  
 N - (2' - ブロモ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プチルアミド；  
 6 - ブロモ - 4' - プチリルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；  
 N - (2' - エチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プチルアミド；  
 N - (2' - メトキシ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プチルアミド；  
 N - (2' - エチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プチルアミド；  
 4' - プチリルアミノ - 6 - エチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；  
 N - (2' - メチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 N - (2' - クロロ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 N - (2' - クロロ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 6 - メチル - 4' - プロピオニルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；  
 N - (2' - ブロモ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 N - (2' - ヨード - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 N - (2' - ブロモ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 6 - ブロモ - 4' - プロピオニルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；  
 N - (2' - エチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド；  
 N - (2' - メトキシ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピ

10

20

30

40

50

オンアミド；

N - (2' - エチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオンアミド；

6 - エチル - 4' - プロピオニルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；

N - (2' - メチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；

N - (2' - クロロ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；

N - (2' - クロロ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；

4' - アクリロイルアミノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；

N - (2' - ブロモ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；

N - (2' - ヨード - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；

N - (2' - ブロモ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；

4' - アクリロイルアミノ - 6 - ブロモ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；

N - (2' - エチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；

N - (2' - メトキシ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；

N - (2' - エチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；

4' - アクリロイルアミノ - 6 - エチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；

N - (2' - メチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

N - (2' - クロロ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

N - (2' - クロロ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

4' - イソブチリルアミノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；

N - (2' - ブロモ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

N - (2' - ヨード - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

N - (2' - ブロモ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

6 - ブロモ - 4' - イソブチリルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；

N - (2' - エチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

N - (2' - メトキシ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

N - (2' - エチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；

6 - エチル - 4' - イソブチリルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル；

N - (2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル) ビフェニル - 4 - イル) シクロヘキサンカルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) シクロヘキサンカルボキサミド；

10

20

30

40

50

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) シクロペンタンカルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

3 - (2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；

N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (3 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - アクリルアミド；

2 - (2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド；

N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (3 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - アセトアミド；

N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - イル) - アセトアミド；

N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - イル) - アクリルアミド；

N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - イル) - プロピオンアミド；

4 - クロロ - 3 - [6 - (シクロヘキサンカルボニル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - 安息香酸メチルエステル；

4 - クロロ - 3 - [6 - (シクロペンタンカルボニル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - 安息香酸メチルエステル；

4 - クロロ - 3 - (6 - プロピオニルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - 安息香酸メチルエステル；

3 - (6 - ブチリルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - クロロ - 安息香酸メチルエステル；

3 - (6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - クロロ - 安息香酸メチルエステル；

2 - アミノ - 3 - メチル - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチリルアミド；

2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - チオアセトアミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) シクロヘキサ - 3 - エンカルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 5 - エン - 2 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 5 - エン - 2 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド；  
 N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド；  
 N - ((2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) ブタン - 1 - アミン；  
 N - ((2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) プロパ - 2 - エン - 1 - アミン；  
 N - ((2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) プロパン - 1 - アミン；  
 (6 - (4 - (ブチルアミノ) フェニル) ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) メタノール；  
 6 - (4 - (ブチルアミノ) フェニル) ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - カルボアルデヒド；  
 N - ブチル - 4 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) アニリン；  
 N - ブチル - 4 - (6 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) アニリン；  
 メチル 4' - (ブチルアミノ) - 6 - メチルビフェニル - 3 - カルボキシレート；  
 N - ブチル - 2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - アミン；  
 N - イソブチル - 2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル) ビフェニル - 4 - アミン；  
 2 - (2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル) ビフェニル - 4 - イルアミノ) エタノール；  
 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；  
 または、エチル 2 - (2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル) ビフェニル - 4 - イルアミノ) アセテートからなる群から選択される化合物；  
 またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグに関する。

## 【0154】

別の実施形態において、本発明は：  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオンアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 2 - ジメチルアミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミドヒドロクロリド；  
 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；  
 2 - アミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - フェニル - アセトアミド；  
 2 - アミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 50

ル) - プロピオンアミド；  
 2 - アミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - フェニル - プロピオンアミド；  
 2 - アミノ - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオンアミド；  
 2 - アミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 4 - メチルスルファニル - ブチルアミド；  
 2 - アミノ - 3 - メチル - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミド；  
 2 - アミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミド；  
 3 - ジメチルアミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオンアミド；  
 3 - アミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオンアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - p - トリル - アセトアミド；  
 2 - アミノ - 3 - メチル - ペンタン酸 (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - o - トリル - アセトアミド；  
 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド；  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - アセトアミド；  
 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド；  
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド；  
 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド；  
 2 - (2 - フルオロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド；  
 2 - (3 - ブロモ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド；  
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド；  
 2 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド；  
 3 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 3 - (2, 5 - ジメトキシ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド；  
 2 - (2, 6 - ジクロロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - 10  
 20  
 30  
 40  
 50

イル - ピフェニル - 4 - イル) - アセトアミド ;  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ;  
 3 - (3 - クロロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド ;  
 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド ;  
 2 - アミノ - 3 - メチル - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - プチルアミド ;  
 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - アセトアミド ;  
 3 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド ;  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - 3 - フエニル - アクリルアミド ;  
 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド ;  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - 3 - p - トリル - アクリルアミド ;  
 3 - (2 - クロロ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド ;  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - 3 - (3 - ニトロ - フェニル) - アクリルアミド ;  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - 3 - (2, 3, 4 - トリメトキシ - フェニル) - アクリルアミド ;  
 3 - (3 - ブロモ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド ;  
 3 - (2, 3 - ジメトキシ - フェニル) - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド ;  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - アクリルアミド ;  
 N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - 3 - (2 - ニトロ - フェニル) - アクリルアミド ;  
 N - (2' - メチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - プチルアミド ;  
 N - (2' - クロロ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - プチルアミド ;  
 N - (2' - クロロ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - プチルアミド ;  
 4' - プチリルアミノ - 6 - メチル - ピフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル ;  
 N - (2' - ブロモ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - プチルアミド ;  
 N - (2' - ヨード - 5' - チアゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - プチルアミド ;  
 N - (2' - ブロモ - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - プチルアミド ;  
 6 - ブロモ - 4' - プチリルアミノ - ピフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル ;  
 N - (2' - エチル - 5' - チアゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - プチルアミド ;  
 N - (2' - メトキシ - 5' - チアゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル) - プチル 50

アミド；

N-(2'-エチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチル

アミド；

4'-ブチリルアミノ-6-エチル-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル；

N-(2'-メチル-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオニアミド；

N-(2'-クロロ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオニアミド；

N-(2'-クロロ-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオニアミド；

6-メチル-4'-プロピオニルアミノ-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル；

N-(2'-ブロモ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオニアミド；

N-(2'-ヨード-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオニアミド；

N-(2'-ブロモ-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオニアミド；

6-ブロモ-4'-プロピオニルアミノ-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル；

N-(2'-エチル-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオニアミド；

N-(2'-メトキシ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオニアミド；

N-(2'-エチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオニアミド；

6-エチル-4'-プロピオニルアミノ-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル；

N-(2'-メチル-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド；

N-(2'-クロロ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド；

N-(2'-クロロ-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド；

4'-アクリロイルアミノ-6-メチル-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル；

N-(2'-ブロモ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド；

N-(2'-ヨード-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド；

N-(2'-ブロモ-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド；

4'-アクリロイルアミノ-6-ブロモ-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル；

N-(2'-エチル-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド；

N-(2'-メトキシ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド；

N-(2'-エチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド；

4'-アクリロイルアミノ-6-エチル-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル；

N-(2'-メチル-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-イソブチルアミド；

N-(2'-クロロ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-イソブチルアミド；

10

20

30

40

50

N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - イソブチルアミド ;  
 4 ' - イソブチリルアミノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル ;  
 N - ( 2 ' - ブロモ - 5 ' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - イソブチルアミド ;  
 N - ( 2 ' - ヨード - 5 ' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - イソブチルアミド ;  
 N - ( 2 ' - ブロモ - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - イソブチルアミド ;  
 6 - ブロモ - 4 ' - イソブチリルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル ;  
 N - ( 2 ' - エチル - 5 ' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - イソブチルアミド ;  
 N - ( 2 ' - メトキシ - 5 ' - チアゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - イソブチルアミド ;  
 N - ( 2 ' - エチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - イソブチルアミド ;  
 6 - エチル - 4 ' - イソブチリルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸メチルエステル ;  
 3 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - アクリルアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 3 - ( 20  
 3 - メチル - ピリジン - 4 - イル ) - アクリルアミド ;  
 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - アセトアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 2 -  
 3 - メチル - ピリジン - 4 - イル ) - アセトアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ( 4 -  
 メチル - [ 1 , 2 , 3 ] チアジアゾール - 5 - イル ) - アセトアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 3 - ( 4 -  
 メチル - [ 1 , 2 , 3 ] チアジアゾール - 5 - イル ) - アクリルアミド ;  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - 3 - ( 4 -  
 メチル - [ 1 , 2 , 3 ] チアジアゾール - 5 - イル ) - プロピオンアミド ;  
 4 - クロロ - 3 - ( 6 - プロピオニルアミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 安息香酸メチルエステル ;  
 3 - ( 6 - ブチリルアミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 4 - クロロ - 安息香酸メチルエステル ;  
 3 - ( 6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イル ) - 4 - クロロ - 安息香酸メチルエステル ;  
 2 - アミノ - 3 - メチル - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - ブチルアミド ;  
 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - チオアセトアミド ;  
 N - ( ( 2 ' - メチル - 5 ' - ( オキサゾール - 2 - イル ) ビフェニル - 4 - イル ) メチル ) ブタン - 1 - アミン ;  
 N - ( ( 2 ' - メチル - 5 ' - ( オキサゾール - 2 - イル ) ビフェニル - 4 - イル ) メチル ) プロパ - 2 - エン - 1 - アミン ;  
 N - ( ( 2 ' - メチル - 5 ' - ( オキサゾール - 2 - イル ) ビフェニル - 4 - イル ) メチル ) プロパン - 1 - アミン ;  
 ( 6 - ( 4 - ( ブチルアミノ ) フェニル ) ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) メタノール ;  
 6 - ( 4 - ( ブチルアミノ ) フェニル ) ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - カル 50

ボアルデヒド；

N - ブチル - 4 - ( 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル ) アニリン；  
 N - ブチル - 4 - ( 6 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アニリ  
 ン；メチル 4 ' - ( ブチルアミノ ) - 6 - メチルビフェニル - 3 - カルボキシレート；  
 N - ブチル - 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - アミン；  
 N - イソブチル - 2 ' - メチル - 5 ' - ( オキサゾール - 2 - イル ) ビフェニル - 4 - ア  
 ミン；  
 2 - ( 2 ' - メチル - 5 ' - ( オキサゾール - 2 - イル ) ビフェニル - 4 - イルアミノ )  
 エタノール；

または、エチル 2 - ( 2 ' - メチル - 5 ' - ( オキサゾール - 2 - イル ) ビフェニル - 4  
 - イルアミノ ) アセテートからなる群から選択される化合物；

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグに関する。

### 【 0 1 5 5 】

別の実施形態において、本発明は：

シクロプロパンカルボン酸 ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル  
 - 4 - イル ) - アミド；  
 シクロブタンカルボン酸 ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル -  
 4 - イル ) - アミド；  
 1 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イ  
 ル - ビフェニル - 4 - イル ) - アミド；  
 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イ  
 ル - ビフェニル - 4 - イル ) - アミド；  
 ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニ  
 ル - 4 - イル ) - アミド；  
 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イ  
 ル - ビフェニル - 4 - イル ) - アミド；  
 N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - ( オキサゾール - 2 - イル ) ビフェニル - 4 - イル ) シクロ  
 ヘキサンカルボキサミド；  
 N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) シクロヘキ  
 サンカルボキサミド；  
 N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) シクロペン  
 タンカルボキサミド；  
 N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - メチ  
 ルシクロヘキサンカルボキサミド；  
 4 - クロロ - 3 - [ 6 - ( シクロヘキサンカルボニル - アミノ ) - ピリジン - 3 - イル ]  
 - 安息香酸メチルエステル；  
 4 - クロロ - 3 - [ 6 - ( シクロペンタンカルボニル - アミノ ) - ピリジン - 3 - イル ]  
 - 安息香酸メチルエステル；  
 4 - クロロ - 3 - [ 6 - ( シクロブタンカルボニル - アミノ ) - ピリジン - 3 - イル ] -  
 安息香酸メチルエステル；  
 N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) シクロプロ  
 パンカルボキサミド；  
 N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) ピロリジン  
 - 2 - カルボキサミド；  
 N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) シクロヘキ  
 サ - 3 - エンカルボキサミド；  
 N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - メチ  
 ルシクロヘキサンカルボキサミド；  
 N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) ピペリジン

10

20

30

40

50

- 4 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - エン - 2 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - エン - 2 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド；

N - (2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド；

または、4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミドからなる群から選択される化合物；

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグに関する。

#### 【0156】

本明細書に記載されている全ての特徴、特定の実施形態、および特定の置換基は任意の組み合わせに組み合わせてよい。本明細書に記載されているそれぞれの特徴、実施形態、または置換基は、同一、均等、または同様の目的を果たす代替の特徴、実施形態、または置換基に置き換えてよい。化学物質の場合、本明細書に記載されている任意の化学式における変数の特定値（例えば、本明細書に記載されている例示化合物に示す値）は、安定構造をもたらす任意の組み合わせに組み合わせることができる。さらに、1つの種類の化学構造における置換基の特定値（好ましいか否かを問わず）は、同一または異なる種類の化学構造における他の置換基（好ましいか否かを問わず）の値と組み合わせてよい。そのため、特に明示的に記載されていない限り、開示されている各特徴、実施形態、または置換基は、均等または同様な特徴、実施形態、または置換基の包括的な群の中の一例に過ぎない。

#### 【0157】

別の実施形態において、本発明は、有効成分として、式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグ、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物に関する。組成物は、免疫抑制に、または、炎症状態、アレルギー状態、および免疫疾患を治療または予防するのに有用である。

#### 【0158】

別の実施形態において、本発明は、式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグの有効量を投与する工程を含む、免疫抑制方法、または、治療または予防を必要とする患者の炎症状態、免疫疾患、またはアレルギー性疾患の治療または予防方法に関する。

#### 【0159】

別の実施形態において、本発明は、式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を投与する工程を含む、免疫抑制方法、または、治療または予防を必要とする患者の炎症状態、免疫疾患、またはアレルギー性疾患の治療または予防方法に関する。

#### 【0160】

別の実施形態において、式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグは、免疫細胞（例えば、T細胞および/またはB細胞）活性化（例えば、抗原に反応して活性化）および/またはT細胞および/またはB細胞増殖の阻害に特に有用である。免疫細胞活

10

20

30

40

50

性化の指標としては、T細胞によるIL-2の分泌、T細胞および/またはB細胞の増殖等が挙げられる。一実施形態において、式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1の化合物は、哺乳動物(例えば、ヒト)における免疫細胞活性化および/またはT細胞および/またはB細胞の増殖を阻害する。

#### 【0161】

別の実施形態において、式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグは、免疫細胞活性化を調整する特定サイトカインの産生を阻害することができる。例えば、式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグは、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、およびその組み合わせの産生を阻害することができる。一実施形態において、式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1の化合物は、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるサイトカイン産生を阻害する。

10

#### 【0162】

別の実施形態において、式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグは、CRACイオンチャネルなどの免疫細胞の活性化に関する1つまたはそれ以上のイオンチャネル活性を調節することができる。一実施形態において、式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1の化合物は、CRACイオンチャネルの作用を阻害することで、カルシウムイオンが免疫細胞(例えば、T細胞および/またはB細胞)に流入するのを阻害することができる。一般に、化合物を細胞に接触させた際の $I_{CRAC}$ 電流の減少は、化合物がCRACイオンチャネルを阻害する1つの指標である。 $I_{CRAC}$ 電流は、例えば、以下の実施例でより詳細に説明するパッチクランプ法を用いて測定することができる。一実施形態において、式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1の化合物は、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるイオンチャネルを調節する。

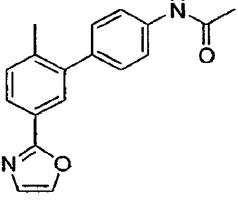
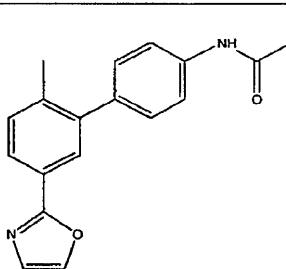
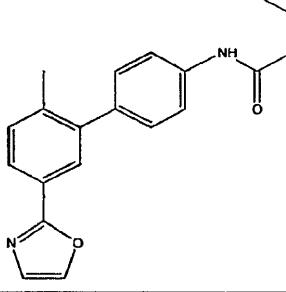
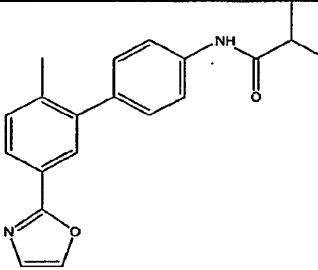
20

