

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-518809

(P2007-518809A)

(43) 公表日 平成19年7月12日(2007.7.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C O 6 3
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12	4 C O 6 5
C O 7 D 409/14 (2006.01)	C O 7 D 409/14	4 C O 7 2
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 185 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-551237 (P2006-551237)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成17年1月20日 (2005.1.20)		ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成18年9月21日 (2006.9.21)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/001705		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02005/070920		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成17年8月4日 (2005.8.4)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101
(31) 優先権主張番号	60/537,869		54 ニューヨーク パーク アペニュー
(32) 優先日	平成16年1月21日 (2004.1.21)		345
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	60/638,167		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成16年12月22日 (2004.12.22)	(74) 代理人	100126778
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P 2 Y 1 レセプター阻害剤としてのアミノベンズアゾール化合物

(57) 【要約】

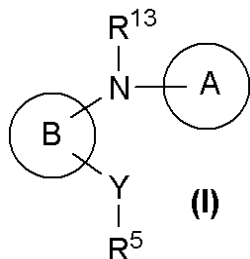
本発明は、ヒト P 2 Y ₁ レセプターの選択的な阻害剤である、新規なアミノベンズアゾールおよびそのアナログを提供する。本発明は、P 2 Y ₁ レセプター活性の調節のために応答する疾患を治療するための種々の医薬組成物および方法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

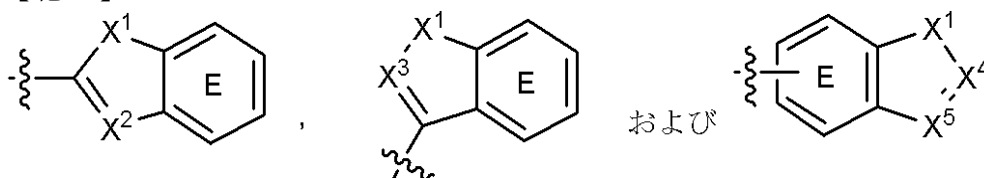


10

[式中、

環 A は、

【化 2】



から選択され；

20

 X^1 は、 NR^{11} 、O、または $S(O)_p$ であり； X^2 は、 CR^{11a} または N であり； X^3 は、 CR^{11a} または N であり； X^4 は、 CR^{11b} または N であり； X^5 は、 CR^{11b} または N であり；

環 E は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択され、0～4 個の R^1 で置換され；

環 B は、0～4 個の R^7 で置換されたフェニル、または炭素原子ならびに O、N、 NR^6 および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個の環のヘテロ原子からなる 5～6 員ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、0～4 個の R^7 で置換され；

30

R^1 は、それぞれ独立して、F、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-(CR^fR^f)_t-OR^c$ 、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^8R^9$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8(CR^fR^f)_tNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、 $-NR^{10}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)_3^+Cl^-$ 、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3 個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換される $-(CR^fR^f)_r-5\sim 12$ 員ヘテロ環であるか；

40

あるいは、2 つの隣接する炭素原子上の 2 個の R^1 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、5 または 6 員の炭素環または炭素原子ならびに N、NH、O および $S(O)_p$ から選択される更に 0～3 個のヘテロ原子からなり、0～2 個の R^b で置換されたヘテロ環を形成し；

 Y は、O または $S(O)_p$ であり；

R^5 は、0～3 個の R^b で置換された C_{3-10} 炭素環または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された 5～10 員ヘテロ環であり；

R^6 は、H、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $(C_{1-6}アルキル)C(O)$

50

) -、(C₃₋₆シクロアルキル)C₁₋₃アルキル-C(O)-、(C₃₋₆シクロアルキル)C(O)-、フェニル-C(O)-、ベンジル-C(O)-、ベンジル-S(O)₂-、(C₁₋₆アルキル)NHC(O)-、(C₁₋₆アルキル)₂NC(O)-、フェニル-NHC(O)-、ベンジル-NHC(O)-、(フェニル)(C₁₋₆アルキル)NC(O)-、(ベンジル)(C₁₋₆アルキル)NC(O)-、(C₁₋₆アルキル)-S(O)₂-、フェニル-S(O)₂-、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり；

R⁷は、H、F、Cl、Br、I、OCF₃、CF₃、OR^c、SR^c、CN、NO₂、-NR⁸R⁹、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR⁸R⁹、-NR¹⁰C(O)R^d、-S(O)_pNR⁸R⁹、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、0～2個のR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0～2個のR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、0～2個のR^aで置換されたC₂₋₆アルキニル、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であるか；

あるいは、2つの隣接する炭素原子上の2個のR⁷は、5～7員の炭素環または炭素原子ならびにO、N、NR^{6a}およびS(O)_pから選択される0～3個の環のヘテロ原子からなるヘテロ環を形成するように結合され、該炭素環またはヘテロ環は、0～3個のR^{7a}で置換されるか；

あるいは、R⁶は、隣接する炭素原子上のR⁷と一緒にあって、炭素原子ならびにO、N、NR^{6a}およびS(O)_pから選択される0～3個の環のヘテロ原子からなる5～7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は、0～3個のR^{7a}で置換されるか；

R^{6a}は、H、C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)C(O)-、フェニル-C(O)-、ベンジル-C(O)-、ベンジル-S(O)₂-、(C₁₋₄アルキル)NHC(O)-、(C₁₋₄アルキル)₂NC(O)-、フェニル-NHC(O)-、ベンジル-NHC(O)-、(C₁₋₄アルキル)-S(O)₂-、フェニル-S(O)₂-、0～3個のR^bで置換されたフェニル、または0～3個のR^bで置換されたベンジルであり；

R^{7a}は、H、F、Cl、Br、I、OCF₃、CF₃、OR^c、SR^c、CN、NO₂、-NR⁸R⁹、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR⁸R⁹、-NR¹⁰C(O)R^d、-S(O)_pNR⁸R⁹、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、C₁₋₄アルキル、0～3個のR^bで置換されたフェニル、または0～3個のR^bで置換されたベンジルであり；

R⁸は、それぞれ独立して、H、0～2個のR^jで置換されたC₁₋₆アルキル、-C(O)R^k、-C(O)OR^k、-C(O)NRⁱRⁱ、-C(O)O-(C₁₋₄アルキル)-C(O)OR^k、-S(O)₂R^k、0～3個のR^jで置換された-(CR^fR^f)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個のR^jで置換された-(CR^fR^f)_r-5～10員ヘテロ環であり；

R⁹は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、または0～2個のR^jで置換された-(CH₂)_n-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個のR^jで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であるか；

あるいは、R⁸およびR⁹は、同一の窒素原子に結合する場合、炭素原子ならびにN、NRⁱ、OおよびS(O)_pから選択される更に0～2個のヘテロ原子からなる5～10員ヘテロ環を形成するように結合し；

R¹⁰は、それぞれ独立して、H、0～2個のR^{10a}で置換されたC₁₋₆アルキル、0～2個のR^{10a}で置換されたC₂₋₆アルケニル、0～2個のR^{10a}で置換されたC₂₋₆アルキニル、0～3個のR^eで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個のR^eで置換される-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり；

R^{10a} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 OR^c 、Cl、F、Br、I、=O、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、または $-S(O)_pR^d$ であり；

R^{11} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)O-(C_{1-4}アルキル)-C(O)OR^k$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

10

R^{11a} は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{11b} は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^8R^9$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8(CR^fR^f)_tNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、 $-NR^{10}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

20

R^{13} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

30

R^a は、それぞれ独立して、H、F、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^b$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、または $-S(O)_2R^d$ であり；

R^b は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_p-NR^8R^9$ 、 $-S(O)_pR^d$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-Si(Me)_3$ 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルオキシ、 C_1-C_4 アルキルオキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルキル-C(O)-、 C_1-C_4 アルキル-O-C(O)-、 C_1-C_4 アルキル-C(O)NH-、0～2個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^j で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^j で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなる $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり、該ヘテロ環が、0～3個の R^j で置換されるか；

40

あるいは、隣接する原子に結合する2個の R^b 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される0～2個のヘテロ原子、0～1個のカルボニルおよび0～3個の二重結合からなる5～7員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

50

R^c は、それぞれ独立して、H、0～2個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^j で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^j で置換された C_{2-6} アルキニル、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^d は、それぞれ独立して、 CF_3 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、0～2個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ独立して、H、=O、 OR^g 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^8C(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^8SO_2CF_3$ 、 $-NR^8SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

10

R^f は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

R^g は、それぞれ独立して、H、=O、 OR^f 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-NR^9C(O)R^h$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9SO_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^9SO_2CF_3$ 、 $-NR^9SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

20

R^h は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

R^i は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、0～2個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^j は、それぞれ独立して、H、=O、 OR^f 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^fR^h$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-NR^fC(O)R^h$ 、 $-C(O)NR^fR^h$ 、 $-SO_2NR^fR^h$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

30

R^k は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、0～2個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

nは、それぞれ0，1，2，3および4から選択され；

40

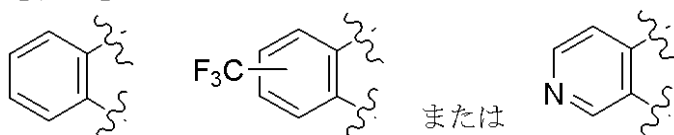
pは、それぞれ0，1および2から選択され；

rは、それぞれ0，1，2，3および4から選択され；

tは、それぞれ1，2，3および4から選択されるが；但し、

i) 環Bが

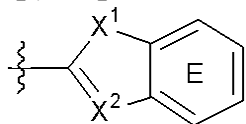
【化3】



であり、環Aが、

50

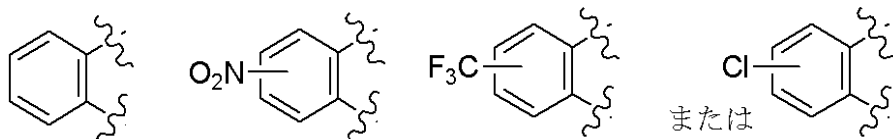
【化 4】



であり、環 E が、 OR^c または SR^c で置換されたフェニルである場合、 R^c は、アリールまたはヘテロアリール以外であり；

i i) 環 B が、

【化 5】



10

である場合、 R^5 は、ピロリジニル、置換ピロリジニル、フェニル、ベンゾイミダゾリルまたは N-メチル置換ベンゾイミダゾリル以外であり；または

i v) 環 B が、ピリミジニルまたは置換ピリミジニルであり、環 A が、ベンゾイミダゾリルである場合、 R^5 は、フェニルまたは置換フェニル以外である]

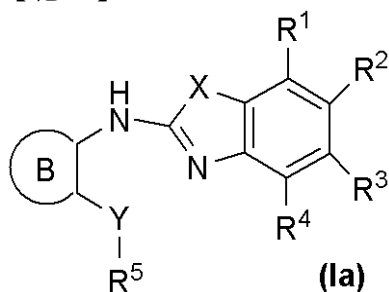
の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩あるいは溶媒和物。

【請求項 2】

式 (I a)：

20

【化 6】



[式中、

30

環 B は、0～4 個の R^7 で置換されたフェニル、または炭素原子ならびに O、N、 NR^6 および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される 1～3 個の環のヘテロ原子からなる 5～6 員ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、0～3 個の R^7 で置換され；

X は、 NR^{11} 、O または S であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、H、F、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3 個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であるか；

40

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、または R^3+R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびに N、NH、O および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される更に 0～3 個のヘテロ原子からなり、0～2 個の R^b で置換された 5 または 6 員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

Y は、 NR^{12} 、O または S であり；

R^5 は、0～3 個の R^b で置換された C_{3-10} 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された 5～10 員ヘテロ環であり；

50

R^6 は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、(C_{1-6} アルキル) $C(O)-$ 、(C_{3-6} シクロアルキル) C_{1-3} アルキル- $C(O)-$ 、(C_{3-6} シクロアルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、(C_{1-6} アルキル) $NHC(O)-$ 、(C_{1-6} アルキル) $_2NC(O)-$ 、フェニル- $NHC(O)-$ 、ベンジル- $NHC(O)-$ 、(フェニル)(C_{1-6} アルキル) $NC(O)-$ 、(ベンジル)(C_{1-6} アルキル) $NC(O)-$ 、(C_{1-6} アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、0～3個の R^b で置換された- $(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された- $(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

10

R^7 は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、- NR^8R^9 、- $C(O)R^c$ 、- $C(O)OR^c$ 、- $C(O)NR^8R^9$ 、- $NR^{10}C(O)R^d$ 、- $S(O)_pNR^8R^9$ 、- $S(O)R^d$ 、- $S(O)_2R^d$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された- $(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された- $(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であるか；

あるいは、2個の隣接した炭素原子上の2個の R^7 は、炭素原子ならびにO、N、 NR^6 および $S(O)_p$ から選択される0～3個の環のヘテロ原子からなる5～7員の炭素環またはヘテロ環を形成するように結合し、該炭素環またはヘテロ環は、0～3個の R^{7a} で置換されるか；

20

あるいは、 R^6 は、隣接した炭素原子上の R^7 と一緒に、炭素原子ならびにO、N、 NR^{6a} および $S(O)_p$ から選択される0～3個の環のヘテロ原子からなる5～7員炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は、0～3個の R^{7a} で置換され；

R^{6a} は、H、 C_{1-4} アルキル、(C_{1-4} アルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、(C_{1-4} アルキル) $NHC(O)-$ 、(C_{1-4} アルキル) $_2NC(O)-$ 、フェニル- $NHC(O)-$ 、ベンジル- $NHC(O)-$ 、(C_{1-4} アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、0～3個の R^b で置換されたフェニル、または0～3個の R^b で置換されたベンジルであり；

R^{7a} は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、- NR^8R^9 、- $C(O)R^c$ 、- $C(O)OR^c$ 、- $C(O)NR^8R^9$ 、- $NR^{10}C(O)R^d$ 、- $S(O)_pNR^8R^9$ 、- $S(O)R^d$ 、- $S(O)_2R^d$ 、 C_{1-4} アルキル、0～3個の R^b で置換されたフェニル、または0～3個の R^b で置換されたベンジルであり；

30

R^8 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル) $C(O)-$ 、- $(CH_2)_n$ -フェニル、(C_{1-4} アルキル) $OC(O)-$ 、(C_{6-10} アリール)- $CH_2-OC(O)-$ 、(C_{6-10} アリール)- $CH_2-C(O)-$ 、(C_{1-4} アルキル)- $C(O)O$ - $(C_{1-4}$ アルキル)- $OC(O)-$ 、(C_{6-10} アリール)- $C(O)O$ - $(C_{1-4}$ アルキル)- $OC(O)-$ 、(C_{1-6} アルキル)- $NHC(O)-$ 、(C_{6-10} アリール)- $NHC(O)-$ 、(5～10員ヘテロアリール)- $NHC(O)-$ 、(5～10員ヘテロアリール)- $CH_2-OC(O)-$ 、(5～10員ヘテロアリール)- $C(O)-$ 、(C_{6-10} アリール)- $(C_{1-4}$ アルキル)- $C(O)-$ 、(C_{1-6} アルキル)- $S(O)_2-$ 、(C_{6-10} アリール)- $S(O)_2-$ 、(5～10員ヘテロアリール)- $S(O)_2-$ 、または(C_{6-10} アリール)- $(C_{1-4}$ アルキル)- $S(O)_2-$ であり、該フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、0～2個の R^g で置換され；

40

R^9 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または- $(CH_2)_n$ -フェニルであるか；

あるいは、 R^8 および R^9 は、同一の窒素原子に結合する場合、炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される更に0～2個のヘテロ原子からなる5～10員ヘテロ環を形成するように結合し；

R^{10} は、それぞれ独立して、H、0～2個の R^{10a} で置換された C_{1-6} アルキル、0～2

50

個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{10a} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 OR^c 、Cl、F、Br、I、=O、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、または $-S(O)_pR^d$ であり；

R^{11} は、H、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $(C_{1-6}$ アルキル)C(O)－、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{1-3} アルキル－C(O)－、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル)C(O)－、フェニル－C(O)－、ベンジル－C(O)－、ベンジル－ $S(O)_2$ －、 $(C_{1-6}$ アルキル)NHC(O)－、 $(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ NC(O)－、フェニル－NHC(O)－、ベンジル－NHC(O)－、(フェニル) $(C_{1-6}$ アルキル)NC(O)－、(ベンジル) $(C_{1-6}$ アルキル)NC(O)－、 $(C_{1-6}$ アルキル)－ $S(O)_2$ －、フェニル－ $S(O)_2$ －、0～3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{12} は、H、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $(C_{1-6}$ アルキル)C(O)－、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{1-3} アルキル－C(O)－、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル)C(O)－、フェニル－C(O)－、ベンジル－C(O)－、ベンジル－ $S(O)_2$ －、 $(C_{1-6}$ アルキル)NHC(O)－、 $(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ NC(O)－、フェニル－NHC(O)－、ベンジル－NHC(O)－、(フェニル) $(C_{1-6}$ アルキル)NC(O)－、(ベンジル) $(C_{1-6}$ アルキル)NC(O)－、 $(C_{1-6}$ アルキル)－ $S(O)_2$ －、フェニル－ $S(O)_2$ －、0～3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^a は、それぞれ独立して、H、F、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^b$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、または $-S(O)_2R^d$ であり；

R^b は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^8R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルオキシ－、 C_1-C_4 アルキルオキシ－、 C_1-C_4 アルキルチオ－、 C_1-C_4 アルキル－C(O)－、 C_1-C_4 アルキル－O－C(O)－、または C_1-C_4 アルキル－C(O)NH－であり；

R^c は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、0～2 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含み、0～2 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^d は、それぞれ独立して、 CF_3 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～2 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ独立して、H、=O、 OR^g 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^8C(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^8SO_2CF_3$ 、 $-NR^8SO_2$ －フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ －フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり；

R^f は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ －フェニルであり；

R^g は、それぞれ独立して、 H 、 $=O$ 、 OR^f 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-NR^9C(O)R^h$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9SO_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^9SO_2CF_3$ 、 $-NR^9SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり；

R^h は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

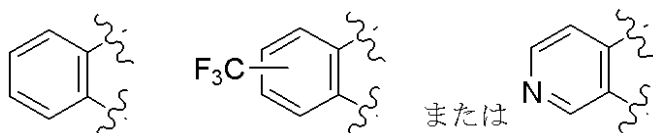
n は、それぞれ0, 1, 2, 3および4から選択され；

p は、それぞれ0, 1および2から選択され；

r は、それぞれ0, 1, 2, 3および4から選択されるが；但し、

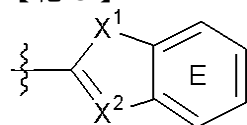
i) 環Bが、

【化7】



であり、環Aが、

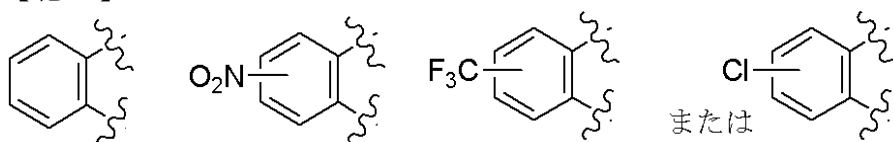
【化8】



であり、環Eが、 OR^c または SR^c で置換されたフェニルである場合、 R^c は、アリールまたはヘテロアリール以外であり；

ii) 環Bが、

【化9】



である場合、 R^5 は、ピロリジニル、置換ピロリジニル、フェニル、ベンゾイミダゾリルまたはN-メチル置換ベンゾイミダゾリル以外であり；

iii) 環Aが、チエノピリミジニルまたはチエノピリジニルである場合、 Y は、 NR^{12} 以外であり；または

iv) 環Bが、ピリミジニルまたは置換ピリミジニルであり、環Aが、ベンゾイミダゾリルである場合、 R^5 は、フェニルまたは置換フェニル以外である]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩あるいは溶媒和物。

【請求項3】

環Bが、0～3個の R^7 で置換されたフェニル、または炭素原子ならびにO、N、 NR^6 および $S(O)_p$ から選択される1～3個の環のヘテロ原子からなる5～6員ヘテロアリールであり；該ヘテロアリールは、0～2個の R^7 で置換される
請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

該化合物が、式(Ia)：

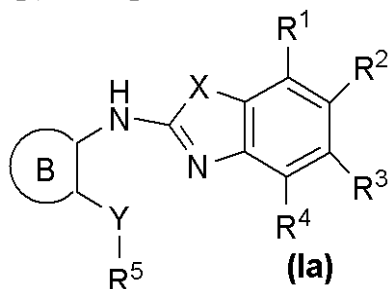
10

20

30

40

【化 10】



[式中、

環 B は、0～3 個の R^7 で置換されたフェニル、または炭素原子ならびに O、N、 NR^6 および $S(O)_p$ から選択される 1～3 個の環のヘテロ原子からなる 5～6 員ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールが、0～2 個の R^7 で置換され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、H、F、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-(CR^fR^f)_t-OR^c$ 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^8R^9$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8(CR^fR^f)_tNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、 $-NR^{10}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_3^+Cl^-$ 、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3 個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-5\sim 12$ 員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、または R^3+R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびに N、NH、O および $S(O)_p$ から選択される更に 0～3 個のヘテロ原子からなり、0～2 個の R^b で置換された 5 または 6 員の炭素環またはヘテロ環を形成する]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩あるいは溶媒和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基のうちの 하나가、 $-(CR^fR^f)_t-OR^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^8R^9$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8(CR^fR^f)_tNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、または $-NR^{10}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基の残りが、それぞれ独立して、H、F、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^8R^9$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_3^+Cl^-$ 、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3 個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-5\sim 12$ 員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、または R^3+R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびに N、NH、O および $S(O)_p$ から選択される更に 0～3 個のヘテロ原子からなり、0～2 個の R^b で置換された 5 または 6 員の炭素環またはヘテロ環を形成する

請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

10

20

30

40

50

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基のうち一つが、 $NHBn$ 、 $-NH(4-OMe-Bn)$ 、
 $-NH(4-CF_3-Bn)$ 、 $-NH(4-OCF_3-Bn)$ 、 CO_2Et 、 $-CO_2$ -ネオ
 ペンチル、 $-CO_2CH_2CH=CH_2$ 、
 $-CH(Me)OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH(Me)OBn$ 、 $-CH(Me)$
 $O(4-i-Pr-Bn)$ 、
 $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH$
 $(Me)O(4-OPh-Bn)$ 、
 $-CH(Me)O(3, 5-ジCl-Bn)$ 、 $-CH(Me)OCH_2(1-Bn-ピペ$
 $リジン-4-イル)$ 、 $-CH_2NHBn$ 、
 $-CH_2NH(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH_2N(Me)Bn$ 、 $-CH(Me)NHCH_2-$ 10
 $ピリジン-2-イル$ 、
 $-CH(Me)NHCH_2-ピリジン-4-イル$ 、 $-CH(Me)NHCH_2(6-Cl-$
 $ピリジン-3-イル)$ 、
 $-CH(Me)N(Me)(i-Bu)$ 、 $-CH(Me)N(Me)Bn$ 、 $-CH(Me)$
 $N(Me)(4-OMe-Bn)$ 、
 $-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3-Cl-B$
 $n)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)$ 、
 $-CH(Me)N(Me)(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-CF_3$
 $-Bn)$ 、
 $-CH(Me)N(Me)(3, 4-ジCl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2$ 20
 CH_2Ph 、
 $-CH(Me)N(Me)CH_2-ピリジン-2-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2$
 $-ピリジン-3-イル$ 、
 $-CH(Me)N(Me)CH_2-ピリジン-4-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2$
 $-フラン-2-イル$ 、
 $-CH(Me)N(Me)CH_2-2-チエニル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-(5$
 $-Me-2-チエニル)$ 、
 $-CH(Me)N(Me)CH_2-(5-Cl-2-チエニル)$ 、 $-CH(Me)N(E$
 $t)Bn$ 、 $-CH(Me)N(Et)(4-Me-Bn)$ 、
 $-CH(Me)N(Et)(2-Cl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CN$ 、 30
 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CH_2OH$ 、
 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CO_2Me$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CONMe_2$
 、
 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CON(Me)(Bn)$ 、 $-CH(Me)-イソインド$
 $リン-2-イル$ 、
 $-CH(Me)-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)$ 、 $-CH$
 $(Me)(4-Bn-ピペラジン-1-イル)$ 、
 $-CONH$ -ネオペンチル、 $-CONHBn$ 、 $-CONH(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CO$
 $NH(4-NO_2-フェネチル)$ 、
 $-CONHCH_2CH_2NHPh$ 、 $-NHCOCH_2OBn$ 、 $-NHCOCH_2O-(4-t$ 40
 $-Bu-Ph)$ 、
 $-NHCO(4-Ph-Ph)$ 、 $-NHCO(5-(3, 5-ジCl-OPh)-2-フ$
 $ラニル)$ 、または
 $-NHCO C(Me)_2O(-4-Cl-Ph)$ である
 請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

環Bが、炭素原子ならびにO、N、 NR^6 および $S(O)_p$ から選択される1～3個の環
 のヘテロ原子からなる6員ヘテロアリアルであり、該ヘテロアリアルが、0～2個の R^7
 で置換され；

R^8 が、それぞれ独立して、H、0～2個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、 $-C(O$ 50

) R^k 、 $-C(O)OR^k$ 、 $-C(O)NR^iR^i$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、0～2個の R^j で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^j で置換された $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^9 が、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、または $-(CH_2)_n-$ フェニルであるか；

あるいは、 R^8 および R^9 が、同一の窒素原子に結合する場合、炭素原子ならびにN、 R^i 、Oおよび $S(O)_p$ から選択される更に0～2個のヘテロ原子からなる5～10員ヘテロ環を形成するように結合し；

R^{10} が、それぞれ独立して、H、0～2個の R^{10a} で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-$ フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{11} が、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-$ フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；および

R^{13} が、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-$ フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環である請求項4に記載された化合物。

【請求項8】

環Bが、0～2個の R^7 で置換され、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、およびチアゾリルから選択される請求項5に記載の化合物。

【請求項9】

環Bが、0～2個の R^7 で置換され、ピリジニルおよびチエニルから選択される請求項5に記載の化合物。

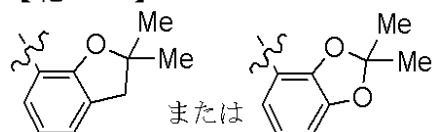
【請求項10】

Yが、OまたはSであり；

R^5 が、0～3個の R^b で置換されたフェニル、または0～3個の R^b で置換され、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリルおよびトリアジニルから選択される、5または6員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^5 は、

【化11】



であり；

R^{10} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、フェニル、またはベンジルであり；

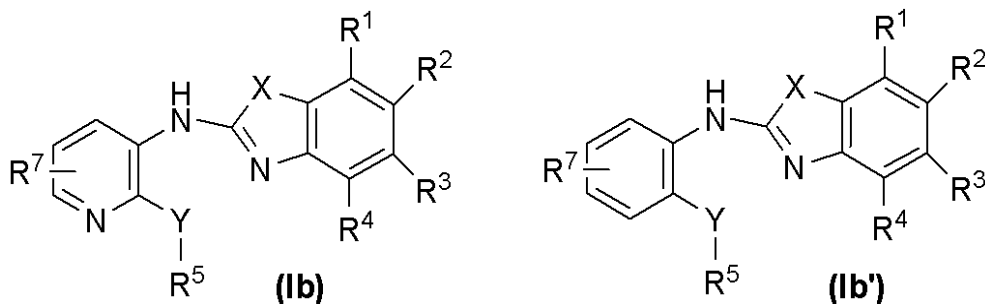
R^{11} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)-$ 、ベンジル $-C(O)-$ 、ベンジル $-S(O)_2-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $-S(O)_2-$ 、またはベンジルである

請求項6に記載の化合物。

【請求項 11】

式 (I b) または (I b') :

【化 12】



10

[式中、

Xは、 NR^{11} 、OまたはSであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、H、F、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^c$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{OR}^c$ 、 CN 、 NO_2 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8(\text{CR}^f\text{R}^f)_t$ 、 NR^8R^9 、 $-\text{NR}^{10}(\text{CR}^f\text{R}^f)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}(\text{CR}^f\text{R}^f)_n\text{OR}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_3^+\text{Cl}^-$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-$ フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-$ 5～10員ヘテロ環であるか；

20

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、または R^3+R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびにN、NH、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される更に0～3個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^b で置換された5または6員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

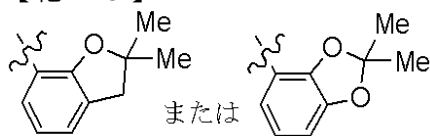
Yは、 NR^{12} 、OまたはSであり；

30

R^5 は、0～3個の R^b で置換されたフェニル、または0～3個の R^b で置換され、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、およびトリアジニルから選択される、5または6員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^5 は、

【化 13】



40

であり；

R^7 は、H、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、 CN 、 NO_2 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、0～1個の R^a で置換された C_{1-4} アルキル、0～1個の R^a で置換された C_{2-4} アルケニル、0～1個の R^a で置換された C_{2-4} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-$ フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-$ 5～10員ヘテロ環であり；

 R^8 は、それぞれ独立して、H、0～2個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$

50

) R^k 、 $-C(O)OR^k$ 、 $-C(O)NR^iR^i$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、0～3個の R^j で置換された $-(CR^fR^f)_r$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^j で置換された $-(CR^fR^f)_r$ -5～10員ヘテロ環であり；

R^9 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、0～3個の R^j で置換された $-(CR^fR^f)_r$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^j で置換された1～4個のヘテロ原子からなる $-(CR^fR^f)_r$ -5～10員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^8 および R^9 は、同一の窒素原子に結合する場合、炭素原子ならびにN、N R^i 、Oおよび $S(O)_p$ から選択される更に0～2個のヘテロ原子からなる5～10員ヘテロ環を形成するように結合し； 10

R^{10} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、フェニルまたはベンジルであり；

R^{11} は、H、0～1個の R^a で置換された C_{1-4} アルキル、0～1個の R^a で置換された C_{2-4} アルケニル、0～1個の R^a で置換された C_{2-4} アルキニル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、フェニル、またはベンジルであり；

R^{12} は、H、0～1個の R^a で置換された C_{1-4} アルキル、0～1個の R^a で置換された C_{2-4} アルケニル、0～1個の R^a で置換された C_{2-4} アルキニル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、フェニル、またはベンジルであり； 20

R^a は、それぞれ独立して、H、F、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^b$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、または $-S(O)_2R^d$ であり；

R^b は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^8R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルオキシ-、 C_1-C_4 アルキルオキシ-、 C_1-C_4 アルキルチオ-、 C_1-C_4 アルキル- $C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル- $C(O)NH-$ 、または R^j で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニルであり； 30

R^c は、それぞれ独立して、H、0～2個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^j で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^j で置換された C_{2-6} アルキニル、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^e で置換される $-(CH_2)_r$ -5～10員ヘテロ環であり；

R^d は、それぞれ独立して、 CF_3 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、0～2個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r$ -5～10員ヘテロ環であり； 40

R^e は、それぞれ独立して、H、 $=O$ 、 OR^g 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^8C(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^8SO_2CF_3$ 、 $-NR^8SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

R^f は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

R^g は、それぞれ独立して、H、 $=O$ 、 OR^f 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-NR^9C(O)R^h$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 50

、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2$ -フェニル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_p$ -フェニル、 $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニルであり；

R^h は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニルであり；

R^i は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または0～2個の R^j で置換された $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニルであり；

R^j は、それぞれ独立して、 H 、 $=\text{O}$ 、 OR^f 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{NR}^f\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^f\text{SO}_2$ -フェニル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_p$ -フェニル、 $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニルであり；

R^k は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、0～2個の R^j で置換された $-(\text{CH}_2)_r$ -フェニル、または炭素原子ならびに N 、 O および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^j で置換された $-(\text{CH}_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

n は、それぞれ0, 1, 2, 3および4から選択され；

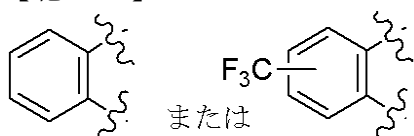
p は、それぞれ0, 1および2から選択され；

r は、それぞれ0, 1, 2, 3および4から選択され；および

t は、それぞれ1, 2, 3および4から選択されるが；但し、

i) 環Bが、

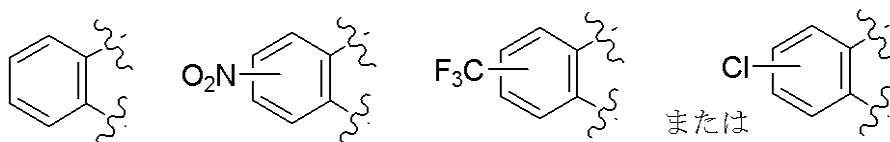
【化14】



であり、環Eが、 OR^c または SR^c で置換されたフェニルである場合、 R^c は、アリールまたはヘテロアリール以外であり；または

ii) 環Bが、

【化15】



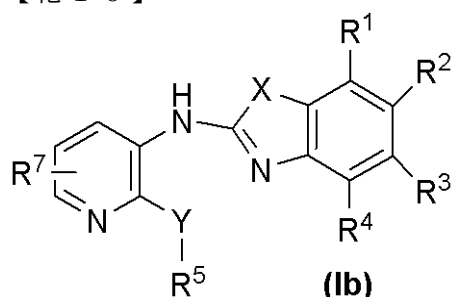
である場合、 R^5 は、フェニル以外である]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩あるいは溶媒和物。

【請求項12】

式(Ib)：

【化16】



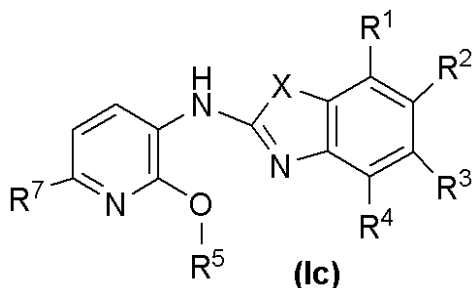
の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩あるいは溶媒和物である

請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

該化合物が、式 (Ic) :

【化 17】



10

[式中、

Xは、NH、NC₁₋₄アルキル、OまたはSであり；

R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して、H、F、Br、CF₃、CN、OCF₃、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)₂、NO₂、NHBn、-CH₂OC₁₋₄アルキル、

-CH(C₁₋₄アルキル)OC₁₋₄アルキル、-CH(C₁₋₄アルキル)OCH₂C(Me)₂CH₂N(C₁₋₄アルキル)₂、

-CH(C₁₋₄アルキル)O-ベンジル、-CH(C₁₋₄アルキル)OCH₂(1-Bn-
20 ピペリジン-4-イル)、

-CH₂NH-ベンジル、-CH₂N(C₁₋₄アルキル)₂、-CH₂N(C₁₋₄アルキル)ベン
ジル、

-CH(C₁₋₄アルキル)NH-ベンジル、-CH₂(4-Bn-ピペラジン-1-イル)

、
-CH(C₁₋₄アルキル)NH(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール)、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(C₁₋₄アルキル)₂、-CH(C₁₋₄アルキル)N(C₁₋₄アル
キル)(CH₂)_n-フェニル、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(C₁₋₄アルキル)(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール)

30

、
-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCN、-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベン
ジル)(CH₂)_tOH、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tOC₁₋₄アルキル、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCO₂C₁₋₄アルキル、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCONH₂、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCONHC₁₋₄アルキル、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCON(C₁₋₄アルキル)₂、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCON(C₁₋₄アルキル)(ベンジ
ル)、

-CH(C₁₋₄アルキル)-イソインドリン-2-イル、

40

-CH(C₁₋₄アルキル)-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)

、
-CH(C₁₋₄アルキル)(4-Bn-ピペラジン-1-イル)、-COC₁₋₄アルキル、
-CO-フェニル、

-CO-(5~6員ヘテロアリール)、-CO(4-Bn-ピペラジン-1-イル)、-
CO₂H、-CO₂C₁₋₆アルキル、-CO₂C₂₋₆アルケニル、-CONH₂、-CONHC

C₁₋₆アルキル、-CON(C₁₋₄アルキル)₂、-CONH-ベンジル、-CON(C₁₋₄アル
キル)ベンジル、-CONH-フェネチル、

-CONHCH₂CH₂NH-フェニル、-NHCO C₁₋₄アルキル、-NHCO-C₃₋₆シ
クロアルキル、

50

—NHCO—フェニル 、 —NHCO—ベンジル 、 —NHCO—フェネチル 、 $\text{—NHCOCH}_2\text{OC}_1-4\text{アルキル}$ 、
 $\text{—NHCOCH}_2\text{O—フェニル}$ 、 $\text{—NHCOCH}_2\text{O—ベンジル}$ 、 $\text{—NHCO(5—フェノキシフラン—2—イル)}$ 、
 $\text{—NHCOCH}_2\text{OC(Me)}_2\text{O—フェニル}$ 、 $\text{—NHCO}_2\text{C}_1-4\text{アルキル}$ 、 $\text{—NHCO}_2\text{—フェニル}$ 、 $\text{—NHCO}_2\text{—ベンジル}$ 、
 $\text{—NHCO}_2\text{(C}_1-4\text{アルキル)}$ 、 $0 \sim 1$ 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 1$ 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、フェニル、ベンジル、4-モルホリニル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、または $\text{—NEt}_3^+\text{Cl}^-$ であり；フェニル、ベンジル、フェネチル、フェノキシ、およびベンゾキシが、 $0 \sim 3$ 個の R^e で置換され；5～6員環ヘテロアリールが、 $0 \sim 3$ 個の R^e で置換され、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルから選択されるか；

10

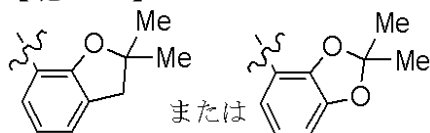
あるいは、 $\text{R}^1 + \text{R}^2$ 、 $\text{R}^2 + \text{R}^3$ 、または $\text{R}^3 + \text{R}^4$ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびに N 、 NH 、 O および S(O)_p から選択される $0 \sim 3$ 個のヘテロ原子からなり、 $0 \sim 2$ 個の R^b で置換された 5 または 6 員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

R^5 は、 $0 \sim 2$ 個の R^b で置換されるか；

あるいは、 R^5 は、

20

【化 18】



であり；

R^7 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_1-4 アルキル、 OH 、 OC_1-4 アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NHC_1-4 アルキル、 $\text{N(C}_1-4\text{アルキル)}_2$ 、 CO_2H 、 $\text{—CO}_2\text{C}_1-4$ アルキル、 —CONH_2 、 —CONHC_1-4 アルキル、または $\text{—CON(C}_1-4\text{アルキル)}_2$ であり；

R^a は、それぞれ独立して、 H 、 F 、 OCF_3 、 CF_3 、 OH 、 OC_1-4 アルキル、 CN 、 NH_2 、 NHC_1-4 アルキル、 $\text{N(C}_1-4\text{アルキル)}_2$ 、 —CONH_2 、 —CONHC_1-4 アルキル、または $\text{—CON(C}_1-4\text{アルキル)}_2$ であり；

30

R^b は、それぞれ独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 C_1-4 アルキル、 OH 、 OC_1-4 アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NHC_1-4 アルキル、 $\text{N(C}_1-4\text{アルキル)}_2$ 、 CO_2H 、 $\text{—CO}_2\text{C}_1-4$ アルキル、 —CONH_2 、 —CONHC_1-4 アルキル、または $\text{—CON(C}_1-4\text{アルキル)}_2$ であり；

R^e は、それぞれ独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 C_1-4 アルキル、 OH 、 OC_1-4 アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NHC_1-4 アルキル、 $\text{N(C}_1-4\text{アルキル)}_2$ 、 NO_2 、 CO_2H 、 $\text{—CO}_2\text{C}_1-4$ アルキル、 —CONH_2 、 —CONHC_1-4 アルキル、 $\text{—CON(C}_1-4\text{アルキル)}_2$ 、 Ph 、 Bn 、または OPh であり；

40

n は、それぞれ 0 、 1 、 2 および 3 から選択され；および

t は、それぞれ 1 、 2 および 3 から選択される]

である、請求項 11 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物あるいはプロドラッグ。

【請求項 14】

R^1 が、 H 、 Me 、 $t\text{—Bu}$ 、 F 、 Br 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 $\text{—CH}_2\text{OH}$ 、 —CH(Me)OH 、 $\text{—CO}_2\text{Me}$ 、 $\text{—CH}_2\text{NH(4—CF}_3\text{—Bn)}$ 、 $\text{—CH}_2\text{N(Me)Et}$ 、 $\text{—CH}_2\text{N(Me)Bn}$ 、
 $\text{—CH}_2\text{N(Me)(4—CF}_3\text{—Bn)}$ 、 $\text{—CH}_2(4\text{—Bn—ピペラジン—1—イル)}$ 、
 —CH(Me)N(Me)(Bn) 、

50

—CO (4-Bn-1-ピペラジニル)、—CONH₂、—CONH—ネオペンチル、—CONHBn、—CONH (4-CF₃-Bn)、—CON (Me) Et、—CON (Me) Bn、または—NEt₃⁺Cl⁻であり；

R²が、H、Me、i-Pr、t-Bu、ビニル、Ph、F、Br、CF₃、OCF₃、CN、NMe₂、NO₂、—COMe、—COPh、—CO—2-チエニル、—CO₂Me、—CO₂Et、—CO₂—ネオペンチル、

—CO₂CH₂CH=CH₂、—CH₂OH、—CH₂OEt、—CH (Me) OH、

—CH (Me) OMe、—CH (Me) OCH₂C (Me)₂CH₂N (Me)₂、—CH (Me) OBn、

—CH (Me) O (4-i-Pr-Bn)、—CH (Me) O (3-CF₃-Bn)、—CH (Me) O (4-CF₃-Bn)、

—CH (Me) O (4-OPh-Bn)、—CH (Me) O (3, 5-ジCl-Bn)、

—CH (Me) OCH₂ (1-Bn-ピペリジン-4-イル)、—C (Me)₂OH、—CH₂NHBn、—CH₂NH (4-CF₃-Bn)、—CH₂N (Me) Bn、—CH (Me)

) NHCH₂—ピリジン-2-イル、—CH (Me) NHCH₂—ピリジン-4-イル、

—CH (Me) NHCH₂ (6-Cl-ピリジン-3-イル)、—CH (Me) N (Me) (i-Bu)、—CH (Me) N (Me) Bn、

—CH (Me) N (Me) (4-OMe-Bn)、—CH (Me) N (Me) (4-F-Bn)、—CH (Me) N (Me) (3-Cl-Bn)、

—CH (Me) N (Me) (4-Cl-Bn)、—CH (Me) N (Me) (3-CF₃-Bn)、—CH (Me) N (Me) (4-CF₃-Bn)、

—CH (Me) N (Me) (3, 4-ジCl-Bn)、—CH (Me) N (Me) CH₂CH₂Ph、

—CH (Me) N (Me) CH₂—ピリジン-2-イル、—CH (Me) N (Me) CH₂—ピリジン-3-イル、

—CH (Me) N (Me) CH₂—ピリジン-4-イル、—CH (Me) N (Me) CH₂—フラン-2-イル、

—CH (Me) N (Me) CH₂—2-チエニル、—CH (Me) N (Me) CH₂— (5-Me-2-チエニル)、

—CH (Me) N (Me) CH₂— (5-Cl-2-チエニル)、—CH (Me) N (Et) Bn、—CH (Me) N (Et) (4-Me-Bn)、

—CH (Me) N (Et) (2-Cl-Bn)、—CH (Me) N (Bn) CH₂CN、

—CH (Me) N (Bn) CH₂CH₂OH、

—CH (Me) N (Bn) CH₂CO₂Me、—CH (Me) N (Bn) CH₂CONMe₂、

—CH (Me) N (Bn) CH₂CON (Me) (Bn)、—CH (Me) —イソインドリン-2-イル、

—CH (Me) — (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)、—CH (Me) (4-Bn-ピペラジン-1-イル)、

—CONH—ネオペンチル、—CONHBn、—CONH (4-CF₃-Bn)、—CONH (4-NO₂-フェネチル)、

—CONHCH₂CH₂NHPh、4-モルホリニル、または1-ピラゾリルであり；

R³は、H、Me、t-Bu、Ph、F、Br、CF₃、NO₂、—CO—2-チエニル、または1-イミダゾリルであり；

R⁴は、H、Me、Et、i-Pr、F、Br、CF₃、NO₂、OMe、SMe、NH₂、NHMe、NHBn、

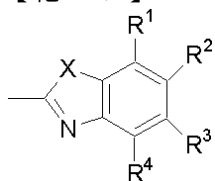
—NH (4-OMe-Bn)、—NH (4-CF₃-Bn)、—NH (4-OCF₃-Bn)、—CO₂Me、—NHCO—t-Bu、

—NHCO—シクロプロピル、—NHCO—フェネチル、—NHCOCH₂OMe、—NHCOCH₂OPh、

$-\text{NHCOCH}_2\text{OBn}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{O}-(4-\text{t-Bu-Ph})$ 、 $-\text{NHCO}-(4-\text{Ph-Ph})$ 、
 $-\text{NHCO}-(5-(3,5-\text{ジCl-OPh})-\text{フラン}-2-\text{イル})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{Me})_2\text{O}-(4-\text{Cl-Ph})$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{Et}$ 、または
 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{i-Pr})$ であるか；

あるいは、

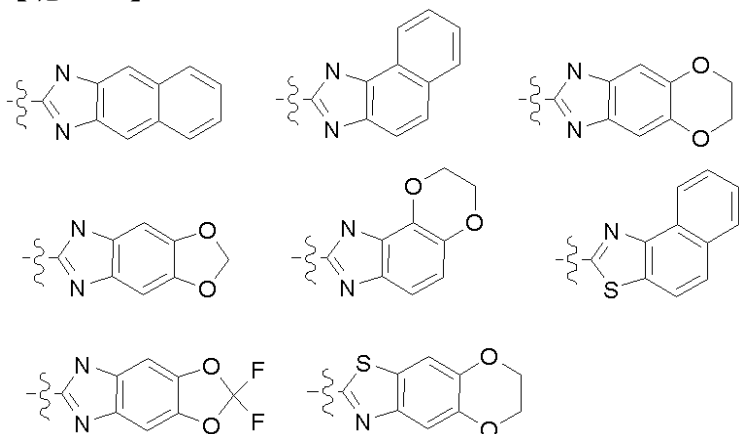
【化 19】



10

が、

【化 20】



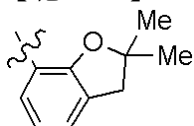
20

であり；

R^5 が、Ph、2-Et、3-Et-Ph、2-i-Pr-Ph、2-t-Bu-Ph、
 3-F-Ph、2-Cl-Ph、3-Cl-Ph、
 3-Br-Ph、3-CN-Ph、2-CF₃-Ph、3-CF₃-Ph、2-OCF₃-Ph、
 3-OCF₃-Ph、3-Ph-Ph、
 2,3-ジCl-Ph、2,5-ジCl-Ph、3,5-ジCl-Ph、2-F-3-CF₃-Ph、
 2-F-5-CF₃-Ph、2-Cl-5-CF₃-Ph、
 3,5-ジCF₃-Ph、または

30

【化 21】



であり；および

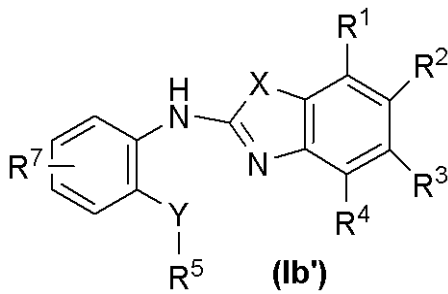
R^7 が、H、Cl、OMe、NHMe、 $-\text{CO}_2\text{Me}$ 、または $-\text{CONH}_2$ である
 請求項 11 に記載の化合物。

40

【請求項 15】

該化合物が、式 (I b')：

【化 2 2】



の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩あるいは溶媒和物である 10
請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

式 (I c') :

[式中、

X は、NH、NC₁₋₄アルキル、O または S であり；

R¹、R²、R³ および R⁴ は、それぞれ独立して、H、F、Br、CF₃、CN、OCF₃、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)₂、NO₂、NH Bn、-CH₂OC₁₋₄アルキル、

-CH(C₁₋₄アルキル)OC₁₋₄アルキル、-CH(C₁₋₄アルキル)OCH₂C(Me)₂CH₂N(C₁₋₄アルキル)₂、

-CH(C₁₋₄アルキル)O-ベンジル、-CH(C₁₋₄アルキル)OCH₂(1-Bn-ピペリジン-4-イル)、

-CH₂NH-ベンジル、-CH₂N(C₁₋₄アルキル)₂、-CH₂N(C₁₋₄アルキル)ベンジル、

-CH(C₁₋₄アルキル)NH-ベンジル、-CH₂(4-Bn-ピペラジン-1-イル)

、

-CH(C₁₋₄アルキル)NH(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール)、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(C₁₋₄アルキル)₂、-CH(C₁₋₄アルキル)N(C₁₋₄アルキル)(CH₂)_n-フェニル、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(C₁₋₄アルキル)(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール) 30

、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCN、-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tOH、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tOC₁₋₄アルキル、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCO₂C₁₋₄アルキル、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCONH₂、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCONHC₁₋₄アルキル、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCON(C₁₋₄アルキル)₂、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCON(C₁₋₄アルキル)(ベンジル)、

-CH(C₁₋₄アルキル)イソインドリン-2-イル、

-CH(C₁₋₄アルキル)-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)

、

-CH(C₁₋₄アルキル)(4-Bn-ピペラジン-1-イル)、-COC₁₋₄アルキル、

-CO-フェニル、

-CO-(5~6員ヘテロアリール)、-CO(4-Bn-ピペラジン-1-イル)、

-CO₂H、-CO₂C₁₋₆アルキル、-CO₂C₂₋₆アルケニル、-CONH₂、-CONHC₁₋₆アルキル、

-CON(C₁₋₄アルキル)₂、-CONH-ベンジル、-CON(C₁₋₄アルキル)ベン

ジル、-CONH-フェネチル、

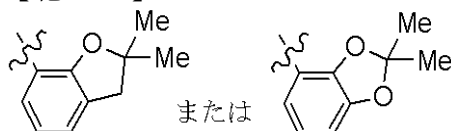
$-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ フェニル、 $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{NHCO}-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、
 $-\text{NHCO}-$ フェニル、 $-\text{NHCO}-$ ベンジル、 $-\text{NHCO}-$ フェネチル、 $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、
 $-\text{NHCOCH}_2\text{O}-$ フェニル、 $-\text{NHCOCH}_2\text{O}-$ ベンジル、 $-\text{NHCO}-$ (5-フェノキシフラン-2-イル)、
 $-\text{NHCO}-\text{C}(\text{Me})_2\text{O}-$ フェニル、 $-\text{NHCO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{NHCO}_2-$ フェニル、 $-\text{NHCO}_2-$ ベンジル、
 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、0～1個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～1個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、フェニル、ベンジル、4-モルホリニル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、または $-\text{NEt}_3^+\text{Cl}^-$ であり；フェニル、ベンジル、フェネチル、フェノキシ、およびベンゾキシが、0～3個の R^e で置換され；5～6員ヘテロアリールが、0～3個の R^e で置換され、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルから選択されるか；

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、または R^3+R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびにN、NH、OおよびS(O)_pから選択される0～3個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^b で置換された5または6員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

R^5 は、0～2個の R^b で置換されたフェニルであるか；

あるいは、 R^5 は、

【化23】



であり；

R^7 は、H、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、OH、 OC_{1-4} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)₂、 CO_2H 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHC}_{1-4}$ アルキル、または $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)₂であり；

R^a は、それぞれ独立して、H、F、 OCF_3 、 CF_3 、OH、 OC_{1-4} アルキル、CN、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)₂、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHC}_{1-4}$ アルキル、または $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)₂であり；

R^b は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、OH、 OC_{1-4} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)₂、 CO_2H 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHC}_{1-4}$ アルキル、または $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)₂であり；

R^e は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、OH、 OC_{1-4} アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)₂、 NO_2 、 CO_2H 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHC}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)₂、Ph、Bn、またはOPhであり；

nは、それぞれ0, 1, 2および3から選択され；および

tは、それぞれ1, 2および3から選択されるが；但し、

i) R^7 が、Hまたは CF_3 である場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 または R^4 は、フェノキシ以外であり；または

ii) R^7 が、H、Cl、または CF_3 である場合、 R^5 は、フェニル以外である]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグである、請求項11に記載の化合物。

【請求項17】

10

20

30

40

50

R^1 が、H、Me、*t*-Bu、F、Br、CN、 NH_2 、 NO_2 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(Me)OH$ 、 $-CO_2Me$ 、 $-CH_2NH(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH_2N(Me)Et$ 、 $-CH_2N(Me)Bn$ 、 $-CH_2N(Me)(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH_2(4-Bn-ピペラジン-1-イル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(Bn)$ 、 $-CO(4-Bn-1-ピペラジニル)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-ネオペンチル$ 、 $-CONHBn$ 、 $-CONH(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CON(Me)Et$ 、 $-CON(Me)Bn$ 、または $-NEt_3^+Cl^-$ であり；

R^2 が、H、Me、*i*-Pr、*t*-Bu、ビニル、Ph、F、Br、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 NMe_2 、 NO_2 、 $-COMe$ 、 $-COPh$ 、 $-CO-2-チエニル$ 、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、 $-CO_2-ネオペンチル$ 、 $-CO_2CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OEt$ 、 $-CH(Me)OH$ 、 $-CH(Me)OMe$ 、 $-CH(Me)OCH_2C(Me)_2CH_2N(Me)_2$ 、 $-CH(Me)OBn$ 、 $-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-OPh-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(3,5-ジCl-Bn)$ 、 $-CH(Me)OCH_2(1-Bn-ピペリジン-4-イル)$ 、 $-C(Me)_2OH$ 、 $-CH_2NHBn$ 、 $-CH_2NH(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH_2N(Me)Bn$ 、 $-CH(Me)NHCH_2-ピリジン-2-イル$ 、 $-CH(Me)NHCH_2-ピリジン-4-イル$ 、 $-CH(Me)NHCH_2(6-Cl-ピリジン-3-イル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(i-Bu)$ 、 $-CH(Me)N(Me)Bn$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-OMe-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3-Cl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3,4-ジCl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2CH_2Ph$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-ピリジン-2-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-ピリジン-3-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-ピリジン-4-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-フラン-2-イル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-2-チエニル$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-(5-Me-2-チエニル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)CH_2-(5-Cl-2-チエニル)$ 、 $-CH(Me)N(Et)Bn$ 、 $-CH(Me)N(Et)(4-Me-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Et)(2-Cl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CN$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CO_2Me$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CONMe_2$ 、 $-CH(Me)N(Bn)CH_2CON(Me)(Bn)$ 、 $-CH(Me)-イソインドリン-2-イル$ 、 $-CH(Me)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)$ 、 $-CH(Me)(4-Bn-ピペラジン-1-イル)$ 、 $-CONH-ネオペンチル$ 、 $-CONHBn$ 、 $-CONH(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CONH(4-NO_2-フェネチル)$ 、 $-CONHCH_2CH_2NHPh$ 、4-モルホリニル、または1-ピラゾリルであり；

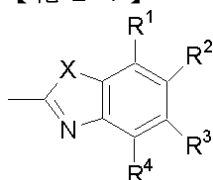
R^3 が、H、Me、*t*-Bu、Ph、F、Br、 CF_3 、 NO_2 、 $-CO-2-チエニル$ 、または1-イミダゾリルであり；

R^4 が、H、Me、Et、i-Pr、F、Br、 CF_3 、 NO_2 、SMe、 NH_2 、NHMe、 $NHBn$ 、
 $-NH(4-OMe-Bn)$ 、 $-NH(4-CF_3-Bn)$ 、 $-NH(4-OCF_3-Bn)$ 、 $-CO_2Me$ 、 $-NHCO-t-Bu$ 、
 $-NHCO-$ シクロプロピル、 $-NHCO-$ フェネチル、 $-NHCOCH_2OMe$ 、 $-NHCOCH_2OPh$ 、
 $-NHCOCH_2OBn$ 、 $-NHCOCH_2O-(4-t-Bu-Ph)$ 、 $-NHCO(4-Ph-Ph)$ 、
 $-NHCO(5-(3,5-ジCl-OPh)-フラン-2-イル)$ 、 $-NHCO C(Me)_2O(4-Cl-Ph)$ 、 $-NHCO_2Et$ 、または
 $-NHSO_2(i-Pr)$ であるか；

10

あるいは、

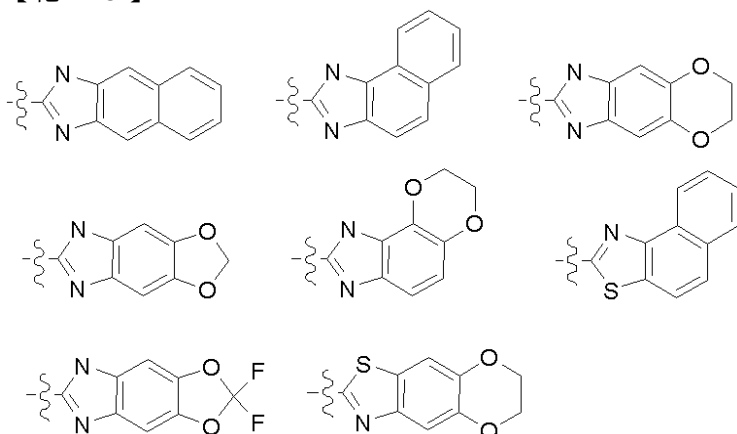
【化24】



が、

【化25】

20



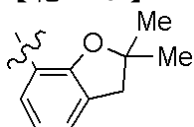
30

であり；

R^5 が、Ph、2-Et、3-Et-Ph、2-i-Pr-Ph、2-t-Bu-Ph、
 3-F-Ph、2-Cl-Ph、3-Cl-Ph、3-Br-Ph、3-CN-Ph、
 2- CF_3 -Ph、3- CF_3 -Ph、2- OCF_3 -Ph、3- OCF_3 -Ph、3-Ph-
 Ph、2,3-ジCl-Ph、2,5-ジCl-Ph、3,5-ジCl-Ph、2-F-
 3- CF_3 -Ph、2-F-5- CF_3 -Ph、2-Cl-5- CF_3 -Ph、3,5-
 ジ CF_3 -Ph、または

