

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5928958号  
(P5928958)

(45) 発行日 平成28年6月1日 (2016. 6. 1)

(24) 登録日 平成28年5月13日 (2016. 5. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/04 (2006. 01)

C O 7 D 403/04

C S P

C O 7 D 403/14 (2006. 01)

C O 7 D 403/14

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 24 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-536761 (P2013-536761)  
 (86) (22) 出願日 平成23年10月26日 (2011. 10. 26)  
 (65) 公表番号 特表2013-540819 (P2013-540819A)  
 (43) 公表日 平成25年11月7日 (2013. 11. 7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/057786  
 (87) 国際公開番号 W02012/058254  
 (87) 国際公開日 平成24年5月3日 (2012. 5. 3)  
 審査請求日 平成26年10月27日 (2014. 10. 27)  
 (31) 優先権主張番号 61/408, 133  
 (32) 優先日 平成22年10月29日 (2010. 10. 29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503385923  
 ベーリンガー インゲルハイム インター  
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ  
 シュレンクテル ハフツング  
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル  
 ハイム アム ライン ビンガー シュト  
 ラーセ 1 7 3  
 (74) 代理人 100092093  
 弁理士 辻居 幸一  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤  
 (74) 代理人 100093300  
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

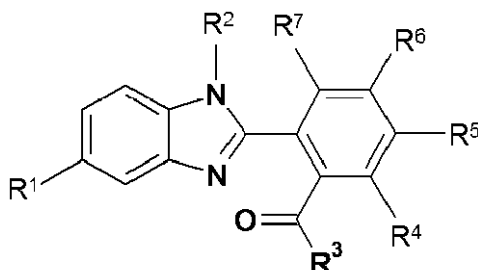
(54) 【発明の名称】 ロイコトリエン生成のベンゾイミダゾールインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 IA:

【化 1】



IA

の化合物、又はその医薬上許される塩。

〔式中、

R<sup>1</sup>は窒素、酸素及び硫黄から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含む5-11員ヘテロアリアル環であり、そのヘテロアリアル環は独立にRa、Rb及びRcから選ばれた1～3個の基で置換されていてもよく、

R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルであり、R<sup>3</sup>は-OH、-N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、-NH-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル、NH-S(O)<sub>2</sub>-アリアル、5-6員複素環

又は $C_{1-6}$ アルコキシであり、

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は夫々独立に

- (a) -H、
- (b) -OH、
- (c) ハロゲン、
- (d) -CN、
- (e) -CF<sub>3</sub>、
- (f)  $C_{1-6}$ アルキル (1～3個の-OH、フッ素、 $C_{1-6}$ アルコキシル- $N(R^8)(R^9)$ 、又は-C(O)N( $R^8$ )( $R^9$ )で置換されていてもよい)、
- (g)  $C_{1-6}$ アルコキシ (1～3個の-OH、フッ素、-OC<sub>1-6</sub>アルキル、-OC<sub>3-6</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい)、
- (h) -S(O)<sub>n</sub> $C_{1-6}$ アルキル、
- (i) -CO<sub>2</sub> $R^8$ 、
- (j) -S(O)<sub>2</sub>N( $R^8$ )( $R^9$ )、
- (k) 5員ヘテロアリアル環、
- (l) 5-6員複素環

から選ばれ、

$R^8$ 及び $R^9$ は夫々独立に-H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub> $R^{10}$ 、-CN、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{1-6}$ アルキル-O- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシル、 $C_{1-3}$ アルキル-CN、5-6員ヘテロアリアル環及び5-6員複素環から選ばれ、その $C_{1-6}$ アルキルは5-6員ヘテロアリアル環、5-6員複素環又は-N( $R^{10}$ )( $R^{11}$ )で置換されていてもよく、

$R^{10}$ 及び $R^{11}$ は夫々独立に-H及び $C_{1-6}$ アルキルから選ばれ、

RaはH、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_{1-6}$ )アルキル、-NR<sup>10</sup> $R^{11}$ 、-NH-C(O) $C_{1-6}$ アルキル、NR<sup>11</sup>-C(O) $C_{1-6}$ アルキル、-O( $C_{1-8}$ )アルキル、-O( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、-S-( $C_{1-6}$ )アルキル、-S(O)- $C_{1-6}$ アルキル、-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ アルキル、オキソ及び-CH<sub>2</sub>-OHから選ばれ、

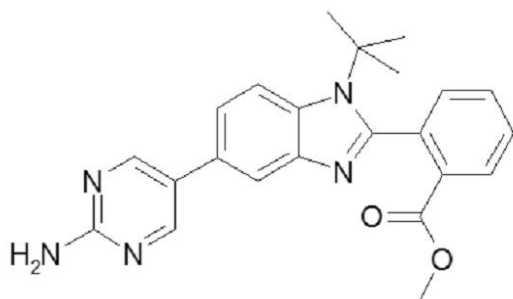
Rbは-H、-( $C_{1-6}$ )アルキル、-O-( $C_{1-6}$ )アルキル、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-OH、-C≡N、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>及び-C(O)OCH<sub>3</sub>から選ばれ、

Rcは-H、-CH<sub>3</sub>及び-OHから選ばれ、

nは1又は2であり、

但し、下記の化合物：

【化2】



及びその医薬上許される塩を含まないことを条件とする]

【請求項2】

$R^1$ がピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル及びジヒドロピロロピリジニル (オキソで置換されていてもよい) であり、夫々の複素環が独立にRa、Rb及びRcから選ばれた1～3個の基で置換されていてもよく、

$R^2$ がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル又はヘキシルであり、

$R^3$ が-OH、 $-N(R^8)(R^9)$ 、 $-NH-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $NH-S(O)_2$ -フェニル、モルホリニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル又は $C_{1-6}$ アルコキシであり、

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ が夫々独立に

- (a) -H、
- (b) -OH、
- (c) ハロゲン、
- (d) -CN、
- (e) -CF<sub>3</sub>、
- (f)  $C_{1-6}$ アルキル (1～3個の-OH、フッ素、 $C_{1-6}$ アルコキシル- $N(R^8)(R^9)$ 、又は-C(O)N( $R^8$ )( $R^9$ )で置換されていてもよい)、
- (g)  $C_{1-6}$ アルコキシ (1～3個の-OH、フッ素、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキルで置換されていてもよい)、
- (h)  $-S(O)_n C_{1-6}$ アルキル、
- (i)  $-CO_2R^8$ 、
- (j)  $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$ 、
- (k) ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル及びテトラゾリル、
- (l) ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれ、

10

$R^8$ 及び $R^9$ が夫々独立に-H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-OH、 $-(CH_2)_n CO_2R^{10}$ 、-CN、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{1-6}$ アルキル-O- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシル、 $C_{1-3}$ アルキル-CN、5-6員ヘテロアリール環及び5-6員複素環から選ばれ、その $C_{1-6}$ アルキルがピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル又は $-N(R^{10})(R^{11})$ で置換されていてもよく、

20

$R^{10}$ 及び $R^{11}$ が夫々独立に-H及び $C_{1-3}$ アルキルから選ばれ、

RaがH、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$ アルキル、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NH-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $NR^{11}-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-O(C_{1-8})$ アルキル、 $-O(C_{3-6})$ シクロアルキル、 $-S-(C_{1-6})$ アルキル、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、オキソ及び $-CH_2-OH$ から選ばれ、

30

Rbが-H、 $-(C_{1-6})$ アルキル、 $-O-(C_{1-6})$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CH_2NH_2$ 及び $-C(O)OCH_3$ から選ばれ、

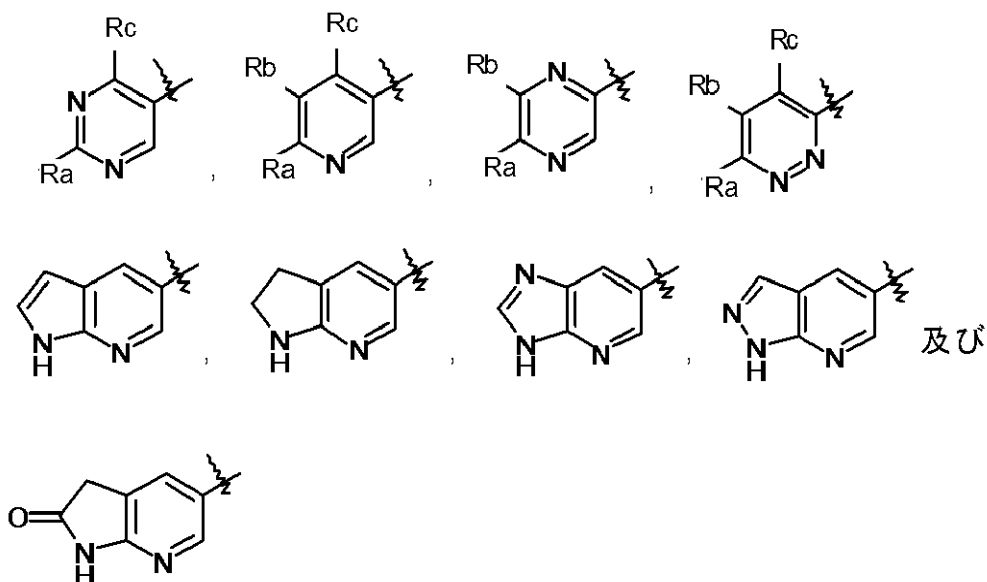
Rcが-H、 $-CH_3$ 及び-OHから選ばれ、

nが1又は2である、請求項1記載の式(IA)の化合物、又はその医薬上許される塩。

### 【請求項3】

$R^1$ が下記の基から選ばれ、

## 【化 3】



10

RaがH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NH-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、NR<sup>11</sup>-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、-O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及び-CH<sub>2</sub>-OH から選ばれ、

20

Rbが-H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-OH、-C≡N、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>及び-C(O)OCH<sub>3</sub> から選ばれ、

Rcが-H、-CH<sub>3</sub> 及び-OH から選ばれ、

R<sup>10</sup> 及びR<sup>11</sup> が夫々独立に-H及びC<sub>1-3</sub>アルキルから選ばれる、請求項1又は2記載の式(IA)の化合物、又はその医薬上許される塩。

## 【請求項4】

R<sup>2</sup>がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル又はイソブチルである、請求項1から3のいずれか1項に記載の式(IA)の化合物、又はその医薬上許される塩。

## 【請求項5】

30

R<sup>3</sup>が-OH、-N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、-NH-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル、NH-S(O)<sub>2</sub>-フェニル、モルホリニル、ピペリジニル又はC<sub>1-6</sub>アルコキシであり、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が夫々独立に

- (a) -H、
- (b) -OH、
- (c) ハロゲン、
- (d) -CN、
- (e) -CF<sub>3</sub>、
- (f) C<sub>1-6</sub>アルキル (1～3個の-OH、フッ素、C<sub>1-6</sub>アルコキシル-N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、又は-C(O)N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)で置換されていてもよい)、
- (g) C<sub>1-6</sub>アルコキシ (1～3個の-OH、フッ素、-OC<sub>1-6</sub>アルキル、-OC<sub>3-6</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい)、
- (h) -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、
- (i) -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、
- (j) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、
- (k) ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル及びテトラゾリル、
- (l) ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれ、

40

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>が夫々独立に-H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-OH

50

、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルヒドロキシル、 $\text{C}_{1-3}$ アルキル- $\text{CN}$ 、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロフラニルから選ばれ、その $\text{C}_{1-6}$ アルキルがピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル又は $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ で置換されていてもよく、

$\text{R}^{10}$  及び $\text{R}^{11}$  が夫々独立に $-\text{H}$ 及び $\text{C}_{1-3}$ アルキルから選ばれる、請求項1から4のいずれか1項に記載の式(IA)の化合物、又はその医薬上許される塩。

【請求項6】

$\text{R}^1$ がピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり、夫々がアミノ基で置換されていてもよく、

$\text{R}^2$ が $t$ -ブチルであり、

$\text{R}^3$ が $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、モルホリニル又は $\text{C}_{1-3}$ アルコキシであり、

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ が夫々独立に

- (a)  $-\text{H}$ 、
- (b)  $-\text{OH}$ 、
- (c) ハロゲン、
- (d)  $-\text{CN}$ 、
- (e)  $-\text{CF}_3$ 、
- (f)  $\text{C}_{1-6}$ アルキル (1～3個の $-\text{OH}$ 、フッ素、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシル- $\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ で置換されていてもよい)、
- (g)  $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ (1～3個の $-\text{OH}$ 、フッ素、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい)、
- (i)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- (h)  $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、
- (i)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 、
- (j) ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル及びテトラゾリル、
- (k) ピペリジニル及びモルホリニル

から選ばれ、

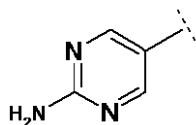
$\text{R}^8$ 及び $\text{R}^9$ が夫々独立に $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ アルキル、シクロプロピル、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル- $\text{O}$ -メトキシ、ピリジニル及びピペリジニルから選ばれ、その $\text{C}_{1-6}$ アルキルがピリジニル、テトラヒドロフラニル、又は $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ で置換されていてもよく、

$\text{R}^{10}$  及び $\text{R}^{11}$  が夫々独立に $-\text{H}$ 及び $\text{C}_{1-3}$ アルキルから選ばれる、請求項1又は2記載の式(IA)の化合物、又はその医薬上許される塩。

【請求項7】

$\text{R}^1$ が

【化4】



である、請求項6記載の式(IA)の化合物、又はその医薬上許される塩。

【請求項8】

$\text{R}^2$ が $t$ -ブチルである、請求項6記載の式(IA)の化合物、又はその医薬上許される塩。

【請求項9】

$\text{R}^1$ が

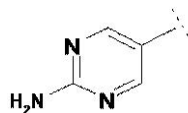
10

20

30

40

## 【化 5】

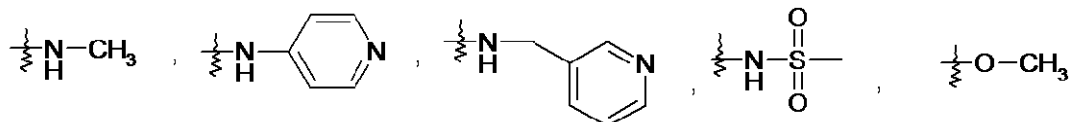


であり、

$R^2$ がt-ブチルであり、

$R^3$ が

## 【化 6】



10

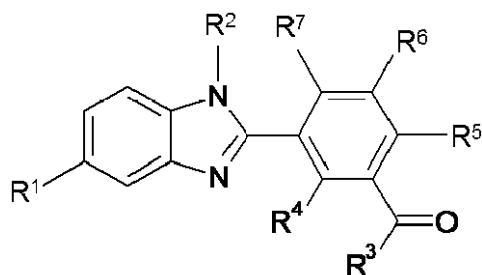
であり、

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ が夫々独立に-H、-CN 及び Fから選ばれる、請求項 6 記載の式 (IA) の化合物、又はその医薬上許される塩。

## 【請求項 10】

式 IB:

## 【化 7】



20

IB

の化合物、又はその医薬上許される塩。

【式中、

$R^1$ は窒素、酸素及び硫黄から選ばれた 1～3 個のヘテロ原子を含む 5-11 員ヘテロアリアル環であり、そのヘテロアリアル環は独立に Ra、Rb 及び Rc から選ばれた 1～3 個の基で置換されていてもよく、

$R^2$ は  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^3$ は -OH、-N( $R^8$ )( $R^9$ )、-NH-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$  アルキル、NH-S(O)<sub>2</sub>-アリアル、5-6 員複素環又は  $C_{1-6}$  アルコキシであり、

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  は夫々独立に

(a) -H、

(b) -OH、

(c) ハロゲン、

(d) -CN、

(e) -CF<sub>3</sub>、

(f)  $C_{1-6}$  アルキル (1～3 個の -OH、フッ素、 $C_{1-6}$  アルコキシル-N( $R^8$ )( $R^9$ )、又は -C(O)N( $R^8$ )( $R^9$ ) で置換されていてもよい)、

(g)  $C_{1-6}$  アルコキシ (1～3 個の -OH、フッ素、-OC<sub>1-6</sub> アルキル、-OC<sub>3-6</sub> シクロアルキルで置換されていてもよい)、

(h) -S(O)<sub>n</sub> $C_{1-6}$  アルキル、

(i) -CO<sub>2</sub> $R^8$ 、

(j) -S(O)<sub>2</sub>N( $R^8$ )( $R^9$ )、

(k) 5 員ヘテロアリアル環、

30

40

50

## (1) 5-6 員複素環

から選ばれ、

$R^8$  及び  $R^9$  は夫々独立に  $-H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nCO_2R^{10}$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシル、 $C_{1-6}$  アルキル- $O$ - $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルヒドロキシル、 $C_{1-3}$  アルキル- $CN$ 、5-6 員ヘテロアリール環及び5-6 員複素環から選ばれ、その  $C_{1-6}$  アルキルは5-6 員ヘテロアリール環、5-6 員複素環又は  $-N(R^{10})(R^{11})$  で置換されていてもよく、

$R^{10}$  及び  $R^{11}$  は夫々独立に  $-H$  及び  $C_{1-6}$  アルキルから選ばれ、

$Ra$  は  $H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$  アルキル、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NH-C(O)C_{1-6}$  アルキル、 $NR^{11}-C(O)C_{1-6}$  アルキル、 $-O(C_{1-8})$  アルキル、 $-O(C_{3-6})$  シクロアルキル、 $-S-(C_{1-6})$  アルキル、 $-S(O)-C_{1-6}$  アルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$  アルキル、オキソ及び  $-CH_2-OH$  から選ばれ、

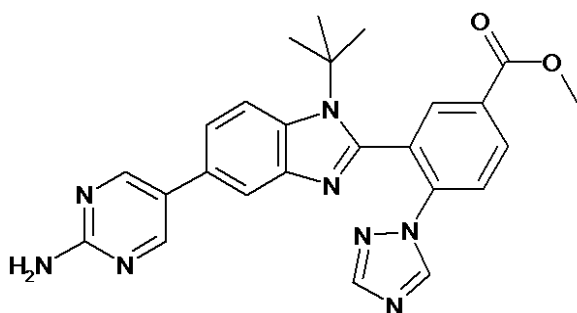
$Rb$  は  $-H$ 、 $-(C_{1-6})$  アルキル、 $-O-(C_{1-6})$  アルキル、 $-NH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CH_2NH_2$  及び  $-C(O)OCH_3$  から選ばれ、

$Rc$  は  $-H$ 、 $-CH_3$  及び  $-OH$  から選ばれ、

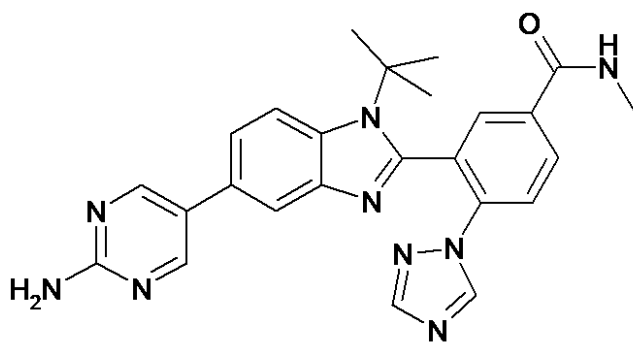
$n$  は 1 又は 2 であり、

但し、下記の化合物：

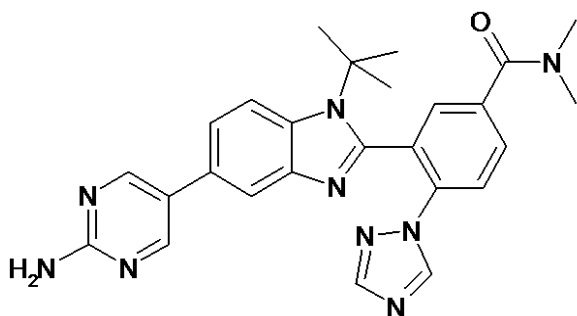
【化 8】



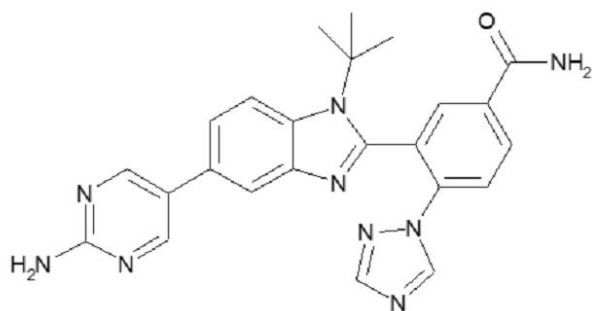
20



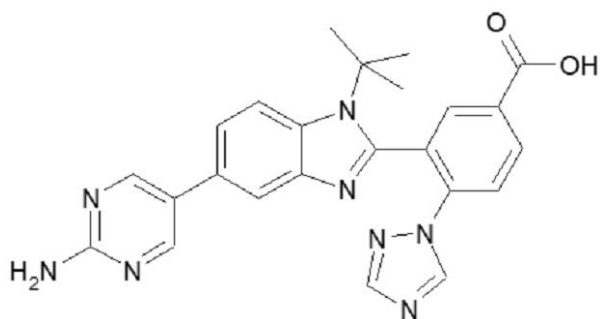
30



40



10



20

及びその医薬上許される塩を含まないことを条件とする]

【請求項 1 1】

R<sup>1</sup>がピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル及びジヒドロピロロピリジニル（オキソで置換されていてもよい）であり、夫々の複素環が独立にRa、Rb及びRcから選ばれた1～3個の基で置換されていてもよく、

R<sup>2</sup>がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル又はヘキシルであり、

R<sup>3</sup>が-OH、-N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、-NH-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル、NH-S(O)<sub>2</sub>-フェニル、モルホリニル、30  
、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル又はC<sub>1-6</sub>アルコキシであり、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が夫々独立に

- (a) -H、
- (b) -OH、
- (c) ハロゲン、
- (d) -CN、
- (e) -CF<sub>3</sub>、
- (f) C<sub>1-6</sub>アルキル（1～3個の-OH、フッ素、C<sub>1-6</sub>アルコキシル-N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、又は-C(O)N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)で置換されていてもよい）、
- (g) C<sub>1-6</sub>アルコキシ（1～3個の-OH、フッ素、-OC<sub>1-6</sub>アルキル、-OC<sub>3-6</sub>シクロアルキ 40  
ルで置換されていてもよい）、
- (h) -S(O)<sub>n</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、
- (i) -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、
- (j) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、
- (k) ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル及びテトラゾリル、
- (l) ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれ、

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>が夫々独立に-H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-OH、  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-CN、C<sub>1-6</sub>アルコキシル、C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アル 50



- (c) ハロゲン、
- (d) -CN、
- (e) -CF<sub>3</sub>、
- (f) C<sub>1-6</sub>アルキル (1～3個の-OH、フッ素、C<sub>1-6</sub>アルコキシル-N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、又は-C(O)N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)で置換されていてもよい)、
- (g) C<sub>1-6</sub>アルコキシ (1～3個の-OH、フッ素、-OC<sub>1-6</sub>アルキル、-OC<sub>3-6</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい)、
- (h) -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、
- (i) -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、
- (j) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、
- (k) ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル及びテトラゾリル、
- (l) ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれ、

10

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>が夫々独立に-H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-OH、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-CN、C<sub>1-6</sub>アルコキシル、C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルヒドロキシル、C<sub>1-3</sub>アルキル-CN、ピリジニル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロフラニルから選ばれ、そのC<sub>1-6</sub>アルキルがピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル又は-N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)で置換されていてもよく、

20

R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>が夫々独立に-H及びC<sub>1-3</sub>アルキルから選ばれる、請求項10から13のいずれか1項に記載の式(IB)の化合物、又はその医薬上許される塩。

#### 【請求項15】

R<sup>1</sup>がピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり、夫々がアミノ基又はメトキシ基で置換されていてもよく、

R<sup>2</sup>がt-ブチルであり、

R<sup>3</sup>が-OH又は-N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)であり、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が夫々独立に