#### 【0163】

(本発明の例示化合物)

本発明の例示化合物を下記の表1に示す。

【表1-1】

| 化合物<br>No. | 構造式   | 化合物名  |
|------------|---|---|
| 1          |    | N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アセトアミド   |
| 2          |    | N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド |
| 3          |   | N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド   |
| 4          |  | N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-イソブチルアミド |

10

20

30

【表1-2】

|   |  |   |
|---|--|---|
| 5 |  | シクロプロパンカルボン酸(2' -メチル-5' -オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル) -アミド           |
| 6 |  | シクロブタンカルボン酸(2' -メチル-5' -オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル) -アミド            |
| 7 |  | N-(2' -メチル-5' -オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル) -アクリルアミド                 |
| 8 |  | 1-メチルピペリジン-2-カルボン酸(2' -メチル-5' -オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル) -アミド     |
| 9 |  | 2-ジメチルアミノ-N-(2' -メチル-5' -オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル) -ブチルアミドヒドロクロリド |

10

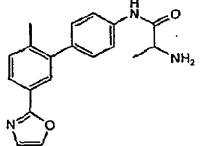
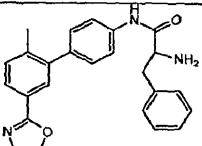
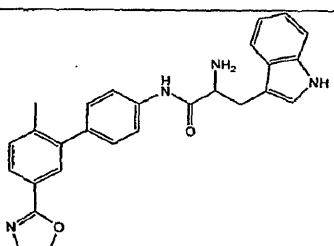
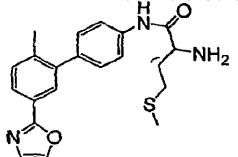
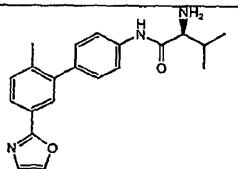
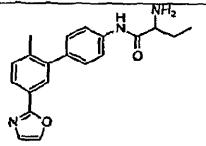
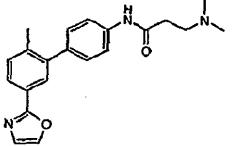
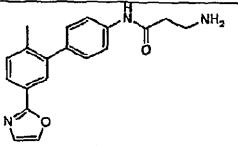
20

30

【表1-3】

|    |  |   |    |
|----|--|---|----|
| 10 |  | 2-アミノ-4-メチル-<br>ペンタン酸(2'-メチル-<br>5'-オキサゾール-2-<br>イル-ビフェニル-4-<br>イル)-アミド | 10 |
| 11 |  | 2-アミノ-N-(2'-メチル-<br>5'-オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アセトアミド           |    |
| 12 |  | 4-メチル-ビペラジン-1-<br>カルボン酸(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-アミド   | 20 |
| 13 |  | ピロリジン-2-カルボン酸(2'-<br>メチル-5'-オキサゾール-<br>2-イル-ビフェニル-4-<br>イル)-アミド         | 30 |
| 14 |  | N-(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>2-フェニル-アセトアミド          |    |

【表1-4】

|    |   |   |
|----|---|---|
| 15 |    | 2-アミノ-N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド                   |
| 16 |    | 2-アミノ-N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-3-フェニルプロピオンアミド             |
| 17 |    | 2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド |
| 18 |    | 2-アミノ-N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-4-メチルスルフルファニルーブチルアミド       |
| 19 |   | 2-アミノ-3-メチル-N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド               |
| 20 |  | 2-アミノ-N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド                     |
| 21 |  | 3-ジメチルアミノ-N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド               |
| 22 |  | 3-アミノ-N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド                   |

10

20

30

【表1-5】

|    |  |   |
|----|--|---|
| 23 |  | 1-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(2' -メチル-5' -オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アミド       |
| 24 |  | N-(2' -メチル-5' -オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-2- <i>p</i> -トリル-アセトアミド    |
| 25 |  | 2-アミノ-3-メチル-ペントン酸(2' -メチル-5' -オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アミド         |
| 26 |  | N-(2' -メチル-5' -オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-2- <i>p</i> -トリル-アセトアミド    |
| 27 |  | 2-(4-ブロモフェニル)-N-(2' -メチル-5' -オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アセトアミド       |
| 28 |  | N-(2' -メチル-5' -オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アセトアミド |
| 29 |  | N-(2' -メチル-5' -オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-2-(4-ニトロフェニル)-アセトアミド       |

10

20

30

【表1-6】

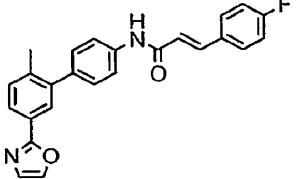
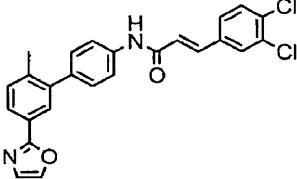
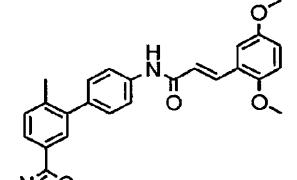
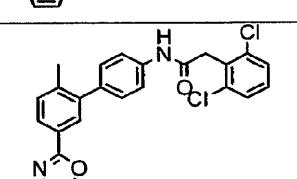
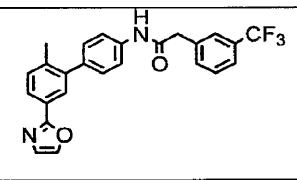
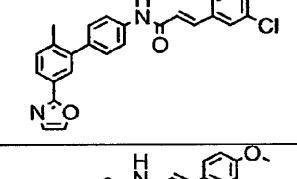
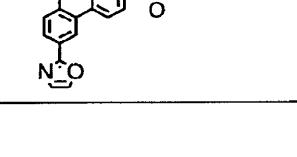
|    |  |  |
|----|--|--|
| 30 |  | 2-(3-メトキシフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アセトアミド     |
| 31 |  | 2-(3-フルオロフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アセトアミド     |
| 32 |  | 2-(4-フルオロフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アセトアミド     |
| 33 |  | 2-(2-フルオロフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アセトアミド     |
| 34 |  | 2-(3-ブロモフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アセトアミド      |
| 35 |  | 2-(4-クロロフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アセトアミド      |
| 36 |  | 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アセトアミド  |
| 37 |  | 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アクリルアミド |

10

20

30

【表1-7】

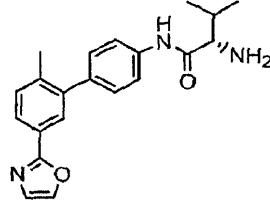
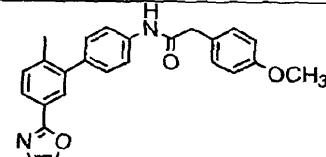
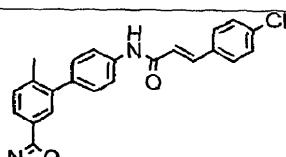
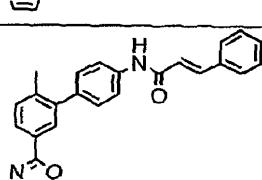
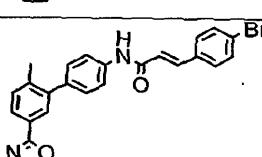
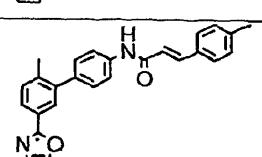
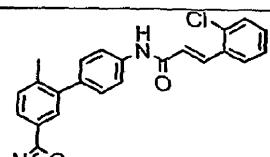
|    |   |  |
|----|---|--|
| 38 |    | 3-(4-フルオロフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アクリルアミド      |
| 39 |    | 3-(3,4-ジクロロ-<br>フェニル)-N-(2'-メチル-<br>5'-オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アクリルアミド   |
| 40 |    | 3-(2,5-ジメトキシ-<br>フェニル)-N-(2'-メチル-<br>5'-オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アクリルアミド  |
| 41 |    | 2-(2,6-ジクロロ-<br>フェニル)-N-(2'-メチル-<br>5'-オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アセトアミド    |
| 42 |  | N-(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>2-(3-トリフルオロメチル-<br>フェニル)-アセトアミド |
| 43 |  | 3-(3-クロロフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アクリルアミド       |
| 44 |  | 3-(4-メトキシフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アクリルアミド      |

10

20

30

【表1-8】

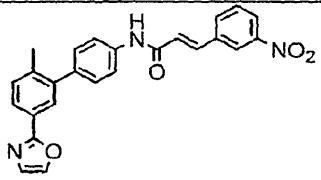
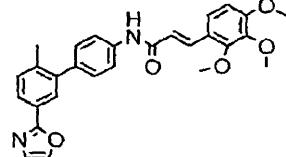
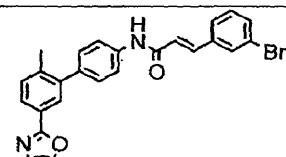
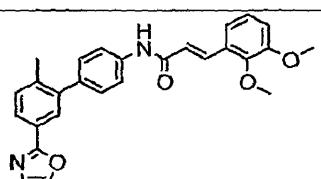
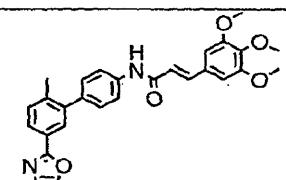
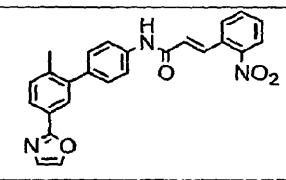
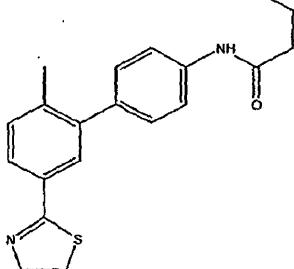
|    |   |  |
|----|---|--|
| 45 |    | 2-アミノ-3-メチル-<br>N-(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>ブチルアミド    |
| 46 |    | 2-(4-メキシフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アセトアミド  |
| 47 |    | 3-(4-クロロフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アクリルアミド |
| 48 |    | N-(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>3-フェニルアクリルアミド             |
| 49 |   | 3-(4-ブロモフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アクリルアミド |
| 50 |  | N-(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>3-p-トリルアクリルアミド            |
| 51 |  | 3-(2-クロロフェニル)-<br>N-(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>アクリルアミド |

10

20

30

【表1-9】

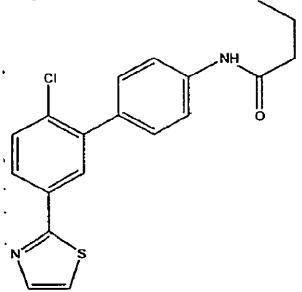
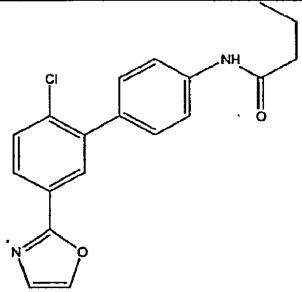
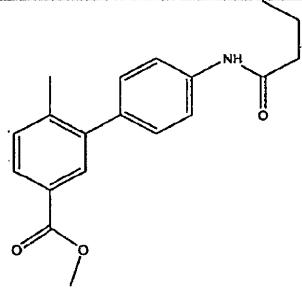
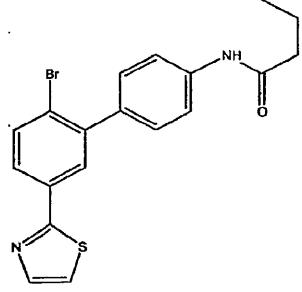
|    |   |   |
|----|---|---|
| 52 |    | N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-3-(3-ニトロフェニル)-アクリルアミド        |
| 53 |    | N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-アクリルアミド |
| 54 |    | 3-(3-ブロモフェニル)-N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド        |
| 55 |    | 3-(2,3-ジメトキシフェニル)-N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド    |
| 56 |   | N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-アクリルアミド |
| 57 |  | N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-3-(2-ニトロフェニル)-アクリルアミド        |
| 58 |  | N-(2'-メチル-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド                        |

10

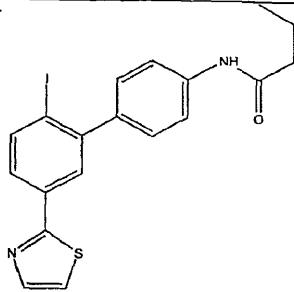
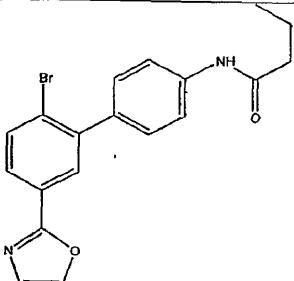
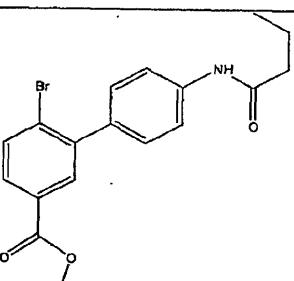
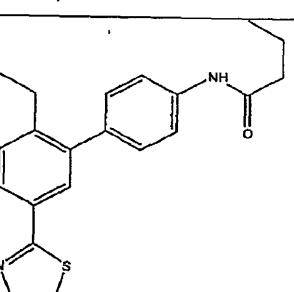
20

30

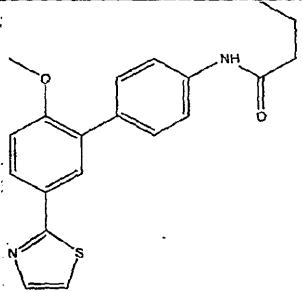
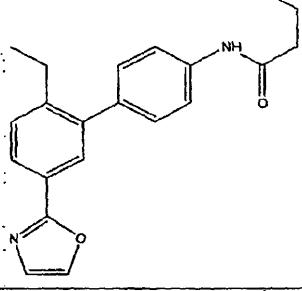
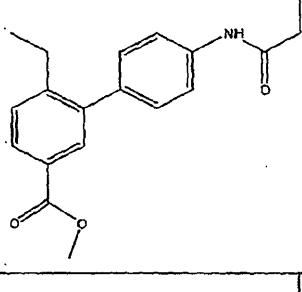
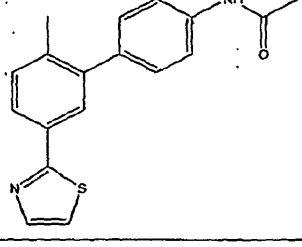
【表 1 - 10】

|    |   |   |    |
|----|---|---|----|
| 59 |    | N-(2'-クロロ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド  | 10 |
| 60 |    | N-(2'-クロロ-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド |    |
| 61 |   | 4'-ブチリルアミノ-6-メチル-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル       | 20 |
| 62 |  | N-(2'-ブロモ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド  | 30 |

【表 1 - 11】

|    |   |   |    |
|----|---|---|----|
| 63 |    | N-(2'-ヨード-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド  | 10 |
| 64 |    | N-(2'-ブロモ-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド |    |
| 65 |   | 6-ブロモ-4'-ブチリルアミノ-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル       | 20 |
| 66 |  | N-(2'-エチル-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド  | 30 |

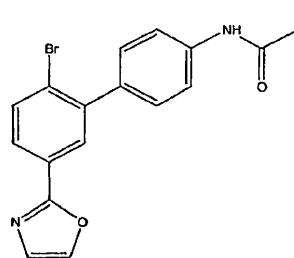
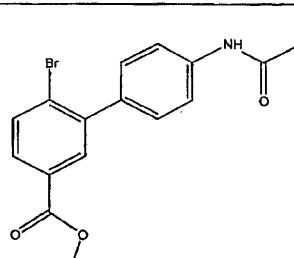
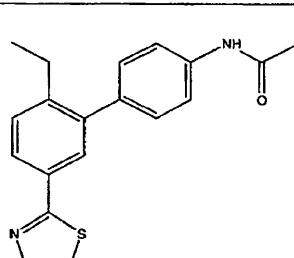
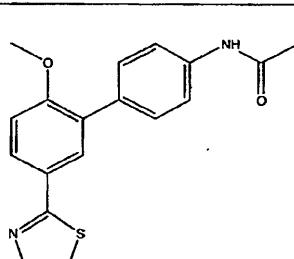
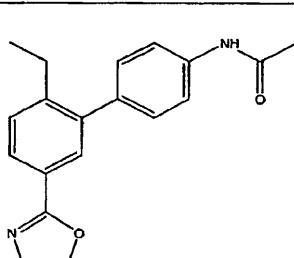
【表 1 - 1 2】

|    |   |  |    |
|----|---|--|----|
| 67 |    | N-(2'-メトキシ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド  | 10 |
| 68 |    | N-(2'-エチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド  |    |
| 69 |   | 4'-ブチリルアミノ-6-エチルビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル         | 20 |
| 70 |  | N-(2'-エチル-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド | 30 |