【化26】

40



であり；および

R^7 が、H、Cl、OMe、NHMe、 $-CO_2Me$ 、または $-CONH_2$ であるが；但し、

i) R^7 が、Hである場合、 R^2 は、OPh以外であり；または

ii) R^7 が、HまたはClである場合、 R^5 は、フェニル以外である

請求項11に記載の化合物。

50

【請求項 18】

該化合物が、

- [2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]-(6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)アミン；
- (6-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル]アミン；
- (6-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-[2-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]アミン；
- [2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]-(5-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)アミン；
- 10 N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-4-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- 6-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン；
- 5-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン；
- 4-ニトロ-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン
- 20 N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5,6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- メチル 2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート；
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- 30 N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- 4-ブromo-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5-クロロ-6-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- 40 N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5-フェニルベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン；
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-クロロ-5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；
- 2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリル；
- 50

- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -4, 6-ジフル
 オロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 (2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) -1H-
 ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) (チオフエン-2-イル) メタノン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -5- (1H-イ
 ミダゾール-1-イル) -7-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 4-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 5, 6-ジクロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン; 10
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 5-ニトロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 (2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イルア
 ミノ) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) (フェニル) メタノン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 6-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 5, 6-ジメチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 7-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン; 20
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 5-クロロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 メチル 2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-
 イルアミノ) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキシレート;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-アミン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 4-クロロ-6- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミ
 ン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) - 30
 5-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 5- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 4-ブロモ-N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-
 3-イル) -6- (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミ
 ン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 5-クロロ-6-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 6-メトキシ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン; 40
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 6, 7-ジメチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 エチル 2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-
 イルアミノ) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキシレート;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -
 6-クロロ-5-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イルアミ
 ノ) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボニトリル; 50

- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -4, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -4, 6-ビス (トリフルオロメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- (2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イルアミノ) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) (チオフェン-2-イル) メタノン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) -6-メトキシピリジン-3-イル) -5- (1H-イミダゾール-1-イル) -7-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 5-tert-ブチル-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) ベンゾ [d] オキサゾール-2-アミン;
- 4-ニトロ-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 5, 6-ジクロロ-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 5-ニトロ-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6-メチル-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 5, 6-ジメチル-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 7-メチル-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 5-クロロ-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- メチル 2- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキシレート;
- 4-クロロ-6- (トリフルオロメチル) -N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 5-フルオロ-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 4-ブromo-6- (トリフルオロメチル) -N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 5-クロロ-6-フルオロ-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6-メトキシ-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6, 7-ジメチル-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 5-フェニル-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) ベンゾ [d] オキサゾール-2-アミン;
- 5, 6-ジフルオロ-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6-クロロ-5-メチル-N- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 2- (2- (3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボニトリル;

- 4, 6-ジフルオロ-N-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン;
- 4, 6-ビス(トリフルオロメチル)-N-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン;
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン;
- (2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(フェニル)メタノン;
- エチル 2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート; 10
- チオフェン-2-イル(2-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノン;
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン;
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ナフト[2, 3-d]イミダゾール-2-アミン;
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-アミン;
- [2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]-(6, 7-ジヒドロ-1H-5, 8-ジオキサ-1, 3-ジアザシクロペンタ[b]ナフタレン-2-イル)アミン; 20
- [2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]-(5H-[1, 3]ジオキサロ[4', 5':4, 5]ベンゾ[1, 2-d]イミダゾール-6-イル)アミン;
- N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-アミン;
- [2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル]-(7, 8-ジヒドロ-1H-6, 9-ジオキサ-1, 3-ジアザシクロペンタ[a]ナフタレン-2-イル)アミン;
- [2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル]-(6, 7-ジヒドロ-1H-5, 8-ジオキサ-1, 3-ジアザシクロペンタ[b]ナフタレン-2-イル)アミン; 30
- [2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル]-(5H-[1, 3]ジオキサロ[4', 5':4, 5]ベンゾ[1, 2-d]イミダゾール-6-イル)アミン;
- (1H-ナフト[2, 3-d]イミダゾール-2-イル)-[2-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]アミン;
- N-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-アミン;
- (7, 8-ジヒドロ-1H-6, 9-ジオキサ-1, 3-ジアザシクロペンタ[a]ナフタレン-2-イル)-[2-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]アミン; 40
- (6, 7-ジヒドロ-1H-5, 8-ジオキサ-1, 3-ジアザシクロペンタ[b]ナフタレン-2-イル)-[2-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]アミン;
- (5H-[1, 3]ジオキサロ[4', 5':4, 5]ベンゾ[1, 2-d]イミダゾール-6-イル)-[2-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]アミン;
- [2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]-(7, 8-ジヒドロ-1H-6, 9-ジオキサ-1, 3-ジアザシクロペンタ[a]ナフタレン-2-イル) 50

アミン；

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-7-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

6-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

5-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン； 10

7-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-フェニルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ナフト[1, 2-d]チアゾール-2-アミン； 20

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-4, 6-ジメチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-4, 6-ジクロロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-4-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

3-(3-(6-tert-ブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゾニトリル；

6-tert-ブチル-N-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン； 30

6-tert-ブチル-N-(2-(3-エチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；

[2-(ピフェニル-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-(6-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)アミン；

6-tert-ブチル-N-(2-(3-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；

6-tert-ブチル-N-(2-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；

6-tert-ブチル-N-(2-(2-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン； 40

N-(2-(3-プロモフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-tert-ブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；

N-(2-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-tert-ブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；

6-tert-ブチル-N-(2-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；

6-tert-ブチル-N-(2-(2, 3-ジクロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；

6-tert-ブチル-N-(2-(2, 5-ジクロロフェノキシ)ピリジン-3-イル) 50

-) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 6-tert-ブチル-N-(2-(3, 5-ジクロロフェノキシ)ピリジン-3-イル)
) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 6-tert-ブチル-N-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェノ
 キシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 6-tert-ブチル-N-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェノ
 キシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 6-tert-ブチル-N-(2-フェノキシピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d]
] イミダゾール-2-アミン;
 6-tert-ブチル-N-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン
 -3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 メチル 5-(6-tert-ブチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イルアミ
 ノ)-6-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピコリネート;
 5-(6-tert-ブチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イルアミノ)-6
 -(2-tert-ブチルフェノキシ)ピコリンアミド;
 6-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロピ
 リジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 N2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5-メチル-
 3H-ベンゾ [d] イミダゾール-2, 4-ジアミン;
 N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d]
] イミダゾール-2-アミン;
 N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ
 [4, 5-b]ピリジン-2-アミン;
 N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-クロロ-5
 -(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-モルホリノ
 -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 メチル 2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-
 3H-ベンゾ [d] イミダゾール-4-カルボキシレート;
 N2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-N5, N5-
 ジメチル-3H-ベンゾ [d] イミダゾール-2, 5-ジアミン;
 6-tert-ブチル-N-(2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジ
 ン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 6-tert-ブチル-N-(2-(2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン
 -7-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミ
 ン;
 6-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)フェニル)-1
 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 N5-(6-tert-ブチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-6-(
 2-tert-ブチルフェノキシ)-N2-メチルピリジン-2, 5-ジアミン;
 6-tert-ブチル-N-(4-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-
 イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベ
 ンゾ [d] イミダゾール-5-オール;
 N2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ [d] オ
 キサゾール-2, 4-ジアミン;
 2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベ
 ンゾ [d] イミダゾール-4-オール;
 N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1-メチル-1
 H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-5-アミン;

- 1 - (2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エタノン ;
- 1 - (2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エタノール ;
- 6 - (1 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) (メチル) アミノ) エチル) - N - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - アミン ;
- (2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メタノール ;
- 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸 ; 10
- N - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - ベンジル - 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - N - ネオペンチル - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 20
- N - (2 - (ベンゾ [d] [1, 3] - 5 - ジオキソリル) エチル) - 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (4 - ニトロフェネチル) - 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (3, 4 - ジメトキシフェネチル) - 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - N - (2 - (フェニルアミノ) エチル) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ; 30
- 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - N, N - ジメチル - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
- N - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - N - ネオペンチル - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ベンジル - 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - N - メチル - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - カルボキサミド ; 40
- N - ベンジル - 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - N - エチル - N - メチル - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - N - メチル - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) (2 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) メタノン 50

- ;
- 2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-4-カルボキサミド;
- 6- ((4- (トリフルオロメチル) ベンジルアミノ) メチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6- ((ベンジル (メチル) アミノ) メチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6- ((ベンジルアミノ) メチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- (エチル (メチル) アミノ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6- (1- (ベンジル (メチル) アミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- (ピペリジン-1-イル) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6- (1- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -7- ((エチル (メチル) アミノ) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- ((2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-4-イル) メチル) -N, N-ジエチルエタンアミノウムクロリド;
- 7- ((ベンジル (メチル) アミノ) メチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 7- ((4- (トリフルオロメチル) ベンジルアミノ) メチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 7- ((4-ベンジルピペラジン-1-イル) メチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 7- (((4- (トリフルオロメチル) ベンジル) (メチル) アミノ) メチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6- (1- (ベンジル (エチル) アミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6- (1- ((4-フルオロベンジル) (メチル) アミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6- (1- ((4- (トリフルオロメチル) ベンジル) (メチル) アミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- (イソブチル (メチル) アミノ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- (イソインドリン-2-イル) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6- (1- ((4-メトキシベンジル) (メチル) アミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;

- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- (6-クロロピリジン-3-イル) メチルアミノ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- (ピリジン-3-イルメチルアミノ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- (メチル (ピリジン-3-イルメチル) アミノ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- (メチル (ピリジン-4-イルメチル) アミノ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン; 10
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- (ピリジン-4-イルメチルアミノ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- (メチル (ピリジン-2-イルメチル) アミノ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- (ピリジン-2-イルメチルアミノ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン; 20
- 7- (1- ((4- (トリフルオロメチル) ベンジル) (メチル) アミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6- (1- ((3, 4-ジクロロベンジル) (メチル) アミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6- (1- ((3- (トリフルオロメチル) ベンジル) (メチル) アミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン; 30
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- (メチル (チオフェン-2-イルメチル) アミノ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- (メチル (フェネチル) アミノ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1- ((フラン-2-イルメチル) (メチル) アミノ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
- 6- (1- ((2-クロロベンジル) (エチル) アミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン; 40
- メチル 2- (ベンジル (1- (2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) エチル) アミノ) アセテート;
- 2- (ベンジル (1- (2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) エチル) アミノ) 酢酸;
- 2- (ベンジル (1- (2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) エチル) アミノ) エタノール;
- 6- (1- (ベンジルアミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ 50

-) ピリジン-3-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 7- (1- (ベンジル (メチル) アミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 7- (1- (3, 4-ジクロロベンジル) (メチル) アミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 2- (ベンジル (1- (2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) - 3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) エチル) アミノ) -N, N-ジメチルアセトアミド;
 N-ベンジル-2- (ベンジル (1- (2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) - 3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) エチル) アミノ) -N-メチルアセトアミド;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 6- (1- (3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) エチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 2- (ベンジル (1- (2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) - 3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) エチル) アミノ) アセトニトリル;
 6- (1- (4-クロロベンジル) (メチル) アミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 6- (1- (3-クロロベンジル) (メチル) アミノ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 [2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル] - (6- {1- [エチル- (4-メチルベンジル) アミノ] エチル} - 1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) アミン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 6- (1- (5-クロロチオフエン-2-イル) メチル) (メチル) アミノ) エチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 6- (1- (メチル (5-メチルチオフエン-2-イル) メチル) アミノ) エチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 6- (1- (4- (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 6- (エトキシメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 6- (1-メトキシエチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 6- (1- (3- (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 6- (1- (3, 5-ジクロロベンジルオキシ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 6- (1- (ベンジルオキシ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 6- (1- (4-イソプロピルベンジルオキシ) エチル) -N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミ

ン；

6-（1-（4-フェノキシベンジルオキシ）エチル）-N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-6-（1-（3-（ジメチルアミノ）-2, 2-ジメチルプロポキシ）エチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；

6-（1-（（1-ベンジルピペリジン-4-イル）メトキシ）エチル）-N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；

6-tert-ブチル-N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；

5-tert-ブチル-N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；

5-tert-ブチル-1-ブチル-N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン；

1-（2-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イルアミノ）ベンゾ[d]チアゾール-6-イル）エタノン；

2, 2-ジプロモ-1-（2-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イルアミノ）ベンゾ[d]チアゾール-6-イル）エタノン；

1-（2-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イルアミノ）ベンゾ[d]チアゾール-6-イル）エタノール；

6-（1-（ベンジル（メチル）アミノ）エチル）-N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

6-（1-（（4-（トリフルオロメチル）ベンジル）（メチル）アミノ）エチル）-N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-6-（1-（（5-クロロチオフェン-2-イル）メチル）（メチル）アミノ）エチル）ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）ベンゾ[d]チアゾールアミン；

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-6-イソプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン；

6-プロモ-N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-4-（メチルチオ）ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-7-フルオロ-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

5-（ベンジルオキシ）-N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-5-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-アミン；

10

20

30

40

50

- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -7-クロロ-4-メトキシベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -4-メトキシベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- 6-ブロモ-N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -4-フルオロベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- [2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル] - (6, 7-ジヒドロ-5, 8-ジオキサ-1-チア-3-アザシクロペンタ [b] ナフタレン-2-イル) アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾ [d] チアゾール-2-アミン; 10
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6-クロロベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -5-クロロベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -4-クロロベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6-エトキシベンゾ [d] チアゾール-2-アミン; 20
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6-ニトロベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -5, 6-ジメチルベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -4, 6-ジフルオロベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6-メトキシ-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -4, 6, 7-トリメチルベンゾ [d] チアゾール-2-アミン; 30
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -4, 7-ジメチルベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -4-エチルベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -4-イソプロピルベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -4, 5-ジメチルベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- 4-ブロモ-N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6-イソプロピルベンゾ [d] チアゾール-2-アミン; 40
- メチル 2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール-4-カルボキシレート;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -5-クロロ-4-メチルベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- エチル 2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6-フェノキシベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
- N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -7-クロロ-6 50

- メチルベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
 6-(ベンジルオキシ)-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
 N-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-4-フルオロ-6-メチルベンゾ [d] チアゾール-2-アミン;
 N-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル)-2-フェノキシアセトアミド;
 N-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 N-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル)ピバルアミド;
 N-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル)-2-メトキシアセトアミド;
 N-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル)プロパン-2-スルホンアミド;
 N4-ベンジル-N2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ [d] オキサゾール-2, 4-ジアミン;
 N4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ [d] オキサゾール-2, 4-ジアミン;
 N4-(4-メトキシベンジル)-N2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ [d] オキサゾール-2, 4-ジアミン;
 N2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-N4-メチルベンゾ [d] オキサゾール-2, 4-ジアミン;
 N4-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-N2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ [d] オキサゾール-2, 4-ジアミン;
 2-(4-tert-ブチルフェノキシ)-N-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル)アセトアミド;
 2-(ベンジルオキシ)-N-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル)アセトアミド;
 N-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル)-5-(3, 5-ジクロロフェノキシ)フラン-2-カルボキサミド;
 ビフェニル-4-カルボン酸 {2-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ]ベンゾオキサゾール-4-イル}アミド;
 エチル 2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-4-イルカーバメート;
 N-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル)-3-フェニルプロパンアミド;
 N-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル)-2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド;
 N-{2-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]-(3-フェニルプロピオン)アミノ}ベンゾオキサゾール-4-イル}-3-フェニルプロピオンアミド;
 2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベンゾ [d] イミダゾール-4-カルボン酸;
 N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-ビニル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;
 (2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-

ベンゾ [d] イミダゾール-4-イル) メタノール ;
 アリル 2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) -
 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキシレート ;
 ネオペンチル 2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミ
 ノ) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキシレート ;
 2- (2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) -1H-ベ
 ンゾ [d] イミダゾール-4-カルボニトリル ;
 2- (2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) -1
 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) プロパン-2-オール ;
 5-tert-ブチル-N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) チオフェン-3 10
 -イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン ;
 N- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) -6- (1-メト
 キシエチル) ベンゾ [d] チアゾール-2-アミン ; および
 tert-ブチル 6-プロモベンゾ [d] チアゾール-2-イル (2- (2-tert
 -ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル) カーバメート ;
 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医
 薬的に許容される塩。

【請求項 19】

医薬的に許容される担体および治療上の有効量の請求項 1 ~ 18 のいずれか一つの化合
 物を含む医薬組成物。

20

【請求項 20】

請求項 1 ~ 18 のいずれかの化合物の治療上の有効量を、その必要な患者に投与するこ
 とからなる血栓塞栓性障害を治療するための方法。

【請求項 21】

該血栓塞栓性障害が、心臓動脈血管の血栓塞栓性障害、心臓静脈血管の血栓塞栓性障害
 、および心室の血栓塞栓性障害からなる群から選択される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

該血栓塞栓性障害が、不安定狭心症、急性冠症候群、初期の心筋梗塞、再発性の心筋梗
 塞、虚血性の突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化、末梢動脈閉塞
 疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、大脳動
 脈血栓症、脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および (a) 人工弁または他の移植片、 (b)
 留置カテーテル、 (c) ステンント、 (d) 心肺バイパス、 (e) 血液透析、または (f)
 血液が血栓を促進する人工表面に曝される他の方法から生じる血栓症から選択される
 、請求項 20 に記載の方法。

30

【請求項 23】

治療に使用するための請求項 1 ~ 18 のいずれか一つの化合物。

【請求項 24】

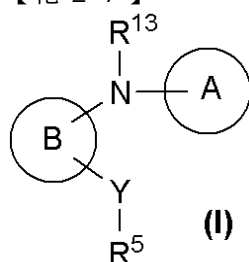
血栓塞栓性障害の治療用の医薬品製造のための請求項 1 ~ 18 のいずれか一つの化合物
 の使用。

【請求項 25】

40

血栓塞栓性障害治療用の薬剤の製造のための式 (I) :

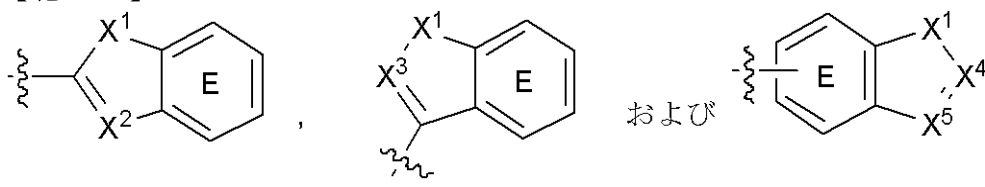
【化 27】



[式中、

50

環 A は、
【化 28】



から選択され；

X^1 は、 NR^{11} 、O または $S(O)_p$ であり；

X^2 は、 CR^{11a} または N であり；

X^3 は、 CR^{11a} または N であり；

X^4 は、 CR^{11b} または N であり；

X^5 は、 CR^{11b} または N であり；

環 E は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択され、0～4 個の R^1 で置換され；

環 B は、0～4 個の R^7 で置換されたフェニル、または炭素原子ならびに O、N、 NR^6 および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個の環のヘテロ原子からなる 5～6 員ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、0～4 個の R^7 で置換され；

R^1 は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^8R^9$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8(CR^fR^f)_tNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}(CR^fR^f)_n-C(O)R^d$ 、 $-NR^{10}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)_3^+Cl^-$ 、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3 個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-5\sim 12$ 員ヘテロ環であるか；

あるいは、2 つの隣接した炭素原子上の 2 個の R^1 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、炭素原子ならびに N、NH、O および $S(O)_p$ から選択される更に 0～3 個のヘテロ原子からなり、0～2 個の R^b で置換された 5 または 6 員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

Y は、 NR^{12} 、O または $S(O)_p$ であり；

R^5 は、0～3 個の R^b で置換された C_{3-10} 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された 5～10 員ヘテロ環であり；

R^6 は、H、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $(C_{1-6}アルキル)C(O)-$ 、 $(C_{3-6}シクロアルキル)C_{1-3}アルキル-C(O)-$ 、 $(C_{3-6}シクロアルキル)C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-6}アルキル)NHC(O)-$ 、 $(C_{1-6}アルキル)_2NC(O)-$ 、フェニル-NH- $C(O)-$ 、ベンジル-NH- $C(O)-$ 、(フェニル) $(C_{1-6}アルキル)NC(O)-$ 、(ベンジル) $(C_{1-6}アルキル)NC(O)-$ 、 $(C_{1-6}アルキル)-S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、0～3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^7 は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換され

10

20

30

40

50

た C_{2-6} アルキニル、0～3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であるか；

あるいは、2 つの隣接する炭素原子上の 2 個の R^7 は、炭素原子ならびに O、N、 NR^{6a} および $S(O)_p$ から選択される 0～3 個の環のヘテロ原子からなる 5～7 員の炭素環またはヘテロ環を形成するように結合し、該炭素環またはヘテロ環は、0～3 個の R^{7a} で置換されるか；

あるいは、 R^6 は、隣接した炭素原子上の R^7 と一緒になって、炭素原子ならびに O、N、 NR^{6a} および $S(O)_p$ から選択される 0～3 個の環のヘテロ原子からなる 5～7 員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は、0～3 個の R^{7a} で置換され

；
 R^{6a} は、H、 C_{1-4} アルキル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $_2NC(O)-$ 、フェニル- $NHC(O)-$ 、ベンジル- $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、0～3 個の R^b で置換されたフェニル、または 0～3 個の R^b で置換されたベンジルであり；

R^{7a} は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 C_{1-4} アルキル、0～3 個の R^b で置換されたフェニル、または 0～3 個の R^b で置換されたベンジルであり；

R^8 は、それぞれ独立して、H、0～2 個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^k$ 、 $-C(O)OR^k$ 、 $-C(O)NR^iR^i$ 、 $-C(O)O-(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)OR^k$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、0～3 個の R^j で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^j で置換された $-(CR^fR^f)_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^9 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または 0～2 個の R^j で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～2 個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^8 および R^9 は、同一の窒素原子に結合する場合、炭素原子ならびに N、 NR^i 、O および $S(O)_p$ から選択される更に 0～2 個のヘテロ原子からなる 5～10 員ヘテロ環を形成するように結合し；

R^{10} は、それぞれ独立して、H、0～2 個の R^{10a} で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O、および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{10a} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 OR^c 、Cl、F、Br、I、=O、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、または $-S(O)_pR^d$ であり；

R^{11} は、H、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)O-(C_{1-4}$ アルキル)- $C(O)OR^k$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、0～3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{11a} は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R$

R^d 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{11b} は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r$ 、 $-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^8R^9$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8(CR^fR^f)_tNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、 $-NR^{10}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{12} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)O-(C_{1-4}$ アルキル) $-C(O)OR^k$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{13} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^a は、それぞれ独立して、H、F、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^b$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、または $-S(O)_2R^d$ であり；

R^b は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_p-NR^8R^9$ 、 $-S(O)_pR^d$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-Si(Me)_3$ 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルオキシ、 C_1-C_4 アルキルオキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルキル $-C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル $-O-C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル $-C(O)NH-$ 、0～2個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^j で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^j で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなる $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は、0～3個の R^j で置換されるか；

あるいは、隣接した原子に結合する2個の R^b 基は、それらが結合する原子と一緒にあって、炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される0～2個のヘテロ原子、0～1個のカルボニルおよび0～3個の二重結合からなる5～7員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

R^c は、それぞれ独立して、H、0～2個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^j で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^j で置換された C_{2-6} アルキニル、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^d は、それぞれ独立して、 CF_3 、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ、0～2個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ独立して、 H 、 $=O$ 、 OR^g 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^8C(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^8SO_2CF_3$ 、 $-NR^8SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

10

R^f は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

R^g は、それぞれ独立して、 H 、 $=O$ 、 OR^f 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-NR^9C(O)R^h$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9SO_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^9SO_2CF_3$ 、 $-NR^9SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

20

R^h は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

R^i は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、0～2個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^j は、それぞれ独立して、 H 、 $=O$ 、 OR^f 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-NR^fR^h$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-NR^fC(O)R^h$ 、 $-C(O)NR^fR^h$ 、 $-SO_2NR^fR^h$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

30

R^k は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、0～2個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

n は、それぞれ0，1，2，3および4から選択され；

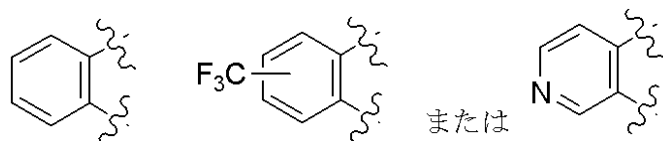
p は、それぞれ0，1および2から選択され；

r は、それぞれ0，1，2，3および4から選択され；および

t は、それぞれ1，2，3および4から選択されるが；但し、

i) 環Bが、

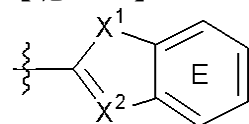
【化29】



40

であり、環Aが、

【化30】

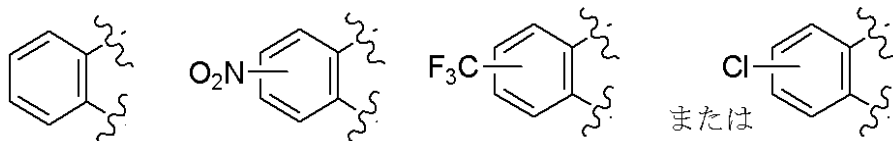


50

であり、環 E が、 OR^c または SR^c で置換されたフェニルである場合、 R^c は、アリールまたはヘテロアリール以外であり；

i i) 環 B が、

【化 3 1】



である場合、 R^5 は、ピロリジニル、置換ピロリジニル、フェニル、ベンゾイミダゾリルまたは N-メチル置換ベンゾイミダゾリル以外であり；

10

i i i) 環 A が、チエノピリミジニルまたはチエノピリジニルである場合、Y は、 NR^{12} 以外であり；または

i v) 環 B が、ピリミジニルまたは置換ピリミジニルであり、環 A がベンゾイミダゾリルである場合、 R^5 は、フェニルまたは置換フェニル以外である]

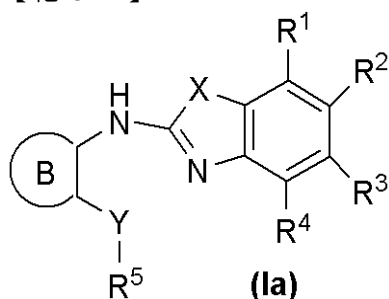
の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩あるいは溶媒和物の使用。

【請求項 2 6】

血栓塞栓性障害の治療用の薬剤製造のための式 (I a)：

【化 3 2】

20



(Ia)

[式中、

環 B は、0～4 個の R^7 で置換されたフェニル、または炭素原子ならびに O、N、 NR^6 および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される 1～3 個の環のヘテロ原子からなる 5～6 員ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールが、0～3 個の R^7 で置換され；

30

X は、 NR^{11} 、O または S であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3 個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であるか；

40

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、または R^3+R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびに N、NH、O および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される更に 0～3 個のヘテロ原子からなり、0～2 個の R^b で置換された 5 または 6 員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

Y は、 NR^{12} 、O または S であり；

R^5 は、0～3 個の R^b で置換された C_{3-10} 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された 5～10 員ヘテロ環であり；

R^6 は、H、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})\text{C}(\text{O})$

50

) -、(C₃₋₆シクロアルキル) C₁₋₃アルキル-C(O)-、(C₃₋₆シクロアルキル) C(O)-、フェニル-C(O)-、ベンジル-C(O)-、ベンジル-S(O)₂-、(C₁₋₆アルキル) NHC(O)-、(C₁₋₆アルキル)₂NC(O)-、フェニル-NHC(O)-、ベンジル-NHC(O)-、(フェニル)(C₁₋₆アルキル)NC(O)-、(ベンジル)(C₁₋₆アルキル)NC(O)-、(C₁₋₆アルキル)-S(O)₂-、フェニル-S(O)₂-、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり；

R⁷は、H、F、Cl、Br、I、OCF₃、CF₃、OR^c、SR^c、CN、NO₂、-NR⁸R⁹、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR⁸R⁹、-NR¹⁰C(O)R^d、-S(O)_pNR⁸R⁹、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、0～2個のR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0～2個のR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、0～2個のR^aで置換されたC₂₋₆アルキニル、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であるか；

あるいは、2つの隣接した炭素原子上の2個のR⁷は、炭素原子ならびにO、N、NR⁶^aおよびS(O)_pから選択される0～3個の環のヘテロ原子からなる5～7員の炭素環またはヘテロ環を形成するように結合し、該炭素環またはヘテロ環は、0～3個のR^{7a}で置換されるか；

あるいは、R⁶は、隣接した炭素原子上のR⁷と一緒にあって、炭素原子ならびにO、N、NR^{6a}およびS(O)_pから選択される0～3個の環のヘテロ原子からなる5～7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は、0～3個のR^{7a}で置換されるか；

R^{6a}は、H、C₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキル)C(O)-、フェニル-C(O)-、ベンジル-C(O)-、ベンジル-S(O)₂-、(C₁₋₄アルキル)NHC(O)-、(C₁₋₄アルキル)₂NC(O)-、フェニル-NHC(O)-、ベンジル-NHC(O)-、(C₁₋₄アルキル)-S(O)₂-、フェニル-S(O)₂-、0～3個のR^bで置換されたフェニル、または0～3個のR^bで置換されたベンジルであり；

R^{7a}は、H、F、Cl、Br、I、OCF₃、CF₃、OR^c、SR^c、CN、NO₂、-NR⁸R⁹、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR⁸R⁹、-NR¹⁰C(O)R^d、-S(O)_pNR⁸R⁹、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、C₁₋₄アルキル、0～3個のR^bで置換されたフェニル、または0～3個のR^bで置換されたベンジルであり；

R⁸は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)C(O)-、-(CH₂)_n-フェニル、(C₁₋₄アルキル)OC(O)-、(C₆₋₁₀アリール)-CH₂-OC(O)-、(C₆₋₁₀アリール)-CH₂-C(O)-、(C₁₋₄アルキル)-C(O)O-(C₁₋₄アルキル)-OC(O)-、(C₆₋₁₀アリール)-C(O)O-(C₁₋₄アルキル)-OC(O)-、(C₁₋₆アルキル)-NHC(O)-、(C₆₋₁₀アリール)-NHC(O)-、(5～10員ヘテロアリール)-NHC(O)-、(5～10員ヘテロアリール)-CH₂-OC(O)-、(5～10員ヘテロアリール)-C(O)-、(C₆₋₁₀アリール)-(C₁₋₄アルキル)-C(O)-、(C₁₋₆アルキル)-S(O)₂-、(C₆₋₁₀アリール)-S(O)₂-、(5～10員ヘテロアリール)-S(O)₂-、または(C₆₋₁₀アリール)-(C₁₋₄アルキル)-S(O)₂-であり、該フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、0～2個のR⁸で置換され；

R⁹は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、または-(CH₂)_n-フェニルであるか；

あるいは、R⁸およびR⁹は、同一の窒素原子に結合する場合、炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される更に0～2個のヘテロ原子からなる5～10員ヘテロ環を形成するように結合し；

R¹⁰は、それぞれ独立して、H、0～2個のR^{10a}で置換されたC₁₋₆アルキル、0～2個のR^{10a}で置換されたC₂₋₆アルケニル、0～2個のR^{10a}で置換されたC₂₋₆アルキニル

、0～3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{10a} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 OR^c 、Cl、F、Br、I、=O、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、または $-S(O)_pR^d$ であり；

R^{11} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $(C_{1-6}$ アルキル) $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{1-3} アルキル $-C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)-$ 、フェニル $-C(O)-$ 、ベンジル $-C(O)-$ 、ベンジル $-S(O)_2-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $_2NC(O)-$ 、フェニル $-NHC(O)-$ 、ベンジル $-NHC(O)-$ 、(フェニル) $(C_{1-6}$ アルキル) $NC(O)-$ 、(ベンジル) $(C_{1-6}$ アルキル) $NC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $-S(O)_2-$ 、フェニル $-S(O)_2-$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{12} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $(C_{1-6}$ アルキル) $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{1-3} アルキル $-C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)-$ 、フェニル $-C(O)-$ 、ベンジル $-C(O)-$ 、ベンジル $-S(O)_2-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $_2NC(O)-$ 、フェニル $-NHC(O)-$ 、ベンジル $-NHC(O)-$ 、(フェニル) $(C_{1-6}$ アルキル) $NC(O)-$ 、(ベンジル) $(C_{1-6}$ アルキル) $NC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $-S(O)_2-$ 、フェニル $-S(O)_2-$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^a は、それぞれ独立して、H、F、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^b$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)_pR^d$ 、または $-S(O)_2R^d$ であり；

R^b は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^8R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルオキシ-、 C_1-C_4 アルキルオキシ-、 C_1-C_4 アルキルチオ-、 C_1-C_4 アルキル $-C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル $-O-C(O)-$ 、または C_1-C_4 アルキル $-C(O)NH-$ であり；

R^c は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、またはN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含み、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^d は、それぞれ独立して、 CF_3 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ独立して、H、=O、 OR^g 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^8C(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^8SO_2CF_3$ 、 $-NR^8SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり；

R^f は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

R^g は、それぞれ独立して、H、=O、 OR^f 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、-

NR^9R^9 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2$ -フェニル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_p$ -フェニル、 $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり；

R^h は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニルであり；

n は、それぞれ0、1、2、3および4から選択され；

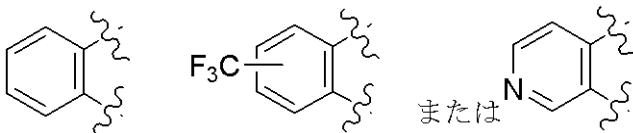
p は、それぞれ0、1および2から選択され；および

r は、それぞれ0、1、2、3および4から選択されるが；但し、

10

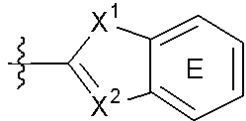
i) 環Bが、

【化33】



であり、環Aが、

【化34】

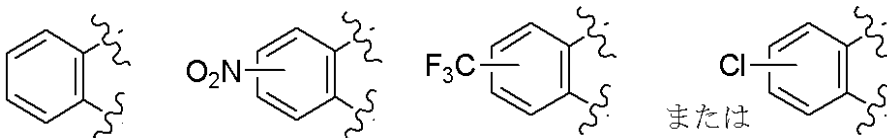


20

であり、環Eが、 OR^c または SR^c で置換されたフェニルである場合、 R^c は、アリールまたはヘテロアリール以外であり；

ii) 環Bが、

【化35】



30

である場合、 R^5 は、ピロリジニル、置換ピロリジニル、フェニル、ベンゾイミダゾリルまたはN-メチル置換ベンゾイミダゾリル以外であり；

iii) 環Aが、チエノピリミジニルまたはチエノピリジニルである場合、 Y は、 NR^{12} 以外であるか；または

iv) 環Bが、ピリミジニルまたは置換ピリミジニルであり、環Aが、ベンゾイミダゾリルである場合、 R^5 は、フェニルまたは置換フェニル以外である]

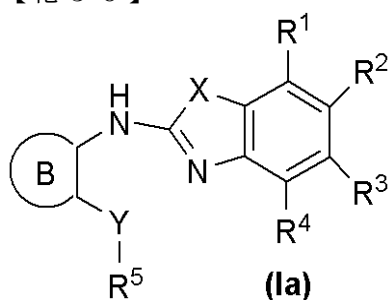
の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩あるいは溶媒和物の使用。

【請求項27】

式(Ia)：

40

【化36】



[式中、

50

環 B は、0～3 個の R^7 で置換されたフェニル、または炭素原子ならびに O、N、 NR^6 および $S(O)_p$ から選択される 1～3 個の環のヘテロ原子からなる 5～6 員環ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、0～2 個の R^7 で置換され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^8R^9$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8(CR^fR^f)_tNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、 $-NR^{10}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)_3^+Cl^-$ 、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3 個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-5\sim 12$ 員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、または R^3+R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびに N、NH、O および $S(O)_p$ から選択される更に 0～3 個のヘテロ原子からなり、0～2 個の R^b で置換された 5 または 6 員の炭素環またはヘテロ環を形成する]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩あるいは溶媒和物である、請求項 25 に記載の化合物の使用。

【請求項 28】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基のうちの 하나가、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^8R^9$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8(CR^fR^f)_tNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、または $-NR^{10}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基の残りが、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、O、 CF_3 、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^8R^9$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)_3^+Cl^-$ 、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3 個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-5\sim 12$ 員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、または R^3+R^4 が、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびに N、NH、O および $S(O)_p$ から選択される更に 0～3 個のヘテロ原子からなり、0～2 個の R^b で置換された 5 または 6 員の炭素環またはヘテロ環を形成する

請求項 25 に記載の化合物の使用。

【請求項 29】

環 B が、炭素原子ならびに O、N、 NR^6 および $S(O)_p$ から選択される 1～3 個の環のヘテロ原子からなる 6 員ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、0～2 個の R^7 で置換され；

R^8 が、それぞれ独立して、H、0～2 個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^k$ 、 $-C(O)OR^k$ 、 $-C(O)NR^iR^i$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、0～2 個の R^j で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～2 個の R^j で置換された $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^9 が、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであるか；

10

20

30

40

50

あるいは、 R^8 および R^9 が、同一の窒素原子に結合する場合、炭素原子ならびにN、 $N R^i$ 、Oおよび $S(O)_p$ から選択される更に0～2個のヘテロ原子からなる5～10員ヘテロ環を形成するように結合し；

R^{10} が、それぞれ独立して、H、0～2個の R^{10a} で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r$ -5～10員ヘテロ環であり；

R^{11} が、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r$ -5～10員ヘテロ環であり；

R^{12} が、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r$ -5～10員ヘテロ環であり；および

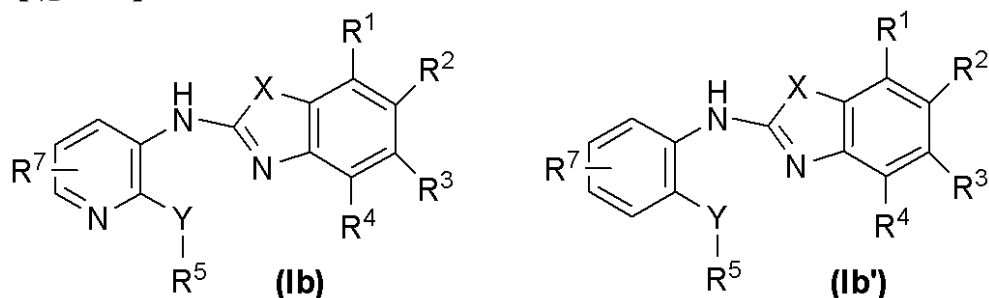
R^{13} が、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r$ -5～10員ヘテロ環である

請求項25に記載の化合物の使用。

【請求項30】

式(Ib)または(Ib')

【化37】



30

[式中、

Xは、 NR^{11} 、OまたはSであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、 OR^c 、 $-CH_2OR^c$ 、 $-CH_2CH_2OR^c$ 、 $-CH(C_{1-4}\text{アルキル})OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CH_2NR^8R^9$ 、 $-CH_2CH_2NR^8R^9$ 、 $-CH(C_{1-4}\text{アルキル})NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8(CR^fR^f)_tNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、 $-NR^{10}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_3^+Cl^-$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-7}$ シクロアルキル、0～3個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r$ -5～10員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、または R^3+R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に

50

になって、炭素原子ならびにN、NH、OおよびS(O)_pから選択される更に0～3個のヘテロ原子からなり、0～2個のR^bで置換された5または6員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

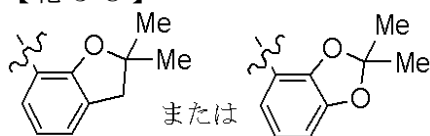
Yは、NR¹²、OまたはSであり；

R⁵は、0～3個のR^bで置換されたフェニル、または0～3個のR^bで置換され、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリルおよびトリアジニルから選択される、5～6員ヘテロ環であるか；

あるいは、R⁵は、

【化38】

10



であり；

R⁷は、H、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、OR^c、SR^c、CN、NO₂、-NR⁸R⁹、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR⁸R⁹、-NR¹⁰C(O)R^d、-S(O)_pNR⁸R⁹、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、0～1個のR^aで置換されたC₁₋₄アルキル、0～1個のR^aで置換されたC₂₋₄アルケニル、0～1個のR^aで置換されたC₂₋₄アルキニル、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₇シクロアルキル、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-フェニル、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり；

20

R⁸は、それぞれ独立して、H、0～2個のR^jで置換されたC₁₋₆アルキル、-C(O)R^k、-C(O)OR^k、-C(O)NRⁱRⁱ、-S(O)₂R^k、0～3個のR^jで置換された-(CR^fR^f)_r-フェニル、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個のR^jで置換された-(CR^fR^f)_r-5～10員ヘテロ環であり；

R⁹は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、0～3個のR^jで置換された-(CR^fR^f)_r-フェニル、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個のR^jで置換された-(CR^fR^f)_r-5～10員ヘテロ環であるか；

30

あるいは、R⁸およびR⁹は、同一の窒素原子に結合する場合、炭素原子ならびにN、NRⁱ、OおよびS(O)_pから選択される更に0～2個のヘテロ原子からなる5～10員ヘテロ環を形成するように結合し；

R¹⁰は、それぞれ独立して、H、C₁₋₄アルキル、フェニル、またはベンジルであり；

R¹¹は、H、0～1個のR^aで置換されたC₁₋₄アルキル、0～1個のR^aで置換されたC₂₋₄アルケニル、0～1個のR^aで置換されたC₂₋₄アルキニル、(C₁₋₄アルキル)C(O)-、フェニル-C(O)-、ベンジル-C(O)-、ベンジル-S(O)₂-、(C₁₋₄アルキル)-S(O)₂-、フェニル-S(O)₂-、フェニル、またはベンジルであり；

40

R¹²は、H、0～1個のR^aで置換されたC₁₋₄アルキル、0～1個のR^aで置換されたC₂₋₄アルケニル、0～1個のR^aで置換されたC₂₋₄アルキニル、(C₁₋₄アルキル)C(O)-、フェニル-C(O)-、ベンジル-C(O)-、ベンジル-S(O)₂-、(C₁₋₄アルキル)-S(O)₂-、フェニル-S(O)₂-、フェニル、またはベンジルであり；

R^aは、それぞれ独立して、H、F、OCF₃、CF₃、OR^c、SR^c、CN、-NR⁸R⁹、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR⁸R⁹、-NR¹⁰C(O)R^b、-S(O)_pNR⁸R⁹、-S(O)R^d、または-S(O)₂R^dであり；

R^bは、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OR^c、SR^c、CN、NO₂、C

50

F_3 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^8R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルオキシ、 C_1-C_4 アルキルオキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ、 C_1-C_4 アルキル- $C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル- $C(O)NH-$ 、または R^j で置換された $-(CH_2)_n-$ フェニルであり；

R^c は、それぞれ独立して、 H 、 $0 \sim 2$ 個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 2$ 個の R^j で置換された C_{2-6} アルケニル、 $0 \sim 2$ 個の R^j で置換された C_{2-6} アルキニル、 $0 \sim 2$ 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびに N 、 O および $S(O)_p$ から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子からなり、 $0 \sim 2$ 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^d は、それぞれ独立して、 CF_3 、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ、 $0 \sim 2$ 個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 2$ 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N 、 O および $S(O)_p$ から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子からなり、 $0 \sim 2$ 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ独立して、 H 、 $=O$ 、 OR^g 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^8C(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^8SO_2CF_3$ 、 $-NR^8SO_2-$ フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p-$ フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(CH_2)_n-$ フェニルであり；

R^f は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n-$ フェニルであり；

R^g は、それぞれ独立して、 H 、 $=O$ 、 OR^f 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-NR^9C(O)R^h$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9SO_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^9SO_2CF_3$ 、 $-NR^9SO_2-$ フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p-$ フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(CH_2)_n-$ フェニルであり；

R^h は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n-$ フェニルであり；

R^i は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、または $0 \sim 2$ 個の R^j で置換された $-(CH_2)_n-$ フェニルであり；

R^j は、それぞれ独立して、 H 、 $=O$ 、 OR^f 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-NR^fR^h$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-NR^fC(O)R^h$ 、 $-C(O)NR^fR^h$ 、 $-SO_2NR^fR^h$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2-$ フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p-$ フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(CH_2)_n-$ フェニルであり；

R^k は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 2$ 個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-$ フェニル、または炭素原子ならびに N 、 O および $S(O)_p$ から選択される $1 \sim 4$ 個のヘテロ原子からなり、 $0 \sim 2$ 個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

n は、それぞれ 0 、 1 、 2 、 3 および 4 から選択され；

p は、それぞれ 0 、 1 および 2 から選択され；

r は、それぞれ 0 、 1 、 2 、 3 および 4 から選択され；および

t は、それぞれ 1 、 2 、 3 および 4 から選択されるが；但し、

i) 環 B が、

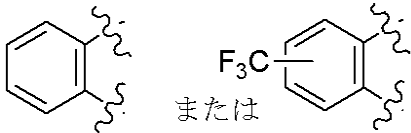
10

20

30

40

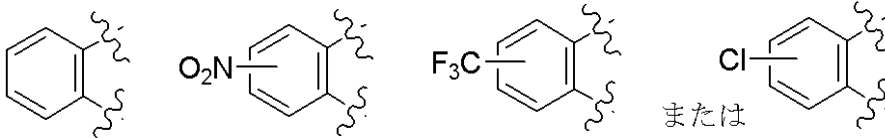
【化 3 9】



であり、環 E が、 OR^c または SR^c で置換されたフェニルである場合、 R^c は、アリールまたはヘテロアリール以外であり；または

i i) 環 B が、

【化 4 0】



である場合、 R^5 は、フェニル以外である]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩あるいは溶媒和物である、請求項 25 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、ヒト $P2Y_1$ レセプターの選択的な阻害剤である新規なアミノベンズアゾール化合物およびそのアナログを提供する。本発明は、該化合物の種々の医薬組成物および $P2Y_1$ レセプター活性の調節に応答する疾病を治療するための方法も提供する。

【0002】

(技術背景)

プリノレセプターは、多様なリボシル化（ヌクレオチド）および非リボシル化（ヌクレオシド）プリンの両方に結合し、活性化される。この特徴は、これらのレセプターを 2 つの広範なグループに分類するために用いられる。すなわち一つは $P1$ レセプター（ $A1$ 、 $A2a$ 、 $A2b$ および $A3$ ）で、ヌクレオシドアデノシンに結合し、活性化され、およびもう一つは $P2$ レセプターで、 ATP 、 ADP 、 UTP および UDP を含む、多種多様なヌクレオチドで活性化されるレセプターのより多様な分類からなる。 $P2$ レセプターは、さらに二つの異なったタイプのレセプター、すなわち、 ATP と反応して細胞膜を通過するカチオンの流れを促進するイオンチャネル型 $P2X$ レセプター、および G 蛋白質共役型レセプターであるレセプターの代謝調節型 $P2Y$ ファミリーに細分化することができる。ヒトにおいて、レセプターの $P2Y$ ファミリーは、一般的に 7 個の類縁のメンバー： $P2Y_1$ 、 $P2Y_2$ 、 $P2Y_4$ 、 $P2Y_6$ 、 $P2Y_{11}$ 、 $P2Y_{12}$ 、および $P2Y_{13}$ からなると考えられる（Boeynaems, J. M. et al. Drug Development Research 2000, 52, 187-9）。さらに、8 番目のレセプターである $P2Y_{14}$ は、リボシル化ヌクレオチドに反応せず、 UDP -グルコースで活性化されるが、この分類の一員であると考えられている（Abbracchio, M. P. et al. Trends Pharmacol. Sci. 2003, 24, 52-5）。

【0003】

いくつかの研究により、 $P2Y$ レセプターのファミリーの具体的な一員の調節が、糖尿病、癌、 CF 、および虚血再灌流障害（Abbracchio M.P., Burnstock G. Pharmacol. Ther. 1994, 64, 445-475）の治療を含む、多様な障害（総説として、Burnstock, G. and Williams, M. J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9 を参照されたい）の治療に対する治療可能性を有しうることを示唆されている。ヒトの器官（Jassens R; Communi D.; Pirotton S. et al. Biochem. Biophys. res. Comm. 1996, 221, 588-593）にほとんど偏在する $P2Y_1$ レセプターは、小膠細胞（Norenberg W. et al.; Br. J. Pharmacol. 1994, 111, 942-950）および星状細胞（Salter M.W. and Hicks J.L. J. Neurosci. 1995, 15, 2961-2971）で確認される。細胞外 ATP は、 $P2Y$ レセプターを経由して、小膠細胞および

10

20

30

40

50

／または星状細胞を活性化し、炎症性メディエーターの放出を直接導く。小膠細胞および／または星状細胞は、アルツハイマー病ならびに発作および多発性硬化症のような他の CNS 炎症性障害の進行の役割を果たしていると考えられる。

【0004】

P2Yファミリーの二つのメンバーである、P2Y₁およびP2Y₁₂は、最近、両方とも血小板におけるADPの重要なレセプターとして作用することが示され、とりわけ興味を持たれる (Jin, J. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1998, 95, 8070)。ADPは、血小板の重要な活性化因子であり、血小板活性化は、動脈循環で見出されるような高い剪断応力の状態下で血栓形成に極めて重要な役割をしていることが公知である。さらに、より最近のデータでは、血小板活性化は、静脈循環で見出されるような低い剪断応力下で、血栓形成を促進する役割も果たしうることが示唆されている。ADPは、P2Y₁およびP2Y₁₂の両方と同時に相互作用して血小板を活性化し (Jin, J. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1998, 273, 2030-4)、一緒になって補強して、完全な血小板活性化を生じる。最初のシグナルは、ADPの駆動から生じたP2Y₁レセプターの活性化は、分子内遊離Ca²⁺の一過性の増加を測定することにより最も容易に探知することができる。このシグナルが、初期の形状変化反応を促進し、血小板活性化の過程を開始することは明らかである。第二のシグナルは、P2Y₁₂レセプターのADP活性化から生じるように思われ、過程を固め、不可逆的な血小板凝集を生じるのに用いられる。3個の構造的に関連しているが異なったP2Y₁阻害剤 (A3P5P、A3P5PSおよびA2P5P) (Daniel, J. L. et al. J. Biol. Chem. 1998, 273, 2024-9; Savi, P. et al. FEBS Letters 1998, 422, 291-5; Hechler, B. et al. Br. J. Haematol. 1998, 103, 858-66.) を用いたことは、P2Y₁活性の単独の阻害が、P2Y₁₂レセプターの独立したADP駆動の凝集を遮断することができることの観察を初めて発表であった。血小板活性阻害は、抗血栓性活性の確固たる証拠としてよく考えられるが、これらのアンタゴニストは、生体内研究のための必要な薬理的性質が欠けていた。P2Y₁活性の阻害がインビボ内での抗血栓性効果を導いた最初の直接的な実証は、P2Y₁ノックアウトマウスおよびP2Y₁アンタゴニストであるMRS-2179の両方を用いたトロンボプラスチン誘発血栓塞栓症モデル (Ba urand, A. and Gachet, C. Cardiovascular Drug Reviews 2003, 21, 67-76) における、Leon, C. et al. Circulation 2001, 103, 718-23 の報告であった。これらの結果は、続いて、ラットにおける静脈および動脈血栓症の両方の阻害を含むように拡張され (Lenain, N. et al. J. Thromb. Haemost. 2003, 1, 1144-9)、独立して得られたP2Y₁ノックアウトマウスを用いる2番目の研究によって確認された (Fabre, J-E. et al. Nature Medicine 1999, 5, 1199-1202)。これらを考え合わせると、これらのデータは、改良された医薬的特徴を持つ新規なP2Y₁アンタゴニストの発見が多様な血栓塞栓性障害の治療に十分な有用性を有し得ることを示唆する。

【0005】

(発明の概要)

したがって、本発明は、新規なアミノベンズアゾールを提供し、その立体異性体、医薬的に許容される塩、水和物、またはプロドラッグを含むP2Y₁レセプターの選択的な阻害剤として有用である。

【0006】

本発明は、本発明化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物あるいはプロドラッグ体を製造するため方法および中間体も提供する。

【0007】

本発明は、医薬的に許容される担体および少なくとも一つの本発明化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ体の治療上の有効量を含む医薬組成物も提供する。

【0008】

本発明は、治療に必要な宿主に、少なくとも一つの本発明化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ体の治療上の有効量を投与することからなる

10

20

30

40

50

血小板反応性の調節するための方法も提供する。

【0009】

本発明は、治療に必要な宿主に、少なくとも一つの本発明化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ体の治療上の有効量を投与することからなる、血栓塞栓性障害を治療するための方法も提供する。

【0010】

本発明は、P2Y₁活性の調節で応答される他の病状の治療における使用のための新規なアミノベンズアゾールも提供する。

【0011】

本発明は、血栓塞栓性または他の障害の治療用の薬剤を製造するための新規なアミノベンズアゾールの使用も提供する。 10

【0012】

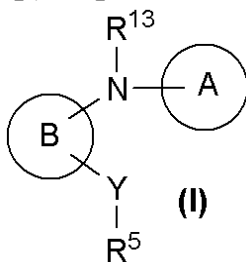
これらおよび他の態様は、以下の詳細な説明で明らかになり、現在のところ、新規な本発明化合物、またはその医薬的に許容される塩、もしくはプロドラッグ体で記載される発明者の発見によって達成され、有効なP2Y₁阻害剤である。

【0013】

(好ましい態様の詳細な説明)

最初の態様として、本発明は、とりわけ式(I)：

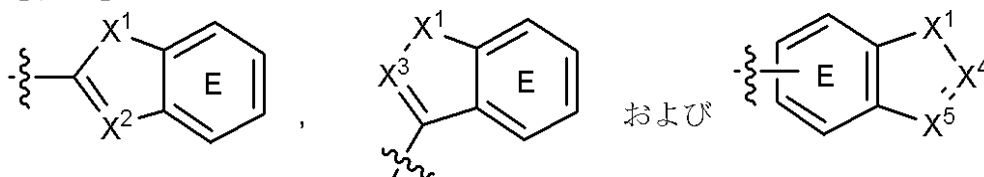
【化1】



20

[式中、
環Aは、

【化2】



30

から選択され；

X¹は、NR¹¹、OまたはS(O)_pであり；

X²は、CR^{11a}またはNであり；

X³は、CR^{11a}またはNであり；

X⁴は、CR^{11b}またはNであり；

X⁵は、CR^{11b}またはNであり；

40

環Eは、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびピリダジニルから選択され、0～4個のR¹で置換され；

環Bは、0～4個のR⁷で置換されたフェニル、または炭素原子ならびにO、N、NR⁶およびS(O)_pから選択されるヘテロ原子の1～4個の環からなる5～6員ヘテロアリアルであり、該ヘテロアリアルは、0～4個のR⁷で置換され；

R¹は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、OCF₃、CF₃、-CF₂CF₃、-(CR^fR^f)_r-OR^c、SR^c、CN、NO₂、-(CR^fR^f)_r-NR⁸R⁹、-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c、-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c、-(CR^fR^f)_r-C(O)NR⁸R⁹、-C(O)NR⁸(CR^fR^f)_tNR⁸R⁹、-NR¹⁰(CR^fR^f)_nC(O)R^d、-NR¹⁰CO(CR^fR^f)_nOR^c、-S(O)_pNR⁸R⁹、-NR¹⁰S(O)_pR^d、-S(50

O) R^d 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_3^+Cl^-$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-5\sim 12$ 員ヘテロ環であるか；

あるいは、2つの隣接した炭素原子上の2個の R^1 は、それらが結合する炭素原子と組み合わせて、炭素原子ならびにN、NH、Oおよび $S(O)_p$ から選択される更に0～3個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^b で置換された5または6員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

Yは、 NR^{12} 、Oまたは $S(O)_p$ であり；

10

R^5 は、0～3個の R^b で置換された C_{3-10} 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された5～10員ヘテロ環であり；

R^6 は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $(C_{1-6}\text{アルキル})C(O)-$ 、 $(C_{3-6}\text{シクロアルキル})C_{1-3}\text{アルキル}-C(O)-$ 、 $(C_{3-6}\text{シクロアルキル})C(O)-$ 、フェニル $-C(O)-$ 、ベンジル $-C(O)-$ 、ベンジル $-S(O)_2-$ 、 $(C_{1-6}\text{アルキル})NHC(O)-$ 、 $(C_{1-6}\text{アルキル})_2NC(O)-$ 、フェニル $-NHC(O)-$ 、ベンジル $-NHC(O)-$ 、(フェニル) $(C_{1-6}\text{アルキル})NC(O)-$ 、(ベンジル) $(C_{1-6}\text{アルキル})NC(O)-$ 、 $(C_{1-6}\text{アルキル})-S(O)_2-$ 、フェニル $-S(O)_2-$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

20

R^7 は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であるか；

30

あるいは、2つの隣接する炭素原子上の2個の R^7 は、一緒になって、炭素原子ならびにO、N、 NR^{6a} および $S(O)_p$ から選択される0～3個の環のヘテロ原子からなる5～7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は、0～3個の R^{7a} で置換されるか；

あるいは、 R^6 は、隣接の炭素原子上の R^7 と一緒に、炭素原子ならびにO、N、 NR^{6a} および $S(O)_p$ から選択される0～3個の環のヘテロ原子からなる5～7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は、0～3個の R^{7a} で置換され；