30

- (a) -H、
- (b) -OH、
- (c) ハロゲン、
- (d) -CN、
- (e) -CF<sub>3</sub>、
- (f) C<sub>1-6</sub>アルキル (1～3個の-OH、フッ素、C<sub>1-6</sub>アルコキシル-N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、又は-C(O)N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)で置換されていてもよい)、
- (g) C<sub>1-6</sub>アルコキシ (1～3個の-OH、フッ素、-OC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよい)、
- (h) -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、
- (i) -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、
- (j) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、
- (k) ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル及びテトラゾリル、
- (l) ピペリジニル及びモルホリニルから選ばれ、

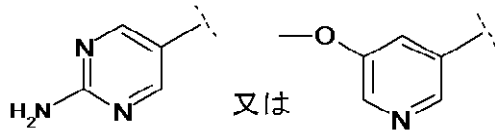
40

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>が夫々独立に-H及びC<sub>1-3</sub>アルキルから選ばれる、請求項10又は11記載の式(IB)の化合物、又はその医薬上許される塩。

#### 【請求項16】

R<sup>1</sup>が

【化 1 0】



である、請求項 1 5 記載の式 (IB) の化合物、又はその医薬上許される塩。

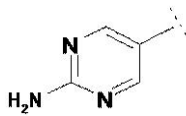
【請求項 1 7】

$\text{R}^2$  が t-ブチルである、請求項 1 5 記載の式 (IB) の化合物、又はその医薬上許される塩。

【請求項 1 8】

$\text{R}^1$  が

【化 1 1】

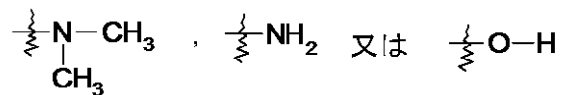


であり、

$\text{R}^2$  が t-ブチルであり、

$\text{R}^3$  が

【化 1 2】



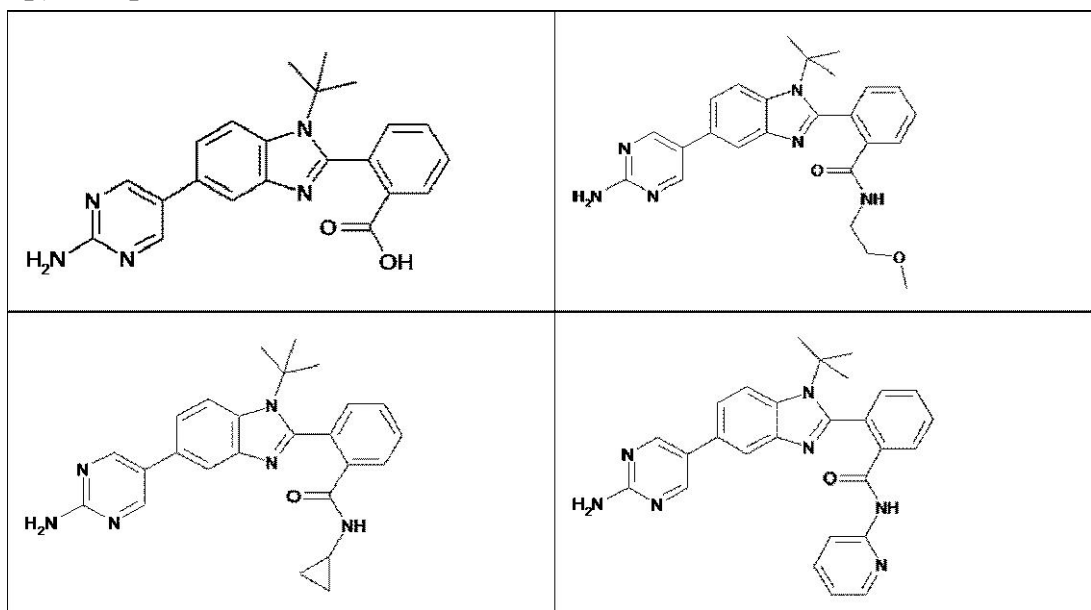
であり、

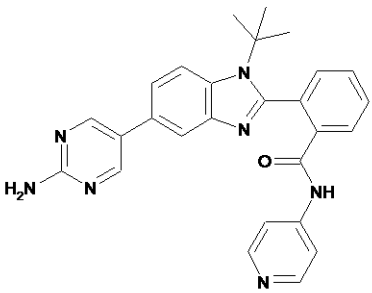
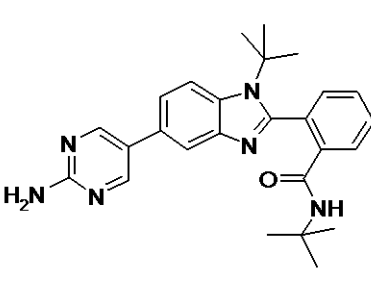
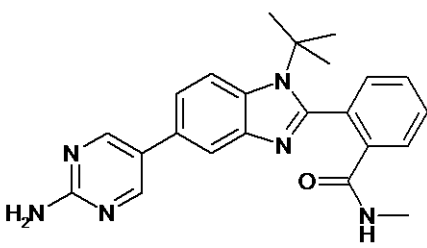
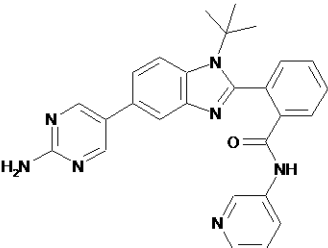
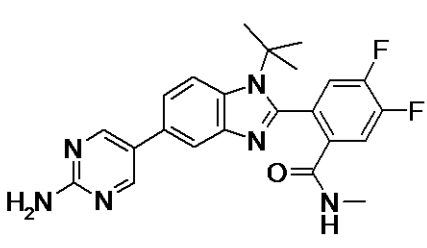
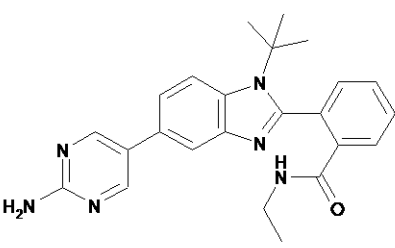
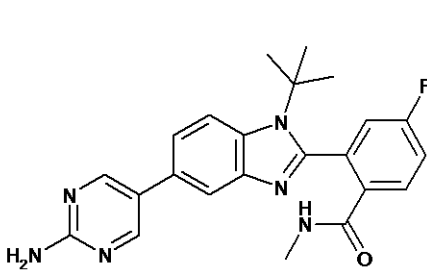
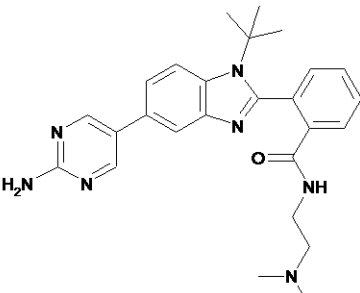
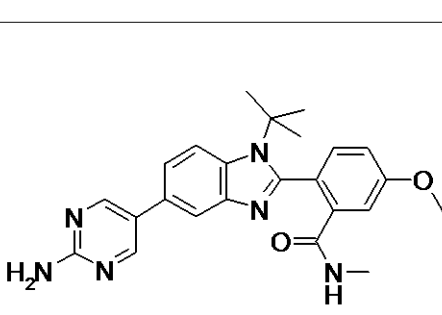
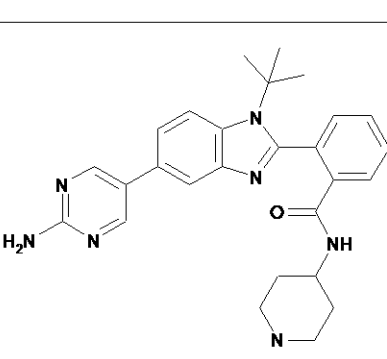
$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  及び  $\text{R}^7$  が夫々独立に -H 及び F から選ばれる、請求項 1 5 記載の式 (IB) の化合物、又はその医薬上許される塩。

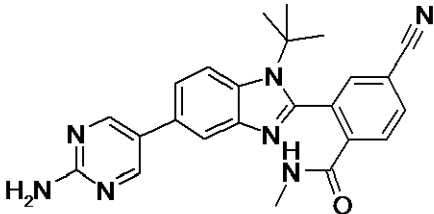
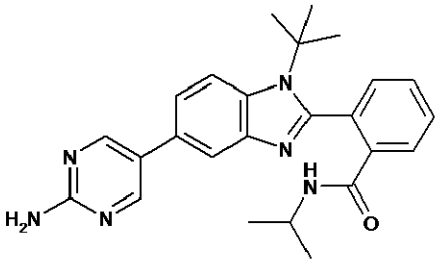
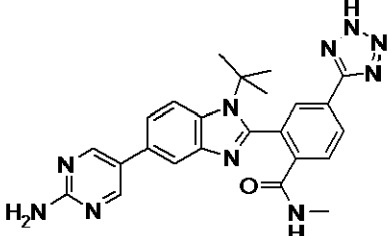
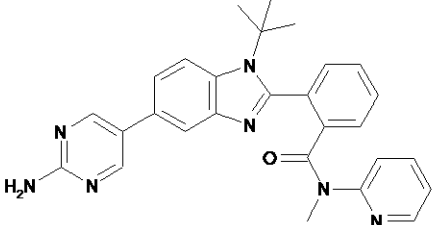
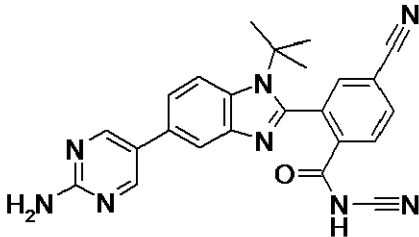
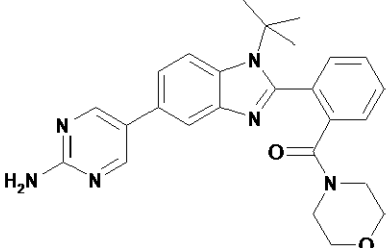
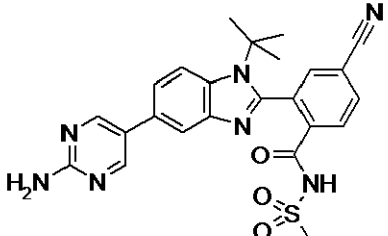
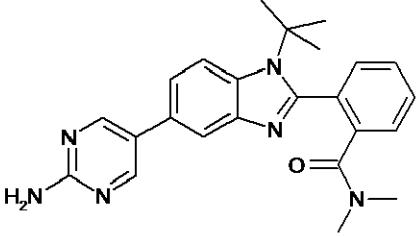
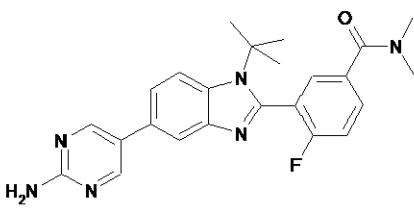
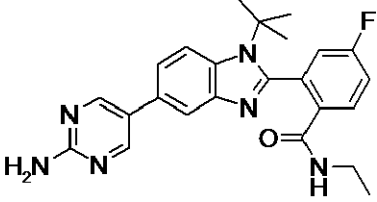
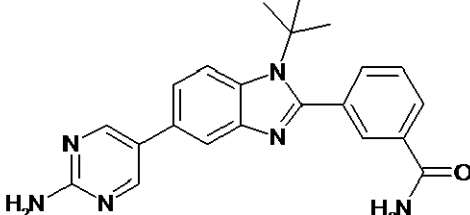
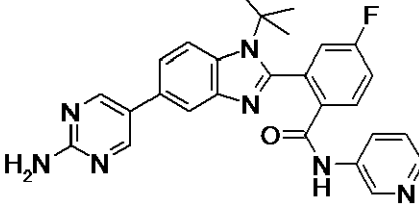
【請求項 1 9】

下記の化合物からなる群から選ばれる化合物、又はその医薬上許される塩。

【化 1 3】



|                                                                                     |                                                                                      |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    |    | 10 |
|    |    |    |
|   |   | 20 |
|  |  |    |
|  |  | 40 |

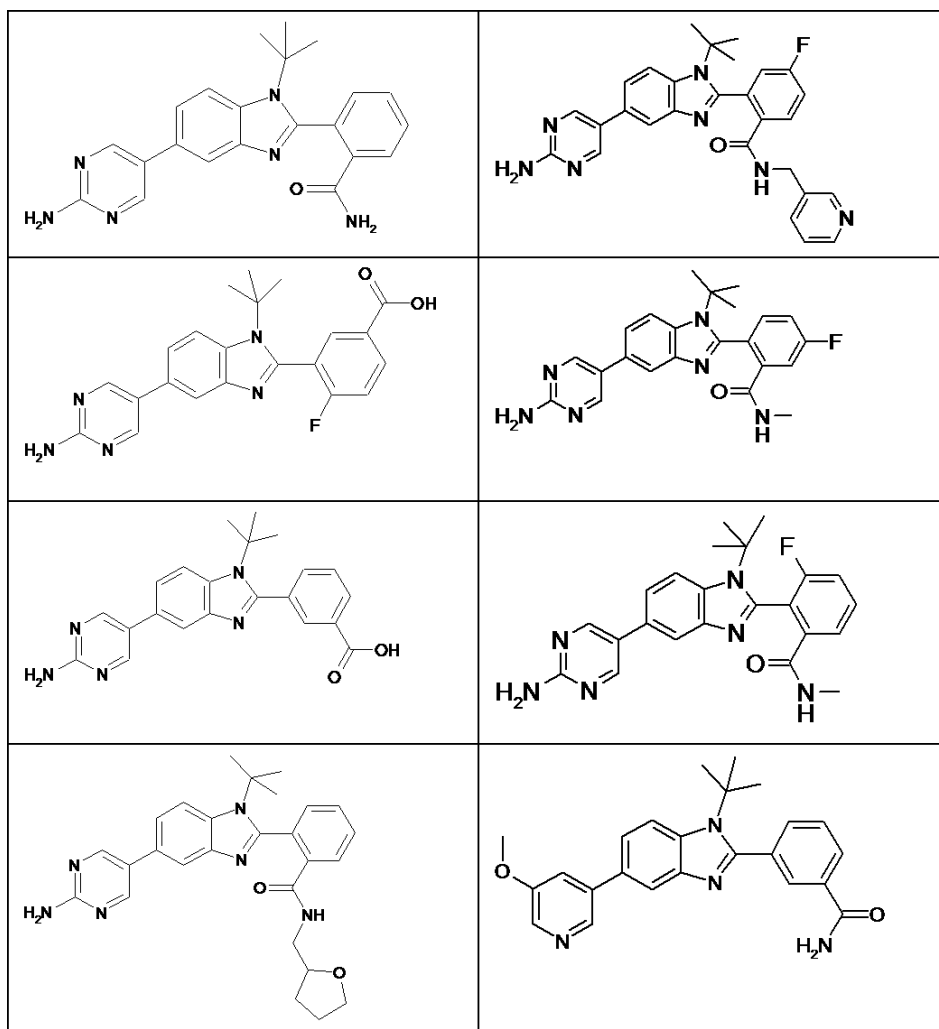
|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |
|    |    |
|   |   |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

10

20

30

40



10

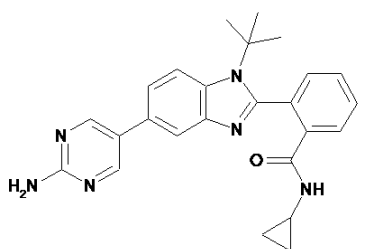
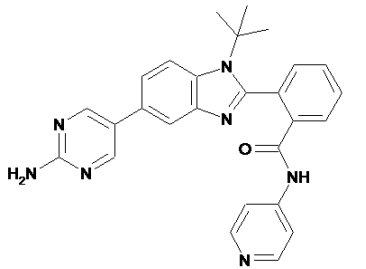
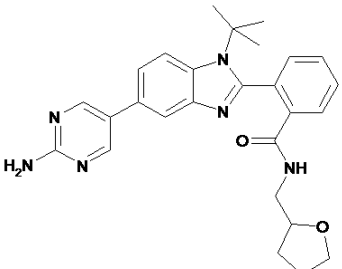
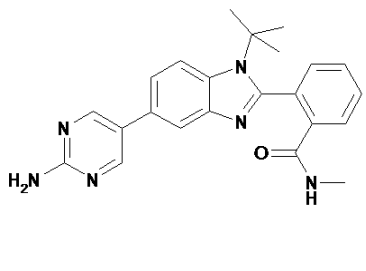
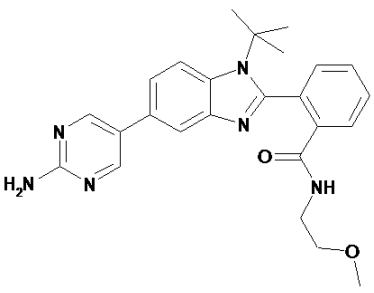
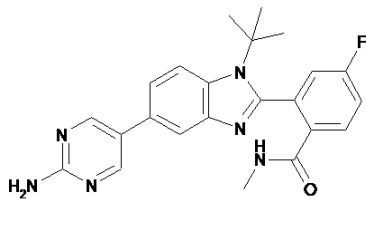
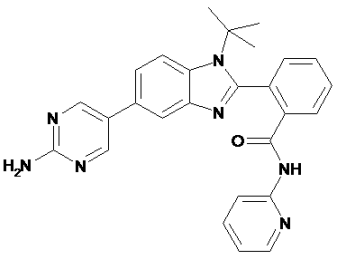
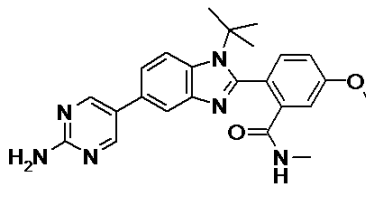
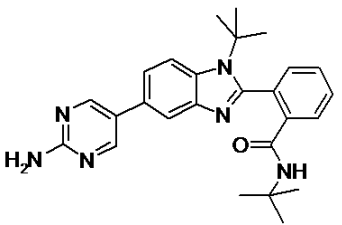
20

## 【請求項 20】

下記の化合物からなる群から選ばれる、請求項 19 記載の化合物、又はその医薬上許される塩。

30

【化 1 4】

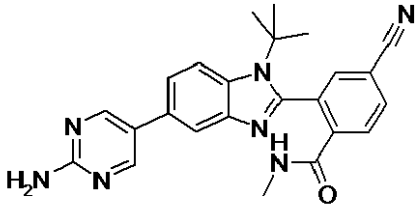
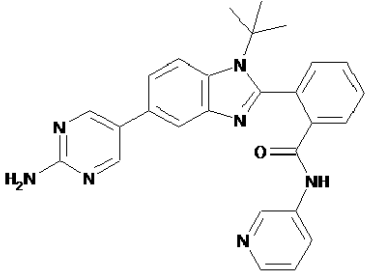
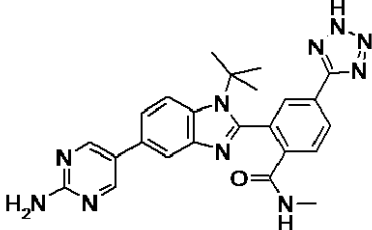
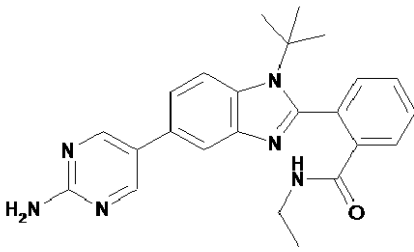
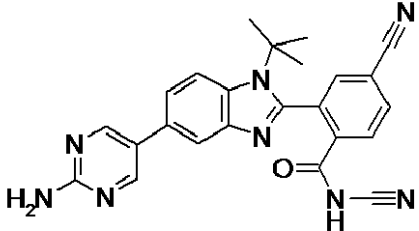
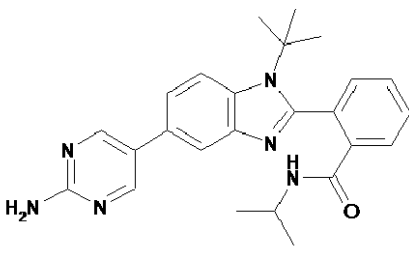
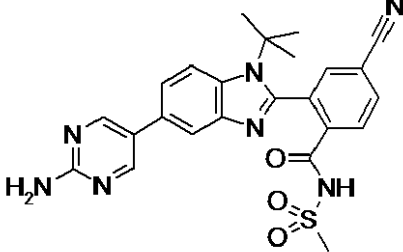
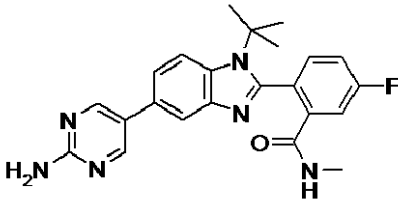
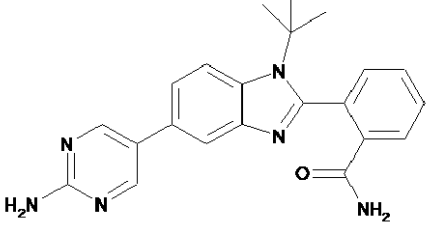
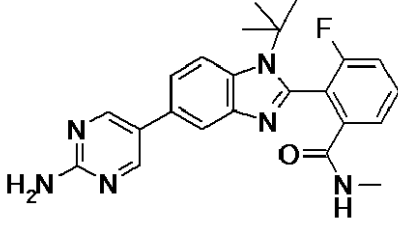
|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                      |
|    |    |
|   |   |
|  |  |
|  |  |

10

20

30

40

|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |
|    |    |
|   |   |
|  |  |
|  |  |

10

20

30

40

## 【請求項 2 1】

請求項 1 から 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項 2 2】

ロイコトリエン媒介疾患を治療するための、請求項 2 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 3】

前記ロイコトリエン媒介疾患が心血管疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患、肺疾患及び線維症、腎臓疾患並びに癌から選ばれる、請求項 2 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 4】

前記ロイコトリエン媒介疾患がアテローム硬化症である、請求項 2 3 記載の医薬組成物

50

。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は5リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)のインヒビターとして有益であり、こうして喘息、アレルギー、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性痛み、急性胸部症候群及び心血管疾患（アテローム硬化症、心筋梗塞及び卒中を含む）を含むロイコトリエンの活性により媒介又は持続される種々の疾患及び障害を治療するのに有益であるベンゾイミダゾールに関する。本発明はまたこれらの化合物を含む医薬組成物、種々の疾患及び障害の治療におけるこれらの化合物の使用法、これらの化合物の調製方法及びこれらの方法に有益な中間体に関する。

10

【背景技術】

【0002】

ロイコトリエン(LT)及びそれらの生成をもたらすアラキドン酸からの生合成経路は20年以上にわたって薬物発見努力の標的であった。LTは好中球、マスト細胞、好酸球、好塩基球、単球及びマクロファージを含む幾つかの細胞型により生成される。LTの細胞内合成における最初にゆだねられる工程はLTA<sub>4</sub>への5-リポキシゲナーゼ(5-L0)によるアラキドン酸の酸化を伴い、そのプロセスは18kD内在性膜タンパク質5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)の存在を必要とする(D.K. Miller 著, Nature, 1990, 343, 278-281; R. A.F.Dixon 著, Nature, 1990, 343, 282-284)。LTA<sub>4</sub>のその後の代謝がLTB<sub>4</sub>、並びにシステイニルLT- LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>及びLTE<sub>4</sub>をもたらす(B. Samuelsson著, Science, 1983, 220, 568-575)。システイニルLTは強力な平滑筋収縮作用及び気管支収縮作用を有し、それらは粘液分泌及び血管漏出を刺激する。LTB<sub>4</sub>は白血球の強力な走化性物質であり、付着、凝集及び酵素放出を刺激する。