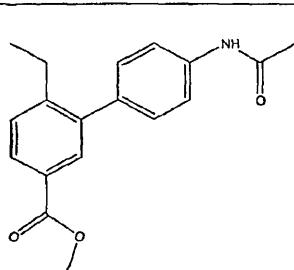
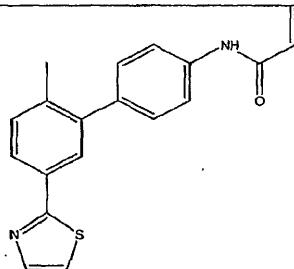
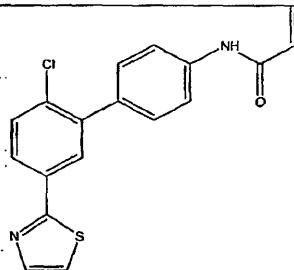
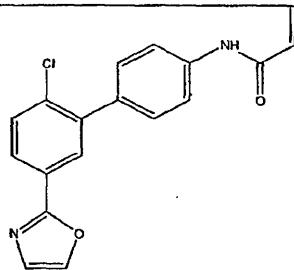
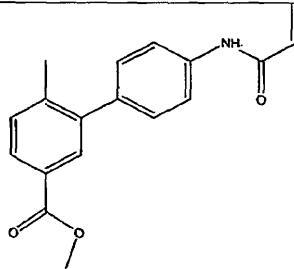
【表 1 - 1 3】

|    |  |   |    |
|----|--|---|----|
| 71 |  | N-(2'-クロロ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド  |    |
| 72 |  | N-(2'-クロロ-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド | 10 |
| 73 |  | 6-メチル-4'-プロピオニルアミノ-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル       | 20 |
| 74 |  | N-(2'-ブロモ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド  | 30 |
| 75 |  | N-(2'-ヨード-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド  |    |

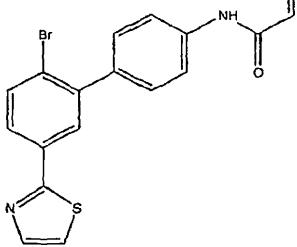
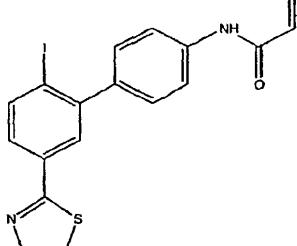
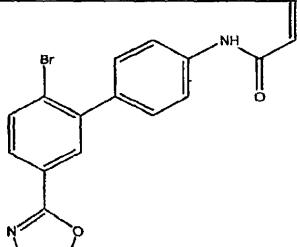
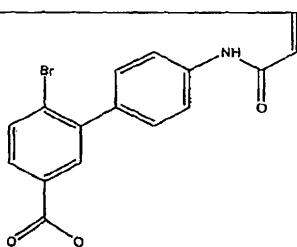
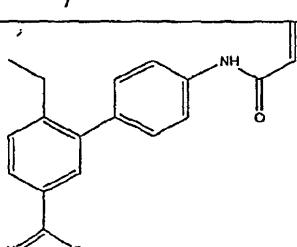
【表 1 - 1 4】

|    |   |   |    |
|----|---|---|----|
| 76 |    | N-(2'-ブロモ-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド |    |
| 77 |    | 6-ブロモ-4'-プロピオニルアミノ-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル       | 10 |
| 78 |   | N-(2'-エチル-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド  | 20 |
| 79 |  | N-(2'-メトキシ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド | 30 |
| 80 |  | N-(2'-エチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-プロピオンアミド | 40 |

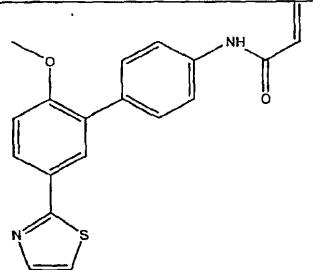
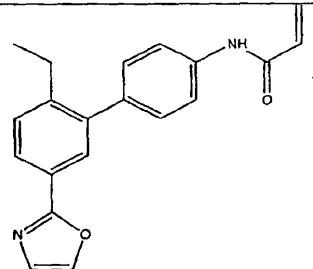
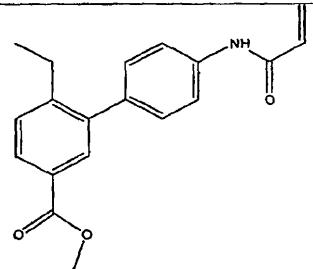
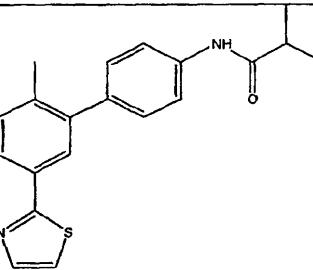
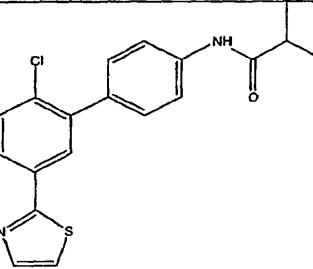
【表 1 - 15】

|    |   |  |    |
|----|---|--|----|
| 81 |    | 6-エチル-4'-プロピオニルアミノ-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル      |    |
| 82 |    | N-(2'-メチル-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド  | 10 |
| 83 |   | N-(2'-クロロ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド  | 20 |
| 84 |  | N-(2'-クロロ-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド | 30 |
| 85 |  | 4'-アクリロイルアミノ-6-メチル-3-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル    |    |

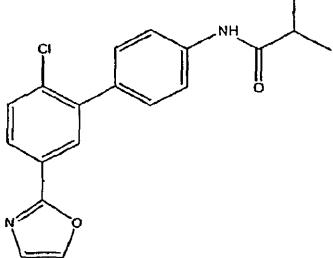
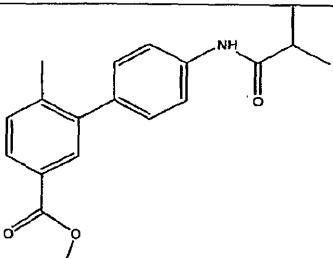
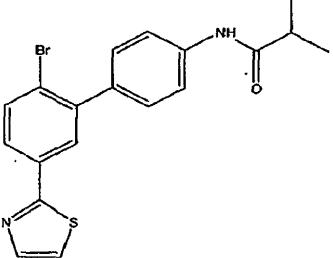
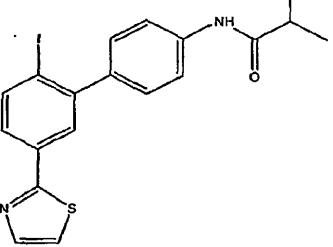
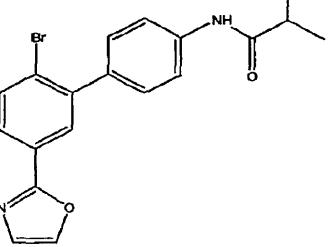
【表 1 - 1 6】

|    |   |  |    |
|----|---|--|----|
| 86 |    | N-(2'-ブロモ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド  | 10 |
| 87 |    | N-(2'-ヨード-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド  |    |
| 88 |   | N-(2'-ブロモ-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド | 20 |
| 89 |  | 4'-アクリロイルアミノ-6-ブロモビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル       | 30 |
| 90 |  | N-(2'-エチル-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド  |    |

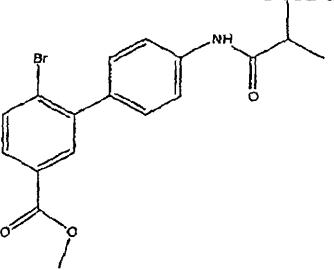
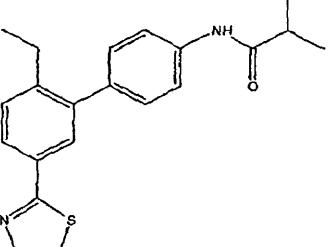
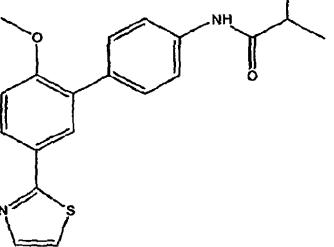
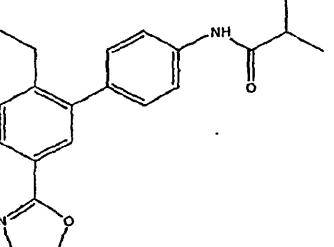
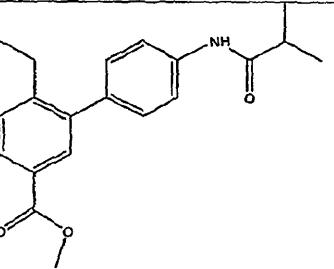
【表 1 - 17】

|    |   |  |    |
|----|---|--|----|
| 91 |    | N-(2'-メトキシ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド | 10 |
| 92 |    | N-(2'-エチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド |    |
| 93 |   | 4'-アクリロイルアミノ-6-エチル-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル      | 20 |
| 94 |  | N-(2'-メチル-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-イソブチルアミド | 30 |
| 95 |  | N-(2'-クロロ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-イソブチルアミド |    |

【表 1 - 1 8】

|     |   |   |    |
|-----|---|---|----|
| 96  |    | N-(2'-クロロ-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-イソブチルアミド |    |
| 97  |    | 4'-イソブチリルアミノ-6-メチル-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル       | 10 |
| 98  |   | N-(2'-ブロモ-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-イソブチルアミド  | 20 |
| 99  |  | N-(2'-ヨード-5'-チアゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-イソブチルアミド  | 30 |
| 100 |  | N-(2'-ブロモ-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-イソブチルアミド |    |

【表 1 - 19】

|     |   |   |    |
|-----|---|---|----|
| 101 |    | 6-ブロモ-4'-イソブチリルアミノ-<br>ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル           |    |
| 102 |    | N-(2'-エチル-5'-チアゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>イソブチルアミド  | 10 |
| 103 |   | N-(2'-メトキシ-5'-チアゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>イソブチルアミド | 20 |
| 104 |  | N-(2'-エチル-5'-オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-<br>イソブチルアミド | 30 |
| 105 |  | 6-エチル-4'-イソブチリルアミノ-<br>ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル           |    |

【表 1 - 20】

|     |  |   |
|-----|--|---|
| 106 |  | N-(2'-メチル-5'-(オキサゾール-2-イル)-ビフェニル-4-イル)-シクロヘキサンカルボキサミド             |
| 107 |  | N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)-ビフェニル-4-イル)-シクロヘキサンカルボキサミド               |
| 108 |  | N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)-ビフェニル-4-イル)-シクロペプタンカルボキサミド               |
| 109 |  | N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)-ビフェニル-4-イル)-2-メチルシクロヘキサンカルボキサミド          |
| 110 |  | 3-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2'-メチル-5'-(オキサゾール-2-イル)-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド  |
| 111 |  | N-(2'-メチル-5'-(オキサゾール-2-イル)-ビフェニル-4-イル)-3-(3-メチルピリジン-4-イル)-アクリルアミド |
| 112 |  | 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2'-メチル-5'-(オキサゾール-2-イル)-ビフェニル-4-イル)-アセトアミド   |

10

20

30

【表 1 - 21】

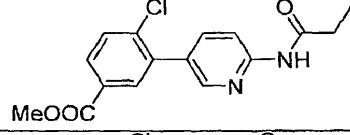
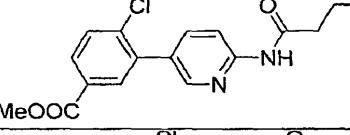
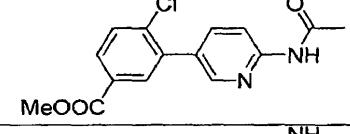
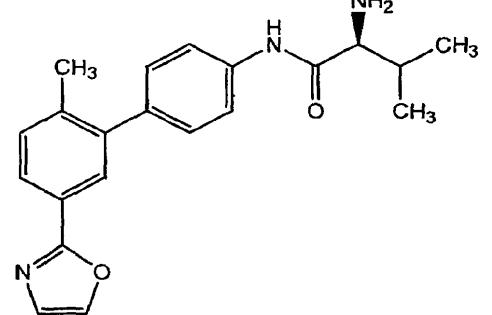
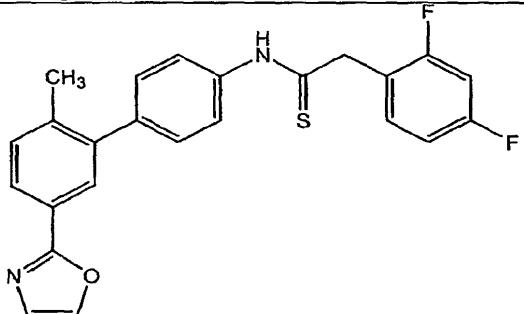
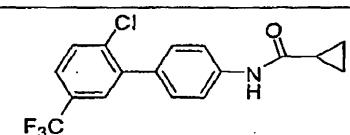
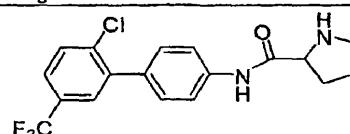
|     |  |   |
|-----|--|---|
| 113 |  | N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル)-アセトアミド                |
| 114 |  | N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-イル)-アセトアミド   |
| 115 |  | N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-3-(4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-イル)-アクリルアミド  |
| 116 |  | N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-3-(4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-イル)-プロピオンアミド |
| 117 |  | 4-クロロ-3-[6-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-2-ピリジン-3-イル]-安息香酸メチルエステル                        |
| 118 |  | 4-クロロ-3-[6-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-2-ピリジン-3-イル]-安息香酸メチルエステル                        |
| 119 |  | 4-クロロ-3-[6-(シクロブタンカルボニル-アミノ)-2-ピリジン-3-イル]-安息香酸メチルエステル                         |

10

20

30

【表1-22】

|     |   |  |
|-----|---|--|
| 120 |    | 4-クロロ-3-(6-プロピオニルアミノピリジン-3-イル)-4-クロロ-安息香酸メチルエステル               |
| 121 |    | 3-(6-ブチリルアミノピリジン-3-イル)-4-クロロ-安息香酸メチルエステル                       |
| 122 |    | 3-(6-アセチルアミノピリジン-3-イル)-4-クロロ-安息香酸メチルエステル                       |
| 123 |    | 2-アミノ-3-メチル-N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-ブチルアミド        |
| 124 |   | 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-チオアセトアミド |
| 125 |  | N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド              |
| 126 |  | N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド             |

10

20

30

【表 1 - 2 3】

|     |  |  |
|-----|--|--|
| 127 |  | N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)シクロヘキサ-3-エンカルボキサミド            |
| 128 |  | N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)-2-(メチルシクロヘキサンカルボキサミド         |
| 129 |  | N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド               |
| 130 |  | N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキサミド     |
| 131 |  | N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド |
| 132 |  | N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド |
| 133 |  | N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド         |
| 134 |  | N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド         |

10

20

30

【表1 - 24】

|     |  |   |
|-----|--|---|
| 135 |  | N-((2'-メチル-5'-<br>(オキサゾール-2-イル)<br>ビフェニル-4-イル)メチル)<br>ブタン-1-アミン       |
| 136 |  | N-((2'-メチル-5'-<br>(オキサゾール-2-イル)<br>ビフェニル-4-イル)メチル)<br>プロパー-2-エン-1-アミン |
| 137 |  | N-((2'-メチル-5'-<br>(オキサゾール-2-イル)<br>ビフェニル-4-イル)メチル)<br>プロパン-1-アミン      |
| 138 |  | (6-(4-(ブチルアミノ)フェニル)<br>ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-<br>イル)メタノール              |
| 139 |  | (6-(4-(ブチルアミノ)フェニル)<br>ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-<br>カルボアルデヒド              |
| 140 |  | N-ブチル-4-(5-クロロ-2-<br>メキシピリジン-3-イル)アニリン                                |
| 141 |  | N-ブチル-4-(6-メチルベンゾ<br>[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)<br>アニリン                    |
| 142 |  | メチル4'-(ブチルアミノ)-<br>6-メチルビフェニル-3-<br>カルボキシレート                          |

10

20

30

【表1-25】

|     |  |  |
|-----|--|--|
| 143 |  | N-ブチル-2'-クロロ-5'-<br>(トリフルオロメチル)ビフェニル-<br>4-アミン                       |
| 144 |  | N-イソブチル-2'-メチル-<br>5'-<br>(オキサゾール-2-イル)<br>ビフェニル-4-アミン               |
| 145 |  | 2-(2'-メチル-5'-<br>(オキサゾール-2-イル)<br>ビフェニル-4-イルアミノ)<br>エタノール            |
| 146 |  | 4-メチルピペラジン-1-<br>カルボン酸(2'-メチル-5'-<br>オキサゾール-2-イル-<br>ビフェニル-4-イル)-アミド |
| 147 |  | エチル2-(2'-メチル-5'-<br>(オキサゾール-2-イル)<br>ビフェニル-4-イルアミノ)<br>アセテート         |