R^{6a} は、H、 C_{1-4} アルキル、 $(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)-$ 、フェニル $-C(O)-$ 、ベンジル $-C(O)-$ 、ベンジル $-S(O)_2-$ 、 $(C_{1-4}\text{アルキル})NHC(O)-$ 、 $(C_{1-4}\text{アルキル})_2NC(O)-$ 、フェニル $-NHC(O)-$ 、ベンジル $-NHC(O)-$ 、 $(C_{1-4}\text{アルキル})-S(O)_2-$ 、フェニル $-S(O)_2-$ 、0～3個の R^b で置換されたフェニル、または0～3個の R^b で置換されたベンジルであり；

40

R^{7a} は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 C_{1-4} アルキル、0～3個の R^b で置換されたフェニル、または0～3個の R^b で置換されたベンジルであり；

R^8 は、それぞれ独立して、H、0～2個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^k$ 、 $-C(O)OR^k$ 、 $-C(O)NR^iR^i$ 、 $-C(O)O-(C_{1-4}\text{アルキル})-C(O)OR^k$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、0～3個の R^j で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ

50

原子からなり、0～3個の R^j で置換された $-(CR^fR^f)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^9 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または0～2個の R^j で置換された $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^j で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^8 および R^9 は、同じ窒素原子と結合する場合、炭素原子ならびにN、NRⁱ、Oおよび $S(O)_p$ から選択される更に0～2個のヘテロ原子からなる5～10員ヘテロ環を形成するように結合し；

R^{10} は、それぞれ独立して、H、0～2個の R^{10a} で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{10a} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 OR^c 、Cl、F、Br、I、=O、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、または $-S(O)_pR^d$ であり；

R^{11} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)O-(C_{1-4}$ アルキル) $-C(O)OR^k$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{11a} は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{11b} は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^8R^9$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8(CR^fR^f)_tNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、 $-NR^{10}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{12} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)O-(C_{1-4}$ アルキル) $-C(O)OR^k$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{13} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)O-(C_{1-4}$ アルキル) $-C(O)OR^k$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

O) OR^c、-C(O)NR⁸R⁹、-S(O)₂R^k、-S(O)₂NR⁸R⁹、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり；

R^aは、それぞれ独立して、H、F、OCF₃、CF₃、OR^c、SR^c、CN、-NR⁸R⁹、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR⁸R⁹、-NR¹⁰C(O)R^b、-S(O)_pNR⁸R⁹、-S(O)R^d、または-S(O)₂R^dであり；

R^bは、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OR^c、SR^c、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR⁸R⁹、-NR¹⁰C(O)R^d、-S(O)_p-NR⁸R⁹、-S(O)_pR^d、-NR⁸R⁹、-Si(Me)₃、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₄ハロアルキルオキシ-、C₁-C₄アルキルオキシ-、C₁-C₄アルキルチオ-、C₁-C₄アルキル-C(O)-、C₁-C₄アルキル-O-C(O)-、C₁-C₄アルキル-C(O)NH-、0～2個のR^jで置換されたC₁₋₆アルキル、0～2個のR^jで置換されたC₂₋₆アルケニル、0～2個のR^jで置換されたC₂₋₆アルキニル、0～3個のR^jで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなる-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり、該ヘテロ環は、0～3個のR^jで置換されるか；

あるいは、隣接する原子と結合する2個のR^b基は、それらが結合する原子と一緒にあって、炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される0～2個のヘテロ原子、0～1個のカルボニルおよび0～3個の二重結合からなる5～7員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

R^cは、それぞれ独立して、H、0～2個のR^jで置換されたC₁₋₆アルキル、0～2個のR^jで置換されたC₂₋₆アルケニル、0～2個のR^jで置換されたC₂₋₆アルキニル、0～2個のR^eで置換された-(CH₂)_r-C₆₋₁₀アリール、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個のR^eで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり；

R^dは、それぞれ独立して、CF₃、OH、C₁₋₄アルコキシ、0～2個のR^jで置換されたC₁₋₆アルキル、0～2個のR^eで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個のR^eで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり；

R^eは、それぞれ独立して、H、=O、OR^g、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、-NR⁸R⁹、-C(O)R^f、-C(O)OR^f、-NR⁸C(O)R^f、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂NR⁸R⁹、-NR⁸SO₂NR⁸R⁹、-NR⁸SO₂-C₁₋₄アルキル、-NR⁸SO₂CF₃、-NR⁸SO₂-フェニル、-S(O)₂CF₃、-S(O)_p-C₁₋₄アルキル、-S(O)_p-フェニル、-(CF₂)_rCF₃、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、または-(CH₂)_n-フェニルであり；

R^fは、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、または-(CH₂)_n-フェニルであり；

R^gは、それぞれ独立して、H、=O、OR^f、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、-NR⁹R⁹、-C(O)R^h、-C(O)OR^h、-NR⁹C(O)R^h、-C(O)NR⁹R⁹、-SO₂NR⁹R⁹、-NR⁹SO₂NR⁹R⁹、-NR⁹SO₂-C₁₋₄アルキル、-NR⁹SO₂CF₃、-NR⁹SO₂-フェニル、-S(O)₂CF₃、-S(O)_p-C₁₋₄アルキル、-S(O)_p-フェニル、-(CF₂)_rCF₃、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、または-(CH₂)_n-フェニルであり；

R^hは、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、または-(CH₂)_n-フェニルであり；

Rⁱは、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、0～2個のR^jで置換された-(CH₂)_r-C₆₋₁₀アリール、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個のR^jで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり；

R^j は、それぞれ独立して、 H 、 $=O$ 、 OR^f 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $-NR^fR^h$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-NR^fC(O)R^h$ 、 $-C(O)NR^fR^h$ 、 $-SO_2NR^fR^h$ 、 $-NR^fSO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^fSO_2CF_3$ 、 $-NR^fSO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

R^k は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、0～2個の R^j で置換された $-(CH_2)_r$ - C_{6-10} アリール、または炭素原子ならびに N 、 O および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^j で置換された $-(CH_2)_r$ -5～10員ヘテロ環であり；

n は、それぞれ0、1、2、3および4から選択され；

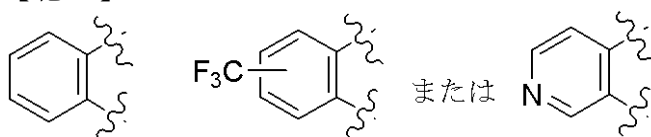
p は、それぞれ0、1および2から選択され；

r は、それぞれ0、1、2、3および4から選択され；および

t は、それぞれ1、2、3および4から選択されるが；但し、

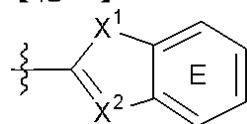
i) 環Bは、

【化3】



であり、環Aは、

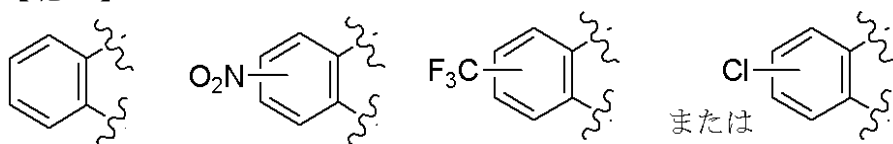
【化4】



であり、環Eは、 OR^c または SR^c で置換されたフェニルである場合、 R^c は、アリールまたはヘテロアリール以外であり；

ii) 環Bは、

【化5】



である場合、 R^5 は、ピロリジニル、置換ピロリジニル、フェニル、ベンゾイミダゾリルまたはN-メチル置換ベンゾイミダゾリル以外であり；

iii) 環Aは、チエノピリミジニルまたはチエノピリジニルである場合、Yは、 NR^{12} 以外であり；または

iv) 環Bは、ピリミジニルまたは置換ピリミジニルであり、環Aは、ベンゾイミダゾリルである場合、 R^5 は、フェニルまたは置換フェニル以外である]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを提供する。

【0014】

第二の態様として、本発明は、式(Ia)：

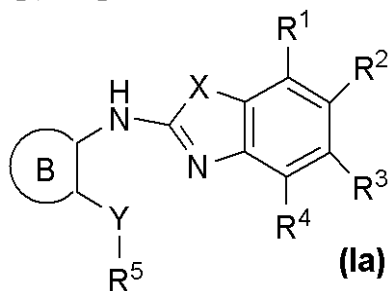
10

20

30

40

【化 6】



[式中、

環 B は、0 ～ 4 個の R^7 で置換されたフェニル、または炭素原子ならびに O、N、 NR^6 および $S(O)_p$ から選択される 1 ～ 3 個の環のヘテロ原子からなる 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、0 ～ 3 個の R^7 で置換され；

X は、 NR^{11} 、O、または S であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0 ～ 2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0 ～ 2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ～ 2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ～ 3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または N、O および $S(O)_p$ から選択される炭素原子ならびに 1 ～ 4 個のヘテロ原子からなり、0 ～ 3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、または R^3+R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびに N、NH、O および $S(O)_p$ から選択される更に 0 ～ 3 個のヘテロ原子からなり、0 ～ 2 個の R^b で置換された 5 または 6 員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

Y は、 NR^{12} 、O、または S であり；

R^5 は、0 ～ 3 個の R^b で置換された C_{3-10} 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子からなり、0 ～ 3 個の R^b で置換された 5 ～ 10 員ヘテロ環であり；

R^6 は、H、0 ～ 2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0 ～ 2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ～ 2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $(C_{1-6} \text{ アルキル})C(O)-$ 、 $(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})C_{1-3} \text{ アルキル}-C(O)-$ 、 $(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-6} \text{ アルキル})NHC(O)-$ 、 $(C_{1-6} \text{ アルキル})_2NC(O)-$ 、フェニル- $NHC(O)-$ 、ベンジル- $NHC(O)-$ 、(フェニル) $(C_{1-6} \text{ アルキル})NC(O)-$ 、(ベンジル) $(C_{1-6} \text{ アルキル})NC(O)-$ 、 $(C_{1-6} \text{ アルキル})-S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、0 ～ 3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子からなり、0 ～ 3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^7 は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、0 ～ 2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0 ～ 2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ～ 2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ～ 3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子からなり、0 ～ 3 個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であるか；

あるいは、2 つの隣接した炭素原子上の 2 個の R^7 は、炭素原子ならびに O、N、 NR^6 および $S(O)_p$ から選択される 0 ～ 3 個の環のヘテロ原子からなる 5 ～ 7 員の炭素環またはヘテロ環を形成するように結合し、該炭素環またはヘテロ環は、0 ～ 3 個の R^{7a} で置

10

20

30

40

50

換されるか；

あるいは、 R^6 は、隣接する炭素原子上の R^7 と一緒にあって、炭素原子ならびにO、N、 NR^{6a} および $S(O)_p$ から選択される0～3個の環のヘテロ原子からなる5～7員の炭素環またはヘテロ環を形成し、該炭素環またはヘテロ環は、0～3個の R^{7a} で置換され；

R^{6a} は、H、 C_{1-4} アルキル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $_2NC(O)-$ 、フェニル- $NHC(O)-$ 、ベンジル- $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、0～3個の R^b で置換されたフェニル、または0～3個の R^b で置換されたベンジルであり；

R^{7a} は、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^d$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 C_{1-4} アルキル、0～3個の R^b で置換されたフェニル、または0～3個の R^b で置換されたベンジルであり；

R^8 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $(C_{1-6}$ アルキル) $C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n$ -フェニル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $OC(O)-$ 、 $(C_{6-10}$ アリール)- CH_2-O
 $C(O)-$ 、 $(C_{6-10}$ アリール)- $CH_2-C(O)-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル)- $C(O)O$
 $-(C_{1-4}$ アルキル)- $OC(O)-$ 、 $(C_{6-10}$ アリール)- $C(O)O-(C_{1-4}$ アルキル)- $OC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル)- $NHC(O)-$ 、 $(C_{6-10}$ アリール)- NH
 $C(O)-$ 、(5～10員ヘテロアリール)- $NHC(O)-$ 、(5～10員ヘテロアリール)- CH_2-O
 $C(O)-$ 、(5～10員ヘテロアリール)- $C(O)-$ 、 $(C_{6-10}$ アリール)- $(C_{1-4}$ アルキル)- $C(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、 $(C_{6-10}$ アリール)- $S(O)_2-$ 、(5～10員ヘテロアリール)- $S(O)_2-$ 、または
 $(C_{6-10}$ アリール)- $(C_{1-4}$ アルキル)- $S(O)_2-$ であり、該フェニル、アリールおよびヘテロアリールは、0～2個の R^g で置換され；

R^9 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであるか；

あるいは、 R^8 および R^9 は、同じ窒素原子と結合する場合、炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される更に0～2個のヘテロ原子からなる5～10員ヘテロ環を形成するように結合し；

R^{10} は、それぞれ独立して、H、0～2個の R^{10a} で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{10a} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 OR^c 、Cl、F、Br、I、 $=O$ 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、または $-S(O)_pR^d$ であり；

R^{11} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $(C_{1-6}$ アルキル) $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{1-3} アルキル- $C(O)-$ 、 $(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $NHC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル) $_2NC(O)-$ 、フェニル- $NHC(O)-$ 、ベンジル- $NHC(O)-$ 、(フェニル) $(C_{1-6}$ アルキル) $NC(O)-$ 、(ベンジル) $(C_{1-6}$ アルキル) $NC(O)-$ 、 $(C_{1-6}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{12} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $(C_{1-6}$ アルキル) $C(O)-$ 、

10

20

30

40

50

O) -、(C₃₋₆シクロアルキル)C₁₋₃アルキル-C(O)-、(C₃₋₆シクロアルキル)C(O)-、フェニル-C(O)-、ベンジル-C(O)-、ベンジル-S(O)₂-、(C₁₋₆アルキル)NHC(O)-、(C₁₋₆アルキル)₂NC(O)-、フェニル-NHC(O)-、ベンジル-NHC(O)-、(フェニル)(C₁₋₆アルキル)NC(O)-、(ベンジル)(C₁₋₆アルキル)NC(O)-、(C₁₋₆アルキル)-S(O)₂-、フェニル-S(O)₂-、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり；

R^aは、それぞれ独立して、H、F、OCF₃、CF₃、OR^c、SR^c、CN、-NR⁸R⁹、-C(O)NR⁸R⁹、-NR¹⁰C(O)R^b、-S(O)_pNR⁸R⁹、-S(O)R^d、または-S(O)₂R^dであり； 10

R^bは、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OR^c、SR^c、CN、NO₂、CF₃、-SO₂R^d、-NR⁸R⁹、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₁-C₄ハロアルキルオキシ-、C₁-C₄アルキルオキシ-、C₁-C₄アルキルチオ-、C₁-C₄アルキル-C(O)-、C₁-C₄アルキル-O-C(O)-、またはC₁-C₄アルキル-C(O)NH-であり；

R^cは、それぞれ独立して、H、C₁₋₄アルキル、0～2個のR^eで置換された-(CH₂)_r-C₆₋₁₀アリール、またはN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含み、0～2個のR^eで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり；

R^dは、それぞれ独立して、CF₃、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₆アルキル、0～2個のR^eで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個のR^eで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり； 20

R^eは、それぞれ独立して、H、=O、OR^g、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、-NR⁸R⁹、-C(O)R^f、-C(O)OR^f、-NR⁸C(O)R^f、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂NR⁸R⁹、-NR⁸SO₂NR⁸R⁹、-NR⁸SO₂-C₁₋₄アルキル、-NR⁸SO₂CF₃、-NR⁸SO₂-フェニル、-S(O)₂CF₃、-S(O)_p-C₁₋₄アルキル、-S(O)_p-フェニル、-(CF₂)_rCF₃、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、またはC₂₋₆アルキニルであり；

R^fは、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、または-(CH₂)_n-フェニルであり； 30

R^gは、それぞれ独立して、H、=O、OR^f、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、-NR⁹R⁹、-C(O)R^h、-C(O)OR^h、-NR⁹C(O)R^h、-C(O)NR⁹R⁹、-SO₂NR⁹R⁹、-NR⁹SO₂NR⁹R⁹、-NR⁹SO₂-C₁₋₄アルキル、-NR⁹SO₂CF₃、-NR⁹SO₂-フェニル、-S(O)₂CF₃、-S(O)_p-C₁₋₄アルキル、-S(O)_p-フェニル、-(CF₂)_rCF₃、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、またはC₂₋₆アルキニルであり；

R^hは、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、または-(CH₂)_n-フェニルであり；

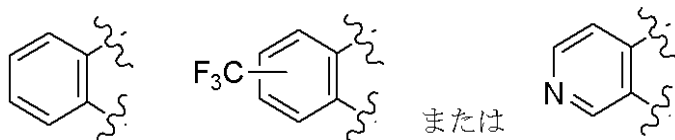
nは、それぞれ0、1、2、3および4から選択され； 40

pは、それぞれ0、1および2から選択され；および

rは、それぞれ0、1、2、3および4から選択されるが；但し、

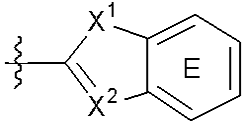
i) 環Bは、

【化7】



であり、環Aは、

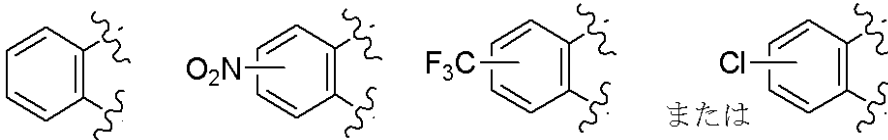
【化 8】



であり、環 E は、 OR^c または SR^c で置換されたフェニルである場合、 R^c は、アリールまたはヘテロアリール以外であり；

i i) 環 B は、

【化 9】



10

である場合、 R^5 は、ピロリジニル、置換ピロリジニル、フェニル、ベンゾイミダゾリルまたは N-メチル置換ベンゾイミダゾリル以外であり；

i i i) 環 A は、チエノピリミジニルまたはチエノピリジニルである場合、Y は、 NR^{12} 以外であり；または

i v) 環 B は、ピリミジニルまたは置換ピリミジニルであり、環 A は、ベンゾイミダゾリルである場合、 R^5 は、フェニルまたは置換フェニル以外である]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを提供する。 20

【0015】

第三の態様として、本発明は、第二の態様の範囲内において、

環 B が、0～3 個の R^7 で置換されたフェニル、または炭素原子ならびに O、N、 NR^6 および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される 1～3 個の環のヘテロ原子からなる 5～6 員ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、0～2 個の R^7 で置換される

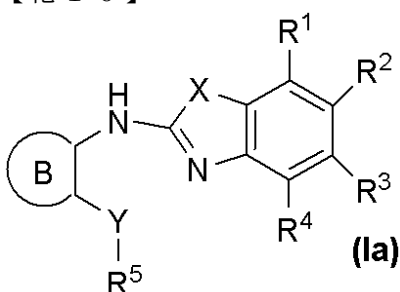
式 (I a) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを提供する。

【0016】

第四の態様として、本発明は、第一の態様の範囲内において、式 (I a)：

30

【化 10】



[式中、

40

環 B は、0～3 個の R^7 で置換されたフェニル、または炭素原子ならびに O、N、 NR^6 および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される 1～3 個の環のヘテロ原子からなる 5～6 員ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、0～2 個の R^7 で置換され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{OR}^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8(\text{CR}^f\text{R}^f)_t\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}(\text{CR}^f\text{R}^f)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}(\text{CR}^f\text{R}^f)_n\text{OR}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_3^+\text{Cl}^-$ 、0～2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル 50

、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-5\sim 12$ 員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、または R^3+R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびにN、NH、Oおよび $S(O)_p$ から選択される更に0～3個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^b で置換された5または6員の炭素環またはヘテロ環を形成する]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを提供する。

10

【0017】

第五の態様として、本発明は、第四の態様の範囲内において、

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基のうち一つは、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^8R^9$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)NR^8(CR^fR^f)_tNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}(CR^fR^f)_nC(O)R^d$ 、または $-NR^{10}CO(CR^fR^f)_nOR^c$ であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基の残りは、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-(CR^fR^f)_r-OR^c$ 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 $-(CR^fR^f)_r-NR^8R^9$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)R^c$ 、 $-(CR^fR^f)_r-C(O)OR^c$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-NR^{10}S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_3^+Cl^-$ 、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(CR^fR^f)_r-5\sim 12$ 員ヘテロ環であるか；

20

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、または R^3+R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびにN、NH、Oおよび $S(O)_p$ から選択される更に0～3個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^b で置換された5または6員の炭素環またはヘテロ環を形成する

式(Ia)の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを提供する。

30

【0018】

第六の態様として、本発明は、第五の態様の範囲内で、

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 基のうちの 하나가、 $NHBn$ 、 $-NH(4-OMe-Bn)$ 、 $-NH(4-CF_3-Bn)$ 、 $-NH(4-OCF_3-Bn)$ 、 CO_2Et 、 $-CO_2$ -ネオペンチル、 $-CO_2CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH(Me)OCH_2C(Me)_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH(Me)OBn$ 、 $-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(3-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(4-OPh-Bn)$ 、 $-CH(Me)O(3,5-ジCl-Bn)$ 、 $-CH(Me)OCH_2(1-Bn-ピペリジン-4-イル)$ 、 $-CH_2NHBn$ 、 $-CH_2NH(4-CF_3-Bn)$ 、 $-CH_2N(Me)Bn$ 、 $-CH(Me)NHCH_2-2-ピリジニル$ 、 $-CH(Me)NHCH_2-4-ピリジニル$ 、 $-CH(Me)NHCH_2(6-Cl-ピリジン-3-イル)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(i-Bu)$ 、 $-CH(Me)N(Me)Bn$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-OMe-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(3-Cl-Bn)$ 、 $-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)$ 、

40

50

$-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})(3-\text{CF}_3-\text{Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})(4-\text{CF}_3-\text{Bn})$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})(3,4-\text{ジCl}-\text{Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-2\text{-ピリジニル}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{-ピリジン-3-イル}$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-4\text{-ピリジニル}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-2\text{-フラニル}$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-2\text{-チエニル}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-(5-\text{Me}-2\text{-チエニル})$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-(5-\text{Cl}-2\text{-チエニル})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Et})\text{Bn}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Et})(4-\text{Me}-\text{Bn})$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Et})(2-\text{Cl}-\text{Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{CN}$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{CONMe}_2$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{CON}(\text{Me})(\text{Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-2\text{-イソインドリニル}$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})-(1,2,3,4\text{-テトラヒドロ-2-イソキノリニル})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})(4-\text{Bn}-1\text{-ピペラジニル})$ 、
 $-\text{CONH-ネオペンチル}$ 、 $-\text{CONHBn}$ 、 $-\text{CONH}(4-\text{CF}_3-\text{Bn})$ 、 $-\text{CONH}(4-\text{NO}_2\text{-フェネチル})$ 、
 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHPh}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{OBn}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{O}-(4\text{-t-Bu-Ph})$ 、
 $-\text{NHCO}(4\text{-Ph-Ph})$ 、 $-\text{NHCO}(5-(3,5\text{-ジCl-OPh})-2\text{-フラニル})$ 、または $-\text{NHCO}(\text{Me})_2\text{O}-(4\text{-Cl-Ph})$ である
 式(Ia)の化合物、または立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを提供する。

10

20

30

40

50

【0019】

第七の態様として、本発明は、第四の態様の範囲内において、

環Bは、炭素原子ならびにO、N、 NR^6 および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個の環のヘテロ原子からなる6員ヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、0～2個の R^7 で置換され；

R^8 は、それぞれ独立して、H、0～2個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^i$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、0～2個の R^j で置換された $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{C}_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^j で置換された $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^9 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、または $-(\text{CH}_2)_n\text{-フェニル}$ であるか；

あるいは、 R^8 および R^9 は、同じ窒素原子と結合する場合、炭素原子ならびにN、 NR^i 、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される更に0～2個のヘテロ原子からなる5～10員ヘテロ環を形成するように結合し；

R^{10} は、それぞれ独立して、H、0～2個の R^{10a} で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^{10a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^e で置換された $-(\text{CH}_2)_r\text{-フェニル}$ 、または炭素原子およびN、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^e で置換された $-(\text{CH}_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{11} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、0～2個の R^d で置換された $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-\text{C}_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびにN、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個の R^d で置換された $-(\text{CR}^f\text{R}^f)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

O) NR^8R^9 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{12} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環であり；および

R^{13} は、H、0～2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2個の R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r$ -フェニル、または炭素原子ならびにN、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個の R^b で置換された $-(\text{CH}_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環である

式(I a)の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを提供する。

【0020】

第八の態様として、本発明は、第五の態様の範囲内において、

環Bは、0～2個の R^7 で置換され、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、およびチアゾリルから選択される

式(I a)の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む。

【0021】

第九の態様として、本発明は、第五の態様の範囲内において、

環Bは、0～2個の R^7 で置換され、ピリジニルおよびチエニルから選択される

式(I a)の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む。

【0022】

第十の態様として、本発明は、第六の態様の範囲内において、

Yが、OまたはSであり；

R^5 は、0～3個の R^b で置換されたフェニル、または0～3個の R^b で置換され、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、およびトリアジニルから選択される5～6員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^5 は、

【化11】



であり；

R^{10} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、フェニル、またはベンジルであり；および

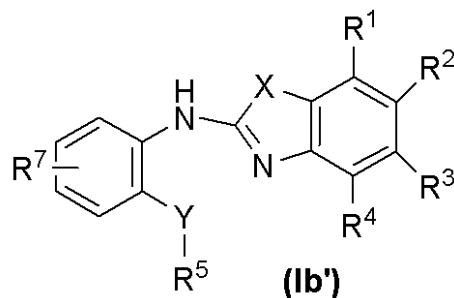
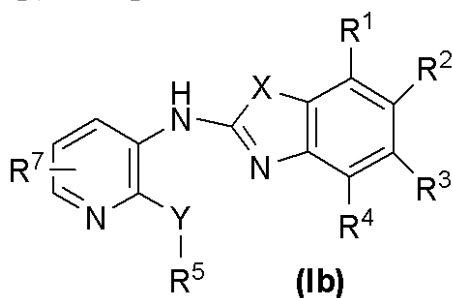
R^{11} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 $(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $\text{C}(\text{O})-$ 、ベンジル $-\text{C}(\text{O})-$ 、ベンジル $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、またはベンジルである

式(I a)の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む。

【0023】

第十一の態様として、本発明は、式(I b)または(I b')：

【化 1 2】



[式中、

Xは、NR¹¹、OまたはSであり；

R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、OR^c、-CH₂OR^c、-CH₂CH₂OR^c、-CH(C₁₋₄アルキル)OR^c、SR^c、CN、NO₂、-NR⁸R⁹、-CH₂NR⁸R⁹、-CH₂CH₂NR⁸R⁹、-CH(C₁₋₄アルキル)NR⁸R⁹、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR⁸R⁹、-C(O)NR⁸(CR^fR^f)_tNR⁸R⁹、-NR¹⁰(CR^fR^f)_nC(O)R^d、-NR¹⁰CO(CR^fR^f)_nOR^c、-S(O)_pNR⁸R⁹、-NR¹⁰S(O)_pR^d、-S(O)₂R^d、-N(C₁₋₄アルキル)₃⁺Cl⁻、0～2個のR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0～2個のR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、0～2個のR^aで置換されたC₂₋₆アルキニル、0～3個のR^bで置換された-(CR^fR^f)_r-C₃₋₇シクロアルキル、0～3個のR^bで置換された-(CR^fR^f)_r-フェニル、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個のR^bで置換された-(CR^fR^f)_r-5～10員ヘテロ環であるか；

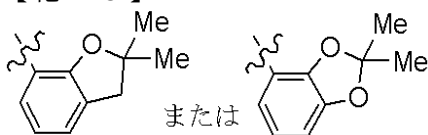
あるいは、R¹+R²、R²+R³、またはR³+R⁴は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびにN、NH、OおよびS(O)_pから選択される更に0～3個のヘテロ原子からなり、0～2個のR^bで置換された5または6員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

Yは、NR¹²、OまたはSであり；

R⁵は、0～3個のR^bで置換されたフェニル、または0～3個のR^bで置換され、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、およびトリアジニルから選択される5～6員ヘテロ環であるか；

あるいは、R⁵は、

【化 1 3】



であり；

R⁷は、H、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、OR^c、SR^c、CN、NO₂、-NR⁸R⁹、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR⁸R⁹、-NR¹⁰C(O)R^d、-S(O)_pNR⁸R⁹、-S(O)₂R^d、0～1個のR^aで置換されたC₁₋₄アルキル、0～1個のR^aで置換されたC₂₋₄アルケニル、0～1個のR^aで置換されたC₂₋₄アルキニル、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₇シクロアルキル、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-フェニル、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～3個のR^bで置換された-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり；

R⁸は、それぞれ独立して、H、0～2個のR^jで置換されたC₁₋₆アルキル、-C(O)R^k、-C(O)OR^k、-C(O)NRⁱRⁱ、-S(O)₂R^k、0～3個のR^jで置換された-(CR^fR^f)_r-フェニル、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから

選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^j で置換された $-(C R^f R^f)_r$ - 5～10 員ヘテロ環であり；

R^9 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、0～3 個の R^j で置換された $-(C R^f R^f)_r$ - フェニル、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～3 個の R^j で置換された $-(C R^f R^f)_r$ - 5～10 員ヘテロ環であるか；

あるいは、 R^8 および R^9 は、同じ窒素原子に結合する場合、炭素原子ならびに N、 NR^i 、O および $S(O)_p$ から選択されるさらに 0～2 個のヘテロ原子からなる 5～10 員ヘテロ環を形成し；

R^{10} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-4} アルキル、フェニル、またはベンジルであり；

R^{11} は、H、0～1 個の R^a で置換された C_{1-4} アルキル、0～1 個の R^a で置換された C_{2-4} アルケニル、0～1 個の R^a で置換された C_{2-4} アルキニル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、フェニル、またはベンジルであり；

R^{12} は、H、0～1 個の R^a で置換された C_{1-4} アルキル、0～1 個の R^a で置換された C_{2-4} アルケニル、0～1 個の R^a で置換された C_{2-4} アルキニル、 $(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ 、ベンジル- $C(O)-$ 、ベンジル- $S(O)_2-$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル)- $S(O)_2-$ 、フェニル- $S(O)_2-$ 、フェニル、またはベンジルであり；

R^a は、それぞれ独立して、H、F、 OCF_3 、 CF_3 、 OR^c 、 SR^c 、CN、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^b$ 、 $-S(O)_pNR^8R^9$ 、 $-S(O)R^d$ 、または $-S(O)_2R^d$ であり；

R^b は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、 OR^c 、 SR^c 、CN、 NO_2 、 CF_3 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^8R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルキルオキシ-、 C_1-C_4 アルキルオキシ-、 C_1-C_4 アルキルチオ-、 C_1-C_4 アルキル- $C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル- $O-C(O)-$ 、 C_1-C_4 アルキル- $C(O)NH-$ 、または R^j で置換された $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

R^c は、それぞれ独立して、H、0～2 個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^j で置換された C_{2-6} アルケニル、0～2 個の R^j で置換された C_{2-6} アルキニル、0～2 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{6-10}$ アリール、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～2 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r$ -5～10 員ヘテロ環であり；

R^d は、それぞれ独立して、 CF_3 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、0～2 個の R^j で置換された C_{1-6} アルキル、0～2 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環、または炭素原子ならびに N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4 個のヘテロ原子からなり、0～2 個の R^e で置換された $-(CH_2)_r$ -5～10 員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ独立して、H、 $=O$ 、 OR^g 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-NR^8C(O)R^f$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^8SO_2CF_3$ 、 $-NR^8SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_p$ -フェニル、 $-(CF_2)_rCF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

R^f は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり；

R^g は、それぞれ独立して、H、 $=O$ 、 OR^f 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-NR^9C(O)R^h$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9SO_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9SO_2-C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^9SO_2CF_3$ 、 $-NR^9SO_2$ -フェニル、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_p-C_{1-4}$ アルキル、

10

20

30

40

50

—S(O)_p—フェニル、—(CF₂)_rCF₃、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、または—(CH₂)_n—フェニルであり；

R^hは、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、または—(CH₂)_n—フェニルであり；

Rⁱは、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、または0～2個のR^jで置換された—(CH₂)_n—フェニルであり；

R^jは、それぞれ独立して、H、=O、OR^f、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、—NR^fR^h、—C(O)R^h、—C(O)OR^h、—NR^fC(O)R^h、—C(O)NR^fR^h、—SO₂NR^fR^h、—NR^fSO₂—C₁₋₄アルキル、—NR^fSO₂CF₃、—NR^fSO₂—フェニル、—S(O)₂CF₃、—S(O)_p—C₁₋₄アルキル、—S(O)_p—フェニル、—(CF₂)_rCF₃、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、または—(CH₂)_n—フェニルであり；

R^kは、それぞれ独立して、C₁₋₆アルキル、0～2個のR^jで置換された—(CH₂)_r—フェニル、または炭素原子ならびにN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子からなり、0～2個のR^jで置換された—(CH₂)_r—5～10員ヘテロ環であり；

nは、それぞれ0、1、2、3および4から選択され；

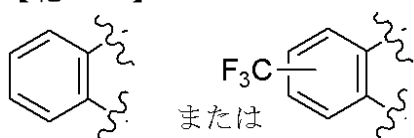
pは、それぞれ0、1および2から選択され；

rは、それぞれ0、1、2、3および4から選択され；および

tは、それぞれ1、2、3および4から選択され；但し、

i) 環Bは、

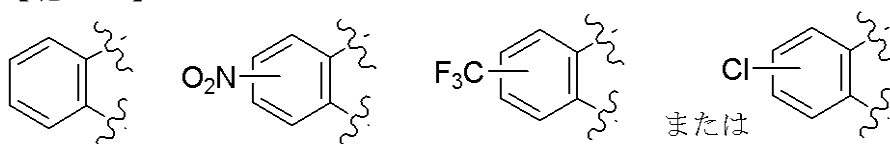
【化14】



であり、環Eは、OR^cまたはSR^cで置換されたフェニルである場合、R^cは、アリールまたはヘテロアリール以外であり；または

ii) 環Bは、

【化15】



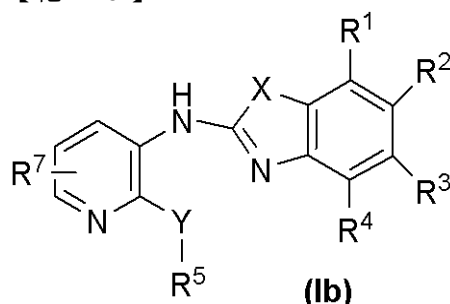
である場合、R⁵は、フェニル以外である]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む。

【0024】

第十二の態様として、本発明は、第十一の態様の範囲内において、式(Ib)：

【化16】

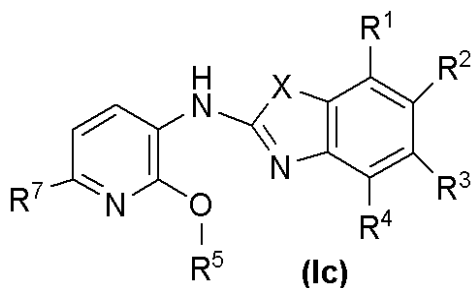


の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む。

【0025】

第十三の態様として、本発明は、式(Ic)：

【化17】



10

〔式中、

Xは、NH、NC₁₋₄アルキル、OまたはSであり；

R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OH、OC₁₋₆アルキル、フェノキシ、ベンジルオキシ、SC₁₋₄アルキル、OCF₃、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)₂、NO₂、NHBn、-CH₂OC₁₋₄アルキル、-CH(C₁₋₄アルキル)OC₁₋₄アルキル、-CH(C₁₋₄アルキル)OCH₂C(Me)₂CH₂N(C₁₋₄アルキル)₂、-CH(C₁₋₄アルキル)O-ベンジル、-CH(C₁₋₄アルキル)OCH₂(1-Bn-ピペリジン-4-イル)、-CH₂NH-ベンジル、-CH₂N(C₁₋₄アルキル)₂、-CH₂N(C₁₋₄アルキル)ベンジル、-CH(C₁₋₄アルキル)NH-ベンジル、-CH₂(4-Bn-1-ピペラジニル)、-CH(C₁₋₄アルキル)NH(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール)、-CH(C₁₋₄アルキル)N(C₁₋₄アルキル)₂、-CH(C₁₋₄アルキル)N(C₁₋₄アルキル)(CH₂)_n-フェニル、-CH(C₁₋₄アルキル)N(C₁₋₄アルキル)(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール)、-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCN、-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tOH、

20

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tOC₁₋₄アルキル、-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCO₂C₁₋₄アルキル、-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCONH₂、-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCONHC₁₋₄アルキル、

30

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCON(C₁₋₄アルキル)₂、-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCON(C₁₋₄アルキル)(ベンジル)、-CH(C₁₋₄アルキル)-2-イソインドリニル、-CH(C₁₋₄アルキル)-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル)、-CH(C₁₋₄アルキル)(4-Bn-1-ピペラジニル)、-COC₁₋₄アルキル、-CO-フェニル、

-CO-(5~6員ヘテロアリール)、-CO(4-Bn-1-ピペラジニル)、

-CO₂H、-CO₂C₁₋₆アルキル、-CO₂C₂₋₆アルケニル、-CONH₂、-CONHC₁₋₆アルキル、

40

-CON(C₁₋₄アルキル)₂、-CONH-ベンジル、-CON(C₁₋₄アルキル)ベンジル、-CONH-フェネチル、-CONHCH₂CH₂NH-フェニル、-NHCO C₁₋₄アルキル、-NHCO-C₃₋₆シクロアルキル、-NHCO-フェニル、-NHCO-ベンジル、-NHCO-フェネチル、-NHCO C H₂O C₁₋₄アルキル、-NHCOCH₂O-フェニル、-NHCOCH₂O-ベンジル、-NHCO(5-フェノキシ-2-フラニル)、-NHCO C (Me)₂O-フェニル、-NHCO₂C₁₋₄アルキル、-NHCO₂-フェニル、-NHCO₂-ベンジル、

50

—NH₂SO₂ (C₁₋₄アルキル)、0～1個のR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0～1個のR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、フェニル、ベンジル、4-モルホリニル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、または—NEt₃⁺Cl⁻であり；

フェニル、ベンジル、フェネチル、フェノキシ、およびベンゾキシは、0～3個のR^eで置換され；

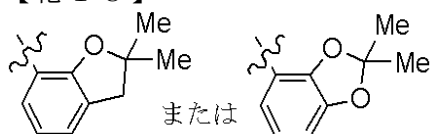
5～6員ヘテロアリールは、0～3個のR^eで置換され、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルから選択されるか；

あるいは、R¹+R²、R²+R³、またはR³+R⁴は、それらが結合する炭素原子と一緒に 10
なって、炭素原子ならびにN、NH、OおよびS(O)_pから選択される0～3個のヘテロ原子からなり、0～2個のR^bで置換された5または6員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

R⁵は、0～2個のR^bで置換されたフェニルであるか；

あるいは、R⁵は、

【化18】



20

であり；

R⁷は、H、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキル、OH、OC₁₋₄アルキル、CF₃、OCF₃、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)₂、CO₂H、—CO₂C₁₋₄アルキル、—CONH₂、—CONHC₁₋₄アルキル、または—CON(C₁₋₄アルキル)₂であり；

R^aは、それぞれ独立して、H、F、OCF₃、CF₃、OH、OC₁₋₄アルキル、CN、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)₂、—CONH₂、—CONHC₁₋₄アルキル、または—CON(C₁₋₄アルキル)₂であり；

R^bは、それぞれ独立して、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキル、OH、OC₁₋₄アルキル、CF₃、OCF₃、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)₂、CO₂H、—CO₂C₁₋₄アルキル、—CONH₂、—CONHC₁₋₄アルキル、または—CON(C₁₋₄アルキル)₂であり； 30

R^eは、それぞれ独立して、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキル、OH、OC₁₋₄アルキル、CF₃、OCF₃、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)₂、NO₂、CO₂H、—CO₂C₁₋₄アルキル、—CONH₂、—CONHC₁₋₄アルキル、—CON(C₁₋₄アルキル)₂、Ph、Bn、またはOPhであり；

nは、それぞれ0、1、2および3から選択され；および

tは、それぞれ1、2および3から選択される]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む。

【0026】

40

第十四の態様として、本発明は、第十一の態様の範囲において、

R¹が、H、Me、t-Bu、OH、F、Cl、Br、CN、NH₂、NO₂、—CH₂OH、—CH(Me)OH、—CO₂Me、—CH₂NH(4-CF₃-Bn)、—CH₂N(Me)Et、—CH₂N(Me)Bn、—CH₂N(Me)(4-CF₃-Bn)、—CH₂(4-Bn-1-ピペラジニル)、—CH(Me)N(Me)(Bn)、—CO(4-Bn-1-ピペラジニル)、—CONH₂、—CONH-ネオペンチル、—CONHBn、—CONH(4-CF₃-Bn)、—CON(Me)Et、—CON(Me)Bn、または—NEt₃⁺Cl⁻であり；

R²が、H、Me、i-Pr、t-Bu、ビニル、Ph、F、Cl、Br、CF₃、OH、OMe、OEt、OPh、OBn、OCF₃、CN、NMe₂、NO₂、—COMe、— 50

COPh 、 $-\text{CO}-2\text{-チエニル}$ 、 $-\text{CO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{CO}_2\text{-ネオペンチル}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OEt}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{OCH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{OBn}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{O}(4\text{-i-Pr-Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{O}(3\text{-CF}_3\text{-Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{O}(4\text{-CF}_3\text{-Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{O}(4\text{-OPh-Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{O}(3, 5\text{-ジCl-Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{OCH}_2(1\text{-Bn-ピペリジン-4-イル})$ 、 $-\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHBn}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(4\text{-CF}_3\text{-Bn})$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{Bn}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{NHCH}_2\text{-2-ピリジニル}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{NHCH}_2\text{-4-ピリジニル}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{NHCH}_2(6\text{-Cl-ピリジン-3-イル})$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})(\text{i-Bu})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{Bn}$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})(4\text{-OMe-Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})(4\text{-F-Bn})$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})(3\text{-Cl-Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})(4\text{-Cl-Bn})$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})(3\text{-CF}_3\text{-Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})(4\text{-CF}_3\text{-Bn})$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})(3, 4\text{-ジCl-Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{-2-ピリジニル}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{-ピ}$ 20
 リジン-3-イル 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{-4-ピリジニル}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{-}$
 2-フラニル 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{-2-チエニル}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{-(5-}$
 $\text{Me-2-チエニル})$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{-(5-Cl-2-チエニル)}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Et})\text{Bn}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Et})(4\text{-Me-Bn})$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Et})(2\text{-Cl-Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{CN}$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{CONMe}_2$ 30
 $、$
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{CON}(\text{Me})(\text{Bn})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{-2-イソイン}$
 ンドリニル 、
 $-\text{CH}(\text{Me})\text{-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル)}$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})$
 (4-Bn-1-ピペラジニル) 、
 $-\text{CONH-ネオペンチル}$ 、 $-\text{CONHBn}$ 、 $-\text{CONH}(4\text{-CF}_3\text{-Bn})$ 、 $-\text{CONH}(4\text{-NO}_2\text{-フェネチル})$ 、
 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHPh}$ 、 4-モルホリニル 、または 1-ピラゾリル であり；
 R^3 が、 H 、 Me 、 t-Bu 、 Ph 、 OMe 、 OBn 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 NO_2 、
 $-\text{CO}-2\text{-チエニル}$ 、または 1-イミダゾリル であり；
 R^4 が、 H 、 Me 、 Et 、 i-Pr 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 NO_2 、 OMe 、 SMe 、
 NH_2 、 NHMe 、 NHBn 、 $-\text{NH}(4\text{-OMe-Bn})$ 、 $-\text{NH}(4\text{-CF}_3\text{-Bn})$ 、
 $-\text{NH}(4\text{-OCF}_3\text{-Bn})$ 、 $-\text{CO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{NHCO-t-Bu}$ 、
 $-\text{NHCO-シクロプロピル}$ 、 $-\text{NHCO-フェネチル}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{OPh}$ 、
 $-\text{NHCOCH}_2\text{OBn}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{O-(4-t-Bu-Ph)}$ 、 $-\text{NHCO(4-Ph-Ph)}$ 、
 $-\text{NHCO(5-(3, 5-ジCl-OPh)-2-フラニル)}$ 、 $-\text{NHCOOC(Me)}$
 2O(4-Cl-Ph) 、 $-\text{NHCO}_2\text{Et}$ 、または $-\text{NHSO}_2(\text{i-Pr})$ であるか；
 あるいは、

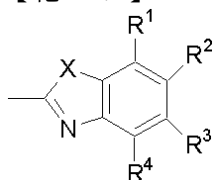
10

20

30

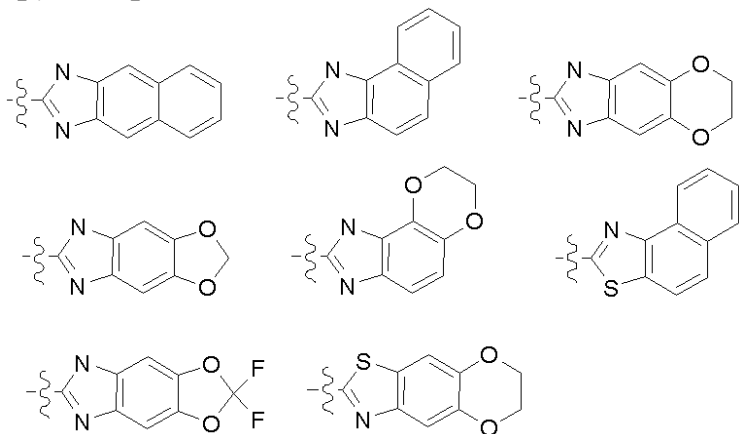
40

【化 19】



は、

【化 20】



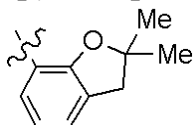
10

20

であり；

R^5 が、Ph、2-Et、3-Et-Ph、2-i-Pr-Ph、2-t-Bu-Ph、3-F-Ph、2-Cl-Ph、3-Cl-Ph、3-Br-Ph、3-CN-Ph、2-CF₃-Ph、3-CF₃-Ph、2-OCF₃-Ph、3-OCF₃-Ph、3-Ph-Ph、2, 3-ジCl-Ph、2, 5-ジCl-Ph、3, 5-ジCl-Ph、2-F-3-CF₃-Ph、2-F-5-CF₃-Ph、2-Cl-5-CF₃-Ph、3, 5-ジCF₃-Ph、または

【化 21】



30

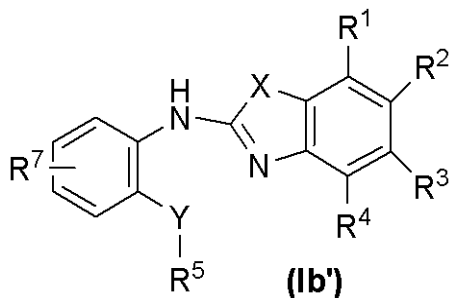
であり；および

R^7 が、H、Cl、OMe、NHMe、-CO₂Me、または-CONH₂である式(Ic)の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む。

【0027】

第十五の態様として、本発明は、第十一の態様の範囲において、式(Ib')：

【化 22】



40

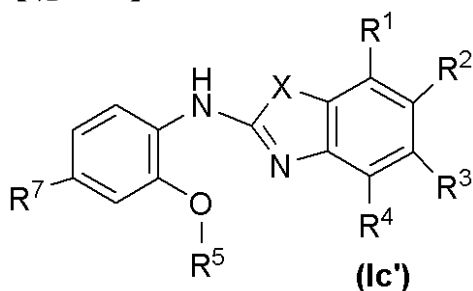
の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む。

【0028】

50

第十六の態様として、本発明は、式 (I c') :

【化 2 3】



10

[式中、

Xは、NH、NC₁₋₄アルキル、OまたはSであり；

R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OH、OC₁₋₆アルキル、フェノキシ、ベンジルオキシ、SC₁₋₄アルキル、OCF₃、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)₂、NO₂、NH Bn、-CH₂OC₁₋₄アルキル、

-CH(C₁₋₄アルキル)OC₁₋₄アルキル、-CH(C₁₋₄アルキル)OCH₂C(Me)₂CH₂N(C₁₋₄アルキル)₂、

-CH(C₁₋₄アルキル)O-ベンジル、-CH(C₁₋₄アルキル)OCH₂(1-Bn-ピペリジン-4-イル)、

-CH₂NH-ベンジル、-CH₂N(C₁₋₄アルキル)₂、-CH₂N(C₁₋₄アルキル)-ベンジル、

-CH(C₁₋₄アルキル)NH-ベンジル、-CH₂(4-Bn-1-ピペラジニル)、

-CH(C₁₋₄アルキル)NH(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール)、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(C₁₋₄アルキル)₂、-CH(C₁₋₄アルキル)N(C₁₋₄アルキル)(CH₂)_n-フェニル、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(C₁₋₄アルキル)(CH₂)_n-(5~6員ヘテロアリール)

、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCN、-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tOH、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tOC₁₋₄アルキル、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCO₂C₁₋₄アルキル、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCONH₂、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCONHC₁₋₄アルキル、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCON(C₁₋₄アルキル)₂、

-CH(C₁₋₄アルキル)N(ベンジル)(CH₂)_tCON(C₁₋₄アルキル)(ベンジル)、

-CH(C₁₋₄アルキル)-2-イソインドリニル、

-CH(C₁₋₄アルキル)-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル)、

-CH(C₁₋₄アルキル)(4-Bn-1-ピペラジニル)、-COC₁₋₄アルキル、-CO-フェニル、

-CO-(5~6員ヘテロアリール)、-CO(4-Bn-1-ピペラジニル)、

-CO₂H、-CO₂C₁₋₆アルキル、-CO₂C₂₋₆アルケニル、-CONH₂、-CONHC₁₋₆アルキル、

-CON(C₁₋₄アルキル)₂、-CONH-ベンジル、-CON(C₁₋₄アルキル)-ベンジル、-CONH-フェネチル、

-CONHCH₂CH₂NH-フェニル、-NHCO C₁₋₄アルキル、-NHCO-C₃₋₆シクロアルキル、-NHCO-フェニル、-NHCO-ベンジル、-NHCO-フェネチル、

-NHCOCH₂OC₁₋₄アルキル、

-NHCOCH₂O-フェニル、-NHCOCH₂O-ベンジル、-NHCO(5-フェノ

20

30

40

50

キシ-2-フラニル)、

-NHCOO(CMe)₂O-フェニル、-NHCO₂C₁₋₄アルキル、-NHCO₂-フェニル、-NHCO₂-ベンジル、

-NHCO₂(C₁₋₄アルキル)、0~1個のR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0~1個のR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、フェニル、ベンジル、4-モルホリニル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、または-NEt₃⁺Cl⁻であり；

フェニル、ベンジル、フェネチル、フェノキシ、およびベンゾキシは、0~3個のR^eで置換され；

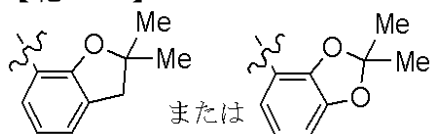
5~6員ヘテロアリアルは、0~3個のR^eで置換され、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルから選択されるか；

あるいは、R¹+R²、R²+R³、またはR³+R⁴は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびにN、NH、OおよびS(O)_pから選択される0~3個のヘテロ原子からなり、0~2個のR^bで置換された5または6員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

R⁵は、0~2個のR^bで置換されたフェニルであるか；

あるいは、R⁵は、

【化24】



であり；

R⁷は、H、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキル、OH、OC₁₋₄アルキル、CF₃、OCF₃、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)₂、CO₂H、-CO₂C₁₋₄アルキル、-CONH₂、-CONHC₁₋₄アルキル、または-CON(C₁₋₄アルキル)₂であり；

R^aは、それぞれ独立して、H、F、OCF₃、CF₃、OH、OC₁₋₄アルキル、CN、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)₂、-CONH₂、-CONHC₁₋₄アルキル、または-CON(C₁₋₄アルキル)₂であり；

R^bは、それぞれ独立して、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキル、OH、OC₁₋₄アルキル、CF₃、OCF₃、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)₂、CO₂H、-CO₂C₁₋₄アルキル、-CONH₂、-CONHC₁₋₄アルキル、または-CON(C₁₋₄アルキル)₂であり；

R^eは、それぞれ独立して、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキル、OH、OC₁₋₄アルキル、CF₃、OCF₃、NH₂、NHC₁₋₄アルキル、N(C₁₋₄アルキル)₂、NO₂、CO₂H、-CO₂C₁₋₄アルキル、-CONH₂、-CONHC₁₋₄アルキル、-CON(C₁₋₄アルキル)₂、Ph、Bn、またはOPhであり；

nは、それぞれ0、1、2および3から選択され；および

tは、それぞれ1、2および3から選択されるが；但し、

i) R⁷は、HまたはCF₃である場合、R¹、R²、R³またはR⁴は、フェノキシ以外であり；または

ii) R⁷は、H、Cl、またはCF₃である場合、R⁵は、フェニル以外である]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む。

【0029】

第十七の態様として、本発明は、第十六の態様の範囲において、

R¹が、H、Me、t-Bu、OH、F、Cl、Br、CN、NH₂、NO₂、-CH₂OH、-CH(Me)OH、-CO₂Me、-CH₂NH(4-CF₃-Bn)、-CH₂N(Me)Et、-CH₂N(Me)Bn、-CH₂N(Me)(4-CF₃-Bn)、-CH₂

10

20

30

40

50

(4-Bn-1-ピペラジニル)、-CH(Me)N(Me)(Bn)、
 -CO(4-Bn-1-ピペラジニル)、-CONH₂、-CONH-ネオペンチル、-
 CONHBn、-CONH(4-CF₃-Bn)、-CON(Me)Et、-CON(Me)
 (Bn)、または-NEt₃⁺Cl⁻であり；

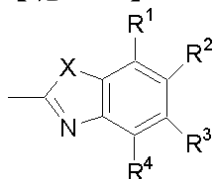
R²が、H、Me、i-Pr、t-Bu、ビニル、Ph、F、Cl、Br、CF₃、OH
 、OMe、OEt、OPh、OBn、OCF₃、CN、NMe₂、NO₂、-COMe、-
 CPh、-CO-2-チエニル、-CO₂Me、-CO₂Et、-CO₂-ネオペンチル
 、-CO₂CH₂CH=CH₂、-CH₂OH、-CH₂OEt、-CH(Me)OH、
 -CH(Me)OMe、-CH(Me)OCH₂C(Me)₂CH₂N(Me)₂、-CH(Me)
 OBn、-CH(Me)O(4-i-Pr-Bn)、-CH(Me)O(3-CF₃-Bn) 10
 、-CH(Me)O(4-CF₃-Bn)、-CH(Me)O(4-OPh-Bn)
 、-CH(Me)O(3,5-ジCl-Bn)、-CH(Me)OCH₂(1-Bn
 -ピペリジン-4-イル)、-C(Me)₂OH、
 -CH₂NHBn、-CH₂NH(4-CF₃-Bn)、-CH₂N(Me)Bn、-CH(Me)
 NHCH₂-2-ピリジニル、
 -CH(Me)NHCH₂-4-ピリジニル、-CH(Me)NHCH₂(6-Cl-ピリ
 ジン-3-イル)、
 -CH(Me)N(Me)(i-Bu)、-CH(Me)N(Me)Bn、-CH(Me)
 N(Me)(4-OMe-Bn)、
 -CH(Me)N(Me)(4-F-Bn)、-CH(Me)N(Me)(3-Cl-B 20
 n)、-CH(Me)N(Me)(4-Cl-Bn)、
 -CH(Me)N(Me)(3-CF₃-Bn)、-CH(Me)N(Me)(4-CF₃
 -Bn)、
 -CH(Me)N(Me)(3,4-ジCl-Bn)、-CH(Me)N(Me)CH₂
 CH₂Ph、
 -CH(Me)N(Me)CH₂-2-ピリジニル、-CH(Me)N(Me)CH₂-ピ
 リジン-3-イル、
 -CH(Me)N(Me)CH₂-4-ピリジニル、-CH(Me)N(Me)CH₂-
 2-フラニル、
 -CH(Me)N(Me)CH₂-2-チエニル、-CH(Me)N(Me)CH₂-(5 30
 -Me-2-チエニル)、
 -CH(Me)N(Me)CH₂-(5-Cl-2-チエニル)、-CH(Me)N(Et)
 Bn、-CH(Me)N(Et)(4-Me-Bn)、
 -CH(Me)N(Et)(2-Cl-Bn)、-CH(Me)N(Bn)CH₂CN、
 -CH(Me)N(Bn)CH₂CH₂OH、
 -CH(Me)N(Bn)CH₂CH₂Me、-CH(Me)N(Bn)CH₂CONMe
 2、
 -CH(Me)N(Bn)CH₂CON(Me)(Bn)、-CH(Me)-2-イソイ
 ンドリニル、
 -CH(Me)-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル)、-CH(M 40
 e)(4-Bn-1-ピペラジニル)、
 -CONH-ネオペンチル、-CONHBn、-CONH(4-CF₃-Bn)、-CO
 NH(4-NO₂-フェネチル)、
 -CONHCH₂CH₂NHPh、4-モルホリニル、または1-ピラゾリルであり；

R³が、H、Me、t-Bu、Ph、OMe、OBn、F、Cl、Br、CF₃、NO₂
 、-CO-2-チエニル、または1-イミダゾリルであり；

R⁴が、H、Me、Et、i-Pr、F、Cl、Br、CF₃、NO₂、OMe、SMe
 、NH₂、NHMe、NHBn、-NH(4-OMe-Bn)、-NH(4-CF₃-Bn)
)、-NH(4-OCF₃-Bn)、-CO₂Me、-NHCO-t-Bu、
 -NHCO-シクロプロピル、-NHCO-フェネチル、-NHCOCH₂OMe、-N 50