20

LT領域における早期の薬物発見努力の多くはアレルギー、喘息及びその他の炎症性症状の治療に向けられていた。研究努力はLTB<sub>4</sub>並びにシステイニルロイコトリエンLTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>及びLTE<sub>4</sub>のアンタゴニストだけでなく、5-リポキシゲナーゼ(5-L0)のインヒビター、LT A<sub>4</sub>ヒドロラーゼ及び5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)のインヒビターを含むその経路における多くの標的に向けられていた(R.W. Friesen 及びD. Riendeau 著, Leukotriene Biosynthesis Inhibitors, Ann. Rep. Med. Chem., 2005, 40, 199-214)。上記領域における努力の年数が5-L0インヒビター、ジロイトン、並びにLTアンタゴニスト、モンテルカスト、プラニルカスト及びザフィルルカストを含む喘息の治療のための二三の市販製品を生じていた。

30

【0003】

更に最近の研究は心筋梗塞、卒中及びアテローム硬化症を含む、心血管疾患におけるLTにかかわっていた(G. Riccioni 著, J. Leukoc. Biol., 2008, 1374-1378)。FLAP及び5-L0がアテローム硬化症の病変に見られる5-L0及びLTカスケードの成分の中にあり、アテローム発生におけるそれらのかかわりを示唆した(R. Spanbroekら著, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2003, 100, 1238-1243)。FLAPの薬理的抑制がアテローム硬化症の病変サイズを動物モデルで減少することが報告されていた。一つの研究では、生後2ヶ月から6ヶ月まで高脂肪食を給餌されたapoE/LDL-RダブルノックアウトマウスへのFLAPインヒビターMK-886の経口投薬が大動脈中のプラーク被度の56%減少及び大動脈根中の43%減少をもたらした(J. Jawien 著, Eur. J. Clin. Invest., 2006, 36, 141-146)。このプラーク作用がプラーク-マクロファージ含量の減少並びにコラーゲン及び平滑筋含量の同時の増加と対にされ、これが一層安定なプラーク表現型への変換を示唆する。別の研究では、ApoE<sup>-/-</sup>×CD4dnTβRIIマウス(全てのTGF-ベータをその系から有効に除去する優性-陰性TGF-ベータ受容体を発現するapoE KOマウス)へのMK-886の注入による投与が大動脈根中のプラーク領域の約40%の減少をもたらすことが報告されていた(M. Back 著, Circ. Res., 2007, 100, 946-949)。そのマウスはプラーク成長が既に若干成熟した(12週)後の4週にわたって治療されたにすぎず、こうしてこのメカニズムによるアテローム硬化

40

50

症を治療措置する可能性を高めた。ヒトアテローム硬化症病変を調べる研究では、FLAP、5-L0及びLTA<sub>4</sub> ヒドロラーゼの発現が健康な対照に較べてかなり増大されることがわかった (H. Qiu ら著, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 103, 21, 8161-8166)。同様の研究は、例えば、FLAPの抑制による、LT経路の抑制がアテローム硬化症の治療に有益であろうと示唆する (総説について、M. Back 著 Curr. Athero. Reports, 2008 10, 244-251 及び Curr. Pharm. Des., 2009, 15, 3116-3132を参照のこと)。

#### 【0004】

先に引用された研究に加えて、多くのその他の研究がLTの生物学的作用及び疾患におけるLTの役割を理解することに向けられていた。これらの研究はLTが多くの疾患又は症状に可能な役割を有すると示していた (総説について、M. Peters-Golden及びW.R. Henderson, Jr., M.D. ら著, N. Engl. J. Med., 2007, 357, 1841-1854を参照のこと)。上記特別な疾患に加えて、LTが多くのアレルギー疾患、肺疾患、繊維症、炎症性疾患及び心血管疾患だけでなく、癌に可能な役割を有すると示されていた。FLAPの抑制はまた腎臓疾患、例えば、糖尿病誘発タンパク尿を治療するのに有益であると報告されている (例えば、J. M. Valdiviesoら著, Journal of Nephrology, 2003, 16, 85-94及びA Montero ら著, Journal of Nephrology, 2003, 16, 682-690を参照のこと)。

幾つかのFLAPインヒビターが科学文献 (例えば、J.F. Evansら著, Trends in Pharmacological Sciences, 2008, 72-78 を参照のこと) 及び米国特許に報告されていた。幾つか (MK-886、MK-591、及びBAY X1005 (またDG-031として知られている) を含む) が喘息についての臨床試験で評価されていた。更に最近、FLAPインヒビターAM-103 (J.H. Hutchinson ら著, J. Med. Chem. 52, 5803-5815)がその坑炎症性に基づく、臨床試験で評価されていた (D.S. Lorrainら著, J. Pharm. Exp. Ther., 2009, DOI:10.1124/jpet.109.158089)。続いて、それが呼吸疾患の治療についてバックアップ化合物AM-803 (GSK-2190915)により置換された。DG-031はまた臨床試験で心筋梗塞リスクについてのバイオマーカーについてその効果を評価され、その疾患についての幾つかのバイオマーカーの用量依存性抑制を示した (H. Hakonarson ら著, JAMA, 2005, 293, 2245-2256)。MK-591は臨床試験でヒト糸球体腎炎でタンパク尿を減少すると示された (例えば、A. Guashら著, Kidney International, 1999, 56, 291-267 を参照のこと)。

しかしながら、現在まで、FLAPインヒビターは市販薬物として認可されていなかった。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

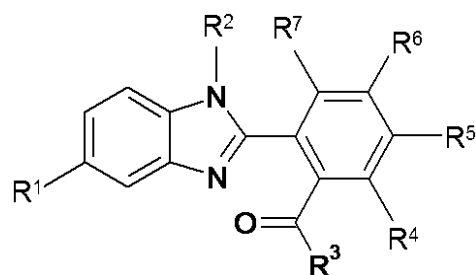
#### 【0005】

本発明は5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) を抑制し、こうしてアレルギー疾患、肺疾患、繊維症、炎症性疾患及び心血管疾患並びに癌を含む、ロイコトリエンの活性により媒介又は持続される種々の疾患及び障害を治療するのに有益である新規化合物を提供する。本発明はまたこれらの化合物を含む医薬組成物、種々の疾患及び障害の治療におけるこれらの化合物の使用法、これらの化合物の調製方法及びこれらの方法に有益な中間体に関する。

その第一の最も広い実施態様において、本発明は式IAの化合物、又はその医薬上許される塩に関する。

#### 【0006】

#### 【化1】



10

20

30

40

50

## IA

## 【0007】

式中、

$R^1$ は窒素、酸素及び硫黄から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含む5-11員ヘテロアリアル環であり、そのヘテロアリアル環は必要により独立にRa、Rb及びRcから選ばれた1～3個の基で置換されていてもよく、

$R^2$ は $C_1-C_6$ アルキルであり、

$R^3$ は-OH、 $-N(R^8)(R^9)$ 、 $-NH-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル、 $NH-S(O)_2$ -アリアル、5-6員複素環又は $C_1-C_6$ アルコキシであり、

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は夫々独立に

10

(a) -H、

(b) -OH、

(c) ハロゲン、

(d) -CN、

(e)  $-CF_3$ 、

(f)  $C_1-C_6$ アルキル（必要により1～3個の-OH、フッ素、 $C_1-C_6$ アルコキシル- $N(R^8)(R^9)$ 、又は $-C(O)N(R^8)(R^9)$ で置換されていてもよい）、

(g)  $C_1-C_6$ アルコキシ（必要により1～3個の-OH、フッ素、 $-OC_1-C_6$ アルキル、 $-OC_3-C_6$ シクロアルキルで置換されていてもよい）、

(h)  $-S(O)_n C_1-C_6$ アルキル、

20

(i)  $-CO_2R^8$ 、

(j)  $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$ 、

(k) 5員ヘテロアリアル環、

(l) 5-6員複素環

から選ばれ、

## 【0008】

$R^8$ 及び $R^9$ は夫々独立に-H、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、-OH、 $-(CH_2)_n CO_2R^{10}$ 、-CN、 $C_1-C_6$ アルコキシル、 $C_1-C_6$ アルキル- $O-C_1-C_3$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルキルヒドロキシル、 $C_1-C_3$ アルキル-CN、5-6員ヘテロアリアル環及び5-6員複素環から選ばれ、その $C_1-C_6$ アルキルは必要により5-6員ヘテロアリアル環、5-6員複素環又は $-N(R^{10})(R^{11})$ で置換されていてもよく、

30

$R^{10}$ 及び $R^{11}$ は夫々独立に-H及び $C_1-C_6$ アルキルから選ばれ、

RaはH、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NH-C(O)C_1-C_6$ アルキル、 $NR^{11}-C(O)C_1-C_6$ アルキル、 $-O(C_1-C_8)$ アルキル、 $-O(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $-S-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(O)-C_1-C_6$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル、オキソ及び $-CH_2-OH$ から選ばれ、

Rbは-H、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CH_2NH_2$ 及び $-C(O)OCH_3$ から選ばれ、

Rcは-H、 $-CH_3$ 及び-OHから選ばれ、

nは1又は2である。

## 【発明を実施するための形態】

40

## 【0009】

第二の実施態様において、本発明は

$R^1$ がピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル及びジヒドロピロロピリジニル（必要によりオキソで置換されていてもよい）であり、夫々の複素環が必要により独立にRa、Rb及びRcから選ばれた1～3個の基で置換されていてもよく、

$R^2$ がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル又はヘキシルであり、

$R^3$ が-OH、 $-N(R^8)(R^9)$ 、 $-NH-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキル、 $NH-S(O)_2$ -フェニル、モルホリニル

50

、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル又は $C_{1-6}$ アルコキシであり、

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ が夫々独立に

- (a) -H、
- (b) -OH、
- (c) ハロゲン、
- (d) -CN、
- (e) -CF<sub>3</sub>、
- (f)  $C_{1-6}$ アルキル（必要により1～3個の-OH、フッ素、 $C_{1-6}$ アルコキシル-N( $R^8$ )( $R^9$ )、又は-C(O)N( $R^8$ )( $R^9$ )で置換されていてもよい）、
- (g)  $C_{1-6}$ アルコキシ（必要により1～3個の-OH、フッ素、-OC<sub>1-6</sub>アルキル、-OC<sub>3-6</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい）、
- (h) -S(O)<sub>n</sub> $C_{1-6}$ アルキル、
- (i) -CO<sub>2</sub> $R^8$ 、
- (j) -S(O)<sub>2</sub>N( $R^8$ )( $R^9$ )、
- (k) ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル及びテトラゾリル、
- (l) ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれ、

10

#### 【0010】

$R^8$ 及び $R^9$ が夫々独立に-H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub> $R^{10}$ 、-CN、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{1-6}$ アルキル-O- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシル、 $C_{1-3}$ アルキル-CN、5-6員ヘテロアリール環及び5-6員複素環から選ばれ、その $C_{1-6}$ アルキルが必要によりピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル又は-N( $R^{10}$ )( $R^{11}$ )で置換されていてもよく、

20

$R^{10}$ 及び $R^{11}$ が夫々独立に-H及び $C_{1-3}$ アルキルから選ばれ、

RaがH、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_{1-6}$ )アルキル、-NR<sup>10</sup> $R^{11}$ 、-NH-C(O) $C_{1-6}$ アルキル、NR<sup>11</sup>-C(O) $C_{1-6}$ アルキル、-O( $C_{1-8}$ )アルキル、-O( $C_{3-6}$ )シクロアルキル、-S-( $C_{1-6}$ )アルキル、-S(O)- $C_{1-6}$ アルキル、-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ アルキル、オキソ及び-CH<sub>2</sub>-OHから選ばれ、

30

Rbが-H、-( $C_{1-6}$ )アルキル、-O-( $C_{1-6}$ )アルキル、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-OH、-C≡N、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>及び-C(O)OCH<sub>3</sub>から選ばれ、

Rcが-H、-CH<sub>3</sub>及び-OHから選ばれ、

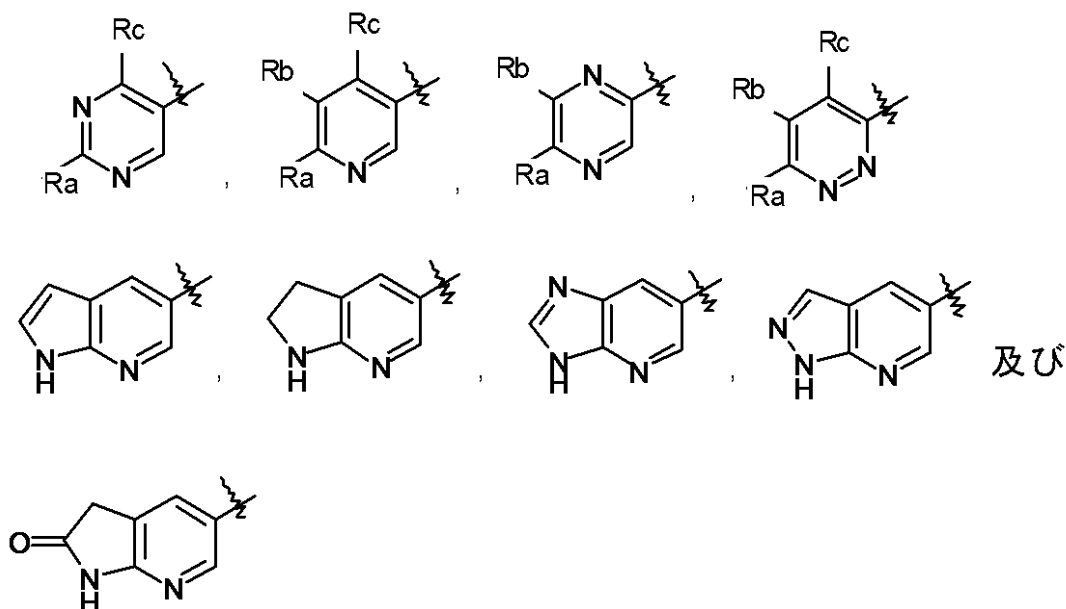
nが1又は2である、先の最も広い実施態様に記載された式(IA)の化合物、又はその医薬上許される塩に関する。

#### 【0011】

第三の実施態様において、本発明は

$R^1$ が下記の基から選ばれ、

## 【化 2】



10

## 【0012】

RaがH、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ アルキル、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{NR}^{11}-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_6)$ シクロアルキル、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル及び $-\text{CH}_2\text{-OH}$  から選ばれ、

20

Rbが-H、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  及び $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$  から選ばれ、

Rcが-H、 $-\text{CH}_3$  及び $-\text{OH}$  から選ばれ、

$\text{R}^{10}$  及び $\text{R}^{11}$  が夫々独立に-H及び $\text{C}_{1-3}$ アルキルから選ばれる、先の実施態様のいずれかに記載された式(IA)の化合物、又はその医薬上許される塩に関する。

第四の実施態様において、

$\text{R}^2$ がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル又はイソブチルである、先の実施態様のいずれかに記載された式(IA)の化合物、又はその医薬上許される塩が

30

## 【0013】

第五の実施態様において、

$\text{R}^3$ が $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2$ -フェニル、モルホリニル、ピペリジニル又は $\text{C}_{1-6}$ アルコキシであり、

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^7$ が夫々独立に

(a)  $-\text{H}$ 、

(b)  $-\text{OH}$ 、

(c) ハロゲン、

(d)  $-\text{CN}$ 、

(e)  $-\text{CF}_3$ 、

(f)  $\text{C}_{1-6}$ アルキル（必要により1～3個の $-\text{OH}$ 、フッ素、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシル $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ で置換されていてもよい）、

(g)  $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ（必要により1～3個の $-\text{OH}$ 、フッ素、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{3-6}$ アルキルで置換されていてもよい）、

(h)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、

(i)  $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、

(j)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ 、

(k) ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル及びテトラゾリル、

(l) ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニ

40

50

ル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれ、

$R^8$  及び  $R^9$  が夫々独立に -H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2CO_2R^{10}$ 、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシル、 $C_{1-6}$  アルキル- $O-C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルヒドロキシル、 $C_{1-3}$  アルキル- $CN$ 、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロフラニルから選ばれ、その  $C_{1-6}$  アルキルが必要によりピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル又は  $-N(R^{10})(R^{11})$  で置換されていてもよく、

10

$R^{10}$  及び  $R^{11}$  が夫々独立に -H 及び  $C_{1-3}$  アルキルから選ばれる、先の実施態様のいずれかに記載された式 (IA) の化合物、又はその医薬上許される塩が提供される。

#### 【0014】

第六の実施態様において、

$R^1$  がピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり、夫々が必要によりアミノ基で置換されていてもよく、

$R^2$  が *t*-ブチルであり、

$R^3$  が  $-OH$ 、 $-N(R^8)(R^9)$ 、 $-NH-S(O)_2-C_{1-6}$  アルキル、モルホリニル又は  $C_{1-3}$  アルコキシであり、

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  が夫々独立に

20

(a) -H、

(b)  $-OH$ 、

(c) ハロゲン、

(d)  $-CN$ 、

(e)  $-CF_3$ 、

(f)  $C_{1-6}$  アルキル（必要により 1～3 個の  $-OH$ 、フッ素、 $C_{1-6}$  アルコキシル- $N(R^8)(R^9)$ 、又は  $-C(O)N(R^8)(R^9)$  で置換されていてもよい）、

(g)  $C_{1-6}$  アルコキシ（必要により 1～3 個の  $-OH$ 、フッ素、 $-OC_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい）、

(i)  $-S(O)_2C_{1-6}$  アルキル、

30

(h)  $-CO_2R^8$ 、

(i)  $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$ 、

(j) ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル及びテトラゾリル、

(k) ピペリジニル及びモルホリニル

から選ばれ、

$R^8$  及び  $R^9$  が夫々独立に -H、 $C_{1-3}$  アルキル、シクロプロピル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル- $O$ -メトキシ、ピリジニル及びピペリジニルから選ばれ、その  $C_{1-6}$  アルキルが必要によりピリジニル、テトラヒドロフラニル、又は  $-N(R^{10})(R^{11})$  で置換されていてもよく、

$R^{10}$  及び  $R^{11}$  が夫々独立に -H 及び  $C_{1-3}$  アルキルから選ばれる、上記第一又は第二の実施態様に記載された式 (IA) の化合物、又はその医薬上許される塩が提供される。

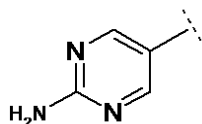
40

第七の実施態様において、

$R^1$  が下記の基である、上記第六の実施態様に記載された式 (IA) の化合物、又はその医薬上許される塩が提供される。

#### 【0015】

#### 【化 3】



#### 【0016】

50

第八の実施態様において、

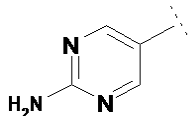
$R^2$ がt-ブチルである、上記第六の実施態様に記載された式(IA)の化合物、又はその医薬上許される塩が提供される。

第九の実施態様において、

$R^1$ が下記の基であり、

【0017】

【化4】



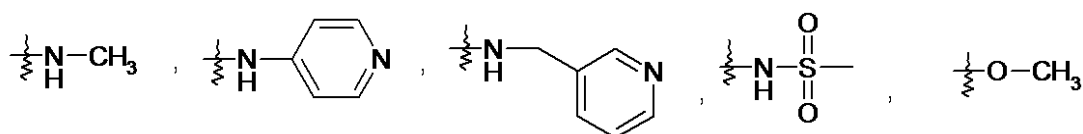
10

【0018】

$R^2$ がt-ブチルであり、

$R^3$ が下記の基であり、

【化5】



【0019】

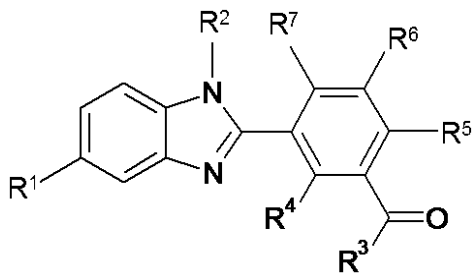
20

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ が夫々独立に-H、-CN 及び Fから選ばれる、実施態様6に記載の式(IA)の化合物、又はその医薬上許される塩が提供される。

別の第一の最も広い実施態様において、本発明は式IBの化合物、又はその医薬上許される塩に関する。

【0020】

【化6】



30

IB

【0021】

式中、

$R^1$ は窒素、酸素及び硫黄から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含む5-11員ヘテロアリアル環であり、そのヘテロアリアル環は必要により独立にRa、Rb及びRcから選ばれた1～3個の基で置換されていてもよく、

40

$R^2$ は $C_1$ - $C_6$  アルキルであり、

$R^3$ は-OH、- $N(R^8)(R^9)$ 、-NH-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ アルキル、NH-S(O)<sub>2</sub>-アリアル、5-6 員複素環又は $C_{1-6}$ アルコキシであり、

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は夫々独立に

(a) -H、

(b) -OH、

(c) ハロゲン、

(d) -CN、

(e) -CF<sub>3</sub>、

(f)  $C_1$ - $C_6$ アルキル（必要により1～3個の-OH、フッ素、 $C_{1-6}$ アルコキシル-N( $R^8$ )( $R^9$ ))、

50

又は-C(O)N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)で置換されていてもよい)、  
 (g) C<sub>1-6</sub>アルコキシ (必要により1~3個の-OH、フッ素、-OC<sub>1-6</sub>アルキル、-OC<sub>3-6</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい)、  
 (h) -S(O)<sub>n</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、  
 (i) -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、  
 (j) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、  
 (k) 5員ヘテロアリール環、  
 (l) 5-6員複素環  
 から選ばれ、

## 【0022】

10

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は夫々独立に-H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-CN、C<sub>1-6</sub>アルコキシル、C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルヒドロキシル、C<sub>1-3</sub>アルキル-CN、5-6員ヘテロアリール環及び5-6員複素環から選ばれ、そのC<sub>1-6</sub>アルキルは必要により5-6員ヘテロアリール環、5-6員複素環又は-N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)で置換されていてもよく、

R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は夫々独立に-H及びC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれ、

RaはH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>)アルキル、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NH-C(O)C<sub>1-6</sub>アルキル、NR<sup>11</sup>-C(O)C<sub>1-6</sub>アルキル、-O(C<sub>1-8</sub>)アルキル、-O(C<sub>3-6</sub>)シクロアルキル、-S-(C<sub>1-6</sub>)アルキル、-S(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル、オキソ及び-CH<sub>2</sub>-OHから選ばれ、

Rbは-H、-(C<sub>1-6</sub>)アルキル、-O-(C<sub>1-6</sub>)アルキル、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-OH、-C≡N、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>及び-C(O)OCH<sub>3</sub>から選ばれ、

20

Rcは-H、-CH<sub>3</sub>及び-OHから選ばれ、

nは1又は2である。

## 【0023】

第二の実施態様において、本発明は

R<sup>1</sup>がピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル及びジヒドロピロロピリジニル (必要によりオキソで置換されていてもよい) であり、夫々の複素環が必要により独立にRa、Rb及びRcから選ばれた1~3個の基で置換されていてもよく、

30

R<sup>2</sup>がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル又はヘキシルであり、

R<sup>3</sup>が-OH、-N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、-NH-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル、NH-S(O)<sub>2</sub>-フェニル、モルホリニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル又はC<sub>1-6</sub>アルコキシであり、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が夫々独立に

(a) -H、

(b) -OH、

(c) ハロゲン、

(d) -CN、

(e) -CF<sub>3</sub>、

40

(f) C<sub>1-6</sub>アルキル (必要により1~3個の-OH、フッ素、C<sub>1-6</sub>アルコキシル-N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、又は-C(O)N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)で置換されていてもよい)、

(g) C<sub>1-6</sub>アルコキシ (必要により1~3個の-OH、フッ素、-OC<sub>1-6</sub>アルキル、-OC<sub>3-6</sub>シクロアルキルで置換されていてもよい)、