10

20

30

40

## 【0164】

## (作用機序)

抗原に反応したTリンパ球の活性化は、カルシウムイオン振動に依存する。Tリンパ球内のカルシウムイオン振動は、T細胞抗原受容体の刺激を通して誘発され、保存作動させたCa<sup>2+</sup>-遊離-活性化Ca<sup>2+</sup>(CRAC)チャネルを通してカルシウムイオン流入に関与する。CRACイオンチャネルの分子構造は同定されていないが、チャネルの詳細な電気生理学的特徴が存在する。そのため、CRACイオンチャネルの阻害はIC<sub>50</sub>電流の阻害を測定することにより測定することができる。T細胞内のカルシウムイオン振動は、T細胞活性化にとって重要ないくつかの転写因子(例えば、NFAT、Oct/Oap、およびNFKB)の活性化に関与している(Lewis, Biochemical Society Transactions (2003), 31: 925-929、当該文献の教示全てを参照によって本明細書に組み込んだものとする)。任意の理論に束縛されることを望まなければ、本発明の化合物はCRACイオンチャネルの活性を阻害するので、免疫細胞活性化を阻害すると考えられる。

## 【0165】

## (治療および予防方法)

本発明において、式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1の化合物かまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、およびプロドラッグ、あるいは、

50

式(Ⅰ)から(ⅦⅢ)のいずれか1つまたは表1の化合物かまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、およびプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を、免疫抑制を必要とする患者かまたは炎症状態、免疫疾患、またはアレルギー性疾患の治療または予防を必要とする患者に投与する。かかる患者は、治療を受けたことがないかまたは一部経験しているかあるいは従来の治療に反応を示さない場合がある。

#### 【0166】

対象内における特定の炎症状態、免疫疾患、またはアレルギー性疾患の反応性は、直接測定することができる（例えば、本発明の化合物の投与後、炎症性サイトカイン（IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-、IFN- 等）の血中濃度を測定すること）、または、病因および進行の理解に基づいて推測することができる。式(Ⅰ)から(ⅦⅢ)のいずれか1つまたは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、およびプロドラッグは、ヒトに使用する前に、所望の治療または予防活性用に *in vitro* または *in vivo* でアッセイすることができる。例えば、炎症状態、免疫疾患、またはアレルギー性疾患の公知の動物モデルは、本発明の化合物の安全性および有効性を実証するのに使用することができる。

10

#### 【0167】

##### (医薬組成物および製剤)

本発明の医薬組成物および製剤は、相対量で、かつ、所与の医薬組成物または製剤が免疫抑制に、または、炎症状態、免疫疾患、およびアレルギー性疾患を治療または予防するのに使用することができるよう配合された1つまたはそれ以上の有効成分を含む。医薬組成物および製剤は、随意に1つまたはそれ以上の追加の活性薬剤と組み合わせて、式(Ⅰ)から(ⅦⅢ)のいずれか1つまたは表1の化合物、またはその薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、溶媒和物、または包接化合物を含むのが好ましい。

20

#### 【0168】

本発明の単位製剤は、患者への経口、粘膜（例えば、鼻腔、舌下、膣、口腔、または直腸）、非経口（例えば、皮下、静脈、静脈内ボーラス、筋肉内、または動脈内）、または経皮投与に適している。製剤の例としては、限定的ではないが：錠剤；カプレット；軟弾性ゼラチンカプセルなどのカプセル；カシェ剤；トローチ剤；口中錠；分散剤；坐剤；軟膏；パック剤（湿布剤）；ペースト剤；粉末剤；包帯剤；クリーム剤；貼付剤；溶液剤；パッチ剤；エアゾール剤（例えば、鼻腔スプレー剤または吸入剤）；ゲル剤；懸濁液（例えば、水性または非水性液体懸濁液、水中油型乳剤、または油中水型液体乳剤）、溶液剤、およびエリキシル剤を含む、患者への経口または粘膜投与に適した液体製剤；患者への非経口投与に適した液体製剤；および患者への非経口投与に適した液体製剤を提供するため再構成できる無菌固体（例えば、結晶または非結晶固体）が挙げられる。

30

#### 【0169】

本発明の製剤の組成物、形状、および種類は一般に用途に応じて変わるであろう。例えば、粘膜投与に適した製剤は、同一の兆候を治療するのに使用する経口製剤よりも少量の有効成分（単数または複数）を含むことができる。本発明のこの態様は、当業者には容易に明らかになるであろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18th ed., Mack Publishing, Easton PAを参照されたい。

40

#### 【0170】

一般的な医薬組成物および製剤は1つまたはそれ以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は製薬業の当業者に公知であり、好適な賦形剤の非限定例は本明細書に記載されている。特定の賦形剤が医薬組成物または製剤に組み込むのに適するかどうかは、限定的ではないが、製剤を患者に投与する方法を含む、当該技術分野で公知の種々の要因に依る。例えば、錠剤などの経口製剤は、非経口製剤の使用には適さない賦形剤を含むことができる。

#### 【0171】

特定の賦形剤の適性は、製剤中の特定の有効成分にも依る。例えば、いくつかの有効成分の分解は、ラクトースなどのいくつかの賦形剤によってかまたは水に曝した際に促進す

50

ことができる。第1級または第2級アミン（例えば、N-デスマチルベンラファクシンおよびN,N-ジデスマチルベンラファクシン）を含む有効成分は、かかる促進分解に特に影響を受けやすい。したがって、本発明は、あるとしてもごく僅かのラクトースを含有する医薬組成物および製剤を包含する。本明細書で使用されている「ラクトースフリー」なる語は、存在するラクトースの量が、あるとしても、有効成分の分解速度を実質的に増加させるのに不十分であることを意味する。本発明のラクトースフリー組成物は当該技術分野で公知の賦形剤を含むことができ、例えば、U.S.Pharmacopedia(USP)SP(XXI)/NF(XVI)に列記されている。一般に、ラクトースフリー組成物は、薬学的に相溶性があり、かつ、薬学的に許容される量で有効成分、結合剤／充填剤、および滑沢剤を含む。ラクトースフリー製剤は、有効成分、微結晶セルロース、アルファ化デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを含むのが好ましい。10

#### 【0172】

水はいくつかの化合物の分解を容易化できるので、本発明は、有効成分を含む無水医薬組成物および無水製剤をさらに包含する。例えば、水を加えること（例えば、5%）は、保管寿命または経時的な製剤の安定性などの特性を決定するために、長期保存のシミュレート手段として製薬分野で広く受け入れられている。例えば、Jens T. Cars tensen (1995) Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80を参照されたい。事実、水および熱はいくつかの化合物の分解を促進する。そのため、水分および／または湿気は製剤の製造、取扱、包装、保管、出荷、および使用の際に一般に遭遇するので、製剤における水の効果は非常に重要なものとなり得る。20

#### 【0173】

本発明の無水医薬組成物および無水製剤は、無水または低水分含有の成分、および、低水分または低湿気条件を用いて調製できる。ラクトースおよび第1級または第2級アミンを含む少なくとも1つの有効成分を含む医薬組成物および製剤は、製造、包装、および／または保管中に水分および／または湿気とかなり接触することが予想される場合、無水であるのが好ましい。

#### 【0174】

無水医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように調製、保存しなければならない。しがたって、無水組成物は、好適な医薬品キットに含むことができるよう、水への暴露を防ぐことが知られている材料を用いて包装するのが好ましい。好適な包装の例としては、限定的ではないが、気密封止した箔、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、プリスター・パック、およびストリップ・パックが挙げられる。30

#### 【0175】

本発明はさらに、有効成分が分解する速度を遅くする1つまたはそれ以上の化合物を含む医薬組成物および製剤を包含する。本明細書において「安定剤」と呼ばれるかかる化合物としては、限定的ではないが、アスコルビン酸などの酸化防止剤、pH緩衝液、または塩緩衝液が挙げられる。

#### 【0176】

賦形剤の量および種類と同様に、製剤中の有効成分の量と特定の種類は、限定的ではないが、患者に投与する経路などの要因によって異なる場合がある。しかしながら、本発明の一般的な製剤は、約1mg～約1000mgの量、好ましくは約50mg～約500mgの量、最も好ましくは約75mg～約350mgの量の式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグを含む。式(I)から(VIII)のいずれか1つまたは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、またはプロドラッグの一般的な一日総用量は、1日あたり約1mg～約5000mg、好ましくは1日あたり約50mg～約1500mgの量、より好ましくは1日あたり約75mg～約1000mgの範囲にすることができる。所与の患者用に適切な投与量および製剤を決定することは4050

、当該技術分野の技術の範囲内である。

【0177】

(経口製剤)

経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、限定的ではないが、錠剤（例えば、チュアブル錠）、カプレット、カプセル、および液剤（例えば、香味剤入りシロップ）などの個別の製剤として提供することができる。かかる製剤は所定量の有効成分を含有しており、当業者に周知の製薬方法によって調製することができる。一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18th ed., Mack Publishing, Easton PAを参照されたい。

【0178】

本発明の一般的な経口製剤は、従来の製薬配合技術に従って、有効成分（単数または複数）を少なくとも1つの賦形剤との混合物として組み合わせることにより調製する。賦形剤は、投与に対して所望する調製物の形態に応じて、種々の形態をとることができる。例えば、経口液剤またはエアロゾル製剤での使用に好適な賦形剤としては、限定的ではないが、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、および着色剤が挙げられる。固体経口製剤（例えば、粉末剤、錠剤、カプセル、およびカプレット）での使用に好適な賦形剤の例としては、限定的ではないが、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、および崩壊剤が挙げられる。

【0179】

錠剤およびカプセルは、投与が容易なことから最も有利な単位経口製剤であるが、この場合、固体賦形剤が用いられる。所望であれば、錠剤は標準の水性技術または非水性技術によりコーティングすることができる。かかる製剤は、任意の製剤方法によって調製することができる。一般に、医薬組成物および製剤は、有効成分を液体担体、微粉固体担体、またはその両方と均一かつ密に混合し、その後、必要に応じて生成物を所望の提示に成形することによって調製する。

【0180】

例えば、錠剤は圧縮または成形によって調製することができる。圧縮錠剤は、随意に賦形剤と混合した粉末または顆粒などの易流動性形態の有効成分を好適な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性の液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することにより作ることができる。

【0181】

本発明の経口製剤で使用可能な賦形剤の例としては、限定的ではないが、結合剤、充填剤、崩壊剤、および滑沢剤が挙げられる。医薬組成物および製剤での使用に好適な結合剤としては、限定的ではないが、コーンスターク、ジャガイモデンプン、または他のデンプン、ゼラチン、アラビアゴムなどの天然ゴムおよび合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、トラガント末、グーガム、セルロースおよびその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシルメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、2208番、2906番、2910番）、微結晶セルロース、およびそれらの混合物が挙げられる

【0182】

微結晶セルロースの好適な形態としては、限定的ではないが、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（FMC Corporation, American Viscose Division, AVICEL Sales, Marcus Hook, PAから購入可能）として販売されている物質、およびそれらの混合物が挙げられる。特定の結合剤は、微結晶セルロースおよびAVICEL RC-581として販売されているカルボキシルメチルセルロースナトリウムの混合物である。好適な無水または低水分の賦形剤または添加剤としては、AVICEL-PH-103JおよびStarch 1500 LMが挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【0183】

本明細書に記載されている医薬組成物および製剤での使用に好適な充填剤の例としては、限定的ではないが、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒剤または粉末剤）、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストラート（d e x t r a t e）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、およびそれらの混合物が挙げられる。本発明の医薬組成物の結合剤または充填剤は一般に、医薬組成物または製剤の約50～約99重量パーセントで存在する。

## 【0184】

崩壊剤は、水溶性環境に暴露された際に崩壊する錠剤を提供するため本発明の組成物に用いられる。過剰の崩壊剤を含有する錠剤は保存中に崩壊する場合があるが、崩壊剤の量が少なすぎる錠剤は、所望の速度で、あるいは所望の条件下で崩壊しない可能性がある。そのため、有効成分の放出に悪影響を及ぼすような過剰量または過少量のどちらでもない十分な量の崩壊剤を用いて本発明の固形経口製剤を形成しなければならない。使用する崩壊剤の量は製剤の種類に基づいて変えられるが、当業者には容易に認識されるであろう。一般的な医薬組成物は、約0.5～約15重量パーセントの崩壊剤、好ましくは約1～約5重量パーセントの崩壊剤を含む。

10

## 【0185】

本発明の医薬組成物および製剤で使用可能な崩壊剤としては、限定的ではないが、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ポラクリリンカリウム、ナトリウムスターチグリコレート、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ガム、およびそれらの混合物が挙げられる。

20

## 【0186】

本発明の医薬組成物および製剤で使用可能な滑沢剤としては、限定的ではないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉛油、軽鉛油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油（例えば、落花生油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、および大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、エチルラウレート、寒天、およびそれらの混合物が挙げられる。さらなる滑沢剤としては、例えば、サイロイドシリカゲル（W. R. Grace Co. of Baltimore, MD 製造によるA E R O S I L 200）、合成シリカの凝固エアロゾル（Degussa Co. of Plano, TXにより販売）、C A B - O - S I L（Cabot Co. of Boston, MAにより販売されている発熱性二酸化ケイ素生成物）、およびそれらの混合物が挙げられる。滑沢剤は、仮に用いる場合、一般的には、それらを混合する医薬組成物または製剤の約1重量パーセント未満の量で使用する。

30

## 放出制御製剤

## 【0187】

本発明の有効成分は、当業者に公知の放出制御手段または送達器具によって投与することができる。一例としては、限定的ではないが、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；および第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号、および第5,733,566号に記載されているものが挙げられる。なお、これらの各特許は参照により本明細書に組み入れるものとする。かかる製剤は、所望の放出プロファイルを得るために、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマー、マトリクス、ゲル剤、透析膜、浸透系、多層コーティング剤、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、またはそれらの組み合わせをいろいろな割合で用いて、徐放性または放出制御性の1つまたはそれ以上の有効成分を提供するのに使用することができる

40

50

。本明細書に記載されているものを含む当業者に公知の好適な放出制御製剤は、本発明の有効成分との併用にあたって容易に選択することができる。そのため、本発明は、限定的ではないが、放出制御するようになっている錠剤、カプセル、ジェルキャップ、およびカプレットなどの経口投与に好適な単位製剤を包含する。

#### 【0188】

全ての放出制御性医薬品は、放出非制御性医薬品によって達成される薬物治療よりも優れた薬物治療に改善するという共通の目的を有している。理想的には、内科療法において最も設計の放出制御製剤を使用することは、その状態を最小時間で治療または制御するため最小限の製剤原料を用いるという特徴がある。放出制御製剤の利点としては、薬剤活性の延長、投与頻度の低減、および患者の服薬遵守の向上が挙げられる。さらに、放出制御製剤は、作用の発現時間または薬剤の血中濃度などの他の特性に影響を及ぼすために使用することができ、そのため、副作用（例えば、悪影響）の発生に影響を及ぼすことができる。

10

#### 【0189】

ほとんどの放出制御製剤は、最初に、所望の治療効果を速やかに產生する薬剤（有効成分）の量を放出し、徐々にかつ継続的に、長期間にわたってこの治療効果または予防効果のレベルを維持するため他の量の薬剤を放出するように設計されている。身体中の薬剤をこの一定レベルに維持するためには、代謝され、身体から排泄される薬剤の量を補充する割合でその薬剤が製剤から放出されなければならない。有効成分の放出制御は、限定的ではないが、pH、温度、酵素、水、または他の生理学的条件もしくは化合物を含む種々の条件によって刺激することができる。

20

#### 【0190】

本発明の特定の持続放出製剤は、式（I）から（VIII）または表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、またはプロドラッグを治療的または予防的に有効な量含む。これは、スフェロイド中に、微結晶セルロースおよび随意にエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合物で被覆したヒドロキシプロピルメチルセルロースをさらに含む。かかる持続放出製剤は米国特許第6,274,171号に従って調製することができ、当該文献の教示全てを参照によって本明細書に組み込んだものとする。

30

#### 【0191】

本発明の特定の放出制御製剤は、式（I）から（VIII）のいずれか1つまたは表1の化合物を約6重量%～約40重量%、微結晶セルロース、NFを約50重量%～約94重量%、および随意に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、USPを約0.25重量%～約1重量%含み、スフェロイドは、エチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースからなるフィルムコーティング組成物で被覆される。

#### 【0192】

##### （非経口製剤）

非経口製剤は、限定的ではないが、皮下、静脈内（静脈内ボーラスを含む）、筋肉内、および動脈内を含む、種々の経路によって患者に投与することができる。これらの投与形態では、不純物に対しておきる患者の自己免疫能を回避するため、非経口製剤は、殺菌されているか、または患者に投与する前に殺菌可能なものであるのが好ましい。非経口製剤の例としては、限定的ではないが、注射用溶液、注射用の薬学的に許容される賦形剤中に溶解または懸濁可能な乾燥製剤、注射用懸濁液、および乳剤が挙げられる。