HCOCH₂OPh、-NHCOCH₂OBn、-NHCOCH₂O-(4-t-Bu-Ph)、
 -NHCO(4-Ph-Ph)、
 -NHCO(5-(3,5-ジCl-OPh)-2-フラニル)、-NHCOCC(Me)
 2O(4-Cl-Ph)、-NHCO₂Et、または-NHSO₂(i-Pr)であるか；
 あるいは、

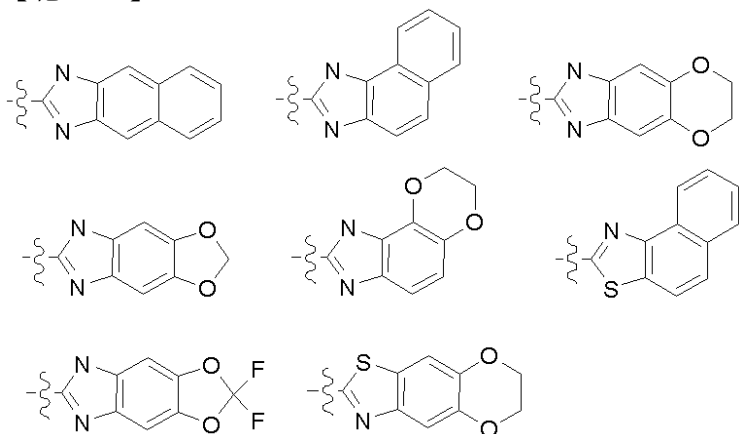
【化25】



10

は、

【化26】

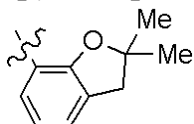


20

であり；

R⁵が、Ph、2-Et、3-Et-Ph、2-i-Pr-Ph、2-t-Bu-Ph、
 3-F-Ph、2-Cl-Ph、3-Cl-Ph、3-Br-Ph、3-CN-Ph、
 2-CF₃-Ph、3-CF₃-Ph、2-OCF₃-Ph、3-OCF₃-Ph、3-Ph
 -Ph、2,3-ジCl-Ph、2,5-ジCl-Ph、3,5-ジCl-Ph、2-F
 -3-CF₃-Ph、2-F-5-CF₃-Ph、2-Cl-5-CF₃-Ph、3,5-
 ジCF₃-Ph、または

【化27】



であり；および

R⁷が、H、Cl、OMe、NHMe、-CO₂Me、または-CONH₂であるが；但
 し、

40

i) R⁷は、Hである場合、R²は、OPh以外であり；または

ii) R⁷は、HまたはClである場合、R⁵は、フェニル以外である

式(Ic)の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、
 あるいはプロドラッグを含む。

【0030】

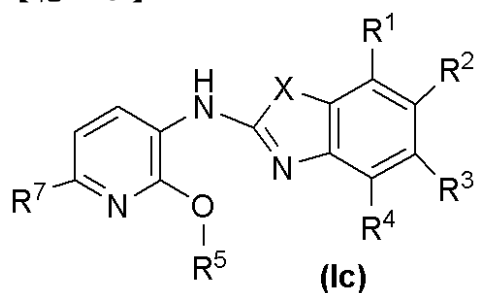
第十八の態様として、本発明は、実施例1～296から選択される化合物、またはその
 立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグ体を提供す
 る。

【0031】

他の態様として、本発明は、式(Ic)：

50

【化 2 8】



[式中、

10

Xは、NH、OまたはSであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、H、Me、t-Bu、Ph、F、Cl、Br、 CF_3 、OMe、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、 $-COPh$ 、 $-CO-2$ -チエニル、または1-イミダゾリルであるか；

あるいは、 R^1+R^2 、 R^2+R^3 、または R^3+R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、炭素原子ならびにN、NH、OおよびS(O)_pから選択される0～3個のヘテロ原子からなり、0～1個の R^b で置換された5または6員の炭素環またはヘテロ環を形成し；

R^5 は、0～2個の R^b で置換されたフェニルであり；

R^7 は、H、Cl、 OCH_3 、 CO_2Me 、または $CONH_2$ であり；および

20

R^b は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、OH、 CO_2H 、 NH_2 、 CF_3 、 OCF_3 、または C_{1-4} アルキルオキシである]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む。

【0032】

他の態様として、本発明は、第十一の態様の範囲内において、

R^1 が、H、Me、t-Buまたは NO_2 であり；

R^2 が、H、Me、t-Bu、Ph、F、Cl、 CF_3 、OMe、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2Et$ 、 $-COPh$ 、または $-CO-2$ -チエニルであり；

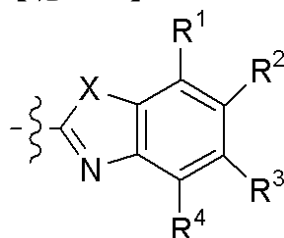
30

R^3 が、H、Me、t-Bu、Ph、F、Cl、 CF_3 、 NO_2 、 $-CO-2$ -チエニル、または1-イミダゾリルであり；

R^4 が、H、Me、F、Cl、Br、 CF_3 、または NO_2 であるか；

あるいは、

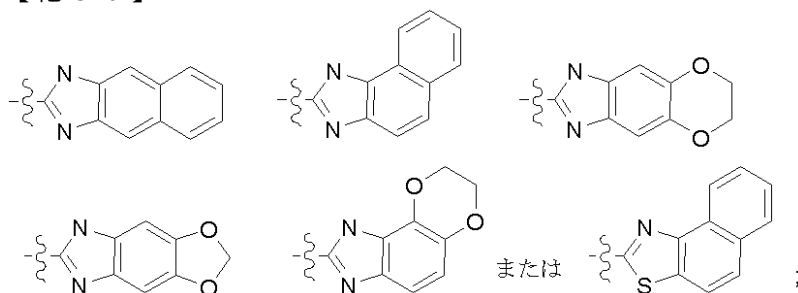
【化 2 9】



40

は、

【化 3 0】



であり；

R^5 が、Ph、2-t-Bu-Ph、2-Cl-Ph、3-Et-Ph、3-F-Ph、3-Cl-Ph、3-Br-Ph、3-CN-Ph、2-CF₃-Ph、3-CF₃-Ph、2-OCF₃-Ph、3-OCF₃-Ph、3-Ph-Ph、2, 3-ジCl-Ph、2, 5-ジCl-Ph、3, 5-ジCl-Ph、2-F-3-CF₃-Ph、2-F-5-CF₃-Ph、2-Cl-5-CF₃-Ph、または3, 5-ジCF₃-Phであり；および

R^7 が、H、Cl、OMe、-CO₂Me、または-CONH₂である

式(Ic)の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを含む。

【0033】

他の態様として、本発明は、医薬的に許容される担体および治療上の有効量の少なくとも一つの本発明化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ体を含む医薬組成物を提供する。

【0034】

他の態様として、本発明は、少なくとも一つの本発明化合物、または医薬的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグ体の治療上の有効量をその治療に必要な患者に投与することからなる血小板反応性を調節するための方法を提供する。

【0035】

他の態様として、本発明は、少なくとも一つの本発明化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ体の治療上の有効量をその治療に必要な患者に投与することからなる血栓塞栓性障害を治療するための方法を提供する。

【0036】

他の態様として、該血栓塞栓性障害は、心動脈血管血栓塞栓性障害、心静脈血管血栓塞栓性障害、大脳動脈血管血栓塞栓性障害、および大脳静脈血管血栓塞栓性障害からなる群から選択される。

【0037】

他の態様として、該血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、初期の心筋梗塞、再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、発作、アテローム性動脈硬化症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、静脈血栓症、動脈塞栓症、冠状動脈血栓症、脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および(a)人工弁または他の移植片、(b)留置カテーテル、(c)ステント、(d)心肺バイパス、(e)血液透析、および(f)血液が血栓症を促進する人工物表面に曝される他の方法がもたらす血栓症からなる群から選択される。

【0038】

他の態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を治療するために、本発明化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ体の有効量を投与することからなる血栓塞栓性障害の治療に必要な患者を治療する新規な方法を提供する。

【0039】

他の態様として、本発明は、第一の治療剤が、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩であり、付加的な治療剤が、抗凝血性剤、抗血小板薬、トロンビン阻害剤、血栓溶解剤、および線維素溶解剤またはその組合せから選択される、第一および付加的な治

10

20

30

40

50

療剤の治療上の有効量をその治療に必要な患者に投与することからなる血栓塞栓性障害を治療するための方法を提供する。

【0040】

好ましい態様として、本発明は、第二の治療剤が、ワーファリン、非分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、合成五糖類、ヒルジン、アルガトロバン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダック、インドメタシン、メフェナム酸、ジピリダモール、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、チロフィバン、エプチフィバチド、アブシキシマブ、メラガトラン、キシメラガトラン、ジスルファトヒルジン、組織プラスミノーゲン活性化因子、修飾組織プラスミノーゲン活性化因子、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼ、およびストレプトキナーゼから選択される血栓塞栓性障害を治療するための方法を提供する。 10

【0041】

好ましい態様として、本発明は、付加的な治療剤が抗血小板薬またはその組合せである血栓塞栓性障害を治療するための方法を提供する。

【0042】

好ましい態様として、本発明は、付加的な治療剤が、抗血小板薬のクロピドグレルおよび／またはアスピリンである血栓塞栓性障害を治療するための方法を提供する。

【0043】

他の態様として、本発明は、血栓塞栓性障害を治療するために、本発明化合物またはその医薬的に許容される塩の有効量を投与することからなる新規な方法を提供する。 20

【0044】

他の態様として、本発明は、治療に使用するための本発明化合物を提供する。

【0045】

他の態様として、本発明は、血栓塞栓性障害の治療用の薬剤を製造するための本発明化合物の使用も提供する。

【0046】

他の態様として、本発明は、

(a) 第一の容器；

(b) 第一の容器内に入れられた医薬組成物であって、該組成物が、本発明化合物またはその医薬的に許容される塩からなる第一の治療剤を含む医薬組成物；および 30

(c) 該医薬組成物が血栓塞栓性障害の治療のために使用され得ることが記載された能書からなる新規な製品を提供する。

【0047】

他の好ましい態様として、本発明は、

(d) 構成物(a)および(b)を第二の容器内に入れ、構成物(c)を第二の容器の内側または外側に入れられている第二の容器をさらに含む、新規な製品を提供する。

【0048】

他の態様として、本発明は、

(a) 第一の容器；

(b) 第一の容器内に入れられた医薬組成物であって、該組成物が本発明化合物またはその医薬的に許容される塩からなる第一の治療剤を含む医薬組成物；および 40

(c) 医薬組成物が、血栓塞栓性障害を治療するのに第二の治療剤と組み合わせて使用され得ることが記載された能書を含む、新規な製品を提供する。

【0049】

他の好ましい態様として、本発明は、

(d) 構成物(a)および(b)を第二の容器内に入れ、構成物(c)を第二の容器の内側または外側に入れられている第二の容器をさらに含む、新規な製品を提供する。

【0050】

本発明は、その精神と本質的特徴から逸脱することなく他の具体的な形態に具現化され 50

うる。本発明は、本明細書に記載される本発明の好ましい態様のすべての組合せを含む。本発明のありとあらゆる態様は、付加的なより好ましい態様を記載するのにいずれの他の態様とともに用いても良いことが理解される。好ましい態様のそれぞれ個別の要素がそれ自身の独立した好ましい態様であることも理解されうる。さらに、態様のいずれかの要素は、付加的な態様を記載するのにいずれかの態様からのありとあらゆる他の態様と組み合わせられることを意味している。

【0051】

(定義)

本明細書に記載される化合物は、不斉中心を有する。非対称に置換された原子を含む本発明化合物は、光学活性またはラセミ体で単離され得る。例えば、ラセミ体の光学分割によるか、または光学活性な出発原料からの合成による光学活性体を製造する方法は、当該技術分野で周知である。オレフィンおよびC=N二重結合のような二重結合の幾何異性体も、本明細書で記載される化合物に存在し、すべてそのような安定な異性体は、本発明に意図される。本発明化合物のシスおよびトランス幾何異性体は記載され、異性体の混合物または分離した異性体として単離され得る。特定の立体化学または異性体が具体的に指示されない限り、構造のすべてのキラル、ジアステレオマー、ラセミ体およびすべての幾何異性体を意味する。本明細書で製造される本発明化合物および中間体を調製するために使用されるすべてのプロセスは、本発明の一部とみなされる。表示または記述された化合物のすべての互変異性体もまた、本発明の一部とみなされる。

10

【0052】

下記は、本明細書で使用される用語の定義である。本明細書の基または用語のために提供される最初に出てくる定義は、特に指示しない限り、個別にまたは他の基の一部として、本明細書を通してその基または用語に適用させる。

20

【0053】

好ましくは、本発明化合物の分子量は、モルあたり約500、550、600、650、700、750、または800グラム以下である。好ましくは、分子量は、モルあたり約800グラム以下である。より好ましくは、分子量は、モルあたり約750グラム以下である。さらにより好ましくは、分子量は、モルあたり約700グラム以下である。

【0054】

本明細書において、用語「置換された」とは、指定された原子上で、1またはそれ以上のいずれかの水素が、指定の基から選択されて置き換わることを意味し、但し、指定された原子の標準の原子価を超えず、置換により安定な化合物を生じる。置換基が、ケト（すなわち、=O）であるとき、原子上の2個の水素が置き換わる。環系（例えば、炭素環またはヘテロ環）が、いわゆるカルボニル基または二重結合で置換されるとき、カルボニル基の炭素原子または環の一部（すなわち環内）にある二重結合の一つの炭素原子を意味する。本明細書において、環の二重結合は、二つの隣接する環の原子（例えば、C=C、C=N、またはN=N）間で形成される二重結合である。

30

【0055】

本発明は、本化合物に生じる原子のすべての同位体を含むことを意味する。同位体は、同一の原子数を有するそれらの原子を含むが、異なる質量数を有する。一般例によって、制限はなく、水素の同位体はトリチウムおよび重水素を含む。炭素の同位体は、C-13およびC-14を含む。

40

【0056】

本発明化合物に窒素原子（例えば、アミン）がある場合、これらは、酸化剤（例えば、MCPBAおよび／または過酸化水素）で処理することにより、N-オキシドに変換することができ、他の本発明化合物を与える。従って、表示および記載されたすべての窒素原子は、表示の窒素原子およびそのN-オキシド（N→O）誘導体の両方の範囲に及ぶと考えられる。

【0057】

いずれかの記号（例えば、R^{2b}、R^{8b}など）が、化合物のいずれかの構成または式で複

50

数回登場する場合、それぞれのその定義は、別に出てくるすべての定義と独立する。それ故、例えば、基が、0～3個の R^{2b} で置換されることを示すなら、該基は、最大3個までの R^{2b} 基で適宜置換され、それぞれの R^{2b} は、 R^{2b} の定義から独立して選択される。また、置換基および／または記号の組合せは、そのような組合せが安定な化合物を生じる場合に限り、許容される。

【0058】

置換基への結合が、環の2個の原子を繋ぐ結合を交差することを示すとき、そのような置換基は、環上のいずれかの原子に結合されうる。そのような置換基が所定の式の化合物の残基に結合されることによって、置換基が原子を指定することなく記載される場合、該置換基は、そのような置換基でいずれの原子を経由して結合してもよい。置換基および／または記号の組合せは、そのような組合せが安定な化合物を生じる場合に限り、許容される。

10

【0059】

本明細書において、「アルキル」または「アルキレン」とは、所定の数の炭素原子を有する脂肪族炭化水素で飽和された分枝鎖および直鎖の両方を含むことを意味する。例えば、「 C_1-C_{10} アルキル」（またはアルキレン）は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 および C_{10} アルキル基を含むことを意味する。さらに、例えば、「 C_1-C_6 アルキル」とは、1～6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキルの具体例は、これに限らないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、2-メチルブチル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-メチルペンチル、および4-メチルペンチルを含む。

20

【0060】

「アルケニル」または「アルケニレン」とは、所定の数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖配置の炭化水素鎖および鎖に沿ったいずれかの安定な点で生じうる1またはそれ以上の不飽和炭素-炭素結合を含むことを意味する。例えば、「 C_2-C_6 アルケニル（またはアルケニレン）」とは、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルケニル基を含むことを意味する。アルケニルの具体例は、これらに限らないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニル等を含む。

30

【0061】

「アルキニル」または「アルキニレン」とは、直鎖または分枝鎖配置の炭化水素鎖、および該鎖のいずれの安定な点で生じる1またはそれ以上の炭素-炭素三重結合を含むことを意味する。例えば、「 C_2-C_6 アルキニル」（またはアルキニレン）とは、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等のような C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルキニル基を含むことを意味する。

【0062】

「シクロアルキル」とは、所定の数の炭素原子を有する飽和の環基を含むことを意味する。例えば、「 C_3-C_6 シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等を意味する。

40

【0063】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」とは、酸素架橋を介して結合される指示された数の炭素原子で上にて定義されるアルキル基を意味する。例えば、「 C_1-C_6 アルコキシ」（またはアルキルオキシ）とは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルコキシ基を含むことを意味する。アルコキシの具体例は、これらに限らないが、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、および*s*-ペントキシを含む。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」とは、例えば、メチル-S-、エチル-S-等のような硫黄架橋を介して結合される指示された数の炭素原子で上にて定義されるアルキル基を意味する。

50

【0064】

本明細書において、「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味し；「カウンターイオン」とは、クロリド、ブロミド、ヒドロキシド、アセテート、スルフェート等のような小さい、負に荷電した種を意味するために使用する。

【0065】

「ハロアルキル」とは、1またはそれ以上のハロゲン（例えば、 $-C_vF_w$ は、 $v=1\sim 3$ および $w=1\sim (2v+1)$ ）で置換された指定の数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の飽和炭化水素基を含むことを意味する。ハロアルキルの具体例は、これらに限らないが、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルを含む。ハロアルキルの具体例は、1またはそれ以上のフッ素原子で置換された指示された数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の飽和炭化水素を含むことを意味する「フルオロアルキル」も含む。

10

【0066】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」とは、酸素架橋を介して結合される指示された炭素原子で上にて定義されるハロアルキル基を意味する。例えば、「 C_1-C_6 ハロアルコキシ」とは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 ハロアルコキシ基を含むことを意味する。ハロアルコキシの具体例は、これらに限らないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ等を含む。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」とは、例えば、トリフルオロメチル-S-、ペンタフルオロエチル-S-等のような硫黄架橋を介して結合される指示された数の炭素原子で上にて定義されるハロアルキル基を意味する。

20

【0067】

本明細書において、「炭素環」とは、安定な3、4、5、6または7員単環または二環のいずれか、または飽和、とりわけ部分的に不飽和、または芳香族であるいずれかの7、8、9、10、11、12または13員の二環または三環を意味する。該炭素環の具体例は、これらに限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3. 3. 0] ビシクロオクタン、[4. 3. 0] ビシクロノナン、[4. 4. 0] ビシクロデカン（デカリン）、[2. 2. 2] ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、またはテトラヒドロナフチル（テトラリン）を含む。特に指示しない限り、好ましい炭素環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、およびインダニルである。用語「炭素環」が使用されるとき、それは、「アリール」を含むことを意味する。

30

【0068】

本明細書において、用語「二環性炭素環」または「二環性炭素環基」とは、2個の縮環を含み、炭素原子からなる安定な9または10員炭素環系を意味する。2個の縮環のうち、1個の環は、2番目の環に縮合したベンゾ環であり、2番目の環は飽和され、部分的に不飽和であるか、または不飽和である5または6員炭素環である。二環性の炭素環基は、安定な構造を生じるいずれかの炭素原子で、そのペンダント基に結合され得る。本明細書に記載される二環性の炭素環基は、もし生じる化合物が安定であるなら、いずれかの炭素で置換されうる。二環性の炭素環基の具体例は、これに限らないが、ナフチル、1, 2-ジヒドロナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、およびインダニルである。

40

【0069】

本明細書において、用語「アリール」、「 C_6-C_{10} アリール」または「芳香族残基」とは、指示があるなら、例えば、フェニルまたはナフチルのような指示された数の炭素原子を含む芳香族部分を意味する。特に指示がなければ、「アリール」、「 C_6-C_{10} アリール」または「芳香族残基」とは、H、OH、 OCH_3 、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $N(CH_3)H$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $C(=O)CH_3$ 、SCH

50

3、 $\text{S}(\text{=O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CO_2H 、および CO_2CH_3 から選択される0～3個の基で非置換であるか、または置換されうる。

【0070】

本明細書において、用語「ヘテロ環」または「ヘテロ環基」とは、飽和、部分的に不飽和、または完全に飽和される安定な5、6または7員の単環または二環性、または7、8、9、10、11、12、13または14員の二環性ヘテロ環を意味し、それらが炭素原子および独立して、N、OおよびSからなる群から選択される、1、2、3または4個のヘテロ原子からなり、上で定義されるヘテロ環のいずれかは、ベンゼン環と縮合するいずれかの二環性の基を含む。窒素原子および硫黄ヘテロ原子は、 $-\text{NO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、または $-\text{SO}_2-$ に適宜酸化されうる。ヘテロ環は、安定な構造を生じるヘテロ原子または炭素原子のいずれかで、そのペンダント基に結合され得る。本明細書に記載されるヘテロ環基は、生じた化合物が安定であるなら、炭素原子または窒素原子上で置換されうる。特に記載されるなら、ヘテロ環内の窒素原子は、適宜四級化され得る。ヘテロ環内のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は、お互い隣接しないことが好ましい。ヘテロ環内のSおよびO原子の総数が1以下であることが好ましい。用語「ヘテロ環」が用いられるとき、ヘテロアリアルを含むことを意味する。

10

【0071】

本明細書において、用語「芳香族ヘテロ環系」または「ヘテロアリアル」とは、例えば、硫黄、酸素、または窒素のような少なくとも一つのヘテロ原子環の一員を含む単環および多環の芳香族炭化水素を意味する。好ましいヘテロアリアル基は、炭素原子および独立して、N、NH、OおよびSからなる群から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子からなる安定な5、6または7員の単環、または7、8、9または10員の二環性ヘテロ環の芳香環である。芳香族ヘテロ環内に、SおよびO原子の総数が1以下であることを意味する。ヘテロアリアル基は、限定しないが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フラニル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリール (pyrryl)、オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル-S-オキシド、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル-S-ジオキシド、ベンゾオキサゾリル-2-オンイル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキササン等を含む。ヘテロアリアル基は、置換されるか、または非置換でありうる。

20

30

【0072】

ヘテロ環の具体例は、これらに限らないが、2-ピロリドニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、2H-ピロリル、3H-インドリル、4-ピペリドニル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダザロニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、b-カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イミダゾロピリジニル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサ

40

50

ゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシインドリル、フェナスリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チアゾロピリジニル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、およびキサンセニルを含む。

【0073】

好ましい5～10員ヘテロ環は、これらに限らないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、オキシインドリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルを含む。

【0074】

好ましい5～6員ヘテロ環は、これらに限らないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルを含む。また、例えば上記のヘテロ環を含む縮環およびスピロ化合物も含まれる。

【0075】

本明細書において、用語「二環性のヘテロ環」または「二環性のヘテロ環基」とは、2個の縮環を含み、炭素原子および独立して、N、OおよびSからなる群から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子からなる安定な9または10員ヘテロ環系を意味する。2個の縮環のうち、1個の環は、それぞれ2番目の環に縮合したヘテロアリアル5員環、ヘテロアリアル6員環またはベンゾ環からなる5または6員の単環の芳香環である。2番目の環は、飽和、部分的に不飽和、または不飽和である5または6員の単環であり、ヘテロ5員環、ヘテロ6員環または炭素環を含む（但し、2番目の環が炭素環である場合、最初の環がベンゾではない）。

【0076】

二環性のヘテロ環基は、安定な構造を生じるヘテロ原子または炭素原子のいずれかでそのペンダント基と結合されうる。本明細書に記載される二環性のヘテロ環基は、生じた化合物が安定なら炭素または窒素原子上で置換されうる。ヘテロ環内のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は、お互い隣接しないことが好ましい。ヘテロ環内のSおよびO原子の総数が、1以下であることが好ましい。

【0077】

二環性のヘテロ環基の具体例は、これに限らないが、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、および1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリンである。

【0078】

架橋環もまた、炭素環またはヘテロ環の定義に含まれる。架橋した環は、1またはそれ以上の原子（すなわち、C、O、NまたはS）が2個の隣接しない炭素または窒素原子を連結する場合に生じる。好ましい架橋は、これらに限らないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および炭素-窒素基を含む。架橋は、常に単環から三環に変換することに気づく。環が架橋する場合、該置換基は、環が架橋上にも存在されうのために列挙した。

10

【0079】

語句「医薬的に許容される」とは、合理的な利点／リスク比と整合する過度の毒性、炎症、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症無しに人間および動物組織と接して使用するために適した適切な医学的判断の範囲内にあるそれらの化合物、原料、組成物および／または投与形態を意味するために本明細書に用いられる。

【0080】

本明細書において、「医薬的に許容される塩」とは、親化合物がその酸性または塩基性の塩を製造することによって修飾される公開された化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容される塩の具体例は、これらに限らないが、アミンのような塩基性基の天然または有機酸の塩；およびカルボン酸のような酸性基のアルカリまたは有機塩を含む。該医薬的に許容される塩は、例えば、無毒な無機または有機酸からの親化合物が形成する従来の無毒な塩または四級アンモニウム塩を含む。例えば、そのような従来の無毒な塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸のような無機酸から生じるもの；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、酪酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモイン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸等のような有機酸から調製される塩を含む。

20

30

【0081】

本発明の医薬的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含む親化合物を従来の化学的な方法によって合成される。一般的に、そのような塩は、水中または有機溶媒中、または二つの混合物中で、これらの化合物の遊離酸または塩基の形態を量論量の適当な塩基または酸と反応することにより調製し、一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水溶媒が好ましい。適当な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company Easton, PA, 1985, p. 1418に見出され、この開示は、参照によって本明細書に引用する。

【0082】

本発明化合物およびその塩は、それらの互変異性体で存在し、水素原子を分子の他の部分に置き換えて、その結果、分子の原子間の化学結合を再配列させる。それらが存在する範囲において、すべての互変異性体が本発明に含まれることが理解されるべきである。さらに、発明化合物は、それ故、エナンチオマーおよびジアステレオマー体中存在するトランスおよびシス異性体を有し、1またはそれ以上のキラル中心を含む。本発明は、そのようなすべての異性体、ならびにシスおよびトランス異性体の混合物、ジアステレオマー混合物およびエナンチオマーのラセミ混合物（光学異性体）を含む。具体的な記載が化合物（または不斉中心）の配置（シス、トランスまたはRもしくはS）にされないとき、異性体のいずれか一つ、または1以上の異性体の混合物を意味する。調製するための方法は、出発原料として、ラセミ体、エナンチオマー、またはジアステレオマーを使用することが

40

50

できる。エナンチオマーまたはジアステレオマー生成物を調製するとき、それらは、例えば、クロマトグラフまたは分別結晶化による従来の方法で分離されうる。発明化合物は、フリー体または水和物で存在しうる。

【0083】

本発明化合物は、それらの調製後、好ましくは単離し、99重量%に等しいか、またはそれ以上の本発明化合物（「実質的に純粋」）の量を含む組成物を得るために精製し、次いで、本明細書に記載するように使用されるか、または製剤化される。該「実質的に純粋」な化合物もまた、本発明の一部として考えられる。

【0084】

「安定な化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物から有用な純度での単離、および有効な治療剤への製剤化を切り抜けるのに充分強固である化合物を示すことを意味する。本発明化合物は、N-ハロ、S(O)₂H、またはS(O)H基を含まないことが好ましい。

【0085】

さらに、式Iの化合物は、プロドラッグ体を有しうる。生体内で、生物活性剤（すなわち、式Iの化合物）を提供するために変換されるいずれかの化合物は、発明の範囲および精神におけるプロドラッグである。プロドラッグの種々の形態は、当該技術分野で周知である。そのようなプロドラッグ誘導体の具体例は、

- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), and Methods in Enzymology, Vol. 42, at pp. 309-396, edited by K. Widder, et. al. (Academic Press, 1985);
 - b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, Design and Application of Prodrugs, by H. Bundgaard, at pp. 113-191 (1991);
 - c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, p. 1-38 (1992);
 - d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 77, p. 285 (1988); および
 - e) N. Kakeya, et. al., Chem Phar Bull., Vol. 32, p. 692 (1984).
- を参照されたい。

【0086】

カルボキシ基を含む化合物は、生体内で加水分解されることによって式Iの化合物自体を得るためのプロドラッグとして提供する生体で加水分解可能なエステルを形成することができる。該プロドラッグは、加水分解が多くの場合、主に消化酵素の影響下で起こるので、好ましくは経口的に投与される。非経口投与は、該エステル体自体が活性であるか、または加水分解が血液中で起こる場合に用いられる。式Iの化合物の生体で加水分解可能なエステルの具体例は、C₁₋₆アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチルのようなC₁₋₆アルカノイルオキシ-C₁₋₆アルキル、例えば、メトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチルのようなC₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルおよび例えば、ペニシリンおよびセファロsporin技術で用いられる他の周知の生体で加水分解可能なエステルを含む。該エステル体は、当該技術分野で公知の従来技術によって調製されうる。

【0087】

本発明化合物の溶媒和物（例えば、水和物）もまた、本発明の範囲であることがさらに理解されるべきである。溶媒和の方法は、通常当該技術分野で公知である。

【0088】

本明細書において、「治療すること」または「治療」とは、哺乳類、とりわけヒトにおける疾病状態の治療に及び、（a）該哺乳類が疾病状態に罹りやすいが、まだそれを有し

10

20

30

40

50

ているけれど診断されていない場合、特に哺乳類において、疾病状態を生じることを予防し；（b）疾病状態を阻害、すなわち、その進行を停止し；および／または（c）疾病状態の軽減、すなわち、疾病状態の退行を引き起こすことを含む。

【0089】

「治療上の有効量」とは、 $P2Y_1$ を阻害するために単独または組合せで投与するとき、有効である本発明化合物の量を含むことを意味する。「治療上の有効量」は、 $P2Y_1$ を阻害するために有効である記載された化合物の組み合わせの量を含むことも意味する。化合物の組合せは、好ましくは相乗的な組合せがよい。例えば、Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55 に記載されるような相乗効果は、併用で投与されるとき

10

【0090】

本明細書において、略語は、下記の通り定義される：「1×」は1回、「2×」は2回、「3×」は3回、「℃」は摂氏温度、「eq」は、当量、「g」は、グラム、「mg」は、ミリグラム、「L」は、リットル、「mL」は、ミリリットル、「μL」は、マイクロリットル、「M」は、モル濃度、「mmol」は、ミリモル、「min」は、分、「h」は、時間、「rt」は、室温、「atm」は、大気圧、「psi」は、ポンド・平方インチ、「conc.」は、濃縮した、「sat」または「sat'd」は、飽和した、「MW」は、分子量、「mp」は、融点、「MS」または「Mass Spec」は、マスペクトル、「ESI」は、電子スプレーイオン化マスペクトル、「HR」は、高分解能、「LC-MS」は、液体クロマトグラフィーマスペクトル、「HPLC」は、高圧液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は、逆相HPLC、「TLC」は、薄層クロマトグラフィー、「NMR」は、核磁気共鳴スペクトル、「 ^1H 」は、プロトン、「δ」は、デルタ、「s」は、シングレット、「d」は、ダブルット、「t」は、トリプレット、「q」は、カルテット、「m」は、マルチプレット、「br」は、ブロード、「Hz」は、ヘルツ、「t1c」は、薄層クロマトグラフィー、「tR」は、および「α」、「β」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は、当該技術分野における当業者に知られる立体化学表記である。

20

30

Me メチル

Et エチル

MeOH メタノール

EtOH エタノール

i-PrOH イソプロパノール

Ph フェニル

Bn ベンジル

t-Bu ターシャリーブチル

AcOH 酢酸

EtOAc 酢酸エチル

40

2MeS-ADP 2-メチルチオアデノシンジホスフェート

cDNA 相補DNA

DMEM ダルベッコ変法イーグル培地

DMF ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

DCE 1, 2-ジクロロエタン

DCM ジクロロメタン

DCC ジシクロヘキシルカルボジイミド

DICまたはDIPCDI ジイソプロピルカルボジイミド

DEA ジエチルプロピルアミン

50

d p p f 1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン
 E D C または E D A C 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩
 E D T A エチレンジアミンテトラ酢酸
 F B S ウシ胎児血清
 H E P E S 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラキシン - 1 - エタンスルホン酸
 H O B T 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
 O T f O S O ₂ C F ₃
 D - P B S ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水
 P d / C パラジウム炭素
 S C X 強陽イオン交換体
 T E A N, N, N - トリエチルアミン
 T H F テトラヒドロフラン
 T F A トリフルオロ酢酸
 T R I S トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン
 E D C (または E D C . H C l) または E D C I (または E D C I . H C l) もしくは E D A C 3 - エチル - 3' - (ジメチルアミノ) プロピルカルボジイミド塩酸塩 (または 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩)

10

【0091】

特に指示しない限り、溶液比は、体積の相関を表現する。NMR化学シフト (δ) は、百万分率で報告される。フラッシュクロマトグラフィーは、スティルの方法 (Still, W. C. et al. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923) に従って、シリカゲルで実施した。

20

【0092】

(合成)

本発明化合物は、有機合成分野における当業者に公知である多くの方法で調製される。本発明化合物は、合成有機化学分野で公知の合成法と組み合わせるか、または当該技術分野における当業者によって評価されるようなそれらの変更によって、以下に記載される方法を用いて合成される。好ましい方法は、これらに限らないが、以下に記載されたものを含む。該反応は、用いられる試薬および材料に適し、有効である変換に適した溶媒中で実施した。分子上に存在する官能基が提案された変換で構成されることは、有機合成の技術分野における当業者によって理解される。これは時々、合成段階の順番を変更するか、または本発明の所望の化合物を得るために他のものよりある特定のプロセススキームを選択するための判断を必要とする。

30

【0093】

本発明化合物の調製に適用可能な合成法の具体的で有用な概論は、Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, VCH: New York, 1989. に見出される。好ましい方法は、これらに限らないが、以下に記載されたものを含む。本明細書に引用されるすべての参考文献は、参照によってその全体を本明細書に引用する。

【0094】

本発明の新規な化合物は、この節で記載される反応及び技術を用いて調製されうる。また、後述の合成法の記載において、溶媒の選択、反応環境、反応温度、実験および後処理法の持続時間を含むすべての提案された反応条件は、反応にとって標準的な条件であるように選択され、その条件は当該技術分野における当業者によって容易に認識されるものであるということが理解される。反応条件に適合できる置換基の制限は、当該技術分野における当業者に自明であり、その場合は、代替の方法を用いなければならない。

40

【0095】

この分野において、合成経路の計画において、他の主要な考慮すべきことは、本発明で記載される化合物に存在する活性な官能基の保護に使用する保護基の正確な選択であることも認識される。訓練された熟練者に対して、多くの代替基を記載する信頼できる説明書は、Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 199

50

1) である。ここで引用されるすべての参考文献は、参照によってその全体を本明細書に引用する。

【0096】

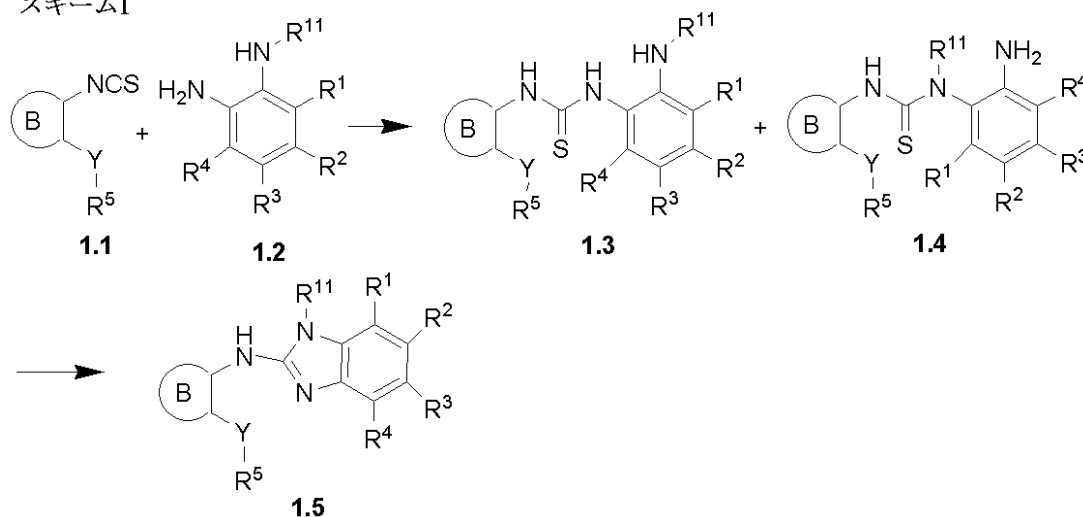
スキーム1～7は、本発明化合物を製造する合成経路を記載する。スキーム1、2、3、7および8は、鍵となるイソチオシアネート中間体4.1またはアミン中間体4.1から本発明化合物の製造を記載する。スキーム4は、対応するアミン体4.1から鍵となるイソチオシアネート中間体4.2の製造を記載する。スキーム5～6は、市販品として入手可能な出発原料からアミン体4.1の製造を記載する。スキーム7は、中間体4.1から本発明化合物の代替的な一般的な合成を記載する。

【0097】

スキーム1は、鍵となるイソチオシアネート中間体1.1から置換ベンズイミダゾールの2つのステップの製造を記載する。2-アミノ置換アニリンは、市販品として入手可能であるか、または有機合成の技術分野における当業者に公知の方法で市販品として入手可能な原料から容易に製造することができる。チオイソシアネート体1.1と1-アミノ置換アニリン1.2の反応は、典型的にはテトラヒドロフラン、エタノール、ジクロロエタンまたはジオキサンのような多様な溶媒中、20℃～60℃の温度で行う。該反応は、二つのチオウレア異性体1.3および1.4に導き、その後両方ともに反応し、ベンズイミダゾール体1.5の単一の異性体を生じる。チオウレアからイミダゾールへの変換は、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたはジメチルホルムアミドのような有機溶媒中、室温でカルボジイミド試薬によって行うことができる。適当なカルボジイミド試薬は、EDC、DCC、またはDICを含む。1.4から1.5に変換するための代替法は、沸騰エタノール中、1.4と黄色酸化水銀および硫黄で処理するか、またはエタノール中、1.4とヨウ化メチルを処理することを含む。

【化31】

スキーム1



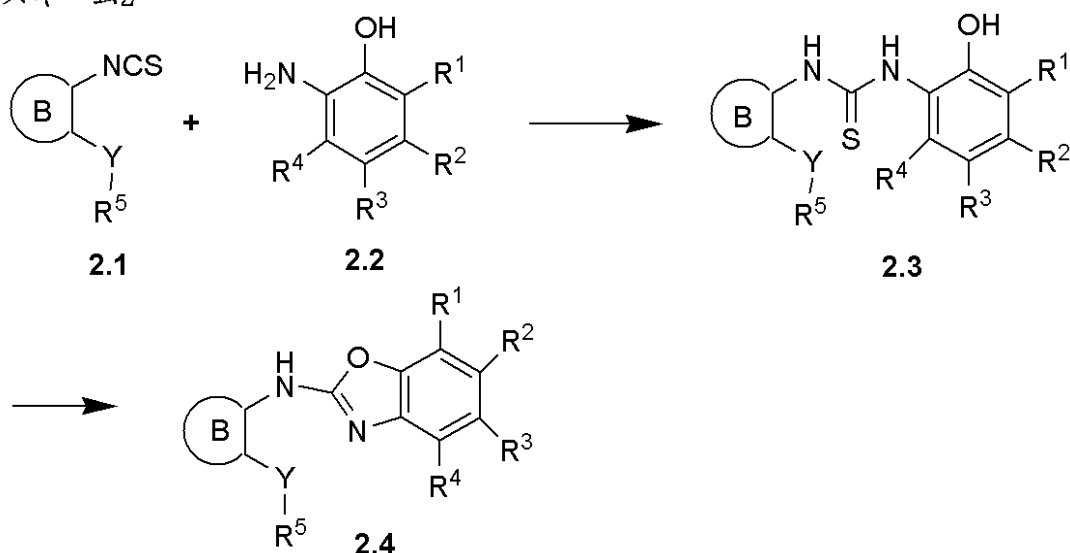
【0098】

スキーム2は、鍵となるイソチオシアネート中間体2.1から置換ベンズオキサゾールの製造を記載する。2-アミノ置換フェノールは、市販品として入手可能であるか、または有機合成の技術分野における当業者に公知の方法で市販品として入手可能な原料から容易に製造することができる。チオイソシアネート体2.1と1-アミノ置換アニリン2.2の反応は、典型的には、テトラヒドロフラン、エタノール、ジクロロエタンまたはジオキサンのような多様な溶媒中、20℃～60℃の温度で行う。該反応は、チオウレア体2.3に導き、続いて反応してベンズオキサゾール体2.4を生成することができる。チオウレア体からベンズオキサゾールへの変換は、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたはジメチルホルムアミドのような有機溶媒中、室温でカルボジイミド試薬によって達成することができる。適当なカルボジイミド試薬は、EDC、DCC、またはDICを含む。2.3から2.4へ変換するための代替法は、メタノール中、2.3を酸化水銀と処理するか

、またはエタノール中、2. 3をヨウ化メチルと処理することを含む。

【化32】

スキーム2



10

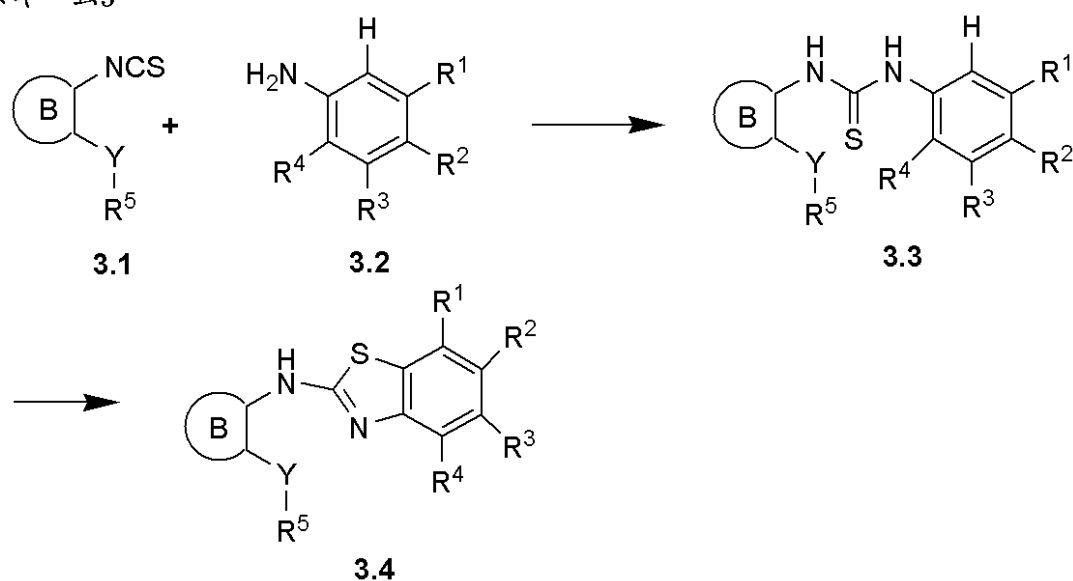
【0099】

スキーム3は、鍵となるイソチオシアネート中間体3. 1からの置換ベンゾチアゾールの製造を記載する。3. 2のような置換アニリンは、市販品として入手可能であるか、または市販品として入手可能な原料から有機合成の技術分野における当業者に公知の方法で、容易に調製することができる。チオイソシアネート体3. 1と置換アニリン体3. 2の反応は、典型的には、テトラヒドロフラン、エタノール、ジクロロエタンまたはジオキサンのような多様な溶媒中、20℃～60℃の温度で行う。該反応は、チオウレア体3. 3に導き、続いて反応してベンゾチアゾール体3. 4を生成することができる。チオウレアからベンゾチアゾールの変換は、無溶媒の塩化チオニルとの処理、または酢酸またはクロロホルムのような溶媒中、臭素との処理によって達成することができる。

20

【化33】

スキーム3



30

40

【0100】

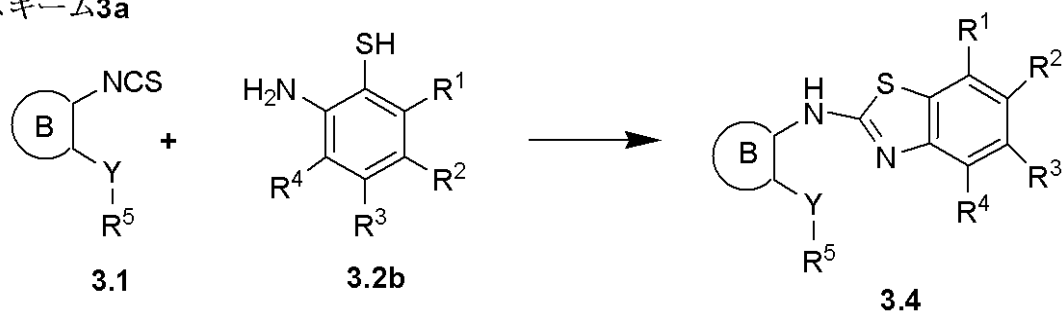
代替的な方法は、スキーム3aに説明する。鍵となるイソチオシアネート中間体3. 1は、市販品として入手可能であるか、または有機合成の技術分野における当業者に公知の方法で市販品として入手可能な原料から容易に調製することができる、2-アミノ置換チオフェノール体3. 2bと反応することができる。チオイソシアネート体3. 1と2-ア

50

ミノ置換チオフェノール体 3. 2b の反応は、典型的にはテトラヒドロフラン、ピリジン、1-メチル-2-ピロリジノンのような異なった反応不活性な溶媒中、20℃～160℃の温度で起こる。

【化 3 4】

スキーム 3a



10

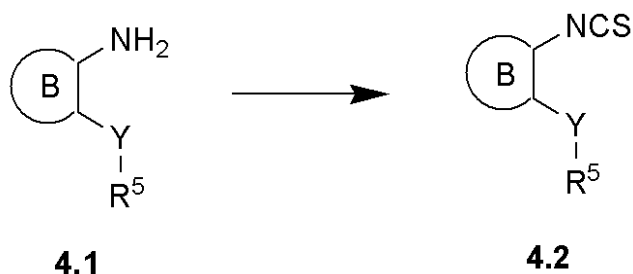
【0101】

スキーム 4 は、鍵となるイソチオシアネート中間体 4. 2 の調製を説明する。アニリン体 4. 1 (スキーム 5～6 に従って調製した) は、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたはトルエンのような有機溶媒中、チオホスゲン等価体と処理し、対応するイソチオシアネート体を生成することができる。チオホスゲン等価体は、チオカルボン酸 O, O-ジピリジン-2-イルエステル、1, 1'-チオカルボニルジ-2, 2'-ピリドン、二硫化炭素、チオカルボニル-ジイミダゾール、およびチオホスゲンを含む。

20

【化 3 5】

スキーム 4



30

【0102】

スキーム 5 は、芳香族求核置換、続く還元反応によるアミノ誘導体 5. 4 の一つの可能な調製法を説明する。ハロゲン (塩素、フッ素、臭素など) でオルト位が置換されたニトロアリール誘導体またはニトロヘテロアリール誘導体 4. 1 は、市販品として入手可能であるか、または有機合成の技術分野における当業者によって容易に調製できる。それらは、置換アルコール、置換アミン、または置換チオールのような求核剤と反応し、それぞれ対応するエーテル、アミン、またはチオエーテルを提供することができる。典型的には、求核剤およびハロニトロ誘導体を炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、または DIEA のような塩基存在下、THF、DMF、トルエン、ジオキサンまたは n-ブタノールのような有機溶媒中で反応する。反応温度は、通常室温から還流までである。時々、マイクロ波照射が反応速度を促進するために用いられる。ジアリールエーテルは、好ましくはオルトクロロニトロアリール誘導体と置換フェノールおよび炭酸セシウムを DMF 中、80℃で反応することにより合成される。ジアリールアミンは、好ましくはオルトクロロニトロアリール誘導体と置換アニリンおよびトリエチルアミンをブタノール中、マイクロ波照射を用いて、210℃で反応することにより合成される。

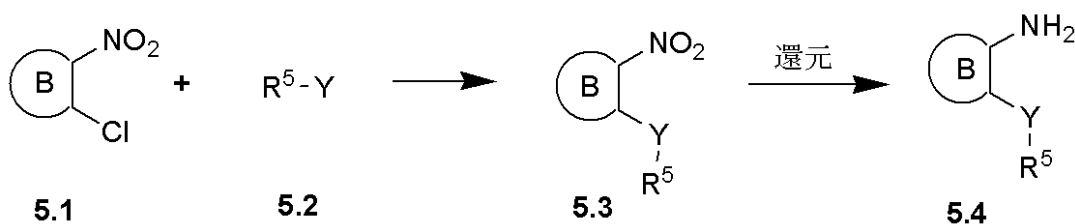
40

【0103】

芳香族求核置換反応に続いて、生じたニトロ誘導体 5. 4 を対応するアニリンに還元することができる。典型的な還元条件は、パラジウムまたは白金のような金属触媒の存在下の水素化を含む。5. 4 またはそのアナログの還元も、SnCl₂ のような還元剤または塩化アンモニウムを含む亜鉛粉末で処理することにより実施してもよい。

50

【化 3 6】
スキーム 5



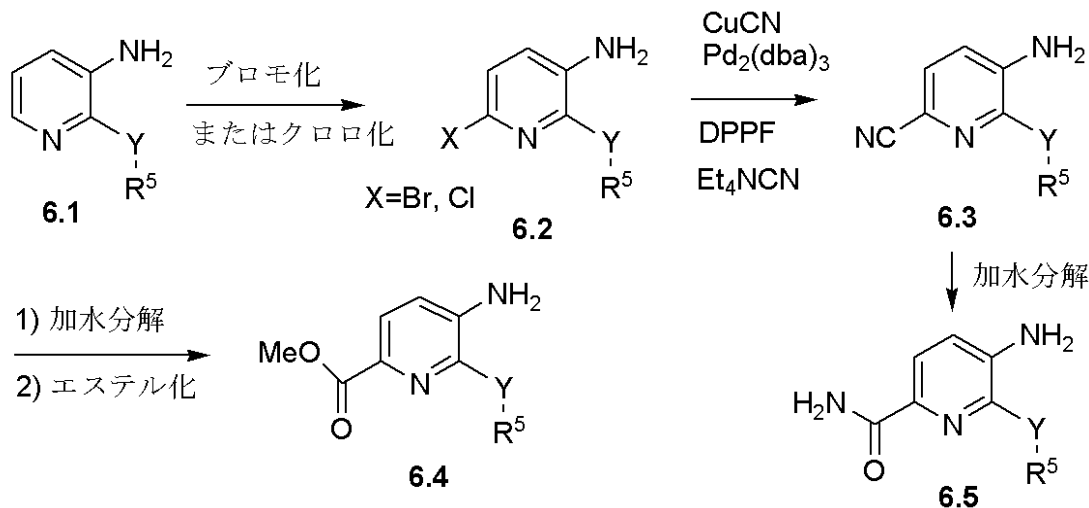
【0104】

10

置換ピリジンアミン体 6. 2、6. 3、6. 4または6. 5の調製は、スキーム 6 に示される。ピリジンアニリン体 6. 1 (スキーム 5 に記載のとおり調製した) を DMF のような有機溶媒中、N-ブロモスクシンイミドまたはN-クロロスクシンイミドのような試薬を用いて、ブロモ化またはクロロ化する。生じた芳香族ブロミドを金属触媒シアノ化によって対応するニトリル体に変換する。例えば、ブロミド体 6. 2 (X = Br) とシアニ化銅 (I)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ビスパラジウム、ジフェニルホスフィンフェロセンおよびテトラブチルアンモニウムシアニドの反応により、対応するニトリル体 6. 3 を与える。生じたニトリル体を水酸化ナトリウム水溶液の処理のような有機合成の技術分野で公知の方法を用いて、対応するカルボン酸に加水分解することができる。対応するカルボン酸からメチルエステル体への変換は、トリメチルシリルジアゾメタンまたはメタノール中で塩酸にて処理することにより行うことができる。別法として、ニトリル体 6. 3 は、酸性または塩基性加水分解によって、対応するアミド体 6. 5 に変換することができる。

20

【化 3 7】
スキーム 6



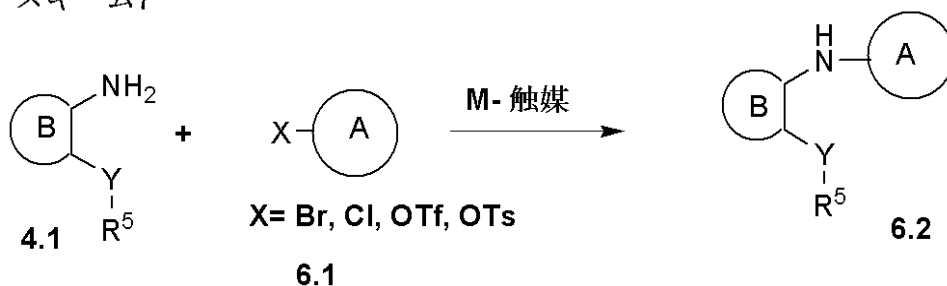
30

【0105】

40

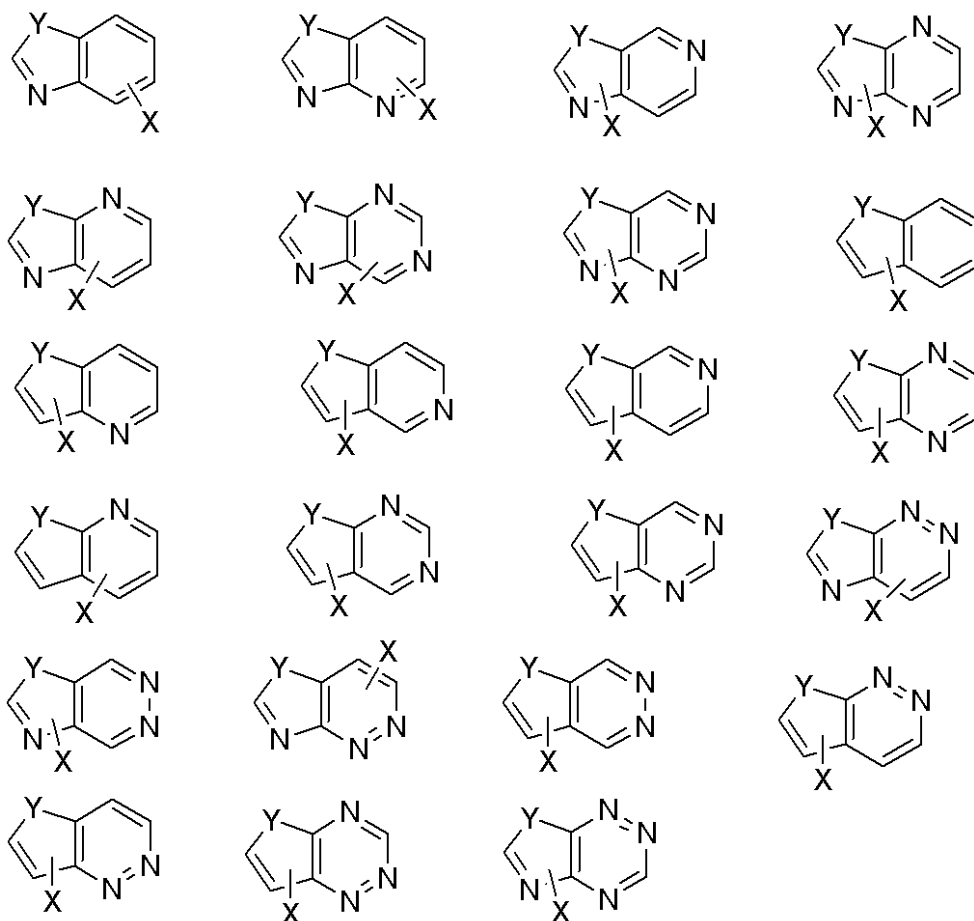
発明化合物の別の合成は、アニリン体 4. 1 とアリールまたはヘテロアリールハライドもしくはトリフレート金属触媒カップリングが含まれる (スキーム 7)。該カップリングの多様な具体例は、以下の文献および書籍: Muci, A. R.; Buchwald, S. L. Top. Curr. Chem. 2002, 219, 131. および Hartwig, J. F. In Modern Amination Methods; Ricci, A., Ed., Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000. によって提供される。金属触媒は、通常、ジホスフィンまたはフェロセンのようなリガンドと錯体化したパラジウムまたはニッケルである。図 1 は、本反応で用いることができる可能なヘテロアリールハライドまたはトリフレートの非網羅的なリストを提供する。

【化 3 8】
スキーム7



10

【化 3 9】
図 1



20

30

X = Br, Cl, OTf; Y = N, O, S; すべてのヘテロアリールは、さらに適宜置換される。

【0106】

本発明化合物の別の合成は、ボロン酸誘導体 8. 3 (またはボロネート、ボレート) と市販品として入手可能であるか、または当該技術分野の当業者によって容易に調製されるスキーム 8 に記載されるアミノ化合物 8. 4 のカップリングを含む。含まれる構造および置換基に依存して、該反応は、CH₂Cl₂ のような適当な有機溶媒中、ピリジンまたは TEA のような塩基の存在下で、0℃～200℃の温度にて、マイクロ波およびモレキュラーシーブズを用いたり、用いなかったりして実施する。図 2 は、該反応に使用される可能なアリールまたはヘテロアリールアミンの不完全な一覧を提供する。標記化合物もまた Steven V. Lay and Andrew W. Thomas in *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5400-5449 による銅触媒 C (アリール) - O ; C (アリール) - N および C (アリール) - S 結合形成のための近代的な合成法の総説的な文献中で記載された方法の一つによって調製することができる。別法として、シロキサン、スタンナンまたは有機ビスマス試薬のような他の