(h) -S(O)<sub>n</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、

(i) -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、

(j) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)、

(k) ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル及びテトラゾリル、

(l) ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル及びジオキソチオモルホリニル

50

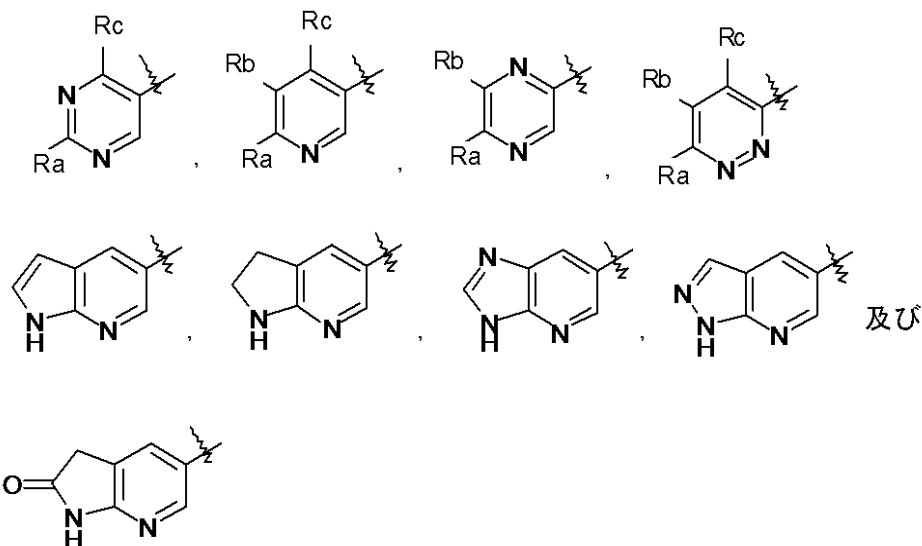
R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>が夫々独立に-H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-CN、C<sub>1-6</sub>アルコキシル、C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルヒドロキシル、C<sub>1-3</sub>アルキル-CN、5-6員ヘテロアリール環及び5-6員複素環から選ばれ、そのC<sub>1-6</sub>アルキルが必要によりピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル又は-N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)で置換されていてもよく、

RaがH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NH-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、NR<sup>11</sup>-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、-O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、オキソ及び-CH<sub>2</sub>-OH から選ばれ、

nが1又は2である、先の最も広い実施態様に記載された式(1B)の化合物、又はその医薬上許される塩に関する。

第三の実施態様において、本発明は

【化 7】



RaがH、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NH-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、NR<sup>11</sup>-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、-O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及び-CH<sub>2</sub>-OH から選ばれ、

$R^{10}$  及び  $R^{11}$  が夫々独立に -H 及び  $C_{1-3}$  アルキルから選ばれる、先の実施態様のいずれかに記載された式 (IB) の化合物、又はその医薬上許される塩に関する。

R<sup>2</sup>がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル又はイソブチルである、先の実施態様のいずれかに記載された式(1B)の化合物、又はその医薬上許される塩が提供される。

第五の実施態様において、

$R^3$ が-OH、 $-N(R^8)(R^9)$ 、 $-NH-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $NH-S(O)_2$ -フェニル、モルホリニル、ピペリジニル又は $C_{1-6}$ アルコキシであり、

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ が夫々独立に

- (a) -H、
- (b) -OH、
- (c) ハロゲン、
- (d) -CN、
- (e)  $-CF_3$ 、
- (f)  $C_{1-6}$ アルキル（必要により1～3個の-OH、フッ素、 $C_{1-6}$ アルコキシル- $N(R^8)(R^9)$ 、又は $-C(O)N(R^8)(R^9)$ で置換されていてもよい）、
- (g)  $C_{1-6}$ アルコキシ（必要により1～3個の-OH、フッ素、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{3-6}$ アルキルで置換されていてもよい）、
- (h)  $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、
- (i)  $-CO_2R^8$ 、
- (j)  $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$ 、
- (k) ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル及びテトラゾリル、
- (l) ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル及びジオキソチオモルホリニルから選ばれ、

10

$R^8$ 及び $R^9$ が夫々独立に-H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、-OH、 $-CH_2CO_2R^{10}$ 、-CN、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{1-6}$ アルキル-O- $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシル、 $C_{1-3}$ アルキル-CN、ピリジニル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロフラニルから選ばれ、その $C_{1-6}$ アルキルが必要によりピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル又は $-N(R^{10})(R^{11})$ で置換されていてもよく、

20

$R^{10}$ 及び $R^{11}$ が夫々独立に-H及び $C_{1-3}$ アルキルから選ばれる、先の実施態様のいずれかに記載された式(1B)の化合物、又はその医薬上許される塩が提供される。

#### 【0026】

30

第六の実施態様において、

$R^1$ がピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり、夫々が必要によりアミノ基又はメトキシ基で置換されていてもよく、

$R^2$ がt-ブチルであり、

$R^3$ が-OH又は $-N(R^8)(R^9)$ であり、

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ が夫々独立に

- (a) -H、
- (b) -OH、
- (c) ハロゲン、
- (d) -CN、
- (e)  $-CF_3$ 、
- (f)  $C_{1-6}$ アルキル（必要により1～3個の-OH、フッ素、 $C_{1-6}$ アルコキシル- $N(R^8)(R^9)$ 、又は $-C(O)N(R^8)(R^9)$ で置換されていてもよい）、
- (g)  $C_{1-6}$ アルコキシ（必要により1～3個の-OH、フッ素、 $-OC_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）、
- (h)  $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、
- (i)  $-CO_2R^8$ 、
- (j)  $-S(O)_2N(R^8)(R^9)$ 、
- (k) ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル及びテトラゾリル、
- (l) ピペリジニル及びモルホリニル

40

50

から選ばれ、

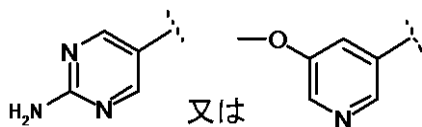
$R^8$  及び  $R^9$  が夫々独立に -H 及び  $C_{1-3}$  アルキルから選ばれる、先の第一又は第二の実施態様に記載された式 (IB) の化合物、又はその医薬上許される塩が提供される。

第七の実施態様において、

$R^1$  が下記の基である、先の第六の実施態様に記載された式 (IB) の化合物、又はその医薬上許される塩が提供される。

【0027】

【化8】



10

【0028】

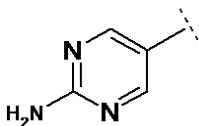
第八の実施態様において、

$R^2$  が *t*-ブチルである、先の第六の実施態様に記載された式 (IB) の化合物、又はその医薬上許される塩が提供される。

第九の実施態様において、

$R^1$  が下記の基であり、

【化9】



20

【0029】

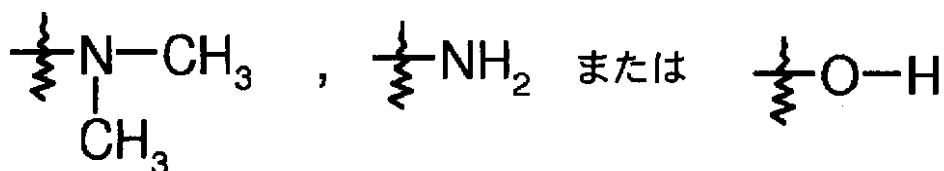
$R^2$  が *t*-ブチルであり、

$R^3$  が下記の基であり、

【化10】

$R^3$  is

30



【0030】

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  が夫々独立に -H 及び F から選ばれる、実施態様 6 に記載の式 (IB) の化合物、又はその医薬上許される塩が提供される。

40

下記の化合物が一般合成スキーム、実施例、及び当業界で知られている方法によりつくられる本発明の代表的な化合物である。

表 1

【0031】

【表 1】

| 例 | 構造 | 名称                                                                           |
|---|----|------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |    | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-安息香酸                   |
| 2 |    | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-シクロプロピル-ベンズアミド       |
| 3 |    | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-ピリジン-4-イル-ベンズアミド     |
| 4 |    | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-メチル-ベンズアミド           |
| 5 |    | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4,5-ジフルオロ-N-メチル-ベンズアミド |

10

20

30

40

【 0 0 3 2 】

|    |  |                                                                                       |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 6  |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-フルオロ-N-メチル-ベンズアミド             |
| 7  |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-5-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド             |
| 8  |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-N-メチル-ベンズアミド              |
| 9  |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-メチル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-ベンズアミド |
| 10 |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-N-シアノ-N-シアノ-N-シアノ-ベンズアミド  |
| 11 |  | N-[2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ベンゾイル]-メタンスルホンアミド      |

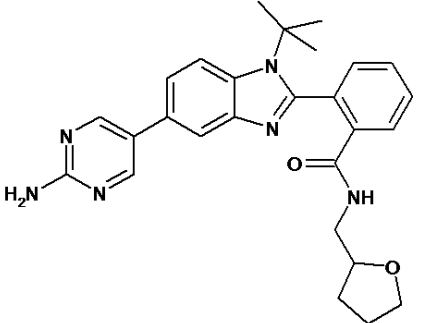
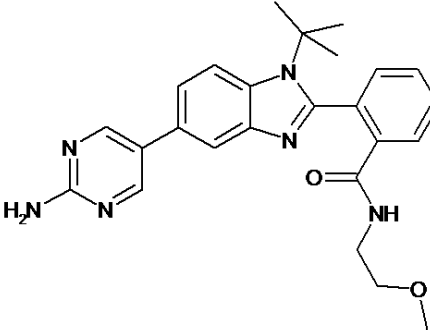
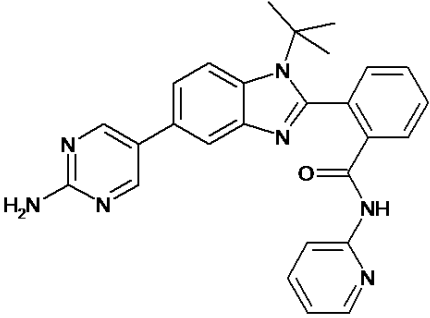
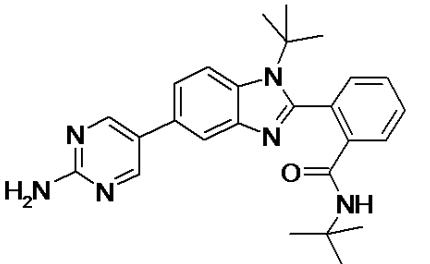
|    |  |                                                                             |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------|
| 12 |  | 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-フルオロ-N,N-ジメチルベンズアミド |
| 13 |  | 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ベンズアミド                 |
| 14 |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ベンズアミド                 |
| 15 |  | 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-フルオロ-安息香酸           |
| 16 |  | 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]安息香酸                   |
| 17 |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]安息香酸メチルエステル            |

10

20

30

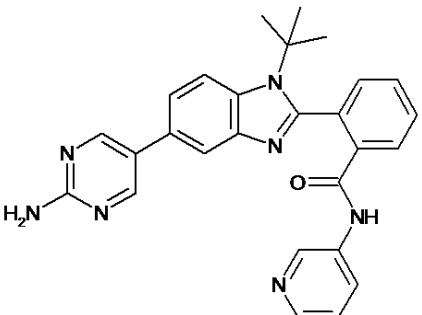
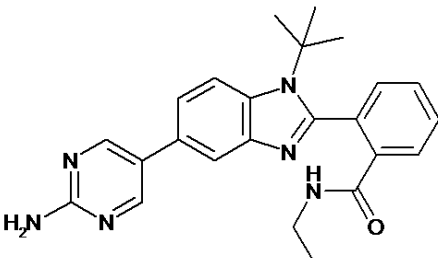
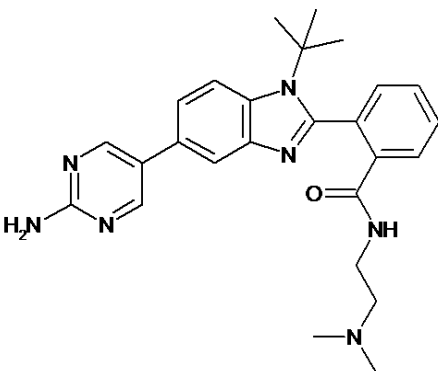
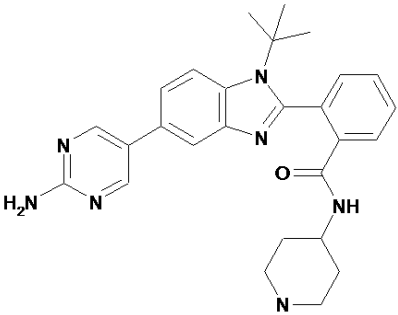
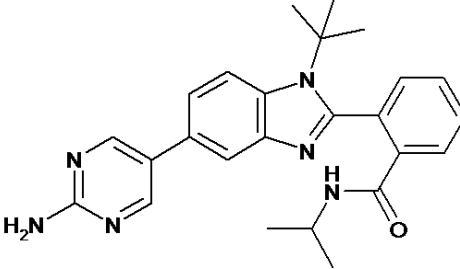
40

|    |                                                                                     |                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 |    | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-ベンズアミド |
| 19 |    | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-(2-メトキシエチル)-ベンズアミド         |
| 20 |   | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-ピリジン-2-イル-ベンズアミド           |
| 21 |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-tert-ブチル-ベンズアミド            |

10

20

30

|    |                                                                                     |                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 22 |    | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-ピリジン-3-イル-ベンズアミド       |
| 23 |    | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-エチル-ベンズアミド             |
| 24 |   | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ベンズアミド |
| 25 |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-ピペリジン-4-イル-ベンズアミド      |
| 26 |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-イソプロピル-ベンズアミド          |

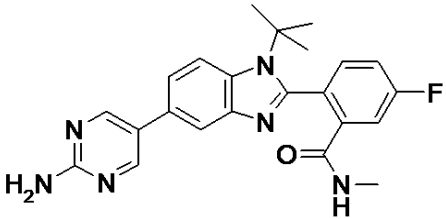
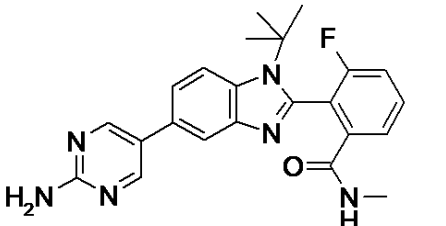
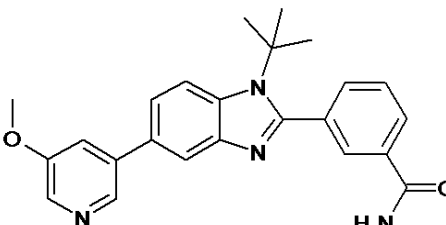
10

20

30

40

|    |  |                                                                                     |    |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 27 |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-メチル-N-ピリジン-2-イル-ベンズアミド      |    |
| 28 |  | {2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-モルホリン-4-イル-メタノン        | 10 |
| 29 |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド               | 20 |
| 30 |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-エチル-4-フルオロ-ベンズアミド           |    |
| 31 |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-フルオロ-N-ピリジン-3-イル-ベンズアミド     | 30 |
| 32 |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-フルオロ-N-ピリジン-3-イル-メチル-ベンズアミド | 40 |

|    |                                                                                   |                                                                           |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 33 |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-5-フルオロ-N-メチル-ベンズアミド |
| 34 |  | 2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-フルオロ-N-メチル-ベンズアミド |
| 35 |  | 3-[1-tert-ブチル-5-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ベンズアミド              |

10

20

## 【0038】

一実施態様において、本発明は先の表1に示された化合物及びこれらの医薬上許される塩のいずれかに関する。

本発明の代表的な化合物は表2に示されるように、生物学的性質の節の評価に記載された、FLAP結合アッセイ及びヒト全血LTB<sub>4</sub>生成抑制アッセイで活性を示す。

表2

## 【0039】

【表 2】

| 実施例 | SPA IC <sub>50</sub> (nM) | hWB IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----|---------------------------|---------------------------|
| 1   | 1400                      |                           |
| 2   | 25.20                     | 2187                      |
| 3   | 0.91                      | 763                       |
| 4   | 11.40                     | 433                       |
| 5   |                           | 357                       |
| 6   | 5.07                      | 130                       |
| 7   | 21.90                     | 414                       |
| 8   | 7.40                      | 94                        |
| 9   | 110.90                    | >5000                     |
| 10  | 6.09                      |                           |
| 11  | 55.60                     |                           |
| 12  | 610.00                    | >5000                     |
| 14  | 35.40                     | 1154                      |
| 15  | 220.00                    | >5000                     |
| 16  | 644.90                    |                           |
| 17  | 22.00                     |                           |
| 18  | 18.80                     | 2437                      |
| 19  | 43.80                     | 2872                      |
| 20  | 2.20                      | 2700                      |
| 21  | 14.70                     | 3286                      |
| 22  | 1.50                      | 2246                      |
| 23  | 17.40                     | 2226                      |
| 24  | 140.00                    | 2868                      |
| 25  | 460.00                    | >5000                     |
| 26  | 34.60                     | 4900                      |
| 27  | 180.00                    |                           |
| 28  | 520.00                    | >5000                     |
| 29  | 200.00                    | 3049                      |
| 30  |                           | 413                       |
| 31  |                           | 1949                      |
| 32  |                           | 939                       |
| 33  | 20.00                     | 3082                      |
| 34  | 15.80                     | 906                       |
| 35  | 4700.00                   |                           |

## 【0040】

本発明はまた必要により通常の賦形剤及び／又は担体と組み合わせられて、本発明の一種以上の化合物、又はこれらの医薬上許される誘導体を活性物質として含む、医薬組成物に関する。

本発明の化合物はまたそれらの同位元素標識形態を含む。本発明の組み合わせの活性薬剤の同位元素標識形態は前記活性薬剤の1個以上の原子が天然に通常見られる前記原子の原子量又は質量数とは異なる原子量又は質量数を有する1個以上の原子により置換されているという事実以外は前記活性薬剤と同じである。直ぐに商業上入手でき、良く確立された操作に従って本発明の組み合わせの活性薬剤にとり込まれる同位元素の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位元素、例えば、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、

10

20

30

40

50

$^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、及び $^{36}\text{Cl}$ が夫々挙げられる。1個以上の上記同位元素及び／又はその他の原子のその他の同位元素を含む本発明の組み合わせの活性薬剤、そのプロドラッグ、又は医薬上許される塩が本発明の範囲内にあることが意図されている。

本発明はラセミ体及びラセミ混合物、単一鏡像体、ジアステレオマー混合物並びに個々のジアステレオマーとして生じ得る1個以上の不斉炭素原子を含む上記のいずれかの化合物の使用を含む。異性体は鏡像体及びジアステレオマーであると定義されるべきである。これらの化合物の全てのこのような異性体形態が本発明に明らかに含まれる。夫々の立体異性炭素がRもしくはS配置、又はこれらの配置の組み合わせであってもよい。

本発明の化合物の幾つかが一つより多い互変異性体形態で存在し得る。本発明は全てのこのような互変異性体を使用する方法を含む。

この明細書に使用される全ての用語が、特にことわらない限り、当業界で知られているようなそれらの通常の意味で理解されるべきである。例えば、“ $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ”は末端酸素を有する $\text{C}_{1-6}$  アルキル、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシである。全てのアルキル基、アルケニル基、及びアルキニル基は構造上可能である場合に、また特に明記されない限り分岐又は非分岐であると理解されるべきである。その他の更に特別な定義は以下のとおりである。

#### 【0041】

“アルキル”という用語は分岐アルキル基及び非分岐アルキル基の両方を表す。“alk”又は“アルキル”接頭辞を使用するあらゆる組み合わせ用語が“アルキル”の上記定義に従って類似体を表すことが理解されるべきである。例えば、“アルコキシ”、“アルキルチオ”の如き用語は酸素原子又は硫黄原子を介して第二の基に結合されたアルキル基を表す。“アルカノイル”はカルボニル基 ( $\text{C}=\text{O}$ ) に結合されたアルキル基を表す。

全てのアルキル基又は炭素鎖中で、1個以上の炭素原子が必要によりヘテロ原子、例えば、O、S又はNにより置換し得る。Nが置換されない場合には、それはNHであることが理解されるべきである。また、ヘテロ原子が分岐又は非分岐炭素鎖内の末端炭素原子又は内部炭素原子を置換し得ることが理解されるべきである。このような基は本明細書に上記されたようにオキシの如き基により置換されてアルコキシカルボニル、アシル、アミド及びチオキソ（これらに限定されないが）の如き定義をもたらし得る。

本明細書に使用される“窒素”及び“硫黄”は窒素及び硫黄のあらゆる酸化形態並びにあらゆる塩基性窒素の四級化形態を含む。例えば、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$  アルキル基について、特に明記されない限り、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$  アルキル及び $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$  アルキルを含むことが理解されるべきである。

“ $\text{C}_{3-10}$  炭素環”又は“シクロアルキル”という用語は非芳香族3-10員（好ましくは3-6員）単環式炭素環基又は非芳香族6-10員縮合二環式炭素環基、橋かけされた二環式炭素環基、もしくはスピロ環式炭素環基を表す。 $\text{C}_{3-10}$  炭素環は飽和又は部分不飽和であってもよく、その炭素環は安定な構造の形成をもたらしその環のあらゆる原子により結合されてもよい。3-10員単環式炭素環の非限定例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、及びシクロヘキサノンが挙げられる。6-10員縮合二環式炭素環基の非限定例として、ビスシクロ[3.3.0]オクタン、ビスシクロ[4.3.0]ノナン、及びビスシクロ[4.4.0]デカニル（デカヒドロナフタレニル）が挙げられる。6-10員の橋かけされた二環式炭素環基の非限定例として、ビスシクロ[2.2.2]ヘプタニル、ビスシクロ[2.2.2]オクタニル、及びビスシクロ[3.2.1]オクタニルが挙げられる。6-10員スピロ環式炭素環基の非限定例として、スピロ[3,3]ヘプタニル、スピロ[3,4]オクタニル及びスピロ[4,4]ヘプタニルが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0042】

“ $\text{C}_{6-10}$  アリール”という用語は6個から10個までの炭素環原子を含む芳香族炭化水素環を表す。 $\text{C}_{6-10}$  アリールという用語はその環の少なくとも一つが芳香族である単環式環及び二環式環を含む。 $\text{C}_{6-10}$  アリールの非限定例として、フェニル、インダニル、インデ

10

20

30

40

50

ニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルを含む。

“5-11員複素環”という用語は安定な非芳香族4-8員単環式複素環基又は安定な非芳香族6-11員縮合二環式複素環基、橋かけされた二環式複素環基もしくはスピロ環式複素環基を表す。5-11員複素環は炭素原子並びに窒素、酸素及び硫黄から選ばれた1個以上、好ましくは1個から4個までのヘテロ原子からなる。複素環は飽和又は部分不飽和であってもよい。非芳香族4-8員単環式複素環基の非限定例として、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1λ<sup>6</sup>-チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びアゼピニルが挙げられる。非芳香族6-11員縮合二環式基の非限定例として、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロベンゾフラニル、及びオクタヒドロベンゾチオフエニルが挙げられる。非芳香族6-11員の橋かけされた二環式基の非限定例として、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、及び3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルが挙げられる。非芳香族6-11員スピロ環式複素環基の非限定例として、7-アザ-スピロ[3,3]ヘプタニル、7-スピロ[3,4]オクタニル、及び7-アザ-スピロ[3,4]オクタニルが挙げられる。

10

“5-11員ヘテロアリアル”という用語は芳香族5-6員単環式ヘテロアリアル又は芳香族7-11員ヘテロアリアル二環式環を意味すると理解されるべきであり、この場合、その環の少なくとも一つが芳香族であり、そのヘテロアリアル環が1-4個のヘテロ原子、例えば、N、O及びSを含む。5-6員単環式ヘテロアリアル環の非限定例として、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、及びプリニルが挙げられる。7-11員ヘテロアリアル二環式ヘテロアリアル環の非限定例として、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、ジヒドロ-2H-キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾオキサゾリル及びベンゾチアゾリルが挙げられる。

20

#### 【0043】

30

C<sub>3-10</sub>炭素環式環、5-11員複素環、二環式アリアル環の非芳香族部分、及び二環式ヘテロアリアル環の非芳香族部分の夫々中の1個から3個までの炭素環部分は独立に夫々カルボニル部分、チオカルボニル部分、又はイミニル部分、即ち、-C(=O)-、-C(=S)-及び-C(=NR<sup>8</sup>)-（式中、R<sup>8</sup>は先に定義されたとおりである）で置換し得ることが理解されるであろう。