40

#### 【0193】

本発明の非経口製剤を提供するのに使用可能な好適な賦形剤は、当業者に公知である。例としては、限定的ではないが：注射用水USP；限定的ではないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射液、および乳酸加リンゲル注射液などの水性賦形剤；限定的ではないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコールなどの水混和性賦形剤；および、限定的ではないが、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸

50

エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジルなどの非水性賦形剤が挙げられる。

【0194】

本明細書に記載されている1つまたはそれ以上の有効成分の溶解性を高める化合物もまた、本発明の非経口製剤に組み込むことができる。

【0195】

(経皮、局所、および粘膜製剤)

本発明の経皮、局所、および粘膜製剤としては、限定的ではないが、眼科用液剤、スプレー剤、エアゾール剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏、ゲル剤、溶液剤、乳剤、懸濁液、または当業者に公知の他の形態が挙げられる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 4th ed., Lea. & Febiger, Philadelphiaを参照されたい。口腔内の粘膜組織の治療に好適な製剤は、口内洗剤または経口ゲル剤として配合することができる。さらに、経皮製剤は、「リザーバ型」または「マトリクス型」のパッチ剤を含む。これは、皮膚に塗布することができ、かつ、所望量の有効成分の浸透を許容するように一定期間つけることができる。

【0196】

本発明に包含されている経皮、局所、および粘膜製剤を提供するのに使用可能な好適な賦形剤(例えば、担体および希釈剤)および他の原料は製薬分野の当業者には公知であり、所与の医薬組成物または製剤を塗布する特定組織に依存する。この事実を念頭に置いた場合、一般的な賦形剤としては、限定的ではないが、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、およびそれらの混合物が挙げられ、ローション剤、チンキ剤、クリーム剤、乳剤、ゲル剤、または軟膏を形成する。これらは非毒性であり、かつ、薬学的に許容される。所望の場合、モイスチャライザーまたは湿潤剤もまた医薬組成物および製剤に添加することができる。かかる追加成分の例は当該技術分野で公知である。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PAを参照されたい。

【0197】

治療される特定の組織に応じて、追加成分を本発明の有効成分による治療前に、治療と併用して、または治療後に使用してもよい。例えば、浸透促進剤を組織への有効成分の送達を補助するため使用することができる。好適な浸透促進剤としては、限定的ではないが、アセトン；エタノール、オレイル、およびテトラヒドロフリルなどの種々のアルコール；ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド；ポリエチレングリコール；ポリビニルピロリドンなどのピロリドン；コリドン(Kollidon)等級(ポビドン、ポリビドン)；尿素；Tween 80(ポリソルベート80)およびSpan 60(ソルビタンモノステアレート)などの種々の水溶性または不溶性の糖エステルが挙げられる。

【0198】

医薬組成物または製剤のpH値あるいは医薬組成物または製剤を塗布する組織のpH値は、1つまたはそれ以上の有効成分の送達を改善するため調整することもできる。同様に、溶媒担体の極性、そのイオン強度、または等張性は、送達を改善するため調整することができる。ステアリン酸塩などの化合物は、医薬組成物または製剤に加えて、送達を改善するよう1つまたはそれ以上の有効成分の親水性または親油性を有利に変更することができる。この点に関して、ステアリン酸塩は、製剤の脂質賦形剤として、乳化剤または界面活性剤として、および送達増強剤または浸透促進剤として有用である。有効成分の種々の塩、水和物、または溶媒和物は、得られる組成物の特性をさらに調節するため用いるこ

10

20

30

40

50

とができる。

【0199】

(併用療法)

免疫抑制方法、または、治療または予防を必要とする患者における炎症状態および免疫疾患の治療または予防方法は、本発明の化合物を投与される患者に、1つまたはそれ以上の他の活性薬剤の有効量を投与する工程をさらに含むことができる。かかる活性薬剤は、免疫抑制用、または、炎症状態または免疫疾患用に従来用いられたものを含むことができる。これらの他の活性薬剤は、本発明の化合物と組み合わせて投与した際に他の効果をもたらすものであってもよい。例えば、他の治療剤としては、限定的ではないが、ステロイド、非ステロイド系抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤、免疫抑制剤、およびその適切な混合物を挙げることができる。かかる併用療法による治療において、本発明の化合物および他の薬剤(単数または複数)の両方を、従来の方法で対象(例えば、ヒト、男性または女性)に投与する。薬剤は单一製剤または分離製剤で投与することができる。他の治療剤および製剤の有効量は当業者に公知である。他の治療剤の最適な有効量の範囲を決定することは、当業者の範囲内である。

10

【0200】

別の治療剤を対象に投与する本発明の一実施形態において、本発明の化合物の有効量は、他の治療剤を投与しない場合のその有効量未満である。別の実施形態において、従来の薬剤の有効量は、本発明の化合物を投与しない場合のその有効量未満である。このようにして、いずれの薬剤の高用量に関連する望ましくない副作用を最小にすることができる。他の潜在的利点(限定的ではないが、投与計画の向上および/または薬剤費の低減を含む)は、当業者には明らかであろう。

20

【0201】

自己免疫および炎症状態に関する一実施形態において、他の治療剤は、ステロイドまたは非ステロイド系抗炎症剤であってよい。特に有用な非ステロイド系抗炎症剤としては、限定的ではないが、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロキシン酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオビナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルニサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム；アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサルチル酸コリンマグネシウム、サルサレート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジン、およびオルサラジンを含むサリチル酸誘導体；アセトアミノフェンおよびフェナセチンを含むパラアミノフェノール誘導体；インドメタシン、スリンダク、およびエトドラクを含むインドールおよびインデン酢酸；トルメチン、ジクロフェナク、およびケトロラクを含むヘテロアリール酢酸；メフェナム酸およびメクロフェナム酸を含むアントラニル酸(フェナム酸塩)；オキシカム(ピロキシカム、テノキシカム)およびピラゾリジンジオン(フェニルブタゾン、オキシフェンタトラゾン)を含むエノール酸；および、ナブメトンおよびその薬学的に許容される塩ならびにその混合物を含むアルカノンが挙げられる。NSAIDsのさらに詳細な説明については、Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon eds., 9<sup>th</sup> ed 1996) and Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Dr

30

40

50

ugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995) を参照されたい。当該文献の内容全体を参考によって本明細書に組み込んだものとする。

#### 【0202】

アレルギー性疾患に特に関連性の高い他の治療剤は、抗ヒスタミン剤である場合がある。有用な抗ヒスタミン剤としては、限定的ではないが、ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスロラタジン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、クロルシクリジン、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、ドキセピン、カルビノキサミン、クレマスチン、トリペレナミン、プロムフェニラミン、ヒドロキシジン、シクリジン、メクリジン、シプロヘプタジン、フェニンダミン、アクリバストチン、アゼラスチン、レボカバストチン、およびその混合物が挙げられる。抗ヒスタミン剤のより詳細な説明については、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (2001) 651-57, 10<sup>th</sup> ed を参照されたい。10

#### 【0203】

免疫抑制剤としては、グルココルチコイド、コルチコステロイド（プレドニゾンまたはソルメドロールなど）、T細胞阻害剤（サイクロスボリンAおよびFK506など）、プリン類似体（アザチオプリン（イムラン）など）、ピリミジン類似体（シトシンアラビノシドなど）、アルキル化剤（ナイトロジエンマスター、フェニルアラニンマスター、ブスルファン、およびシクロホスファミドなど）、葉酸拮抗薬（アミノブテリンおよびメトトレキサートなど）、抗生物質（ラパマイシン、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ピューロマイシン、およびクロラムフェニコールなど）、ヒトIgG、抗リンパ球グロブリン（ALG）、および抗体（抗CD3（OKT3）、抗CD4（OKT4）、抗CD5、抗CD7、抗IL-2受容体、抗/TCR、抗ICAM-1、抗CD20（リツキサン）、抗IL-12、および免疫毒素に対する抗体など）が挙げられる。20

#### 【0204】

前述および他の有用な併用療法は、当業者であれば理解し、評価するであろう。かかる併用療法の潜在的利点としては、有効性プロファイルが異なること、個々の有効成分のそれぞれをより少なく使用して中毒性副作用を最小化する能力、有効性の相乗的向上、投与または使用の簡便性の向上、および/または化合物調製または製剤の全体的費用の低減が挙げられる。30

#### 【0205】

##### (他の実施形態)

本発明の化合物は、研究ツール（例えば、他の潜在的C R A C 阻害剤、またはIL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-、および/またはINF-阻害剤を評価するための陽性対照として）として使用することができる。本発明の化合物および組成物のこれらおよび他の使用ならびに実施形態は、当業者には明らかであろう。

#### 【0206】

本発明は、本発明の化合物の調製について詳細に説明している以下の実施例を参照することでさらに定義される。原料および方法の両方に対する多くの修正を、本発明の目的および関心から逸脱することなく実施することができることは当業者には明らかであろう。以下の実施例は本発明の理解を支援するために示すものであり、本明細書に記載され、クレームされる本発明を特に限定するものとして解釈されるべきではない。現在知られている、またはこれから開発される全ての均等物の代替を含む本発明のかかる変形物は当業者の範囲内であり、製剤における変更、または実験的設計における僅かな変更は、本明細書に組み込まれる本発明の範囲内であると考えられるべきである。40

#### 【0207】

10

20

30

40

50

## 実施形態

### (実験的根拠)

理論に束縛されることを望まなければ、本発明の化合物がC R A Cイオンチャネルを阻害することにより、IL-2および炎症性および免疫応答に関する他の主要なサイトカインの産生を阻害すると考えられる。以下の実施例はこれらの特性を示すものである。

### 【0208】

#### (原料および一般的方法)

以下に使用される試薬および溶媒は、Aldrich Chemical Co. (ミルウォーキー、ウィスコンシン州、米国)などの市販の供給源から購入することができる。<sup>1</sup>H-NMRおよび<sup>13</sup>C-NMRスペクトルは、Varian 300MHz NMRスペクトロメータで記録した。顕著なピークは、(ppm)：化学シフト、多重度(s、単一線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線；br s、ブロード単一線)、ヘルツ(Hz)を単位とする結合定数(单数または複数)、およびプロトン数の順に表記される。

### 【0209】

パッチクランプ実験は、密封した全細胞構成において21~25で行った。高分解能の電流記録を、コンピューターベースのパッチクランプ増幅装置(EPC-9、HEKA、ラムブレヒト、ドイツ)により得た。パッチピペットは、標準細胞内液で満たした後、2~4MΩ間の抵抗を有した。全細胞構成を確立した後直ちに、-100~+100mVの範囲にわたり持続時間50~200msのランプ電圧を、300~400秒間、0.5Hzの周期で供給した。全ての電圧を、細胞内の陰イオンとしてグルタミン酸塩を用いる際の外液および内液間で10mVの液界電位に対し補正した。電流を2.9kHzでfiltrリングし、10μs間隔でデジタル化した。容量性電流および直列抵抗を決定し、EPC-9の自動キャパシタンス補償を用いて、各ランプ電圧前に補正した。膜電流の低分解能の時間的推移は、個々のランプ電流記録から-80mVまたは+80mVで電流振幅を抽出することで評価した。

### 【0210】

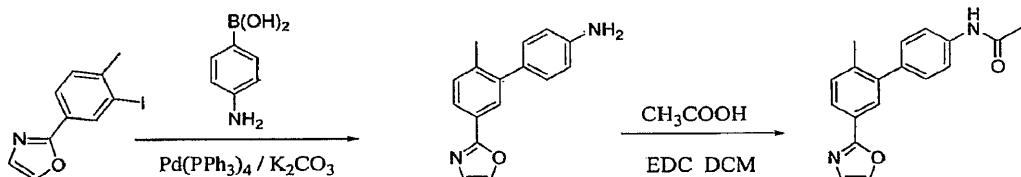
本発明の化合物は、2004年7月22日に出願された、米国特許出願第10/897,681号および2006年1月6日に出願された、米国特許出願第11/326,872号と同様に調製することもできる。当該文献の教示全てを参照によって本明細書に組み込んだものとする。

### 【0211】

第1の実施形態：本発明の代表的な例示化合物の合成

化合物1：N-(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アセトアミド

### 【化28】



4-アミノフェニルボロン酸(11.78g、86.02mmol)を、2-(3-ヨード-4-メチルフェニル)オキサゾール(16g、56.12mmol)の攪拌DMF(200ml)溶液にN<sub>2</sub>の雰囲気下で加え、続いて、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(23.18g、167.72mmol)を加えた。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(6.47g、5.60mmol)をこの混合物に加えた。得られた溶液を80℃で24時間攪拌した。反応混合物をその後、室温に冷却し、ロータリエバポレータで減圧下、蒸発により濃縮した。残渣を、溶出液として1:5のEtOAc/PEを用いてSGCにより精製した。これにより、黄色固体として11.08g(79%)の2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-アミドを得た。

10

20

30

40

50

ニル - 4 - イルアミンを得た。酢酸 (4.8 mg、0.080 mmol) を 8 ml 封管中に入れた。その後、H<sub>2</sub>O / 氷浴中で 10 分間攪拌しながら、2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イルアミン (10.0 mg、0.040 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 g) 溶液を加えた。その後、EDC (9.0 mg、0.047 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 g) 溶液を加えた。得られた溶液を、温度を室温に維持しながら一晩攪拌して反応させた。反応進行は TLC (EtOAc / PE = 1 : 1) により監視した。得られた混合物を 10 ml の HCl (10%) で 3 回、10 ml の飽和 NaHCO<sub>3</sub> で 3 回、10 ml の H<sub>2</sub>O で 3 回洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより、黄色固体として表題の化合物、N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アセトアミド (8.2 mg、70%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.06 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J = 6), 7.44 (d, 1H, J = 8), 7.66 (d, 2H, J = 8), 7.75 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 8), 8.18 (s, 1H), 10.02 (s, 1H) ppm; ESI MS C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対する算出値：292；測定値：291 (M - 1)。

#### 【0212】

化合物 2 から化合物 7 は、同様の方法で合成した。

化合物 2 : N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオニアミド

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.09 (t, 3H, J = 8), 2.28 (s, 3H), 2.33 (q, 2H, J = 8), 7.31 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J = 6), 7.44 (d, 1H, J = 8), 7.68 (d, 2H, J = 8), 7.75 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H, J = 8, 2), 8.18 (s, 1H), 9.95 (s, 1H) ppm; ESI MS C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対する算出値：306；測定値：305 (M - 1)。

#### 【0213】

化合物 3 : N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミド

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.93 (t, 3H, J = 7), 1.65 (q, 2H, J = 7), 2.30 (s, 3H), 2.31 (t, 2H, J = 7), 7.32 (d, 2H, J = 7), 7.36 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 8), 7.69 (d, 2H, J = 8), 7.76 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 2), 8.19 (s, 1H), 9.97 (s, 1H) ppm; ESI MS C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対する算出値：320；測定値：319 (M - 1)。

#### 【0214】

化合物 4 : N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - イソブチルアミド

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.11 (d, 6H, J = 7), 2.28 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 7), 7.35 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 8), 7.70 (d, 2H, J = 8), 7.75 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 2), 8.18 (s, 1H), 9.92 (s, 1H) ppm; ESI MS C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対する算出値：320；測定値：319 (M - 1)。

#### 【0215】

化合物 5 : シクロプロパンカルボン酸 (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アミド

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.7 (d, 4H, J = 7), 1.20 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 7.35 - 7.55 (m, 9H), 8.17 (s, 1H) ppm; ESI MS C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対する算出値：318；測定値：317 (M - 1)。

10

20

30

40

50

## 【0216】

化合物6：シクロブタンカルボン酸（2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル） - アミド

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.9 - 2.4 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 7.30 - 7.33 (m, 3H), 7.43 (d, 1H, J = 8), 7.68 (d, 2H, J = 8), 7.74 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 8), 8.15 (s, 1H), 9.85 (s, 1H) ppm; ESMS C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対する算出値：332；測定値：331 (M - 1)。

## 【0217】

化合物7：N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - アクリルアミド

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.26 (s, 3H), 5.74 (dd, 1H, J = 10, 2), 6.25 (dd, 1H, J = 17, 2), 6.41 (dd, 1H, J = 10), 7.31 - 7.42 (m, 4H), 7.72 - 7.83 (m, 4H), 8.14 (s, 1H), 10.24 (s, 1H) ppm; ESMS C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対する算出値：304；測定値：303 (M - 1)。

## 【0218】

化合物8：1 - メチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸（2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル） - アミド