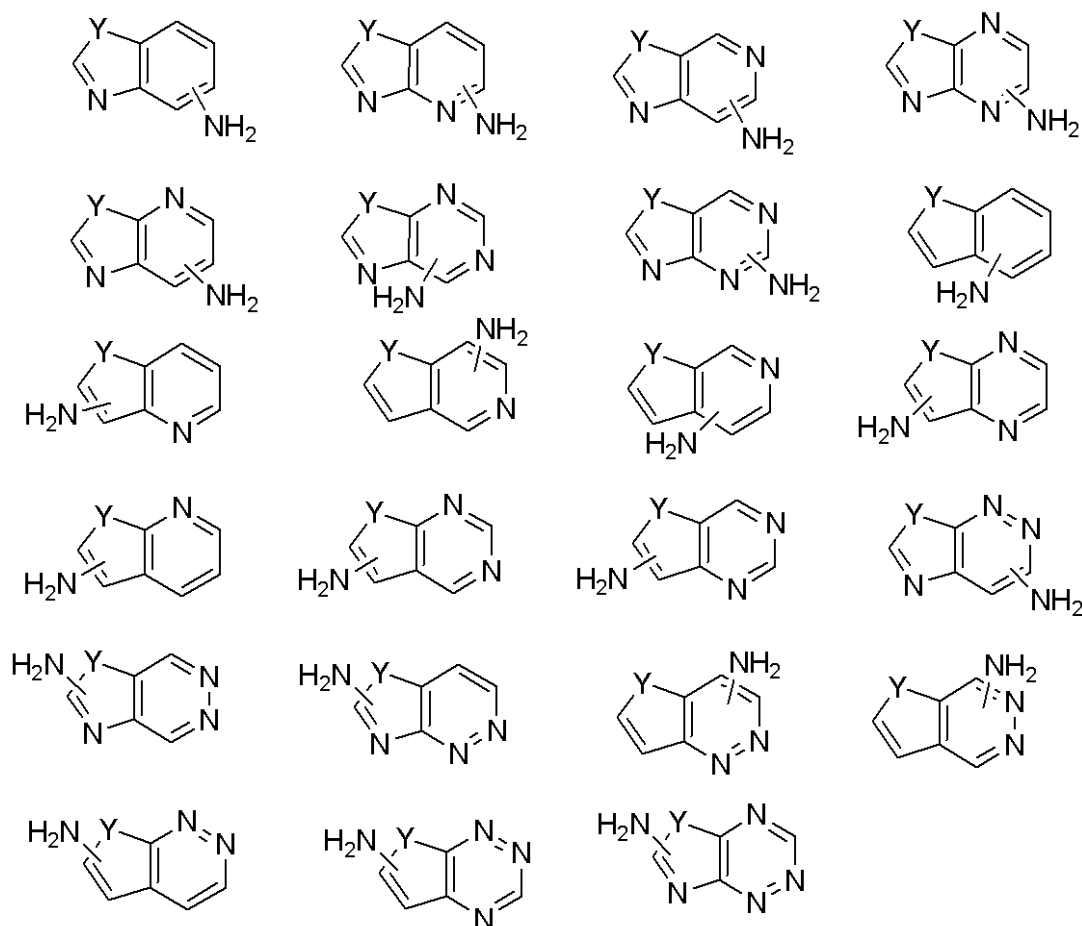
40

50

有機メタロイドをボロン酸誘導体の代わりに用いることができる。

【化 40】

図 2

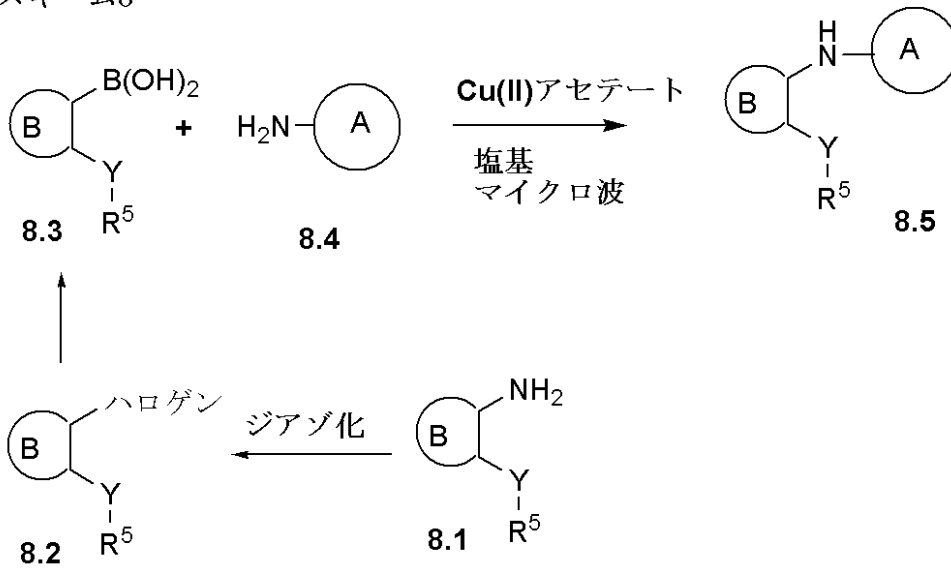


Y = N, O, S; すべてのヘテロアリールは、さらに適宜置換される。

【0107】

アミノ誘導体 8. 1 は、周知のジアゾ化反応によって、対応するハロゲノ中間体 8. 2 に変換される。次に、8. 2 は、文献公知の古典的なボロン酸誘導体調製法 (Pd 触媒アリールハライドのホウ素化。Marshall, J. A. Chemtracts 2000, 13(4), 219-222; New Methods for the Synthesis of proximally functionalized arylboranes and silanes. Katz, H. E. Organometallics 1986, 5(11), 2308-11; Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides or Triflates with Dialkoxyborane: A Novel and Facile Synthetic Route to Arylboronates. Murata, M. et al. Journal of Organic Chemistry 2000, 65(1), 164-168) によって、ボロン酸化合物 8. 3 に変換される。

【化 4 1】
スキーム8



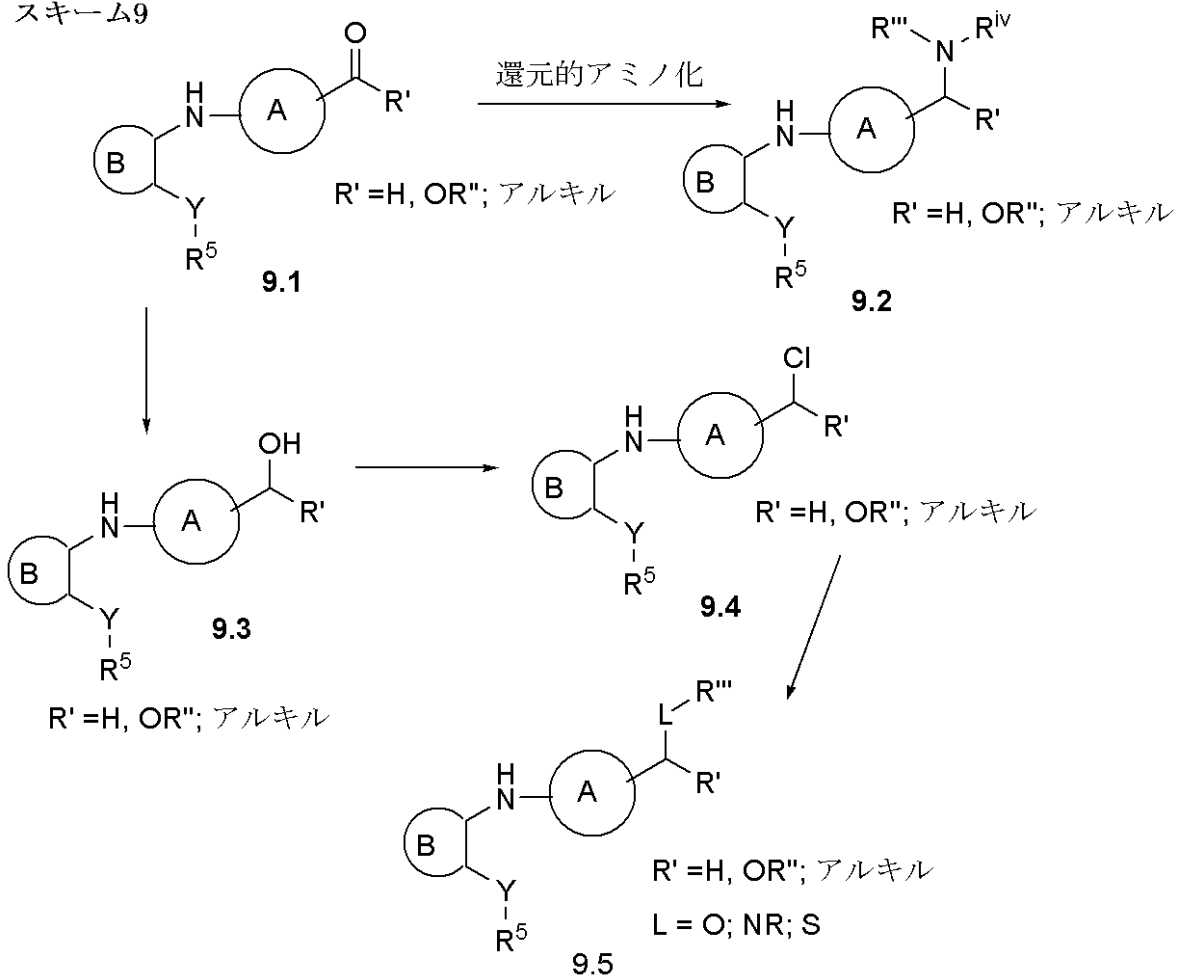
10

【0108】

本発明化合物の他の代替的な合成法において、側鎖の官能基化は、スキーム9に記載されるとおり実施できる。従前の方法の一つに従って調製される化合物9.1は、古典的な還元的アミノ化の手順または中間体のハロゲン化合物9.4の生成を含む二段階反応手順のどちらかによって、化合物9.2に変換される。この化合物は、所望の誘導体9.5を得るために適当な求核剤と反応させる。

20

【化 4 2】
スキーム9



30

40

50

【0109】

(実施例)

下記の実施例は、本明細書で公開される方法を用いて、調製され、単離され、データで特徴づけられる。下記の実施例は、本発明の部分的な範囲を説明し、本発明の範囲を限定するものではない。

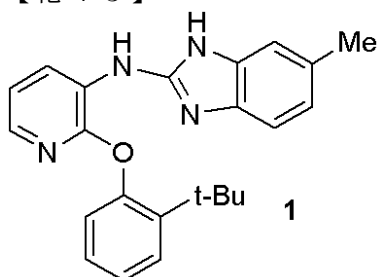
【0110】

実施例 1

[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]-(6-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)アミン

【化43】

10

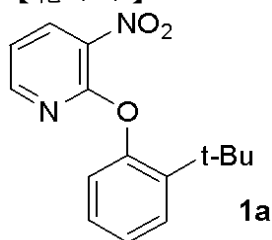


1 a

2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-3-ニトロピリジン

20

【化44】



2-クロロ-3-ニトロピリジン (21.05 g, 132.7 mmol) の DMF (100 mL) 溶液を 2-tert-ブチルフェノール (23.5 mL, 152.6 mmol) および炭酸セシウム (129.8 g, 398.3 mmol) と処理した。該混合液を 80 °C で 30 時間加熱した。該反応液を室温まで冷却し、混合液を攪拌しながら水 (1 L) を注いだ。生成した黄色沈殿を濾過し、水で洗浄し、エタノールから再結晶し、ベージュ色の結晶として、1 a (32.83 g, 90%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.34 (s, 9H), 6.93 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 8.31 (dd, J=4.82, 1.75 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=7.89, 1.75 Hz, 1H).

30

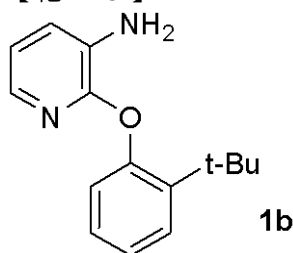
【0111】

1 b

2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミン

40

【化45】



1 a (7.2 g, 26.5 mmol) をメタノールおよび酢酸エチル (160 mL) の 1:1 混合液で溶解した。パラジウム炭素 (10%, 360 mg, 0.33 mmol) を加え、該混合液を水素雰囲気下で終夜攪拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) で

50

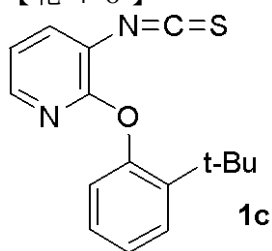
濾過し、濃縮し、1b (7.2 g, 100%) を白色粉末として与えた。[M+H]⁺=243.3.

【0112】

1c

2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-3-イソチオシアネートピリジン

【化46】



10

N, N'-チオカルボニルジイミダゾール (4.4 g, 24.7 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、1b (3.0 g, 12.4 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を 0℃で滴下して加えた。該反応混合液をゆっくり室温まで昇温させた。1時間後、混合液を濃縮した。油状の残渣をメタノールでトリチュレートし、生じた白色固体を濾過し、メタノールでリンスした。これにより標記化合物 1c (1.72 g) を与えた。母液を濃縮し、メタノールでトリチュレートし、別の 1c (200 mg) を与えた。総収率：54%。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.38 (s, 9H), 6.94 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.01 (dd, J=4.80, 1.77 Hz, 1H).

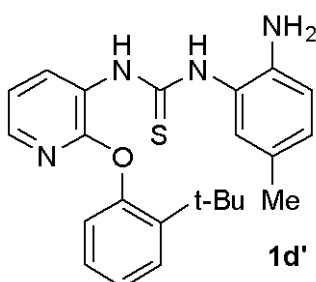
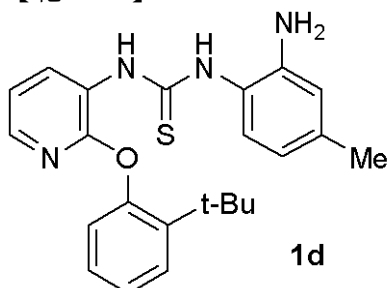
20

【0113】

1d

1-(2-アミノ-4-メチルフェニル)-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]チオウレアおよび 1-(2-アミノ-5-メチルフェニル)-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]チオウレア

【化47】



30

2, 3-ジアミノトルエン (45 mg, 0.368 mmol) の DCE (2 mL) 溶液に、1c (50 mg, 0.176 mmol) をゆっくり加えた。該反応液を室温で 18 時間攪拌し、濃縮した。1d および 1d' を含む粗混合物をさらに精製することなく次工程に用いた。[M+H]⁺ = 407.4.

【0114】

実施例 1

40

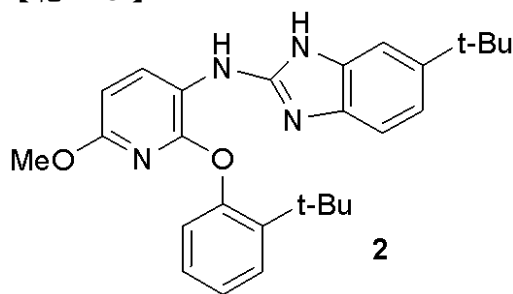
1d のジクロロエタン (2 mL) 中で調製した混合物の溶液に、EDC (50 mg, 261 mmol) を加え、該混合液を室温で終夜攪拌した。さらに EDC (20 mg, 104 mmol) を反応液に加え、該混合液を室温で 18 時間攪拌した。該混合液を濃縮し、分取用 HPLC (継続的なグラジエント 0% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA) で精製し、実施例 1 (55 mg, 収率 75%) を桃色粉末として与えた。[M+H]⁺ = 373.5. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.13 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 6.95 (dd, J=7.96, 1.39Hz, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.35 (dd, J=7.83, 1.52Hz, 1H), 7.98 (dd, J=7.71, 1.64Hz, 1H), 8.12 (dd, J=4.80, 1.77Hz, 1H).

【0115】

50

実施例 2

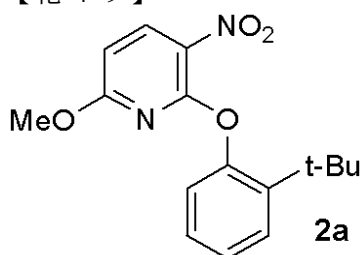
(6-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) - [2-(2-tert-ブチルフェノキシ) - 6-メトキシピリジン-3-イル] アミン
【化 48】



10

2 a

2-(2-tert-ブチルフェノキシ) - 6-メトキシ-3-ニトロピリジン
【化 49】



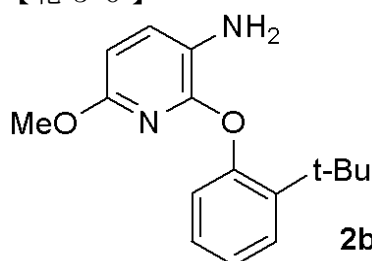
20

2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン (5.20 g, 27.6 mmol) の DMF (50 mL) 溶液を 2-tert-ブチルフェノール (4.9 mL, 31.7 mmol) および炭酸セシウム (27.0 g, 82.8 mmol) で処理した。該混合液を 80 °C で 18 時間加熱した。該反応液を室温まで冷却させて、該混合液を水 (500 mL) に攪拌しながら注いだ。生成した茶色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し、エタノールで 2 回再結晶し、2 a (6.66 g, 80 %) を茶色の結晶として与えた。[M+H]⁺ = 303.2.

【0116】

2 b

2-(2-tert-ブチルフェノキシ) - 6-メトキシピリジン-3-イルアミン
【化 50】



30

2 a (580 mg, 1.9 mmol) の酢酸エチルおよびメタノール (6 mL) の 1 : 1 混合溶液に、パラジウム炭素 (10 % wt, 300 mg, 0.28 mmol) を加えた。該混合液を 40 psi の水素雰囲気下で攪拌した。30 分後、該溶液をセライト (登録商標) で濾過し、生じた溶液を濃縮し、標記化合物 2 b (500 mg, 収率 96 %) を浅黒い溶液として与えた。2 b をこれ以上精製することなく次工程に用いた。[M+H]⁺ = 273.21. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.43 (m, 9H), 3.58 (m, 3H), 6.33 (d, J=8.25 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.17 (t, J=7.70 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.25 Hz, 1H).

40

【0117】

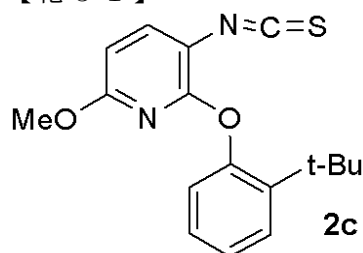
2 c

2-(2-tert-ブチルフェノキシ) - 3-イソチオシアネート-6-メトキシピリ

50

ジン

【化 5 1】



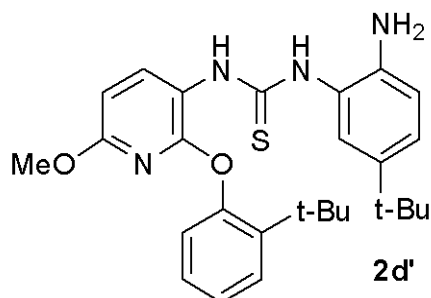
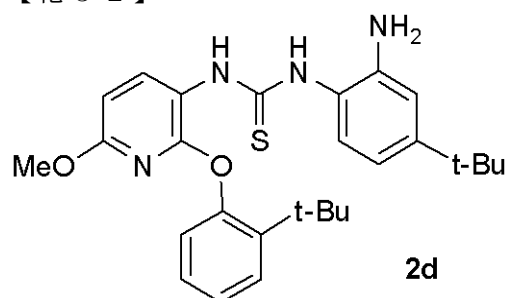
N, N'-チオカルボニルジイミダゾール (1.3 g, 7.3 mmol) の DCM (30 mL) 溶液に、0℃で、2b (1.0 g, 3.67 mmol) の DCM (20 mL) 溶液を滴下して加えた。0℃で1時間攪拌後、該反応混合液を室温までゆっくり昇温させた。1時間後、該混合液を濃縮した。溶離液として20%酢酸エチルヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、2c (1.05 g, 収率91%) を黄色油状物として与えた。[M+H]⁺ = 315.09. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (m, 9H), 3.55 (s, 3H), 6.35 (d, J=8.25Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.70Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.42Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.70Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.25Hz, 2H).

【0118】

2 d

1-(2-アミノ-4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル]チオウレアおよび1-(2-アミノ-5-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-イル]チオウレア

【化 5 2】



4-(tert-ブチル)-1,2-ジアミノベンゼン (20 mg, 0.12 mmol) の DCE (1 mL) 溶液に、2c (19 mg, 0.06 mmol) をゆっくり加えた。該反応液を室温で18時間攪拌し、濃縮した。2dおよび2d'を含む粗混合物は、さらに精製することなく次工程に用いた。

【0119】

実施例 2

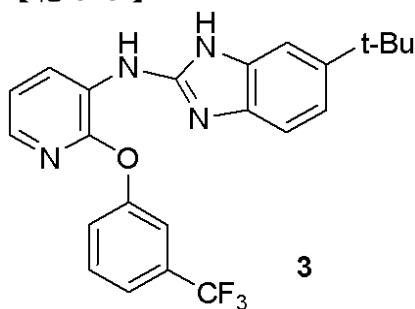
2dのジクロロエタン (2 mL) の混合溶液に、EDC (23 mg, 0.12 mmol) を加え、該混合液を室温で終夜攪拌した。混合液を濃縮し、分取用 HPLC (継続的なグラジエント 20%B→100%B; A=90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA; B=90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA) で精製し、実施例 2 (22 mg, 収率66%) を与えた。[M+H]⁺ = 445.28.

【0120】

実施例 3

(6-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-[2-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]アミン

【化 5 3】

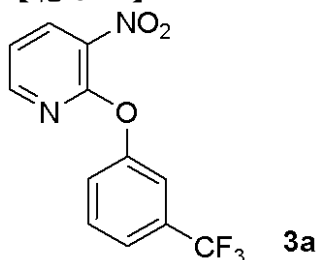


3 a

10

3-ニトロ-2-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン

【化 5 4】



2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン (20 g, 125 mmol) の DMF (120 mL) 溶液を 3-トリフルオロメチルフェノール (21 g, 129 mmol) および炭酸セシウム (50 g, 154 mmol) で処理した。該混合液を 70℃ で 14 時間加熱した。該反応液を濃縮した。残渣を酢酸エチルで溶解し、飽和食塩水で洗浄し、5% 塩化リチウム、ならびに HCl 水溶液および飽和食塩水で洗浄した。濃縮後、精製は、溶離液として 0% ~ 40% 酢酸エチルヘキサンによる継続的なグラジエントを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで達成し、3a (21 g, 収率 60%) を白色結晶として与えた。[M+H]⁺ = 285.17.

20

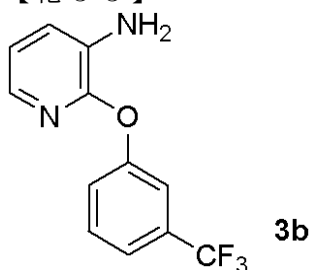
【0121】

3 b

30

2-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミン

【化 5 5】



3a (20 g, 70 mmol) の酢酸エチルおよびメタノール (250 mL) の 1:4 混合溶液に、パラジウム炭素 (10% wt, 1.0 g, 0.90 mmol) を加え、該混合液を水素雰囲気下で攪拌した。3 時間後、該溶液をセライト (登録商標) で濾過し、生じた溶液を濃縮した。3b を酢酸エチルから再結晶し、白色結晶 (17.5 g, 収率 97%) を与えた。[M+H]⁺ = 255.20.

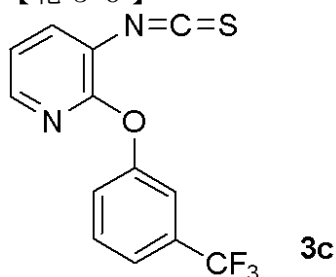
40

【0122】

3 c

3-イソチオシアネート-2-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン

【化 56】

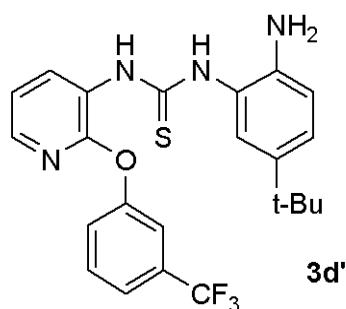
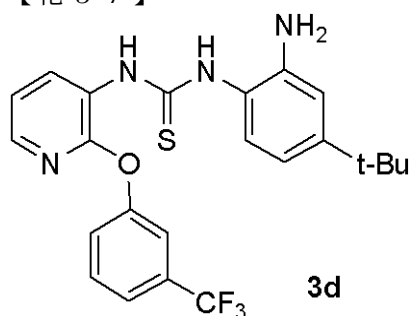


N, N'-チオカルボニルジイミダゾール (2.45 g, 13.7 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、0℃で、3b (2.0 g, 6.90 mmol) およびトリエチルアミン (0.7 mL, 5 mmol) の DCM (20 mL) 溶液を滴下して加えた。0℃で1時間攪拌後、該反応混合液をゆっくり室温まで昇温させた。3時間後、混合液を濃縮し、溶離液として0%→40%酢酸エチルヘキサン of 継続的なグラジエントを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3c (1.3 g, 91% 収率) を白色結晶として与えた。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.02 (dd, J=7.71, 4.93Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.08Hz, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.99 (dd, J=5.05, 1.77Hz, 1H).

【0123】

3d
1-(2-アミノ-4-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]チオウレアおよび1-(2-アミノ-5-tert-ブチルフェニル)-3-[2-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]チオウレア

【化 57】



4-(tert-ブチル)-1,2-ジアミノベンゼン (20 mg, 0.12 mmol) の DCE (1 mL) 溶液に、3c (19 mg, 0.06 mmol) をゆっくり加えた。該反応液を室温で18時間攪拌し、濃縮した。3d および 3d' を含む粗混合液は、さらに精製することなく次工程に用いた。

【0124】

実施例 3

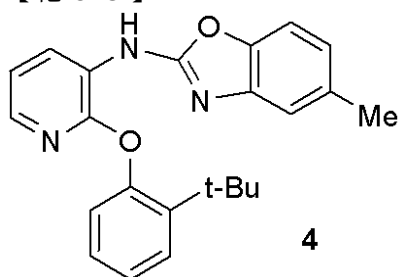
3d のジクロロエタン (2 mL) 中で調製された混合物の溶液に、EDC (23 mg, 0.12 mmol) を加え、該混合液を室温で終夜攪拌した。混合液を濃縮し、分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 20% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA) で精製し、実施例 3 (14 mg, 収率 21%) を与えた。[M+H]⁺ = 427.15.

【0125】

実施例 4

[2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]-(5-メチル-2-ベンゾオキサゾール)アミン

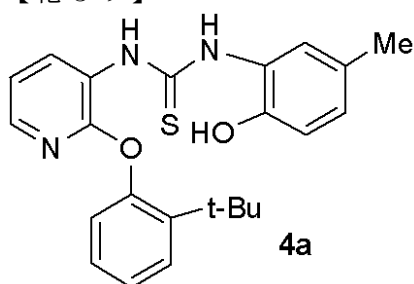
【化 5 8】



4 a

1 - [2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 3 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチルフェニル) チオウレア

【化 5 9】



化合物 1 c (2 0 m g , 0 . 0 7 m m o l) および 2 - アミノ - p - クレゾール (9 m g , 0 . 0 6 m m o l) を D C E (1 . 0 m L) で混合し、室温で 2 日間攪拌した。該反応混合液を濃縮した。粗の反応混合物の半分をさらに精製することなく次工程に用いた。もう一方の半分を分取用 H P L C (継続的なグラジエント : 3 0 % B → 1 0 0 % B ; A = 9 0 : 1 0 : 0 . 1 H₂O : M e O H : T F A ; B = 9 0 : 1 0 : 0 . 1 M e O H : H₂O : T F A) で精製し、4 a (1 2 m g , 9 0 %) を与えた。[M+H]⁺ = 408.39. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.23 (d , J=2.27Hz, 9H), 2.11 (s , 3H), 6.72 (m , 1H), 6.84 (m , 2H), 7.10 (m , 3H), 7.20 (s , 1H), 7.37 (dd, J=7.83, 1.77Hz, 1H), 7.80 (dd, J=4.80, 1.77Hz, 1H), 8.60 (d, J=7.83Hz, 1H).

【 0 1 2 6 】

実施例 4

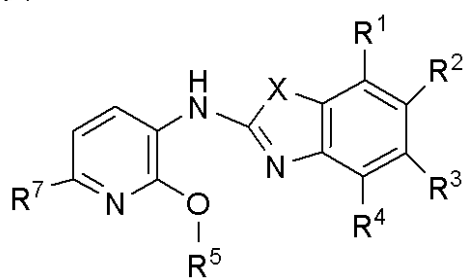
4 a (1 2 m g , 0 . 0 3 5 m m o l) のジクロロエタン (1 m L) 中で調製した粗の反応混合物の溶液に、E D C (1 0 m g , 0 . 0 5 2 m m o l) を加え、該混合液を室温で終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、分取用 H P L C (継続的なグラジエント : 3 0 % B → 1 0 0 % B ; A = 9 0 : 1 0 : 0 . 1 H₂O : M e O H : T F A ; B = 9 0 : 1 0 : 0 . 1 M e O H : H₂O : T F A) で精製し、実施例 4 (3 m g , 収率 2 3 %) を白色粉末として与えた。[M+H]⁺ = 374.37. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.28 (m , 9H), 2.35 (s , 3H), 6.91 (m , 2H), 7.14 (m , 5H), 7.39 (dd, J=7.83, 1.52Hz, 1H), 7.75 (dd, J=4.93, 1.64Hz, 1H), 8.50 (dd, J=7.83, 1.52Hz, 1H).

【 0 1 2 7 】

実施例 5 ~ 9 2

以下の表 1 ~ 2 に挙げられる実施例 5 ~ 9 2 を上記の実施例 1 ~ 4 と同様の様式で調製した。1 c、2 c または 3 c (0 . 0 6 m m o l) は、適当に置換された 2 - アミノアニリンまたは 2 - アミノフェノール (0 . 1 2 m m o l) の D C E (1 m L) 中、室温で 1 8 時間反応させた。濃縮後、生じたチオウレア体を E D C (0 . 1 2 m m o l) と室温で 1 8 時間反応させた。粗の反応混合液を濃縮し、分取用 H P L C (継続的なグラジエント : 3 0 % B → 1 0 0 % B ; A = 9 0 : 1 0 : 0 . 1 H₂O : M e O H : T F A ; B = 9 0 : 1 0 : 0 . 1 M e O H : H₂O : T F A) で精製し、所望の化合物を収率 5 ~ 7 0 % で与えた。

【化 6 0】
表 1



【表 1】

実施例 番号	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	MS (M + 1)
5	NH	NO ₂	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	418.17
6	NH	H	<i>t</i> -Bu	H	H	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	415.23
8	O	H	H	Cl	H	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	394.07
9	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	416.21
10	NH	H	H	H	NO ₂	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	404.11
11	NH	H	Cl	Cl	H	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	427.08
12	NH	H	Me	Me	H	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	387.15
13	NH	Me	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	373.14
14	NH	H	CO ₂ Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	417.17
16	NH	H	CF ₃	H	Cl	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	461.08
17	NH	H	H	F	H	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	377.12
18	NH	H	H	CF ₃	H	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	427.14
19	NH	H	CF ₃	H	Br	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	505.04
20	NH	H	F	Cl	H	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	411.11
21	NH	H	OMe	H	H	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	389.14
22	NH	Me	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu- Ph	H	387.16

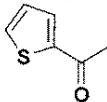
10

20

30

40

【表 2】

23	O	H	H	Ph	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	436.25
24	NH	H	F	F	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	395.12
25	NH	H	Cl	Me	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	407.12
26	NH	H	CN	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	384.11
27	NH	H	F	H	F	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	395.11
29	NH	H	H		H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	469.13
30	NH	Me	H		H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	439.19
32	NH	H	H	H	NO ₂	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	434.16
33	NH	H	Cl	Cl	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	457.08
34	NH	H	H	NO ₂	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	434.17
35	NH	H	COPh	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	493.2
36	NH	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	403.16
37	NH	H	Me	Me	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	417.25
38	NH	Me	H	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	403.25
39	NH	H	H	Cl	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	423.21
40	NH	H	CO ₂ Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	447.22

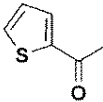
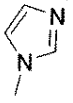
10

20

30

40

【表 3】

42	NH	H	CF ₃	H	Cl	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	491.16
43	NH	H	H	F	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	407.15
44	NH	H	H	CF ₃	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	457.14
45	NH	H	CF ₃	H	Br	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	535.06
46	NH	H	F	Cl	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	441.17
47	NH	H	OMe	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	419.19
48	NH	Me	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	417.21
49	NH	H	F	F	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	425.16
50	NH	H	CO ₂ Et	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	461.22
51	NH	H	Cl	Me	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	437.21
52	NH	H	CN	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	414.24
53	NH	H	F	H	F	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	425.22
56	NH	H	CF ₃	H	CF ₃	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	525.14
57	NH	H	H		H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	499.14
58	NH	Me	H		H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	469.18
61	O	H	H	<i>t</i> -Bu	H	3-CF ₃ -Ph	H	428.13
62	NH	H	H	H	NO ₂	3-CF ₃ -Ph	H	416.07
63	NH	H	Cl	Cl	H	3-CF ₃ -Ph	H	439

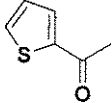
10

20

30

40

【表 4】

64	NH	H	H	NO ₂	H	3-CF ₃ -Ph	H	416.07
65	NH	H	Me	H	H	3-CF ₃ -Ph	H	385.08
66	NH	H	Me	Me	H	3-CF ₃ -Ph	H	399.11
67	NH	Me	H	H	H	3-CF ₃ -Ph	H	385.07
68	NH	H	H	Cl	H	3-CF ₃ -Ph	H	405.04
69	NH	H	CO ₂ Me	H	H	3-CF ₃ -Ph	H	429.09
71	NH	H	CF ₃	H	Cl	3-CF ₃ -Ph	H	473.01
72	NH	H	H	F	H	3-CF ₃ -Ph	H	389.06
73	NH	H	CF ₃	H	H	3-CF ₃ -Ph	H	439.07
74	NH	H	CF ₃	H	Br	3-CF ₃ -Ph	H	516.98
75	NH	H	F	Cl	H	3-CF ₃ -Ph	H	423.04
76	NH	H	OMe	H	H	3-CF ₃ -Ph	H	401.08
77	NH	Me	Me	H	H	3-CF ₃ -Ph	H	399.1
78	NH	H	Ph	H	H	3-CF ₃ -Ph	H	448.09
79	NH	H	F	F	H	3-CF ₃ -Ph	H	407.06
80	NH	H	Cl	Me	H	3-CF ₃ -Ph	H	419.08
81	NH	H	CN	H	H	3-CF ₃ -Ph	H	396.05
82	NH	H	F	H	F	3-CF ₃ -Ph	H	407.06
85	NH	H	CF ₃	H	CF ₃	3-CF ₃ -Ph	H	507.05
87	NH	H	Cl	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	393.09
88	NH	H	COPh	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	463.28
89	NH	H	CO ₂ Et	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	431.67
91	NH	H		H	H	3-CF ₃ -Ph	H	481.04
92	O	H	Me	H	H	2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	372.37

10

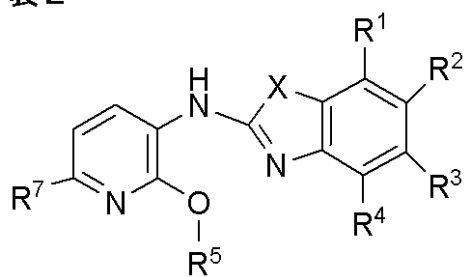
20

30

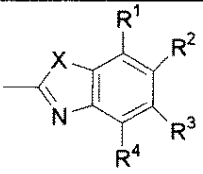
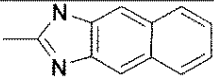
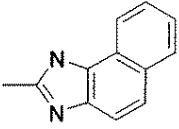
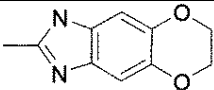
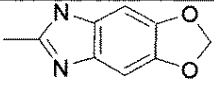
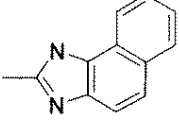
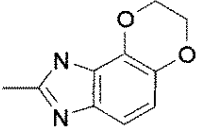
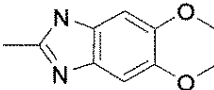
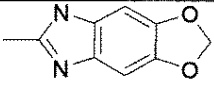
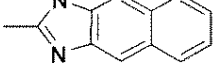
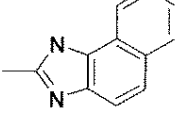
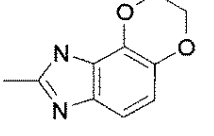
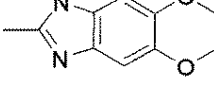
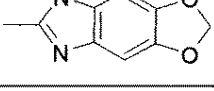
40

【化 6 1】

表 2



【表 5】

実施例 番号		R ⁵	R ⁷	MS (M + 1)
7		2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	409.17
15		2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	409.17
28		2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	417.17
31		2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	403.15
41		2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	439.24
54		2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	447.16
55		2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	447.17
59		2- <i>t</i> -Bu-Ph	OMe	433.16
60		3-CF ₃ -Ph	H	421.11
70		3-CF ₃ -Ph	H	421.11
83		3-CF ₃ -Ph	H	429.09
84		3-CF ₃ -Ph	H	429.09
86		3-CF ₃ -Ph	H	415.07

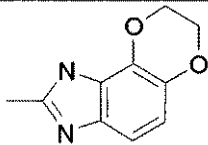
10

20

30

40

【表 6】

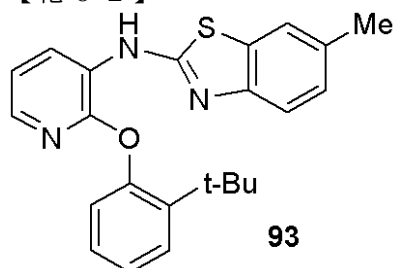
90		2- <i>t</i> -Bu-Ph	H	417.17
----	---	--------------------	---	--------

【0128】

実施例 93

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

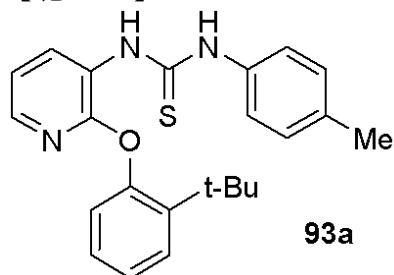
【化 6 2】



93a

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-ポートリルチオウレア

【化 6 3】



4-アミノトルエン (8 mg, 0.075 mmol) の DCE (2 mL) 溶液に、1c (20 mg, 0.07 mmol) をゆっくり加えた。該反応液を室温で 18 時間攪拌し、濃縮した。粗の混合物をメタノールで溶解し、SCX カートリッジで濾過した。得られた原料の半分をさらに精製することなく次工程に用いた。もう一方の半分を分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 0% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:H₂O:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA) で精製し、93a (13 mg, 収率 94%) を白色粉末として与えた。[M+H]⁺ = 392.39.

【0129】

実施例 93

93a で得られた粗原料の半分を塩化チオニル (0.5 mL) と室温で 1 時間処理した。混合液を濃縮し、残渣を分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 30% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:H₂O:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA) で精製し、実施例 93 (5 mg, 収率 36%) を白色粉末として与えた。[M+H]⁺ = 390.38.

【0130】

実施例 94

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5-メチルベン

10

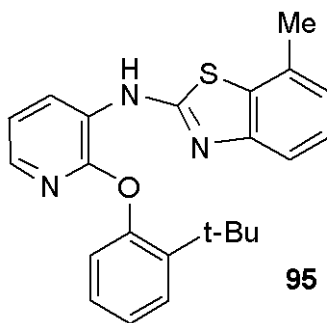
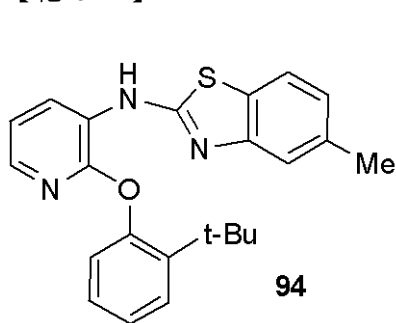
20

30

40

50

ゾ [d] チアゾール-2-アミンおよび N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-7-メチルベンゾ [d] チアゾール-2-アミン
【化 6 4】

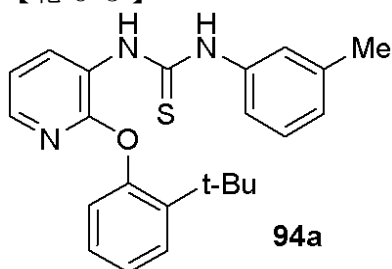


10

9 4 a

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-メトリルチオウレア

【化 6 5】



20

3-アミノトルエン (8 mg, 0.075 mmol) の DCE (2 mL) 溶液に、1 c (20 mg, 0.07 mmol) をゆっくり加えた。反応液を室温で 48 時間攪拌し、濃縮した。粗の混合物をメタノールで溶解し、SCX カートリッジで濾過した。主に 9 4 a を含む得られた原料は、さらに精製することなく次工程に用いた。[M+H]⁺ = 392.34.

【0 1 3 1】

実施例 9 4 および 9 5

30

9 4 a からの粗反応混合物を塩化チオニル (0.5 mL) で処理し、該混合液を 50 °C で終夜加熱した。混合液を濃縮し、分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 40 % B → 100 % B; A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA; B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA) で精製し、実施例 9 4 (7 mg, 収率 25 %) を白色粉末として、([M+H]⁺ = 390.39. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.32 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 6.95 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.08Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.08Hz, 1H), 7.82 (dd, J=4.80, 1.52Hz, 1H), 8.68 (dd, J=7.83, 1.52Hz, 1H)); および実施例 9 5 (5 mg, 収率 18 %) もまた白色粉末として、([M+H]⁺ = 390.39. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.33 (d, J=5.56Hz, 9H), 2.46 (s, 3H), 6.95 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.33Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.28 (t, J=7.83Hz, 1H), 7.45 (t, J=6.69Hz, 2H), 8.73 (dd, J=7.96, 1.64Hz, 1H)) 与えた。

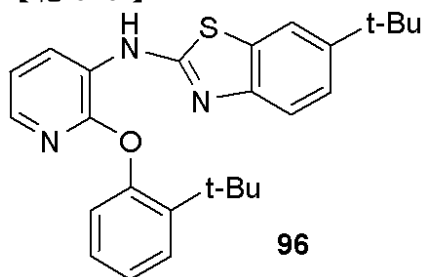
40

【0 1 3 2】

実施例 9 6

6-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ [d] チアゾール-2-アミン

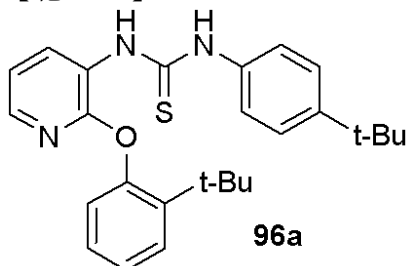
【化 6 6】



9 6 a

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - tert - ブチルフェニル) チオウレア

【化 6 7】



4 - tert - ブチルアニリン (30 mg, 0.20 mmol) の DCE (2 mL) 溶液に、1c (50 mg, 0.17 mmol) をゆっくり加えた。該反応液を室温で 48 時間攪拌し、濃縮した。96a は、メタノールから結晶化し、白色結晶 (40 mg, 52% 収率) を与えた。[M+H]⁺ = 434.04.

【0133】

実施例 96

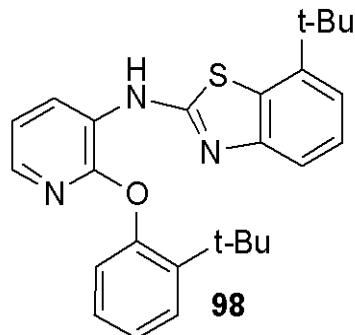
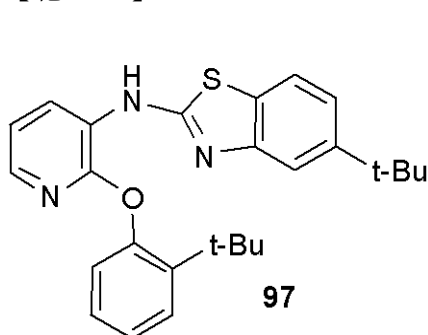
化合物 96a (20 mg, 0.046 mmol) を塩化チオニル (1 mL) と 60 °C で終夜処理した。混合液を濃縮し、残渣を分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 40% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA) で精製し、実施例 96 (8.5 mg, 収率 41%) を白色粉末として与えた。[M+H]⁺ = 432.01.

【0134】

実施例 97 および 98

5 - tert - ブチル - N - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミンおよび 7 - tert - ブチル - N - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

【化 6 8】

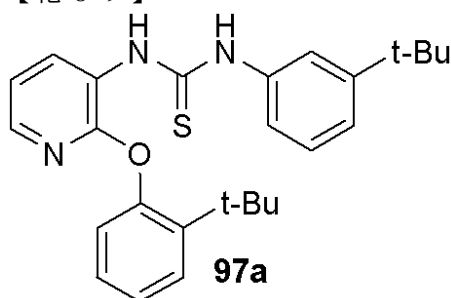


9 7 a

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (3 - tert -

r t -ブチルフェニル) チオウレア

【化 6 9】



10

3-tert-ブチルアニリン (104 mg, 0.70 mmol) の DCE (3 mL) 溶液に、1c (100 mg, 0.35 mmol) をゆっくり加えた。該反応液を室温で 18 時間攪拌し、濃縮した。粗混合物をメタノールで溶解し、SCX カートリッジで濾過し、濃縮し、97a (158 mg, 定量的) を黄色油状物として与えた。この原料は、さらに精製することなく次工程に用いた。

【0135】

実施例 97 および 98

97a (158 mg, 0.36 mmol) からの粗の反応混合物を塩化チオニル (5.0 mL) で処理し、混合液を 50 °C で終夜加熱した。混合液を濃縮し、段階的なグラジエント：溶離液として 0 % → 10 % 酢酸エチルヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。実施例 97 および 98 を含むフラクションを分取用 HPLC (継続的なグラジエント：60 % B → 100 % B；A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA；B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA) でさらに精製し、実施例 97 (5 mg, 収率 3 %) を白色粉末として与え；([M+H]⁺ = 432.18. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.35 (s, 9H) 1.38 (s, 9H) 6.94 (d, J=8.25 Hz, 1H) 7.15 (m, 2H) 7.22 (t, J=7.70 Hz, 1H) 7.28 (d, J=8.25 Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.25 Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.25 Hz, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.73 (d, J=4.95 Hz, 1H) 8.86 (d, J=7.70 Hz, 1H))；および実施例 98 (2.3 mg, 2 % 収率) もまた白色粉末として；([M+H]⁺ = 432.12. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.35 (m, 9H) 1.47 (m, 9H) 6.95 (d, J=8.25 Hz, 1H) 7.18 (m, 4H) 7.30 (t, J=7.70 Hz, 1H) 7.47 (d, J=7.70 Hz, 1H) 7.50 (d, J=7.70 Hz, 1H) 7.73 (d, J=4.40 Hz, 1H) 8.86 (d, J=7.70 Hz, 1H)) と与えた。

20

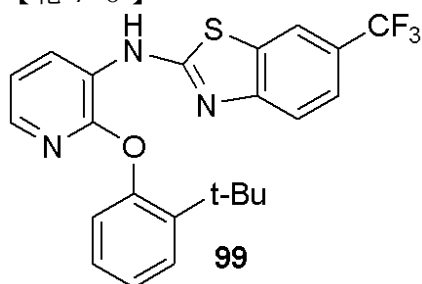
30

【0136】

実施例 99

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化 7 0】

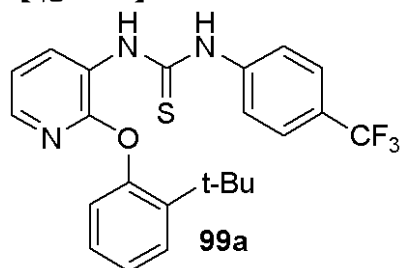


40

99a

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオウレア

【化 7 1】



4-トリフルオロメチルアニリン（13 mg, 0.081 mmol）の DCE（0.5 mL）溶液に、1c（20 mg, 0.07 mmol）をゆっくり加えた。該反応液を室温で48時間攪拌し、濃縮した。粗の混合物をメタノールで溶解し、SCXカートリッジで濾過した。主に99aを含む得られた原料は、さらに精製することなく次工程に用いた。
 $[M+H]^+ = 445.96$.

【0137】

実施例 99

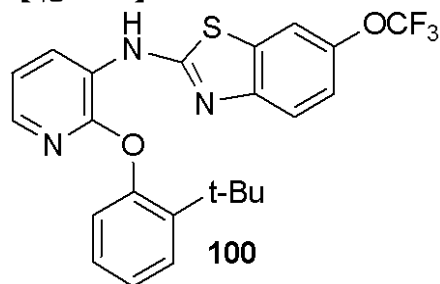
99aからの粗の混合物の半分を塩化チオニル（0.2 mL）で60℃にて終夜処理した。該混合物を濃縮し、残渣を分取用 HPLC（継続的なグラジエント：40% B → 100%、次いで継続的なグラジエント：60% B → 100% B；A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA；B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA）で2回精製し、実施例 99（1 mg, 収率 6%）を白色粉末として与えた。 $[M+H]^+ = 444.10$.

【0138】

実施例 100

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-6-（トリフルオロメトキシ）ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化 7 2】

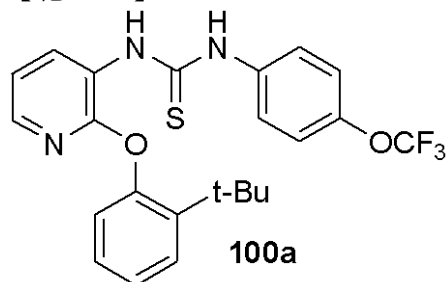


30

100a

1-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-3-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）チオウレア

【化 7 3】



40

4-トリフルオロメトキシアニリン（15 mg, 0.081 mmol）の DCE（0.5 mL）溶液に、1c（20 mg, 0.07 mmol）をゆっくり加えた。該反応液を室温で48時間攪拌し、濃縮した。粗の混合物をメタノールで溶解し、SCXカートリッジで濾過した。主に100aを含む得られた原料は、さらに精製することなく次工程に用い

50

た。[M+H]⁺ = 461.98.

【0139】

実施例100

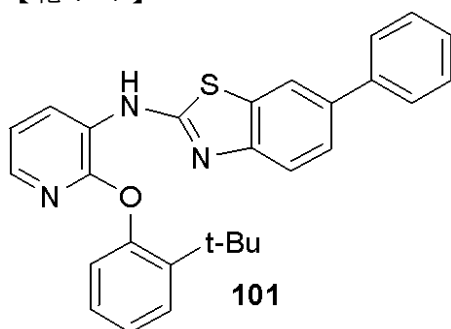
100aからの粗混合物の半分を塩化チオニル（0.2mL）で60℃にて終夜処理した。該混合物を濃縮し、残渣を分取用HPLC（継続的なグラジエント：40%B→100%B；A=90：10：0.1 H₂O：MeOH：TFA；B=90：10：0.1 MeOH：H₂O：TFA）で精製し、実施例100（2.1mg，収率15%）を白色粉末として与えた。[M+H]⁺ = 459.98.

【0140】

実施例101

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-6-フェニルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化74】



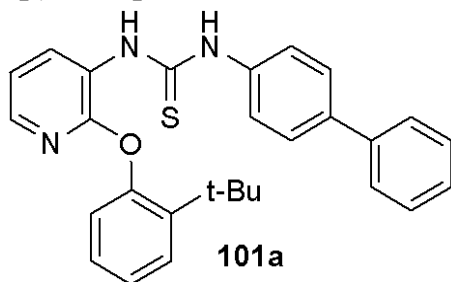
10

20

101a

1-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-3-（4-ビフェニル）チオウレア

【化75】



30

4-ビフェニルアニリン（14mg，0.081mmol）のDCE（0.5mL）溶液に、1c（20mg，0.07mmol）をゆっくり加えた。該反応液を室温で48時間攪拌し、濃縮した。101aをメタノールから再結晶した。[M+H]⁺ = 454.02.

【0141】

実施例101

101aからの結晶の半分を塩化チオニル（0.2mL）で60℃にて終夜処理した。該混合液を濃縮し、残渣を分取用HPLC（継続的なグラジエント：40%B→100%B；A=90：10：0.1 H₂O：MeOH：TFA；B=90：10：0.1 MeOH：H₂O：TFA）で精製し、実施例101（6mg，38%（2段階収率））を白色粉末として与えた。[M+H]⁺ = 452.01.

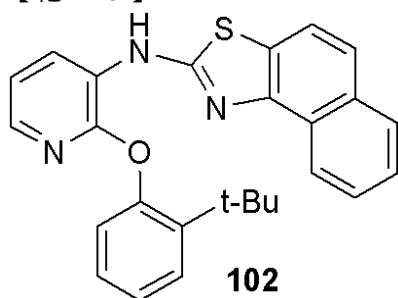
40

【0142】

実施例102

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）ナフト[1,2-d]チアゾール-2-アミン

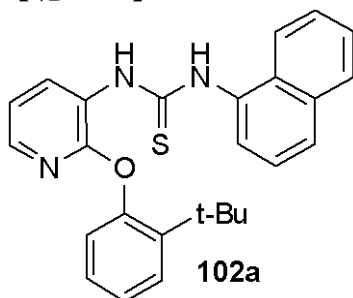
【化 76】



102a

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) チオウレア

【化 77】



1b (40 mg, 0.17 mmol) および 1 - ナフチルイソチオシアネート (34 mg, 0.18 mmol) のジオキサン (2 mL) 溶液を 60 °C で 6 時間加熱した。さらに、1 - ナフチルイソチオシアネート (34 mg, 0.18 mmol) を加え、該混合物を 60 °C で 8 日間加熱した。該混合液を濃縮し、残渣を溶離液として 0 % → 40 % 酢酸エチルヘキサン の継続的なグラジエントを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、102a を与え、次工程に直接用いた。[M-H]⁻ = 426.18.

【0143】

実施例 102

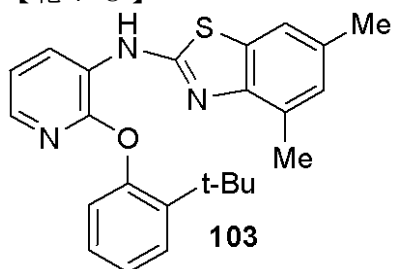
102a で得られた原料の半分を塩化チオニル (0.5 mL) で室温にて 5 時間処理した。該混合液を濃縮し、残渣をメタノールでトリチュレートし、実施例 102 (1 mg, 収率 3 % (2 段階)) を白色粉末として与えた。[M+H]⁺ = 426.11.

【0144】

実施例 103

N - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 4, 6 - ジメチルベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

【化 78】



103a

1 - (2 - (2 - tert - ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2, 4 - ジメチルフェニル) チオウレア

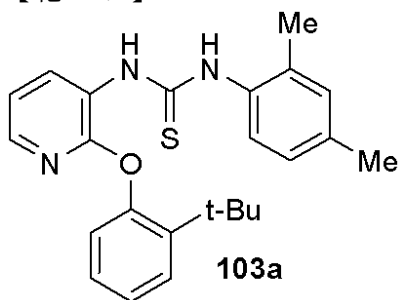
10

20

30

40

【化 79】



1b (40 mg, 0.17 mmol) および 2, 5-ジメチルフェニルイソチオシアネート (30 mg, 0.18 mmol) のジオキサン (2 mL) 溶液を 60 °C で 6 時間加熱した。さらに、2, 5-ジメチルフェニルイソチオシアネート (30 mg, 0.18 mmol) を加え、該混合液を 60 °C で 8 日間加熱した。該混合液を濃縮し、残渣を継続的なグラジエント：溶離液として 0 % → 40 % 酢酸エチルヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。原料の半分は、さらに精製することなく次工程に使い、もう一方の半分は、分取用 HPLC (継続的なグラジエント：40 % B → 100 % B ; A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA ; B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA) で精製し、103a (6 mg, 36 %) を与えた。[M+H]⁺ = 406.16.

【0145】

実施例 103

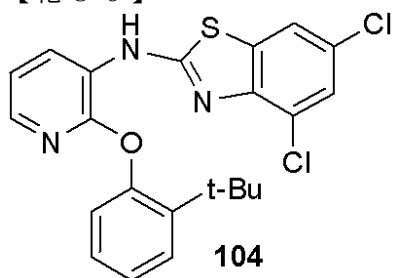
103a で得られた原料の半分を塩化チオニル (0.5 mL) と室温で 5 時間処理した。該混合液を濃縮し、残渣を分取用 HPLC (継続的なグラジエント：50 % B → 100 % B ; A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA ; B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA) で精製し、実施例 103 (3 mg, 収率 10 % (2 段階)) を白色粉末として与えた。[M+H]⁺ = 404.10.