本明細書に使用される“ヘテロ原子”という用語は炭素以外の原子、例えば、O、N、及びSを意味すると理解されるべきである。

本明細書に使用される“ハロゲン”という用語は臭素、塩素、フッ素又はヨウ素を意味すると理解されるべきである。“ハロゲン化”、“部分又は完全ハロゲン化”、“部分又は完全フッ素化”、“1個以上のハロゲン原子による置換”という定義は、例えば、1個以上の炭素原子についてのモノ、ジ又はトリハロ誘導体を含む。アルキルについて、非限定例は-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>等であろう。

40

本明細書に記載された、夫々のアルキル、炭素環、複素環もしくはヘテロアリアル、又はこれらの類似体は必要により部分又は完全ハロゲン化されてもよいことが理解されるべきである。

本発明の化合物は当業者により認められるように“化学的に安定”であることが意図されている化合物のみである。例えば、“ダングリング原子価、又は“カルバニオン”を有する化合物は本明細書に開示された本発明の方法により意図される化合物ではない。

#### 【0044】

本発明は式IA及びIBの化合物の医薬上許される誘導体を含む。“医薬上許される誘導体

50

”は患者への投与後に、本発明に有益な化合物、又はその薬理学上活性な代謝産物もしくは薬理学上活性な残渣を（直接又は間接に）与え得るあらゆる医薬上許される塩もしくはエステル、又はあらゆるその他の化合物を表す。薬理学上活性な代謝産物は酵素により、又は化学的に代謝し得る本発明のあらゆる化合物を意味すると理解されるべきである。これは、例えば、本発明のヒドロキシル化又は酸化誘導体化合物を含む。

医薬上許される塩は医薬上許される無機及び有機の酸及び塩基から誘導されたものを含む。好適な酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-硫酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-硫酸及びベンゼンスルホン酸が挙げられる。シュウ酸の如き、その他の酸は、それら自体医薬上許されないが、化合物及びそれらの医薬上許される酸付加塩を得る際の間体として有益な塩の調製に使用し得る。適当な塩基から誘導された塩として、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩、アンモニウム塩及びN-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル)<sub>4</sub><sup>+</sup>塩が挙げられる。

加えて、本発明の範囲内に本発明の化合物のプロドラッグの使用がある。プロドラッグは、簡単な化学変換後に、変性されて本発明の化合物を生成するこれらの化合物を含む。簡単な化学変換として、加水分解、酸化及び還元が挙げられる。詳しくは、プロドラッグが患者に投与される場合に、プロドラッグが先に開示された化合物に変換され、それにより所望の薬理学的作用を与え得る。

式IA及びIBの化合物は以下に記載される一般合成方法（これらはまた本発明の一部を構成する）を使用してつくられてもよい。

#### 【0045】

##### 一般合成方法

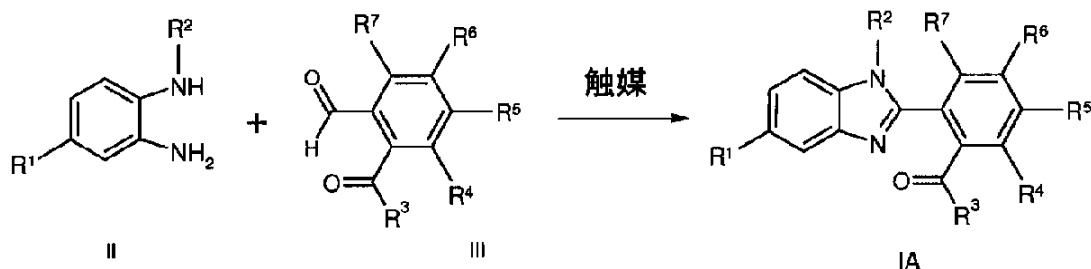
本発明の化合物は以下に記載される方法により調製されてもよい。以下のスキームの夫々において、基R<sup>1</sup>～R<sup>7</sup>は特にことわらない限り一般式IA及びIBについて先に定義されたとおりである。最適の反応条件及び反応時間は使用される特別な反応体に応じて変化してもよい。特に明記されない限り、溶媒、温度、圧力及びその他の反応条件は当業者により直ぐに選ばれるかもしれない。特別な操作が合成実施例の節に提示される。典型的には、反応進行が所望により薄層クロマトグラフィー（TLC）又はHPLC-MSにより監視されてもよい。中間体及び生成物はシリカゲルによるクロマトグラフィー、再結晶、HPLC及び／又は逆相HPLCにより精製されてもよい。

出発物質及び試薬は市販されており、又は化学文献及び下記の合成実施例の節に記載された方法を使用して当業者により調製し得る。

式IAの化合物はスキーム1に示されるように調製し得る。

#### 【0046】

##### 【化11】



#### 【0047】

##### スキーム1

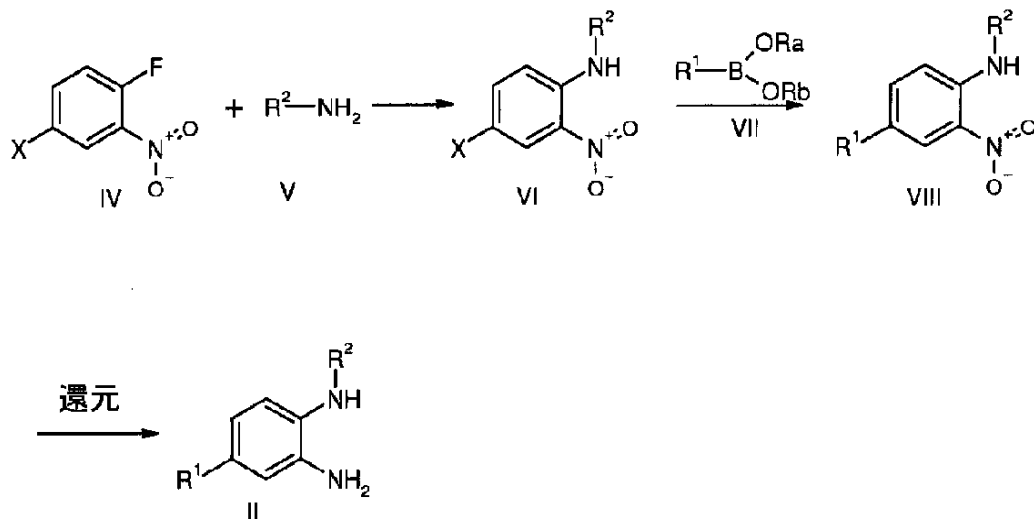
スキーム1に示されるように、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>で置換された1,2-ジアミノベンゼン誘導体をR<sup>3</sup>

-R<sup>7</sup>で置換されたベンズアルデヒド誘導体と反応させて式IAの所望の化合物を得てもよい。その反応は酢酸もしくは水性DMF中でオキシソンの存在下で、又はメタノールの如き好適な溶媒中で好適な触媒、例えば、プロリンもしくはp-トルエンスルホン酸の存在下で行なわれてもよい。

ジアミノ中間体IIはスキーム2に示されるように調製し得る。

【0048】

【化12】



【0049】

スキーム2

スキーム2では、式IVの二置換ニトロベンゼンを好適な溶媒中で、炭酸カリウムの如き好適な塩基の存在下で、式Vのアミンと反応させて、式VIの中間体を得る。XはCl又はBrである。式VIの中間体を好適な溶媒中で、好適な触媒の存在下で、式VIIのボロン酸エステルと反応させて、式VIIIのカップリングされた生成物を得る。Ra及びRbは水素であり、又はRa及びRbはそれらが結合されている酸素原子と一緒に5-6員環（必要により2-4個のメチル基で置換されていてもよい）を生成する。ニトロ化合物VIIIを還元して式IIの中間体を得る。

中間体IIIは下記のスキーム3に示されるように調製し得る。

【0050】

【化13】



10

20

30

40

50

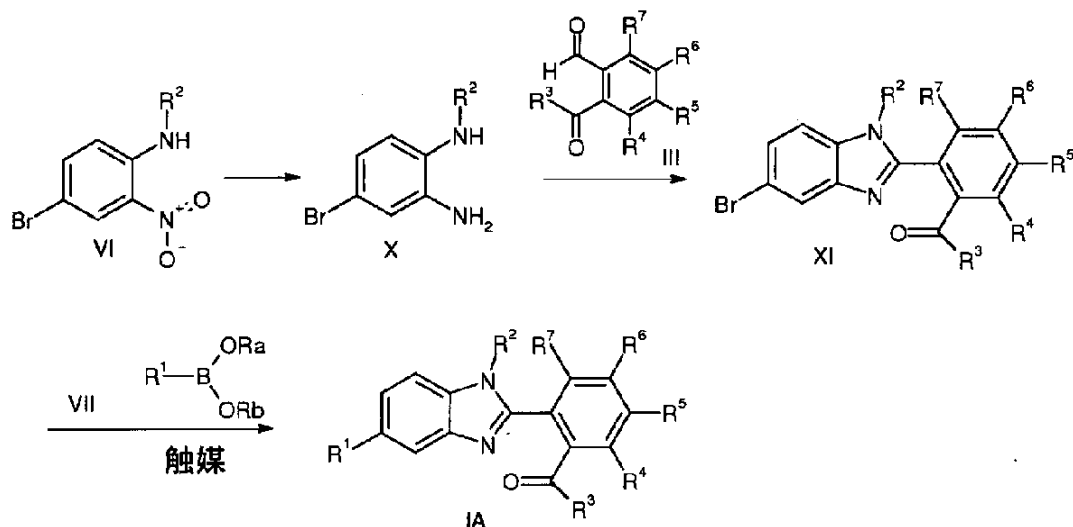
## 【0051】

## スキーム 3

スキーム 3 に示されるように、式 IX の化合物をグリニヤール試薬と反応させ、続いて DMF と反応させて式 III の中間体を得る。

スキーム 4 は式 IA の化合物を調製するのに使用し得る別法を示す。

## 【化 1 4】



## 【0052】

## スキーム 4

上記スキーム 4 に示されたように、式 VI のニトロベンゼンを、通常の条件下で、還元して式 X のジアミノ中間体を得る。式 X の中間体を、スキーム 1 のように、中間体 III と反応させて、式 XI のベンゾイミダゾールを得る。式 XI の中間体を、好適な溶媒中で、触媒の存在下で、式 VIII のボロン酸又はボロン酸エステルとカップリングして、式 IA の化合物を得る。

式 IB の化合物はスキーム 1-4 に概説された方法により中間体 III に相当する適当な 1,3-ジカルボニル中間体を使用することによりつくられてもよい。

上記方法により調製された式 IA、IB の化合物だけでなく、夫々の中間体は当業界で知られており、また下記の合成実施例の節に例示される方法により付加的な中間体又は式 IA 及び IB の化合物に更に変換されてもよい。

## 【実施例】

## 【0053】

## 合成実施例

## ケース 09-553 についての実験

## 逆相分取 HPLC による精製:

## 低 pH 方法

溶媒: アセトニトリル/水と 0.1 % TFA 又は 0.1 % ギ酸

カラム: ウォーターズ・サンファイアー C18 Prep OBD 5um 19 x 100 mm

## 高 pH 方法

溶媒: アセトニトリル/水と 0.2% 水酸化アンモニウム

カラム: ウォーターズ XBridge Prep C18 5 um 19 x 100 mm

## 中性方法

溶媒: アセトニトリル/水 (変性剤なし)

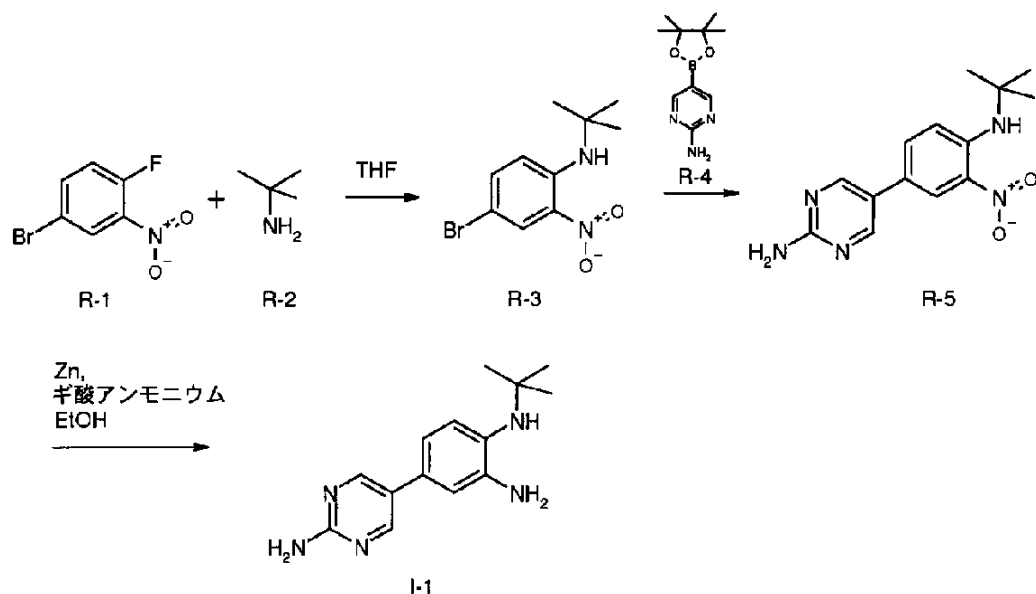
カラム: ウォーターズ・サンファイアー C18 Prep OBD 5um 19 x 100 mm 又は ウォーターズ XBridge Prep C18 5 um 19 x 100 mm

## 中間体の合成

4-(2-アミノ-ピリジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン

【0054】

【化15】



10

20

【0055】

THF (100 mL) 中のR-1 (25 g, 0.1 モル) の溶液にR-2 (18 mL, 0.17 モル) を添加する。その溶液を60℃で16時間加熱する。その溶媒を真空中で除去する。残渣をメタノール (20 mL) 中で懸濁させる。沈澱を濾過により集め、メタノールで洗浄してR-3 を得る。

DMF (100 mL) 及びH<sub>2</sub>O (10 mL) 中のR-3 (7.2 g, 0.026 モル) の溶液に室温でR-4 (8.7 g, 0.04 モル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3 g, 0.003 モル) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.3 g, 0.053モル) を添加する。その溶液を2時間にわたって100℃に加熱する。その溶液を冷却し、H<sub>2</sub>O (100 mL) で洗浄し、EtOAc で抽出する。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過する。濾液を濃縮し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中で再結晶してR-5 を得る。

30

丸底フラスコにEtOH (100 mL) 中のR-5 (6.3 g, 0.02モル) 及びギ酸アンモニウム (6.9 g, 0.1モル) を添加し、続いて亜鉛ダスト (4.3g, 0.066 モル) を添加する。その反応混合物を50℃で2時間攪拌する。その反応混合物をケイソウ土の短いパッドにより濾過する。そのフィルターパッドをMeOH (50 mL) ですすぎ、合わせた濾液を濃縮する。残渣をH<sub>2</sub>O (50 mL) 及びEtOAc (3 x 50 mL) で抽出する。合わせた有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過する。濾液を濃縮して標題中間体 (4.5 g) を得る。

下記の間中体を適当な試薬を用いて同様の様式で合成する。

【0056】

40

【化16】

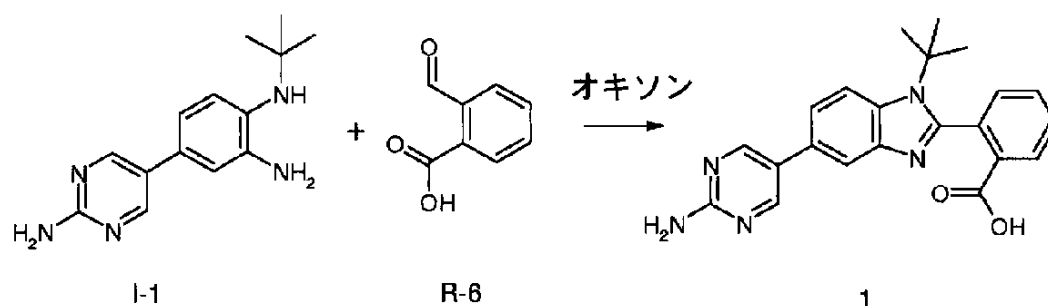
| 中間体 | 構造 |
|-----|----|
| I-2 |    |

50

【0057】

実施例1:

【化17】



10

【0058】

DMF (10 mL)中のI-1 (50 mg, 0.19 ミリモル) の溶液に室温でR-6 (44 mg, 0.29 ミリモル) を添加する。H<sub>2</sub>O (1 mL) 中のオキシソ (119 mg, 0.19 ミリモル) を添加し、その溶液を同温度で1時間攪拌する。飽和チオ硫酸ナトリウムを添加し、その混合物をEtOAc (3 x 10 mL) 及びH<sub>2</sub>O (10 mL) で抽出する。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過する。濾液を濃縮し、残渣を逆相Prep HPLC (高pH方法) により精製して標題化合物 (52 mg) を得る。

20

下記の化合物をまた実施例1に記載された方法により得る。

【0059】

【化18】

| 実施例 | 構造 | m/z (M <sup>+</sup> +1) |
|-----|----|-------------------------|
| 15  |    | 406.2                   |
| 16  |    | 388.2                   |
| 17  |    | 402.77                  |

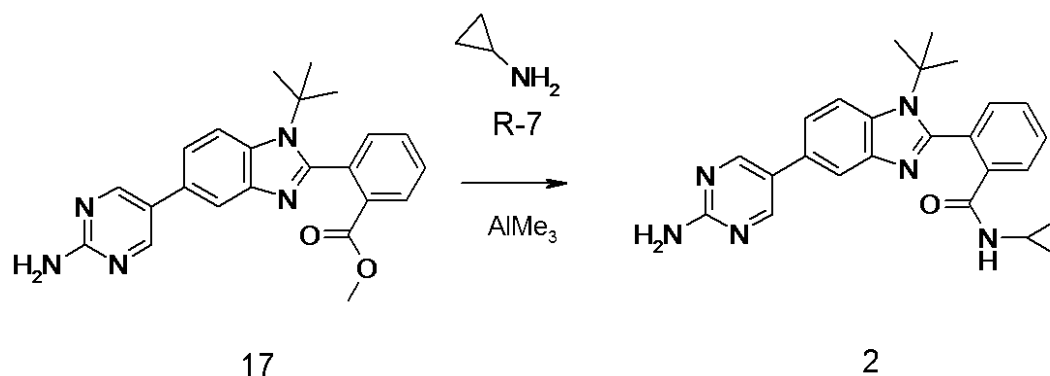
30

40

【0060】

実施例2:

## 【化 1 9】



10

## 【0061】

無水トルエン（5 mL）中の実施例17（15.6 mg，0.27 ミリモル）の溶液にトリメチルアルミニウム（トルエン中2M，0.187 mL，0.81 ミリモル）を添加し、その混合物を室温で0.5時間攪拌する。次いでR-7（100 mg，0.25 ミリモル）を添加し、その反応液を100 °Cで2時間攪拌する。その反応液を室温に冷却し、次いで水で反応停止する。有機物を分離し、水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出する。合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮する。残渣を分取HPLC（中性方法）により精製して標題化合物（52.8 mg）を得る。

下記の化合物をまた実施例 2 に記載された方法により得る。

## 【0062】

20

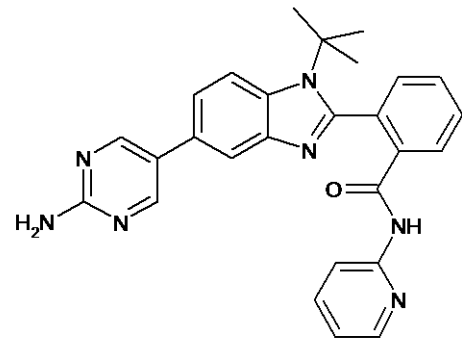
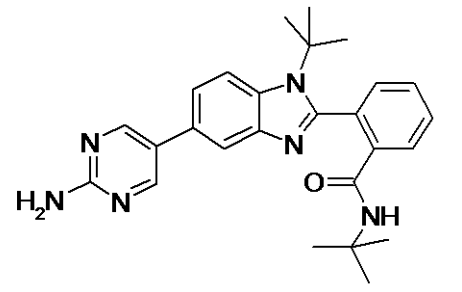
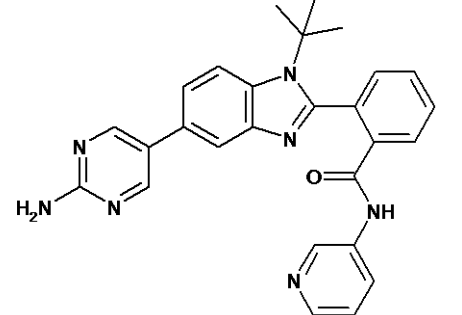
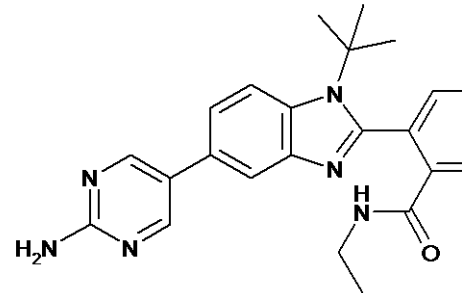
## 【化 2 0】

| 実施例番号 | 構造 | m/z(M <sup>+</sup> +1) |
|-------|----|------------------------|
| 18    |    | 471.34                 |
| 19    |    | 445.33                 |

30

40

## 【0063】

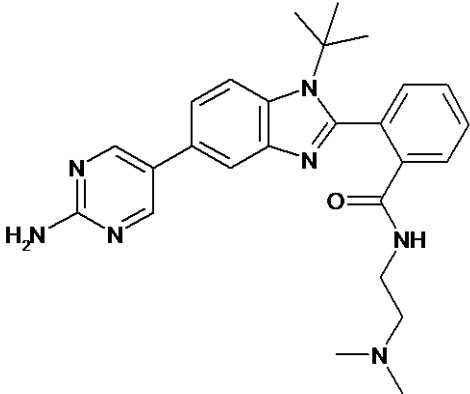
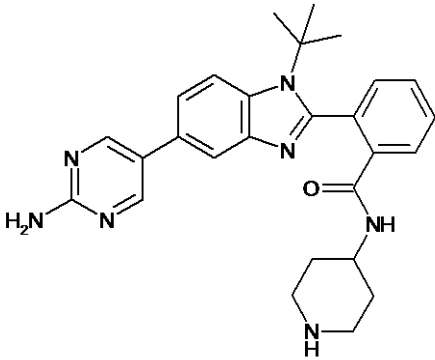
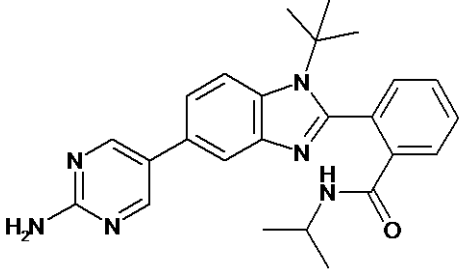
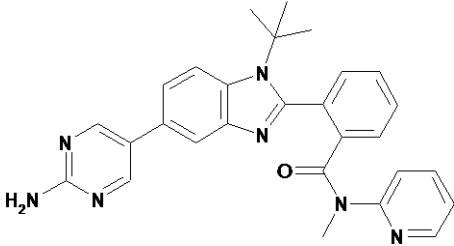
|    |                                                                                     |        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 20 |    | 464.29 |
| 21 |    | 443.32 |
| 22 |   | 464.35 |
| 23 |  | 415.29 |