ピペリジン - 2 - カルボン酸 (975 mg、7.56 mmol)、HCHO (2.0 ml)、およびHCOOH (2.6 ml)を25 mlの三口丸底フラスコ中に入れた。得られた溶液を、温度を還流で維持しながら5時間攪拌して反応させた。反応進行はLCMSにより監視した。混合物をその後、ロータリエバボレータを用いて真空下で蒸発により濃縮した。残渣を30 mlのEt<sub>2</sub>Oで粉末化し、白色固体として1 - メチルピペリジン - 2 - カルボン酸 (0.5 g、41%)を提供した。

2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イルアミン (500 mg、2.00 mmol)、1 - メチルピペリジン - 2 - カルボン酸 (500 mg、3.43 mmol)、およびDCM (50 ml)を100 mlの三口丸底フラスコ中に入れた。EDC (500 mg、2.61 mmol)を混合物に室温で加えた。得られた溶液を、温度を室温に維持しながら20時間攪拌して反応させた。反応進行はTLC (CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>/MeOH = 10 : 1)により監視した。混合物を、ロータリエバボレータを用いて真空下で蒸発により濃縮した。残渣を、1 : 2のEt<sub>2</sub>OAc / PE溶媒系でカラムを通して溶出することにより精製した。これにより、白色固体として200 mg (25%)の表題の化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.34 (s, 3H), 1.6 - 2.8 (m, 12H), 7.25 - 7.50 (m, 5H), 7.71 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.67 (s, 1H) ppm; ESMS C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>に対する算出値：375；測定値：376 (M + 1)。

## 【0219】

化合物9：2 - ジメチルアミノ - N - (2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル) - ブチルアミドヒドロクロリド

2 - (3 - p - アニリン - 4 - メチルフェニル)オキサゾール (400 mg、1.60 mmol)、2 - ブロモ酪酸 (534 mg、3.20 mmol)、およびDCM (10 ml)を50 mlの丸底フラスコ中に入れた。混合物を氷浴中で15分間攪拌した。EDC (370 mg、1.93 mmol)を混合物に加え、5分間攪拌した。得られた溶液を、温度を室温に維持しながら8時間攪拌して反応させた。反応が終了後 (TLCにより監視した)、HCl溶液、NaHCO<sub>3</sub>、および水で順次洗浄し、その後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を真空中で除去した。これにより、黄色粗固体として800 mgの2 - [3 - (p - 2 - ブロモブタンアニリン) - 4 - メチルフェニル]オキサゾールを得た。

## 【0220】

10

20

30

40

50

2 - [ 3 - ( p - 2 - プロモブタンアニリン ) - 4 - メチルフェニル ] オキサゾール ( 500 mg、1.08 mmol ) を 50 ml の丸底フラスコ中に入れた。ジメチルアミン / MeOH ( 20 ml ) をこれに加え、続いて、TEA ( 0.4 g ) を加えた。得られた溶液を、温度を 65 に維持しながら 12 時間攪拌して反応させた。溶媒を真空中で除去した。残渣を DCM 中に溶解し、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、続いて、メタノール中に HCl の溶液を加えた。これにより、白色固体として 150 mg の 2 - [ 3 - ( p - 2 - ジメチルアミノブタンアニリン ) - 4 - メチルフェニル ] オキサゾールヒドロクロリドを得た。

<sup>1</sup>H NMR ( D<sub>2</sub>O ) 0.96 ( t , 3 H , J = 7 ) , 1.95 - 2.15 ( m , 2 H ) , 2.18 ( s , 3 H ) , 2.91 ( s , 6 H ) , 3.91 ( m , 1 H ) , 7.20 ( s , 1 H ) , 7.29 ( d , 2 H , J = 8 ) , 7.35 ( d , 1 H , J = 8 ) , 7.48 ( d , 2 H , J = 8 ) , 7.68 ( s , 1 H ) , 7.79 ( d , 1 H , J = 8 ) , 7.82 ( s , 1 H ) ppm ; E S M S C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> に対する算出値 : 363 ; 測定値 : 364 ( M + 1 ) 。

### 【 0221 】

化合物 10 : 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 ( 2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - アミド

2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イルアミン ( 200 mg、0.80 mmol ) の DCM ( 2 ml ) 溶液を 8 ml の封管中に入れた。2 - ( tert - プトキシカルボニル ) - 4 - メチルペンタン酸 ( 370 mg、1.60 mmol ) を混合物に加え、続いて、EDC ( 180 mg、0.94 mmol ) の DCM ( 2 ml ) 溶液を 0 で加えた。得られた溶液を、温度を 0 に維持しながら 10 分間攪拌して反応させた。得られた溶液を、温度を室温に維持しながら一晩攪拌して反応させた。反応進行は TLC ( EtOAc / PE = 1 : 1 ) により監視した。得られた混合物を 10 ml の NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で 3 回洗浄した。得られた溶液を 10 ml の H<sub>2</sub>O で 3 回抽出し、有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリエバポレータを用いて真空中で濃縮し、固体として [ 3 - メチル - 1 - ( 2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イルカルバモイル ) - ブチル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを提供した。この原料を次の工程で直接用いた。

### 【 0222 】

[ 3 - メチル - 1 - ( 2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イルカルバモイル ) - ブチル ] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ( 370 mg、0.80 mmol ) を 50 ml の丸底フラスコ中に入れ、続いて、2,2,2 - トリフルオロ酢酸 ( 3 ml ) の DCM ( 7 ml ) 溶液を攪拌しながらゆっくりと加えた。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応進行は TLC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH = 10 : 1 ) により監視した。混合物をその後、ロータリエバポレータを用いて真空中で蒸発により濃縮した。pH を 7 ~ 8 に調節することは、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 飽和 ) を加えることにより達成した。得られた溶液を 10 ml の EtOAc で 3 回抽出し、有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ロータリエバポレータを用いて真空中で蒸発により濃縮した。残渣を 10 ml の n - ヘキサンで粉末化し、白色固体として 30 mg ( 21 % ) の 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 ( 2' - メチル - 5' - オキサゾール - 2 - イル - ビフェニル - 4 - イル ) - アミドを提供した。

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 0.86 - 0.94 ( m , 6 H ) , 1.25 ( bs , 1 H ) , 1.35 - 1.39 ( m , 1 H ) , 1.47 - 1.51 ( m , 1 H ) , 1.76 - 1.79 ( m , 1 H ) , 2.30 ( s , 3 H ) , 3.31 ( s , 2 H ) , 3.34 - 3.38 ( m , 1 H ) , 7.35 ( d , 2 H , J = 8 ) , 7.36 ( s , 1 H ) , 7.45 ( d , 1 H , J = 8 ) , 7.76 ( d , 2 H , J = 8 ) , 7.77 ( s , 1 H ) , 7.85 ( dd , 1 H , J = 8 , 2 ) , 8.209 s , 1 H ) ppm ; E S M S C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> に対する算出値 : 363 ; 測定値 : 362 ( M - 1 ) 。

### 【 0223 】

10

20

30

40

50

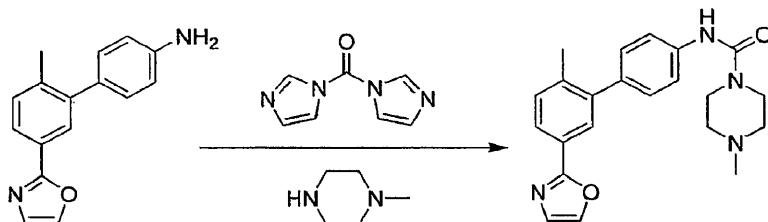
化合物 11 : 2 - アミノ - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル ) - アセトアミド

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 2.32 ( s , 3 H ) , 3.85 ( q , 2 H ) , 7.39 ( s , 1 H ) , 7.43 ( d , 2 H , J = 8 ) , 7.49 ( d , 1 H , J = 8 ) , 7.75 ( d , 2 H , J = 8 ) , 7.80 ( s , 1 H ) , 7.89 ( dd , 1 H , J = 8 , 2 ) , 8.23 ( s , 1 H ) , 8.29 ( bs , 2 H ) , 10.87 ( s , 1 H ) ppm ; E S M S C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>に対する算出値 : 307 ; 測定値 : 308 ( M + H ) 。

【0224】

化合物 12 : 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル ) - アミド 10

【化29】



20

ジ ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メタノン ( 194 mg , 1.20 mmol ) の C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 ml ) 溶液を 50 ml の丸底フラスコ中に入れ、続いて、2' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イルアミン ( 300 mg , 1.20 mol ) の C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 ml ) 溶液を滴下した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応進行は T L C ( EtOAc / PE = 1 : 1 ) により監視した。その後、1 - メチルピペラジン ( 120 mg , 1.20 mmol ) を混合物に加えた。得られた溶液を室温でさらに 3 時間攪拌した。反応進行は T L C ( C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH = 10 : 1 ) により監視した。得られた混合物を 20 ml の H<sub>2</sub>O で 3 回洗浄した。有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒の除去後、粗最終生成物を EtOAc / PE から再結晶により精製し、白色粉末として 170 mg ( 38 % ) の表題の化合物、4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル ) - アミドを得た。 30

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 2.30 ( s , 3 H ) , 2.51 ( s , 3 H ) , 2.63 ( s , 4 H ) , 3.66 ( s , 4 H ) , 6.56 ( s , 1 H ) , 7.20 ( s , 1 H ) , 7.31 ( d , 2 H , J = 11 ) , 7.33 ( d , 1 H , J = 11 ) , 7.45 ( d , 2 H , J = 11 ) , 7.67 ( s , 1 H ) , 7.89 ( d , 2 H , J = 8 ) ppm ; E S M S C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>に対する算出値 : 376 ; 測定値 : 377 ( M + H ) 。

【0225】

化合物 123 : 2 - アミノ - 3 - メチル - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル ) - プチルアミド 40

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 1.00 ( d , 6 H , J = 9 ) , 2.01 - 2.22 ( m , 1 H ) , 2.27 ( s , 3 H ) , 3.68 ( bs , 3 H ) , 3.88 - 3.90 ( m , 1 H ) , 7.35 - 7.45 ( m , 4 H ) , 7.73 - 7.75 ( m , 3 H ) , 7.83 - 7.86 ( m , 1 H ) , 8.17 ( s , 1 H ) ppm ; E S M S C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>に対する算出値 : 349 ; 測定値 : 350 ( M + H ) 。

【0226】

化合物 124 : 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - N - ( 2 ' - メチル - 5 ' - オキサゾール - 2 - イル - ピフェニル - 4 - イル ) - チオアセトアミド

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 2.30 ( s , 3 H ) , 4.12 ( s , 2 H ) , 7.01 ( t , 1 H , J = 8 ) , 7.12 ( t , 1 H , J = 8 ) , 7.36 ( s , 1 H ) 50

) , 7 . 4 5 ( d , 2 H , J = 8 ) , 7 . 4 8 ( s , 2 H ) , 7 . 7 8 ( s , 1 H ) , 7 . 8 6 ( s , 1 H ) , 7 . 9 8 ( d , 2 H , J = 8 ) , 8 . 1 9 ( s , 1 H ) , 1 1 . 9 6 ( s , 1 H ) ppm ; E S M S C<sub>2</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O S に対する算出値 : 4 2 0 ; 測定値 : 4 2 1 ( M + H ) 。

## 【 0 2 2 7 】

化合物 1 2 5 : N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) シクロプロパンカルボキサミド

<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) ( ppm ) 7 . 6 ( m , 5 H ) , 7 . 4 ( m , 3 H ) , 2 . 2 ( m , 1 H ) , 1 . 2 ( m , 2 H ) , 0 . 9 ( m , 2 H ) ; E S M S C<sub>1</sub>H<sub>13</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N O に対する計算値 : 3 3 9 . 1 ; 測定値 : 3 3 9 . 9 ( M + H ) <sup>+</sup> 10

## 【 0 2 2 8 】

化合物 1 2 6 : N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) ピロリジン - 2 - カルボキサミド

<sup>1</sup> H - N M R ( d<sub>6</sub> - D M S O ) ( ppm ) 9 . 9 ( b r , 1 H ) , 7 . 7 ( d , 2 H , J = 8 ) , 7 . 5 ( m , 3 H ) , 7 . 4 ( d , 2 H , J = 8 ) , 4 . 0 ( m , 1 H ) , 3 . 1 ( m , 2 H ) , 2 . 3 ( m , 2 H ) , 1 . 8 ( t , 2 H , J = 7 ) ; E S M S C<sub>1</sub>H<sub>16</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O に対する計算値 : 3 6 8 . 1 ; 測定値 : 3 6 9 . 0 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0 2 2 9 】

化合物 1 2 7 : N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エンカルボキサミド

<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) ( ppm ) 7 . 6 ( d , 2 H , J = 9 ) , 7 . 5 ( m , 3 H ) , 7 . 4 ( d , 2 H , J = 9 ) , 7 . 3 ( b r , 1 H ) , 5 . 7 6 ( s , 2 H ) , 2 . 6 ( m , 1 H ) , 2 . 4 ( m , 2 H ) , 2 . 2 ( m , 2 H ) , 2 . 0 ( m , 1 H ) , 1 . 8 ( m , 1 H ) ; E S M S C<sub>2</sub>H<sub>17</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N O に対する計算値 : 3 7 9 . 1 ; 測定値 : 3 8 0 . 0 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0 2 3 0 】

化合物 1 2 8 : N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - メチルシクロヘキサンカルボキサミド

<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) ( ppm ) 7 . 6 ( m , 4 H ) , 7 . 5 ( m , 1 H ) , 7 . 4 ( d , 2 H , J = 9 ) , 7 . 2 ( b r , 1 H ) , 2 . 5 ( m , 1 H ) , 2 . 4 ( m , 1 H ) , 1 . 8 ( m , 4 H ) , 1 . 6 ( m , 3 H ) , 1 . 3 ( m , 1 H ) , 1 . 0 ( d , 3 H , J = 7 ) ; E S M S C<sub>2</sub>H<sub>21</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N O に対する計算値 : 3 9 5 . 1 ; 測定値 : 3 9 6 . 0 ( M + H ) <sup>+</sup> 30

## 【 0 2 3 1 】

化合物 1 2 9 : N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) ( ppm ) 7 . 7 ( m , 2 H ) , 7 . 4 ( m , 3 H ) , 7 . 4 ( d , 2 H , J = 9 ) , 7 . 3 ( b r , 1 H ) , 2 . 4 - 3 . 4 ( m , 6 H ) , 2 . 1 ( m , 4 H ) ; E S M S C<sub>1</sub>H<sub>18</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O に対する計算値 : 3 8 2 . 1 ; 測定値 : 3 8 2 . 9 ( M + H ) <sup>+</sup> 40

## 【 0 2 3 2 】

化合物 1 3 0 : N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - カルボキサミド

<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) ( ppm ) 7 . 6 ( m , 5 H ) , 7 . 4 ( d , 2 H , J = 9 ) , 7 . 3 ( b r , 1 H ) , 2 . 8 ( m , 1 H ) , 2 . 6 ( m , 1 H ) , 2 . 3 ( m , 2 H ) , 1 . 2 - 1 . 9 ( m , 7 H ) ; E S M S C<sub>2</sub>H<sub>19</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N O に対する計算値 : 3 9 3 . 1 ; 測定値 : 3 9 4 . 0 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0 2 3 3 】

化合物 1 3 1 : N - ( 2 ' - クロロ - 5 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 -

50

イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) (ppm) 7.6 (d, 2H, J = 9), 7.5 (m, 3H), 7.4 (d, 2H, J = 9), 7.3 (br, 1H), 6.2 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.4 (m, 2H); E S M S C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N Oに対する計算値：391.1；測定値：392.0(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0234】

化合物132：N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) (ppm) 7.6 (m, 4H), 7.5 (m, 1H), 7.4 (d, 2H, J = 9), 7.2 (br, 1H), 6.3 (m, 1H), 6.1 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.4 (m, 1H); E S M S C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N Oに対する計算値：391.1；測定値：392.0(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0235】

化合物133：N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) (ppm) 7.6 (d, 2H, J = 9), 7.5 (m, 3H), 7.4 (d, 2H, J = 9), 7.3 (br, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (m, 6H); E S M S C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Oに対する計算値：396.1；測定値：397.0(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0236】

化合物134：N-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) (ppm) 7.6 (d, 2H, J = 9), 7.5 (m, 3H), 7.4 (d, 2H, J = 9), 7.3 (br, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (m, 6H); E S M S C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Oに対する計算値：382.1；測定値：383.0(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0237】

化合物135：N-((2'-メチル-5'-(オキサゾール-2-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)ブタン-1-アミン

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) (ppm), 7.92-7.19 (m, 9H), 2.64 (t, J = 6.5, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.60-1.22 (m, 4H), 0.92 (t, J = 6.5, 3H)。E S M S C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>Oに対する計算値：320.2；測定値：321.2(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0238】

化合物136：N-((2'-メチル-5'-(オキサゾール-2-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)プロパ-2-エン-1-アミン

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>I) (ppm), 7.98-7.17 (m, 9H), 6.05-5.04 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。E S M S C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>Oに対する計算値：304.2；測定値：305.2(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0239】

化合物137：N-((2'-メチル-5'-(オキサゾール-2-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)プロパン-1-アミン