【0146】

実施例 104

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-4, 6-ジクロロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

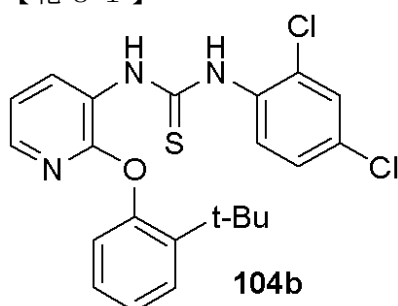
【化 80】



104a

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2, 4-ジクロロフェニル)チオウレア

【化 81】



1 b (40 mg, 0.17 mmol) および 2, 5-ジクロロフェニルイソチオシアネート (37 mg, 0.18 mmol) のジオキサン (2 mL) 溶液を 60 °C で 8 時間加熱した。さらに、2, 5-ジクロロフェニルイソチオシアネート (37 mg, 0.18 mmol) を加え、該混合液を 60 °C で 8 日間加熱した。混合液を濃縮し、残渣を溶離液として 0 % → 40 % 酢酸エチルヘキサンの継続的なグラジエントを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。原料の半分は、さらに精製することなく次工程に使い、もう一方の半分は、分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 40 % B → 100 % B; A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA; B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA) で精製し、104 a (8 mg, 43 %) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.38 (m, 9H), 6.93 (dd, J=7.83, 1.52 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.31 (dd, J=8.59, 2.27 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=7.83, 1.77 Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.53 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=5.05, 1.77 Hz, 1H), 8.35 (dd, J=7.71, 1.89 Hz, 1H).

10

【0147】

実施例 104

104 a で得られた原料の半分を塩化チオニル (0.5 mL) と室温で 5 時間処理した。該混合液を濃縮し、残渣を分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 50 % B → 100 % B; A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA; B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA) で精製し、実施例 104 (3 mg, 収率 10 % (2 段階)) を白色粉末として与えた。[M+H]⁺ = 443.96.

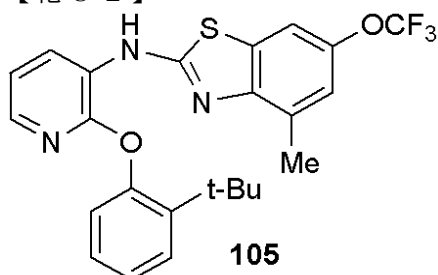
20

【0148】

実施例 105

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-4-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化 82】

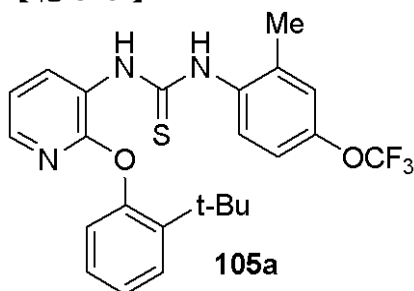


30

105 a

1-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チオウレア

【化 83】



40

4-トリフルオロメトキシ-1-メチルアニリン (32 mg, 0.17 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、1 c (40 mg, 0.14 mmol) をゆっくり加えた。反応液を 60 °C で 18 時間攪拌し、濃縮した。残渣を溶離液として 0 % → 40 % 酢酸エチルヘキサンの継続的なグラジエントを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、105 a (36 mg, 45 %) を与えた。[M+H]⁺ = 476.08.

【0149】

50

実施例 105

化合物 105a (30 mg, 0.06 mmol) を塩化チオニル (0.5 mL) と室温で 2 日間処理した。該混合液を濃縮し、残渣を分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 40% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA) で精製し、実施例 105 (25 mg, 収率 83%) を白色粉末として与えた。[M+H]⁺ = 474.06.

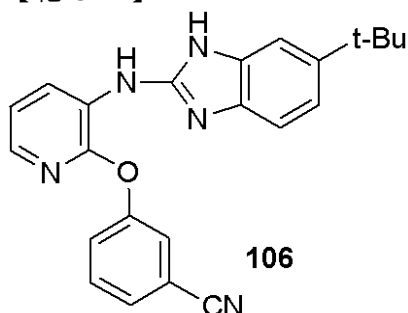
【0150】

実施例 106

3-(3-(6-tert-ブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)ピリジン-2-イルオキシ)ベンズニトリル

10

【化 84】

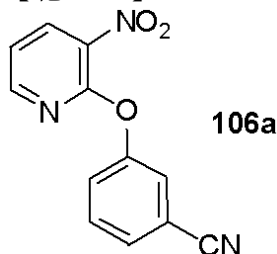


20

106a

3-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)ベンズニトリル

【化 85】



30

3-シアノフェノール (187 mg, 1.06 mmol) を DMF (1 mL) で溶解し、続いて、炭酸セシウム (360 mg, 1.1 mmol) を 2-クロロ-3-ニトロピリジン (158 mg, 1.0 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に加えた。該反応混合液を 80 °C で 18 時間振とうしながら加熱した。混合液を濃縮した。残渣を酢酸エチル (4 mL) で溶解し、水 (0.6 mL)、飽和 NaHCO₃ (0.5 mL) および水 (2 × 0.5 mL) で洗浄した。有機層を濃縮し、主に 106a を含む生じた混合液をさらに精製することなく次工程に用いた。

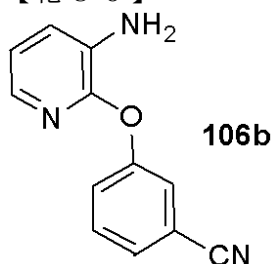
【0151】

106b

3-(3-アミノピリジン-2-イルオキシ)ベンズニトリル

40

【化 86】



106a からの粗の反応混合物をエタノール (4 mL) および酢酸エチル (1 mL) で溶解した。亜鉛粉末 (1.3 g, 20 mmol) を塩化アンモニウム (300 mg, 5.

50

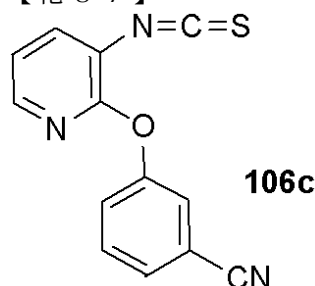
7 mmol)とともに混合液に加えた。混合液を室温で18時間振とうした。反応混合物をセライト(登録商標)で濾過し、濃縮し、主に106bを与え、さらに精製することなく次工程に用いた。 $[M+H]^+ = 212.32$ 。

【0152】

106c

3-(3-イソチオシアネートピリジン-2-イルオキシ)ベンズニトリル

【化87】



10

106b (16.2 mg, 0.06 mmol)のDCM (1 mL)からの粗混合物の溶液をN,N-チオカルボニルジイミダゾール (21.3 mg, 0.12 mmol)のDCM (0.5 mL)溶液に0℃で滴下して加えた。該反応混合物を0℃で1時間、次いで室温で2時間振とうした。該混合液を濃縮した。残渣をDCM (0.5 mL)で溶解し、シリカ (2 g)を含むSPEチューブで濾過した。生成物を10~20%の酢酸エチルヘキサンを用いて溶離し、濃縮後、これ以上精製することなく次工程に用いた。

20

【0153】

実施例106

106c (0.06 mmol)からの粗混合物をDCE (0.5 mL)で溶解し、4-(tert-ブチル)-1,2-ジアミノベンゼン (20 mg, 0.12 mmol)のDCE (0.5 mL)溶液を加えた。該混合液を室温で6時間振とうし、次いでEDC (23 mg, 0.12 mmol)のDCM (0.5 mL)溶液を加え、混合液を室温で18時間振とうした。別のEDC (23 mg, 0.12 mmol)のDCM (0.5 mL)溶液を加え、該混合液を室温でさらに5時間振とうした。該混合液を濃縮し、分取用HPLC (継続的なグラジエント: 40% B → 101% B; A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TF A; B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TF A)で精製し、実施例106 (8.2 mg, 収率35% (4段階))を白色粉末として与えた。 $[M+H]^+ = 384.09$ 。

30

【0154】

実施例107~122

下記の表3に挙げられた実施例107~122は、上記の実施例106と同一の方法で調製した。対応するフェノール (1.06 mmol)をDMF (1 mL)で溶解し、炭酸セシウム (360 mg, 1.1 mmol)、続いて、2-クロロ-3-ニトロピリジン (158 mg, 1.0 mmol)のDMF溶液を加えた。該反応混合液を80℃で16時間振とうしながら加熱した。混合液を濃縮した。残渣を酢酸エチル (4 mL)で溶解し、水 (0.6 mL)、飽和NaHCO₃ (0.5 mL)および水 (2×0.5 mL)で洗浄した。該有機層を濃縮し、生じた混合物をエタノール (4 mL)および酢酸エチル (1 mL)で溶解した。亜鉛粉末 (1.3 g, 20 mmol)を塩化アンモニウム (300 mg, 5.7 mmol)と一緒に混合液に加えた。混合液を室温で18時間振とうした。該反応混合物をセライト(登録商標)で濾過し、濃縮し、主に対応するアニリンを与え、さらに精製することなく次工程に用いた。

40

【0155】

得られた粗のアニリン (0.06 mmol)のDCM (1 mL)溶液をN,N-チオカルボニルジイミダゾール (21.3 mg, 0.12 mmol)のDCM (0.5 mL)溶液に、0℃で滴下して加えた。反応混合液を0℃で1時間、次いで室温で2時間振とうした。該混合液を濃縮した。残渣をDCM (0.5 mL)で溶解し、シリカ (2 g)を含む

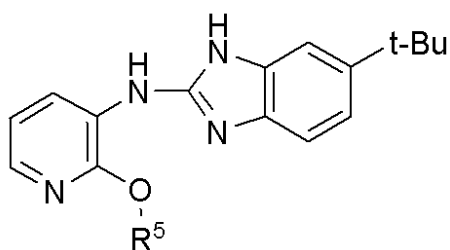
50

S P Eチューブで濾過した。生成物を10～20%酢酸エチルヘキサンを用いて溶離し、濃縮した。得られた残渣をD C E (0.5 mL)で溶解し、4-(tert-ブチル)-1,2-ジアミノベンゼン(20 mg, 0.12 mmol)のD C E (0.5 mL)溶液を加えた。該混合液を室温で6時間振とうし、次いで、E D C (23 mg, 0.12 mmol)のD C M (0.5 mL)溶液を加え、混合液を室温で18時間振とうした。別のE D C (23 mg, 0.12 mmol)のD C M (0.5 mL)溶液を加え、該混合液を室温でさらに5時間振とうした。該混合液を濃縮し、分取用H P L C (継続的なグラジエント: 40% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA)で精製し、所望の化合物(収率10～60%)を与えた。

10

【化88】

表3



【表 7】

実施例 番号	R ⁵	MS (M + 1)
107	3-OCF ₃ -フェニル	443.09
108	3-Et-フェニル	387.13
109	3-Ph-フェニル	435.14
110	3-Cl-フェニル	393.06
111	3-F-フェニル	377.06
112	2-Cl-フェニル	393.05
113	3-Br-フェニル	436.98
114	3,5-ジ CF ₃ -フェニル	495.09
115	2-Cl-5-CF ₃ -フェニル	461.06
116	2,3-ジ Cl-フェニル	427.05
117	2,5-ジ Cl-フェニル	427.03
118	3,5-ジ Cl-フェニル	427.01
119	2-F-3-CF ₃ -フェニル	445.03
120	2-F-5-CF ₃ -フェニル	445.07
121	フェニル	359.06
122	2-CF ₃ -フェニル	427.09

10

20

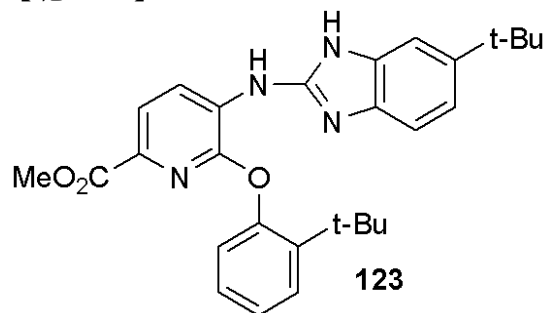
30

【0156】

実施例 123

メチル 5- (6-tert-ブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)-6- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピコリネート

【化 89】

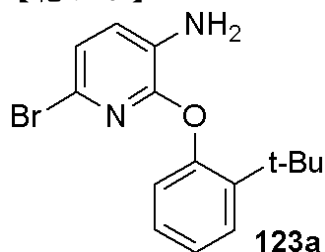


40

123a

6-ブロモ-2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-アミン

【化 9 0】



N-ブロモスクシンイミド (2.32 g, 13.0 mmol) の DMF (20 ml) 溶液を -20℃ に冷却した 1b (2.76 g, 11.4 mmol) の DMF (25 mL) 溶液に加えた。反応液はすぐに暗赤色に変わった。5 分後の HPLC 分析は、反応が完了していることを示した。反応は、新たに調製したチオ硫酸ナトリウム (40 ml, 10% 水溶液) 溶液でクエンチした。沈殿が生じた。混合液を室温まで昇温し、水 (60 ml) で希釈した。固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で終夜乾燥し、123a (3.82 g, 収率 96%) を茶色の固体として得た。[M+H]⁺ = 321.14. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 1.40 (s, 9H), 3.91 (s, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.73Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.73Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.07Hz, 1H).

10

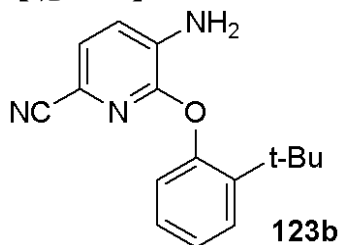
【0157】

123b

6-シアノ-2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-アミン

20

【化 9 1】



123a (1000 mg, 3.1 mmol)、シアン化銅 (1120 mg, 12.5 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (114 mg, 0.12 mmol)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (276 mg, 0.5 mmol) およびテトラエチルアンモニウムシアニド (486 mg, 3.1 mmol) のジオキサン (16 ml) 混合液を 105℃ で 4.5 時間加熱した。反応は、TLC (30% 酢酸エチルヘプタン) で決定することにより完了した。混合液を室温まで冷却し、エーテル (50 ml) で希釈し、セライト (登録商標) で濾過し、濃縮して、黄色泡状物 (1.3476 g) を与えた。泡状物を 30% 酢酸エチルヘプタンから再結晶し、123b (753.6 mg, 収率 91%) を茶色粉末として得た。[M+H]⁺ = 268.13. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 (s, 9H), 4.53 (s, 2H), 6.96 (dd, J=7.97, 4.12Hz, 2H), 7.17 (t, J=7.42Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.44 (d, J=7.70Hz, 1H).

30

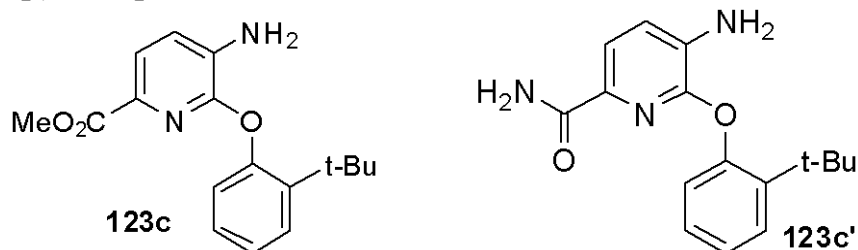
【0158】

123c

メチル 5-アミノ-6-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピコリネートおよび 5-アミノ-6-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピコリンアミド

40

【化 9 2】



水酸化ナトリウム（225 mg, 5.62 mmol）をエタノール／水（1：1, 500 μ L）で溶解し、123b（150 mg, 0.56 mmol）を加えた。混合物を185 $^{\circ}$ Cで10分間マイクロ波を照射した。HPLC分析は、反応が完了していることを示した。水（3 mL）を加え、混合液を酢酸エチル（3 $\times$ 5 mL）で抽出した。少しの酸でも抽出した。水層を酢酸で酸性とし、酢酸エチル（3 $\times$ 5 mL）で抽出した。有機層を併せて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、黄色固体（155.1 mg）を得た。

【0159】

2 M トリメチルシリルジアゾメタンのジクロロメタン溶液（1100 μ L, 2.2 mmol）を酸およびアミドのメタノール（3 mL）混合液に加え、該混合液を1時間攪拌した。反応は、過剰量の試薬を加えた後でも完了しているように見えなかった（アミドおよび酸は、HPLCで同じ保持時間であった）。TLC分析は、出発原料がアミドおよび酸の混合物であることを示した。サンプルを濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタンから70%酢酸エチルヘプタンで溶離する）で精製し、123c（69.3 mg, 収率44%）；（ $[M+H]^+ = 301.26$. ^{1} H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (s, 9H); 3.81 (s, 3H); 4.35 (s, 2H); 7.01 (dd, $J=8.06$, 1.35Hz, 1H); 7.04 (d, $J=8.07$ Hz, 1H); 7.11 (d, $J=7.39$ Hz, 1H); 7.19 (d, $J=8.07$ Hz, 1H); 7.42 (dd, $J=8.07$, 1.34Hz, 1H); 7.77 (d, $J=8.07$ Hz, 1H))；および123c'（54 mg, 36%）；（ $[M+H]^+ = 286.21$. ^{1} H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (s, 9H); 4.39 (s, 2H); 5.51 (s, 1H); 6.98 (d, $J=6.72$ Hz, 1H); 6.99 (s, 1H); 7.09 (d, $J=7.39$ Hz, 1H); 7.15 (t, $J=7.73$ Hz, 1H); 7.21 (td, $J=7.56$, 1.68Hz, 1H); 7.45 (dd, $J=8.07$, 1.34Hz, 1H); 7.76 (d, $J=8.07$ Hz, 1H))を白色固体として得た。

【0160】

実施例 123

アニリン体123c（18 mg, 0.06 mmol）のDCM（1 mL）溶液をN, N-チオカルボニルジイミダゾール（21.3 mg, 0.12 mmol）のDCM（0.5 mL）溶液に0 $^{\circ}$ Cで滴下して加えた。反応混合液を0 $^{\circ}$ Cで1時間、次いで室温で2時間振とうした。混合液を濃縮した。残渣をDCM（0.5 mL）で溶解し、シリカ（2 g）を含むSPEチューブに通した。生成物を10~20%酢酸エチルヘキサンを用いて溶離し、濃縮した。得られた残渣をDCE（0.5 mL）で溶解し、4-(tert-ブチル)-1,2-ジアミノベンゼン（20 mg, 0.12 mmol）のDCE（0.5 mL）溶液を加えた。混合液を室温で6時間振とうし、次いでEDC（23 mg, 0.12 mmol）のDCM（0.5 mL）溶液を加え、該混合液を室温で18時間振とうした。別のEDC（23 mg, 0.12 mmol）のDCM（0.5 mL）溶液を加え、混合液を室温でさらに5時間振とうした。混合液を濃縮し、分取用HPLC（継続的なグラジエント：40%B $\rightarrow$ 100%B；A=90：10：0.1 H₂O：MeOH：TFA；B=90：10：0.1 MeOH：H₂O：TFA）で精製し、実施例123（1.7 mg, 収率3%）を無色油状物として与えた。 $[M+H]^+ = 473.15$ 。

【0161】

実施例 124

5-(6-tert-ブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)-6-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピコリンアミド

10

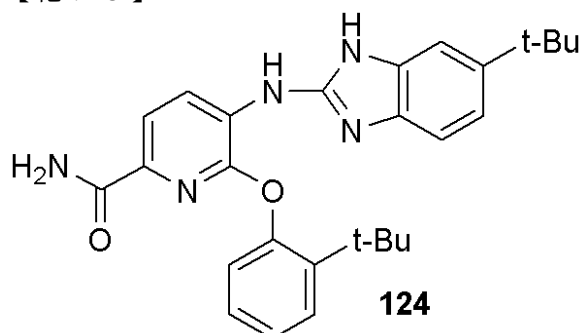
20

30

40

50

【化 9 3】



10

アニリン体 123c' (17 mg, 0.06 mmol) の DCM (1 mL) 溶液を N, N-チオカルボニルジイミダゾール (21.3 mg, 0.12 mmol) の DCM (0.5 mL) 溶液に 0 °C で滴下して加えた。反応混合液を 0 °C で 1 時間、次いで室温で 2 時間振とうした。混合液を濃縮した。残渣を DCM (0.5 mL) で溶解し、シリカ (2 g) を含む SPE チューブに通した。生成物を 10 ~ 20 % 酢酸エチルヘキサンを用いて溶離し、濃縮した。得られた残渣を DCE (0.5 mL) で溶解し、4-(tert-ブチル)-1,2-ジアミノベンゼン (20 mg, 0.12 mmol) の DCE (0.5 mL) 溶液を加えた。混合液を室温で 6 時間振とうし、次いで EDC (23 mg, 0.12 mmol) の DCM (0.5 mL) 溶液を加え、混合液を室温で 18 時間振とうした。EDC (23 mg, 0.12 mmol) の DCM (0.5 mL) の別の溶液を加え、混合液を室温でさらに 5 時間振とうした。混合液を濃縮し、分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 40 % B → 100 % B; A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA; B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA) で精製し、実施例 124 (1.3 mg, 収率 3 %) を無色油状物として与えた。[M+H]⁺ = 458.15.

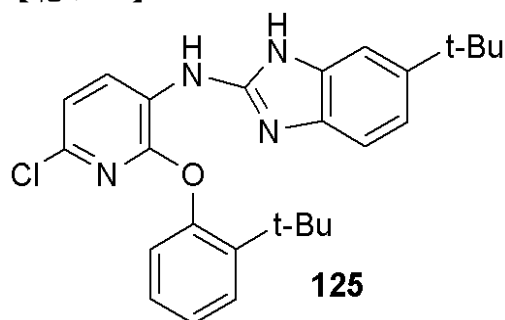
20

【0162】

実施例 125

6-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

【化 9 4】



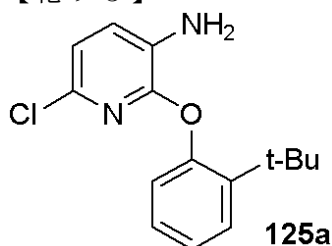
30

125a

2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-6-クロロピリジン-3-イルアミン

40

【化 9 5】



N-クロロスクシンイミド (556 mg, 4.2 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を 1b (960 mg, 4.0 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に室温で加えた。反応

50

液を 40℃で 30 分間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、反応液を飽和チオ硫酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 水溶液 (100 mL) でクエンチした。混合液を酢酸エチル ($3 \times 20 \text{ mL}$) で抽出し、有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、暗赤色の油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (継続的なグラジエント: 0~40% ヘキサン / EtOAc) で精製し、125a をオフホワイトな固体 (746 mg, 収率 68%) を得た。[M+H]⁺ = 277.11. ¹H NMR (500MHz, CDCl_3): 7.41 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.11 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 3.91 (s, 1H), 1.39 (s, 9H).

【0163】

10

実施例 125

125a (20 mg, 0.07 mmol) の DCM (0.5 mL) 溶液を N, N-チオカルボニルジイミダゾール (26.0 mg, 0.13 mmol) の DCM (0.5 mL) 溶液に 0℃で加えた。該混合液を室温まで昇温させた。5 時間後、さらに、N, N-チオカルボニルジイミダゾール (26.0 mg, 0.13 mmol) を加え、混合液を 50℃で 18 時間加熱した。該反応混合液を 2 等分した。反応混合液の半分を 4-(tert-ブチル)-1,2-ジアミノベンゼン (26 mg, 0.16 mmol) と室温で 5 日間処理した。該混合液を濃縮し、残渣を分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 40% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA) で精製した。チオウレア体を含むフラクションを濃縮し、残渣を EDC (23 mg, 0.12 mmol) の DCE (0.5 mL) 溶液と室温で 18 時間処理した。該混合液を濃縮し、残渣を分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 40% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA) で精製し、実施例 125 (2.5 mg, 収率 16%) を白色粉末として与えた。[M+H]⁺ = 449.02.

20

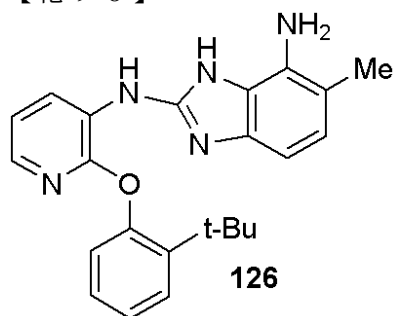
【0164】

実施例 126

N2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5-メチル-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-2,4-ジアミン

【化 96】

30



実施例 5 (10.1 mg, 0.019 mmol) をエタノール (2.0 mL) で溶解した。パラジウム炭素 (10%, 4.5 mg) を加え、該混合液を水素雰囲気下、4 時間攪拌した。該反応混合液をセライト (登録商標) で濾過し、暗青色油状物 (9.7 mg) を粗生成物として与えた。この油状物を分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 20% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H_2O : CH_3CN :TFA; B = 90:10:0.1 CH_3CN : H_2O :TFA) で精製し、実施例 126 (4.4 mg, 収率 46%) を無色油状物として与えた。[M+H]⁺ = 388.11.

40

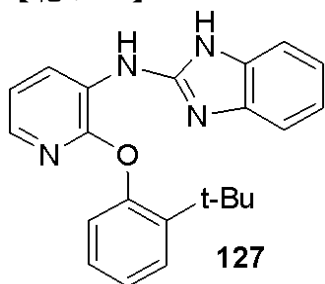
【0165】

実施例 127

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

50

【化 97】



10
 1
 1) 溶液に、1c (20 mg, 0.0703 mmol) を加えた。該反応液を室温で終夜
 攪拌した。EDC (27 mg, 0.1406 mmol) を加え、反応液を再び室温で終夜
 攪拌した。該混合液を濃縮し、分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 20% B → 100%
 B; A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA; B = 90:10:0.1
 CH₃CN:H₂O:TFA) で精製し、実施例 127 (25 mg, 収率 75%) を白色粉
 末として与えた。[M+H]⁺ = 359.05.

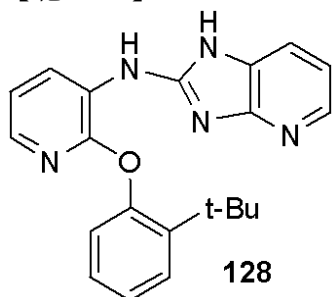
【0166】

実施例 128

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾ
 [4,5-b]ピリジン-2-アミン

20

【化 98】



30
 1
 1) 溶液に、1c (20 mg, 0.0703 mmol) を加えた。該反応液を室温で終
 夜攪拌した。EDC (27 mg, 0.1406 mmol) を加え、反応液を再び終夜攪拌
 した。該混合液を濃縮し、分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 20% B → 100%
 B; A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA; B = 90:10:0.1 CH
 3CN:H₂O:TFA) で精製し、実施例 128 (11.3 mg, 収率 34%) をオフホ
 ワイトな固体として与えた。[M+H]⁺ = 360.09.

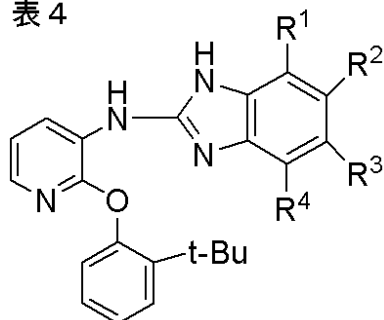
【0167】

表 4 に記載した実施例 129 ~ 132 を上記の合成法、および適当な誘導体の反応を用
 いて調製した。

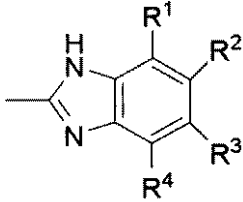
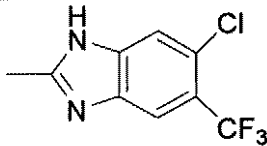
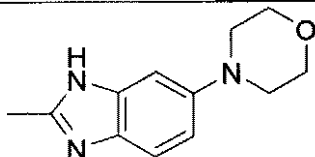
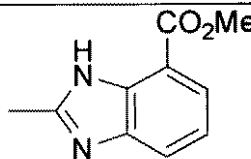
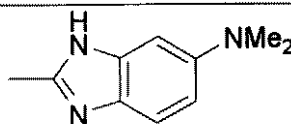
【化 99】

40

表 4



【表 8】

実施例番号		MS (M + 1)
129		461
130		444
131		417
132		402

10

20

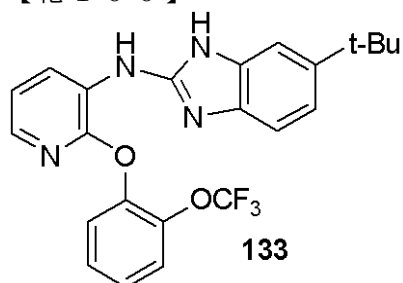
【0168】

実施例 133

6-tert-ブチル-N-(2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

30

【化100】

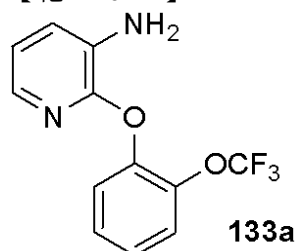


133a

2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン-3-アミン

40

【化101】



133aを1bに記載の手順に従って調製した。[M+H]⁺ = 271.

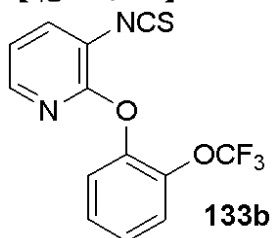
50

【0169】

133b

3-イソチオシアネート-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ピリジン

【化102】



10

133a (16.21 mg, 0.0600 mmol) の無水 DCM (1.0 ml) 溶液を冷却したチオカルボニルジイミダゾール (21.39 mg, 0.1200 mmol) の無水 DCM (0.50 ml) 溶液に滴下して加えた。該反応液を 0℃で1時間攪拌し、続いて攪拌しながら2時間室温まで昇温した。該混合液を濃縮し、粗133bを与え、さらに精製することなく次工程に直接用いた。

【0170】

実施例133

133b (0.060 mmol) の DCE (1 mL) 溶液に、4-(tert-ブチル)-1,2-ジアミノベンゼン (29.57 mg, 0.180 mmol) を加えた。該反応液を室温で終夜攪拌した。EDC (92.04 mg, 0.480 mmol) を加え、反応液を再び室温で終夜攪拌した。混合液を濃縮し、分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 20% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA; B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA) で精製し、実施例133 (17.7 mg, 収率53%) を橙色の固体として与えた。[M+H]⁺ = 443.12.

20

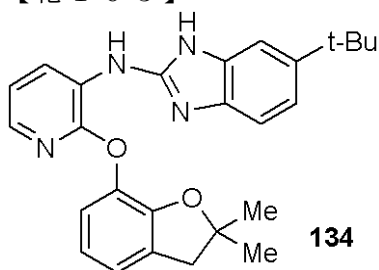
【0171】

実施例134

6-tert-ブチル-N-(2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

30

【化103】

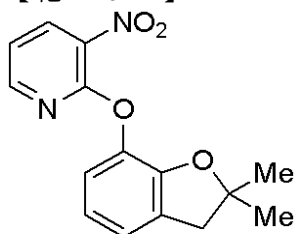


134a

2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ)-3-ニトロピリジン

40

【化 1 0 4】

**134a**

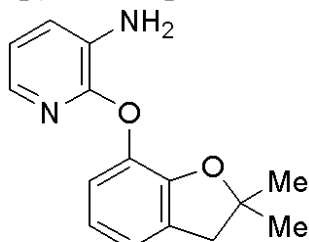
2-クロロ-3-ニトロピリジン (4.9 g, 30.9 mmol) の DMF (50 mL) 溶液を 2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-オール (5.3 mL, 46.4 mmol) および炭酸セシウム (30.2 g, 92.7 mmol) と処理した。混合液を 80 °C で 10 時間加熱した。該反応液を室温まで冷却し、該混合液を攪拌しながら水 (200 mL) に注いだ。生成した黄色沈殿を濾過し、水で洗浄し、エタノール (50 mL) から再結晶し、134a (6.5 g, 収率 73%) を茶色の結晶として与えた。[M+H]⁺ = 287.16. ¹H NMR (500MHz, 重クロロホルム) δ ppm 8.38 (dd, 1H, J=1.7Hz, J=5.0Hz), 8.31 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J=1.7Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 10.0 Hz, J=5.0Hz), 7.05 (d, 1H, J=5.0Hz), 7.00 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 6.86 (t, 1H, J = 10.0 Hz), 3.05 (s, 2H), 1.39 (s, 6H); ¹³C (125MHz, 重クロロホルム) δ (ppm), 155.42, 151.76, 150.16, 136.03, 135.40, 134.04, 129.76, 122.60, 121.06, 120.37, 118.07, 88.40, 43.07, 27.98.

【0 1 7 2】

1 3 4 b

2- (2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ) ピリジン-3-アミン

【化 1 0 5】

**134b**

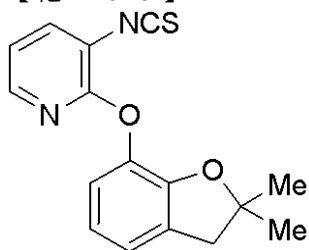
134a (3.27 g, 11.4 mmol) をメタノールおよび酢酸エチル (80 mL) の 1 : 1 混合液で溶解した。パラジウム炭素 (10%, 1.2 g, 1.1 mmol) を加え、該混合液を水素雰囲気下 (40 psi) で 1 時間攪拌した。該反応混合液をセライト (登録商標) で濾過し、濃縮し、134b (2.78 g, 収率 97%, 純度 100%) をオフホワイトな固体として与えた。[M+H]⁺ = 257.17; ¹H NMR (500MHz, 重クロロホルム) δ ppm 7.53 (d, 1H, J=5.0Hz), 6.97 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.80 (m, 2H), 3.97 (br, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.44 (s, 6H); ¹³C (125MHz, 重クロロホルム) δ (ppm), 151.60, 150.18, 137.70, 135.60, 131.52, 129.47, 121.77, 121.30, 120.96, 120.27, 119.02, 87.80, 43.19, 28.08.

【0 1 7 3】

1 3 4 c

2- (2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルオキシ) -3-イソチオシアネートピリジン

【化 1 0 6】

**134c**

134b (15.38 mg, 0.0600 mmol) の無水 DCM (1.0 ml) 溶液を冷却したチオカルボニルジイミダゾール (21.39 mg, 0.1200 mmol) の無水 DCM (0.50 ml) 溶液に滴下して加えた。該反応液を 0℃ で攪拌し、次いで、攪拌しながら 2 時間室温まで昇温した。該混合液を濃縮し、粗の 134c を与え、さらに精製することなく次工程に用いた。

【0 1 7 4】

実施例 134

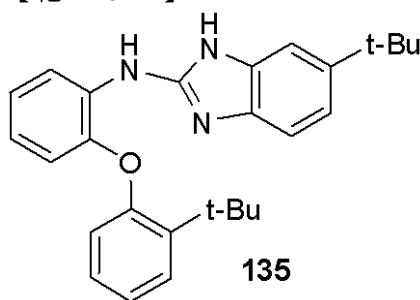
134c (0.060 mmol) の DCE (1 mL) 溶液に、4-(tert-ブチル)-1,2-ジアミノベンゼン (29.57 mg, 0.180 mmol) を加えた。該反応液を室温で終夜攪拌した。EDC (92.04 mg, 0.480 mmol) を加え、該反応液を再び室温で終夜攪拌した。混合液を濃縮し、分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 20% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA; B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA) で精製し、実施例 134 (16.8 mg, 収率 52%) を橙色の固体として与えた。[M+H]⁺ = 429.33.

【0 1 7 5】

実施例 135

6-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

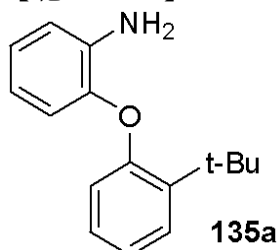
【化 1 0 7】

**135**

135a

2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ベンゼンアミン

【化 1 0 8】

**135a**

2-クロロニトロベンゼン (9.5 g, 60 mmol)、2-tert-ブチルフェノール (9.04 g, 60.2 mmol) および炭酸カリウム (10.6 g) の DMF 混合液を 130℃ で 6 日間加熱した。該反応液を室温まで冷却し、ジエチルエーテル (400 mL) および水 (500 mL) で分離した。有機層を分離し、水層をエーテル (3 × 100 mL)

）で抽出した。併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、エバポレートし、1-tert-ブチル-2-(2-ニトロフェノキシ)ベンゼン(20g)を与えた。 $[M+H]^+ = 216.23$.

【0176】

1-tert-ブチル-2-(2-ニトロフェノキシ)ベンゼン(～20g, 粗生成物)のMeOH/THF(1:1, 200mL)溶液に、10%Pd/C(2g)を加えた。該混合液を75psiで終夜水素化した。混合液をセライト(登録商標)ケーキで濾過し、濾液をエバポレートし、粗の生成物を黒色油状物として与えた。フラッシュクロマトグラフィー(0～30%EtOAc/ヘキサン)で精製し、135a(11g)を茶色の固体として与えた。

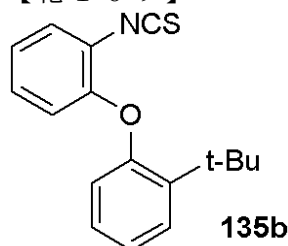
10

【0177】

135b

1-tert-ブチル-2-(2-イソチオシアネートフェノキシ)ベンゼン

【化109】



20

135a(14.48mg, 0.0600mmol)の無水DCM(1.0mL)溶液を冷却したチオカルボニルジイミダゾール(21.39mg, 0.1200mmol)の無水DCM(0.50mL)溶液に滴下して加えた。該反応液を0℃で1時間攪拌し、次いで、攪拌しながら2時間室温まで昇温した。該混合液を濃縮し、粗135bを与え、精製することなく次工程に直接用いた。

【0178】

実施例135

135b(0.060mmol)のDCE(1mL)溶液に、4-(tert-ブチル)-1,2-ジアミノベンゼン(29.57mg, 0.180mmol)を加えた。該反応液を室温で終夜攪拌した。EDC(92.04mg, 0.480mmol)を加え、反応液を再び室温で終夜攪拌した。混合液を濃縮し、分取用HPLC(継続的なグラジエント:20%B→100%B;A=90:10:0.1H₂O:CH₃CN:TFA;B=90:10:0.1CH₃CN:H₂O:TFA)で精製し、実施例135(14.9mg, 収率47%)を橙色の固体として与えた。 $[M+H]^+ = 414.36$.

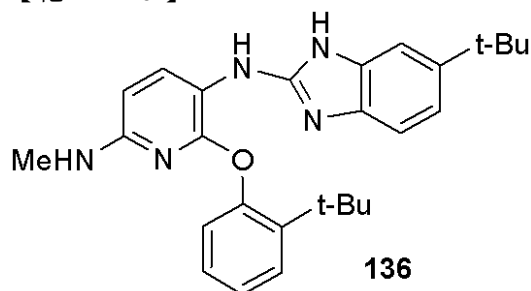
30

【0179】

実施例136

N5-(6-tert-ブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-6-(2-tert-ブチルフェノキシ)-N2-メチルピリジン-2,5-ジアミン

【化110】



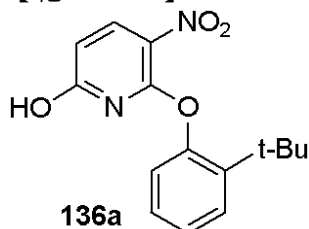
40

136a

6-(2-tert-ブチルフェノキシ)-5-ニトロピリジン-2-オール

50

【化 1 1 1】



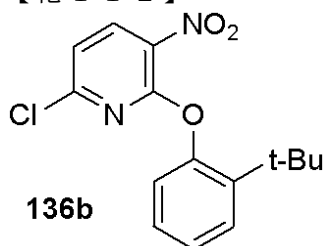
ヨウ化ナトリウム（10.6 g, 71 mmol）を光から保護するためにアルミホイルで覆った容器内で、2a（4.26 g, 14 mmol）のアセトニトリル（80 mL）の緑色溶液に加え、続いて、クロロトリメチルシラン（8.9 mL, 71 mmol）および水（0.4 mL, 21 mmol）を加えた。黄橙色の混合物を暗い所で終夜還流した。HPLC分析は、出発原料のピリジンが依然存在しているが、分解も生じているように見えることを示した。該反応液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（30 mL）でクエンチした。生じた混合液を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。併せた有機層を飽和食塩水（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色油状物を得た。油状物をSiO₂クロマトグラフィー（120 g）で精製し、CH₂Cl₂で充填し、酢酸エチル－ヘキサンのグラジエントを用いて、溶離し、136a（2.34 g, 収率58%）を黄色のロウ状固体として与えた。HPLC純度100%, 3.66分（方法A）；[M+H]⁺ = 289.17；¹H NMR（500MHz, CDCl₃）δ ppm 8.42（d, 1H, J = 5.0 Hz）, 7.48（m, 1H）, 7.18（m, 2H）, 6.92（m, 1H）, 6.33（d, 1H, J = 10.0 Hz）, 1.37（s, 9H）；¹³C（125MHz, CDCl₃）δ（ppm）, 163.87, 155.70, 150.61, 142.05, 139.87, 127.86, 126.83, 125.98, 122.98, 104.62, 34.68, 30.17.

【0 1 8 0】

1 3 6 b

2-（2-tert-ブチルフェノキシ）-6-クロロ-3-ニトロピリジン：

【化 1 1 2】



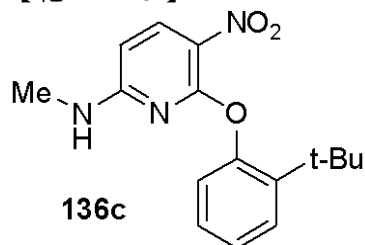
2, 4, 6-トリメチルピリジン（1.6 mL）を136a（2.32 g, 8.0 mmol）のオキシ塩化リン（3.2 mL）中に0℃で滴下して加えた。該反応混合液を130℃で20時間加熱した。反応をHPLCで決定したとき、～70%変換率で止めた。暗茶色の溶液を攪拌しながら、水（40 mL）に注ぎ、15分攪拌した。茶色の沈殿を濾過し、風乾し、CH₂Cl₂で装填したSiO₂クロマトグラフィー（120 g）で精製し、酢酸エチル／ヘキサンのグラジエントを用いて溶離し、136b（1.91 g, 収率77%）を琥珀色の油状物として与え；HPLC純度100%, 3.95分（方法A）；¹H NMR（500MHz, CDCl₃）δ ppm 8.36（d, 1H, J = 10.0 Hz）, 7.47（d, 1H, J = 5.0 Hz）, 7.23（m, 2H）, 7.16（d, 1H, J = 10.0 Hz）, 6.95（d, 1H, J = 10.0 Hz）, 1.36（s, 9H）；¹³C（125MHz, CDCl₃）δ（ppm）, 155.30, 153.23, 150.87, 141.45, 137.72, 133.22, 127.59, 126.91, 125.79, 123.04, 118.39, 34.60, 30.25.

【0 1 8 1】

1 3 6 c

6-（2-tert-ブチルフェノキシ）-N-メチル-5-ニトロピリジン-2-アミン

【化 1 1 3】



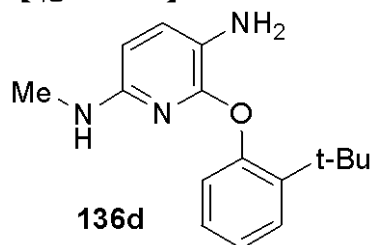
メチルアミン (280 μ L, 0.56 mmol) を 136b (157 mg, 0.51 mmol) の 1, 4-ジオキサン溶液に 0 $^{\circ}$ C で 1 時間以上かけて加え、生じた反応混合液を室温で攪拌した。72 時間後、HPLC で出発原料のクロリド体が 40 % 残った。追加の 1.1 当量のメチルアミンを -10 $^{\circ}$ C で 30 分以上かけて加えた。該反応液を室温まで昇温させて、30 分間攪拌し、次いで、水 (1 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 1 mL) で抽出した。併せた有機層を飽和食塩水 (1 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色油状物を得た。油状物を酢酸エチル/ヘキサンのグラジエントを用いる SiO₂ クロマトグラフィー (12 g) で精製し、136c (94 mg, 収率 61 %) を黄色油状物として与えた; HPLC 純度 100 %, 3.76 分 (方法 A); $[M+H]^+ = 302.24$

【0 1 8 2】

136d

6-(2-tert-butylphenoxy)-N2-methylpyridine-2,5-diamine

【化 1 1 4】



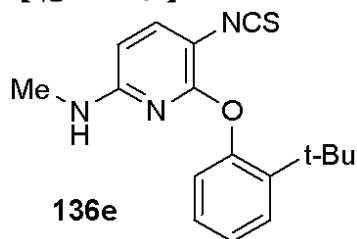
136c を 2b のところで前記した桃色固体である 136d (85 mg, 収率 89 %) に変換した。HPLC 純度 89 %, 2.71 分 (方法 A); $[M+H]^+ = 272.2$; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 (s, 9H) 2.71 (s, 3H) 6.01 (d, J=8.25 Hz, 1H) 6.91 (d, J=8.25 Hz, 1H) 7.06 (m, 2H) 7.14 (t, J=7.15 Hz, 1H) 7.39 (d, J=7.70 Hz, 1H); ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 153.34, 152.02, 150.34, 140.56, 127.67, 126.93, 126.52, 123.39, 121.89, 99.47, 34.68, 30.37, 29.84.

【0 1 8 3】

136e

6-(2-tert-butylphenoxy)-5-isothiocyanato-N-methylpyridine-2-amine

【化 1 1 5】



136d (16.28 mg, 0.0600 mmol) の無水 DCM (1.0 mL) 溶液を冷却したチオカルボニルジイミダゾール (21.39 mg, 0.1200 mmol) の無水 DCM (0.50 mL) 溶液に滴下して加えた。該反応液を 0 $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌し、次

いで、2時間攪拌しながら室温まで昇温した。混合液を濃縮し、残渣を10% EtOAc /ヘキサンでシリカゲルのプラグに流した。溶離液の濃縮により、136eを与えた。

【0184】

実施例136

136e (0.060 mmol) の DCE (1 mL) 溶液に、4-(tert-ブチル)-1,2-ジアミノベンゼン (19.71 mg, 0.120 mmol) を加えた。該反応液を室温で終夜攪拌した。EDC (23.01 mg, 0.120 mmol) を加え、反応液を再び室温で終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 20% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA; B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA) で精製し、実施例136 (5.4 mg, 収率16%) を橙色の固体として与えた。[M+H]⁺ = 444.28.

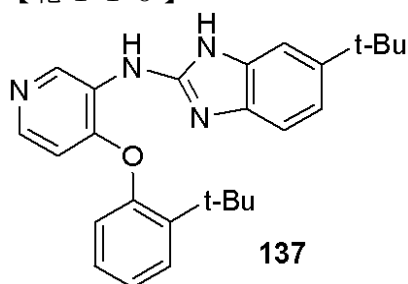
10

【0185】

実施例137

6-tert-ブチル-N-(4-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

【化116】

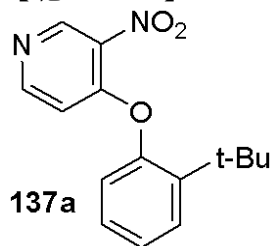


20

137a

4-(2-tert-ブチルフェノキシ)-3-ニトロピリジン

【化117】



30

4-クロロ-3-ニトロピリジン (1.29 g, 8.17 mmol)、炭酸カリウム (1.70 g, 12.3 mmol) および 2-tert-ブチルフェノール (1.30 mL, 8.46 mmol) の混合液をジオキサン (8 mL) 中、105℃で3日間攪拌した。該混合液を室温まで冷却し、水 (15 mL) を加え、固体を濾過し、水で洗浄した。該固体をオイルアウトし、該混合液をエーテル (3 × 30 mL) で抽出し、飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、黄色油状物 (3.644 g) を得た。油状物を酢酸エチル/ヘキサンのグラジエントを用いる ISCO カラム (120 g, 少量のペンタンで洗浄した乾燥装填した) を用いた。137a (1.332 g, 収率59%) を黄色油状物 (3.69分、HPLCで100%純度) として得た。¹H NMR (500MHz, 重クロロホルム) δ ppm 1.37 (s, 9H) 6.78 (d, J=6.05 Hz, 1H) 6.92 (m, J=9.41 Hz, 1H) 7.27 (m, 2H) 7.51 (m, 1H) 8.54 (d, J=6.05 Hz, 1H) 9.15 (s, 1H); ¹³C (125 MHz, 重クロロホルム) δ (ppm) 30.17, 34.72, 112.29, 121.65, 126.48, 127.74, 128.32, 137.14, 142.36, 147.47, 151.56, 154.43, 158.17.

40

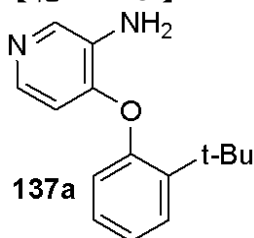
【0186】

137b

4-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-アミン

50

【化 1 1 8】



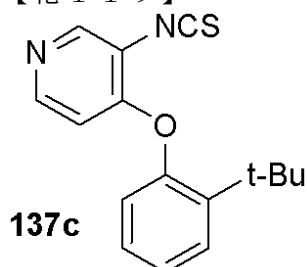
137a (1.332 g, 4.891 mmol) をメタノールおよび酢酸エチル (30 mL) の 1 : 1 混合液に溶解した。パラジウム炭素 (10%, 200 mg, 0.188 mmol) を加え、混合液を水素雰囲気 (40 psi) 下で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、濃縮し、4-(2-tert-butylphenoxy)pyridin-3-amine (137b) (1.16 g, 収率 98%, 100% 純度) を白色固体として与えた。[M+H]⁺ = 243.17. ¹H NMR (500 MHz, 重クロロホルム) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.03 (m, 2H), 6.77 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.26 (br, 2H), 1.27 (s, 9H); ¹³C (125 MHz, 重クロロホルム) δ (ppm), 152.89, 150.65, 140.96, 139.93, 137.42, 134.21, 127.13, 126.93, 124.22, 120.56, 110.45, 34.19, 29.86.

【0 1 8 7】

137c

4-(2-tert-butylphenoxy)-3-isothiocyanatopyridine

【化 1 1 9】



137b (14.54 mg, 0.0600 mmol) の無水 DCM (1.0 mL) 溶液を冷却したチオカルボニルジイミダゾール (21.39 mg, 0.1200 mmol) の無水 DCM (0.50 mL) 溶液に滴下して加えた。反応液を 0 °C で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで 2 時間攪拌しながら昇温した。混合液を濃縮し、粗の 137c を与え、精製することなく次工程に直接用いた。

【0 1 8 8】

実施例 137

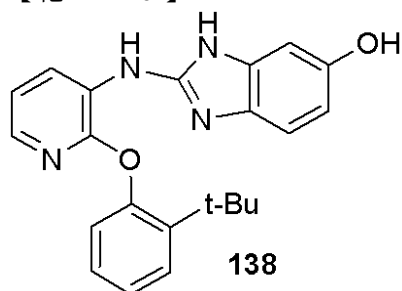
137c (0.060 mmol) の DCE (1.0 mL) 溶液に、4-(tert-butyl)-1,2-diaminobenzene (29.57 mg, 0.180 mmol) を加えた。該反応液を室温で終夜攪拌した。EDC (92.04 mg, 0.480 mmol) を加え、反応液を再び室温で終夜攪拌した。混合液を濃縮し、分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 20% B → 100% B; A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : CH₃CN : TFA; B = 90 : 10 : 0.1 CH₃CN : H₂O : TFA) で精製し、実施例 137 (11.7 mg, 収率 37%) を黄褐色の固体として与えた。[M+H]⁺ = 415.28.

【0 1 8 9】

実施例 138

2-(2-(2-tert-butylphenoxy)pyridin-3-ylamino)-3H-benz[d]imidazole-5-ol

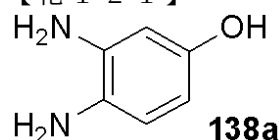
【化 1 2 0】



1 3 8 a

3, 4-ジアミノフェノール

【化 1 2 1】



4-アミノ-3-ニトロフェノール (1.09 g, 7.072 mmol) をエタノール (50 ml) に溶解した。パラジウム炭素 (10%, 220 mg) を加え、混合液を水素雰囲気下で 3.5 時間攪拌した。該反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、濃縮し、138a (930 mg, 収率 100%) を暗茶色の固体として与えた。

【0 1 9 0】

実施例 1 3 8

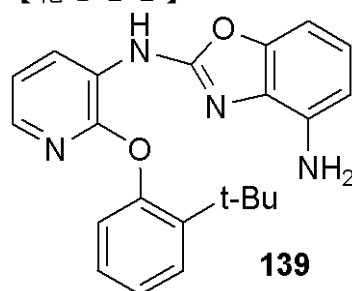
138a (870 mg, 7.03 mmol) の THF (50 ml) 懸濁液に、アルゴン雰囲気下、1c (1.00 g, 3.516 mmol) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、チオウレア中間体を生じた。EDC (1.35 g, 7.03 mmol) を加え、反応液を週末にかけて室温で攪拌した。生じた黒色沈殿を濾去し、THF で洗浄した。THF 濾液を濃縮し、赤みがかった茶色の油状物を得た。この粗生成物を 0~10% の (1% NH₄OH / MeOH) / DCM のグラジエントを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、実施例 138 (1.08 g, 収率 82%) を橙色の固体として与えた。[M+H]⁺ = 375.14.

【0 1 9 1】

実施例 1 3 9

N2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2, 4-ジアミン

【化 1 2 2】



138a (1.31 g, 10.54 mmol) の THF (50 ml) 溶液に、1c (1.50 g, 5.27 mmol) を加えた。反応液を室温で 4 時間攪拌した。次いで、EDC (2.02 g, 10.54 mmol) を加え、該反応液を室温で終夜攪拌した。それを示した反応溶液の分析は、50% のみ完了した。追加の EDC (1.00 g) および追加の THF (20 ml) を終夜攪拌で完了させるために加えた。生じた沈殿を濾去し、THF で洗浄した。THF 濾液を濃縮し、2 個の位置異性体の混合物を生じた。併せた生成物を 0~10% の (1% NH₄OH / MeOH) / DCM のグラジエントを用いるシリカゲル

10

20

30

40

50

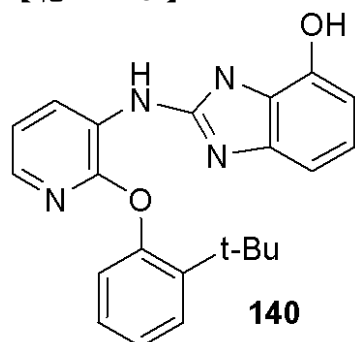
ロマトグラフィーで精製した。次いで、2個の位置異性体は、0～50%のEtOAc／ヘキサンのグラジエントを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで分離し、実施例139（940mg, $[M+H]^+ = 375.11$ ）を橙色の固体として、実施例140（以下参照）（550mg, $[M+H]^+ = 375.13$ ）を黄褐色の固体として与えた。

【0192】

実施例140

2-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イルアミノ）-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-オール

【化123】



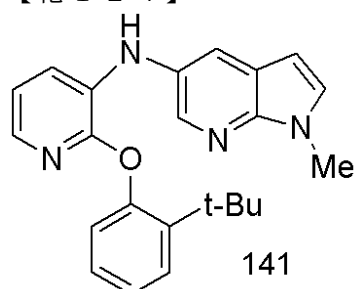
実施例140を実施例139の実験手順によって得た。 $[M+H]^+ = 375.13$.

【0193】

実施例141

N-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イル）-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-アミン

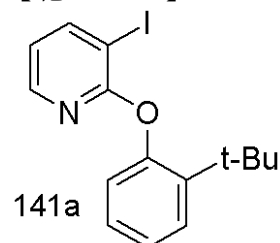
【化124】



141a

2-（2-tert-ブチルフェノキシ）-3-ヨードピリジン

【化125】



亜硝酸ナトリウム（157mg, 2.28mmol）の水（1mL）溶液を、2-（2-tert-ブチルフェノキシ）-3-アミノピリジン（上記の1bにより調製した）（500mg, 2.07mmol）の濃HCl：水（1：1）（14mL）混合液に、0℃で加えた。混合液を0℃で15分間攪拌し、ヨウ化カリウム（1.0g, 6.22mmol）の水（2mL）溶液を加えた。混合液を60℃で1.5時間攪拌し、室温まで冷却させた。亜硫酸水素ナトリウム溶液を加え、該混合液を酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。併せた有機層を乾燥（無水硫酸ナトリウム）し、濾過し、エバポレートした。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：ヘキサン／20：100）で精製し

10

20

30

40

50

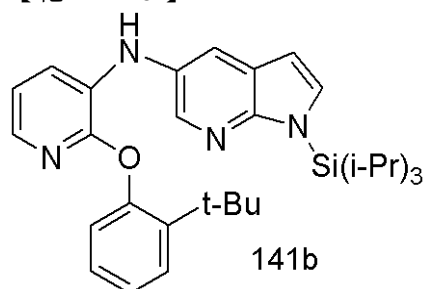
、2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-3-ヨードピリジン(394mg, 56%)を与えた。 $(M+H)^+ = 354$.

【0194】

141b

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-アミン

【化126】



10

2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-3-ヨードピリジン(上記のように調製した)(177mg, 0.50mmol)、N-トリイソプロピルシリル-5-アミノ-7-アザインドール(Heureux, A. L. et al. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 2317を参照されたい)(145mg, 0.50mmol)、dppf(8.2mg, 0.015mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (9.1mg, 0.010mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド(72mg, 0.64mmol)のトルエン(8.0mL)混合液を密封管で、110℃にて16時間加熱した。混合液を冷却させ、飽和塩化アンモニウム(30mL)を加え、混合液を酢酸エチル(3×25mL)で抽出した。併せた有機層を乾燥(無水硫酸ナトリウム)し、濾過し、エバポレートし、得られた残渣を逆相分取用HPLCで精製し、141bを与えた。 $(M+H)^+ = 375$.