10

20

30

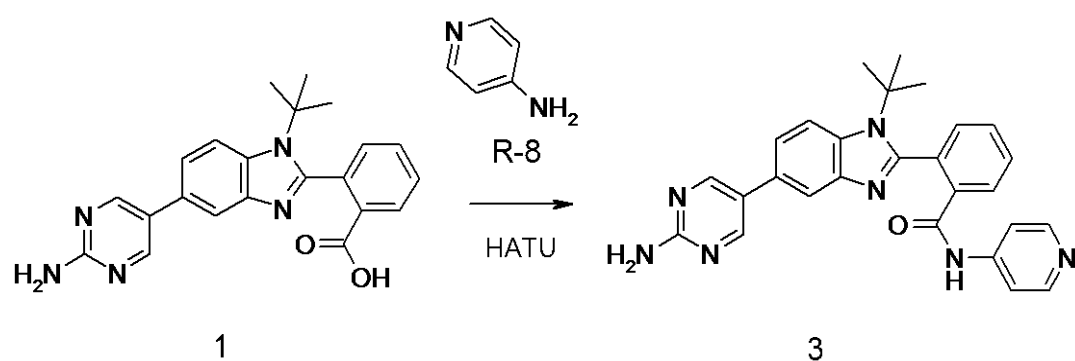
【 0 0 6 4 】

|    |                                                                                     |        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 24 |    | 458.37 |
| 25 |    | 470.4  |
| 26 |   | 429.33 |
| 27 |  | 478.34 |

【0065】

実施例3:

【化21】



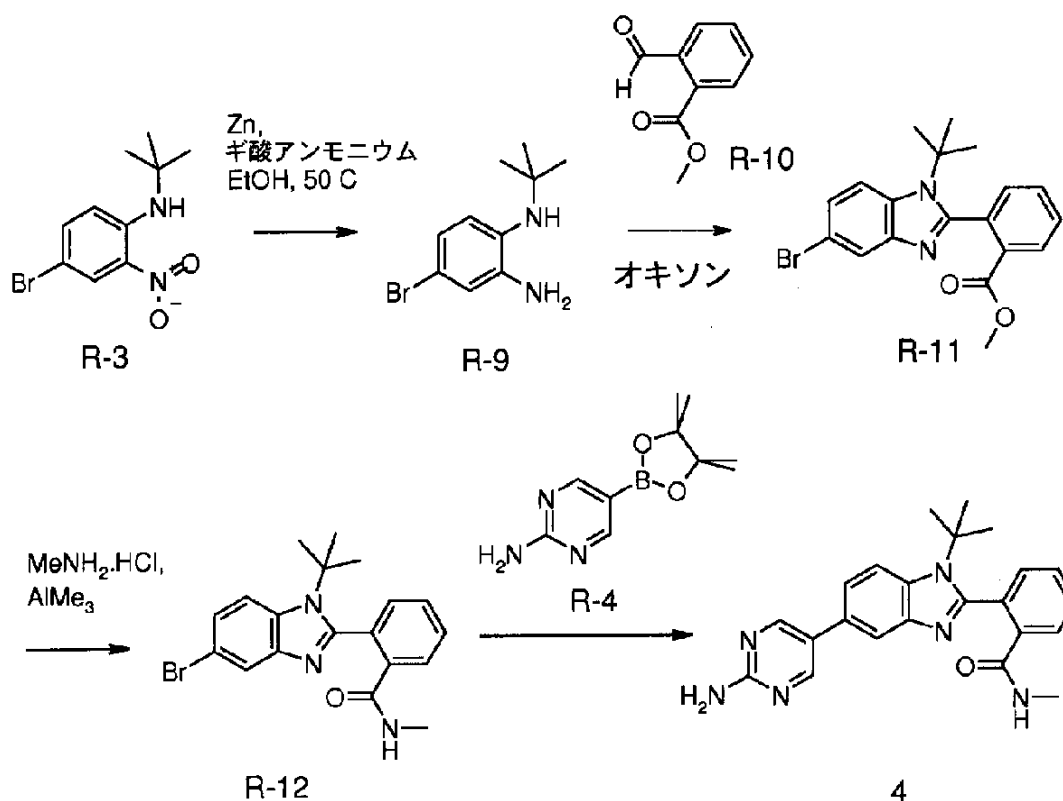
【0066】

DMF (1.5 mL)中の実施例1 (96 mg, 0.25 ミリモル) の溶液にN-[(ジメチルアミノ)-1H, 1,2,3-トリアゾロ [4,5-B]ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキサイド (HATU) (98.9 mg, 0.26 ミリモル) 及びトリエチルアミン (TEA) (0.04 mL, 0.26 ミリモル) を添加する。その混合物を室温で0.5 時間攪拌し、R-8 (23.3 mg, 0.25 ミリモル) を添加し、続いて室温で1.5 時間攪拌する。追加のHATU (98.9 mg, 0.26 ミリモル) 及びTEA (0.072 mL, 0.52 ミリモル) を添加し、その反応混合物を40℃で更に25時間攪拌し、次いで真空中で濃縮する。残渣をEtOAc に溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及び食塩水で洗浄する。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣を分取HPLC (中性方法) により精製して標題化合物 (24.4 mg)を得る。

実施例 4:

【0067】

【化22】



【0068】

丸底フラスコにEtOH (20 mL) 中のR-3 (2 g, 7.3 ミリモル) 及びギ酸アンモニウム (2.3 g, 37 ミリモル) を添加し、続いて亜鉛ダスト (952 mg, 14.6 ミリモル) を添加する。その反応混合物を50℃で2 時間攪拌する。その反応混合物をセライトにより濾過し、MeOHで洗浄する。濾液を濃縮し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ 水に溶解する。有機層を集め、食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させる。その混合物を濾過し、残渣を濃縮してR-9 (1.7 g)を得る。

DMF (20 mL) 中のR-9 (500 mg, 2.06 ミリモル) 及びR-10 (337.6 mg, 2.06 ミリモル) の溶液にオキシソ (758.5 mg, 1.23 ミリモル) を添加し、その溶液を室温で1 時間攪拌する。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄する。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮してR-11 (787 mg)を得る。

無水トルエン (6 mL) 中のメチルアミン塩酸塩 (47.94 mg, 0.71 ミリモル) 及びTEA (0.10 mL, 0.71 ミリモル) の溶液にトリメチルアルミニウム (トルエン中2M, 0.484 mL,

0.97 ミリモル) を添加し、その混合物を室温で0.5 時間攪拌する。次いでR-11 (250 mg, 0.65 ミリモル) を添加し、その反応液を100 °Cで2 時間攪拌する。その反応液を室温に冷却し、水 (2 mL)で反応停止する。有機物を分離し、水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出する。合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮してR-12 (221.2 mg)を得る。

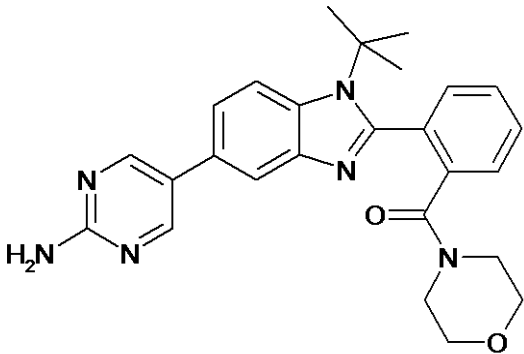
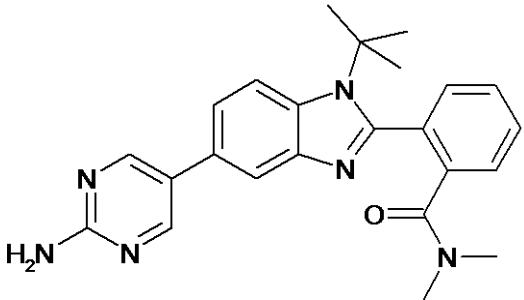
ジオキサン(3 mL)中のR-12 (221.2 mg, 0.57 ミリモル) 、R-4 (139.3 mg, 0.63 ミリモル) 及び酢酸カリウム (168.6 mg, 1.72 ミリモル) の懸濁液にPdCl<sub>2</sub>(dppf) (48.5 mg, 0.06 ミリモル) を添加する。その混合物を80°Cで3 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮する。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄する。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣を分取HPLC (中性方法) により精製して標題化合物を得る。

。

下記の化合物をまた実施例 4 に記載された方法により得る。

【0069】

【化23】

| 実施例番号 | 構造                                                                                  | m/z(M <sup>+</sup> +1) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 28    |   | 457.36                 |
| 29    |  | 415.15                 |

【0070】

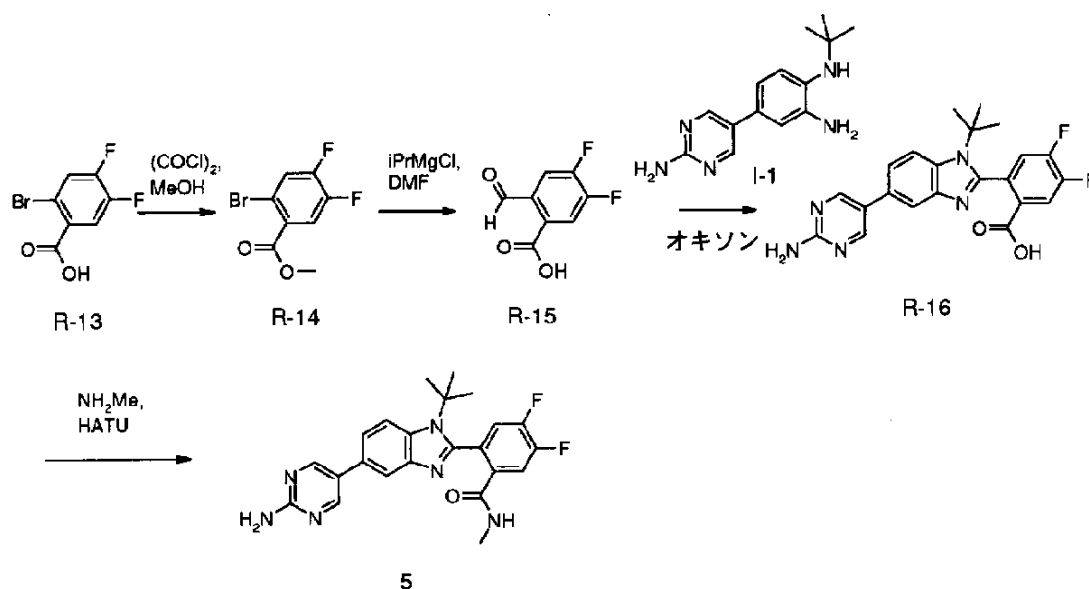
実施例5:

10

20

30

## 【化 2 4】



10

## 【0071】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中のR-13 (500 mg, 2.11 ミリモル) の溶液に塩化オキサリル (0.54 mL, 6.33 ミリモル) を滴下して添加し、続いてDMF (0.1 mL) を添加する。その反応混合物を室温で0.5 時間攪拌し、次いで0 °Cに冷却し、メタノール (1.7 mL, 42.2 ミリモル) を添加する。その反応液を室温に温め、22時間攪拌し、真空で濃縮する。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、水及び食塩水で洗浄する。有機物を疎水性フリットで乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, シクロヘキサン中50% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製してR-14 (501.9 mg) を得る。

無水THF (5 mL) 中のR-14 (333 mg, 1.33 ミリモル) の溶液を-30 °Cに冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド (THF 中2M, 0.99 mL, 1.99 ミリモル) を添加する。その反応液を-30 °Cで4 時間攪拌し、DMF (1.03 mL, 13.27 ミリモル) を添加し、その混合物を室温に温め、1.5 時間攪拌する。その反応混合物を真空で濃縮し、0.5M HCl水溶液を使用して残渣をpH 1に酸性にする。生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、合わせた有機物を食塩水で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, シクロヘキサン中20-40% EtOAc) により精製してR-16 (50.3 mg) を得る。

30

## 【0072】

DMF (1 mL) 中のI-1 (38.7 mg, 0.15 ミリモル) 及びR-16 (28.0 mg, 0.15 ミリモル) の溶液にオキシソ (55.5 mg, 0.09 ミリモル) を添加し、その溶液を室温で1 時間攪拌する。その混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で反応停止し、真空で濃縮してR-16 (63.7 mg) を得る。

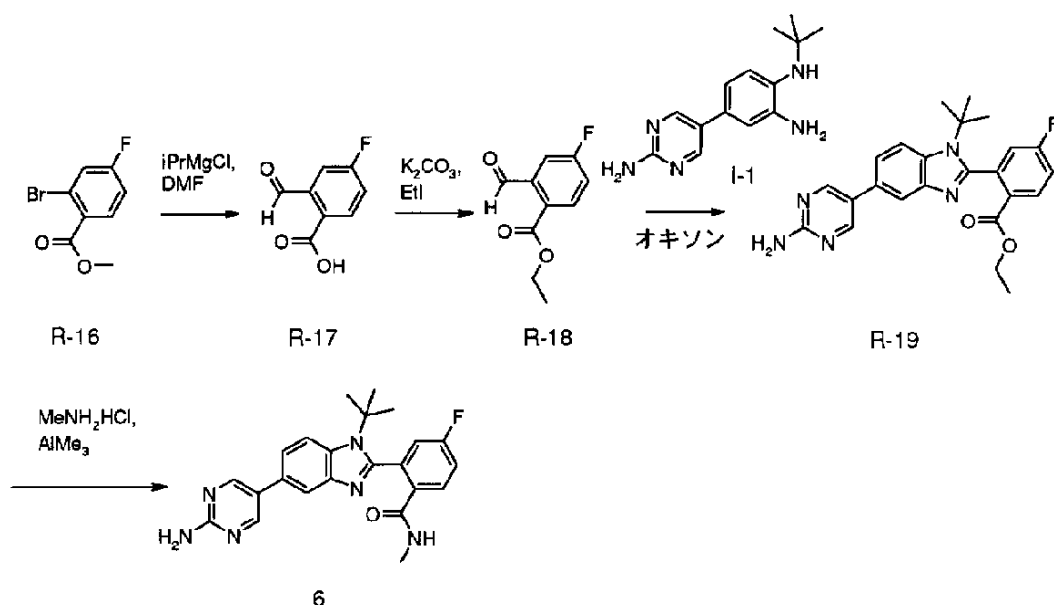
40

DMF (2.0 mL) 中のR-16 (64.0 mg, 0.15 ミリモル) の溶液にHATU (86.2 mg, 0.23 ミリモル) 及びTEA (0.06 mL, 0.45 ミリモル) を添加する。その混合物を室温で0.5 時間攪拌し、メチルアミン (THF 中2M, 0.23 mL, 0.45 ミリモル) を添加する。次いでその混合物を室温で1 時間攪拌し、次いで真空で濃縮する。残渣をEtOAc に溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及び食塩水で洗浄する。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮する。残渣を分取HPLC (中性方法) により精製して標題化合物 (12.8 mg) を得る。

## 実施例 6:

## 【0073】

## 【化 25】



10

## 【0074】

無水THF (40 mL)中のメチル R-16 (5 g, 21.46 ミリモル) の溶液を-30 °Cに冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド (THF 中2M, 16.1 mL, 32.18 ミリモル) を添加する。その反応液を-30 °Cで3時間攪拌し、DMF (16.6 mL, 0.215 モル) を添加し、その混合物を室温に温め、2時間攪拌する。その反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を0.5M HCl水溶液 (100 mL) で希釈する。生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、合わせた有機物を食塩水で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, ヘプタン中30% EtOAc)により精製してR-17 (1.56 g) を得る。

DMF (15 mL) 中のR-17 (985 mg, 5.86 ミリモル) の溶液に炭酸カリウム (971.7 mg, 7.03 ミリモル) 続いてヨードエタン (0.54 mL, 6.74 ミリモル) を添加する。その反応混合物を室温で3.5 時間攪拌し、その後不溶性塩を濾別し、濾液を真空中で濃縮する。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と飽和NH<sub>4</sub>Cl 水溶液の間に分配し、合わせた有機物を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮してR-18 (959.3 mg) を得る。

30

DMF (20 mL) 中のI-1 (1.1 g, 4.35 ミリモル) 及びR-18 (958 mg, 4.35 ミリモル) の溶液にオキシソ (1.60 g, 2.61 ミリモル) を添加し、その溶液を室温で4.5 時間攪拌する。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及び食塩水で洗浄する。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, EtOAc 中10-20% DCM) により精製してR-19 (1.42 g) を得る。

## 【0075】

無水トルエン (20 mL) 中のメチルアミン塩酸塩 (663.5 mg, 9.83 ミリモル) 及びTEA (1.37 mL, 9.83 ミリモル) の溶液にトリメチルアルミニウム (トルエン中2M, 4.91 mL, 9.83 ミリモル) を添加し、その混合物を室温で0.5 時間攪拌する。次いでR-19 (1.42 g, 3.28 ミリモル) を添加し、その反応液を100 °Cで24時間攪拌する。その反応液を室温に冷却し、次いで水で反応停止する。不溶性塩を濾別し、MeOH及びEtOAc で洗浄し、濾液を真空中で濃縮する。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、NH<sub>4</sub>Cl 及び食塩水で洗浄する。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, EtOAc 中4.5-6.5% MeOH)により精製し、0 °CのEtOAc/シクロヘキサンから再結晶して標題化合物 (579.3 mg) を得る。

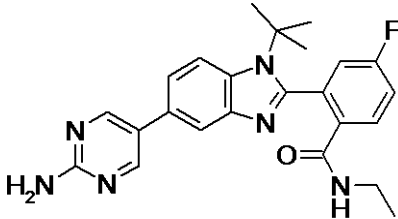
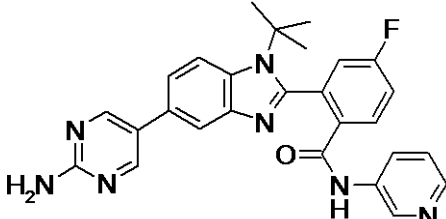
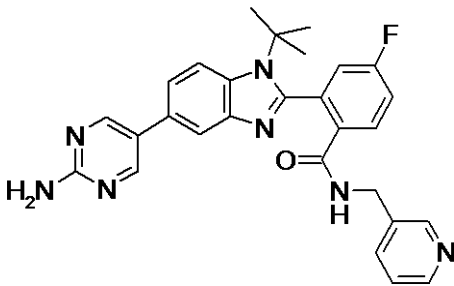
40

下記の化合物をまた実施例6に記載された方法により得る。

## 【0076】

50

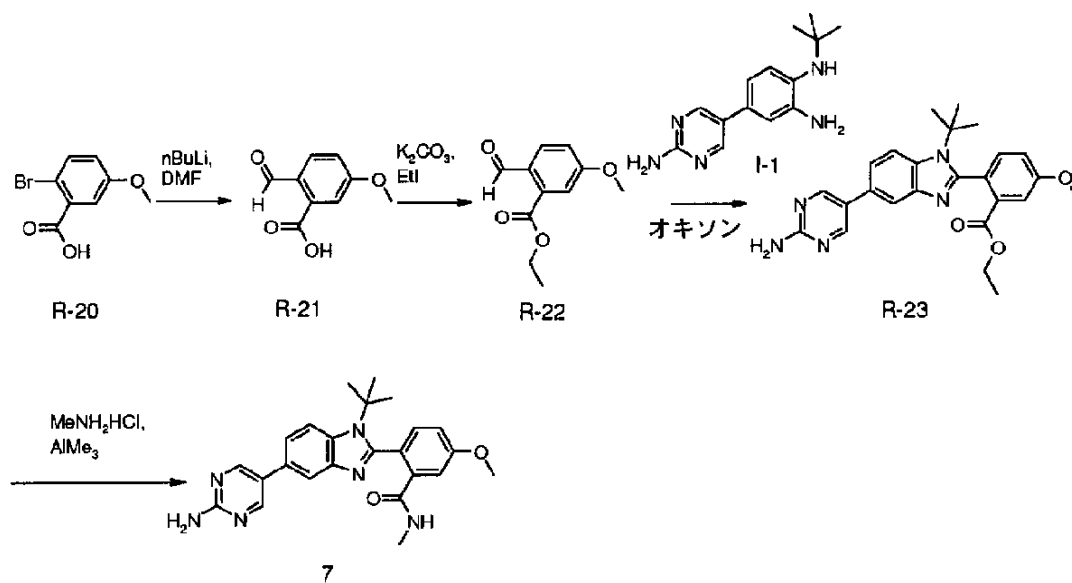
## 【化 2 6】

| 実施例番号 | 構造                                                                                 | m/z(M <sup>+</sup> +1) |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 30    |   | 433.24                 |
| 31    |   | 482.21                 |
| 32    |  | 496.22                 |

## 【 0 0 7 7 】

実施例 7:

## 【化 2 7】



## 【 0 0 7 8 】

無水THF (21 mL) 中のR-20 (500 mg, 2.16 ミリモル) の溶液を-78 °Cに冷却し、n-ブチルリチウム (ヘキサン中2.5M, 1.82 mL, 4.54 ミリモル) を滴下して添加する。その溶液を-78 °Cで0.5 時間攪拌し、DMF (1.77 mL, 22.83 ミリモル) を添加し、その反応混合

10

20

30

40

50

物を更に2時間攪拌し、その後に飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液で反応停止する。その反応混合物を室温に温め、2M HCl水溶液で酸性にし、EtOAcで抽出する。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮してR-21 (395 mg)を得る。

DMF (15 mL)中のR-21 (395 mg, 1.34 ミリモル)の溶液に炭酸カリウム (363.6 mg, 2.63 ミリモル) 続いてヨードエタン (0.18 mL, 2.30 ミリモル)を添加する。その反応混合物を40℃で4時間攪拌し、次いで真空中で濃縮する。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液の間に分配し、合わせた有機物を疎水性フリットにより濾過し、真空中で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, シクロヘキサン中15% EtOAc)により精製してR-22 (269 mg)を得る。

#### 【0079】

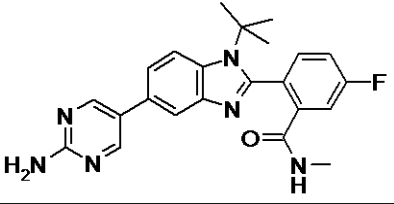
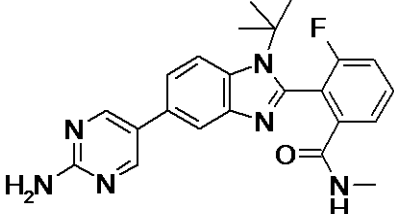
DMF (5 mL)中のI-1 (320.1 mg, 1.24 ミリモル) 及びR-22 (259.0 mg, 1.24 ミリモル)の溶液にオキソン (458.8 mg, 0.75 ミリモル)を添加し、その溶液を室温で3時間攪拌する。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及び食塩水で洗浄する。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, EtOAc 中0-10% DCM)により精製してR-23 (277.3 mg)を得る。

無水トルエン (2.5 mL)中のメチルアミン塩酸塩 (59.1 mg, 0.88 ミリモル) 及びTEA (0.12 mL, 0.88 ミリモル)の溶液にトリメチルアルミニウム (トルエン中2M, 0.44 mL, 0.88 ミリモル)を添加し、その混合物を室温で0.5時間攪拌する。次いでR-23 (130 mg, 0.29 ミリモル)を添加し、その反応液を100℃で2時間攪拌する。その反応液を室温に冷却し、次いで水で反応停止する。不溶性塩を濾別し、MeOH及びEtOAcで洗浄し、濾液を真空中で濃縮する。残渣を分取HPLC (中性方法)により精製して標題化合物 (64.3 mg)を得る。