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) (ppm), 8.01-7.20 (m, 9H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.5, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 0.92 (t, J = 6.5, 2H)。E S M S C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Oに対する計算値：306.2；測定値：307.2(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0240】

化合物 138 : (6 - (4 - (ブチルアミノ)フェニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メタノール

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm), 7.91 - 6.52 (s, 6H), 5.94 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.13 (t, J = 9.2, 2H), 1.72 - 1.30 (m, 4H), 0.93 (t, J = 9.2, 3H)。ESMS C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>に対する計算値：299.2；測定値：300.2 (M + H)<sup>+</sup>。

【0241】

化合物 139 : 6 - (4 - (ブチルアミノ)フェニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルボアルデヒド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm), 9.81 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7, 2H), 6.82 (d, J = 7, 2H), 6.04 (s, 2H), 3.17 (t, J = 6, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.98 (t, J = 6, 3H)。ESMS C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>に対する計算値：297.2；測定値：298.2 (M + H)<sup>+</sup>。

【0242】

化合物 140 : N - ブチル - 4 - (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル)アニリン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm), 8.01 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7, 2H), 6.61 (d, J = 7, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.17 (t, J = 6, 2H), 1.71 (m, 4H), 0.98 (t, J = 6, 3H)。ESMS C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>Oに対する計算値：290.1；測定値：291.2。 (M + H)<sup>+</sup>。

【0243】

化合物 141 : N - ブチル - 4 - (6 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アニリン

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C<sub>1</sub>) (ppm), 7.08 (d, J = 7.5, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.65 (d, J = 7.5, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.16 (t, J = 6, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.71 - 1.39 (m, 4H), 0.98 (t, J = 6, 2H)。ESMS C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>に対する計算値：283.2；測定値：284.2。 (M + H)<sup>+</sup>。

【0244】

化合物 142 : メチル 4' - (ブチルアミノ) - 6 - メチルビフェニル - 3 - カルボキシレート

【0245】

化合物 143 : N - ブチル - 2' - クロロ - 5' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 4 - アミン

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C<sub>1</sub>) (ppm), 7.60 - 6.58 (m, 7H), 3.16 (t, J = 6, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.71 - 1.38 (m, 4H), 0.97 (t, J = 6, 2H)。ESMS C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>Nに対する計算値：327.1；測定値：328.1。 (M + H)<sup>+</sup>。

【0246】

化合物 144 : N - イソブチル - 2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル)ビフェニル - 4 - アミン

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C<sub>1</sub>) (ppm), 7.95 - 6.58 (m, 9H), 3.79 (s, 1H), 2.97 (d, J = 6, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.2, 6H)。ESMS C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Oに対する計算値：306.2；測定値：307.3。 (M + H)<sup>+</sup>。

【0247】

化合物 145 : 2 - (2' - メチル - 5' - (オキサゾール - 2 - イル)ビフェニル - 4 - イルアミノ)エタノール

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C<sub>1</sub>) (ppm), 7.95-6.66 (m, 9H), 3.87 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。ESMS C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対する計算値: 294.1；測定値: 295.2。(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0248】

化合物146: 4-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸(2'-メチル-5'-オキサゾール-2-イル-ビフェニル-4-イル)-アミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDC<sub>1</sub>) 2.31 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.63 (s, 4H), 3.66 (s, 4H), 6.56 (s, 1H), 7.20-7.46 (m, 6H), 7.68 9s, 1H), 7.89 (d, 1H, J=6) ppm; ESMS C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>に対する計算値: 376；測定値: 377 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0249】

化合物147: エチル2-(2'-メチル-5'-(オキサゾール-2-イル)ビフェニル-4-イルアミノ)アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>C<sub>1</sub>) (ppm), 7.96-6.63 (m, 9H), 8.52 (s, 1H), 4.24 (d×d, J=7, 2H), 3.95 (d, J=4, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.32 (t, J=7, 3H)。ESMS C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>に対する計算値: 336.2；測定値: 337.2。(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0250】

Lが-NHC(S)-または-C(S)NH-である本発明の化合物は、アミドリンカーを有する化合物をローソン試薬で処理することにより調製できる。

## 【0251】

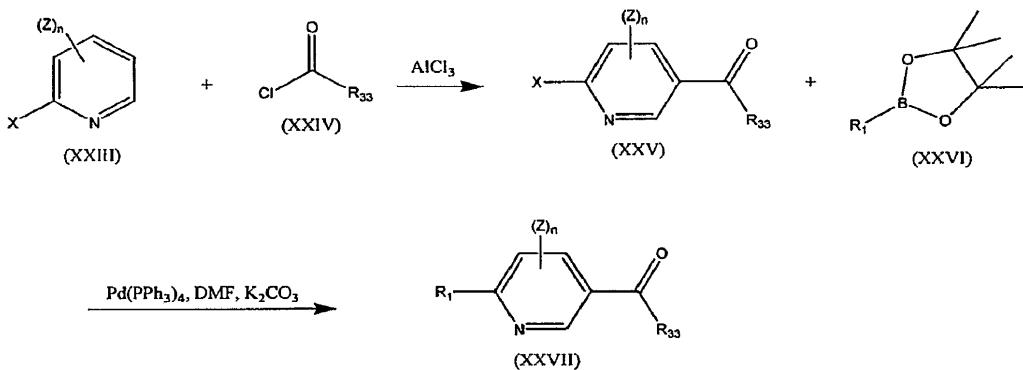
-CH<sub>2</sub>-NH-または-NH-CH<sub>2</sub>-リンカーを有する化合物は、-NHC(S)-または-C(S)NH-リンカーを有する化合物をラネーニッケルと接触させることにより調製できる。あるいは、-CH<sub>2</sub>-NH-または-NH-CH<sub>2</sub>-リンカーを有する本発明の化合物は、-C(O)-NH-または-NH-C(O)-リンカーをそれぞれ有する化合物を、例えば、水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより調製できる(2004年7月22日に出願された米国特許出願第10/897,681号を参照されたい。当該文献の教示全てを参考によって本明細書に組み込んだものとする)。

## 【0252】

-C(O)-リンカーを有する本発明の化合物は、フリーデル・クラフツアシル化反応により、例えば、ピラジニル誘導体(XXII)をAlCl<sub>3</sub>の存在下で酸塩化物(XXIV)と反応させることにより調製でき、中間体を形成し、これをその後、パラジウム触媒および塩基の存在下で[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル-アリールまたは-ヘテロアリール(XXV)と反応させ、カルボニルリンカー(XXVI)を有する本発明の化合物を形成することができる(スキームIVを参照)。

## 【化30】

スキーム IV



## 【0253】

-C(S)-を有する本発明の化合物は、ピリジン中でローソン試薬またはP<sub>2</sub>S<sub>5</sub>で

10

20

30

40

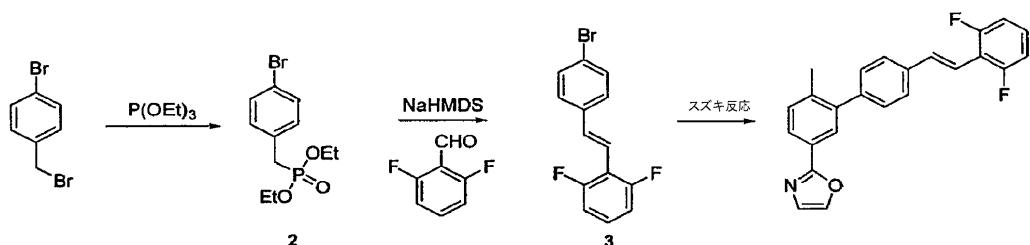
50

化合物を処理することで、カルボニルリンカーを有する化合物から調製できる。

【0254】

- C = C - リンカーを有する化合物は一般に、下記のスキームのように調製できる：

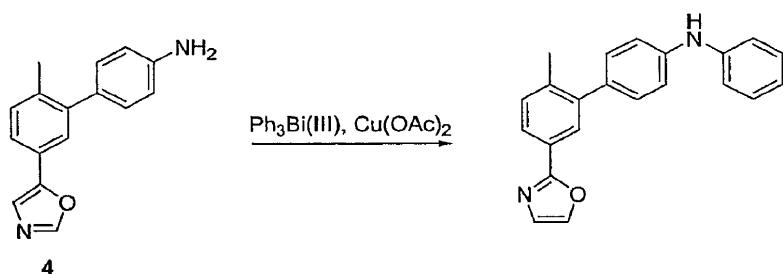
【化31】



【0255】

- N(R) - リンカーを有する化合物は一般に、下記のスキームのように調製できる：

【化32】

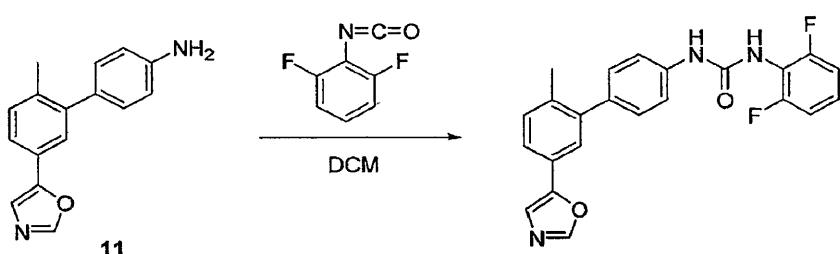


【0256】

- N R C(O)N R - リンカーを有する化合物は一般に、下記のスキームのように調製できる：

【化33】

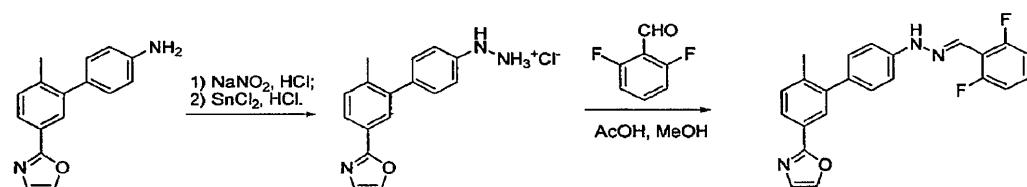
30



【0257】

- N R N = C R<sub>6</sub> - リンカーを有する化合物は一般に、下記のスキームのように調製できる：

【化34】



【0258】

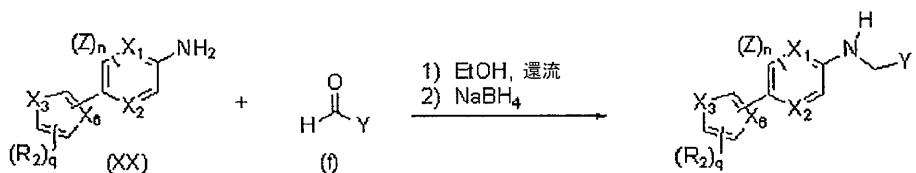
50

- C H<sub>2</sub> - NH - または - NH - C H<sub>2</sub> - リンカーを有する本発明の化合物は、 - NH C ( S ) - または - C ( S ) NH - リンカーを有する化合物をラネーニッケルと接触させることにより調製できる。あるいは、 &#8212; C H<sub>2</sub> - NH - または - NH - C H<sub>2</sub> - リンカーを有する本発明の化合物は、 - C ( O ) - NH - または - NH - C ( O ) - リンカーをそれぞれ有する化合物を、例えば、水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより調製できる。あるいは、 - N H C H<sub>2</sub> - リンカーを有する化合物は、アルデヒド ( f ) をアミン ( XX ) と反応させ、続いて、スキーム V I a に示すようにシフト塩基を水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより調製できる ( 2004 年 7 月 22 日に出願された、米国特許出願第 10 / 897,681 号を参照されたい。当該文献の教示全てを参考によって本明細書に組み込んだものとする ) 。

10

## 【化 35】

スキーム V I a



20

## 【0259】

## 第 2 の実施形態： I L - 2 產生の阻害

ジャーカット細胞を 96 ウェルプレート ( 1 % F B S 培地でウェルあたり 50 万個の細胞 ) に置き、その後、本発明の試験化合物を異なる濃度で加えた。10 分後、細胞は P H A ( 最終濃度 2 . 5 μ g / mL ) で活性化され、 C O<sub>2</sub> 下、 37 ℃ で 20 時間インキュベートした。最終容量は 200 μ L であった。インキュベーション後、細胞を遠心分離機にかけ、浮遊物を回収し、 I L - 2 產生に対するアッセイ分析前に - 70 ℃ で保存した。市販の E L I S A キット ( I L - 2 E l i - p a i r , D i a c l o n e R e s e a r c h 、ブザンソン、フランス ) を用いて I L - 2 の產生を検出し、ここから用量反応曲線を得た。非刺激対照に対して刺激を阻害した後、 I C<sub>50</sub> 値を最大 I L - 2 產生の 50 % での濃度として算出した。

30

【表2】

| 化合物番号   | $IC_{50}$                   |
|---|-----------------------------|
| 3, 4, 106, 107  | < 20 nM                     |
| 6, 108  | 20 nM < and<br>< 50 nM      |
| 2, 5, 124, 127  | 50 nM < and<br>< 100 nM     |
| 8, 35, 48, 125,<br>128, 130, 141,<br>142, 144                             | 100 nM < and<br>< 500 nM    |
| 1, 9, 10, 123,<br>132   | 500 nM < and<br>< 1 $\mu$ M |
| 11, 12, 126,<br>129, 131, 133,<br>134, 135, 136,<br>137, 145, 146,<br>147 | > 1 $\mu$ M                 |

10

20

IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-、およびINF-などの他のサイトカインの阻害は、各サイトカイン用の市販のELISAキットを用いて同様に試験することができる。

## 【0260】

第3の実施形態：RBL細胞、ジャーカット細胞、および一次T細胞内の $I_{CRAc}$ 電流阻害のパッチクランプ研究

一般に、全細胞パッチクランプ法は、 $I_{CRAc}$ を媒介するチャネル上の本発明の化合物の効果を検査するのに使用する。かかる実験において、ベースライン測定をパッチした細胞に対して確立する。その後、試験する化合物を外液中の細胞に灌流させ（またはパフさせ）、 $I_{CRAc}$ 上の化合物の効果を測定する。 $I_{CRAc}$ を調節する（例えば、阻害する）化合物は、CRACイオンチャネル活性の調節に対し本発明で有用な化合物である。

## 【0261】

## 1) RBL細胞

(細胞)

ラット好塩基球性白血病細胞(RBL-2H3)を、95%エア/5%CO<sub>2</sub>の雰囲気中、10%ウシ胎仔血清を補充したDMEM培地で成長させた。使用1~3日前に、細胞をガラスカバースリップ上でシードした。

## 【0262】

(記録条件)

個々の細胞の膜電流を、EPC10(HEKA Electronic、ラムブレヒト、ドイツ)によるパッチクランプ法の全細胞構成を用いて記録した。電極(2~5 MΩの抵抗)を、ホウケイ酸ガラス毛細管(Sutter Instruments、Novato、CA)から構築した。記録は室温で行った。

## 【0263】

(細胞内ピペット溶液)

30

40

50

Cs - グルタミン酸塩 120 mM ; CsCl 20 mM ; CsBAPTA 10 mM ; CsHEPES 10 mM ; NaCl 8 mM ; MgCl<sub>2</sub> 1 mM ; IP3 0.02 mMを含み；CsOHで調整したpH = 7.4の細胞内ピペット溶液。溶液は氷上で保持し、実験を行う前まで遮光状態にした。

## 【0264】

## (細胞外溶液)

NaCl 138 mM ; NaHEPES 10 mM ; CsCl 10 mM ; CaCl<sub>2</sub> 10 mM ; グルコース 5.5 mM ; KCl 5.4 mM ; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.4 mM ; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O 0.3 mMを含み、NaOHで調整したpH = 7.4の細胞外溶液。

10

## 【0265】

## (化合物処理)

各化合物は、DMSOを用いて10 mMストックから順次希釈した。最終DMSO濃度は0.1%で常に保持した。

## 【0266】

## (実験手順)

$I_{C_{RAC}}$ 電流を50 msecプロトコルを用いて2秒ごとに監視した。ここで、電圧は、-100 mV ~ +100 mVにランプした。膜電位は、試験ランプ間で0 mVに保持した。一般的な実験において、ピークの内向き電流は50 ~ 100秒以内に発生する。いったん $I_{C_{RAC}}$ 電流が安定化されると、細胞を細胞外溶液中の試験化合物と灌流させた。実験の終わりに、残りの $I_{C_{RAC}}$ 電流はその後、電流をまだ阻害できることを確かめるため、対照化合物(SKF96365、10 μM)でチャレンジした。

20

## 【0267】

## (データ分析)

$I_{C_{RAC}}$ 電流レベルは、MATLABを用いたオフライン分析で、-80 mVのランプ電圧で内向き電流振幅を測定することにより決定した。各濃度に対する $I_{C_{RAC}}$ 電流阻害は、同一細胞からの実験の初めのピーク振幅を用いて算出した。各化合物に対する $I_{C_{50}}$ 値およびヒル係数は、個々のデータポイント全てを単一のヒルの式にフィッティングすることにより推定した。