20

【0195】

実施例141

テトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF(1M, 0.34mL, 0.34mmol)溶液を141b(177mg, 0.34mmol)のTHF(2.0mL)溶液に加えた。混合液を室温で1.5時間攪拌し、減圧下でエバポレートした。残渣を逆相分取用HPLCで精製し、化合物(50mg, 0.14mmol)を与え、THF(1.0mL)で溶解した。水素化ナトリウム(60%油状物, 24mg, 0.35mmol)を加え、生じた混合液を室温で10分間攪拌した。ヨードメタン(10L, 0.15mmol)を加え、混合液を室温で4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを加え、分離した水層を酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。併せた有機層を乾燥(無水 Na_2SO_4)し、濾過し、エバポレートした。残渣を逆相分取用HPLCで精製し、実施例141を与えた。 $[M+H]^+ = 373$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 6.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.13 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

30

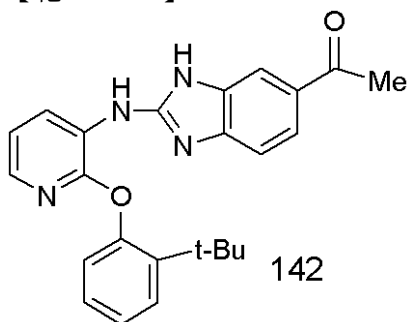
40

【0196】

実施例142

1-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エタノン

【化 1 2 7】

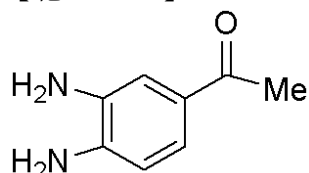


10

1 4 2 a

1 - (3 , 4 - ジアミノフェニル) エタノン

【化 1 2 8】



4 - メチルカルボニル - 2 - ニトロベンゼンアミン (5 0 0 m g , 2 . 7 7 5 m m o l) の E t O A c (1 6 m L) 溶液に、S n C l ₂ · 2 H₂O (3 . 1 3 0 g , 1 3 . 8 8 m m o l) を加えた。反応混合液を 2 . 5 時間還流し、室温まで冷却し、H₂O (1 3 0 m L) で希釈した。混合液の p H は、飽和 N a H C O₃ 溶液を加えることにより、7 ~ 8 に調整し、水層を E t O A c (2 × 1 2 0 m L) で抽出した。併せた有機抽出液を飽和食塩水 (2 × 6 0 m L) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥した。減圧下で溶媒の除去後、1 4 2 a を赤橙色の固体 (4 1 8 m g) として得た。

20

【0 1 9 7】

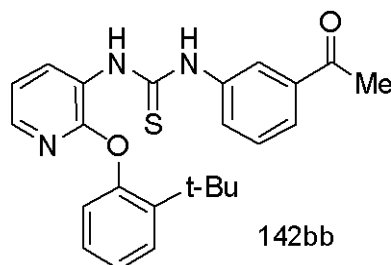
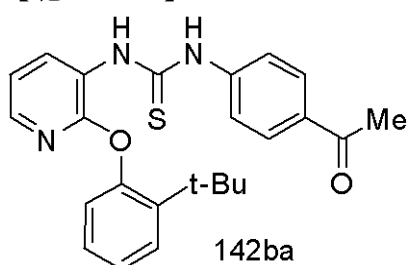
1 4 2 b

1 - (4 - アセチルフェニル) - 3 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン - 3 - イル) チオウレア (1 4 2 b a)

1 - (3 - アセチルフェニル) - 3 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン - 3 - イル) チオウレア (1 4 2 b b)

30

【化 1 2 9】



40

1 4 2 a (1 0 0 m g , 0 . 6 6 6 m m o l) の D C E (4 m L) の懸濁液に、1 c に従って調製した 2 - (2 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 3 - イソチオシアネートピリジン (9 4 m g , 0 . 3 3 2 m m o l) をゆっくり加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌し、濃縮した。粗の混合物をさらに精製することなく次工程に用いた。

【0 1 9 8】

実施例 1 4 2

1 4 2 b a および 1 4 2 b b の混合物のジクロロエタン (3 m L) 溶液に、E D C (7 8 m g , 0 . 4 1 m m o l) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、揮発成分をエバポレートし、残渣を分取用 H P L C (継続的なグラジエント : 3 0 % B → 6 5 % B ; A = 9 0 : 1 0 : 0 . 1 H₂O : M e O H : T F A ; B = 9 0 : 1 0 : 0 . 1 M e O H : H₂O :

50

TFA)で精製し、実施例142を得た。 $t_R = 5.195$ 分(島津YMC S5 ODS 4.6×50mm Ballistic 流量 2.5mL/分; 220nMで検出; グラジエント溶離液: 0%→100%B 8分以上; (A=10%MeOH, 90%H₂O, 0.2%H₃PO₄およびB=90%MeOH, 10%H₂O, 0.2%H₃PO₄)). HRMS (ESI) m/z 計算値 C₂₄H₂₅N₄O₂ [M+H]⁺ 401.1978, 実測値 401.1959.

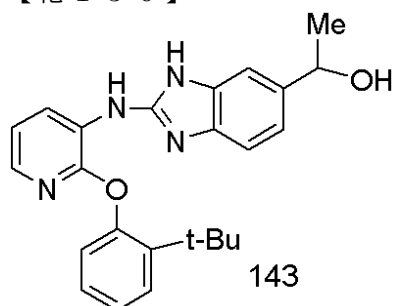
【0199】

実施例143

1-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3-H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エタノール

【化130】

10



実施例142 (180mg, 0.449mmol)をMeOH (5mL)に溶解し、溶液を0℃に冷却した。NaBH₄ (17mg, 0.449mmol)を2分以上かけて、分けて加えた。混合液を0.5時間以上かけて、常温まで昇温させ、揮発成分をエバポレートし、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーISCOシステム(継続的なグラジエント: 0%→50%酢酸エチル/ヘキサン 30分以上で溶離した)で精製した。実施例143を黄色固体 (170mg, 94%)として得た。 $t_R = 4.59$ 分(島津 Phenomenex S5 ODS 4.6×50mm Luna C18; 流量 2.5mL/分; 220nMで検出; グラジエント溶離液: 0%→100%B 8分以上; (A=10%MeOH, 90%H₂O, 0.2%H₃PO₄およびB=90%MeOH, 10%H₂O, 0.2%H₃PO₄)). HRMS (ESI) m/z 計算値 C₂₄H₂₇N₄O₂ [M+H]⁺ 403.2134, 実測値 403.2137.

20

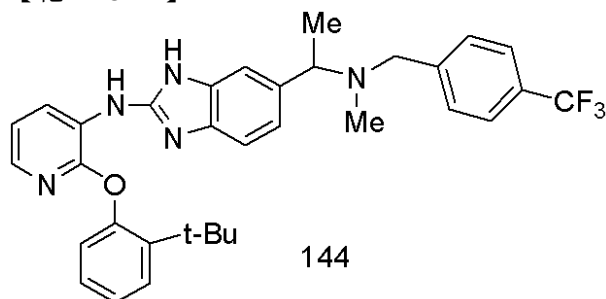
【0200】

実施例144

6-(1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)エチル)-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

【化131】

30



40

実施例143 (23mg, 0.057mmol)をDCE (1.5mL)と混合し、混合液を0℃まで冷却した。SOCl₂ (0.043mL, 0.586mmol)をゆっくり加え、混合液を室温まで昇温させ、終夜攪拌した。揮発成分を減圧下でエバポレートし、痕跡量のSOCl₂をDCE (4×3mL)の共沸により除去した。粗の中間体を4-トリフルオロベンジルアミン (20μL)で混合し、室温で1時間攪拌した。揮発成分をエバポレートし、残渣を分取用HPLC(継続的なグラジエント: 5%B→65%B; A=90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA; B=90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFAで溶離する)で精製し、実施例144を得た。 $t_R = 4.958$ 分(島津

50

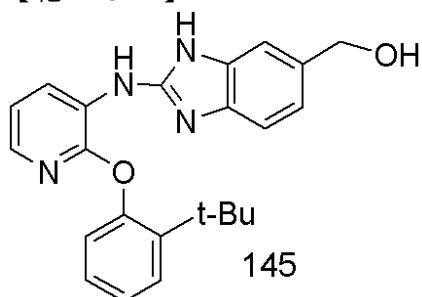
YMC Combiscreen ODS-A 4.6×50mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nM で検出; グラジエント溶離液: 0%→100% B 8分以上; (A=10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄ および B=90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄). HRMS(ESI) m/z 計算値 C₃₃H₃₅F₃N₅O [M+H]⁺ 574.2794, 実測値 574.2797.

【0201】

実施例 145

(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノール

【化132】



10

メチル 2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (実施例 14, 65 mg, 0.156 mmol) の無水 THF (6 mL) 溶液を 0℃ に冷却した 1.0 M の LiAlH₄ の THF 溶液 (0.39 mL) に加えた。2 時間後、反応液を室温まで昇温させて、24 時間攪拌した。混合液を 0℃ に冷却し、過剰量の LiAlH₄ を飽和 NH₄Cl 溶液で分解した。生成物を EtOAc (4×20 mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、エバポレートし、白色固体を得た。実施例 145 を分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 10% B→60% B; A=90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA; B=90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA) で精製後得た。t_R=4.589 分 (島津 Phenomenex S5 ODS 4.6×50mm Luna 4.6×50mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nM で検出; グラジエント溶液: 0%→100% B 8 分; (A=10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄ および B=90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄)). HRMS (ESI) m/z 計算値 C₂₃H₂₅N₄O₂ [M+H]⁺ 389.1978, 実測値 389.1972.

20

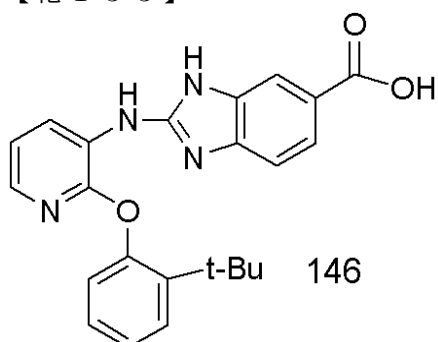
30

【0202】

実施例 146

2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

【化133】



40

メチル 2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (実施例 14, 526 mg, 1.263 mmol) を 1 N NaOH (8 mL) およびジオキサン (3 mL) の混合液に溶解し、24 時間攪拌した。該反応混合液を 0℃ まで冷却し、1 N HCl を滴下して加え、pH 2~3 に調整した。混合液を EtOAc (4×25 mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、エバポレートし、実施例 146 を白色固体 (402 mg) として得た。LC-MS

50

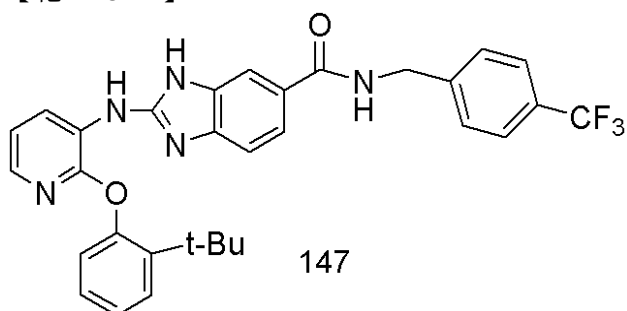
(ESI) 403.08 $[M+H]^+$, $t_R = 2.84$ 分 (4 分以上) .

【0203】

実施例 147

N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化134】



10

実施例 146 (23 mg, 0.0571 mmol)、EDAC (22 mg, 0.114 mmol)、HOBT 水和物 (23 mg, 0.0571 mmol) を無水 DMF (1 mL) と併せ、0℃で冷却した。N₂ 雰囲気下でこれに、TEA (24 μL)、続いて、4-トリフルオロメチルベンジルアミン (8 μL, 0.0571 mmol) を加えた。反応液を室温まで昇温させ、24 時間攪拌し続けた。EtOAc (50 mL) を加え、混合液を H₂O (2×20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、エバポレートし、茶色油状物を得た。これを分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 20% B→75% B; A=90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA; B=90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA) で精製し、実施例 147 を与えた。 $t_R = 6.371$ 分 (島津 Phenomenex S5 ODS 4.6×50 mm Luna 4.6×50 mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nM で検出; グラジエント溶離液: 0%→100% B 8 分; (A=10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄ および B=90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄)). HRMS (ESI) m/z 計算値 C₃₁H₂₉F₃N₅O₂ $[M+H]^+$ 560.2273, 実測値 560.2300.

20

【0204】

以下の表 5 に挙げた実施例 148～163 を実施例 147 の方法に従って適当な試薬を用いることにより調製した。

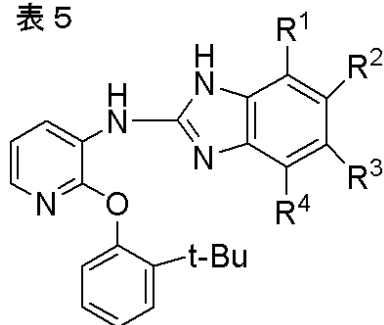
30

【0205】

以下の表 5 に挙げた実施例 164～211 を実施例 144 の方法に従って適当な試薬を反応することにより調製した。

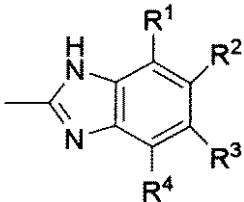
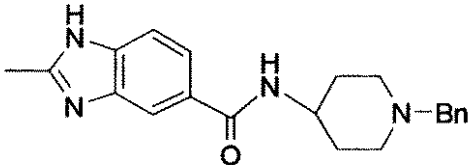
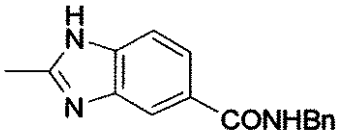
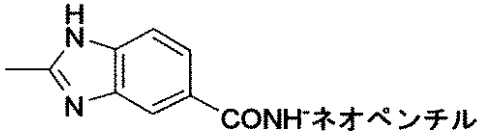
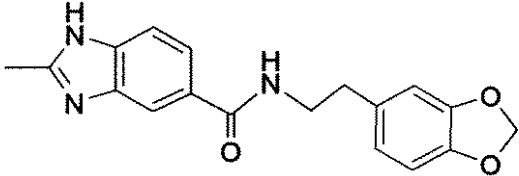
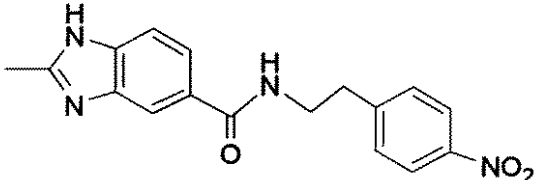
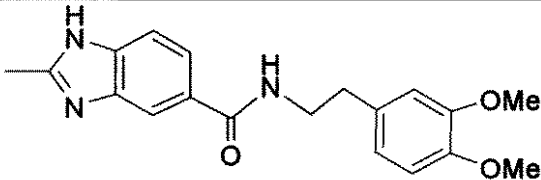
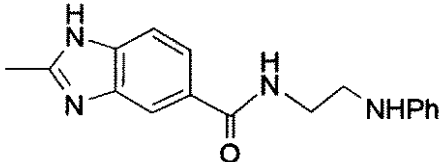
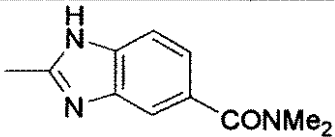
【化135】

表 5



40

【表 9】

実施例 番号		t_R 分	HRMS [M + H] ⁺
148		4.392	575.3149
149		5.722	492.2400
150		5.798	472.2719
151		5.81	550.2463
152		5.905	551.2412
153		5.602	566.2780
154		5.092	571.3048
155		4.36	430.2180

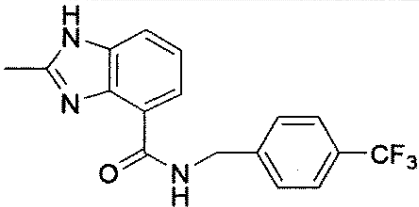
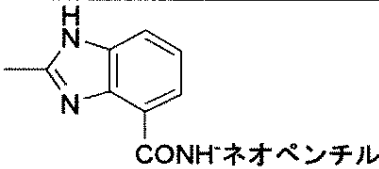
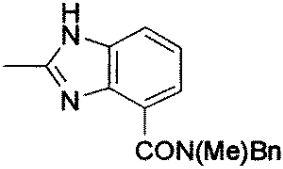
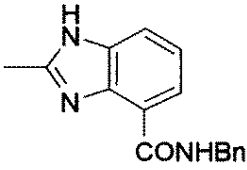
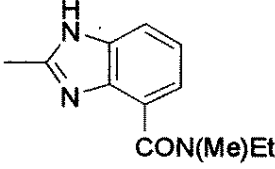
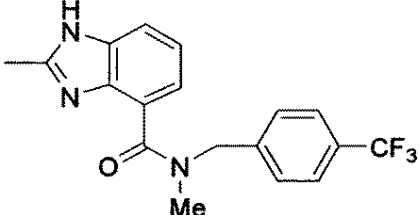
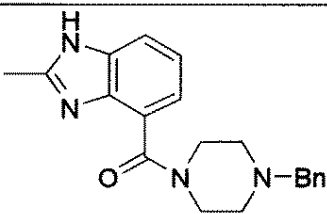
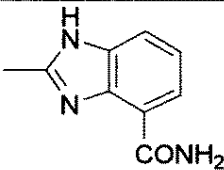
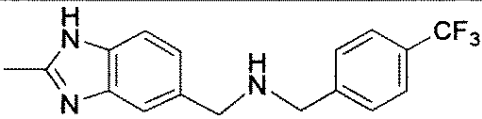
10

20

30

40

【表 10】

156		7.618	560.2252
157		7.448	472.2710
158		5.853	506.2560
159		7.214	492.2419
160		5.125	444.2383
161		6.520	574.2435
162		3.792	561.2953
163		4.863	402.1947
164		4.63	546.2435

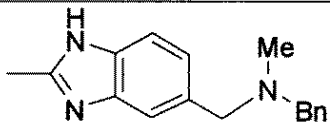
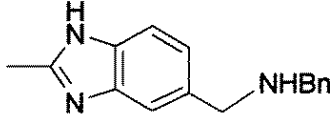
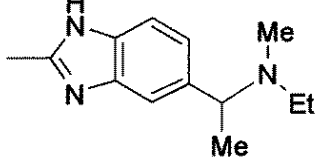
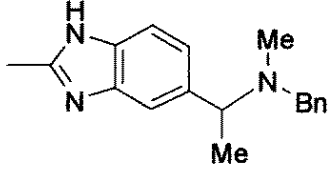
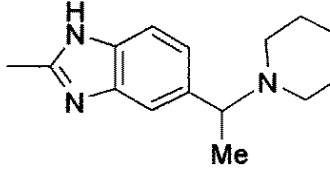
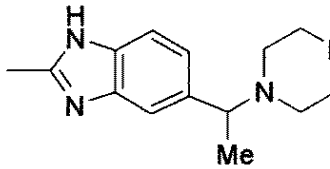
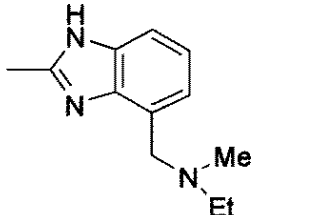
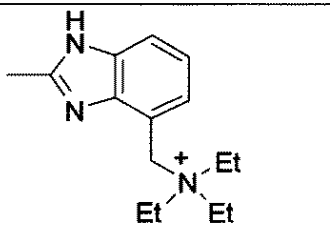
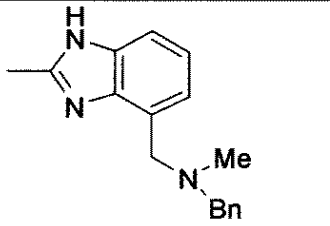
10

20

30

40

【表 1 1】

165		4.029	492.2774
166		4.109	478.2623
167		3.177	444.2759
168		3.905	506.2914
169		3.363	470.2926
170		3.74	561.3361
171		3.23	430.2624
172		3.949	372.3065
173		4.357	492.2743

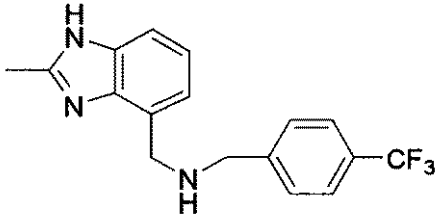
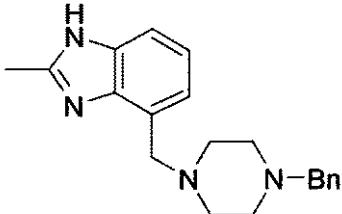
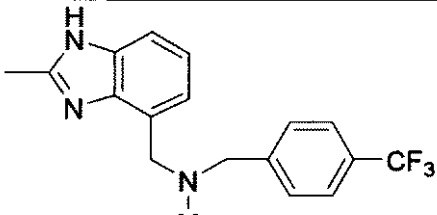
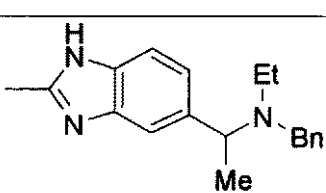
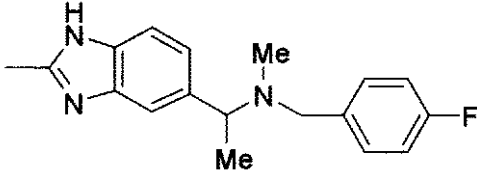
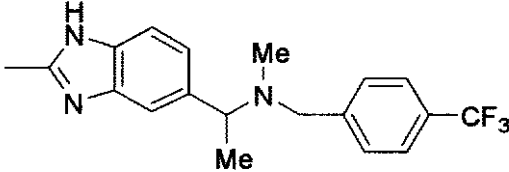
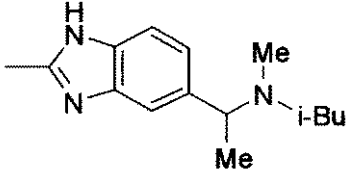
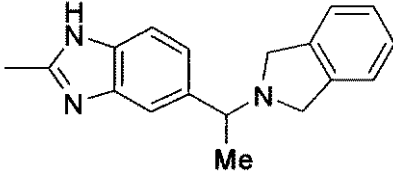
10

20

30

40

【表 1 2】

174		5.15	546.2462
175		3.913	547.3168
176		5.633	560.2620
177		4.268	520.3079
178		4.375	524.2831
179		4.958	574.2797
180		3.835	472.3078
181		3.958	504.2754

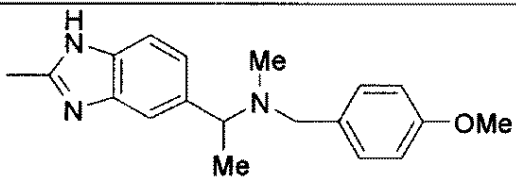
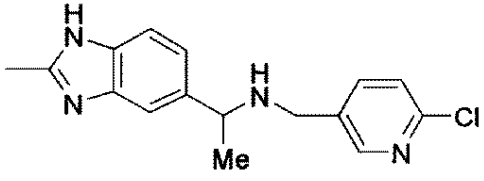
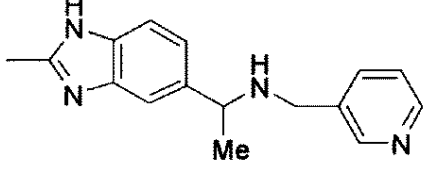
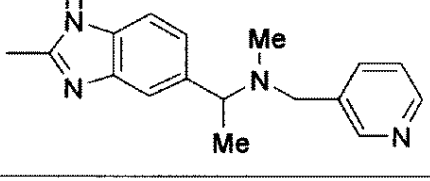
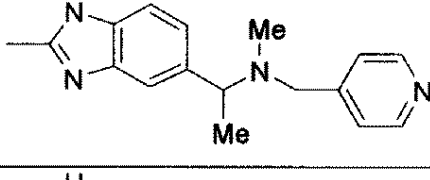
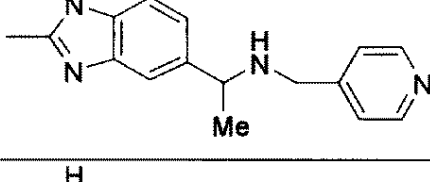
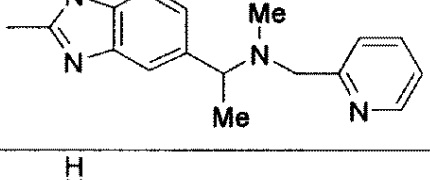
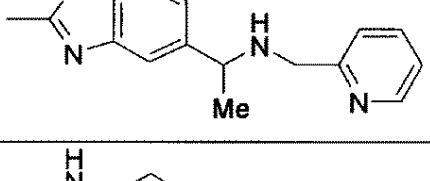
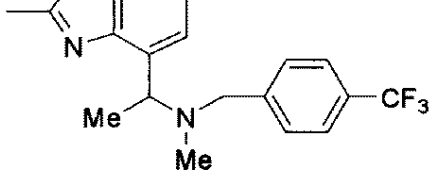
10

20

30

40

【表 1 3】

182		4.405	536.3026
183		3.713	527.2329
184		2.923	493.2711
185		2.925	507.2861
186		2.862	507.2867
187		2.75	493.2730
188		3.458	507.2887
189		3.475	493.2727
190		6.325	574.2793

10

20

30

40

【表 1 4】

191		5.570	574.2157
192		5.287	574.2819
193		4.555	512.2496
194		4.868	520.3096
195		4.370	496.2704
196		4.887	554.2695
197		6.473	578.3143
198		5.273	[M+Na] ⁺ 572.2621
199		4.688	536.52

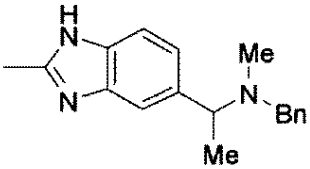
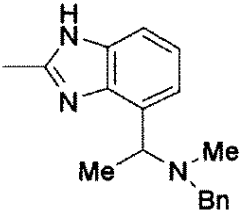
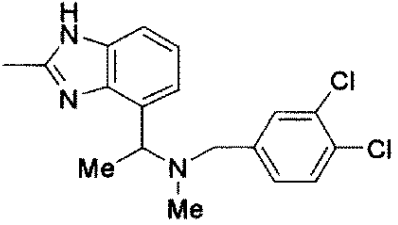
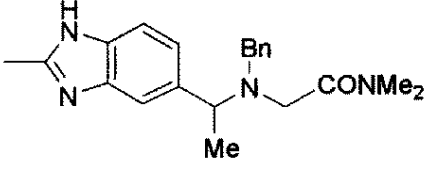
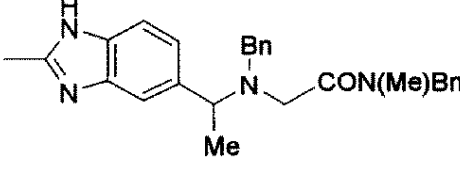
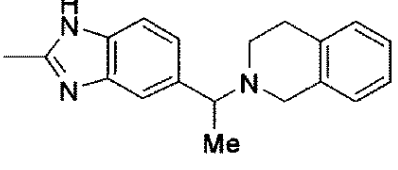
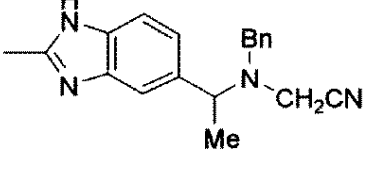
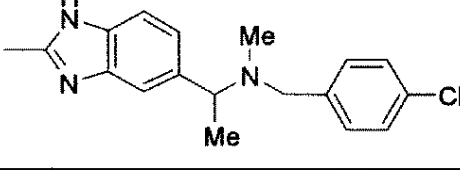
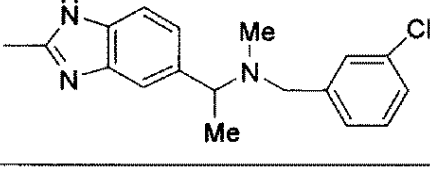
10

20

30

40

【表 1 5】

200		4.733	492.2756
201		5.59	506.2928
202		6.54	574.2146
203		4.785	577.3303
204		5.737	653.10
205		4.64	518.2923
206		6.88	531.2856
207		4.83	540.2526
208		5.06	540.2508

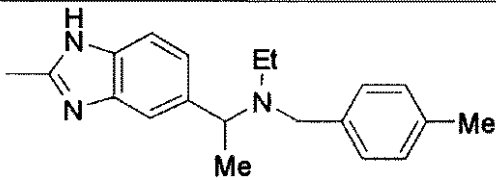
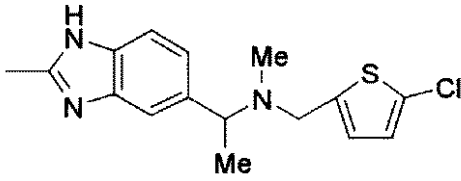
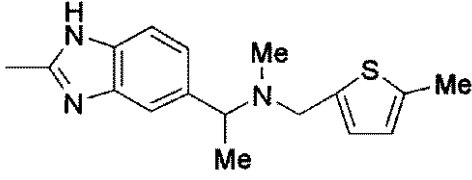
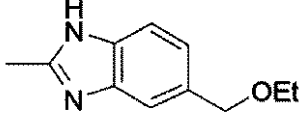
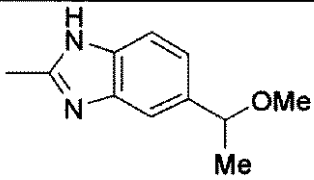
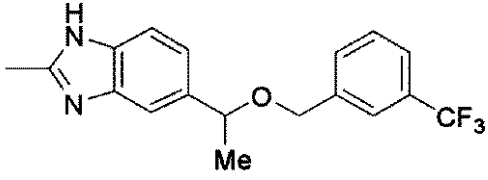
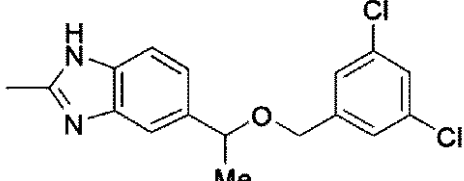
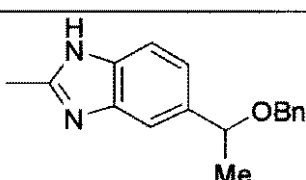
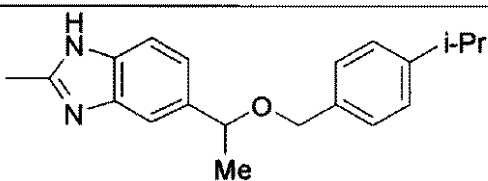
10

20

30

40

【表 1 6】

209		5.118	534.3248
210		5.16	546.2076
211		4.982	526.2627
213		5.35	417.2291
214		5.842	417.2270
215		7.251	561.2454
216		7.691	561.1824
217		6.887	493.2596
218		7.617	535.3062

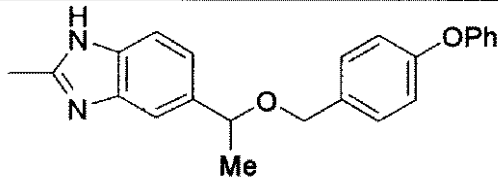
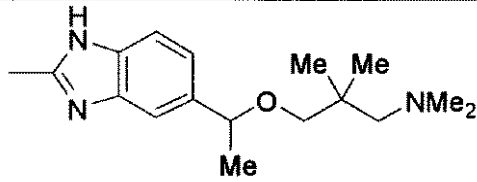
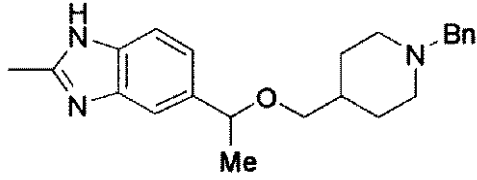
10

20

30

40

【表 17】

219		7.575	585.07
220		4.46	516.3323
221		5.11	590.3503

10

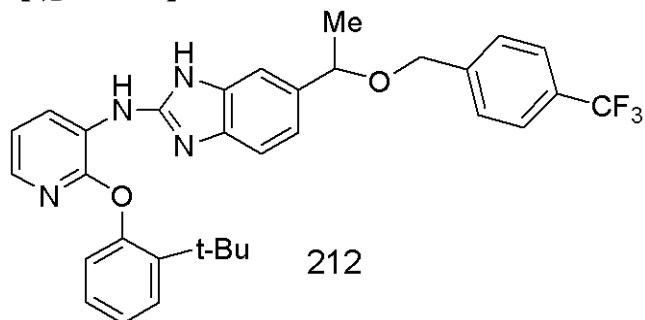
【0206】

20

実施例 212

6-(1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)エチル)-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

【化136】



30

実施例 143 (23 mg, 0.057 mmol) を DCE (1.5 mL) と混合し、混合液を 0℃ まで冷却した。SOCl₂ (0.043 mL, 0.586 mmol) をゆっくり加え、混合液を室温まで昇温させて終夜攪拌した。揮発成分を減圧下でエバポレートし、痕跡量の SOCl₂ を DCE (4 × 3 mL) の共沸で除去した。粗の中間体を 4-トリフルオロベンジルアルコール (20 μL) と混合し、室温で 1 時間攪拌し、次いで 90℃ で 30 分間加熱した。揮発成分をエバポレートし、残渣を分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 5% B → 65% B; A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA で溶離する) で精製し、実施例 212 を得た。t_R = 6.798 分 (島津 Phenomenex S5 ODS 4.6 × 50 mm Luna 4.6 × 50 mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nM で検出; グラジエント溶離液 0% → 100% B 8 分以上; (A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄ および B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄)。HRMS (ESI) m/z 計算値 C₃₂H₃₂F₃N₄O₂ [M+H]⁺ 561.2477, 実測値 561.2473.

40

【0207】

上記の表 5 に挙げた実施例 213 ~ 221 を実施例 212 の方法に従って、適当な試薬と反応することによって調製した。

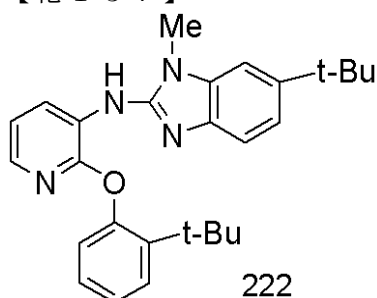
50

【0208】

実施例 222

6-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

【化137】



10

5-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン (実施例 6, 50 mg, 0.121 mmol) を THF (2 mL) に溶解した。0℃で、NaH (2.6 mg, 0.109 mmol) を加え、該混合液を 10 分間攪拌した。次いで、ICH₃ (15 mg, 0.109 mmol) をゆっくり加えた。該溶液は、紫に変わった。さらに攪拌 15 分後、溶媒を減圧下で除去し、粗の生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~5% の MeOH / CH₂Cl₂ の継続的なグラジエントで溶離する) で精製した。t_R = 6.265 分 (島津 Phenomenex S5 ODS 4.6 × 50 mm Luna 4.6 × 50 mm; 流量 2.5 mL / 分; 220 nM で検出; グラジエント溶離液: 0% ~ 100% B 8 分以上; (A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄ および B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄)). HRMS (ESI) m/z 計算値 C₂₇H₃₂N₄O [M+H]⁺ 429.2654, 実測値 429.2636.

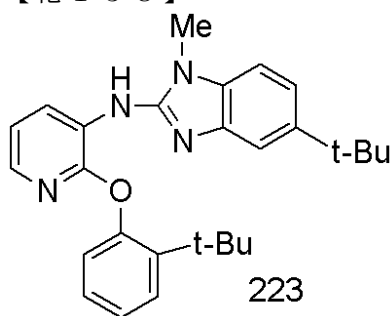
20

【0209】

実施例 223

5-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

【化138】



30

実施例 222 の反応混合物からも実施例 223 が単離される。t_R = 5.935 分; HRMS (ESI) m/z 計算値 C₂₇H₃₂N₄O [M+H]⁺ 429.2654, 実測値 429.2657.

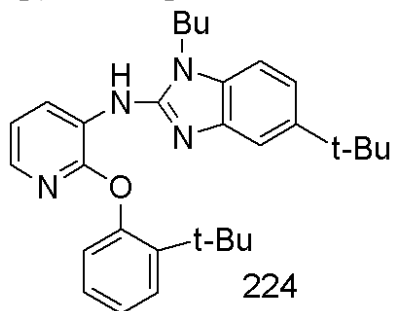
40

【0210】

実施例 224

5-tert-ブチル-1-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

【化 1 3 9】



10

実施例 2 2 4 を実施例 2 2 2 の方法に従って製造した。t_R = 6.761 分 (島津 Phenomenex S5 ODS 4.6 × 50 mm Luna 4.6 × 50 mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nM で検出; グラジエント溶離液: 0% → 100% B 8 分; (A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄ および B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄)). HRMS (ESI) m/z 計算値 C₃₀H₃₉N₄O [M+H]⁺ 471.3124, 実測値 471.3121.

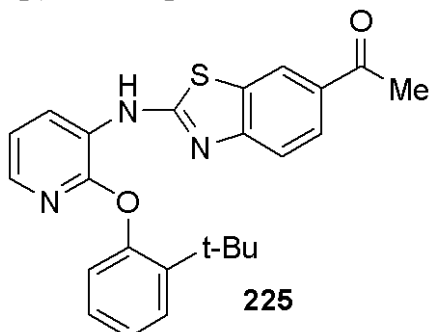
【0 2 1 1】

実施例 2 2 5

1 - (2 - (2 - (2 - tert-ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イル) エタノン

【化 1 4 0】

20

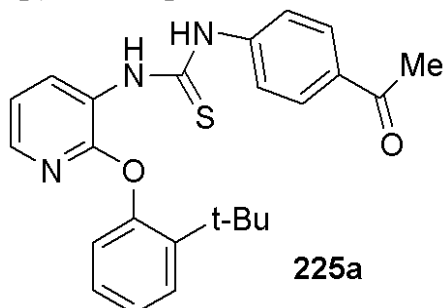


2 2 5 a

30

1 - (4 - アセチルフェニル) - 3 - (2 - (2 - tert-ブチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) チオウレア

【化 1 4 1】



40

1 b (127.15 mg, 0.525 mmol) を 1 - (4 - イソチオシアネートフェニル) エタノン (92.16 mg, 0.525 mmol)、CH₂Cl₂ (5 mL) および DMAP (6.61 mg, 0.052 mmol) と混合し、アルゴン下で 72 時間還流した。225 a を濾過し、MeOH で再結晶により精製し、オフホワイトな固体 (43.3 mg) を得て、さらに精製することなく次工程に用いた。

【0 2 1 2】

実施例 2 2 5

2 2 5 a (70 mg, 0.167 mmol) をクロロホルム (4 mL) に溶解した。—

50

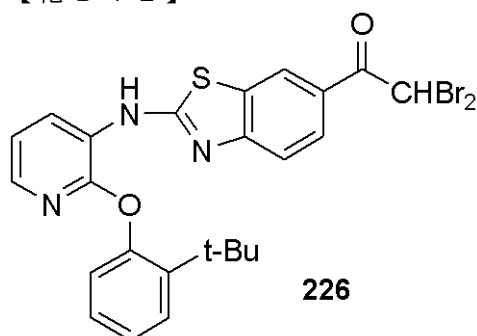
55℃まで冷却したこの溶液に、臭素（26mg，0.16mmol）のCHCl₃（1mL）溶液を滴下して加えた。該混合液を-55℃で1時間攪拌した。水（2mL）およびCHCl₃（2mL）を加え、溶液のpHをNH₄OHで8～9に調整した。有機層を分離し、水（2mL）で2回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、アモルファスの固体を得て、分取用HPLCで精製した。t_R=7.541分（島津 Phenomenex S5 ODS 4.6×50mm Luna 4.6×50mm；流量 2.5mL/分；220nmで検出；グラジエント溶離液：8分かけて0%～100%B；（A=10%MeOH，90%H₂O，0.2%H₃PO₄およびB=90%MeOH，10%H₂O，0.2%H₃PO₄）。HRMS (ESI) m/z 計算値 C₂₄H₂₄N₃O₂S [M+H]⁺ 418.1589，実測値 418.1574. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm 1.35 (m, 9H), 6.96 (dd, J=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.0 (dd, J=8.25, 1.65 Hz, 1H), 8.40 (d, 1.65 Hz, 1H); 8.85 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H).

【0213】

実施例226

2, 2-ジブromo-1-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エタノン

【化142】



226

225a（41.9mg，0.1mmol）をクロロホルム（3mL）に溶解した。この溶液に、臭素（16mg）のCHCl₃（1mL）溶液を滴下して加えた。該混合液を1時間還流した。生じた固体を濾過し、実施例226（60.2mg）を得た。t_R=8.081分（島津 Phenomenex S5 ODS 4.6×50mm Luna 4.6×50mm；流量 2.5mL/分；220nmで検出；グラジエント溶離液：8分かけて0%～100%B；（A=10%MeOH，90%H₂O，0.2%H₃PO₄およびB=90%MeOH，10%H₂O，0.2%H₃PO₄）。HRMS (ESI) m/z 計算値 C₂₄H₂₂Br₂N₃O₂S [M+H]⁺ 573.9799，計算値 573.9811. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.34 (m, 9H), 6.96 (dd, J=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 7.9, 1.76 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.68 (d, J= 8.8 Hz, 1H); 7.79 (dd, J=4.8, 1.76 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.25, 1.65 Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.76 Hz, 1H); 8.86 (dd, J=1.76; 7.9 Hz, 1H).

【0214】

実施例227

1-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)エタノール

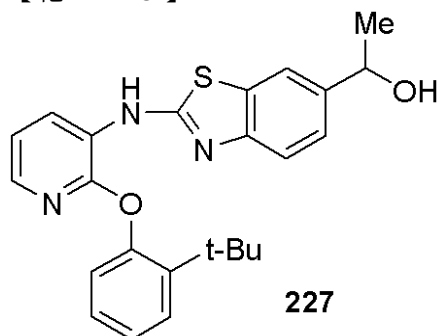
10

20

30

40

【化 1 4 3】



10

実施例 2 2 5 (20.9 mg, 0.05 mmol) をイソプロパノール (2 mL) に溶解した。この溶液に、 NaBH_4 (18.9 mg, 0.05 mmol) を加えた。混合液を室温で 30 分間攪拌し、真空下で乾燥するまで濃縮した。水 (2 mL) を加え、該溶液を CH_2Cl_2 で抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、エバポレートし、粗の所望の誘導体 (17 mg) を得て、分取用 HPLC で精製した。(継続的なグラジエント: 50% B $\rightarrow$ 100% B; A = 90:10 H_2O :MeOH; B = 90:10 MeOH: H_2O) で溶離し、実施例 2 2 7 を得た。t_R = 7.121 分 (島津 Phenomenex S5 ODS 4.6 $\times$ 50 mm Luna 4.6 $\times$ 50 mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nM で検出; グラジエント溶離液: 8 分かけて 0% $\sim$ 100% B; (A = 10% MeOH, 90% H_2O , 0.2% H_3PO_4 および B = 90% MeOH, 10% H_2O , 0.2% H_3PO_4)). HRMS (ESI) m/z 計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [M+H]⁺ 420.1746, 実測値 420.1747. ¹H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.37 (s, 9H), 1.35 (d, J=6.8 Hz, 3H), 4.99 (q, J= 6.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J= 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.25, 4.95 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.39 (dd, J= 8.25, 1.65 Hz, 1H); 7.47 (dd, J=7.7, 1.65 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 8.25 Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.1 Hz, 1H); 7.83 (dd, J= 4.95, 1.65 Hz, 1H), 8.86 (dd, J=1.65; 7.7 Hz, 1H).

20

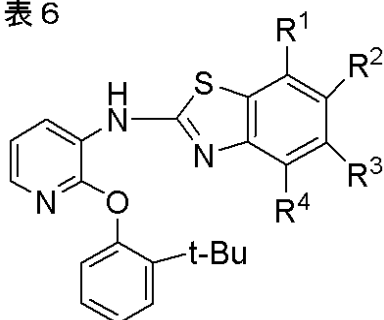
【0 2 1 5】

以下の表 6 に挙げた実施例 2 2 8 $\sim$ 2 3 0 を実施例 1 4 4 の方法に従って適当な試薬と実施例 2 2 7 と反応することにより調製した。

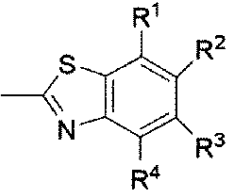
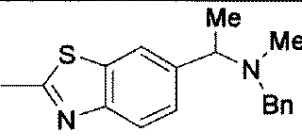
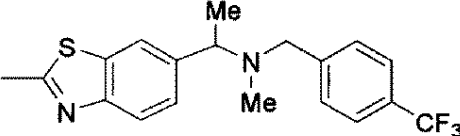
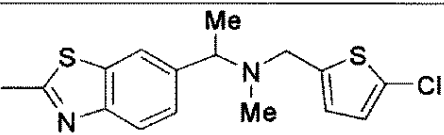
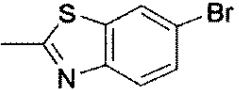
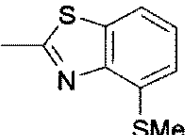
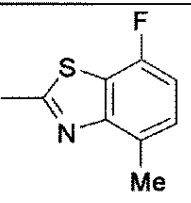
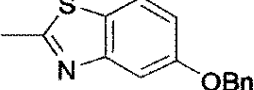
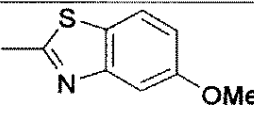
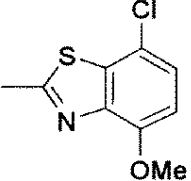
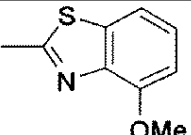
【化 1 4 4】

30

表 6



【表 18】

実施例 番号		t_R 分	HRMS [M + H] ⁺
228		6.218	523.2546
229		6.578	591.2421
230		6.952	563.1724
236		8.56	454.0589
237		8.317	422.1346
238		8.707	408.1534
239		8.531	482.1884
240		7.817	406.1572
241		8.251	440.1209
242		7.758	406.1523

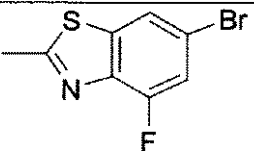
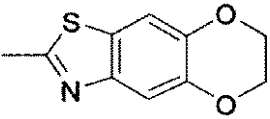
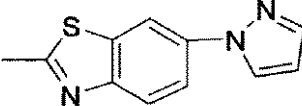
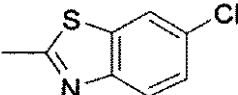
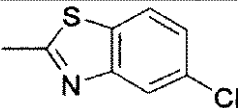
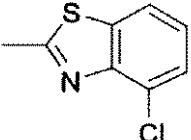
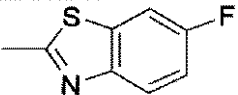
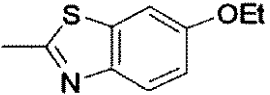
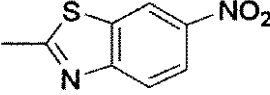
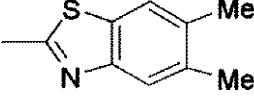
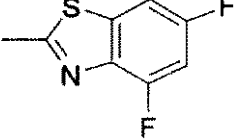
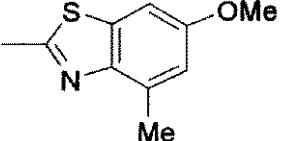
10

20

30

40

【表 1 9】

243		8.784	472.0477
244		7.788	434.1528
245		7.741	442.1711
246		8.457	410.1089
247		8.414	410.1107
248		8.381	410.1098
249		8.067	394.1373
250		8.114	420.1732
251		8.091	421.1352
252		8.374	404.1797
253		8.267	412.1279
254		8.497	420.1727

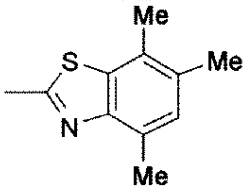
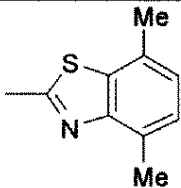
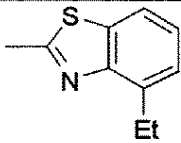
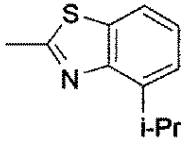
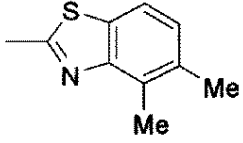
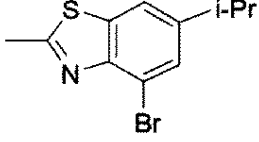
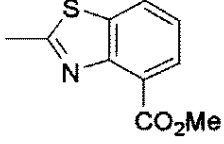
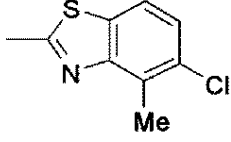
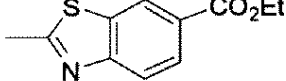
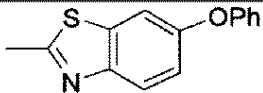
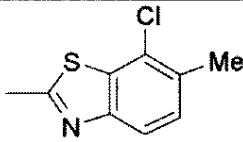
10

20

30

40

【表 20】

255		9.28	418.1945
256		8.92	404.1785
257		8.87	404.1799
258		9.06	410.1098
259		8.894	404.1800
260		9.357	496.1042
261		8.204	434.1546
262		9.134	424.1231
263		8.301	448.1705
264		8.637	468.1733
265		8.701	424.1242

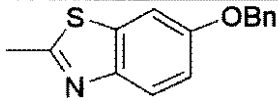
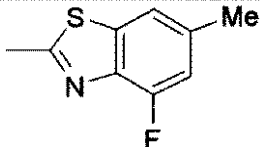
10

20

30

40

【表 2 1】

266		8.571	482.1889
267		8.287	408.1534

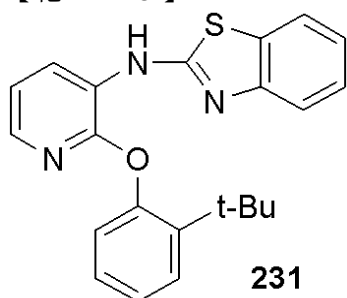
10

【0 2 1 6】

実施例 2 3 1

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化 1 4 5】



20

イソチオシアネート 1 c (111 mg, 0.39 mmol) をチオフェノール (49 mg, 0.39 mmol) および無水ピリジン (3 mL) と混合した。該反応混合液を N_2 雰囲気下、室温で3日間攪拌した。冷却水 (3 mL) を加え、該懸濁液を CH_2Cl_2 で抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥し、エバポレートし、浅黒い油状物を得た。この粗の原料をフラッシュクロマトグラフィー ISCO システム (継続的なグラジエント: 15 分かけて 0% B → 20% B; A = ヘキサン; B = EtOAc) で精製し、続いて、分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 15 分かけて 50% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H_2O :MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O :TFA) で精製し、実施例 2 3 1 を得た。 t_R = 7.881 分 (島津 Phenomenex S5 ODS 4.6 × 50 mm Luna 4.6 × 50 mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nM で検出; グラジエント溶離液: 8 分かけて 0% → 100% B; (A = 10% MeOH, 90% H_2O , 0.2% H_3PO_4 および B = 90% MeOH, 10% H_2O , 0.2% H_3PO_4)). HRMS (ESI) m/z 計算値 $C_{22}H_{22}N_3OS$ $[M+H]^+$ 376.1484, 実測値 376.1497.

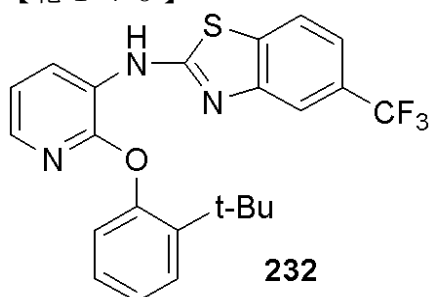
30

【0 2 1 7】

実施例 2 3 2

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]チアゾールアミン

【化 1 4 6】



40

イソチオシアネート 1 c (111 mg, 0.39 mmol) を 3-アミノ-4-メルカ 50

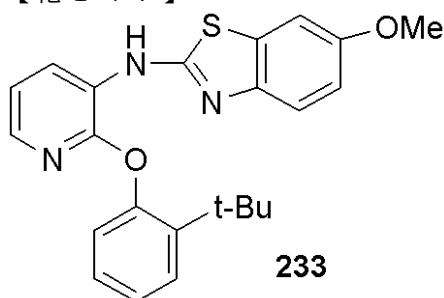
プトベンゾトリフルオリド (89.6 mg, 0.39 mmol)、HCl および無水ピリジン (5 mL) と混合した。該反応混合液をN₂雰囲気下、3日間還流した。氷/水 (5 mL) を加え、粘着性の化合物をCH₂Cl₂で抽出し、MgSO₄で乾燥し、エバポレートし、茶色の油状物を得た。この粗の原料をISCOシステム フラッシュクロマトグラフィー (継続的なグラジエント: 20分かけて0% B → 50% B; A = ヘキサン; B = EtOAc) で精製し、続いて、分取用HPLC (継続的なグラジエント: 15分かけて60% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA) で精製し、実施例232を得た。t_R = 8.451分 (島津 Phenomenex S5 ODS 4.6 × 50 mm Luna 4.6 × 50 mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nMで検出; グラジエント溶離液: 8分かけて0% → 100% B; (A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄ および B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄)。HRMS (ESI) m/z 実測値 C₂₃H₂₁F₃N₃OS [M+H]⁺ 444.1344.

【0218】

実施例233

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化147】



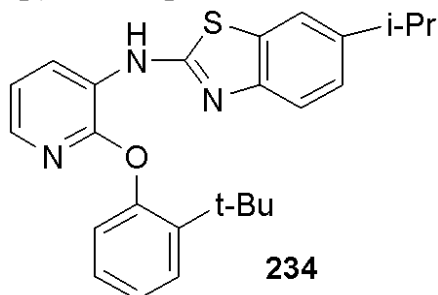
234aと同様の方法で、1-イミノ-6-メトキシベンゾチアゾール (100 mg, 0.38 mmol) および1bをN₂雰囲気下、220℃で30分間加熱した。室温まで冷却後、該反応混合液をMeOHで懸濁し、副生成物であるビス(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アミン (46.3 mg) を濾過により除いた。母液を分取用HPLCで精製し、実施例233を得た。t_R = 7.861分 (島津 Phenomenex S5 ODS 4.6 × 50 mm Luna 4.6 × 50 mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nMで検出; グラジエント溶離液: 8分かけて0% → 100% B; (A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄ および B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄)。HRMS (ESI) m/z 計算値 C₂₃H₂₄N₃O₂S [M+H]⁺ 406.1589, 実測値 406.1576.

【0219】

実施例234

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-イソプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化148】



234a

6-イソプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化 1 4 9】



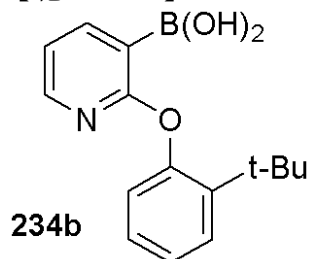
4-イソプロピルアニリン (2.7 g, 0.02 mol) および NaSCN (3.2 g, 0.04 mol) を氷酢酸 (30 mL) に溶解した。氷／水で冷却したこの溶液に、Br₂ (3.2 g) の氷酢酸 (5 mL) 溶液を滴下して加えた (0℃ < 10℃ になるように)。反応混合物の色は浅黒くなり、沈殿を形成した。混合液を室温で夜間攪拌した。酢酸を真空下で除去した。水 (20 mL) を加え、pH を 1 N NaOH 溶液でアルカリ性にした。水層を CH₂Cl₂ で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、油状物 (4 g) を得た。234a (1.9 g) をフラッシュクロマトグラフィー ISCO システム (EtOAc / ヘキサン 50 : 50 で装填し、EtOAc / ヘキサン 0 % ~ 100 % のグラジエントで溶離した) で精製後に得た。t_R = 1.96 分 (4 分以上実施) [M+H]⁺ = 193.22. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.26 (d, 6H), 2.96 (m, 1H), 5.4 (bs, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.45 (m, 3H).

【0 2 2 0】

2 3 4 b

2-((2-tert-butylphenoxy)pyridin-3-yl)boronic acid

【化 1 5 0】



141a (3.35 g, 9.49 mmol) の THF (60 mL) 溶液に、窒素下、-78℃ で、2.0 M nBuLi のペンタン (14.2 mL, 28.47 mmol, 3 当量) 溶液を ~3 分かけて加えた。反応液を -78℃ で 10 分間攪拌し、次いで、B(OiPr)₃ (6.54 mL, 28.47 mmol, 3 当量) を一度に加えた。反応液を -78℃ で 40 分間攪拌し、次いで、反応液を水 (~60 mL) に注ぎ、続いて、LiOH (~3.5 g) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (~200 mL 追加) および EtOAc (~200 mL) で分液した。層を分離し、水層を EtOAc でもう 1 回洗浄した。水層を大きいエルレンマイヤーに注ぎ、EtOAc (~200 mL) を加えた。激しく攪拌しながら、濃 HCl を pH が ~2 になるまで滴下して加えた。分液漏斗で層を分離し、水層を EtOAc (~200 mL) でもう 1 回抽出した。これら最後 2 回の EtOAc 抽出液を併せ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。トルエンで 2 回共沸し、234b (2.38 g) を白色固体として得た。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 (s, 9H); 4.1 (bs, 1H); 5.61 (bs, 1H); 6.91 (d, J = 7.47 Hz, 1H); 7.05 (dd, J = 6.37, 3.74 Hz, 1H); 7.15-7.3 (m, 2H); 7.48 (dd, J = 7.47, 1.32 Hz, 1H); 8.23 (bs, 1H); 8.27 (dd, J = 7.03 Hz, 1H).

【0 2 2 1】

実施例 2 3 4

シンチレーションバイアル内で、234a (19.2 mg, 0.1 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、上記のように調製したボロン酸 234b (27.1 mg, 0.1 mmol) を加えた。次に、TEA (100 μL)、最後に Cu(OAc)₂ (18.3 mg, 0.1 mmol) を入れて、容器に蓋をした。反応混合物を 100℃ で 30 分間マイクロ波照射した (器具名)。浅黒い懸濁液をセライト (登録商標) 454 で濾過し

、実施例 234 を分取用 HPLC の後に単離した。 $t_R = 8.644$ 分 (島津 Phenomenex S5 ODS 4.6 × 50 mm Luna 4.6 × 50 mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nM で検出; グラジエント溶離液: 8 分かけて 0% → 100% B; (A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄ および B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄)。 HRMS (ESI) m/z 計算値 C₂₅H₂₈N₃OS [M+H]⁺ 418.1953, 測定値 418.1936.