下記の化合物をまた実施例7に記載された方法により得る。

#### 【0080】

#### 【化28】

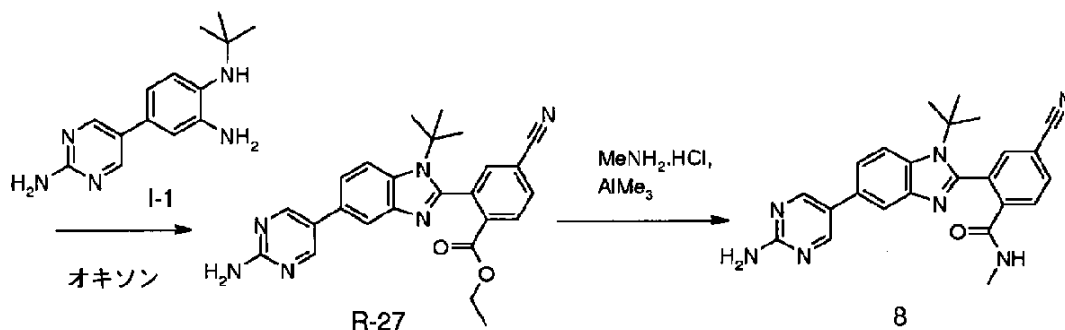
| 実施例 | 構造                                                                                  | m/z (M <sup>+</sup> +1) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 33  |  | 419.15                  |
| 34  |  | 419.17                  |

#### 【0081】

実施例 8:

R-24  $\xrightarrow[\text{ii) EtI, K}_2\text{CO}_3]{\text{i) NaOH}}$  R-25  $\xrightarrow[\text{TEMPO}]{\text{OXONE}}$  R-26

10



20

THF (10 mL) 中のR-24 (1.0g, 6.28 ミリモル) 及びNaOH (1M水溶液, 6.28 mL, 6.28 ミリモル) の懸濁液を室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮する。次いで残渣をDMF (25 mL) 中で懸濁させ、ヨードエタン (0.53 mL, 6.59 ミリモル) を添加する。次いでその反応混合物を80℃で0.5 時間攪拌し、次いで0℃に冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を添加する。生成物をEtOAc で抽出し、有機物を水及び食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮してR-25 (1.20 g) を得る。

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (43 mL)中のR-25 (1.50 g, 7.31 ミリモル)及びテトラブチルアンモニウムクロリド (40.6 mg, 0.15 ミリモル) の溶液にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 中の2,2,6,6-テトラメチルピペリジン -1-オキシラジカル (TEMPO) (34.5 mg, 0.22 ミリモル) 及びオキシソン (9.89 g, 16.01 ミリモル) を添加する。その反応混合物を室温で18時間攪拌し、更にTEMPO (34.5 mg, 0.22 ミリモル) を添加する。その反応混合物を更に22時間攪拌し、次いでその混合物を濾過する。濾液を飽和NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及び食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮してR-26 (790.9 mg)を得る。

30

DMF (16 mL) 中のI-1 (860.4 mg, 3.34 ミリモル) 及びR-26 (790 mg, 3.34 ミリモル) の溶液にオキソン (1.23 g, 2.01 ミリモル) を添加し、その溶液を室温で2.5 時間攪拌する。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及び食塩水で洗浄する。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中1-3.5% MeOH) により精製してR-27 (952.3 mg) を得る。

40

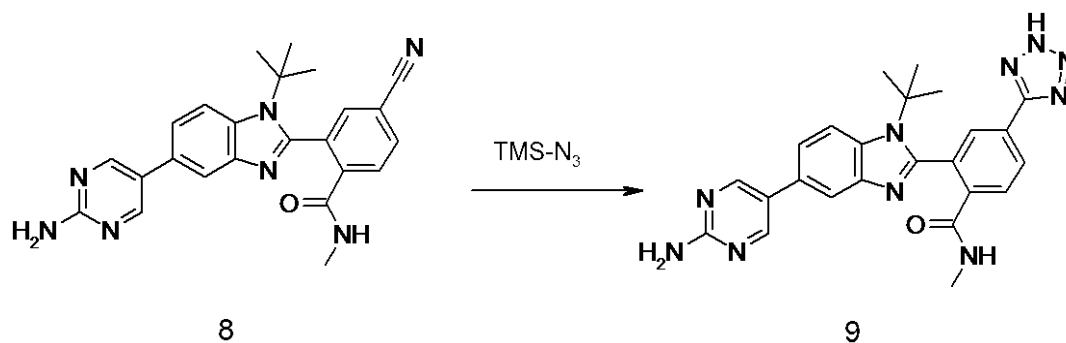
無水トルエン (20 mL) 中のメチルアミン塩酸塩 (321.0 mg, 4.75 ミリモル) 及びTEA (0.66 mL, 4.75 ミリモル) の溶液にトリメチルアルミニウム (トルエン中2M, 3.24 mL, 6.48 ミリモル) を添加し、その混合物を室温で0.5 時間攪拌する。次いでR-27 (952 mg, 2.16 ミリモル) を添加し、その反応液を100 °Cで2.5 時間攪拌する。その反応液を室温に冷却し、次いで水で反応停止する。不溶性塩を濾別し、MeOH及びDCM で洗浄し、濾液を真空中で濃縮する。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水及び食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中5-8% MeOH) により精製して標題化合物 (421 mg) を得る。

### 实施例 9:

50

【0084】

【化30】



10

【0085】

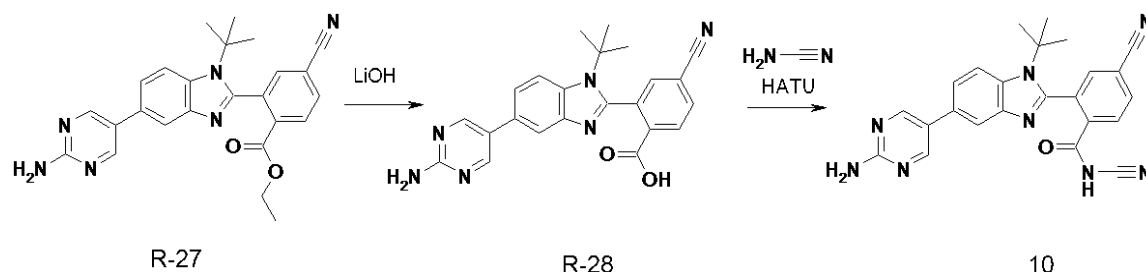
DMF (0.8 mL) 及びメタノール (0.2 mL) 中の実施例 8 (80 mg, 0.19 ミリモル) 及び酸化銅 (I) (0.8 mg, 0.01 ミリモル) の溶液にトリメチルシリルアジド (0.04 mL, 0.28 ミリモル) を添加する。その溶液を室温で10分間次いで80℃で48時間攪拌する。追加の酸化銅 (I) (0.8 mg, 0.01 ミリモル)、トリメチルシリルアジド (0.01 mL, 0.09 ミリモル) 及びメタノール (0.4 mL) を添加し、その反応混合物を80℃で更に48時間攪拌する。その反応混合物を冷却し、5.5% 硝酸セリウムアンモニウム水溶液 (12 mL) で反応停止し、真空で濃縮する。残渣をDMF ですり碎き、固体を分取HPLC (中性方法) により精製して標題化合物 (8.5 mg) を得る。

20

実施例 10:

【0086】

【化31】



30

【0087】

R-27 (615 mg, 1.40 ミリモル)、メタノール (5.0 mL)、THF (5.0 mL) 及び水 (2.0 mL) の懸濁液に水酸化リチウム一水和物 (117.2 mg, 2.79 ミリモル) を添加する。その反応混合物を40℃で2時間攪拌する。その反応混合物を真空で濃縮してR-28 (584 mg) を得る。

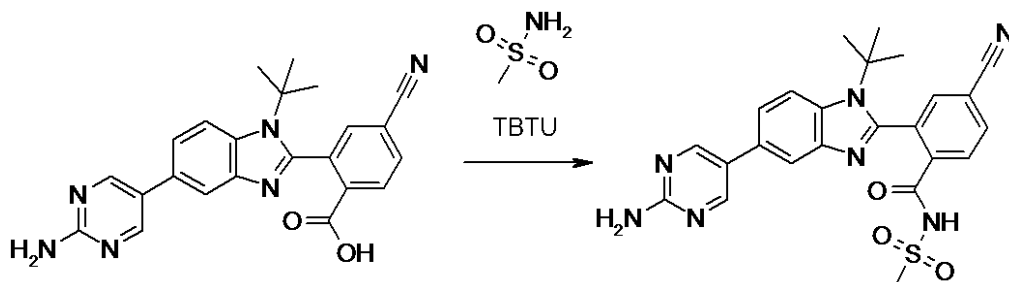
DMF (4.0 mL) 中のR-28 (200 mg, 0.48 ミリモル) の溶液にHATU (363.5 mg, 0.96 ミリモル) 及びTEA (0.20 mL, 1.43 ミリモル) を添加する。その混合物を室温で0.5 時間攪拌し、シアナミド (40.2 mg, 0.96 ミリモル) を添加し、続いて室温で4.5 時間攪拌する。追加のHATU (181.8 mg, 0.48 ミリモル) を添加し、その反応混合物を更に1.5 時間攪拌し、次いで真空で濃縮する。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と飽和NaHCO<sub>3</sub> 水溶液の間に分配する。有機物を真空で濃縮し、分取HPLC (中性方法) により精製して標題化合物 (15.2 mg) を得る。

40

実施例 11:

【0088】

## 【化 3 2】



R-28

11

10

## 【0089】

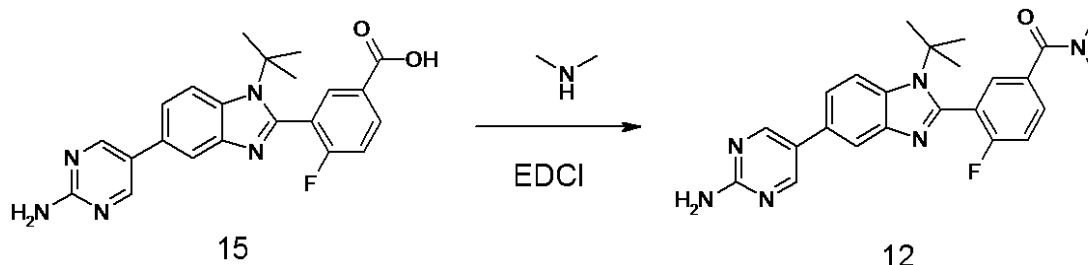
THF (6.0 mL)中のR-28 (235 mg, 0.56 ミリモル) の溶液にN-[(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)(ジメチルアミノ)メチル-アミノ-メチレン]-N-メチル-メタンアミニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (270.5 mg, 0.84 ミリモル) 及びTEA (0.23 mL, 1.69 ミリモル)を添加する。その混合物を室温で0.5 時間攪拌し、メタンスルホンアミド (160.3 mg, 1.69 ミリモル) を添加し、続いて室温で5時間攪拌する。追加のTBTU (270.5 mg, 0.84 ミリモル) を添加し、その反応混合物を更に44時間攪拌し、次いで真空中で濃縮する。残渣を分取HPLC (中性方法) により精製して標題化合物 (89.6 mg)を得る。

## 実施例 12:

## 【0090】

20

## 【化 3 3】



15

12

## 【0091】

30

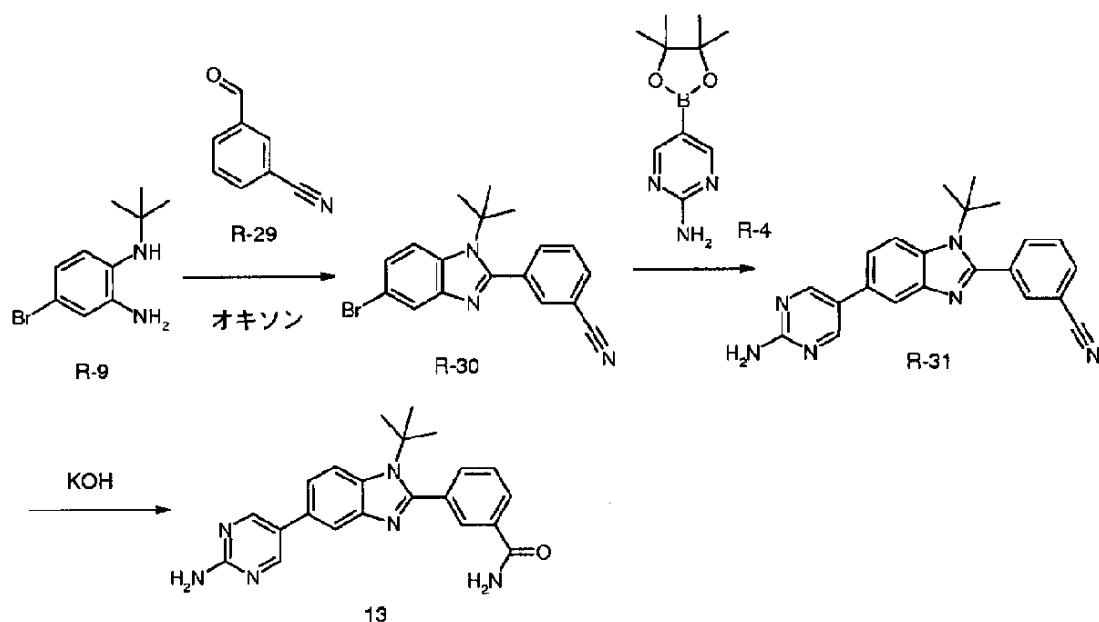
DMF (5 mL)中の実施例15 (80 mg, 0.19 ミリモル) の溶液にジメチルアミン (0.19 mL, 0.39 ミリモル) 、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]3-エチルカルボジイミド HCl (EDCI) (75 mg, 0.39 ミリモル) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (13 mg, 0.01 ミリモル) 及びiPr<sub>2</sub>NEt (0.1 mL) を室温で添加する。その溶液を同温度で24時間攪拌する。水を添加し、その溶液をEtOAc (3 x 10 mL)で抽出する。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過する。濾液を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中10% MeOH を溶離剤として用いて残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物 (13 mg) を得る。

## 実施例 13:

## 【0092】

40

## 【化 3 4】



## 【0093】

R-9 (600 mg, 2.47 ミリモル) 及びR-29 (350 mg, 2.6 ミリモル) をDMF (10 mL) 及び水 (1 mL) に溶解する。この溶液にオキシソ (1.60 g, 2.60 ミリモル) を添加する。この反応混合物を室温で1時間にわたって音波処理する。溶媒を真空で除去する。残渣をEtOAc と飽和重炭酸ナトリウム溶液の間に分配する。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を真空で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン中0-50 % EtOAcで溶離) により精製してR-30 (0.826 g)を得る。

R-30 (400 mg, 1.13 ミリモル) をDMF (6 mL) 及び2 M 炭酸ナトリウム溶液 (2 mL) に溶解する。R-4 (0.322 g, 1.50 ミリモル) 続いてビス (トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.070 g, 0.10 ミリモル) を添加する。この反応混合物を脱気し、マイクロウェーブ反応で30分間にわたって100 °Cで加熱する。溶媒を真空で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中0-10% MeOHで溶離) により精製してR-31 (0.226 g)を得る。

R-31 (40 mg, 0.12 ミリモル) をEtOH (2 mL) に溶解する。水酸化カリウム (KOH) (0.40 g, 0.1 ミリモル) 続いて過酸化水素 (0.5 mL) を添加する。この反応混合物を室温で4時間攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣を水中で懸濁させる。固体を濾過により集め、DMSO及びMeOH中で再結晶して標題化合物 (22 mg)を得る。

下記の化合物をまた実施例13に記載された方法により得る。

## 【0094】

## 【化 3 5】

| 実施例 | 構造 | m/z (M <sup>+</sup> +1) |
|-----|----|-------------------------|
| 35  |    | 401.52                  |

10

20

30

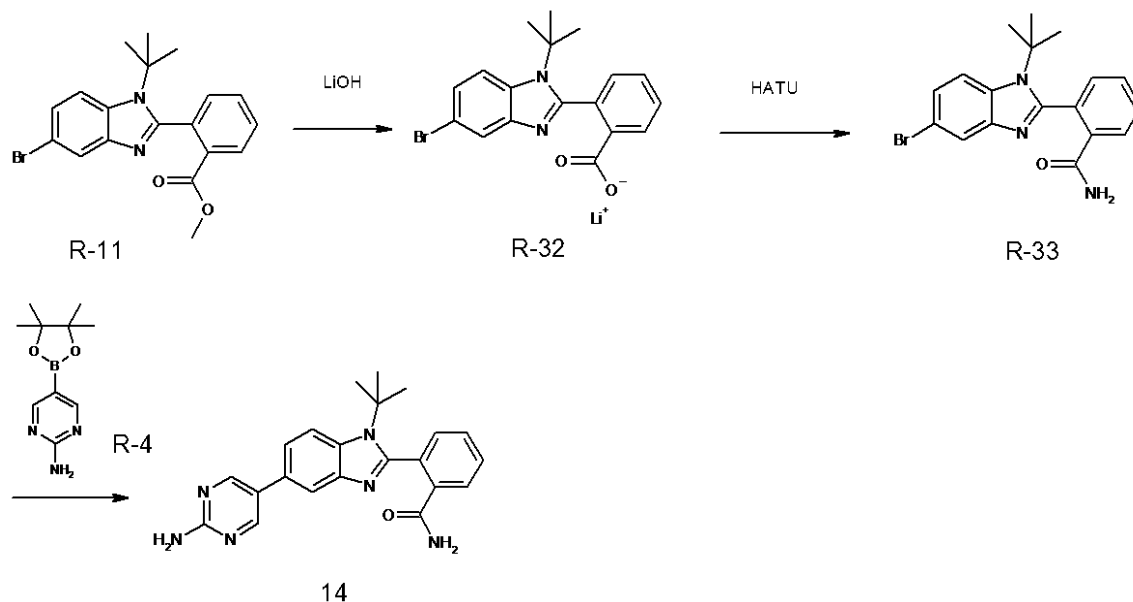
40

50

【0095】

実施例14

【化36】



10

【0096】

20

丸底フラスコにTHF (6 mL)中のR-11 (1.4 g, 3.6 ミリモル)、MeOH (3 mL) 及び水 (3 mL)を添加し、続いてLiOH水和物 (180 mg, 4.3 ミリモル) を添加する。その反応混合物を室温で24時間攪拌する。その反応混合物を濃縮、乾燥してR-32 (1.7 g)を得る。

丸底フラスコにDMF (10 mL) 中のR-32 (1.38 g, 3.6 ミリモル) を添加し、続いて6NのHCl (0.7 mL)を添加する。HATU (1.6 g, 4.4 ミリモル)、続いて*i*Pr<sub>2</sub>NEt (565 mg, 4.4 ミリモル) 及び水酸化アンモニウム (4 mL) を添加する。その反応混合物を室温で1時間攪拌する。その反応混合物をEtOAc で希釈し、水、食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させる。その混合物を濾過し、濃縮する。0-4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を溶離剤として用いて残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製してR-33 (1.2 g)を得る。

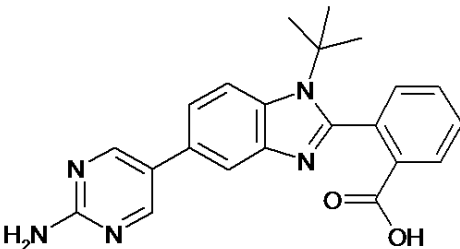
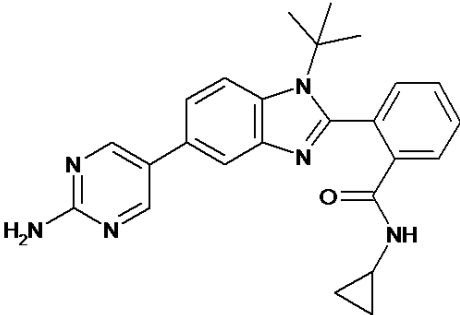
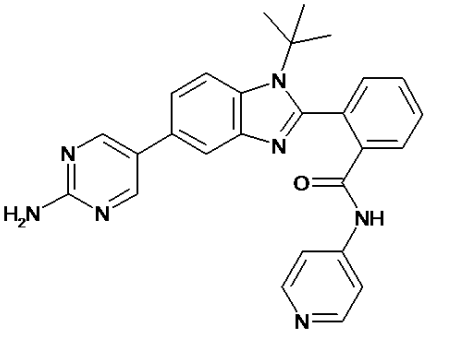
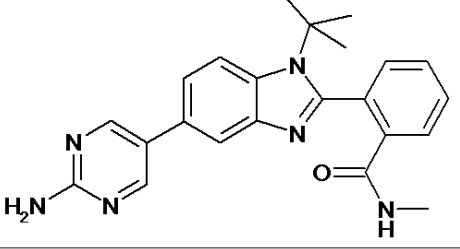
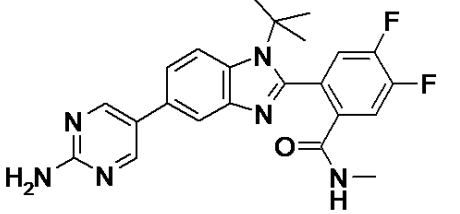
シールしたバイアルにDMF (3.5 mL)中のR-33 (80 mg, 0.22 ミリモル) を添加し、続いてR-4 (52 mg, 0.23 ミリモル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (25 mg, 0.02 ミリモル) 及び2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.43 mL, 0.86 ミリモル) を添加する。その反応混合物をアルゴン雰囲気下で2時間にわたって100 °Cで加熱する。残渣をEtOAc で希釈し、食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させる。その混合物を濾過し、濃縮する。MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中0-5% 2M NH<sub>3</sub> を溶離剤として用いて残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題化合物 (44 mg)を得る。

30

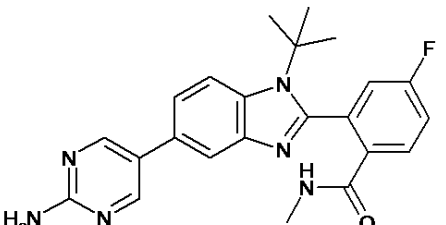
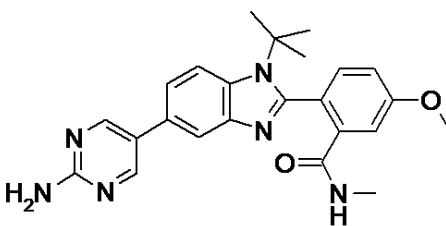
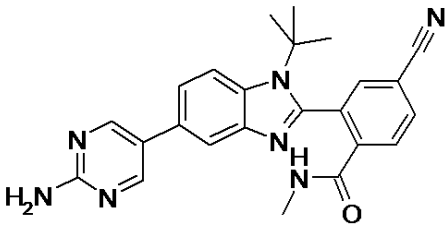
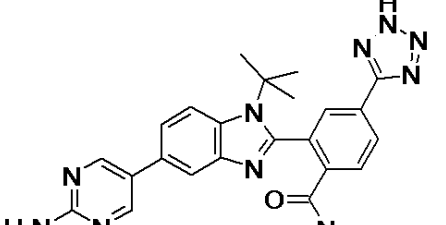
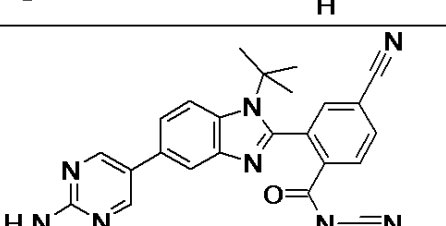
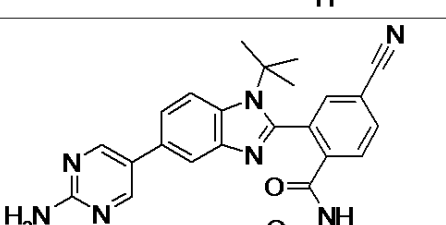
最終化合物