30

## 【0268】

## (結果)

下記の表は、RBL細胞内で50%の $I_{C_{RAC}}$ 電流を阻害する本発明の化合物の濃度を示す。

## 【表3】

| 化合物番号    | $IC_{50}$ |
|----------|-----------|
| 3        | 140 nM    |
| SKF96365 | 4 μM      |

40

## 【0269】

## 2) ジャーカット細胞

## (細胞)

ジャーカットT細胞は、ガラスカバースリップ上で成長させ、記録チャンバに移し、以下の組成：NaCl 145 mM、KCl 2.8 mM、CsCl 10 mM、CaCl<sub>2</sub> 10 mM、MgCl<sub>2</sub> 2 mM、グルコース 10 mM、HEPES · NaOH 10 mM、pH 7.2の標準修正リングル溶液中に保持する。

## 【0270】

## (細胞外溶液)

外液は、10 mM Canar、11.5 mMグルコース、および種々の濃度の試験化

50

合物を含む。

【0271】

(細胞内ピペット溶液)

標準細胞内ピペット溶液は：Cs - グルタミン酸塩 145 mM、NaCl 8 mM、MgCl<sub>2</sub> 1 mM、ATP 0.5 mM、GTP 0.3 mM、CsOHで調節したpH 7.2を含む。溶液には、[Ca<sup>2+</sup>]iを100~150 nMの安静レベルに緩衝するため、10 mM Cs - BAPTAおよび4.3~5.3 mM CaCl<sub>2</sub>の混合物を補充する。

【0272】

(パッチクランプ法)

パッチクランプ実験を21~25で密封全細胞構成で行う。高分解能の電流記録は、コンピューターベースのパッチクランプ増幅装置（EPC-9、HEKA、ラムブレヒト、ドイツ）により取得する。Sylgard（登録商標）-被覆パッチピペットは、標準細胞内液で満たした後、2~4 M間の抵抗を有する。全細胞構成の確立直後に、-100~+100 mVの範囲にわたり持続時間50~200 msのランプ電圧を、300~400秒間、0.5 Hzの周期で供給する。全ての電圧を外液および内液間10 mVの液界電位に対し補正する。電流を2.3 kHzでフィルタリングし、100 μs間隔でデジタル化する。容量性電流および直列抵抗を、EPC-9の自動キャパシタンス補償を用いて各ランプ電圧の前に決定し、補正する。

【0273】

(データ分析)

I<sub>CRC</sub>（通常、1~3）の活性化前の一一番最初のランプは、2 kHzでデジタル的にフィルタリングし、プールし、全てのその後の電流記録のリークサブトラクション用に使用する。内向き電流の低分解能の時間的推移は、-80 mVまたは選択した電圧で電流振幅を測定することにより、リーク補正した個々のランプ電流記録から取り出す。

【0274】

3) 一次T細胞

(一次T細胞の調製)

一次T細胞は、2 mLの全血に100 μLのRosetteSep（登録商標）ヒトT細胞濃縮カクテルを添加することでヒト全血試料から得られる。混合物を室温で20分間インキュベートし、その後、2% FBSを含有する等量のPBSで希釈する。混合物をRosetteSep（登録商標）DM-L密度培地の上部に層状にし、その後、室温で、1200 gで20分間遠心分離機にかける。濃縮T細胞は、血漿/密度培地界面から回収し、その後、2% FBSを含有するPBSで2回洗浄し、RBL細胞に対する記載の手順に従ってパッチクランプ実験で用いる。

【0275】

第4の実施形態：一次ヒトPBMににおける複数サイトカインの阻害

末梢血单核細胞（PBMCs）を、本発明の化合物またはサイトカイン産生の公知の阻害剤であるサイクロスポリンA（CsA）の種々の濃度の存在下で、フィトヘムアグルチニン（PHA）で刺激する。サイトカイン産生は、製造業者指示に従って市販のヒトELISAアッセイキット（Cell Science, Inc.から）を用いて測定する。

本発明の化合物は、一次ヒトPBM細胞におけるIL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、INF-、およびTNF- の強力な阻害剤であると予想される。さらに、本発明の化合物は、抗炎症性サイトカインであるIL-10を阻害しないと予想される。

【0276】

第5の実施形態：RBL細胞における脱顆粒阻害

(手順)：

アッセイを行う前日に、96ウェルプレートでコンフルエント状態に成長させたRBL

10

20

30

40

50

細胞を、37で少なくとも2時間インキュベートする。各ウェルの培地を、2 $\mu$ Lg/mLの抗DNP IgEを含有する100 $\mu$ Lのフレッシュな培地に交換する。

翌日、細胞をPRS(2.6mMグルコースおよび0.1%BSA)で1回洗浄し、160 $\mu$ LのPRSを各ウェルに添加する。試験化合物を20 $\mu$ L溶液のウェルに10Xの所望の濃度で加え、37で20~40分間インキュベートする。20 $\mu$ Lの10Xマウス抗IgE(10 $\mu$ L/mL)を添加する。最大脱颗粒は、抗IgEの添加後、15~40分の間に発生する。

本発明の化合物は、脱颗粒を阻害すると予想される。

#### 【0277】

第6の実施形態：T細胞における走化性の阻害

10

##### (T細胞単離)：

ヘパリン化全血(2ブタ、1ヒト)の20mLアリコートを、フィコール・ハイパックにて密度勾配遠心分離にかける。リンパ球および单球を含有する末梢血单核細胞(PBMCs)を表すバフィコート層を1回洗浄し、12mLの不完全 RPMI 1640で再懸濁し、その後、ゼラチン被覆したT75培養用フラスコに1時間、37で置く。单球を欠失した末梢血リンパ球(PBLs)を表す非接着細胞を、完全RPMI培地で再懸濁し、温かな培地で平衡化している緩く充填された活性ナイロンウールカラムに置く。37で1時間後、非接着T細胞集団を、追加の培地を有するカラムを洗浄することにより溶出する。T細胞調製物を遠心分離機にかけ、5mLの不完全RPMI中で再懸濁し、血球計を用いてカウントする。

20

#### 【0278】

##### (細胞移動アッセイ)：

各T細胞調製物のアリコートをCalcien AM(TefLabs)で標識し、1.83mM CaCl<sub>2</sub>および0.8mM MgCl<sub>2</sub>含有し、pH7.4(HHBSS)のHEPES緩衝ハンクス液中で2.4×10<sup>6</sup>/mLの濃度で懸濁する。次いで、0、20nM、200nM、または2000nMの化合物1あるいは20nM EDTAを含有する等量のHHBSSを加え、細胞を37で30分間インキュベートする。細胞懸濁液(60,000個の細胞)の50 $\mu$ Lアリコートを、HHBSS中に10ng/mL MIP-1を含有するウェルの上に固定されているNeuroprobe Chemotax 96ウェル走化性ユニットの膜(細孔径5 $\mu$ m)上に置く。T細胞を37で2時間移動させた後、膜の上面(apical surface)を拭き、細胞を全て取り除く。走化性ユニットをその後、Cytoflour 4000(Perspective BioSystems)に置き、各ウェルの蛍光を測定する(励起および発光波長はそれぞれ、450および530nm)。各ウェル内の移動細胞の数は、膜に固定する前に走化性ユニットの下部のウェルに置いた標識細胞の順次倍数希釈による蛍光の測定から生成された標準曲線から決定する。

30

#### 【0279】

本発明の化合物は、T細胞の遊走反応を阻害すると予想される。

#### 【0280】

本明細書に引用された全ての刊行物、特許出願、特許、および他の文献は、その内容全体を参照によって本明細書に組み込んだものとする。対立する場合、定義を含む本特許明細書が支配する。さらに、原料、方法、および実施例は説明用に記載したものに過ぎず、何ら限定的なものではない。

40

#### 【0281】

以上の説明から、本明細書に記載の本発明に変形や修正を行うことは明らかになるであろう。かかる実施形態もまた冒頭の請求項の範囲内である。

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT  |   | International application No.<br>PCT/US 07/02306 |
|--|---|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(8) - A01N 31/04; A61K 31/065 (2007.01)<br>USPC - 514/726<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |   |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>USPC - 514/726   |   |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>USPC - 514/726; 514/146-147; 514/163; 514/485; 514/618; 514/555; 514/602 (see search terms below)   |   |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>USPTO-WEST - PGPB, USPTO, USOC, EPAB, JPAZ keywords: biphenyl, (inflammation OR inflammatory), autoimmune, heterocary, composition, cytokine, IL-, ion channel. INTERNET search - Google - same search terms as for USPTO-WEST.  |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |   |  |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.                            |
| X  | US 6,877,488 B2 (REITZ et al.) 13 January 2004 (13.01.2004), col 1, ln 65 to col 2, ln 66; col 3, ln 3-25; col 22, ln 9 to col 23, ln 1; col 23, ln 8-11, 20-38; col 25, ln 50 to col 26, ln 15; col 32, ln 40 to col 33, ln 65; col 34, ln 47 to col 35, ln 62 | 1-121, 140-142, 145-147                          |
| Y  | US 6,919,483 B2 (BURNS et al.) 19 July 2005 (19.07.2005), col 6, ln 9-29; col 7, ln 27-43; col 8, ln 19-24; col 10, ln 38-56; col 18, ln 18-33  | 122-139, 143-144                                 |
| Y  | US 6,774,142 B2 (LAHEY et al.) 10 August 2004 (10.08.2004), col 6, ln 18 to col 8, ln 52; col 8, ln 62-67; col 10, ln 25-44   | 130-136  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>   |   |  |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |   |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>23 July 2007 (23.07.2007)   | Date of mailing of the international search report<br>26 SEP 2007   |  |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-3201  | Authorized officer:<br>Lee W. Young<br><small>PCT Helpdesk: 571-272-4900<br/>PCT OSP: 571-272-7774</small>  |  |

---

フロントページの続き

| (51)Int.Cl.               | F I             | テーマコード(参考) |
|---------------------------|-----------------|------------|
| A 6 1 P 7/06 (2006.01)    | A 6 1 P 7/06    | 4 C 0 6 9  |
| A 6 1 P 7/00 (2006.01)    | A 6 1 P 7/00    | 4 C 0 8 4  |
| A 6 1 P 19/08 (2006.01)   | A 6 1 P 19/08   | 4 C 0 8 6  |
| A 6 1 P 17/06 (2006.01)   | A 6 1 P 17/06   | 4 C 2 0 6  |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01)    | A 6 1 P 1/04    | 4 H 0 0 6  |
| A 6 1 P 1/06 (2006.01)    | A 6 1 P 1/06    |            |
| A 6 1 P 3/10 (2006.01)    | A 6 1 P 3/10    |            |
| A 6 1 P 15/00 (2006.01)   | A 6 1 P 15/00   |            |
| A 6 1 P 19/02 (2006.01)   | A 6 1 P 19/02   |            |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01)   | A 6 1 P 17/00   |            |
| A 6 1 P 21/00 (2006.01)   | A 6 1 P 21/00   |            |
| A 6 1 P 37/06 (2006.01)   | A 6 1 P 37/06   |            |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01)   | A 6 1 P 11/00   |            |
| A 6 1 P 19/00 (2006.01)   | A 6 1 P 19/00   |            |
| A 6 1 P 11/06 (2006.01)   | A 6 1 P 11/06   |            |
| A 6 1 P 27/02 (2006.01)   | A 6 1 P 27/02   |            |
| A 6 1 P 1/02 (2006.01)    | A 6 1 P 1/02    |            |
| A 6 1 P 13/12 (2006.01)   | A 6 1 P 13/12   |            |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01)   | A 6 1 P 25/28   |            |
| A 6 1 P 25/16 (2006.01)   | A 6 1 P 25/16   |            |
| A 6 1 P 25/14 (2006.01)   | A 6 1 P 25/14   |            |
| A 6 1 P 37/00 (2006.01)   | A 6 1 P 37/00   |            |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01)    | A 6 1 P 9/10    |            |
| A 6 1 P 3/06 (2006.01)    | A 6 1 P 3/06    |            |
| A 6 1 P 1/16 (2006.01)    | A 6 1 P 1/16    |            |
| A 6 1 P 11/02 (2006.01)   | A 6 1 P 11/02   |            |
| A 6 1 P 27/16 (2006.01)   | A 6 1 P 27/16   |            |
| A 6 1 P 17/04 (2006.01)   | A 6 1 P 17/04   |            |
| A 6 1 K 31/421 (2006.01)  | A 6 1 K 31/421  |            |
| C 0 7 D 413/12 (2006.01)  | C 0 7 D 413/12  |            |
| A 6 1 K 31/422 (2006.01)  | A 6 1 K 31/422  |            |
| A 6 1 K 31/496 (2006.01)  | A 6 1 K 31/496  |            |
| A 6 1 K 31/454 (2006.01)  | A 6 1 K 31/454  |            |
| C 0 7 D 277/10 (2006.01)  | C 0 7 D 277/10  |            |
| A 6 1 K 31/426 (2006.01)  | A 6 1 K 31/426  |            |
| A 6 1 K 31/235 (2006.01)  | A 6 1 K 31/235  |            |
| A 6 1 K 31/167 (2006.01)  | A 6 1 K 31/167  |            |
| C 0 7 D 417/12 (2006.01)  | C 0 7 D 417/12  |            |
| C 0 7 D 213/75 (2006.01)  | C 0 7 D 213/75  |            |
| A 6 1 K 31/4439 (2006.01) | A 6 1 K 31/4439 |            |
| C 0 7 D 211/62 (2006.01)  | C 0 7 D 211/62  |            |
| A 6 1 K 31/445 (2006.01)  | A 6 1 K 31/445  |            |
| C 0 7 D 207/16 (2006.01)  | C 0 7 D 207/16  |            |
| A 6 1 K 31/401 (2006.01)  | A 6 1 K 31/401  |            |
| C 0 7 D 317/58 (2006.01)  | C 0 7 D 317/58  |            |
| A 6 1 K 31/36 (2006.01)   | A 6 1 K 31/36   |            |
| C 0 7 D 213/64 (2006.01)  | C 0 7 D 213/64  |            |

|                 |           |                 |
|-----------------|-----------|-----------------|
| A 6 1 K 31/4418 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4418 |
| C 0 7 C 233/59  | (2006.01) | C 0 7 C 233/59  |
| C 0 7 C 229/52  | (2006.01) | C 0 7 C 229/52  |
| C 0 7 C 211/52  | (2006.01) | C 0 7 C 211/52  |

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,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,L,A,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,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

(72)発明者 サン, リジュン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01451、ハーバード、デポ ロード 148

(72)発明者 ジャン・ジュン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02062、ノーウッド、エイ202、セントラル・ストリート 211

(72)発明者 シテ・ユー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01760、ナティック、アルゴンキン ドライブ 2  
8

F タ-ム(参考) 4C022 CA07

|       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| 4C054 | AA02 | CC02 | DD01 | EE01 | FF38 |      |      |      |      |      |  |
| 4C055 | AA01 | BA02 | BA42 | BA53 | BB03 | CA13 | CA27 | CA33 | CA39 | CB02 |  |
|       | CB14 | CB19 | DA01 |      |      |      |      |      |      |      |  |
| 4C056 | AA01 | AB01 | AC02 | AD01 | AE03 | AF05 | BA11 | BB01 | BC01 |      |  |
| 4C063 | AA01 | BB09 | CC52 | CC67 | DD06 | DD10 | DD52 | EE01 |      |      |  |
| 4C069 | AA16 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
| 4C084 | AA19 | NA14 | ZA02 | ZA18 | ZA33 | ZA34 | ZA36 | ZA51 | ZA55 | ZA59 |  |
|       | ZА66 | ZА67 | ZА75 | ZА81 | ZА89 | ZА94 | ZА96 | ZB07 | ZB08 | ZC33 |  |
|       | ZC35 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
| 4C086 | AA01 | AA02 | AA03 | BA13 | BC07 | BC17 | BC21 | BC50 | BC69 | BC82 |  |
|       | BC85 | GA07 | GA09 | GA10 | GA12 | MA01 | MA02 | MA04 | NA14 | ZA02 |  |
|       | ZА18 | ZА33 | ZА34 | ZА36 | ZА51 | ZА55 | ZА59 | ZА66 | ZА67 | ZА75 |  |
|       | ZА81 | ZА89 | ZА94 | ZА96 | ZB07 | ZB08 | ZC33 | ZC35 |      |      |  |
| 4C206 | AA01 | AA02 | AA03 | DB15 | GA31 | MA01 | MA02 | MA04 | NA14 | ZA02 |  |
|       | ZА18 | ZА33 | ZА34 | ZА36 | ZА51 | ZА55 | ZА59 | ZА66 | ZА67 | ZА75 |  |
|       | ZА81 | ZА89 | ZА94 | ZА96 | ZB07 | ZB08 | ZC33 | ZC35 |      |      |  |
| 4H006 | AA01 | AB20 | BJ20 | BJ30 | BJ50 | BM30 | BM72 | BT32 | BU46 | BV74 |  |