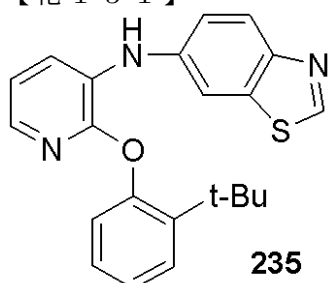
【0222】

実施例 235

N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン

【化151】

10



実施例 234、実施例 235 の実験手順に従って、234b を 6-アミノベンゾチアゾールと反応することにより得た。 $t_R = 7.344$ 分 (島津 Phenomenex S5 ODS 4.6 × 50 mm Luna 4.6 × 50 mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nM で検出; グラジエント溶離液: 8 分かけて 0% → 100% B; (A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄ および B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄)。 HRMS (ESI) m/z 計算値 C₂₂H₂₂N₃OS [M+H]⁺, 測定値 376.

20

【0223】

上記の表 6 に挙げた実施例 236 ~ 267 を実施例 225、231、233 および 234 に記載した方法の一つに従って、適当な試薬と反応することにより調製した。

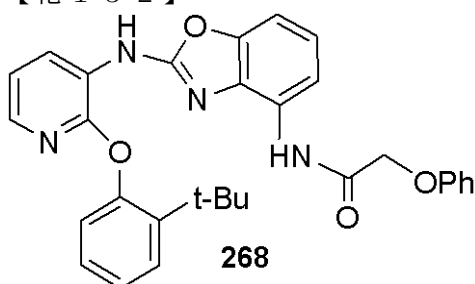
【0224】

実施例 268

N-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-4-イル)-2-フェノキシアセトアミド

30

【化152】



40

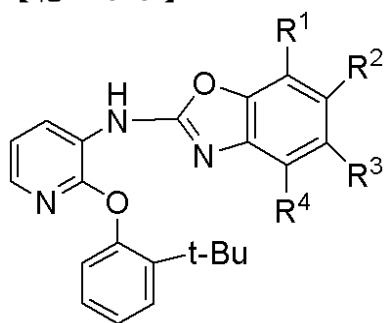
実施例 139 (16 mg, 0.0427 mmol) を無水 CH₂Cl₂ (1 mL) に溶解した。溶液を 0°C まで冷却し、TEA (0.1 mL)、続いて、フェノキシアセチルクロリド (0.0513 mmol) を加えた。混合液を室温で 2 時間攪拌し、溶媒をエバポレートし、粗の原料を分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 50% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA) で精製し、実施例 268 を得た。 $t_R = 8.324$ 分 (島津 Phenomenex S5 ODS 4.6 × 50 mm Luna 4.6 × 50 mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nM で検出; グラジエント溶離液: 8 分かけて 0% → 100% B; (A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄ および B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄)。 HRMS (ESI) m/z 計算値 C₃₀H₂₉N₄O₄ [M+H]⁺ 509.2189, 測定値 509.2119.

50

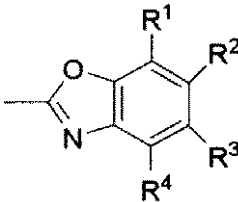
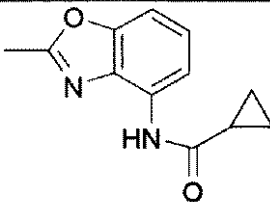
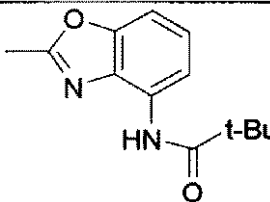
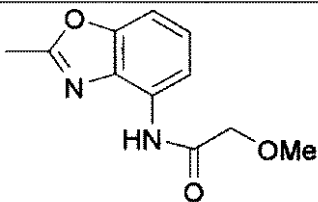
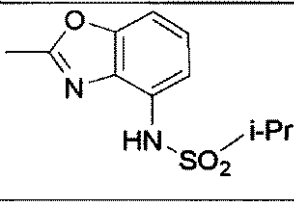
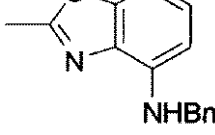
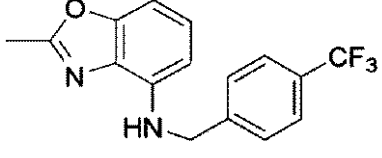
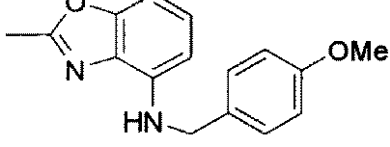
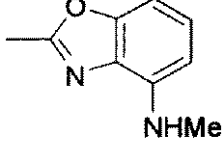
【0225】

表7に挙げた実施例269～284を実施例268に記載した手順に従って適当な試薬を反応することにより調製した。

【化153】



【表 2 2】

実施例 番号		t_R 分	HRMS [M + H] ⁺
269		7.56	443.2069
270		7.91	459.2390
271		7.53	469.1838
272		7.508	481.1916
273		8.527	465.2276
274		8.747	533.2161
275		8.362	495.2413
276		7.32	389.1971

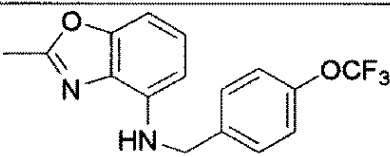
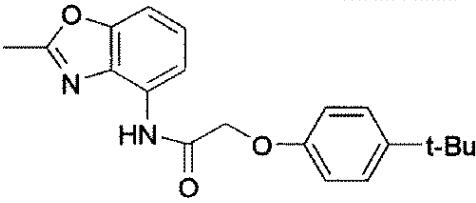
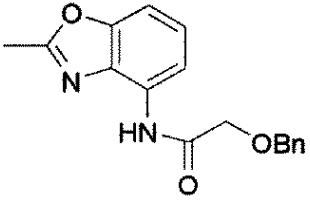
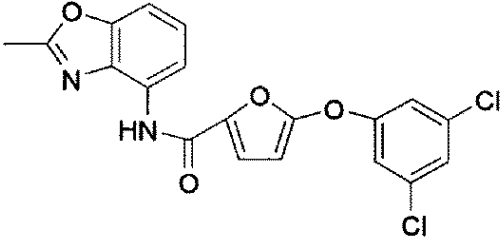
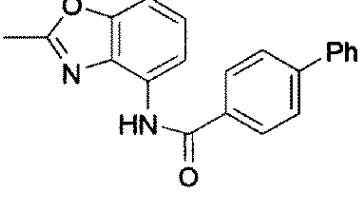
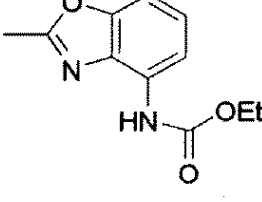
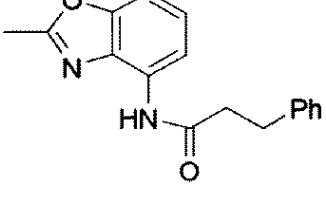
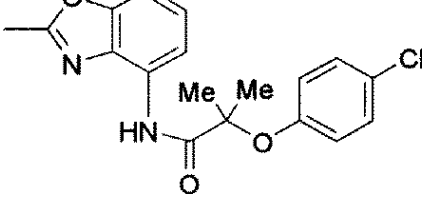
10

20

30

40

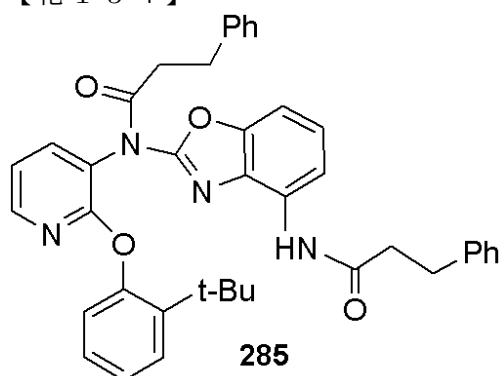
【表 2 3】

277		8.82	549.2101
278		9.18	565.2796
279		8.345	523.2338
280		9.204	629.1330
281		8.524	555.2390
282		7.877	447.2028
283		8.025	507.2392
284		8.763	571.2118

実施例 285

N- {2- [[2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イル] - (3-フェニルプロピオニル) アミノ] ベンゾオキサゾール-4-イル} -3-フェニルプロピオンアミド

【化154】



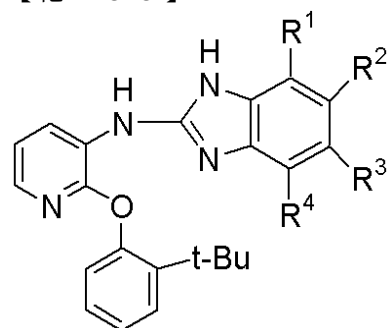
10

実施例 285 を実施例 268 に記載された手順に従い、適当な試薬と反応することによって調製した。t_R = 8.497 分；[M+H]⁺ 測定値 639.2959.

【0227】

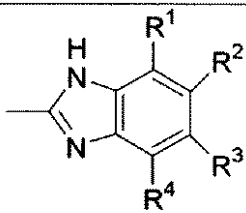
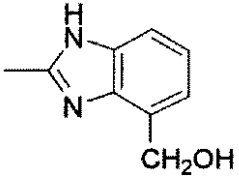
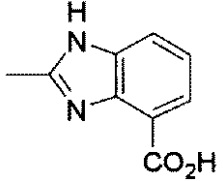
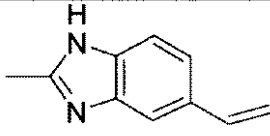
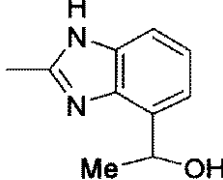
実施例 286 ~ 289 を上記の方法のうち一つに従い調製した。

【化155】



20

【表 2 4】

実施例 番号		t_R 分	HRMS [M + H] ⁺
286		4.457	389.1988
287		5.188	403.1784
288		5.388	385.2014
289		5.473	403.2133

10

20

30

40

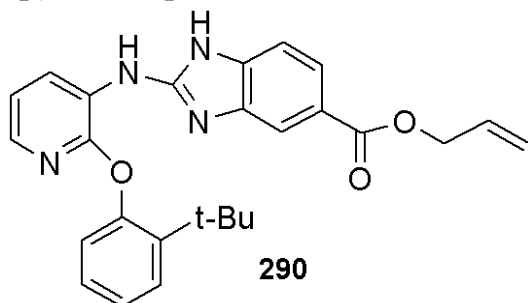
50

【0228】

実施例 290

アリル 2- (2- (2-tert-ブチルフェノキシ) ピリジン-3-イルアミノ) -1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

【化156】



実施例 146 (100 mg, 0.249 mmol) を CH_2Cl_2 /トルエン (1:1, 4 mL) で懸濁した。塩化チオニル (72 μL) を入れ、混合液を 3.5 時間還流した。揮発成分を真空下でエバポレートし、痕跡量の SOCl_2 を CH_2Cl_2 (2 $\times$ 4 mL) で共沸により除き、中間体の酸クロリド 290a を白色固体として得て、さらに精製することなく次工程に用いた。

【0229】

290a (26 mg, 0.0618 mmol) を無水 THF (1 mL) に懸濁した。プロペ-2-エン-1-オール (8.4 μL , 0.125 mmol) を入れて、混合液を室

温で終夜攪拌し、次いで、50℃で3時間加熱した。揮発成分をエバポレートし、残渣を分取用HPLC（継続的なグラジエント：40%B→75%B；A=90：10：0.1 H₂O：MeOH：TFA；B=90：10：0.1 MeOH：H₂O：TFA）で精製し、所望の生成物を得た。 $t_R = 6.06$ 分（島津 Phenomenex S5 ODS 4.6×50 mm Luna；流量 2.5 mL/分；220 nMで検出；グラジエント溶離液：8分かけて0%→100%B；（A=10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄およびB=90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄）。HRMS (ESI) m/z 計算値 C₂₆H₂₇N₄O₃ [M+H]⁺ 443.2083, 測定値 443.2093.

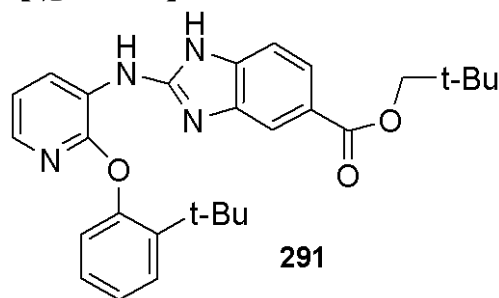
【0230】

実施例291

10

ネオペンチル 2-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イルアミノ）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

【化157】



20

実施例291を実施例290の手順を用いて調製した。 $t_R = 6.801$ 分（島津 Phenomenex S5 ODS 4.6×50 mm Luna；流量 2.5 mL/分；220 nMで検出；グラジエント溶離液：8分かけて0%→100%B；（A=10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄およびB=90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄）。HRMS (ESI) m/z 計算値 C₂₈H₃₃N₄O₃ [M+H]⁺ 473.2553, 測定値 473.2563.

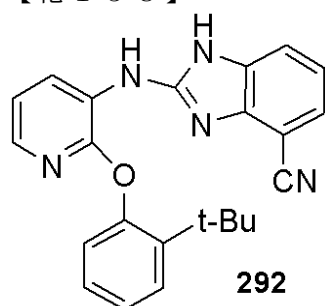
【0231】

実施例292

30

2-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イルアミノ）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボニトリル

【化158】



〔2-（2-（2-tert-ブチルフェノキシ）ピリジン-3-イルアミノ）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキサミド〕（65 mg, 0.162 mmol）（実施例163）をピリジン（3 mL）およびイミダゾール（22 mg, 0.32 mmol）と混合した。該溶液を-30℃まで冷却し、POCl₃（60 μL）を滴下して加えた。攪拌は、-20℃で2時間続けた。揮発成分をエバポレートした。該反応混合物をシリカゲル（40% EtOAc/ヘキサンで溶離した）で濾過し、分取用HPLC（継続的なグラジエント：50%B→100%B；A=90：10：0.1 H₂O：MeOH：TFA；B=90：10：0.1 MeOH：H₂O：TFA）で精製し、所望の生成物を得た。 $t_R = 6.663$ 分（島津 Zorbax SB C18 4.6×50 mm；流量 2.5 mL/分；220 nMで検出；グラジエント溶離液：8分かけて0%→100%B；（A=10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄およびB=90% MeOH, 10% H₂O

50

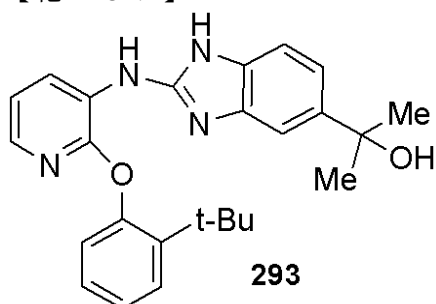
, 0.2% H_3PO_4). HRMS (ESI) m/z 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.18245, 測定値 384.1840.

【0232】

実施例 293

2-(2-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)プロパン-2-オール

【化159】



10

冷却した実施例 142 (35 mg, 0.0874 mmol) の Et_2O (2.5 mL) 溶液に、市販品の 3.0 M メチルマグネシウムブロミドのエーテル溶液 (87 μL , 0.262 mmol) を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌し、0℃まで冷却し、飽和 NH_4Cl (4 mL)、次いで、水 (4 mL) でクエンチした。有機層を分離し、水層をさらにエーテル (3×5 mL) で抽出した。有機層を併せて、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。イスコシステムのフラッシュクロマトグラフィー (継続的なグラジエント: 30 分かけて $\text{EtOAc}/0\% \sim 40\%$ ヘキサンで溶離する) により残渣を精製し、所望の化合物を得た。 $t_R = 4.762$ 分 (島津 Phenomenex Luna 4.6×50 mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nM で検出; グラジエント溶離液: 8 分かけて 0%~100% B; (A = 10% MeOH, 90% H_2O , 0.2% H_3PO_4 および B = 90% MeOH, 10% H_2O , 0.2% H_3PO_4)). HRMS (ESI) m/z 計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.2291, 測定値 417.2273.

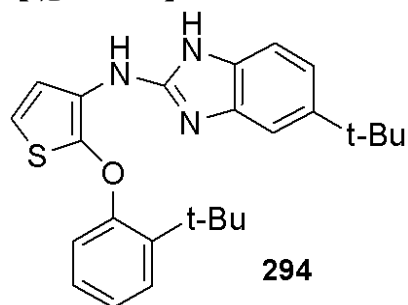
20

【0233】

実施例 294

5-tert-ブチル-N-(2-(2-tert-ブチルフェノキシ)チオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

【化160】

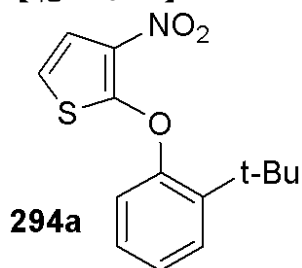


40

294a

2-(2-tert-ブチルフェノキシ)-3-ニトロチオフェン

【化 1 6 1】



減圧容器内で、2-クロロ-3-ニトロチオフェン（1.13 g, 6.93 mmol）のNMP（10 mL）溶液に、2-tert-ブチルフェノール（1.04 g, 6.93 mmol）およびK₂CO₃（1.0 g, 10.1 mmol）を加えた。反応液は、窒素を流し、密封し、次いで、105℃で48時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、EtOAc（～150 mL）で希釈し、飽和NaCl水溶液（2×～150 mL）で2回洗浄した。洗浄した水層を次いでEtOAcで逆抽出した。併せた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗の所望の生成物を得た。

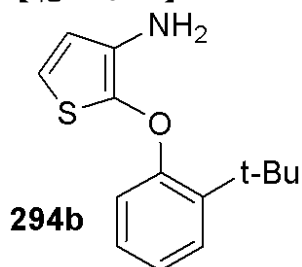
10

【0 2 3 4】

2 9 4 b

2-（2-tert-ブチルフェノキシ）-3-アミノチオフェン

【化 1 6 2】



20

圧力容器内で実施例294aの残渣をTHF（50 mL）で溶解し、ラニーNiの水（～300 mg）溶液および攪拌子を加えた。反応液を穏やかな真空下で脱気し、次いで、水素ガス（60～65 psi）下に置換し、水素下で～3時間攪拌した。次いで反応容器を水素ガス（60～65 psiに戻し）で再びチャージし、該反応液を終夜攪拌した。触媒をセライト（登録商標）濾過により除去し、ケーキの乾燥および固体触媒を発火させないように注意した。セライト（登録商標）パッドをUV活性が溶離液に観察されないようになるまで、THFで洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー（110 g, ISCOシリカカートリッジ, 40分かけて0～15% EtOAc／ヘキサン、15% EtOAc／ヘキサンで10分間保持、50 mL／分）で精製し、実施例294b（2.0 g）を与えた。（M+H）⁺ = 248.3.

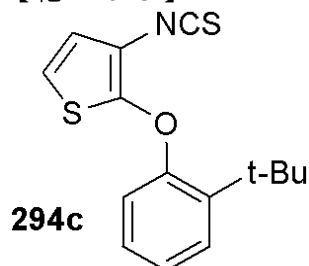
30

【0 2 3 5】

2 9 4 c

2-（2-tert-ブチルフェノキシ）-3-イソチオシアネートチオフェン

【化 1 6 3】



40

50

実施例 294b (14.84 mg, 0.0600 mmol) の無水 DCM (1.0 mL) 溶液を冷却したチオカルボニルジイミダゾール (21.39 mg, 0.1200 mmol) の無水 DCM (0.50 mL) 溶液に滴下して加えた。該反応液を 0℃で 1 時間振とうし、次いで、室温まで攪拌しながら 2 時間昇温した。反応溶液を濃縮した。生じた残渣を最少量の DCM に溶解し、2.0 g のシリカゲルを含む SPE チューブに装填した。生成物を 10～20% EtOAc / ヘキサンを用いて溶離し、294c を与えた。

【0236】

実施例 294

実施例 294c (0.0600 mmol) の DCE (1 mL) 溶液に、0.24 M の 4-(tert-ブチル)-1,2-ジアミノベンゼンの DCE 貯蔵溶液 (0.50 mL) を加えた。反応溶液を室温で 6.5 時間攪拌した。0.24 M の EDC の DCM 貯蔵溶液 (0.50 mL) を加え、該反応液を室温で終夜攪拌した。環化は完了せず、そのために追加の 0.24 M の EDC の DCM 貯蔵溶液 (0.50 mL) を加えた。反応液を室温で 5 時間振とうし、次いで、濃縮した。分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 20% B → 100% B; A = 90:10:0.1 H₂O:CH₃CN:TFA; B = 90:10:0.1 CH₃CN:H₂O:TFA) で精製し、実施例 294 (1.12 mg) を黄色油状物として与えた。[M+H]⁺ = 420.13.

10

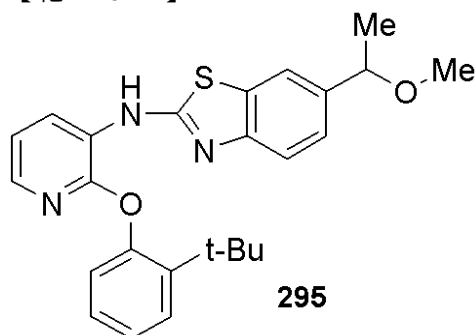
【0237】

実施例 295

N-(2-(2-(tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)-6-(1-メトキシエチル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

20

【化164】



30

実施例 144 の方法に従って、実施例 295 を MeOH と実施例 227 の反応によって得た。t_R = 8.188 分 (島津 Zorbax SB C18 4.6 × 75 mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nM で検出; グラジエント溶離液: 8 分かけて 0% → 100% B; (A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄ および B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄)). (ESI) m/z [M+H]⁺ 434.2. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.33 (m, 9H), 1.35 (d, J=6.6 Hz, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.41 (q, J= 6.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.25, 1.6 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.36 (dd, J= 8.25, 1.65 Hz, 1H); 7.46 (dd, J=8.25, 1.65 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 8.25 Hz, 1H), 7.72 (d, J=1.1 Hz, 1H); 7.85 (dd, J= 4.95, 1.65 Hz, 1H), 8.71 (dd, J=1.65; 7.7 Hz, 1H).

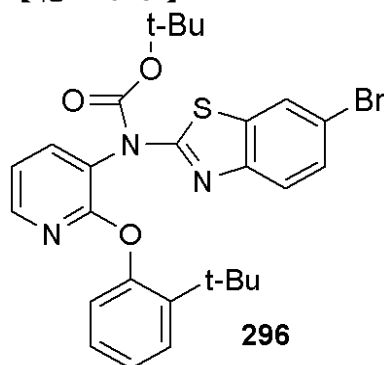
40

【0238】

実施例 296

tert-ブチル 6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2-イル (2-(2-(tert-ブチルフェノキシ)ピリジン-3-イル)カーバメート

【化 1 6 5】



10

実施例 236 (91 mg, 0.2 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (50 mg, 0.23 mmol)、DMAP (25 mg, 0.2 mmol) および CH_2Cl_2 (5 mL) を混合し、室温で終夜攪拌した。水 (2 mL) を加え、有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、エバポレートし、所望の生成物 (142.6 mg) を粗のアモルファス固体として得た。さらに、分取用 HPLC (継続的なグラジエント: 75% B $\rightarrow$ 100% B; A = 90:10 H_2O :MeOH; B = 90:10 MeOH: H_2O で溶離した) で精製し、実施例 296 を得た。 $t_R = 8.784$ 分 (島津 Phenomenex S5 ODS 4.6 $\times$ 50 mm Luna 4.6 $\times$ 50 mm; 流量 2.5 mL/分; 220 nM で検出; グラジエント溶離液: 8 分かけて 0% $\rightarrow$ 100% B; (A = 10% MeOH, 90% H_2O , 0.2% H_3PO_4 および B = 90% MeOH, 10% H_2O , 0.2% H_3PO_4))。 (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555.2.

20

【0239】

有用性

本発明化合物は、抗血小板剤であり、それ故、血液の流動性を維持するのに有用である。さらに、本発明化合物は、血小板関連障害の治療または予防のために有用である。本明細書において、用語「血小板関連障害」とは、抗血小板剤の投与によって、予防、部分的軽減、または治癒され得るいずれの障害も意味する。従って、本発明化合物は、血栓症または血栓塞栓性の症状; 急性冠状動脈症候群 (冠状動脈疾患、心筋梗塞 (MI)、不安定狭心症および非 Q 波 MI など); 血栓塞栓性発作 (心房細動または心室壁在血栓 (低駆出フラクション分画) を生じるなど); 静脈血栓症 (深部静脈血栓症を含む); 動脈血栓症; 脳血栓症; 肺塞栓症; 脳塞栓症; 末梢閉塞性動脈疾患 (例えば、末梢動脈疾患、間欠性跛行、重篤な足の虚血、切断の予防、MI ような心臓血管罹病、発作または死の予防); 手術による血栓塞栓性の結果、介入 (インターベンショナル) 心臓病または不動; 医薬品による血栓塞栓性の結果 (例えば、経口避妊薬、ホルモン補充およびヘパリン); 組織虚血に導くアテローム硬化性血管疾患および動脈硬化性プラーク破裂の血栓の結果; 動脈硬化性プラーク形成の予防; 移植性アテローム性動脈硬化症; 胎児消失を含む妊娠の血栓塞栓性合併症; 血栓形成傾向の血栓塞栓性の結果 (例えば、第五因子ライデン、およびホモシスチン症); プロトロンビンの結果および/または癌の合併症; 人工物表面の血栓症の予防 (例えば、ステント、血液酸素付加装置、バイパス、血管経路の移植、血管移植片、人工弁等); 凝固障害 (例えば、播種性血管内凝固症候群 (DIC)); 凝固症候群; 血管再構築アテローム性動脈硬化症、再狭窄および全身感染; 転移および腫瘍転移の予防; 網膜症を含む糖尿病性合併症、腎症および神経障害; 炎症; 虚血 (例えば、血管閉塞、脳梗塞、発作および関連する脳血管疾患のような); カサバツハーメリット (Kasabach-Merritt) 症候群; 心房細動; 脳室拡張 (拡張心筋症および心臓麻痺を含む); 再狭窄 (例えば、内因的または外因的に誘導される動脈損傷に続いて起こる) を含む、種々の血小板関連障害の治療または予防に有用である。

30

40

【0240】

抗血小板薬として作用するのに加えて、本発明化合物は、種々の骨粗鬆症症状において遭遇するような骨吸収阻害剤として、高インスリン血症の状態のインスリン分泌阻害剤と

50

して、敗血性または血液量減少性ショックの場合に使用されるときは血管収縮剤として、失禁治療のためのまたは交感神経伝達の障害が、痛覚または神経組織再生のような治療的価値を有するような他の場合における平滑筋弛緩阻害剤として含まれる、多様な他の設定における有用性も見出さる。これらおよび $P2Y_1$ アントゴニストに関する他の多くの可能な有用性は、最近概説 (Burnstock, G. and Williams, M. J. Pharm. Exp Ther. 2000, 295, 862-9) され、そこに提言される。

【0241】

本発明化合物は、さらに診断薬および補助薬として有用であり得る。例えば、本化合物は、分析および生物学的試験または輸血のために必要な血小板を含む分画された全血液の反応性を維持するのに有用であり得る。さらに、本発明化合物は、バイパス移植術、動脈再構築、アテローム切除術、血管移植およびステント開通、器官、組織および細胞移植および移植を含む血管手術に関連する血管開通を維持するために有用である。さらに、本発明化合物は、インターベンショナル心臓病またはバイパス移植術、動脈再構築、アテローム切除術、血管移植およびステント開通、器官、組織および細胞移植および移植を含む血管手術に関連する血管開通を維持するために有用であり得る。

10

【0242】

$P2Y_1$ アッセイ

A. 結合アッセイ

膜結合アッセイをクローン化したヒト $P2Y_1$ レセプターに結合する $[^{33}P]$ 2MeS-ADP 阻害剤として同定するために使用した。ヒト $P2Y_1$ のための cDNA クローンは、インサイトファーマシューティカル社 (Incyte Pharmaceuticals) から得られ、その配列は、確立された技術 (用いられる技術の概要として、Ausubel, F. et al. Current Protocols in Molecular Biology 1995 John Wiley and Sons, NY, NY を参照されたい) で確認された。不可欠なコード配列を pCDNA 3.1 (インビトロジェン社) にサブクローン化し、 $P2Y_1$ 発現構築を生じさせた。次いで、この構築をヒト胎児の腎臓細胞株 HEK-293 に形質転換し、安定な形質転換体をゲネトシン (Geneticin) (登録商標) (G418 硫酸塩; ライフテクノロジー社) で選択した。いくつかの株を結合活性のためにスクリーニングし、一つ (HEK293 #49) がさらに性質決定のために選択された。膜を細胞が 80~90% 融合性となるまで、1mg/mL の G418 存在下、DMEM/10% FBS 中で、150mm 皿にて HEK293 #49 を成長させることによって調製した。次いで、プレートを 4℃ に冷却した D-PBS で 2 回洗浄し、細胞を 10mL の D-PBS に断片化することによって回収した。細胞を遠心分離 (1000g、10分、4℃) でペレット化し、生じたペレットを溶菌緩衝液 (10mM トリス (7.4)、製造業者によって推奨されるようなコンプリート (Complete) (登録商標) プロテアーゼ阻害剤カクテル (ロシュ社 Cat #1873580) を含む 5mM の $MgCl_2$) で再懸濁した。次いで、懸濁液をダウンス (Dounce) ホモジナイザー (10~15 ストローク; B 乳棒、氷上で) でホモジナイズし、該ホモジネートを 1000g、4℃、5 分でスパンし、大きな破片にペレット化した。上清を 150000g、4℃ で 1 時間遠心分離し、生じた膜ペレットを 0.5~1mL の緩衝液 B (15mM の HEPES (7.4)、145mM の NaCl、0.1mM の $MgCl_2$ 、5mM の EDTA、5mM の KCl) で再懸濁し、使用するまで -70℃ で保存した。

20

30

40

【0243】

結合反応は、~45fmol の $P2Y_1$ レセプター (5μg の全蛋白質)、0.5nM の $[^{33}P]$ 2MeS-ADP (パーキンエルマー; 2000Ci/mmol) を含む 200μL の量中、1% DMSO を含む緩衝液 B で、試験化合物の種々の濃度 (通常、50μM~10pM の間) にて、WGA フラッシュプレート (パーキンエルマーライフサイエンス社, Cat # SMP105A) で実施した。反応を室温で 1 時間にて完了するまで進行させ、次いで、水溶液を吸引した。プレートを密封し、プレートに結合した残渣の $[^{33}P]$ をシンチレーションカウンターによって決定した。投与量依存曲線 (IC_{50}) をチェンープルシヨフ (Cheng-Prusoff) 関係 ($K_i = IC_{50} / (1 + L / K_d)$) を用いて計算された非直線

50

性回帰 (X L F i t, I D ビジネスソリューション社) および結合定数 (K_i) でフィットさせ、 $P2Y_1$ レセプターに対する $2MeS-ADP$ のための K_d が、 $1.4 nM$ であると決定した。

【0244】

$P2Y_1$ 結合アッセイで試験された化合物は、それらが $10 \mu M$ に等しいか、または以下の K_i を示すなら、活性があるとみなす。好ましい本発明化合物は、 $1 \mu M$ に等しいか、または以下の K_i を有する。より好ましい本発明化合物は、 $0.1 \mu M$ に等しいか、または以下の K_i を有する。さらにより好ましい本発明化合物は、 $0.01 \mu M$ に等しいか、または以下の K_i を有する。本発明化合物は、 $P2Y_1$ 結合のためのアッセイで $10 \mu M$ に等しいか、または以下の K_i 値を示し、それによって、それらが $P2Y_1$ 活性を調節するために作用することを確認する。

10

【0245】

本発明化合物は、お互いまたは他の抗血小板薬と組み合わせて使用され得る。さらに、本発明化合物は、抗不整脈薬；抗高血圧薬；抗血栓性および／または抗血栓溶解剤；カルシウムチャネル遮断剤 (L 型および T 型)；強心配糖体；利尿薬、鉍質コルチコイドレセプターアンタゴニスト；ホスホジエステラーゼ阻害剤；コレステロール／脂質低下剤および脂質プロファイル治療；抗糖尿病薬；降圧剤；抗炎症剤 (ステロイド性および非ステロイド性)；抗骨粗鬆症薬；ホルモン補充療法；経口避妊薬；抗凝血剤；抗肥満薬；抗不安薬；抗増殖剤；抗腫瘍薬；抗潰瘍および逆流性食道炎薬；成長ホルモンおよび／または成長ホルモン分泌促進薬；甲状腺疑似物 (甲状腺レセプターアンタゴニストを含む)；抗感染症剤；抗ウイルス薬；抗細菌剤；および抗真菌剤を含む、1 またはそれ以上の種々の他の治療剤と組み合わせて使用され得る。

20

【0246】

本化合物と組み合わせて使用するための適当な抗不整脈薬の具体例は、クラス I 薬 (例えば、プロパフェノン)；クラス II 薬 (例えば、カルバジオールおよびプロプラノロール)；クラス III 薬 (例えば、ソタロール、ドフェチリド、アミオダロン、アジミリドおよびイブチリド)；クラス IV 薬 (例えば、ジルチアゼムおよびベラパミル)；I A c h 阻害剤のような K^+ チャネル開口薬、および I K u r 阻害剤 (例えば、米国出願公報 U S 2 0 0 3 0 0 2 2 8 9 0 に公開された化合物)を含む。

【0247】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な抗高血圧薬の具体例は、 α -アドレナリン作動性遮断薬； β -アドレナリン作動性遮断薬；カルシウムチャネル遮断薬 (例えば、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピンおよびミベフラジル)；利尿剤 (例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン、クロルタリドン、フロセミド、ムソリミン、ブメタニド、トリアムトレネン、アミロリド、スピロノラクトン)；レニン阻害剤；A C E 阻害剤 (例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラゾプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル)；A T-1 レセプターアンタゴニスト (例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン)；E T レセプターアンタゴニスト (例えば、シタクスセンタン、アトルセンタンおよび米国特許番号 5 6 1 2 3 5 9 および 6 0 4 3 2 6 5 に公開された化合物)；デュアル E T / A I I アンタゴニスト (例えば、W O 0 0 / 0 1 3 8 9 で公開された化合物)；神経性エンドペプチダーゼ (N E P) 阻害剤；バソペプチダーゼ阻害剤 (デュアル N E P - A C E 阻害剤) (例えば、オマパトリラート、ゲモパトリラートおよびニトレート)を含む。

30

40

【0248】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な抗血小板薬の具体例は、G P I I b / I I I a 遮断薬 (例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、インテグレリン)；他の $P2Y_{12}$ アンタゴニスト (例えば、クロピドグレル、チクロピジン、プ

50

ラスグレール) ; トロンボキサンレセプターアンタゴニスト (例えば、イフェトロバン) ; アスピリン ; およびアスピリンの有無による P D E - I I I 阻害剤 (例えば、ジピリダモール) を含む。

【0249】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な抗血栓性および／または抗血栓溶解剤の具体例は、組織プラスミノゲン活性化因子 (天然または組み換え)、テネクテプラーゼ (T N K)、およびラノテプラーゼ (n P A) ; V I I a 因子阻害剤 ; X a 因子阻害剤 ; X I a 因子阻害剤、トロンビン阻害剤 (例えば、ヒルジンおよびアルガトロバン) ; P A I - 1 阻害剤 (すなわち、組織プラスミノゲン活性化因子阻害剤の不活性化剤) ; α 2 - 抗プラスミン阻害剤 ; ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼおよびプロウロキナーゼ ; およびアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化因子複合体を含む。

10

【0250】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当なカルシウムチャネル遮断薬 (L 型または T 型) の具体例は、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピンおよびミベフラジルを含む。

【0251】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な強心配糖体の具体例は、ジギタリスおよびウアバインを含む。

【0252】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な利尿薬の具体例は、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン、クロルタリドン、フロセミド、ムソリミン、ブメタニド、トリアムトレネン、アミロリド、およびスピロノラクトンを含む。

20

【0253】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な鉍質コルチコイドレセプターアンタゴニストの具体例は、スピロノラクトンおよびエプリノンを含む。

【0254】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当なホスホジエステラーゼ阻害剤の具体例は、P D E I I I 阻害剤 (例えば、シロスタゾール) ; および P D E V 阻害剤 (例えば、シルデナフィル) を含む。

30

【0255】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当なコレステロール／脂質低下剤および脂質プロフィール療法の具体例は、H M G - C o A 還元酵素阻害剤 (例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、N K - 1 0 4 (別名、イタバスタチン、またはニスバスタチン (nisvastatin) またはニスバスタチン (nisbastatin)) および Z D - 4 5 2 2 (別名、ロスバスタチン、またはアタバスタチンもしくはビスバスタチン)) ; スクアレンシンセターゼ阻害剤 ; フィブラート剤 ; 胆汁酸抑制剤 (例えば、クエストラン) ; A C A T 阻害剤 ; M T P 阻害剤 ; リポキシゲナーゼ阻害剤 ; コレステロール吸収阻害剤 ; およびコレステロールエステル輸送蛋白質阻害剤 (例えば、C P - 5 2 9 4 1 4) を含む。

40

【0256】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な抗糖尿病薬の具体例は、ビグアニド (例えば、メトフォルミン) ; グルコシダーゼ阻害剤 (例えば、アカルボース) ; インスリン (インスリン分泌促進薬またはインスリン抵抗性改善薬を含む) ; メグリチニド (例えば、レパグリニド) ; スルホニル尿素剤 (例えば、グリメピリド、グリブリドおよびグリピジド) ; ビグアニド／グリブリドの組合せ (例えば、グルコバンス)、チオゾリジンジオン (例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン)、P P A R - α - アゴニスト、P P A R - γ - アゴニスト、P P A R - α / γ デュアルアゴニスト、S G L T 2 阻害剤、米国特許番号第 6 5 4 8 5 2 9 号に公開された脂肪酸結合蛋白質阻害剤

50

(a P 2)、グルカン様ペプチド-1 (G L P-1)、およびジペプチジルペプチダーゼ I V (D P 4) 阻害剤を含む。

【0257】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な抗うつ剤の具体例は、ネファゾドンおよびセルトラリンを含む。

【0258】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な抗炎症剤の具体例は、プレドニゾン；デキサメタゾン；エンブレル；蛋白質チロシンキナーゼ (P T K) 阻害剤；シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (N S A I D、および C O X-1 および／または C O X-2 阻害剤を含む)；アスピリン；インドメタシン；イブプロフェン；プリオキシカム；ナプロキセン；セレコキシブおよび／またはロフェコキシブを含む。

10

【0259】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な抗骨粗鬆症薬の具体例は、アレンドロネートおよびラロキシフェンを含む。

【0260】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当なホルモン補充療法の具体例は、エストロゲン（例えば、共役エストロゲン）およびエストラジオールを含む。

【0261】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な抗凝血薬の具体例は、ヘパリン（例えば、エノキサパリンおよびダルテパリンのような非分画および低分子量ヘパリン）を含む。

20

【0262】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な抗肥満薬の具体例は、オルリスタットおよび a P 2 阻害剤（例えば、米国特許第 6 5 4 8 5 2 9 号に公開されたもの）を含む。

【0263】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な抗不安薬の具体例は、ジアゼパム、ロラゼパム、ブスピロン、およびヒドロキシジンパモエートを含む。

【0264】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な抗増殖剤の具体例は、シクロスポリン A、パクリタキセル、アドリアマイシン；エピチロン、シスプラチン、およびカルボプラチンを含む。

30

【0265】

本発明化合物と組み合わせて使用するための適当な抗潰瘍および逆流性食道炎薬の具体例は、ファモチジン、ラニチジン、およびオメプラゾールを含む。

【0266】

上記の種々の他の治療剤は、当該技術分野で一般的に公知または P D R のような式 I の化合物を有する同一の投与形態または異なった投与形態、投与量および投薬計画で用いられうる。

【0267】

本発明化合物は、再閉塞を防いで、続く良好な血栓溶解治療および／または再灌流するまでの時間を減少するために 1 またはそれ以上の上記の薬剤によって相乗的な様式で作用する。本発明化合物はまた、使用される血栓溶解剤の投与量を減少することを許容し、それ故、起こりうる出血性の副作用を最小限にする。

40

【0268】

本発明化合物は、例えば、血小板の A D P レセプター阻害を含む試験またはアッセイにおける品質規格またはコントロールのような標準または参照化合物としても有用である。該化合物は、例えば、血小板の A D P レセプターを含む医薬研究に使用するような市販のキットで提供されうる。例えば、本発明化合物は、その公知の活性と未知の活性を持つ化合物を比較するためのアッセイの参照化合物としても用いることができる。この事は、と

50

りわけ、もし試験化合物が参照化合物の誘導体であるなら、アッセイが適切に実施され、比較のための基準を提供することを実験者に保証する。新規のアッセイまたはプロトコルを開発するとき、本発明化合物は、それらの有効性を試験するために使用される。

【0269】

本発明化合物は、血小板のADPレセプターを含む診断アッセイにも使用され得る。例えば、未知サンプルにおける $P2Y_1$ の存在は、サンプルに関連の放射性同位体でラベルした化合物の付加によって決定し、 $P2Y_1$ レセプターに結合する程度を測定することができる。

【0270】

本発明は、製品も含む。本明細書において、製品は、これに限らないが、キットおよびパッケージを含むことを意味する。本発明の製品は、(a) 第一の容器；(b) 医薬組成物は、第一の容器内に入れられ、該組成物は、本発明化合物またはその医薬的に許容される塩からなる第一の治療剤を含み；(c) 能書は、医薬組成物が血栓塞栓性障害（前記に定義したとおり）の治療のために使用することができることを記載することを含む。他の態様として、能書は、医薬組成物が血栓塞栓性障害を治療するために第二の治療剤と組み合わせ（前記に定義したとおり）使用することができることを記載する。製品は、さらに(d) 構成物(a) および(b) は、第二の容器に入れられ、構成物(c) は、第二の容器の内側または外側に入れられることを含む第二の容器。第一および第二の容器に入れられたものは、それぞれの容器がその仕切り内で構成物を保つことを意味する。

10

【0271】

第一の容器は、医薬組成物を保つために使用される容器である。この容器は、製造、保存、輸送および／または単一／バルクの販売のためである。第一の容器は、瓶(bottle)、瓶(jar)、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ（例えば、クリーム調製用）、または医薬品を製造、保存、貯蔵または流通するために使用される他のいずれかの容器を覆うことを意味する。

20

【0272】

第二の容器は、第一の容器および適宜能書を保つために用いられる。第二の容器の具体例は、これらに限らないが、箱（例えば、ボール紙またはプラスチック）、木箱、段ボール箱、袋（例えば、紙またはプラスチック袋）、小袋、および布袋を含む。能書は、テープ、糊、ステープル、または他の接着方法によって第一の容器の外側に物理的に接着されるか、またはそれは、第一の容器に接着する物理的な手段を用いずに第二の容器の内側に入れることができる。別法として、能書は、第二の容器の外側に入れられる。第二の容器の外側に入れられる場合、能書がテープ、糊、ステープル、または他の接着方法によって物理的に接着されることが好ましい。また、物理的に接着されことなく、第二の容器の外側に隣接または接着される。

30

【0273】

能書は、第一の容器内に入れられた医薬組成物に関連する情報を列挙するラベル、札、マーカ等である。列挙される情報は、製品が売られる領域を支配する規制機関（例えば、米国食品医薬品局）によって通常決定される。好ましくは、能書は、とりわけ該医薬組成物が承認されている表示を列挙する。能書は、ヒトは、その中またはそこに含まれる情報を読むことができるいずれかの材料で作られる。好ましくは、能書は、所望の情報で作られた（例えば、印刷されるか、または適用される）印刷可能な材料（例えば、紙、プラスチック、ボール紙、ホイル、裏が粘着性の紙またはプラスチック等）である。

40

【0274】

投与量及び製剤

本発明化合物は、錠剤、カプセル剤（それぞれ持続放出または徐放製剤を含む）、丸薬、粉剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤、および乳濁剤のような経口投与形態で投与される。それらは、医薬技術における当業者に周知の投与形態をすべて用いる、静脈内（ボラスまたは注入）、腹腔内、皮下、または筋肉内形態でも投与され得る。それらは単独で投与されるが、一般に選択される投与経路および標準的な医薬技

50

術に基づいて選択される医薬担体で投与される。

【0275】

本発明化合物のための投与計画は、もちろん特定の薬剤の薬力学的特徴およびその投与様式および経路；種、年齢、性別、健康、病状、および患者の体重；症状の性質及び程度；併用治療の種類；治療の頻度；投与経路、患者の腎臓および肝臓機能、および所望の効果のような公知の因子によって変更する。医師または獣医は、血栓塞栓性障害の進行を予防、対抗または停止するために必要である薬剤の有効量を決定および指示することができる。

【0276】

一般的な指示によって、指定の効果のために使用されるとき、それぞれの活性成分の1日経口投与量は、体重の約0.001~1000mg/kg、好ましくは1日あたり体重の約0.01~100mg/kg、最も好ましくは約1.0~20mg/kg/日の範囲である。静脈内に注射することにおいて、最も好ましい投与量は、定速注入の間、約1~約10mg/kg/分の範囲である。本発明化合物は、1日1回投与するか、または全体の1日投与量を1日2、3または4回に分割した投与量で投与され得る。

10

【0277】

本発明化合物は、適当な鼻腔内ベヒクルの局所使用による鼻腔内、または経皮経路によって、経皮的な皮膚パッチを用いる形態で投与される。経皮送達システムの形態で投与するとき、もちろん、投与は、投与計画を通じて間欠的よりも継続的の方がよい。

【0278】

化合物は、具体的には適当な医薬的な希釈剤、賦形剤、または経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤などの投与形態および従来の医薬技術からなる意図された形態に関して適当に選択される担体（本明細書では、まとめて医薬担体として意味する）と混合して投与される。

20

【0279】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態における経口投与のための活性な薬物成分は、ラクトース、デンプン、ショ糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール等のような経口で無毒な医薬的に許容される不活性な担体と組み合わせられ；液体形態における経口投与のための経口の薬物成分は、エタノール、グリセロール、水等のようないずれかの経口で無毒な医薬的に許容される不活性な担体と組み合わせられる。さらに、所望または必要であるとき、適当な結合剤、潤滑剤、崩壊剤、および着色剤も混合物に導入される。適当な結合剤は、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはβ-ラクトースのような天然糖、コーンシロップ、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ロウ等のような天然および合成ゴムを含む。これらの投与形態で用いられる潤滑剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を含む。崩壊剤は、これに限らないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等を含む。

30

【0280】

本発明化合物は、小単層ベシクル、大単層ベシクル、および多重膜ベシクルのようなリポソーム送達システムの形態でも投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンのような多様なリン脂質から形成することができる。

40

【0281】

本発明化合物は、標的可能な薬物担体として可溶性ポリマーともカップリングされうる。該ポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはポリエチレンオキシド-パルミトイル残基で置換されたポリリジンを含むことができる。さらに、本発明化合物は、例えば、ポリ酢酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコ

50

ール酸の共重合体、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロック共重合体のような薬物の放出制御を達成するのに有用な生体分解性ポリマー群と合わせられうる。

【0282】

投与に適する投与形態（医薬組成物）は、単位投与量あたり約1mg～約100mgの活性成分を含みうる。これらの医薬組成物において、活性成分は、通常、組成物の全重量に基づく重量の約0.5～95%の量で存在する。

【0283】

ゼラチンカプセルは、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸等のような活性成分および粉末化した担体を含みうる。同様の希釈剤は、圧縮錠剤を製造するために使用される。錠剤およびカプセル剤の両方は、持続放出品として製造され、数時間以上かけて持続的な放出を提供する。圧縮錠剤は、不愉快ないずれかの味をマスクし、大気から錠剤を保護するか、または消化管で選択的な分解のための腸溶性コーティングをするために糖コーティングまたはフィルムコーティングすることができる。

10

【0284】

経口投与のための液体投与形態は、患者の受入を増加するために着色剤および香料を含むことができる。

【0285】

一般に、水、適当な油、生理食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液、および関連する糖溶液およびプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのようなグリコールは、非経口溶液のための適当な担体である。非経口投与のための溶液は、好ましくは活性成分の水溶性塩、適当な安定化剤、およびもし必要なら緩衝液物質を含む。単独または併用のどちらかの亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸のような抗酸化剤は、適当な安定化剤である。またクエン酸およびその塩およびEDTAナトリウムが用いられる。さらに、非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチルまたはプロピルパラベン、およびクロロブタノールのような保存料を含む。

20

【0286】

適当な医薬担体は、この分野における標準的な参考テキストである Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company に記載される。

30

【0287】

本発明化合物が他の抗凝血薬と組み合わせられる場合、例えば、1日投与量は、患者体重のkgあたり約0.1～100mgの本発明化合物および約1～7.5mgの第二の抗凝血薬である。錠剤の投与形態において、本発明化合物は、一般的に単位投与量あたり約5～10mgの量、および第二の抗凝血薬は、単位投与量あたり約1～5mgの量を含みうる。

【0288】

本発明化合物が抗血小板薬と組み合わせる場合、一般的な指針によって、具体的には、1日投与量は、患者体重のkgあたり約0.01～25mgの本発明化合物および約50～150mgの抗血小板薬、好ましくは約0.1～1mgの本発明化合物および約1～3mgの抗血小板薬である。

40

【0289】

本発明化合物が血栓溶解剤と組み合わせる場合、具体的には、1日投与量は、患者体重のkgあたり約0.1～1mgの本発明化合物であり、血栓溶解剤の場合において、血栓溶解剤の単独で投与される通常の投与量は、本発明化合物と一緒に投与される場合、約70～80%まで減少する。

【0290】

2またはそれ以上の前述の第二の治療剤が本発明化合物と一緒に投与される場合、一般的に、典型的な1日投与量および具体的な投与形態において、各成分量は、併用で投与さ

50

れる場合の治療剤の付加的または相乗効果を考慮して、単独で投与される場合の薬剤の通常の投与量に対して減少されうる。

【0291】

とりわけ単独の単位投与量として提供される場合、組み合わせた活性成分との間に化学的な相互作用が存在する可能性がある。したがって、本発明化合物および第二の治療剤が単回投与ユニットで組み合わせられる場合、それらは、活性成分が単回投与ユニットで組み合わせられるように製剤化され、活性成分と物理的な接触が最小（すなわち、減少）である。例えば、ある活性成分は、腸溶性のコーティングがされ得る。活性成分のうち一つを腸溶性のコーティングをすることによって、これらの成分のうち一つが胃内で放出されず、むしろ腸内で放出されるように組み合わせた活性成分間の接触を最小にすることを可能にするだけでなく、消化管内でこれらの成分のうち一つの放出をコントロールことが可能である。活性成分のうち一つは、消化管を通して持続放出に影響する材料でもコーティングされ、また組み合わせた活性成分間で物理的な接触を最小限にするように提供する。さらに、持続放出された成分は、この成分の放出は、腸内でのみ起こるようにさらに腸溶性のコーティングがされる。さらに他の方法は、一つの成分が持続性および／または腸溶性の放出ポリマーでコーティングされる組み合わせた製品の製剤を含み、他の成分もまた、さらに活性成分を分離するために低粘性グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）または当該技術分野で公知の他の適当な材料のようなポリマーでコーティングされる。該ポリマーコーティングは、他の成分と相互作用するために追加の障壁を形成するために提供する。

10

20

【0292】

単独投与形態で投与するか、または同一の方法によって同時に分離の形態で投与するかどうかは、一旦本開示をみれば、これらおよび本発明の製品と併用する成分間の接触を最小限にする他の方法が当該技術分野における当業者に自明である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						International Application No PCT/US2005/001705
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
IPC 7	C07D401/12	C07D413/12	C07D409/14	C07D401/14	C07D491/04	
	C07D417/12	C07D405/14	C07D235/30	C07D471/04	C07D417/14	
	C07D513/04	C07D413/14	C07D409/12	A61K31/4184	A61K31/423	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIELDS SEARCHED						
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)						
IPC 7 C07D						
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)						
EPO-Internal, CHEM ABS Data						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages					Relevant to claim No
X	WO 03/082272 A (CHIRON CORPORATION; RENHOWE, PAUL, A; RAMURTHY, SAVITHRI; AMIRI, PAYMA) 9 October 2003 (2003-10-09) page 40, example 68; page 51, example 127; page 59, example 205; page 63, example 240; page 67, examples 276, 277, 278; page 68, example 283; page 73, example 330; page 96, example 477; page 213, line 8, compound no. 2; page 214, examples 1018, 1019, 1020; page 216, example 1025; claims 1,58,71-86					1-5, 7-11,15, 19,23
Y	claims; examples					1-24
Y	WO 00/05223 A (ZENECA LIMITED; BRITTAIN, DAVID, ROBERT; JOHNSTONE, CRAIG; DAVIES, GAR) 3 February 2000 (2000-02-03) claims 1,2,15,17-19					1-24
	----- -/-					
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.						
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family						
Date of the actual completion of the international search				Date of mailing of the international search report		
23 May 2005				03/06/2005		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5618 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018				Authorized officer Hass, C		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2005/001705

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 171 904 A (UNILEVER LTD.) 26 November 1969 (1969-11-26) table 1, last example; claims 1,5,9,14,15 -----	1-4,19, 23
X	DE 21 33 649 A1 (SOCIETE NATIONALE DES PETROLES D'AQUITAINE) 13 January 1972 (1972-01-13) page 1, last paragraph to page 2, first paragraph; page 18, example 26 -----	1-4,23
A	EP 0 419 210 A (PFIZER INC) 27 March 1991 (1991-03-27) page 5, line 42 - line 46; claims; examples -----	1,19-24
A	US 2002/016460 A1 (SNOW ROGER JOHN ET AL) 7 February 2002 (2002-02-07) claims 1,22; examples -----	1,19,23
A	J. DAS ET AL: "Discovery of 2-Amino-heteroaryl-benzothiazole-6- anilides as Potent p56Lck Inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, 2003, pages 2587-2590, XP002329103 page 2588, table 2, compounds 6ai, 6aj, 6am -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/001705**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 20-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2005/001705

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03082272 A	09-10-2003	AU 2003226211 A1	13-10-2003
		BR 0308854 A	22-02-2005
		CA 2480638 A1	09-10-2003
		EP 1499311 A1	26-01-2005
		WO 03082272 A1	09-10-2003
		US 2004087626 A1	06-05-2004
		US 2004122237 A1	24-06-2004
WO 0005223 A	03-02-2000	AU 5052199 A	14-02-2000
		EP 1133484 A2	19-09-2001
		WO 0005223 A2	03-02-2000
		JP 2002521375 T	16-07-2002
GB 1171904 A	26-11-1969	NONE	
DE 2133649 A1	13-01-1972	FR 2097405 A5	03-03-1972
		FR 2140862 A6	19-01-1973
		BE 769490 A1	16-11-1971
		GB 1345552 A	30-01-1974
		IT 1005045 B	20-08-1976
		LU 63457 A1	12-11-1971
		NL 7109150 A	10-01-1972
EP 0419210 A	27-03-1991	JP 1876018 C	07-10-1994
		JP 3109378 A	09-05-1991
		JP 6000759 B	05-01-1994
		AT 113586 T	15-11-1994
		CA 2025849 A1	23-03-1991
		DE 69013836 D1	08-12-1994
		DE 69013836 T2	23-03-1995
		DK 419210 T3	09-01-1995
		EP 0419210 A1	27-03-1991
		ES 2062395 T3	16-12-1994
		IE 903408 A1	10-04-1991
		PT 95371 A	22-05-1991
		US 5141950 A	25-08-1992
US 2002016460 A1	07-02-2002	US 2003166929 A1	04-09-2003
		AT 277044 T	15-10-2004
		CA 2384378 A1	12-04-2001
		DE 60014130 D1	28-10-2004
		EP 1222187 A2	17-07-2002
		ES 2225231 T3	16-03-2005
		JP 2003527328 T	16-09-2003
		MX PA02003364 A	23-08-2002
		WO 0125238 A2	12-04-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 A
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	C 0 7 D 513/04	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
	A 6 1 P 7/02	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ティモシー・エフ・ハーピン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、ジェファーソン・ロード 2 2 6 番

(72)発明者 ジョージ・シー・モートン

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、ロス・レイン 3 1 3 番

(72)発明者 ロバート・ピー・レーフス

アメリカ合衆国 1 9 4 5 4 ペンシルベニア州ノース・ウェールズ、リージェンシー・ドライブ 3 1 8 番

(72)発明者 アール・マイケル・ローレンス

アメリカ合衆国 1 9 0 6 7 ペンシルベニア州ヤードリー、ウエスト・クラウン・テラス 4 8 番

(72)発明者 マイケル・エイ・ポス

アメリカ合衆国 0 8 6 4 8 ニュージャージー州ローレンスビル、バレリー・レイン 1 5 番

(72)発明者 ジャック・イグレク・ロベルジュ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、サザン・ウェイ 5 7 番

(72)発明者 ティミュール・ギュンゴル

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、チコリー・レイン 3 3 番

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC16 CC18 EE02 FF01 GG04 HH04

4C063 AA01 AA03 BB09 CC26 CC62 CC92 DD12 EE01

4C065 AA04 BB04 BB05 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 JJ01 JJ07

KK01 LL01 LL07 PP03 PP12 QQ01

4C072	AA01	AA07	BB02	BB06	CC01	CC12	CC16	EE13	FF15	GG08
	HH07									
4C086	AA01	AA02	AA03	BC39	BC70	BC84	CB27	CC05	GA16	MA01
	MA04	MA22	MA23	MA35	MA37	MA41	MA52	MA55	MA66	NA14
	ZA36	ZA45	ZA54	ZC42						