【0097】

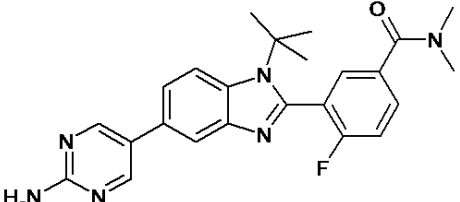
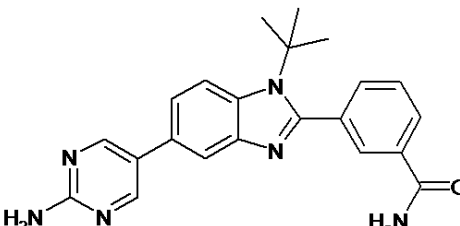
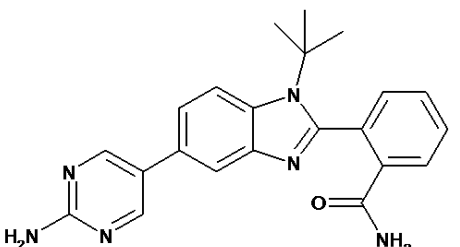
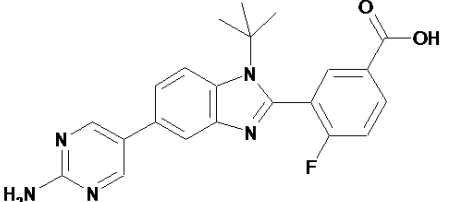
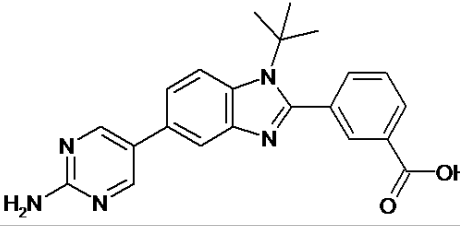
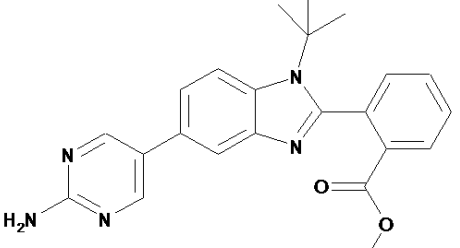
【化 3 7】

| 実施例 | 構造                                                                                  | 方法 | m/z    | 保持時間 | LC/MS<br>方法 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|------|-------------|
| 1   |    | 1  | 388.2  | 1.14 | B           |
| 2   |    | 2  | 427.38 | 2.84 | A           |
| 3   |   | 3  | 464.29 | 2.58 | A           |
| 4   |  | 4  | 401.3  | 2.7  | A           |
| 5   |  | 5  | 437.21 | 3    | A           |

【0098】

|    |                                                                                     |    |        |      |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|------|---|
| 6  |    | 6  | 419.19 | 2.85 | A |
| 7  |    | 7  | 431.22 | 2.85 | A |
| 8  |    | 8  | 426.24 | 2.91 | A |
| 9  |   | 9  | 469.20 | 2.71 | A |
| 10 |  | 10 | 437.21 | 3.01 | A |
| 11 |  | 11 | 490.18 | 2.95 | A |

【 0 0 9 9 】

|    |                                                                                     |    |        |      |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|------|---|
| 12 |    | 12 | 433.2  | 1.22 | B |
| 13 |    | 13 | 387.51 | 5.22 | D |
| 14 |    | 14 | 387.79 | 1.07 | C |
| 15 |   | 1  | 406.2  | 1.2  | B |
| 16 |  | 1  | 388.2  | 1.05 | B |
| 17 |  | 1  | 402.77 | 1.26 | C |

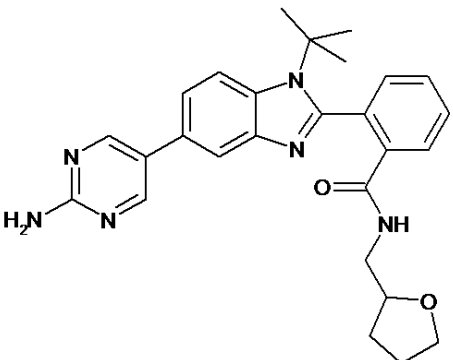
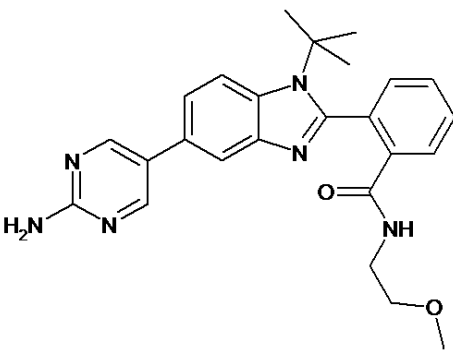
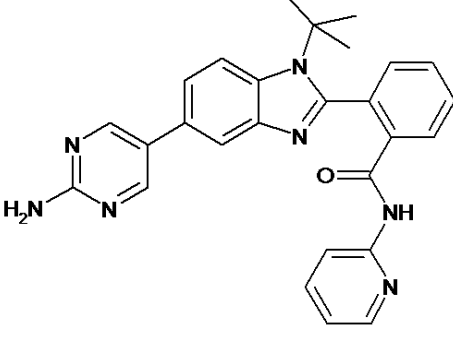
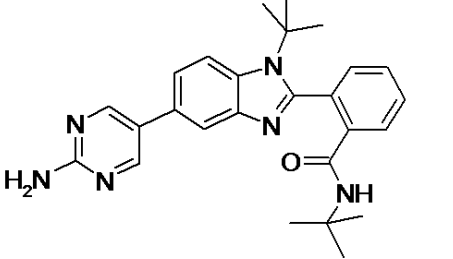
【 0 1 0 0 】

10

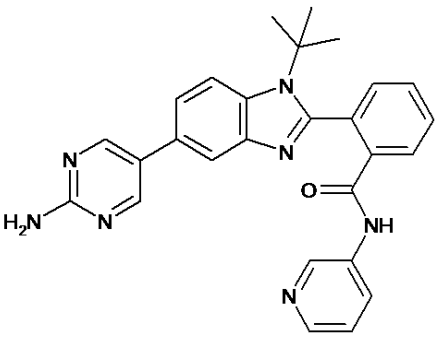
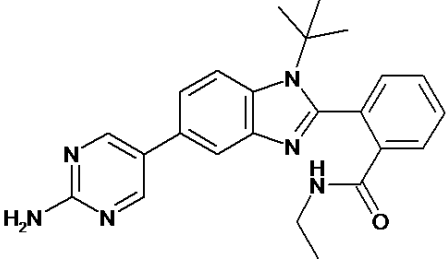
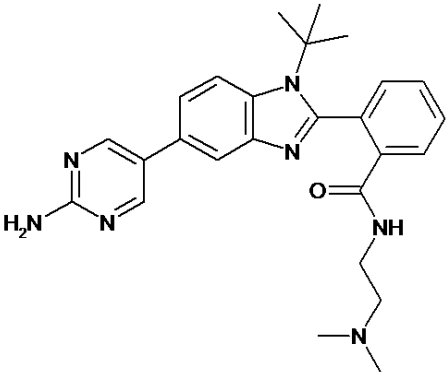
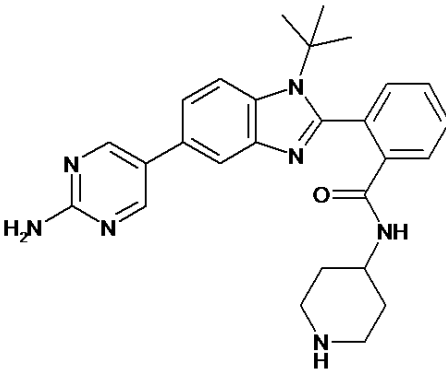
20

30

40

|    |                                                                                     |   |        |      |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|------|---|
| 18 |    | 2 | 471.34 | 2.89 | A |
| 19 |    | 2 | 445.33 | 2.78 | A |
| 20 |   | 2 | 464.29 | 3.06 | A |
| 21 |  | 2 | 443.32 | 3.14 | A |

【 0 1 0 1 】

|    |                                                                                     |   |        |      |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|------|---|
| 22 |    | 2 | 464.35 | 2.73 | A |
| 23 |    | 2 | 415.29 | 2.8  | A |
| 24 |   | 2 | 458.37 | 2.43 | A |
| 25 |  | 2 | 470.4  | 2.55 | A |

10

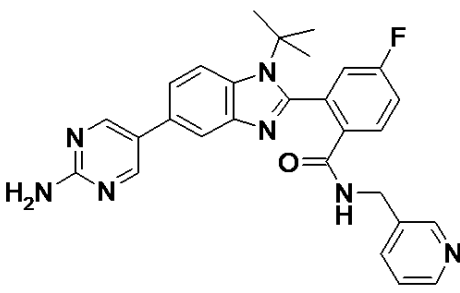
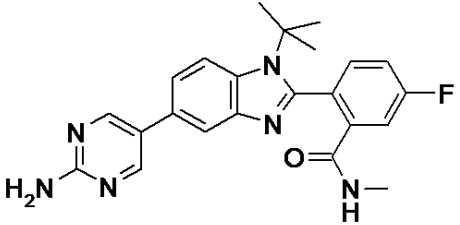
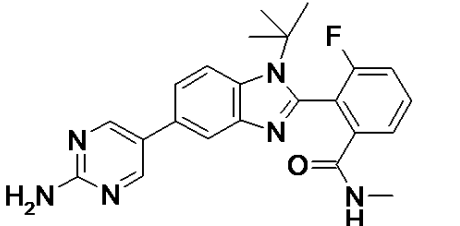
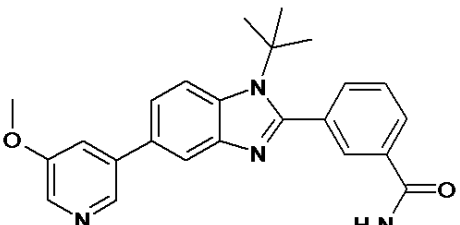
20

30

【 0 1 0 2 】

|    |  |   |        |      |   |
|----|--|---|--------|------|---|
| 26 |  | 2 | 429.33 | 2.92 | A |
| 27 |  | 2 | 478.34 | 3.2  | A |
| 28 |  | 4 | 457.36 | 2.99 | A |
| 29 |  | 4 | 415.15 | 2.69 | A |
| 30 |  | 6 | 433.24 | 2.97 | A |
| 31 |  | 6 | 482.21 | 2.93 | A |

【 0 1 0 3 】

|    |                                                                                    |    |        |      |   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|------|---|
| 32 |   | 6  | 496.22 | 2.73 | A |
| 33 |   | 7  | 419.15 | 2.85 | A |
| 34 |   | 7  | 419.17 | 2.93 | A |
| 35 |  | 13 | 401.52 | 4.94 | D |

【 0 1 0 4 】

LC-MS 方法 A

【表 3】

|             |                                                |       |
|-------------|------------------------------------------------|-------|
| MET/CR/1416 |                                                |       |
|             | 高分割方法'                                         |       |
| カラム         | ウォータース・アトランチス dC18 100 x 2.1mm, 3μm カラム<br>40℃ |       |
| 移動相         | A - 0.1% ギ酸 (水)<br>B - 0.1% ギ酸 (アセトニトリル)       |       |
| 流量          | 0.6 ml/分                                       |       |
| 注入<br>容積    | 3ul                                            |       |
| 検出器         | 215nm (公称)                                     |       |
| 勾配          | 時間 (分)                                         | % 有機物 |
|             | 0.00                                           | 5     |
|             | 5.00                                           | 100   |
|             | 5.40                                           | 100   |
|             | 5.42                                           | 5     |

【 0 1 0 5 】

LC-MS 方法 B

【表 4】

|      |                                                 |     |
|------|-------------------------------------------------|-----|
| カラム  | アギレント SB-C18<br>1.8 $\mu$ m, 3x50mm カラム<br>周囲温度 |     |
| 移動相  | A = ギ酸 (水溶液) 0.1%<br>B = ギ酸 (アセトニトリル) 0.1%      |     |
| 流量   | 1.5 ml/分                                        |     |
| 注入容積 | 3 $\mu$ l                                       |     |
| 検出器  | 220nm 及び254nm                                   |     |
| 勾配   | 時間 (分)                                          | % B |
|      | 0                                               | 12  |
|      | 0.25                                            | 30  |
|      | 0.3                                             | 40  |
|      | 1.19                                            | 95  |
|      | 1.75                                            | 100 |

10

【0106】

LC-MS 方法 C

【表 5】

|      |                                                           |     |
|------|-----------------------------------------------------------|-----|
| カラム  | アギレント・ゾルバックスC18 SB<br>3.5 $\mu$ m 4.6x30mm カートリッジ<br>周囲温度 |     |
| 移動相  | A = ギ酸 (水溶液) 0.1%<br>B = ギ酸 (アセトニトリル) 0.1%                |     |
| 流量   | 2.5 ml/分                                                  |     |
| 注入容積 | 7 $\mu$ l                                                 |     |
| 検出器  | 220nm 及び254nm                                             |     |
| 勾配   | 時間 (分)                                                    | % B |
|      | 0                                                         | 95  |
|      | 1.7                                                       | 5   |
|      | 2                                                         | 5   |
|      | 2.1                                                       | 95  |
|      | 2.3                                                       | 95  |

30

【0107】

LC-MS 方法 D

40

【表 6】

|      |                                                       |     |
|------|-------------------------------------------------------|-----|
| カラム  | アギレント・ゾルパックス・エクリプスXDB-C8<br>5um 4.6x150mm カラム<br>周囲温度 |     |
| 移動相  | A = ギ酸 (水溶液) 0.1%<br>B = ギ酸 (アセトニトリル) 0.1%            |     |
| 流量   | 1.5 ml/分                                              |     |
| 注入容積 | 7 $\mu$ l                                             |     |
| 検出器  | 220nm 及び254nm                                         |     |
| 勾配   | 時間 (分)                                                | % B |
|      | 0                                                     | 95  |
|      | 7                                                     | 5   |
|      | 9                                                     | 5   |
|      | 9.3                                                   | 95  |
|      | 10                                                    | 95  |

10

## 【0108】

## 生物学的性質の評価

20

## 1. 結合アッセイ

化合物をシンチレーション近接アッセイフォーマット(S. Charleson ら著, Mol. Pharmacol., 1992, 41, 873-879から適用) によりヨウ素化( $^{125}\text{I}$ ) FLAPインヒビターの化合物特異性置換を測定する結合アッセイでFLAPに結合するその能力について評価する。

組換えヒトFLAPタンパク質を発現するsf9 昆虫細胞から生成された細胞ペレットを緩衝液A [15 mM Tris-HCl (pH 7.5), 2 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.3 mM EDTA, 1 mM PMSF] 中で再懸濁させる。細胞をダウンスホモジナイザーで溶解し、物質を10,000 x gで10分間にわたって遠心分離する。次いで上澄みを集め、100,000 x g で60分間にわたって遠心分離する。アッセイのための膜タンパク質を調製するために、100,000 x g ペレットのアリコート(30 秒) を緩衝液A 1 ml中で再懸濁させ、ダウンスで均質にし、最後にポリトロン混合(30 秒) にかける。膜タンパク質 (25  $\mu$ l, 5  $\mu$ g)をWGA SPA ビーズ(Amersham)と混合し、1時間攪拌する。アッセイプレート (パーキン・エルマーFlexiPlate) に結合緩衝液 [100 mM Tris (pH 7.5), 140 mM NaCl, 5% グリセロール, 2 mM EDTA, 0.5 mM TCEP, 0.05% トゥイーン20] 中で調製された試験化合物25  $\mu$ l、 [ $^{125}\text{I}$ ]L-691,831 (MK-591のヨウ素化類似体, Charleson ら著. Mol. Pharmacol., 41, 873-879, 1992) 25  $\mu$ l そして最後にビーズ/タンパク質混合物 (最終濃度: ビーズ, 200  $\mu$ g/ウェル; タンパク質, 5  $\mu$ g/ウェル; [ $^{125}\text{I}$ ] プローブ, 0.08 nM/ウェル (17 nCi/ウェル) 50  $\mu$ l を添加する。プレートを2時間振とうし、その後にマイクロベータ・プレート・リーダーで読み取る。非特異性結合を10  $\mu$ M cold L-691,831 化合物の添加により測定する。

30

一般に、上記アッセイにおける化合物の好ましい効力範囲は0.1 nM~10  $\mu$ Mであり、更に好ましい効力範囲は0.1 nM~1  $\mu$ Mであり、最も好ましい効力範囲は0.1 nM ~100 nMである。

40

## 【0109】

## 2. 全血アッセイ

化合物を更にヒト全血アッセイで試験して細胞系中で $\text{LTB}_4$  の合成を抑制するそれらの能力を測定する。化合物をヘパリン処理ヒト全血と合わせ、37°Cで15分間インキュベートする。次いでカルシマイシン (最終20  $\mu$ M、食塩加リン酸緩衝液中で調製、pH 7.4) を添加し、その混合物を37°Cで更に30分間インキュベートする。サンプルを低速 (1500 x g) で5分間にわたって遠心分離し、血漿層を除去する。次いで抗体をベースとする均一時間分解蛍光方法(CisBio, Bedford, MA) を使用して血漿 $\text{LTB}_4$ 濃度を測定する。

50

一般に、上記アッセイにおける化合物の好ましい効力範囲 ( $IC_{50}$ ) は10 nM ~10  $\mu$ Mであり、更に好ましい効力範囲は10 nM ~1  $\mu$ Mである。

#### 【0110】

##### 使用の方法

本発明の化合物は5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) の有効なインヒビターであり、こうしてロイコトリエン生成を抑制する。それ故、本発明の一実施態様において、本発明の化合物を使用してロイコトリエン媒介疾患を治療する方法が提供される。別の実施態様において、本発明の化合物を使用して心血管疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患、肺疾患及び繊維症、腎臓疾患及び癌を治療する方法が提供される。

理論により束縛されたくないが、FLAPの活性を抑制することにより、本発明の化合物は5-L0によるアラキドン酸の酸化及びその後の代謝から生じるLTの生成をブロックする。こうして、FLAP活性の抑制はLTにより媒介される種々の疾患を予防し、また治療するのに魅力的な手段である。これらとして、下記の疾患が挙げられる：

アテローム硬化症、心筋梗塞、卒中、大動脈瘤、鎌状細胞発症、虚血-再灌流障害、肺動脈高血圧及び敗血症を含む心血管疾患；

喘息、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎及び蕁麻疹を含むアレルギー性疾患；

喘息における気道改造、特発性肺線維症、硬皮症、石綿症を含む線維症；

成人呼吸困難症候群、ウイルス性気管支炎、閉塞性睡眠無呼吸、慢性閉塞性肺疾患、肺のう胞性繊維症及び気管支肺形成異常を含む肺症候群；

慢性関節リウマチ、骨関節炎、痛風、糸球体腎炎、間質性膀胱炎、乾癬、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、移植体拒絶、多発性硬化症、炎症性痛み、炎症性の眼の疾患及びアレルギー性の眼の疾患を含む炎症性疾患；

充実性腫瘍、白血病及びリンパ腫を含む癌；並びに

糸球体腎炎の如き腎臓疾患。

上記疾患及び症状の治療のために、治療有効用量は一般に投薬当たり体重1 kg当たり本発明の化合物約0.01mgから約100 mgまで、好ましくは投薬当たり体重1 kg当たり約0.1 mgから約20 mgまでの範囲であろう。例えば、70kgのヒトへの投与について、用量範囲は投薬当たり本発明の化合物約0.7 mgから約7000mgまで、好ましくは投薬当たり約7.0 mgから約1400mgまでであろう。或る程度のルーチン用量最適化が最適投薬レベル及びパターンを決めるのに必要とされるかもしれない。活性成分は1日1回から6回まで投与されてもよい。

#### 【0111】

##### 一般投与及び医薬組成物

医薬品として使用される場合、本発明の化合物は典型的には医薬組成物の形態で投与される。このような組成物は医薬業界で公知の操作を使用して調製でき、本発明の少なくとも一種の化合物を含む。本発明の化合物はまた単独で投与されてもよく、又は本発明の化合物の安定性を高め、或る実施態様ではそれらを含む医薬組成物の投与を促進し、増大された溶解又は分散、増大されたアンタゴニスト活性を与え、補助治療を与える等のアジュバントと組み合わせて投与されてもよい。本発明の化合物はそれら自体で使用されてもよく、又は、必要によりまたその他の薬理学上活性な物質と連係して、本発明のその他の活性物質と連係して使用されてもよい。一般に、本発明の化合物は治療有効量又は医薬有効量で投与されるが、診断目的又はその他の目的のために一層低い量で投与されてもよい。

#### 【0112】

純粋な形態の、又は適当な医薬組成物中の、本発明の化合物の投与は、医薬組成物の投与の認められている様式のいずれかを使用して行ない得る。こうして、投与は、例えば、固体、半固体、凍結乾燥粉末の形態、又は液体投薬形態、例えば、錠剤、座薬、ピル、軟質弾性ゼラチンカプセル及び硬質ゼラチンカプセル、粉末、溶液、懸濁液、又はエアロゾル等、好ましくは正確な用量の簡単な投与に適した単位投薬形態で、経口、頬内（例えば、舌下）、鼻内、非経口、局所、経皮、腔内、又は直腸内であってもよい。医薬組成物は一般に通常の医薬担体又は賦形剤及び活性薬剤としての本発明の化合物を含み、加えて、

その他の医療薬剤、医薬薬剤、担体、アジュバント、希釈剤、ビヒクル、又はこれらの組み合わせを含んでもよい。このような医薬上許される賦形剤、担体、又は添加剤だけでなく、種々の様式又は投与のための医薬組成物の製造方法が当業者に公知である。その技術の状態が、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20編, A. Gennaro (編集), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (編集), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel 及び N.G. Popovich 著, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第5編, Lea and Febiger, 1990 (これらの夫々がその技術の状態を一層良く記載するための参考として本明細書にそのまま含まれる) により証明されている。

10

当業者が予想するように、特別な医薬製剤中に利用される本発明の化合物の形態は製剤が有効であるのに必要とされる好適な物理特性（例えば、水溶解性）を有するように選ばれるであろう（例えば、塩）。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

|         |         |           |         |         |       |
|---------|---------|-----------|---------|---------|-------|
| A 6 1 K | 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/5377 |       |
| A 6 1 P | 43/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00   | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 9/00    | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00    |       |
| A 6 1 P | 29/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00   |       |
| A 6 1 P | 37/08   | (2006.01) | A 6 1 P | 37/08   |       |
| A 6 1 P | 11/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 11/00   |       |
| A 6 1 P | 13/12   | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00   | 1 0 5 |
| A 6 1 P | 35/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 13/12   |       |
| A 6 1 P | 9/10    | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00   |       |
| A 6 1 P | 11/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10    | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 19/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 11/06   |       |
| A 6 1 P | 25/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02   |       |
| A 6 1 P | 9/12    | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00   | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 31/04   | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00   |       |
| A 6 1 P | 11/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10    |       |
| A 6 1 P | 17/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 9/12    |       |
| A 6 1 P | 1/18    | (2006.01) | A 6 1 P | 31/04   |       |
| A 6 1 P | 19/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 11/02   |       |
| A 6 1 P | 13/10   | (2006.01) | A 6 1 P | 17/00   |       |
| A 6 1 P | 17/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/18    |       |
| A 6 1 P | 1/00    | (2006.01) | A 6 1 P | 19/06   |       |
| A 6 1 P | 37/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 13/10   |       |
| A 6 1 P | 37/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 17/06   |       |
| A 6 1 P | 27/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/00    |       |
| A 6 1 P | 35/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 37/02   |       |
|         |         |           | A 6 1 P | 37/06   |       |
|         |         |           | A 6 1 P | 27/02   |       |
|         |         |           | A 6 1 P | 35/02   |       |

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100137626

弁理士 田代 玄

(72)発明者 チェン ジードン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7-0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ドゥ ロンベール ステファース

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7-0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ダイNZ ジョナソン アラン

イギリス オーエックス1 4 4 エスエイ オックスフォードシャー アービンドン ミルトン  
パーク 1 1 4

(72)発明者 リウ ウエイミン

- アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ロー ホー イン  
アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ローク プイ レン  
イギリス オーエックス14 4エスエイ オックスフォードシャー アービンドン ミルトン  
パーク 114

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特許第5690839 (JP, B2)  
特表2009-514886 (JP, A)  
特表2009-521399 (JP, A)  
国際公開第2009/062576 (WO, A1)  
特表2010-511635 (JP, A)  
国際公開第2008/073451 (WO, A1)  
国際公開第2005/108370 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D401-405  
A61K31/506-31/5377  
CAplus/REGISTRY (STN)